

72064/

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

Div. Est. Sup

**I.- SINTESIS Y ESPECTROSCOPIA DE DERIVADOS
HETEROCICLICOS DEL ESTRA- 1, 3, 5 (10) TRIENO**

**II.- ENSAYOS SINTETICOS RELACIONADOS CON LA
SINTESIS TOTAL DE LA TALISCANINA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
PRESENTA EL QUIMICO
LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL

México, D. F.
1969

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 SE LLEVO A CABO BAJO LA DIRECCION DEL DR. PIERRE CRABBE D. EN LA DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE LA FACULTAD DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO. DESEO EXPRESAR MI SINCERO AGRADECIMIENTO AL DR. JESUS ROMO A., DEL INSTITUTO DE QUIMICA, POR SU DESINTERESADA AYUDA EN VARIAS FASES DE ESTE TRABAJO.

AGRADEZCO AL INSTITUTO NACIONAL DE LA INVESTIGACION CIENTIFICA, A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO Y EN ESPECIAL AL DR. JOSE F. - HERRAN A., EL OTORGAMIENTO DE BECAS QUE HICIERON POSIBLE LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

POR ESTE MEDIO DESEO HACER PATENTE MI AGRADECI -
MIENTO A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE DE ALGUNA -
FORMA HAN CONTRIBUIDO A LA REALIZACION DE LA --
PRESENTE TESIS. SUS OPINIONES, SUS CONSEJOS Y -
EN ALGUNOS CASOS SU AYUDA EN EL TRABAJO EXPERI -
MENTAL, ME PERMITEN AHORA PRESENTAR ESTE TRABAJO
DE TODOS NOSOTROS. ANTE LA POSIBILIDAD DE OMI -
TIR INVOLUNTARIAMENTE ALGUN NOMBRE, HE PREFERIDO -
NO MENCIONAR NINGUNO. TENGO LA CERTEZA DE QUE -
LOS QUE ME HAN AYUDADO SABRAN RECONOCERSE ENTRE
ESAS PERSONAS.

A MIS PADRES

PRIMERA PARTE

SINTESIS Y ESPECTROSCOPIA DE DERIVADOS HETEROCICLI-
COS DEL ESTRA - 1,3,5(10) - TRIENO

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

Los derivados heterocíclicos de los esteroides se pueden dividir en dos grupos. El primero de ellos incluye a aquellos compuestos en los cuales el heteroátomo forma parte integral del esqueleto de ciclopentano perhidrofenantreno y el segundo, incluye a aquellos esteroides con el esqueleto fundamental intacto y los sistemas heterocíclicos unidos a él de diversas formas.

Hace mucho tiempo que son conocidos algunos esteroides pertenecientes al segundo de los grupos citados¹, pero hasta recientemente fueron descubiertas las extraordinarias propiedades fisiológicas de algunos de ellos². Desde entonces este nuevo campo de acción se ha desarrollado vigorosamente y ya resulta común encontrar publicaciones de este tipo en revistas científicas especializadas³. Ultimamente se han publicado excelentes revisiones sobre derivados heterocíclicos de esteroides del segundo tipo⁴, siendo especialmente interesante la última de ellas^{4c} por su amplitud y número de referencias citadas.

Un hecho resulta especialmente notorio, si se consultan las revisiones anteriores, se observa que la

atención de los químicos se ha centrado en la preparación de derivados heterocíclicos en las series del androstano, pregnano y corticoide, con poca atención en la serie del estra-1,3,5(10)-trieno. Así, con excepción de algunos compuestos en esta serie que se encuentran descritos de una forma aislada en la literatura⁵, en general la bibliografía sobre ellos es escasa. Sólo hasta recientemente, Conrow y Bernstein⁶ han publicado un trabajo sobre derivados heterocíclicos polinitrogenados en la serie del estra-1,3,5(10)-trieno y hacen mención sobre la falta de bibliografía en este campo.

Siendo que las características espectroscópicas de estas sustancias parecen ser muy interesantes y dada la poca atención de que han sido objeto desde este punto de vista⁷, pareció interesante sintetizar algunos de estos compuestos, para investigar precisamente éstas últimas propiedades, aprovechando al mismo tiempo la ocasión para hacer algunas exploraciones en la síntesis de derivados heterocíclicos del estra-1,3,5(10)-trieno en el anillo A.

P A R T E T E O R I C A

Por comodidad se ha dividido esta parte de la tesis en secciones. La primera se refiere a una discusión de los métodos seguidos para sintetizar la [3,2-b]- γ -pirona 17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (V) (x), así como la de algunos compuestos íntimamente relacionados con ella. En la segunda sección se discuten las estructuras de los compuestos isómeros XI y XIII ([3,2-d]-2'-metiloxazol-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno y [3,2-d]-3'-metilisoxazol-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno, respectivamente) con base a sus propiedades espectroscópicas. En la tercera sección se hace un estudio de las propiedades espectroscópicas de los compuestos obtenidos al tratar el compuesto V con hidrato de hidrazina y clorhidrato de hidroxilamina en piridina, respectivamente. La primera de estas reacciones produce el compuesto XIXa (2-(3'-pirazolil)-3-hidroxi-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno), cuya estructura se asignó con base a sus propiedades espectroscópicas, así como a referencias de trabajos similares; en la segunda reacción se prueba que se obtiene una mezcla de los isómeros XXXa y XXXIa (2-(3'-isoxazolil)-3-hidroxi-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno y 2-(5'-isoxazolil)-3-hidroxi-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno, respectivamente), sus es -

estructuras se asignaron considerando exclusivamente sus propiedades espectroscópicas.

* En toda la discusión que sigue, se ha usado la proposición de Batres, Iriarte y Crabbé⁸ para la nomenclatura de esteroides en español. La terminología 1', 2', etc. se refiere a la numeración en el anillo heterocíclico o en la cadena lateral.

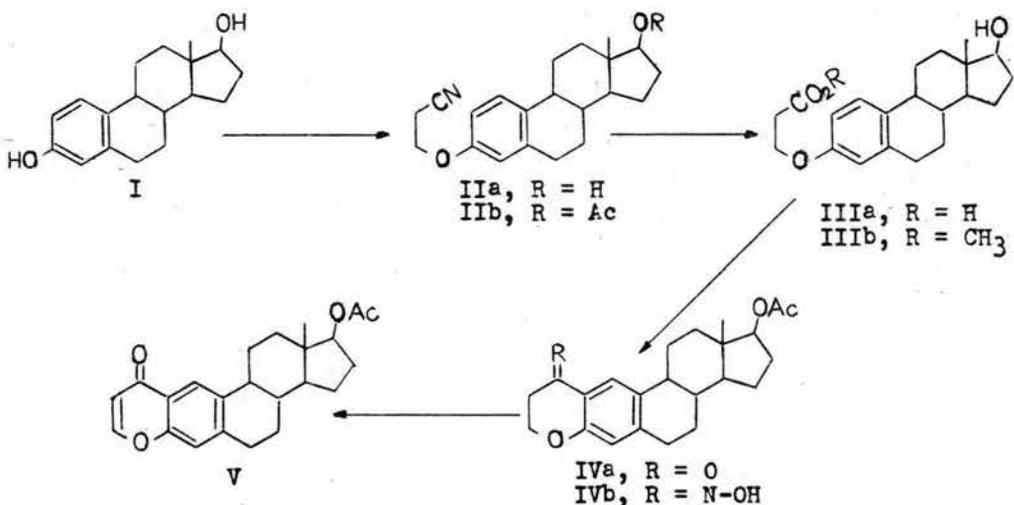
1.- SÍNTESIS DE LA [3,2-b]- γ -PIRONA-17 β -ACETOXI-ESTRA-1,3,5(10)-TRieno Y COMPUESTOS RELACIONADOS:

Para iniciar este estudio sobre la síntesis de derivados heterocíclicos en el anillo A, del estra-1,3,5(10)-trieno, se pensó en la conveniencia de preparar aquellos sistemas heterocíclicos que no hubieran sido considerados con anterioridad o bien que lo hubieran sido muy poco. Así, los primeros intentos en esta serie se vieron dirigidos hacia la preparación de un esteroide con un anillo de γ -pirona unido en las posiciones 2, 3 o 3,4 del estradiol. La preparación de esta sustancia era de interés por varios motivos. En primer lugar, en ninguna de las series esteroideas se han preparado esteroides con el anillo de γ -pirona⁴(*); por otro lado el sistema se prestaba para efectuar varias reacciones de interés particular y finalmente parecía interesante investigar las características espectroscópicas de este importante sistema heterocíclico tan común en productos naturales.

(*) Para ver la preparación de un esteroide con un anillo de pirona en forma de sal de pirilio en la serie del androstano, consultar la referencia 9.

De los diferentes métodos que existen para preparar γ -pironas unidas a anillos aromáticos (cromonas)¹⁰, pareció más conveniente (no necesariamente la más corta) la ruta indicada en el esquema I¹¹, ya que los intermedios involucrados se prestaban a ser utilizados como sustratos para preparar compuestos heterocíclicos relacionados:

ESQUEMA I



La transformación de fenoles a cromonas (I a IVa) se encuentra bien documentada en otras series¹¹, así como la transformación de ésta a la cromona correspondiente (IVa a V) utilizando el excelente reactivo deshidrogenante, perclorato de trifenilmetil carbonio¹².

Sin embargo, experimentalmente se encontraron dificultades originadas por la extensa descomposición de los intermediarios, debido a los vigorosos tratamientos a que fueron sometidos y a la sensibilidad de la molécula. Por esta ruta, por lo tanto, sólo se llegó hasta el paso del ácido IIIa aunque con bajos rendimientos, por lo que se cambió la ruta anterior por una más eficiente (vide infra). Es interesante, sin embargo, hacer algunos comentarios sobre la ruta original después abandonada.

El estradiol (I) y el acrilonitrilo se condensaron fácilmente en una mezcla de dioxano-agua utilizando tritón B como catalizador¹³, para producir el 3-ciano etoxi derivado IIa, más fácilmente aislado como el acetato IIb. La caracterización de estas dos sustancias se hizo por sus datos espectroscópicos y análisis elemental. Así, ambas sustancias IIa ($C_{21}H_{27}O_2N$), p.f.: 154-155° y IIb ($C_{23}H_{29}O_3N$) p.f.: 137-138°, presentan en su espectro en el infrarrojo la banda característica de la vibración longitudinal del grupo $-C\equiv N$ en 2250 cm^{-1} ; el compuesto IIa muestra además la banda correspondiente a la vibración longitudinal de la ligadura $-O-H$ en 3500 cm^{-1} y el compuesto IIb presenta una fuerte banda de absorción en 1730 cm^{-1} asignada a la vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ del acetato en la posición 17. El espectro

de resonancia magnética nuclear (RMN) del compuesto 11b permite identificar la naturaleza de la cadena introducida en la posición 3 del estradiol, ya que presenta dos grupos de señales triples ($J = 6.5$ cps) centradas en 2.68 y 4.08 ppm (área bajo las curvas equivalentes a 2 hidrógenos cada una) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos del grupo $-\text{CH}_2$ en posición α al grupo ciano y del grupo $-\text{CH}_2$ vecino al oxígeno etéreo respectivamente. También se puede hacer una fácil asignación para los hidrógenos del CH_3 -18 y el grupo $-\text{CH}_3$ del acetato en 17 β cuyas resonancias se presentan como señales sencillas en 0.81 y 1.99 ppm (área bajo las curvas equivalentes a 3 hidrógenos cada una). Finalmente, las resonancias de los hidrógenos aromáticos del anillo A se ven como dos grupos complejos de señales en 6.53 (área bajo la curva equivalente a 2 hidrógenos) y 7.08 ppm (área bajo la curva equivalente a 1 hidrógeno), que se han asignado a los hidrógenos en C-2 y C-4 y en C-1 respectivamente.

Es interesante hacer notar el hecho de que aún con el gran exceso de acrilonitrilo empleado, la reacción de cianoetilación haya ido exclusivamente hacia la posición 3 sin tocar la posición 17. Si bien esto se podría atribuir a la mayor acidez del hidrógeno fenólico en 3 sobre el alcohólico en 17, hay que hacer notar que normalmente los alcoholes también se pueden ciano-

etilar en esas condiciones¹³.

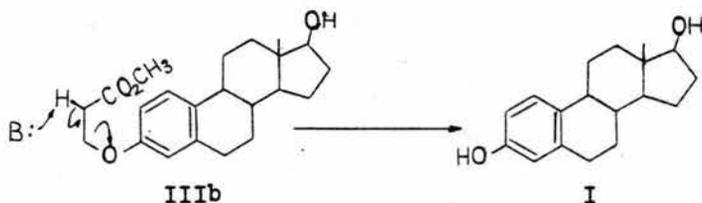
La hidrólisis ácida (ácido clorhídrico en ácido acético) del nitrilo IIb siguiendo técnicas previamente descritas para compuestos similares¹¹, condujo a una mezcla de sustancias. La fracción ácida de esta reacción se acetiló (anhídrido acético y piridina) y esterificó (metanol y cloruro de hidrógeno), obteniéndose un aceite del cual se pudieron aislar, por cromatografía en florisil, dos sustancias cristalinas A y B. La estructura del compuesto A ($C_{22}H_{30}O_5$), p.f.: 92-93° no ha sido aclarada, mientras que el compuesto B ($C_{22}H_{30}O_4$), p.f.: 100-101° parece ser el éster metílico (IIIb) del ácido buscado, como lo indica su análisis elemental, sus características espectroscópicas y su comportamiento químico. El espectro en el infrarrojo (IR) de IIIb (compuesto B) presenta bandas de absorción en 3560 y 1730 cm^{-1} asignadas a la vibración longitudinal de las ligaduras -O-H y $>C=O$ del alcohol en la posición 17 y el éster de la cadena en 3, respectivamente. Su espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) presenta señales sencillas en 0.78 y 3.74 ppm (área bajo las curvas equivalente a 3 hidrógenos cada una) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos del CH_3 -18 y del éster metílico respectivamente; las resonancias de los hidrógenos metilénicos

cos de la cadena en 3 aparecen como un par de señales triples ($J = 6.5$ cps) centradas en 2.78 y 4.25 ppm (área bajo las curvas equivalente a 2 hidrógenos cada una), que se han asignado a los grupos $-CH_2-$ en posiciones α y β respectivamente al grupo $>C=O$ del éster; finalmente las resonancias de los hidrógenos aromáticos aparecen como señales complejas con máximos en 6.65 y 6.77 ppm (área bajo las curvas equivalente a 2 hidrógenos) que deben corresponder a los hidrógenos en C-2 y C-4 y una señal compleja centrada en 7.15 ppm (área bajo la curva equivalente a 1 hidrógeno) que debe corresponder al hidrógeno en C-1.

Hay que hacer notar aquí la ausencia en IIIb del acetato en C-17 β , a pesar de haberse acetilado antes de esterificar y cromatografiar (vidē supra). Muy probablemente el grupo acetato se metanolizó en las condiciones de esterificación de Fischer.

La hidrólisis alcalina (bicarbonato de potasio en metanol acuoso) del éster IIIb produjo el ácido respectivo IIIa, p.f.: 203-204°, en bajo rendimiento. La mayor parte del producto de esta reacción fue estradiol (I), identificado por los métodos usuales, cuya formación se puede explicar a través de una reacción de re-

tro-Michael en el éster IIIb, por la base ¹⁴:



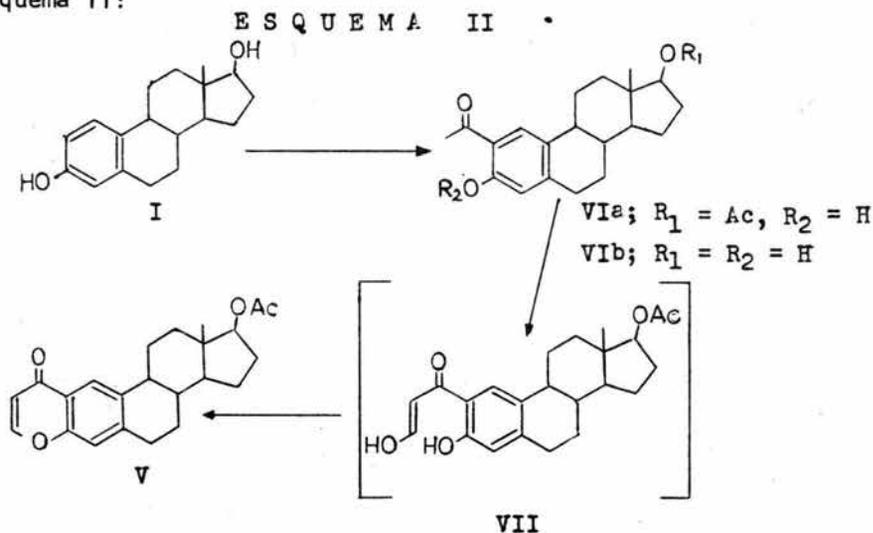
Aunque no se intentó atrapar el éster acrílico formado en la reacción anterior, su presencia resulta evidente por el fuerte olor liberado durante la hidrólisis. Son bastante frecuentes las eliminaciones del tipo anterior, en compuestos relacionados, utilizando bases fuertes como el hidruro ¹⁴, mas no parecía probable con una base débil como lo es el bicarbonato de potasio (x).

La estructura del ácido IIIa se hizo evidente por su análisis elemental que corresponde a la fórmula $C_{21}H_{28}O_4$, su solubilidad en base, así como por su espectro en el infrarrojo (IR) en el que presenta bandas de absorción en 3450 cm^{-1} asignada a la vibración longitudinal de la ligadura -O-H del alcohol en C-17 en $3400\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$ (señal amplia) asignada a la vibración longitudinal de la ligadura -O-H del ácido de la cade-

na en 3 y en 1725 cm^{-1} asignada a la vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ del ácido.

Los problemas encontrados en la ruta anterior, así como los bajos rendimientos obtenidos hicieron necesario considerar otras rutas. A fin de poder hacer uso de algunos de los intermediarios anteriores antes de cambiar de ruta, se intentó sin éxito, la ciclización directa del nitrilo IIb a la cromanona IVa por los diferentes métodos reportados⁶.

La nueva ruta que se eligió se indica en el esquema II:



(x) Una eliminación parecida se ha efectuado en un medio aparentemente neutro¹⁵.

La preparación del compuesto Vla se encuentra descrita en la literatura en una patente¹⁷ y aunque - experimentalmente se encontraron algunas dificultades para obtenerlo, siguiendo las direcciones reportadas en la patente, con ciertas modificaciones la reacción fue altamente efectiva. La reacción se lleva a cabo a baja temperatura con cloruro de acetilo como agente acilante; cloruro de aluminio anhidro como catalizador y clorobenceno como disolvente, pudiendo aislarse ocasionalmente además del compuesto Vla, los compuestos Vlb y Vlc en pequeñas cantidades. La única constante física reportada en la patente¹⁷ es el punto de fusión, de manera que antes de continuar con la síntesis planeada se vio la necesidad de caracterizar plenamente los productos obtenidos por análisis elemental y sus datos espectroscópicos.

El compuesto Vla, p.f.: 195-197° (p.f. reportado¹⁷ 196-197°), analiza para $C_{22}H_{28}O_4$. Su espectro en el infrarrojo (IR) presenta bandas de absorción en $3500-3350\text{cm}^{-1}$ (señal amplia) asignada a la vibración longitudinal de la ligadura -O-H del fenol de la posición 3, quelatado con la metil cetona en 2; en 1725 y 1650cm^{-1} aparecen las bandas de absorción correspon -

dientes a la vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ del acetato en C-17 y la metil cetona en C-2 respectivamente. Los datos anteriores concuerdan con los reportados para la o-hidroxi-acetofenona, la cual muestra bandas de absorción en $3400-2800$ y 1660 cm^{-1} para las vibraciones longitudinales de las ligaduras $-O-H$ y $>C=O$ respectivamente¹⁸. Mediante el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN¹³) de Via fue posible confirmar definitivamente su estructura. Presenta señales sencillas en 0.86, 2.08 y 2.61 ppm (área bajo las curvas equivalente a 3 hidrógenos cada una) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos del CH_3 -18, el acetato en C-17 y la metil cetona en C-2 respectivamente; las resonancias de los hidrógenos aromáticos aparecen ahora como un par de señales sencillas en 6.71 y 7.60 ppm (área bajo las curvas equivalentes a 1 hidrógeno cada una) que se han asignado a los hidrógenos en C-4 y C-1 respectivamente; y finalmente una señal amplia centrada en 12.00 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno), que desaparece por intercambio con D_2O y que corresponde a la resonancia del hidrógeno fenólico.

Los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) antes indicados, descartan por lo tanto la posibilidad de que la metil cetona esté en la posición 4 (las posiciones reactivas a ataques electrofílicos en el estradiol

son la 2 y la 4), ya que si así fuera, la constante de acoplamiento (J) de los dos hidrógenos orto (de las posiciones 1 y 2) sería lo suficientemente grande ($J_{1,2} = 6-8$ cps)¹⁹ como para que las señales aparecieran como un par de señales dobles en lugar de las señales sencillas observadas. El espectro en el ultravioleta (UV) de Via muestra las absorciones características de una cetona conjugada a un anillo aromático con $\lambda_{\text{máx}}$ a 218 (log ϵ 4.37), 266 (log ϵ 4.18) y 337 m μ (log ϵ 3.65)²⁰.

Para continuar la síntesis, se condensó el 2-acetil derivado Via con formiato de etilo en presencia de sodio en polvo²¹ o hidruro de sodio²², obteniéndose el 2-(ω -formil-acetil)-3-hidroxi-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (VII), compuesto cuya inestabilidad no permitió que se le pudiera caracterizar plenamente (da prueba positiva con cloruro férrico), pero que se cicliza por ácidos acuosos (ácido clorhídrico en ácido acético) a la [3,2-b]- γ -pirona-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (V). El compuesto V, C₂₃H₂₆O₄, p.f.: 210-211°, muestra en su espectro en el infrarrojo (IR) bandas de absorción en 1730 cm⁻¹ correspondiente a la vibración longitudinal de la ligadura >C=O del acetato en C-17, y en 1650 y 1625 cm⁻¹ características del -

anillo de γ -pirona¹⁸. El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de V presenta las siguientes características: señales sencillas en 0.84 y 2.07 ppm (área bajo las curvas equivalente a 3 hidrógenos cada uno) asignadas a las resonancias de los hidrógenos del CH_3 -18 y el acetato en C-17 respectivamente; señales sencillas en 7.14 y 8.08 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) que corresponden a las resonancias de los hidrógenos aromáticos del anillo A, en C-4 y C-1 respectivamente y finalmente los hidrógenos en el anillo heterocíclico aparecen como un par de señales dobles ($J = 6$ cps) centradas en 6.28 y 7.81 ppm (área bajo las curvas equivalentes a un hidrógeno cada una) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos en α y β al grupo carbonilo, respectivamente. El espectro complejo de absorción en el ultravioleta (UV) reportado para cromonas²³, está de acuerdo con las presentadas por nuestra sustancia en $\lambda_{\text{máx.}}$ 225 (log ϵ 4.36), 230 (log ϵ 4.32), 244 (log ϵ 4.14), 252 (log ϵ 4.11), 270 (log ϵ 3.87) y 310 m μ (log ϵ 3.86).

La hidrogenación catalítica de V con catalizador de Adams en ácido acético²⁴, produce el dihidro derivado IVa, (página 4), la [3,2-b]-5',6'-dihidro- γ -pirona-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno, p.f.: 157-159°,

caracterizada por los métodos usuales. Analiza para $C_{23}H_{28}O_4$ y su espectro en el infrarrojo (IR) presenta - bandas de absorción en 1730 y 1680 cm^{-1} asignadas a la vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ del acetato en C-17 y la cetona del anillo de dihidro- γ -pirona, respectivamente. El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de esta substancia presenta señales sencillas en 0.84 y 2.08 ppm (área bajo las curvas equivalente a 3 hidrógenos cada una) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos del CH_3 -18 y del acetato en C-17, respectivamente; dos señales triples ($J = 6.5$ cps) centradas en 2.78 y 4.51 ppm (área bajo las curvas equivalente a 2 hidrógenos cada una) asignadas a las resonancias de los hidrógenos de los grupos $-CH_2-$ en posiciones α y β al grupo carbonilo, respectivamente; finalmente las resonancias de los hidrógenos aromáticos del anillo A aparecen como un par de señales sencillas en 6.70 y 7.81 ppm (área bajo las curvas equivalentes a un hidrógeno cada una) asignadas a los hidrógenos en C-4 y C-1, respectivamente. El espectro en el ultravioleta (UV) de IVa es semejante al de VIa lo cual demuestra la semejanza entre los cromóforos de ambas substancias; $\lambda_{m\acute{a}x.}$ 218 ($\log \epsilon$ 4.35), 262 ($\log \epsilon$ 4.11) y 336 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.62).

La oxima IVb, del compuesto IVa, se preparó por el método que emplea piridina y etanol, p.f.: 250-252° (d); y tanto su análisis elemental, que corresponde a la fórmula $C_{22}H_{29}O_4N$, como sus datos espectroscópicos están de acuerdo con su estructura. Su espectro en el infrarrojo (IR) presenta bandas de absorción en 3550 y 3400-3150 cm^{-1} (señal amplia) asignadas a la vibración longitudinal de la ligadura -O-H de la oxima (probablemente no asociada y asociada, respectivamente) y en 1725 cm^{-1} asignada a la vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ del acetato en C-17. El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de esta substancia a 100 Mc, presenta señales sencillas en 0.83 y 2.07 ppm (área bajo las curvas equivalente a 3 hidrógenos cada una) asignadas a las resonancias de los hidrógenos del CH_3 -18 y del acetato en C-17, respectivamente; señales triples ($J = 6$ cps) centradas en 2.96 y 4.21 ppm (área bajo las curvas equivalente a 2 hidrógenos cada una) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos de los metilenos en posiciones α y β al grupo $>C=N-OH$, respectivamente; las señales sencillas en 6.64 y 7.77 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) se han asignado a las resonancias de los hidrógenos aromáticos en C-4 y

C-1 respectivamente; y finalmente la resonancia del hidrógeno del oxhidrilo de la oxima aparece como una señal amplia centrada en 8.10 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno), la cual desaparece por intercambio con D_2O .

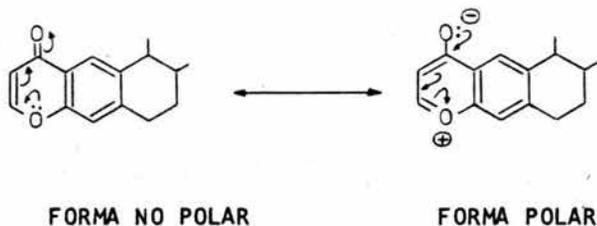
Especialmente interesantes parecen los diferentes desplazamientos químicos observados para los hidrógenos aromáticos del anillo A en los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de los compuestos Via, V, IVa y IVb (TABLA I):

C O M P U E S T O	T A B L A I	
	HIDROGENOS AROMATICOS	
	H EN C-1	H EN C-4
Via	7.60	6.71
V	8.08	7.14
IVa	7.81	6.70
IVb	7.77	6.64

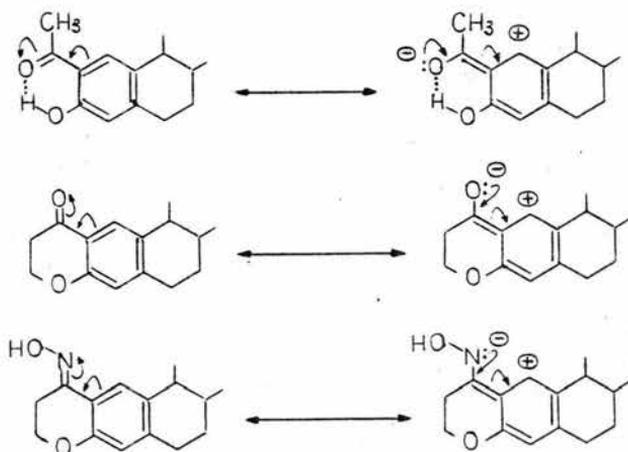
A fin de poder discutir las posiciones de las señales de resonancia de los hidrógenos considerados en la tabla I, parece conveniente separar los dos efectos

que parecen contribuir en mayor proporción a los desplazamientos químicos observados; éstos son los efectos inductivos y resonantes y los efectos de protección y desprotección anisotrópica magnética por ligaduras múltiples¹⁹. Por lo tanto, primero se discutirán los desplazamientos químicos observados en función exclusivamente de los primeros efectos y posteriormente de los segundos; al final se combinarán los resultados obtenidos para llegar a una conclusión.

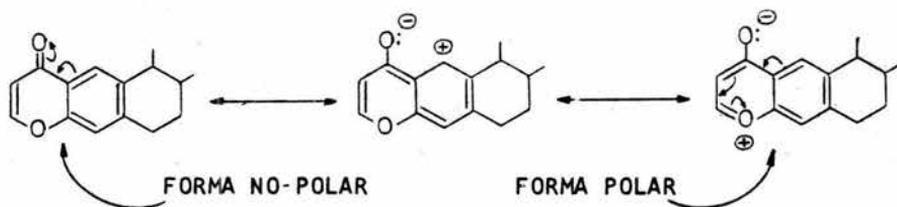
La primera característica que se puede observar en la tabla I, es que en el compuesto V ambos hidrógenos se encuentran mucho más desprotegidos que en los otros tres compuestos. Con base a efectos inductivos y resonantes, esto se puede atribuir a la desprotección más efectiva que ejerce el anillo de γ -pirona sobre tales hidrógenos, debido a la contribución de formas polares del siguiente tipo:



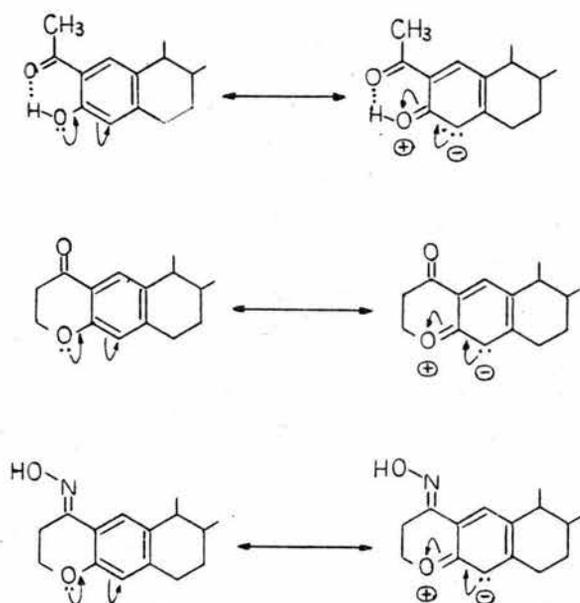
En efecto, mientras que en los compuestos VIa, IVa y IVb la desprotección observada para el hidrógeno en C-1 con respecto a los del benceno mismo (7.30 ppm), se puede atribuir a la contribución de las siguientes formas de resonancia en tales compuestos:



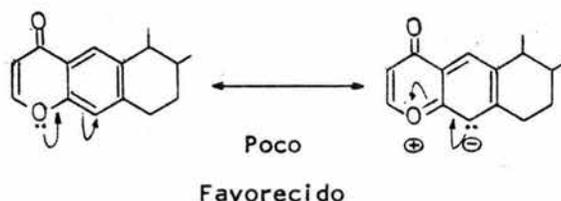
en el compuesto V se encuentran sumados los efectos de las formas polares y no-polares, que operan en la misma dirección, desprotegiendo por lo tanto aún más al hidrógeno de esa posición:



Para el hidrógeno en C-4 en los compuestos Via, IVa y IVb la protección observada (con respecto a los hidrógenos del benceno) se puede atribuir similarmente a la contribución de las siguientes formas de resonancia:



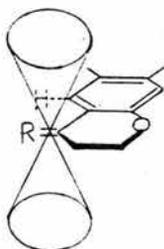
Por el contrario, en el compuesto V la contribución a la protección del hidrógeno en C-4 por parte del oxígeno, según formas resonantes similares a las antes indicadas, son poco probables ya que se oponen a la dirección normal de polarización del anillo de γ -pirona.



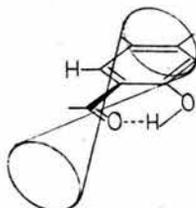
Como consecuencia de lo anterior, la protección que ejerce el átomo de oxígeno en el compuesto V sobre el hidrógeno en C-4 es menos efectiva que en los otros tres compuestos y así la señal de resonancia para ese hidrógeno aparece a menor campo (ver la tabla I).

Es evidente que las explicaciones anteriores basadas exclusivamente en efectos inductivos y resonantes, no alcanzan a explicar satisfactoriamente todas las diferencias observadas en la tabla I. Por ejemplo, la posición de la resonancia del hidrógeno en C-1 para los compuestos IVa y IVb es prácticamente la misma a pesar de que el oxígeno es más electronegativo que el nitrógeno, por lo cual se podría esperar una desprotección más efectiva para ese hidrógeno en el primero de los compuestos citados. Por otro lado, la posición de resonancia del hidrógeno en C-1 para el compuesto VIa se encuentra a un campo más alto que en IVa y IVb, resultado a todas luces anormal, si se consideran exclusivamente los efectos inductivos y resonantes. Todas las diferencias anteriores se pueden racionalizar satisfactoriamente, sin

embargo, si se considera el efecto de protección y desprotección ejercido por ligaduras múltiples. Así, tanto en IVa ($R = O$) como en IVb ($R = N-OH$) la rigidez del anillo heterocíclico hace que el hidrógeno en C-1 quede dentro de la zona de desprotección de la ligadura $>C=R$.



Lo anterior no sucede para con el compuesto Vla, en el que debido a la estabilidad ganada por la molécula al quelatarse el grupo carbonilo de la metil cetona en C-2 con el oxhidrilo fenólico en C-3 (lo que se puede observar de su espectro en el infrarrojo, por las bandas de absorción en $3500-3350\text{ cm}^{-1}$ y en 1650 cm^{-1}), hace que la conformación del grupo acetilo en C-2 sea tal que el grupo $>C=O$ quede alejado del hidrógeno en C-1 y por lo tanto, es menos efectiva la desprotección anisotrópica magnética por parte de ese agrupamiento:



Hay que hacer notar aquí, por todo lo antes expuesto, que al menos en estos casos que se están considerando, es más importante el efecto de desprotección anisotrópica magnética por ligaduras múltiples, que los efectos inductivos y resonantes. Esto se puede ver en los desplazamientos químicos prácticamente idénticos, para el hidrógeno en C-1 de los compuestos IVa (R = O) y IVb (R = N-OH) (ver tabla I) (*).

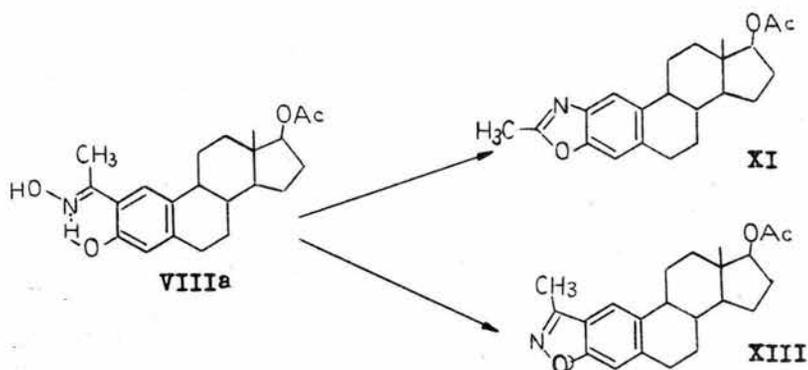
II.- SINTESIS, ESTRUCTURA Y ESPECTROSCOPIA DEL [3,2-d]-2' METILOXAZOL-17 β -ACETOXI-ESTRA-1,3,5(10)-TRIENO Y DEL [3,2-d]-3' -METILISOXAZOL-17 β -ACETOXI-ESTRA-1,3,5(10)-TRIENO.

Cuando la oxima VIIIa del compuesto Vla, p.f. : 249-250° (d), se trata con cloruro de bencensulfonilo en piridina, se obtiene una substancia de p.f. : 159-160° cuya fórmula empírica corresponde a C₂₂H₂₇O₃N y que es isómera con el compuesto de p.f. : 181-182°, obtenida al tratar la misma oxima VIIIa con cloruro de bencensulfonilo e hidróxido de potasio. Con base a referencias anterior

(*) Si bien no se consideró en la discusión anterior, es lógico suponer que el efecto de desprotección anisotrópica magnética por parte de ligaduras múltiples también está influyendo en la posición de resonancia del hidrógeno en C-1 en el compuesto V.

res²⁵, así como desde el punto de vista mecanístico (páginas 39 y 40), las estructuras de esos dos isómeros debían quedar representadas por las fórmulas XI y XIII respectivamente (esquema III) :

E S Q U E M A III



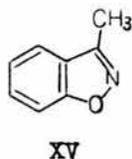
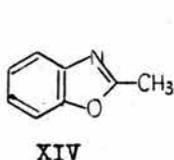
Sin embargo, el hecho de que cuando se asignaron las estructuras a esos compuestos en otras series, no se dispusiera de los métodos espectroscópicos con que se cuenta en la actualidad y - dado que frecuentemente se encuentran errores de éste tipo en la literatura, pareció interesante hacer una revisión de ellas. En apoyo a estas suposiciones, se tenía que el mecanismo probable de formación de éstas substancias (ver páginas 39 y 40) no estaba de acuerdo en todos sus pun-

tos con algunas observaciones hechas por los mismos autores, así como con las recientes observaciones hechas sobre la estereoquímica de la transposición de Beckmann²⁶. Puesto que las sustancias obtenidas en las reacciones anteriores son isómeros, y aparentemente sólo hay como posibilidades de que sean el benzoxazol XI y el benzisoxazol XIII, el problema se reduce a ver cual de los dos isómeros es el benzoxazol y cual el benzisoxazol. La discusión que a continuación se presenta demuestra que las estructuras originalmente asignadas a los isómeros es correcta.

Se encuentran descritos en la literatura varios estudios sobre espectros en el infrarrojo de benzoxazoles²⁷, mas se consideró con anticipación que sería muy difícil hacer asignaciones con base a estudios similares, sobre los isómeros esteroïdales. Por el contrario, los espectros en el ultravioleta así como los de resonancia magnética nuclear de ambas sustancias, mostraron diferencias apreciables que hicieron dedicar la atención a ellos. Primero se considerarán los espectros en el ultravioleta y después los de resonancia magnética nuclear.

Como para poder hacer asignaciones se necesitaban de algunos compuestos con los cuales comparar directamente los datos espectroscópicos que se obtuvieran de los isómeros esteroïdales XI y XIII, se procedió a preparar por

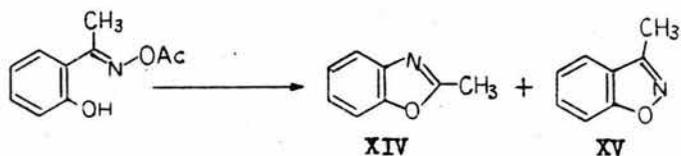
rutas inequívocas el 2-metilbenzoxazol (XIV) y el 3-metilbenzoxazol (XV):



El 2-metilbenzoxazol (XIV) se preparó sin ningún problema por el método de Theilacker²⁸:



Por el contrario, el método de Lindemann²⁹ que es uno de los métodos reportados de preparación del 3-metilbenzoxazol (x), en nuestras manos condujo a una mezcla de 2-metilbenzoxazol - (XIV) y 3-metilbenzoxazol (XV) en una relación de aproximadamente 1:1 (xx):



La separación de estas dos sustancias se hizo por cromatografía en fase de vapor preparativa, ya que no fue posible hacerlo por destilación fraccionada.

Habiendo obtenido muestras puras de los compuestos modelo, se procedió a comparar sus características espectroscópicas con la de los isómeros esteroidales. A fin de poder hacer alguna asignación estructural con base a los espectros en el ultravioleta, se han comparado en las siguientes tablas los máximos de absorción del isómero obtenido al tratar la oxima VIIa con cloruro de bencensulfonilo y piridina, con los máximos de absorción re -

-
- (x) Otro método de obtención del 3-metilbenzisoaxazol ha sido reportado por Borsche y colaboradores³⁰.
- (xx) Ejemplos de transposiciones de Beckmann, pirolíticas ya han sido notadas previamente³¹. Los problemas aquí encontrados durante la aplicación del método de Lindemann para obtener benzisoaxazoles, está en completo acuerdo con las observaciones de Wilson y Burness³² (ver parte experimental).

portados para el 2-metilbenzoxazol (XIV)³³ (tabla II); y los máximos de absorción del isómero obtenido por tratamiento de la oxima VIIIa con cloruro de bencen-sulfonilo e hidróxido de potasio acuoso con los reportados para el 3-metilbenzisoazol (XV) (tabla III):

T A B L A II

COMPUESTO OBTENIDO CON CLORURO DE BENCENSUL - FONILO-PIRIDINA		2-METIL BENZOAZOL (XIV)	
$\lambda_{\text{máx.}}$	(log. ϵ)	$\lambda_{\text{máx.}}$	(log. ϵ)
239 m μ	(3.99)	231 m μ	(3.97)
270 "	(3.50)	264 "	(3.43)
275 "	(3.63)	270 "	(3.61)
280 "	(3.73)	276 "	(3.64)
285 "	(3.71)	—	(*)
291 "	(3.74)	—	(*)

T A B L A III

COMPUESTO OBTENIDO CON CLORURO DE BENCENSUL - FONILO-KOH-H ₂ O		3-METILBENZISOXAZOL (XV)	
$\lambda_{\text{máx.}}$	(log. ϵ)	$\lambda_{\text{máx.}}$	(log. ϵ)
249 m μ	(4.04) [*]	235 m μ	(3.89)
296 m μ	(3.64)	243 m μ	(3.83)
(*)	—	285 m μ	(3.42)
		330 m μ	(2.85)

* Nos es imposible por ahora dar alguna explicación satisfactoria sobre la ausencia o presencia de bandas de absorción adicionales en los espectros en el ultravioleta de los compuestos que se están comparando (ver página 54).

De las tablas anteriores se puede observar la estrecha - similitud que hay entre los máximos de absorción de los compuestos que se han comparado, lo que sugiere identidad de cromóforos en ellos. Los pequeños desplazamientos batocrómicos e hipercrómicos observados para los isómeros esteroidales, en comparación con los compuestos modelo XIV y XV, se pueden racionalizar como debidos a efectos inductivos y/o conformacionales del resto de la molécula esteroidal.

Como una comprobación adicional, se hizo una comparación entre los espectros en el ultravioleta de los isómeros esteroidales y la oxima VIIIa de la cual se obtuvieron, ya que se ha reportado la semejanza que existe entre los espectros en el ultravioleta de benzisoxazoles y las oximas de las cuales se obtienen, si bien en estas últimas las bandas de absorción se encuentran a mayor longitud de onda³⁴ (tabla IV).

T A B L A IV

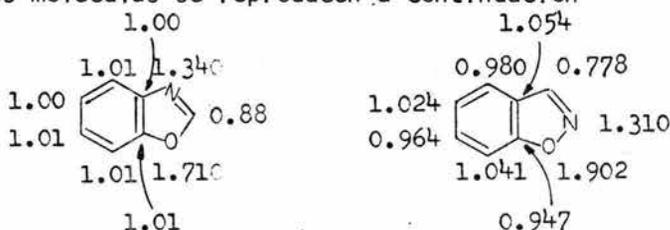
COMPUESTO OBTENIDO CON CLORURO DE BENCENSUL - FONILO-PIRIDINA.		OXIMA VIIIa	COMPUESTO OBTENIDO CON CLORURO DE BENCENSULFONILO KOH-H ₂ O	
$\lambda_{\text{máx.}}$	(log. ϵ)	$\lambda_{\text{máx.}}$ (log ϵ)	$\lambda_{\text{máx.}}$	(log. ϵ)
239 mu	(3.99)	260 mu (4.11)	249 mu	(4.04)
270 "	(3.50)	316 " (3.67)	296 "	(3.64)
275 "	(3.63)	_____	_____	
280 "	(3.73)	_____	_____	
285 "	(3.71)	_____	_____	
291 "	(3.74)	_____	_____	

Toda la discusión anterior con respecto a los espectros en el ultravioleta, apoyan por lo tanto las estructuras XI y XIII (página 19) para los isómeros obtenidos al tratar la oxima VIIIa con cloruro de bencensulfonilo y piridina y cloruro de bencensulfonilo e hidróxido de potasio acuoso, respectivamente, de completo acuerdo con las asignaciones previas hechas por otros autores - en otras series²⁵.

Diversos autores³⁵ han tratado de relacionar los desplazamientos químicos de los hidrógenos en compuestos aromáticos con las densidades electrónicas en esas posiciones. Si bien hasta ahora no se ha encontrado una concordancia de tipo general en los resultados, todo hace suponer que sí existen tales relaciones (*). En el caso que nos ocupa, se pensó en hacer un estudio comparativo de los espectros de resonancia magnética nuclear

(*) El desplazamiento químico de una señal en la resonancia magnética nuclear es el resultado de la combinación de diferentes factores que influyen sobre la resonancia del hidrógeno considerado. Entre estos factores se pueden citar: densidades electrónicas en los alrededores del hidrógeno considerado, efectos de protección o desprotección magnética por ligaduras sencillas o múltiples, efectos estéricos, etc.¹⁹. Si se considerara por lo tanto, a uno solo de los factores despreciando a todos los demás, los resultados a que se llegaría serían erróneos. Es bueno hacer la aclaración entonces de que la discusión que a continuación se presenta se refiere a la relación que hay entre desplazamiento químico y densidad electrónica, suponiendo que los otros factores permanecen prácticamente constantes para los compuestos estudiados.

de los isómeros esteroideos (con especial interés en la señal de resonancia de los hidrógenos del grupo $-CH_3$ en el anillo heterocíclico) con vistas a aclarar sus estructuras, y dado que en la literatura se encontraban disponibles los cálculos teóricos de mecánica cuántica para las moléculas del benzoxazol (XVI)³⁶ y benzisoxazol (XVII)³⁷, pareció interesante tratar de hacer alguna relación entre desplazamiento químico y densidad electrónica, aún y cuando fuera de tipo cualitativo. Los datos de densidad electrónica reportados para esas moléculas se reproducen a continuación^{36, 37}:



De acuerdo con los datos anteriores, se podía suponer que si existía alguna relación entre densidad electrónica y desplazamiento químico, entonces la señal de resonancia para los hidrógenos del grupo $-CH_3$ en un 2-metilbenzoxazol, debería estar a mayor campo (mayor densidad electrónica) que la señal de resonancia para los hidrógenos del grupo $-CH_3$ en un 3-metilbenzisoxazol, ya que en aquel la densidad electrónica en el carbono 2 (el que sostiene al grupo $-CH_3$) es mayor que en el carbono 3 de un benzisoxazol. Por otro lado, con base a las electronegatividades de los átomos vecinos al carbono que sostiene el grupo $-CH_3$ en un 2-metilbenzoxazol ó 3-metilbenzi

soxazol, se podía esperar precisamente lo contrario. En efecto, en un 2-metilbenzoxazol el carbono que sostiene el grupo $-CH_3$, se encuentra flanqueado por dos elementos electronegativos y por lo tanto, la señal de resonancia para los hidrógenos de ese grupo debería estar a campo más bajo que la señal de resonancia para los hidrógenos del grupo $-CH_3$ en un 3-metilbenzoxazol, que solo estaría flanqueado por un elemento electronegativo. Resultaba pues de interés ver cual de las dos consideraciones anteriores era la correcta. Los espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) del 2-metilbenzoxazol (XIV) y el 3-metilbenzoxazol (XV) fueron determinados en solución de tetracloruro de carbono a una concentración 1M, presentándose la señal de resonancia del grupo $-CH_3$ a 153.5 y 151 cps (2.56 y 2.51 ppm) respectivamente (*).

Los datos anteriores no permiten, por lo tanto, relacionar los desplazamientos químicos con las densidades electrónicas calculadas teóricamente, al menos con los datos de que se dispone actualmente para el benzoxazol (XVI)³⁶ y benzoxazol (XVII)³⁷ (x).

* El espectro de R.M.N. del 2-Metilbenzoxazol XIV ha sido determinado por DiModica y colaboradores³⁸ quienes reportan la señal de resonancia del CH_3 en 155.9 cps (2.59 ppm).

Habiendo encontrado que la señal de resonancia de los hidrógenos del grupo $-CH_3$ en el 2-metilbenzoxazol (XIV) se encuentra a menor campo que la señal de resonancia de los hidrógenos del grupo $-CH_3$ en el 3-metilbenzoxazol (XV), se procedió a extrapolar éstas observaciones a los isómeros en la serie esteroideal. Las principales señales identificadas en los espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) de los isómeros esteroideales se indican en la tabla V:

T A B L A V

SUBSTANCIA	$-CH_3$ EN EL HETEROCICLO	H EN C-4	H EN C-1
COMPUESTO OBTENIDO CON CLORURO DE BEN- CENSULFONILO-PIRIDINA	2.62	7.18	7.68
COMPUESTO OBTENIDO CON CLORURO DE BEN- CENSULFONILO-KOH- H ₂ O	2.48	7.16	7.41

Según se puede ver de la tabla anterior, la señal de resonancia de los hidrógenos del grupo $-CH_3$ en el anillo heterocíclico, en el compuesto obtenido al tratar la oxima VIIIa con cloruro de bencensulfonilo y piridina, se encuentra a menor -

- (x) Evidentemente, no existiendo cálculos reportados de densidad electrónica para el 2-metilbenzoxazol y el 3-metilbenzoxazol, las comparaciones anteriores no son del todo correctas (ver nota en la siguiente página).

campo que la misma señal de resonancia para el compuesto obtenido del tratamiento con cloruro de bencensulfonilo e hidróxido de potasio acuoso, y así estos datos apoyan las estructuras indicadas (página 19). Hay que hacer notar en este punto, que los datos de densidad electrónica calculados por la mecánica cuántica, para la posición 4 del benzoxazol --- (XVI) y benzisoxazol (XVII) (posición 1 en los isómeros esteroïdales XI y XIII, página 19), tampoco están de acuerdo con los desplazamientos químicos observados para las señales de resonancia del hidrógeno en C-1 en los isómeros esteroïdales. Así, según los datos de densidad electrónica (página 25), la señal de resonancia del hidrógeno en C-1 en el benzisoxazol esteroïdal XIII, debería estar a menor campo que la señal de resonancia para ese mismo hidrógeno en el isómero XI. Los datos mencionados en la tabla V indican precisamente lo contrario, lo que podría justificar un nuevo estudio teórico de éstos interesantes sistemas heterocíclicos (x).

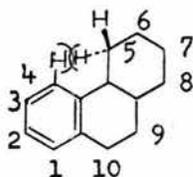
Los desplazamientos químicos de las señales de resonancia de los hidrógenos aromáticos en los isómeros esteroïdales XI y XIII, también merecen ser considerados (ver la tabla V, página 33). En primer lugar, se puede notar el fuerte efecto de desprotección ejercido por el anillo de oxazol ó isoxazol fundido al anillo A del esteroïde, sobre los hidrógenos de las posiciones 1 y 4. El desplazamiento químico observa-

(x) Utilizando el método de Pariser-Parr³⁹ y Pople⁴⁰, la Dra. Sara Meza y su grupo, de estos laboratorios, han vuelto a

do para la resonancia del hidrógeno en C-4 en los dos isómeros XI y XIII, es prácticamente el mismo y solo se puede comparar en magnitud al efecto desprotector del anillo de γ -pirona en el compuesto V, sobre ese mismo hidrógeno (compárense las tablas I y V, páginas 17 y 33). La principal diferencia se tiene en la señal de resonancia para el hidrógeno en C-1, en donde se puede notar la mayor desprotección para el compuesto obtenido del tratamiento de la oxima VIIIa con cloruro de bencen-sulfonilo y piridina.

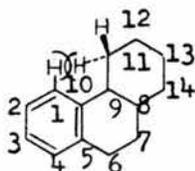
Recientemente, Nagata y colaboradores⁴¹ han estudiado el efecto de desprotección ejercido por un hidrógeno α -ecuatorial en C-5, sobre el hidrógeno aromático en C-4 en octahidro fenantrenos en sus espectros de resonancia magnética nuclear (hidrógeno α -ecuatorial en C-11 sobre el hidrógeno en C-1, según la numeración de esteroide; compárense las fórmulas XVIIIa y XVIIIb), y han llegado a la conclusión de que la compresión estérica resultante entre esos dos hidrógenos es el principal causante de la desprotección observada. Un factor adicional, originalmente despreciado

calcular las densidades electrónicas de estos sistemas heterocíclicos (incluyendo el 2-metil-benzoxazol y 3-metil-benzisoxazol, ver nota en la página 33), así como de otros relacionados (ver la página 61). Los detalles con respecto a ésta investigación serán presentados en su oportunidad.



XVIII a

Numeración de Octahidro-
fenantreno



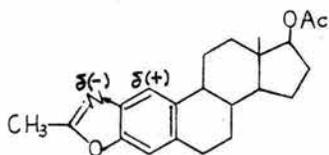
XVII b

Numeración de Esteroides

por Nagata y colaboradores, parece ser el efecto anisotrópico magnético local de los substituyentes en C-5 y C-10 (numeración de esteroide, úsease la fórmula XVIII b)⁴². Como en los isómeros XI y XIII, se puede esperar que los efectos antes citados sean de la misma magnitud, las diferencias observadas en los desplazamientos químicos de las resonancias de los hidrógenos en C-1 en ellos, debe ser una consecuencia del anillo heterocíclico.

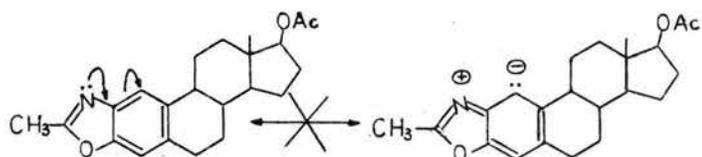
Modelos moleculares del 3-metilbenzisoxazol esteroide XIII, indican que los hidrógenos del grupo $-CH_3$ en el heterociclo, afectan estéricamente al hidrógeno en C-1 en menor proporción que lo que lo hace el hidrógeno α -ecuatorial en C-11, y por lo tanto no debe contribuir apreciablemente sobre el desplazamiento químico observado para la resonancia de ese hidrógeno, con base a efectos estéricos.

En ausencia de efectos estéricos y magnéticos se puede concluir entonces que la mayor desprotección observada en el espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) para la posición de resonancia del hidrógeno en C-1 en el isómero obtenido del tratamiento de la oxima VIIIa con cloruro de bencensulfonilo y piridina (tabla V, página 33), es un efecto de tipo inductivo ejercido - por el átomo de nitrógeno debido a su electronegatividad:



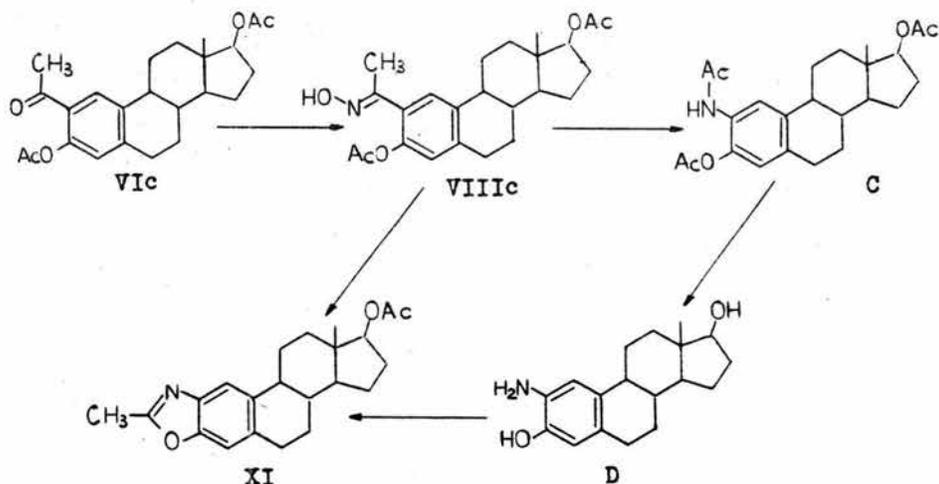
Hay que hacer notar que en ese compuesto (XI), no puede haber protección para el hidrógeno en C-1 por efecto resonante del nitrógeno (como sucede en aminas aromáticas), ya que el par de electrones libre de éste en el compuesto XI, no forma parte del orbital molecular π sino que pertenece a un orbital atómico sp^2 :

(*) Un efecto similar para el hidrógeno aromático vecino al nitrógeno, se observa para el 2-metilbenzoxazol.



Como una prueba adicional, con vistas a aclarar las estructuras de los isómeros esteroideos XI y XIII, se trató de preparar alguno de ellos por una ruta inequívoca. La síntesis planeada para el isómero XI fue la siguiente* (esquema IV):

E S Q U E M A IV

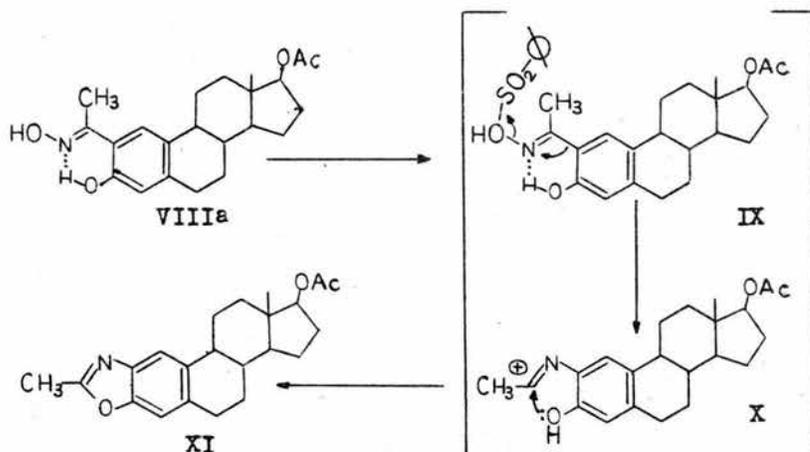


* Compárese la ruta anterior con el método de Theilacker²⁸, reportado para la síntesis del 2-metilbenzoxazol (página 24).

Contra lo esperado, efectuada la transposición de Beckmann sobre la oxima VIIIc, se obtuvo directamente el isómero XI sin pasar por los intermediarios C y D indicados en el esquema.

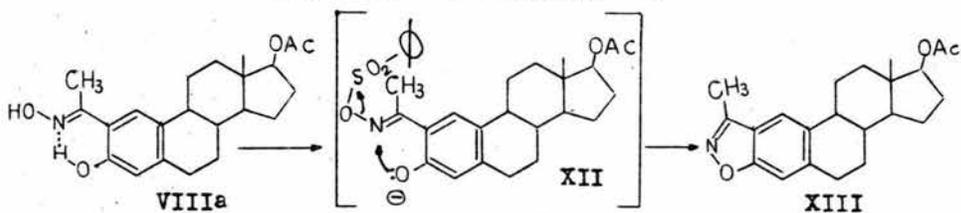
La discusión presentada en las páginas anteriores hace ver que las estructuras XI y XIII son las correctas para los isómeros obtenidos al tratar la oxima VIIIa, con cloruro de bencensulfonilo y piridina y cloruro de bencensulfonilo e hidróxido de potasio acuoso, respectivamente, tal y como se había propuesto para compuestos similares en otras series²⁵. Se debe notar que desde el punto de vista mecanístico la formación de los isómeros XI y XIII también se puede racionalizar fácilmente. Así, en el medio débilmente alcalino de la piridina, el bencensulfonato IX de la oxima VIIIa, inicialmente formado, tiene tiempo de transponerse según Beckmann (intermediario X, mecanismo de reacción I) antes de ser atacado por el oxhidrilo fenólico en C-3.

MECANISMOS DE REACCION I



Esto no sucede en el medio fuertemente básico del hidróxido de potasio, en donde una vez formado el bencensulfonato **XII** de la oxima, es desplazado por el anión fenóxido en C-3 (mecanismo de reacción II):

MECANISMO DE REACCION II



Si los mecanismos anteriores están operando, la estereoquímica de la oxima **VIIIa** también queda determinada, ya que en ambos mecanismos (**I** y **II**), se reúnen los requerimientos estéricos y electrónicos ne-

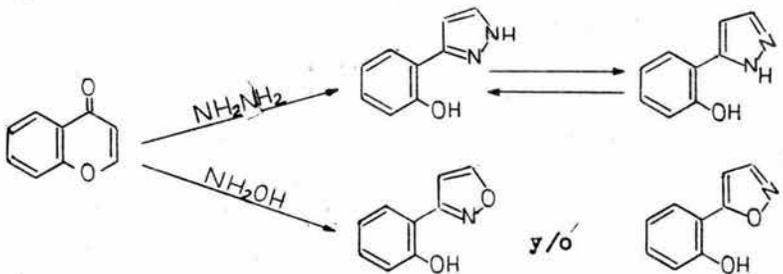
cesarios para que se efectúen con facilidad⁴³. Así, en el mecanismo de reacción I, el anillo aromático ha migrado con preferencia al grupo $-CH_3$, lo cual indica que es aquél el grupo que está en posición ANTI al oxhidrilo de la oxima⁴⁴ (*). Por otro lado en el mecanismo de reacción II el grupo bencensulfonato debe ser desplazado por el anión fenóxido en C-3 de una manera TRANS tal y como normalmente ocurre en reacciones de sustitución nucleofílica⁴³. Se puede ver entonces, que se hace necesaria la disposición ANTI en la oxima VIIIa de los grupos oxhidrilo y residuo de esteroide, que por razones de tipo estérico era de esperar que se formara.

* Recientemente se ha demostrado que algunas transposiciones de Beckmann son auténticamente no estereoespecíficas²⁶. Por otro lado se ha sugerido la posibilidad de que algunas oximas se puedan isomerizar antes de sufrir la transposición de Beckmann y también se habla de casos en que es el grupo SIN al oxhidrilo de la oxima, el que efectúa la migración⁴⁵.

III.- REACCIONES DE APERTURA DEL ANILLO DE γ -PIRONA
EN LA [3,2-b]- γ -PIRONA-17 β -ACETOXI-ESTRA-1,3,5(10)-
TRieno:

El tratamiento de cromonas con hidrato de hidrazina o clorhidrato de hidroxilamina y piridina, produce derivados sólidos que originalmente se consideraron como las hidrazonas y oximas de esas sustancias respectivamente⁴⁶, pero que en la actualidad ha quedado bien establecido que se trata de los pirazoles e isoxazoles isoméricos indicados⁴⁷ (esquema V):

E S Q U E M A V

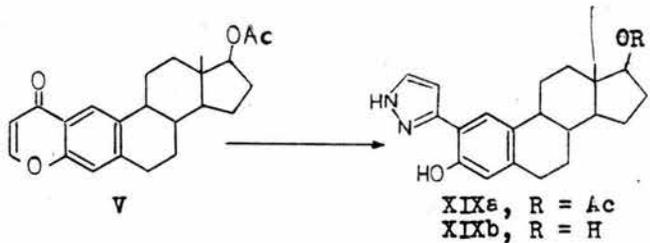


Por tratarse la hidrazina de un reactivo simétrico y dado que en el pirazol formado existe rápido intercambio protónico (ver esquema V), no hay posibilidad de formar isómeros en esta reacción. No sucede esto en el caso de la reacción con hidroxilamina, en la que dependiendo del elemento que ataque primero (el nitrógeno o el oxígeno) al anillo de γ -pirona, será así la estructura del isoxazol formado (ver el esquema V y la página 49). Al igual que para el caso de los isómeros XI y XIII de la sección anterior, tam-

bién aquí existe alguna confusión en la literatura acerca de las asignaciones hechas a estos compuestos y por lo tanto se procedió a hacer un estudio de los datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos - en esas reacciones con la cromona esteroidal V (página 4 y siguientes).

Aunque como ya se hizo mención, la primera de esas reacciones conduce a un producto sencillo, vale la pena el hacer algunos comentarios sobre la estructura del producto obtenido. Cuando una solución etanólica de la cromona esteroidal (V), se trata con una solución de hidrato de hidrazina en etanol, se transforma al 2-(3'-pirazolil)3-hidroxi-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (XIXa), p.f.: 260-262° (esquema VI):

ESQUEMA VI



Esta substancia analiza para $C_{23}H_{28}O_3N_2 \cdot 1/2 CH_3COCH_3$ y su espectro en el infrarrojo presenta bandas de absorción en 3440 y 3300-3100 cm^{-1} que se han asignado a la vibración longitudinal de las ligaduras $>N-H$ del anillo de pirazol y $-O-H$ del fenol de la posición 3; la vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ del acetato en C-17 aparece como una fuerte banda de absorción en 1725 cm^{-1} . En su espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N) presenta señales sencillas en 0.84 y 2.09 ppm (área bajo las curvas equivalente a 3 hidrógenos cada una) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos de los grupos $-CH_3$ -18 y acetato en C-17 respectivamente; las resonancias de los hidrógenos aromáticos del anillo A se ven como un par de señales sencillas en 6.75 y 7.48 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) que se han asignado a los hidrógenos en C-4 y C-1 respectivamente; las resonancias de los hidrógenos sobre el anillo de pirazol se ven como un par de señales dobles ($J = 2.5$ cps) en 5.58 y 7.60 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) que se han asignado a los hidrógenos en C-4' y C-5' respectivamente (ver numeración en el esquema V, página 42); finalmente, las señales de resonancia de los hidrógenos amínico y fenólico se ven como una señal amplia centrada en 8.67 ppm (área bajo la curva equi-

valente a 2 hidrógenos), la cual desaparece por intercambio con D_2O (x).

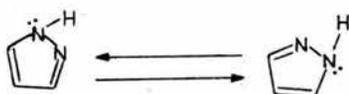
Si se comparan los desplazamientos químicos de las señales de resonancia de los hidrógenos aromáticos en el anillo de pirazol del compuesto XIXa, con los de las mismas posiciones en el pirazol, XX, se observará que los desplazamientos químicos de los hidrógenos vecinos al átomo de nitrógeno en ambos compuestos es prácticamente idéntico, mientras que el desplazamiento químico del hidrógeno en C-4' en el esteroide XIXa es mayor que para el correspondiente hidrógeno en el pirazol mismo XX (tabla VI):

T A B L A VI

SUBSTANCIA	H EN C-5'	H EN C-4'
PIRAZOL (<u>XX</u>)	7.62	6.33
COMPUESTO <u>XIXa</u>	7.60	6.68

Lo anterior se puede considerar como debido al efecto desprotector de electrones del anillo aromático (anillo A) en el esteroide, que ejerce su efecto inductivo -I sobre la posición 4',⁴⁸.

* Dado que esta substancia cristaliza con moléculas de acetona, sus espectros en el infrarrojo (I.R.) y de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) mostraron la absorción y señal correspondiente a ella.



PIRAZOL (XX)

El producto obtenido de esta reacción depende de la calidad en el hidrato de hidrazina empleado, ya que cuando se usa hidrato de hidrazina de menos de 85% de concentración, ocurre simultáneamente la hidrólisis del grupo acetato en C-17, de manera que el producto de reacción es entonces el 2-(3'-pirazolil-3,17 β -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno, XIXb, p.f. 297-299°. Esta substancia analiza para $C_{21}H_{26}O_2N_2$ y su espectro en el infrarrojo (I.R.) presenta bandas de absorción en 3540 y 3425-3100 cm^{-1} que se han asignado a la vibración longitudinal de las ligaduras $>N-H$ y $-O-H-$ (fenólico y alcohólico). No muestra bandas de absorción en la región de 1650-1750 cm^{-1} , lo que demuestra la ausencia de grupos $>C=O$. Su espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) determinado a 100 Mc. en C_2D_6SO como disolvente, presenta una señal sencilla en 0.69 ppm (área bajo la curva equivalente a 3 hidrógenos) que se ha asignado a la resonancia de los hidrógenos del grupo $-CH_3-18$; un par de señales sencillas en 6.59 y 7.56 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una)

se han asignado a las resonancias de los hidrógenos aromáticos del anillo A en C-4 y C-1 respectivamente; finalmente, las resonancias de los hidrógenos en el anillo de pirazol se ven como una señal doble ($J = 2.5$ cps) centrada en 6.83 ppm (área bajo la curva - equivalente a un hidrógeno) que se ha asignado al hidrógeno en C-4' y una señal amplia centrada en 7.81 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno) que debe corresponder al hidrógeno en C-5'. Cuando se irradia esta señal (7.81 ppm), la señal - doble en 6.83 ppm aparece ahora como una señal sencilla, lo cual indica el acoplamiento existente entre estos dos hidrógenos.

Como era de esperar, los espectros en el ultravioleta (U.V.) de los pirazoles esteroidales XIXa y XIXb son prácticamente idénticos (iguales cromóforos):

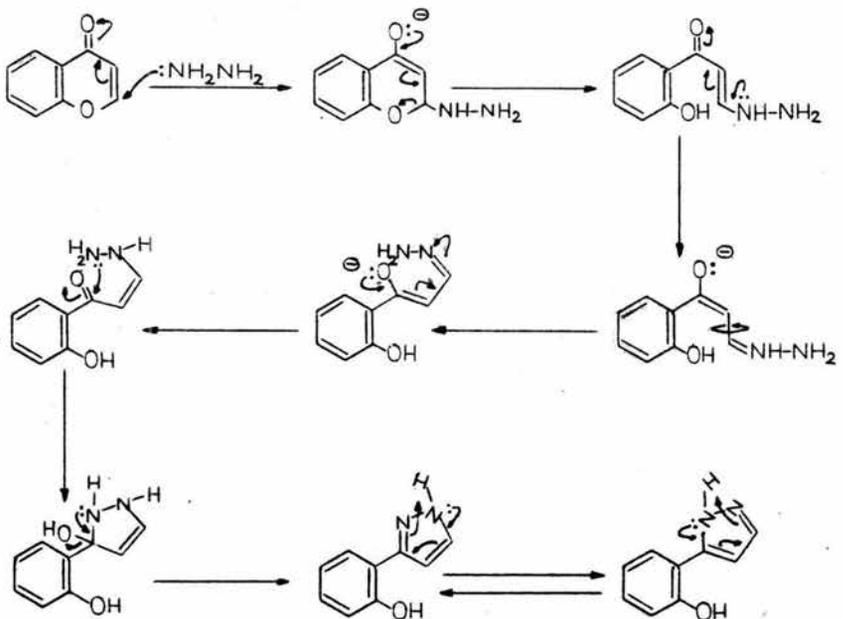
TABLA VII

COMPUESTO XIXa [*]	COMPUESTO XIXb
$\lambda_{\text{máx.}}$ (log ϵ)	$\lambda_{\text{máx.}}$ (log ϵ)
217 m μ (4.39)	214 m μ (4.42)
253 m μ (4.21)	254 m μ (4.19)
263 m μ (4.25)	262 m μ (4.22)
304 m μ (3.85)	302 m μ (3.86)
311 m μ (3.85)	310 m μ (3.86)

Si bien no fue posible transformar XIXb en XIXa por acetilación selectiva del grupo -OH en C-17 de aquél, hidrólisis básica suave (bicarbonato de potasio en metanol acuoso) de XIXa la transforma en XIXb, con lo que la relación estructural de ambas sustancias queda establecida.

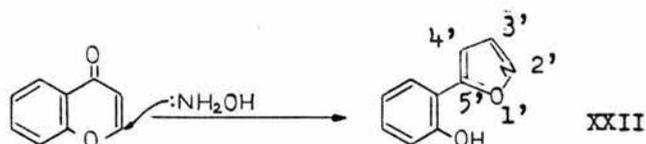
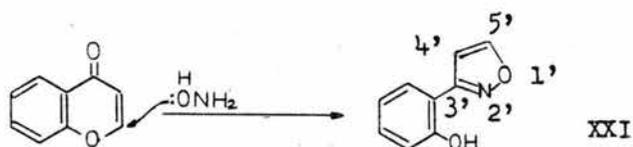
El mecanismo de reacción por el que se puede explicar la formación de un pirazol (por ejemplo el compuesto XIXa) a partir de una cromona (por ejemplo el compuesto V) e hidrato de hidrazina, se indica en el mecanismo de reacción III.

MECANISMO DE REACCION III



Un mecanismo de reacción análogo al anterior, se puede proponer para explicar la formación de un isoxazol a partir de una cromona y clorhidrato de hidroxilamina en piridina (página 42), mas como se ha indicado con anterioridad (página 42), dependiendo del elemento que ataque primero al anillo de γ -pirona (el nitrógeno o el oxígeno de la hidroxilamina) será así la estructura del isoxazol formado (un 2-(3'-isoxazolil) derivado o un 2-(5'-isoxazolil) derivado respectivamente) (fórmulas XXI y XXII en el esquema VII):

E S Q U E M A VII



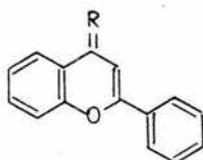
A diferencia de la reacción del hidrato de hidrazina con cromonas ^{46a}, la reacción de éstas últimas con hidroxilamina ha sido relativamente poco estudiada ^{46b}. No parece estar esto de acuerdo con el interés rela-

tivo de ambas reacciones, ya que precisamente por ser ésta última la que teóricamente debe dar unamezcla de isómeros, uno podría esperar que la caracterización de ellos hubiera llamado más la atención de los químicos. Si se toma en cuenta que de las reacciones de este tipo reportadas en la literatura, aparentemente siempre se ha obtenido un isómero sencillo, al cual generalmente no se le ha asignado estructura, la reacción se hace más interesante. Sorprendentemente, esta reacción no parece haberse hecho sobre la cromona misma y así pareció interesante efectuar esta reacción sobre la cromona esteroideal V la cual podría, en cierta forma, ser usada como modelo para reacciones análogas (*).

La reacción de cromonas con hidroxilamina, parece haber sido considerada por vez primera por Simonis y Rosenberg⁴⁹ quienes pensaron que los productos debían ser las oximas normales. Posteriormente, Wittig y Bangert⁵⁰ hicieron el primer (y aparentemente el único) estudio sistemático de esta reacción, llegando a las mismas conclusiones de Simonis y Rosenberg y propusieron un mecanismo de formación de las oximas. En determinadas condiciones, sin embargo, pudieron ais-

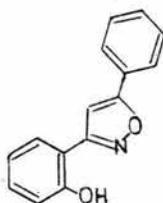
(*) La reacción de la cromona con hidroxilamina ha sido efectuada recientemente en estos laboratorios y el comportamiento observado está de acuerdo con las su posiciones anteriores (observaciones no publicadas).

lar compuestos fenólicos a los que les asignaron estructuras de 3-arylisoaxazoles (del tipo de XXI, página con base a argumentos no muy claros. Más recientemente, Baker y colaboradores⁵¹ durante un estudio sobre derivados de flavonas, corrigieron la estructura del producto obtenido al tratar la flavona, XXIIIa con hidroxilamina (originalmente considerada como la respectiva oxima XXIIIb)⁵², asignándole la estructura del isoxazol XXIV. Esta estructura se eligió a la alternativa XXV, por síntesis de aquella a través de una ruta "inequívoca"⁵³ (*):

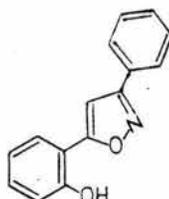


XXIIIa, R = O

XXIIIb, R = N-OH



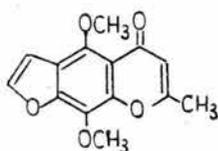
XXIV



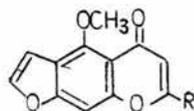
XXV

En 1953, Schönberg y Sidky⁵⁵ estudiaron la reacción de la hidroxilamina sobre las furanocromonas: visnagina (XXVI), kelina (XXVIIa) y kelol (XXVIIb); aislándose de tales reacciones sustancias sencillas que no se les hace ninguna asignación sobre cuál de los dos isómeros de isoxazol pudiera ser:

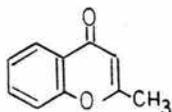
* Esta ruta, que se ha considerado como inequívoca, consiste en el tratamiento de una dibromo chalcona con hidroxilamina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hay casos reportados en que el isoxazol formado es contrario al esperado⁵⁴.



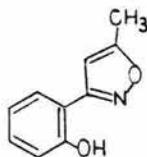
XXVI

XXVIIa, R = CH₃XXVIIb, R = CH₂-OH

Finalmente, Alberti⁵⁶ estudió la reacción de la 2-metilcromona XXVIII con hidroxilamina y reporta el aislamiento de una sustancia sencilla a la cual le asigna la estructura XXIX, también con base a argumentos dudosos:



XXVIII

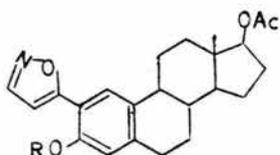
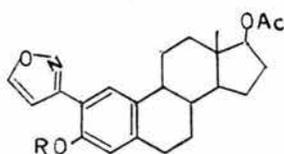


XXIX

De toda la discusión anterior se infiere que siempre se ha favorecido la estructura XXI (página 49) para el isoxazol obtenido al tratar una cromona con hidroxilamina, sin que aparentemente exista alguna razón con la fuerza suficiente para desprestigiar la estructura alternativa XXII. Desde el punto de vista mecanístico, tampoco hay razón para favorecer tal estructura, ya que ese compuesto debió resultar del ataque inicial en el átomo de oxígeno de la hidroxilamina sobre el anillo de γ -pirona, cuando lo que

se debería favorecer es el ataque inicial por el átomo de nitrógeno, si se toma en cuenta el comportamiento normalmente observado por reactivos nucleofílicos anfidentados⁵⁷. Muy interesante es el hecho de que nunca se haya reportado el aislamiento en estas reacciones de ambos isómeros; en la discusión que sigue se presentan datos que hacen pensar que la reacción de la cromona esteroideal V con clorhidrato de hidroxilamina y piridina produce ambos isómeros, los cuales se han caracterizado mediante un estudio comparativo de sus propiedades espectroscópicas.

Cuando una solución etanólica de la cromona esteroideal, V, se trata con clorhidrato de hidroxilamina en piridina, se obtiene una mezcla de sustancias de la cual se pudo aislar directamente, por cristalización fraccionada, un producto cristalino E, p.f.: 233-235° (d) en bajo rendimiento. Por acetilación de las aguas madres de las cristalizaciones anteriores, se obtuvo un compuesto cristalino E, p.f.: 200°, el cual es diferente del producto, p.f.: 175°, que resulta de acetilar el compuesto E. Como se demuestra a continuación, al compuesto E corresponde la fórmula XXXIa y al compuesto F le corresponde la fórmula XXXb:



XXXa R = H

XXXI a R = H

XXXb R = Ac

XXXI b R = Ac

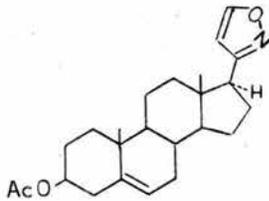
El espectro en el ultravioleta (U.V.) de 3- y 5-arilisoaxoles preparados por rutas inequívocas (fórmulas XXX y XXXI, por ejemplo,) ha sido ampliamente estudiado⁵⁸, encontrándose que mientras los primeros muestran $\lambda_{\text{máx.}}$ aproximadamente a 240 m μ (log ϵ 4.1), los segundos muestran $\lambda_{\text{máx.}}$ aproximadamente a 260 m μ (log ϵ 4.3). Con base en los datos anteriores se vio la posibilidad de hacer la primera distinción entre los compuestos E y F, haciendo uso de sus espectros en el ultravioleta (U.V.). En efecto, se encontró que mientras que en el compuesto E se observa $\lambda_{\text{máx.}}$ a 228 (log ϵ 4.26), 266 (log ϵ 4.26), 276 (log ϵ 4.18) y 316 m μ (log ϵ 3.99); en el isómero F se observa $\lambda_{\text{máx.}}$ a 210 (log ϵ 4.43), 248 (log ϵ 4.12) y 282 m μ (log ϵ 3.36). Así, el compuesto E debe corresponder a un 5-arilisoxazol como indica la fórmula XXXIa, mientras

que F debe corresponder a la estructura XXXb.(*) Recientemente, Doorenbos y colaboradores⁵⁹ han sugerido la posibilidad de hacer distinciones estructurales entre 3- y 5-alquilisoxazoles (por ejemplo XXX y XXXI en que el anillo A del esteroide fuera saturado), mediante una comparación de los espectros en el infrarrojo (I.R.) de tales compuestos. Estos investigadores encontraron que mientras que los 3-alquilisoxazoles, por ellos estudiados, presentan una banda de absorción en 1560 cm^{-1} ($6.40\ \mu$), los 5-alquilisoxazoles la muestran en 1592 cm^{-1} ($6.28\ \mu$). Debido a que en los compuestos E y F, el substituyente sobre el anillo de isoxazol es de tipo aromático, se pensó sería muy difícil hacer asignaciones con base en los resultados de Doorenbos y colaboradores⁵⁹, ya que precisamente en esa región absorben los compuestos aromáticos.

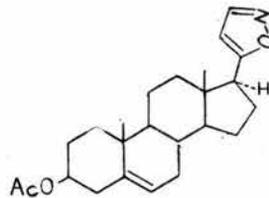
Doorenbos y colaboradores⁵⁹, han sugerido también el uso de la resonancia magnética nuclear (R.M.N.) para hacer distinciones estructurales entre 3- y 5-alquilisoxazoles, basándose en los desplazamientos químicos de las señales de resonancia de los hidrógenos en el anillo heterocíclico. Al estudiar los espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) de los compues-

(*) Ver la nota en la página 28;

tos XXXII y XXXIII, estos investigadores encontraron que la señal de resonancia para el hidrógeno vecino al heteroátomo se encuentra a menor campo en un 3-alquilisoxazol (hidrógeno vecino a oxígeno) que en un 5-alquilisoxazol (hidrógeno vecino a nitrógeno) :

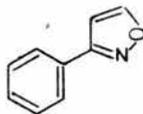


XXXII

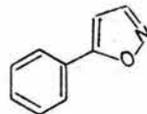


XXXIII

Debido a que en los compuestos estudiados aquí (E y F) el sustituyente sobre el anillo heterocíclico es aromático y no alifático (como en los casos estudiados por Doorenbos), se pensó en la conveniencia de preparar compuestos modelo que estuvieran estructuralmente más relacionados con los compuestos E y F. Los compuestos modelo elegidos para hacer las comparaciones fueron el 3-fenilisoxazol (XXXIV) y el 5-fenilisoxazol (XXXV).

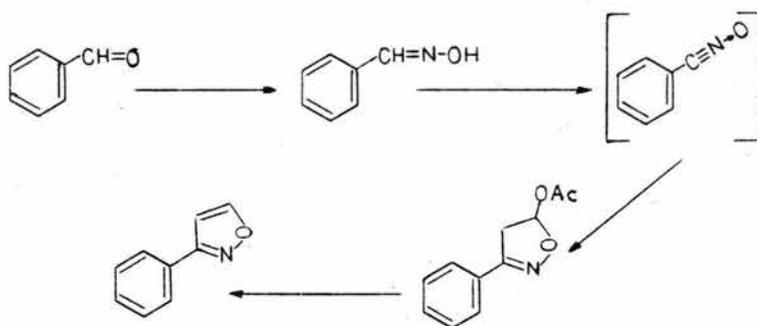


XXXIV



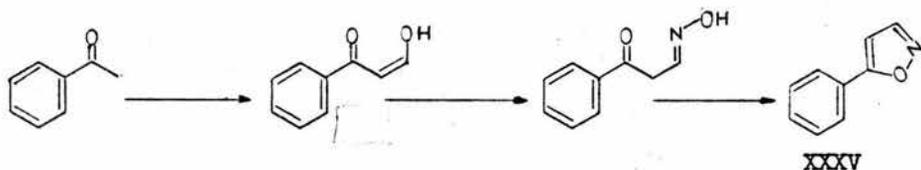
XXXV

Estos compuestos reunían las principales características para ser elegidos como modelos. Por un lado se tendría el sustituyente aromático sobre el anillo heterocíclico (tal y como existe en los compuestos E y F) y por otro lado existirían métodos sencillos inequívocos de preparación de ellos. El 3-fenilisoxazol (XXXIV) se preparó por el método de Stagno d'Alcontres y Grünanger⁶⁰, modificando apropiadamente a la luz de las recientes investigaciones de Grundmann⁶¹ sobre óxidos de nitrilo (ver parte experimental):



XXXIV

El 5-fenilisoxazol (XXXV) se preparó por el excelente método de Woodward⁶²:



XXXV

Los espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) de estos compuestos se determinaron a una concentración 1M en tetracloruro de carbono y las señales de resonancia para los hidrógenos en el anillo heterocíclico se comparan en la tabla VIII:

T A B L A VIII			
COMPUESTO	H EN C-3'	H EN C-4'	H EN C-5'
3-FENILISOXAZOL (<u>XXXIV</u>)	- - -	6.55	8.33
5-FENILISOXAZOL (<u>XXXV</u>)	8.15	6.41	- - -

Es interesante hacer notar que los desplazamientos químicos de las resonancias de los hidrógenos vecinos al heteroátomo en los compuestos anteriores, es prácticamente idéntico a los valores reportados por Doorenbos para los compuestos XXXII y XXXIII (página 56). Las principales diferencias se encuentran en los desplazamientos químicos de las señales de resonancia para los hidrógenos en C-4', encontrándose a menor campo las del 3- y 5-fenilisoxazoles sobre las de los compuestos de Doorenbos. Como ya antes se hizo mención (página 45), posiblemente se deba al efecto inductivo -I del anillo aromático que debido a su cercanía a esas posiciones las desprotege más que a cualquier otra (tabla IX)

T A B L A IX

COMPUESTO	H EN C-3'	H EN C-4'	H EN C-5'
XXXII	----	6.21	8.35
XXXIII	8.17	6.01	----

El espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) del compuesto F (supuestamente XXXb, página 42) presenta señales sencillas en 0.85, 2.07 y 2.29 ppm (área bajo las curvas equivalente a 3 hidrógenos cada una) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos de los grupos $-CH_3$ -18, acetato en C-17 y acetato en C-3 respectivamente; las señales sencillas en 6.92 y 7.68 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) se han asignado a las resonancias de los hidrógenos aromáticos en el anillo A en C-4 y C-1 respectivamente; finalmente un par de señales dobles ($J = 2$ cps) centradas en 6.59 y 8.45 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) se han asignado a las resonancias de los hidrógenos en el anillo heterocíclico.

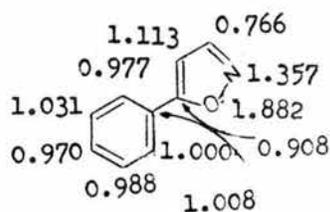
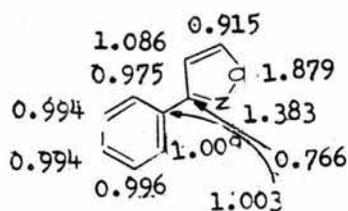
Si se comparan los desplazamientos químicos de las señales de resonancia de los hidrógenos en el anillo heterocíclico del compuesto F, con los del 3- y 5-fenilisoxazol (XXXIV y XXXV) (ver la tabla VIII), se

verá que hay una mejor aproximación con los datos indicados para el 3-fenilisoaxazol que con los del 5-fenilisoaxazol (tabla X):

T A B L A X			
COMPUESTO	H EN C-3'	H EN C-4'	H EN C-5'
3-FENIL ISOXAZOL	—	6.55	8.33
COMPUESTO F	—	6.59	8.45
5-FENIL ISOXAZOL	8.15	6.41	—

Por lo tanto, el compuesto F debe ser un 3-arilisoaxazol tal y como indica la fórmula XXXb y el compuesto E debe ser un 5-arilisoaxazol (XXXIa), tal y como se había deducido de sus espectros en el ultravioleta (ver página 54).

Hay que hacer notar que los cálculos de Mecánica Cuántica llevados a cabo por DelRe y colaboradores³⁷ sobre el 3- y el 5-fenilisoaxazol, tampoco han permitido relacionar los desplazamientos químicos observados para los hidrógenos en el anillo heterocíclico, con los datos de densidades electrónicas reportados para esas posiciones en aquellas moléculas, Así, los datos de densidades electrónicas reportados para esas moléculas³⁷ y que se reproducen a continuación:



sugieren un mayor desplazamiento químico para el hidrógeno vecino al átomo de nitrógeno en el 5-fenil isoxazol, en comparación con el desplazamiento químico para el hidrógeno vecino al átomo de oxígeno en el 3-fenil isoxazol. Los datos obtenidos para el 3- y el 5-fenil isoxazol (ver la tabla VIII) indican precisamente lo contrario (ver nota en la página 34).

PARTE EXPERIMENTAL*

3-(2'-ciano-etoxi)-17 β -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno
(IIa):

A 500 mg de estradiol en 10 ml de dioxano, se le agregaron 5 ml de acrilonitrilo, 1 ml de agua y 4 gotas de una solución al 30% de tritón B en metanol (en el orden indicado). Se calentó a reflujo por tres horas, se concentró a la mitad del volumen original en el rotavapor, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución al 10% de hidróxido de sodio (2 porciones de 10 ml cada una), con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor; el residuo (350 mg) se cristalizó de metanol, p.f. : 147-149°. La muestra analítica se

* Los microanálisis fueron hechos por el Dr. A. Bernhardt, Mülheim (Alemania). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Kofler y no están corregidos. Las rotaciones se hicieron entre 16 y 22° en un tubo de 1 dm a la línea D del sodio (589 m μ), empleando cloroformo como disolvente a menos que se indique lo contrario. Los espectros de absorción en el ultravioleta (UV) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 202. Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 337. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro analítico Varian A-60 o H-100, utilizando tetrametilsilano como referencia interna; los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro. δ Por este medio deseo hacer patente mi agradecimiento al Q. Eduardo Díaz T. por la determinación de la mayor parte de los espectros de resonancia magnética nuclear, así como a su inapreciable ayuda en la interpretación de los mismos.

* La cromatografía en fase de vapor preparativa (cfv) se hizo en un cromatógrafo Varian Aerograph 705. Se agradece al Q. Benjamín Esquivel estas determinaciones.

Las cromatografías se hicieron utilizando como adsorbentes florisil (Floridin Co., Tallahasee, Flo., U.S.A.) o sílice GF₂₅₄ (Merck).

La pureza de las substancias se verificó mediante cromatografía en placa delgada, utilizando sílice G (Merck) como adsorbente y vapores de yodo como revelador.

preparó por repetidas cristalizaciones de acetona-hexano, p.f. : 154-155° (prismas irregulares)*

$[\alpha]_D = -36^\circ$.

Análisis calculado para $C_{21}H_{27}O_2N$:

C: 77.50%, H: 8.36%; O: 9.83%; N: 4.30%

Análisis encontrado:

C: 77.68%, H: 8.37%; O: 10.01%; N: 4.47%

U.V. (C_2H_5OH): $\lambda_{m\acute{a}x}$ 279 ($\log \epsilon$ 3.23) y 287m μ ($\log \epsilon$ 3.20)

I.R. ($CHCl_3$) : $\nu_{m\acute{a}x}$ 3580 (-O-H), 2250 (-C \equiv N), 1610 y 1580 cm^{-1} (>C=C<).

R.M.N. no se hizo.

3-(2'ciano-etoxi)-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno

(IIb):

100 mg de IIa en 3 ml de piridina anhidra y 2 ml de anhídrido acético, se calentaron en un baño María por 2 horas. Se dejó enfriar, se vertió en hielo y se dejó reposar por 30 minutos; se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución al 10% de ácido clorhídrico, con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio, de nuevo con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

El residuo se cristalizó de metanol (95 mg) p.f.:
135-136°; la muestra analítica se preparó por repe-
tidas cristalizaciones de cloroformo-metanol, p.f.
137-138° (agujas). $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$

Análisis calculado para $C_{23}H_{29}O_3N$:

C: 75.17%; H: 7.95%; O: 13.06%; N: 3.81%

Análisis encontrado:

C: 75.18%; H: 8.04%; O: 13.22%; N: 3.83%

U.V. (C_2H_5OH) : $\lambda_{\text{máx.}}$ 279 ($\log \epsilon$ 3.22) 287 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.18)

I.R. ($CHCl_3$) : $\nu_{\text{máx.}}$ 2250 ($-C\equiv N$), 1730 ($>C=O$), 1610 y 1570

cm^{-1} ($>C=C<$).

R.M.N. ($CDCl_3$) : señal sencilla en 0.81 ppm (CH_3 -18);
señal sencilla en 1.99 ppm ($-OCO-CH_3$ en
C-17 β); señales triples ($J = 6.5$ cps)
centradas en 2.68 ($-O-CH_2-CH_2-CN$) y en
4.08 ppm ($-O-CH_2-CH_2-CN$); señal comple-
ja centrada en 6.53 ppm (2 H aromáti-
cos) y señal compleja centrada en 7.08
ppm (1 H aromático).

* El rendimiento de esta reacción, así como la facilidad de aislamiento del producto fueron algo caprichosos por lo que desde el punto de vista preparativo, resultó más cómodo acetylar el producto de reacción crudo y aislar por cristalización fraccionada su acetyl derivado, el cual de hecho fue la materia prima para los experimentos subsiguientes. El rendimiento antes citado, corresponde al más alto obtenido de las varias pruebas que se hicieron.

3-(2',-carbometoxi-etoxi)-17 β -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno
(IIIb):

3 gs. de IIb se disolvieron en 60 ml. de ácido acético glacial, se le agregaron 60 ml. de ácido clorhídrico concentrado y se calentó a reflujo por una noche (16 horas). Se dejó enfriar y se concentró en el rotavapor a aproximadamente 1/4 del volumen original; se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron y lavaron con abundante agua, se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en rotavapor. El residuo (0.6 gs.), que cristaliza parcialmente, muestra en cromatografía en placa delgada dos manchas principales (cloroformo 100 %-trazas de metanol), una de las cuales corresponde en r.f. al compuesto IIa. No se hizo ningún intento por separar los componentes de ésta mezcla.

Los extractos de bicarbonato de sodio se reunieron y acidularon con ácido clorhídrico al 20%, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor dejando como residuo un aceite ligeramente café que no se pudo cristalizar. El residuo se disolvió en 4 ml. de piridina anhidra y 3 ml. de anhídrido acético y se dejó a temperatura ambiente por 2 días; trabajando de

la forma usual se obtuvo un aceite café que no se pudo cristalizar. El residuo anterior se disolvió en caliente en 20 ml. de una solución aproximadamente al 5% de cloruro de hidrógeno en metanol (2 ml. de cloruro de acetilo en 20 ml. de metanol)⁶³, se dejó a temperatura ambiente por una noche, se calentó a reflujo por una hora, se evaporó a sequedad en el rotavapor y el residuo se suspendió en agua. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio hasta neutralidad, con solución saturada de bicarbonato de sodio, de nuevo con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. -- El residuo, aproximadamente 2 gs., no se pudo cristalizar y --- muestra en cromatografía en placa delgada (cloroformo 100 %-tra^zas de metanol) 4 manchas dos de las cuales predominan sobre -- las otras. Este residuo se cromatografió en columna sobre 90 gs. de florisil, empezando a eluir con una mezcla 1:1 de benceno-hexano. Las fracciones 11-22 eluidas con benceno-hexano 7:3, cristalizaron al agregar metanol al residuo obtenido al evaporarlas a sequedad (600 mg.; compuesto A, p.f.: 83-85°). Al agregar hexano al residuo obtenido al evaporar a sequedad las fracciones 34-51 eluidas con benceno-hexano 9:1, se obtuvieron 350 mg. del compuesto B, p.f.: 94-96°. Las fracciones 23-31 consistieron de mezclas (en proporciones variables) de los com^upuestos A y B (200 mg.). No se pudo aislar ningún otro componente cristalino de la cromatografía.

La muestra analítica del compuesto A se preparó cristalizando repetidas veces de metanol, p.f.: 92-93° (placas). Análisis

calculado para $C_{22}H_{30}O_5$:

C : 70.56 %, H: 8.08 %, O : 21.36 %

Análisis encontrado:

C : 70.37 %, H : 8.08 %, O : 21.75 %

U.V. (C_2H_5OH) : λ máx 281 (log ϵ 3.20) y 289 m μ (log ϵ 3.17).

I.R. (KBr) : 3400 (-O-H), 1730 ($>C=O$) y 1605 cm^{-1} ($>C=C<$).

R.M.N. ($CDCl_3$) : Señal sencilla en 0.77 ppm ($-CH_3-18$); señales triples ($J = 6.5$ cps) centradas en 2.78 ($-O-CH_2-CH_2-COOCH_3$) y en 4.23 ppm ($-O-CH_2-CH_2-COOCH_3$); señal sencilla en 3.71 ppm (CO_2CH_3); señales sencillas en 6.62, 6.74, 7.12 y 7.28 ppm (3 H aromáticos).

La muestra analítica del compuesto B se preparó por cristalizaciones de hexano, p.f. : 100-101° (agujas muy pequeñas).

Análisis calculado para $C_{22}H_{30}O_4$:

C : 73.71 %, H : 8.44 %, O : 17.85 %

Análisis encontrado :

C : 73.46 %, H : 8.40 %, O : 18.40 %

U.V. (C_2H_5OH) : λ máx 280 (log ϵ 3.29) y 288 m μ (log ϵ 3.27)

I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{máx.}}$ 3560 (-O-H), 1730 ($>\text{C}=\text{O}$) y 1600 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{C}<$).

R.M.N. (CDCl_3) : Señal sencilla en 0.79 ppm ($-\text{CH}_3$ -18); señales triples ($J = 6.5$ cps) centradas en 2.78 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$) y en 4.25 ppm ----- ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$); señal sencilla en 3.73 ppm ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$); y un grupo de señales en --- 6.65, 6.78, 7.15 y 7.29 ppm (3 H aromáticos).

3-(2'-carboxi-etoxi)-17 β -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno ---
(IIIa) :

150 mg. del éster metílico IIIB se calentaron a reflujo por 3 horas, con una solución de 650 mg. de bicarbonato de potasio en 2 ml. de agua, diluidos con 20 ml. de etanol. Casi inmediatamente que empieza a refluír la solución, se siente un fuerte olor a acrilato de metilo. Se dejó enfriar, se eliminó el -- disolvente en el rotavapor, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor; el residuo se cristalizó de metanol, obteniéndose 75 mg. de estradiol -- (I), p.f. : 173-174°, identificado por los métodos usuales -- (p.f. mixto, espectro en el infrarrojo y cromatografía en placa delgada).

Los extractos acuosos alcalinos se acidularon con ácido clorhídrico al 10% y se extrajeron con acetato de etilo. La fase

orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. El residuo se cristalizó de metanol - obteniéndose 50 mg. de un sólido cristalino, p.f. : 198°. - La muestra analítica se preparó por repetidas cristalizaciones de metanol, p.f. : 203-204° (agujas poco pesadas).

Análisis calculado para $C_{21}H_{28}O_4$:

C : 73.22 %, H : 8.19 %, O : 18.58 %

Análisis encontrado:

C : 73.16 %, H : 8.25 %, O : 18.51 %

U.V. (C_2H_5OH) : $\lambda_{m\acute{a}x}$ 281 (log ϵ 3.28) y 289 m μ
(log ϵ 3.25)

I.R. (KBr) : $\nu_{m\acute{a}x}$. 3450 (-O-H del alcohol en C-17 β),
3400-2600 (-O-H del ácido), 1725 -----
($>C=O$), 1610 y 1550 cm^{-1} ($>C=C<$).

R.M.N. : No se hizo

2-acetil-3-hidroxi-17 β -acetoxi-estra-1,3,5 (10)-trieno

(VIa) :

En un matraz de una boca de fondo redondo, de 300 ml. de capacidad, se colocaron 100 ml. de clorobenceno anhidro, 10 gs. de cloruro de aluminio anhidro y 4 ml. (4.4 gs.) de cloruro de acetilo. Se enfrió en hielo el matraz (temperatura del ba \tilde{n} o : 0-5°) y con vigorosa agitación manual, se le fué agregando en pequeñas porciones, en un periodo de 2-3 horas, 5 gs. -

estradiol. Se dejó a temperatura ambiente por una noche y el complejo rojo anaranjado se descompuso por adición de hielo y ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con abundante agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida (rotavapor). El residuo, un aceite de color ligeramente café, cristaliza parcialmente al agregarle metanol (2.2 gs.), p.f. : 190° (x). La muestra analítica se preparó cristalizando de metanol, p.f. : 195-197° (prismas) (*).

$$[\alpha]_D = + 51^\circ.$$

Análisis calculado para $C_{22}H_{28}O_4$:

C : 74.13 %, H : 7.92 %, O : 17.96 %

Análisis encontrado:

C : 74.17 %, H : 8.08 %, O : 18.08 %

U.V. (CH_3OH) : $\lambda_{m\acute{a}x}$ 218 (log ϵ 4.37), 266 (log ϵ 4.18)
y 337 m μ (log ϵ 3.65).

I.R. (KBr) : ν máx. 3400 (-O-H), 1730 ($>C=O$ del acetato en C-17 β), 1650 ($>C=O$ de la metil cetona en C-2) y 1620 cm^{-1} ($>C=C<$).

R.M.N. ($CDCl_3$) : Señal sencilla en 0.86 ppm ($-CH_3$ -18), señal sencilla en 2.08 ppm ($-O-CO-CH_3$ en ----

(x) El rendimiento de Via que cristalizó directamente de la mezcla de reacción fué algo variable. El rendimiento indicado es el más alto obtenido.

* En algunos lotes, el producto que cristalizó fué una mezcla de los compuestos Via y Vib (página 9). En estos casos, la mezcla se trabajó como se indica en la página siguiente para el residuo obtenido de la destilación con arrastre de vapor.

C-17, β); señal sencilla en 2.61 ppm (-CO-CH₃ en C-2); señal sencilla en 6.71 ppm (1 H aromático); señal sencilla en 7.60 ppm (1 H aromático); y señal sencilla en 12.00 ppm ----- (-O-H fenólico) que desaparece por intercambio con D₂O.

El aceite de residuo obtenido al evaporar el filtrado de la separación de Vla, se reunió y destiló con arrastre de vapor, -- hasta que el destilado pasó claro y el olor a p-cloro acetofenona había desaparecido. El residuo de la destilación se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. El residuo, -- un aceite café oscuro, muestra dos manchas en cromatografía en placa delgada (benceno-acetato de etilo 1:1, como eluyente) que corresponden a los compuestos Vla y Vlb (ver página 10). -- Estas dos substancias se pueden separar fácilmente por cromatografía en placa delgada preparativa, utilizando sílice como adsorbente y benceno-acetato de etilo 4:1 como eluyente. Se obtuvieron así 1.7 gs. de Vla y 0.9 gs. de Vlb (*).

Alternativamente, el residuo anterior se acetiló con 5 ml. de piridina y 4 ml. de anhídrido acético por una noche a temperatura ambiente. Trabajado de la forma usual se obtuvieron 2.6 gs. de producto crudo, p.f. : 140°, que corresponde a Vlc. Repetidas cristalizaciones de metanol producen la muestra pura, p.f. : 147-149°.

* Ver nota en la página anterior.

2-(~~w~~-formil-acetil)-3-hidroxi-17^β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (VII) :

Método A (sodio en polvo como base) : En un matraz de un litro de fondo redondo, de dos bocas con embudo de adición y refrigerante con tubo de cloruro de calcio anhidro, se colocaron 10 - gs. de sodio en polvo y 50 ml. de formiato de etilo anhidro -- (recién destilado de pentóxido de fósforo). Con enfriamiento externo (temperatura del baño : 0°) y vigorosa agitación, se le fué agregando gota a gota una solución de 4 gs. de Via en 200 ml. de formiato de etilo anhidro. La mezcla de reacción se dejó agitando durante la noche en el refrigerador, el exceso de sodio se descompuso por adición cuidadosa de metanol, -- luego agua y finalmente ácido acético. El formiato de etilo de exceso se eliminó por destilación a presión reducida (rotavapor) y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, -- se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo de ésta forma un aceite café obscuro que cristaliza parcialmente, pero no se han hecho intentos por aislarlo, sino que se utiliza directamente para la reacción de ciclización. Da color violeta con cloruro férrico.

Método B (hidruro de sodio como base) : A una suspensión en-- friada (temperatura del baño : 10-15°) y agitada, de hidruro de sodio en 200 ml. de benceno anhidro (4 gs. de la dispersión

al 50% de hidruro de sodio en aceite mineral, lavada con benceno seco), se le fueron agregando en pequeñas porciones una solución de 0.75 gs. de Via en 80 ml. de formiato de etilo anhidro (recién destilado de pentóxido de fósforo). En aproximadamente una hora se terminó la adición, se le agregaron 20 ml. más de benceno seco y se dejó agitando a temperatura ambiente por la noche. Se le agregó cuidadosamente metanol, luego agua y finalmente ácido acético; se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. Como residuo quedó un aceite muy espeso y claro que no cristalizó. Se le utilizó directamente para la siguiente reacción.

[3,2-b] - γ - pirona-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (V) :

El semisólido ó el aceite obtenido de las reacciones anteriores, se disolvió en 50 ml. de ácido acético glacial, se le agregaron 15 ml. de ácido clorhídrico concentrado y se calentó a reflujo por 45 minutos. La solución obscura obtenida se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con abundante agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio, con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se decoloró con carbón (norita) y se evaporó a sequedad en el rotavapor. El aceite de residuo cristalizó al agregarle metanol y éter, p.f. : 190

195°. Independientemente de la ruta seguida para preparar el formil derivado VII (rutas A ó B), se obtuvieron rendimientos consistentes de V, (50% desde Via).

La muestra analítica se preparó cristalizando repetidas veces de metanol, p.f. : 210-211° (prismas ligeramente amarillos) --

(*). $[\alpha]_D = +99^\circ$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{26}O_4$:

C : 75.38 %, H : 7.15 %, O : 17.47 %

Análisis encontrado :

C : 75.28 %, H : 7.22 %, O : 17.60 %

U.V. (C_2H_5OH) : $\lambda_{m\acute{a}x.}$ 225 (log ϵ 4.36), 230 (log ϵ 4.32), 244 (log ϵ 4.14), 252 (log ϵ 4.11), 270 -- (log ϵ 3.87) y 310 m μ (log ϵ 3.86).

I.R. (KBr) : $\nu_{m\acute{a}x.}$ 1730 ($>C=O$) del acetato en C-17 β), 1650 y 1625 (anillo de γ -pirona) y 1595 -- cm^{-1} ($>C=C<$).

R.M.N. ($CDCl_3$) : Señal sencilla en 0.84 ppm ($-CH_3-18$); señal sencilla en 2.07 ppm ($-O-CO-CH_3$ en C-17 β); señales dobles ($J = 6$ cps) centradas en 6.28 ($-O-CH=CH-CO-$) y 7.81 ppm ($-O-CH=CH-CO-$); señal sencilla en 7.14 ppm (1 H aromático); y señal sencilla en 8.08 ppm (1 H aromático).

(*) Aunque el análisis del material preparado de la forma antes indicada fué satisfactorio (vide supra), un producto totalmente libre de color se puede obtener por cromatografía en placa delgada preparativa del producto crudo de reacción, utilizando sílice como adsorbente y benceno-acetato de etilo 7:3 como eluyente y cristalizando posteriormente de metanol.

[3,2-b] -5'-6'-dihidro- γ -pirona-17 β -acetoxi-estra-1,3,5
(10)-trieno (IVa) :

66 mg. de dióxido de platino en 50 ml. de ácido acético glacial (recién destilado de trióxido de cromo), se hidrogenaron durante una noche. Se le agregaron 250 mg. de V sin disolvente y se le dejó absorber el volumen correspondiente a una mol de hidrógeno (unos 25 ml.). Se separó el catalizador por filtración y se concentró la solución en el rotavapor a la mitad del volumen original, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio, con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. Al agregar éter al residuo, cristalizó la cromanona esteroide IVa, la cual se purificó por cristalización de acetona-hexano, p.f. : 153-155° (200 mg.). La muestra analítica se preparó por cristalizaciones de acetona-hexano, p.f. : 157- --- 159° (láminas perladas). $[\alpha]_D = +195^\circ$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{28}O_4$:

C : 74.97 %, H : 7.66 %, O : 17.37 %

Análisis encontrado :

C : 75.15 %, H : 7.78 %, O : 17.51 %

U.V. (CH_3OH) : $\lambda_{m\acute{a}x}$ 218 (log ϵ 4.36), 262 (log ϵ 4.11)
 y 336 m μ (log ϵ 3.62).

I.R. (KBr) : $\nu_{m\acute{a}x}$. 1730 ($>C=O$ del acetato en C-17 β),

1680 ($>C=O$ de la dihidro- γ -pirona)
y 1615 y 1555 cm^{-1} ($>C=C<$).

R.M.N. (CDC1₃)

Señal sencilla en 0.84 ppm (CH_3-18); -
señal sencilla en 2.08 ppm ($-O-CO-CH_3$
en C-17 β); señales triples ($J = 6.5$
cps) centradas en 2.78 ($-O-CH_2-CH_2-CO-$)
y en 4.51 ppm ($-O-CH_2-CH_2-CO$); señal sen-
cilla en 6.70 ppm (1 H aromático) y se-
ñal sencilla en 7.81 ppm (1 H aromático).

Oxima de la [3,2-b] -5'-6'-dihidro- γ -pirona-17 β -acetoxi-
estra-1,3,5(10)-trieno (IVb) :

Las aguas madres de la cristalización de la cromanona esteroideal IVa, se reunieron y evaporaron a sequedad en el rotavapor. Al residuo (130 mg.) se le agregaron 150 mg. de clorhidrato de hidroxilamina, 5 ml. de etanol y 5 ml. de piridina. Se calentó a reflujo por 3 horas, se dejó enfriar, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución al 5 % de ácido clorhídrico, con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. El residuo se --- cristalizó de cloroformo-metanol, obteniéndose 120 mg. de la oxima IVb, p.f. : 242-248° (d). La muestra analítica se preparó por cristalizaciones de cloroformo-metanol, p.f. : 250-252° (d) (agujas muy largas). $[\alpha]_D = +88.41^\circ$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{29}O_4N$:

C: 72.03%; H: 7.62%; O: 16.6%; N: 3.65%

Análisis encontrado:

C: 72.21%; H: 7.80%; O: 16.81%; N: 3.59%

I.R. ($CHCl_3$) : $\nu_{máx}$ 3550 (-O-H), 3400-3150 (-O-H) asociado), 1725 ($>C=O$) y 1630 y 1600 cm^{-1} ($>C=C<$)

R.M.N. ($CDCl_3$) : Señal sencilla en 0.83 ppm (\underline{CH}_3 -18); señal sencilla en 2.07 ppm (-O-CO- \underline{CH}_3 en C-17 β); señales triples ($J = 6$ cps) centradas en 2.96 (-O- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=N-OH) y 4.21 ppm (O- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=N-OH); señal sencilla en 6.64 ppm (1 \underline{H} aromático); señal sencilla en 7.77 ppm (1 \underline{H} aromático); y una señal amplia centrada en 8.10 ppm ($>C=N-OH$) que desaparece por intercambio con D_2O (*).

Oxima del 2-acetil-3-hidroxi-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (Villa):

Esta substancia se preparó por un método similar al indicado en la obtención de IVb. A partir de 200 mg. de VIa, 200 mg de clorhidrato de hidroxilamina, 5 ml. de piridina

(*) Este espectro fué determinado a 100 Mc.

y 10 ml de etanol, después de ser trabajado en la forma usual, se obtuvieron 200 mg de la oxima VIII, p.f. 248° (d). La muestra analítica se preparó por repetidas cristalizaciones de cloroformo-metanol, p.f.: 249-250° (d) (agujas pocopesadas de aspecto de algo - dón). $[\alpha]_D = +74^\circ$

Análisis calculado para $C_{22}H_{29}O_4N$:

C: 71.13%; H: 7.87%; O: 17.23%; N: 3.77%

Análisis encontrado:

C: 71.31%; H: 7.96%; O: 17.36%; N: 3.86%

U.V. (C_2H_5OH) : $\lambda_{m\acute{a}x}$ 260 (log ϵ 4.11) y 316 $m\mu$ (log ϵ 3.67).

I.R. ($CHCl_3$) : $\nu_{m\acute{a}x}$ 3500 (-O-H), 3350 (-O-H) asociado), 1735 ($>C=O$) y 1630 y 1575 cm^{-1} ($>C=C<$).

R.M.N. (C_2D_6SO): Señal sencilla en 0.78 ppm ($-CH_3-18$); señal sencilla en 2.00 ppm ($-O-CO-CH_3$ en C-17 β); señal sencilla en 2.23 ppm ($HON=C-CH_3$); señal sencilla en 6.58 ppm (1 H aromático); señal sencilla en 7.31 ppm (1 H aromático); señales sencillas en 11.26 y 11.35 ppm (-O-H fenólico y de la oxima) que desaparecen por inter -

cambio con D_2O (*).

[3,2 α d]-2'-metil-oxazol-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (XI):

150 mg de la oxima VIIIa se disolvieron en 4 ml de piridina seca y se le agregaron gota a gota, agitando fuertemente entre cada adición, 0.5 ml de cloruro de bencensulfonilo. La solución originalmente incolora, cambió a rojo intenso; se dejó reposar una hora a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución al 5% de ácido clorhídrico, con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rota-vapor. El residuo se recogió en metanol y se decoloró con carbón (norita), obteniéndose por cristalización 75 mg de XI, p.f.: 159-160°. De las aguas madres se pudieron aislar 25 mg más de producto, p.f.: 151-153°. La muestra analítica se preparó por cristalizaciones de metanol, p.f.: 159-160° (prismas). $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$.
 Análisis calculado para $C_{22}H_{27}O_3N$:
 C: 74.45%; H: 7.70%; O: 13.58%; N: 3.96%

(*) Esta espectro fue determinado a 100 Mc.

Análisis encontrado:

C: 74.58%; H: 7.68%; O: 13.73%; N: 3.77%

U.V. (C₂H₅OH) : $\lambda_{\text{máx.}}$ 243 (log ϵ 4.00), 249 (log ϵ 4.04), y 296 m μ (log ϵ 3.64).I.R. (KBr) : $\nu_{\text{máx.}}$ 1725 (>C=O), 1610 y 1590 cm⁻¹ (>C=C<)R.M.N. (CDCl₃) : Señal sencilla en 0.76 ppm (-CH₃-18); señal sencilla en 2.00 ppm (-O-CO-CH₃ en C-17 β); señal sencilla en 2.48 ppm (CH₃-C=); señal sencilla en 7.16 ppm (1 H aromático).2- β '-pirazolil)-3-hidroxi-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (XIXa):

A una solución de 150 mg de la γ -pirona esteroideal (V) en 5 ml de etanol, se le agregó 1 ml de hidrato de hidrazina (Eastman) en 1 ml de etanol y se calentó a reflujo por 30 minutos. Se dejó enfriar, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor.

El residuo se cristalizó de acetona-hexano obteniéndose 100 mg de XIXa, p.f.: 249-252° (d). La muestra

analítica se preparó por repetidas cristalizaciones de acetona-hexano, p.f.: 260-262° (d) (prismas poco pesados). $[\alpha]_D^{20} = +194^\circ$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{28}O_3N_2$.

C: 71.88%; H: 7.58%; O: 13.69%; N: 6.84%

Análisis encontrado:

C: 72.16%; H: 7.43%; O: 14.05%; N: 6.38%

U.V. (C_2H_5OH) : $\lambda_{m\acute{a}x}$ 217 (log ϵ 4.39), 253 (log ϵ 4.21), 263 (log ϵ 4.25), 304 (log ϵ 3.85) y 311 m μ (log ϵ 3.85).

I.R. ($CHCl_3$) : $\nu_{m\acute{a}x}$ 3440 (>N-H), 3300-3100 (-OH asociado?), 1725 (>C=O) y 1630 y 1580 cm^{-1} (>C=C) .

R.M.N. ($CDCl_3$) : Señal sencilla en 0.84 ppm (-CH₃-18); señal sencilla en 2.09 ppm (-O-CO-CH₃ en C-17 β); señales dobles (J = 2 cps centradas en 6.69 y 7.58 ppm (2 H en el anillo de pirazol); señal sencilla en 6.75 ppm (1 H aromático); y señal sencilla en 7.48 ppm (1 H aromático); y una señal amplia centrada en 9.50 ppm (>NH y -OH), que desaparece por intercambio con D₂O.

2-(3¹-pirazolil)-3-17 β -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-
(XIXb):

Método A (Hidrato de hidrazina de baja calidad): Si en la reacción de preparación de XIXa (ver preparación anterior) se utiliza hidrato de hidrazina de baja calidad (menos de 85% de concentración) se obtiene el compuesto XIXb en el que al mismo tiempo que se formó el anillo de pirazol, se hidrolizó el grupo acetato en 17 β . p.f. del producto crudo : 280-288°.

Método B (por hidrólisis alcalina de XIXa): 40 mg de XIXa se calentaron a reflujo con una solución de 100 mg de carbonato de potasio en 1 ml. de agua diluidos con 10 ml de metanol. Se dejó enfriar y el metanol se eliminó por destilación en el rotavapor, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. Al residuo se le agregaron 3-5 ml de metanol y se dejó a temperatura ambiente por una noche; los cristales así obtenidos se filtraron y lavaron con un poco de metanol frío -

(25 mg), p.f.: 292-298°. Comparación directa de este material (p.f. mixto, espectros en el infrarrojo y cromatografía en placa delgada) con el obtenido por el método A, reveló la identidad de ambas sustancias.

La muestra analítica de esta sustancia se preparó por repetidas cristalizaciones de cloroformo-metanol, p.f.: 297-299° (prismas grandes).

Análisis calculado para $C_{21}H_{26}O_2N_2$:

C: 74.52%; H: 7.74%; O: 9.46%; N: 8.28%

Análisis encontrado:

C: 74.29%; H: 7.40%; O: 9.88%; N: 8.72%

U.V. (C_2H_5OH) : $\lambda_{m\acute{a}x.}$ 214 (log ϵ 4.42), 254 (log ϵ 4.19), 262 (log ϵ 4.22), 302 (log ϵ 3.86) y 310 m μ (log ϵ 3.86).

I.R. (KBr) : $\nu_{m\acute{a}x.}$ 3540 (>N-H), 3425-3100 (-O-H asociado?) y 1630 y 1580 cm^{-1} (>C=C<).

R.M.N. C_2D_6SO : Señal sencilla en 0.69 ppm ($-CH_3-$); señal sencilla en 6.59 ppm (1 H aromático); señal doble ($J = 2.5$ cps) centrada en 6.83 ppm (1 H en

el anillo de pirazol); señal sencilla en 7.56 ppm (1 H aromático) y, señal amplia centrada en 7.81 ppm (1 H en el anillo de pirazol) *

2-(5'-isoxazolil)-3-hidroxi-17 β -acetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno y 2-(β '-isoxazolil)-3-17 β -diacetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (XXXIa y XXXb):

400 mg de la cromona esteroidea (V) y 150 mg de clorhidrato de hidroxilamina, se disolvieron en 10 ml de etanol y 5 ml de piridina. Se calentó a reflujo por 4 horas y se dejó una noche a temperatura ambiente; la mayor parte del etanol se eliminó por destilación en el rotavapor, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con abundante agua, con agua acidulada con ácido acético y de nuevo con agua; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. El residuo se cristalizó de cloroformo-metanol obteniéndose 130 mg. de XXXIa, p.f.: 230-233° (d). La muestra analítica se preparó por repetidas cristalizaciones de cloroformo-metanol, p.f.: 235-236° (d) (prismas). $[\alpha]_D = +251^\circ$.

* Este espectro fue determinado a 100 Mc.

Análisis calculado para $C_{23}H_{27}O_4N$:

C: 72.42%; H: 7.13%; O: 16.78%; N: 3.67%

Análisis encontrado:

C: 72.33%; H: 7.16%; O: 16.64%; N: 3.54%

U.V. (C_2H_5OH) : $\lambda_{m\acute{a}x}$ 228 ($\log \epsilon$ 4.26), 266 ($\log \epsilon$ 4.26)
276 ($\log \epsilon$ 4.18) y 316 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.99)

I.R. (KBr) $\nu_{m\acute{a}x.}$ 3400-3350 y 3200-3150 (-O-H),
1730 ($>C=O$) y 1615 y 1570 cm^{-1} ($>C=C<$)

R.M.N. No se hizo.

Las aguas madres de la cristalización de XXXIa se reunieron y evaporaron a sequedad en el rotavapor, dejando 220 mg de un sólido amorfo, p.f.: 160-180°. Este residuo se acetiló con 3 ml de anhídrido acético y 5 ml de piridina por una noche a temperatura ambiente. Trabajando de la forma usual se obtuvieron 150 mg de un sólido blanco, p.f.: 200°. La muestra analítica de XXXb se preparó cristalizando de cloroformo-metanol, p.f. : 201-202° (láminas). $[\alpha]_D$: +120°.

Análisis calculado para $C_{25}H_{29}O_5N$:

C: 70.90%; H: 6.90%; O: 18.89%; N: 3.31%

Análisis encontrado:

C: 70.72%; H: 6.91%; O: 18.97%; N: 3.46%

U.V. (C ₂ H ₅ OH)	$\lambda_{\text{máx.}}$ 210 (log ϵ 4.43), 248 (log ϵ 4.12) y 282 m μ (log ϵ 3.36).
I.R. (KBr)	$\nu_{\text{máx.}}$ 1770 (>C=O de éster de fenol), 1730 (>C=O de éster) y 1610 y 1550 cm ⁻¹ (>C=C<).
R.M.N. (CDCl ₃)	Señal sencilla en 0.85 ppm (-CH ₃ -18); señal sencilla en 2.07 ppm (-O-CO-CH ₃ en C-17); señal sencilla en 2.29 ppm (-O-CO-CH ₃ en C-3) señales dobles (J = 2 cps) centradas en 6.59 (1 H en el anillo de isoxazol) y 8.45 ppm (1 H en el anillo de isoxazol); señal sencilla en 6.92 ppm (1 H aromático) y señal sencilla en 7.68 ppm (1 H aromático).

2-(5¹isoxazolil)-3-17 β -diacetoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (XXXIb):

10 mg de XXXIa se acetilaron con 0.3 ml de anhídrido acético y 0.5 ml de piridina, una noche a temperatura ambiente. Trabajando de la forma usual se obtuvieron 8 mg de un sólido blanco (XXXIb), p.f.: 174-175°.

2-metil-benzoxazol (XIV):

Se preparó por el método de Theilacker²⁸. 10 gs de o-amino-fenol recién purificado (por cristalización de metanol después de decolorar con carbón), se mezclaron

con 25 ml. de anhídrido acético (¡Precaución!). Después que la vigorosa reacción disminuyó, se calentó a reflujo por una hora y se destiló a presión reducida (573 mm.) fraccionando con una columna de Vigreux. Después de destilar una mezcla de ácido y anhídrido acéticos (aproximadamente 20 ml.; p.eb. 90-160°), se reunió la fracción que destilaba entre 180-200° (9 gs., 74 %). Esta fracción se volvió a destilar reuniendo el destilado que pasó entre 188-192° (573 mm.).

U.V. (C_2H_5OH) : $\lambda_{m\acute{a}x.}$ 232 (log ϵ 4.04), 263 (log ϵ 3.48), 270 (log ϵ 3.67) y 277 m μ (log ϵ 3.70).

I.R. (película) : $\nu_{m\acute{a}x.}$ 1616 y 1575 cm^{-1} ($>C=C<$).

R.M.N. (CCl_4) : Señal sencilla en 2.55 ppm ($CH_3-C=$), grupo complejo de señales entre 6.75 y 7.73 ppm (4 H aromáticos) (x).

3-metil-benzisoxazol (XV) :

Se preparó por el método de Lindemann²⁹.

Oxima de la o-hidroxi-acetofenona : 15 gs. de o-hidroxi-acetofenona se disolvieron en 100 ml. de etanol, se le agregaron 15 gs. de clorhidrato de hidroxilamina y 30 ml. de piridina, y se calentó a reflujo por 5 horas. Trabajado de la forma usual y después de cristalizar de metanol acuoso se obtuvieron 15 gs. (90 %) de la oxima p.f. : 112-113° *

N-acetoxi-imina de la o-hidroxi-acetofenona: 15 gs. de la -- oxima anterior se mezclaron cuidadosamente con 20 ml. de anhídrido acético, la reacción es exotérmica y en unos minutos solidificó toda la mezcla. Se dejó reposar a temperatura ambiente por una hora y se pasó a un embudo de Buchner con ayuda de una mezcla de benceno-hexano 1:1. El producto crudo (13 gs., 67%) se cristalizó de benceno, p.f.: 148° (reportado²⁹ p.f. : 146°).

3-metil-benzisoxazol (XV) y 2-metil-benzoxazol (XIV): 10 gs. del acetato anterior se llevaron a una temperatura de 160° - (temperatura del baño de aceite) bajo presión reducida (10-12 mm.). El destilado, que es una mezcla de ácido acético y producto, se reunió y destiló con arrastre de vapor. El destilado se saturó con cloruro de sodio, se extrajo con éter, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad, obteniéndose 5 gs. (72 %) de un aceite incoloro. Este aceite mostró ser una mezcla de XIV y XV (por cromatografía en fase de vapor y resonancia magnética nuclear) en una relación de aproximadamente 1:1. Intentos de separar estos -

dos compuestos por destilación fraccionada resultaron infructuosos, obteniéndose solo una muestra enriquecida en 3-metil-benzisoxazol (3:1). Finalmente la separación de estas dos sustancias se hizo por cromatografía en fase de vapor preparativa --- (cfv) utilizando una columna de aluminio de 610x1 cm. empacada con SE-30 15% sobre chromosorb W. Temperatura de la columna -- 281°; tiempos de retención: 2-metil-benzoxazol 9.1 min. y 3-metil-benzisoxazol 10.2 min.

Antes de utilizar las muestras anteriores se destilaron en un micro-Hickman, p.eb. del 3-metil-benzisoxazol 95° (temperatura del baño) (10 mm.) (reportado²⁹ p.eb.: 93° (11mm.)).

U.V. (C₂H₅OH) : $\lambda_{\text{máx.}}$ 235 (log ϵ 3.89), 243 (log ϵ 3.83), 285 (log ϵ 3.42) y 330 m μ (log ϵ 2.85).

I.R. (película) : $\nu_{\text{máx.}}$ 1650, 1620, y 1580 cm⁻¹ (>C=C<).

R.M.N. (CCl₄) : Señal sencilla en 2.51 ppm (CH₃-C=) y grupo complejo de señales entre 6.62 y 7.72 ppm (4 H aromáticos) (x).

3-fenil-isoxazol (XXXIV) :

Se preparó por el método de Stagno D'Alcontres y Grunanger⁶⁰. El óxido de benzonitrilo se preparó, sin embargo, por el método de Grundmann⁶¹.

Benzaldoximas : Se prepararon de 15 gs. de benzaldehído recién - destilado, 15 gs. de clorhidrato de hidroxilamina, 40 ml. de piridina y 300 ml. de etanol. Después de calentar a reflujo por 2 - horas, y trabajado de la forma usual, se obtuvieron 17 gs. (99%) de producto crudo como un aceite espeso amarillo rojizo, el cual se usó en las siguientes operaciones sin purificar.

Oxido de benzonitrilo: En un embudo de separación de 1 litro se colocaron 15 gs. (0.124 moles) de la mezcla de benzaldoximas disueltas en 100 ml. de dimetilformamida, se le agregó 22 gs. --- (0.124 moles) de N-bromo-succinimida disueltos en 50 ml. de dimetilformamida y la reacción moderadamente exotérmica se enfrió a aproximadamente 5°. A la solución rojo intensa así obtenida, se le fué agregando en pequeñas porciones, una solución de 25 gs. (0.4 moles) de trietil-amina en 50 ml. de dimetilformamida, agitando vigorosamente y enfriando fuertemente después de cada adición (tiempo total de la adición 5 minutos). El sólido que se fué formando durante la adición de la trietil-amina se disolvió mediante la adición (a intervalos apropiados) de agua y hielo (unos 300 ml.) y éter (250 ml.). Al final de la adición de la trietil-amina, el color rojo de la solución había desaparecido haciéndose amarillo clara. Se agitó la mezcla de reacción por -- unos minutos y se separó la capa etérea; la fase acuosa se extrajo con 250 ml. de éter nuevo y los extractos etéreos combinados

se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio. La solución etérea húmeda del óxido de benzonitrilo se usó inmediatamente en el siguiente paso.

3-fenil-5-acetoxi- Δ^2 - isoxazolina : A la solución etérea anterior del óxido de benzonitrilo bien enfriada (temperatura del baño: 0-5°), se le fué agregando en pequeñas porciones, con agitación, 25 ml. de acetato de vinilo recién destilado en 50 ml. de éter (tiempo total de la adición 5-10 minutos). Se dejó reposar en un baño de hielo por 30 minutos y se filtró para separar 2.3 gs. del dímero del óxido de benzonitrilo (2-óxido-3-4-difenil-furazano), p.f. 110°. La solución etérea filtrada se dejó reposar 3 horas a temperatura ambiente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. Por adición de hexano al residuo se obtuvo un sólido amarillento el cual se pasó a un embudo de Buchner con ayuda de una mezcla de éter-hexano 1:5 y se dejó secar. Se obtuvieron así 9 gs. (36 %, rendimiento total desde la benzaloxima, sin contar el dímero formado) de un sólido amarillo pálido, p.f. : 78-80°. Recristalización de una pequeña cantidad de muestra, de metanol, dió agujas incoloras, p.f. : 86-87° (reportado⁶⁰ p f. : 88-89°).

3-fenil-isoxazol : 4 gs. de la 3-fenil-5-acetoxi- Δ^2 -isoxazolina cruda (p.f. : 78-80°) se disolvieron en 75 ml. de metanol, se le agregaron 40 ml. de ácido clorhídrico concentrado y se calentó a reflujo por 1 hora. Se dejó enfriar, el metanol se eliminó por destilación en el rotavapor y el residuo acuoso, con un aceite en suspensión, se destiló con arrastre de vapor. El destilado se saturó con cloruro de sodio, se extrajo con éter, se secó la capa etérea sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad, obteniéndose 2.5 gs. (89 %) de un aceite incoloro. El 3-fenil-isoxazol crudo se purificó por destilación a presión reducida (9 mm.) en un micro Hickman, p.eb. : 120-125° (temperatura del baño) (reportado⁶⁰ p.eb. 122° (11 mm.)).

- U.V. (C₂H₅OH) : $\lambda_{\text{máx.}}$ 240 m μ (log ϵ 4.15).
 I.R. (película) : $\nu_{\text{máx.}}$ 1590 y 1560 cm⁻¹ (>C=C<).
 R.M.N. (CCl₄) : Señales dobles (J = 1.5 cps) centradas en 6.54 y 8.34 ppm (2 H en el anillo de isoxazol); grupo complejo de señales entre 7.28 y 7.43 ppm (3 H aromáticos) y grupo complejo de señales entre 7.65 y 7.85 ppm (2 H aromáticos) (*).

5-fenil-isoxazol (XXXV):

Se preparó por el excelente método de Woodward⁶² sin ninguna modificación.

* Solución 1 M.

- U.V. (C_2H_5OH) : $\lambda_{\text{máx.}}$ 263 m μ ($\log \epsilon$ 4.20).
- I.R. (película) : $\nu_{\text{máx.}}$ 1610, 1595 y 1575 cm^{-1} ($>C=C<$).
- R.M.N. (CCl_4) : Señales dobles ($J = 1.5$ cps) centradas en 6.42 y 8.15 ppm (2 H en el anillo de isoxazol); grupo complejo de señales entre - 7.30 y 7.47 ppm (3 H aromáticos) y grupo complejo de señales entre 7.62 y 7.82 ppm (2 H aromáticos) (x).

**FALTAN
PAGINAS**

95-97

B I B L I O G R A F I A

- 1.- a) C. Doreé y J.A. Gardner, J. Chem. Soc. 93, 1625 (1908)
b) C. Doreé, *ibid.* 95, 638 (1908)
- 2.- a) R.O. Clinton, A.J. Manson, F.W. Stonner, A.L. Beyler, G.O. Potts y A. Arnold, J. Am. Chem. Soc. 81, 1513 -- (1959)
b) R.O. Clinton, A.J. Manson, F.W. Stonner, H.C. Neumann, R.G. Christiansen, R.L. Clarke, J.H. Ackermann, D.F. - Page, J.W. Dean, W.B. Dickinson y C. Carabateas, *ibid.* 83, 1478 (1961)
- 3.- Resulta imposible indicar aquí toda la bibliografía acumulada en este campo, véase por ejemplo las referencias 4.
- 4.- a) M. Alanddin y M. Martin-Smith, J. Pharm. Pharmacol. -- 14, 325 (1962)
b) P. DeRuggieri, C. Gandolfi, U. Guzzi, D. Chiaramonti y D. Ferrari, *Farmaco, Ed. Sci.* 20, 280 (1965)
c) A.A. Akhrem e Y.A. Titov, *Russian Chem. Rev. (Uspekhi Khimii)* 36, 311 (1967)
d) G.I. Zhungietu y G.N. Dorofeenko, *ibid.* 36, 24 (1967)
- 5.- Algunos de los derivados heterocíclicos del estra-1,3,5 (10)-trieno que se pudieron encontrar en la literatura, se encuentran en las siguientes referencias:
a) N.P. Buu-Hoi y P. Cagniant, *Ber.* 77, 118 (1944)
b) M.E. Kuehne, E.A. Konopka y B.F. Lambert, *J. Med. --- Pharm. Chem.* 5, 281 (1962)

- c) E.W. Cantrall, R.B. Conrow y S. Bernstein, J. Am. Chem. Soc. 86, 2943 (1962)
- d) C.H. Robinson, N.F. Bruce y E.P. Oliveto, J. Med. Chem. 6, 793 (1963)
- e) P. DeRuggieri, C. Gandolfi y D. Chiaramonti, Gazz. Chim. Ital. 93, 269 (1963)
- f) P. DeRuggieri, C. Gandolfi y U. Guzzi, Tetrahedron Lett. 4603 (1965)
- g) H.G. Lehman, *ibid.* 607 (1968)
- 6.- R.B. Conrow y S. Bernstein, Steroids 11, 151 (1968)
- 7.- a) G. Ohta, K. Ueno y M. Shimizu, Chem. Pharm. Bull. 12, - 87 (1964).
- b) G. Ohta, T. Takegoshi, K. Ueno y M. Shimizu, *ibid.* 13, 1445 (1965)
- 8.- E. Batres, J. Iriarte y P. Crabbé, Rev. Soc. Quím. Méx. - 10, 143 (1966)
- 9.- G.I. Zhungietu, G.N. Dorofeenko y G.B. Lasurevsky, Dokl. - Akad. Sci. URSS 163, 372 (1965)
- 10.- a) S. Wawzonek en R.C. Elderfield (editor), Heterocyclic - compounds, John Wiley & Sons Inc., New York (1951), volumen II, páginas: 229, 343.
- b) F.M. Dean, Naturally occurring oxygen ring compounds, Butterworths, London (1963), páginas: 220, 251.
- 11.- a) J. Colonge y A. Guyot, Bull. Soc. Chim. France 1228 - (1957)
- b) J. Colonge y A. Guyot, *ibid.* 325, 329 (1958)
- Ver también las referencias 13 (a y b).

- 12.- a) H.J. Dauben, L.R. Honnen y K.M. Harmon, J. Org. Chem. 25, 1442 (1960)
- b) A. Schönberg y G. Schütz, Chem. Ber. 93, 1466 (1960)
- c) W. Bonthron y D.H. Reid, Chem. & Ind. 1192 (1960)
- 13.- a) G.B. Bachmann y H.A. Levine, J. Am. Chem. Soc. 69, 2341 (1947)
- b) G.B. Bachmann y H.A. Levine, ibid. 70, 599 (1948)
- c) H.A. Bruson, Org. Reactions 5, 79 (1949)
- 14.- L.M. Soffer y E.W. Parrotta, J. Am. Chem. Soc. 76, 3580 -- (1954)
- 15.- A.D. Cross, E. Denot, H. Carpio, R. Acevedo y P. Crabbé, Steroids 5, 557 (1965)
- 16.- Ver por ejemplo las referencias 13 (a y b) y también: S.A. Heininger, Chem. Abst. 51, 16562 (1957)
- 17.- W.M. Hoehn, Chem. Abst. 53, 20139 (1959)
- 18.- Catálogos Sadtler, espectro # 6011.
- 19.- Ver por ejemplo: a) J.D. Roberts, Nuclear magnetic resonance. Applications to organic chemistry, Mc. Graw Hill Book Co. Inc., New York (1959), páginas 23-25
- b) J.A. Pople, W.G. Schneider y H.J. Bernstein, High resolution nuclear magnetic resonance, Mc Graw Hill Book Co. Inc. New York (1959), capítulo 7.
- c) J.C.D. Brand y G. Eglinton, Applications of spectroscopy in organic chemistry, Oldbourne Press, London (1964), -- páginas: 68-83
- 20.- Ver por ejemplo la referencia 19c, página: 176

- 21.- a) R. Mozingo, Org. Syn. 21, 42 (1941)
b) A. Schönberg y A. Sina, J. Am. Chem. Soc. 72, 3396 (1950)
- 22.- T.A. Geissman, J. Am. Chem. Soc. 71, 1498 (1949)
- 23.- a) J.S.H. Davies, P.A. McCrea, W.L. Norris y G.R. Ramage, J. Chem. Soc. 3306 (1950)
b) J. Schmutz, H. Lauener, R. Hirt y M. Sauz, Helv. Chim. Acta 34, 767 (1951)
c) C.R. Jacobson, K.R. Brower y E.D. Amstütz, J. Org. Chem. 18, 1117 (1953)
d) B. K. Ganguly y P. Bagchi, Ibid. 21, 1415 (1956)
- 24.- a) P. Pfeiffer y J. Grimmer, Ber. 50, 911 (1917)
b) R. Mozingoy H. Adkins, J. Am. Chem. Soc. 60, 669 (1938)
- 25.- a) A.H. Blatt y L.A. Russell, J. Am. Chem. Soc. 58, 1903 (1936)
b) A.H. Blatt, ibid. 60, 205 (1938)
c) A.H. Blatt, J. Org. Chem. 20, 591 (1955)
- 26.- Ver por ejemplo: a) J. March, Advanced Organic Chemistry. Reactions, mechanism and structure, Mc Graw Hill Book Co. Inc., New York (1968), páginas: 821 y siguientes.
b) P.T. Lansbury y N.R. Mancuso, Tetrahedron Lett. 2445 (1965)
c) C.A. Grob, H.P. Fischer, W.Raudenbusch y J. Zergenyi, Helv. Chim. Acta 47, 1003 (1964)

- d) H.P. Fischer, *ibid.* 48, 1279 (1965)
- 27.- S.D. O'Sullivan, *J.Chem. Soc.* 3278 (1960)
- 28.- W. Theilacker, *J.Prakt, Chem.* 153, 54 (1939); *Chem. Abst.* 33, 6307 (1939).
- 29.- a) H. Lindemann y H. Thiele, *Ann.* 449, 63 (1926)
b) H. Lindemann y S. Romanoff, *J. Prakt. Chem.* 122, 214 (1929); *Chem. Abst.* 24, 91 (1930)
- 30.- a) W. Borsche y W. Scriba, *Ann.* 541, 283 (1939)
b) W. Borsche y M. Wagner-Roemmich, *ibid.* 546, 273 (1941)
- 31.- Ver por ejemplo la referencia 25a.
- 32.- B.D.Wilson y D.M.Burness, *J. Org. Chem.* 31, 1565 (1966)
- 33.- a) Ramart-Lucas y M.V. Vantu, *Bull. Soc. Chim. France* [5] 3, 1165 (1936)
b) R. Passerini, *J. Chem. Soc.* 2256 (1954)
- 34.- P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France* [5] 8, 101 (1941)
- 35.- Ver por ejemplo: a) F. Peradejordi, "Relation entre le déplacement chimique et la distribution de la densité électronique dans les systèmes aromatiques", (apuntes). Comunicación personal del profesor F. Peradejordi a la Dra. Sara Meza.
b) M.L. Martin, J.P. Dorie y F.Peradejordi, *Journal de Chimie Physique* 64, 1193 (1967)

- 36.- L.E. Orgell, T.L. Cottrell, W. Dick y L.E. Sutton,
Trans. Faraday Soc. 47, 113 (1951).
- 37.- G. DelRe, Tetrahedron 10, 81 (1960)
b) G. DelRe, J. Chem. Soc. 3324 (1962)
c) G. Berthier y G. DelRe, ibid. 3109 (1965)
- 38.- G. DiModica, E. Barni y A. Gasco, J. Het. Chem. 2,
457 (1965)
- 39.- R. Pariser y R. G. Parr, J. Chem. Phys. 21, 466,
767 (1953)
- 40.- J.A. Pople, Trans. Faraday Soc. 49, 1375 (1953)
- 41.- W. Nagata, T. Terasawa y K. Tori, J. Am. Chem. Soc.
86, 3746 (1964)
- 42.- J. Fischman y J. S. Liang, Tetrahedron 24, 2194
(1968)
- 43.- E.S. Gould, Mechanism and structure in organic
chemistry, Holt, Rinehart and Winstone Inc., Boston
(1959), página: 618.
- 44.- Para una discusión sobre la transposición de Beckmann,
ver por ejemplo: a) L.G. Donaruma y W.Z. Heldt; Org.
Reactions 11, 1 (1960)
b) P.A.S. Smith en P. DeMayo (editor), Molecular
rearrangements, Interscience Publishers Inc., New
York (1963), volumen 1, página: 483.
- 45.- Ver por ejemplo las referencias 26.

46. Ver las referencias 49 y 50 y también: a) A. Schönberg y Th. Stolpp, Ber. 63, 3102 (1930)
b) K.C. Gulati y J.N. Ray, Curr. Sci. 5, 75 (1936);
Chem. Abstr. 30, 8214 (1936)
- 47.- Ver la referencia 51 y también a) E. Koenigs y J. Freund, Ber. 80, 143 (1947)
b) W. Baker y V.S. Butt, J. Chem. Soc. 2142 (1949)
- 48.- Ver por ejemplo la referencia 43, página: 206 y también: P.B. De LaMare y J.H. Ridd, Aromatic Substitution, Butterworths Publications Ltd., London (1959), páginas: 157 y siguientes.
- 49.- H. Simonis y S. Rosenberg, Ber. 47, 1232 (1914).
- 50.- G. Wittig y F. Banguert, Ber. 58B, 2636 (1925)
- 51.- W. Baker, J.B. Harborne y W.D. Ollis, J.Chem. Soc. 1303 (1952)
- 52.- Ver la referencia 46B.
- 53.- R.B. Shenoi, R.C. Shah y T.S.Wheeler, J.Chem. Soc. 247 (1940)
- 54.- Ver por ejemplo: a) R.A. Barnes en R.C. Elderfield (editor), Heterocyclic compounds, John Wiley and sons Inc., New York (1957), volumen V, páginas 452 y siguientes.
b) A. Quilico en A. Weissberger (editor), The chemistry of heterocyclic compounds, Interscience Publishers Inc., New York (1962), volumen XVII, páginas: 9 y 16 y siguientes.

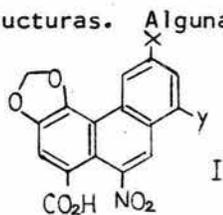
- 55.- A. Schönberg y M.M. Sidky, J.Am. Chem. Soc. 75, 5128 (1953)
- 56.- C. Alberti, Gazz. Chim. Ital. 87, 781 (1957)
- 57.- Ver la referencia 43, página: 296.
- 58.- a) H. Ley y H. Wingchen, Ber. 67, 508 (1934)
b) P. Grammaticakis, Bull. Soc. Chim. France 979 (1948)
c) B. Eistert y E. Merkel, Ber. 86, 895 (1953)
d) A. Krishna Murthy, K.S.R. Krishna Mohan Rao y N.V. Subba Rao, Aust. J. Chem. 21, 2315 (1968)
- 59.- a) N.J. Doorenbos y L. Milewich, J. Org. Chem. 31, 3193 (1966)
b) N.J. Doorenbos y L. Milewich, ibid. 32, 718 (1967)
- 60.- G. Stagno D'Alcontres y P. Grunänger, Gazz. Chim. Ital. 80, 741 (1950)
- 61.- C. Grundmann y R. Richter, J. Org. Chem. 33, 476 (1968).
- 62.- R.B. Woodward, R.A. Olafson y H. Mayer, Tetrahedron 24 (suplemento 8), 321 (1966)
- 63.- L.F. Fieser y M. Fieser, Reagents for organic synthesis, John Wiley and sons Inc., New York (1967) página: 11.

SEGUNDA PARTE

ENSAYOS SINTETICOS RELACIONADOS CON LA SIN-
TESIS TOTAL DE LA TALISCANINA

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

Tanto desde el punto de vista farmacológico como químico taxonómico, la familia Aristolochiaceae es sumamente interesante. Las diferentes propiedades medicinales atribuidas a las plantas pertenecientes a ésta familia ya han sido revisadas¹, siendo especialmente notoria la actividad anticancerfgena de ellas². El estudio químico de las especies de ésta familia ha dado lugar al aislamiento de una gran cantidad de compuestos con las mas variadas estructuras. Algunas de ellas se indican a continuación³:



Acido aristolóquico I (X = H, Y = OCH₃)

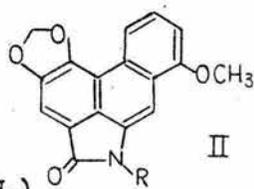
" " II (X = Y = H)

" " III (X = OCH₃, Y = H)

" " IIIa (X = OH, Y = H)

" " IV (X = Y = OCH₃)

" " IVa (X = OH, Y = OCH₃)

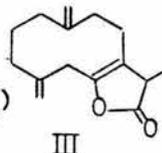


Aristolactama (R = H)

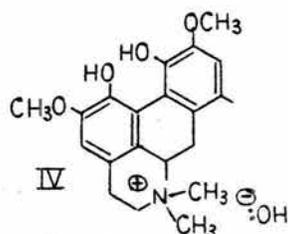
β -glucósido de la a--

ristolactama (R = --

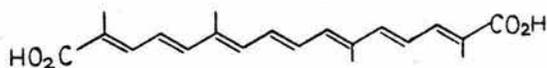
β -glucosa)



Aristolactone



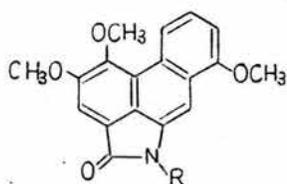
Magnoflorina



Crocetina

El estudio químico de la familia Aristolochiaceae empezó desde hace mucho tiempo⁴, más sólo hasta hace relativamente poco tiempo se empezaron a aclarar las estructuras de los compuestos aislados⁵. El componente más abundante en ellas y que es el responsable de la actividad anticancerígena es el ácido aristolóquico I ($X = H$, $Y = OCH_3$) cuya estructura fué elucidada en 1956 por Pailer, Belohlav y Simonisch⁵. La comprobación final de la estructura se debe a la brillante síntesis total de esa substancia, que incluye una reacción fotoquímica en uno de sus pasos decisivos, - por Kupchan y Wormser en 1965⁶.

Hace algunos años se estudió en el Instituto de Química de la U.N.A.M. la Aristolochia Taliscana, una especie de Aristolochia no estudiada en áquel entonces, y de sus raíces Romo y colaboradores⁷ aislaron como componente principal una substancia a la que llamaron Taliscanina, proponiendo para ella la siguiente estructura VIIa ($R = H$) :



VIIa ($R = H$), taliscanina
 VIIb ($R = CH_3$), N- metil
 talisca-
 nina.

Si bien en su mayor parte la estructura de esa substancia quedó bien establecida, la asignación de la posición relativa de los grupos $-OCH_3$ se hizo con base a un detallado estudio del espectro de resonancia magnética nuclear de su N-metil derivado VIIb

(R = CH₃), así como por razones de tipo biogénético con relación al ácido aristolóquico I (X = H, Y = OCH₃).

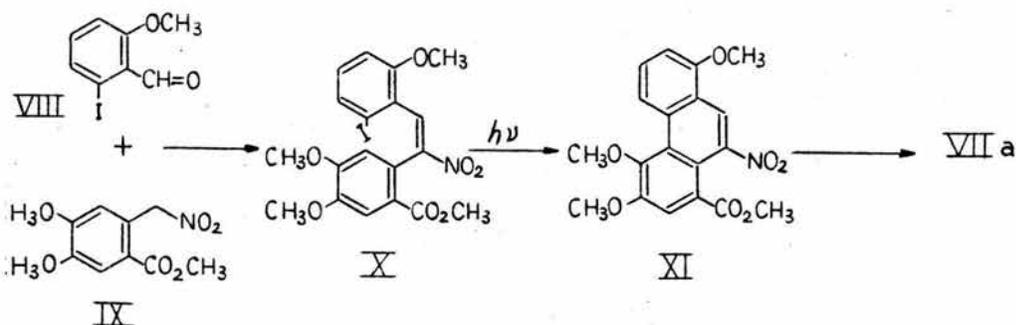
Pareció interesante por lo tanto iniciar un estudio con miras a sintetizar la estructura propuesta para la taliscanina y los resultados obtenidos hasta ahora en éste estudio son los que se indican a continuación.

P A R T E T E O R I C A

I.- PLAN DE TRABAJO Y DISCUSION: De los diferentes métodos reportados para la síntesis de fenantrenos sustituidos⁸, dos parecían especialmente interesantes para los propósitos de la síntesis; el método de Kupchan y Wormser⁶ y el tradicional de Pschorr⁹. Todos los otros métodos presentaban diferentes tipos de problemas para ser considerados, ya sea por las vigorosas condiciones requeridas para la formación del anillo fenantrénico o bien porque el método no permite fijar inequívocamente la posición de los sustituyentes.

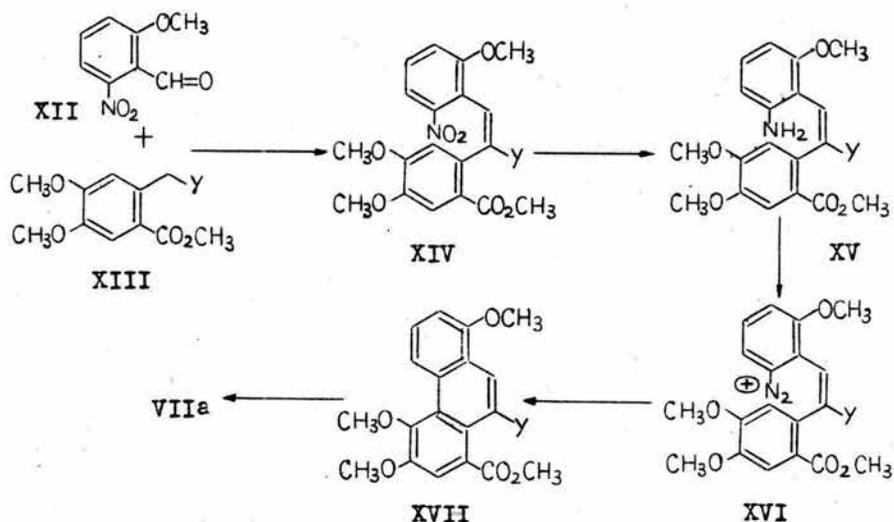
De los métodos elegidos, el de Kupchan y Wormser⁶ parecía ser el más seguro. De hecho, durante el desarrollo de su método, Kupchan y Wormser pudieron sintetizar el ácido aristolóquico y algunos derivados de él, compuestos todos ellos estrechamente relacionados estructuralmente con la taliscanina (VIIa). El método de Kupchan y Wormser aplicado al caso particular de la taliscanina (VIIa) se indica en el esquema I:

E S Q U E M A I



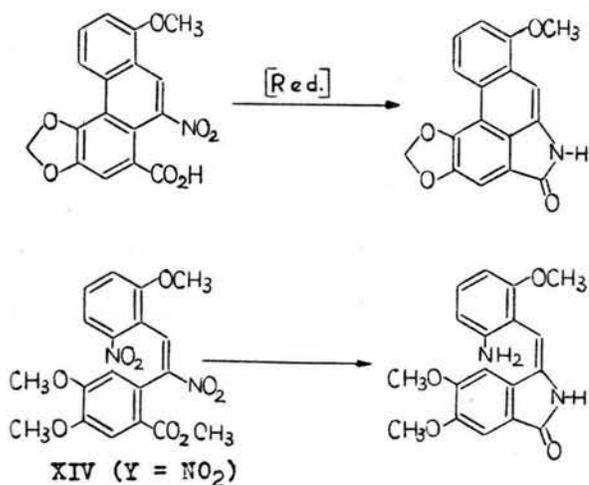
El método alternativo de Pschorr⁹, ampliamente utilizado en la síntesis de productos naturales fenantrénicos, no ha sido estudiado en esta serie y así resultó de interés explorar las posibilidades de éste método. La ruta considerada fué la siguiente -- (esquema II):

E S Q U E M A II



En el esquema anterior, el grupo Y debería ser elegido en una forma tal que permitiera la formación (antes ó después de formar el anillo fenantrénico) del anillo de lactama presente en la taliscanina. De los diferentes grupos que se consideraron como probables para Y tenemos al $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R$ y $-CHO$, grupos que además de cumplir su función de ser transformables a un grupo amino (y en consecuencia a la lactama), permitirían la condensación en el paso inicial ($XII + XIII \rightarrow XIV$) (Esquema II) por su propiedad

de ser atractores de electrones y en consecuencia de hacer reactivo ese grupo $-\text{CH}_2-$ bencílico en el intermediario XIII. Como en el esquema II hay un paso en el cual se debe efectuar la conversión de un grupo nitro a amino (XIV \rightarrow XV), de los grupos considerados para Y el grupo $-\text{NO}_2$ parecía ser el lógico a elegir. De esta forma, la transformación de XIV a XV se vería acompañada por la transformación del grupo Y al requerido para la formación del anillo de lactama XIV ($\text{Y} = \text{NO}_2$) \rightarrow XV ($\text{Y} = \text{NH}_2$). Dada la facilidad de formación del anillo de lactama en el ácido aristolóquico, por la acción de agentes reductores sobre éste¹⁰, hicieron concebir la esperanza de que una reacción similar se pudiera llevar a cabo en el intermediario XIV ($\text{Y} = \text{NO}_2$):



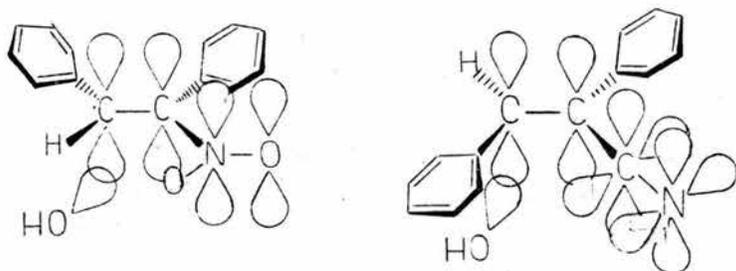
Aún otras ventajas se encontraron al hecho de elegir el grupo $-NO_2$ como Y. Siendo Y un grupo $-NO_2$, el intermediario XIII del esquema II se hace idéntico al intermediario IX del esquema I y si se toma en cuenta que el intermediario VIII del esquema I (2-yodo-6-metoxi-benzaldehído), se ha preparado del intermediario XII del esquema II (2-nitro-6-metoxi-benzaldehído), todas las materias primas en los dos esquemas anteriores se encuentran relacionadas entre sí, con lo que se podría trabajar al mismo tiempo ambas rutas.

En los dos esquemas anteriores se hace necesario, como paso inicial, una condensación de dos fragmentos, los cuales deben dar lugar a un cis estilbeno (intermediario X en el esquema I e intermediario XIV en el esquema II), compuesto cuya estereoquímica debería ser rigurosamente probada ya que sólo en esa estereoquímica tales intermediarios podrían efectuar la ciclización al anillo de fenantreno (*). El paso de condensación (independientemente del esquema que se eligiera) debería ser entonces de una forma tal que estereoselectivamente formara el cis estilbeno.

(*)

Quizás la estereoquímica del intermediario X en el esquema I no necesariamente deba ser cis, ya que es bien sabida la facilidad de interconversión de cis y trans estilbenos bajo el influjo de la luz ultravioleta¹¹.

Afortunadamente, la preparación de estos compuestos que involucra condensaciones del tipo de la reacción de Perkin¹², permite (mediante el uso de un grupo Y apropiado) la formación estereoselectiva del estilbino con la estereoquímica deseada. De acuerdo con Zimmerman y Ahramjian¹³, el traslapamiento de los orbitales que se están desarrollando con los del grupo Y en el estado de transición, es quien controla la estereoquímica de la reacción. Así, grupos como el $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$ y $-\text{CHO}$, deben conducir al estilbino con la estereoquímica cis, mientras que grupos como el $-\text{CN}$ conducen al estilbino con la estereoquímica trans:



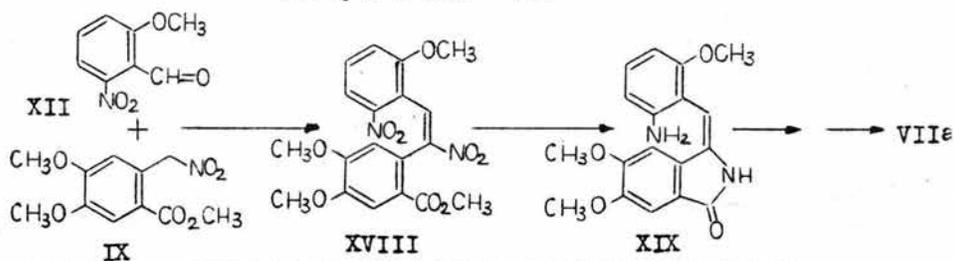
Las consideraciones anteriores, por lo tanto, apoyan una vez más la elección del grupo $-\text{NO}_2$ como Y, ya que además de todas las ventajas citadas permite la for -

mación estereoselectiva del cis estilbeno necesario para los fines posteriores.

Dado que no se encontró descrita en la literatura ninguna indicación, acerca de cómo saber si los productos presentaban o no la estereoquímica apropiada, se pensó en la conveniencia de encontrar alguna forma rápida, que no consumiera demasiado material y tiempo, para conocer la estereoquímica de ellos (*). Como más adelante se verá, la estereoquímica de estos compuestos se puede asignar fácil y rápidamente por espectrometría de masas (**).

Con toda la discusión anterior en mano, la ruta general indicada en el esquema II se ve transformada en el esquema III:

E S Q U E M A III

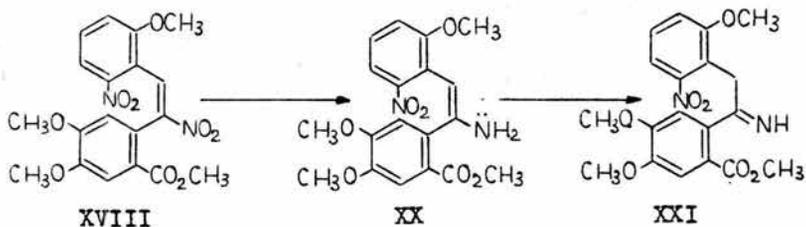


* Generalmente la estereoquímica de estos productos se prueba de una forma indirecta hasta el paso de la ciclización. Si el producto se cicliza es que el intermediario tenía la estereoquímica correcta (cis), en caso contrario la tenía opuesta (trans). Evidentemente, se necesita arriesgar demasiado material y tiempo para probar la estereoquímica de estos compuestos.

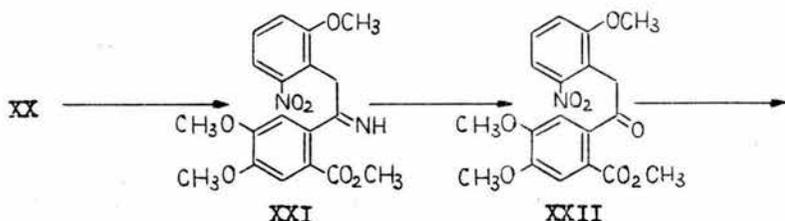
** Observaciones no publicadas de estos laboratorios.

Hasta este punto se han considerado las posibles rutas sintéticas para la taliscanina, así como las ventajas existentes (tanto desde un punto de vista teórico como práctico), en la elección de los intermediarios. Evidentemente resulta de interés considerar ahora las desventajas o posibles desviaciones en el plan de trabajo elegido. Puesto que la ruta de Kupchan y Wormser (esquema I) ya ha sido aplicada con éxito a compuestos relacionados, esta discusión se referirá a la ruta indicada en el esquema III que, como ya se indicó antes, no ha sido estudiada en esta serie.

Con base a las experiencias de Kupchan y Wormser, la preparación de las materias primas (IX y XII) así como la condensación inicial (IX + XII → XVIII) no parecían presentar ningún problema. Por el contrario, la transformación de los grupos nitro a amino (XVIII → XIX) conduce a una enamina estilbénica y dada la relativa poca estabilidad de las enaminas en relación con su tautómero la imina, se consideró una posible desviación en el plan de trabajo:

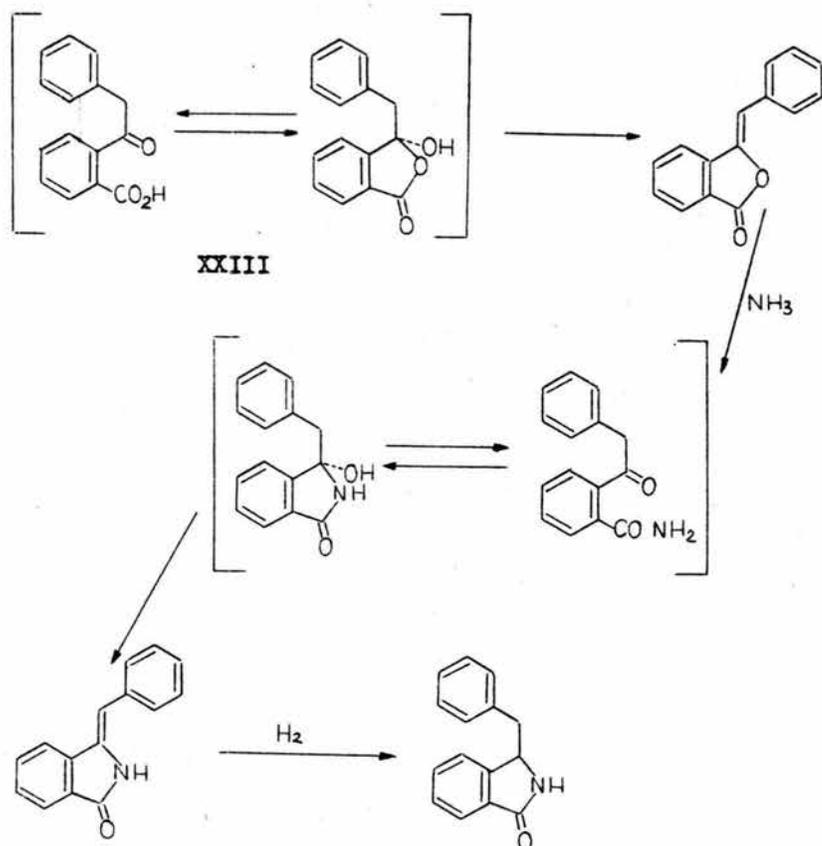


Modelos moleculares del intermediario XXIII muestran que de los dos grupos nitro, el aromático es el que se encuentra más impedido estéricamente y si a esto se le suma la posibilidad de estar formando un complejo π con el otro anillo aromático (*) es razonable esperar una cierta selectividad en la reducción de los dos grupos nitro. Esta posible selectividad era de gran importancia, ya que independientemente de que se llegara a formar la imina y se hidrolizara a la cetona respectiva (una propiedad de ellas), si el grupo nitro aromático se conservaba se podría seguir con el plan de trabajo, ya que se disponía de rutas que hubieran permitido formar el anillo de lactama a partir del ceto éster XXII (**):



* Esta posibilidad ha sido sugerida para explicar la estabilidad poco usual del *cis-o*-nitro-estilbeno sobre su isómero *trans*.¹⁴

** Esta ruta que ya se ha probado en el compuesto modelo XXIII se indica a continuación.¹⁵

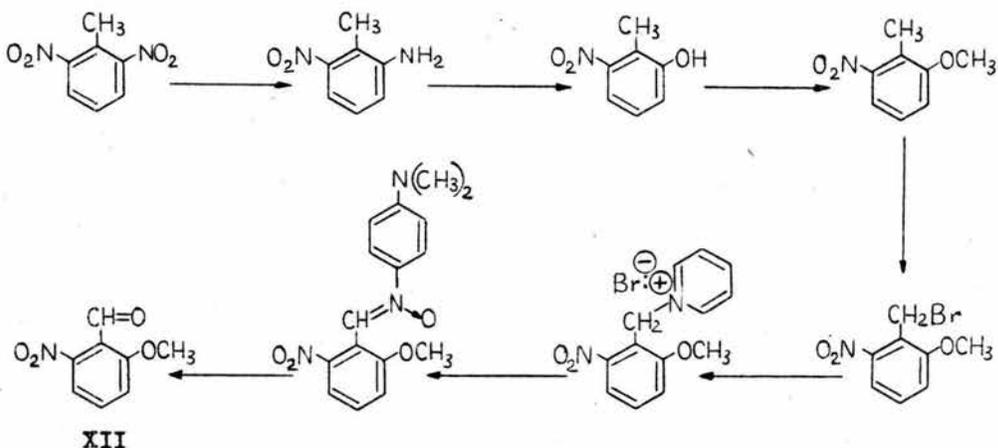


Por otro lado, tomando en cuenta que la estabilidad de las enaminas sobre su tautómero la imina, se vé incrementada por la introducción de sustituyentes arílicos sobre la doble ligadura¹⁶, existía siempre la posibilidad de que la enamina pudiera sobrevivir el tiempo suficiente para atacar el grupo éster cercano y formar el anillo de lactama.

En las siguientes páginas se hace una discusión de algunos de los resultados obtenidos durante el desarrollo de la ruta aquí elegida para la síntesis total de la taliscanina, según el esquema III, página 9.

II.- RESULTADOS : La primera fase de nuestro trabajo consistió en la síntesis de las materias primas (ver el esquema III, página 9). En ambos casos se hizo uso de rutas similares a las reportadas por Kupchen y Wormser⁶, adaptadas a este problema particular. La síntesis del 2-nitro-6-metoxi-benzaldehído (XII) se indica en el esquema IV (X) :

E S Q U E M A IV

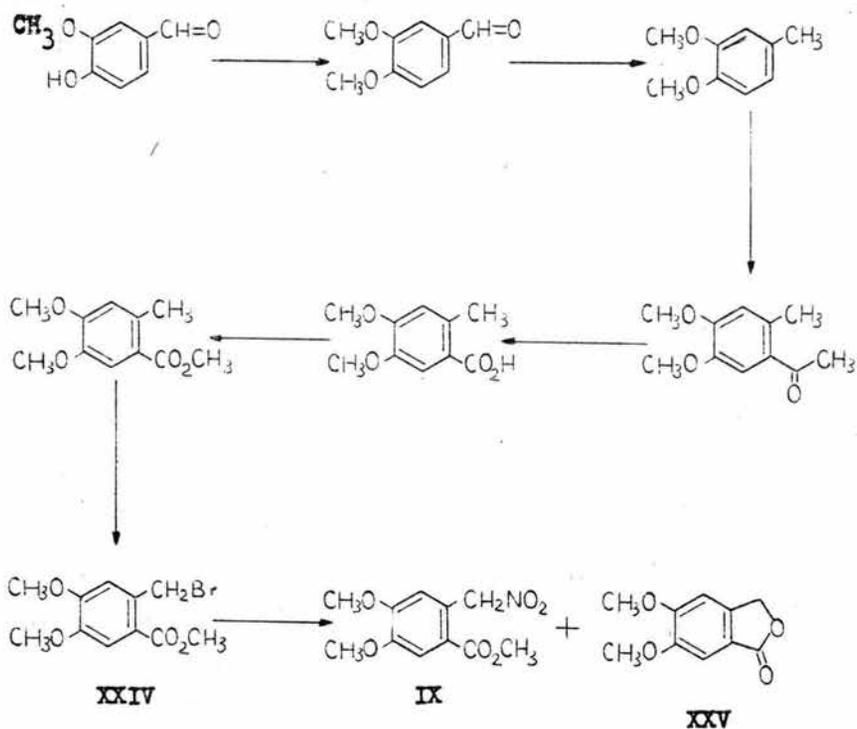


(X) Otras dos rutas a esta substancia se han descrito en la literatura¹⁷.

Debido a la falta de detalles experimentales en esta preparación, hubo necesidad de basarse en técnicas reportadas para casos similares (ver la parte experimental).

La síntesis del otro intermediario, el 2-carbometoxi-4,5-dimetoxi-fenilnitrometano (IX), se indica en el esquema V :

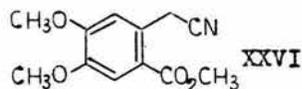
E S Q U E M A V



Como han reportado Kupchan y Wormser para un caso similar⁶, la formación de IX por desplazamiento del bromo bencílico en XXIV con nitrito de plata, se ve acompañada por la formación de la lactona XXV, 3,4-dimetoxifitalida (m-meconina), la cual de hecho predomina en la mezcla de reacción. La identidad de esta substancia se puso de manifiesto por comparación directa con una muestra auténtica preparada por el método de Ikeda et al.¹⁸. La caracterización del nitrocompuesto IX se hizo por análisis y por sus características espectroscópicas. Analiza para $C_{11}H_{13}O_6N$ y su espectro en el infrarrojo (I.R.) presenta bandas de absorción en 1720 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ del éster) y en 1570 y 1350 cm^{-1} (vibración longitudinal asimétrica y simétrica, respectivamente de las ligaduras $-N \begin{matrix} +O^- \\ // \\ O \end{matrix}$). Su espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) presenta señales sencillas en 3.87 y 3.94 ppm (área bajo las curvas equivalentes a 3 y 6 hidrógenos respectivamente) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos de los grupos $-OCH_3$ etéreos y del éster metílico; una señal sencilla en 5.80 ppm (área bajo la curva equivalente a 2 hidrógenos) que se ha asignado a la resonancia de los hidrógenos del grupo $-CH_2-$ bencí -

lico; y finalmente señales sencillas en 6.83 y 7.62 ppm (área bajo las curvas equivalentes a un hidrógeno cada uno) se han asignado a las resonancias de los hidrógenos aromáticos.

El rendimiento del nitrocompuesto IX puro, fue bastante bajo (ver parte experimental) debido a la dificultad de separarlos de la *m*-meconina. De hecho nunca se pudo lograr una completa separación de estos compuestos por ninguna técnica que se probó. Afortunadamente, parte del nitrocompuesto (IX) es adsorbido por las sales de plata, de manera que la extracción de este residuo con un disolvente apropiado permitió separarlo en un estado de pureza elevado, libre de *m*-meconina. Intentos de preparar el nitrocompuesto IX por desplazamiento del bromo bencílico en XXIV con nitrito de sodio en dimetilformamida¹⁹, o a partir del cianoéster XXVI²⁰ resultaron infructuosos.

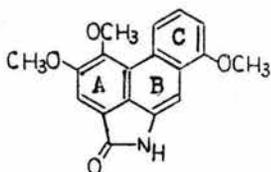


La condensación del 2-nitro-6-metoxi-benzaldehído XII y el 2-carbometoxi-4,5-dimetoxi-fenilnitrometano IX se efectuó según el método de Robertson²¹ para dar el com

puesto de condensación XVIII (esquema III) como prismas amarillo pálidos, p.f.: 185-186°, aislado directamente de la mezcla de reacción por cristalización fraccionada.

La estructura de esta sustancia resulta de su método de obtención, así como de su análisis y propiedades espectroscópicas. Analiza para $C_{19}H_{18}O_9N_2$ y su espectro en el infrarrojo (I.R.) presenta bandas de absorción en 1720 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ del éster) y a 1550 y 1370 cm^{-1} (vibración longitudinal asimétrica y simétrica respectivamente, de la ligadura $-N \begin{smallmatrix} + \\ \diagup \\ O^- \\ \diagdown \\ 0 \end{smallmatrix}$). El espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) de esta sustancia presenta señales sencillas en 3.61, 3.83 y 3.88 ppm (área bajo las curvas equivalente a 6, 3 y 3 hidrógenos respectivamente) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos de los grupos $-OCH_3$ etéreos (3) y del éster metílico (1); los hidrógenos aromáticos del anillo A (*) se ven como un par de señales sencillas en 6.47 y 7.51 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una); los hidrógenos

(*) Nos ha parecido conveniente conservar la misma nomenclatura al nombrar los anillos presentes en la taliscanina y el producto de condensación XVIII:

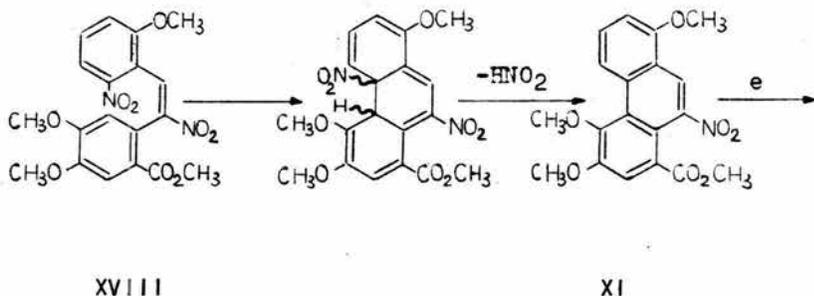


aromáticos del anillo C (*) se encuentran formando un sistema ABC ($J_{AB} = 8$ cps, $J_{AC} = J_{BC} = 2$ cps) con un par de señales dobles divididas centradas en 6.96 y 7.48 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) y una señal triple centrada en 7.33 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno); finalmente la resonancia del hidrógeno olefínico se ve como una señal sencilla en 8.04 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno).

Puesto que la eficacia del método de Robertson²¹, depende en gran parte de la transformación del aldehído reaccionante a una base de Schiff, se hicieron algunas pruebas preliminares con objeto de hacer óptima la conversión mencionada, Ya que por lo general ^{en} estas reacciones la base de Schiff no se aísla, las pruebas consistieron en controlar mediante cromatografía en placa delgada la mezcla de reacción. De esta forma comparando cada determinado tiempo la intensidad de la mancha que correspondía al aldehído sin reaccionar con la de la base de Schiff formada, se pudo saber, más o menos, el progreso de la reacción. En esta forma se ha encontrado que un día es el tiempo óptimo para lograr un máximo de conversión.

Como ya se mencionó con anterioridad (página 99.) en -

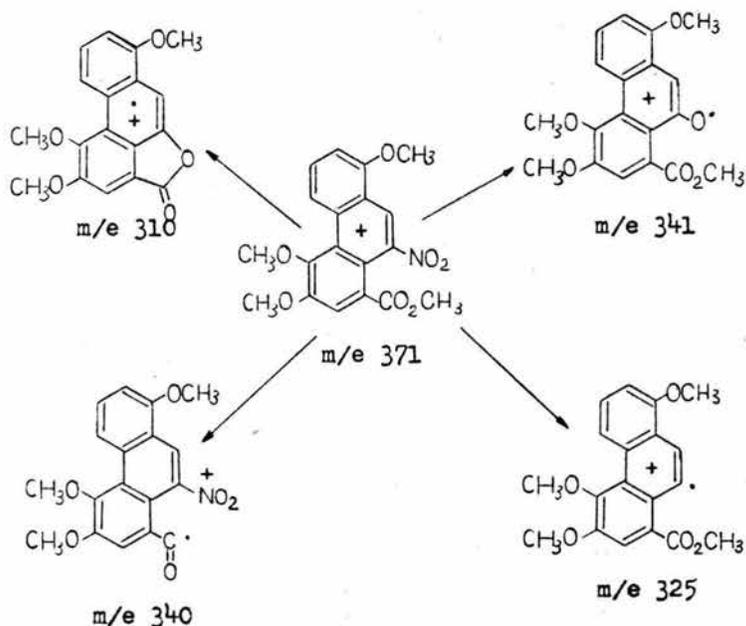
este punto era conveniente y necesario probar la estereoquímica del producto de condensación XVIII. De acuerdo con la teoría de Zimmerman y Ahramjian¹³, se esperaba la estereoquímica cis para el estilbeno XVIII, pero se hacía necesario tener una prueba más contundente de ello. Esto se pudo lograr mediante espectrometría de masas. Así, los espectros de masas (E.M.) de XVIII tanto a 70 como a 10 eV no presentan el ion molecular esperado para ella (418), en su lugar aparece como ion molecular un pico en 371 unidades de masa que debe corresponder al producto de ciclización XI (página 4) (esquema 1), resultante de la eliminación de los elementos de HNO_2 (47) en el producto de condensación XVIII, por el impacto electrónico:



Estudios de espectrometría de masas sobre una serie de cis y trans o-nitro estilbenos han demostrado la gene-

ralidad de las observaciones anteriores (*). Así, mientras que los cis o-nitro estilbenos dan como ion molecular M-47, los trans o-nitro estilbenos dan el ion molecular esperado para su peso molecular (**). El resto de la fragmentación observada se puede explicar satisfactoriamente a partir de la estructura fenantrénica (esquema IV):

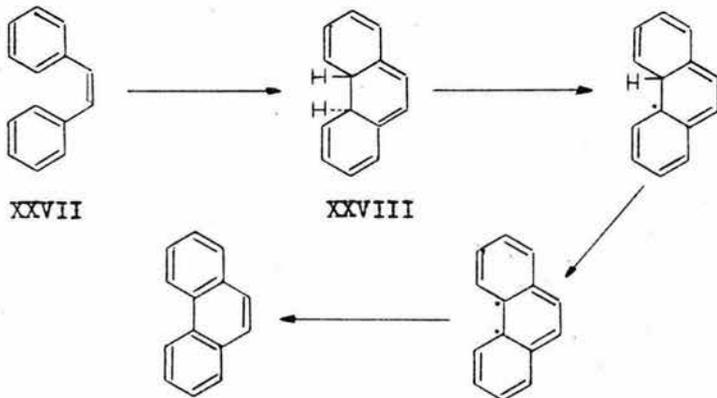
E S Q U E M A IV



(*) Observaciones no publicadas de estos laboratorios.

(**) Otras diferencias notables se observan en los espectros de masas de ambos isómeros. Los detalles con respecto a esta investigación serán presentadas en su oportunidad.

Ciclizaciones del tipo antes citado no son tan poco frecuentes en el espectrómetro de masas (*). De hecho el espectro de masas del cis estilbeno (XXVII) muestra evidencia suficiente que una de sus rutas de fragmentación le conduce al fenantreno por pérdidas sucesivas de dos átomos de hidrógeno en un intermediario cíclico identificado como el trans dihidro fenantreno^{22,23} XXVIII :



Sin embargo, en todos estos casos(22, 23), el ion molecular se encuentra presente, lo cual indica que el proceso de ciclización (por ejemplo: cis estilbeno \longrightarrow trans dihidro fenantreno \longrightarrow fenantreno) es sólo una ruta de fragmentación de substancia (puede ser la más importante aunque no necesariamente). En los casos

estudiados hasta ahora (actualmente sólo los cis o-nitro estilbenos), el hecho de que aún a 10 eV no se detecte el ion molecular en los espectros de masas de estos compuestos (**), sugiere fuertemente que aquí la ciclización es el paso primario, importante de fragmentación de la molécula. Este proceso sucede de una forma tan rápida que no permite detectar el ion molecular de estos compuestos (***). La naturaleza de los grupos que se van a eliminar es por lo tanto un factor de primera importancia en estas reacciones de ciclización (****).

Cabe hacer mención en este punto que la ausencia de ion molecular por pérdida de los elementos de HNO_2 en el espectro de masas de nitrocompuestos alifáticos terciarios, ya ha sido reportada²⁵.

(*) Ver por ejemplo las ciclizaciones de cis estilbeno a fenantreno, difenilamina a carbazol, catión difenil metilo a catión fluorenilo y catión cinamilo a catión indenilo 22.

(**) Como es bien sabido²⁴ la disminución en la energía del haz electrónico de 70 eV (un espectro de masas normal) a 10 eV (alrededor del potencial de ionización de los compuestos orgánicos), favorece el aumento de la intensidad del ion molecular a expensas de su fragmentación.

(***) Por supuesto, existe siempre la posibilidad de que la pérdida de HNO_2 sea de tipo térmico y no dé impacto electrónico.

(****) Investigación en proceso de estos laboratorios.

Como más adelante se verá (página 35) la pérdida de HNO_2 en el espectrómetro de masas, de cis o-nitro estílbens, sugiere interesantes posibilidades tanto teóricas como prácticas.

Habiendo asegurado la estereoquímica del producto de condensación XVIII, se procedió a la reducción de los grupos nitro presentes en él, paso que como ya se ha mencionado (páginas 10 y 11) era el de más difícil pronóstico. Una gran variedad de agentes reductores y condiciones de reacción (vide infra) se han utilizado y todas ellas han dado en bajos rendimientos (10-20%) un compuesto amarillo brillante, p.f. : 212° , que como se verá a continuación, no corresponde al producto buscado.

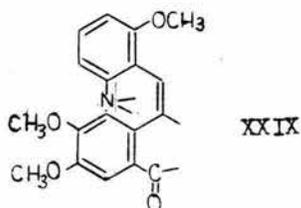
Esta substancia analiza para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ y su espectro en el infrarrojo (I.R.) presenta bandas de absorción en 1740 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura >C=O de algún tipo) y en 1600 cm^{-1} (vibración longitudinal en la ligadura >C=C< de tipo aromático). Obsérvese la ausencia de las bandas de absorción correspondientes al grupo nitro. El espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) de esta substancia presenta señales sencillas en 3.80 y 3.83 ppm (área

bajo las curvas equivalente a 6 y 3 hidrógenos, respectivamente) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos de 3 grupos $-OCH_3$; los hidrógenos aromáticos conservan la misma distribución que en el sustrato (*), como lo muestran dos señales sencillas en 6.43 y 6.80 ppm (área bajo las curvas equivalentes a un hidrógeno cada una) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos aromáticos del anillo A (*) y el sistema ABC del anillo C ($J_{AB} = 8$ cps, $J_{AC} = J_{BC} = 2$ cps) (*), se ve como un par de señales dobles divididas centradas en 6.46 y 7.34 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) y una señal triple centrada en 7.06 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno). Finalmente se observa una señal sencilla en 7.08 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno). El peso molecular de esta substancia es 309 (calculado por espectrometría de masas).

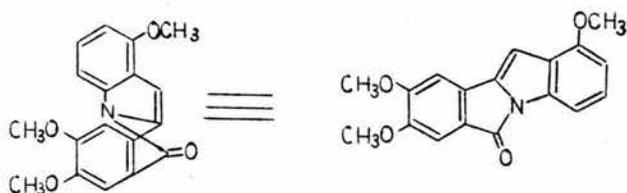
Con los datos anteriores se pueden hacer rápidas asignaciones. Según el espectro en el infrarrojo no existen grupos nitro en este compuesto (verificado también por espectrometría de masas) y por su análisis elemental, así como por su peso molecular (impar), sólo existe un átomo de nitrógeno. Como en el

(*) Para la nomenclatura de los anillos aromáticos de estos compuestos, ver la página 16.

sustrato existían 2, uno de ellos debió perderse en el proceso, siendo el nitrógeno sobre el anillo aromático el menos probable de hacerlo. Por el espectro de resonancia magnética nuclear, uno de los grupos $-OCH_3$ se ha perdido, el cual debe ser el del éster metílico, ya que los grupos etéreos son resistentes a las condiciones de reducción. Además, como la distribución relativa de los sustituyentes no ha cambiado (ver discusión del espectro de resonancia magnética nuclear en la página anterior) se puede escribir la siguiente fórmula parcial:

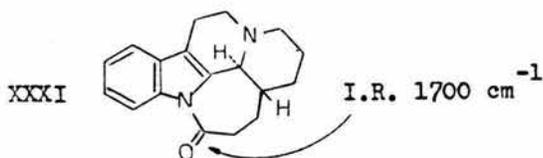


Como el peso molecular de la fórmula parcial anterior (309) corresponde con el peso molecular encontrado para el producto de reducción, la única forma de completar las valencias libres de la fórmula parcial XXIX es uniéndolas entre sí. Con esto se obtiene la fórmula XXX que debe corresponder al producto de reducción obtenido:

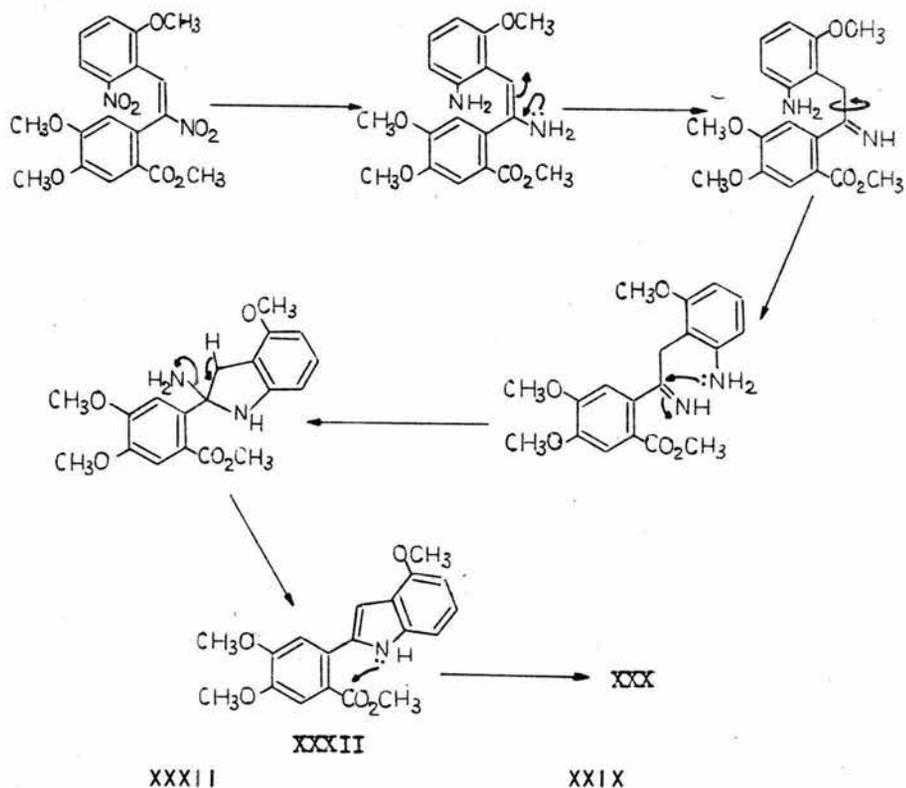


XXX

Como se puede ver la estructura anterior llena los requisitos espectroscópicos obtenidos del producto de reducción. Tiene un peso molecular de 309, no presenta grupos nitro, tiene sólo 3 grupos $-OCH_3$, se ha conservado la distribución relativa de los sustituyentes, sólo tiene un átomo de nitrógeno y existe un grupo $>C=O$. El alto valor obtenido para la posición del grupo $>C=O$ (1740 cm^{-1}) en este compuesto, no es del todo anormal, encontrándose en completo acuerdo con el reportado para lactamas policíclicas insaturadas del mismo tipo:



El mecanismo de formación de esta substancia se puede racionalizar de la siguiente forma, donde se puede ver la estrecha relación que guarda con la síntesis de Reissert para obtener indoles²⁷:



Debido a la poca atención de que ha sido objeto el sistema heterocíclico anterior, nos ha parecido interesante investigar más a fondo esta reacción a fin de mejorar los rendimientos y hacerla de valor preparativo. Además, se están considerando nuevas rutas para su obtención (*).

(*). Investigación en proceso en estos laboratorios.

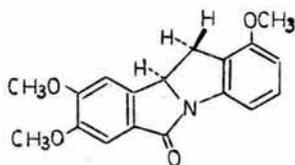
De uno de los lotes de reducción del compuesto de condensación XVIII con zinc en ácido acético, se pudo obtener en bajo rendimiento (10%) el dihidro derivado de XXX. La caracterización de esta substancia XXXIII p.f. 186-187°, se hizo por los métodos usuales. Analiza para $C_{18}H_{17}O_4N$: su espectro en el infrarrojo presenta bandas de absorción en 1700 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$) y a 1600 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura $>C=C<$ aromáticas). Su espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) presenta tres hidrógenos formando un sistema ABX ($J_{AB} = 16\text{ cps}$, $J_{AX} = J_{BX} = 9.5\text{ cps}$) con un par de señales dobles divididas centradas en 2.77 y 3.48 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) que se han asignado a los hidrógenos del grupo $-CH_2-$ del sistema ABX y una señal triple centrada en 5.62 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno) asignada a la resonancia del hidrógeno metínico del mismo sistema; las resonancias de los hidrógenos de los 3 grupos $-OCH_3$ se ven como 3 señales sencillas en 3.78, 3.84 y 3.90 ppm (área bajo las curvas equivalentes a tres hidrógenos cada una); los hidrógenos aromáticos del anillo A (***) se

(*) Investigación en procesos en estos laboratorios.

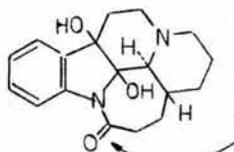
(**) Ver páginas 16 y 23 ^{1a} para nomenclatura de los anillos aromáticos.

ven como un par de señales sencillas en 7.27 y 7.35 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una); finalmente los hidrógenos aromáticos del anillo C (***) se encuentran formando el ya familiar sistema ABC ($J_{AB} = 7.5$ cps, $J_{AC} = J_{BC} = 1.7$ cps) con un par de señales dobles divididas centradas en 6.80 y 7.17 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) y una señal triple centrada en 7.32 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno). El peso molecular de esta substancia (calculado de su espectro de masas) es 311.

Con los datos antes expuestos, la estructura de esta substancia queda representada por XXXIII, el dihidro derivado de XXX:



XXXIII

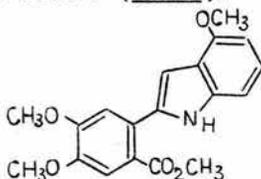


XXXIV

I.R. 1650 cm^{-1}

El desplazamiento a menor frecuencia observado para la vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ en este compuesto, en comparación con el dihidro compuesto XXX, está acorde con el desplazamiento observado para la vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ del compuesto de comparación XXXIV en relación con XXXI (página 25).

De la misma forma en uno de los lotes de hidrogenación catalítica con paladio en carbón como catalizador, se pudo aislar en pequeñas cantidades una sustancia ligeramente amarilla, p.f.: 182°. Aunque las pequeñas cantidades obtenidas de esta sustancia (alrededor de 10 mg) no permitieron obtener la totalidad de información necesaria para una completa caracterización, de los datos obtenidos se puede deducir la siguiente estructura (XXXII):



XXXII

El espectro en el infrarrojo (I.R.) de esta sustancia presenta bandas de absorción en 3320 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura $>\text{N-H?}$), 1700 cm^{-1} vibración longitudinal de la ligadura $>\text{C=O}$) y 1600 cm^{-1} (vibración longitudinal en las ligaduras $>\text{C=C}$ aromáticas). Como se puede ver de los datos anteriores, esta sustancia carece de grupos nitro. Su espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) presenta se-

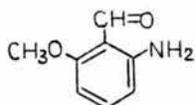
ñales sencillas en 3.80, 3.90 y 3.96 ppm (área bajo las curvas equivalente a 3, 6 y 3 hidrógenos respectivamente) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos de los grupos $-OCH_3$ etéreos (3) y del éster metílico (1); las resonancias de los hidrógenos aromáticos del anillo C (ver nota en la página 13) se presentan formando un sistema ABC ($J_{AB} = 7$ cps, $J_{AC} = J_{BC} = 2$ cps) con un par de señales dobles divididas centradas en 6.48 y 6.70 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) y una señal triple centrada en 7.12 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno); los hidrógenos aromáticos en el anillo A (ver nota en la página 13) y en el anillo heterocíclico se muestran como tres señales sencillas en 7.04, 7.20 y 7.36 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una); finalmente la resonancia del hidrógeno amínico aparece como una señal amplia centrada en 8.75 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno (*)).

Así, los datos antes expuestos corresponden bastante bien a la estructura propuesta, XXXII. El aislamiento de tal substancia es importante, ya que siendo un intermedio en el mecanismo de reacción propuesto para explicar

(*) En condiciones normales este hidrógeno no se intercambió por deuterio cuando se le agitó con D_2O .

la formación de XXX en la reducción del producto de condensación XVIII (ver página 26), el mecanismo propuesto se hace más probable.

El producto de la reducción del compuesto de condensación XVIII, con hidrato de hidrazina y paladio en carbón²⁸ fue de una naturaleza diferente al de los otros reductores empleados (ver tabla I). El compuesto obtenido, un sólido café amarillento p.f.: 210°, muy inestable, parece ser el 2-amino-6-metoxi-benzaldehído XXXV:



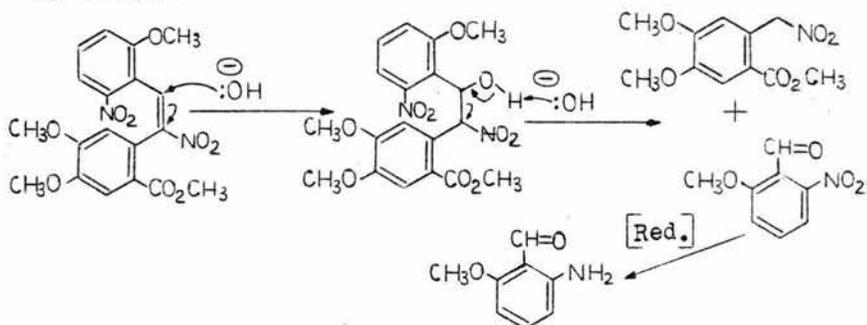
XXXV

Esta substancia presenta en su espectro en el infrarrojo (I.R.) bandas de absorción en 3410 y 3240 cm^{-1} (vibración longitudinal asimétrica y simétrica, respectivamente, de las ligaduras $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$, en 1625 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura >C=O del aldehído)*

* Es notable el desplazamiento a baja frecuencia de la banda de absorción del grupo >C=O aldehídico en este compuesto como consecuencia de la presencia del grupo -NH_2 orto a él. Posiblemente efectos resonantes de los grupos -NH_2 y -OCH_3 , así como quelatación del grupo -NH_2 están contribuyendo a ese desplazamiento.

y en 1595 cm^{-1} (vibración longitudinal de las ligaduras $>\text{C}=\text{C}<$ aromáticas). El espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) de XXXV presenta una señal sencilla en 3.83 ppm (área bajo la curva equivalente a 3 hidrógenos) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos del grupo $-\text{OCH}_3$; una señal amplia centrada en 5.78 ppm (área bajo la curva equivalente a 2 hidrógenos) que desaparece por intercambio con D_2O y que se ha asignado a las resonancias de los hidrógenos amínicos; las resonancias de los 3 hidrógenos aromáticos se ven como un par de señales dobles ($J = 8\text{ cps}$) centradas en 6.18 y 6.30 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) y una señal triple ($J = 8\text{ cps}$) centrada en 7.12 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno); finalmente el hidrógeno aldehídico se ve como una señal sencilla en 9.4 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno). La formación de este amino aldehído, que tiene que provenir de una fragmentación del producto de condensación XVIII se puede racionalizar como resultante de la reducción del 2-nitro-6-metoxi-benzaldehído, el cual a su vez proviene de una retroreacción de Perkin sobre el

producto de condensación XVIII, iniciada por una -
 adición de Michael del grupo oxhidrilo (proveniente
 del hidrato de hidrazina) sobre la doble ligadura
 estilbénica:



En la tabla I que se indica a continuación, se hace una recopilación de los reductores y condiciones empleadas en los intentos por preparar el compuesto XIX (esquema III) por reducción de los grupos nitro de XVIII. Hay que hacer notar que en los casos de hidrogenación catalítica, fue tan rápida la absorción de hidrógeno, que no fue posible detener la reacción en un paso intermedio como eran nuestros deseos (ver páginas 11 y 12).

T A B L A I

REDUCTOR	PRODUCTO	NOTAS
H ₂ - Pd/c	XXX y XXXII *	Acetato de etilo como disolvente
H ₂ - Pd/c	XXX	Etanol como di - solvente. 45 lbs/pg ²
H ₂ - PtO ₂	XXX	Acetato de etilo como disolvente
NH ₂ - NH ₂ Pd/c	XXXV	Etanol como di - solvente
Zn - AcOH	XXX y XXXIII **	Zinc recién activado
Zn - HCl	————	Zinc recién activado
Al - Hg	————	Metanol como di - solvente
SnCl ₂ - HCl	XXX	Con y sin etanol como disolvente

* Este producto sólo fue aislado una vez.

** Aislado cuando el producto crudo se acetiló antes de cromatografiar (ver parte experimental).

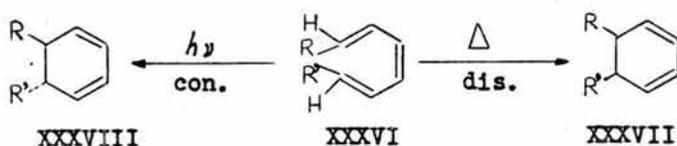
No habiéndose obtenido los resultados originalmente previstos en el plan de trabajo original, se ha tenido que cambiar de ruta (*). Sin embargo, las observaciones en espectrometría de masas de cis-o-nitro estilbenos, sugieren otras posibilidades de síntesis a partir del producto de condensación XVIII.

Es un hecho bien conocido la similitud que existe entre procesos que se llevan a cabo en el espectrómetro de masas y procesos térmicos y fotoquímicos²⁹. Todas estas reacciones ya han sido racionalizadas en conjunto, desde un punto de vista teórico³⁰. Por lo tanto, la fácil pérdida de HNO_2 en los cis-o-nitro estilbenos aquí estudiados para dar muy probablemente fenantrenos (ver páginas 18-21), en el espectrómetro de masas, sugiere la posibilidad de efectuar la misma eliminación en el laboratorio por un proceso térmico o fotoquímico.

De acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffman³¹, un sistema triénico cis (por ejemplo XXXVI) se debe ciclar en condiciones térmicas, por un proceso disrotatorio, a un dieno en que los grupos R y R' guardan

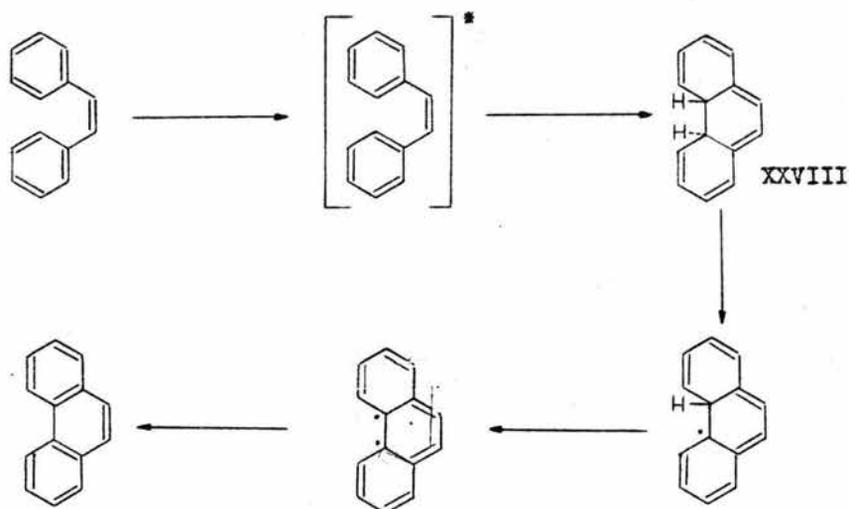
(*) La ruta de Kupchan y Wormser, así como otras relacionadas, se encuentran actualmente en proceso.

una relación cis entre sí (XXXVI): Por el contrario ese mismo trieno cis (XXXVI) se debe ciclizar en condiciones de irradiación, por un proceso conrotatorio, para dar el dieno XXXVIII en el que los grupos R y R' guardan ahora una relación trans:



Ambas reacciones han recibido amplia confirmación experimental, sobre todo en las series alifática y alifática³². Sin embargo, un número más reducido de ejemplos se conocen cuando las dobles ligaduras del sustrato forman parte de un sistema aromático³³.

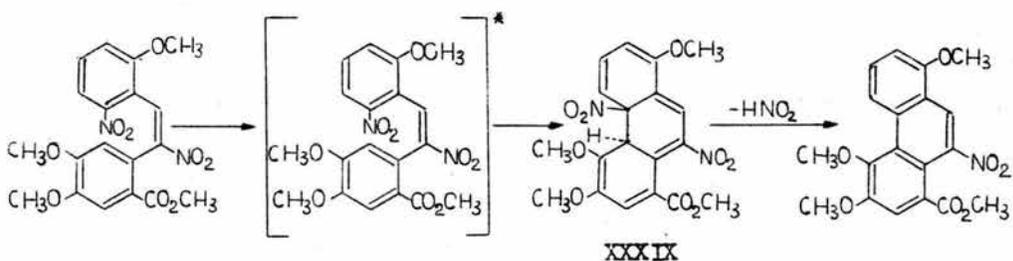
El espectro de masas del cis estilbeno fue estudiado por Johnstone y Millard²² y su ciclización al fenantreno, observada en el espectrómetro de masas, fue racionalizada por Johnstone y Ward²¹ como resultante de la eliminación sucesiva de dos átomos de hidrógeno del intermediario XXVIII trans dihidro fenantreno (ver página 20):



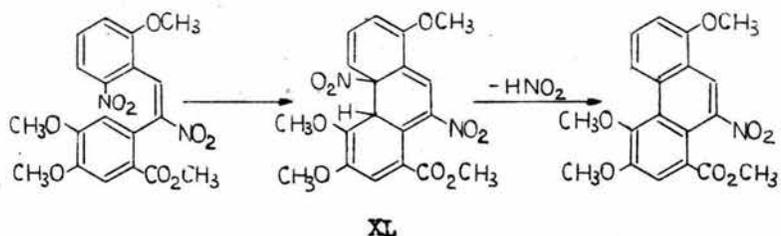
Este trans dihidro fenantreno debió formarse por ciclización conrotatoria de un estado excitado del cis estilbeno, presente en el espectrómetro de masas. De esta forma se estableció la relación existente entre el proceso anterior, en el espectrómetro de masas y el proceso fotoquímico respectivo³⁴.

Con base en las experiencias de Johnstone y Ward y en las reglas de Woodward-Hoffman se podría entonces esperar tres tipos diferentes de ciclización para explicar la fácil eliminación de HNO_2 en el espectro de masas de estos compuestos:

a).- Ciclización conrotatoria en un estado excitado de la sustancia para dar un intermediario similar al propuesto por Johnstone y Ward para el caso del *cis* estilbeno (vide supra) XXXIX:

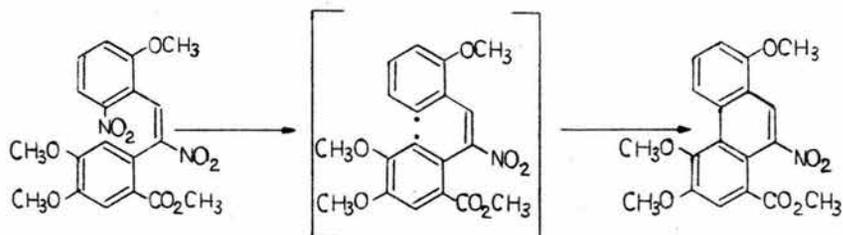


b).- Ciclización disrotatoria del estado basal de la sustancia para dar el intermediario XL en que los grupos por eliminarse mantienen una relación cis:



c).- Ciclización a través de un estado de diradical. Esta ruta por involucrar la existencia de intermedia-

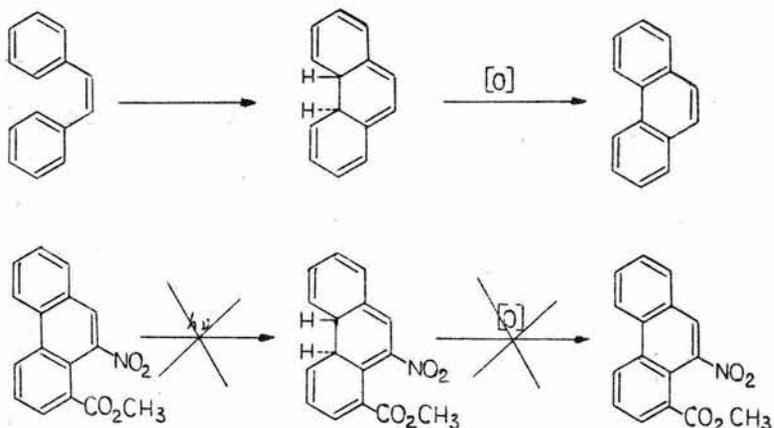
rios de alta energía, parecía la menos probable:



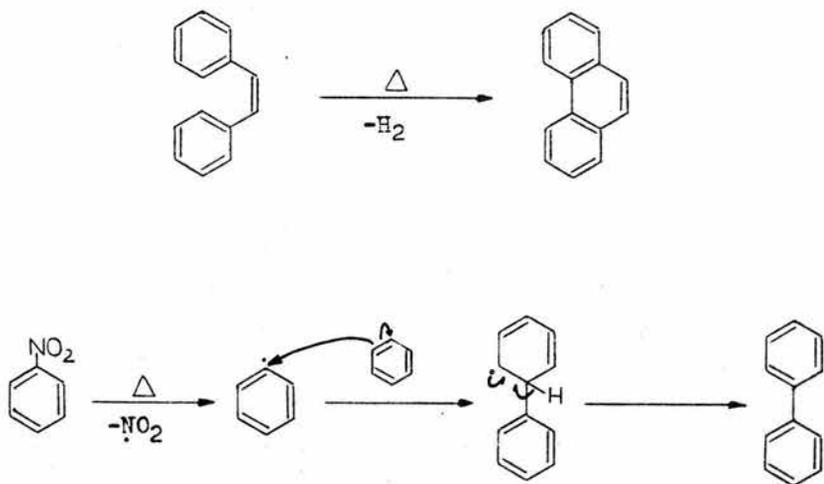
Debido a la ausencia del ion molecular en el espectro de masas de estos compuestos, no era posible hacer deducciones del tipo de las de Johnstone y Ward²², - para elucidar a través de qué intermediario ocurre tal ciclización y de ahí derivar la ruta (térmica o fotoquímica) que se intentara en el laboratorio. Por lo tanto, se tuvieron que considerar como probables las 3 posibilidades.

La ruta fotoquímica (a través del paso de ciclización a) fue descartada provisionalmente debido a la falla observada en la ciclización de nitroestilbenos a nitrofenantrenos bajo el influjo de luz ultravioleta y un oxidante³⁴ (■)

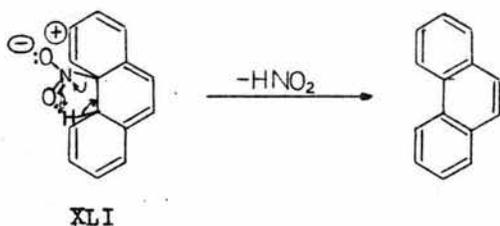
(*) Puesto que los nitro estilbenos irradiados no contienen el grupo nitro en el lugar de ciclización como es este caso, es difícil decidir si éste es o no un caso más de los ya reportados.



Por el contrario, a la luz de recientes publicaciones sobre la pirólisis del *cis*-estilbena³⁵ y nitroarenos³⁶ para dar fenantreno e hidrógeno y radicales arilo respectivamente, las rutas de ciclización b y c parecían más promisorias:



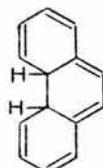
A pesar de que las reacciones anteriores se han llevado a cabo a elevadas temperaturas, el hecho de que la ciclización pudiera ocurrir por la ruta de ciclización b, a través de un intermediario como XL con los grupos por eliminarse en relación cis, hacían concebir la esperanza de poder hacer uso de condiciones térmicas menos vigorosas. Así, en el intermediario XLI formado, debido a la cercanía de los grupos que se van a eliminar y al estado de transición favorable para que eso ocurra (*), se debe esperar una fácil eliminación de ellos para volver a la aromaticidad:



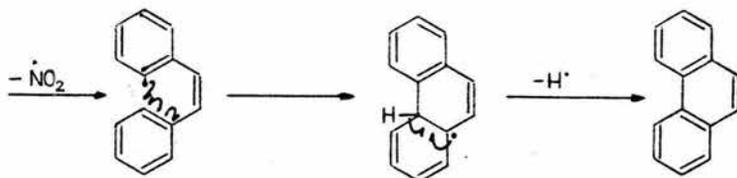
(*) Estados de transición cíclicos como el antes mencionado (ver el diagrama), han recibido amplia confirmación durante el estudio de reacciones de pirólisis de ésteres y xantatos³⁷.

Si bien el grupo $-NO_2$ no parece haber sido empleado desde un punto de vista preparativo, como grupo saliente en reacciones de pirólisis (como lo han sido los ésteres y xantatos, por ejemplo), se disponía de alguna evidencia de que sí puede ser utilizado como tal³⁸.

El hecho de que en el caso del *cis* estilbena no pueda pasarse por un estado de transición favorable como el antes mencionado, quizás explique la necesidad de una elevada temperatura (*):



También en el caso de que la reacción ocurriera por la ruta de ciclización c, la cercanía del radical libre formado por ruptura de la ligadura $C-NO_2$, y el otro anillo aromático deberían favorecer un ataque intramolecular (**):



(*) Un mecanismo por radicales libres se ha propuesto para esta reacción³⁵.

(**) Los radicales libres arilo generados por pirólisis de nitroarenos, han sido atrapados mediante su reacción con hidrocarburos aromáticos³⁶.

Con base en las consideraciones anteriores, se ha iniciado una investigación sobre el comportamiento térmico del producto de condensación XVIII. Desafortunadamente por ahora no se ha tenido éxito. Estas pruebas han consistido en calentar en tubo cerrado bajo una presión de 0.04-0.02 mm, el compuesto de condensación XVIII entre 150-250°. Extensa carbonización en la substancia se ha observado, recuperándose sólo parte del producto inicial.

P A R T E E X P E R I M E N T A L (*)

2-Amino-6-nitro-tolueno:

Se preparó por el método de Brady y Taylor³⁹. Se usó, sin embargo, para 50 g. de 2-6-dinitro-tolueno una solución recién preparada de polisulfuro de amonio, saturando con ácido sulfhídrico 250 ml. de solución concentrada de hidróxido de amonio. Rendimiento: 80-90 %, p.f. : 89-90° (reportado³⁹ p.f. : 92°).

2-hidroxi-6-nitro-tolueno:

Se preparó por el método de Noelting⁴⁰. El producto crudo se decoloró con carbón (norita) y se cristalizó de agua acidulada --- (ácido clorhídrico). Rendimiento: 90 %, p.f. : 143-145° (reportado⁴⁰ p.f. : 141-143°).

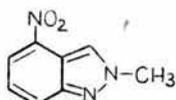
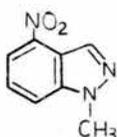
2-metoxi-6-nitro-tolueno :

11 g. del fenol crudo anterior (p.f. : 130-140°), se disolvieron

(*) Los microanálisis fueron hechos por el Dr. A. Bernhardt, Mulheim (Alemania). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Kofler y no están corregidos. Los espectros de absorción en el infrarrojo (I.R.) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 337. Los espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) se determinaron en un espectrómetro analítico Varian A-60, utilizando tetrametilsilano como referencia interna; los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Los espectros de masas (E.M.) se hicieron en un espectrómetro de masas Hitachi-Perkin-Elmer -- RMU6E. Por este medio deseo hacer patente mi agradecimiento a los Químicos Eduardo Díaz T. y Eduardo Cortés C. por las determinaciones de los espectros de resonancia magnética nuclear y de masas, respectivamente, así como a su inapreciable ayuda en la interpretación de los mismos.

en 500 ml. de acetona anhidra, se le agregó 14 g. de carbonato de potasio sólido anhidro bien pulverizado y 20 ml. de sulfato de metilo (reacción exotérmica). La mezcla de reacción se agitó y calentó a reflujo por una noche (18 horas). Se evaporó la acetona en el rotavapor y se le agregó agua al residuo, junto con 100 ml. de una solución al 10 % de hidróxido de sodio. Se calentó en un baño María por 15 minutos, se enfrió y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con abundante agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. El residuo (aproximadamente 12 g.) se disolvió en benceno y se pasó por una columna de alúmina (300g). En las primeras fracciones se obtuvieron, después de cristalizar de hexano, 9 g. (75 %) de producto metilado, p.f. : 52-53° (reportado^{17a} p.f. : 55-57°).

En las fracciones siguientes de la columna se obtuvieron 850 mg. de un sólido amarillo, p.f. : 140-141° y 300 mg. de un sólido amarillo, p.f. : 88-90°, caracterizados como los indazoles isoméricos⁴¹ :



- (x) Las cromatografías se hicieron utilizando como adsorbentes florisil (Floridin Co., Tallahassee, Flo., U.S.A.) ó sílice GF²⁵⁴ (Merck). La pureza de las substancias se verificó mediante cromatografía en placa delgada, utilizando sílice G (Merck) como adsorbente y vapores de yodo como revelador.

La preparación de las sustancias que a continuación se describen hasta llegar al 2-nitro-6-metoxibenzaldehído, han sido reportadas por Kupchan y Wormser⁶ sin dar detalles experimentales. Con base a la preparación de compuestos similares⁴² se han encontrado bastante efectivos los métodos que a continuación se indican.

Bromuro de 2-nitro-6-metoxi-bencilo:

Método A (por irradiación): 2 g. de 2-nitro-6-metoxi-tolueno (0.012 moles) y 2.2 g. (0.012 moles) de N-bromo-succinimida se disolvieron en 40 ml. de tetracloruro de carbono y se irradió -- durante una hora con 2 lámparas de tungsteno de 200 watts cada una. El calor de las lámparas es suficiente para hacer hervir el disolvente. La mezcla de reacción se dejó enfriar y la succinimida insoluble se separó por filtración y lavó con un poco de tetracloruro de carbono frío. Se obtuvo así 1.2 g. de succinimida, p.f. : 120-125° (cantidad teórica 1.2 g.). El filtrado se evaporó a sequedad en el rotavapor y el residuo así obtenido (3 g., p.f. : 66-70°) se utilizó directamente en el siguiente paso.

Método B (con peróxido de benzoflo): 2 g. (0.012 moles) del 2-nitro-6-metoxitolueno, 2.2 g. (0.012 moles) de N-bromo-succinimida y una cantidad catalítica de peróxido de benzoflo, se disolvieron en 40 ml. de tetracloruro de carbono y se calentó a reflujo por una noche. Se dejó enfriar, y la succinimida insoluble se separó por filtración (1.16 g., p.f. : 120-123°, teórico 1.2 g.). El filtrado se evaporó a sequedad en el rotavapor obteniéndose 3.1 g. de producto crudo, el cual se purificó por cris

talización de éter-hexano (2 g., 68 %), p.f. : 69-70° (reportado⁶ p.f. : 70-71°).

Bromuro de 1(2-nitro-6-metoxi-bencil)-piridinio :

31.5 g. del bromo compuesto crudo (obtenido de 20 g. de 2-nitro-6-metoxi-tolueno y 22 g. de N-bromo-succinimida, por el método - B), se disolvieron en 250 ml. de benceno seco y se le agregó 70 ml. de piridina. Se agitó vigorosamente por unos minutos y se calentó a reflujo por 45 minutos. Casi inmediatamente que empezó a refluir la solución se empezó a separar la sal de piridinio, la cual al final del tiempo de reacción se filtró y lavó con un poco de benceno frío. Rendimiento: 37.5 g. (96 % desde el 2-nitro-6-metoxi-tolueno), sólido café claro, p.f. : 178-180° (reportado⁶ p.f. : 178-180°).

2-Nitro-6-metoxi-fenil-N,N-p-dimetilamino-fenil-nitrona :

3.9 g. (0.012 moles) de la sal de piridinio anterior bien triturados se mezclaron con 1.9 g. (0.012 moles) de p-nitroso-N,N-dimetil-anilina (recién purificada por cristalización de hexano), se le agregó 50 ml. de etanol, se enfrió en una mezcla de hielo sal a 0° (temperatura interna) y con agitación se le fue agregando, gota a gota, en un periodo de 45 minutos, 30 ml. de una solución al 5 % de hidróxido de sodio (0.037 moles). Se dejó agitando en frío por 4 1/2 horas, se filtró el sólido y se lavó con abundante agua; sólido rojo, p.f. : 160-163° (reportado⁶ p.f. : 162-165°).

2-Nitro-6-metoxi-benzaldehido (XII) :

A la nitrona húmeda obtenida en el paso anterior, se le agregó 100 ml. de una solución 6 N de ácido sulfúrico, hay instantánea desaparición del sólido rojo y aparición de un sólido amarillo sucio. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 45 minutos, se diluyó con agua, se filtró y se lavó con abundante agua helada. Se dejó secar obteniéndose 1.6 g. de aldehido crudo, p. f. : 108-110°. Después de decolorar con carbón, se cristalizó de tetracloruro de carbono dando agujas amarillo pálido (1.4 g. 64 % desde la sal de piridinio), p.f. : 110-112° (reportado⁶, 17a, 17b, p.f. : 110-111°).

Aldehido verátrico :

Se preparó por metilación de la vainillina⁴³.

3,4-Dimetoxi-tolueno (homoveratrol) :

Se preparó del aldehido verátrico por la modificación de Huang-Minlon a la reducción de Wolff-Kishner⁴⁴. 40 g. de aldehido verátrico se disolvieron en 150 ml. de dietilenglicol, se le agregó 40 ml. de hidrato de hidrazina de 98-100 % (Fluka) y se calentó a reflujo por espacio de 1.5 horas. Se dejó enfriar y se le agregó cuidadosamente (¡Precaución : espuma!) 35 g. de hidróxido de potasio sólido en lentejas en aproximadamente 1 hora. - Se calentó a reflujo por 2 horas, se dejó enfriar se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se reunieron y lavaron con abundante agua hasta neutralidad, se secó sobre -

sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. El aceite de residuo se destiló a presión reducida (575 mm.) obteniéndose 29 g. (80 %) de homoveratrol, p.eb. : 205-207° (reportado⁴⁵ p.eb. : 216° (760 mm)).

2-Metil-4,5-dimetoxi -acetofenona :

Se preparó por el método de Perkin⁴⁵. Rendimiento : 80 %, p.f. 73-74° (reportado⁴⁵ p.f. : 76-77°).

Acido 2-metil-4,5-dimetoxi-benzoico :

Se preparó por oxidación de la metil cetona anterior con hipoclorito de potasio. La solución del oxidante se preparó de la siguiente forma⁴⁶: En un matraz de 50 ml. de capacidad de fondo redondo, se colocaron 12.5 g. de hipoclorito de calcio comercial, se le agregó 10 ml. de agua caliente y enseguida una solución de 8.7 g. de carbonato de potasio y 2.5 g. de hidróxido de potasio en 25 ml. de agua. Se tapó el matraz y se agitó vigorosamente hasta que la gel se hizo fluída, se filtró y las sales de calcio insolubles se lavaron con 40 ml. de agua caliente. Los líquidos filtrados reunidos, se dejaron enfriar y se usaron inmediatamente para la oxidación.

A la solución de hipoclorito de potasio recién preparada según la técnica anterior, en un matraz de 250 ml. de capacidad de fondo redondo, se le agregó una solución de 5 g. de la metil -cetona en la mínima cantidad de dioxano (10-20 ml.). Se tapó el matraz y se agitó vigorosamente la mezcla de reacción, man-

teniendo la temperatura de la solución entre 60 y 70° por enfriamiento en hielo si es necesario. Una vez que se moderó la reacción exotérmica, se continuó agitando vigorosamente por 30 minutos más y se extrajo con acetato de etilo (para quitar la metil cetona sin reaccionar). La fase acuosa se agitó por unos minutos con una solución al 10 % de bisulfito de sodio y se aciduló con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se separó por filtración, se lavó con abundante agua y se dejó secar; rendimiento prácticamente cuantitativo del ácido, p.f. : 140-142°. - Para los fines de la síntesis se usó el ácido crudo, sin embargo, se puede cristalizar de agua ó de etanol acuoso para dar la muestra pura, p.f. : 145-146° (reportado⁴⁷ p.f. : 145°, 147°). Esta reacción debió hacerse en lotes de 5 g. máximo de la metil cetona y con agitación vigorosa de la mezcla de reacción durante los 30 minutos para lograr ese rendimiento. Mayores cantidades de metil cetona ó una agitación deficiente, hacen descender notablemente los rendimientos.

2-Metil-4,5-dimetoxi-benzoato de metilo :

En un matraz de 2 l. de capacidad de fondo redondo, se colocaron 800 ml. de metanol y se enfrió en un baño de hielo. Con mucha precaución se le fué agregando, en pequeñas porciones, - 75 ml. de cloruro de acetilo con vigorosa agitación después de cada adición.

A la solución de cloruro de hidrógeno en metanol así obtenida - (aproximadamente al 5 %) se le agregó 53.2 g. de ácido crudo y

se calentó a reflujo por 3 horas. El metanol de exceso se eliminó por destilación a presión reducida (rotavapor), se diluyó el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. El residuo se cristalizó de metanol dando 45 g. (85 %) del éster, p.f. : 55° (prismas).

I.R. (KBr) : $\nu_{\text{máx.}}$ 1720 ($>C=O$), 1600 y 1580 cm^{-1} ($>C=C<$)

Bromuro de 2-carbometoxi-4,5-dimetoxi-bencilo (XXIV) :

45.2 g. del éster metílico anterior se disolvieron en 2 l. de tetracloruro de carbono, se le agregó 37.6 g. de N-bromo-succinimida y una cantidad catalítica de peróxido de benzoílo y se calentó a reflujo por 5 horas. Se dejó reposar una noche a temperatura ambiente y la succinimida insoluble, se separó por filtración y lavó con un poco de tetracloruro de carbono frío. Se obtuvo de esta forma 20 g. de succinimida, p.f. : 119-125° (cantidad teórica 21 g.). El filtrado se evaporó a sequedad en el rotavapor y el residuo se cristalizó de cloruro de metileno-éter obteniéndose 33.7 g. (54 %) del derivado bromado --- XXIV p.f. : 126-127°. La muestra analítica se preparó por repetidas cristalizaciones de cloruro de metileno - éter, p.f.: 130-131° (agujas).

Análisis calculado para $C_{11}H_{13}O_4Br$:

C : 45.67 %, H : 4.50 %, O : 22.14 %, Br : 27.68 %

Análisis encontrado :

C : 45.84 %, H : 4.71 %, O : 22.15 %, Br : 27.55 %

- I.R. (KBr) : $\nu_{\text{máx.}}$ 1710 ($>C=O$) y 1600 y 1580 cm^{-1}
($>C=C<$).
- R.M.N. (CDCl_3) : Señales sencillas en 3.92 y 3.95 ppm (3 grupos $-\text{OCH}_3$, 2 etéreos y uno del éster metílico) señal sencilla en 5.05 ppm ($-\text{CH}_2-\text{Br}$) y señales sencillas en 7.03 y 7.53 ppm (2 H aromáticos).

2-Carbometoxi-4,5-dimetoxi-fenil-nitrometano (IX) :

2 g. del derivado bromado (XXIV) se disolvieron en 50 ml. de una mezcla 4:1 de éter-tetrahydro furano secos y se agregó a una suspensión agitada magnéticamente de 2 g. de nitrito de plata en 15 ml. de éter seco. La adición se hizo en 2 porciones con un intervalo de 10 minutos, protegiendo el matraz de reacción de la luz. Se dejó agitando en el refrigerador por 24 horas, se filtró y el sólido insoluble se lavó con un poco de éter seco (15-20 ml.). El filtrado se evaporó a sequedad (rotavapor), obteniéndose por adición de metanol al residuo, una mezcla de m-meconina y nitrocompuesto (XXV y IX respectivamente).

El residuo insoluble en el filtro se extrajo repetidas veces con acetato de etilo caliente y los extractos orgánicos reunidos se evaporaron a sequedad en el rotavapor. El residuo se cristalizó de metanol obteniéndose un sólido blanco, p.f. : 160° . La muestra analítica se preparó por repetidas cristalizaciones de cloroformo-metanol, p.f.: $165-167^\circ$ (agujas poco pesadas).

Análisis calculado para $C_{11}H_{13}O_6N$:

C : 51.76 %, H: 5.13 %, O : 37.61 %, N : 5.49. %

Análisis encontrado :

C:

I.R. (KBr) : $\nu_{\text{máx.}}$ 1730 ($>C=O$), 1605 ($>C=C<$) y 1360 cm^{-1} ($-NO_2$).

R.M.N. ($CDCl_3$) : Señales sencillas en 3.86 y 3.95 ppm (3 grupos $-OCH_3$, 2 etéreos y 1 del éster -- metílico); señal sencilla en 5.79 ppm -- ($-CH_2-NO_2$) y señales sencillas en 6.82 y 7.62 ppm (2 H aromáticos).

El rendimiento de nitrocompuesto IX puro es de 10-15 %. El -- resto del material consiste de la mezcla de m-meconina (XXV) y nitrocompuesto IX, la cual es muy difícil de separar aún por -- técnicas cromatográficas.

Cianuro de 2-carbometoxi-4,5-dimetoxi-bencilo (XXVI) ;

4 g. del bromo compuesto XXIV se disolvieron en aproximadamente 100 ml. de etanol, se le agregó una solución de 1.3 g. de cianuro de potasio disuelto en la mínima cantidad de agua y se calentó a reflujo por 3 horas. Se dejó reposar por una noche a temperatura ambiente, se eliminó la mayor parte del etanol por destilación a presión reducida (rotavapor) y se diluyó con agua. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con abundante agua y se dejaron secar, obteniéndose 1.8 g. (60 %) del -- ciano compuesto XXVI, p.f. : 105-107°. Se puede cristalizar

de metanol obteniéndose la muestra pura p.f. 119-120°
(prismas). (Reportado⁴⁸, p.f.: 120-121°)

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1720 (>C=O) y 1600
y 1580 cm^{-1} (>C=C<).

No fue posible transformar esta substancia en el nitro
compuesto IX por el método de Black y Babers²⁰.

2-Carbometoxi-4,5-dimetoxi-2'-nitro-6'-metoxi- α -nitro-
cis-estilbeno (XVIII).

Base de isobutilideno del 2-nitro-6-metoxi-benzaldehido:
250 mg. de 2-nitro-6-metoxi-benzaldehido se disolvieron
en 50 ml de benceno, se le agregaron 3 ml de isobutila-
mina y 1 ml de ácido acético glacial y se calentó a re-
flujo por 24 horas. El agua que se fue formando durante
la reacción se separó por medio de una trampa de Stark.
El material volátil del matraz se eliminó por destila-
ción a presión reducida (rotavapor) y el residuo, un
aceite espeso obscuro, se utilizó directamente para la
condensación.

1a

Condensación: A base de isobutilideno así formada se le
agregaron 250 mg del nitro compuesto (IX) y 30 ml de
ácido acético glacial y se calentó a reflujo por cuatro
horas. El ácido acético se eliminó por destilación en -
el rotavapor, se diluyó con agua y se extrajo con ace -

tato de etilo, se lavó la fase orgánica con solución saturada de bicarbonato de sodio, con solución al 10% de ácido clorhídrico y con solución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor, al residuo obscuro así obtenido se le agregó un poco de metanol y el sólido formado (200 mg) se separó por filtración. Repetidas cristalizaciones de este sólido, de cloroformo-metanol, dieron el producto puro, p.f.: 182-183° (150 mg, 36% basado en el nitro compuesto (IX), sin tomar en cuenta el material recuperado). La muestra analítica se preparó por cristalizaciones de cloroformo-metanol y acetato de metilo, p.f.: 185-186° (prismas amarillos).

Análisis calculado para $C_{19}H_{18}O_9N_2$:

C: 54.55%; H: 4.34%; O: 34.42%; N: 6.70%

Análisis encontrado:

C: 54.67%; H: 4.16%; O: 34.27%; N: 6.50%

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 1720 ($>C=O$), 1605 y 1580 ($>C=C<$) y 1540 y 1370 cm^{-1} ($-NO_2$).

R.M.N. ($CDCl_3$) Señales sencillas en 3.61, 3.83 y 3.88 ppm (4 grupos $-OCH_3$, 3 etéreos y uno del éster metílico); 3 señales sencillas en 6.47, 7.51 y 8.04 ppm (2 H aromáticos y 1 H olefínico) y 3 H aromáticos formando un sistema ABC ($J_{AB} = 8$ cps, $J_{AC} = J_{BC} = 2$ cps).

De las aguas madres del aislamiento del producto de condensación (XVIII) crudo, se pueden recuperar ocasionalmente de 30-50 mg del nitro compuesto (IX).

1,8,9-trimetoxi-6-oxo-isoindol [2,1-a]-indol (XXX):

a) Por hidrogenación catalítica con Pd/C al 5% como catalizador ^y acetato de etilo como disolvente): 240 mg del producto de condensación (XVIII) en 100 ml de acetato de etilo se hidrogenaron en presencia de 50 mg de Pd/C al 5% como catalizador, previamente hidrogenados. Rápida absorción de hidrógeno se observa, al final de lo cual se suspende el paso de hidrógeno, se filtra el catalizador por celita y se evapora a sequedad (rotavapor) el filtrado.

El residuo es un aceite amarillo que no se pudo cristalizar y que muestra entre 5 y 8 manchas en cromatografía en placa delgada (benceno-acetato de etilo 1:1, como eluyente). El aceite amarillo anterior se resolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de ácido clorhídrico al 10%, para separar los componentes básicos de la reacción.

La fracción soluble en ácido clorhídrico se alcalinizó con hidróxido de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con abundante agua,

se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. El residuo se disolvió en benceno y se cromatografió en columna (sílice como adsorbente). No se pudo aislar ningún material cristalino de las fracciones eluidas.

La fracción neutra se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. El residuo, disuelto en benceno, se cromatografió en columna utilizando sílice como adsorbente. De las fracciones eluidas con benceno-éter 7:3 se pudo aislar 25 mg de un sólido amarillo brillante, p.f.: 210°, identificado como XXX. La muestra analítica se preparó por repetidas cristalizaciones de cloroformo-metanol, p.f.: 212° (agujas amarillo brillantes).

Análisis calculado para $C_{18}H_{15}O_4N$:

C: 69.89%; H: 4.89%; O: 20.69%; N: 4.53%

Análisis encontrado:

C: 69.74%; H: 5.01%; O: 20.52%; N: 4.69%

I/R. (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 1740 ($>C=O$) y 1600 cm^{-1} ($>C=C<$).

R.M.N. ($CDCl_3$) Señales sencillas en 3.80 y 3.83 ppm (3 grupos $-OCH_3$ etéreos); tres señales sencillas en 6.43, 6.80 y 7.08 ppm (2 H aromáticos y 1 H olefínico)

y 3 H aromáticos formando un sistema

ABC ($J_{AB} = 8$ cps, $J_{AC} = J_{BC} = 2$ cps)

De las fracciones eluidas con benceno-éter 1:1 se pudo aislar 10 mg de un sólido blanco amarillento, p.f. 182° - 183° , el cual parece ser XXXII como lo indican los datos espectroscópicos que se presentan a continuación. Esta substancia no se pudo aislar en ningún otro experimento.

I.R. (KBr) ν máx. 3320 ($>N-H$?), 1700 ($>C=O$) y 1605 y 1600 cm^{-1} ($>C=C<$).

R.M.N. ($CDCl_3$) Señales sencillas en 3.80, 3.90 y 3.96 ppm (4 grupos $-OCH_3$, 3 etéreos y 1 del éster metílico); 3 señales sencillas en 7.04, 7.20 y 7.36 ppm (3 H aromáticos) y 3 H aromáticos formando un sistema ABC.

b) Por hidrogenación catalítica con PtO_2 como catalizador (acetato de etilo como disolvente): 200 mg del producto de condensación (XVIII) en 100 ml de acetato de etilo, se hidrogenaron en presencia de 30 mg de PtO_2 previamente hidrogenados. También aquí se observa rápida absorción de hidrógeno por lo que fue imposible suspender la reacción después de la reducción de uno de -

los grupos nitro. El catalizador se separó por filtración a través de celita y el filtrado se evaporó a sequedad. En todas las demás pruebas de hidrogenación ya no se hizo la separación de la fracción soluble en ácidos por ser muy poca la cantidad de este material, además de no afectar la separación cromatográfica de los componentes neutros.

El residuo disuelto en benceno se cromatografió en columna con florisil como adsorbente, aislándose 12 mg del compuesto XXX, p.f.: 207-210°.

c) Por hidrogenación catalítica con Pd/C al 5% como catalizador (acetato de etilo-metanol como disolvente y unapresión inicial de hidrógeno de 45 lb/pg²): De 200 mg del producto de condensación (XVIII) y 40 mg de catalizador previamente hidrogenado, en las condiciones antes indicadas se obtuvieron, después de ser trabajado en la forma usual (cromatografía en columna florisil como adsorbente), 20 mg de XXX, p.f.: 210°.

d) Por reducción con zinc activado y ácido acético glacial: 200 mg del producto de condensación (XVIII) se disolvieron en 20 ml de ácido acético glacial y se le agregaron 5 g de polvo de zinc recién activado⁴⁹, en pequeñas porciones y en un período de 5 minutos. Se

agregaron 20 ml de ácido acético glacial y se calentó a reflujo por una noche con agitación magnética. Se dejó enfriar y se filtró a través de celita, se lavó el residuo con 40 ml más de ácido acético caliente y se evaporó el filtrado a sequedad en el rotavapor. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio, de nuevo con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. El residuo disuelto en benceno, se cromatografió en columna utilizando florisil como adsorbente. Se obtuvieron 12 mg del producto amarillo ya mencionado (XXX), p.f.: 210°.

Observando que en la cromatografía anterior, algunas fracciones se obscurecían rápidamente, se repitió la reacción anterior en las mismas condiciones, pero el residuo obtenido al evaporar a sequedad la solución de acetato de etilo, se acetiló con anhídrido acético y piridina (una hora de calentamiento a reflujo).

Trabajando de la forma usual, se obtuvo después de cromatografiar en columna sobre florisil, 15 mg de un sólido amarillo pálido, p.f. 184-185° identificado como XXXIII. La muestra analítica se preparó por repetidas cristalizaciones de cloroformo-metanol, p.f.:

187-188° (prismas amarillo claro).

Análisis calculado para $C_{18}H_{17}O_4N$:

C: 69.44%; H: 5.50%; O: 20.56%; N: 4.50%

Análisis encontrado:

C: 69.27%; H: 5.68%; O: 20.50%; N: 4.68%

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 1700 ($>C=O$) y 1600 cm^{-1} ($>C=C<$)
 R.M.N. ($CDCl_3$) 3 H formando un sistema ABX ($J_{AB} = 16$ cps, $J_{AX} = J_{BX} = 9.5$ cps) con un par de señales dobles divididas centradas en 2.77 y 3.48 ppm ($-CH_2-CH<$) y una señal triple centrada en 5.62 ppm ($-CH_2-\overset{|}{\underset{|}{CH}}-$); señales sencillas en 3.78, 3.84 y 3.90 ppm (3 grupos $-OCH_3$ éteres); señales sencillas en 7.27 y 7.35 ppm (2 H aromáticos) y 3 H aromáticos formando un sistema ABC ($J_{AB} = 7.5$ cps, $J_{AC} = J_{BC} = 1.7$ cps).

e) Por reducción con cloruro estanoso y ácido clorhídrico: A una solución agitada magnéticamente de 2.25 g de cloruro estanoso dihidratado en 3 ml de ácido clorhídrico concentrado, se le agregó una suspensión de 500 mg del producto de condensación (XVIII) en 25 ml de etanol caliente y se calentó a reflujo por 5 horas. Se dejó una noche a temperatura ambiente y el etanol se evaporó en -

el rotavapor. Al residuo se le agregó un poco de agua (aproximadamente 5 ml) y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se enfrió en un baño de hielo a aproximadamente 5°. Con agitación se le fue agregando a la suspensión anterior, una solución fría de 60 mg de nitrito de sodio en 2 ml de agua, en una forma tal que las soluciones se mezclaran por debajo de la superficie. Se dejó agitando por una hora en frío, se le agregaron 0.5 g de polvo de cobre y se dejó agitando a temperatura ambiente por 1.5 horas. Se calentó en un baño María por 3 horas, se dejó enfriar y se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. El residuo disuelto en benceno, se cromatografió en columna utilizando florisil como adsorbente. Se obtuvieron 45 mg de XXX, p.f.: 204-208°.

Cuando la reacción anterior se hizo en las mismas condiciones que antes, pero a temperatura ambiente, se recuperó el producto de condensación.

Intento de reducción de XVIII con amalgama de aluminio:

A 150 mg del producto de condensación en 40 ml de metanol absoluto, se le agregaron 2 g de amalgama de alu

minio recién preparada⁵⁰ y se calentó a reflujo por una noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se filtró. El residuo se lavó con 20 ml de metanol caliente y la solución metanólica se evaporó a sequedad en el rotavapor. El residuo se recogió en benceno y se cromatografió en columna utilizando florisil como adsorbente. No se pudo aislar ningún componente cristalino de la cromatografía.

2-amino-6-metoxi-benzaldehído (XXXV):

250 mg del producto de condensación (XVIII) se disolvieron en 25 ml de etanol, se le agregaron 25 mg de catalizador de Pd/C al 10% y 1.5 ml de hidrato de hidrazina (Eastman) y se calentó a reflujo por 5 horas. El catalizador se separó por filtración a través de celita y el filtrado se evaporó a sequedad en el rotavapor. El residuo disuelto en benceno se cromatografió en columna utilizando florisil como adsorbente y de las fracciones eluidas con benceno-éter 1:1 se pudo aislar 40 mg de un sólido amarillo café, p.f.: 208-210° identificado como el 2-amino-6-metoxi-benzaldehído (XXXV). La inestabilidad de esta sustancia impidió purificar una muestra para análisis, se pudo caracterizar, sin embargo, por sus datos espectroscó-

picos.

- I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx.}}$ 3410 y 3240 ($-\text{NH}_2$), 1620 ($>\text{C}=\text{O}$) y 1600 y 1560 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{C}<$).
- R.M.N. (CDCl_3) Señal sencilla en 3.83 ppm (un grupo $-\text{OCH}_3$ étereo); señal amplia centrada en 5.78 ppm ($-\text{NH}_2$) que desaparece por intercambio con D_2O ; un par de señales dobles ($J = 8$ cps) centradas en 6.18 y 6.30 ppm (2 H aromáticos); una señal triple ($J = 8$ cps) centrada en 7.12 ppm (1 H aromático) y una señal sencilla en 9.4 ppm ($-\text{CH}=\text{O}$).

Pirólisis del compuesto de condensación (XVIII):

Muchas pruebas de pirólisis se han hecho, variando principalmente la temperatura pero sólo se ha obtenido una extensa carbonización del sustrato o bien se ha recuperado. En un experimento típico, 150 mg del compuesto de condensación XVIII se sellaron en una ampolla bajo una presión de 0.04-0.02 mm y se calentó en un baño de arena. Entre 150-200° la substancia funde y se oscurece rápidamente, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se abrió la ampolla. Se extrajo el residuo de la ampolla con cloroformo caliente y se filtró para separar material carbonizado. Aunque el

líquido filtrado presenta varias manchas (además de la correspondiente al producto recuperado), en cromatografía en placa delgada (cloroformo 100% - unas gotas de metanol como eluyente); cromatografía en columna (florisil como adsorbente) del residuo obtenido al evaporar el cloroformo, sólo dio como únicas fracciones cristalinas el compuesto de condensación recuperado.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- J. Ramírez, Anales del Instituto Médico Nacional 8, 16 ---
(1891)
- 2.- S.M. Kupchan y R.W. Duskotch, J. Med. Pharm. Chem. 5, 657 -
(1962)
- 3.- Para la bibliografía anterior a 1960 ver la referencia 4-b.
 - a) P. Dumont, J. Pharm. Belg. 12, 475 (1957); P. Dumont, --
ibid. 13, 3 (1958); Chem. Abst. 52, 13882 (1958).
 - b) M. Pailer y P. Bergthaller, Monatsh. 97, 484 (1966)
 - c) M. Pailer y P. Bergthaller, ibid. 98, 579 (1967)
 - d) E.A. Rúveda, S.M. Albonico, H.A. Priestap y V. Deulofeu.
M. Pailer, E. Gösinger y P. Bergthaller, ibid. 99, 2349
(1968).
 - e) S.M. Kupchan y J.J. Merianos, J. Org. Chem. 33, 3735 --
(1968)
- 4.- a) O. Hesse, Ber. 29, 38 (1896).
 - b) Una excelente revisión histórica sobre el estudio de las
especies de Aristolochias se encuentra en: M. Pailer, --
Fortsch. der Chem. Org. Natur. 18, 55 (1960) (ver tam---
bién la referencia 5)
- 5.- M. Pailer, L. Belohlav y E. Simonisch, Monatsch. 87, 249 -
(1956)
- 6.- a) S.M. Kupchan y H.C. Wormser, Tetrahedron Lett. 359 ----
(1965)
 - b) S.M. Kupchan y H.C. Wormser, J. Org. Chem. 30, 3792 ---
(1965)
- 7.- L.A. Maldonado, J. Herrán y J. Romo, Ciencia (Méx.) 24, ---

237 (1966).

8.- Métodos fotoquímicos:

- a) Método de Kupchan y Wormser (ver la referencia 6).
- b) Método de Mallory (ver la referencia 34).

Métodos químicos:

- a) Método de Pschorr (ver la referencia 9).
 - b) Método de Hewett: C.L. Hewett, J. Chem. Soc. 1286 (1938);
D. Bogaert-Verhoogen y R.H. Martin, Tetrahedron Lett. 3045 (1967) .
 - c) Un método formalmente idéntico al de Hewett, aunque utilizando otra base y en condiciones térmicas menos vigorosas, se ha reportado recientemente: S.V. Kessar, R. Sood, U.K. Nadir y M. Singh, Chem. Comm. 316 (1969)
 - d) Para una discusión de los métodos de Haworth, Bardhan-Sengupta y Bogert-Cook ver : L.F. Fieser y M. Fieser, Natural products related to phenanthrene, Reinhold Publishing Corporation, New York. (1949), páginas : 83-91.
 - e) Otros métodos de síntesis de fenantrenos menos utilizados se han reportado; ver por ejemplo : E.H. Rodd (editor), - Chemistry of carbon compounds. A modern comprehensive treatise, Elsevier Publishing Co. Inc., Amsterdam (1956) Volumen III, parte B, páginas : 1426-1430.
- 9.- a) P.H. Leake, Chem. Rev. 56, 27 (1956).
b) D.F. DeTar, Org. Reactions 9, 409 (1957).
- 10.- Ver por ejemplo las referencias 3 (b, c, d y e) y 5. También: F. Comer, H.P. Tiwari e I.D. Spencer, Can. J. of Chem. 47, 481 (1969).
- 11.- Ver por ejemplo:

- a) G.S. Hammond, J. Saltiel, A. A. Lamola, N.J. Turro, J.S. Bradshaw, D.O. Cowan, R.C. Counsel, V. Vogt y C. Dalton, J. Am. Chem. Soc. 86, 3197 (1964)
- b) S. Malkin y E. Fischer, J. Phys. Chem. 68, 1153 (1964)
- 12.- J.R. Johnson, Org. Reactions 1, 210 (1942)
- 13.- H.E. Zimmermann y L. Ahramjian, J. Am. Chem. Soc. 81, 2086 (1959)
- 14.- a) T.W.J. Taylor y P.M. Hobson, J. Chem. Soc. 181 (1936)
b) M. Crawford y G.W. Moore, *ibid.* 3445 (1955)
- 15.- a) S. Natelson y S.P. Gottfried, J. Am. Chem. Soc. 63, 487 (1941)
b) M. Krishnan, Proc. Indian Acad. Sci. 47A, 98 (1958)
- 16.- a) D. Y. Curtin, J.A. Kampmeier y B.R. O'Connor, J. Am. Chem. Soc. 87, 863 (1965).
- 17.- a) G.R. Pettit, J. Org. Chem. 24, 866 (1959)
b) M.C. Wani y M.E. Wall, *ibid.* 34, 1364 (1969)
- 18.- T. Ikeda, S. Kanahara y T. Ujilie, Kanazawa Daigaku Yaku-gakubu Kenkyu Nempo 8, 1 (1958); Chem. Abst. 53, 4287 --- (1959)
- 19.- Una excelente revisión de métodos de síntesis de nitrocom-puestos alifáticos se encuentra disponible: N. Kornblum, Org. Reactions 12, 101 (1962).
- 20.- A.P. Black y F.H. Babers, Org. Syn. 11, 512 (1943)
- 21.- D.N. Robertson, J. Org. Chem. 25, 47 (1960)
- 22.- a) R.A.W. Johnstone y S.D. Ward, J. Chem. Soc. (C) 1805 -- (1968)
b) R.A.W. Johnstone y S.D. Ward, *ibid.* (C) 2540 (1968)

- 23.- R.A.W. Johnstone y B.J. Millard, Z. Naturf. 21A, 604 (1966)
- 24.- H. Budzikiewicz, C. Djerassi y D.H. Williams, Mass spectrometry of organic compounds, Holden Day Inc., San Francisco -- (1967) página: 25.
- 25.- R.T. Aplin, M. Fischer, D. Becher, H. Budzikiewicz y C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. 87, 4888 (1965).
- 26.- R.N. Schut, F.E. Ward y T.J. Leipzig, J. Org. Chem. 34, 330 (1969)
- 27.- L.A. Paquette, Principles of modern heterocyclic chemistry,; W.A. Benjamin Inc., New York (1968), página: 156
- 28.- L.F. Fieser y M. Fieser, Reagents for organic synthesis, -- John Wiley & Sons Inc., New York (1967), páginas: 440-441
- 29.- Procesos térmicos y espectrometría de masas:
- a) W.S. Briggs y C. Djerassi, J. Org. Chem. 33, 1612 (1968) y referencias ahí citadas.
- Procesos fotoquímicos y espectrometría de masas:
- b) N.J. Turro y D.S. Weiss. W.F. Hadden y F.W. McLafferty, J. Am. Chem. Soc. 89, 3370 (1967)
- c) A.L. Burlingame, C. Fenselau, W.J. Richter, W.G. Dauben, G.W. Shaffer y N.D. Vietmeyer, ibid. 89, 3346 (1967)
- d) M.M. Bursey y L.R. Dusold, Tetrahedron Lett. 2649 (1967)
- e) M.M. Bursey, ibid. 981 (1968)
- 30.- a) R.C. Dougherty, J. Am. Chem. Soc. 90, 5780, 5788 (1968)
- 31.- a) R.B. Woodward y R. Hoffmann, J. Am. Chem. Soc. 87, 395, 2511 (1965)
- b) R. Hoffmann y R.B. Woodward, ibid. 87, 2046, 4388, 4389 (1965)

- 32.- Excelentes revisiones sobre la aplicación de las reglas de Woodward-Hoffmann, han aparecido recientemente. En ellas se pueden consultar una gran cantidad de ejemplos:
- a) J.J. Vollmer y K.L. Servis, J. Chem. Educ. 45, 214 (1968)
 - b) R. Hoffmann y R.B. Woodward, ^Accs. of Chem. Res. 1, 17 -- (1968)
 - c) G.B. Gill, Quart. Revs. 338 (1968)
 - d) R.B. Woodward y R. Hoffmann, Angew. Chem. Internat. Ed. (en prensa)
- 33.- Ver por ejemplo la referencia 34 y también:
- a) V. Boekelheide y J.B. Phillips, J. Am. Chem. Soc. 89, -- 1695 (1967)
 - b) H. Blaschke y V. Boekelheide, ibid. 89, 2747 (1967)
 - c) K.A. Muszkat y E. Fischer, J. Chem. Soc. (B) 662 (1967)
- 34.- F.B. Mallory, C.S. Wood y J. T. Gordon, J. Am. Chem. Soc. 86, 3094 (1964).
- 35.- a) R. Srinivasan y J. C. Powers Jr., J. Chem. Phys. 39, -- 580 (1963)
- b) T. Chin Jones e I. Schmelz, J. Org. Chem. 34, 645 ----- (1969)
- 36.- a) E.K. Fields y S. Meyerson, J. Am. Chem. Soc. 89, 3224 (1967)
- b) E.K. Fields y S. Meyerson, J. Org. Chem. 32, 3114 (1967)
 - c) E.K. Fields y S. Meyerson, ibid. 33, 2315 (1968)
 - d) E.K. Fields y S. Meyerson, ibid. 33, 4487 (1968)
- 37.- a) C.H. DePuy y R.W. King, Chem. Rev. 60, 431 (1960)
- b) H.R. Nace, Org. Reactions 12, 57 (1962)

- 38.- G.N. Spokes y S.W. Benson, J. Am. Chem. Soc. 89, 6030
(1967)
- 39.- O.L. Brady y A. Taylor, J. Chem. Soc. 117, 876 (1920)
- 40.- E. Noelting, Ber. 37, 1015 (1904)
- 41.- I.M. Barclay, N. Campbell y G. Dodds, J. Chem. Soc. 113
(1945)
- 42.- S.M. Kupchan, H.C. Wormser y M. Sesso, J. Org. Chem. 30,
3935 (1965)
- 43.- J.S. Buck, Org. Syn. 11, 619 (1943)
- 44.- Ver la referencia 28, página 435
- 45.- a) W.H. Perkin Jr. y C. Weizmann, J. Chem. Soc. 89, 1649
(1906)
- b) R.G. Fargher y W.H. Perkin Jr., ibid. 119, 1724 (1921)
- 46.- L.C. Anderson, R.C. Elderfield, P.A.S. Smith y W.E. Bach-
mann, A manual for the organic chemistry laboratory, John
Wiley & Sons. Inc., New York (1960), pág. 137
- 47.- R.H.F. Manske y A.E. Ledingham, Can. J. Res. 22B, 115 (1944)
Ver también la referencia 45a.
- 48.- J.N. Chatterjea, J. Indian Chem. Soc. 30, 103 (1953)
- 49.- M. Smith en R.L. Augustine (editor), Reduction. Techniques
and applications in organic synthesis, Marcel Dekker Inc.,
New York (1968), página 138
- 50.- Ver la referencia 28, página 20.