

38
28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

REDUCCION DE ENONAS

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

CARLOS FEDERICO ROMAN GOMEZ



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

C O N T E N I D O

P á g i n a

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	
2.1. El concepto de oxidación-reducción en química orgánica.	3
2.2. Reducción de compuestos carbonílicos α, β - insaturados (enonas).	6
2.2.1. Reducción catalítica	6
2.2.2. Reducción con hidruros metálicos.	8
2.2.3 Reducción con metales en disolución.	12
2.2.4. Reducción de Wolff-Kishner	18
2.2.5. Otros métodos	20
2.3 Reducción de enonas esteroideas	23
2.4. Hidrogenación por transferencia catalítica	29
2.5 Reducción empleando el sistema NaH_2PO_2 - Pd/C	33

III.	RESULTADOS	
3.1.	Esteroides utilizados.	35
3.2.	Caracterización de los productos obtenidos	36
IV.	PARTE EXPERIMENTAL	54
V.	CONCLUSIONES	59
VI.	PERSPECTIVAS.	59
	BIBLIOGRAFIA.	60
	ESPECTROS.	66

I. INTRODUCCION.

En la literatura de la Química Orgánica se encuentran reportados diversos métodos de aplicación general para efectuar transformaciones químicas específicas. Muchos de ellos han sido lo suficientemente estudiados como para poder hacer predicciones relativamente confiables acerca de la composición y estructura de los productos de reacción. De éste modo, se tienen reacciones tan conocidas como la síntesis de Grignard, la síntesis de Williamson, la acilación de Friedel y Crafts, etc. Sin embargo, para poder hacer generalizaciones acerca de un método en particular, éste tiene que probarse en una gran cantidad de sistemas químicos de modo que se disponga de un buen número de resultados que permitan conocer las ventajas y limitaciones del mismo.

Por lo que respecta a la reducción de moléculas orgánicas, se han desarrollado muchos procedimientos que utilizan una amplia variedad de reactivos altamente regio y estereoselectivos. Así, puede hablarse de reducciones por hidrogenación catalítica, con hidruros metálicos, con derivados de la hidracina, etc. La investigación en esta área de la química orgánica sin embargo, está lejos de agotarse y cada día se descubren nuevos métodos de reducción que pueden llegar a desplazar a los que se encuentran actualmente en uso.

En el presente trabajo se ha explorado un sistema novedoso para la transformación de compuestos carbonílicos α, β - insaturados de tipo esteroidal a los correspondientes productos saturados. Dicho sistema utiliza hipofosfito de sodio en agua para generar hidrógeno el cual es transferido *in situ* hacia el sustrato mediante el empleo de Pd/C como catalizador. Este tipo de reacción en la cual se utiliza un catalizador metálico y una molécula orgánica ó inorgánica como donadora de hidrógeno se conoce como " hidrogenación por transferencia catalítica ". El método ha sido poco estudiado y existe escasa información acerca de su aplicación en esteroides, razón por la cual se ha decidido trabajar con éste tipo de compuestos.

II. ANTECEDENTES.

2.1. El concepto de oxidación-reducción en química orgánica.

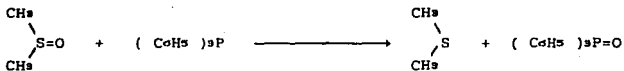
De acuerdo a la definición clásica del término, una oxidación es cualquier proceso en el cual hay un aumento en el número de oxidación, mientras que una reducción es aquel en que el número de oxidación disminuye. Asimismo, se han definido las reacciones de oxidación como aquellas en las que hay pérdida de electrones y las de reducción como aquellas en donde hay ganancia.

Los términos pérdida de electrones y ganancia de electrones merecen un análisis más detallado. En algunas reacciones, como por ejemplo la reacción del sodio con el cloro para formar cloruro de sodio su significado no ofrece dudas; es evidente que uno de los elementos (en este caso el sodio), pierde electrones y es oxidado, mientras que el otro elemento (el cloro en este caso), gana electrones y se reduce. Pero, por otra parte, cuando el hidrógeno reacciona con el cloro para formar cloruro de hidrógeno, no se produce pérdida y ganancia de electrones en el mismo sentido, ya que el enlace de la molécula que resulta es covalente. La situación se hace más compleja aún en reacciones tales como aquella en que el permanganato es convertido en ión manganeso (II) por la acción del hierro (II) en disolución ácida, puesto que aunque se ha de admitir que el permanganato se ha reducido, no se puede establecer con claridad inmediata la forma en que los electrones son aceptados.⁴

En química orgánica, el problema se complica aún más, pues aunque existen casos como la reducción de Birch, donde la transferencia de electrones se da de manera directa, en la mayoría de las reacciones esto no sucede. Por lo que respecta al número de oxidación, los intentos de aplicar el concepto a moléculas orgánicas llevan muchas veces a tener valores fraccionarios ó absurdos. Así, el carbono en el propano tiene un número de oxidación de - 2.67 y en el butano de - 2.5.

Lo que se ha hecho para evitar esta situación, es ordenar los grupos funcionales en forma ascendente de acuerdo a su número de oxidación y definir a la misma como la conversión de un grupo funcional en una molécula de una categoría a otra superior; la reducción consistiría obviamente, en el proceso inverso. Para grupos funcionales simples esta serie se muestra en la tabla I.

El término reducción frecuentemente se utiliza como sinónimo de hidrogenación en química orgánica. En la tabla I se puede observar que el paso de una categoría a otra inferior, involucra adición de hidrógeno a la molécula de una u otra manera; existen sin embargo, algunas pocas excepciones en donde uno y otro término no significan lo mismo. Por ejemplo, en la reducción de dimetilsulfóxido no participa el hidrógeno.



En lo sucesivo, emplearemos los términos reducción e hidrogenación indistintamente aunque debe tenerse presente como ya se expuso, que estos conceptos no son idénticos.

TABLA I. Categorías de grupos funcionales simples ordenados de acuerdo a su número de oxidación.

RH	—C—C—	—C=C—	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R—C—OH} \end{array}$	CO_2
	ROH	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R—C—R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R—C—NH}_2 \end{array}$	CCl_4
	RCI	$\begin{array}{c} \\ \text{—C—Cl} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{—C—Cl} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	
	RNH ₂	$\begin{array}{c} \text{—C—C—} \\ \quad \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \end{array}$	etc.	
	etc.	$\begin{array}{c} \quad \\ \text{—C—C—} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$		
		etc.		
Número de oxidación aproximado				
-4	-2	0	+ 2	+ 4

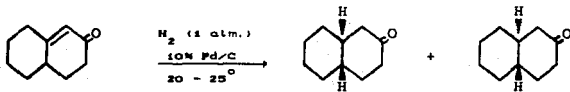
2.2.- Reducción de compuestos carbonílicos α,β - insaturados (enonas).

En el presente capítulo se mencionarán las técnicas y sistemas químicos más utilizados en la reducción de enonas. Cada uno de ellos presenta características propias, de modo que la selección de un método de reducción en particular dependerá del producto que se desee obtener, así como de las propiedades de las materias primas y la disponibilidad de equipo y reactivos.

2.2.1. Reducción catalítica.

La conjugación de una olefina con un grupo carbonilo puede incrementar notablemente la susceptibilidad del primer grupo a hidrogenarse. Debido a que las cetonas son generalmente inertes a la hidrogenación sobre paladio, se prefiere este catalizador para la reducción selectiva del doble enlace de cetonas α,β - insaturadas.

Tanto la facilidad como el curso estereoquímico de la hidrogenación se ven afectados por la naturaleza del solvente y por la presencia de ácido ó base en el medio de reacción. Por ejemplo, la reducción de la cetona insaturada [1] dio la composición de productos indicada a continuación.

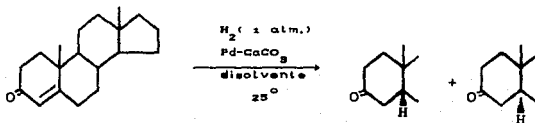


DisolventeComposición del producto

C ₂ H ₅ OH	53%	47%
C ₂ H ₅ OH, H ₂ O, HCl	93%	7%
C ₂ H ₅ OH, KOH	35-50%	65-50%

(Ref.3)

Los Δ^4 - 3 - ceto - esteroides dan casi exclusivamente el isómero 5 β en medio básico, pero producen diversas mezclas de los isómeros 5 α y 5 β en disolventes neutros.^{4,5} La adición de ácido mineral a estos últimos incrementa ligeramente la cantidad del isómero 5 β formado. El siguiente ejemplo ilustra la distribución isomérica de los productos al variar el disolvente de reacción:



(Ref.6)

DisolventeComposición del producto

CH ₃ CN	5%	95%
C ₆ H ₆	23%	77%
THF	39%	61%
(CH ₃) ₂ CHOH	50%	50%

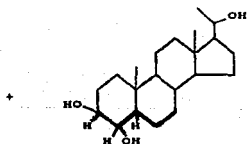
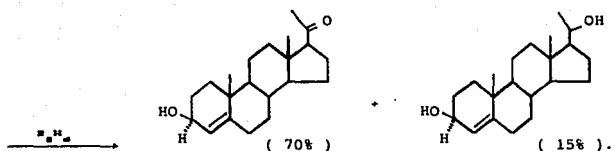
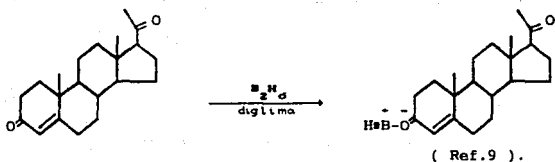
Aunque se han ofrecido algunas hipótesis⁷ para explicar la influencia del disolvente en la estereoquímica de los productos de reacción, aún es difícil realizar predicciones certeras al respecto.

2.2.2.- Reducción con hidruros metálicos.

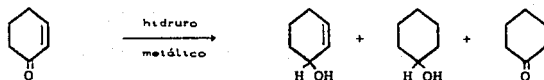
En la reducción de compuestos carbonílicos α,β - insaturados con hidruros metálicos pueden distinguirse dos casos importantes: a) la reducción del grupo carbonilo en preferencia al doble enlace conjugado y b) la hidrogenación de la doble ligadura carbono - carbono conjuntamente con la reducción del grupo carbonilo.

La primera de estas transformaciones, es decir la reducción selectiva del grupo carbonilo, se lleva a cabo con borano o bien con hidruro de litio y aluminio. El borohidruro de sodio es menos utilizado para este propósito.⁸

En la reducción de la dicetona, progesterona, el borano se adiciona electrofílicamente al oxígeno del carbonilo conjugado para formar el intermediario I el cual sufre una reducción posterior para dar los productos que se indican.



La preferencia del borano por atacar al oxígeno de la cetona insaturada se debe a que en este punto puede darse una mayor deslocalización de la carga positiva que la que puede lograrse en la cetona saturada, la cual además, presenta un mayor impedimento estérico.



Agente reductor

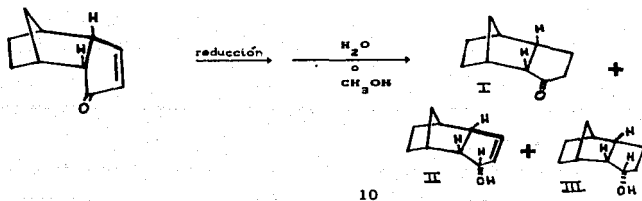
LiAlH_4 , $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, -10°
 LiAlH_4 , THF, 0°
 $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_2$, THF, 0°
 $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_2]_2$, THF, 0°
 NaBH_4 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
 AlH_3 , THF, 0°

Composición del producto

85%	—	15%
14%	—	2%
91%	—	—
—	89%	—
—	100%	—
84-90%	4-8%	6-9%

(Ref.12 b).

La efectividad del hidruro de diisobutilaluminio para la reducción selectiva del grupo carbonilo de cetonas α,β - insaturadas, se muestra en el siguiente ejemplo:



Composición del productoAgente reductor

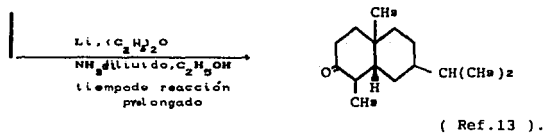
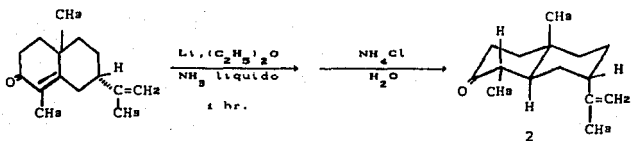
	<u>II</u>	<u>I</u>	<u>III</u>
AlH ₃ , THF, 0°	86%	10%	4%
[(CH ₃) ₂ CH CH ₂] ₂ AlH, C ₆ H ₆ , 5°	98%	—	1%

(Ref. 12 b, d)

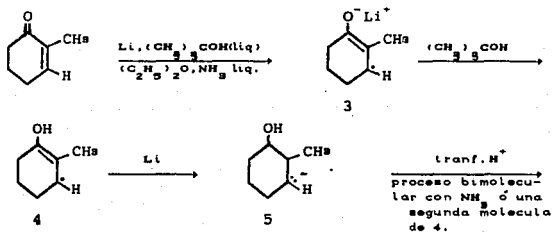
2.2.3.- Reducción con metales en disolución.

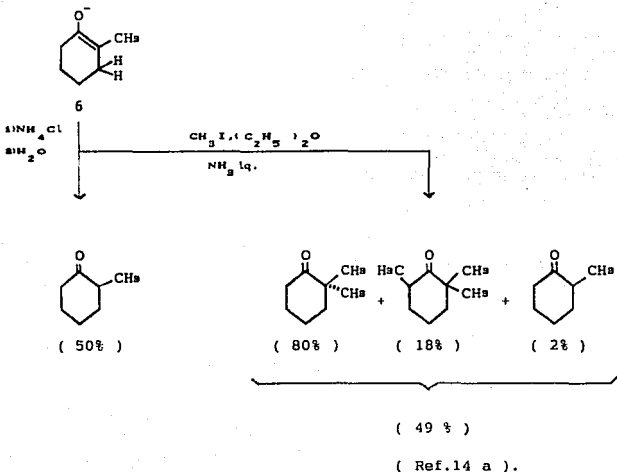
El sistema de reducción más empleado en esta categoría es el que utiliza un metal alcalino (generalmente litio ó sodio) disuelto en amoníaco líquido ó alguna amina de bajo peso molecular. En muchas ocasiones, es necesaria la presencia adicional de una fuente de protones (generalmente un alcohol) y un codisolvente apropiado.

Esta reducción metal-amoniaco se caracteriza por su capacidad de reducir selectivamente dobles enlaces conjugados para producir cetonas no conjugadas como [2]. Sin embargo, el uso de tiempos prolongados de reacción también puede llevar a la reducción de dobles enlaces carbono - carbono terminales no conjugados como lo muestra el siguiente ejemplo:



El mecanismo de reducción que se ha propuesto es el que se ilustra a continuación:





El primer paso es la formación del anión - radical [3], que abstrae un protón del amoniaco ó del alcohol para dar el intermediario [4], el cual adiciona un electrón para formar [5]. Un intercambio de protón genera, por último, el enolato [6]. Esta última especie puede protonarse, carbonatarse ó alquilarse como se muestra.^{14, 15} La importancia de adicionar una fuente de protones radica en el hecho de que el anión - radical [3] no puede continuar reduciéndose a menos que se haya protonado para formar el radical alílico [4]. Cuando no existe en el medio de reacción otro donador de protones aparte del amoniaco mismo, la cetona de partida puede funcionar como tal y generar un anión enolato, el cual es resistente a reducirse por

lo que regenera el material de partida o bien da lugar a reacciones de condensación con una segunda molécula de cetona. Asimismo, cuando el anión - radical [3] no tiene la posibilidad de protonarse, tiende a formar productos de dimerización.

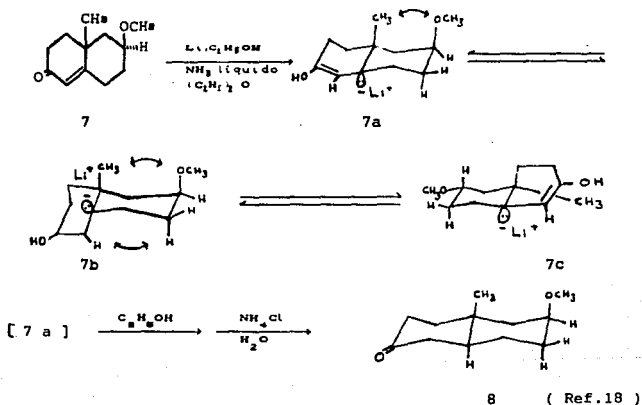
Es común en estas reducciones emplear un exceso de metal además del donador de protones, con el resultado de que el enolato inicialmente formado se protona para dar una cetona saturada en la mezcla de reacción. Esta cetona saturada se reduce posteriormente al alcohol correspondiente, motivo por el cual el producto de reacción crudo es oxidado frecuentemente con ácido crómico en acetona acuosa (oxidación de Jones) antes de efectuar la purificación, de modo que cualquier alcohol saturado que se forme se reoxida a la cetona saturada.^{14,16,17}

Las reducciones metálicas de cetonas α,β - insaturadas, usualmente producen una cetona saturada que tiene la configuración más estable en el átomo de carbono β . La configuración en el átomo de carbono α , que es controlada por la naturaleza de la protonación del enolato ó enol intermediario, generalmente es de menor importancia, ya que la estereoquímica en este centro está sujeta a cambios si el producto inicial se somete a enolización catalizada por base ó por ácido.

Las siguientes consideraciones sugieren que la estereoquímica del carbono β en estas reducciones está determinada por el anión alílico (o quizá por su precursor, el radical alílico) el cual adopta la conformación de menor energía antes de protonarse.

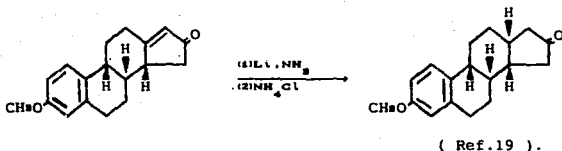
De las tres conformaciones probables de [7] para dar un anión alílico piramidal (que es la geometría sugerida para estos intermediarios), el conformero [7 c] tiene menos interacciones 1,3 - diaxiales que los otros conformeros, pero en esta geometría el orbital sp^2 del carbanión está aproximadamente en ángulo recto con respecto al orbital π del doble enlace, de modo que la

estabilización por sobreposición de orbitales está fuertemente impedida. De las dos conformaciones en donde la sobreposición es efectiva, el conformero [7 a] tiene menos interacciones 1,3 - diaxiales que el conformero [7 b]. Por ende, el conformero [7 a] sería el más estable y serviría como precursor del producto observado [8].



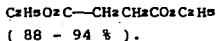
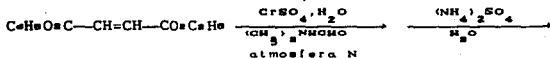
Se ha demostrado que la estereoquímica de la reducción de enonas puede modificarse cambiando el átomo metálico,^{17c} la polaridad del disolvente,^{1d,17c} Sin embargo, el resultado de modificar las condiciones de reacción es difícil de predecir.

La reducción selectiva de la doble ligadura de una enona en presencia de sistemas aromáticos, puede efectuarse con litio en amoniaco líquido en ausencia de una fuente de protones.



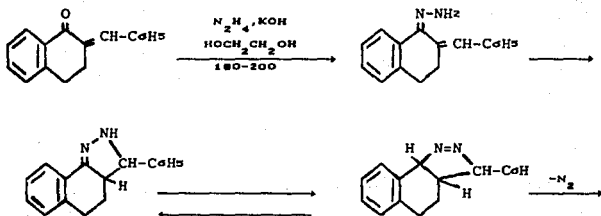
La reducción selectiva del grupo carbonilo bajo las condiciones de la reacción de Clemmensen (amalgama de cinc en ácido acuoso) se complica debido a reacciones de transposición y formación de olefinas.²

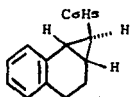
Los dobles enlaces carbono - carbono de algunos compuestos carbonílicos α, β - insaturados pueden reducirse con sales de cromo (II) en dimetilformamida acuosa.²⁰ Aunque la aplicabilidad de este procedimiento de reducción es bastante limitado, debe notarse que el poder reductor de las sales de cromo (II) hacia las cetonas insaturadas puede incrementarse significativamente mediante coordinación del ión metálico con amoníaco ó etilendiamina.^{20f}



2.2.4.- Reducción de Wolff - Kishner.

La reducción de aldehídos ó cetonas α,β - insaturadas por el método de Wolff - Kishner puede complicarse debido a la formación de pirazolinas y anillos de ciclopropano como lo muestra el siguiente ejemplo:

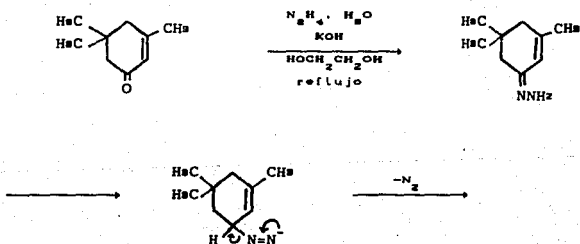


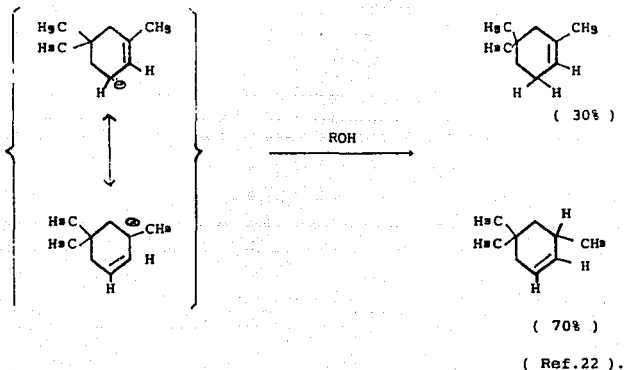


(50 %)

(Ref. 21)

Aún en aquellos casos en donde la reducción sigue el mecanismo usual, existe la posibilidad de que se forme una mezcla de olefinas isómeras.

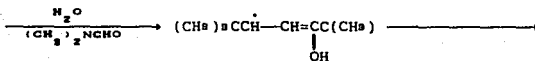
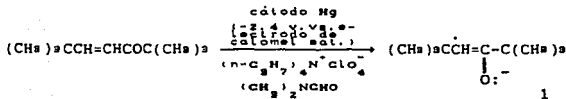




2.2.5.- Otros métodos.

a) Reducción electroquímica.

Las reducciones electroquímicas de cetonas α,β - insaturadas y compuestos relacionados en medio aprótico y en ausencia de cationes metálicos, puede llevar en algunos casos a la formación de anión - radicales relativamente estables como [1]. Estos intermediarios suelen dimerizar antes de difundirse de vuelta a la superficie del electrodo para seguir reduciéndose.



(58 - 60 % ; mezcla racémica)

(Ref. 23).

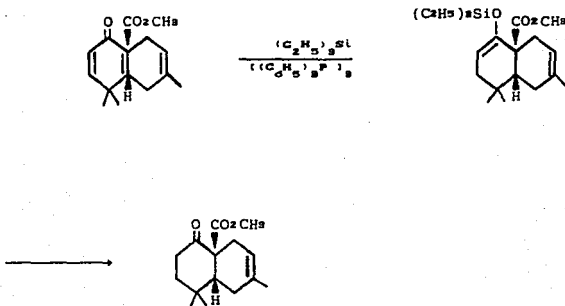
b) Reducción con titanio trivalente.

El cloruro de titanio ha probado ser eficaz en la reducción de compuestos carbonílicos α, β - insaturados a los correspondientes derivados saturados como lo muestra la siguiente reducción de 4 colestón - 3,6 - diona.²⁴



c) Reducción con trialquilsilanos

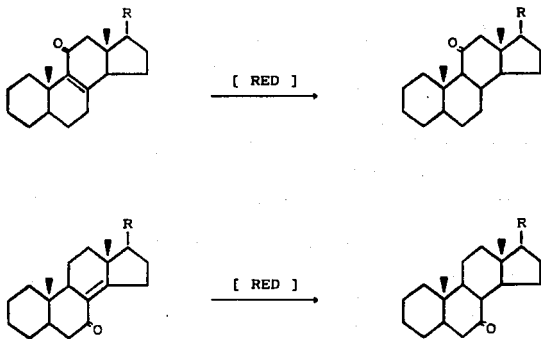
La reacción de aldehidos y cetonas α,β - insaturadas con trietilsilano en presencia de $[(C_2H_5)_3P]_3RhCl$ da el éter de silileno del correspondiente compuesto saturado, el cual genera el grupo carbonilo al ser hidrolizado.²⁵



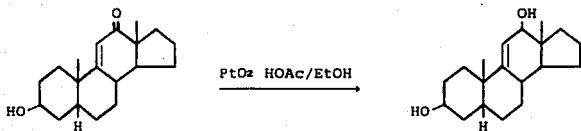
Finalmente, se tiene la reducción de enonas mediante hidrogenación por transferencia catalítica, la cual se discutirá a fondo en el apartado 2.4.

2.3. Reducción de enonas esteroideas.

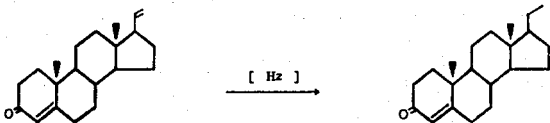
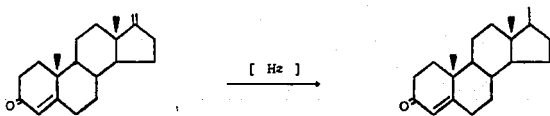
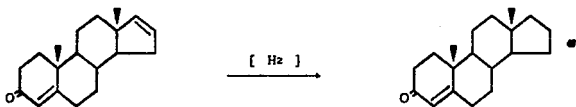
La facilidad con que es reducido el doble enlace de una enona depende de la posición del sistema conjugado en el anillo esteroideal. Por ejemplo, el doble enlace de una $\Delta^{8(9)}$ -11-cetona es fácilmente saturado, lo mismo que el de una Δ^{14} -7-cetona.⁷



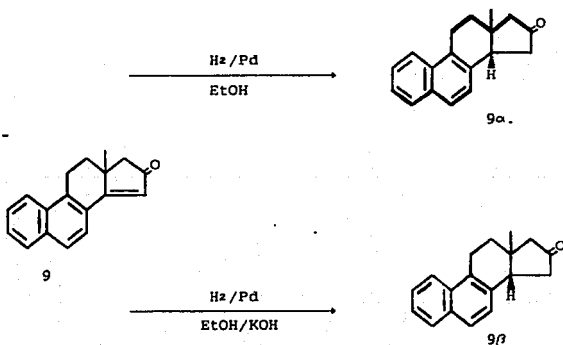
Sin embargo, en el caso de las Δ^{4} -12-cetonas la reducción del grupo carbonilo tiene lugar antes de la saturación del doble enlace^{2d}.



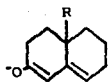
En medio neutro, las olefinas $\Delta^{4,5}$, $\Delta^{17(20)}$, y Δ^{20} son hidrogenadas sobre paladio en preferencia a los dobles enlaces de las Δ^4 -3 cetonas.²⁷



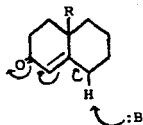
Por otro lado, los dobles enlaces de las $\Delta^4 - 3$ cetonas se reducen antes que los de las olefinas Δ^5, Δ^7 y $\Delta^{6(11), 20, 20, 30, 31, 32}$. Gran parte de las reducciones selectivas de dobles enlaces en cetonas α, β - insaturadas de tipo esteroidal, se han efectuado mediante hidrogenación catalizada por paladio, debido a que las cetonas son generalmente inertes a la reducción con este metal. La estereoquímica en estas hidrogenaciones depende, como ya se ha mencionado, de la acidez ó basicidad del medio de reacción. Por ejemplo, la reducción de (9) que es una molécula casi plana, da el producto 9α en medio neutro, puesto que la adsorción en el catalizador tiene lugar por el lado opuesto al grupo metilo angular. La obtención del isómero 9β es posible si se emplea medio básico.



Se ha sugerido^{23,24} que la tendencia de las enonas esteroideas (sobre todo los Δ^4 - 3 ceto esteroides) a producir el isómero β en medios básicos, se debe a que la hidrogenación se da por medio de un ión enolato (figura 10) el cual se adsorbe irreversiblemente en la superficie del catalizador (figura 11). La adición nucleofílica de un ión hidruro del catalizador al doble enlace entre los carbonos 5 y 6 produce el dianión adsorbido 12. La estereoquímica del producto se determina durante la protonación de esta especie en el seno de la solución, ya sea antes o al mismo tiempo en que ocurre la desorción. Por ejemplo, cuando $R = Me$ (figura 10 b), la molécula se adsorbe de manera trans sobre la superficie del catalizador. La conversión de esta molécula en el anión 12b y la posterior protonación de esta especie, genera el producto cis. Cuando $R = H$, puede presentarse casi con igual facilidad tanto la adsorción cis como la trans y consecuentemente se obtiene una mezcla de estereoisómeros. Estas ideas se ilustran en la siguiente página.

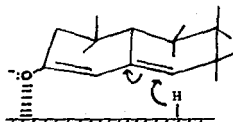


10 a, R=H
b, R=Me



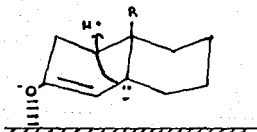
B = base.

→
adsorción
trans
(si R=Me).



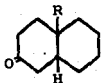
Adición de hidruro desde
la superficie del cata-
lizador.

11 a, R=H
b, R=Me



12 a, R=H
b, R=Me
Protonación cis.

→
H⁺ de la solución

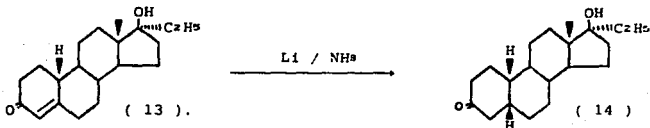


Producto cis

El grupo OH puede tener una profunda influencia en la dirección de la hidrogenación catalizada por paladio⁷. Así, la presencia de un grupo hidroxilo β en 11 lleva a la formación de una cantidad considerablemente mayor del isómero 5α en la hidrogenación de una Δ^4 -3-cetona, que la que se obtiene a partir de el compuesto 11 - desoxi.^{5,6} Un grupo α - hidroxílico en la posición 11 promueve la formación del isómero 5β .⁶ El grupo hidroxilo en 17 también exhibe un efecto similar como en el caso de la hidrogenación de testosterona y epitestosterona⁷.

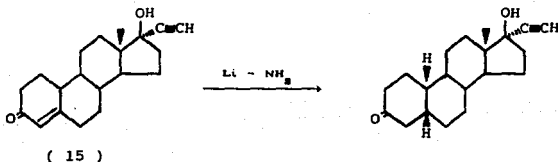
El empleo del sistema litio - amoniaco en la reducción de cetonas esteroidales genera uno ó dos nuevos centros asimétricos. Tales reducciones son altamente estereoselectivas y esta estereoselectividad constituye la gran utilidad de la reacción. Las enonas conjugadas encontradas en los esteroides comunes, forman los productos termodinámicamente más estables probablemente en forma exclusiva. Así, se favorecen las siguientes conformaciones: 5α , 8β , 9α y, en algunos casos, 14α .^{8,9,10}

Existen diversas aplicaciones de la reducción de enonas conjugadas con litio - amoniaco que son de interés particular desde el punto de vista estereoquímico. Al emplear este sistema en Δ^4 - 3 - onas, se obtienen 3 - onas saturadas con configuración 5α en buenos rendimientos⁷. Por ejemplo, la reducción de 17α - etil - 19 - nortestosterona (13) produce el compuesto 4 , 5α - dihidro (14) en 85% de rendimiento después de un tiempo de reacción de 12 minutos⁷.



Ya se ha mencionado que esta estereoselectividad es difícil de lograr empleando hidrogenación catalítica puesto que normalmente se producen mezclas que contienen 50% ó más del isómero 5β , dependiendo del compuesto en particular y el disolvente utilizado.

El sistema litio - amoniaco puede dar lugar a reacciones altamente regioselectivas como lo muestra la reducción de 17 - etinil - 19 - nortestosterona (15)⁴⁴.



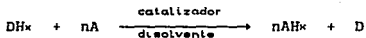
Aunque los grupos etinilo son reducibles con metal alcalino en amoniaco ; claramente la cetona insaturada se reduce más rápido que el grupo etinilo.

2.4. Hidrogenación por transferencia catalítica.⁴²

La reducción de enlaces múltiples empleando hidrógeno gaseoso y un catalizador metálico es una reacción conocida que ya se ha discutido en este trabajo. Mucho menos conocida es la posibilidad de efectuar reducciones con ayuda de una molécula orgánica ó inorgánica como donadora de hidrógeno, un proceso conocido como " *hidrogenación por transferencia catalítica* ".

Las aplicaciones de este tipo de reacción son muy amplias, habiéndose reportado la reducción de enlaces etilénicos⁴³ y acetilénicos⁴⁴, grupos nitro alifáticos y aromáticos⁴⁵, grupos azo, azoxi y azometano⁴⁶, así como nitrilos⁴⁷ y halogenuros⁴⁸ los cuales sufren hidrogenólisis.

El tipo de reacción que se discute puede generalizarse de la siguiente manera:



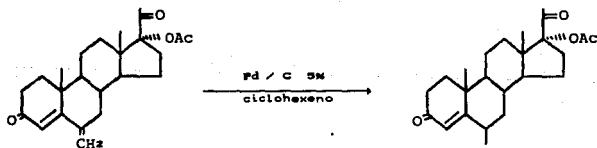
El compuesto donador DHx puede ser, en principio, cualquier compuesto cuyo potencial de oxidación sea lo suficientemente bajo como para que ocurra la transferencia en condiciones suaves.

Los donadores que más se han utilizado son los de tipo orgánico (ciclohexeno, ácido fórmico, tetralina, limoneno, alcoholes y aminas) aunque, como ya se mencionó en la introducción, existen también donadores inorgánicos como el hidroteluro de sodio y las sales del ácido hipofosforoso.

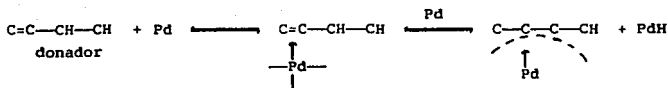
La mayoría de los trabajos reportados emplean paladio como catalizador, aunque también se ha hecho uso de níquel^{49,50} y complejos metálicos solubles^{49,51}.

La hidrogenación por transferencia catalítica presenta un alto grado de selectividad. Los grupos carbonilo generalmente no son atacados bajo las condiciones usuales al emplear Pd/C. Por lo tanto, las cetonas, ácidos, ésteres y amidas no sufren cambios. Los grupos aldehído se adsorben fuertemente en el catalizador, y por lo tanto interfieren con la reducción, aunque ellos mismos no son atacados⁵². Los grupos éter son, como cabría esperar, inertes. En los compuestos α, β - insaturados, sólo se presenta la reducción del doble enlace^{52,54}.

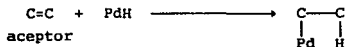
En el caso de los esteroides, se ha reportado la reducción selectiva de un doble enlace exocíclico en preferencia al endocíclico.⁵⁵



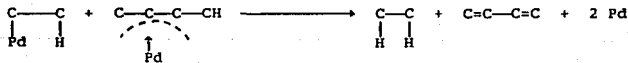
No existe un mecanismo plenamente comprobado que explique este tipo de reducción. Se sabe que no se trata de una simple variante de la hidrogenación catalítica puesto que el platino negro y el sistema rodio/carbono que son catalizadores bastante activos en la reducción de dobles enlaces, no logran efectuar tales transformaciones al emplear donadores activos. Se ha propuesto un mecanismo⁴² en el que el primer paso es la formación de un complejo π alílico con generación de hidruro de paladio.



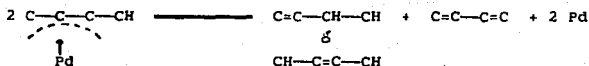
En un segundo paso el hidruro de paladio (aún considerado parte del catalizador) se adiciona al aceptor.



Este paso es seguido por una reacción bimolecular entre hidruro y el complejo π donador - paladio para dar el aceptor reducido y el donador deshidrogenado.



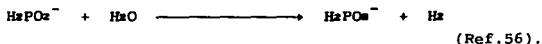
También es posible que el intermediario π alílico bismute dando el donador en su forma original (ó isomerizado) y el donador deshidrogenado.



Pueden resumirse las condiciones mecanísticas estableciendo que se ha hecho poco trabajo en esta area y que los resultados disponibles no son inconsistentes con los mecanismos propuestos para la hidrogenación catalítica común.

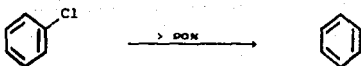
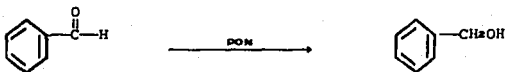
2.5. Reducción empleando el sistema $\text{NaH}_2\text{PO}_2 - \text{Pd/C}$.

Un caso particular de la hidrogenación por transferencia catalítica es la reducción con hipofosfito de sodio. Este reactivo es capaz de generar hidrógeno de acuerdo a la siguiente reacción:



A pesar de poseer esta característica, el hipofosfito de sodio ha encontrado poca aplicación en síntesis orgánica. Se ha utilizado para la reducción de nitrilos aromáticos en los aldehídos correspondientes⁵⁷, de grupos nitro aromáticos en aminas⁵⁸ ó hidroxilaminas⁵⁹, de alquinos en alquenos⁶⁰, de nitroolefinas en enaminas⁶¹, de alquenos en alcanos⁶², así como para la hidrogenólisis de éteres y carbonatos bencílicos⁶³. La mayoría de estas reacciones presentan un rendimiento superior al 80%, siendo muy sencilla la purificación de los productos obtenidos.

Uno de los pocos estudios sistemáticos⁵² que se han efectuado sobre este sistema reductor muestra que los grupos cloro y carbonilo aislados no reaccionan. Sin embargo, cuando estos forman parte de un sistema activado pueden reducirse con relativa facilidad.



Por otro lado⁵³, se ha reportado que el hipofosfito de sodio es capaz de reducir dobles enlaces carbono - carbono en presencia de grupos carbonílicos, obteniéndose los productos saturados en alto rendimiento.

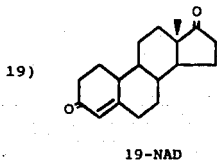
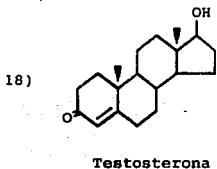
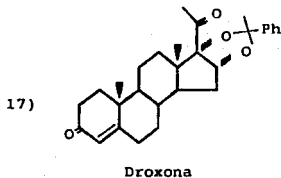
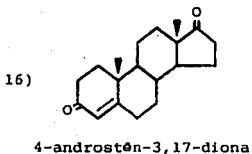
La reducción con hipofosfito de sodio puede ser una alternativa importante a la hidrogenación catalítica con bajas presiones, ya que a diferencia de la segunda, no requiere del empleo de equipo ó precauciones especiales.

El objetivo de este trabajo fue explorar la técnica anteriormente mencionada utilizando moléculas de tipo esteroidal como substratos, con el propósito de conocer su cuantitatividad y estereoselectividad.

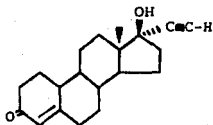
III. RESULTADOS.

3.1. Esteroides utilizados.

El sistema reductor $\text{NaH}_2\text{PO}_2 - \text{Pd/C}$ (5 %) fue empleado en la reducción selectiva de las siguientes enonas esteroidales:

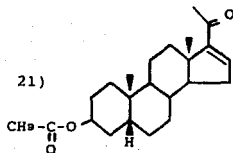


20)



N.E.T.

21)

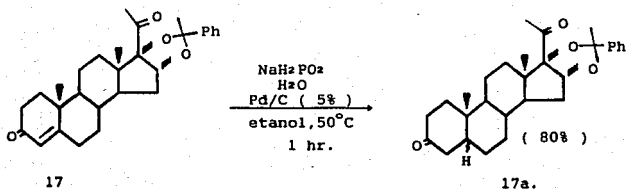
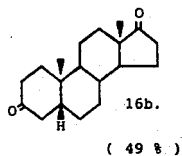
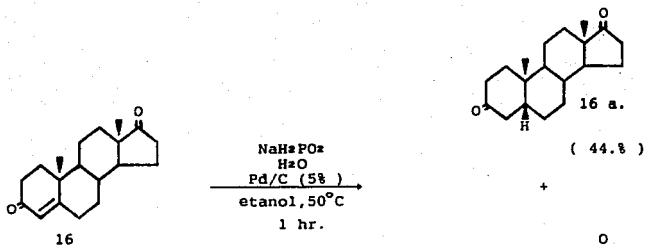


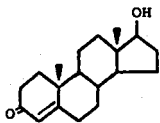
3β-acetato de la 5β-Δ¹⁰-
pregnen-3β-ol-20-ona.

3.2. Caracterización de los productos obtenidos.

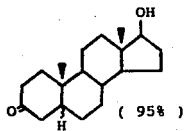
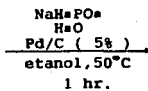
El esquema I muestra los productos obtenidos de cada reducción. Estos fueron caracterizados mediante punto de fusión, espectroscopía de I.R. y R.M.N. En el caso de la reducción de 4-androsten-3,17-diona y de N.E.T. se efectuaron separaciones por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) con el objeto de determinar el porcentaje de productos obtenido.

ESQUEMA I.Reducción de enonas esteroideas utilizando hipofosfito de sodio.

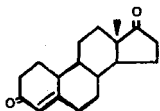




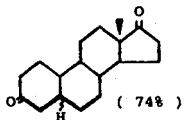
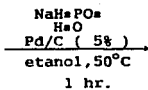
18



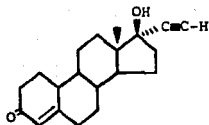
18a. (95%)



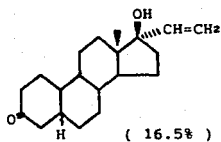
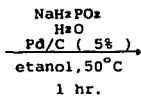
19



19 a. (74%)

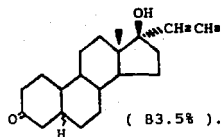


20

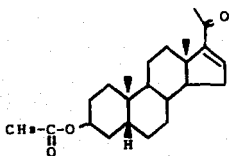


20 a.

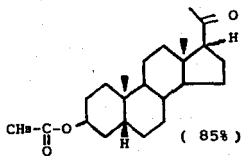
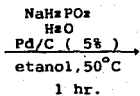
+



20 b.



21



21 a.

A continuación se analizarán las características físicas y espectroscópicas de materias primas y productos de cada una de las reducciones efectuadas.

a) Reducción de 4-androst α -3,17-diona.

La tabla I presenta los puntos de fusión y las características físicas y espectroscópicas de la 4-androst α -3,17-diona (16) y sus productos de reducción, 16a y 16b.

TABLA I

	16	16a + 16b
I.R. (ν , cm^{-1})	1740, 1670, 1625	1735, 1715
R.M.N. (δ , ppm.)	5.7(s.a., 1H), 1.2(s, 3H) 0.9(s, 3H)	1.05(s, 3H), 0.9(s, 3H)
P.f. ($^{\circ}\text{C}$)	171-173	90-92

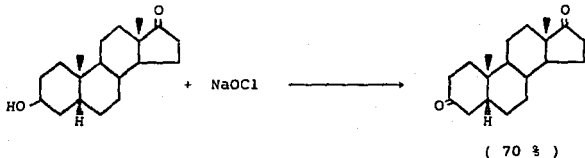
s = singulete ; s.a. = señal ancha.

Los espectros de infrarrojo (espectros 1 y 2) se muestran en el apéndice. En el I.R. de la materia prima se pueden observar dos bandas intensas de vibración C=O longitudinal en la región de carbonilos. La banda en $\nu = 1740 \text{ cm}^{-1}$ corresponde al grupo cetónico en posición 17, en tanto que el carbonilo de la posición 3 presenta su señal en $\nu = 1670 \text{ cm}^{-1}$ ya que la vibración longitudinal característica de esta función se desplaza a

longitudes de onda mayores en sistemas conjugados. Por otro lado, el doble enlace conjugado se observa como una banda de intensidad media en $\nu = 1620 \text{ cm}^{-1}$. El espectro de I.R. del producto presenta dos bandas de cetona ($\nu = 1715$ y 1735 cm^{-1}) muy cercanas entre sí; asimismo, puede notarse la ausencia de la señal en 1620 cm^{-1} . Se deduce que la banda del carbonilo en posición 3 se ha desplazado a menor longitud de onda (mayor número de onda) al desaparecer la conjugación.

En el espectro de R.M.N. de la materia prima (espectro 3) puede observarse una señal ancha en $\delta = 5.7$ ppm. correspondiente al protón vinílico. El singulete en $\delta = 1.2$ ppm. integra para tres protones y corresponde a los hidrógenos del metilo en posición 18. Los protones del metilo en posición 19 presentan un singulete en $\delta = 0.9$ ppm. El producto presenta un espectro de R.M.N. (espectro 4) en el cual ya no se observa la señal del protón vinílico, lo cual nos da la certeza de que el doble enlace conjugado ha sido reducido. Como era de esperar, siguen observándose los dos singuletes correspondientes a ambos grupos metilo presentes en la molécula

Con todo rigor, los espectros de I.R. y R.M.N. del producto, corresponden a la mezcla de isómeros cis y trans. Con el objeto de determinar el porcentaje obtenido de cada uno de ellos, se procedió a efectuar una separación mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Como referencia, se utilizó el isómero trans (monosterol) el cual pudo prepararse en forma pura a partir de la oxidación de isoandrosterona con hipoclorito de sodio. La reacción utilizada es la que se muestra a continuación:



El producto de oxidación fue caracterizado mediante espectroscopía de I.R. y R.M.N. (espectros 5 y 6).

El cromatograma del producto crudo muestra dos picos intensos con tiempos de retención de 7.34 y 7.81. El porcentaje de área de cada pico fue de 49% y 44% respectivamente. Al comparar con el cromatograma de la referencia (en el cual el monosterol presenta un tiempo de retención de 7.82), puede deducirse que el compuesto menos retenido corresponde al isómero cis (7.34), en tanto que el isómero trans eluye después (7.81)

b) Reducción de droxona.

En la tabla II se presentan los puntos de fusión y las características espectroscópicas de testosterona (17) y su producto reducido, 17a.

TABLA II

	17	17a
I.R. (ν , cm^{-1})	1710, 1670, 1620	1710,
R.M.N.. (δ , ppm.)	7.15-7.6 (s.c., 5H), 5.6 (s.a., 1H), 5.15 (s.a., 1H), 2.3 (s, 3H), 1.5 (s, 3H) 1.15 (s, 3H), 0.7 (s, 3H).	7.25-7.65 (s.c., 5H), 5.25 (s.a., 1H), 2.35 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).
P.f. ($^{\circ}\text{C}$)	151-154 $^{\circ}\text{C}$.	125-126 $^{\circ}\text{C}$

s.c. = señal compleja

El I.R. de droxona y su producto de reducción, se muestran en los espectros 7 y 8 del apéndice. En el espectro de la materia prima se pueden observar dos bandas intensas de vibración C=O longitudinal de carbonilo. La señal en $\nu = 1710 \text{ cm}^{-1}$ corresponde al grupo cetónico en posición 20, en tanto que el grupo carbonilo insaturado (posición 3) presenta su señal en 1670 cm^{-1} . La vibración C=C longitudinal del doble enlace conjugado se observa en $\nu = 1620 \text{ cm}^{-1}$.

El I.R. del producto sólo presenta una señal de carbonilo en $\nu = 1710 \text{ cm}^{-1}$, en tanto que la banda en $\nu = 1620 \text{ cm}^{-1}$ esta ausente. Esto indica nuevamente, que la conjugación ha desaparecido y que ambos carbonilos de cetona en el producto presentan frecuencias de absorción muy similares.

El espectro de R.M.N. (espectro 9) de droxona presenta señales de protones aromáticos en $\delta = 7.15-7.6$ ppm., correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático del cetol. El protón vinílico da una señal ancha en 5.6 ppm., en tanto que el protón base del cetol presenta otra señal ancha en 5.15 ppm. A campo alto pueden observarse cuatro singletes correspondientes a los protones de los cuatro grupos metilo en la molécula. El singlete en 2.3 ppm. corresponde a los hidrógenos del metilo de la cetona en posición 20. Los protones del metilo presente en el cetol dan el singlete en 1.5 ppm. El singlete en 1.15 ppm. corresponde a los protones del metilo en posición 19, en tanto que los hidrógenos del metilo en posición 18 dan el singlete en 0.7 ppm. La R.M.N. del producto (espectro 10) presenta básicamente las mismas señales que la droxona, excepto aquella en 5.6 ppm. que corresponde al protón vinílico. Es importante destacar que aún se tiene la señal del cetol en $\delta = 5.25$ ppm., lo cual indica que este no ha sufrido hidrogenólisis.

c) Reducción de testosterona.

La tabla III muestra los puntos de fusión y las características espectroscópicas de testosterona (18) y su producto de reducción, 18a.

TABLA III

	18	18a
I.R. (ν , cm^{-1})	3400, 1650, 1600	3470, 1700
R.M.N. (δ , ppm.)	5.55(s.a., 1H), 3.55.(s.c., 1H), 1.8(s, 1H), 1.2(s, 3H), 0.75(s, 3H)	3.55(s.c., 1H), 1.8(s, 1H), 1.2(s, 3H), 0.75(s, 3H).
P.f. ($^{\circ}\text{C}$)	140-142 $^{\circ}\text{C}$	119-121

En el espectro de I.R. de testosterona (espectro 11) puede observarse una banda ancha en 3400 cm^{-1} correspondiente a la vibración O-H longitudinal del oxhidrilo en posición 17. En 1650 cm^{-1} se tiene una señal intensa de vibración C=O longitudinal de cetona proveniente del carbonilo en posición 3. La doble ligadura conjugada presenta una banda de vibración longitudinal C=C en 1600 cm^{-1} . Puede notarse en el espectro de I.R. del producto (espectro 12) que la señal de la cetona se encuentra desplazada a menor longitud de onda ($\nu = 1700 \text{ cm}^{-1}$) que en la materia prima. La señal de la doble ligadura no aparece en el espectro, en tanto que la vibración O-H del oxhidrilo aún es observable.

La R.M.N. de testosterona (espectro 13) presenta una señal ancha en $\delta = 5.65$ ppm. correspondiente al protón vinílico. La señal en forma de triplete que se encuentra en 3.55ppm. pertenece al protón base del OH en posición 17. El protón del oxhidrilo se observa como un singulete en 1.8 ppm., en tanto que los hidrógenos del metilo en posición 18 presentan otro singulete en 1.2 ppm. El singulete que se observa en 0.75 ppm. corresponde a los protones del metilo en posición 19. En el espectro de 3a (espectro 14) se observan todas las señales que se tienen para testosterona, excepto la correspondiente al protón vinílico en $\delta = 5.65$ ppm.

Los datos espectroscópicos parecen indicar que se ha efectuado la reducción de la doble ligadura conjugada de manera selectiva.

d) Reducción de 19 - N.A.D.

La tabla IV muestra las propiedades espectroscópicas y los puntos de fusión de la materia prima y el producto.

TABLA IV

	19	19a.
I.R. (ν , cm^{-1})	1740,1670,1620	1735,1710
R.M.N. (δ , ppm)	5.85 (s.a.,1H) 0.95(s,3H)	0.90(s,3H)
P.f. ($^{\circ}\text{C}$)	166.5-168.5	65-67

En el espectro de infrarrojo de la materia prima (espectro 15) pueden observarse las señales de vibración C=O longitudinal de la cetona conjugada ($\nu = 1670 \text{ cm}^{-1}$) y de la cetona no conjugada ($\nu = 1740 \text{ cm}^{-1}$). La vibración longitudinal C=C del doble enlace conjugado se observa como una banda de intensidad mediana en 1620 cm^{-1} . El espectro de I.R. del producto (espectro 16) muestra el desplazamiento de la señal del carbonilo conjugado, que se observa ahora en 1710 cm^{-1} . La señal del otro carbonilo permanece prácticamente en la misma posición ($\nu = 1735 \text{ cm}^{-1}$) y la banda de la doble ligadura conjugada esta ausente.

El espectro de R.M.N. de 19-NAD (espectro 17), muestra dos señales importantes: una señal ancha en 5.85 ppm. correspondiente al protón vinílico y un singlete en 0.95 ppm. producido por los protones del metilo en posición 18. En el espectro del compuesto reducido (espectro 18) no se observa la señal ancha del protón vinílico.

Nuevamente, los datos espectroscópicos indican que se ha hidrogenado la doble ligadura en preferencia a los grupos carbonilo.

e) Reducción de noretindrona (N.E.T.)

En la tabla V se presentan los puntos de fusión y las propiedades espectroscópicas de N.E.T. y sus productos de reducción, 20 y 20b.

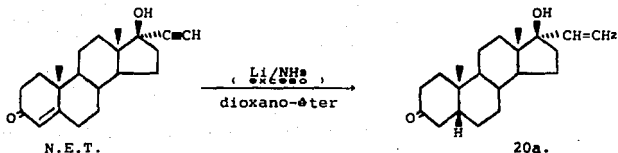
TABLA V

	20	20a + 20b
I.R. (ν , cm^{-1})	1650, 1610	1706
R.M.N. (δ , ppm.)	5.80(s, a, 1H), 2.55(s, 1H), 2.066(s, 3H), 0.88(s, 3H).	6.0-6.2(s.c.), 5.1-5.25(s.c.), 2.6(t), 0.85-1.1(s.c.).
P.f. ($^{\circ}\text{C}$)	140-142	119-121

El espectro de I.R. de N.E.T. (espectro 19) presenta una banda intensa en $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración C=O longitudinal del carbonilo en posición 3. Esta señal tiene un "hombro" en $\nu = 1610 \text{ cm}^{-1}$ proveniente de la vibración C=C longitudinal del doble enlace conjugado. En el espectro del producto (espectro 20) se tiene una señal intensa en $\nu = 1706 \text{ cm}^{-1}$ que corresponde nuevamente al grupo carbonilo. Sin embargo, esta banda ya no presenta el "hombro" en 1610 cm^{-1} .

En el espectro de R.M.N. de la noretindrona (espectro 21) se observa una señal ancha en $\delta = 5.85$ ppm. correspondiente al protón vinílico. El hidrógeno del hidroxilo en posición 17 presenta un singlete en $\delta = 2.06$ ppm. El singlete en $\delta = 2.55$ ppm. corresponde al protón del grupo acetilénico. Los tres hidrógenos del metilo en posición 18 presentan un singlete en $\delta = 0.88$ ppm. La R.M.N. del producto (espectro 22) presenta dos señales complejas; la primera de ellas se observa en $\delta = 6.0-6.2$ ppm y la segunda en $\delta = 5.1-5.25$ ppm. Ambas señales integran para menos de un protón, y dada la distorsión que presentan, es difícil calcular su constante de acoplamiento (J). Sin embargo, por su aspecto y por la región del espectro donde se encuentran ubicadas, se supuso que se trataba de señales de protones vinílicos. En $\delta = 2.6$ ppm. se observa un triplete probablemente producido por la interacción de protones de metilo con un grupo metileno. Asimismo, el espectro presenta cuatro singletes a campo alto posiblemente provenientes de protones de metilo sin hidrógenos vecinos. Se pensó que esta complejidad inesperada en el espectro del producto se debía a que se había obtenido una mezcla de compuestos: uno en el cual la triple ligadura se hubiera saturado totalmente y otro con saturación parcial de la misma para dar un grupo vinílico. Sin embargo, los análisis por cromatografía de capa fina empleando hexano-acetato de etilo y cloroformo metanol en diversas proporciones (95:5,90:10,80:20) sólo mostraban una mancha al revelar con U.V., yodo, vainillina-ácido sulfúrico y anisaldehído-ácido sulfúrico.

La presencia del compuesto insaturado pudo comprobarse al someter el producto de reducción a un análisis mediante HPLC empleando 20a como referencia . Este se obtuvo en forma pura a partir de la reducción de N.E.T. con un exceso de Li en amoníaco líquido (condiciones de Birch) de acuerdo a la siguiente reacción:



El espectro de R.M.N. de este producto (espectro 23) presenta tres grupos de señales a campo bajo correspondientes a los tres protones del alqueno. Las constantes de acoplamiento se muestran en el espectro y puede notarse que corresponden a un sistema AA'X de tipo vinílico. A campo alto se observa el singulete correspondiente a los protones del metilo en posición 18.

El cromatograma del producto (crudo) de reducción de N.E.T. con hipofosfito de sodio presenta cuatro picos con tiempos de retención: 10.67, 10.83, 11.31 y 11.59. Al efectuar una coinyección de 7a con este producto, crece el pico de 10.83, lo cual indica que se encuentra presente el compuesto insaturado. El pico en 10.67 se atribuye a la presencia del isómero cis. Los picos en 11.31 y 11.59 podrían corresponder a los isómeros cis y trans del compuesto saturado. Sumando los porcentajes de área para cada par de picos se obtienen las proporciones de productos que se indican en el esquema de la página 38.

Puede deducirse a partir de este experimento, que la reducción de una triple ligadura en posición 20 compete de manera efectiva con la hidrogenación del doble enlace conjugado en las Δ^4 -3-onas, al menos bajo las condiciones de reacción utilizadas. Un tiempo de reacción prolongado (24 hr.) no dió como resultado la formación exclusiva del producto saturado (20b), pues el espectro de R.M.N. que se obtuvo fue muy similar al de la mezcla de 20a + 20b.

f) Reducción del 3 β -acetato de la 5 β - Δ^{14} -pregnen-3 β -ol-20-ona.

La tabla VI muestra los puntos de fusión y las características espectroscópicas de la materia prima (21) y su producto de reducción (21a).

TABLA VI

	21	21a
I.R. (ν , cm^{-1})	1720,1645,1580	1730,1690
R.M.N. (δ , ppm.)	6.6 (s.a., 1H), 5.0 (s.a., 1H), 2.2(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.1(s, 3H), 0.9(s, 3H).	5.05 (s.a., 1H), 2.1(s, 3H), 2.0(s, 3H), 0.95(s, 3H), 0.6(s, 3H).
P.f. ($^{\circ}\text{C}$)	126-128	116-117

En el espectro de I.R. de la materia prima (espectro 25) pueden observarse dos bandas intensas de carbonilo en $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu = 1645 \text{ cm}^{-1}$ correspondientes a la vibración C=O longitudinal del grupo acetoxi (posición 3) y del grupo cetónico (posición 20) respectivamente. La vibración C=C longitudinal del doble enlace conjugado presenta una señal de intensidad mediana en $\nu = 1580 \text{ cm}^{-1}$. Se puede observar en el espectro del producto, (espectro 26) que la señal correspondiente a la vibración C=O longitudinal del grupo cetónico se encuentra desplazada hasta un valor de $\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$; por otro lado, la señal de la doble ligadura conjugada no esta presente.

La R.M.N. de la materia prima (espectro 27) presenta una señal ancha en $\delta = 6.6$. ppm. correspondiente al protón base del acetato en posición 3. El protón vinílico en C-16 da una señal ancha en $\delta = 5.0$ ppm. Los tres hidrógenos del grupo metilo del acetato presentan un singulete en 2.2. ppm. El singulete en 2.05 ppm. corresponde a los protones del metilo (C-21) de la cetona. Los protones del metilo en C-18 se observan como un singulete en $\delta = 1.1$ ppm., en tanto que los protones del metilo en posición 19 presentan un singulete en $\delta = 0.9$ ppm. En el espectro de R.M.N. del producto (espectro 28), se observan las mismas señales que en la materia prima, a excepción de aquella correspondiente al protón vinílico.

En este caso, se logró la reducción de la doble ligadura conjugada sin hidrolizar el acetato en posición 3. como lo indican los datos espectroscópicos obtenidos.

IV. PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 559-B de rejilla. Las determinaciones se efectuaron en pastilla de bromuro de potasio.

Los espectros de RMN de hidrógeno se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390 y en un Varian-Gemini 200 empleando CDCl_3 como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

La pureza de los productos así como el desarrollo de la reacción se determinó cualitativamente por cromatografía de capa fina empleando placas recubiertas de sílica gel 60 F - 254 . Los reveladores que se utilizaron fueron vapores de yodo, vainillina, anisaldehído y lámpara de luz ultravioleta.

La purificación de los productos se realizó mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice 60 (230 - 400 mallas) de la marca Merck.

Los análisis cromatográficos se efectuaron en un Variant 3300 empleando una columna capilar DB 1701 y un detector de ionización de flama. El gradiente de temperatura fue de 200 - 270°C y la velocidad del papel de 10°/ min.

Los esteroides utilizados como materias primas fueron proporcionados por Syntex, S.A., División Química.

1. Reducción de 4-androsterón-3,17-diona.

Se disolvió un gramo del esteroide en 10 ml. de etanol. A la solución resultante se adicionaron 0.2 g. de Pd/C al 5% y una solución de 0.5 g. de hipofosfito de sodio en agua. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante una hora bajo atmósfera de nitrógeno, filtrándose posteriormente con celita para eliminar el catalizador. Después de evaporar el disolvente empleando vacío, se obtuvo un sólido amarillo, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, disolviendo el producto en cloroformo y eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo 90/10. Una vez evaporado el disolvente se obtuvo un sólido blanco fino que fue recristalizado de acetona-hexano (0.8 g., 80% de rendimiento). El producto se observó como una mancha muy débil al revelar con luz UV en contraste con la materia prima que reveló con gran intensidad.

El producto puro se sometió a un análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución empleando monosterol como referencia y una mezcla eluyente de hexano/acetato de etilo 90/10.

2. Reducción de droxona.

Un gramo de droxona se disolvió en 10 ml. de etanol. Se adicionaron 0.2 g. de Pd/C al 5% y 0.5 g. de hipofosfito de sodio en 2 ml. de agua. La mezcla de reacción se agitó a 50°C. en atmósfera de nitrógeno durante 1.5 horas, al término de las cuales el catalizador se filtró utilizando una malla de celita. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido amarillo resultante se purificó en columna de gel de sílice empleando cloroformo como disolvente y una mezcla de hexano/acetato de etilo 90/10 como eluyente. El producto así purificado se recristalizó de acetona/hexano (0.8 g. 80 % de rendimiento). El producto reveló muy débilmente empleando luz ultravioleta comparado con la materia prima.

3. Reducción de testosterona.

Se disolvieron 0.5 g. del esteroide en 10 ml. de etanol. A esta solución se añadieron 0.1 g. de Pd/C al 5% y una solución de 0.3 g. de hipofosfito de sodio en 3 ml. de agua. La mezcla de reacción se agitó a 40-50°C. en atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos, tiempo en que desapareció la materia prima en T.L.C. El producto se purificó de la manera descrita anteriormente (0.48 g., 95.4% de rendimiento). Nuevamente se observó una diferencia apreciable en la intensidad con que revelaron las manchas de materia prima y producto empleando luz ultravioleta.

4. Reducción de 19-NAD

0.510 g. del producto se disolvieron en 4 ml. de THF (se empleó este disolvente, pues el esteroide mostró tener poca solubilidad en etanol). A la solución se agregaron 0.1 g. de Pd/C al 5% y 0.31 g. de hipofosfito de sodio en 3 ml. de agua. La mezcla se agitó a 40-50°C durante una hora bajo atmósfera de nitrógeno y el producto de reacción se aisló y purificó como se ha descrito para los esteroides anteriores (0.38 g., 74% de rendimiento). El comportamiento del esteroide reducido frente al revelado con luz ultravioleta es similar a los casos anteriores.

5. Reducción de N.E.T.

Se disolvieron 0.5 g. de N.E.T. en 5 ml. de etanol. A la solución se agregaron 0.2 g. de Pd/C al 5% y 0.52 g. de hipofosfito de sodio en 3 ml. de agua. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 50°C bajo atmósfera de nitrógeno y el producto se aisló y purificó de la misma manera que los esteroides anteriores (0.35 g. de producto obtenido). Al revelar una cromatoplaqueta del producto con vainillina, empleando cloroformo como disolvente y una mezcla de hexano/acetato de etilo 90/10 como eluyente se observó una sola mancha de color

amarillo ($R_f = 0.11$); el revelado con anisaldehído y luz ultravioleta también mostró la presencia de una sola mancha. El mismo resultado se obtuvo al cambiar la proporción de la mezcla eluyente a 95/5 y al emplear otros sistemas (cloroformo metanol 90/10 y hexano solo).

6. Reducción del 3 β -acetato de la 5 β - Δ^{14} -pregnen-3 β -ol-20-ona.

1g. del esteroide se disolvió en 10 ml. de etanol. A esta solución se añadieron 0.15 g. de Pd/C al 5% y 0.5 g. de hipofosfito de sodio en 3 ml. de agua. La mezcla se agitó durante 45 minutos y el producto se purificó de la manera usual (0.8 g., 80% de rendimiento).

7. Oxidación de isoandrosterona.

En un matraz de tres bocas equipado con agitación mecánica, embudo de adición, termómetro y refrigerante, se adicionó 1 g. de isoandrosterona, 7 ml. de acetona y 3 ml. de ácido acético glacial. Después de enfriar esta solución a una temperatura de 17°C, se añadieron 7 ml. de NaOCl gota a gota y se dejó en agitación a esa temperatura durante 1.5 horas. Al término de este tiempo se adicionó una solución de 0.4 g. de NaHSO₂ en 2 ml. de agua y posteriormente se procedió a evaporar toda la acetona en un rotavapor. La solución resultante se neutralizó con NaOH 5 N hasta un pH de 7. Terminada la neutralización, la solución se agitó a 55°C durante una hora y se filtró a esa temperatura. El sólido se lavó varias veces con agua destilada y posteriormente se secó en la estufa (0.60 g., 60% de rendimiento).

RMN-H¹ (CDCl₃, ppm) $\delta = 1.05$ (s, 3H), 0.9 (s, 3H).

I.R. (pastilla KBr, cm⁻¹) $\nu = 1735, 1715$.

P.f. 131-133°C.

8. Reducción de NET con litio en amoniaco líquido.

Una solución de 0.5 g. de NET en 8.33 ml. de dioxano éter (1:5) se añadió rápidamente a una solución bien agitada de 0.075 g. de litio en amoniaco líquido. Posteriormente se adicionó 1g. de cloruro de amonio y se dejó evaporar el amoniaco. El producto de reacción se aisló con acetato de etilo y se purificó en columna de alúmina con hexano/acetato de etilo 90/10. El esteroide reducido se recristalizó de acetona-hexano (0.32 g., 63% de rendimiento).

RMN- H^1 (CDCls, ppm) δ = 0.9 (s,3H), 5.1 (s.c.,2H), 6.05 (dd,1H)

IR. (pastilla KBr, cm^{-1}) ν = 3390,1685.

V. CONCLUSIONES.

La reducción de enonas empleando el sistema NaH_2PO_2 - Pd/C es una técnica sencilla desde el punto de vista experimental, ya que no requiere equipo sofisticado de laboratorio ni precauciones especiales. En el presente trabajo se exploró la hidrogenación selectiva de dobles enlaces conjugados con grupos carbonilo en los siguientes esteroides: 4-androsten-3,17-diona, droxona, testosterona, 19 - NAD, noretindrona y 3β - acetato de la 5β - Δ^{10} -pregnen - 3β - ol - 20 - ona. Bajo las condiciones de reacción empleadas, la reducción de enonas esteroidales produjo mezclas de isómeros cis y trans. Por otro lado, se observó que cuando se tiene la presencia de cetales aromáticos en el esteroide (el caso de droxona), estos no sufren hidrogenólisis. En las condiciones de reacción que se utilizaron, la técnica no resultó ser selectiva para la reducción de enonas en presencia de triples enlaces, ya que estos fueron reducidos junto con la doble ligadura conjugada como lo demostró la hidrogenación de noretindrona.

VI. PERSPECTIVAS.

Con el objeto de mejorar el rendimiento y la selectividad del método, es necesario explorar otras condiciones de reacción. Una variable importante es el pH del medio ya que, al menos en hidrogenación catalítica, este parece tener una influencia importante en la distribución isomérica de los productos. Asimismo, debe probarse la técnica utilizando otros disolventes y temperaturas. Por último, sería interesante reducir enonas esteroidales que posean grupos funcionales distintos a los de los compuestos utilizados en este trabajo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- March, J. Advanced Organic Chemistry. 2nd ed. Ed. McGraw-Hill. L.T.D. U.S.A. 1977.
- 2.- House, H.O. Modern Synthetic Reactions. 2nd ed. Ed. W.A. Benjamin. U.S.A., 1972.
- 3.- (a) R.L. Augustine, *J. Org. Chem.*, 23, 1853 (1958).
(b) R.L. Augustine y A.D. Broom, *ibid.*, 25, 802 (1960).
(c) S. Nishimura, M. Shimahara y M. Shiota, *ibid.*, 31, 2394 (1966).
(d) R.L. Augustine, D.C. Migliorini, R.E. Foscate, C.S. Sodano y M.J. Sisabarro, *ibid.*, 39, 1075 (1969).
- 4.- *Tetrahedron*, 6, 269 (1959).
- 5.- *Helv. Chim. Acta*, 35, 2406 (1952).
- 6.- M.G. Combe, H.B. Henbest y W.R. Jackson, *J. Chem. Soc. C.*, 2467 (1967).
- 7.- Fred, J., Edwards, J.A., Organic Reactions in Steroid Chemistry. Ed. Van Nostrand. Canada, 1972.
- 8.- (a) H.C. Brown, O.H. Wheeler y K. Ichikawa, *Tetrahedron*, 1, 214 (1957).
(b) H.C. Brown y K. Ichikawa, *ibid.*, 1, 221 (1957).
- 9.- M. Stefanovic y S. Lajsic, *Tetrahedron Letter*, No. 19, 1777 (1967).
- 10.- R.F. Nystrom y W.G. Brown. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3738 (1948).
- 11.- F.A. Hochstein y W.G. Brown. *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3484 (1948).

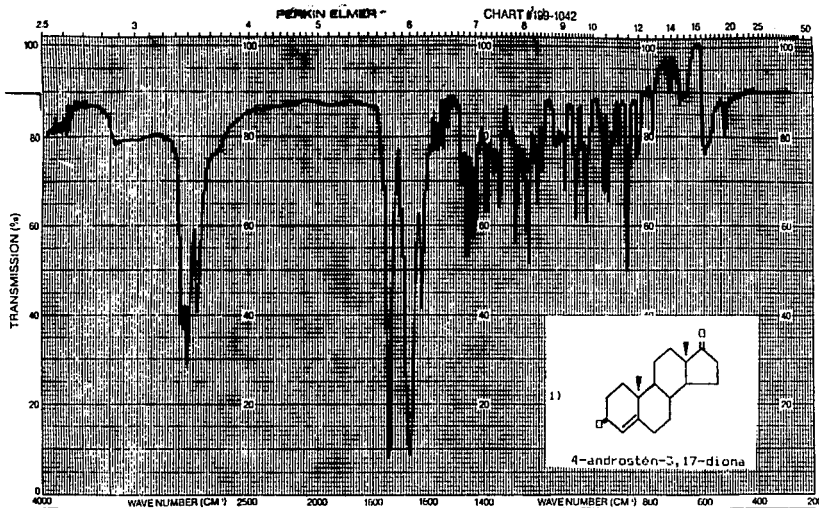
- 12.- (a) M.J.Jorgen, *Tetrahedron Letters*, No.13, 559 (1962).
(b) H.C.Brown y H.M.Hess, *J.Org.Chem.*, 34, 2206 (1969).
(c) W.L.Dilling y R.A.Plepys, *ibid.*, 35, 2971 (1970).
(d) K.E.Wilson, R.T. Seidner y S.Masamune, *Chem.Commun.*, No.4 , 213 (1970).
- 13.- T.G.Halsall, D.W. Theobald y K.B.Walshaw, *J.Chem.Soc.*, 1029 (1964).
- 14.- (a) H.A.Smith, B.J.L. Huff, W.J.Powers y D.Caine, *J.Org.Chem.*, 32, 2851 (1967).
(b) L.E.Hightower, L.R.Glasgow, K.M.Stone, D.A.Albertson, y H.A.Smith, *ibid.*, 35, 1881 (1970).
(c) M.J.Weiss y col., *Tetrahedron*, 20, 357 (1964).
- 15.- G.Stork, P.Rosen, N.Goldman, R.V.Coombs y J.Tsuji, *J.Am.Chem.Soc.*, 87, 275 (1965).
- 16.- H.O.House, R.W.Giese, K.Kronberger, J.P.Kaplan y J.F.Simeone, *J.Am.Chem.Soc.*, 92, 2800 (1970).
- 17.- (a) M.J.T.Robinson, *Tetrahedron*, 21, 2475 (1965).
(b) S.K.Malhorta, D.F.Monkley y F.Johnson, *Tetrahedron Letters*, No.12, 1089 (1967).
(c) S.D.Darling, O.N.Devgon y R.E.Cosgrove, *J.Am.Chem.Soc.*, 92, 696 (1970).
- 18.- G.Stork, P.Rosen, N.Goldman, R.V.Coombs y J.Tsuji, *J.Am.Chem.Soc.*, 87, 275 (1965).
- 19.- W.Carruthers. *Some Modern Methods in Organic Synthesis*. 3rd ed. Ed.Cambridge University Press, Cambridge, Great Britain , 1986.

- 20.- (a) A.Zurquiyah y C.E.Castro, *Organic Syn.*, 49, 98 (1969).
 (b) C.E.Castro, R.D.Stephens y S.Moje, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 4964 (1966).
 (c) J.R.Hanson y E.Premuzic, *J. Chem. Soc.*, C, 1201 (1969).
 (d) A.W.Ingersoll, *Org. Syn.*, Coll.Vol.1, 311 (1944).
 (e) S.Ono y T.Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 26, 11 (1953).
 (f) K.D.Koppie, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 1856 (1962).
- 21.- H.G.Heller y R.A.N.Morris, *J. Chem. Soc.*, C, 1004 (1966).
- 22.- R.A.Sneen y N.P.Matheny, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 5503 (1964).
- 23.- K.W.Bowers, R.W.Giese, J.Grimshaw, H.O.House, N.H.Colodny, K.Kronberger y D.K.Roe, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 2783 (1970).
- 24.- L.C.Blaszczak y J.E.McMurry, *J. Org. Chem.*, 39, 2, 258, (1974).
- 25.- R.A.W.Johnstone, *Tetrahedron*, 37, 3667 (1951).
- 26.- B.F.McKenzie, V.R.Mattox y E.C.Kendall, *J. Biol. Chem.*, 175, 249 (1948).
- 27.- E.B.Hershberg, E.P.Oliveto, C.Gerold y L.Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5073 (1951).
- 28.- P.E.Marey y P.Oxley, U.S.Patent '3, 125, 588 (1964).
- 29.- C.Djerassi, J.Romo y G.Rosenkranz, *J. Org. Chem.*, 16, 754, (1951).
- 30.- M.Velasco, J.Rivera, G.Rosenkranz, F.Sondheimer y C.Djerassi, *J. Org. Chem.*, 18, 92 (1953).
- 31.- J.Attenburrow, J.E.Connet, W.Graham, J.F.Oughton, A.C.Ritchie y P.A.Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, 1961, 4547.

- 32.- R.Yashin, G.Rosenkranz y C.Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4564 (1951).
- 33.- *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 145, Art.1, 19 (1967).
- 34.- *J. Org. Chem.* 34, 1075 (1969).
- 35.- J.M.Chemerda, E.M. Chamberlain, E.N.Wilson y M.Tishler, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4052 (1951).
- 36.- British Patent 738, 311 (1955); C.A. 50, 10812 (1956).
- 37.- M.G.Combe, H.B.Henbest y W.R.Jackson, *J. Chem. Soc. C.*, 1967, 2467.
- 38.- J.E.Starr. Steroid Reactions. C.Djerassi, ed., Holden-Day, Inc., San Francisco, 1963, p.299.
- 39.- H.Smith. Organic Reactions in Liquid Ammonia. Interscience Publishers, New York, 1963.
- 40.- D.H.R.Barton y C.H.Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1954, 3045.
- 41.- A.Bowers, H.J.Ringold y E.Denot, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 6115 (1958).
- 42.- G.Brieger y T.J.Nestrick, *Chem. Rev.*, 74, 5, 567 (1974).
- 43.- M.E.Volpin, V.P.Kukolev, V.O.Chernyshev e I.S.Kolomnikov, *Tetrahedron Lett.*, 4435 (1971).
- 44.- E.A.Braude, R.P.Linstead y P.W.D.Mitchell, *J. Chem. Soc.*, 3578 (1954).
- 45.- E.A.Braude, R.P.Linstead y K.R.H. Wooldrige, *J. Chem. Soc.*, 3586 (1954).

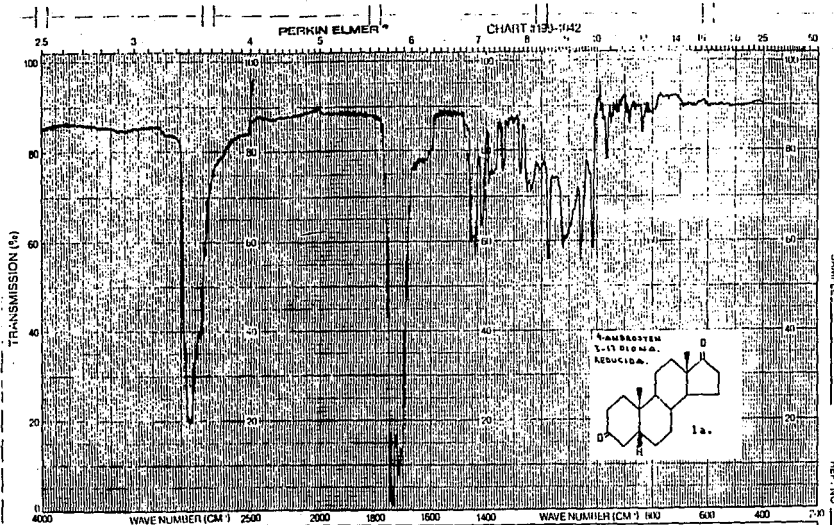
- 46.- E.A.Braude, R.P.Linstead, K.R.H.Wooldrige y P.W.D.Mitchell, *J.Chem.Soc.*, 3595 (1954).
- 47.- K.Kindler y K.Lührs, *Chem.Ber.*, 99, 227 (1966).
- 48.- K.Kindler y K.Lührs, *Justus Liebigs Ann.Chem.*, 685, 36 (1965).
- 49.- H.Atkins, L.M.Richards y J.W.Davis, *J.Amer.Chem.Soc.*, 63, 1320 (1941).
- 50.- B.B.Corson y V.N.Ipatieff, *ibid.*, 61, 1056 (1939).
- 51.- J.C.Bailar Jr. y H.Hatani, *J.Amer.Chem.Soc.*, 89, 1592 (1967).
- 52.- E.A.Braude, R.P.Linstead y K.R.H.Wooldrige, *J.Chem.Soc.*, 3586 (1954).
- 53.- M.Gulloti, R.Ugo y S.Colonna, *J.Chem.Soc.C*, 2652 (1971).
- 54.- Y.Sasson y J.Blum, *Tetrahedron Lett.*, 2167 (1971).
- 55.- R.P.Linstead y S.L.S.Thomas, *J.Chem.Soc.*, 1127 (1940).
- 56.- G.Brieger, T.J.Nestrick, *Chem.Rev.*, 74, 567 (1974).
- 57.- O.G.Backeberg, B.Stakun, *J.Chem.Soc. C*, 3961 (1962).
- 58.- I.D.Entwistle, A.E.Jackson, R.A.W.Johnstone, R.P.Telford, *J.Chem.Soc.Perkin I*, 443 (1977).
I.D.Entwistle, R.A.W.Johnstone, T.J.Povall, *J.Chem.Soc.Perkin I*, 1300 (1975).
- 59.- I.D.Entwistle, T.Gilkerson, R.A.W.Johnstone, R.P.Telford, *Tetrahedron*, 34, 213 (1978).

- 60.- R.A.W.Johnstone, A.H.Wilby, *Tetrahedron*, 37, 3667 (1981).
- 61.- D.Monti, P.Gramatica, P.Manitto, *Il Farmaco, Ed.Sci.*, 36, 412
(1981).
D.Monti, P.Gramatica, G.Speranza, P.Manitto, *Tetrahedron Lett.*
24, 417 (1983).
- 62.- S.K.Boyer, J.Bach, J.McKenna, E.Jagdman Jr, *J.Org.Chem.*, 50,
3408 (1985).
- 63.- R.Sala, G.Doria, C.Passarotti, *Tetrahedron Letters*, 25, 40,
4565 (1984).



ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP SCAN _____	SINGLE BEAM _____
EXPANSION _____		EXPANSION _____		MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____	
SUPPRESSION _____		%T _____		SLIT PROGRAM <u>A</u>	OPERATOR <u>Stenzel</u>	DATE <u>23-11-62</u>
SAMPLE <u>4-Androsten-3,17-dione</u>		REMARKS <u>gestalt</u>		SOLVENT <u>KCl</u>	CELL PATH _____	
ORIGIN <u>Kocher Chemie GmbH</u>				CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>none</u>	

ESPECTRO 1

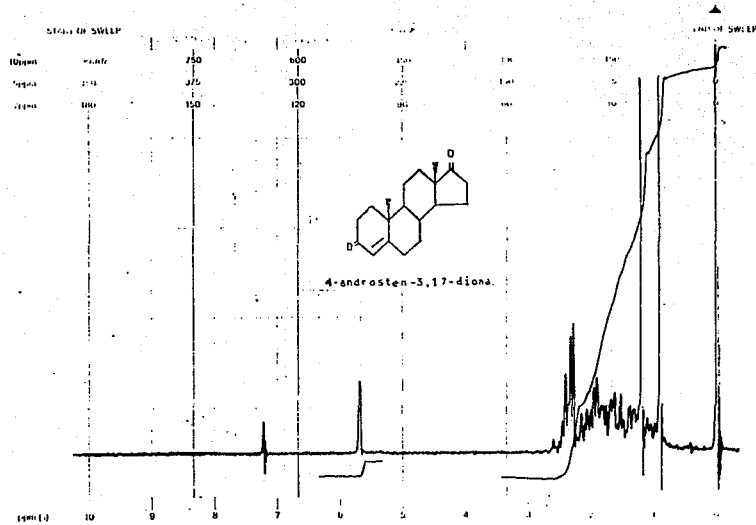


ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12.4</u>	REP SCAN <u>SINGLE BEAM</u>
EXPANSION _____	EXPANSION _____	%T	ABS	MULTIPLIER <u>4</u>	TML DRIVE <u>7-1-92</u>
SUPPRESSION _____	%T	ABS	SLIT PROGRAM <u>11</u>	OPERATOR <u>Fluck</u>	DATE _____
SAMPLE ORIGIN <u>Coastal F. Hawaii</u>	REMARKS <u>Partilla</u> <u>(9-ambrosen, 3-11 diene reducida)</u>	SOLVENT _____	CONCENTRATION _____	CELL PATH _____	REFERENCE <u>alt</u>

ESPECTRO 2

SAMPLE NO. 10113

varian instrument division



LOCK & SWEEP
LOCK TUNING
DECOUPLE IN
DECOUPLE SWEEP

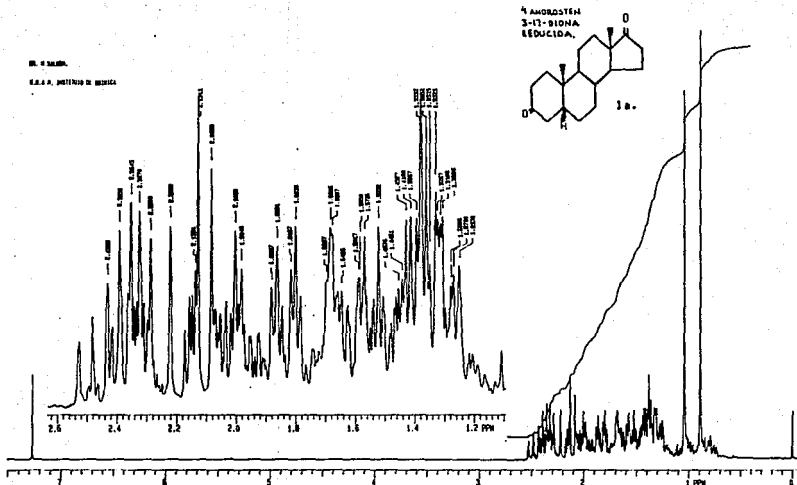
SPECTRUM AMPL 24 000
FREQ 60
SWEEP WIDTH 24
END OF SWEEP

Handwritten notes and a small chemical structure diagram.

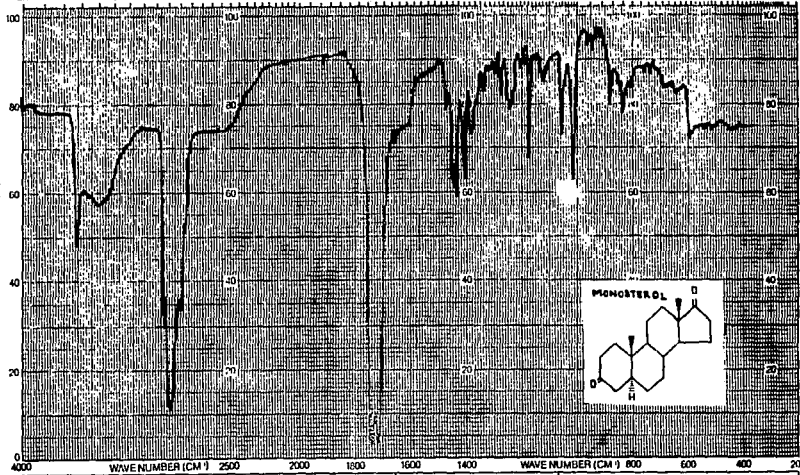
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

ESPECTRO 3

Dr. G. S. ...
C.I.C.A. INSTITUTO DE QUÍMICA



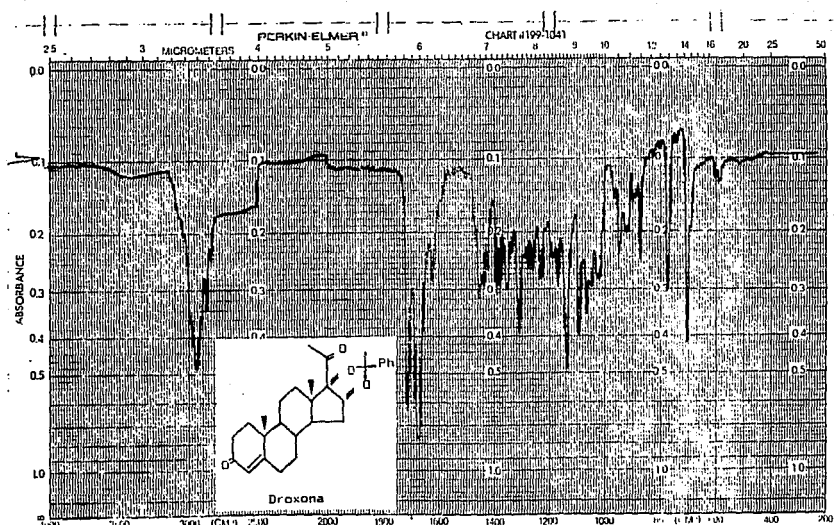
ESPECTRO 4



ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>1.2</u>		REP. SCAN <u> </u> SINGLE BEAM	
EXPANSION		EXPANSION		MULTIPLIER <u>1</u>		TIME DRIVE	
SUPPRESSION		% ABS		SLIT PROGRAM <u>-1</u>		OPERATOR <u>D. J. Smith</u> DATE <u>25-11-72</u>	
SAMPLE <u>Monosterol</u>		REMARKS <u>sample</u>		SOLVENT <u>CHCl₃</u>		CELL PATH <u> </u>	
ORIGIN <u>Reynolds & Co. Inc. F.</u>				CONCENTRATION		REFERENCE <u> </u>	

SAMPLE REF. NO. 1111

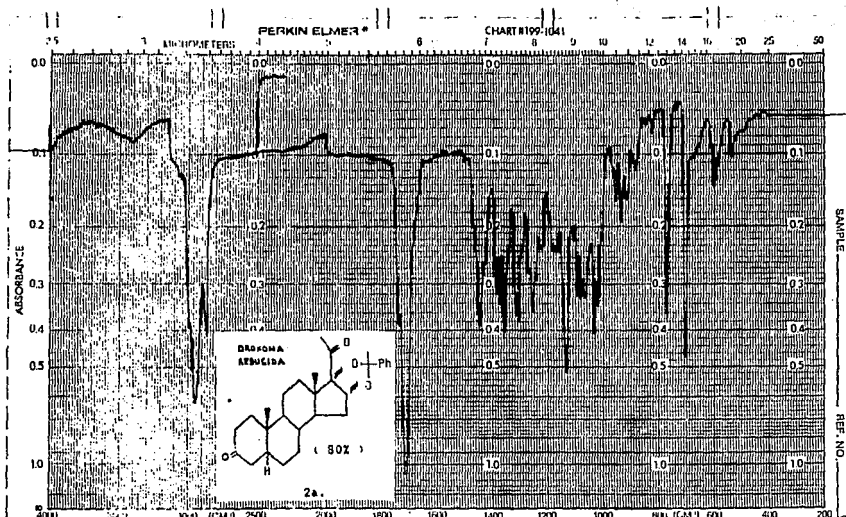
ESPECTRO 5



EXPANSION _____	ORDINATE EXPANSION _____ MULTIPLIER _____ SLIT PROGRAM _____	SCANTIME _____ MULTIPLIER _____ SLIT PROGRAM _____	DATE _____ TIME _____ OPERATOR _____
SAMPLE <u>Droxona</u>	REMARKS <u>pos. lit.</u>	SOLVENT <u>Me</u>	CELL PATH _____
ORIGIN <u>Dr. J. G. ...</u>	DATE <u>...</u>	CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>...</u>

ESPECTRO 7.

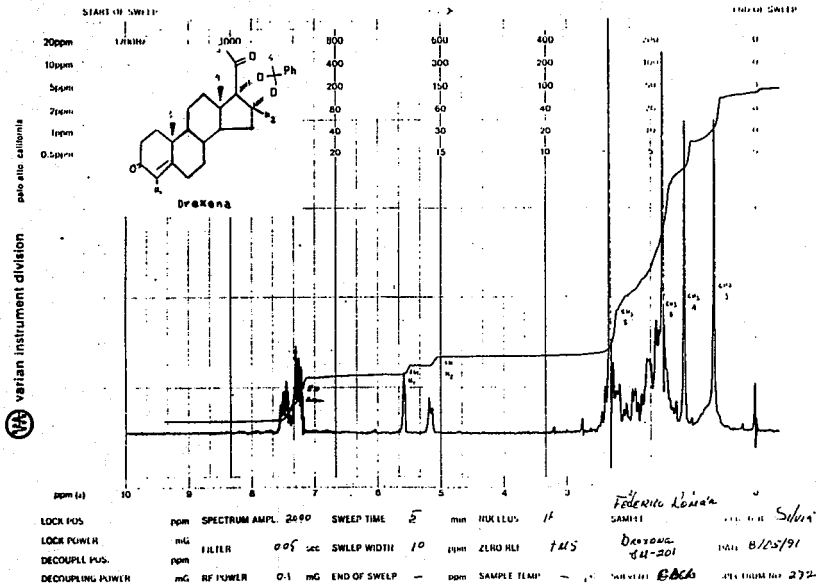
SAMPLE REF. NO.



EXPANCIÓN <i>Drosophila atungida</i>	ORDINATE	SCAN TIME <i>12</i>	REP SCAN _____
SAMPLE <i>C.1 B. 8</i>	PERCENTAGE WT. ABS.	MULTIPLIER <i>1</i>	TIME DRIVE _____
ORIGIN <i>Remo. de la Univ. de Cien. de Cuba</i>	REMARKS <i>purilla</i>	SPLIT PROGRAM <i>4</i>	OPERATOR <i>Hernandez</i> DATE <i>10.1.71</i>
		SOLVENT <i>KBr</i>	OP. L.PATH. _____
		CONCENTRATION _____	REFERENCE <i>ccc</i>

ESPECTRO 8

ESPECTRO 9

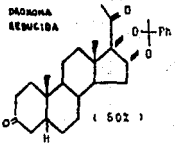


varian instrument division.

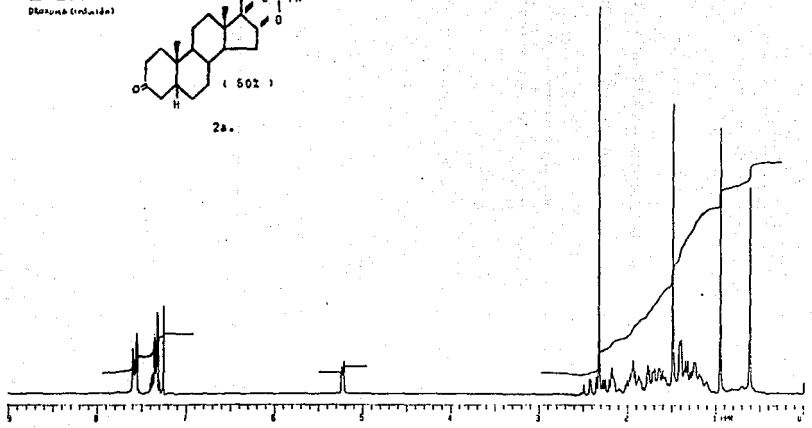


EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

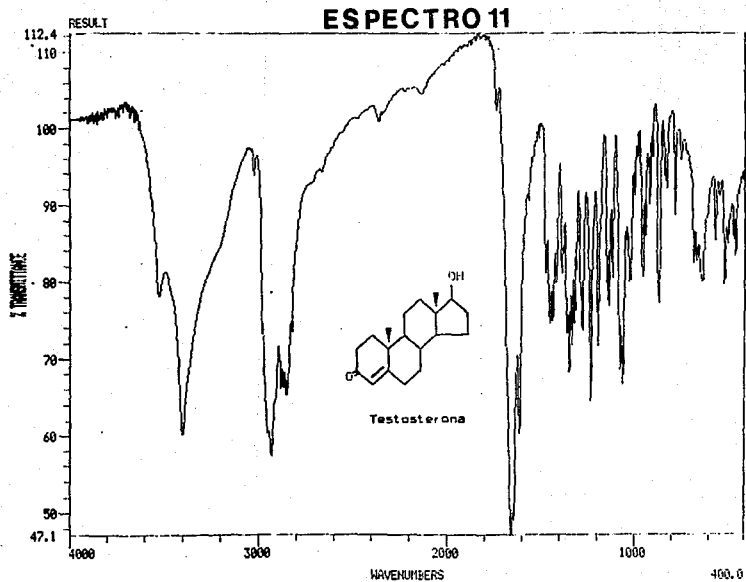
МОНА 34000
Добавка (соединение)



2a.



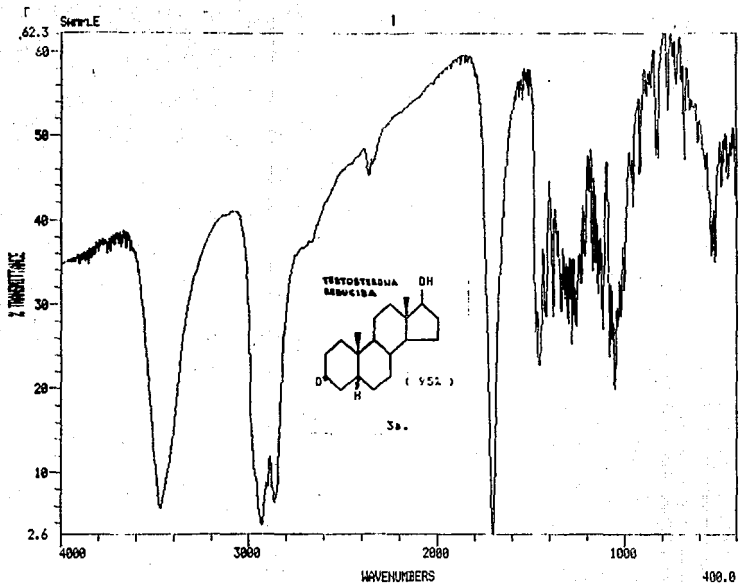
ESPECTRO 10



Jet Instrument
ation

JVB-P MUESTRA EN KBr

SCHWIS: 60 RES: 4.0 TIME: 06/09/ 12:00:24 FILE: STUPEST



plet Instrument
poration

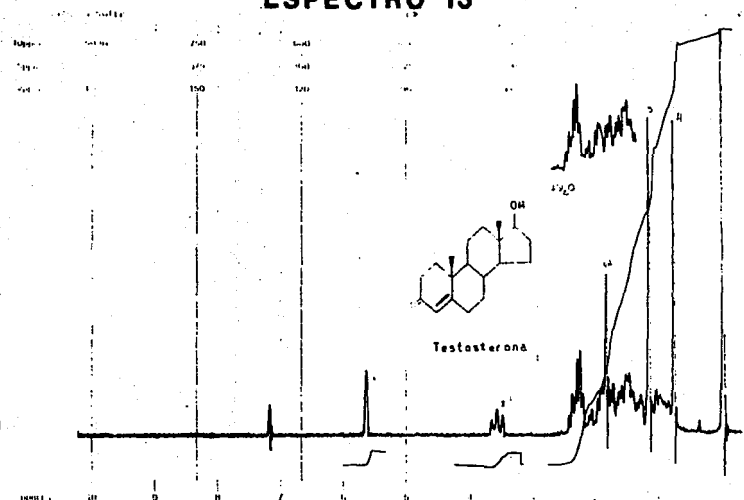
JVB-PU MUESTRA EN KBr

ESPECTRO 12

SCANS: 60 RES: 4.0 TIME: 06/09/ 12:10:30 FILE: JVB-PU

ESPECTRO 13

Varian Instrument Division



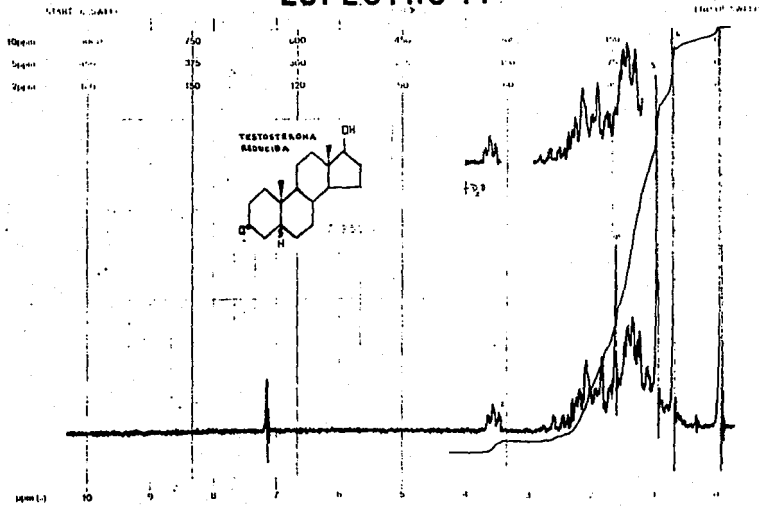
EM-120 90 MHz NMR SPECTROMETER

LINE 1 INT.	1000	DEFLECTION AMP	10000	SWEEP TIME	2	MODE	FM 120
LINE 1 GATE	100	FREQ	5.05	SWEEP WIDTH	10	TEMP	295
LINE 1 PHASE	0	DRIFT	0	LINE SWEEP	0		

Testosterone
 12-11-72
 C-13

ESPECTRO 14

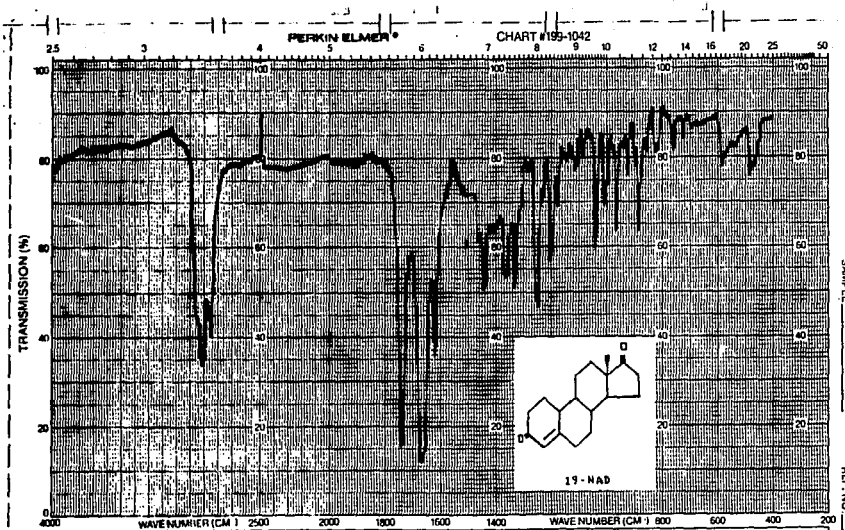

 varian instrument division
 Palo Alto California



LOCK ENG.	100%	SPECTRUM AMPL.	2.0	SWEEP TIME	1	NOISE FILTERS	0
LOCK POWER	100%	FILTER	0.5	SWEEP WIDTH	10	PROB.	101
DECORREL. ENL.	100%	HF EXTENSL.	0.5	RF BURST SWEEP	1	SCANNING RATE	1
DECORREL. TIME	100%						

SAMPLE: 100%
 CONCENTRATION: 100%
 SOLVENT: CDCl₃
 TEMPERATURE: 25°C
 PPM: 7.1, 3.5, 2.1, 1.5, 1.0, 0.5, 0.0

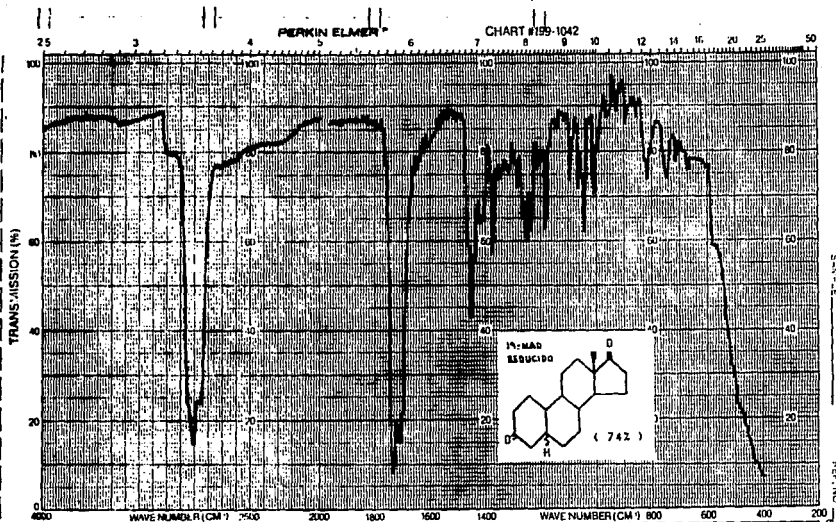
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



<p>ABSCISSA</p> <p>EXPANSION _____</p> <p>SUPPRESSION _____</p> <p>SAMPLE <u>19-NAD</u></p> <p>ORIGIN <u>Cuba</u></p>	<p>ORDINATE</p> <p>EXPANSION _____</p> <p>%T _____</p> <p>REMARKS <u>Partida</u></p>	<p>SCAN TIME <u>12</u></p> <p>MULTIPLIER _____</p> <p>SLIT PROGRAM <u>N</u></p> <p>SOLVENT _____</p> <p>CONCENTRATION _____</p>	<p>REP SCAN _____ SINGLE BEAM</p> <p>TIME DRIVE _____</p> <p>OPERATOR <u>Supra/Chilo</u> DATE <u>3/21-91</u></p> <p>CELL PATH _____</p> <p>DIFFERENCE <u>air</u></p>
---	--	---	--

ESPECTRO 15

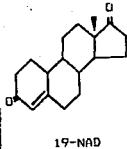
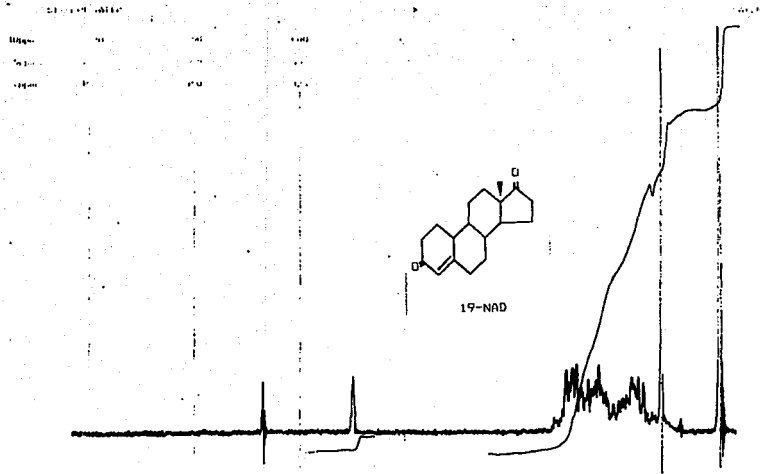
SAMPLE REF. NO. 2



ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP SCAN _____	SINGLE BEAM _____
EXPANSION _____	EXPANSION _____	%T	ABS	MULTIPLIER _____	TIME DIVIDE _____	DATE <u>3-XII-91</u>
SUPPRESSION _____	%T	ABS	SPLIT PROGRAM <u>N</u>	OPERATOR <u>Alba</u>	DATE _____	
SAMPLE <u>CFR-6</u>	REMARKS <u>patente</u>	SOLVENT <u>1</u>		CELL PATH _____		
ORIGIN <u>Chim. F. Lomdas</u>	CONCENTRATION _____		REFERENCE <u>11</u>			
19-MAD (red. 1.0g)						

ESPECTRO 16

varian instrument division

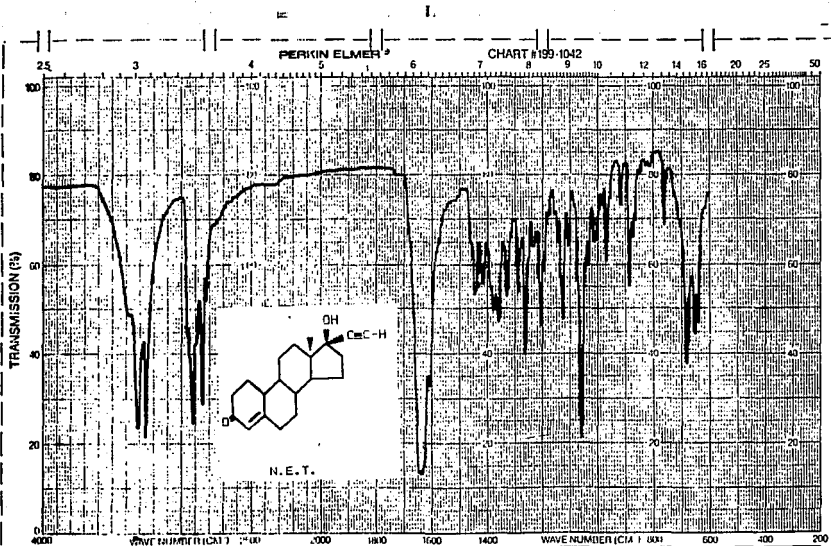


EV 350 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCKED
DECOUPLER
DESIPLER

19-NAD

ESPECTRO 17

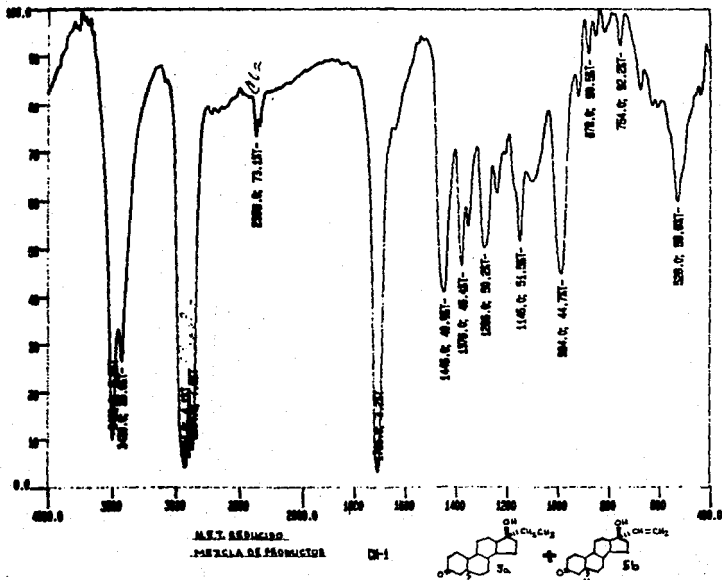


ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>		REP SCAN _____		SINGLE BEAM	
EXPANSION <u>C 20</u>		EXPANSION _____		MULTIPLIER <u>1</u>		TIME DRIVE _____			
SYMBOLS <u>OH</u>		SYMBOLS _____		CELL PROGRAM <u>N</u>		OPERATOR <u>Amper</u>		DATE <u>11/11/51</u>	
SAMPLE <u>NET</u>		REMARKS <u>Posilla</u>		SOLVENT <u>KBr</u>		CELL PATH _____			
ORIGIN <u>Fabian C. Rasmussen</u>				CONCENTRATION _____		REFERENCE <u>air</u>			

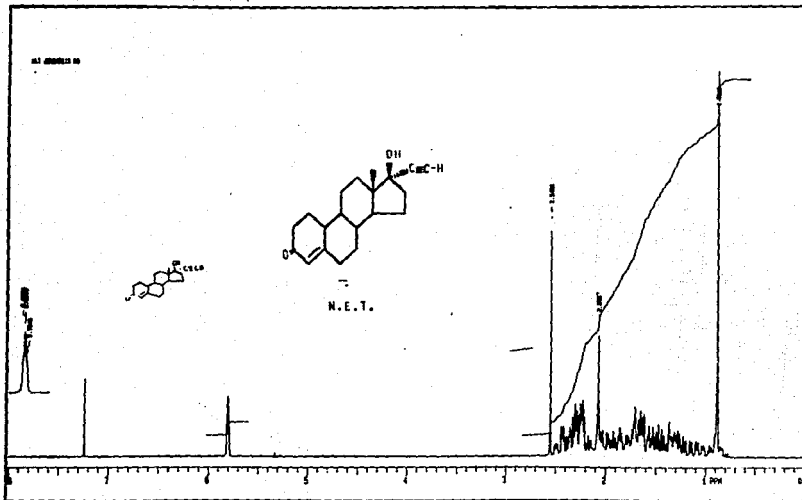
ESPECTRÓ 19

SAMPLE NO. 2422

ESPECTRO 20



ESPECTRO 21

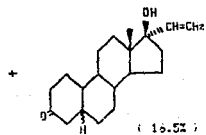
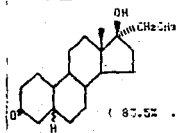
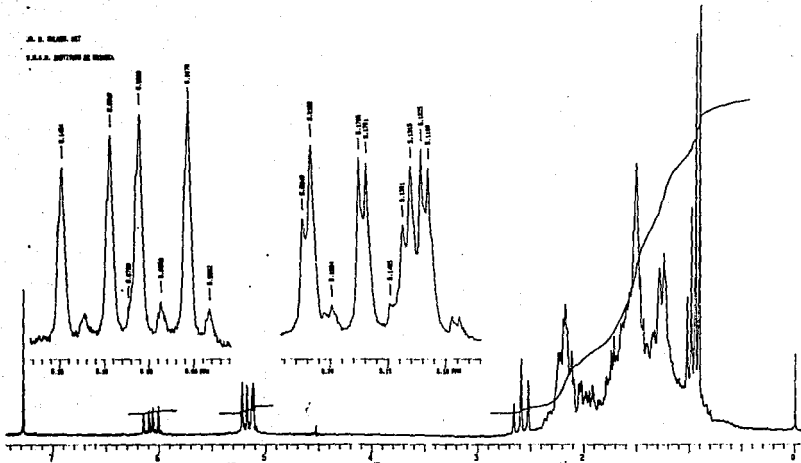


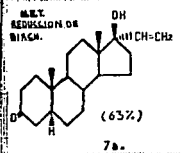
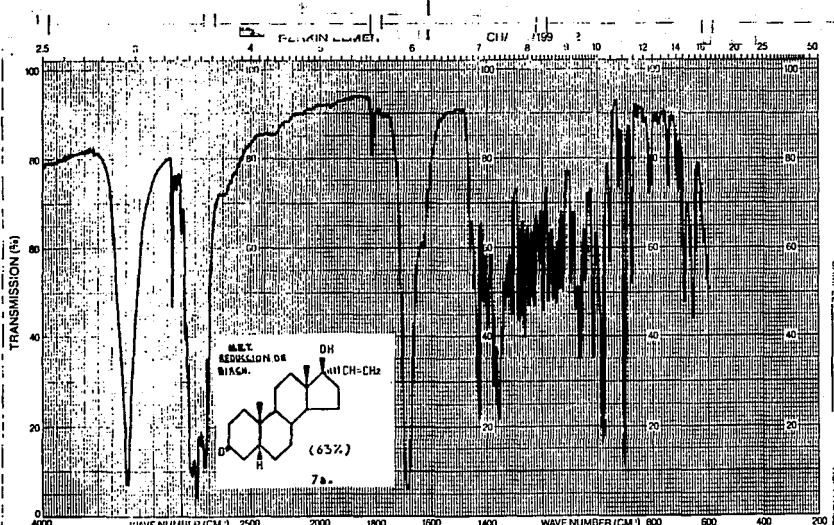
Marca: _____ Modelo: _____ Año: _____ Tipo: _____ Fecha: _____	Marca: _____ Modelo: _____ Año: _____ Tipo: _____ Fecha: _____	Marca: _____ Modelo: _____ Año: _____ Tipo: _____ Fecha: _____	Marca: _____ Modelo: _____ Año: _____ Tipo: _____ Fecha: _____	Marca: _____ Modelo: _____ Año: _____ Tipo: _____ Fecha: _____	Marca: _____ Modelo: _____ Año: _____ Tipo: _____ Fecha: _____	Marca: _____ Modelo: _____ Año: _____ Tipo: _____ Fecha: _____	Marca: _____ Modelo: _____ Año: _____ Tipo: _____ Fecha: _____
--	--	--	--	--	--	--	--



ESPECTRO 22

NET. REDUCIDO. MEZCLA DE PRODUCTOS





ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP SCAN _____	SINGLE BEAM
EXPANSION _____	EXPANSION _____	%T	ABS	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____	
SUPPRESSION _____	REMARKS <u>juste</u>			SPLIT PROGRAM <u>4</u>	OPERATOR <u>M. J. ...</u>	DATE <u>11.09.50</u>
SAMPLE <u>M.E.T. ...</u>			SOLVENT <u>KCl</u>	CELL PATH _____		
ORIGIN <u>Asahi ...</u>			CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>...</u>		

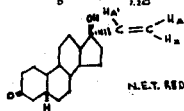
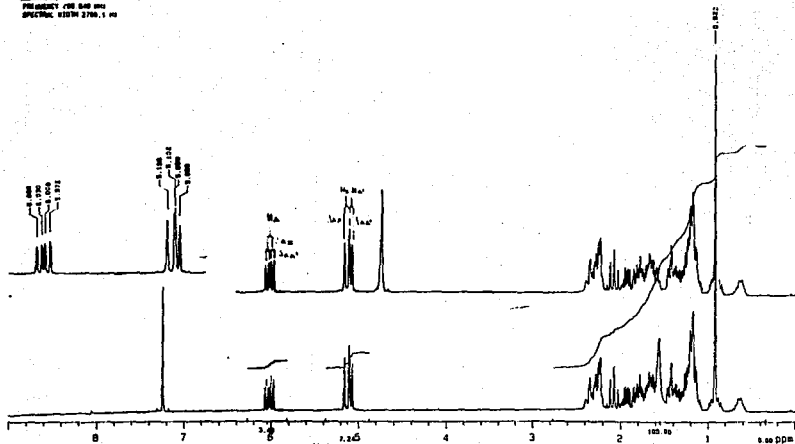
ESPECTRO-23

SAMPLE REF. NO.

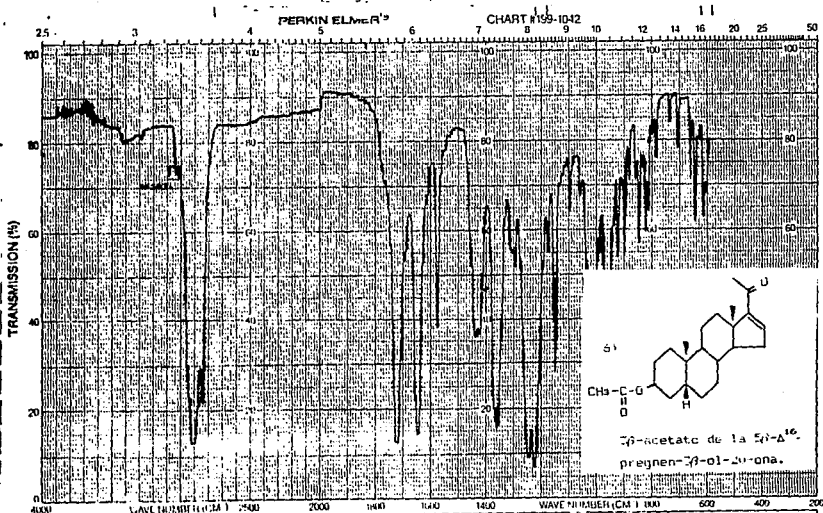
ESPECTRO 24

N.E.T. ANALIZAS S.A.

SEÑAL EN
FRECUENCIA 100 MHz
ESPECTRO A 100 MHz



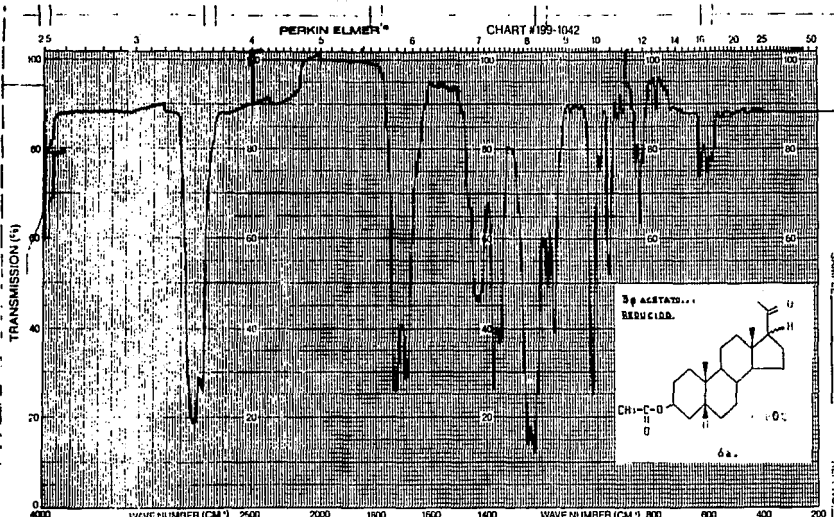
N.E.T. REDUCCION DE BIACH.



ANALYST		ORDINATE		SCALE	REF. CAP.	SINGLE BEAM	
EXPERIMENT		EXPERIMENT		SCALE	TIME DRIVE		DATE
SAMPLE		REMARKS		SOLVENT	OPERATOR		DATE
ORIGIN				CONCENTRATION	CELL PATH		REFERENCE

SAMPLE: *Hormona*
 ORIGIN: *Federico Lauer*
 REMARKS: *Partida de los*
 OPERATOR: *Chila*
 DATE: *10-01-57*
 REFERENCE: *anal*

ESPECTRO 25

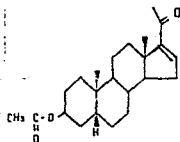


ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME <u>12</u>	REP SCAN _____ SINGLE BEAM _____
EXPANSION _____	EXPANSION _____	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____
SUPPRESSION _____	%T _____ ABS _____	SLIT PROGRAM <u>N</u>	OPERATOR <u>J. J. J.</u> DATE <u>11-23-90</u>
SAMPLE <u>Alcedo 6 (red)</u>	REMARKS <u>Postilla</u>	SOLVENT <u>Hex</u>	CELL PATH _____
ORIGIN <u>León, S. Carlos F.</u>		CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>912</u>

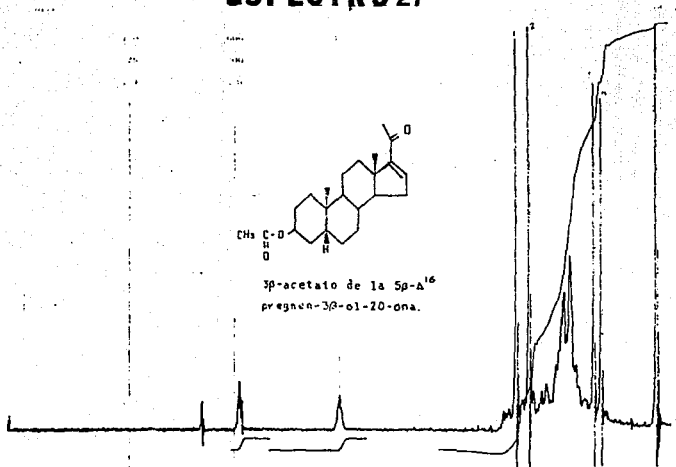
ESPECTRO 26

ESPECTRO 27

varian instrument division



3 β -acetato de la 5 β - Δ^{16}
pregnen-3 β -ol-20-ona.



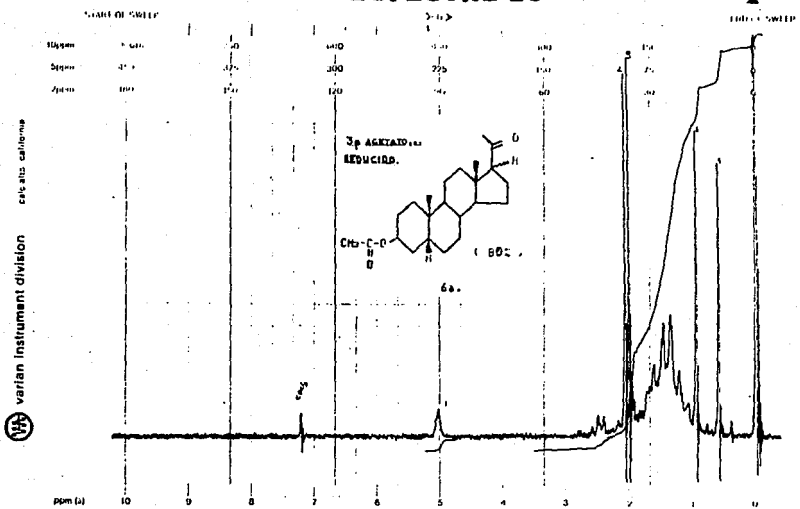
EM-690 DC MAGNETIC SOLUTIONS CENTER


14 12 10 8 6 4 2 0
PULSE PROGRAM AMPL () 100% SWEEP TIME 5
LINEAR SCALE 100% FWHM 0.5% SCA 100% SWEEP RATE 100%
RECORDING 100% CS 100% SWEEP RATE 100%
14 12 10 8 6 4 2 0



Signature
10-2
10-28

ESPECTRO 28




 varian instrument division calif. and calif.

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS
 LOCK POWER
 DECOUPLE FREQ
 DECOUPLE PULSE

SPECTRUM AMPL 5.1 A
 FILTER 0.5 sec
 SWEEP WIDTH
 SWEEP TIME 5
 END OF SWEEP

NUCLEUS
 ZERO REF
 SAMPLE TEMP

SAMPLE NAME
 OPERATOR
 DATE
 ANALYST

