

00573



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**“ESTUDIO FOTOQUÍMICO DE LA 16 $\beta$ -24R-  
EPOXI-25-HIDROXI-CICLOART-1-EN-3-ONA”**

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS  
(QUÍMICA ORGÁNICA)  
P R E S E N T A  
Q.F.B. DAVID SILVIÑO CARMONA NAVARRO

TUTOR: Dr. MARIANO MARTÍNEZ VÁZQUEZ.

México, D.F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Alfonso Romo de Vivar Romo
1er. Vocal	Dr. Eugene Athanas Bratoeff Titeff
Secretario	Dr. Alfredo Ortega Hernández
1er. Suplente	Dr. Manuel Jiménez Estrada
2º. Suplente	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

Tutor: Dr. Mariano Martínez Vázquez.

Sustentante: David Silviño Carmona Navarro.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: DAVID SILVIÑO  
CARMONA NAVARRO

FECHA: 25-FEBRERO-2004

FIRMA: 

Esta tesis se realizó en el Instituto de Química de la  
Universidad Nacional Autónoma de México

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo expresar mi agradecimiento al Dr. Mariano Martínez Vázquez por su invaluable dirección de la presente investigación.

Con admiración y respeto agradezco a la Dra. Lydia Rodríguez Hahn<sup>†</sup>, todas sus enseñanzas, la paciencia y el apoyo que me otorgo durante la realización de este trabajo.

Agradezco a todos mis profesores y a la Universidad Nacional Autónoma de México.

A mis padres y hermanos, por el apoyo que siempre me han brindado.

De manera especial agradezco a la QFB Norma Hernández por el estímulo, interés y comentarios brindados durante la realización de la tesis.

A los miembros del jurado designado para la revisión de la tesis, por sus comentarios y observaciones, que sin duda enriquecieron la versión final de la tesis.

## CONTENIDO

	Páginas
LISTA DE TABLAS.....	III
LISTA DE FIGURAS.....	V
LISTA DE ESQUEMAS.....	VII
LISTA DE ESPECTROS.....	VIII
CUADRO DE COMPUESTOS PREPARADOS.....	IX
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. HIPÓTESIS.....	9
3. OBJETIVOS.....	9
3.1 Objetivos particulares.....	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	11
4.1 Extracción y aislamiento de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi- cicloartan-3-ona ( <b>3</b> ) (Argentatina B).....	12
4.2 Preparación de la 2 $\alpha$ -bromo-16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi- cicloartan-3-ona ( <b>8</b> ).....	13
4.3 Preparación de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3- ona ( <b>10</b> ).....	19

4.4 Reacción fotoquímica de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (10).....	23
4.5 Preparación y determinación estructural mediante análisis de rayos X de la O-(4-bromobencil)-oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona (15) y la O-(4-bromobencil)-oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (17).....	29
4.6 Reacción de la 25-acetiloxi-16 $\beta$ ,24R-epoxi-cicloart-1-en-3-ona (19) con BF <sub>3</sub> .....	39
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>45</b>
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>46</b>
<b>7. ESPECTROS.....</b>	<b>67</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>75</b>



## LISTA DE TABLAS

Tabla 1.- Abundancia relativa de algunos fragmentos de los compuestos <b>3 y 8</b> .....	<b>14</b>
Tabla 2.- Desplazamiento químico en ppm de algunas señales de los compuestos <b>3 y 8</b> en RMN $^{13}\text{C}$ .....	<b>15</b>
Tabla 3.- Abundancia relativa de algunos fragmentos de los compuestos <b>3 y 9</b> .....	<b>17</b>
Tabla 4.- Desplazamiento químico en ppm de algunas señales de <b>10</b> en RMN $^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$ .....	<b>20</b>
Tabla 5.- Longitud de algunos enlaces en <b>10</b> .....	<b>21</b>
Tabla 6.- Abundancia relativa de algunos fragmentos de los compuestos <b>10 y 13</b> .....	<b>24</b>
Tabla 7.- Desplazamiento químico en ppm de algunas señales de los compuestos <b>10 y 13</b> por RMN $^1\text{H}$ .....	<b>25</b>
Tabla 8.- Desplazamiento químico de algunas señales de los compuestos <b>14 y 15</b> en RMN $^1\text{H}$ .....	<b>30</b>
Tabla 9.- Desplazamiento químico de algunas de las señales del compuesto <b>15</b> en RMN $^{13}\text{C}$ .....	<b>31</b>
Tabla 10.- Desplazamiento químico en ppm de algunas señales de los compuestos <b>16 y 17</b> en RMN $^1\text{H}$ .....	<b>33</b>
Tabla 11.- Desplazamiento químico de algunas de las señales del compuesto <b>16</b> en RMN $^{13}\text{C}$ .....	<b>34</b>
Tabla 12.- Desplazamiento químico de algunas señales del compuesto <b>17</b> en RMN $^{13}\text{C}$ .....	<b>34</b>

Tabla 13.- Fusión de los anillos del esqueleto hidrocarbonado para los p-bromo-benzoatos <b>15</b> y <b>17</b> .....	<b>36</b>
Tabla 14.- Conformación de los anillos del esqueleto hidrocarbonado para los p-bromo-benzoatos <b>15</b> y <b>17</b> .....	<b>36</b>
Tabla 15.- Desplazamiento químico en ppm de RMN <sup>1</sup> H para algunas señales de los compuestos <b>19</b> y <b>20</b> .....	<b>41</b>
Tabla 16.- Abundancia relativa de algunos de los fragmentos más importantes en el espectro de masas del compuesto <b>20</b> .....	<b>43</b>
Tabla 17.- Resumen del fraccionamiento mediante cromatografía en columna de la resina del <i>P. Argentatum</i> .....	<b>47</b>
Tabla 18.- Fraccionamiento de la mezcla de reacción fotoquímica.....	<b>54</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.- Estructura del parteniol según Haagen-smit.....	3
Figura 2.- Estructuras de guayulinas y parteniol.....	4
Figura 3.- Estructura de los triterpenos del guayule.....	5
Figura 4.- Transformaciones fotoquímicas en vinilciclopropanos.....	7
Figura 5.- Reacción fotoquímica del 1,4,4-trimetil- <i>cis</i> -biciclo [3.2.0]hept-2-eno ( <b>12a</b> ).....	8
Figura 6.-16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona ( <b>3</b> ) (argentatina B).12	
Figura 7.- Desplazamiento químico de RMN <sup>1</sup> H en ppm de <b>8</b> .....	15
Figura 8.- Estructura de 2 $\alpha$ -bromo-16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona ( <b>8</b> ).....	16
Figura 9.- Representación de los dipolo en los posibles productos de reacción.....	18
Figura 10.- Desplazamiento químico en ppm de algunos protones en <b>10</b> .....	20
Figura 11- Estructura de 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona ( <b>10</b> ) .....	21
Figura 12.- Orbitales moleculares responsables de las transiciones electrónicas de <b>10</b> .....	22
Figura 13.- Estructura propuesta para el compuesto <b>13</b> .....	24
Figura 14.- Perfil energético para la reacción reversible de la enona <b>10</b> .....	28
Figura 15- Estructura de O-(4-bromobencil)-oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona ( <b>15</b> ).....	32

Figura 16.- Estructura de O-(4-bromobencil)-(3E)-oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona ( <b>17</b> ).....	35
Figura 17.- Estructura cristalina estabilizada por enlace de hidrógeno intermoleculares en el benzoato <b>15</b> .....	37
Figura 18.- Representación de la red cristalina del benzoato <b>17</b> .....	37
Figura 19.- a) Celda unitaria II de <b>15</b> , b) estructura de <b>15</b> en la celda unitaria I, c) estructura de <b>15</b> en la celda unitaria II.....	38

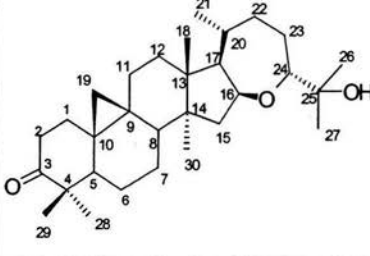
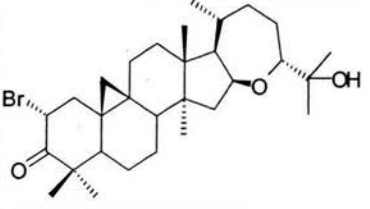
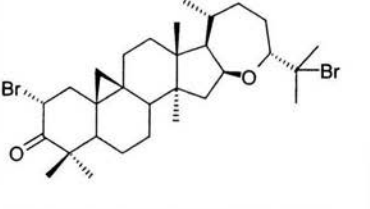
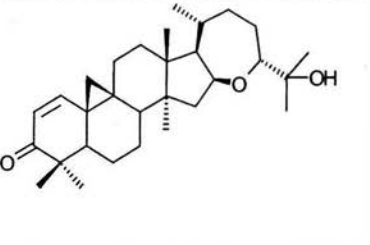
## LISTA DE ESQUEMAS

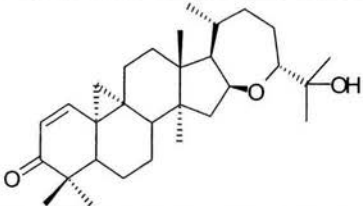
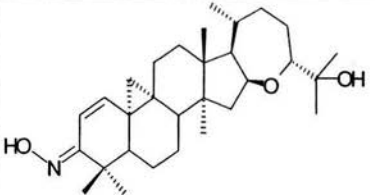
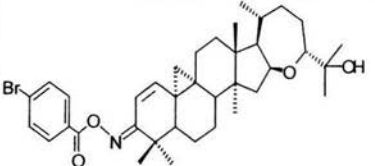
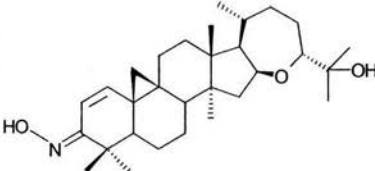
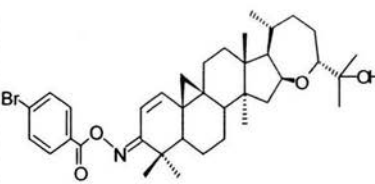
Esquema 1.- Análisis retrosintético para la obtención de <b>10</b> .....	8
Esquema 2.- Preparación 2 $\alpha$ -bromo-argentatina B ( <b>8</b> ) y 2 $\alpha$ ,25-dibromo- argentatina B ( <b>9</b> ).....	13
Esquema 3.- Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto <b>8</b> .....	14
Esquema 4.- Obtención del compuesto 16 $\beta$ -24R-epoxi-25-hidroxi- cicloart-1-en-3-ona ( <b>10</b> ).....	19
Esquema 5.- Transformación fotoquímica de la enona <b>10</b> .....	26
Esquema 6.- Mecanismo probable para la transformación fotoquímica de la enona <b>10</b> .....	27
Esquema 7.- Secuencia de reacciones para la obtención de <b>15</b> .....	29
Esquema 8.- Patrón de fragmentación propuesto el compuesto <b>15</b> .....	31
Esquema 9.- Secuencia de reacciones para la obtención del benzoato <b>17</b> .....	33
Esquema 10.- Preparación del compuesto 25-acetiloxi-16 $\beta$ ,24R-epoxi- cicloart-1-en-3-ona ( <b>19</b> ).....	40
Esquema 11.- Transformación de la enona <b>19</b> con eteratode trifluuro de boro.....	41
Esquema 12.- Mecanismo de fragmentación propuesto para el compuesto <b>20</b> .....	43
Esquema 13.- Mecanismo propuesto para la transformación del derivado acetilado <b>19</b> en el compuesto <b>20</b> .....	44

## LISTA DE ESPECTROS

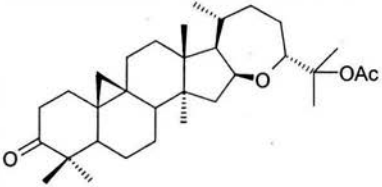
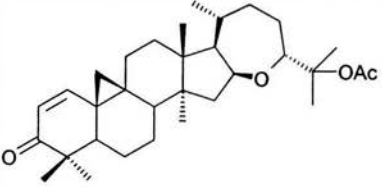
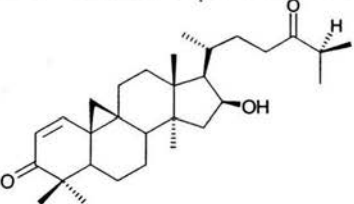
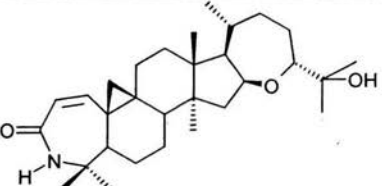
Espectro 1.- RMN <sup>1</sup> H 16 $\beta$ , 24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (3)...	67
Espectro 2.- RMN <sup>1</sup> H 2 $\alpha$ -bromo-16 $\beta$ , 24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (8).....	68
Espectro 3.- RMN <sup>1</sup> H 16 $\beta$ , 24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (10).....	69
Espectro 4.- RMN <sup>1</sup> H 16 $\beta$ , 24R-epoxi-25-hidroxi-9R, 10R-cicloartan-3-ona (13).....	70
Espectro 5.- RMN <sup>1</sup> H O-(4-bromobencil)-oxima de la 16 $\beta$ , 24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (17).....	71
Espectro 6.- RMN <sup>1</sup> H O-(4-bromobencil)-oxima de la 16 $\beta$ , 24R-epoxi-25-hidroxi-9R, 10R-cicloartan-3-ona (15).....	72
Espectro 7.- RMN <sup>1</sup> H 16 $\beta$ -hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (20).....	73
Espectro 8.- RMN <sup>1</sup> H 16 $\beta$ , 24R-epoxi-25-hidroxi-4a-homo-azacicloart-1-en-3-ona (21).....	74

## CUADRO DE COMPUESTOS PREPARADOS

Nomenclatura semisistemática	Nombre trivial	Estructura.	Página.
16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (3).	argentatina B		12
2 $\alpha$ -bromo-16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (8).	2 $\alpha$ -bromo-argentatina B		13
2 $\alpha$ ,25-dibromo-16 $\beta$ ,24R-epoxi-cicloartan-3-ona (9).	2 $\alpha$ ,25-dibromo-argentatina B		16, 17
16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (10).	1-en-argentatina B		19

Nomenclatura semisistemática.	Estructura.	Página.
16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona ( <b>13</b> ).		23, 24
Oxima de 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona ( <b>14</b> ).		29
O-(4-bromobencil) Oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona ( <b>15</b> ).		29
Oxima de 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona ( <b>16</b> ).		33
O-(4-bromobencil)-Oxima de 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona ( <b>17</b> )		33



Nomenclatura semisistemática.	Nombre trivial	Estructura.	Página
25-acetiloxi-16 $\beta$ ,24R-epoxi-cicloartan-3-ona (18).	acetato de argentinina B		40
25-acetiloxi-16 $\beta$ ,24R-epoxi-cicloart-1-en-3-ona (19).	acetato de 1-en-argentinina B		40
16 $\beta$ -hidroxi-cicloart-1-en-3,24-diona (20).			41
16 $\beta$ , 24R-epoxi-25-hidroxi-4a-homoazacicloart-1-en-3-ona (21)			66

## 1. INTRODUCCIÓN

El *Parthenium argentatum* es un arbusto que crece en las zonas áridas del norte del país y sur de los Estados Unidos, que tiene como nombre vulgar el de guayule, vocablo que literalmente significa "árbol de hule"<sup>1</sup>.

Desde fines del siglo XIX esta especie es conocida como una fuente natural renovable para la obtención de hule. En nuestro país su aprovechamiento industrial se inició en 1903.

El desarrollo de la industria guayulera en México estuvo unido a ciertas circunstancias sociales y económicas. Así, por ejemplo, los períodos que abarcan los años de 1909 a 1911 y de 1939 a 1946 fueron de crecimiento para dicha industria. Indiscutiblemente el primer período estuvo ligado al desarrollo de la industria automotriz en los Estados Unidos, desafortunadamente debido a la Revolución Mexicana esta actividad industrial, como la economía en general, se colapsó. El segundo período estuvo ligado a la segunda guerra mundial, acontecimiento que provocó una gran demanda de hule y que obligó a los Estados Unidos no solo a incrementar la producción en territorio mexicano, sino que adicionalmente se implementó en los Estados de California y Arizona un proyecto de emergencia para la obtención de hule a partir de guayule (Emergency Rubber Project)<sup>2, 3</sup>.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de todos estos años de explotación del guayule, se calcula que se obtuvieron unas 125,000 toneladas de hule<sup>4</sup>. Siendo esta actividad el eje financiero sobre el cual giró la mayor parte de la actividad económica del campo en las regiones áridas del norte del país.

La primera planta procesadora, propiedad de la "Compañía Explotadora del Caucho Mexicano", se instaló en Jumilco, Coahuila. Posteriormente se instalaron otras plantas procesadoras, la mayoría de capital extranjero, excepto aquellas pertenecientes a la familia Madero.

En el guayule, el hule está en las raíces, tallos y ramas, de ahí que para extraerlo es necesario procesar todo el arbusto. Hasta el momento se conocen tres métodos de extracción, siendo el método de "flotación" el económicamente más atractivo<sup>5</sup>. Este método fue el que se utilizó en el programa de emergencia de hule, durante la segunda guerra mundial.

Esencialmente este método consistía en colocar el material vegetal seco y molido en un estanque. Posteriormente se adicionaba una solución diluida de hidróxido de sodio, con lo que se facilitaba la extracción del látex. De esta forma el hule, en mezcla con un residuo vegetal, flotaba en la solución alcalina. El hule se purificaba mediante lavados con acetona. Finalmente, la recuperación de acetona mediante destilación, dejaba un residuo al cual se le llamó "la resina".

Con el objetivo de encontrar las condiciones óptimas para la explotación del guayule en nuestro país se inicia un proyecto investigación en agosto de 1972, este proyecto fue subsidiado por la Comisión Nacional de Zonas Áridas (CONAZA) y el Concejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)<sup>6</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Desde un inicio, se pensó que para hacer más atractiva la explotación del guayule, era necesario buscar un beneficio económico adicional en la resina. Por lo tanto, el conocer la constitución química de este residuo se convirtió en un asunto prioritario.

La investigación química orientada a aislar e identificar metabolitos secundarios distintos al hule se inició en 1911. En este año Alexander<sup>7</sup> publicó el aislamiento, a partir de un extracto acetónico de esta especie, del parteniol un alcohol sesquiterpénico. Walter<sup>8</sup> publicó el aislamiento del parteniol, así como el cinamato de parteniol en 1944. Posteriormente Haagen-Smit<sup>9</sup> propuso la estructura 1 para el parteniol en 1948 ( figura 1).

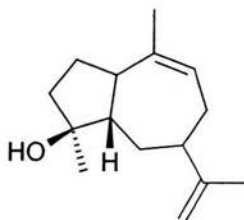


Figura 1.- Estructura del parteniol según Haagen-smit.

El Dr. Romo de Vivar y colaboradores aislaron en 1970 las guayulinas A y B a partir de un extracto acetónico del *P. argentatum*<sup>10</sup>. Posteriormente Martínez publicó el aislamiento de las guayulinas C y D<sup>11</sup> (figura 2, página 4). En el mismo artículo se comprobó que el producto de hidrólisis tanto de la guayulina C como de la D correspondían al parteniol y por lo tanto la estructura propuesta por Haagen-Smit era incorrecta.

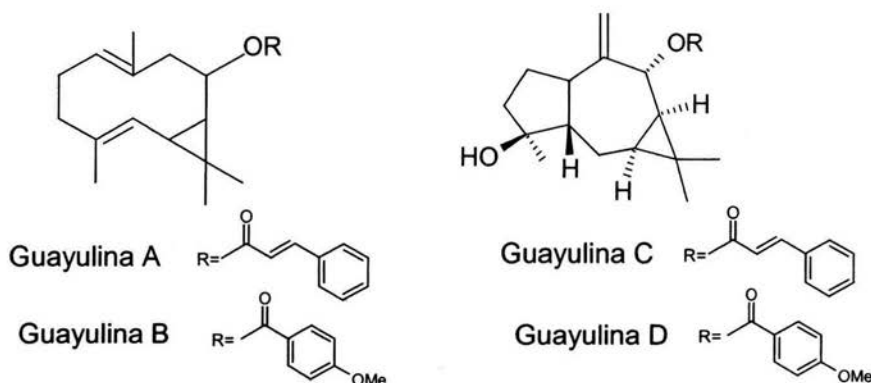


Figura 2.- Estructuras de guayulinas y parteniol.

El primer estudio relacionado con los triterpenos presentes en *P. argentatum*<sup>12</sup> lo publicó Rodríguez-Hann en 1970. En este trabajo se dio a conocer el aislamiento y elucidación estructural de las llamadas argentatinas A (2), B, y C, las cuales tienen esqueletos hidrocarbonados relacionados con el cicloartano. Aunque las estructuras de las argentatinas B (3) y C (4) fueron posteriormente corregidas<sup>13</sup>, los esqueletos permanecieron inalterados. Posteriormente, Romo de Vivar aisló de un extracto acetónico de la resina, la isoargentatina B<sup>13</sup> (5) y la incanilina (6) o isoargentatina A, ésta última, previamente aislada de *Parthenium incanun*<sup>14</sup>. Finalmente, Romo de Vivar publicó el aislamiento de la argentatina D (7) a partir de un extracto hexánico de las raíces de *P. argentatum*<sup>15</sup> (figura 3, página 5).

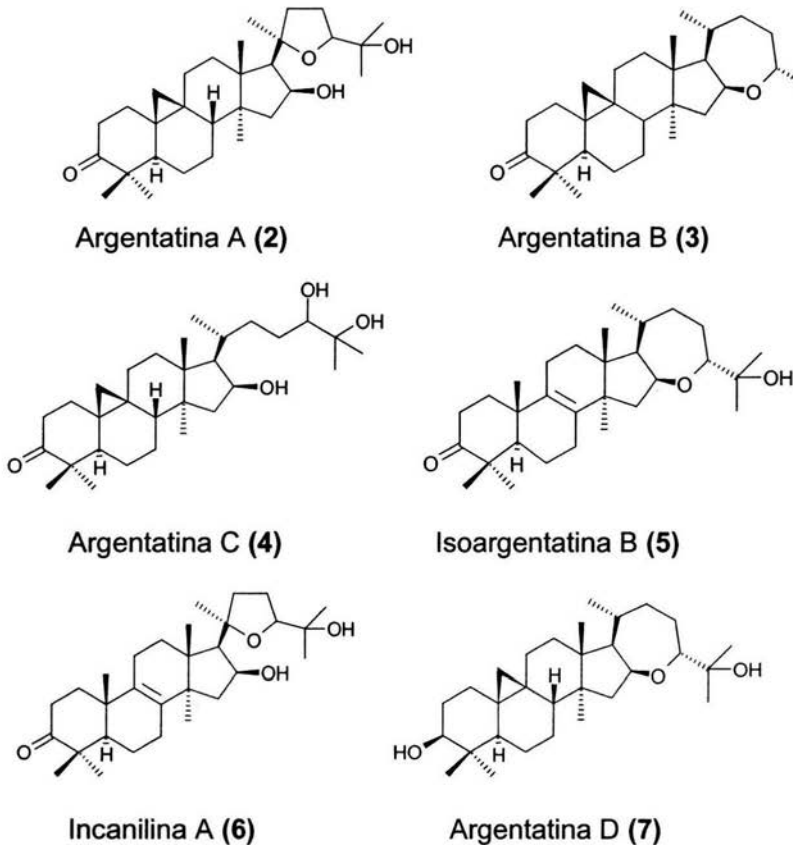


Figura 3.- Estructura de los triterpenos del guayule.

La presencia en la resina, tanto de las argentatinas como de las isoargentatinas, indujo a algunos autores a proponer que estas últimas eran artefactos producidos durante la extracción del hule. Esta propuesta se vio apoyada por el hecho experimental de que algunos compuestos con estructura de cicloartano en presencia de ácidos se transforman en lanostano<sup>16</sup>. Sin embargo, como ya se mencionó, la incanilina se aisló del *P. incanun* lo que es indicativo de un proceso de biogénesis.

## INTRODUCCIÓN

Schloman publicó un análisis químico cuantitativo de la resina en 1985 y aunque en ese tiempo no se conocían algunas de las estructuras de los compuestos que están presentes en la resina, lo verdaderamente interesante fue el hecho de que las argentatinas A y B constituyeron el 14% y 6%, respectivamente, del peso total de este residuo<sup>17</sup>. Conociendo que por cada kilogramo de hule se obtiene un kilogramo de la resina, entonces es factible obtener cantidades industriales de estos triterpenos.

Por lo anterior, si se pretende hacer más atractiva la explotación del guayule, mediante la utilización de la resina, entonces es claro que se requiere estudiar los beneficios potenciales de las argentatinas. Para tal fin es necesario explorar las posibles actividades biológicas de estos triterpenos, así como su utilización como compuestos de partida para obtener, mediante transformaciones químicas, compuestos de interés farmacéutico o agronómico entre otros.

En ese contexto, nuestro grupo ha realizado estudios sistemáticos con la finalidad de explorar las diferentes propiedades biológicas de estos triterpenos, así como la obtención de algunos derivados de interés agrícola o como potenciales fármacos.

Una de las actividades biológicas más interesantes es la referente a la afinidad relativa que tienen las argentatinas A, B y D a receptores estrogénicos. Los resultados sugieren que las argentatinas antagonizan la acción de los estrógenos en los receptores de las células tumorales estrógeno dependientes mediante inhibiciones no competitivas<sup>18</sup>.

También se han determinado las propiedades antiinflamatorias de las argentatinas A y B<sup>19</sup>.

Así mismo se ha demostrado la actividad insecticida tanto de la resina como de las argentatinas A y B<sup>20</sup>.

Desde el punto de vista químico, las transformaciones moleculares que se han realizado en las argentatinas han permitido obtener, entre otros compuestos, algunos análogos de carbexolona, un triterpeno antiulceroso<sup>21</sup> y análogos de la argentatina B con anillos de pirazol<sup>22</sup>, así también se han sintetizado varias lactonas con esqueleto de lanostano modificado<sup>23</sup>.

Por otro lado, se conoce que compuestos con grupos de vinilciclopropanos con formula general **11** pueden experimentar tres tipos de transformaciones fotoquímicas: isomerización cis-trans (**11a**), apertura del anillo a pentadienos (**11b**) y expansión del anillo a ciclopenteno (**11c**) o metilciclobuteno (**11d**)<sup>24</sup> (figura 4).

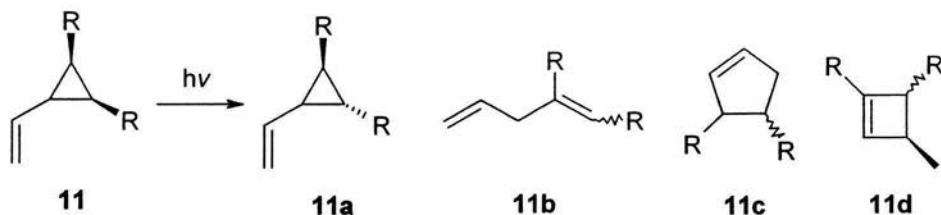


Figura 4.- Transformaciones fotoquímicas en vinilciclopropanos.

Así por ejemplo cuando **12**, disuelto en una mezcla de éter de petróleo:tolueno (99:1), se irradió con luz UV generada por una lámpara tipo-inmersión Hanovia 450 W y un filtro Vycor se obtuvo como producto el isómero 1,4,4-trimetil-*cis*-biciclo[3.2.0]hept-2-eno (**12a**)<sup>25</sup> (figura 5, página 8).



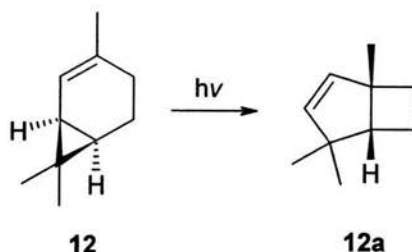
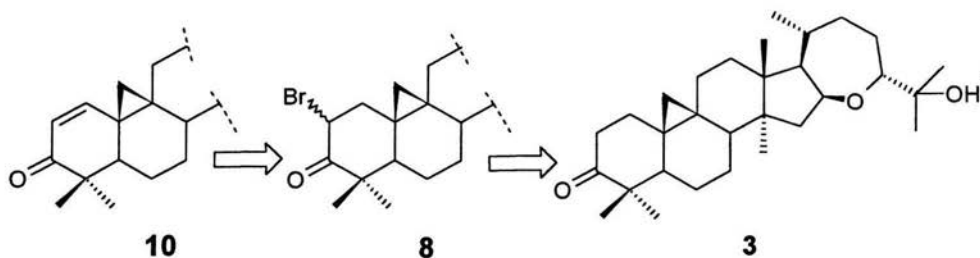


Figura 5.- Reacción fotoquímica del 1,4,4-trimetil-*cis*-biciclo[3.2.0]hept-2-eno (**12**).

Tomando en cuenta lo anterior y continuando con nuestro estudio sistemático de obtención de argentatinas modificadas con posible actividad antiinflamatoria, y aunado al hecho de que hay un número limitado de estudios sobre transformaciones fotoquímicas de vinilciclopropanos en solución<sup>26</sup>, nos propusimos estudiar la transformación fotoquímica en solución del compuesto 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (**10**).

El análisis retrosintético que se planteó para la obtención del derivado **10** a partir de **3** se muestra en el esquemas 1.<sup>27</sup>



Esquema 1.- Análisis retrosintético para la obtención de **10**.

<sup>27</sup> Aunque la configuración absoluta de las argentatinas no ha sido determinada se asume la configuración mostrada para las argentatinas A, B, C y D de acuerdo con la literatura<sup>13-16</sup>.

## 2. HIPÓTESIS

Se conoce que los vinilciclopropanos al ser irradiados con luz UV dan origen a productos con apertura y/o expansión del anillo. Por lo tanto, se espera que al irradiar con luz UV la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (10) se obtengan compuestos que hayan sufrido apertura y/o expansión del anillo de ciclopropano.

## 3. OBJETIVOS GENERALES

El objetivo principal del presente trabajo consiste en aislar e identificar los productos generados de la reacción fotoquímica de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (10).

### 3.1 OBJETIVOS PARTICULARES

Para el cumplimiento del objetivo general se plantearon los siguientes objetivos particulares:

1. Extraer y aislar la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (3) a partir de la resina del *Parthenium argentatum*.
2. Preparar la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (10) a partir de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (3).
3. Irradiar con luz UV la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (10) en solución.

4. Aislar e identificar los productos generados de la reacción fotoquímica de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (**10**).

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIONES

La discusión de los resultados obtenidos se presenta de la siguiente manera:

- 4.1 Extracción y aislamiento de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (**3**) (Argentatina B).
- 4.2 Preparación de la 2 $\alpha$ -bromo-16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (**8**).
- 4.3 Preparación de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (**10**).
- 4.4 Reacción fotoquímica de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (**10**).
- 4.5 Preparación y determinación estructural mediante análisis de rayos X de la O-(4-bromobencil)-oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona (**15**) y la O-(4-bromobencil)-oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (**17**).
- 4.6 Reacción de la 25-acetiloxi-16 $\beta$ ,24R-epoxi-cicloart-1-en-3-ona (**19**) con BF<sub>3</sub>.

#### 4.1 Extracción y aislamiento de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (3) (Argentatina B).

La resina (165.72 g), que resulta como desecho en la obtención industrial de hule natural a partir del guayule (*P. argentatum* Gray), fue sometida a un fraccionamiento por cromatografía en columna sobre tonsil y eluída con una mezcla de Hexano:AcOEt de polaridad creciente. De las fracciones eluídas con hexano:AcOEt (80:20) se obtuvieron 5.8 g de argentatina B (3).

La estructura del compuesto 3 (figura 6) se determinó a partir de sus espectros de IR, UV, EM, RMN  $^1\text{H}$  (ver parte experimental). Los datos físicos y espectroscópicos son consistentes con los publicados en la literatura<sup>28</sup>.

Como se observa en la figura 6 la argentatina B (3) tiene seis anillos; A, B, C, D, E y F, de los cuales tres de ellos son hexacíclicos, (A, B, C), uno pentacíclico (D), uno heptacíclico (E) y uno tricíclico (F). La presencia del anillo de tres miembros formado por los carbonos C-9, C-10 y C-19 con una orientación  $\beta$  ubica a 3 como un triterpeno de tipo cicloartano.

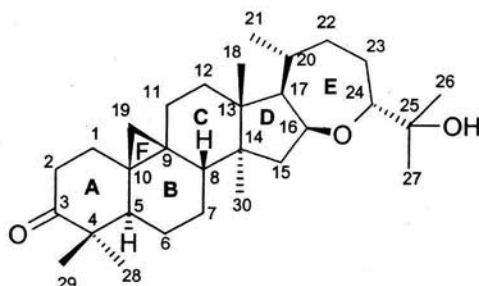
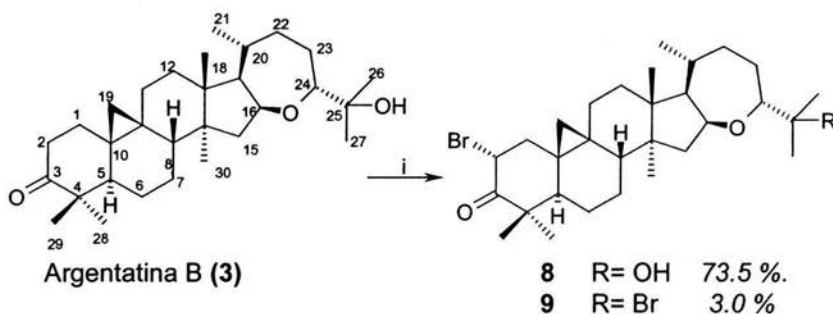


Figura 6.- 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (3)<sup>29</sup>  
(argentatina B).

#### 4.2 Preparación de la 2 $\alpha$ -bromo-16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (**8**).

Al tratar la argentatina B (**3**) con una solución 1 M de bromo en ácido acético glacial<sup>30</sup> se obtuvieron la 2 $\alpha$ -bromo-16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (**8**) y 2 $\alpha$ ,25-dibromo-16 $\beta$ ,24R-epoxi-cicloartan-3-ona (**9**). (Esquema 2).



i) bromo 1 M en AcOH, t.a., 75 minutos.

Esquema 2.- Obtención 2 $\alpha$ -bromo-argentatina B (**8**) y 2 $\alpha$ ,25-dibromo-argentatina B (**9**).

La elucidación estructural de los compuestos se logró por métodos espectroscópicos, espectrométricos y análisis de difracción de rayos X.

Así en el espectro de IR de **8**, se observaron bandas de absorción a 3535 cm<sup>-1</sup> y 1698 cm<sup>-1</sup> que se asignaron a grupos hidroxilo y carbonilo en anillo de seis miembros respectivamente.

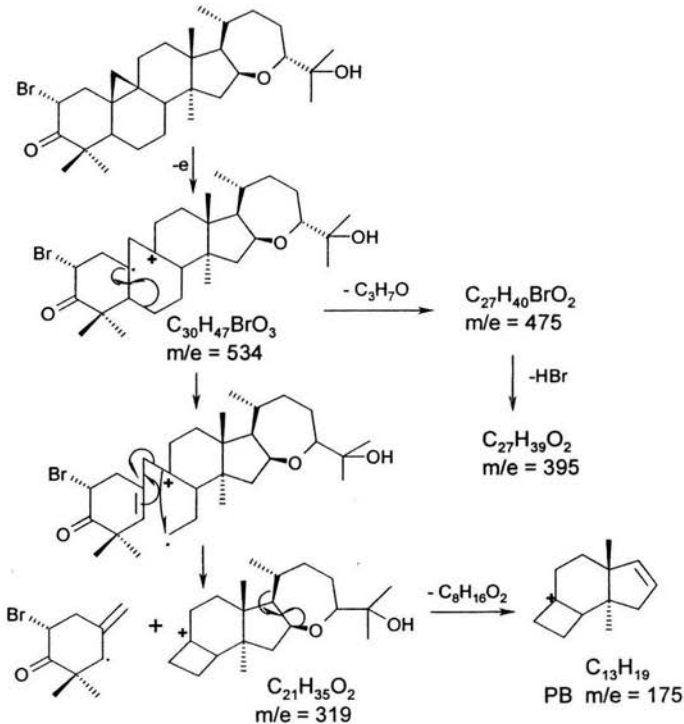
Por otro lado, en el espectro de masas se observó un ión molecular [M]<sup>+</sup> a m/e = 534 que corresponde a una fórmula mínima de C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>BrO<sub>3</sub>, la presencia del átomo de bromo en **8** se confirmó por el ión isotópico [M+2]<sup>+</sup>. También se observaron en el espectro de masas picos a m/e=175 (pico base), 85, 397, 395, 477 y 475 entre otros (tabla 1).

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Compuesto	[M] <sup>+</sup>	[M-59] <sup>+</sup>	59	175	85
3	3.9	25.0	100	-----	30
8	7.3	55.0	18.5	100	85.0

Tabla 1.- Abundancia relativa de algunos fragmentos de los compuestos 3 y 8.

La fragmentación de 8 es similar al de la argentatina B<sup>31</sup> (3). En ambos compuestos se observó como un fragmento importante el ión [M-59]<sup>+</sup>, generado por el ruptura en la unión C24-C25 en ambos compuestos. La formación del pico base a m/e = 175 se propone a partir del fragmento a m/e=319, como se ha indicado en compuestos con estructuras similares<sup>32</sup> (esquema 3).



Esquema 3.- Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto 8.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (página 68) se observaron las señales características para los protones del ciclopropano, así como las asignadas a los protones en C-16 y C-24, también se observaron las señales de los siete grupos metilos. Así mismo, en 5.1 ppm se observó una señal doble de doble con constantes de acoplamiento de  $J=12.8$  y  $6.6$  Hz, que se asignó al protón geminal al átomo de bromo en el C-2. La orientación  $\alpha$ -ecuatorial del átomo de bromo se estableció tomando en cuenta que la constante de acoplamiento de  $12.8$  Hz identifica la interacción espín-espín de los protones vecinales en conformación antiperiplanar ( $\text{H-1}_a$  y  $\text{H-2}_B$ ), mientras que el valor de  $6.6$  Hz es típico para una relación de hidrógenos sinclinal ( $\text{H-1}_B$  y  $\text{H-2}_B$ ), (figura 7).

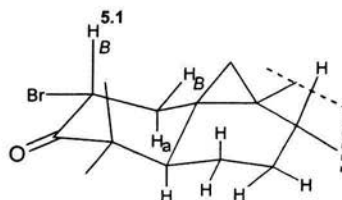


Figura 7.- Desplazamiento químico de RMN  $^1\text{H}$  en ppm de **8**.

Como era de esperar el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **8** es similar al de **3**, excepto en las señales asignadas a los carbonos del anillo A (tabla 2).

Carbono	<b>3</b>	<b>8</b>
1	33.1 ( $\text{CH}_2$ )	45.7 ( $\text{CH}_2$ )
2	37.3 ( $\text{CH}_2$ )	54.8 (CH)
3	216.6 (C=O)	205.7 (C=O)
4	50.1 ( $\text{C}_{\text{insaturado}}$ )	51.3 ( $\text{C}_{\text{insaturado}}$ )
5	47.3 ( $\text{C}_{\text{insaturado}}$ )	48.8 ( $\text{C}_{\text{insaturado}}$ )

Tabla 2.- Desplazamiento químico en ppm de algunas señales de los compuestos **3** y **8** en RMN  $^{13}\text{C}$ .



Un estudio cristalográfico mediante difracción de rayos X de **8** permitió confirmar su estructura (figura 8).

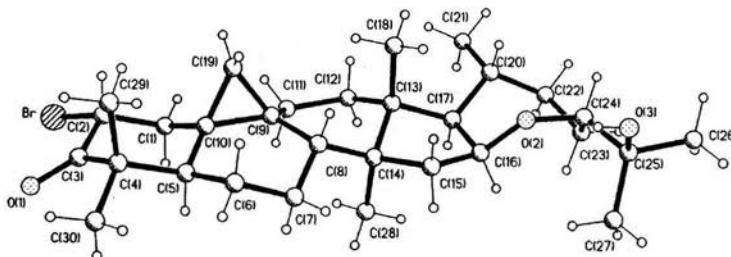


Figura 8.- Estructura de 2 $\alpha$ -bromo-16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (**8**).

Por otro lado, en el espectro de IR del producto **9** se observó una banda de absorción a  $1698\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a un carbonilo en anillo de seis miembros y no se observó absorción correspondiente a grupos hidroxilos.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **9** se observó la señal doble de doble a 5.1 ppm ( $J = 12.8$  y  $6.6$  hz) que se asignó al hidrógeno geminal al átomo de bromo en el C-2.

En el espectro de masas del producto **9** se observó el ión molecular  $[\text{M}]^+$  a  $m/e = 596$  que corresponde a una fórmula mínima de  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{O}_2$ , la presencia de los dos átomos de bromo se confirmó al analizar la relación de abundancias relativas entre los picos  $[\text{M}]^+$ ,  $[\text{M}+2]^+$  y  $[\text{M}+4]^+$  en el espectro de masas. También se observaron picos a  $m/e=137$  (pico base), 518, 516, 501, 475, 289 y 43 entre otros (tabla 3, página 17). En el espectro de masas de **9**, al igual que en el de **8**, se observó el ión a  $m/e=475$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{BrO}_2$ ) que fue asignado al fragmento generado por la ruptura de la unión C24-25 (esquema 3, página 14). Resultado que indica que el segundo átomo de

bromo esta unido al C-24, propuesta que fue confirmada por la presencia del ión a  $m/e=121$  ( $C_3H_6Br$ ).

Compuesto	$[M]^+$	$[M+2]^+$	$[M+4]^+$	475	175	137	121	59	43
<b>3</b>	3.9	----	----	25.0	86	50.0	---	100	----
<b>9</b>	5.0	10.0	5.0	10.2	-----	100	35	----	97

Tabla 3.- Abundancia relativa de algunos fragmentos de los compuestos **3** y **9**.

Por lo anterior, el producto **9** corresponde al derivado  $2\alpha,25$ -dibromo- $16\beta,24R$ -epoxi-cicloartan-3-ona.

La estereoselectividad de la reacción de adición del átomo de bromo en el C-2 se explica de acuerdo a los siguientes hechos:

Se ha establecido que el producto mayoritario de bromación en la posición  $\alpha$  a un carbonilo en un anillo de trans-decalina, bajo control cinético, es aquel donde el átomo de bromo tiene una orientación axial, resultado que puede ser modificado en relación al impedimento estérico, de modo que si la formación del derivado bromado esta fuertemente impedido, el producto principal bajo control cinético es el epímero ecuatorial. Tal es el caso de **8** y **9**, ya que la adición del átomo de bromo sobre la cara si del intermediario enol en el carbono C-2 está fuertemente impedida por el grupo  $4\beta$ -metilo, consecuentemente la adición de bromo ocurre por la cara re del intermediario enólico, generando exclusivamente la cetona **8**, donde el átomo de bromo tiene una orientación ecuatorial.

## RESULTADOS Y DISCUSIONES

El efecto del disolvente (ácido acético, disolvente prótico polar), es importante en la esteoquímica final del producto de reacción, favoreciendo el isómero con mayor momento dipolar, es decir la estructura donde las flechas<sup>33</sup> que representan la distribución desigual de cargas (dipolo de enlace) en los enlace C-Br y C=O tiene direcciones similares (figura 9).

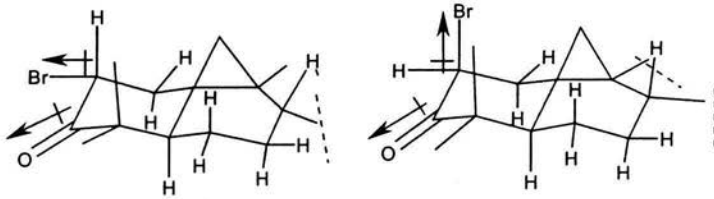
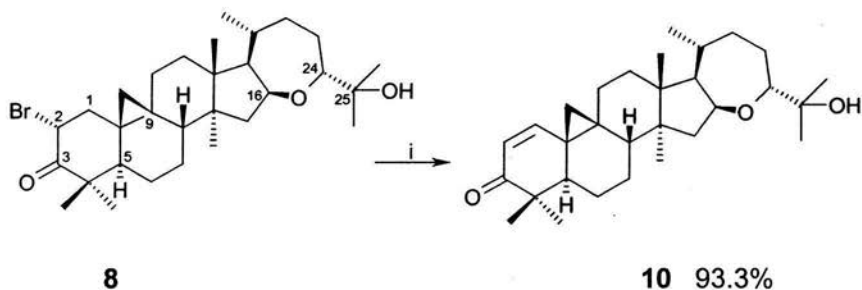


Figura 9.- Representación de los dipolo en los posibles productos de reacción.

### 4.3 Preparación de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (10).

El tratamiento de la  $\alpha$ -bromo cetona **8** con una suspensión de N,N-dimetilacetamida en carbonato de calcio (CaCO<sub>3</sub>)<sup>34</sup> generó el compuesto **10** (esquema 4).



i) DMA/ CaCO<sub>3</sub>, reflujo, 1h.

Esquema 4.- Preparación del compuesto 16 $\beta$ -24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (**10**).

En el espectro de I.R de este derivado se observaron bandas a 3482 cm<sup>-1</sup> y 1680 cm<sup>-1</sup> que se asignaron a funciones hidroxilo y carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado respectivamente.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H de **10** (página 69) se observó el sistema AB (d, 0.70 ppm, J=4.4 Hz; d, 1.28 ppm J=4.4 Hz) atribuible a los hidrógenos del anillo de tres miembros, destacando el hecho que ambas señales se encuentran desplazadas a campos bajos, con respecto a las mismas señales observadas en el espectro de **3** (d, 0.58 ppm, J=4.4 Hz; d, 0.82 ppm, J=4.4 Hz), así también se observó un sistema AB (d, 5.90 ppm, d, 6.73 ppm) atribuible a la interacción espín-espín de dos hidrógenos vinílicos (figura 10 y tabla 4 en la página 20).

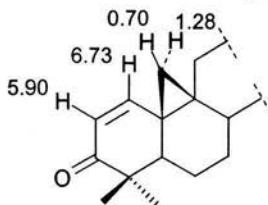


Figura 10.- Desplazamiento químico en ppm de algunos protones en **10**.

La presencia del carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado en **10** se confirmó al observar en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  señales a 205.3, 153.7 y 126.8 ppm asignadas a C-3, C-1 y C-2 respectivamente (tabla 4).

Carbono	$\delta$ carbono en ppm	$\delta$ de hidrógeno en ppm
1	153.7	6.73
2	126.8	5.90
3	205.3	---
19	29.3	AB 0.70 y 1.28

Tabla 4.- Desplazamiento químico en ppm de algunas señales de **10** en RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ .

Un estudio cristalográfico de difracción de rayos X en cristales de forma y tamaño apropiado permitió confirmar la estructura del compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado **10** (figura 11, página 21).

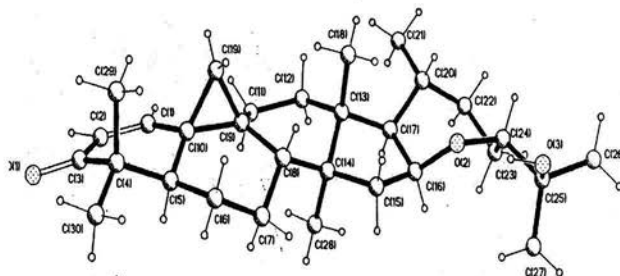


Figura 11.- Estructura de 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (**10**).

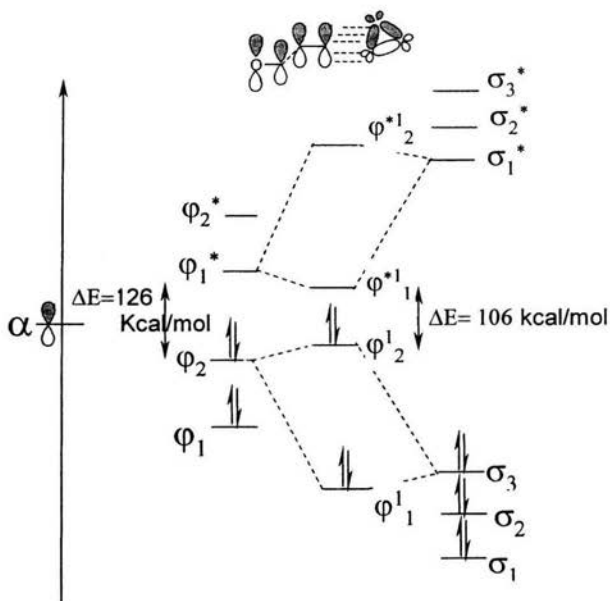
En la determinación de la estructura cristalina del compuesto **10** mediante difracción de rayos X se observó una desviación significativa en la longitud de los enlaces C1-C10 (1.46 Å) y C2-C3 (1.45 Å), que pone en evidencia la participación de una interacción estereo electrónica especial. Esta interacción electrónica entre C1-C10 puede ser descrita como una hiperconjugación<sup>35</sup> lo cual imparte un carácter parcial de doble enlace a la unión C-1 y C-10 (tabla 5).

Enlace	Tipo de enlace	Longitud (Å)
*C-C	sencillo	1.54
*C=C	doble	1.34
C1-C10	sencillo	1.46
C1-C2	doble	1.32
C2-C3	sencillo	1.45
C3-C4	sencillo	1.51

\*Longitud promedio del enlace C-C y C=C.

Tabla 5.- Longitud de algunos enlaces en **10**.

Otra evidencia experimental que apoya el efecto de hiperconjugación es el máximo ( $\lambda_{\text{max}}$ ) de 270 nm ( $\epsilon = 14,000$ ) que se observó en el espectro de ultravioleta de **10**. La absorción exhibe un desplazamiento batocrómico comparada con el máximo de absorción de una enona, ya que el valor de  $\lambda_{\text{max}}$  calculado para una enona por la reglas de Woodward-Fishe es de 227 nm (126 Kcal/mol). Este efecto se observa ya que ocurre una interacción entre los orbitales moleculares  $\varphi$  de la enona y  $\sigma$  del ciclopropano. La interacción de  $\varphi_2$  (enona) y  $\sigma_3$  (ciclopropano); así como  $\varphi_1^*$  (enona) y  $\sigma_1^*$  (ciclopropano) generan cuatro nuevos orbitales moleculares  $\varphi_{1_1}$ ,  $\varphi_{1_2}$ ,  $\varphi_{1_1}^*$  y  $\varphi_{1_2}^*$ , en donde, el orbital molecular ocupado mas alto en energía (HOMO,  $\varphi_{1_2}$ ) y el orbital molecular vacío mas bajo en energía (LUMO,  $\varphi_{1_1}^*$ ) tienen una diferencia de energía de  $\Delta E = 106$  Kcal/mol, diferencia en energía menor que la calculada para los orbitales  $\varphi_2$  y  $\varphi_1^*$  de la enona (figura 12).



$$E(\text{Kcal/mol}) = h\nu_{(\text{cm}^{-1})}NA = (2.8951 \times 10^{-3}) \nu_{(\text{cm}^{-1})} = 28591/\lambda_{\text{max}}(\text{nm}).$$

Figura 12.- Orbitales moleculares responsables de las transiciones electrónicas de **10**.

#### 4.4 Reacción fotoquímica de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (**10**).

Una solución del compuesto insaturado **10** en benceno, se irradió en atmósfera de argón a una longitud de onda de 300 nm durante 4.5 horas. La mezcla de reacción resultante se fraccionó mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y eluída con una mezcla de hexano:AcOEt de polaridad creciente. Las fracciones eluídas con una mezcla de hexano:AcOEt (83:17) contenían dos productos con r.f. muy semejante (página 54, tabla 18). La resolución de esta mezcla se logró mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y eluída con una mezcla de acetona:hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4:48:48).

De las fracciones más polares de esta última cromatografía se aisló un sólido blanco cristalino que se identificó por análisis de sus datos físicos (p.f., r.f.) y espectroscópicos (IR, RMN <sup>1</sup>H) como la enona **10**.

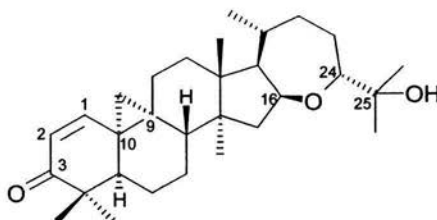
Por otro lado, de las fracciones menos polares de la cromatografía se aisló **13**. La fórmula molecular C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub> determinada por espectrometría de masas reveló que **13** es un isómero de **10** (tabla 6, página 24). En el espectro de I.R de **13**, al igual que el espectro de **10**, se observaron bandas de absorción a 3536 y 1664 cm<sup>-1</sup> asignadas a hidroxilo y carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado respectivamente. Así mismo los patrones de fragmentación de **10** y **13** resultaron similares. Estos datos indican que estos compuestos tienen estructuras similares.



Compuesto	[M] <sup>+</sup> 454	438	[M-58] <sup>+</sup> 396	397	137	43	59
<b>10</b>	3.0	77	6.0	72	10	100	25
<b>13</b>	65	8.0	90	30	98	60	100

Tabla 6.- Abundancia relativa de algunos fragmentos de los compuestos **10** y **13**.

Por lo anterior, y conociendo que una de las reacciones fotoquímicas mas importantes de vinilciclopropanos es la isomerización cis-trans del anillo de tres miembros<sup>37</sup>, se propuso que la única diferencia entre **10** y **13** sería la orientación del anillo de ciclopropano. Esto es, en **13**, el anillo tiene una orientación  $\alpha$  y no  $\beta$  como en **10** (figura 13). Propuesta que se vio apoyada por las pequeñas diferencias que se observaron al comparar los espectros de RMN <sup>1</sup>H de **10** y **13** (tabla 7, página 25). Así en el espectro de **13** (página 70) los protones vinílicos de los C-1 y C-2 tienen un desplazamiento químico a 6.36 y 5.89 ppm respectivamente, mientras que los hidrógenos geminales en el anillo de tres miembros tienen desplazamientos químicos a 0.79 y 1.35 ppm.



16β,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona (**13**).

Figura 13.- Estructura propuesta para el compuesto **13**.

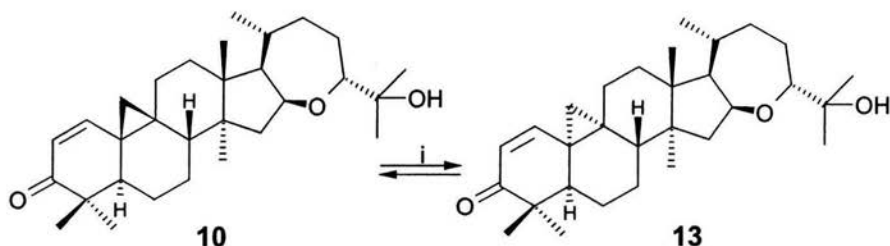
Hidrógeno	<b>10</b>	<b>13</b>
H-1	6.73, d, J= 10 Hz.	6.36, d, J= 10 Hz.
H-2	5.90, d, J= 10 Hz.	5.89, d, J= 10 Hz.
H-19	0.70, d, J= 4.4 Hz.	0.79, d, J= 4.4 Hz.
H-19'	1.28, d, J= 4.4 Hz.	1.35, d, J= 4.4 Hz.

Tabla 7.- Desplazamiento químico en ppm de algunas señales de los compuestos **10** y **13** por RMN  $^1\text{H}$ .

Esta propuesta estructural fue confirmada mediante un análisis de difracción de rayos X de la O-(4-bromobencil) oxima de 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona (**15**) obtenida a partir de **13**.

Las reacciones químicas utilizadas para obtener **15** a partir de **13**, así como el resultado del análisis cristalográfico de **15**, se discute en la parte 4.5 de este trabajo (página 29).

Dado que **13** se aisló junto con **10**, existe la posibilidad de que ésta reacción sea reversible. Con el fin de comprobar esta propuesta, se determinaron las concentraciones de **10** y **13** a diferentes tiempos de reacción<sup>38</sup>. Los resultados muestran que conforme transcurre el tiempo la reacción llega a un equilibrio de tal forma que a los tiempos de 6, 8 y 10 horas de reacción la concentración de ambos compuestos permanece constante (40% de **10** y 60% de **13**). Estos datos indican que la reacción es reversible (esquema 5, página 26).



i) benceno, 300 nm, 4.5 h.

Esquema 5.- Transformación fotoquímica de la enona **10**.

La reacción fotoquímica de **10** se puede estudiar a partir de los datos termoquímicos, así por ejemplo la energía libre en el equilibrio a  $t = 6, 8$  y  $10$  horas donde la proporción de **10** y **13** es de 40:60 resultó ser de  $\Delta G^\circ = -240.23$  cal/mol, de modo que en el equilibrio se favorece el compuesto **13**. Ahora si la  $\Delta G^\circ$  es una función de la entalpía ( $\Delta H^\circ$ ) y la entropía ( $\Delta S^\circ$ ) y para esta reacción no hay diferencias importantes en la  $\Delta H^\circ$ , entonces, es la  $\Delta S^\circ$  la que domina la energía libre en el equilibrio.

La  $\Delta G^\circ$  se calculó empleando la ecuación de Gibbs<sup>42</sup>.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

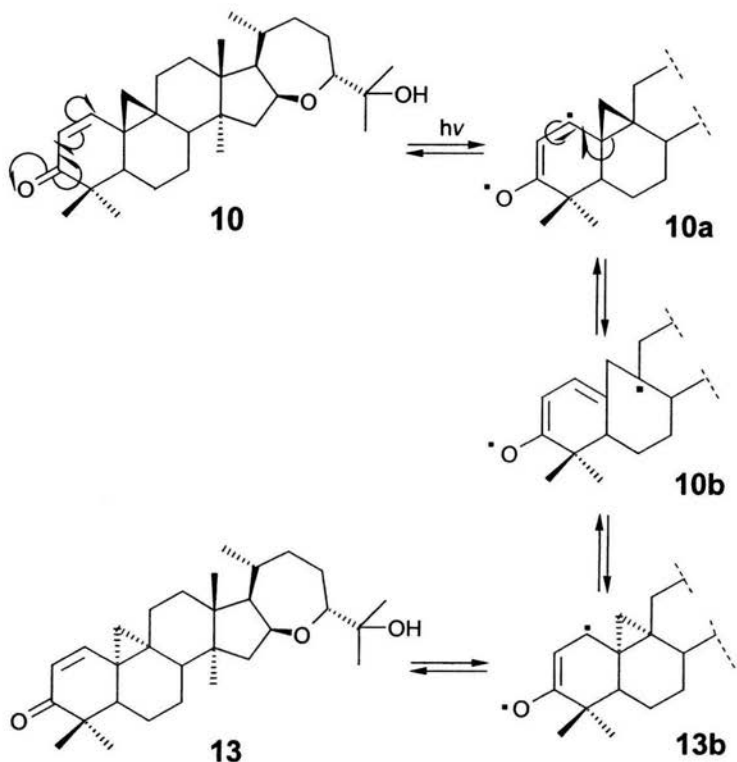
donde,

$K =$  constante de equilibrio,  $K = [\mathbf{13}] / [\mathbf{10}]$ .

$T =$  Temperatura,  $T = 298$  °K.

$R =$  Constante del gas,  $R = 1.987$  cal K<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup>

En el esquema 6 se muestra un probable mecanismo que explica la transformación de **10** en **13**. En este mecanismo se proponen cuatro etapas químicas reversibles, cada una con su propio estado de transición. En la primera etapa la excitación electrónica  $\pi \rightarrow \pi^*$  genera el intermediario **10a**, el cual se transforma en la 2a etapa al diradical **10b** más estable, que por un proceso de ciclización 3-exo-trig<sup>41</sup> genera **13b** que da origen a **13**.



Esquema 6.- Mecanismo probable para la transformación fotoquímica de la enona **10**.

En la figura 14 se muestra el perfil energético para la reacción reversible de la enona **10**, que esta de acuerdo con la propuesta mecanística.

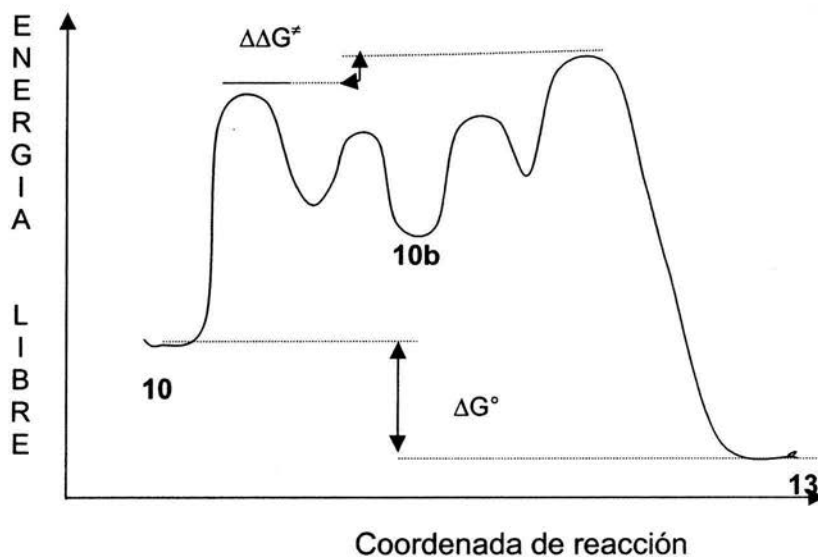


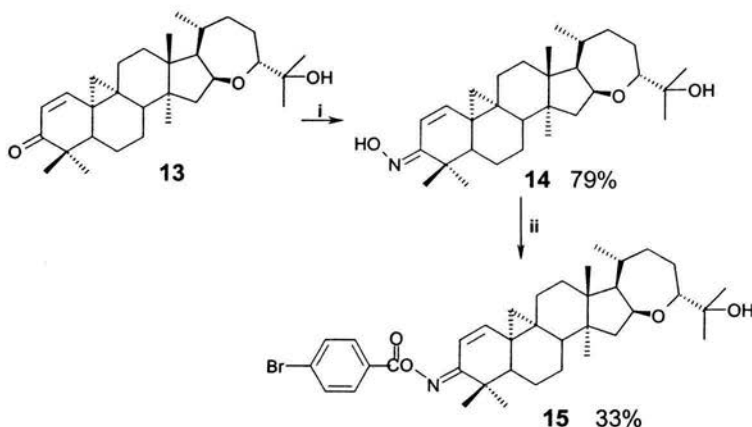
Figura 14.- Perfil energético para la reacción reversible de la enona **10**.

Por otro lado, en la mezcla de reacción no se detectó la presencia de algún producto proveniente de la protonación, desproporción y/o dimerización del intermediario reactivo diradical **10b**. Lo que sugiere que existe una menor pérdida de entropía de activación ( $\Delta S^\ddagger$ ) para la reacción de ciclización, que para la reacción entre moléculas del intermediario diradical **10b**.

**4.5 Preparación y determinación estructural mediante análisis de rayos X de la O-(4-bromobencil)-oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona (15) y la O-(4-bromobencil)-oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (17).**

Los análisis de difracción de rayos X de los compuestos **15** y **17** permitieron confirmar inequívocamente las estructuras de los estereoisómeros **10** y **13**.

En el esquemas 7 se ilustra la secuencia de reacciones que se siguieron para obtener **15** a partir de **13**.



i) AcO-Na/MeOH, H<sub>2</sub>N-OH•HCl, refl, 3 h.;

ii) cloruro de p-bromo benzoilo, piridina, t.a. 1.5 días.

Esquema 7.- Secuencia de reacciones para la obtención de **15**.

Así al tratar **13** con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio en metanol como disolvente<sup>43</sup> se produjo la oxima **14**.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H de la oxima **14** se observaron los hidrógenos geminales del ciclopropano (d, 0.62 ppm, J=4.4 Hz; d, 1.21

ppm,  $J=4.4$  Hz.) y las señales de hidrógenos vinílicos (d, 5.79 ppm,  $J=10$  Hz; d, 6.59 ppm,  $J=10$  Hz), (tabla 8).

La obtención del p-bromo benzoato **15** se logró después de tratar la oxima **14** con cloruro de p-bromobenzoilo y piridina<sup>44</sup> (esquema 7, página 29).

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H de **15** (página 71), además de observar señales correspondientes a los hidrógenos del ciclopropano e hidrógenos vinílicos (tabla 8), se observó en la zona de los hidrógenos aromáticos, un sistema AA'BB' asignado a los protones del sustituyente p-bromo benzoilo.

Hidrógeno	<b>14</b>	<b>15</b>
H-1	6.59, $J= 10$ Hz.	6.56, $J= 10$ Hz.
H-2	5.79, $J= 10$ Hz.	5.98, $J= 10$ Hz.
H-19	0.62, $J= 4.4$ Hz.	0.73, $J= 4.4$ Hz.
H-19'	1.21, $J= 4.4$ Hz.	1.31, $J= 4.4$ Hz.
N-OH	8.5, s ancho	----

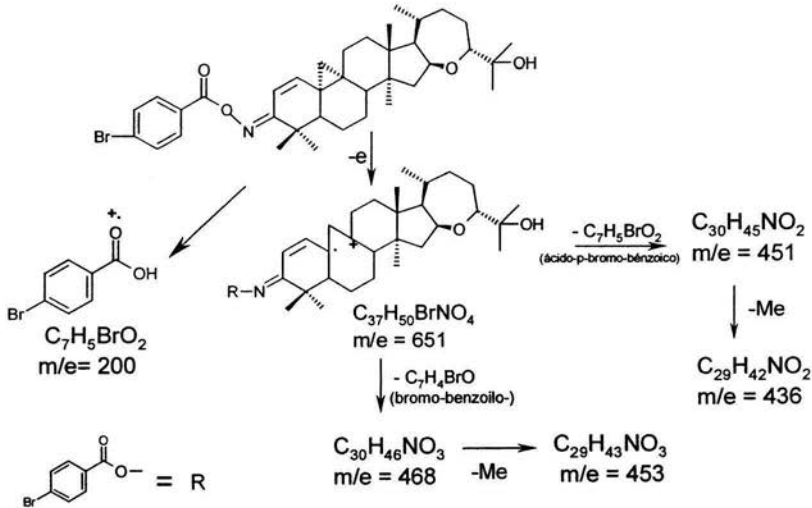
Tabla 8.- Desplazamiento químico de algunas señales de los compuestos **14** y **15** en RMN <sup>1</sup>H.

La presencia del carbonilo del benzoato en **15** se confirmó al observar en el espectro de RMN <sup>13</sup>C una señal a 168.9 ppm. También se observaron señales correspondientes a los carbonos C-1, C-2, C-3 (tabla 9, página 31).

Carbono	15
C-1	149.7
C-2	113.4
C-3	163.4
C-19	31.8
C-31, C=O de éster	168.9

Tabla 9.- Desplazamiento químico de algunas de las señales del compuesto **15** en RMN <sup>13</sup>C.

En el espectro de masas de **15** se observó el ión molecular [M]<sup>+</sup> a m/e = 651 para una fórmula molecular de C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>BrNO<sub>4</sub>, también se observaron picos con abundancias relativas importantes a m/e = 453, 451, 436, 200, 202, 185 y 183 (esquema 8).



Esquema 8.- Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto **15**.



Los cristales para el estudio de difracción de rayos X del compuesto **15** fueron obtenidos por cristalización en AcOEt.

En la figura 15, se observa la estereoestructura del p-bromo-benzoato **15**, que muestra la fusión *cis* entre los anillos A y B, en donde, el átomo de hidrógeno en C-5 y el átomo de carbono en 19 tienen una orientación  $\alpha$ . La fusión entre los anillos B y C es *trans*, con lo cual el anillo C adopta una conformación de silla. Por otro lado, el metilo en C-13 y el hidrógeno en C-8 tienen orientaciones  $\beta$ -axiales, mientras que el metilo del C-14 tiene una orientación  $\alpha$ -axial. Por último, el anillo D adopta una conformación de sobre y está fusionado de manera *cis* con el anillo de siete miembros lo cual induce a que este último adopte una conformación de bote.

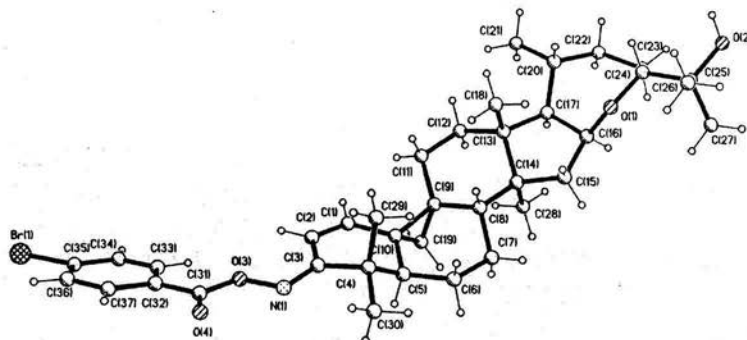
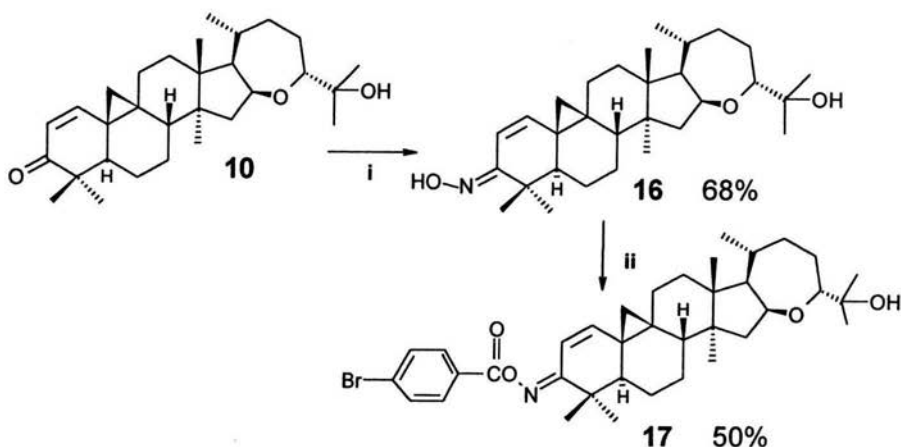


Figura 15- Estructura de O-(4-bromobencil)-oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona (**15**).

Por otro lado, con la finalidad de realizar una comparación de la estereoquímica del compuesto **15**, así como confirmar inequívocamente la configuración del compuesto **10**, se preparó el p-bromo-benzoato **17**, el cual se sintetizó utilizando las mismas condiciones experimentales con las que se preparó **15**, (esquema 9, página 33).

Al tratar **10** con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio en metanol se obtuvo la oxima  $\alpha,\beta$ -insaturada **16**.



i) AcO Na/MeOH, H<sub>2</sub>N-OH HCl, refl, 3 h;

ii) cloruro de p-bromo benzoilo, piridina, t. a., 1.5 días.

Esquema 9.- Secuencia de reacciones para la obtención del benzoato **17**.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H de **16** se observó el sistema AB (d, 0.52 ppm, J=4.4 Hz; d, 1.20 ppm, J=4.4 Hz.) correspondientes a los hidrógenos del ciclopropano, así como las señales de hidrógenos vinílicos H-1 y H-2 (d, 6.76 ppm, J=10 Hz; d, 6.16 ppm, J=10 Hz) (tabla 10).

Hidrógeno	<b>16</b>	<b>17</b>
H-1	6.76, J= 10Hz.	6.72, J= 10Hz.
H-2	6.16, J= 10 Hz.	6.35, J= 10 Hz.
H-19	0.52, J= 4.4 Hz.	0.63, J= 4.4Hz.
H-19'	1.20, J= 4.4 Hz.	1.33, J= 4.4Hz.

Tabla 10.- Desplazamiento químico en ppm de algunas señales de los compuestos **16** y **17** en RMN <sup>1</sup>H.

Mientras que en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observó un cambio significativo en el desplazamiento del C-3, el cual se encuentra ahora a 161.2 ppm (tabla 11).

Carbono	<b>16</b>
C-1	142.8
C-2	114.4
C-3	161.2
C-19	30.2

Tabla 11.- Desplazamiento químico de algunas de las señales del compuesto **16** en RMN  $^{13}\text{C}$ .

La preparación del p-bromo benzoato **17** se logró al tratar la oxima correspondientes con cloruro p-bromo benzoilo y piridina, (esquemas 9, página 33).

La presencia del sustituyente p-bromo benzoilo en **15** se detectó por las señales en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (tabla 12).

Carbono	<b>17</b>
C-1	147.34
C-2	114.87
C-3	163.8
C-19	32.0
C-31, carbonilo de éster	168.6

Tabla 12.- Desplazamiento químico de algunas señales del compuesto **17** en RMN  $^{13}\text{C}$ .

Los cristales del compuesto **17** se obtuvieron por cristalización en hexano:AcOEt (80:20).

En la estereoestructura del benzoato **17** (figura 16), la fusión de los anillos A y B es *trans*, en donde el hidrógeno del C-5 tiene una orientación  $\alpha$ , mientras que el C-19 como el metilo en C-30 tienen una orientación  $\beta$ -axial. La conformación que adoptan los anillos A, B y C en el estado sólido se pueden clasificar como silla deformada, mientras que el anillo D tiene una conformación de sobre. El átomo de hidrógeno del C-8 y el metilo del C-13 tienen una orientación  $\beta$ -axial, y el metilo del C-14 una orientación  $\alpha$ -axial, estableciendo entre estos dos átomos (C-18 y C-28) un ángulo de torsión de  $180^\circ$ . Por último, en la fusión *cis* del anillo D con el heteroanillo de siete miembros los hidrógenos en los C-16 y C-17 tienen una orientación  $\alpha$ , lo que inducen a que este último adopte una conformación de bote.

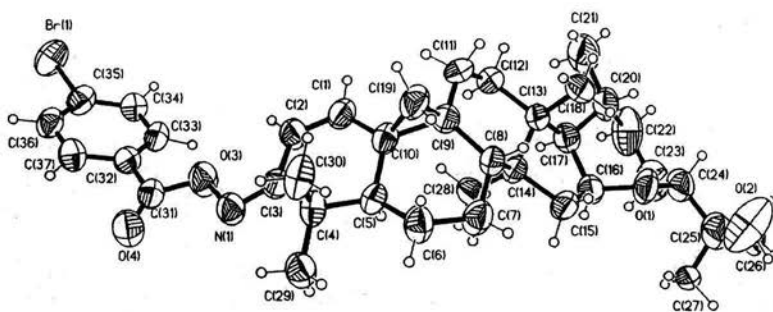


Figura 16.- Estructura de O-(4-bromobencil)-(3E)-oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (**17**).

Como se esperaba la diferencia más notable entre los compuestos **15** y **17** se observó en la fusión de los anillos del esqueleto pentacíclico (tabla 13 y 14 en la página 36, y figuras 15 en la página 32 y figura 13).

Fusión de anillos	<b>15</b>	<b>17</b>
A-B	cis	trans
B-C	trans	cis
C-D	trans	trans
D-E	cis	cis

Tabla 13.- Fusión de los anillos del esqueleto hidrocarbonado, para los p-bromo-benzoatos **15** y **17**.

Así como también se observan diferencia significativas en la conformación de los anillos A y B de los compuestos **15** y **17** (figura 14).

Conformación de los anillos	<b>15</b>	<b>17</b>
B	silla deformada	silla deformada
C	silla	silla deformada
D	sobre	sobre
E	bote	bote

Tabla 14.- Conformación de los anillos del esqueleto hidrocarbonado, para los p-bromo-benzoatos **15** y **17**.

En la red cristalina del benzoato **15** las moléculas se unen a través de un enlace de hidrógeno intermolecular (figura 17, página 37), con una longitud de enlace de 2.23 Å, donde se unen el oxígeno del carbonilo del

éster (cabeza) de una molécula con el hidrógeno del hidroxilo de otra (cola).

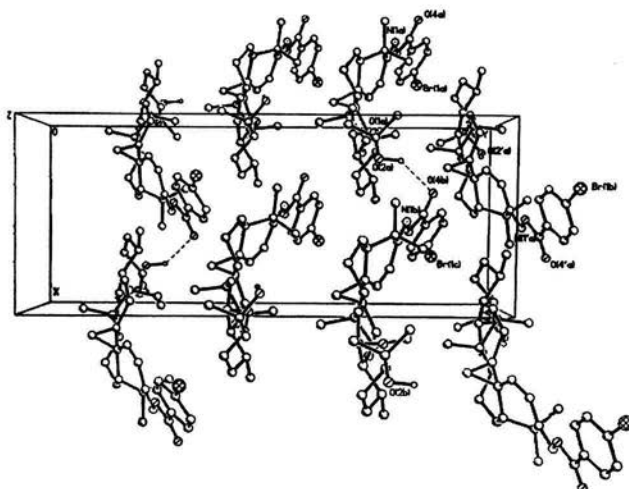


Figura 17.- Estructura cristalina estabilizada por enlace de hidrógeno intermoleculares en el benzoato **15**.

La red cristalina en el benzoato **17** se estabiliza por interacciones tipo Van der Waals (figura 18).

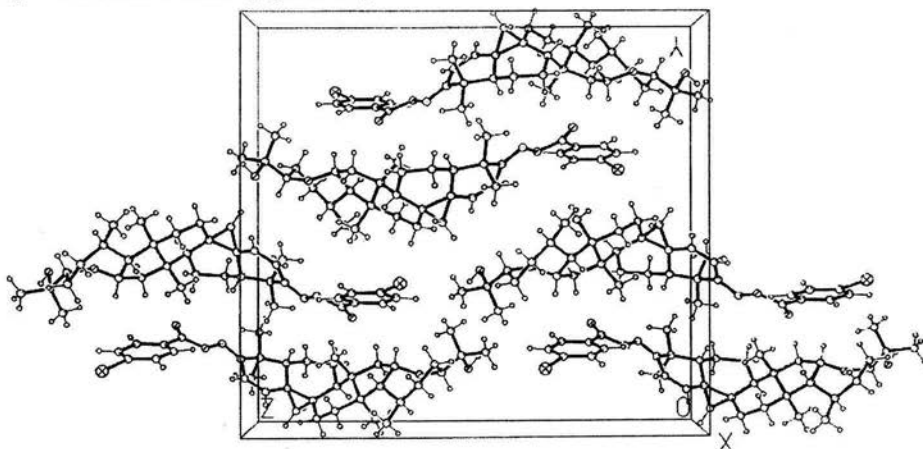


Figura 18.- Representación de la red cristalina del benzoato **17**.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Por ultimo, en la cristalización del p-bromo benzoato **15** se obtuvieron dos formas cristalinas que tienen diferentes arreglos en su celda unitaria, a este fenómeno se le llama polimorfismo. En uno de estos cristales la celda unitaria está formada por ocho moléculas (figura 17, página 37) mientras que en el otro tipo de cristal la celda unitaria tiene nueve moléculas (figura 19a). Cada celda unitaria está formada por un conformero diferente de **15** (figura 19b, c).

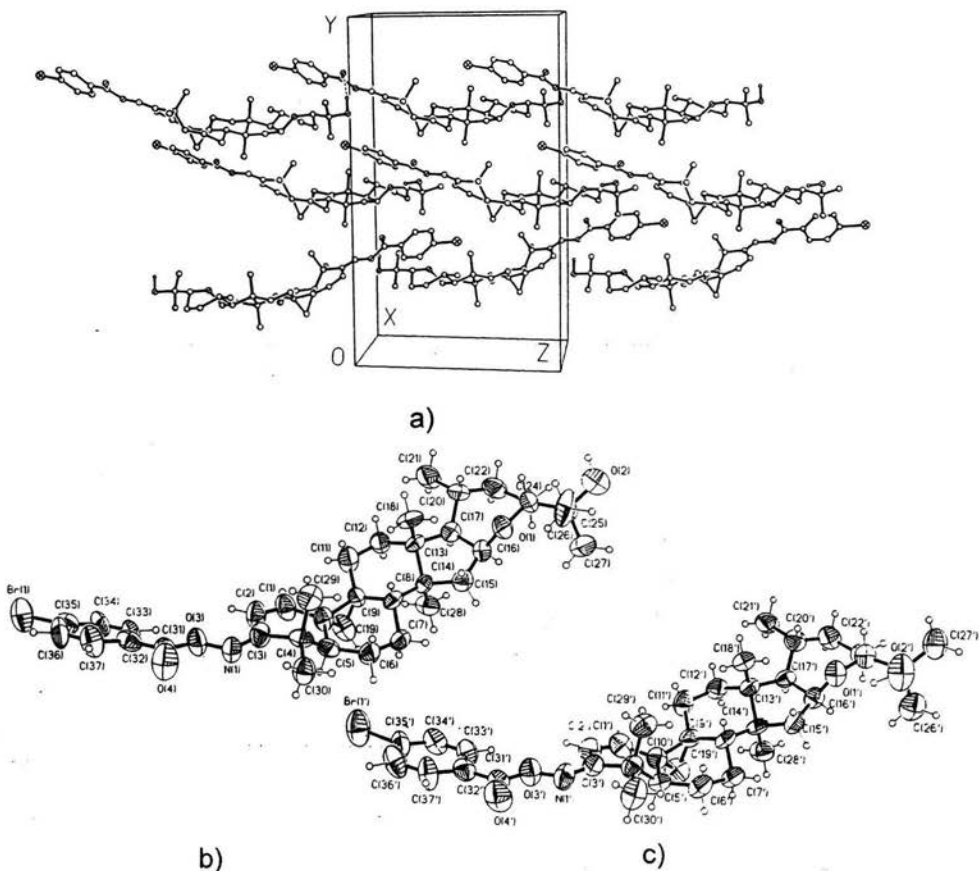


Figura 19.- a) Celda unitaria II de **15**, b) estructura de **15** en la celda unitaria I, c) estructura de **15** en la celda unitaria II.

#### 4.6 Reacción de la 25-acetiloxi-16 $\beta$ ,24R-epoxi-cicloart-1-en-3-ona (19) con BF<sub>3</sub>.

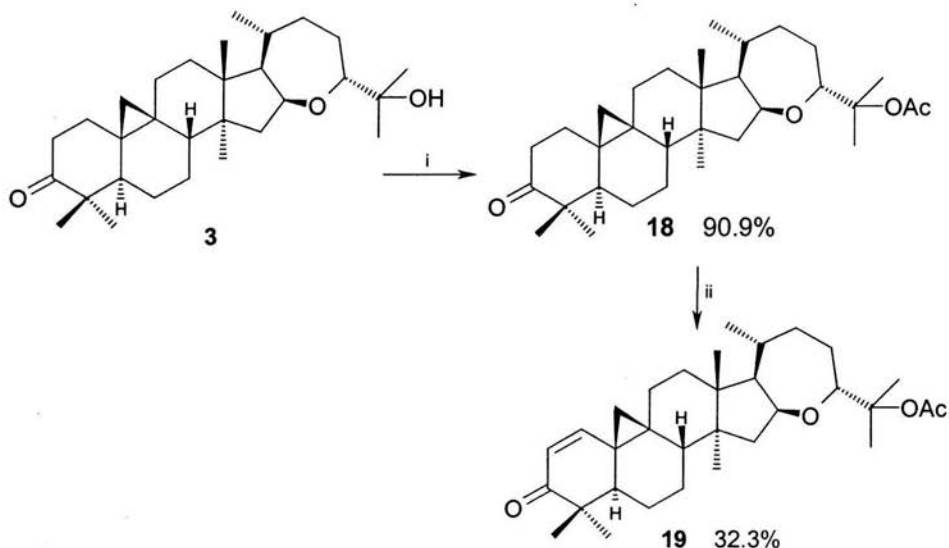
Una de las posibles reacciones de transformación fotoquímica de **10**, era la ruptura homolítica del enlace C-9 y C10, lo cual originaría la expansión del anillo B formándose un anillo de siete miembros, así como la formación de un doble enlace entre los átomos de carbono C-8 y C-9 o entre C-9 y C-11. Esta reacción no procedió durante la reacción fotoquímica o al menos no en la concentración adecuada para que el producto fuera detectado. Con la finalidad de lograr la apertura del enlace entre los carbonos C-9 y C-10 que forma parte del anillo de ciclopropano, se decidió utilizar el eterato de trifloruro de boro [BF<sub>3</sub>·(EtO)<sub>2</sub>], un ácido de Lewis que se ha usado para producir transposiciones en compuestos terpenoides<sup>45,46</sup>.

En el esquema 10 se ilustra la secuencia de reacciones para obtener la 25-acetiloxi-16 $\beta$ ,24R-epoxi-cicloart-1-en-3-ona a partir de **3**.

La protección del alcohol terciario por acetilación de la argentatina B (**3**), se logró al hacer reaccionar **3** con anhídrido acético y acetato de sodio<sup>47</sup> (esquema 10, página 40).

La posterior reacción del derivado acetilado (**18**), con dicianodoclorobenzoquinona (DDQ), en benceno como disolvente<sup>48</sup> produjo el compuesto **19**. En el espectro de infrarrojo se observó bandas a 1726 cm<sup>-1</sup> (carbonilo de éster) y 1680 cm<sup>-1</sup> (cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada).





i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{AcO Na}$ , refl., 1.5 h; ii) DDQ, benceno, refl., 3 días.

Esquema 10.- Preparación del compuesto 25-acetiloxi-16 $\beta$ ,24R-epoxi-cicloart-1-en-3-ona (**19**).

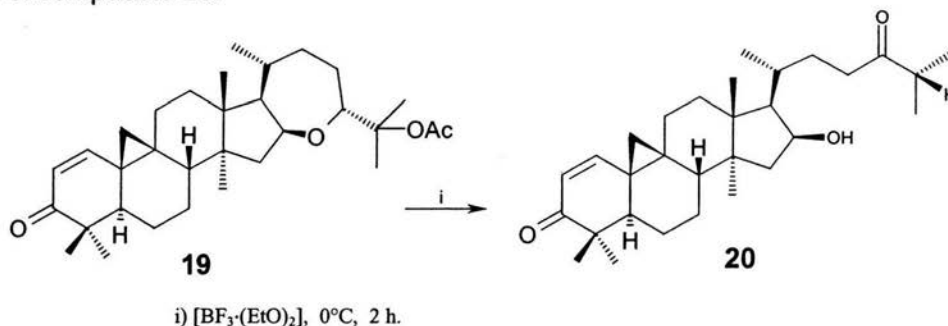
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **19** se observó la señal simple a 1.96 ppm que corresponde al metilo del grupo acetato, así como un par de señales dobles de un sistema AB (d, 6.78 ppm,  $J=10$  Hz; d, 5.95 ppm,  $J=10$  Hz), atribuibles a los hidrógenos vinílicos en los C-1 y C-2 formando parte de una función enona. Por ultimo, se observó en 0.73 y 1.32 ppm señales dobles de un sistema AB característico de hidrógenos geminales ( $J=4.4$  Hz) en un anillo de tres miembros (tabla 15, página 41).

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Hidrógeno	19	20
H-1	6.78, d, J=10 Hz.	6.75, d, J=10 Hz.
H-2	5.95, d, J=10 Hz.	5.92, d, J=10 Hz.
H-19	0.73, d, J=4.4 Hz.	0.75, d, J=4.4 Hz.
H-19'	1.32, d, J=4.4 Hz.	1.31, d, J=4.4 Hz.

Tabla 15.- Desplazamiento químico en ppm de RMN  $^1\text{H}$  para algunas señales de los compuestos **19** y **20**.

Al tratar el derivado acetilado **19** con trifloruro de boro<sup>49</sup> (esquema 11), no se produjo el producto de expansión del anillo B, sino que se obtuvo el compuesto **20**.



Esquema 11.- Transformación de la enona **19** con eterato de trifloruro de boro.

La identificación del compuesto **20** se logró mediante sus características espectroscópicas. En el espectro de I.R. se observaron bandas características para carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado a  $1663\text{ cm}^{-1}$ , carbonilo de cetona en  $1702\text{ cm}^{-1}$  y oxhidrilo a  $3460\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de este producto (página 73) se observó el sistema AB (d, 0.75 ppm,  $J= 4.4$  Hz; d, 1.31 ppm,  $J= 4.4$  Hz), característico de hidrógenos geminales en un anillo de tres miembros. Así mismo, se observó entre 0.9 y 1.11 ppm señales que integran para 21 hidrógenos y que corresponden a siete metilos, así como las señales características de dos hidrógenos vinílicos, conjugados a un carbonilo (d, 6.75 ppm,  $J=10$  Hz; d, 5.92 ppm,  $J=10$  Hz). También se observó una señal múltiple centrada a 4.5 ppm atribuible al hidrógeno del C-16, en donde hay una función oxigenada (hidroxilo). Por otro lado, en el espectro no se observó la señal a 3.76 ppm del hidrógeno del C-24, presente en todos los derivados obtenidos a partir de la argentatina B (3).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron señales para 30 átomos de carbono, de las cuales las desplazadas a campo bajo (216.9 y 205.3 ppm), se asignaron a carbonos de grupos carbonílicos de cetona y cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, así también, se observó una señal a 71.92 ppm la cual se asignó a un carbono de metino unido a función oxigenada.

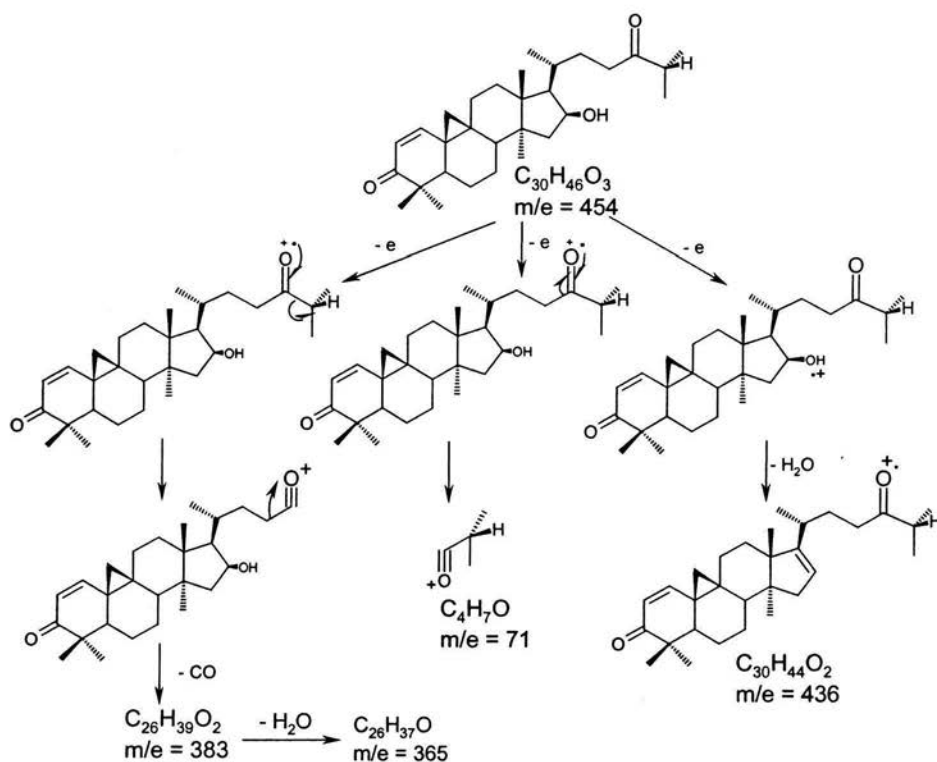
Mediante experimentos DEPT de RMN  $^{13}\text{C}$  de **20** se observaron: siete metilos, ocho metilenos y ocho metinos en la molécula. La comparación entre las señales de los experimentos DEPT y el obtenido por desacoplamiento total, permitió determinar la presencia de siete carbonos no protonados en la misma molécula.

El análisis del espectro de masas permitió asignar como el ión molecular  $[\text{M}]^+$  al pico de  $m/e = 454$  que esta de acuerdo con una fórmula molecular de  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_3$ . Por otro lado, el pico a  $m/e = 436$  se asignó a la pérdida de agua a partir del ión molecular, y el pico a  $m/e = 71$  se asignó como el ión que resulta de la ruptura " $\alpha$ " al carbonilo de cetona acíclica, dando el fragmento  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{O}^+$  ( $\text{R}'=$  isopropilo), como uno de los picos

importantes en el espectro de masas del compuesto **20** (tabla 16 y esquema 12).

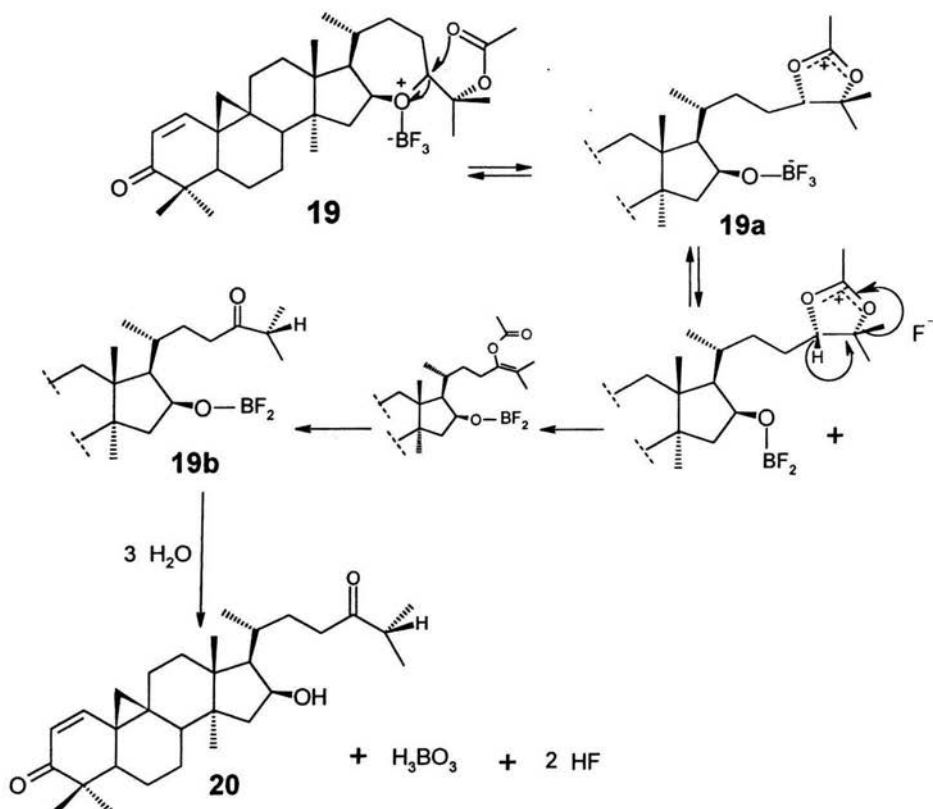
Compuesto	[M] <sup>+</sup>					[M-18] <sup>+</sup>
<b>20</b>	454	219	309	71	365	436
(%)	4	100	20	50	16	96

Tabla 16.- Abundancia relativa de algunos de los fragmentos más importantes en el espectro de masas del compuesto **20**.



Esquema 12.- Mecanismo de fragmentación propuesto para el compuesto **20**.

La hipótesis mecanística utilizada para explicar la transformación química de **19** a **20** considera la unión entre el  $\text{BF}_3$  y el átomo de oxígeno del anillo de siete miembros, lo que provoca un ataque nucleofílico interno del átomo de oxígeno del acetato, en un proceso concertado, generando así un intermediario cíclico de cinco miembros **19a** (ión acetoxonium). Esta especie se transforma en **19b**, vía la hidrólisis del intermediario acetato de enol. Por último, al trabajar la reacción adicionando una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se hidroliza el aducto formado por el reactivo electrofílico de boro y el éter para dar origen al compuesto **20** (esquema 13).



Esquema 13.- Mecanismo propuesto para la transformación del derivado acetilado **19** en el compuesto **20**.

## 5. CONCLUSIONES

Se llevo a cabo la extracción y aislamiento de la Argentatina B a partir de la resina de desecho del proceso de industrialización del guayule y de una columna empacada con tonsil, resultando éste método rápido y de bajo costo.

La 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (**10**) se preparó en una secuencia de 2 pasos con un rendimiento global del 86%.

La irradiación de **10** a una longitud de onda de 300 nm en benceno produjo el isómero 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona (**13**).

Se identificó el compuesto 16 $\beta$ -hidroxi-cicloart-1-en-3,24-diona (**20**) como producto de reacción de la 25-acetiloxi-16 $\beta$ ,24R-epoxi-cicloart-1-en-3-ona (**19**) con eterato de trifloruro de boro.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### CARACTERIZACION DE LOS COMPUESTOS AISLADOS.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones, y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo fueron registrados en un espectrómetro Perkin-Elmer mod. 337, en solución empleando como disolvente  $\text{CHCl}_3$ .

Los espectros de RMN de hidrógeno y carbono trece fueron determinados en un espectrómetro Varian XL-300, utilizando como disolvente  $\text{CDCl}_3$  y como referencia interna TMS. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ), están expresados en ppm. Las constantes de acoplamiento están expresadas en Hertz. Las multiplicidad de las señales se expresan como sigue: (s) señal simple, (d) señal doble, (t) señal triple y (c) cuarteto.

Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 59858 con sistema acoplado a CG-EM.

El estudio de difracción de rayos X se realizó con un difractor SIEMENS P4, utilizando radiación de Mo (Monocromador de grafito,  $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$ ).

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se realizó siguiendo las técnicas convencionales, utilizando placas de aluminio recubiertas de gel de sílice (sílica gel 60/UV250, Alugram), como revelador luz UV y/o sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2 N. Para la purificación por cromatografía en columna se utilizó como fase estacionaria gel sílice con tamaño de 0.070 - 0.230 mm.

## RESINA.

La resina utilizada para la realización de este estudio fue donada por la empresa Complejo Agro-Industrial CONASA ubicada en Saltillo Coahuila y fue obtenida durante la extracción a nivel industrial de hule a partir del *Parthenium argentatum* (Greggii).

## ANALISIS CROMATOGRAFICO.

165.72 g de la resina se fraccionaron por medio de cromatografía en columna usando como fase estacionaria 398.7 g de arcilla bentonítica y como fase móvil hexano y hexano-AcOEt de polaridad creciente. La elusión se inició con hexano, recolectando fracciones de 200 ml. Las fracciones cromatograficamente similares se combinaron (tabla 17).

Eluyente	Proporción	Fracciones combinadas.	Compuesto	Rendimiento (%)
Hexano	100	1-24	----	----
Hexano:AcOEt	80:20	25-33	<b>3</b>	3.5
AcOEt	100	34-40	----	----

Tabla 17.- Resumen del fraccionamiento mediante cromatografía en columna de la resina del *P. Argentatum*.



EXTRACCIÓN Y AISLAMIENTO DE 16 $\beta$ ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-CICLOARTAN-3-ONA (**3**) (Argentatina B).

Las fracciones eluidas con una mezcla de hexano:AcOET (80:20) (tabla 17) cristalizaron en metanol para dar la argentatina B (**3**) (5.8 g, 3.5% de rendimiento con respecto al peso de la resina).

Las constantes físicas y espectroscópicas de **3** son las siguientes:

Fórmula Molecular  $C_{30}H_{48}O_3$ .

p.f. 168-170°C.

I.R. (CHCl<sub>3</sub>), cm<sup>-1</sup> : 3535, 2970, 2872, 1698, 1453, 1381, 1336, 1163, 1112 y 1056.

RMN <sup>1</sup>H ppm : 0.58 (d, J=4.4 Hz, H-19), 0.82 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.89 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-21), 1.05 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.108 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 2.7 (m, H-2), 2.85 (s, 1H), 3.6 (m, H-24), 4.6 (m, H-16).

RMN <sup>13</sup>C ppm : 216.62 (C-3), 82.51 (C-24), 74.83 (C-16), 73.2 (C-25), 57.2 (C-17), 50.16 (C-4), 50.16 (C-15), 48.34 (C-8), 47.31 (C-5), 45.7 (C-13), 44.8 (C-14), 37.3 (C-2), 35.3 (C-22), 33.1 (C-1), 32.5 (C-12), 29.6 (C-19), 28.8 (C-20), 26.15 (C-10), 25.9 (C-7), 25.5 (C-21), 23.8 (C-26), 23.3 (C-27), 22.08 (C-23), 21.2 (C-18), 21.1 (C-6), 21.1 (C-9); 20.8 (C-30), 20.7 (C-29), 18.6 (C-28).

EMIE m/z (%) : 456 [M]<sup>+</sup> (0.6), 442 (0.6), 441 (1.5), 119 (60.1), 109 (63.5), 175 (86), 137 (50) y 59 (100).

**2 $\alpha$ -BROMO-16 $\beta$ ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-CICLOARTAN-3-ONA (8).**

A 800 mg (1.754 mmol) de argentatina B (**3**) disueltos en 29 ml de ácido acético glacial se coloraron 1.7 ml de bromo 1M en ácido acético, la mezcla de reacción fue mantenida en agitación a temperatura ambiente durante 75 minutos, posteriormente se agregó una solución de bicarbonato de sodio y el sólido formado se filtro. El sólido se disolvió en AcOEt, la solución orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 10%, se secó en sulfato de sodio anhidro y evaporó el disolvente a presión reducida.

El sólido de reacción contenía la mezcla de compuestos **8** y **9**. La purificación de los productos se realizó vía cromatografía en columna empacada con gel sílice y eluída con una mezcla de hexano:AcOEt de polaridad creciente. De las fracciones eluídas con hexano:AcOEt (93:7), se obtuvieron 688.4 mg de 2 $\alpha$ -bromo-16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (**8**) y 31 mg de 2 $\alpha$ ,25-dibromo-16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (**9**).

Los datos físicos, espectroscópicos y cristalográficos de **8** son los siguientes:

Fórmula Molecular	C <sub>30</sub> H <sub>47</sub> Br O <sub>3</sub> .
-------------------	---

p.f.	201-203°C.
------	------------

RMN <sup>1</sup>H ppm : 0.70 (d, J=4.4 Hz, H-19), 0.89 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-21), 1.08 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.2 (s, 3H), 2.8 (s, 1H), 3.6 (m, H-24), 4.6 (m, H-16) y 5.1 (dd, J=12.8 y 6.6 Hz, H $\beta$ -2).

RMN <sup>13</sup>C ppm : 205.7 (C-3), 82.6 (C-24), 73.2 (C-25), 74.8 (C-16), 57.4 (C-17), 54.9 (C-2), 51.3 (C-4), 48.5 (C-5), 46.9 (C-8), 46.0 (C-15), 45.8

PARTE EXPERIMENTAL

(C-13), 45.7 (C-1), 35.4 (C-22), 32.5 (C-12), 29.3 (C-19), 29.0 (C-20), 27.8 (C-10), 26.4 (C-11), 25.7 (C-7), 25.6 (C-23), 23.9 (C-27), 23.8 (C-26), 22.2 (C-29), 21.3 (C-6), 21.2 (C-21), 20.9 (C-9); 20.8 (C-30), 19.5 (C-28), 18.7 (C-18).

EMIE m/z (%) : 534 [M]<sup>+</sup> (7.3), 536 [M+2]<sup>+</sup> (5), 477 (60), 475 [M-59]<sup>+</sup> (55), 459 (30), 397 (65), 395 (67), 193 (45), 175 (100), 85 (86) y 59 (18.5).

Datos cristalográfico de **8**: Hábito de la forma cristalina prisma; dimensión de celda unidad a = 8.263 Å, b = 12.141 Å, c = 27.355 Å; sistema cristalino Ortorrómbico; grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>; volumen 2744.3 Å<sup>3</sup> y densidad 1.296 mg/m<sup>3</sup>.

Los datos físicos y espectroscópicos de **9** son los siguientes:

Fórmula Molecular                      C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

p.f.    156-159 °C.

RMN <sup>1</sup>H ppm : 0.70 (d, J=4.4 Hz, H-19), 0.89 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-21), 1.17 (s, 9H), 1.70 (s, 6H), 3.6 (m, H-24), 4.75 (m, H-16), y 5.1 (dd, J=12.8 y 6.6 Hz, Hβ-2).

RMN <sup>13</sup>C ppm : 205.7 (C-3), 82.7 (C-24), 74.6 (C-16), 71.3 (C-25), 57.1 (C-17), 54.8 (C-2), 51.3 (C-4), 48.6 (C-5), 47.0 (C-8), 46.0 (C-13), 46.0 (C-14), 45.7 (C-1), 44.6 (C-15), 35.0 (C-22), 32.5 (C-12), 31.9 (C-26), 30.0 (C-27), 29.3 (C-19), 28.9 (C-20), 27.7 (C-10), 26.4 (C-11), 25.6 (C-7), 24.4 (C-23), 23.0 (C-29), 21.3 (C-6), 20.9 (C-21), 20.8 (C-30), 19.4 (C-28), 18.7 (C-18).

PARTE EXPERIMENTAL

EMIE m/z (%) : 596 [M]<sup>+</sup> (5), 598 [M+2]<sup>+</sup> (10), 600 [M+4]<sup>+</sup> (5), 518 (80), 516 (80), 501 (60), 437 (70), 391 (80), 289 (80), 137 (100), 121 (35) y 43 (97).

**16 $\beta$ ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-CICLOART-1-EN-3-ONA (10).**

A una suspensión en ebullición de carbonato de calcio (611.0 mg) en dimetilacetamida (27 ml) se colocaron 710 mg (1.327 mmol) de 2 $\alpha$ -bromo-argentatina B (**8**). La mezcla se dejó reaccionar por 1 hora en reflujo y agitación constante, posteriormente se dejó enfriar y se agregó 75 ml de ácido clorhídrico al 10% y el sólido formado se filtro.

La purificación del producto se realizó vía cromatografía en columna empacada con gel de sílice y eluída con hexano:AcOEt (83:17), de donde, se obtuvieron 562.1 mg de 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (**10**).

Sus datos físicos, espectroscópicos y cristalográficos son los siguientes:

Fórmula Molecular  $C_{30}H_{46}O_3$ .

p.f. 165-167 °C.

I.R. (CHCl<sub>3</sub>), cm<sup>-1</sup> :3482, 2987, 2850, 1680, 1613.

RMN <sup>1</sup>H ppm : 0.70 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.28 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.89 (s, 3H), 0.9 (d, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-21), 0.93 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 3.6 (m, H-24), 4.6 (m, H-16), 5.9 (d, J=10.0 Hz, H-2), y 6.73 (d, J=10.0 Hz, H-1).

RMN <sup>13</sup>C ppm : 205.3 (C-3), 126.8 (C-2), 153.7 (C-1), 82.6 (C-24), 74.6 (C-16), 73.2 (C-25), 57.0 (C-17), 50.2 (C-4), 45.9 (C-13), 45.8 (C-14), 44.4 (C-5), 43.8 (C-15), 43.2 (C-8), 35.5 (C-22), 32.1 (C-12), 29.9 (C-10), 29.3 (C-19), 28.9 (C-20), 27.4 (C-11), 25.6 (C-26), 24.5 (C-9), 23.9 (C-27),

PARTE EXPERIMENTAL

23.6 (C-7), 23.4 (C-23), 21.4 (C-29), 20.9 (C-21), 19.1 (C-30), 18.8 (C-28), y 17.5 (C-18).

EMIE m/z (%) : 454 [M]<sup>+</sup> (3), 438 (77), 397 (72), 396 (6.0), 379 (30), 137 (10), 59 (25), y 43 (100)

Los datos cristalográficos de **10**: Hábito de la forma cristalina prisma; dimensión de celda unidad  $a = 11.710 \text{ \AA}$ ,  $b = 12.128 \text{ \AA}$ ,  $c = 18.811 \text{ \AA}$ ; sistema cristalino Ortorrómbico; grupo espacial  $P2_12_12_1$ ; volumen  $2671.4 \text{ \AA}^3$  y densidad  $1.130 \text{ mg/m}^3$ .

REACCIÓN FOTOQUÍMICA DE 16 $\beta$ ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-CICLOART-1-EN-3-ONA (**10**).

Una solución de 125 mg (0.275 mmol) de **10** en 65 ml de benceno y atmósfera argón se irradió durante 4.5 horas a 300 nm, posteriormente el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de productos obtenida se fraccionó utilizando cromatografía en columna con gel sílice como fase estacionaria. La elución se inició con hexano, recolectando fracciones de 50 ml cada una.

Las fracciones de la 1 a 8 y de la 14 a 24 están constituidas por una mezcla compleja de productos de reacción. De las fracciones eluidas con hexano:AcOEt (83:17) se obtuvieron 68 mg de una mezcla constituida por los compuestos **10** y **13** (tabla 18).

Eluyente	Proporción	No. de fracciones	Observaciones
Hexano	100	1-2	No se estudiaron*
Hexano:AcOEt	90:10	1-8	no se estudiaron*
Hexano:AcOEt	83:17	9-13	Mezcla de <b>10</b> y <b>13</b>
AcOEt	100	14-20	No se estudiaron*
MeOH	100	20-24	No se estudiaron*

\*Estás fracciones no se estudiaron debido a su complejidad como mezcla.

Tabla 18.- Fraccionamiento de la mezcla de reacción fotoquímica.

PARTE EXPERIMENTAL

La mezcla de productos se separó en sus componentes individuales mediante cromatografía en columna empacada con gel sílice y eluída con una mezcla de acetona:hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4:48:48). Así se obtuvieron 20 mg de un sólido blanco cristalino soluble en AcOEt con p.f. 162-164°C, el cual se identificó por RMN de <sup>1</sup>H como **10** y 30 mg de un sólido color ámbar de p.f. 124-126°C que se identificó como 16β,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona (**13**).

Las constantes físicas y espectroscópicas de **13** se muestran a continuación:

Fórmula Molecular                      C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub>.

p.f.    124 - 126 °C.

I.R. (CHCl<sub>3</sub>), cm<sup>-1</sup> :3536, 2959, 2877, 1664 y 1612.

RMN <sup>1</sup>H ppm : 0.79 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.35 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.88 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-21), 0.96 (s, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.25 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 3.6 (m, H-24), 4.63 (m, H-16), 5.89 (d, J=10.0 Hz, H-2), y 6.36 (d, J=10.0 Hz, H-1).

EMIE m/z (%) : 454 [M]<sup>+</sup> (65), 438 (8), 436 (45), 397 (30), 396 (90), 137 (98), 59 (100) y 43 (60).



OXIMA DE LA 16 $\beta$ ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-9R,10R-CICLOART-1-EN-3-ONA (**14**).

A 26 mg ( 0.376 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 43 mg ( 0.520 mmol) de acetato de sodio se colocaron 55 mg (0.121 mmol) de **13** y 10 ml de metanol. Se dejó reaccionar 3 horas en reflujo y agitación constante, posteriormente se evaporó el metanol. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. De este proceso se obtuvieron 44.8 mg de oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en-3-ona (**14**).

Sus datos físicos y espectroscópicos son los siguientes:

Fórmula Molecular  $C_{30}H_{47}NO_3$ .

p.f. 173-175 °C.

I.R. (CHCl<sub>3</sub>), cm<sup>-1</sup> :3588, 3274, 2951, 2877, 1629, 1385, 1112, 1057 y 910.

RMN <sup>1</sup>H ppm : 0.62 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.21 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.86 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-21), 1.08 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.8 (s, 1H), 3.6 (m, H-24), 4.63 (m, H-16), 5.79 (d, J=10.0 Hz, H-2), 6.59 (d, J=10.0 Hz, H-1) y 8.5 (s,1H).

RMN <sup>13</sup>C ppm : 162.0 (C-3), 145.5 (C-1), 113.13 (C-2), 82.7 (C-24), 74.97 (C-16), 73.31 (C-25), 55.96 (C-17), 46.9 (C-13), 46.2 (C-14), 42.39 (C-5), 41.09 (C-15), 38.9 (C-4), 35.8 (C-22), 40.5 (C-8), 32.1 (C-12), 31.4 (C-10), 29.31 (C-19), 29.1 (C-20), 28.95 (C-11), 25.7 (C-26), 23.9 (C-27), 23.4 (C-23), 22.08 (C-29), 21.8 (C-6), 21.2 (C-21), 20.5 (C-30), 17.9 (C-28), y 15.21 (C-18).

O-(4-BROMOBENCIL)-OXIMA DE LA 16 $\beta$ ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-9R,10R-CICLOART-1-EN 3-ONA (**15**).

A 50 mg (0.107 mmol) de la oxima **14** se colocaron 10 ml de piridina y 46.8 mg (0.229 mmol) de cloruro p-bromobenzoilo. Se dejó reaccionar 1.5 días a temperatura ambiente y agitación constante. Posteriormente se agregó agua y se extrajo dos veces con AcOEt. La solución orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1N, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El producto de reacción se purificó mediante cromatografía preparativa en capa delgada de gel de sílice (sílice gel 60 F254), utilizando como sistema de elusión una mezcla de hexano:AcOEt (75:25). Con este método se aisló la O-(4-bromobencil)-oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-cicloart-1-en 3-ona (**15**).

Los datos físicos y espectroscópicos para el derivado **15** son los siguientes:

Fórmula Molecular  $C_{37}H_{50}BrNO_4$ .

p.f. 190-191°C.

I.R. (CHCl<sub>3</sub>), cm<sup>-1</sup>: 3537, 2957, 2933, 2877, 1740, 1619, 1258 y 1076.

RMN <sup>1</sup>H ppm : 0.73 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.31 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.87 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-21), 1.09 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.31 (s, 6H), 2.70 (s, 1H), 3.60 (m, H-24), 4.63 (m, H-16), 5.98 (d, J=10 Hz, H-2), 6.56 (d, J=10 Hz, H-1), 7.60 (m, 2H), y 7.92 (m, 2H).

RMN <sup>13</sup>C ppm : 168.9 (C-31), 163.46 (C-3), 149.7 (C-1), 131.8 (C-37), 131.8 (C-33), 130.9 (C-36), 130.9 (C-34), 128.7 (C-32), 128.0 (C-35), 113.44 (C-2), 82.61 (C-24), 74.8 (C-16), 73.22 (C-25), 55.7 (C-17), 45.96 (C-

PARTE EXPERIMENTAL

113.44 (C-2), 82.61 (C-24), 74.8 (C-16), 73.22 (C-25), 55.7 (C-17), 45.96 (C-13), 45.96 (C-14), 46.59 (C-4), 42.27 (C-15), 40.75 (C-5), 40.27 (C-8), 35.65 (C-22), 32.42 (C-10), 31.87 (C-12), 31.86 (C-19), 29.52 (C-11), 28.99 (C-20), 25.62 (C-27), 26.8 (C-9); 23.89 (C-26), 23.46 (C-7), 23.33 (C-23), 22.34 (C-6), 21.57 (C-29), 21.1 (C-21), 20.39 (C-30), 17.18 (C-18) y 15.15 (C-28).

EMIE m/z (%) : 509 (8), 453 (100), 436 (10), 394 (50), 374 (40), 368 (25), 202 (96), 200 (95), 185 (70) y 183 (70).

Datos cristalográficos del benzoato **15**: Hábito de la forma cristalina Irregular; sistema cristalino monoclinico; grupo espacial P2<sub>1</sub>; densidad 1.281 mg/m<sup>3</sup>.

OXIMA DE LA 16 $\beta$ ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-CICLOART-1-EN 3-ONA (**16**).

A 259 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 300 mg de acetato de sodio, se colocaron 450.2 mg de **10** y 15 ml de metanol. Se dejó reaccionar 3 horas en reflujo y agitación constante, posteriormente el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en AcOEt y se lavó con salmuera. La solución orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el acetato de etilo se evaporó a presión reducida.

Por cromatografía en columna empacada con gel sílice y eluída con una mezcla de hexano:AcOEt (1:1) se obtuvieron 404.4 mg de la oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en 3-ona (**16**).

Los datos físicos y espectroscópicos del compuesto **16** son los siguientes:

Fórmula Molecular  $C_{30}H_{47}NO_3$ .

p.f. 201-203 °C.

I.R. (CHCl<sub>3</sub>), cm<sup>-1</sup>: 3588, 3271, 2957, 2877, 1617, 1382, 1113 y 1050.

RMN <sup>1</sup>H ppm: 0.52 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.2 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.81 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-21), 0.99 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.12 (S,3H), 1.6 (s, 3H), 2.78 (s, 1H), 3.57 (m, H-24), 4.58 (m, H-16), 6.16 (d, J=10.0 Hz, H-2) y 6.76 (d, J=10.0 Hz, H-1).

RMN <sup>13</sup>C ppm : 161.2 (C-3), 142.8 (C-1), 114.4 (C-2), 82.7 (C-24), 74.7 (C-16), 73.3 (C-25), 56.9 (C-17), 46.5 (C-13), 45.9 (C-14), 44.1 (C-5), 43.7 (C-8), 42.1 (C-15), 39.5 (C-4), 35.6 (C-22), 32.2 (C-12), 30.5 (C-10), 30.2 (C-19), 29.1 (C-20), 27.5 (C-11), 27.1 (C-7), 25.7 (C-26), 23.9 (C-27),

PARTE EXPERIMENTAL

23.3 (C-23), 22.7 (C-29), 21.6 (C-6), 21.0 (C-21), 21.1 (C-9), 18.9(C-30),  
18.7 (C-28), y 17.2 (C-18).

PARTE EXPERIMENTAL

O-(4-BROMOBENCIL)-OXIMA DE LA 16 $\beta$ ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-CICLOART-1-EN 3-ONA (17).

A 50 mg de la oxima **16** disueltos en piridina se colocaron 46.8 mg de cloruro p-bromobenzoilo, manteniendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente y agitación constante durante 1.5 días, posteriormente se adicionó agua y se extrajo dos veces con AcOEt. La solución orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1N, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El producto de reacción se purificó mediante cromatografía preparativa en capa delgada de gel de sílice (sílice gel 60 F254), utilizando como sistema de elución una mezcla de hexano:AcOEt (75:25). Luego de eluir la placa dos veces se trabajó de la manera habitual y se obtuvieron 26.1 mg de O-(4-bromobencil)-oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en 3-ona (**17**).

Los datos físicos y espectroscópicos son los siguientes:

Fórmula Molecular  $C_{37}H_{50}BrNO_4$ .

p.f. 232-234°C.

I.R. (CHCl<sub>3</sub>), cm<sup>-1</sup>: 3541, 2957, 2937, 1741, 1614, 1591 y 1077.

RMN <sup>1</sup>H ppm : 0.63 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.33 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.85 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-21), 1.09 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 3.6 (m, H-24), 4.59 (m, H-16), 6.35 (d, J=10 Hz, H-2), 6.72 (d, J=10 Hz, H-1), 7.60 (m, 2H) y 7.93 (m, 2H).

RMN <sup>13</sup>C ppm : 168.6 (C-31), 163.8 (C-3), 147.34 (C-1), 131.8 (C-37), 131.8 (C-33), 130.9 (C-36), 130.9 (C-34), 128.7 (C-32), 128.0 (C-35), 114.87 (C-2), 82.59 (C-24), 75.55 (C-16), 73.24 (C-25), 56.89 (C-17), 46.40

#### PARTE EXPERIMENTAL

(C-4), 45.80 (C-13), 45.80 (C-14), 43.94 (C-5), 43.61 (C-15), 42.05 (C-8), 35.53 (C-22), 32.1 (C-12), 32.0 (C-19), 30.9 (C-10), 29.0 (C-20), 27.39 (C-11), 25.62 (C-27), 24.46 (C-9); 23.87 (C-7), 23.4 (C-23), 23.09 (C-26), 22.49 (C-29), 21.55 (C-21), 21.02 (C-6), 18.69 (C-30), 18.62 (C-28) y 17.14 (C-18).

EMIE m/z (%) : 577 (5), 551 (8), 537 (8), 443 (100), 394 (40), 374 (7), 217 (50), 202 (83), 200 (80), 185 (52), 183 (52), y 136 (75).

Datos cristalográficos del benzoato **17**. Hábito de la forma cristalina prisma; sistema cristalino ortorrómbico; grupo espacial  $P2_12_12_1$ ; densidad  $1.313 \text{ mg/m}^3$ .

25-ACETILOXI-16 $\beta$ ,24R-EPOXI-CICLOARTAN-3-ONA (**18**).

A 1.0 g (2.19 mmol) de argentatina B (**3**) en 12 ml de anhídrido acético se colocaron 241.8 mg (2.95 mmol) de acetato de sodio. La solución resultante se mantuvo en reflujo y agitación constante durante 1.5 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió sobre 50 g de hielo y agitó durante 1 hora. El precipitado formado se filtró y posteriormente se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 10%, se secó y se evaporó a presión reducida. El producto de reacción se purificó mediante recristalizaciones sucesivas utilizando una mezcla de hexano:cloruro de metileno (90:10). De este proceso se obtuvieron 992 mg de **18**.

El compuesto **18** tiene los siguientes datos físicos y espectroscópicos:

Fórmula Molecular  $C_{32}H_{50}O_4$ .

p.f. 153-154 °C.

I.R. (CHCl<sub>3</sub>), cm<sup>-1</sup>: 3953, 2953, 2875, 1726, 1700, y 1250.

RMN <sup>1</sup>H ppm : 0.57 (d, J=4.4 Hz, H-19), 0.81 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.88 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-21), 1.1 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.96 (s, CH<sub>3</sub>-acetato), 2.77 (m, H-2), 3.82 (m, H-24), y 4.62 (m, H-16).



**25-ACETILOXI-16 $\beta$ ,24R-EPOXI-CICLOART-1-EN-3-ONA (19).**

A 525 mg de 25-acetiloxi-16 $\beta$ ,24R-epoxi-cicloartan-3-ona (**18**) (1.05 mmol) en 10 ml de benceno se colocaron 400 mg de dicianodictorobenzoquinona (1.724 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en reflujo y agitación constante durante 3 días. El compuesto **19** se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice y eluída con una mezcla de hexano:AcOEt (90:10).

Sus datos físicos y espectroscópicos son los siguientes:

Fórmula Molecular  $C_{32}H_{48}O_4$ .

p.f. 172-174 °C.

RMN  $^1H$  ppm : 0.73 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.32 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.87 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-21), 0.96 (s, 3H), 1.1 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.963 (s, CH<sub>3</sub>-acetato), 2.77 (m, H-2), 3.82 (m, H-24), 4.62 (m, H-16), 5.95 (d, J=10.0 Hz, H-2), y 6.78 (d, J=10.0 Hz, H-1).

EMIE m/e (%): 496 (10), 436 (43), 395 (13), 377 (11), 219 (25), 101 (30), y 43 (100).

**16 $\beta$ -HIDROXI-CICLOART-1-EN-3, 24-DIONA (20).**

A 130 mg de 25-acetiloxi-16 $\beta$ ,24R-epoxi-cicloart-1-en-3-ona (**19**) (0.26 mmol) en 5 ml de cloroformo a 0°C se colocaron 2 ml de eterato de trifloruro de boro. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante durante 2 horas. Posteriormente se agregó una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante (86 mg), se fraccionó por medio de cromatografía en columna empacada con gel de sílice y eluída con una mezcla de hexano:AcOEt (44:66). De este proceso se obtuvieron 38 mg de **20**.

El compuesto **20** tiene los siguientes datos físicos y espectroscópicos:

Fórmula Molecular  $C_{30}H_{46}O_3$ .

p.f. 147-150 °C.

I.R. (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 3460, 2953, 2876, 1702, 1663, y 1605.

RMN <sup>1</sup>H ppm : 0.75 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.31 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.88 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-21), 0.94 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 4.5 (m, H-16), 5.92 (d, J=10.0 Hz, H-2), y 6.75 (d, J=10.0 Hz, H-1).

RMN <sup>13</sup>C ppm : 126.9 (C-24), 205.3 (C-3), 154.0 (C-1), 126.6 (C-2), 71.92 (C-16), 57.1 (C-17), 45.8 (C-23), 44.6 (C-25), 44.2 (C-5), 40.9 (C-8), 36.6 (C-22), 32.2 (C-12), 30.17 (C-19), 29.6 (C-20), 29.4 (C-11), 23.7 (C-15), 21.4 (C-29), 20.9 (C-6), 19.7 (C-21), 19.1 (C-30), 18.4 (C-28), 18.3 (C-18), 17.85 (C-26), y 17.85 (C-27).

EMIE m/e (%): 454 [M]<sup>+</sup> (4), 436 (96), 365 (10), 219 (100), 201 (27), 71 (50), 43 (48), y 133 (46).

### TRANSPOSICIÓN DE BECKMAN EN LA OXIMA 16.

A 20 mg de la oxima **16** en 4 ml de piridina se colocaron 15 mg de cloruro del ácido p-toluensulfónico. Se dejó reaccionar 3 horas a temperatura ambiente y agitación constante, posteriormente se calentó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se agregó 15 ml de ácido clorhídrico 1N y se extrajo dos veces con AcOEt. La solución orgánica se lavó con agua y posteriormente se seco con sulfato de sodio anhidro, al evaporar el disolvente se obtuvo el compuesto 25-hidroxi-16β-24R-epoxi-4a-homo-4-azaciccloart-1-en-3-ona (**21**).

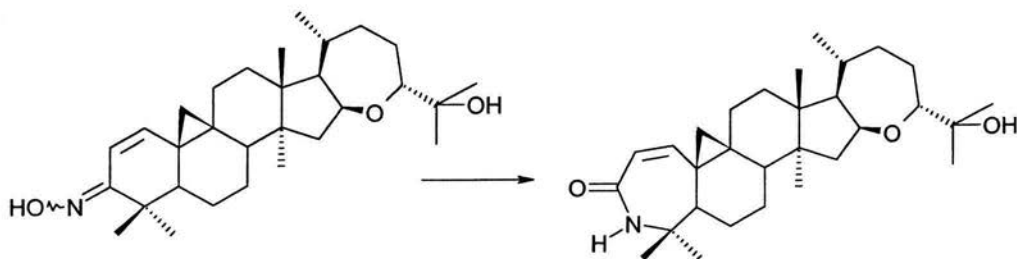
Los datos físicos y espectroscópicos son los siguientes:

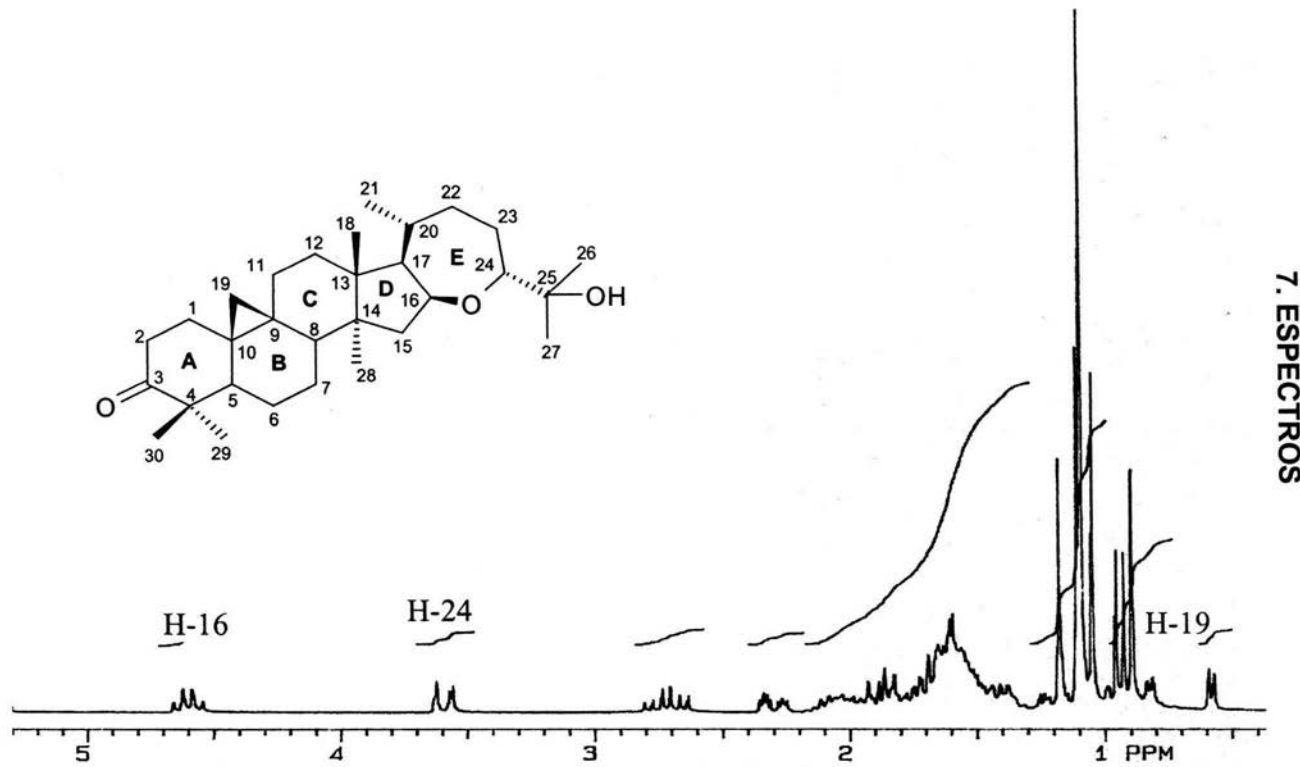
Fórmula Molecular  $C_{30}H_{47}NO_3$ .

p.f. 173-174°C.

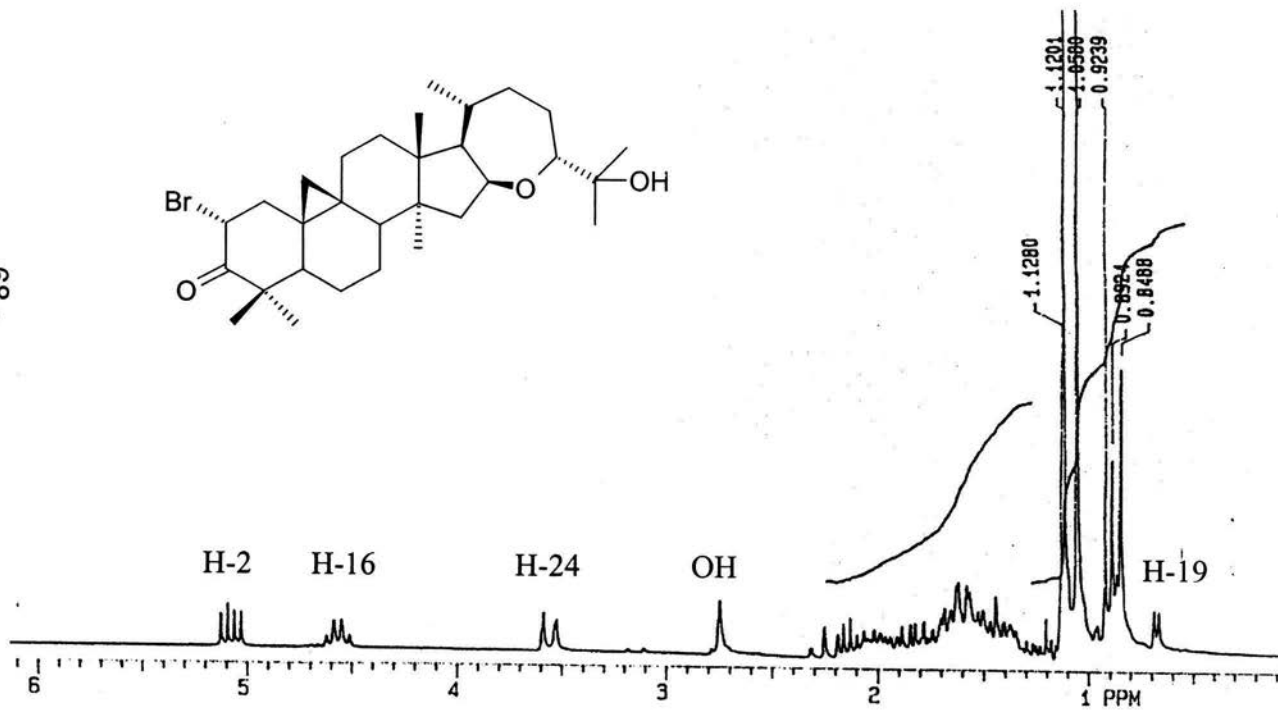
I.R. (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 3537, 3396, 2930, 1649 y 1598.

RMN <sup>1</sup>H ppm : 3.58 (m, H-24), 4.59 (m, H-16), 5.82 (dd, J=13, 2 Hz en D<sub>2</sub>O solo d, J=13 Hz), 6.03 (d, J=13 Hz) y 6.25 (s, N-H).

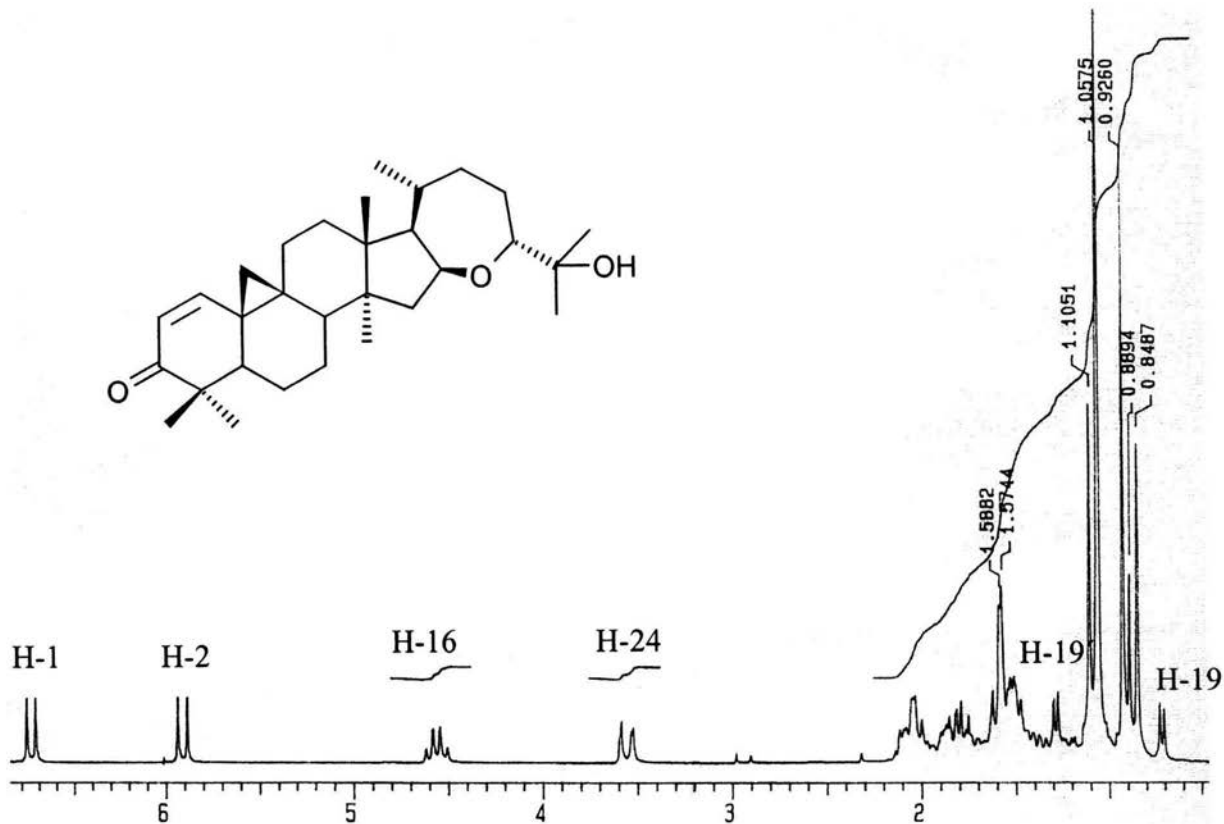




Espectro de RMN 1H del compuesto 16β,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (3).

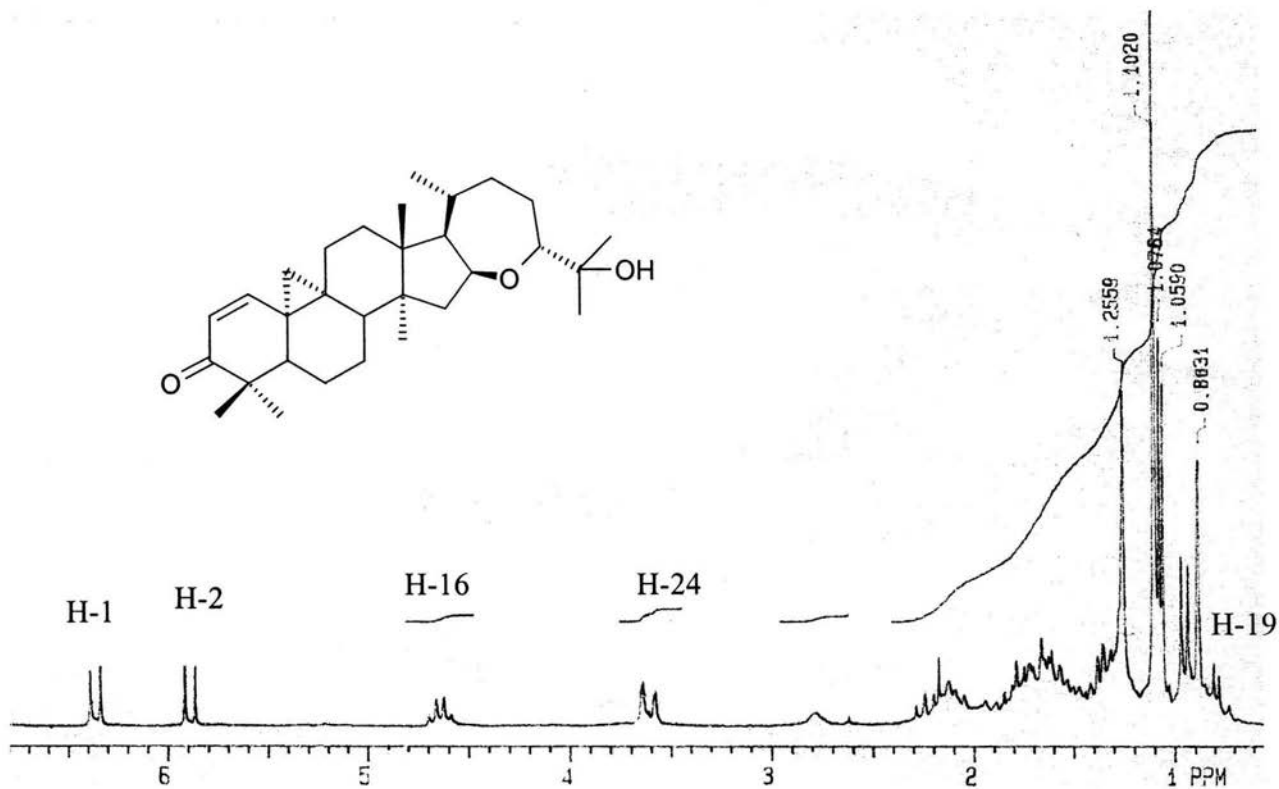


Espectro de RMN 1H del compuesto 2 $\alpha$ -bromo-16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (8).

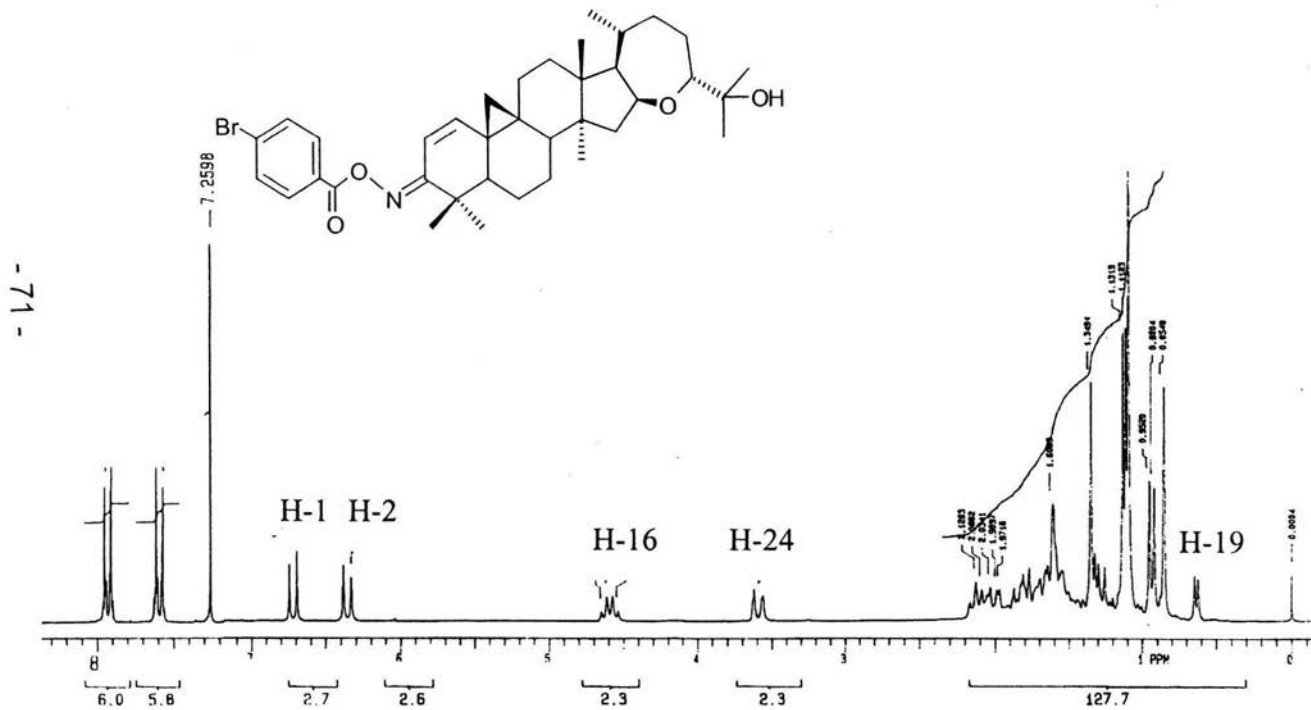


Espectro de RMN 1H del compuesto 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloart-1-en-3-ona (10).

- 70 -

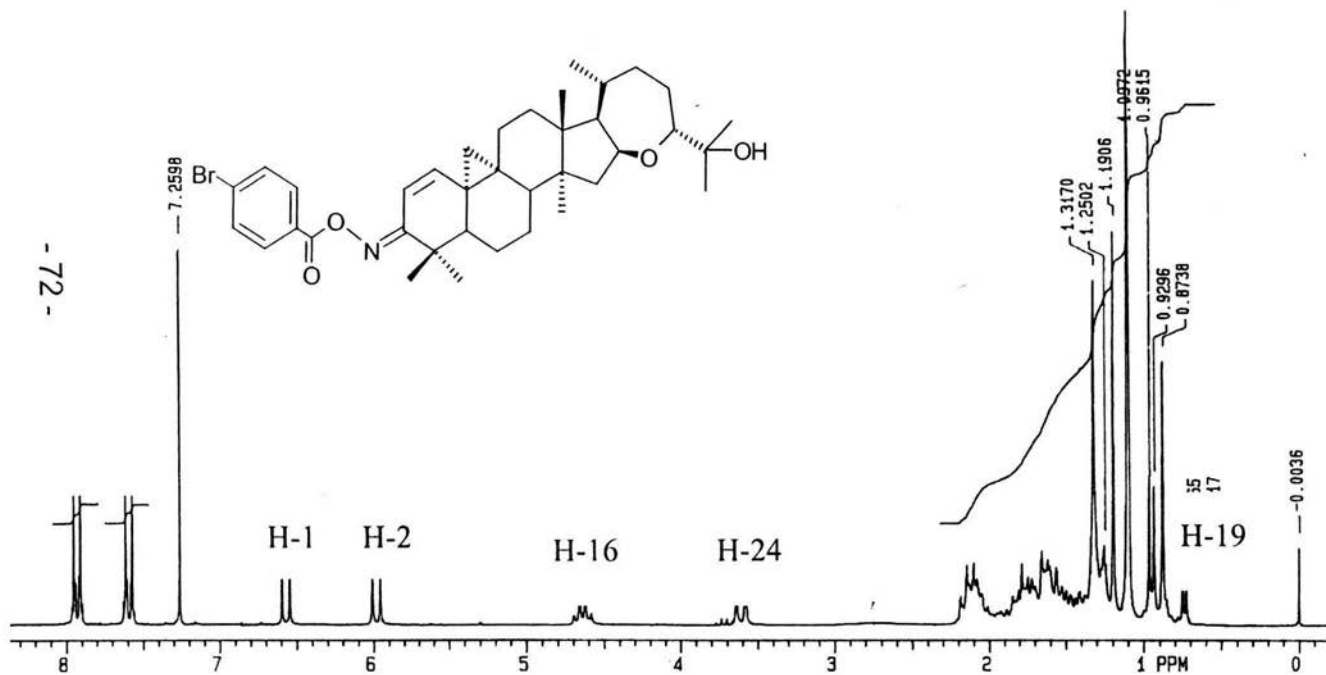


Espectro de RMN 1H del compuesto 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R,10R-ciclort-1-en-3-ona (13).

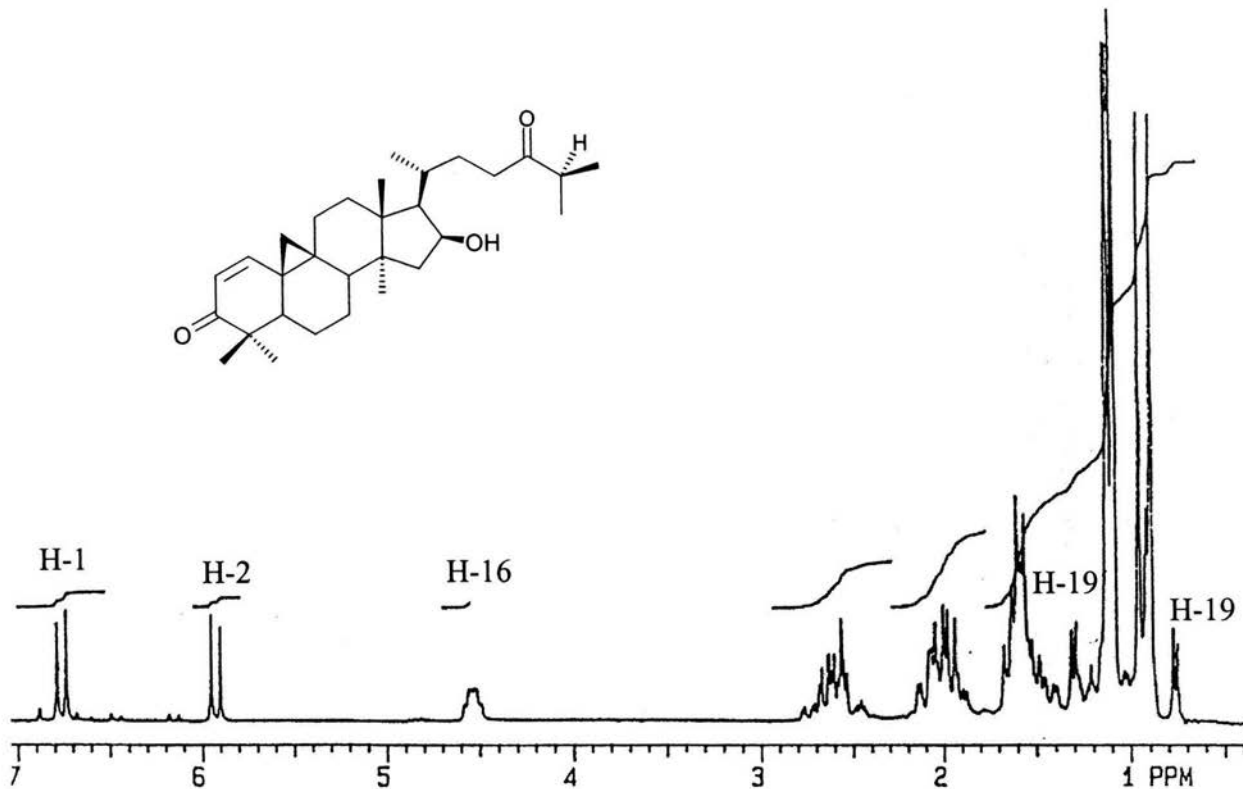
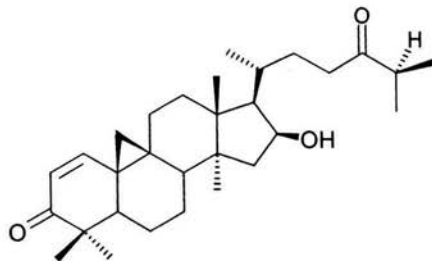


Espectro de RMN 1H del compuesto O-(4-bromobencil)- oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-ciclor-1-en-3-ona (17).



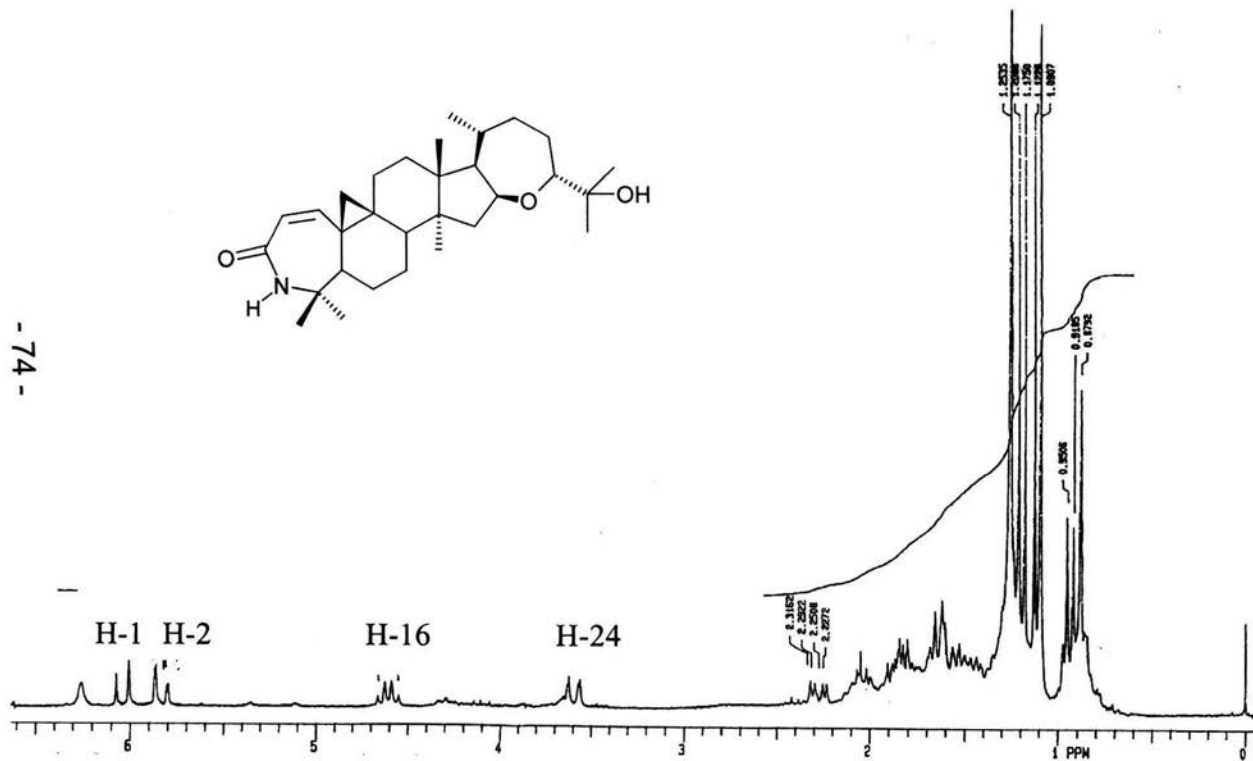


Espectro de RMN 1H del compuesto O-(4-bromobencil)- oxima de la 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-9R, 10R-ciclotri-1-en-3-ona (**15**).



Espectro de RMN 1H del compuesto 16β-hidroxi-cicloart-1-en-3,24-diona (20).

- 74 -



Espectro de RMN 1H 16 $\beta$ ,24R-epoxi-25-hidroxi-4a-homo-4-azacicloart-1-en-3-ona (21).

**7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1.-Lloyd, F., E. *Guayule a rubber-plant of the Chihuahuan Desert*. Carregie Institution of Washigton, 24, (1911).
- 2.-Campos, E., (comp.) *Guayule. Reencuentro en el Desierto*, 3ª ed., México, CONACYT, 33, (1981).
- 3.-Campos, *op. cit.*, p.34.
- 4.- Campos, *op. cit.*, p.203
- 5.-Schloman, W., Jr., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **27**, 712-716, (1988).
- 6.-Guayule: *Una Fuente Alternativa de Hule Natural*, Whashington, D.C., Academia Nacional de Ciencias, 1977.
- 7.-Alexander, P., *Ber*, **44**, 2324, (1911).
- 8.-Walter, E. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 2075, (1944).
- 9.-Haagen-Smit, J. and Frog, T., *O. J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2075, (1948).
- 10.-Romo de Vivar A., Ortega A. and Díaz E., *Rev. Latinoamericana de Química*, **1**, 132-135, (1970).
- 11.-Martínez, M., Flores, G. and Romo de Vivar, A., *J. Nat. Prod.* 1986.
- 12.-Rodríguez-Hann, L., Romo del Vivar, A., Ortega, A., Aguilar, M. and Romo, J., *Rev. Latinoame. Quím.*, **1**, 24, (1970).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 13.-Romo de Vivar, A. and Matsubara, M., *Rev. Latinoame. Quím.*, **17**, 8, (1986). Komoroski, A. A., Gress, E.C., Shockor, J. P. and Geckle, J. M. *Magn. Res. Chem.*, **24**, 534, (1986).
- 14.-Romo de Vivar, A., Guerrero, C. and Wittgreen, G., *Rev. Latinoamericana de Química*, **1**, 39, (1970).
- 15.-Romo de Vivar, A., Martínez, M., Matsubara, C. and Pérez, G., *Phytochemistry*, **29**, 1990.
- 16.-Guy Oursson et Pierre Crabbe, *Les triterpenes tetracíclicos*, edger liderer, ed Hermann, Paris 1961.
- 17.-Schloman, W.W., Hively, A.R. and Andrew, M. A., *J Agric. Food Chem.* **31**, 873, (1983)..
- 18.-Calzada, L., Salazar, E., Téllez, J., Martínez-Vázquez M. and Martínez, R., *Med. Sci. Res.*, **23**, 815-816, (1995).
- 19.-Pineda M., *Tesis de Maestría (Química Farmacéutica)*, Instituto de Química, UNAM, 1999.
- 20.-Céspedes, C., Martínez, M., Calderón, J., Salazar, J., Aranda, E., *Zeitschist Fur Naturforschung*, **56c**, 95-105, (2001)
- 21.-Martínez, R., Arellano, G., Martínez, M. and Gallegos, J., *OPPI Briefs*, **25**, 698-703, (1993).
- 22.-Martínez, R., Limón, E., Arellano, M., Martínez, M. and Brito, M., *Collect. Czech. Chem. Comun.*, **60**, 612-618, (1995).
- 23.-Martínez-Vázquez, M., Martínez, R. And Toscano, A., *J. of Chemical Chystallography*, **25**, 331-337, (1995).

- 24.-Newreiter, N. P., *J. Org. Chem.*, **24**, 3044, (1959), Goldschmidt, Z., Crammer, B., *Chem. Soc. Rev.*, **17**, 222, (1988) y Holdlickg, T., Kistchan, T. M., Naqui, S. M., *Org. React.*, **33**, 247 (1985).
- 25.-Leigh, W. J., Srinivajan, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 514, (1983).
- 26.-Griesbeck, A. (edit)., Photochemical key steps in Organic Synthesis An Experimental Course Book, VCH, pp. 210-215, (2001).
- 27.- Aunque la configuración absoluta de las argentatinas no ha sido determinada se asume la configuración absoluta mostrada para las argentatinas A, B, C y D de acuerdo con la literatura.
- 28.-Komoroski, *op. cit.*, 13.
- 29.-Sección F, *International Union of Pure and Applied Chemistry*, 1979.
- 30.-Nace, H. R., and Iacona, N. R., *J. Org. Chem.*, **29**, 3498, (1964).
- 31.-Martínez, R., Martínez, M. and Zamorano, M.O., *Org. Mass Spectrometry*, **25**, 237, (1990).
- 32.-Majid, S., Ahmed, Z., Malik, A., Atza, N. and Badar, Y., *J. Nat. Prod.*, **55**, 959-962, (1992).
- 33.-Un dipolo de enlace se representa por medio de una flecha en la dirección del dipolo, con la punta de la flecha hacia el extremo negativo ( $\delta^-$ ), y una cruz + en el positivo ( $\delta^+$ ).
- 34.-Grenn, G. H. and Long, A. G., *J. Chem. Soc.*, 2537, (1961).
- 35.-Fieser, F.L., Williamson, K.L. *Organic Experiments*, New York, Heal and Company, 237, (1992).

- 36.-Juaristi E., *Fisicoquímica Orgánica*, CINVESTAV-IPN, 67, (1994).
- 37.- William M. Horspool, *Aspect of Organic Photochemistry*, New York, Academic Press, 273, (1971).
- 38.-El análisis cuantitativo se realizó purificando y posteriormente pesando los productos de reacción.
- 39.-El tiempo cero se considero a un par de minutos de reacción.
- 40.-El rendimiento de ambos productos disminuyó con el tiempo de reacción.
- 41.-Balwin, J., *J. Chem. Commun.*, 734, (1976).
- 42.-Castellan, G., *Fisicoquímica*, Addison-Wesley, EUA, 1987, p. 249.
- 43.-Fieser, L. F., *Experiments in Organic Chemistry*, 2ª ed., New York, Heath and Company, 102, (1941).
- 44.-Gromwell, N.H. and Graff, M. A., *J. Org. Chem.*, **17**, 414, (1952).
- 45.-Young, J. I., Osborn, J. A., Jardina, F. H. and Wilkinson, G., *Chem. Commun.*, 131, (1965).
- 46.-Khoun-Huu, F., Herlem, D., et Benechie, N., *Bull. Soc. Chim.*, 1092, (1972).
- 47.-Espinosa G., *Tesis de Maestría (Química Orgánica)*, Instituto de Química, UNAM, 1993.
- 48.-Fatidi in Pizey., *Synthetic Reagents*, **3**, 1993, (1977).
- 49.-Mandal, Shroto, Ghogare, *Synthesis*, 221, (1986).