Una Nueva Reacción de la Cadena Lateral de las Sapogeninas.

Ma. TERESA GALVAN RIVERA

MEXICO, D. F. 1960

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS

Una Nueva Reacción de la Cadena Lateral de las Sapogeninas.

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

Ma. TERESA GALVAN RIVERA

MEXICO, D. F. 1960

A mis queridos padres, con respeto y gratitud.

A mis hermanos.

A mis tíos y primos

Con sincero agradecimiento al Sr. Dr. John A. Zderic, quien acertadamente dirigió este trabajo.

A los Laboratorios Syntex, S. A. y al Sr. Dr. O. Mancera, por la gran oportunidad que me brindaron.

A mis maestros, compañeros y amigos.

I N D I C E :

	Página
INTRODUCCION:	1
DISCUSION:	5
PARTE EXPERIMENTAL:	13
CONCLUSIONES:	20
APENDICE:	21
BIBLIOGRAFIA:	27

INTRODUCCION.

El conocimiento actual que tenemos acerca de la degradación de la cadena lateral de las sapogeninas, es debido casi exclusivamente a los trabajos de Russel E. Marker[1a] y sus colaboradores del estado de Pensilvania, efectuados durante la última parte de la década 1930-40 y primeros años de la década siguiente. Fué precisamente en esa época cuando se comenzó a sentir la imperiosa necesidad de intensificar la investigación sobre las hormonas que controlan las funciones sexuales, así como también las adrenales que no habían sido descritas con suficiente amplitud.

A partir de 1940 se logró con mucho éxito la terminación de la mayor parte de esas investigaciones, al poder ser elaboradas casi todas las hormonas conocidas hasta entonces; pero no fué sino hasta 1949 cuando alcanzaron su mayor importancia estos trabajos, al aparecer la publicación clásica de Hench y sus colaboradores[2] de la fundación Clínica Mayo de Rochester Minnesota en la que describían las sorprendentes propiedades terapéuticas de la cortisona. Desde ese momento hasta la fecha, el estudio de las hormonas corticales ha llegado a tener un gran incremento en el campo de la investigación, al tratar de encontrar nuevos métodos con los que se puedan obtener mejores resultados en la síntesis de compuestos

con las acciones biológicas que se desean.

Para la preparación de estos productos se han seguido dos caminos: uno de ellos está basado en la utilización de los ácidos biliares[3] y fué desarrollado por el grupo Merck; aunque el proceso es muy largo el sistema se complementa con las otras rutas. El otro camino está basado en la degradación de diversas sapogeninas como la hecogenina, la tigogenina y también la diosgenina[4]. El método que utiliza la diosgenina es el más importante de todos pues representa la elaboración química de los productos deseados a partir de compuestos más simples y abundantes. Mientras que estas sapogeninas son convertidas a cortisona por varias rutas diferentes, todas tienen en común la misma reacción que comprende la degradación de la cadena lateral. Los trabajos de Marker[1b] tienen una importancia extraordinaria que supone también un amplio campo de investigación; por ello fué imposible que pudieran estar completamente realizados en la última parte de la década 1930-40, más aún si se considera la posibilidad de que sus reacciones llegaran a ser aplicadas no en pequeñas cantidades sino en proporciones del orden de la tonelada. Debido a esa importancia de la degradación elaborada por Marker,[1b] muchos laboratorios han estado tratando de encontrar los mejores métodos para efectuar esas transformaciones.

Las condiciones básicas de Marker[1b] para la degradación completa de la cadena lateral, comprenden el tratamiento de diosgenina con anhidrido acético a temperatura de 200° y tiempo variable de 5 á 20 horas seguido por oxidación e hidrólisis. Al efectuar esta reacción con anhidrido acético se obtiene el compuesto denominado pseudo-diosgenina. La reacción que se lleva a cabo bajo estas condiciones, cuando se hace en una escala industrial, resulta muy difícil al presentarse el problema relacionado con el manejo del anhidrido acético a temperatura elevada. Esto ha dado lugar a que se intentara el empleo de varios métodos, como por ejemplo, el uso del anhidrido octanoico,[5] para evitar la necesidad de usar un sistema cerrado; otros investigadores han estudiado la posibilidad de-

usar diversos catalizadores como clorhidrato de piridina,[6] cloruro de zinc, cloruro de aluminio, y otros más,[7] algunos de los cuales han llegado a tener éxito regular, pero hasta la fecha no se ha encontrado uno que pueda sustituír en forma completamente satisfactoria al camino original de Marker.

En relación con otro problema de investigación, el Dr. John A. Zderic[8] y sus colaboradores observaron que el cetol diacetato de hecogenina (3β, 12β-diacetoxi-5α, 22α-spirostan 11-ona) pudo ser transformado a su compuesto pseudo en el sorprendente tiempo de 50 minutos y con rendimiento regular. Cuando esa reacción se hizo con los tiempos normales, la obtención del compuesto deseado no se logró. Entonces pensaron que ese sistema particular de reacción podía ser susceptible de modificación a otras condiciones menos fuertes para efectuar la ruptura de la cadena lateral. Para poder investigar acerca de la idea que ellos tuvieron, decidieron tratar el cetol diacetato de hecogenina con anhidrido acético y eterato de trifluoruro de boro: una reación enérgica se produjo en seguida y después la mezcla se hizo un poco obscura con liberación de calor. A los 15 minutos se vertió en agua y pudieron obtener un compuesto desconocido del cual obtuvieron un análisis infrarrojo que mostró fuertes máximos en 5.78μ, 6.00μ, y 6.40μ; el espectro ultravioleta presentó un máximo en la región 275mμ, con Log ε 3.85.

Estos investigadores pudieron también observar que la desoxitigogenina, que no tiene ningún grupo funcional excepto los de la cadena lateral, bajo esas condiciones produjo la misma reacción, obteniéndose un compuesto cuyas constantes espectroscópicas resultaron casi iguales a las mencionadas anteriormente. De eso llegaron a la conclusión que la reacción observada era una transformación específica de la cadena lateral de las sapogeninas.

Después de estas investigaciones en que los valores espectroscopicos parecieron un poco anormales, y además por la necesidad que tenemos de conocer mejor las degradaciones posibles en la cadena lateral de las sapo

geninas, decidimos empezar una investigación completa en relación con la-estructura absoluta de esos compuestos, y esta tesis será la base para -- posteriores investigaciones.

DISCUSION.

Al iniciar nuestro presente trabajo de investigación en el estudio - de los productos de transformación que resultan de la modificación de la- cadena lateral de las sapogeninas, en primer lugar decidimos efectuar la- reacción de diosgenina con anhidrido acético en presencia de eterato de - trifluoruro de boro. Esta reacción se efectuó utilizando una cantidad - del reactivo de trifluoruro de boro igual al peso de la substancia y un - volumen de anhidrido acético igual a 10 veces ese mismo peso. La reac--- ción se efectuó a temperatura ambiente, fué un poco exotérmica y arbitra- riamente se suspendió después de 12 á 15 minutos. Para separar los pro- ductos, vertimos en agua fría a fin de hidrolizar el exceso de reactivos, y en seguida extraer con éter. En el presente caso obtuvimos sólo un -- compuesto con punto de fusión bajo y cuyas constantes espectroscópicas -- mostraron mucha semejanza con las reportadas por los investigadores cita- dos anteriormente[8]. El compuesto era estable en las condiciones emplea- das en la degradación de las pseudogeninas o sea oxidación con ácido cró- mico en ácido acético, seguida de hidrólisis suave con hidróxido de pota- sio en acetona.

Otro punto que pudimos observar en esa etapa que no concuerda con --

los resultados que se reportarán más adelante, consiste en la reacción de ese compuesto en condiciones fuertemente alcalinas. Cuando sometimos al compuesto a reflujo con hidróxido de potasio en metanol, obtuvimos un -- compuesto que todavía presentó las características espectroscópicas del - producto inicial. Como más adelante será descrito en un tratamiento alcalino análogo de los productos de transformación en iguales condiciones de otras sapogeninas se observó la pérdida de las bandas características. En relación con ésto decidimos que el problema posiblemente podría ser investigado con mayor facilidad en una serie que no presentara la complicación de las dobles ligaduras en alguna parte de su molécula y seleccionamos a- la tigogenina para el estudio, en el presente trabajo, de sus reacciones y de los diversos productos de degradación de la misma. Por lo tanto esta discusión estará limitada en lo que sigue a las reacciones de dicho com-- puesto.

Al efectuarse la reacción de esta sapogenina ya sea en estado libre, o en forma de su acetato en C-3, pudimos observar que en ambos casos se - obtenían los mismos productos de transformación y por tanto fué obvio -- pensar que una de las primeras reacciones sería la de esterificación del- oxidrilo en el C-3, y que por estar bajo la influencia catalítica del eterato de trifluoruro de boro era una reacción que se efectuaba con bastante rapidez.

Los productos mencionados obtenidos eran muy difíciles de cristali-- zar y de vez en cuando pudimos obtener uno de ellos directamente por cristalización de cloruro de metileno-éter. Pero decidimos que era mejor - someter directamente el compuesto a un cromatograma sobre alúmina neutra, y por elución con hexano pudimos obtener en primer término, un compuesto- que vamos a designar compuesto A. El rendimiento era variable pero en - un caso obtuvimos 57%. A continuación pasamos a la columna un solvente - más polar, acetato de etilo, en que nos fué posible obtener otro compuesto al que llamaremos compuesto B. La relación que existe entre los dos- compuestos A y B de inmediato fué manifiesta por la similaridad de los es

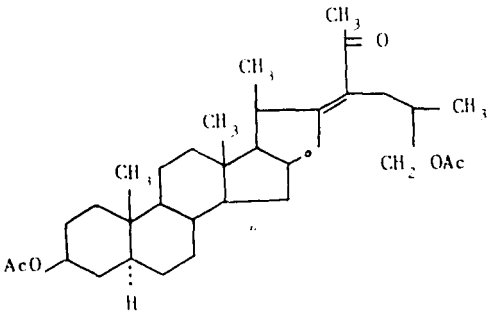
pectros infrarrojos que mostraron las mismas bandas principales. Sin embargo la determinación de los máximos de absorción del espectro ultravioleta nos mostró un cambio de lugar de la banda principal de la posición - 275mμ a la de 271mμ. Al observar que los infrarrojos son casi iguales - en la región de los carbonilos y que sólo se presenta una pequeña diferencia en los máximos del espectro ultravioleta, pensamos que la diferencia entre los dos compuestos puede ser un problema de estereoquímica. Hasta ahora no hemos obtenido evidencia experimental adicional comprobatoria - de esta hipótesis. La asignación de fórmulas moleculares definitivas no ha sido posible hasta ahora en forma que concuerde satisfactoriamente con los resultados analíticos y otras informaciones obtenidas. Al final se - incluye una tabla con estos resultados. Hemos pensado que es muy probable que esta dificultad sea debida a la posibilidad de que dichos compuestos puedan tener solventes de cristalización, aunque fueron secados perfectamente antes de los análisis.

Tenemos conocimiento que muchos laboratorios han observado transformaciones que al principio pensamos estuvieran posiblemente relacionadas - con nuestro problema. En los Estados Unidos, el grupo Schering[6] reportó en primer lugar que pudieron obtener un producto amorfo crudo a partir de diosgenina cuando la trataron con anhidrido acético y una variedad de catalizadores ácidos y que dicho material presentó máximo en el espectro ultravioleta, cuya posición corresponde a la de nuestros compuestos. --- Ellos sugirieron sin más investigación, que dicho espectro era posiblemente debido a la presencia de un compuesto α,β-dicetónico, aunque no reportaron otros hechos comprobatorios de tal suposición.

En Inglaterra el grupo Glaxo,[5] pudo investigar una substancia que - tuvo valores espectroscópicos de ultravioleta semejantes a los nuestros.- Esta investigación se efectuó con tigogenina por tratamiento con anhidrido acético y ácido perclórico por espacio de una hora, y obtuvieron dos - compuestos con las siguientes constantes para el ultravioleta y para el - infrarrojo: [illegible] indefinido, [illegible] +7.50, [illegible] 274.5mμ, ($E^{1\%}_{1cm}$ 174), $\lambda^{KBr}_{máx.}$ 5.76μ,

8.09μ (acetato), 5.85μ (cetona), 6.01μ (α,β ceto no saturado débil), y, - p.f. indefinido, $[\alpha]_D^{20}$ + 19°, λ_{max}^{EtOH} 275mμ, ($E_{1\,cm.}^{1\%}$ 117), con casi los mismos valores en las bandas del infrarrojo. Pero, mientras la substancia - permanecía cristalina, reportaron que no podían purificarla bastante para poder obtener buenos resultados de análisis. La similaridad del espectro ultravioleta nos hizo pensar que posiblemente haya alguna relación entre sus productos y los reportados aquí, a pesar de la diferencia que se observa en la posición de las bandas de los análisis infrarrojo.

En su publicación presentaron una estructura para estos productos -- que está basada en los datos espectroscópicos obtenidos. La estructura - sugerida es la siguiente:



Esos investigadores desecharon inmediatamente la posibilidad de un - compuesto α,β-dicetónico y escogieron en primer lugar un sistema que -- contenía un grupo cetónico α,β-no saturado que al mismo tiempo estaba -- substituído en la posición β por un radical de oxígeno. En su publicación[5] presentaron varios ejemplos de sistemas con esa estructura general que muestra un máximo a 275m...

Como se puede ver en la tabla incluída al final, de los valores analíticos calculados para nuestros compuestos con la suposición de una estructura que contenga las características sugeridas, no hay concordancia perfecta con nuestros valores experimentales. Solamente cuando se calcula suponiendo la presencia de solventes de cristalización coinciden los - valores calculados con los encontrados. Usualmente tal práctica, sin em-

bargo, no da información correcta.

Estos investigadores opinaron que esa estructura estaba confirmada - por los resultados de la hidrólisis alcalina; ya que ellos pudieron obtener pequeñas cantidades de tigolactona. Intentamos hacer ese experimento con nuestros dos compuestos A y B, pero no pudimos obtener tigolactona en ninguno de los dos casos. En lugar de dicho compuesto obtuvimos dos- compuestos nuevos que designaremos E y H, los cuales no tuvieron el es-- pectro característico ultravioleta o infrarrojo de los productos inicia-- les. Este hecho sugiere la adición de metanol a un compuesto cetónico - α,β-no saturado en una reacción de tipo Michael. Ya dijimos al princi-- pio de esta discusión que el caso de la diosgenina es diferente porque el producto de reacción obtenido presenta un espectro ultravioleta semejante al producto inicial. En la reproducción de esta observación particular- tuvimos algunas dificultades para obtener los compuestos puros, lo que se manifiesta por los resultados analíticos y por las variaciones del punto- de fusión de dichos compuestos. No podemos adelantar una explicación - satisfactoria para esas variaciones ya que las reacciones se efectuaban - exactamente bajo las mismas condiciones.

Una observación importante para nuestro trabajo se logró al realizar una hidrólisis ácida del compuesto A, con metanol y ácido clorhídrico. El producto obtenido después de 4 horas de reflujo presentó todavía casi el- mismo espectro infrarrojo en la región de los grupos carbonilos, pero el- espectro ultravioleta sin embargo, presentó un cambio batocrómico pequeño al correrse la posición del máximo en 4mμ, pero casi con el mismo valor - de intensidad (Log ε). Esto muestra la gran semejanza entre este espectro y el reportado antes para el compuesto B. Al someter este compuesto a - acetilación con piridina y anhidrido acético, pudimos obtener un material que resultó ser idéntico en todo al compuesto B. Esto nos dió más lugar a pensar que la fácil conversión de A . B podría ser una base para afir-- mar que la diferencia entre A y B es un problema de estereoquímica de --- acuerdo con nuestras ideas antes expuestas.

También pudimos hacer la hidrólisis del compuesto B bajo las mismas-

condiciones de ácido y metanol para obtener el compuesto intermediario C. De los análisis obtenidos es todavía difícil poder decir de manera definitiva, algo sobre las estructuras; pero hemos podido obtener algunas informaciones acerca de varias reacciones: El compuesto A, es estable a la acetilación en piridina con anhidrido acético; como dijimos antes, bajo las mismas condiciones, el compuesto C nos dió el compuesto B, por lo que es obvio decir que C tiene un oxidrilo libre que se puede acetilar; además tanto el compuesto A como el B son estables a una acetilación adicional. Si esta información la consideramos junto con los resultados analíticos obtenidos para diosgenina, podemos observar que sólo hay dos grupos acetilos en dicho compuesto como lo muestra la determinación del número de acetilos; si extrapolamos este dato a la serie de tigogenina, entonces es posible que sólo uno de esos acetatos es hidrolizable y el otro es estable; ésto puede deducirse al observar que el compuesto C nos mostró claramente la presencia del grupo acetato en el espectro infrarrojo. Parece entonces que en nuestros compuestos los acetatos son raros, porque sabemos que la hidrólisis del acetato en C-3 se efectúa usualmente con facilidad; además si el otro acetilo está en C-27, como fué sugerido por el grupo Glaxo[5] en su caso, tiene caracter primario y ordinariamente este tipo de acetato también se hidroliza con rapidez.

Más adelante encontramos otros hechos que nos muestran diferencias con la estructura sugerida por el grupo Glaxo y nuestro compuesto. Estos se refieren a las observaciones hechas con ensayos de oxidación por el método de Jones[9]. Cuando los compuestos A, B ó C, se sujetaron a oxidación con reactivo de Jones[5] por espacio de 10 minutos pudimos aislar el producto inicial. Es evidente que estos resultados son normales para los compuestos A y B que están completamente acetilados pero en cambio nos parece inexplicable para el compuesto C, ya que como dijimos anteriormente sí puede tener un oxidrilo secundario libre en la posición C-3 o uno primario en C-27, por lo que resulta difícil que exista tal resistencia a la oxidación. Tomando en cuenta todos estos hechos es imposible que nuestros compuestos tengan alguna relación con la estructura propues-

ta por el grupo Glaxo[5].

Para ver más claramente las diferencias entre nuestros compuestos y los del grupo Glaxo diremos algo acerca de la hidrogenación de los mismos. El compuesto A, se sometió a reducción en presencia de paladio sobre carbón y de hidrógeno, nos dió un nuevo compuesto, D, el que no muestra ningunas bandas de absorción ultravioleta y en el infrarrojo nos mostró una banda fuerte a 5.76μ y una corta a 5.95μ. Con sorpresa se vió que el compuesto B era completamente estable al mismo tipo de reducción, al observar las características espectroscópicas del producto. Con el compuesto C pudimos observar que aunque no hubo cambio en los valores espectroscópicos, en cambio el punto de fusión se elevó, resultando un compuesto que todavía está bajo investigación. Este hecho no supone necesariamente cambio en el producto inicial y que ese compuesto ya no está presente, sino que, puede tratarse solamente de un polimorfo del compuesto C.

Considerando todavía con base en el espectro ultravioleta, alguna conección posible de la estructura del grupo Glaxo[5] con la de nuestros compuestos, creímos que podrían ser oxidados con ozono para poder obtener tigolactona. Sin embargo, aunque la reacción se llevó a cabo bajo condiciones suaves a -80°, no pudimos obtener ningún compuesto cristalino, aún después de cromatografiar varias veces las fracciones amorfas obtenidas. Al no poder deducir nada de esta reacción, decidimos investigar la posibilidad de usar permanganato de potasio en acetona a temperatura ambiente. Esta reacción por lo general da bajos rendimientos de compuestos cristalinos, y se ha empleado como método complementario en la determinación de varias estructuras de compuestos complicados[10]. En el presente caso efectuamos la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche, y después seguimos el procedimiento usual para trabajarlo. Sin embargo, también obtuvimos solamente un producto amorfo ácido. Después de repetidos cromatogramas sobre sílice, no pudimos aislar compuestos cristalinos ni aún después de esterificar la mezcla con diazometano: en este último caso obtuvimos menos de 1 mg. de cristales con p.f. 204-207° que -

fueron insuficientes para investigaciones posteriores. Al repetir la reacción varias veces no se pudo mejorar el rendimiento del compuesto cristalino.

Finalmente queremos reportar una reacción que comprendió la acción de perhidrol alcalino. Este tipo de reacciones son muy conocidas para compuestos cetónicos α,β-no saturados, que en este caso nos dan solamente α,β-epoxicetonas. Intentamos la reacción del compuesto B con agua oxigenada y sosa durante cuatro días a temperatura ambiente: De este experimento pudimos obtener, en muy bajo rendimiento, un compuesto nuevo, cuyos espectros mostraron que se efectuó un cambio considerable en la parte de la molécula responsable de los máximos de B. El ultravioleta no mostró máximos y el infrarrojo mostró ausencia de máximos en la región de los carbonilos.

PARTE EXPERIMENTAL.

Acetato de tigogenina.-

3g de tigogenina se hicieron reaccionar en 15 ml de piridina con 5 - ml. de anhidrido acético calentando la mezcla en baño de vapor durante -- una hora, después se vertió en agua hielo con lo cual cristalizó: en seguida se filtraron los cristales lavando con bastante agua hasta eliminación de la piridina residual. Se aislaron 2.8 g de acetato de tigoge-- nina con p.f. 194-97° que se recristalizaron de acetona-hexano para dar - 2 g con p.f. 198-200°.

La literatura reporta[11]: p.f. 202°

Tratamiento de diosgenina con eterato de trifluoruro de boro.-

Se trataron 8 g de diosgenina con 80 ml de anhidrido acético y 8 ml de eterato de trifluoruro de boro a temperatura ambiente, con agitación - magnética durante 12 minutos. En seguida la solución se vertió en agua- y se continuó la agitación otros 10 minutos, después se extrajo con éter, lavando con agua, solución de bicarbonato de sodio al 5%, finalmente con- agua hasta reacción neutra: secamos con sulfato de sodio anhidro, filtra mos y evaporamos por completo hasta obtener 8.09 g de una substancia amor

fa. En seguida se cromatografió sobre 150 g de alúmina. En las fracciones eluídas con hexano y benzol puros se aisló un compuesto (I) 3.26 g con p.f. 85-87°. Mediante cinco cristalizaciones sucesivas de hexano-éter se pudo tener la muestra analítica con p.f. 93-96 . $[\alpha]_D$ -16.05° (CHCl$_3$). λ_{max}^{EtOH} 274-75mμ. Log ε 3.78. ν_{max}^{KBr} 3.75μ(fuerte), 6.00μ(mediano), 6.40μ (fuerte).

Análisis Encontrado: C.72.66; H,9.37; O.18.18.Acetil 14.20

Hidrólisis alcalina del compuesto I.

Se calentaron hasta reflujo en baño de vapor durante 3 horas 0.5 g de compuesto (I) con p.f. 90-93° con 0.5 g de hidróxido de potasio y 100 ml. de metanol. a la solución obtenida se le agregó agua hielo para que cristalizara; después de filtrar se obtuvo 0.36 g de compuesto (J) con p.f. 155-57°, al que cristalizamos cuatro veces de hexano-éter hasta lograr la muestra analítica con las siguientes constantes: p.f. 166-69°, $[\alpha]_D$ -9.9° (CHCl$_3$). λ_{max}^{EtOH} 272-75mμ. Log ε 3.86. ν_{max}^{KBr} 2.85μ, 5.75μ(fuerte), 6.04μ (mediano), 6.45μ(fuerte), 8.08μ(fuerte).

Análisis Encontrado: C,74.50; H,8.96; O,16.81

Tratamiento de tigogenina con eterato de trifluoruro de boro.-

A 35 g de tigogenina se agregaron 350 ml de anhidrido acético y 35 ml de eterato de trifluoruro de boro y se dejó a temperatura ambiente con agitación magnética durante 12 minutos; en seguida la solución se vertió en agua y se continuó la agitación durante 30 minutos. Se extrajo con éter lavando con agua, bicarbonato de sodio al 5% y al final con agua hasta reacción neutra; se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvo así 30 g de material que fué imposible cristalizar y por lo tanto se cromatografió en 60 g de alúmina neutra: en las fracciones eluídas con hexano y hexano-benzol 80:20 se obtuvieron 2.89 g de cristales con p.f. 89-92° (A).

En otro experimento se hizo esta reacción con 20 g de acetato de ti-

gogenina; con los mismos solventes se obtuvieron 11.44 g de cristales con p.f. 90-93° y al recristalizarlos de hexano siete veces se preparó la --- muestra analítica con las siguientes constantes: p.f. 90-92°, $[\alpha]_D$ -5.5° ($CHCl_3$), λ_{max} 274-6mμ, Log ε 3.39, ν_{max} 5.78μ (fuerte), 6.01μ (mediano), -- 6.49μ (fuerte), 8.06μ (muy fuerte).

Análisis Encontrado: C, 74.25; H, 9.66; O, 16.13

Por elución con acetato de etilo del cromatograma correspondiente al experimento primero se aisló 21.35 g de producto amorfo del que cristalizaron de acetona-éter 0.80 g con p.f. 198-204°; después de cuatro cristalizaciones sucesivas de cloruro de metileno-acetona se logró tener una -- muestra analítica (B) con p.f. 252-54°, $[\alpha]_D$ -25° ($CHCl_3$), λ_{max} 270mμ, -- Log ε 3.82, ν_{max} 5.80μ (fuerte), 6.00μ (débil), 6.85μ (fuerte), 8.02 y 8.05μ (muy fuerte).

Análisis Encontrado: C, 72.47; H, 8.58; O, 18.74

Cuando esta reacción se repitió con 85 g de tigogenina se pudo obtener por cristalización directa de cloruro de metileno-éter 7.90 g de compuesto B sin necesidad de cromatografiar. El material tenía p.f. 234-38° y al ser recristalizado de cloruro de metileno-acetona, subió el p.f. -- hasta 252-54° (B).

Hidrólisis alcalina del compuesto A.

A 0.5 g de compuesto(A)con p.f. 89-92° se agregaron 1 g de hidróxido de potasio y 50 ml de metanol. Se calentó a reflujo dos horas y media - en baño de vapor; después de evaporar y secar se le agregó agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó hasta reacción neutra; en seguida se - secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró; al evaporar a sequedad se aisló 0.26 g de material amorfo que por seis cristalizaciones de acetona-hexano nos dió la muestra analítica (I) con p.f. 203-205°, $[\alpha]_D$ -109.1° - ($CHCl_3$), λ_{max} 270mμ, Log ε 3.09, ν_{max} 2.90 μ, 2.95μ (ancha media), 5.86μ (media), 5.91μ (media), no absorción en la región de 8.00μ.

Análisis Encontrado: C, 76.80; H, 9.61; O, 14.38

Hidrólisis alcalina del compuesto B.

A 0.3 g de compuesto (B) con p.f. 252-54° se agregaron 1 g de hidróxido de potasio y 50 ml de metanol y se calentó a reflujo en baño de vapor durante dos horas y media, se evaporó un poco y después se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, lavando a neutralidad. El residuo obtenido material amorfo se cristalizó cinco veces de acetona hasta lograr la muestra analítica (H) con p.f. 152-55°, $[\alpha]_D$ + 32.5° ($CHCl_3$), $\lambda_{max.}^{EtOH}$ -- 272mμ, Log ε 3.91 $\lambda_{max.}^{KBr}$ 2.96μ (fuerte), 6.04μ, 6.21μ, 6.35μ (ancha fuerte), nada en la región de 8.00μ.

Análisis Encontrado: C, 75.96; H, 9.53; O, 14.24

Hidrólisis ácida del compuesto A.

Se calentaron a reflujo en baño de vapor durante cuatro horas 0.2 g de compuesto (A) con p.f. 90-92° con 25 ml de metanol y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después se vertió en agua y se filtró el precipitado cristalino formado. Se obtuvieron así 0.2 g de cristales con p.f. 103-109°. En seguida se recristalizó cinco veces de acetona y se logró la muestra analítica (C) con p.f. 195-98°, $[\alpha]_D$ -8.4°($CHCl_3$), $\lambda_{max.}^{EtOH}$ 270-72mμ, Log ε 3.88, $\lambda_{max.}^{KBr}$ 5.75μ(fuerte), 5.85μ(no definido), 6.03μ(débil), 6.37μ(fuerte).

Análisis Encontrado: C,74.56; H,9.21; O, 16.02

Hidrólisis ácida del compuesto B.

Se calentó a reflujo una solución de 0.5 g del compuesto (B) con p.f. 252-54°, 60 ml de metanol y 2.5 ml de ácido clorhídrico concentrado, durante cuatro horas, después de enfriar se vertió en agua y se dejó en hielo hasta que cristalizó; en seguida se filtró y después de lavar con bastante agua se obtuvieron 0.38 g de cristales con p.f. 107-110°. Mediante siete cristalizaciones de acetona se preparó la muestra analítica (C) con p.f. 195-98°, $[\alpha]_D$ -15.62°($CHCl_3$), $\lambda_{max.}^{EtOH}$ 270mμ, Log ε 3.93, $\lambda_{max.}^{KBr}$ 5.75μ (fuerte), 5.85μ(no definido), 6.03μ(débil), 6.37μ(fuerte).

Analisis Encontrado: C,74.46 H,9.00; O,15.90

Al determinar un punto de fusión mixto con el compuesto anterior no hubo depresión.

Acetilación del compuesto C.

Una mezcla de 0.07 g de las aguas madres del compuesto (C) con p.f. 195-98°, 0.6 ml de piridina y 0.2 ml de anhidrido acético, en un matraz cerrado se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Después se le agregó agua con hielo y se filtró el material que cristalizó; se aislaron 0.05 g de cristales con p.f. 235-40°. Al recristalizarlos cuatro veces de acetona, se elevó el p.f. a 249-51°, y al determinar un punto de fusión mixto con el compuesto B no hubo depresión. Los espectros infrarrojos y ultravioletas fueron idénticos.

Reducción catalítica del compuesto A.

Se hidrogenó 1 g de compuesto (A) con p.f. 87-90° en 70 ml de metanol empleando 1 g de paladio sobre carbón al 5% como catalizador, durante 18 horas. Después se filtró sobre celita y se evaporó a sequedad, con lo cual se obtuvo 0.84 g de cristales con p.f. 150-53°. Al cristalizar de cloruro de metileno se tuvieron 0.19 g (D) con p.f. 176-78°, $[\alpha]_D$+18.3° ($CHCl_3$), no presentó máximos de absorción en el ultravioleta, $\lambda_{max.}^{KBr}$ 5.75μ (fuerte), 5.95μ(débil), 8.05μ(fuerte).

Las aguas madres se cromatografiaron en 5 g de alúmina neutra y en las fracciones eluídas con hexano se aislaron 0.33 g de cristales con p.f. 152-60°.

Reducción catalítica del compuesto C.

Una solución de 0.5 g de compuesto (C) con p.f. 190-93° en 35 ml de metanol se hidrogenó durante 18 horas con 0.5 g de paladio sobre carbón al 5% como catalizador. En seguida se filtró sobre celita y se evaporó a sequedad obteniéndose un producto amorfo que pesó 0.49 g. Ese material fué cromatografiado en 10 g de alúmina neutra, y en las fracciones eluídas con acetato de etilo se aislaron 0.30 g de cristales con p.f. 168-72°

los que se recristalizaron de acetona seis veces para dar la muestra analítica (F) con p.f. 225-27°, $[\alpha]_D$ ± 0($CHCl_3$), $\lambda_{max.}^{ETOH}$270mμ, Log ε 3.86, -- $\lambda_{max.}^{KBr}$ 5.75μ(fuerte), 6.05μ(débil), 6.40μ(fuerte), 8.06μ(fuerte).

Tratamiento del compuesto A con ozono.

Se disolvieron 0.25 g de compuesto (A) con p.f. 87-90° en 40 ml de - cloruro de metileno a -80° y se mantuvo la solución en corriente de ozono por 40 minutos, durante este tiempo la solución fué cambiando de colora-- ción hasta adquirir una tonalidad verde. Después se evaporó el cloruro- de metileno y el residuo se puso a reflujar durante una hora en 50 ml. de agua. En seguida la solución se alcalinizó y se volvió opaca; entonces- se extrajo con éter y se lavó hasta neutralidad, obteniéndose al final un producto aceitoso que pesó 0.99 g que no fué posible cristalizar (frac--- ción neutra). El agua alcalina separada al extraer con éter, se aciduló con ácido sulfúrico diluído y se extrajo con acetato de etilo, se lavó el extracto hasta tener reacción neutra y al final se obtuvo 1.23 g de fracción ácida, que no pudo ser cristalizada; a ésta se le agregó 5 ml. de - piridina y 2 ml de anhidrido acético a temperatura ambiente y se dejó durante la noche. Después se vertió en agua y se extrajo con acetato de - etilo obteniéndose 1.16 g de producto aceitoso del que no se pudo aislar- ningún compuesto cristalino a pesar de haber sido cromatografiado varias- veces sobre alúmina neutra.

Tratamiento del compuesto B con permanganato de potasio.

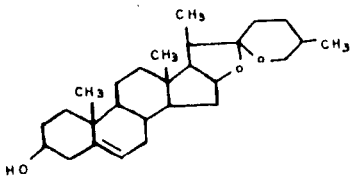
A 3 g de compuesto (B) con p.f. 252-54° en 200 ml de acetona se le - agregaron 5 g de permanganato de potasio y después 25 ml de agua. Se dejó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche con agitación magnética; después se agregó sulfito de sodio y se mantuvo en baño de hielo; en seguida se agregó ácido sulfúrico hasta que la solución quedó clara, se extrajo con acetato de etilo lavando con solución saturada - de cloruro de sodio primero y al final cuatro veces más con 50 ml de so-- lución de hidróxido de sodio decinormal. El extracto se lavó con agua -

hasta neutralidad, se evaporó a sequedad y se obtuvieron 0.2 g de una fracción neutra que no se pudo cristalizar. La solución de hidróxido de sodio separada del acetato de etilo, se aciduló con ácido sulfúrico diluído y se extrajo con acetato de etilo; al evaporar se obtuvo 0.7 g de fracción ácida que tampoco se logró cristalizar. Después de cromatografiar este material en 20 g de sílice, en las fracciones eluídas con cloroformo -metanol 90:10 se aislaron 0.55 g de aceite que se recromatografió nuevamente en sílice pero no se pudo cristalizar. El material recuperado de este cromatograma se trató en seguida con diazometano y se recromatografió en alúmina neutra, con lo cual se obtuvo 0.001 g de cristales con p.f. 204-7° en la fracción eluída con hexano puro.

Tratamiento del compuesto B con pernidrol alcalino.

0.7 g de compuesto (B) con p.f. 252-54° en 70 ml de metanol se trataron con 1.7 ml de perhidrol y 0.9 g de hidróxido de sodio en 1 ml. de agua, a temperatura ambiente durante cuatro días. El primer día se sacó una parte alícuota (5 ml), se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo; como se vió que la reacción aún no terminaba mediante el análisis ultravioleta, se agregó 1 ml de perhidrol y se dejó reaccionando. De esta manera se controló la reacción. Al cuarto día la solución se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo como antes y se obtuvieron 0.39 g de compuesto crudo que se purificó por cristalizaciones de acetona hasta tener 0.06 g con p.f. 230-40°. Después de cuatro cristalizaciones más de acetona se logró la muestra analítica (G) con p.f. 246-49°, $[\alpha]_D$ -131° ($CHCl_3$), sin máximos de absorción en el ultravioleta, $\lambda^{KBr}_{max.}$ 2.91μ(mediano), 3.01μ, 5.89μ(mediano), nada en la región de 8.00μ.

Análisis Encontrado: C,73.80; H,9.42; O,17.02



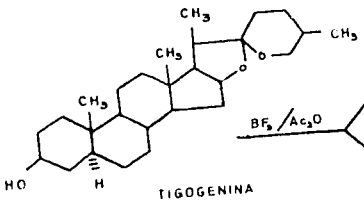
DIOSGENINA

BF_3/Ac_2O →

I
P.F. 93-96°
$[\alpha]_D$ −16.05° ($CHCl_3$)
λ_{max}^{ETOH} 274-6 mμ
Log ε 3.78
λ_{max}^{KBr} 3.75μ, 6.00μ, 6.40μ

$KOH/MeOH$ →

J
P.F. 166-69°
$[\alpha]_D$ −9.9° ($CHCl_3$)
λ_{max}^{ETOH} 272-6 mμ
Log ε 3.86
λ_{max}^{KBr} 2.85μ, 5.75μ, 6.04μ, 6.45μ, 8.08μ



TIGOGENINA

BF_3/Ac_2O →

A
P.F. 90-92°
$[\alpha]_D$ 5.5° ($CHCl_3$)
λ_{max}^{ETOH} 274-6 mμ
Log ε 3.39
λ_{max}^{KBr} 5.78μ, 6.01μ, 6.40μ, 8.08μ

H_2/Pd → **D**
P.F. 176-78°, $[\alpha]_D$ +18.3° ($CHCl_3$)
λ_{max}^{ETOH} SIN MAX. DE ABSORCION EN EL ULTRAV
λ_{max}^{KBr} 5.75μ, 5.95μ, 8.05μ

$KOH/MeOH$ → **E**
P.F. 203-205°, $[\alpha]_D$ −109.1° ($CHCl_3$)
λ_{max}^{ETOH} 276 mμ, Log ε 2.09
λ_{max}^{KBr} 2.90μ, 2.95μ, 5.86μ, 5.93μ

Pir/Ac_2O → NO CAMBIO

Jones → NO CAMBIO

Ozono → PRODUCTO AMORFO

$HCl/MeOH$ → **C**
P.F. 195-98°
$[\alpha]_D$ −8.4° ($CHCl_3$)
λ_{max}^{ETOH} 270-2 mμ
Log ε 3.88
λ_{max}^{KBr} 5.75μ, 5.85μ, 6.03μ, 6.37μ

H_2/Pd →

Jones →

Pir/Ac_2O → **B**
P.F. 252-54°
$[\alpha]_D$ −25° ($CHCl_3$)
λ_{max}^{ETOH} 270 mμ
Log ε 3.82
λ_{max}^{KBr} 5.80μ, 6.00μ, 6.85μ, 8.02μ, 8.06μ

$HCl/MeOH$ → **C**

$NaOH/H_2O_2$ → **G**
P.F. 246-49°, $[\alpha]_D$ −131 ($CHCl_3$)
λ_{max}^{ETOH} SIN MAX. DE ABSORCION EN EL ULTRAVIOLE
λ_{max}^{KBr} 2.91μ, 3.01μ, 5.89μ

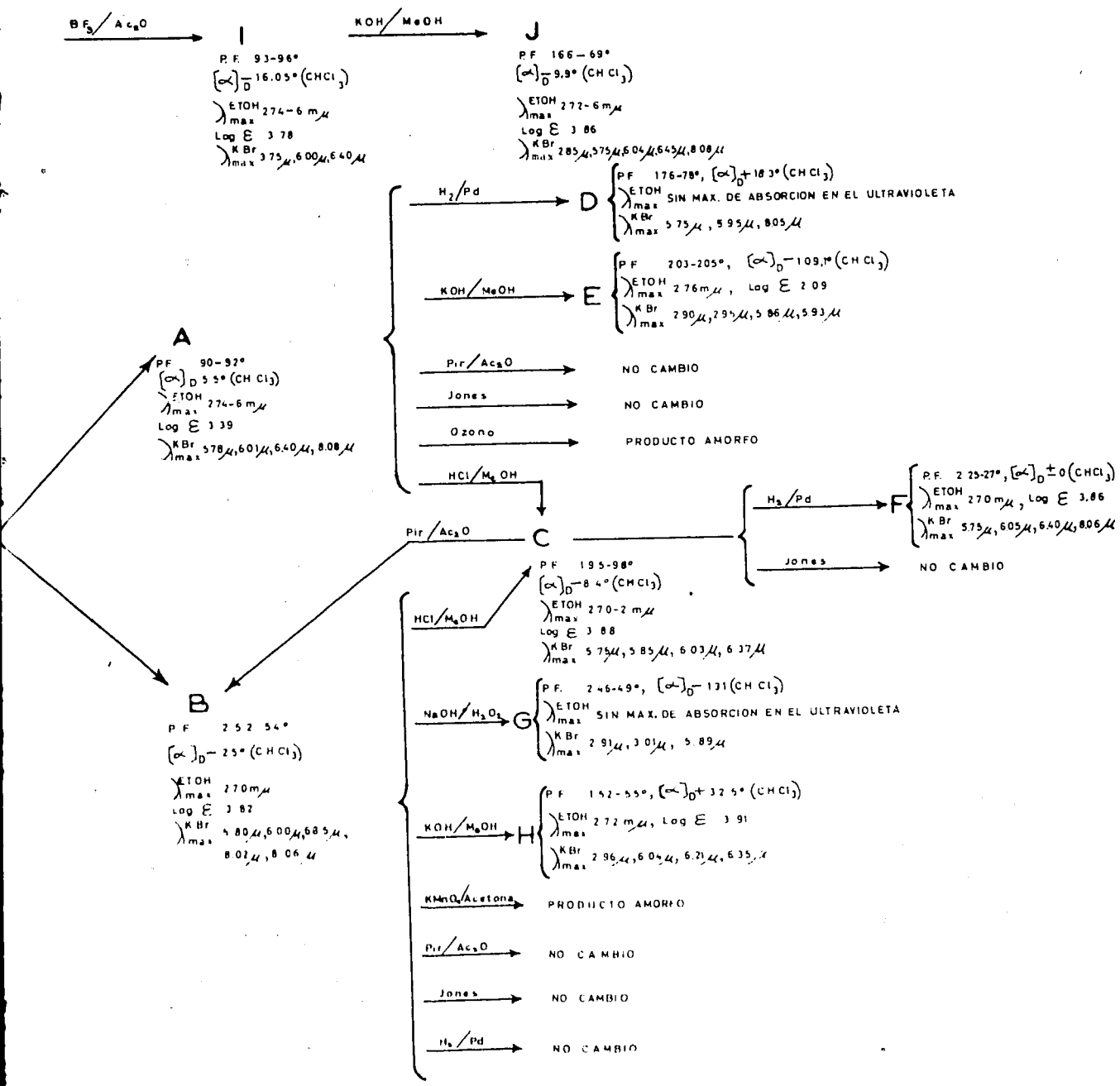
$KOH/MeOH$ → **H**
P.F. 152-55°, $[\alpha]_D$ +32.5° ($CHCl_3$)
λ_{max}^{ETOH} 272 mμ, Log ε 3.91
λ_{max}^{KBr} 2.96μ, 6.04μ, 6.21μ, 6.35μ

$KMnO_4$/Acetona → PRODUCTO AMORFO

Pir/Ac_2O → NO CAMBIO

Jones → NO CAMBIO

H_2/Pd → NO CAMBIO


BF3/Ac2O
I
P.F. 93-96°
[α]D -16.05° (CHCl3)
λmax ETOH 274-6 mμ
Log ε 3 78
λmax KBr 3 75μ, 6 00μ, 6 40μ
KOH/MeOH
J
P.F 166-69°
[α]D -9.9° (CHCl3)
λmax ETOH 272-6 mμ
Log ε 3 86
λmax KBr 2 85μ, 5 75μ, 6 04μ, 6 45μ, 8 08μ
H2/Pd
D
P.F 176-78°, [α]D +18 3° (CHCl3)
λmax ETOH SIN MAX. DE ABSORCION EN EL ULTRAVIOLETA
λmax KBr 5 75μ, 5 95μ, 8 05μ
KOH/MeOH
E
P.F 203-205°, [α]D -109,1° (CHCl3)
λmax ETOH 2 76 mμ, Log ε 2 09
λmax KBr 2 90μ, 2 95μ, 5 86μ, 5 93μ
Pir/Ac2O
NO CAMBIO
Jones
NO CAMBIO
Ozono
PRODUCTO AMORFO
HCl/MeOH
A
P.F 90-92°
[α]D 5 5° (CHCl3)
λmax ETOH 274-6 mμ
Log ε 3 39
λmax KBr 5 78μ, 6 01μ, 6.40μ, 8.08μ
Pir/Ac2O
C
P.F 195-98°
[α]D -8 4° (CHCl3)
λmax ETOH 270-2 mμ
Log ε 3 88
λmax KBr 5 75μ, 5 85μ, 6 03μ, 6 37μ
H2/Pd
F
P.F. 2 25-27°, [α]D ± 0 (CHCl3)
λmax ETOH 270 mμ, Log ε 3.86
λmax KBr 5.75μ, 6.05μ, 6.40μ, 8.06μ
Jones
NO CAMBIO
HCl/MeOH
B
P.F 252 54°
[α]D -25° (CHCl3)
λmax ETOH 270 mμ
Log ε 3 82
λmax KBr 5 80μ, 6 00μ, 6 85μ, 8 02μ, 8 06 μ
NaOH/H2O2
G
P.F. 246-49°, [α]D -131 (CHCl3)
λmax ETOH SIN MAX. DE ABSORCION EN EL ULTRAVIOLETA
λmax KBr 2 91μ, 3 01μ, 5 89μ
KOH/MeOH
H
P.F 152-55°, [α]D +32 5° (CHCl3)
λmax ETOH 272 mμ, Log ε 3 91
λmax KBr 2 96μ, 6 04μ, 6.21μ, 6 35μ
KMnO4/Acetona
PRODUCTO AMORFO
Pir/Ac2O
NO CAMBIO
Jones
NO CAMBIO
H2/Pd
NO CAMBIO

CONCLUSIONES:

En relación con la naturaleza de los productos de transformación de las sapogeninas que se estudiaron en este trabajo, y en especial de su estructura química, poco se puede afirmar en esta etapa de la investigación.

Solamente podemos decir, por ahora, que la modificación de la cadena lateral de las sapogeninas que se realiza en las condiciones de reacción que nosotros empleamos, es un tipo distinto al que ha sido reportado por otros autores. Sin embargo consideramos la posibilidad de que nuestros productos estén relacionados a derivados acilados en la posición C-23 de un 22-furesteno que ha sido reportado ya.

Los resultados de nuestro trabajo indican que la relación entre nuestros compuestos reportados como A y B es posiblemente un asunto de estereoquímica. Hemos demostrado además que el tipo de enlace de los átomos de oxígeno de nuestros compuestos es de naturaleza poco usual debido a la resistencia parcial a la hidrólisis y también por el hecho de que el producto de hidrólisis, C, es estable a la oxidación con ácido crómico. Hasta ahora no es posible asignar estructura a los compuestos aquí descritos. Trabajo adicional en relación con este punto se realiza actualmente.

APENDICE.

Recopilamos en esta sección las fórmulas moleculares que mejor concuerdan con nuestros valores encontrados de análisis. No obstante que creemos que aquellas fórmulas con más de 6 átomos de oxígeno y también las que tienen menos de 27 y más de 36 átomos de carbono son muy poco probables, las hemos incluído en la razón de la integridad de dicha tabla:

Compuesto A,

Valor encontrado:	C, 74.26;	H, 9.68;	O, 16.13
$C_{25}H_{38}O_4$	74.59	9.51	15.90
$C_{25}H_{40}O_4$	74.22	9.96	15.85
$C_{30}H_{46}O_5$	74.04	9.53	16.44
$C_{31}H_{46}O_5$	74.66	9.30	16.04
$C_{31}H_{48}O_5$	74.36	9.66	15.98
$C_{31}H_{50}O_5$	74.06	10.02	15.91
$C_{36}H_{54}O_6$	74.19	9.34	16.47
$C_{36}H_{56}O_6$	73.90	9.65	16.41
$C_{37}H_{56}O_6$	74.46	9.46	16.08

$C_{37}H_{58}O_6$	74.21	9.76	16.03
$C_{37}H_{60}O_6$	73.96	10.06	15.98
$C_{38}H_{60}O_6$	74.47	9.87	15.66

.....

Compuesto B,

Valor encontrado:	C, 72.47	H, 8.58	O, 18.74
$C_{25}H_{34}O_5$	72.44	8.27	19.30
$C_{25}H_{36}O_5$	72.08	8.71	19.20
$C_{29}H_{38}O_5$	74.45	8.21	17.14
$C_{26}H_{38}O_5$	72.53	8.90	18.58
$C_{31}H_{44}O_6$	72.63	8.65	18.72
$C_{35}H_{48}O_7$	72.39	8.33	19.28
$C_{35}H_{50}O_7$	72.13	8.65	19.22
$C_{36}H_{50}O_7$	72.70	8.47	18.83
$C_{36}H_{52}O_7$	72.45	8.78	18.77
$C_{37}H_{54}O_7$	72.75	8.91	18.33

.....

Compuesto C, (hidrólisis ácida del compuesto A)

Valor encontrado:	C, 74.56	H, 9.21	O, 16.02
$C_{25}H_{36}O_4$	74.96	9.06	15.98
$C_{25}H_{38}O_4$	74.59	9.51	15.90
$C_{30}H_{40}O_5$	74.34	9.15	16.51
$C_{31}H_{44}O_5$	74.96	8.93	16.11
$C_{31}H_{46}O_5$	74.66	9.30	16.04

$C_{32}H_{48}O_5$	74.96	9.44	15.77
$C_{35}H_{50}O_6$	74.17	8.89	16.94
$C_{36}H_{52}O_6$	74.45	9.02	16.53
$C_{37}H_{54}O_6$	74.71	9.15	16.14
$C_{37}H_{56}O_6$	74.46	9.46	16.08
$C_{38}H_{56}O_6$	74.96	9.27	15.77
$C_{38}H_{58}O_6$	74.72	9.57	15.71

.....

Compuesto C, (hidrólisis ácida del compuesto B)

Valor encontrado:	C, 74.46	H, 9.00	O, 15.90
$C_{22}H_{40}O_5$	74.33	8.60	17.07
$C_{29}H_{38}O_5$	74.45	8.21	17.14
$C_{30}H_{42}O_5$	74.65	8.77	16.57
$C_{30}H_{44}O_5$	74.34	9.15	16.51
$C_{31}H_{46}O_5$	74.66	9.30	16.04
$C_{35}H_{50}O_6$	74.17	8.89	16.94
$C_{36}H_{50}O_6$	74.71	8.71	16.59
$C_{36}H_{52}O_6$	74.45	9.02	16.53
$C_{37}H_{54}O_6$	74.71	9.15	16.14

.....

Compuesto E,

Valor encontrado:	C, 75.80	H, 9.61	O, 14.38
$C_{26}H_{38}O_4$	75.32	9.24	15.44
$C_{27}H_{40}O_4$	75.66	9.41	14.93
$C_{27}H_{42}O_4$	75.31	9.83	14.86

$C_{28}H_{44}O_4$	75.63	9.97	14.39
$C_{33}H_{48}O_5$	75.54	9.22	15.24
$C_{33}H_{50}O_5$	75.25	9.57	15.19
$C_{34}H_{50}O_5$	75.80	9.35	14.85
$C_{34}H_{54}O_5$	75.52	9.69	14.79
$C_{35}H_{54}O_5$	75.77	9.81	14.22
$C_{39}H_{58}O_6$	75.20	9.39	15.41

Compuesto G,

Valor encontrado:	C, 73.80	H, 9.42	O, 17.02
$C_{29}H_{44}O_5$	73.69	9.38	16.92
$C_{30}H_{46}O_5$	74.04	9.53	16.44
$C_{34}H_{50}O_6$	73.61	9.08	17.30
$C_{35}H_{52}O_6$	73.91	9.21	16.88
$C_{35}H_{54}O_6$	73.65	9.54	16.82

Compuesto H,

Valor encontrado:	C, 75.96	H, 9.53	O, 14.24
$C_{27}H_{40}O_4$	75.66	9.53	14.94
$C_{28}H_{42}O_4$	75.98	9.56	14.46
$C_{29}H_{44}O_4$	76.27	9.71	14.01
$C_{33}H_{48}O_5$	75.54	9.22	15.24
$C_{34}H_{50}O_5$	75.80	9.35	14.85
$C_{34}H_{52}O_5$	75.52	9.69	14.79
$C_{35}H_{52}O_5$	76.05	9.48	14.47
$C_{35}H_{54}O_5$	75.57	9.81	14.42
$C_{36}H_{54}O_5$	76.28	9.60	14.11

$C_{36}H_{56}O_5$	76.01	9.92	14.06

Compuesto I,

Valor encontrado:	C, 72.66	H, 9.37	O, 18.18
$C_{27}H_{42}O_5$	72.61	9.48	17.91
$C_{27}H_{40}O_5$	72.94	9.07	17.99
$C_{28}H_{44}O_5$	73.01	9.63	17.37
$C_{31}H_{46}O_6$	72.34	9.01	18.65
$C_{32}H_{48}O_6$	72.69	9.15	18.16
$C_{32}H_{50}O_6$	72.42	9.50	18.09
$C_{33}H_{50}O_6$	73.05	9.29	17.69
$C_{33}H_{52}O_6$	72.76	9.62	17.62
$C_{37}H_{58}O_7$	72.28	9.51	18.21
$C_{37}H_{56}O_7$	72.51	9.21	18.27
$C_{38}H_{56}O_7$	73.04	9.03	17.92
$C_{38}H_{58}O_7$	72.81	9.33	17.87
$C_{38}H_{60}O_7$	72.57	9.62	17.81
$C_{39}H_{62}O_7$	72.86	9.72	17.42

Compuesto J,

Valor encontrado:	C, 74.50	H, 8.96	O, 16.81
$C_{29}H_{40}O_5$	74.33	8.60	17.07
$C_{30}H_{42}O_5$	74.65	8.77	16.57
$C_{30}H_{44}O_5$	74.34	9.15	16.51
$C_{31}H_{46}O_5$	74.66	9.30	16.04
$C_{35}H_{48}O_6$	74.44	8.57	17.00

$C_{35}H_{50}O_6$	74.17	8.89	16.94
$C_{36}H_{50}O_6$	74.71	8.71	16.59
$C_{36}H_{52}O_6$	74.45	9.02	16.53
$C_{37}H_{54}O_6$	74.71	9.15	16.14

BIBLIOGRAFIA:

1.- a).- R.E. Marker y E. Rohrmann, J.Am.Chem.Soc., 61, 3592(1939)
b).- R.E. Marker y E. Rohrmann, J.Am.Chem.Soc., 62, 518(1940)

2.- P. S. Hench, E.C. Kendall, C.H. Slocumb y H.F. Polley, Proc. -- Staff. Meetings Mayo Clinic, 24, 181 (1949).

3.- Para una discusión de este tema véase L.F. Fieser and M.Fieser, Reinhold Publishing Corporation, 1959 p. 634-659.

4.- Ver la referencia 3, para una discusión pertinente p. 661-672.

5.- A.F.B. Cameron, R.M.Evans, J.C. Hamlet, J.S.Hunt, P.C. Jones y- A.G. Long, J.Chem.Soc., 2807 (1955).

6.- W.G. Dauben y G.J. Fonken. J.Am.Chem.Soc., 76, 4618 (1954).

7.- D.H. Gould, H. Staeudle y E.B. Hershberg, J.Am.Chem.Soc., 74, - 3685 (1952).

8.- J.A. Zderic, Comunicación personal.

9.- K. Bowdwn, I.M. Heilbron. F.R.H. Jones y B.C.L. Weedon, J.Chem. Soc., 39 (1946).

10.- C.Djerassi y J.A.Zderic, J.Am.Chem.Soc., 78,6390 (1956).

11.- R.Taschesche y A.Hagedorn, Ber. 68 B, 1412 (1935).