

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA

INCORPORADA A LA U. N. A. M.

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS.

**APLICACION DE LOS METODOS DE DISPERSION
ROTATORIA Y DIFRACCION CIRCULAR A ALGUNOS
PROBLEMAS DE ESTEREOQUIMICA EN LA SERIE DE
LOS ESTEROIDES**

T E S I S

Que para obtener el Titulo de:

QUIMICO

p r e s e n t a:

MARIA SOLEDAD VIRGEN HORTA



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.

*A mis padres
con cariño y agradecimiento*

Agradezco al Dr. Pierre Crabbé su inapreciable ayuda en la ejecución y desarrollo de esta tesis, así como a los Laboratorios Syntex, S. A. por las facilidades que me brindaron para la realización de este trabajo

SUMARIO

- I INTRODUCCION
 - II GENERALIDADES
 - III PARTE EXPERIMENTAL
 - IV DISCUSION
 - V CONCLUSIONES
- BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

En este trabajo se persiguió como fin principal el hacer las comparaciones de los efectos de Cotton de diferentes esteroides, para ver las consecuencias que traían en la conformación de ellos, la sustitución de un hidrógeno del C-19 por diferentes grupos.

Para esto se escogieron diferentes grupos de esteroides:

- a) Grupo que contiene una β cetona y un hidrógeno en 5, en posición α , variando los sustituyentes del C-19.
- b) Igual que el anterior, sólo que tiene una 17 cetona.
- c) Iguales que en los grupos a) y b), sólo que el hidrógeno en 5 está en posición β .
- d) Todos los de este grupo tienen un Δ^4 -cetona, y lo que varían con los sustituyentes del C-19, algunos de este grupo tienen un puente de oxígeno entre C-6 y C-19.
- e) En este grupo se pueden incluir aquellos esteroides que contienen una cetona conjugada, pero que no está en posición Δ^4 - β cetona.
- f) Para este grupo se escogieron los esteroides con estructura aneural, o sean a los que se les conoce como retro.

Este trabajo aparte de las curvas de ultravioleta, dispersión rotatoria y diroísmo circular, incluye la preparación de tres de estos productos a los que se les hizo dicho estudio, y que en la parte experimental tienen los números III, V y X que son: el $3/\beta$ acetoxi-5, 17pregnadien-16ona; el $3/\beta$ acetoxi-16 α metoxi-Syrogman-20ona y el 1 α metil-11 β , 17 β dihidroxi-19ner-3esto(9 β -10 α H)-andrestan-4ona.

GENERALIDADES

Desde 1825, Fresnel⁽²⁾, demostró que el poder rotatorio específico de una sustancia ópticamente activa varía en función inversa de la longitud de onda de la luz polarizada utilizada. Sin embargo, a excepción de algunos estudios teóricos, esta observación quedó en el olvido. Se debe a Kuhn,⁽³⁾ Lowry,⁽⁴⁾ Levene y Hotham⁽⁵⁾ que el interés del químico orgánico por ese fenómeno óptico haya vuelto a resurgir.

Después, en 1955, época de la introducción del espectropolarímetro fotocelétrico, el dominio de la aplicación del método de dispersión rotatoria al estudio de problemas de química orgánica (estructura, configuración, conformación), ha sido establecido considerablemente. Gracias en particular al desarrollo de la escuela de Djerassi⁽⁶⁾, se ha logrado en pocos años un desarrollo tal, que ahora la dispersión rotatoria, al igual que el espectroscopio infrarrojo y ultravioleta, o más aún la resonancia magnética nuclear, constituye un análisis fundamental en química orgánica.

Esta técnica ha sido utilizada recientemente con éxito en el estudio de problemas tales como configuración y conformación de ciclohexanos sustituidos (regla de los octantes), detección de interacciones trans-nucleares, conformación de bromo-cetonas cíclicas, distorsiones conformacionales existentes en ciertos sistemas policíclicos, configuración de ácidos aminados, de péptidos y de proteínas, estereoisomería de retinoides, de alcaloides y de antibióticos, configuración absoluta de bifenilos, etc.

Cuando la dispersión rotatoria está en pleno florecimiento - Djerassi⁽⁷⁾ dice que es de mucha importancia que se completen los estudios de dispersión rotatoria con determinaciones de diáfragma -

circular en los mismos constituyentes. Es entonces que aparecen — los primeros trabajos de Vellus y Logrand⁽⁶⁾ sobre el diroísmo circular.

Los investigadores del Centro de Investigación Roscosol Usinaf usan un aparato que permite no solamente doblar el efecto de Cotton observado sobre las curvas de dispersión rotatoria, sino además, — gracias al poder de resolución propio del diroísmo circular, permite a su vez obtener una información de orden estructural o estérico, donde la dispersión rotatoria no es capaz de resolver el problema.

La observación fundamental del fenómeno de polarización de la luz es atribuida a Etienne Louis Malus⁽⁷⁾, que desde 1809 observó que una fracción de la luz, enviada sobre un cristal de espato de Islandia es polarizada (hay selección de ciertos planos de vibración).

Poco después, William Nicol⁽⁸⁾, perfeccionó la técnica y utilizó un polarizador llamado ahora de Nicol, constituido por un cristal rombédrico de espato de Islandia seccionado oblicuamente siguiendo los ángulos obtusos, los dos fragmentos están unidos con un bálsamo de Canada. El prisma así no deja pasar la luz más que en un plano, o sea polarizada.

Jean Baptiste Biot⁽⁹⁾ y su Escuela en el Colegio de Francia, han sido los primeros en observar, alrededor de 1812, que un cristal de cuarzo cortado paralelamente a su eje, y atravesado perpendicularmente por una fracción de luz polarizada, desvía el plano de polarización ya sea a la derecha o a la izquierda, siguiendo la forma hemidríca del cristal.

En 1815, Biot⁽¹⁰⁾, hizo una importante observación, de que — en ciertos compuestos orgánicos, ya sea al estado sólido, líquido, gaseoso o en solución, desvían el plano de la luz polarizada por ejemplo: azúcar, ácido tartárico, alcanfor, aceites naturales, etc.

Biot demostró así, que la actividad óptica no está ligada únicamente a una forma cristalina, (cuarzo) sino que puede ser originada como resultado de la estructura molecular de un compuesto, — como es el caso de las sustancias, que presentan una o varias carbonos asimétricos en su molécula.

Según Pasteur⁽¹¹⁾, para que una molécula presente actividad óptica, deben existir sus dos formas enantiómeras. Este criterio — presume tres condiciones de simetría estérica:

- a) La molécula debe estar desprovista de un centro de inversión.
- b) De un plano de simetría.
- c) Un eje de simetría de rotación reflexión.

Las condiciones esterequímicas que debe satisfacer un compuesto para presentar actividad óptica, corresponden a condiciones de simetría que permiten un estado de transición electrónica presentando los momentos eléctricos y magnéticos en una dirección determinada.

En general se admite que el poder rotatorio puede ser interpretado por la teoría de los grupos oscilatorio y por la de la polaridad, pero las curvas del momento eléctrico y el momento magnético están asociadas a la actividad óptica resultante de vibraciones electrónicas no paralelas en los diferentes agrupamientos de una molécula dada. En otros términos, la teoría de la mecánica cuántica atribuye la actividad óptica de una molécula a los movimientos electrónicos (eléctricos y magnéticos) de transición paralelos y antiparalelos.

Por otra parte Jung⁽¹⁴⁾, en una teoría de poder rotatorio natural, enseña por el método de orbitales moleculares, que la rotación del plano de polarización de la luz es la consecuencia del hecho de que las funciones moleculares describen las relaciones, no poseen ni eje de rotación, ni plano de simetría, y que la rotación es la suma de las contribuciones de relaciones activas y no de centros de simetría.

En 1838, Biot⁽¹⁵⁾, propone una relación que define el poder rotatorio específico $[\alpha]$ propiedad intrínseca de una molécula ópticamente activa:

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{l \pi c}$$

α = ángulo de desviación medido en grados.

t = temperatura en °C.

- λ = longitud de onda de la luz polarizada a la que se efectúa la medida.
- c = concentración de la solución en g/ml de solución.
- l = dimensión de la celdilla que atraviesa la luz polarizada.

El poder rotatorio específico molecular de una sustancia dada se expresa por:

$$[\alpha] = \frac{[\alpha] \cdot M}{100}$$

M = masa molecular de la sustancia considerada.

DISPERSION ROTATORIA

A toda fase luminosa, se asocian los campos eléctricos y magnéticos en función del tiempo, vibrando perpendicularmente el uno con relación al otro, y perpendiculares a la dirección de propagación de los rayos luminosos. De la interacción de esos campos electromagnéticos con el medio se derivan los diferentes fenómenos clasificados con el nombre de espectroscopia.

Después de pasar un haz luminoso monocromático por un polarizador, el haz de luz monocromático polarizado rectilíneamente está asociado con un campo eléctrico E que oscila sinusoidalmente en una dirección determinada del espacio.

El vector campo eléctrico varía de 0 a $+E$, además de 0 a $-E$ en función del tiempo; el eje X es escogido como dirección de la vibración.

FIG. 1

Si el eje Z es la dirección de la propagación de la onda, el plano XZ es llamado "Plano de vibración" y la onda se dice polarizada en el plano.

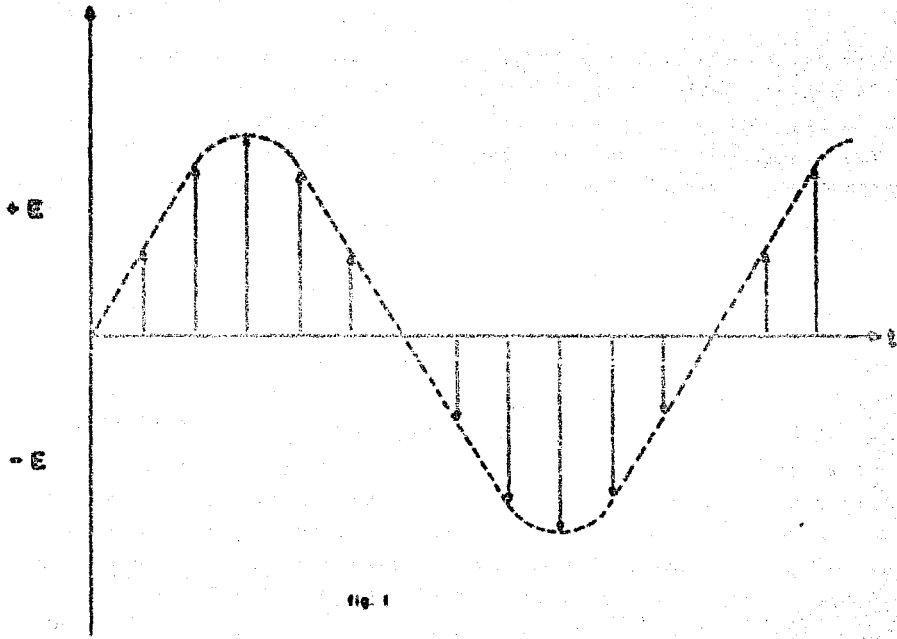


fig. 1

Por otra parte, ese vector variable E puede ser considerado como la resultante de dos vectores equidistantes correspondientes a los constituyentes de E polarizado circularmente a la derecha y a la izquierda llamados E_D y E_I .

Una onda polarizada circularmente, es una onda en la cual el plano de polarización gira continuamente en un mismo sentido alrededor del eje de propagación de la onda luminosa, si bien que el campo eléctrico E_D de una onda polarizada circular derecha, puede ser comparada a una hélice, girando alrededor de la dirección de propagación como lo indica la figura:

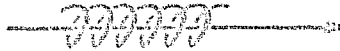


Fig. 2

Igualmente, una hélice izquierda girando alrededor de la dirección de propagación constituye la componente polarizada circular izquierda, E_I .

Si E_D gira en el sentido de las agujas de un reloj, y E_I en el sentido inverso con una frecuencia tal que los dos vectores hacen un ángulo idéntico en valor absoluto con el eje X , su resultante E corresponderá al movimiento de la onda polarizada en un plano en el cual el campo eléctrico oscila siguiendo la dirección del eje de las X .

El comportamiento del vector E_D es el mismo que el del campo eléctrico para una onda polarizada circular derecha de frecuencia ν e igualmente a E_I corresponde al campo eléctrico de una onda polarizada circular izquierda.

Se puede considerar una onda polarizada en el plano como la superposición de una onda de la misma frecuencia, polarizada circular derecha o izquierda.

Si las ondas asociadas E_D y E_I se desplazan con diferentes velocidades, la resultante E es onda polarizada en un plano, pero el vector eléctrico como consecuencia su plano de polarización sufre una rotación α como se ve en la figura:

FIG. 3

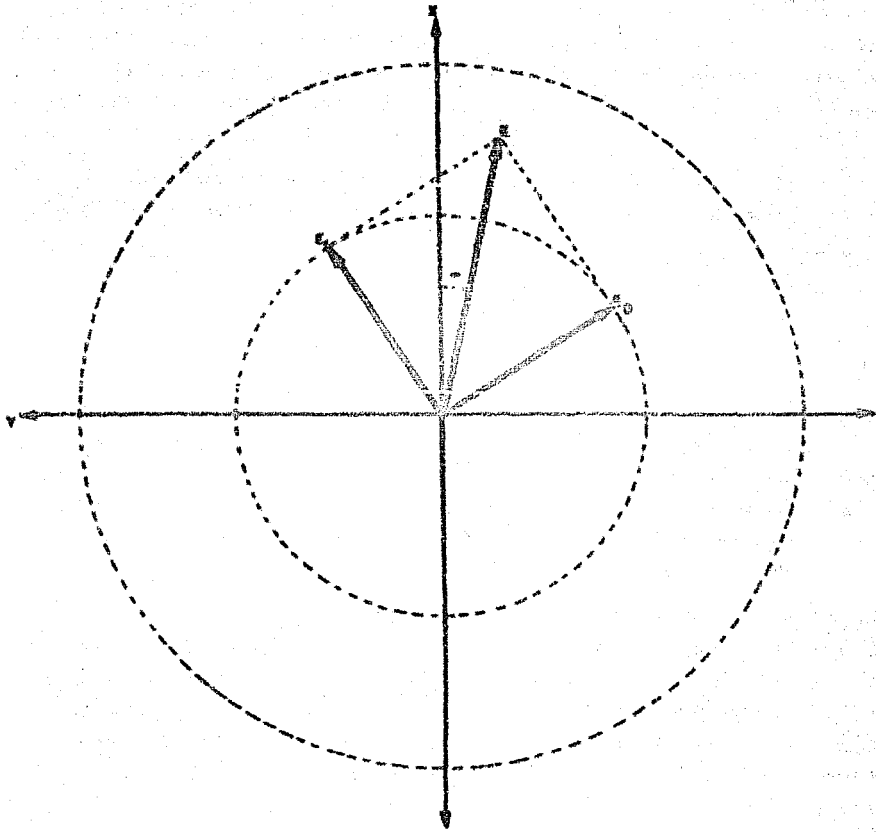


fig. 3

La velocidad de una onda luminosa que se desplaza sobre un medio sólido es función del índice de refracción del medio, en lo que concierne al poder rotatorio, se puede decir que la propiedad esencial de un medio ópticamente activo, es que él posee los índices de refracción diferentes n_L y n_D para la luz polarizada circular izquierda y derecha. De otra manera dicha, hace falta que el medio sea "Circularmente Birrefringente".

El índice de refracción n , es el cociente entre la velocidad de un rayo luminoso en el vacío y la velocidad en el medio estudiado.

Así, si los índices de refracción del medio a analizar son diferentes para una fase luminosa monocromática circular derecha e izquierda, los dos constituyentes del campo eléctrico E serán transmitidos con velocidades diferentes, al bien que por la resultante de los dos vectores E_L y E_D después de pasar por la solución ópticamente activa, se observa una diferencia de fase que se traduce por la rotación de un ángulo del plano de polarización. La diferencia existente entre los índices de refracción n_L y n_D es generalmente muy débil. (Una muy débil diferencia entre los índices de refracción produce ya un poder rotatorio apreciable. Es así que una diferencia $n_L - n_D$ del orden de 3×10^{-6} conduce a una rotación $[\alpha] = 100^\circ$).

El resultado del principio de indeterminación de Heisenberg establece que todas las moléculas poseen una energía intrínseca igual al cero absoluto. Por consecuencia, igual al de las moléculas monoatómicas; el núcleo y los electrones están sometidos a un cierto tipo de vibración los unos con relación a los otros. Esta vibración crea en el caso de la molécula los momentos dipolos, de duración a veces muy breve, pero suficiente para inducir en otras moléculas dipolos en fase con ellos de tal suerte que resulta una nota atracción intermolecular. Esta fuerza de atracción es atribuida a un efecto de dispersión, porque son las mismas oscilaciones que producen esta fuerza de atracción, las que son responsables de la dispersión de la luz por las moléculas.

El índice de refracción está ligado a la polaridad de la molécula. Por consecuencia, la birrefringencia circular, y por consiguiente la actividad óptica, se encuentran así ligadas a una disimetría de la polaridad de la molécula.

No solamente el índice de refracción de una sustancia deter-

minada no es una constante, sino que además presenta un comporta-
miento anormal en la región espectral donde el compuesto examinado
posee una banda de absorción.

Para un compuesto dotado de actividad óptica si n_D es dife-
rente de n_L a la longitud de onda en la cual aparece un máximo de -
absorción se observa una "banda de absorción ópticamente activa".

Una banda de absorción en el espectro de una substancia, es
debida a las pérdidas de energía atribuibles a la excitación del
grupo cromóforo de un sistema completamente conjugado debajo del
efecto de la radiación (infra-rojo o ultravioleta). Esta parte de
energía está asociada a la transición de electrones de un orbital a
otro. Esta modificación electrónica cambia la naturaleza de los in-
teracciones entre el cromóforo y el resto de la molécula, esto se
traduce por las variaciones energéticas que padecen influenciando la
asimetría de un compuesto ópticamente activo. Una consecuencia in-
mediata de esta modificación es la aparición "anormal" de la curva
de dispersión rotatoria.

En resumen, se observa una actividad óptica cuando los dos -
constituyentes derecho e izquierdo de la luz polarizada atraviesan
el medio estudiado con dos velocidades diferentes, es decir en los
que el medio es circularmente birrefringente.

La variación de la actividad óptica en función de la longi-
tud de onda, conduce a una "Curva de Dispersión Rotatoria". Para -
un compuesto no dotado de cromóforo (compuesto que no absorbe la -
luz en la región de longitudes de onda estudiadas) la longitud de -
onda aumenta. Se observa en ese caso una curva de dispersión rota-
toria continua (normal). Para una substancia que posee uno o va-
rios cromóforos en su molécula, las curvas de dispersión rotatoria
son discontinuas (anormales) y presentan mínimos o máximos (pico e
valle) en la región del espectro donde se manifiestan esos cromófo-
ros.

Nomenclatura

Las curvas de dispersión rotatoria son expresadas en abscis-
as las longitudes de onda en $m\mu$ y en ordenadas los poderes rotato-
rio moleculares $[\phi]$. El punto de actividad óptica máxima se llama

pico y al mínimo se le nombra valle. a fin de evitar confusión con la nomenclatura del ultravioleta. La distancia entre los extremos es denominada amplitud a , se define la amplitud molecular a_m como la diferencia entre el poder rotatorio molecular al extremo a la más grande longitud de onda, menos el poder rotatorio molecular del extremo a la más corta longitud de onda dividida por 100.

La amplitud a , constituye una característica de un compuesto dado.

Cuando una curva presenta varios picos o valles se dice que tiene un efecto Cotton múltiple, (caso de las esteroes conjugadas).

DIFRACCIÓN CIRCULAR

El paso a través de una solución ópticamente activa de los dos constituyentes polarizados circularmente E_x y E_y de una longitud de onda polarizada en un plano, están no solamente dotados de velocidades diferentes (en función de los diferentes índices de refracción n_x y n_y que posee el centro ópticamente activo para una onda polarizada circular izquierda y derecha), sino además los dos constituyentes son absorbidos de manera diferente. Ese fenómeno llamado "Difracción Circular", fue observado en 1847 por Enslinger⁽¹⁶⁾ para los cristales de cuarzo anatóta, después por Cotton⁽¹⁷⁾ para las soluciones de tartrato de cobre y de cromo.

Una consecuencia inmediata de esta diferencia de absorción existente entre E_x y E_y es que la longitud del vector E_x no es igual a la de E_y y su resultante E no describe una circunferencia sino una elipse.

FIG. 4

Por consecuencia, cuando los cuerpos ópticamente activos son atravesados por una luz polarizada en su zona de absorción, esta luz no adquiere movimiento circular sino elíptico.

La onda luminosa que resulta es elípticamente polarizada, y

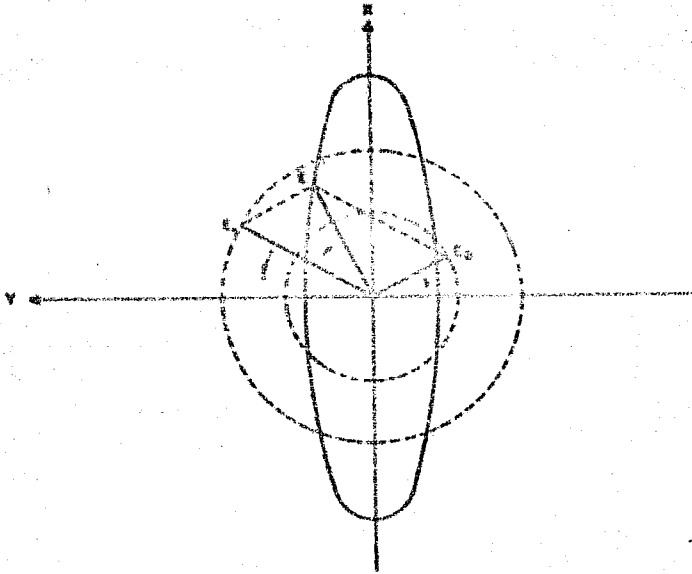


Fig. No. 4

se dice que el centro presenta el fenómeno de Dicroísmo Circular.

Así pues, la diferencia de absorción de los dos constituyentes circulares, se combinan, después de haber atravesado el centro ópticamente activo, para dar la onda elípticamente polarizada.

La rotación θ mide la desviación entre el plano de la luz incidente linealmente polarizada y el eje mayor de la luz emergente — elípticamente polarizada. La relación entre el eje menor y el eje mayor de la elipse mide la tangente del ángulo elíptico θ .

FIG. 5

Igualmente, se ha visto que la diferencia entre μ_1 y μ_2 es muy pequeña, la diferencia entre los coeficientes de absorción ϵ_1 y ϵ_2 para la luz polarizada circular derecha e izquierda, no constituye más que una fracción ínfima del valor del coeficiente de absorción ϵ .

Por consecuencia, en práctica, la elipse es siempre muy alargada y se puede considerar que elipse θ por unidad de longitud es:

$$\theta = \frac{1}{4} (\epsilon_1 - \epsilon_2)$$

De ahí se deduce la elipticidad molecular $[\theta]$.

$$[\theta] = \theta \times \frac{18}{\pi} \times \frac{M}{c}$$

θ = elipticidad en radianes

M = peso molecular

c = concentraciones en g/ml de solución.

En términos de coeficientes de "Extinción Molecular":

$$[\theta] = 2.303 \times \frac{4,500}{\pi} (\epsilon_I - \epsilon_D)$$

$$[\theta] = 3300 (\epsilon_I - \epsilon_D) = 3300 \Delta \epsilon.$$

Nomenclatura.— En las curvas de diroísmo circular, se expresan las longitudes de onda en abscisas y en ordenadas se anota la absorción diferencial diroica o absorción diroica o en su lugar la elíptica molecular.

La ventaja de las curvas que relacionan la elíptica molecular en lugar de la absorción diroica es la de permitir una comparación rápida de la intensidad del efecto Cotton con los valores de las rotaciones moleculares observadas en dispersión rotatoria.

EFFECTO COTTON

La combinación de los fenómenos de diferencia de absorción — (diroísmo circular) y diferencia de velocidades de transmisión de la luz polarizada circular derecha e izquierda (birrefringencia circular) en la región de las longitudes de onda donde el compuesto ópticamente activo presenta una banda de absorción llamada "Efecto Cotton".

Cotton (17) desde 1896, había observado que un compuesto dotado de actividad óptica presentaba en esta región un comportamiento anormal de poder rotatorio. De los informes fundamentales se puede deducir una curva de D. R. en la vecindad inmediata de la longitud de onda de absorción del cromóforo.

Una función cetona saturada que presenta una débil banda de absorción alrededor de 290 $m\mu$ constituye el cromóforo ideal para un estudio del efecto Cotton. Está muy establecido que el estado de transición de las cetonas saturadas a 290 $m\mu$ implica el salto de un electrón de la órbita no ligada $2p$ del átomo de oxígeno y de carbono de la función carbonilo. El efecto Cotton que está asociado a este estado de transición electrónica se manifiesta por dos fenómenos complementarios: Diroísmo Circular y Curva de Dispersión Rotatoria — "Anormal".

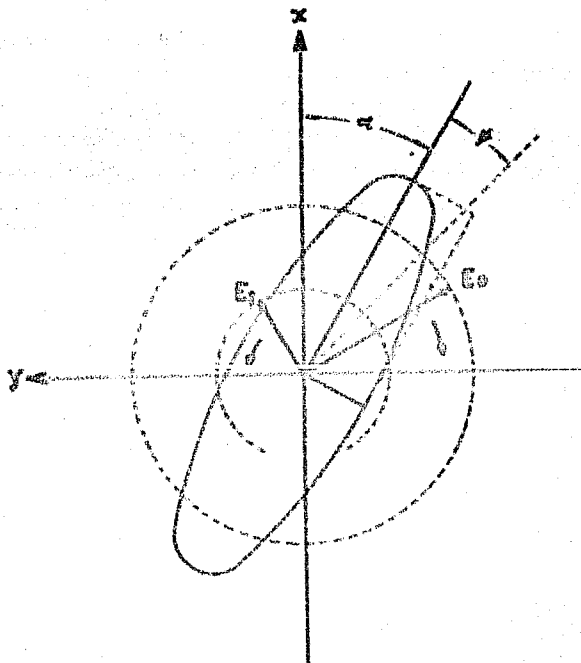


fig. 5

REGLA DE LOS OCTANTES⁽⁶⁾

Contribución Rotatoria cualitativa de Substituyentes.— Para la mayoría de los ciclohexanones, una vez que se han efectuado las medidas de la D. R., solamente los cuatro octantes definidos por los planos A y B son considerados. La regla de estado de los octantes que coloca a los sustituyentes donde se dividen los planos hechos sucesionalmente dice que no hay contribución y que por tanto pueden ser ignorados.

Los sustituyentes colocados a la derecha del plano C, que deben ser tomados en consideración son:

Atomos colocados en la parte inferior derecha (sustituyentes axiales de R-2) y en la parte superior izquierda (sustituyentes axial y ecuatorial de L-3) que dan una contribución positiva, mientras que los localizados en la parte inferior izquierda (sustituyente axial de L-2) y parte superior derecha (sustituyentes axial y ecuatorial de R-3) producen un efecto negativo. Se ha visto que la regla de una halocetona es siempre un caso específico de la regla general de los octantes.

FIG. 6

Obviamente, hay oportunidad de predecir el signo que tendrá el efecto de Cotton en la curva, estadísticamente se ha visto que el químico orgánico puede deducir correctamente la marcha de la dispersión rotatoria en la mayoría de los casos. Muchos triterpenos bicíclicos y especialmente cetonas esteroidales pueden ser analizadas de esta manera, y la correspondencia observada entre el signo predicho y el encontrado dan lugar a que se vea la utilidad de esta regla en esterequímica.

Después de pequeñas aplicaciones concretas de la regla de los octantes, los sustituyentes deben apuntarse en cuatro de los ocho octantes considerados. En ciertas sustancias, ej. esteroides que tengan un grupo cetona en posición I u II, se complica la situación

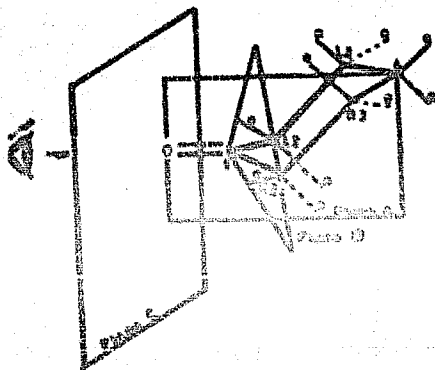


Fig. 8

para los sustituyentes colocados en uno o más de los octantes cercanos, como p. ej. a la izquierda del plano C.

La regla de estado de los octantes dice que átomos colocados en un octante cercano dan una contribución rotacional que es opuesta en signo a la del átomo sustituyente puesto en el correspondiente octante lejano. De este manera sustituyentes en los octantes inferior derecho y superior izquierdo dan una contribución negativa, mientras que una positiva es atribuida a los sustituyentes de los octantes inferior izquierdo o superior derecho.

La asignación cuantitativa de valores a estas contribuciones es difícil, una cosa que supera la reducción del efecto de Cotton es el aumento de la distancia del sustituyente cercano.

La adición de varias contribuciones en moléculas poliacetilenadas, no es seguro, especialmente cuando es difícil asegurar el efecto cuantitativo que dan los sustituyentes colocados en anillos distantes. La presencia de algunos sustituyentes remotos en uno de los octantes puede reflejarse en la amplitud del efecto de Cotton.

PARTE EXPERIMENTAL

Las constantes de los productos sintetizados fueron determinadas en el Departamento Analítico de las Laboratorios Syntex; los infra-rojos se determinaron en pastilla de bromuro de potasio anhidro en el Perkin-Elmer modelo 21; los ultravioletas en el espectrofotómetro Beckman D. U. con etanol como disolvente, y las rotaciones en el espectropolarímetro fotoeléctrico de Rudolph con cloroformo; todas estas determinaciones se hicieron a la temperatura de 20° C.

La alúmina que se usó en las cromatografías se lavó con Acetato de etilo, Metanol y Hexano para que fuera neutra.

Preparación del 3 β acetoxi-16 α hidroxí-5, 17pregnadieno - (II). 10 g. de 3 β acetoxi-16 α , 17 α epoxi-5pregnan-20ona (I) se disolvieron en 500 ml. de etanol, se añadieron 6.25 ml. de hidrato de hidrato de hidrazina y 3 ml. de ácido acético glacial, se agitó a temperatura ambiente durante 72 hrs. Se hicieron extracciones con cloroformo, se lavó a pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad, se obtuvo un aceite cuyo peso fue de 13.6 g. La cromatografía se hizo sobre 500 g. de alúmina lavada obteniéndose así el 3 β acetoxi-16 α hidroxí-5, 17pregnadieno (II) que eluye con Hexcel 100%.

Rendimiento: 63 %.

Sistema de
cristalización: Acetona.

Punto de fusión
capilar: 185-187°

Infra-rojo: 3400, 1725, 1270 cm^{-1} máximos característicos de oxhidrilo y acetato.

$[\alpha]_D = -66.74$

Preparación del 3 β -acetoxi-5, 17pregnadien-16ona (III).- 0.7 g. de II se disolvieron en 117 ml. de dioxano anhidro, formándose así una solución "A" a la que se añadió otra solución "B" formada por 1.05 g. de 2, 3 dicloro- 5,6 diciano- 1, 4 benzoquinona en 117 ml. de dioxano anhidro, una vez mezcladas se refluxaron durante tres horas, se evaporó a sequedad y se cromatografió sobre 35 g. de sílice lavada para obtener de una manera pura el 3 β -acetoxi-5, 17 pregnadien-16ona (III) cuya solución fue con Hexano 100%. Hubo una recuperación de II que eluyó con Benzol, correspondiente al 32.85 %

Recuperación: 37.85%

Sistema de cristalización: Acetona-Hexano.

Punto de fusión capilar: 130-131 $^{\circ}$.

Infra-rojo: 1725, 1650, 1240 cm^{-1} máximos característicos de cetona α, β conjugada y de acetato.

$[\alpha]_D = -232$

Ultravioleta: $\lambda_{\text{máx}} = 242 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 3.97$

Preparación del 3 β -acetoxi-16 α -acetoxi-5pregnen-20ona (V). - 3 g. de 3 β -acetoxi- $\Delta^{5,16}$ pregnadien-20ona (IV) se disolvieron en 400 ml. de Metanol anhidro, se le pasó durante media hora una corriente de Cloruro de hidrógeno, enfriando con hielo durante este tiempo, se dejó a temperatura ambiente durante 4 días, se extrajo con cloroforme, se lavó a pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se evaporó a sequedad, quedando un aceite cuyo peso fué de 3.31 g. pero hubo una hidrólisis parcial en 3, lo que se ve por el infra-rojo del crudo que presenta banda de alcohol, por lo que se reacetiló⁽²⁷⁾ disolviendo el esteroide en 50 ml. de piridina y añadiendo luego 50 ml. de anhídrido acético, se calentó al baño de vapor durante una hora, se dejó enfriar, se vertió sobre agua fría-

con hielo, se extrajo con cloroformo, se lavó con solución de ácido clorhídrico al 10% para eliminar la piridina, y enseguida con agua hasta pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó a sequedad, el peso del aceite fue de 3.76 g., este aceite se cromatógrafió sobre 200 g. de alúmina lavada para obtener puro el 3-acetoxi-16-oxo-5-pregnen-20ona (V) que eluyó con Hexano-Benzol (1:1).

Rendimiento: 55%

Sistema de cristalización: Acetona-Metanol.

Punto de fusión capilar: 153-155°

Infra-rojo: 1725, 1740, 1090 cm^{-1} máximas correspondientes a cetona, acetato y grupo acetoxi.

$$[\alpha]_D^{20} = -20$$

Preparación del metilo-3-acetoxi-11-hidroxi-9-oxo-1,3,5(10)trieno-17ona (VII).- Metilación.- Se disolvieron 0.35 g. de potasa en 20 ml. de metanol, añadiéndose 1.005 g. de metilo-3, 11-dihidroxi-9-oxo-1,3,5(10)trieno-17ona (VI), una vez disuelto perfectamente se le agregaron 0.3 ml. de yoduro de metilo, reflujiéndose durante 6 horas. La reacción se efectuó en atmósfera de nitrógeno.

Pasado el tiempo indicado, se añadieron 5 ml. de agua y ácido acético glacial en cantidad suficiente para neutralizar el exceso de potasa, se hicieron extracciones con acetato de etilo, lavándose hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad, obteniéndose un aceite cuyo peso fue de 0.98 g. que se cromatógrafió sobre 50 g. de alúmina lavada eluyendo con Benzol-Cloroformo (1:3) el metilo-3-acetoxi-11-hidroxi-9-oxo-1,3,5(10)trieno-17ona (VIII).

Rendimiento: 22%

Sistema de cristalización: Acetona-Hexano.

Punto de fusión capilar : 138-140°
Infra-rojo: 3400, 1740 cm^{-1} correspondientes a anhídrido y cetona.

$[\alpha]_D^{25} = +46.$

Ultravioleta: $\lambda_{\text{máx}} = 283 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 3.16$

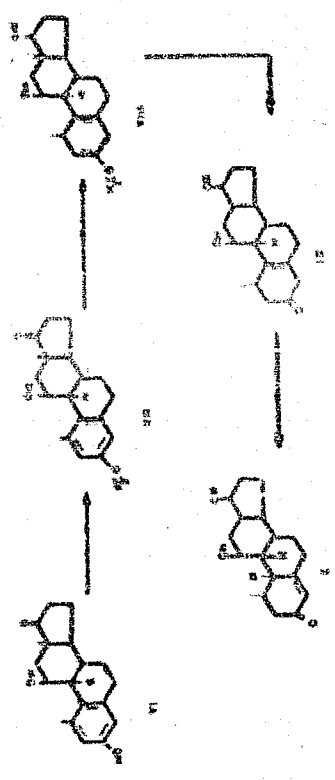
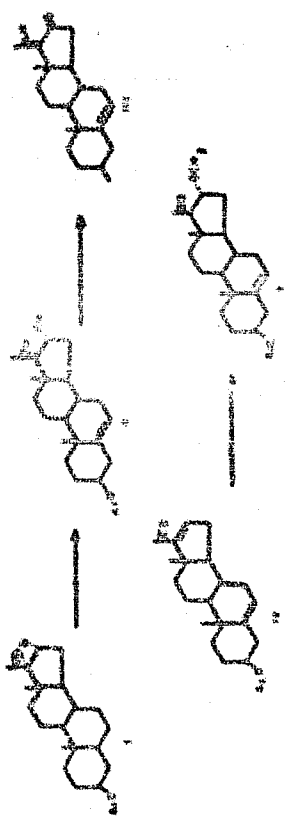
Preparación del 1 α metil-11 β , 17 β dihidroxi-19nor-3ceto - (9 β -10 α H)-androstan-4eno (X).- Reacción de Birch.- En 500 ml. de acetofeno líquido se agregó 1 g. de litio, y una vez que la solución tomó el color azul, se añadieron 0.25 g. de VII disueltos en 20 ml. de Tetrahidro Pirano (T.H.P.) anhídrido agitando durante una hora; pasado este tiempo se lo añadió acetona hasta desaparición del color azul, dejándose evaporar el acetofeno a temperatura ambiente, se neutralizó el exceso de acetofeno con solución de ácido clorhídrico al 10%, extrayéndose con Acetato de etilo, se lavó hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio anhídrido y se evaporó a sequedad obteniéndose un aceite cuyo peso fue de 0.3 g. que presentaba un máximo en el ultravioleta a 252 $\text{m}\mu$. Basta con esta determinación para saber que la reacción se efectuó, pues dicho máximo corresponde al producto deseado.

Hidrólisis ácida

Se hizo disolviéndose 0.3 g. del esteroide en 20 ml. de metanol y añadiéndose 5 ml. de solución de ácido clorhídrico al 20%, se refluxó durante una hora, se enfrió y agregó solución de carbonato de sodio al 10% hasta pH neutro, extrayéndose con Acetato de etilo, se lavó hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio anhídrido y se evaporó a sequedad, obteniéndose un aceite cuyo peso fue de 0.28 g.; el ultravioleta del crudo fue de 238 $\text{m}\mu$, lo cual indica que la reacción se efectuó, pues el máximo es correspondiente al de una cetona conjugada.

Este aceite se cromatografió sobre 10 g. de alúmina lavada y en las fracciones eluidas con Bencol-Cloroformo (1:1) se obtuvo un producto cristalino que corresponde al 1 α metil-11 β , 17 β dihidroxi-19nor-3ceto(9 β -10 α H)-androstan-4eno (X).

RELATIONSHIP BETWEEN



Rendimiento: 20%.

Sistema de cristalización: Acetona-Hexano.

Punto de fusión capilar: 200-201°.

Infra-rojo: 3400, 1660, 1600 cm^{-1} correspondientes a anhídrido y cetona α, β conjugada.

$$[\alpha]_D = +75$$

Ultravioleta: $\lambda_{\text{máx}} = 244\text{-}6 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 4.11$
 $\lambda_{\text{máx}} = 193\text{-}4 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 2.15$

Todos estos experimentos fueron repeticiones de anteriores -- síntesis (18, 27 y 28), por lo que no se mandaron muestras analíticas, y sólo fueron comparados por sus constantes que coincidieron con los productos puros que sirvieron para microanálisis.

De todo de la parte experimental, se puede incluir el manejo -- de aparatos como el espectrofotómetro Beckman P. U. y el espectropolarímetro fotoeléctrico de Sadtler, utilizados para la determinación de las curvas de ultravioleta y dispersión rotatoria.

Curvas de Ultravioleta

La preparación de la muestra se efectúa pesando con mucha -- exactitud la cantidad apropiada de sustancia, casi siempre entre 1 y 2 mg., se diluye a 10 ml., y de aquí se hace una dilución de 1 en 10, habiendo necesidad algunas veces de hacer una tercera dilución de 1 en 10 de la segunda. El disolvente usado es etanol.

Las lecturas en el aparato se efectuaron cada 2 $\text{m}\mu$ en la región ultravioleta y cada 5 o 10 $\text{m}\mu$ en la región del espectro visible; estas lecturas corresponden a la densidad óptica.

Las lámparas usadas son para la región ultravioleta la de Hg -- drógeno, y para la región visible la de Tungsteno.

Los cálculos de ϵ (Coeficiente de extinción molecular) se --

efectuaron para cada longitud de onda en que se hizo lectura con el aparato y se hacen con la fórmula:

$$\epsilon = \frac{D.O. \times M \times 10^3}{c}$$

- M = Peso Molecular
D. O. = Densidad Optica
c = Concentración en g/ml.

Curvas de Diferenciación Rotatoria (6)

El factor más importante responsable de la interesante renovación en D. R. ha sido los progresos recientes del espectropolarímetro, que con los desarrollos electrónicos modernos incluye el advenimiento de tubos fotomultiplicadores.

La introducción del espectropolarímetro fotoeléctrico ha permitido aclarar muchos problemas de D.R., por medio de una simple operación, que antes requerían mucho tiempo y laboriosidad.

Peso y Dilución

El peso de la sustancia utilizada varía entre 0.1 y 2 mg. y se recomienda se haga con balanza eléctrica, y a menos que se haga con excesivo cuidado, los errores en la pesada y en la subsecuente dilución de la muestra (2 ml) pueden ser apreciables.

Temperatura

Las variaciones de temperatura entre 16 y 47 grados no afectan apreciablemente la P. R., por lo que el uso de control de temperatura no es necesario.

Concentración

Es bien sabido que cambios en la concentración de sustancias ópticamente activas afectan la rotación apreciablemente, esto es notable mucho en la longitud de onda de la línea del sodio, y puede ser muy grande en solución de D. R.

Selección de Disolventes

De lo visto que en un polarímetro monocromático, el efecto de diferentes disolventes se refleja en la rotación, esto es más notable en longitudes de D. R. donde la inversión del signo del efecto de Cotton es debido a alteraciones de polaridad del medio y más aún cuando la D. R. no hace más sensible a cambios de concentración y temperatura.

Una de las consideraciones para seleccionar disolventes es que disuelvan la mayoría de las sustancias orgánicas dentro de las concentraciones necesarias.

Los dos disolventes cuyos variaciones de polaridad son menores y que se han escogido son metanol y dioxano. Como el propósito de mediciones de D. R. a longitudes de onda cercanas una de otra es ir lo más allá posible en el espectro ultravioleta puro y para ello los disolventes deben ser purificados rigurosamente.

Metanol

Disolvente polar, usado para determinaciones de D. R. de α, β cetonas no saturadas.

Dioxano

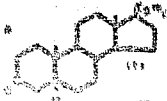
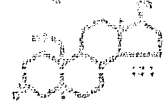
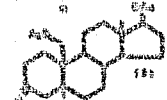
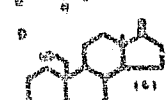

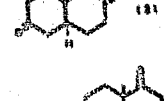
Usado en medición de α, β cetonas no saturadas para revelar la estructura fina del efecto de Cotton múltiple. Para cetonas saturadas se usa también satisfactoriamente, aunque es preferible usar el metanol para notar mejor los extremos.

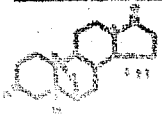
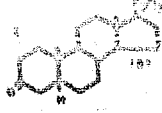
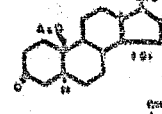
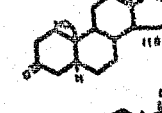
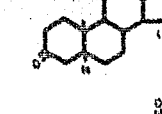
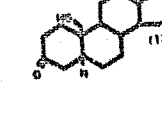

Otro disolvente usado es el éter dimetilico del dietileno-glicol, que es mejor solvente que el cianuro, pero no se usa cuando hay que recuperar la muestra.

Una vez preparada la muestra, ajustado el aparato y usando la lámpara de kendo, se efectúan las lecturas a las diferentes longitudes de onda, quedando a criterio del manipulador el espacio en que se realizan las lecturas.

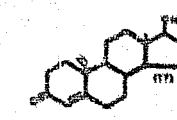
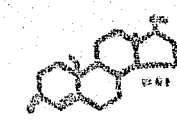
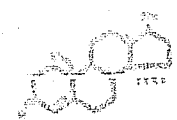
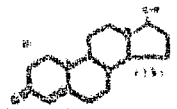
Estas lecturas corresponden al ángulo de desviación α , por lo que hay que hacer el ítem que en las curvas de ultravioleta son cálculos para cada lectura para encontrar el valor del poder rotatorio específico.

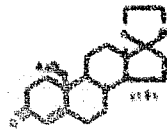
TABLE I

Ultravioleta	Dispersión Rotatoria		Dicroísmo Circular				Ref.		
	λ_{max}	$\log \epsilon$	λ	$[\theta]$	α	λ		$\Delta \epsilon$	$[\theta]$
 170	270	1.76	Max = 307	+5690	+ 83	292	+1.28	+4210	19
			Min = 307	-2150					
 171			Max = 311.5	+5110	+ 92	293	+0.505	+1697	
			Min = 312.9	-2132					
 181	282	1.289	Max = 370	-160	+ 28	293	+0.644	+2125	
			Min = 317.9	+862					
 182	288-292	1.8035	Max = 315	+6574	+ 116		+3.202		
			Min = 277.5	-5016	-17 m=0 303		-17 m=0	+ 10566	
 183	288-292	1.844	Max = 315	+6869	+ 131		+3.31		
			Min = 271	-6224	-17 m=0 302		-17 m=0	+ 10929	
 184	288-290	1.808	Min = 312.5	+11520					
			Max = 305	+9187	+ 23				

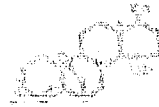
Chemical Structure	Ultravioleta		Diaperita		Solitaria		Diferença Circular		Ref
	λ_{Max}	$\log \epsilon$	λ	$[\phi]$	λ	$\Delta \epsilon$	$[\theta]$		
			Max = 312.5	+ 8040					
			Max = 291	+ 2606	- 27	291	-0.441	- 1459	19 20
			Max = 315- 3175	- 689	- 25	294 302	-0.588 -0.551	- 1940 - 1818	
					- 25	292	-0.547	- 1603	
	280	1.89	Max = 312.5	+8043	-126				
			Min = 275	-4577	$\alpha = -22$				
			Max = 316	+6658	+114				
			Min = 272.5	-4770	$\alpha = -34$				

λ Abs	ϵ	λ	$\Delta\epsilon$	(e)
230-252	4.243	Max = 330-5	= 178	
		Min = 317.5	= 72	
		Max = 275	= 16751	
240	4.238	Min = 365	= 1393	
302-310	1.954	Max = 350	= 1676	
		Min = 335-340	= 170.6	
		Max = 390-410	= 260	
240	2.101	Min = 365-370	= 204	
306-310	1.945	Max = 300	= 196	
		Min = 335	= 342	
242-254	4.165	Max = 330	= 897	
		Max = 300-302.5	= 2750	
		Max = 350-400	= 391	
		Min = 365	= 15	
238-240	4.1155	Max = 360	= 125	
		Min = 350	= 122	
		Max = 302.5	= 7692	
		Max = 380-400	= 429	
242-244	4.105	Min = 350	= 429	
		Max = 297.5-300	= 4934	

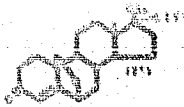




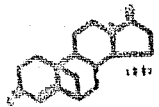
Ultravioleta		Dispersión Rotatoria		Dicroísmo Circular			Ref
λ_{max}	$\log \epsilon$	λ	$[\alpha]_D^{25}$	λ	$\Delta \epsilon$	$[\theta]$	
260	4.71	Max = 375-400	+ 016				
		Min = 345	+ 089				
		Max = 360	+ 977				
310-320	1.82	Min = 350-5	+ 314				



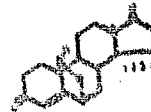
		Min = 357.5	-4117				
		Max = 350-5	-3518				
		Min = 341.5	-6118				
310-320	1.820	Max = 315	+ 911				



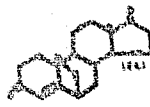
		Min = 305-2.5	-4810				
		Max = 360	-4819				
		Min = 352.5	-5174				
314-320	1.7809	Max = 317.5	+ 589				



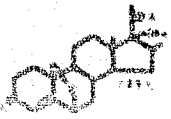
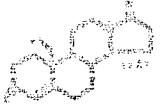
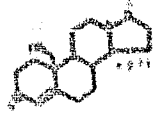
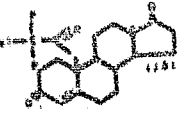
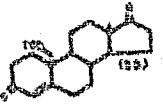
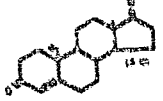
		Min = 355	-3294				
		Max = 350	-2922				
		Min = 342.5	-3135				
298-300	2.1475	Max = 317.5	+ 2889				

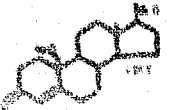


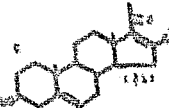
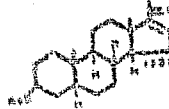
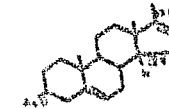


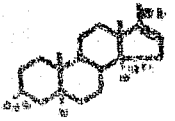
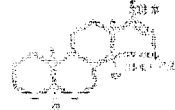
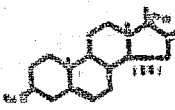
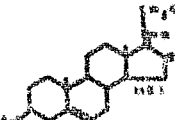
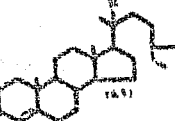
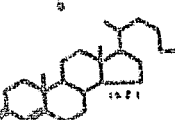
		Min = 375	-3482				
		Max = 365	-2861				
		Min = 360	-3266				
		Max = 317.5-320	+ 7297				

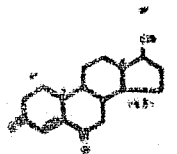


236-8	6.134	Min = 370	-2497				
		Max = 360	-1601				
		Min = 355	-1892				
296-302	1.980	Max = 317.5	+ 7500				

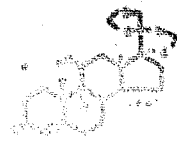
Microfideosa		Dioparidin Bacterio		Microfideosa Clonal			Ref
λ_{max}	log ϵ	λ	$[\phi]$	α	λ	Δ	$[\phi]$
			Max = 370 Min = 360 Max = 315				- 1676 - 3148 - 3638
230-250	2.0455						
			Max = 370				+ 9311
292-300	2.0551						
			Max = 350				+ 1526
242	3.998		Min = 365-370				+ 1659
			Max = 317.5				+ 11451
			Max = 375				+ 12911
238-8	4.192						
300	1.959						
			Max = 317.5				+ 11544
225	6.386						
292-302	2.049						
			Max = 375-380				+ 1757
238	4.198		Min = 370				+ 1684
296-300	2.024		Max = 315-7.5				+ 12668

Ultravioleta		Dioparado Rotatoria		Dicrofano Circular			Ref.
λ Max	Log ϵ	λ	$[\phi]$	α	λ	$\Delta \epsilon$	$[\theta]$
	240	4.2115	Max = 175 Min = 170 Max = 197.5	+ 2361 + 2386 + 13517			
	230	4.21	Max = 175-185 Min = 170 Max = 197.5	+ 1995 + 1892 + 14235			
	290-300	4.120	Max = 174 Min = 147.5 Max = 162.5 Min = 135 Max = 120-2.5	+ 2719 + 1922 + 2159 + 1150 + 1439			
			Max = 185 Min = 292.5	+ 2743 - 10516			
			Max = 160 Min = 107.5	+ 3502 - 2517			(22)
			Max = 162.5 Min = 298	+ 2352 + 7013			(22)

Ultravioleta		Dispersión Rotatoria		Dicroísmo Circular			Esp.
λ_{Max}	$\log \epsilon$	λ	$[\phi]$	a	λ	$\Delta \epsilon$	$[\theta]$
		Max = 187.9	+ 3962				(22)
		Min = 304	+ 3761				
		Min = 450-	-2911				(23)
		475					
		Max = 372.5	+ 602				
	242	1.97	Min = 360	- 3440			
			Max = 350-370	+ 210			
	164	4.06	Min = 319.5-320	-1973			
			Max = 312.5	-1658			
			Min = 307.5-	-1981			
			310				
	252	4.10	Min = 402.5	-2913			(21)
	320	2.12	Max = 308	+5721			
			Min = 402.5	-2364			(22)
			Max = 307.5	+6219			



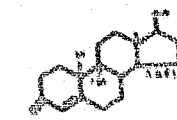
λ_{Max}	$\log \epsilon$	λ	$[\theta]$	$\Delta \epsilon$	$[\theta]$
Min = 402		- 2094			
Max = 303.5		+ 1010			(22)



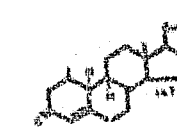
Min = 375		- 1993			
Max = 349		- 1009			
Min = 357.1		- 2008			
Max = 307.1		+ 1156			
Min = 340		- 1811			
Max = 330		- 1010			
Min = 329.2		- 1152			



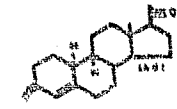
Max = 347.2		+ 201	389	+0.23	-759
Min = 370		- 960	393	-0.12	+120.
			319	-0.29	-217
			324	-0.07	-23



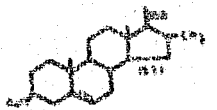
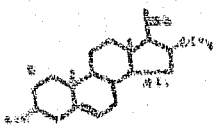
Min = 390-400		-116			
Max = 360-3.3		+201			
Min = 355		+118			
Max = 350		+940			



Max = 365		+2271	346	+49.28	+ 16.5
				10^{-4}	
Min = 277.5		-2112	333	+22.46x	+ 17.3
			324	+81.55x	
				10^{-4}	+ 22.6



Max = 350		+2970			
Min = 340		+1048			
Max = 335		+2125			
Min = 325-330		-1815			
Max = 3175-320		+2835			



Ultraviolet	Diagrams	Reference	Reference	Reference	Reference
Wave	nm	λ	(μ)	λ	(μ)
		Max = 345	- 1711	345	+0.11
				346	+0.11
				344	+0.21
		Min = 375	- 1800	371	+0.71
				370	+0.91
		Max = 315.3-7	+5415		
		Max = 315-325	+ 164		
					+ 4.36
		Min = 302.5	- 272		

DISCUSION

DISCUSION CORRESPONDIENTE A LAS REACCIONES EFECTUADAS

En la preparaci3n del compuesto III tal como se indic3 en la p3gina 20, la reacci3n se efectúa con la 1-acetoxi-5-propana-16 α , -17a epoxi-20ona, y corresponde a una modificaci3n de la reducci3n de Wolff Kishner⁽²³⁾ a cetonas α sustituidas⁽²⁴⁾, tiene lugar dicha reacci3n a temperatura ambiente, con desprendimiento de nitr3geno, representando así un procedimiento r3pido y sencillo para la formaci3n de un alcohol alílico sustituido; se realiza en soluci3n de alcohol etílico que contenga dos o tres equivalentes de hidrato de hidrazina y 0.2 equivalentes de ácido ac3tico glacial.

Los rendimientos obtenidos son muy satisfactorios, y est3n de acuerdo con los reportados, con la obtenci3n de alcoholes alílicos sustituidos isom3ricos de acuerdo con la probabilidad te3rica de isomería Cis-Trans a trav3s del sistema no saturado en 17(20) respectivo.

En el espectro infra-rojo aparecen las bandas correspondientes a los principales grupos funcionales, y el anilise elemental está de acuerdo con la teoría.

Un estudio del uso de las quinonas, por su alto potencial de 3xido-reducci3n efectuado por E.A. Froude, A. G. Brooks y R.P. Linstead⁽²⁵⁾, les llev3 a encontrar que la m3s efectiva para este tipo de reacciones es la 2, 3 dicloro-5,6 diciano-1,4 benzoquinona (D. D. Q.).

Se aplica este reactivo para oxidaciones selectivas de alcoholes alílicos sustituidos a cetonas α , β no saturadas⁽²⁶⁾, lográndse

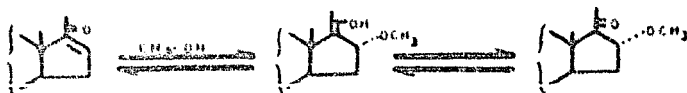
es un excelente reactivo. La reacción se hace en condiciones drásticas con adición de exceso de E. D. G. disuelto de dioxano anhidro, a una solución de esteroide en este mismo disolvente. Hay precipitación de hidroquinona.

Al estudiar el mecanismo de reacción se sugirió que el hidrógeno es transferido en dos etapas, una lenta de un ión hidruro desde la unión C-H de una resonancia inestable a un ión oxonio de un protón desde la unión OH.

Las condiciones con las que se realizó dicha reacción fueron drásticas, obteniéndose dos isómeros, coincidiendo el análisis elemental con el calculado. Presentan una absorción en el ultravioleta en la longitud de onda correspondiente a las cetonas conjugadas. En el infra-rojo aparece banda de carbonilo y de doble ligadura conjugada.

La configuración ocupada por la cadena lateral⁽²⁷⁾ y el grupo acetilo en el producto V, es de fundamental importancia para investigaciones posteriores. La consideración del mecanismo de reacción, — permite la designación de la configuración con seguridad. Es muy probable que la adición 1,4 de la cetona no saturada lleve a la formación del enol (I) en la primera parte de la reacción. El acetilo seguramente tiene adición α en C-16 por el ataque desde la parte posterior de la molécula igual que una reacción de adición a C-11, C-12 y C-17 en la que el grupo que entra tiene adición α . Con el grupo acetilo en posición α , dos factores forzan a la cadena lateral a la configuración normal o β . Uno es: la orientación β de la cadena es favorecida sobre la α en la relación de 3 a 1 cuando los 20 esteroideos son equilibrados con ácido a base; y el otro es que una relación Trans de los sustituyentes en C-16 y C-17 pueden favorecer estéricamente a la cadena y así resultan compuestos más estables termodinámicamente.

La combinación de estos factores dirigen a la exclusión de configuraciones alternativas.



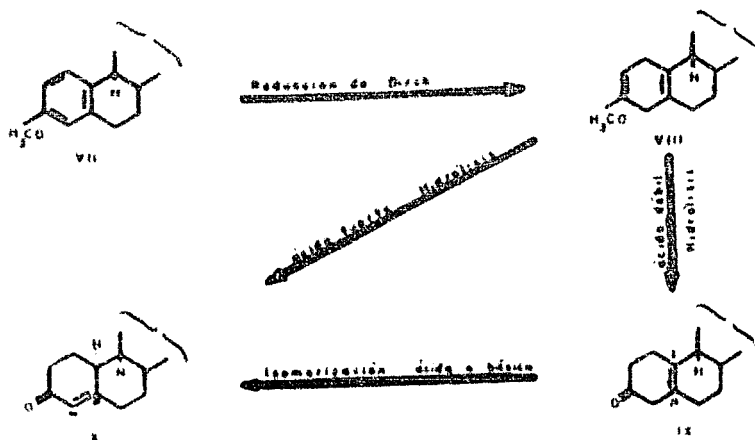
Cuando se preparó el compuesto X o sea el 10-metil-11 β , 17 β dihidroxi-19nor-10-ceto(9 α -10 α H)androstano-4-eno, se obtuvo a partir del (metilo-) β , 11 β dihidroxi-9 α estro-1,3,5(10)trieno-17ona -- por medio de una reacción de metilación con yoduro de metilo, seguida de una reacción de Birch y de una hidrólisis ácida.

La metilación se hizo primero con sulfato de metilo y carbonato de potasio anhidro, pero al no haberse efectuado, se recurrió al yoduro de metilo, aunque también se obtengan rendimientos muy bajos; la comprobación de la formación del producto deseado se hizo mediante los espectros infra-rojo y ultravioleta, este último en medio neutro y ácido; para ver si permanecía constante, ya que de estar el anhídrido se presenta con la edad la formación de una sal, que ya no da igual ultravioleta que el fenol.

La importancia de la reacción de Birch⁽²⁹⁾ es que proporciona una ruta relativamente simple para la obtención de los 19 nor análogos de hormonas esteroidales desde los precursores fenólicos que se aprovechan fácilmente.

Estos compuestos son importantes ya que el metilo angular en C-10 no es esencial para la actividad biológica y muchas veces aunaba cuando no existía dicho metilo.

La secuencia de la reacción general puede ser representada como sigue:



El éter fenólico (VII) se reduce por medio del reactivo: Mg tal, zincaco líquido, alcohol, el derivado dihidro (VIII). Este producto por ser un éter enol puede ser hidrolizado fácilmente, ya sea con un ácido fuerte al producto conjugado el α - β cetona no saturada (I), o por medio de un ácido débil al producto no conjugado el β - γ cetona no saturada (II), el cual más tarde puede convertirse también en (I) por isomerización en presencia de un ácido o una base fuerte.

Esta reacción se efectúa de igual manera para los productos - 9 α H dando lugar a 10 β H, y para los retro o sea los 9 β H quedando en posición α el 10H.

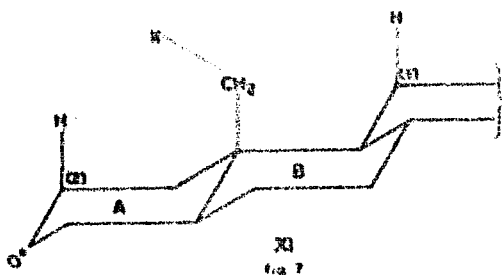
La reacción en este caso se efectuó con las modificaciones de Wilde y Nelson⁽²⁹⁾, que son el empleo de litio en lugar del sodio o potasio, y el añadir alcohol al fin de la reacción.

En el espectro infra-rojo aparecen las bandas de los grupos funcionales correspondientes al producto en cuestión, así como en el de ultravioleta hay absorción en la longitud de onda que corresponde a cetonas conjugadas.

**DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS
EN DISPERSION ROTATORIA Y DICROISMO -
CIRCULAR EN LOS PRODUCTOS DE LA TABLA I**

a.- El valor normal del efecto de Cotton en las 3 cetonas en la Colestancia (1) es en Dispersión Rotatoria de + 63 para la amplitud molecular α , y en Dicroísmo Circular de + 1.28 para la Densidad óptica dicroica $\Delta\epsilon$ e de + 4210 para la Elíptica Molecular $[\theta]$. Como en los esteroideos sustituidos en posición 19, el efecto de Cotton es más bajo, como por ej. en (2) y (3); esto es algo completamente anormal, ya que:

a) Lógicamente (2) y (3) deben dar un efecto de Cotton más negativo que (1), porque la conformación de la cadena 19 CH_2X deberá ser la representada en la fórmula XI, en la cual el grupo "X" está entre el 2/ β H y el 11/ β H; en esta conformación, el grupo 19 CH_2X cae en un octante positivo.



b) Pero como el efecto de Cotton positivo de (2) no es más intenso, sino más débil que el correspondiente a (1), la conformación probable de la cadena 19 CH_2X es entre 2/ β H y 11/ β H, pero además es probable que el efecto de Cotton menos positivo de (2) y de (3) es debido a una deformación de la conformación del anillo A por "proyección" del grupo 19 CH_2X sobre el 2/ β H y 1/ β H.

Este anillo A va a tomar una conformación B más plana (medio barco) en lugar de la conformación normal (3 silla) con el fin de aumentar la distancia 2/ β H- 19 CH_2X .

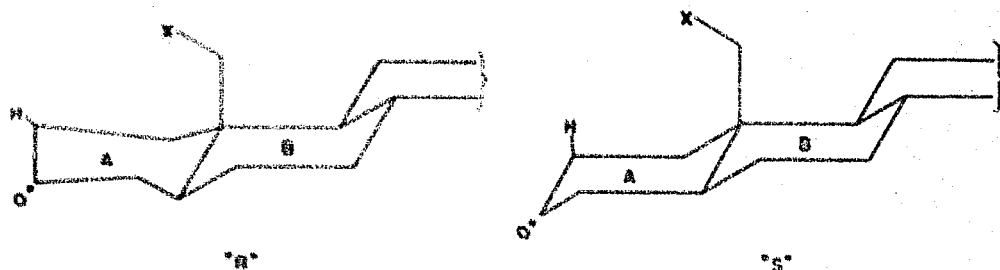


Fig. 8

B.- En este grupo, se observan hechos semejantes a los del grupo A, pero para que dicha observación del mismo efecto sea correcta, hay que mostrar el valor del efecto Cotton muy positivo que corresponde al grupo 17-cetona.

El valor de la amplitud molecular a para una 17 cetona es de $+148$, y el de la densidad óptica cíclica $\Delta f_c + 3.00$; y el hecho de encontrarse distantes una de la otra las dos cetonas, hace posible que sus valores puedan adicionarse o sustraerse sin que se provoque error.

C.- A este grupo corresponden las 3 cetonas, $5/\beta$ H, y observando los valores de la amplitud molecular en el Coprostan 3-ona (8), y en los esteroides sustituidos en posición 19, así como sustrayendo el valor de la amplitud molecular del efecto de Cotton derivado de la 17 cetona en (11) y (12) se ve que no hay variación en el efecto de Cotton, por lo que se deduce que la conformación del anillo A no cambia.

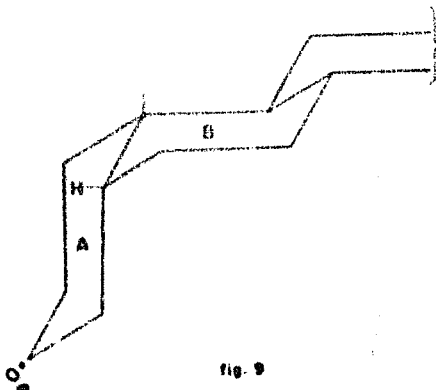
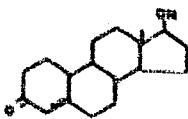


Fig. 9

D.- Grupo de Cetonas Conjugadas.



TESTOSTERONA



19 NORTESTOSTERONA

(13) a (19) Se puede ver que el efecto de Cotton múltiple — asociado al grupo cetona conjugada del anillo A — no disminuye a lo largo muy poco al presentarse sustituido en el C-19.

(20) y (21) El efecto de Cotton es muy negativo, y es debido a un cambio de la conformación de los anillos A y B por el punto de oxígeno entre C-6 y C-19.

También con los compuestos (22) a (25), en los cuales la Dipersión Rotatoria, muestra muy bien el efecto de Cotton negativo muy intenso, debido a que está asociado al del grupo Δ^4 -3 cetónico, — a partir del efecto de Cotton positivo debido al grupo 17 cetónico — en (22), (23) y (24) y al grupo 20 cetónico en (25).

Este hecho es distinto en las curvas de Dispersión Rotatoria de las cetonas conjugadas de (26) a (32) donde se puede ver una resolución distinta del efecto de Cotton de los dos cromóforos.

Para el compuesto (33) se tiene una estructura fina positiva, lo que indica, como su ultravioleta lo comprueba, una repartición esférica y probablemente electrónica distinta de todos los compuestos anteriores (26 a 32).

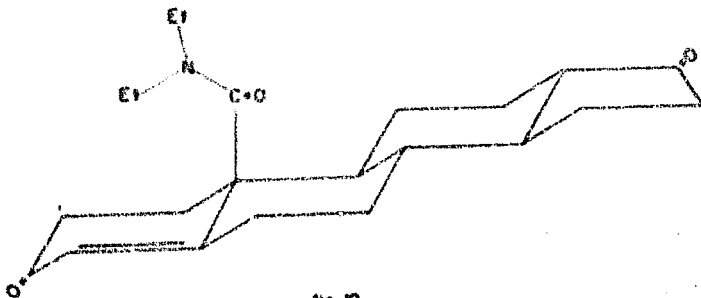
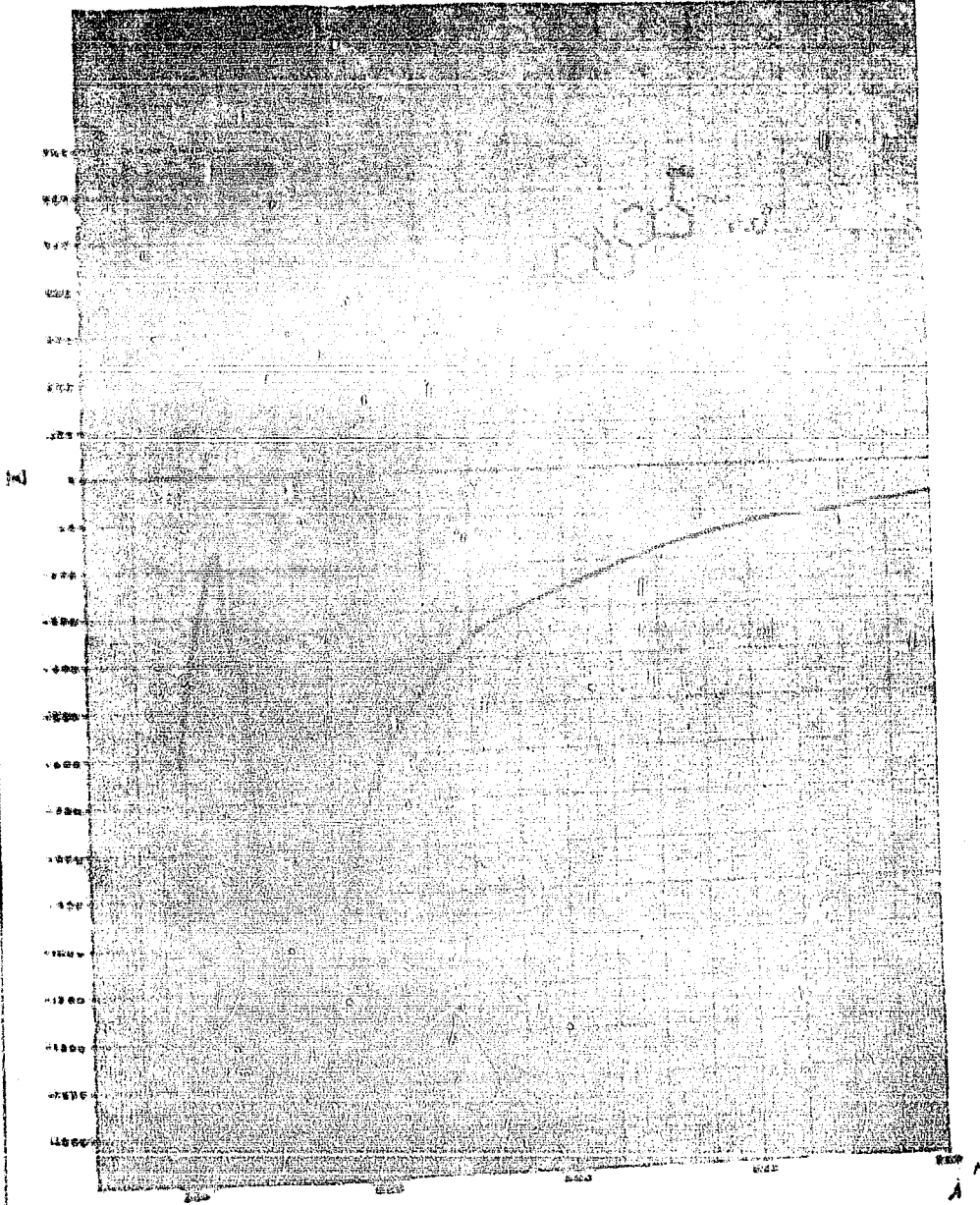
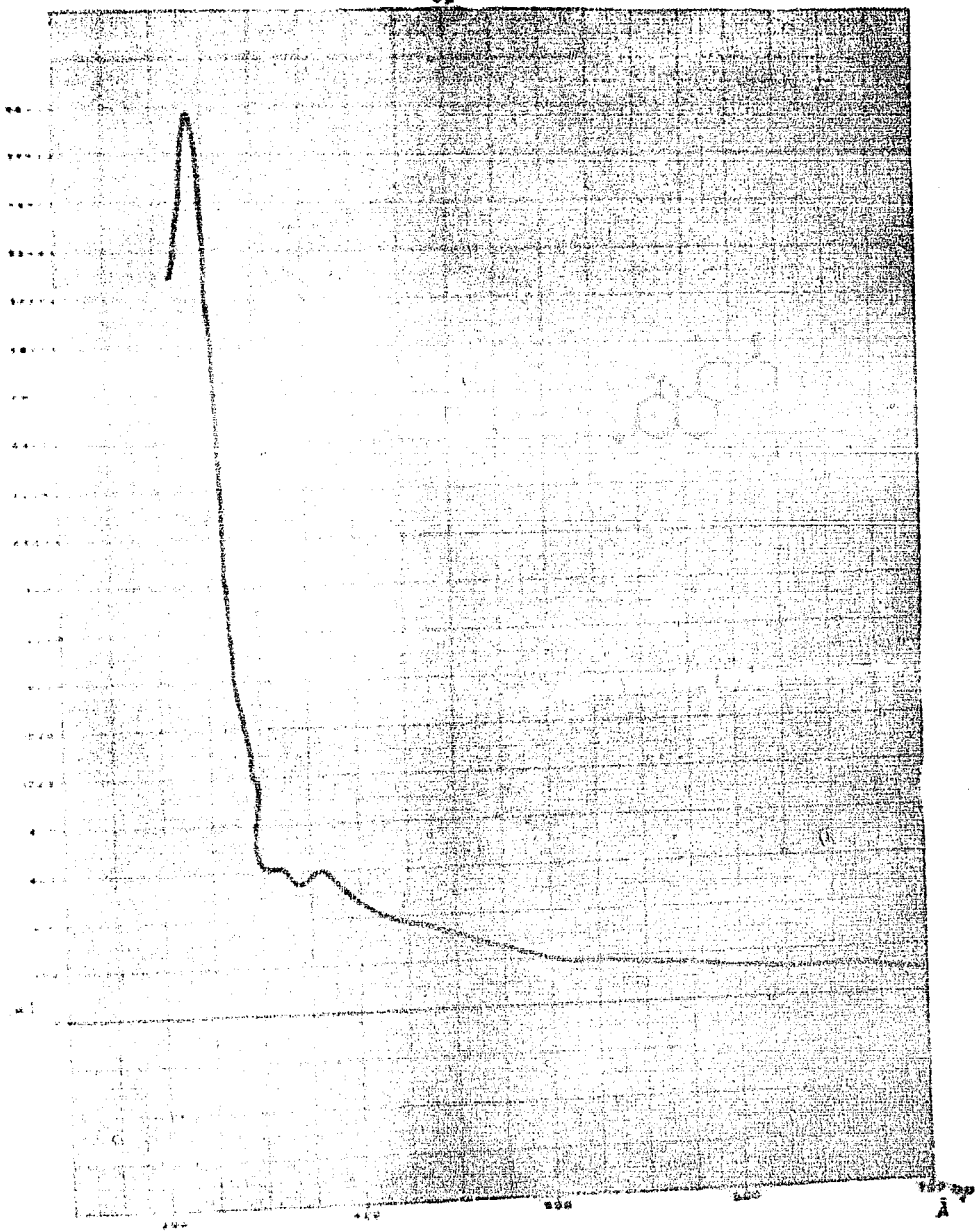
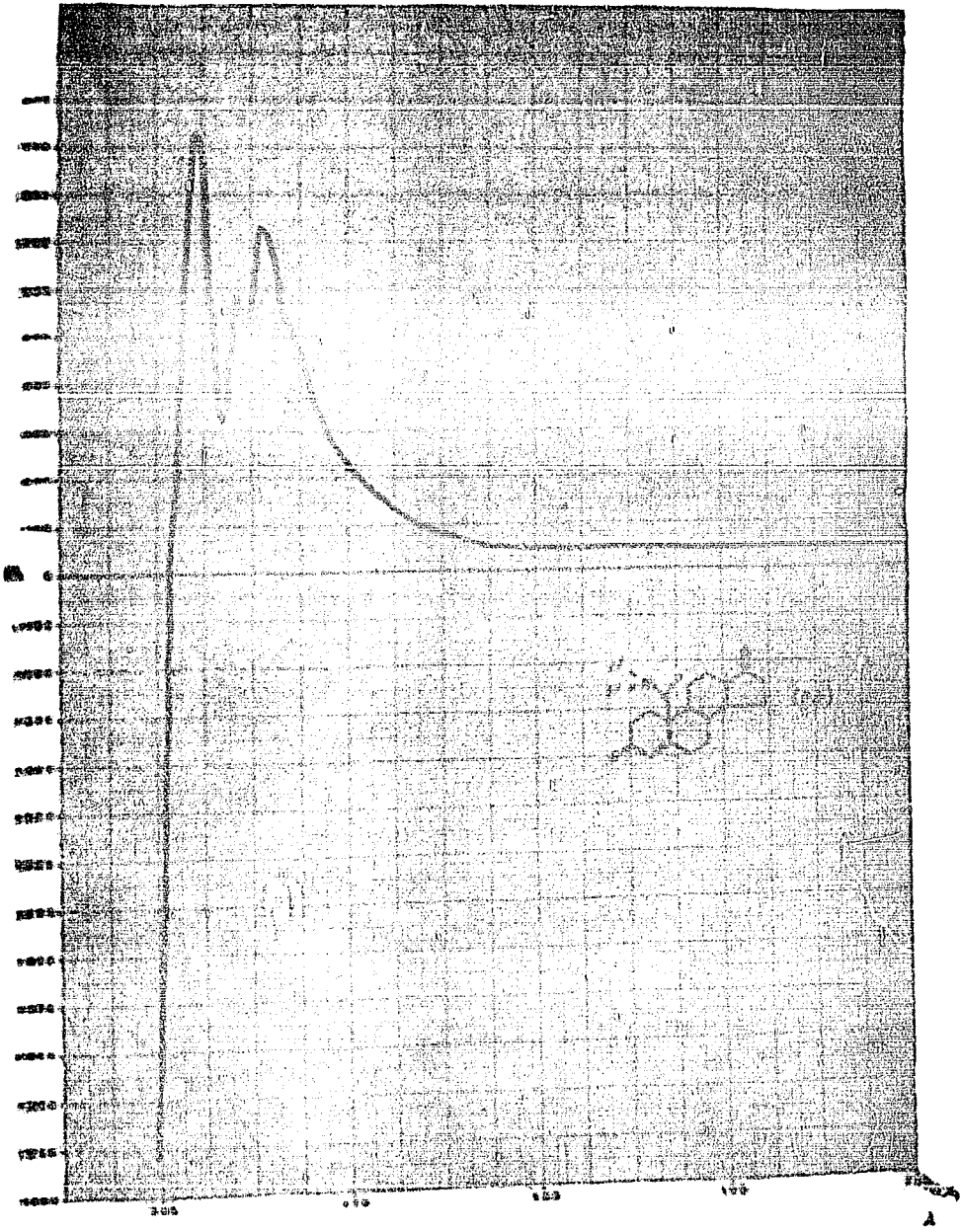


Fig. 13



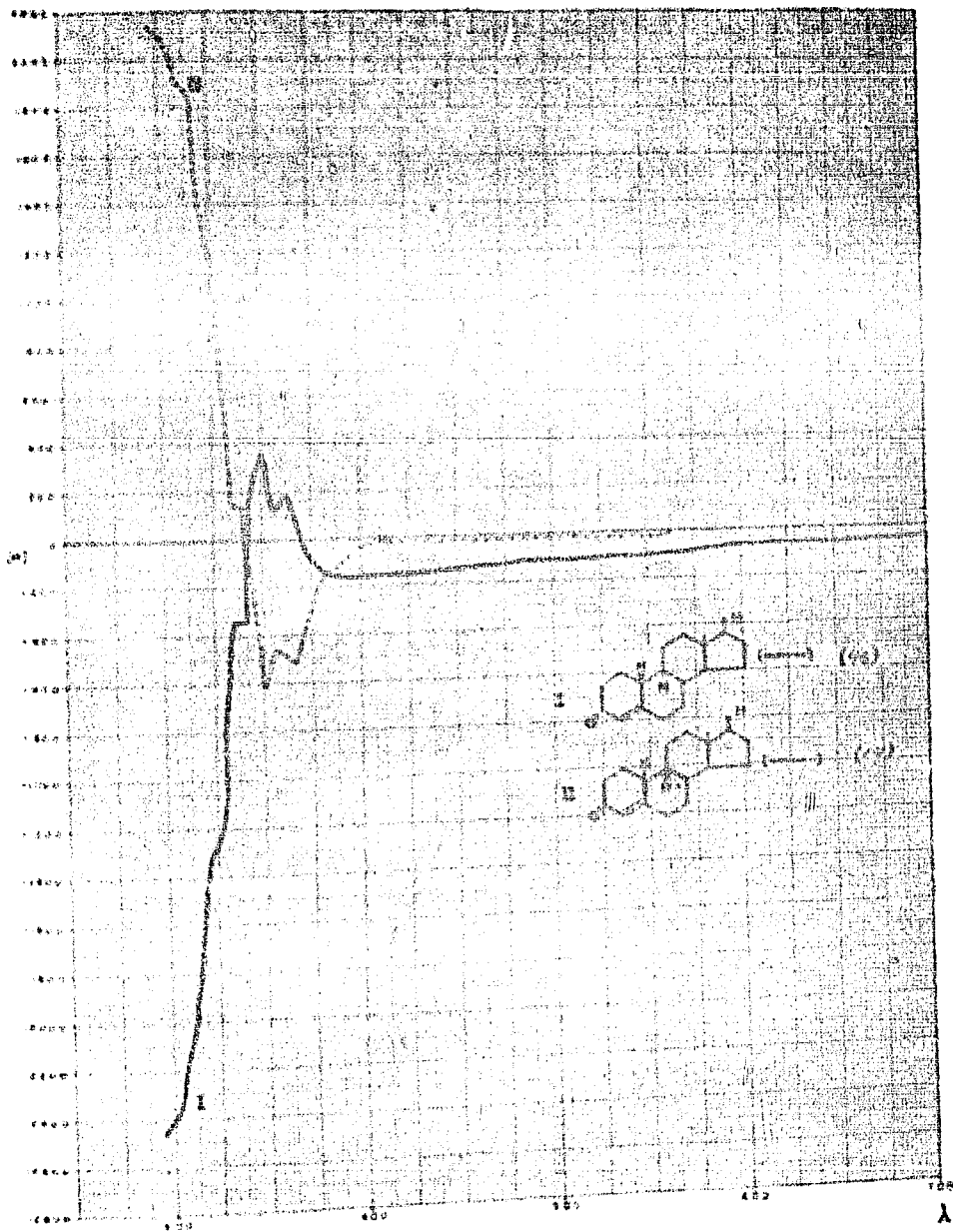




E.- Cetonas Conjugadas sin estructura fina (34) o (43).- Esto viene a demostrar que la estructura fina no es una característica segura del grupo cetónico conjugado; es más típica la longitud de onda del cromóforo; esta longitud de onda está comprendida entre 350 y 370 μ . Hay ocasiones en que esta cetona conjugada está activada por algún otro grupo carbonílico o por un grupo ciano que provoca que el máximo se corra a una longitud de onda mayor.

F.- A este grupo corresponden los compuestos retro o con los 9β H, 10α H.

La superposición de las curvas de Dispersión Rotatoria y Dicroísmo Circular entre los compuestos 9α H, 10β H, y los 9β H, 10α H hace notar que los efectos de Cotton son de signo contrario y semejan un objeto y su imagen en el espejo.



CONCLUSIONES

Las conclusiones siguientes, resultan de un examen minucioso de las curvas de Dispersión Rotatoria de numerosos esteroides.

1. Todos los esteroides que contienen una β cetona, $5\alpha\text{H}$ al ser sustituido uno de sus hidrógenos en posición 19 por un grupo "X", sufren una deformación de su anillo A pasando de la conformación de silla a una conformación probable de medio bote.

2. En los esteroides con β cetona, $5\beta\text{H}$ aún cuando se haga una sustitución de un hidrógeno por un grupo "X" en posición 19, el anillo A no sufre ninguna deformación.

3. Para las Δ^4 - β cetona, la sustitución en el C-19 hace que el efecto de Cotton no varíe o lo haga muy poco, pero en cambio si se presenta un puente de oxígeno entre C-6 y C-19, este efecto se vuelve muy negativo por el cambio de conformación de los anillos A y B debido a nuevo puente 6-19.

4. Para algunas cetonas conjugadas que no sean Δ^4 - β cetona, se ha visto que a veces la curva no presenta estructura fina.

5. En los compuestos Petro, las curvas son imágenes en un espejo de sus correspondientes esteroides $9\alpha\text{H}$, $10\beta\text{H}$.

Estas conclusiones confirman la importancia de los métodos modernos (como Dispersión Rotatoria y Dicroísmo Circular) de investigación de la configuración y de la conformación de moléculas complicadas. Se ha visto que estos métodos dan rápidamente informes que no se pudieran obtener antes, a menos de meses de investigación química.

BIBLIOGRAFIA

1. P. Crabbe, Dispersión Rotatoria Óptica y Dicroísmo Circular en Química Orgánica. Conferencia Sustentada en Monterrey (1963).
2. A. Fresnel, Ann. Chim. Phys., **28**, 147 (1825)
3. W. Kuhn, Stereochimie, Ed. Friedenberg, Deicke, Leipzig (1933).
4. F. M. Leary, Optical Rotatory Power, Longmans, Green & Co., Nueva York (1935).
5. P. A. Levane, A. Rothen y H. Gilman, Organic Chemistry John Wiley & Sons, Nueva York, Vol. II Cap. 21 (1938).
6. C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion Applications to Organic Chemistry, Ed. Mc. Graw Hill (1960) p. 18-31, 178-184.
7. C. Djerassi, Tetrahedron, **17**, 13 (1961).
8. L. Vellaz y H. Logrand, Angew Chem., **74**, 603 (1961)
9. E. L. Malus, Mém. Soc. D'Arcueil, **2**, 143 (1809).
10. W. Nicol.
11. a) D. F. Arago, Mém. Inat. Imp. France, **12**, 115 (1811).
b) G. B. Biot, Mém. Inat., **1**, (1812)
12. a) G. B. Biot, Bull. Soc. Phil. Paris, 190 (1815)
b) G. B. Biot, Bull. Soc. Phil. Paris, 125 (1816)
c) G. B. Biot, Mém. Acad. Sci., **2**, 31, 114 (1817)
13. L. Pasteur, Ann. Chim. Phys., **24**, 443 (1848).
14. A. Julg, Tetrahedron, **12**, 146 (1961)

15. G. B. Rice, Mém. Acad. Sci., **12**, 93 (1830)
16. Haidinger, Ann. Phys., **70**, 511 (1847)
17. a) A. Cotton, Compt. Rend. **120**, 989 y 1044 (1895)
b) A. Cotton, Ann. Chim. Phys., **9**, 167 (1896)
18. Preparación y Propiedades de nuevos Esteroides sustituidos en -
posicións 16 y 17, Amelia Tinoco Esquivel (1964).
19. C. Djerassi, H. Wolff y E. Munnenberg, J. Amer. Chem. Soc., --
84, 4952 (1962)
20. C. Djerassi y W. Gleason, J. Amer. Chem. Soc., **78**, 3761 (1956).
21. P. Crabbe, E. A. Anseltio y C. Djerassi, Bull. Soc. Chim. Belg.,
70, 168 (1957).
22. C. Djerassi, R. H. Riniker y D. Riniker, J. Amer. Chem. Soc., --
78, 6377 (1956).
23. H. Kisch y C. Tuogshus, Tetrahedron Letters, No. **19**, 666 (1961)
24. P. S. Worthen y D. H. Bohlen, G. Org. Chem., **26**, 3615 (1961).
25. E. A. Breide, A. G. Brock y R. P. Linstead, J. Chem. Soc., 3569
(1954).
26. D. Barr, V. Patrow y G. O. Weston, Tetrahedron Letters, No. **9**, -
14 (1960).
27. D. K. Fukushima y T. P. Gallagher, J. Amer. Chem. Soc., **73**, 196
(1953).
28. J. A. Edwards, P. Crabbe y A. Bowser, J. Amer. Chem. Soc., **85**-
3313 (1963).
29. C. Djerassi, Steroid Reactions an Outline for Organic Chemists,
Ed. Holden-Day, Inc., San Francisco (1963) p. 267.