

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS



TESIS DOCTORAL

**Aislamiento y estudio de los triterpenos contenidos en el
latex de la auphorbia abtusifolia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

José L. Breton Funes

Madrid, 2015

Ejemplar revisado por el
Catedrático Director de esta
Tesis
La Laguna 30 Abril, 1902.
W. J.

AISLAMIENTO Y ESTUDIO DE LOS TRITERPENOS CONTENIDOS

EN EL LATEX DE LA EUPHORBIA OBTUSIFOLIA.

Memoria presentada para obtener el grado de Doctor

en Ciencias Químicas por Jose L. Breton Funes.



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS,
BIBLIOTECA

Esta Tesis ha sido llevada a cabo en la Seccion de Quimica Organica del Instituto Alonso Barba del Consejo Superior de Investigaciones Cientificas y en el Laboratorio de Quimica Organica de la Universidad de La Laguna, durante los años 1.948-1.952, bajo la direccion del Profesor D. Antonio Gonzalez Gonzalez a quien testimonio publicamente mi gratitud por su constante atencion y acertados consejos.

Tambien quiero hacer constar mi reconocimiento al Consejo Superior de Investigaciones Cientificas por haber sido becado durante los años 1.949-y 1.950; asi como al Excmo Cabildo Insular de Tenerife de quien lo he sido durante los años 1.951 y 1,952.

CAPITULO I.-

**AISLAMIENTO, CARACTERIZACION Y DERIVADOS DE LOS TRITERPENOS
CONTENIDOS EN EL LATEX DE LA E. OBTUSIFOLIA.**

Hemos iniciado el estudio de los triterpenos contenidos en el latex de la *Euphorbia Obtusifolia*, Poir. Esta *Euphorbia*, es muy abundante en el Archipiélago Canario, junto con la *Euphorbia Regis Jubea* N.B. etc. Recibe el nombre vulgar de "Tabaiba amarga"; en contraposición a la *Euphorbia Balsamifera* Ait; que se denomina "Tabaiba dulce"; pues, mientras esta no es vesicante, las que forman el grupo de las "Tabaibas amargas", lo son fuertemente.

Hemos trabajado en el latex de la *Euphorbia Obtusifolia*, recogido en la zona de Taco (Isla de Tenerife), en diferentes épocas del año. El latex, se obtiene practicando incisiones en el tallo de las plantas. No hemos notado diferencia alguna, en los triterpenos aislados de dicho latex, con la época del año en que se verificó la recolección.

Se siguió, en el aislamiento de dichos triterpenos, la siguiente técnica: El latex recién cogido, que se presenta como, un líquido lechoso, resinoso, se coagula añadiéndole aproximadamente

el mismo volumen de etanol, y dejandolo en reposo durante algun tiempo a la temperatura ambiente. Se deposita una sustancia solida, blanca, resinosa, que se separa de un liquido claro, lechoso que sobrenada. La parte solida, se saponifica con KOH o NaOH alcoholica al 4%. No se nota marcada diferencia si se emplean otras concentraciones de alcali alcoholico. De la solucion fria, dejada en reposo 24 horas, se separa un producto resinoso que esta precipitado; el cual, despues de lavado con etanol, se somete a una serie de extracciones con eter de petroleo. Queda un residuo constituido por sales.

De la solucion eterea, se obtiene un producto resinoso, oleoso que, al cabo de algun tiempo, se transforma en una masa cristalina, impregnada de resinas, formada por agujas disueltas radialmente. Este producto se extrajo con metanol hirviente y, por enfriamiento de los extractos alcoholicos, se separa un producto cristalizado en pequeños nodulos, constituidos por agujas diminutas.

Este producto se cromatografía a través de alumina activa, previamente disuelto en éter de petróleo. Como eluyente se emplea éter de petróleo, benceno y etanol.

En las primeras fracciones de la cromatografía, se llegan a unos productos que, por una serie de cristalizaciones en metanol, forman siempre unas laminas incoloras que funden, a temperaturas variables, entre 90 y 103°. El aspecto de los cristales, es siempre el mismo. Por desecación de estos productos en una estufa a 120°, durante 30', no experimentan una apreciable pérdida de peso. Se comportan de una manera semejante al Handianol; triterpeno de fórmula empírica $C_{30}H_{50}O$; aislado (1,2) de la *Euphorbia Handiensis* por saponificación del latex, cromatografía y recristalización en metanol. El Handianol forma laminas incoloras de pf. 103-103,5° y $[\alpha]_D^{25} = +47,4$. Su fórmula empírica es $C_{30}H_{50}O$. Ahora bien, si se saponifica su acetato, pf. 118-118,5° $[\alpha]_D^{25} = +52$; o su benzoato, pf. 129°, $[\alpha]_D^{25} = +52$; se forma un producto de pf 96,8 y $[\alpha]_D^{25} = +45,3$

6

y formula $C_{30}H_{50}O$. Si se desecan ambos hidratos, se obtiene un producto de formula $C_{30}H_{50}O$ y punto de fusion $111-112^{\circ}$ que, por recristalizacion en metanol, vuelve a dar los hidratos de partida. Los productos de pf. 90° y 103° forman un mono acetato que, cristalizado en metanol, forma escamas muy brillantes de pf. $116-117^{\circ}$. Una mezcla del acetato del producto aislado de la E. Obtusifolia y del acetato de handianilo, no experimenta ningun descenso en su punto de fusion. Podemos, por consiguiente, admitir que ambos productos de pf. $90-103$ y el de pf. $103-103,5$, aislado este ultimo de la E. Handiensis son semejantes; siendo el primero una mezcla de Handianol y sus hidratos.

El acetato de handianilo es un producto que no presenta ninguna absorcion en el ultravioleta por encima de los 2.100μ .

Por oxidacion con CuO , a 300° y atmosfera de CO_2 , se obtiene, a partir del handianol, una cetona que, cristalizada en metanol,

forma agujas que llegaron a fundir a 110-112°, después de 4 cristalizaciones. ($[\alpha]_D^{25} = + 58,8^\circ$ C. = 2,6%). Dada la semejanza entre este producto y la lanostenona, obtenida por oxidación en las mismas condiciones del lanosterol; triterpeno obtenido (3;4) a partir del latex de la *E. Balsamifera* por saponificación con NaOH alcohólico al 8%; hicimos un punto de fusión mixto entre ambas cetonas, experimentándose un descenso de 6°. La cetona proveniente del handianol forma una 2,4 dinitrofenilhidracina que, sin cristalizar, fundió a 206°.

En la oxidación del handianilo con CrO_3 en frío, se obtiene un producto que, cristalizado en una mezcla metanol-benceno, forma una lamina incolora que funden a 104-106°. Su análisis concuerda con la fórmula $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}$; forma una 2,4 dinitrofenilhidrazona que se intentó cristalizar, pero que siempre se separó gelatinosa, de una serie de cristalizaciones en etanol. Después de seca fundió a 225-

226,5°. Como se ve, la cetona obtenida por oxidacion cromica, es algo diferente de la obtenida por oxidacion con CuO . Como el tratamiento con CrO_3 fue mas suave, podemos admitir que el handianol no sufre isomerizacion durante el tratamiento y reservar el nombre de handianona para la cetona procedente de la oxidacion cromica en frio del handianol. Para la procedente de la oxidacion con CuO , proceso que transcurre a 300°, podemos admitir una isomerizacion y reservarle el nombre de Handianona A de un modo provisional, hasta aclarar si esta diferencia se debe a una variacion estructural o simplemente a impurezas presentes.

Por hidrogenacion del acetato de handianilo con platino de Adams, se obtiene un acetato de dihidrohandianilo, $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_2$ que, cristalizado en etanol, forma largas y delgadas agujas de pf. 125-126° y $[\alpha]_D^{20} = + 55,3^\circ$. Una mezcla de este derivado y acetato de dihidrohandianilo procedente de la *E Handiensis*, no experimenta des-

9

censo en su punto de fusión. Esto indica, junto con las otras propiedades comunes, de que se trata de la misma especie química. Por saponificación del acetato de dihidro handianilo, obtuvimos un dihidro handianol de pf. 111-111,5°, $[\alpha]_D^{20} = +47,2$. Por hidrogenación del handianol con platino de Adams, obtuvimos un dihidrohandianol que no pudimos cristalizar en metanol, pues de su solución alcohólica, se separó siempre en forma gelatinosa. Este producto gelatinoso, nos reproduce por acetilación, el mismo dihidroacetato de handianol que el obtenido directamente.

El dihidrohandianol, por oxidación con CrO_3 en frío, forma una cetona, $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}$, dihidrohandianona, que cristaliza en metanol en forma de agujas brillantes de pf. 104-105°. Este punto de fusión se elevó a 107° por nuevas cristalizaciones. $[\alpha]_D^{20} = +20,7$. Forma una 2,4 dinitrofenilhidrazona que es muy poco soluble en etanol. Funde a 241° con descomposición. Su análisis concuerda con la fórmula $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{N}_4$.

De las ultimas fracciones de las cromatografias de los insaponificables del latex de la *E. Obtusifolia*, se obtiene un producto que, cristalizado en metanol, forma agujas que van elevando lentamente el punto de fusion desde 126° hasta 133-134°; el cual es alcanzado despues de 11 cristalizaciones en dicho disolvente. A partir de la 11ª cristalización, nuevas cristalizaciones no hacen variar, de una forma apreciable, este punto de fusión. $[\alpha]_D^{20} = +68,2$ (c= 1,12%). Su analisis concuerda con la formula empirica $C_{30}H_{50}O$. Por acetilacion, forma un acetato $C_{32}H_{52}O_2$ que, cristalizado en metanol, forma agujas de pf. 96-96,5°; siendo $[\alpha]_D^{20} = +71$ (c= 1,10%).

Saponificando este acetato, se recupera el alcohol; pero este, por cristalización en metanol, forma agujas de pf. 139-140°. Un pf. mixto con el producto de pf. 133-134° fundio a 136°; no mostrando, por tanto, depresion alguna.

Por la accion del cloruro de benzoilo en piridina, forma un ben-

zoato $C_{37}H_{54}O_2$ que cristaliza en forma de laminas brillantes de pf. 155-155,5°. Por saponificación de este benzoato, se recupera un alcohol $C_{30}H_{50}O$ de pf. 139-140°.

Este alcohol de pf. 139-140°, $[\alpha]_D^{20} = +68,2^\circ$ que forma un acetato $C_{32}H_{52}O_2$ de pf. 96-96,5° $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$ y un benzoato $C_{37}H_{54}O_2$ de pf. 155,- 155,5° $[\alpha]_D^{20} = +102^\circ$; no lo hemos encontrado descrito en la bibliografía consultada; por esto, dado su origen, proponemos que sea denominado obtusifoliol.

En la bibliografía hemos encontrado descritos alcoholes triterpénicos como el α -lanosterol, $C_{30}H_{50}O$, pf. 140-141°, $[\alpha]_D^{20} = +58^\circ$; obtenido de la grasa de ^{la lana de} las ovejas (5) y el lanosterol de pf. 139-140, $[\alpha]_D^{20} = +56,5^\circ$, obtenido del latex de la E. Balsamifera (3y4); que, en cuanto a sus propiedades físicas y reacciones coloreadas, muestran una gran semejanza con el obtusifoliol. Pero sus acetatos, pf. 113-114°, $[\alpha]_D^{20} = +56,3^\circ$ (5) y 118-119°, $[\alpha]_D^{20} = +56,2^\circ$ y sus benzoatos pf. 191,5. $[\alpha]_D^{20} = +74,7^\circ$ y pf. 193-194° (Correg.) (5) muestran una gran

diferencia con los correspondientes del obtusifoliol. 12

Nuestro Obtusifoliol podría compararse con el alcohol aislado por Dupont, Kopaczewski y Brodski (loc. cit) del latex de la *E. Resinifera* y que dichos autores han denominado δ -euphol. Ye hemos visto que este isomero del euphol, de formula $C_{30}H_{50}O$, funde a 125° , $[\alpha]_D = +14,3$; su acetato a 92° $[\alpha]_D = +17,2^{\circ}$ y su benzoato a $105-106^{\circ}$, $[\alpha]_D = +17,2^{\circ}$.

El obtusifoliol, aislado directamente del latex de la *E. Obtusifolia*, funde a $133-134^{\circ}$, $[\alpha]_D = +68,2^{\circ}$; pero si se purifica a traves de su acetato o benzoato, se puede elevar su *Pf.* a $139-140^{\circ}$. Su acetato funde a $96-96,5^{\circ}$, $[\alpha]_D = +71^{\circ}$; pero su benzoato funde a $155-155,5^{\circ}$, $[\alpha]_D = +102$. Como se ve, el unico punto comun es el punto de fusion de sus acetatos, pero sus poderes rotatorios especificos, asi como los del acetato y benzoato, difieren grandemente.

El obtusifoliol da las reacciones de los dobles enlaces y no presenta ningun maximo de absorcion para $\lambda > 2.100 \mu$ y $n_D^{20} > 82$.

Da las mismas coloraciones que el euphol o lanosterol con los reactivos de Lieberman-Buchard, Salkowski y con SO_4H_2 Conc.

Por hidrogenacion catalitica, en presencia de platino de Adams, del acetato de obtusifoliol de pf. 96-96,5°, se obtiene el acetato de dihidro obtusifolilo que cristaliza en metanol formando agujas incoloras de pf. 116-118°. Un pf. mixto entre este producto y el dihidroacetato de euphilo (pf. 123-124°), experimenta una depresion de 30°. Con el dihidroacetato de handianilo, la depresion es de unos 8°; lo que indica que este dihidroacetato de obtusifoliol, es diferente de los correspondientes derivados del euphol y handianol.

Dupont, Kapaczewski y Brodski (6) aislaron de las resinas del latex de la *E. Resinifera*, dos alcoholes triterpenicos de formula $C_{30}H_{50}O$; uno de ellos, lo identificaron con el α -euphol, que habia sido aislado por Newbold y Spring (7) de las resinas de especies no especificadas; el otro, que denominan β -euphol, funde a 125° ; $[\alpha]_D^{25} = +14,3$ y forma un acetato $C_{32}H_{52}O_2$ de pf. 92° , $[\alpha]_D^{25} = +17,2$. Su benzoato funde a $105-106^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} = +37^{\circ}$, $C_{37}H_{54}O_2$. Recientemente G. Dupont, M. Juliá y W.R. Wragg, deseando obtener, a partir del latex de la *E. Resinifera*, β -euphol con objeto de someterlo a un estudio mas completo (8); someten el latex a cromatografia y luego vuelven a cromatografiar las diferentes fracciones, guiandose, para hacer esta separación, del poder rotatorio especifico de los productos aislados en ellas. De esta forma llegan a separar, ademas del α y β -euphol, otros constituyentes, entre ellos uno que denominan "constituyente de poder rotatorio especifico $[\alpha]_D^{25} = -10^{\circ}$ "; y del cual, un estudio mas detallado, les llevo a la conclusion de que se trata de

un triterpeno, el γ -euphol, algo impurificado; Identifican este γ -euphol con el α -euphorbol, descrito por Bauer y Schroder (9) y mas tarde por Newbold y Spring (7), aislado de la euphorbona, Otras fracciones, que denominan "constituyente de $[\alpha]_D^{25} = +12^\circ$ " y otra que llaman "constituyente de $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$ ". Este ultimo lo aislan cromatografiando las penultimas fracciones de otras cromatografias y que presentan un poder rotatorio especifico de $[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$ a $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ$.

En esta ultima cromatografia, se presenta una fraccion formada por un "constituyente de $[\alpha]_D^{25} = +10^\circ$ " y el "constituyente de $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$ ".

El Dr. W.R. Wragg, en comunicacion particular del 4/10/1.951, me indicò la posibilidad de que el "constituyente de $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$ " fuese igual a nuestro handianol, pues posteriormente a la publicacion de su trabajo en colaboracion con Dupont y Julià (loc. cit.), encontro que dicho "constituyente" era un alcohol de formula $C_{30}H_{50}O$ y pf. 105-107° $[\alpha]_D^{25} = +51^\circ$ y a partir del cual, formo un acetato de pf. 107

16

-109^o. Además, solicito el envío de una pequeña muestra de nuestro producto en forma de acetato. El 23/1/ 1952, el Dr. Wragg, en carta particular, me comunico que un pf. mixto entre el acetato de su "constituyente [α J₅=+50" y nuestro acetato de handianilo de pf. 118-118,5^o, muestra una pequeña depresión. Por otra parte, ambos productos no muestran el mismo aspecto. El Dr. Wragg, envío parte de nuestro producto a Mms. Raths, en Paris, para la obtención de un espectro infrarojo con objeto de compararlo con el de los acetatos de euphol, euphorbol y con el del "constituyente [α J₅=+50^o.

La comparación del espectro infrarojo de nuestro acetato de handianilo con el del "constituyente [α J₅=+50, muestra algunas diferencias, aun cuando todavía no se ha realizado un estudio detallado de dichos espectros (comunicación particular del 24/3/52).

P A R T E E X P E R I M E N T A L.

Estudiamos el latex de la *Euforbia Obtusifolia*, Poir, obtenido por incisiones practicadas en el tallo de dicha planta. Se trata de un liquido blanco, lechoso, caustico y con el mismo aspecto que el latex procedente de las otras euforbias canarias que venimos estudiando. A la temperatura ambiente se coagula al cabo de algunas horas, separandose una goma blanca, parcialmente soluble en eter de petroleo, alcohol etc.. Si le añadimos alcohol, acido acetico etc. se coagula rapidamente.

Aislamiento de los Triterpenos contenidos en el latex de la E. Obtusifolia. Utilizamos latex de la *E. Obtusifolia* recogida en la zona de Taco (Isla de Tenerife). No hemos observado ninguna diferencia sensible en la naturaleza de los triterpenos aislados del latex procedentes de *Euforbias*, recogido en diferentes epocas del año.

Cinco litros de latex se calentaron a reflujo, durante 3 horas, con igual cantidad de solucion alcoholica de sosa al 4%. La solucion tomo un color rojo. Se dejo en reposo durante 24 horas a la temperatura ambiente, separandose un producto pardo resinoso. El liquido se decanta y diluye. No se separaron productos solidos en cantidad apreciable.

El residuo solido se lavo con etanol, con lo que perdio su color pardo, quedando un solido amarillo que se extrajo con eter de petroleo varias veces, primero en frio y luego en un Soxhlet hasta total agotamiento de la parte soluble. Quedaron 185 grs. de un producto solido, constituido principalmente por sales de acidos organicos.

El eter de petroleo extrajo unos 675 grs. de un producto oleoso, que tiene un color verde amarillento y solidifica al cabo de tres o cuatro dias, formando unas masas de agujas agrupadas radialmente. Se trata de un producto impurificado por abundantes resinas.

Se tomaron 235 grs. de este producto y se sometieron a una serie de extracciones con metanol hirviente; al enfriarse los extractos alcoholicos se forman unos globulillos amarillos, constituidos por agujas dispuestas radialmente (120 grs.); este producto contiene todavia gran cantidad de resinas. Se le dio una segunda recristalizacion en metanol, con lo que se obtiene un producto formado por agujas incoloras, que funde a 78-81°.

De la extraccion con metanol de los 235 grs de producto bruto, quedo una goma insoluble en metanol y que no conseguimos cristalizar.

Cromatografia I. 100 grs. de producto de *pp.* 79-81°, se disolvieron en 1.200 cc. de eter de petroleo (*pe.* 30-60°). Se cromatografio esta solucion, pasandola a traves de una columna formada por 500 grs. de alumina activa. Se obtuvieron los resultados siguientes:

<i>Fraccion</i>	<i>Eluyente</i>	<i>Peso del Producto</i>	
I	500 cc eter de Petrol.	0,7 grs.	Resinas
II	"	7,3 "	"
III	"	3,0 "	Solido amarillo.
IV	"	3,2 "	"
V	500 cc. Benceno	0,5 "	"
VI	"	15,0 "	"
VII	"	8,7 "	"
VIII	"	5,2 "	"
IX	"	2,0 "	"
X	"	1,5 "	"
X I	500 cc. alcohol Et.	4,0 "	"
XII	"	46,0 "	Solido verdoso
XIII	"	Indicios	"
XIV	"	"	"

Fracções I, II, V. - Resinas que no pudimos cristalizar.

Fracções III y IV. - A la segunda cristalización en metanol forman agujas de p.f. 111°.

Fracção VI. - Se cristalizó en metanol formando laminas que fundieron: 1ª Crist. 88,5°; 2ª crist. p.f. 92°; 3ª Crist. p.f. 92-93°.

Fracções VII, VIII, IX, X y XI. - Todas estas fracciones, recristalizadas en metanol, forman laminas incoloras, que estabilizan su p.f. entre 90 y 95°.

Fracção XII. - A la primera cristalización en metanol forma agujas incoloras de p.f. 120°. Por nuevas cristalizaciones en el mismo disolvente, se va elevando su p.f. de la forma siguiente: 2ª crist. p.f. 126°; 3ª crist. 125-126°; 4ª Crist. 127°; 5ª Crist. 128°; 6ª Crist. 129-130°. 7ª Crist. 129-130; 8ª Crist. 128°; 9ª Crist. 130-131; 10ª Crist. 133-134. 11ª Crist. 133-134°. Denominaremos este producto Obtusifoliol. -

Sus actividades opticas son las siguientes:

- 4^a Cristalización Pf. 127° $[\alpha]_D^{20} = +71,0$ (c = 1,079%)
- 5^a " " 128° $[\alpha]_D^{20} = +69,2$ (c = 1,09 %)
- 6^a " " 129- 130° $[\alpha]_D^{20} = +68,2$ (c = 1,124%).

Utilizando cloroformo como disolvente.

Analisis.- Peso sustancia: 0,1568 grs.

Hallado: C, 83,8% ; H. 12,0%.

Requerido para $C_{30}H_{50}O$: C, 84,4% ; H. 11,81%.

Acetato de Obtusifoliol.- Tres gramos de obtusifoliol (pf. 134^a) se calentaron a reflujo, durante tres horas, con un exceso de anhídrido acético (5 grs.) y 0,5 grs, de acetato sodico anhidro. Despues de hidrolizar el exceso de anhídrido acético, se lavo el producto, primero con solucion acuosa de carbonato sodico y luego con agua. Se obtiene un producto que cristalizado en metanol forma agujas que fundieron en 1^a Crist. 92,5-93^a; 2^a Crist. 93-

-93,5°; 3^a Crist. pf. 94-95°; 4^a Crist. 95,8-96,5°; 5^a Crist. pf. 96-96,5°.

Se determinaron las actividades opticas de las diferentes cristalizaciones, utilizando cloroformo como disolvente, obteniendose los resultados siguientes:

2 ^a Crist.	pf. 93-93,5°	Conc.	1,51% [α], =+66,3
3 ^a "	" 94-95°	"	1,18% [α], =+66,8
4 ^a "	" 95,8-96,5°	"	1,01% [α], =+70,5
5 ^a "	" 96-96,5°	"	1,10% [α], =+71,0

El peso molecular de este derivado acetilado, determinado por el metodo de Rast, resulto ser de 471.

Requerido para $C_{32}H_{52}O_2$; 468.

Por saponificacion de este derivado acetilado, con solucion alcoholica de NaOH 1/10 N. se llego, a un producto que fijo su pf. a 139-140°.

Benzoato de Obtusifoliol. - Un gramo de octusifoliol de pf.

u

134-135^o, procedente de la fraccion XIII de la Cromatografia I, se benzoiilo con cloruro de benzoilo y piridina (tecnica de Schotten-Baumann). Se obtiene un producto, que, cristalizado en metanol, forma laminas muy brillantes que fijan su p.f. a 155-155,5^o.

Por enfriamiento rapido de la solucion alcoholica del benzoato de obtusifoliol, precipita en forma de grumos, que redisueltos, y por enfriamiento lento, vuelven a formar escamas brillantes.

Indice de saponificacion del benzoato de Obtusifoliol.- Se saponificaron 0,1641 grs. de benzoato, calentando a reflujo, sobre baño de agua, durante dos horas, con solucion alcoholica de NaOH 1/2 N. Se llego al siguiente resultado: Peso molecular hallado: 514. Requerido para $C_{37}H_{54}O_2$; 530.

Se recupero el producto procedente de la saponificacion que re-cristalizado en metanol estabiliza su p.f. a 139-140^o.

Cromatografia II.- Se reunieron los productos procedentes de

de las fracciones VI, VII, VIII, IX, X, XI; de la cromatografía I (15 grs). Se disolvieron en 500 cc. de eter de petróleo, pasando-se a través de 125 grs de alumina activa. Se obtuvieron los siguientes resultados:

<i>Fraccon.</i>	<i>Eluyente</i>	<i>Peso del producto.</i>
I	500 cc. eter Petrol.	Indicios de resinas
II	"	0,7 grs.
III	"	1,7 "
IV	"	1,3 "
V	250 cc Benceno	1,6 "
IV	"	5,6 "
VII	"	3,0 "
VIII	250 cc. Etanol	1,2 "
IX	"	Indicios de Resinas.

Las primeras fracciones, recristalizadas en metanol, forman laminas cuyos p.f. varían entre 97 y 103°. De las fracciones VII y VIII se obtienen productos, que cristalizados en metanol, funden a 137-138°. Forman un acetato de p.f. 96,5-97° y un benzoato de p.f. 155-155,5°. Evidentemente se trata de obtusifoliol.

Cromatografía III.- 125 grs de producto bruto, aislados siguiendo la misma marcha que hemos descrito en la Cromatografía I, se disolvieron en 1.000 cc. de eter de petroleo y se cromatografiaron a traves de una columna de 570 grs. de alumina activa. Se llevo a los siguientes resultados:

Fraciones	Eluyente	Producto
I	500 cc de eter de petroleo	Indicios de producto oleoso incristalizable.
II	"	"
III	"	"
IV	"	"

<i>Fracciones</i>	<i>Eluyente</i>	<i>Producto</i>
V	500 CC. eter Petroleo	Indicios de producto oleoso inercristalizable.
VI	"	"
VII	500 cc. Benceno	"
VIII	"	"
IX	"	"
X	"	25 grs. Producto solido de aspecto cereo.
XI	500 cc. Etanol	12,5 "
XII	"	16,3 "
XIII	"	13,5 " Solido.
XIV	"	53,0 " "
XV	"	Indicios.

Fracciones I, XI, y XII. - Por recristalizacion en metanol forman laminas incoloras de pf. 102-105°.

Fraccion XIII.- Despues de tres recristalizaciones en metanol estabiliza su p.f. 133-134°.

Su actividad optica, determinada en solucion cloroformica al 3,2% resultado ser $[\alpha]_D^{20} = + 64,9$.

Su curva de absorcion no presenta ningun maximo para valores de λ superiores a 2.100 A° y $E_{1\%}^{1\text{cm}} > 82$.

Analisis.- Peso de Obtusifolios 3,937 mgrs.

Hallado: C. 84,16% H. 11,58%

Calculado para C₃₀ H₅₀ O C. 84,44% H. 11,81%

Acetato de Obtusifolios- Un gramo de producto de pf 134°, se calento, durante tres horas, sobre baño de agua, con un exceso de anhídrido acetico y acetato sodico anhidro. Se llega a un derivado monoacetilado que, recristalizado en metanol, forma agujas incoloras de p.f. 96,5-97°.

Se determino su actividad optica en solucion cloroformica

(c = 2,38%), resultado $[\alpha]_D^{20} = +64,3$.

Por saponificación con solución alcohólica de KOH, de este derivado acetilado, se obtiene un producto que, cristalizado en metanol, forma agujas de pf. 139°-140°. Por reacetilación se vuelve a obtener el producto de pf. 96,5-97°. Un p.f. mixto con el obtenido acetilando el obtusifoliol de pf. 134°, procedente de la cromatografía I, no muestra depresión.

Análisis.— Peso del acetato de obtusifoliol 4,087 mgrs.

Hallado: C. 81,87%; H. 11,37%.

Calculado para $C_{32}H_{52}O_2$: C. 81,99; H. 11,18%.

Dihidroacetato de Obtusifoliol.— Se disolvieron 0,0948 grs. de acetato de obtusifoliol (pf. 96-97,5°), en una mezcla de acetato de etilo y ácido acético glacial (1:1), y se hidrogenaron, empleando como catalizador, platino de Adams.

Hidrógeno absorbido: 5,5 cc.

Calculado para ~~un~~ doble enlace de $C_{32}H_{54}O_2$: 5,2 cc.

Por recristalización del dihidro derivado en metanol, se forman agujas incoloras de pf. 116,5- 118°. Un punto de fusión mixto con el dihidroacetato de eufilo (pf.123-124°) experimenta una depresión de unos 31°. Un punto de fusión mixto de este dihidroacetato de obtusifoliol con el dihidroacetato de handianol experimenta una depresión de unos 8°.

Benzoato de Obtusifoliol.- Se benzoió 0,1 grs. de producto de p.f. 134° disuelto en 1 cc. de piridina, con cloruro de benzoilo (reacción de Schotten-Baumann). Se obtuvo un benzoato que, recristalizado en etanol, forma láminas nacaradas de pf. 154,5-155°.

Determinada su actividad óptica, en solución cloroformica (c = 2,4%), resultado: $[\alpha]_D = +102^\circ$.

Por hidrólisis de este benzoato se obtiene producto que, por recristalización en metanol, forma agujas de pf 139-140°. Por benzoiación, se forma el mismo benzoato de pf. 154,5-155°.

Analisis. - Peso de benzoato de obtusifoliol 4,180 mgrs.

Hallado C. 83,31%; H. 10,38%.

Calculado para $C_{37}H_{54}O_2$ C. 83,72%; H. 10,26%.

Fraccion XIV. - Recristalizada en metanol forma laminas que funden a 100-103°. Desecada en la estufa, durante 30^v a 130° y recristalizada en metanol anhidro, cristaliza igualmente en laminas, no variando su punto de fusion.

Acetato de Handianol. - Se acetilaron 14 grs del producto procedente de la fraccion XIV de la Cromatografia III; que resulto ser identico en sus propiedades y pf. al separado en las fracciones VI a XI de la Cromatografia I y fracciones II a VI de la cromatografia II, (pf. oscilantes entre 95- 103); segun tecnica ya descrita.

El derivado obtenido, se cristalizó en metanol, formando escamas muy brillantes de pf. 116- 117°.

Un pf. mixto entre este derivado acetilado y el derivado aceti-

lado de handianilo, aislado del latex de la *K. Handiensis*, no experimenta ninguna depresion (pf. mixto 116-117^o). De las aguas madres de la cristalización se aísla el acetato de pf. 97^o.

Su curva de absorcion no presenta ninguna absorcion de alta intensidad, por encima de, los 2.100 Å.

Analisis.- Peso sustancia: 4,09 mgrs.

Hallado: C. 82, 34%; H. 11,13%.

Calculado para $C_{32}H_{52}O_2$: C. 81, 99%; H. 11,18%.

Handianona-

Oxidacion del handianol con CuO a 300^o.- Se pusieron 4 grs. de handianol en el fondo de un matraz, al cual se hizo llegar una corriente de CO₂ hasta desalojar el aire; luego se calentó, en baño de aceite, a 300^o. En este momento, se hace pasar corriente de CO₂ muy lentamente y se añade en pequeñas porciones 0,8 grs. de CuO. Duró la adicion de CuO, 15'. Durante este tiempo, y durante 10'mas; se mantuvo la temperatura a 300^o.

Se deajo enfriar y la masa rojiza que quedo, se extrajo con 100 cc. de eter de petroleo. Esta disolucion se paso por una columna de alumina activa (25 grs), pasandose a continuacion 3 fracciones de eter de petroleo de 100 cc cada una. Se obtuvieron los resultados siguientes.

Fracciones	Disolvente	peso sustancia.
A	100 cc eter pet.	2 grs.
I	"	1 "
II	"	Indicios resinas incristalizables.
III	"	"

Fraccion A.- Se cristalizo en metanol. Formo agujas que fundieron a: 1º Crist. pf. 98-99º; 2º Crist. pf. 104-106º; 3º Crist. pf. 110-111º; 4º Crist. 110- 111º. Un punto de fusion mixto de este producto y lanostenona de pf. 109-110º, experimenta un descenso de 11º. Se determino su actividad optica en solucion cloroformica c= 2,6%; resultandof_D+58,8º.

Se hizo un pf. de una mezcla de este producto de pf. 109-110° y de handianol sin oxidar de pf. 108-110° ; experimenta un descenso de 6°.

A una disolucion de 0,2 grs. de este producto, en etanol absoluto, se le agrego otra disolucion de 0,12 grs, de dinitrofenil hidracina en 10 cc. de etanol absoluto y 1 cc. de ClH conc, calentandose sobre baño de agua durante 5 minutos. Por enfriamiento se separo de la disolucion una pequeña cantidad de un producto rojizo que fundio a 206°. No pudo purificarse por haberse obtenido con bajo rendimiento. Las fracciones I, II y III de la cromatografia no pudimos cristalizarlas.

Oxidacion del Handianol con CrO₃ en frio.- Se disolvieron 2 grs. de handianol de 200 cc de acido acetico glacial, y se le agrego, en pequeñas porciones, una solucion de CrO₃ en 100 cc de acido acetico. Despues, se dejo esta solucion en reposo durante 24 horas a la temperatura ambiente; se le agregaron 25 cc de metanol

para destruir el exceso de acido cromico. Se destilo el acido acetico a la trompa, pasando a los 80°. El residuo que quedo, fue extraido con eter y la solucion eterea lavada con solucion acuosa de CO_3Na_2 , secandose a continuacion con SO_4Na_2 anhidro. Al destilar el eter quedo un producto que se recristalizo en una mezcla de benceno-metanol (1:5); se obtuvieron unas escamas incoloras que, en las dos primeras criatalizaciones, fundieron a 100-103°; 3° Crist. pf; 103-105°. 4° Crist. pf. 104-106°.

Analisis.- Peso sustancia.- 3,810 mgrs.

Hallado: C. 85,00%; H. 11,46%.

Calculado para $C_{30}H_{48}O$: C. 84,90%; H. 11,32%.

2,4 Dinitrofenil hidragona de la handianona.- Se disolvieron 0,2 grs. de handianona en 10 cc. de etanol absoluto y se vertio esta solucion hirviendo, sobre otra solucion, tambien hirviente, de 0,14 grs de dinitrofenil hidracina en 10 cc de etanol absoluto y 1 cc. de ClH concentrado. Se separo un producto anaranjado que

se intento cristalizar en etanol, pero al enfriarse la solucion, se formo un producto gelatinoso de color amarillo, que, despues de seco, fundio a 224°-226°. Una nueva cristalizacion en el mismo disolvente dio un producto con el mismo aspecto que fundio bien a 225-226,5°.

Analisis.- Peso de sustancia: 3,940 mgrs.

Hallado: C. 70,77%; H. 8,53%.

Calculado para $C_{36}H_{52}O_4N_4$: C. 71,52%; H. 8,57%.

Acetato de dihidroHandianilo.- Se hidrogenaron 0,0952 grs. de acetato de pf. 116-117° disueltos en una mezcla de acetato de etilo-acido acetico (1:1), usando como catalizador 0,1222 grs. de platino de Adams. Fijo la cantidad de hidrogeno correspondiente a un doble enlace por mol de acetato.

Por resristalizacion en metanol del producto hidrogenado, se llega a unas largas y finas agujas de pf. 123-124°.

34

El punto de fusión mixto de una mezcla de este dihidroacetato con el dihidroacetato de eufol de pf. 124-125°, experimenta un descenso de 34°. Mezclado con el dihidroacetato de handianol de pf. 120-121°, procedente de la E. Handiensis, no experimenta ningún descenso en su pf. (pf. mixto 122-123°).

Actividad óptica del acetato de dihidrohandianol.- Se determinó esta actividad óptica en solución cloroformica. ($c = 5,62\%$).
Resultado $[\alpha]_D = +55,3^\circ$.

Dihidrohandianol.- Se hidrogenaron, con platino de Adams, 0,8314 grs. de producto procedente de la V fracción de la cromatografía II. (pf 85-90°).

Cantidad de hidrógeno absorbido 47 cc.

Calculado para un doble enlace de $C_{30}H_{52}O$: 46cc.

El dihidro derivado obtenido se intentó cristalizar en metanol, pero se separa en forma gelatinosa. Se acetilo este deriva-

33

do hidrogenado, cristalizando perfectamente en metanol, en donde forma agujas de pf. 122-123°.

Una mezcla de este dihidroacetato y el dihidroacetato de eufol dá pf. 124-125°, fundio a 92° (descenso 32°). Un punto de fusion mixto entre este dihidroacetato (pf 122-123°), con el dihidroacetato de obtusifoliol, experimenta un descenso de 8°; pero un pf. mixto con el dihidroacetato de handianol, procedente de la E. Handiensis, no experimenta ningun descenso apreciable.

Dihidrohandianol por saponificacion del acetato de dihidro handianilo.- A O, 7314 grs. de acetato de handianilo (de dihidro handianilo), se le añadieron 30 cc. de solucion alcoholica de NaOH 1/2 N. y se calentó sobre baño de agua durante una hora. Se vertió sobre agua y se separó el producto precipitado por filtracion. El precipitado se lavo con agua hasta que no se acusó reaccion alcalina en las aguas de lavado. No se pudo cristalizar en metanol, ya que en este disolvente se separó amorfo; si en vez de metanol

se emplea etanol como disolvente se forman largas agujas sedosas y brillantes de μ_f 111-111,5°.

Actividad optica del dihidrohandianol.- Se determino en cloroformo a una concentracion de 3,13%. Resulto $[\alpha]_D^{20} = +47,2^\circ$.

Dihidrohandianona.- Se disolvieron 0,3 grs. de dihidro handianol en 60 cc. de acido acetico glacial y se le agrego lentamente, a la temperatura del laboratorio, una disolucion de 0,15 grs. de CrO_3 en 30 cc. de acido acetico; abandonandose, a la temperatura ambiente, durante 24 horas. Se le añadio metanol hasta destruir el exceso de CrO_3 y luego se vertio la solucion sobre agua. Se extrajo el producto con eter, se lavo la solucion eterea con otra de CO_3HNa en agua y a continuacion con agua sola, dejandolo secar sobre Cl_2Ca . Al destilar el eter se obtuvo un producto, con rendimiento casi cuantitativo, que se purifico cristalizandolo: 1° en metanol y luego en etanol. Con los dos disol-

ventes se formaren largas agujas muy brillantes que fundieren : 1^a Crist. pf. 103-104^o; 2^a Crist. en metanol pf. 104-105^o; 3^a Crist. en etanol pf. 107^o; 4^a Crist. en etanol pf. 107^o.

Analisis.- Peso de sustancia.- 3,628 mgr.

Hallado: C. 84,75%; H. 11,60%.

Calculado para $C_{20}H_{30}O$: C. 84,44%; H. 11,81%.

Actividad optica de la dihidrohandianona.- Se determino la actividad optica de esta cetona en solucion cloroformica al 1,55% y resultado $[\alpha]_D^{20} = +20,7^{\circ}$.

2,4, Dinitrofenil hidrazona de la dihidrohandianona.- Se disolvieron 0,1 grs. de dihidrohandianona en 5 cc. de etanol absoluto y sobre ella se vertio otra solucion formada por 0,003 grs. de dinitrofenil hidracina disuelta en 10 cc de etanol absoluto con 1 cc. de ClH conc. Se calento esta solucion, sobre baño de agua, a ebullicion durante 5 minutos y se dejo enfriar. Se separa un

producto en forma gelatinosa que, filtrado a la trompa y secado, fundio a 236°. Se trato de cristalizar esta dinitrofenil hidrazona en etanol, mezcla de etanol-acetato de etilo (1:1) y cloroforma. De los tres disolventes se separo siempre en forma gelatinosa.

Este producto es muy poco soluble en etanol y menos aún en etanol. Se lavo varias veces con metanol caliente para eliminar impurezas solubles; fundiendo a continuacion a 241° con descomposicion. Se ennegrece a los 240°).

Analisis. - Peso del producto 3,439 mgrs.

Hallado: C 70,44%; H. 8,65%; N. 9,3 %.

Calculado para $C_{36}H_{54}O_4N_4$ C 71,28%; H. 8,91%; N. 9,24%

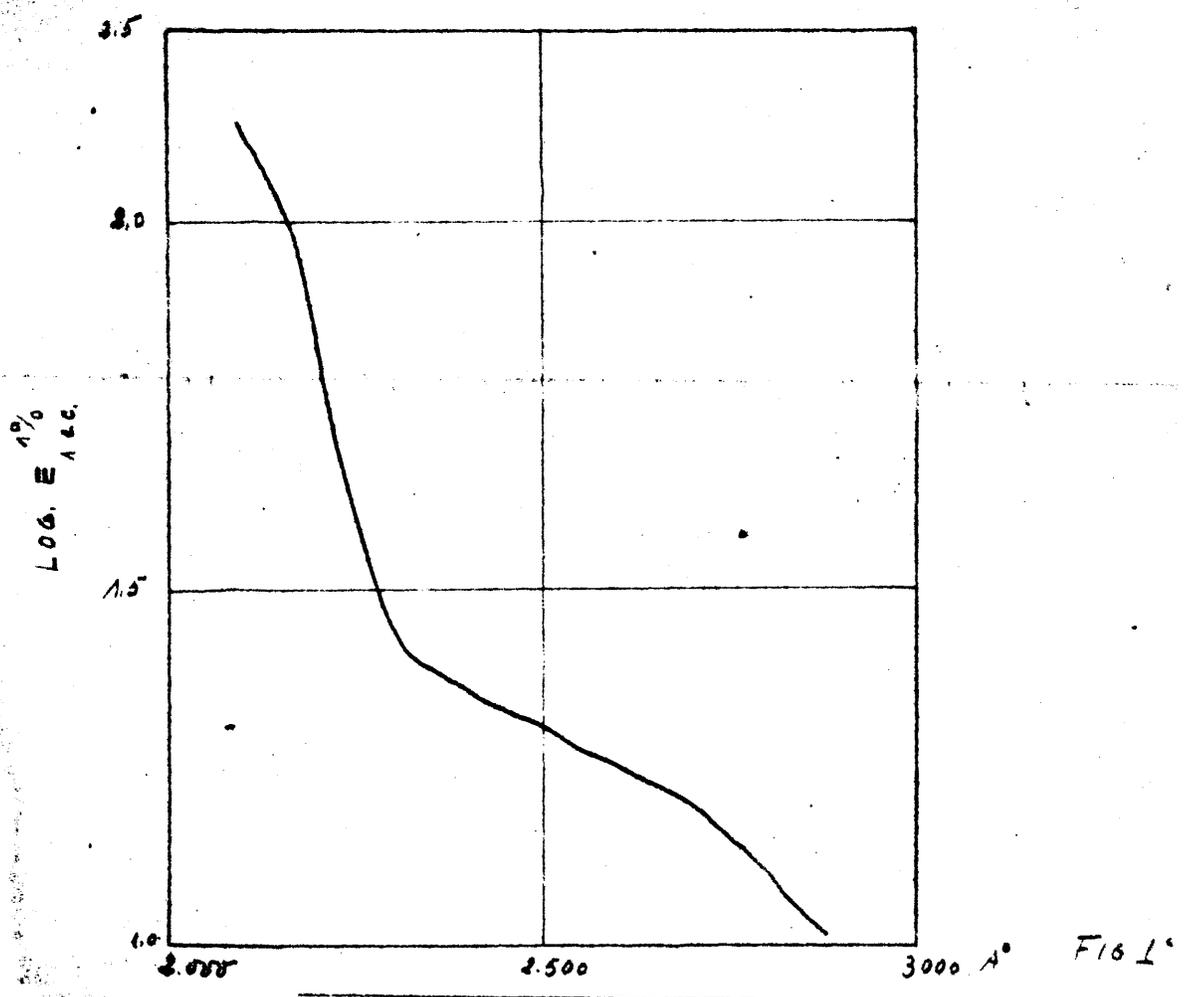
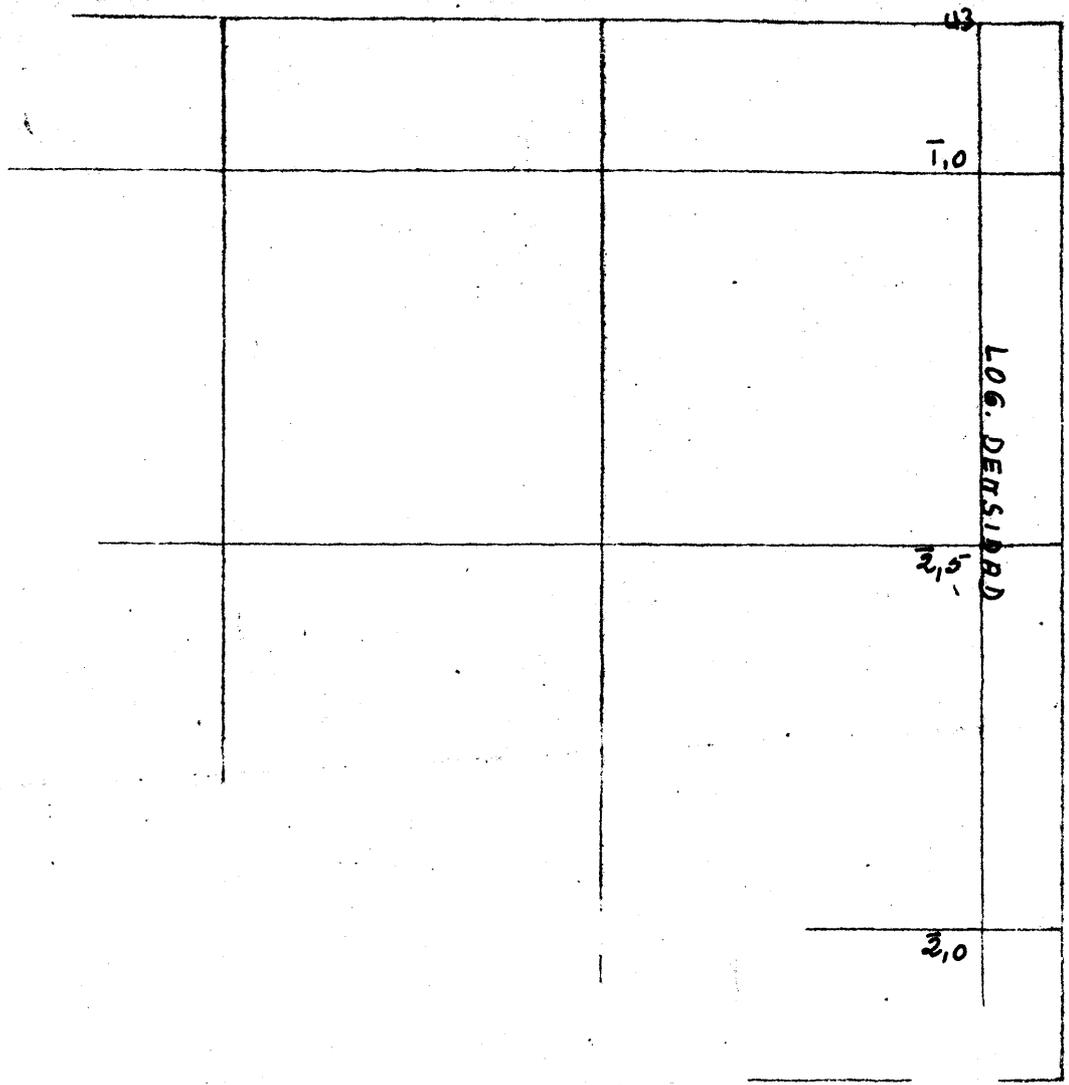


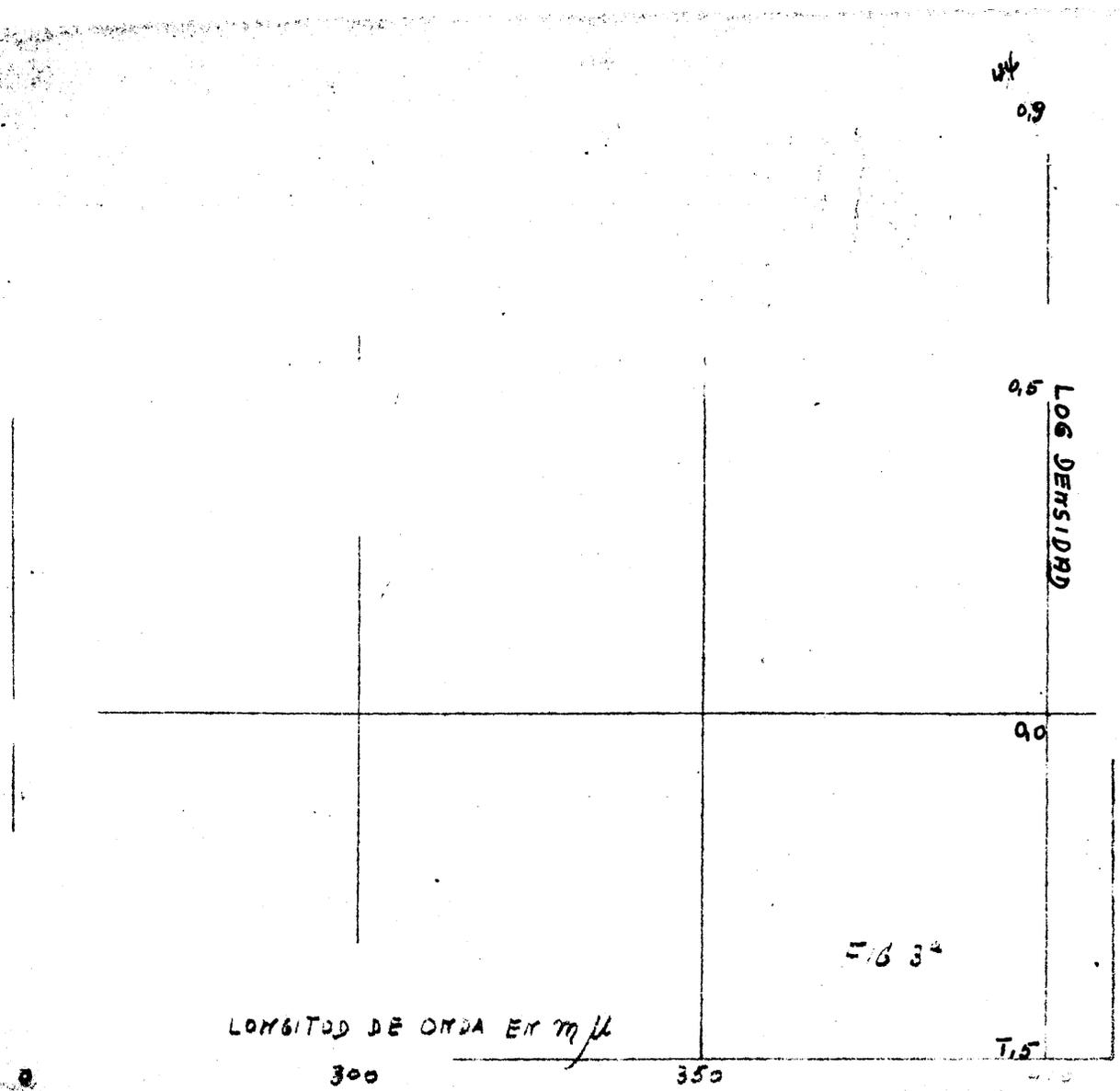
FIG 1°



350

300 350 400
LONGITUD DE ONDA EN mμ

LOG. DENSIDAD



CAPITULO II.-

**OXIDACIONES DE LOS TRITERPENOS AISLADOS CON PERMANGANATO
POTASICO, ACIDOS CROMICO Y PERBENZOICO Y BIOXIDO DE SELE-
NIO.**

Deseando hallar alguna conexi3n entre los triterpenos que hemos aislado del latex de la E. Obtusifolia; handianol y obtusifoliol, con otros alcoholes semejantes, descritos por diferentes investigadores, decidimos estudiar la acci3n de algunos oxidantes sobre dichos triterpenos; siguiendo tecnicas semejantes a las empleadas por otros autores en la caracterizaci3n de alcoholes de naturaleza triterpenica; como son los que estudiamos. En varios casos, se ha determinado, a partir del estudio de los derivados obtenidos en dichas oxidaciones, la naturaleza del triterpeno, el numero y posici3n de sus dobles enlaces e incluso su formula estructural.

Por la acción del ácido perbenzoico sobre el acetato de handianilo, a -5° , fija este, al cabo de 24 horas, de 1,1 a 1,2 átomos de oxígeno por mol de producto. Se aísla un oxiderrivado, que debe ser poco estable, pues, al cristalizarlo en metanol hirviendo o en la mezcla metanol-agua, se obtienen siempre cristales que funden mal a $133-135^{\circ}$; pero si, después de cromatografiar el oxiderrivado, se cristaliza en metanol-acetona, no pasando la temperatura del disolvente por encima de 50° , se forman agujas, que pueden llegar a fundir a $159-160^{\circ}$. El análisis de este producto, concuerda bien con la fórmula $C_{32}H_{52}O_3$. Los intentos de obtener un dien derivado del Handianol, a partir de este oxiacetato de handianilo, no nos dio resultado, pues empleando las técnicas ya utilizadas para la formación de dien-derivados del Lanosterol (10), Euphol (11), Germanicol (16) etc. llegamos a un producto resinoso que no pudimos cristalizar.

Como vemos, en líneas generales, el acetato de handianilo se

comporta de forma semejante a el acetato de lanosterilo (10), acetato de euphilo (11), acetato de tirucalilo () etc. Es decir, que su reactividad frente a la solución cloroformica de ácido perbenzoico, es idéntica a aquellos triterpenos que tienen doble enlace activo. Este doble enlace; teniendo en cuenta que el acetato de lanosterilo, tanto en su oxidación cromica, como en su oxidación permanganica, pierde tres carbonos; debe ir en un agrupamiento del tipo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ o $\text{CH}=\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$.

Esta semejanza que hemos señalado, en el comportamiento frente a los oxidantes, de el acetato de handianilo y el acetato de lanosterilo, desaparece cuando se trata del acetato de dihidrohandianilo y del acetato de ^{diluido}lanosterilo. Por tratamiento del acetato de «lanosterilo, con solución cloroformica de ácido perbenzoico, fija, al cabo de 24 horas, un átomo de oxígeno por mol de acetato, siendo la temperatura de 0°, (10) y se forma un oxid derivado $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_3$ de pf. 142°, $[\alpha]_D^{25} = +28,5$. En un tratamiento semejante del acetato de

dihidrohandiantilo, con solución cloroformica de ácido perbenzoico a -5° , no se observa ninguna fijación de oxígeno activo al cabo de 24 horas. A la temperatura ambiente, mientras la solución testigo no se altera sensiblemente, en la solución problema, el oxígeno activo, disminuye gradualmente hasta que, al cabo de 4 días, el ácido perbenzoico es destruido por completo. Una nueva solución de ácido perbenzoico que se le volvió a añadir, fue destruida al cabo de tres días. En total, se destruyó ácido perbenzoico suficiente para oxidar 4 dobles enlaces situados en una molécula de la magnitud de la del acetato de dihidrohandiantilo. Al recuperar el producto, de su solución cloroformica, obtuvimos el acetato de dihidrohandiantilo sin alterar. Por tanto, este producto debe catalizar la descomposición del ácido perbenzoico, pero el no se oxida.

Se repitió esta oxidación con resultados semejantes. Estos, unidos al hecho experimental de que este producto no sufre altera-

cion, cuando se oxida energicamente con CrO_3 ; y a la obtencion, por la accion del CrO_3 y MnO_4K , sobre el acetato de handianilo, del acido handianolico, sin grupos alcoholicos ni cetoneos; nos, lleva a pensar que en el handianol no debe existir mas que el doble enlace activo, y que, una vez saturado este, la molecula queda tambien saturada. Esto nos explicaria la gran resistencia mostrada por el dihidrohandianol frente a los oxidantes. Ahora bien, como frente a estos resultados tenemos los obtenidos en la accion del bioxido de selenio sobre el acetato de dihidro handianilo, tenemos que dar otra interpretacion a este tema.

Al calentar el acetato de dihidrohandianilo $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_2$ con solucion acetica de bioxido de selenio, en las mismas condiciones que Boree y Bellamy (12) tratan el acetato de dihidrolanosterilo $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_2$, nosotros recuperamos el acetato de dihidrohandianilo, en su mayor parte, sin alterar; pero, de las aguas madres de sus cristalizaciones, se separo un producto con aspecto diferente que, cristalizado

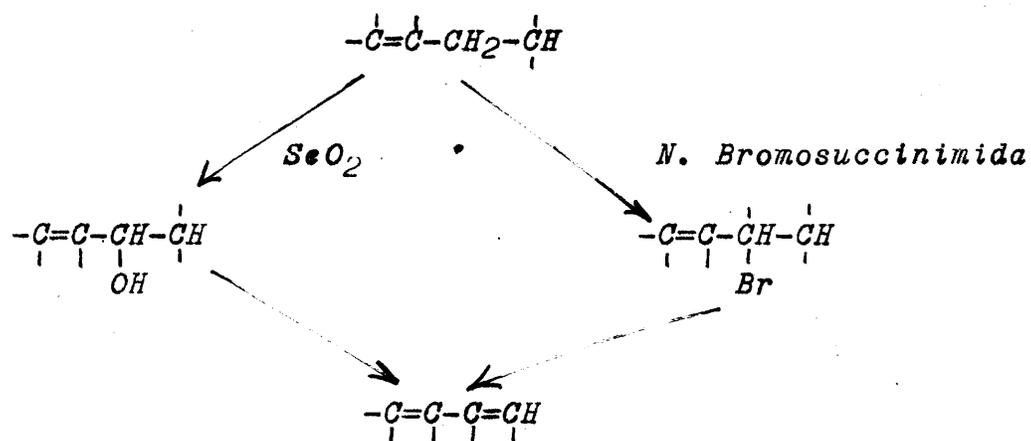
en metanol, formo laminas de pf. 107. El analisis de este producto, concuerda bien con la formula $C_{32}H_{52}O_2$; y su espectro ultravioleta, determinado en solucion etanolica a la concentracion de 65/10.000, excepto en la zona de 220-260 $m\mu$, en que se empleo una solucion de concentracion 10 veces inferior; esta representado en la figura 3. Corresponde, como se puede ver comparando la figura 3 con la 4, a un dieno conjugado del mismo tipo del acetato de lanostandieno; obtenido, en las mismas condiciones, de dos muestras diferentes de acetato de lanostandieno, obtenidas a partir de acetato de lanosterilo y de un acetato de isolanosterilo (4), derivados del lanosterol y procedentes de la E. Balsamifera.

Otros autores, partiendo de derivados del lanosterol procedentes de la lana y grasa de las ovejas, obtienen dienos que muestran una curva de absorcion semejante; asi, Doree, Mac Ghie y Kurzer (13), obtienen, por tratamiento de acetato de dihidrolanosterilo con un exceso de biazida de selenio, dienos semejantes.

El bioxido de selenio ha sido muy usado como agente oxidante de los esteroides. Al actuar dicho oxidante sobre el ergosterol, lo transforma en dehidroergosterol (14), lo cual implica la perdida de dos hidrogenos y la introduccion de un nuevo doble enlace, que se puede suponer formado a traves de un hidroxi-compuesto intermedio y posterior deshidratacion. En algunos triterpenos, la deshidrogenacion puede ir acompañada de oxidacion (15).

El acetato de dihidrolanosterilo, fue oxidado con bioxido de selenio, por Dorée y Bellamy (12); quienes obtuvieron un buen rendimiento de acetato de agnosterol, por introduccion de un nuevo enlace. Este mismo resultado, lo obtuvo Dorée, Mc Ghie y Kurzer (13) al tratar acetato de dihidrolanosterilo con N-Bromo Succinimida; con lo que se introduce un atomo de bromo en la posicion alilo (16), y luego se forma un nuevo doble enlace por perdida de BrH. El proceso seguido en la oxidacion con SeO_2 y con la N-Bromosuccinimida sobre el acetato de dihidrolanosterol, se puede representar de la

forma siguiente:



En ambos casos se obtiene el acetato de agnosterol (o lo que es lo mismo de lanosterol)

El acetato de dihidro obtusifoliol, muestra un marcado contraste con el acetato de dihidro handianol frente a la acción del ácido perbenzoico en solución cloroformica. Al actuar ácido perbenzoico a -5° sobre el acetato de dihidro obtusifoliol, impurificado por acetato de dihidro handianol, resulto que, mientras las impurezas de acetato de dihidro handianol se separaron sin ninguna alteración, el acetato de dihidro obtusifoliol, fijo la cantidad de oxígeno correspondiente a un doble enlace; formando un acetato de oxidihidro obtusifoliol, de fórmula $C_{32}H_{54}O_8$ que, por cromatografía y cristalización en etanol, formo escamas brillantes que fijaron su Pf. a 157-158°. Como se ve, el acetato de dihidro obtusifoliol, aparte de su doble enlace activo, que se hidrogena perfectamente con platino de Adams, y de todas las reacciones del grupo $-CH=CH-$, tiene otro doble enlace, menos activo, que se comporta frente a reactivos, como el ácido perbenzoico, de forma semejante al doble enlace inactivo del acetato de dihidrolanosterilo o de dihidroeuophilo .

Se trato el oxiderivado en bruto, obtenido por tratamiento con acido perbenzoico del dihidroacetato de obtusifoliol, con solucion alcoholica de SO_4H_2 , en las mismas condiciones en que se forma el germanidienol a partir del oxigermanicol (26); y luego, el producto resultante, que se cromatografio y recristalizo en metanol, formando laminas de pf. 149-153°, se analizo; correspondiendole la formula $C_{30}H_{50}O$. Este producto corresponde a uno de los dos estereoisomeros en las primeras fracciones de la cromatografia. Esto implicaria la formacion de un dihidroderivado del dihidro obtusifoliol, para lo cual, tendria que verificarse una deshidratacion seguida de hidrolisis del acetato de oxidihidro obtusifoliol. En las ultimas fracciones de la cromatografia, se obtiene un producto que, cristalizado en metanol, forma laminas brillantes de pf. 153 - 155°. Su analisis corresponde tambien a un producto de formula empirica $C_{30}H_{50}O$. Tal vez esté algo impurificado por su acetato. Podria pensarse que se trata, en ambos casos, del mismo dienderivado del

obtusifoliol; pero, en primer lugar, la diferencia de sus puntos de fusion, señalando el analisis como mas impuro el de punto de fusion mas alto y, en segundo lugar, el descenso que experimenta un punto de fusion mixto entre ambos; nos lleva a pensar que, en la hidrolisis seguida de deshidratacion del oxiobtusifoliol, se forman dos dien-derivados isomeros diferentes.

El analisis elemental del acetato de oxidihidro obtusifoliol, concuerda bien con la formula $C_{31}H_{54}O_2$; y los analisis de los dos productos aislados, al tratar este oxiderivado con SO_4H_2 en solucion etanolica, de pf. 147-148° y 153-155°; encajan con la formula empirica $C_{30}H_{50}O$ de un dien derivado isomero del obtusifoliol. Se diferencia mucho el comportamiento de este oxiderivado, del de los derivados analogos de los acetatos de dihidrolanosterilo y euphilo; pues estos dan acetato de agnosterol y acetato de dihidro euphadienol; pero la hidrolisis de los correspondientes oxiderivados, transcurre en condiciones diferentes; ya que, mientras el acetato de oxidihidro

lanosterilo se hidroliza calentandolo en solucion de acido acetico glacial, con unas gotas de acido sulfurico; ~~(19)~~ el acetato de oxidihidro euphilo (14), calentandolo con una solucion al 1% de ClH en acido acetico (); el acetato de oxidihidro obtusifolilo se hidrolizo con SO_4H_2 en medio etanolico.

Por la acción del CrO_3 sobre una disolución en ácido acético glacial, de acetato de handianilo, calentada a 115° durante 40° , se obtiene un ácido que, recristalizado en metanol, forma laminas incoloras que funden a $209-211^\circ$; siendo su poder rotatorio específico $[\alpha]_D^{25} = +45^\circ$. Su análisis elemental y su hidrógeno activo, concuerdan muy bien con la fórmula empírica $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_4$ con homologas muy proximas. Este ácido, al que denominaremos ácido handianólico, se comporta como un ácido saturado. Su espectro U.V. viene dado en la figura 2; esta curva corresponde a la de un ácido saturado. Por la acción del permanganato potásico a la temperatura ambiente, sobre una solución cetónica del acetato de handianilo, se obtiene un ácido que, cristalizado en metanol, forma gruesos cristales incoloros, prismáticos, bien conformados y cuyo pf. a la 4ª cristalización, en dicho disolvente, se eleva a $202-203^\circ$. A pesar de que tratamos este ácido con ClH concentrado durante muchas horas y que luego se extrajo con éter,

funde en forma de un liquido turbio, que, puede ser ^{debido a} ligeras impurezas de su sal sodica. El analisis elemental de este acido acusa indicios de impurezas de tipo inorganico.

Los datos obtenidos de sus analisis elementales, asi como de su hidrogeno activo, concuerdan con la formula empirica $C_{29}H_{46}O_4$, $C_{30}H_{48}O_4$ u otra homologa proxima. La curva de absorcion en el U.V. (fig.1), es semejante a la del acido handianolico; se trata, por consiguiente, de un acido saturado. Su forma de cristalizar es diferente de la de dicho acido, pero su analisis indica que, si no es el acido handianolico, debe ser su homologo superior.

Para diferenciar ambos acidos, podemos llamar a este ultimo, obtenido por oxidacion permanganica del acetato de handianilo, acido acetoxi-nor handianolico, de forma semejante a la nomenclatura establecida por Dapont y Col. (17) para los acido obtenidos

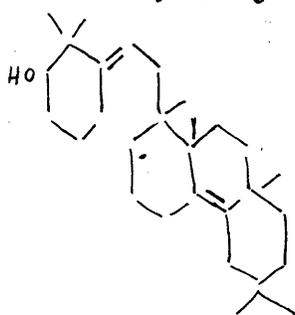
a partir del acetato de euphilo por oxidacion cromica a diferente intensidad.

Por la accion del CrO_3 sobre el acetato de dihidrohandianilo, en solucion acetica, se recupera el mismo producto sin alterar. Si el CrO_3 se hace actuar en condiciones mas energicas, sobre el mismo producto, tampoco se experimenta ninguna alteracion.

El comportamiento que observa el handianol y su hidroderivado frente al acido perbenzoico, al permanganato y acido cromico; nos permite pensar que este triterpeno tiene solo un doble enlace establecido en una cadena lateral del tipo $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}=\text{C} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ o $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$; pues la oxidacion cromica indica la perdida de tres carbonos para formar el acido handianolico saturado $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_4$; y la oxidacion permanganica indica que se forma el acido acetoxinorhandianolico por ruptura de la cadena lateral entre los atomos que llevan el doble enlace. Formulas empiricas probables $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_4$ o $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$; es decir que hay perdida de 2 o 3 carbonos.

En los terpenos tetracíclicos descritos, el comportamiento frente a dichos oxidantes es muy diferente. Ya hemos dicho que el ácido perbenzoico puede actuar sobre el doble enlace inactivo del lanosterol, euphol, tirucalol etc.; en cambio, en condiciones semejantes, no actúa sobre el acetato de dihidrohandianol. Por oxidación crómica del acetato de dihidroeuphol, en acético a 40°, se obtiene (18) un acetato de dicetodihidroeuphol, $C_{31}H_{50}O_4$. El acetato de dihidrolanosterilo oxidado con CrO_3 , en medio acético a 80°, durante 10', da una mezcla de acetato de α y β ceto dihidrolanosterilo (19) que por saponificación, dan el mismo cetodihidrolanosterol. Este último, vuelto a acetilar da acetato de α cetodihidrolanosterilo. Si la oxidación crómica del acetato de dihidro lanosterilo, se realiza en condiciones más energéticas, se obtiene un ácido saturado de fórmula empírica $C_{25}H_{46}O_2$. Para interpretar la formación de este ácido, supone

Marker y Col. (19) que el doble enlace inactivo va, en el dihidro lanosterol, en el mismo ciclo que el grupo acetoxi y que por un mecanismo semejante a el observado en el ergosterol para dar calciferol por la accion de la luz U.V., se abre dicho ciclo perdiendose el grupo metoxi y cinco atomos de carbono del dihidrolanosterilo. Mas tarde, obtienen Doree y Bellamy (20), un acido igual al obtenido por Marker y Col.; y para explicar su formacion, asigna al α lanosterol la formula I, que mas tarde fue dese-



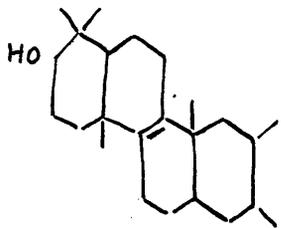
chada. Por ultimo, el acetato de dihidro tirucallilo, dihidroeuphorbilo etc., da, por oxidacion cromica en condiciones semejantes a las empleadas en la oxidacion de los acetatos de dihidroeuphilo y dihidrolanosterilo, un acetato de

dicetodihidroeuphorbenilo, dicetodihidrotirucallenilo etc. (21).

Sin embargo, nos encontramos con que el acetato de β dihidro lanosterol (19) se muestra bastante resistente a una accion

moderada del CrO_3 .

Ya hemos visto que, por la acción del MnO_4K y del ácido crómico sobre el acetato de handianilo, se obtienen ácidos saturados en los cuales no hay grupos cetónicos ni alcohólicos. Estos resultados parecen indicar que no hay más que un doble enlace situado en una cadena lateral; por la que se escinde la molécula al formar un ácido. También indican discrepancia con la oxidación del dihidro acetato de euphilo por un tratamiento semejante. De este último dihidro acetato se obtiene, según la intensidad de la oxidación, ácido nor euphólico o euphólico; que poseen grupos cetónicos conjugados con el doble enlace inactivo (H).



El ácido obtenido por Marker y Col. (loc. cit.) y por Dorée y Bellamy (loc. cit.) a partir del acetato de dihidro lanosterilo, se comporta, de manera semejante a la de los ácidos handianólicos, como un ácido saturado. Sin

embargo, en la formula parcial II, propuesta recientemente por Rusicka y Col. (22) para el lanosterol y que Cavalla y Col. (23), junto con Barton y Col (24) han tratado de explicar posteriormente, aportando pruebas experimentales en favor de dicha formula, no podemos explicar la formacion del acido $C_{25}H_{46}O_2$, saturado, obtenido a partir del acetato de dihidrolanosterol por oxidacion cromica. Por tanto, debemos suponer, que dicho acido, de confirmarse tal formula para el lanosterol, conserva un enlace inactivo que no presenta absorcion para longitudes de onda superiores a 2,300 μ . Lo mismo puede sucederle a nuestro acido handianolico que presenta la absorcion de un acido saturado, con la diferencia de que, si bien a partir del acetato de dihidro lanosterilo se obtienen cetonas con facilidad, a partir del acetato de dihidrohandiantilo, no las logramos obtener.

La existencia de dicho doble enlace inactivo en el dihidro handianol, lo confirma el hecho de que al tratar su acetato con

SeO_2 , se forma un dienderivado conjugado $C_{32}H_{52}O_2$ que forma largas agujas brillantes de pf. 103-105° y cuya curva de absorción presenta un máximo en la misma longitud de onda que el dienderivado obtenido, por un tratamiento semejante, del dihidrolanosterilo (12) fig. 4°.

Si embargo, a pesar de dar dienos que absorben en la misma longitud de onda, del distinto comportamiento del dihidrohandianol y dihidrolanosterol, se puede sacar la conclusión de que el doble enlace inactivo, en ambos triterpenos, no puede estar situado en la misma posición.

Parte Experimental.-

Accion del Acido Perbenzoico sobre el acetato de Handianilo.-

a).- Se disolvieron 0,9526 grs de acetato de handianilo en 20 cc. de cloroformo y a esta solucion, mantenida a -5° , se le agregaron 100 cc. de una solucion 1/10 n. de acido perbenzoico en cloroformo, mantenida a la misma temperatura. Se dejo un testigo formado por 10 cc. de la solucion cloroformica del acido perbenzoico, en las mismas condiciones que el producto, y se descendio la temperatura hasta -10° . Se hicieron las siguientes valoraciones:

Tiempo	Temperatura	Acido gastado por el testigo.	Acido Gastado por el producto
0	-5°	0,0000	0,0000
30"	-5°	"	0,0032 grs
1 hora	-5°	"	0,0036 "
1 H. 50"	-5°	"	0,0037 "
3 horas	-5°	"	0,0044 "
24 "	-5°	"	0,0046 "

Tiempo	Temperatura	Acido gastado por el testigo	Acido gastado por el Producto.
48 horas	-5°	0,0000 grs.	0,0046

Las valoraciones se hicieron, determinando el iodo separado de una disolucion de IK, por 1 cc. de acido perbenzoico, tomado del testigo y del producto. Se empleo $S_2O_3Na_2$ 1/10 N. de factor 1,020

Si en vez de expresar la marcha de la oxidacion en grs. de perbenzoico consumido por cc. de solucion, lo hacemos referida a mol de producto, tendremos:

Tiempo	Acido gastado por mol de $C_{32}H_{52}O_2$.	Oxigeno fijado por mol de $C_{32}O_2H_{52}$.
0	0,0 grs.	---- atomos.
30"	120,2 "	0,87 "
1 hora	130,6 "	0,94 "
110"	148,6 "	1,07 "
3 horas	156,2 "	1,13 "
24 "	168 "	1,2 "

Tiempo	Temperatura	Acido gastado por mol de $C_{32}H_{52}O_2$	Oxigeno fijado por mol $C_{32}H_{52}O_2$
48 horas	-5°	167,9 grs.	1,2 atomos.

La solucion cloroformica se vertio sobre 200 cc. de agua y se neutralizo con CO_3HNa . Se separo a continuacion la capa de cloroformo; y la capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. Se reunieron todos los extractos cloroformicos y se lavaron dos veces con 100 cc. de solucion acuosa de CO_3HNa al 2% cada vez. Despues se seco el cloroformo con SO_4Na_2 anhidro. Se destilo el cloroformo y el producto resultante se cristalizó en metanol hirviente, siendo, muy soluble en dicho disolvente. Formo cristales que fundieron: 1° Crist. 128-135° mal; 2° Crist. pf. 130-133°; 3° Crist. (mezcla de metanol agua 5:1) pf. 133-138°; 4° Crist pf. 133-135°.

Por concentracion de las aguas madres resultantes de las cristalizaciones del oxiacetato de handianol, se separaron unos 0,15 grs. de producto impuro, que se disolvieron en 25 cc de

metanol y a la solución, se le agregó 1 gr. de NaOH sólida. Se hirvió a reflujo durante una hora. Por dilución, se obtuvo un producto de aspecto resinoso que, después de dos cristalizaciones en metanol, forma láminas de aspecto ceroso que fundieron mal a 115-118°.

b).- Se disolvieron 1,0416 grs. de acetato de handiantilo en 50 cc. de una solución 1/10 N. de ácido perbenzoico en cloroformo, y se deja, junto a otra disolución de perbenzoico empleada como testigo, a - 5°. Se hicieron las valoraciones que se indican en el cuadro siguiente:

Tiempo	Acido gastado por cc, del testigo.	Acido gastado por cc. de la solución.
20'	0,0000	0,00634 grs.
16 horas	"	0,00693 "
22 "	"	0,00692 "

Las valoraciones se hicieron como en el caso precedente; gastando 1 cc. de la solución de perbenzoico empleada, 1,29 cc. de $S_2O_3Na_2$ $1/10$ N. de factor 0,9926.

Expresando los resultados por mol de producto, tendremos el siguiente cuadro:

Tiempo	Acido gastado por mol de $C_{32}H_{52}O_2$	Oxigeno fijado por mol de $C_{32}H_{52}O_2$
20*	141,4 grs.	1,02 atomos.
16 horas	153,8 "	1,11 "
22 "	149,1 "	1,08 "

La solución cloroformica se vertió sobre 500 cc. de agua y se neutralizó con CO_3HNa . Se separó la capa cloroformica de la acuosa y se extrajo esta dos veces con cloroformo. Todos los extractos cloroformicos, se reunieron y extrajeron dos veces con agua. La solución cloroformica se secan con $SO_4Na_2anh.$ y se destiló el disolvente a 10 mm de presión y 36° de Temperatura.

La destilación, dejó un residuo de color blanco que fue

cristalizado en metanol formando agujas incoloras que fundieron mal a 148-153°.

Se reunió todo el oxiderivado obtenido (0,9 grs.), y se disolvió en 50 cc. de eter de petroleo-benceno (1:1). La solución, atravesó una columna de 10 grs de alumina activa. La mayor parte del producto no fue retenido (Fracción A) y el resto (fracción I), fue extraído por 50 cc. de la mezcla de eter-benceno.

Fracción A.- Cristalizada en una mezcla de metanol acetona en caliente (Temperatura inferior a 50°), cristalizó formando agujas de pf. 143-145°; 2° crist. pf. 146-148°; 3° Crist. pf. 158-160 (en acetona); 4° Crist. pf. 158-160° (acetona); 5° Crist. pf. 159-162°.

Análisis.- El producto fue desecado a 35° y 0,1 mm de presión.

Hallado:	C. 79,64%	H. 10,81%
Calculado para $C_{32}H_{52}O_3$: C. 79,28%	H. 10,81%

34

Fraccion I.- Se cristalizó el producto obtenido en esta fraccion, utilizando acetona como disolvente en donde formó agujas de pf. 142-145°. Se reunieron los productos procedentes de las aguas madres de la cristalización de la fraccion A y, por nuevas cristalizaciones, se llegó al mismo producto.

Dienderivado.- *Se saponificaron 0,3 grs del acetato de oxihandianilo calentandolo, durante dos horas al baño maria, con solución alcoholica de NaOH al 3%. Se vertió la solución sobre agua y se extrajo, con eter, lavandose la solución eterea dos veces con agua. El residuo solido que quedo al destilar el eter, se disolvió en 160 cc. de etanol al que se le agregaron 18 cc. de SO_4H_2 2N. La mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas. Al final de este periodo, se vertió la solución sobre agua, se extrajo con eter, lavo y seco con SO_4Na_2 anh. Despues de destilar el eter, quedo un residuo resinoso que no pudimos cristalizar.*

Accion del acido perbenzoico sobre el acetato de dihidrohan-

dianilo. - 4) - 0,8455 grs de acetato de dihidroxidianilo, de pf. 126-127°, disueltos en 50 cc. de ácido perbenzoico 1/10 N. (solución cloroformica), fueron mantenidos a -5° durante 24 horas. No se verificó ninguna absorción de oxígeno activo por el producto. A continuación, se dejó a la temperatura ambiente 20°, realizándose valoraciones del perbenzoico con intervalos de 12 horas. Se observa una disminución gradual del oxígeno activo hasta descomposición total del ácido perbenzoico, lo cual tiene lugar al cabo de 4 días. Una solución de ácido perbenzoico en cloroformo, dejada como testigo, en las mismas condiciones de temperatura, no se alteró sensiblemente en el mismo tiempo. A los 4 días, se añadieron a la solución del producto, 25 cc. de la solución, de perbenzoico en cloroformo, inicial. Al cabo de tres días se destruyó nuevamente el perbenzoico añadido. Se gastaron en total 1,035 grs de perbenzoico, mientras que los 0,8455 grs de producto, debieron consumir 0,248 grs; teniendo en cuenta un do-

ble enlace para un producto de formula $C_{32}H_{54}O$.

A la solucion cloroformica se le agregaron 500 cc. de agua y se neutralizo con CO_3HNa ; despues de separar la capa-cloroformica, se extrajo la parte acuosa dos veces con cloroformo. Se reunieron los extractos eteroformicos y se secaron sobre SO_4Na_2 anh. Al destilar al vacio (20 mm) el cloroformo, quedaron 0,788 gra. de un producto incoloro. Este producto, se disolvio en 100 cc. de eter de petroleo y se paso la solucion a traves de 10 grs. de alumina activa, eluyendose la columna con tres fracciones de 200 cc. de eter de petroleo cada una. El producto, en su mayor parte, no fue retenido por la alumina. Todos los productos obtenidos, el de la solucion inicial asi como el extraido por las tres fracciones, formaron, despues de cristalizados en metanol y etanol, agujas de pf. 126° . Una mezcla de esta sustancia con acetato de dèhidro handianilo de pf. $126-127^\circ$ fundio como producto puro a 126° .

B).- Se disolvieron 0,6856 grs. de acetato de dihidro handia-
nilo en 25 cc. de solución 0,6N, de ácido perbenzoico en cloro-
formo, dejando un poco de dicha solución como testigo. Se obser-
vo que la descomposición del ácido perbenzoico era muy lenta,
cuando la temperatura no subía de -5° . En estas condiciones, se
mantuvo la disolución durante 24 horas. A continuación, la so-
lución del producto y el testigo, se dejó a la temperatura del
Laboratorio ($17-20^{\circ}$) durante 5 días, realizándose valoraciones
del ácido perbenzoico cada 24 horas. Se obtuvieron los resulta-
dos que se expresan en el cuadro siguiente:

Tiempo	Temperatura	Acido gastado por cc. del testigo.	id id porcc. de producto.
22 horas	17°	_____	0,0010 grs
66 "	18°	"	0,0030 "
114 "	17°	"	0,0046 "
192 "	17°	"	0,0066 "

Tiempo	Temperatura	Acido gastado por cc del Testigo.	Acido gastado por producto.
288 Horas	17°	—	0,0106 grs.
408 "	17°	"	0,0162 "

Referido a un mol de producto, tenemos el siguiente cuadro:

Tiempo	Temperatura	Acido perbenzoico por mol $C_{32}H_{52}O_2$	Oxigeno fijado por mol $C_{32}H_{52}O_2$
22 horas	17°	17,0 grs.	0,12 atomos.
66 "	18°	51,5 "	0,37 "
114 "	17°	73,5 "	0,53 "
192 "	17°	105,0 "	0,72 "
288 "	17°	152,8 "	1,17 "
408 "	17°	222,1 "	1,61 "

A los cinco dias se vertio la solucion sobre 400 cc, de agua y se separo la capa cloroformica. Se extrajo la parte acuosa con cloroformo dos veces, y se reunieron todos los extractos cloro-

formicos, lavandolos tres veces con una solucion de NaOH 1/10 N. y luego con agua. Despues de secar la solucion con SO_4Na_2 anh., se destilo el cloroformo al vacio, quedando un producto que, cristalizado en metanol y etanol, formo agujas de pf. 125-126°. Un punto de fusion mixto entre este producto y acetato de dihidrohandianol, no experimenta ningun descenso, fundiendo la mezcla como producto puro a 126°.

Accion del acido perbenzoico sobre el acetato de dihidro obtusifoliol.- Se emplearon en esta oxidacion 2,7182 grs. de acetato de dihidroobtusifoliol de pf. 110° por estar impurificado por acetato de dihidrohandianol. Se disolvieron en 30 cc. de cloroformo y se le agregaron 60 cc. de solucion cloroformica 1/10 N. de acido perbenzoico. Esta solucion contenia 0,5137 grs del acido. Esta disolucion y otra de perbenzoico 1/10 N. como testigo, se dejaron a -5°, haciendose valoraciones del acido perbenzoico en la muestra y en el testigo. La primera valoracion

se hizo a las 6 horas, y la segunda a las 17 horas. Como ya se habia consumido la mayor parte del acido perbenzoico existente en la solucion del producto, se le agregaron 25 cc. de solucion de acido perbenzoico, conteniendo 0,3544 grs mas de acido y se dejo tres dias mas a -5°. El producto no fija sensiblemente mas oxigeno. A continuacion se dejo la solucion a la temperatura ambiente durante tres dias. Se observo que en las primeras 24 horas el acetato de dihidro obtusifoliol fijo algo mas de oxigeno activo; permanaciendo sin variar en las siguientes 48 horas. Los resultados obtenidos en el transcurso de la oxidacion, se reunen en el siguiente cuadro:

Tiempo	Temperatura	Acido perbenzoico gastado por 1 cc Test.	id id cc de solucion.
6 horas	-5°	no varia.	0,004 grs.
17 "	"	"	0,0054 "
27(1)"	"	"	0,0071 "

(1) Adicion de 25 cc. de acido.

Tiempo	Temperatura	Acido gastado por 1 cc. de Testigo.	Acido gastado por 1. cc. de solucion
45 horas	-5°	no varia	0,0075 grs.
51 "	-5°	"	0,0074 "
103 "	-5°	"	0,0078 "
129 "	-5°	"	0,0083 "
152 "	-5°	"	0,0084 "
176 "	-5°	"	0,0083 "

Referidos a un mol de producto, los resultados son:

Tiempo	Temperatura	Acido gastado por mol de $C_{32}H_{54}O_2$	Origeno fijado Por mol de $C_{32}H_{54}O_2$
6 horas	-5°	63,23 grs.	0,458 atomos.
17 "	-5°	83,20 "	0,606 "
27 "	-5°	139,9 "	1,01 "
45 "	-5°	145,5 "	1,05 "
51 "	-5°	142,6 "	1,03 "
103 "	-5°	149,6 "	1,08 "

Tiempo	Temperatura	Acido gastado por mol de $C_{32}H_{54}O_2$	Oxigeno fijado por mol $C_{32}H_{54}O_2$
129 horas	17°	156,7 grs.	1.13 atomos
152 "	17°	158,6 "	1.15 "
176 "	17°	156,7 "	1,13 "

La solucion se vertio sobre 500 cc. de agua y se neutralizo la capa acuosa con CO_3HNa . Se separo la capa cloroformica, la parte acuosa se extrajo tres veces con cloroformo, se reunieron los extractos cloroformicos, lavo la solucion cloroformica con agua y se seco sobre SO_4Na_2 anh. Al destilar el cloroformo al vacio, quedo un producto que, cristalizado en metanol, fundio a 103-113° mal.

1,5 grs. de este producto se sometieron a cromatografia para lo cual, se disolvieron en 150 cc. de eter de petroleo y la soluci o se paso a traves de una columna de 25 grs de alumina activa.

Por el cromatograma se pasan dos fracciones de 100 cc. de eter.

de petroleo y otras dos de 100 cc. de benceno cada una. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Con el disolvente primitivo, pasaron 0, 71 grs de producto que no fueron retenidos por la alumina; forma la fraccion que llamaremos A.

Fraccion A.- Cristalizada en metanol, forma largas agujas que fundieron: 1^a Crist. pf. 110^o; 2^a Crist. pf. 115-116^o; 3^a crist. pf. 125-126^o; 4^a Crist. pf. 126^o. Se fundio una mezcla de este producto con acetato de dihidrohandianol (pf. 126^o), no experimentando ningun descenso; pf. 126^o bien.

Fraccion I.- De esta fraccion se obtuvieron 0,17 grs de una sustancia que se cristalizan en etanol, donde forma escamas muy brillantes que fundieron: 1^a Crist. pf. 117-120^o; 2^a Crist. pf. 141-142^o.

Actividad optica.- Se determino en solucion cloroformica al 0,95%. Resulto $[\alpha]_D^{25} + 57,2^{\circ}$.

Fraccion II.- Arrastro 0,125 grs de producto que, cristalizado en metanol, formo escamas de pf. 148-150^a a la primera cristalización.-

Fraccion III.- Se obtuvieron 0,39 grs. de producto que, cristalizado en etanol, forma escamas brillantes del mismo aspecto que las obtenidas anteriormente. En primera cristalización funden a 149-151. Este Producto se unio al obtenido en la fraccion I, y la mezcla se sometio a cristalización en etanol, se obtuvo siempre el mismo tipo, de escamas que fundieron: 1^a Crist. pf. 149-151; 2^a Crts. pf. 153-154; 3^a Crts. pf. 156-157^a; 4^a, 5^a y 6^a Crist. pf. 157-158^a bien.

Analisis.- Producto desecado a 35^o y vacio.

Peso sustancia 3,800 mgrs.

Hallado C. 78,70% ; H. 11,37 %.

Calculado para C₃₁H₃₄O₃

C. 78,95% ; H. 11,18%.

Fraccion IV.- Se obtuvieron solo indicios de producto resinoso.

Formacion del acetato de dien-dihidro obtusifoliol.- Se reunieron todos los productos recuperados por concentracion de las aguas madres de las fracciones de la cromatografia anterior, con producto cristalizado (2 grs). Los dos gramos se disolvieron en 500 cc. de etanol y a la solucion se le agrego 60 cc. de SO_4H_2 2N. calentandose a reflujo durante 72 horas. Al cabo de este tiempo, se diluyo la solucion con agua y se filtro. El producto separado, se cristalizó en etanol, donde formo laminas brillantes que fundieron: 1º Crist. pf. 147º; 2º Crist. pf. 149-153. Esta sustancia se disolvio en 250 cc. de eter de petroleo y se paso por una columna de 10. grs. de alumina activa. Se eluyo el cromatograma con dos fracciones de eter de petroleo cada una, y con otras dos de 100 cc. de benceno. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Fraccion. A. - Se obtuvieron 0,81 grs de producto que no fue retenido por la alumina. Se cristalizó en metanol, donde forma laminas que fundieron: 1ª Crist. pf. 120-124º; 2ª Crist. pf. 138-141º.

Fraccion I. - Arrastro 0,493 grs. de producto que se cristalizó en metanol, fundiendo a 140-143º. Un punto de fusion mixto con el producto de pf. 138-141º de la fraccion A, no experimenta depresion. Se unieron dichos productos, y se cristalizó la mezcla en metanol. 1ª Crist. pf 143-149º; 2ª Crist. pf. 147-148º; 3ª Crist. pf. 147-148º.

Analisis. - Peso de sustancia 4,002 mgrs.

Hallado C. 84,67%; H. 11,67%.

Calculado para $C_{30}H_{50}O$ C. 84,40%; H. 11,81%

Fraccion II. - Al destilar el eter de petroleo, quedo 0,23 grs. de producto que, cristalizado en metanol, funde a la 3ª Crist. a 147-150º; y en la 4ª Crist. a 150-151º.

Fraccion III.- Se obtuvieron 0,32 grs. de producto que se cristalizó en metanol. En la 3ª Crts. fundió a 150 -151. Un punto de fusión mixto con el producto de pf. 150-151 de la Fraccion II, no experimenta depresión; pf 150-153°. Se reunieron estos dos productos y se cristalizaron conjuntamente en metanol. Se obtuvieron laminas brillantes que fundieron: 1ª Crist. pf. 153-155°; 2ª Crist. pf. 153-155°; 3ª Crts. pf. 153-155°. Una mezcla de este producto y el de la fraccion I, de pf. 148, fundió a 144° con una depresión de 10°.

<i>Analisis.</i> -	<i>Peso de la sustancia.</i> -	3,660 grs.
	<i>Hallado</i>	C. 83,71% H. 11,46%.
<i>Calculado para</i>	$C_{30}H_{50}O$	C. 84,44% H. 11,81%
" "	$C_{32}H_{52}O_2$	C. 81,99% H. 11,18%.

Fraccion IV.- Se obtuvieron solo indicios de una sustancia blanquecina, que no se pudo cristalizar.

Accion del acido perbenzoico sobre el isodihidro obtusifolios.

Se disolvieron 1.5769 grs. de isodihidro obtusifolios en 30 cc. de cloroformo, y a la solucion, se le añadieron 85 cc. de solucion cloroformica de acido perbenzoico 1/10 N. (1 cc del acido gasta 0,96 cc. de tiosulfato sodico de factor 0,9926). Se tuvo la solucion a 0° C.; obteniendose los siguientes resultados:

Tiempo	Temp.	Acido perbenzoico gastado por CC .Test.	Id Id gastado por cc. de solucion.
0 horas	0°	no varia	0,0026 grs
1 H. 10'	0°	"	0,0030 "
16 H. 30'	0°	"	0,0048 "
42 H.	0°	"	0,0039 "

Referidos a un mol de producto, tendremos:

Tiempo	Acido gastado por mol de $C_{30}H_{50}O$	Origeno fijado por mol de $C_{30}H_{50}O$
0 Horas	82,85 grs	0,61 atomos
1 H. 10'	91,36 "	0,67 "
16 H. 30'	149,1 "	1,10 "

Tiempo	Acido gastado por mol de $C_{30}H_{50}O$	Oxigeno fijado por mol de $C_{30}H_{50}O$
.42 horas	181,1 grs.	1,34 atomos.

La solucion se vertio sobre agua, se extrajo con cloroformo, se lavaron los extractos cloroformicos con solucion acuosa de CO_3HNa , se seco la solucion y destilo el disolvente. Quedo un residuo que, despues de seco, se disolvió en 100 cc. de eter de petroleo y se paso la solucion a través de una columna de 15 grs de alumina activa. Por el cromatograma se pasaron 3 fracciones de 50 cc. de eter de petroleo cada una y dos de 50 cc. de benceno. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Fracciones.	Eluyente	Peso Extraído
A	100 cc. Eter P.	0,34 grs
I	50 "	0,42 "
II	50 "	0,05 "
III	50 "	0,04 "
IV	50 cc. benceno	0,21 "

<i>Fracciones</i>	<i>Eluyente</i>	<i>Peso extraído</i>
V	50 cc. benceno	0,20 grs.

Las fracciones A y I, las pudimos cristalizar; -obteniendose un producto que funde: 1º Crist. pf. 94-102º; 2º Crist. pf. 107º; 3º Crist. pf. 114º; 4º Crist. pf. 127 mal; 5º Crist. pf. 134-140º; 6º Crist. pf. 144-147º. Las otras fracciones estaban formadas por resinas incristalizables.

Accion del MnO_4K sobre el acetato de handianilo.— Se disolvieron 4 grs. de acetato de handianilo en 100 cc. de acetona; a esta solucion, se le fue agregando, en pequeñas porciones, otra formada por 8 grs. de MnO_4K en 800 cc. de acetona. El conjunto se dejo en reposo durante 24 horas a la temperatura ambiente. Despues, se destruyo el exceso de MnO_4K , añadiendole 100 cc. de etanol. Una vez destruido el MnO_4K sobrante, se filtro y el residuo separado, fue sometido a extraccion en un Soxhlet con metanol. Se destilo este disolvente dejando un pequeño deposito de sustancia.

Por otra parte, se destilo la acetona, y el residuo que dejo, se unio al extraido por el metanol sometiendose a continuacion a una extraccion con eter sulfurico. Se lavo la solucion eterea varias veces con solucion acuosa de $NaOH$ al 10%. Se separaron tres capas; la eterea que denominaremos A; la capa acuoso-alcalina, que llamaremos B; y entre ambas una suspension de producto solido en agua, que nombraremos C.

Se separaron las tres capas y se obtuvieron los siguientes resultados.

Capa A).- Se destilo el eter y quedo un residuo solido que, cristalizado en metanol, formo laminas brillantes semejantes a las del acetato de handianol. Se identifica con este ultimo producto; siendo sustancia de partida sin alterar.

Capa B).- Se acidulo y precipito una pequena cantidad de un producto pardusco que se separo, y se puso en digestion, con ClH al 50%, durante algunas horas. Se extrajo con eter y se seco la solucion eterea con SO₄Na₂ anh. Se destilo el eter y el producto solido resultante, se cristalizo en metanol, fundiendo: 1^o Crist. pf. 160^o; 2^o Crist. pf. 170-180^o; 3^o Crist. pf. 198^o agotandose.

Capa C.- Se trata de un producto solido, ligeramente coloreado de amarillo, que esta en suspension en agua. Se filtro y trato con ClH al 50% durante 24 horas, se extrajo con eter, seco la solucion eterea, y destilo el disolvente. La sustancia que quedo, se cristala

lixo en metanol, donde forma prismas incoloros que, despues de algunas cristalizaciones, se presentan grandes y bien conformados; fundiendo a: 1ª Crist. pf. 185-190º; 2ª Crist. pf. 199-200º; 3ª Crist. pf. 199-201º; 4ª Crist. pf. 202-203º bien.

Este producto forma un solo tipo de cristales y al fundirlo, aunque funde bien, deja un liquido algo turbio, probablemente debido a que esta impurificado por sal sodica en pequeñas cantidades.

Analisis.- La sustancia fue desecada a 100º y vacio.

Peso sustancia 4,173 mgrs.

Hallado: C. 76,95%; H. 10,07 %.

Calculado para $C_{29}H_{46}O_4$ C. 75,98%; H. 10,11%

Fundiendo el producto y luego desecado en las mismas condiciones que el anterior:

Peso sustancia 3,664 mgrs.

Hallado : C. 75,88%; H. 10,08 %.

Calculado para $C_{29}H_{46}O_4$: C. 75,98%; H. 10,11%.

Hidrogeno activo.- Hallado: 0,19%

Calculado para $C_{29}H_{46}O_4$: 0,219%.

Se repitio esta oxidacion con los mismos resultados.

Espectro U.V.- Corresponde al de un acido saturado. Fig. 1.

Oxidacion del acetato de mandianilo con CrO_3 a 110-115°. - A una disolucion de 5 grs. de acetato de mandianilo en 120 cc. de acido acetico glacial, se le agrego 5 grs. de CrO_3 y se calento la solucion durante 40 minutos a 110-115°. Por enfriamiento no se separo ningun producto. Se diluyo con agua, formandose un precipitado que se extrajo con eter. La solucion eterea se lavo tres veces consecutivas con 100 cc de solucion acuosa de KOH al 10%. Se decanto la capa eterea, y la solucion alcalina, de color rojo, se lavo varias veces con eter, reuniendose todos los extractos etereos. La solucion eterea se lavo con SO_4H_2 2N. y a continuacion con agua, separandose el eter con SO_4Na_2 anhidro. Por destilacion del eter, se obtuvo un producto, que recristalizado en etanol, formo laminas nacaradas de pf. 89-90°; la 2ª cristalizacion dio un producto que fundio a 95-96°. Fue identificado como acetato de mandianilo sin alterar.

De la solucion acuoso-alcalina se separo, al acidular con HO_4H_2

2N., un producto de color rojizo que se extrajo con eter; la solucion eterea, despues de lavarla con agua, se seco sobre SO_4Na_2 anhidro. Al destilar el eter queda un producto solido de color anaranjado-rojizo que se recristaliza en metanol. Al disolverlo, por primera vez, en caliente, forma una solucion amarilla, de la cual, por enfriamiento, se separan laminas incoloras de pf. 202° - 203° . A la 2^a Crist. y 4^a crist. en el mismo disolvente, funden a $205-206^{\circ}$; 3^a Crist. y 4^a pf. $209-211^{\circ}$. Concentrando las aguas madres de estas cristalizaciones, se separan laminas incoloras de pf. $200-202^{\circ}$.

Actividad Optica.- Se determino la actividad optica del acido procedente de la 2^a cristalización (pf. $205-206^{\circ}$), disuelto en cloroforno, siendo la concentracion de la disolucion 2,48%. Resulto $[\alpha]_D = 45^{\circ}$.

Analisis.- Hallado C. 76,07%. H. 10,34%.

Calculado para $C_{22}H_{46}O_4$ C. 75,98%. H. 10,00%.

Hidrogeno Activo del Acido Handianolico.- Se determino el hidro-

geno activo del acido obtenido por oxidacion, con CrO_3 a $100-115^\circ$, del acetato de handianilo (pf. $209-211^\circ$). El producto fue desecado a 100° y vacio, hasta peso constante. Se obtuvieron los siguientes resultados: Hallado $0,49$ ml. de CH_4 a 753 mm y temperatura 22° . El peso de la sustancia empleada fue de $6,904$ mgrs.

Hidrogeno activo hallado: $0,29\%$

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$: $0,22\%$.

Espectro U.V. del acido acetoxi-handianolico.-

Se hicieron las determinaciones de la absorcion U.V. con una disolucion del acido en etanol, a una concentracion de $8/10.000$; se utilizo un aparato Beckman y las lecturas se hicieron de 2 en 2 $\text{m}\mu$ en las zonas de cambios bruscos, y de 10 en diez $\text{m}\mu$ en las otras. Se obtuvo la curva de la Fig. 2 que corresponde a un acido saturado.

Accion del CrO_3 en caliente, sobre el acetato de dihidro handia-

nilo. - A). - Se disolvieron 0,55 grs. de acetato de dihidro handianilo, en 17 cc. de acido acetico al 90%, y se calienta la solucion a 80° . A esta temperatura, se le agrega rapidamente una solucion de 0,17 grs. de CrO_3 en 2 cc. de acido acetico al 2%. La solucion se mantuvo a 80° durante 10'. Se dejo enfriar, se vertio sobre 500 cc. de agua precipitandose un solido incoloro, se extrajo la solucion acuosa con eter sulfurico y se lavo el eter; primero con solucion acuosa de CO_3HNa y luego con agua; destilandose el eter previamente secado con SO_4Na_2 anh. El residuo que se obtuvo, se cristalizó en una mezcla de metanol-acetato de etilo (1:1); formo largas agujas semejantes a las del producto de partida que fundieron a : 1ª Crist. pf. $125-127^\circ$; 2ª Crist. pf. $127-128,5^\circ$. Una mezcla de este producto y el acetato de dihidro handianilo de pf. 126, fundio a $126-127^\circ$.

B). - Se disolvieron 0,2 grs. de acetato de dihidrohandia-

nilo, recuperados de la oxidacion anterior, en 25 cc. de acido acetico al 90% y a la solucion, se le añadio 0,2 grs. de CrO_3 . Se calentó el conjunto a reflujo durante 30' y se dejó enfriar. Despues de frio, se vertio sobre agua y se extrajo el producto precipitado con eter sulfurico, lavando la solud on eterea con CO_3HNa acuoso y luego con agua. Se seco el eter con SO_4Na_2 anh. y luego se destilo. El producto que se obtuvo, se cristalizó en una mezcla de metanol-acetato de etilo, donde formó largas y finas agujas que fundieron: 1ª Crist. pf. 118-123°; 2ª Crist. pf. 128-129°; 3ª Crist. pf. 128-129°. Una mezcla de este producto con acetato de dihidro handiantilo de pf. 126° fundio a 127-128°; y otra mezcla de este producto con el procedente de la oxidacion anterior, no experimento ningun descenso.

Analisis. -

Hallado: C. 81,35%; H. 11,06%.

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{54}\text{O}_2$: C. 81,64%; H. 11,56%.

Accion del bioxido de selenio sobre el acetato de dihidro handianilo.- El bioxido de selenio que se utilizo, fue preparado por nosotros, siguiendo la receta dada en el libro de quimica preparativa de Vanino.

A).- Se disolvio 1,5 grs. de acetato de dihidrohandianilo, en 70 cc. de acido acetico glacial, y a la solucion se le agregaron 0,75 grs de SeO_2 , disueltos en unas gotas de agua. Se puso la soluci on a hervir a reflujo; habiendose observado que en frio no hubo alteracion. El reflujo se prolongo durante 3 horas, precipitandose una pequena cantidad de selenio y coloreandose de rojo el liquido. Despues, se le añadio acetato sodico y se filtro la solucion. Se vertio sobre 500 cc. de agua y se extrajo varias veces con eter sulfurico. Los extractos etereos, se lavaron; primero con solucion de CNK, despues con agua. Se seca la solucion eterea con SO_4Na_2 anh. y se destila el disolvente; cristalizando el producto resultante en metanol, donde formo agujas largas y brillantes

que fundieron a 125°. Una mezcla de este producto, y acetato de dihidro handianilo de pf. 125-126°, fundio a 125° sin sufrir depresion en el punto de fusion.

De las aguas madres de las cristalizaciones en metanol del acetato de dihidro handianilo tratado con SeO₂, se separaron unas laminas brillantes, nacaradas, que fundieron a a 104-106°. Recristalizadas en metanol su punto de fusion ascendio hasta 107° bien.

B).- Se repitio la misma operacion con un gramo de producto, recuperado de la reaccion anterior, y disuelto en 50 cc. de acido acetico glacial, al que se le añadio 0,6 grs de SeO₂ disuelto en unas gotas de agua. Despues del mismo tratamiento que la vez anterior, se obtuvo producto sin alterar en su mayor parte; separandose de las aguas madres de las cristalizaciones 0,1 grs. de laminas nacaradas que fundieron: 1ª Crist. 102-103°; 2ª Crist. pf 103-105°.

Analisis.- Hallado: C. 81,38%; H. 11,75%.
Calculado para C₃₂H₅₂O₂ C. 81,44%; H. 11,18%

Calculado para $C_{30}H_{54}O_2$ \therefore C. 81,64%; H. 11,56%.

Curva de absorcion U.V. - Se determino la curva de absorcion en el U.V. de este producto (pf. 107) en solucion etanolica de $C = 65/10.000$, excepto en la region de 220 a 260 $m\mu$ que se diluyo 10 veces mas. Resulto la curva de la figura 3, que presenta un maximo en $\lambda_{max} = 243,5 m\mu$ siendo el logaritmo de la densidad 0,83.

CAPITULO III.-

I S O M E R I Z A C I O N E S.-

Han sido varios los investigadores que han estudiado la acción del ClH sobre los triterpenos y algunos de sus derivados, siendo el número de "isómeros" que se han descrito bastante elevado. Nos fijaremos solo en aquellos productos que tienen mayor semejanza con nuestros triterpenos; bien por su comportamiento o por su origen.

Marker y Col (loc. cit); al hacer actuar una corriente de ClH seco a través de una solución cloroformica de acetato de α dihidrolanosterilo, obtienen una mezcla de los acetatos de α y β dihidro lanosterilo, y separan dichos productos isómeros, utilizando la propiedad del acetato de α dihidrolanosterilo de oxidarse facilmente por la acción moderada del CrO_3 ; mientras que el isómero β se muestra mas resistente a esta oxidación. Así llegaron dichos investigadores a obtener el acetato de β dihidrolanosterilo; pf. 149^o y el alcohol correspondiente de pf. 162^o. Wieland y Benend (25) describen un isómero del acetato de α dihidrolanoste-

105

riilo de pf. 129-130°; que obtienen tratando este producto con ClH; su alcohol funde a 135-136°. Mas tarde se comprobó que este isomero era una mezcla semejante a la obtenida por Dupont y Col. (loc. cit); pues de ella aisla Cavalla y Col (23) un acetato de β dihidro- lanosterilo, identico al que habian obtenido dichos investigadores, al someterla al mismo tratamiento con CrO₃ descrito por ellos.

Al calentar, sobre baño de agua, el acetato de dihidroeuphi- lo de pf. 123,5-124° [α], =+34,5°; en solucion de acido acetico gla- cial con un 1% de ClH, obtienen Vilkas y Col. (11) un acetato de isodihidroeuophilo de pf. 111-111,5° [α], =-94°. Como estos, se podrian citar otros muchos triterpenos, o derivados de ellos, que se isomerizan al calentarlos con acido clorhidrico en diferentes medios.

Nosotros, calentando una disolucion de acetato de dihidrohan- dianilo de pf. 126-126,5° en acido acetico gla cial con un 1% de ClH, hemos obtenido un acetato de isodihidrohandianol que se

cristalizó en etanol; forma laminas incoloras de pf. 135-137°, $[\alpha]_D^{25} = +54,3^\circ$ (c=4,82%). En una segunda isomerización de este acetato de dihidrohandianilo, en las mismas condiciones, llegamos a un "isomero" cristalizado en forma de rombos perfectos, que funden como mezcla a 135-144° $[\alpha]_D^{25} = +50$ (c= 2,15%). Se cromatografió este isomero, y en las porciones separadas de las primeras fracciones de la cromatografía, se llegó a mezclas semejantes que cristalizan en laminas; fundiendô en un intervalo que va de 130 a 150°. De una nueva cromatografía, se obtiene una fracción intermedia que, cristalizada en metanol, separa dos tipos de cristales completamente diferentes; laminas romboidales perfectas y largas agujas delgadas. Se separaron mecánicamente y las agujas fundieron como mezcla a 150-155°, mientras que los rombos lo hicieron a 133°.

Separados en forma mecánica, los dos tipos de cristales, se procedió a recrystalizarlos. Las agujas de pf. 150-155°, recrystal-

107

lizadas en etanol, forman agujas soldadas, semejantes a laminas; muy diferentes a las laminas rombicas; de pf. 155-162°.

Por cristalización de los rombos de pf. 133° en etanol, se obtuvo una mezcla de agujas y rombos de pf. 150-155. Separados los rombos y analizados, concuerda el resultado con la formula $C_{32}H_{54}O_2$.

Estos cristales rombicos, disueltos en etanol, fueron cebados con agujas y rombos separadamente. En ambos casos se obtuvo agujas y rombos indistintamente. Debe tratarse, por tanto, de dos formas diferentes de cristalizar; las cuales tienen distinto pf; por eso obtenemos siempre mezclas con amplio margen de resblandecimiento y fusion.

Al tratar por CrO_3 , segun la tecnica empleada por Marker y Col. (loc. cit.), para la mezcla de α y β dihidrolanosterilo; la mezcla de pf. 133-137° dio un producto que, cristalizado en metanol, forma agujas que estabilizan su punto de fusion a 168-169°. Un analisis concuerda con la formula $C_{32}H_{54}O_2$. Se trata pues de

un acetato de iso dihidrohandianilo. -

Por saponificación de la mezcla de rombos a agujas, se tiene un solo alcohol que cristaliza en metanol en forma de largas agujas de p.f. 147-147,5° $[\alpha]_D^{20} = +40,2$ (c=1,77%). Su análisis concuerda con la fórmula $C_{30}H_{52}O$. Se trata del isodihidro handianol. Por acetilación de este producto, se forma de nuevo un acetato de punto de fusión variable.

Al calentar acetato de dihidro obtusifoliol, con una disolución al 1% de ácido clorhídrico, en ácido acético; obtuvimos una mezcla de productos, de la cual se separa, por cristalización en metanol, una parte más soluble que funde mal a 100-106°. Puede estar formada por acetato de dihidro obtusifoliol y de su isomero. La parte que no se disolvió en metanol, lo hizo en etanol; dando agujas que, a la sexta cristalización, fundieron a 163°. $[\alpha]_D^{20} = +45,7$. Su análisis concuerda con la fórmula $C_{32}H_{54}O_2$. Se trata del acetato de un isomero del dihidro obtusifoliol que denominaremos Acetato de iso di-

hidro obtusifoliol. Como el obtusifoliol contiene dos dobles enlaces, su tratamiento con ClH , puede implicar un desplazamiento de ambos de su posición normal. Actualmente trabajamos en la comprobación de estos desplazamientos.

Cromatografiando la parte más soluble, pf. 100-106°, junto con producto del mismo punto de fusión, obtenido por concentración de las aguas madres de las cristalizaciones que nos condujeron al isomero de pf. 163°, se obtuvieron agujas de punto de fusión 102-103° perfectamente definido. Aislamos, por tanto, dos isómeros; uno de pf. 163, poco soluble en metanol y otro de pf. 102-103° que lo es más. Por saponificación de este último producto, se obtienen unos nodulos, que corresponden al alcohol correspondiente, que son solubles en metanol. Su punto de fusión no lo hemos fijado pues, mientras en las primeras cristalizaciones se tiene un pf. de 144-147°, nuevas cristalizaciones en el mismo

disolvente lo hacen descender hasta 128-137°. De las aguas madres se separan cristales de pf. variables entre 124-146°. El poder rotatorio específico es de $[\alpha]_D^{20} = +34,3^\circ$ (c=1.08%).

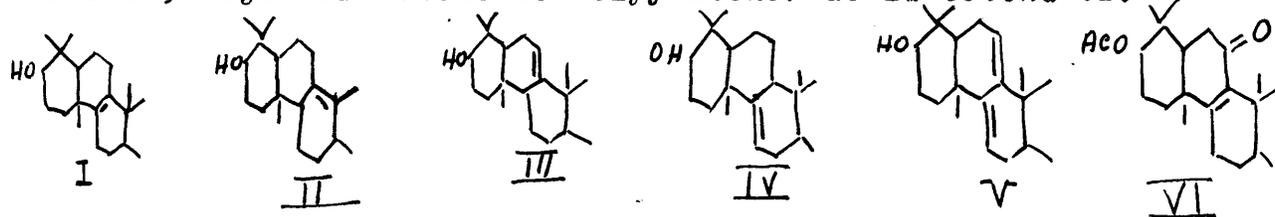
Pensamos que se trata de una mezcla de hidratos que, según las condiciones de la cristalización, forman productos en que entran en diferentes proporciones; pues, por acetilación de la mezcla, se vuelve a obtener el acetato de isodihidro obtusifoliol de pf. 102-103°. Su análisis concuerda con la fórmula $C_{32} H_{54} O_4$. Por benzoilación de la misma mezcla, se obtiene un benzoato que, a la segunda cristalización fija su pf. a 139-140°.

///

Por la acción del CrO_3 sobre una solución de Isodihidrohandianol en acético, a la temperatura ambiente, se forma la isodihidrohandianona que, cristalizada en metanol, forma largas agujas que funden a $148-149^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = +44,3^\circ$ ($c=0,31\%$). Forma una 2,4 dinitro fenil hidrazona que sin purificar funde por encima de 212° .

En el capítulo anterior, hemos visto que solo la oxidación con bioxido de selenio acusa la presencia de un doble enlace en el acetato de dihidro handianilo; con la obtención del isodihidrohandianol y sus derivados, queda confirmada la existencia de dicha doble unión fuertemente inactiva, pues diferentes investigadores han demostrado que las isomerizaciones de los triterpenos o algunos de sus derivados, por la acción del ClH , es debida a la emigración de un doble enlace; así tenemos que para el acetato de iso dihidrolanosterol, suponen Barton y col. (loc. cit.) que en el dihidrolanosterol, tratado con ClH en solución clorofórmica, el doble enlace, supuesta la fórmula parcial I, para el

dihidrolanosterol, puede emigrar a las posiciones 9 (14) II, o 8 ((9) III y tambien 9 (10) IV. Dichos autores, a excepcion de la formula II ya que el CH_3 va sobre un carbono triplemente sustituido, consideran todas las demas. Por tratamiento de isodihidrolanosterilo con acido perbenzoico se obtienen varios productos, siendo el mas importante el acetato de dihidro agnosterilo V; su formacion se explica mejor a partir de las formulas III y IV que no de la II. De las formulas III y IV, se exceptua la segunda, porque el acetato de isodihidrolanosterilo es identico, segun Barton y col., al producto obtenido en la reduccion, segun el metodo de Wolff-Kisher de la cetona VI.



Dadas las dificultades que presenta la separacion del handianol y el obtusifoliol, recurrimos a separarlos, en forma de acetatos, por cristalización fraccionada de su mezcla. Obtuvimos buenos resultados, pero, pensando que la solubilidad de sus benzoatos presentase mayor diferencia, decidimos benzoiilar una mezcla de dichos triterpenos que, despues de 4 cristalizaciones, aparece bien cristalizada con pf de 120°.

Durante la adicion del cloruro de benzoilo, se elevo algo la temperatura. Se obtuvo un producto que es muy poco soluble en metanol y algo mas en etanol. Despues de separar la parte mas soluble hirviendo con metanol, con lo que se obtuvieron agujas de pf. 127-130°; se sometio el resto a una serie de extracciones con etanol hirviendo. De todas las extracciones, se obtienen unas sustancias de pf. 137-139. $[\alpha]_D^{25} = +74,5^\circ$ (c=1,62). Su poder rotatorio especifico, es intermedio entre el del benzoato de handianilo $[\alpha]_D^{25} = +52$; y el del benzoato de obtusifolillo $[\alpha]_D^{25} = +102^\circ$; y lo mismo con

con su punto de fusión, que nuevas cristalizaciones en el mismo disolvente, no lo alteran sensiblemente. 114

Su índice de saponificación no corresponde con el valor teórico correspondiente a un benzoato de fórmula $C_{37}H_{54}O_2$ sino a otro producto de mayor magnitud molecular. Por otra parte, del producto obtenido en la saponificación del derivado benzoiado de pf. 137-139°, se separan dos fracciones: una, soluble en metanol, que funde a 136-137° y puede ser el obtusifoliol ligeramente impurificado; y otra, menos soluble en metanol que funde a 185-185,5°. Este producto da las mismas reacciones de Lieberman-Buchard y con el SO_4H_2 conc. que los otros triterpenos.

Por cromatografía de una parte del producto benzoiado de pf. 137-139°, se aisló una parte más soluble en metanol, en donde forma agujas de pf. 135-137°; y otra más insoluble que forma láminas brillantes de pf 151-152,5°, en todo semejantes al benzoato de obtusifoliol. Su índice de saponificación es igual al calculado teórico.

115
ricamente para un benzoato de formula $C_{37}H_{54}O_2$. El alcohol obtenido forma agujas como las del obtusifoliol, de pf. 137-139°, cristalizado en metanol.

Vemos, por consiguiente, que al tratar obtusifoliol impurificado con handianol, con cloruro de benzoilo, se formo benzoato de obtusifoliol mas un nuevo producto de pf. 185-185,5. Pensando que pudiera tratarse de un isomero del handianol, formado por el cloruro de benzoilo al elevarse la temperatura, tratamos handianol, obtenido del latex de la E. Obtusifolia, con un exceso de C_6H_5COCl y calentamos la solucion sobre baño de agua. Se obtuvo un producto que es muy poco soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol caliente y mas en acetato de etilo. Despues de 3 cristalizaciones en etanol, el producto fundio a 194-195° bien. Una nueva cristalización en acetato de etilo formo agujas de pf. 196° muy bien. En el punto de fusion desprende gases que se reconocieron como ClH . Su analisis concuerda perfectamente con la for-

mula $C_{37}H_{85}O_2Cl$; siendo su poder rotatorio específico $[\alpha]_D^{25} = +75^{\circ}$
 $c=1.24$. Al eliminar el ClH por fusión del producto clorado
 de pf. 196° , se obtiene una nueva sustancia que, cristalizada en
 etanol, funde a $184-187^{\circ}$ como producto impuro. Por saponifica-
 ción a fondo de dicho producto clorado, se obtiene un producto
 exento de Cl , que, cristalizado de metanol, funde a $186-187^{\circ}$.
 se trata indudablemente del mismo derivado de pf. $185-185,5$ sepa-
 rado en la saponificación del derivado benzoylado de la mezcla de
 obtusifoliol y handianol.

El derivado clorado $C_{37}H_{85}O_2Cl$ no da las reacciones de los
 dobles enlaces activos; por lo que pensamos haberse formado, por
 la adición de una molécula de $ClCO C_6 H_5$ al doble enlace activo
 del handianol. Sin embargo, dicho producto no forma ninguna hi-
 drazona. Como no hemos podido hacer el análisis del producto de
 pf. $186-187$, obtenido en la saponificación ya citada, no podemos
 afirmar si se trata de un derivado de adición o de un benzoato

de handianol al cual se le adiciona un mol de ClH por su doble ¹¹⁷ enlace activo, isomerizandose en el momento de la saponificacion.

118

Calentando *handianol* de punto de fusión bajo, con un exceso de cloruro de benzoilo durante tres horas sobre baño de agua, se obtuvo un producto clorado que, cristalizado en una mezcla de etanol acetato de etilo (1:1), formó largas agujas de pf. 192-194. Este producto tiene un 2,46% de Cl; $[\alpha]_D^{25} = +74,5^\circ$ (c=0,85%). Al calentar el lanosterol, obtenido a partir de la *E. Balsamifera*, con un gran exceso de cloruro de benzoilo, sobre baño de agua durante 3 horas, se obtuvo un producto que cristalizado en acetato de etilo, formó agujas brillantes de pf. 195-196° $[\alpha]_D^{25} = +58,2^\circ$; (c= 1,38%). Su análisis dio un 2,92% de Cl. (Comunicación particular de A. Gonzalez Gonzalez y A.H. Toste de un trabajo pendiente de comunicar a la Real Sociedad de Física y Química para su publicación.-) En la bibliografía consultada nos encontramos con que, al tratar Cavalla Mc. Ghie y Pradhan (loc. cit.) la hidroxilanoestanoedrona (23) con igual cantidad de pentacloruro de fósforo, obtienen un producto de pf. 183-184° que da positivo el

ensayo de Beilstein, pero no estudian este producto.

Por saponificacion, se obtiene un producto de pf. 152-154°
[α]_D = +52,3°. Su analisis concuerda, de una manera general, con la
formula C₃₀H₅₀O. La saponificacion del derivado clorado obtenido
por A Gonzalez y col. da un producto que, cristalizado en metanol
formaron agujas que llegaron a fundir a 145°. Aun cuando un mix-
to entre los dos productos clorados, el hallado por mi y el de
A Gonzalez y col., no muestran depresion alguna, los productos
resultantes de la saponificacion son diferentes. Este problema
esta pendiente de su posterior esclarecimiento.

Parte Experimental.-

Isomerización del dihidro acetato de Handianilo con ClH.-

Se disolvieron 2 grs. de acetato de dihidro handianilo con 15 cc. de solución de ácido acético y ClH al 1%, calentándose la disolución sobre baño de agua, durante tres horas. Por enfriamiento, se formaron unas laminas que se separaron, y cristalizaron en etanol, donde forman laminas incoloras que fundieron: 1ª Crist. pf. 132-140º; 2ª Crist. pf. 134-136º; 3ª Crist. 135-137º.

Actividad optica.- Se determino la actividad optica de este acetato isomerizado (pf. 135-137º), en solución cloroformica al 4,82%. Longitud del tubo 1,84 dm. angulo desviado 5,7; $[\alpha]_D^{20} = +54,3^\circ$.

Se volvio a repetir la isomerización tratando 6 grs de acetato de dihidrohandianilo con 40 cc. de solución, en ácido acético, de ClH al 1% y se calento la solución sobre baño de agua durante 3 horas. Por enfriamiento se formaron laminas incoloras que se separaron. Se vertio la solución acetica sobre agua y el producto solido precipitado, se extrajo con eter sulfurico, se seco

la solución con SO_4Na_2 anhidro y se destiló el disolvente. El residuo sólido que quedó, fue unido a las láminas primeramente separadas y recristalizado el conjunto en etanol. Se obtuvo, un producto incoloro cristalizado en láminas romboidales que funden: 1º Crist. fusión a los 131-133º; 2º Crist. pf. 131-133º; 3º Crist. pf. 135-144º.

Actividad óptica. - Se determinó la actividad óptica de este acetato de dihidrohandianilo isomerizado (pf. 135-144º) en solución cloroformica al 2,15 %, en un tubo de 1,84 dm. de longitud. Resulto $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$.

El producto de pf. 133-144º empleado en determinar la actividad, se recuperó y cristalizó en etanol; 4º Crist. pf. 136º. Nuevas cristalizaciones mantienen el pf. de este producto entre 137-140º fundiendo bien.

Para ver si se trataba de la formación de diferentes productos que no permitieran la obtención de un solo producto de pf. fijo, se

desecaron 0,265 grs. de producto de pf. 137-140° a 100° y 10 mm de presion durante 10 horas. No se observo ninguna perdida de peso.

Se reunieron las distintas fracciones de iso dihidroacetato de handianilo, procedentes de las aguas madres de las cristalizaciones, y el producto final (en total 4 grs.), se disolvio en 100 cc. de eter de petroleo de P.E. 30-80°; pasandose a traves de una columna de 30 grs. de alumina activa; siendo la columna eluida con dos fracciones de 100 cc. cada una. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Fracction	Disolvente	Peso sustancia.
I	100 cc. eter petroleo	3,1 grs.
II	"	0,45 "
III	"	Indicios de producto.

Fracction I. El producto obtenido se trato con 15 cc de metanol caliente, se disolvio una parte (Parte a); quedando una masa de pro-

ducto sin disolver. - (parte b).

Parte a. - Cristalizada en metanol formo laminas que fundieron: 1^a Crist. pf. 127-130^o; 2^a Crist. pf. 130-132^o; 3^a Crts. pf. 132-133,5^o.

Se determino la actividad optica del producto resultante de la 3^a cristalizacion, en solucion cloroformica al 1,6 %. Resulto $[\alpha]_D^{20} + 61,7^{\circ}$.

Recuperando el producto de la actividad optica, se cristalizó en metanol fundiendo a 134-150^o mal.

Parte b. - Se cristalizó en una mezcla de etanol acetona (3:1) formando laminas que fundieron: 1^a Crist. 135-136^o; 2^a Crist. 135-145^o; 3^a Crist. 135-138^o.

Fraccion II. - Cristalizada en etanol forma laminas que funden a 130-133^o. Un punto mixto con productos de la fraccion I dan pf. intermedios.

Recuperando todos los productos procedentes de las fracciones

I y II de la anterior cromatografía (2 grs en total). Se disolvieron en 100 cc. de eter de petroleo de P.E. 30-80°, y la solución se paso por una columna de 10 grs de alumina activa. Se trato la columna con dos fracciones de 100 cc. de eter de petroleo cada una.

Se obtuvieron los resultados siguientes:

Fraciones	Eluyente	Peso Sustancia.	Punto de F.
I	100 cc eter Petroleo.	0,22 grs.	129- 133°.
II	"	1,65 "	129- 133°
III	"	Indicios.	

Fraciones cristalizadas en metanol.

Fraccion II.- Al cristalizar en metanol, por dos veces consecutivas, el producto arrastrado por la 2ª fraccion de eter de petroleo; se obtuvieron dos tipos distintos de cristales bien definidos: agujas largas y laminas formando rombos perfectos. Se separaron mecanicamente, fundiendo las agujas a 150-155° mal, y los rombos a 133°.

Por recristalizaci3n en etanol de las agujas, se obtuvieron unas laminas, formadas por acoplamiento de agujas, que funden a 155-162° mal.

Al reoristalizar los rombos en etanol, se obtuvieron unas mezclas de rombos y agujas que fundieron a 150- 155°. Se separaron los rombos y se analizaron.

Analisis.- Peso sustancia

Hallado: C. 81,34%; H, 11,56%.

Calculado para C₃₂ H₅₄ O₂ C. 81,6% H. 11,48%.

De los rombos separados se hicieron dos fracciones que se disolvieron en etanol hirviendo. Unas de las fracciones, se cebo con agujas y la otra con rombos. En ambos casos se formaron indistintamente agujas y rombos.

Accion del CrO₃ a 80° sobre el acetato de iso dihidrohandianol.-

Del isoacetato de dihidrohandianilo de pf. 133-137° se tomaron 0,5 grs. y se disolvieron en 20 cc. de acido acetico, calentandose

la solución a 80°, a esta temperatura, se le agregaron rápidamente 0,16 grs. de CrO₃ disueltos en 2 cc. de ácido acético al 90%. Se mantuvo la solución a 80° durante 10', se vertió sobre agua, y el producto sólido que se separó, se extrajo con éter sulfúrico. Se cristalizó en metanol, después de recuperado de la solución etérea, formando agujas que fundieron: 1ª Crist. pf. 155-163°; 2ª Crist. pf. 165-167°; 3ª Crist. pf. 167-169°; 4ª Crist. pf. 168-169°. Este producto fue analizado.

Analisis.- Hallado: C. 81, 19%; H. 11,24%.

Calculado para E₃₁H₅₄O₂ : C. 81,6%; H. 11,58%

Isodihidrohandianol.- Se reunieron todas las agujas y rombos que se obtuvieron en las diferentes cristalizaciones del acetato de dihidrohandianol, isomerizado con ClH, y cromatografiado (1 gr.), y se disolvieron en solución alcohólica de NaOH al 10% (100 cc.). Se calentó, sobre baño de agua, durante tres horas. Se

vertio sobre agua, acidulo y filtro. El producto separado fue cristalizado en metanol, obtentendose unas largas agujas muy finas que fundieron: 1º Crist. pf. 142-145º; 2º Crist. pf 143-145º; 3º Crist. pf. 144-145º; 4º Crist. pf. 145-146,5º. 5º Crist. 147-147,5º.

Por saponificacion del isoacetato de dihidrohandianol tratado con CrO₃, depf. 168-169º, obtuvimos un isodihidrohandianol que fundio, cristalizado en metanol, a: 1º Crist. 140-145º; 2º Crist. 145-146º; un punto de fusion mixto con el isodihidrohandianol anterior, de pf 147-147,5º no experimenta ninguna depresion.

Analisis.-

	Hallado	C.	83,40%;	H.	12,17%.
		C.	83,83%;	H.	12,09%.
Calculado para	C ₃₀ H ₅₂ O	C.	84,24%;	H.	12,14%.

Actividad optica del isodihidrohandianol.- Se determino la actividad optica de este derivado, a partir del obtenido en la

saponificación del acetato sin tratar con CrO_3 , en solución cloroformica (c=1,77%). Resulto $[\alpha]_D^{20} = +40,2^\circ$.

Acetato de isodihidrohandianol. - Se acetilaron 0,3 grs. de isodihidrohandianol (pf. 145-146^o), para lo cual se disolvieron en 10 cc de anhídrido acético y se le añadió un poco de acetato sódico anhidro (0,1 grs.). Se calentó a reflujo durante tres horas, vertiéndose a continuación sobre agua; se dejó en reposo 24 horas para hidrolizar el exceso de anhídrido acético. El producto resultante se filtró, lavó con solución de carbonato sódico y se cristalizó en metanol. Se obtuvo una mezcla de láminas y agujas que fundieron: 1^o Crist. pf. 136-137^o; 2^o Crist. pf. 134-135^o; 3^o Crist. pf. 134-135^o.

Analisis. -

Hallado:	C.	81,25%	H.	10,95%
Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_3$:	C.	81,6%	H.	11,46%

Isodihidrohandianona, - Se disolvieron en 50 cc de ácido acético de 99%, 0,5 grs de isodihidrohandianol (PF. 145-146°), y a la solución se le agregó lentamente otra de 0,1 grs. de CrO₃ en 25 cc. de ácido acético. Se dejó la solución en reposo durante 24 horas; después se destruyó el exceso de CrO₃ con metanol. Se destiló el ácido acético y se extrajo la cetona con éter sulfúrico; la solución etérea fue lavada con solución acuosa de CO₃HNa y se secó sobre SO₄Na₂ anhidro. Al destilar el éter quedó un residuo que se cristalizó en metanol, en donde se formaron agujas finas muy largas que funden: 1ª Crst. 144-145°; 2ª Crst. 148°-149°.

Su actividad óptica en solución cloroformica (c: 0,31%) resultó ser $[\alpha]_D = + 44,3^\circ$.

Se obtuvo una pequeña cantidad de dinitrofenilhidrazona de esta cetona, que fundió, sin cristalizar, por encima de 212°. No pudimos fijar su punto de fusión por haber obtenido una cantidad muy pequeña.

Acción del ácido ClH sobre el acetato de Obtusifolial en ¹³¹
solución acética. Se disolvieron 2 grs. de acetato de Obtusifolial en 100 cc. de una disolución al 1% de ClH en ácido acético glacial. Como la disolución no fue completa, se le agregaron 100 cc. de acetato de etilo. El conjunto se calentó sobre baño de agua, durante 4 horas. Se destiló el disolvente, y el producto obtenido fue cristalizado en metanol, en donde formó agujas dispuestas en pequeños nodulos que fundieron a 118-124°.

Se disolvieron 1,5 grs. en 100 cc. de éter de petróleo, y el conjunto se pasó a través de una columna de 20 grs. de alumina activa. El cromatograma se eluye con 3 fracciones de éter de petróleo; las dos primeras de 100 cc. y la tercera de 200 cc; y con dos de 100 cc. de benceno. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Fracciones 1, 2 y 3 de éter de petróleo; no extrajeron producto,

Fraccion 4. - Extrajo 1,38 grs. de producto que, cristalizado en etanol, formo laminas que fundieron: 1ª Crist. 124-125º; 2ª Crist. pf. 126-127º; 3ª Crist. pf. 126-127º.

De las aguas madres, se recupero un producto que, cristalizado en metanol, fundio a 140-146º.

Se determino la actividad optica de este producto en solucion cloroformica al 1,3 %; siendo $[\alpha]_D^{20} = +48,4^\circ$.

Por saponificacion de este producto (pf. 140-146º), calentandolo sobre baño de agua, con una solucion alcoholica al 3% de NaOH, se obtuvo un producto que, cristalizado en metanol, formo laminas que fundieron a: 1ª Crist. pf 126-127º; 2ª Crist. pf. 126-127º. Un punto de fusion mixto entre este cuerpo y el obtenido directamente de la fraccion 4 (pf. 126-127º), fundio: 124-126º.

Sometido el producto de pf. 126-127º obtenido en la saponificacion anterior, a una nueva saponificacion, en las mismas condiciones que hemos descritos anteriormente; se recupera el mis-

mo producto de pf. 126-127^o cristalizado en forma de laminas.

Analisis.- Hallado C. 84,44%; H. 11,81%.

Calculado para $C_{30}H_{50}O$: C. 84,27%; H. 11,73%.

Accion del ClH sobre el dihidro acetato de Obtusifoliol.- Partimos de un acetato de dihidroobtusifoliol ligeramente impurificado con acetato de dihidro handianilo. Se disolvio un gramo de producto en 120 cc. de solucion al 1% de ClH en acido acetico, y se calento dicha disolucion, al baño maria, durante tres horas. Al cabo de este tiempo se vertio sobre 200 cc. de agua y, el precipitado separado, se lavo: en primer lugar con solucion acuosa de CO_3HNa y luego con agua. Se dejo secar y se trato con metanol hirviente. Una parte se disolvio con facilidad y otra parte permanecio sin disolver.

La parte mas soluble, por enfriamiento de la solucion metanolica, cristalizo, fundiendo: 1^o crist. 100-101^o. Se sigio cristalizando en metanol fundiendo: 2^o Crist. pf. 106-108^o; 3^o Crist.

106-108°. Un punto de fusión mixto con el acetato de dihidro ¹³⁴
obtusifoliol de partida, resblandecio a 97° fundiendo a los 100°.

Actividad Optica.- Se determino en solucion cloroformica
al 4,56% resultando: $[\alpha]_D^{25} = +48,5^\circ$.

La parte menos soluble en metanol, se disolvio en etanol hir-
viendo donde formo agujas que fundieron: 1° Crist. pf. 107-109°;
2° Crist. pf. 130-133°; 3° Crist. pf. 137-139°; 4° Crist. pf. 142-
144°; 5° Crist. pf. 152-154°; 6° Crist. pf. 163°. No se pudo
cromatografiar.

Analisis.- Hsllado C. 81,66%; H. 11,70%.

Calculado para $C_{32}H_{54}O_2$: C. 81,64%; H. 11,56%.

Actividad optica.- Se determino en solucion cloroformica
al 0,82%, la actividad del acetato de isodihidroobtusifoliol,
siendo: $[\alpha]_D^{25} = +45,7^\circ$.

Tratamiento con ClH de la mezcla de pf. 104-108° de acetato
de dihidro obtusifoliol y sus isomeros.- Se reunieron todos los

productos de pf. 104-108^o, con los obtenidos de las aguas madres de las cristalizaciones del acetato de dihidro obtusifoliosol, tratado con ClH en la operacion anterior. Se obtuvieron 5 grs. de producto de pf. 104-108^o que se disolvieron en 100 cc. de solucion en acido acetico al 1%, de ClH. Se calento el conjunto, sobre baño de agua, durante 7 horas. Despues de fria la solucion, se diluyo con 500 cc. de agua y, el producto precipitado, se filtro y lavo: primero con solucion acuosa de CO₃HNa, y despues, con agua sola. Se cristalizó en metanol y fundio a 102-104^o. De las aguas madres de esta cristalización, se separan largas y finas agujas de pf. 115-117^o. Una segunda cristalización, en metanol, del producto de pf. 102-104^o, volvio a fundir a esta temperatura.

Se reunieron todos los productos de pf. 102-104^o, con el recuperado de las aguas madres de sus cristalizaciones y, la masa asi obtenida (3,5 grs), se disolvio en 120 cc. de eter de petro-

leo, pasandose la solución a través de una columna de 25 grs. de alumina activa. No fueron retenidos 1,2 grs. que forman lo que llamaremos Fracción A. Se eluyo el cromatograma con tres fracciones de 100 cc. de eter de petroleo cada una.-

Fraccion A.- Cristalizado este producto en metanol, fundio: 1º Crst. pf. 100-101º; 2º Crst. pf. 101-102º; 3º Crst. pf. 101-102º.

Fraccion I.- Separo 1,7 grs. de producto que, cristalizados en metanol, fundieron: 1º Crst. pf. 101-102º; 2º Crst. pf. 101-102º.

Las otras dos fracciones, solo extraen indicios de producto.

Isomero de pf. 101-102º.- Se reunio todo el producto de pf. 101-102º, y se deseco en la estufa a 120º, durante una hora. No experimenta ninguna perdida de peso. Se disolvio en 50 cc. de eter de petroleo, y la solución se paso a través de una columna de 10 grs. de alumina activa. El producto, en su mayor par-

te, no fue retenido.-Fraccion A7. Se pasaron dos fracciones de eter de petroleo que no arrastraron producto alguno.

Fraccion A.- Cristalizada en metanol fundio a 101-102°. Nuevas cristalizaciones no alteran su punto de fusion.- Este producto forma agujas.

Saponificacion del acetato de isodihidroobtusifoliol.- Se disolvio 1 gr. de dicho producto, en 100 cc. de solucion alcoholica de NaOH al 3%. Se calento la solucion, sobre baño de agua, durante tres horas; al cabo de este tiempo, se vertio sobre 500 cc. de agua, acidulo y filtro. El producto separado, despues de seco, se cristalizó en metanol, donde formo nodulos cristalinos de pf. 144-147°; 2° Crist. pf. 143-146°.

Actividad optica.- Se determino la actividad de este producto, en solucion cloroformica al 1,08%. Resulto[α]_D = + 34,3°.

Se disolvio un gramo de este isoderivado (pf. 143-146), en 100 cc. de eter de petroleo y se paso por 8 grs. de alumina acti-

va y, el cromatograma, se eluyó con 2 fracciones de 70 cc. de eter ¹³⁸
de petroleo cada una y con dos de 70 cc. de benceno. Se obtu-
vieron los siguientes resultados:

Fraccion A.- 0,1 grs. de producto no retenido.

Fraccion I.- Extrajo 0,15 grs de sustancia que, cristali-
zada en metanol anhidro fundio: 1ª Crist. pf. 136-140º; 2ª Crist.
pf. 130-131º; 3ª Crist. pf. 128-137º. De las aguas madres se
separaron cristales, que fundieron: Primeras aguas madres; pf.
124-128º; 2ª aguas madres, pf. 130-137º; 3ª aguas madres, pf.
141-146º.

Las fracciones restantes, arrastran un producto que se com-
porta de forma semejante al obtenido en la fraccion I. La frac-
cion IV, no arrastro producto.

Acetato de isodihidro obtusifoliol.- Se calentaron 0,5
grs. de producto, obtenido por saponificacion del isomero de pf.
102º, con un exceso de anhídrido acetico (lgr.) y acetato sodico
anhidro. Se llevo a un derivado acetilado que, cristalizado en

metanol formo agujas que fundieron a: 1^a Crist. pf. 101-102^o; ¹³⁷
2^a Crist. pf. 102-103^o; 3^a Crist. pf. 102-103^o.

Analisis.- Hallado: C. 81,71%; H. 11,73%.

Calculado para $C_{32}H_{54}O_2$: C. 81,64%; H. 11,56%.

Benzoato de isodihidro obtusifoliol.- Se trataron 0,15 gr. De isodihidro obtusifoliol; de pf. variable, obtenido por saponificacion del acetato de pf. 102^o; con cloruro de benzoilo y piridina, segun tecnica de Schoten-Baumann. Se obtuvo una sustancia; despues de hidrolizar el exceso de cloruro y lavar con agua; que estaba coloreada de rojo. Por cristalizacion en etanol, no perdio el color. Se hirio la solucion alcoholica con carbon animal, durante 15', filtro y se dejo enfriar. Se separo un producto que fundio: 1^a Crist. pf. 134-139^o; 2^a Crist. pf. 139-140^o; 3^a Crist. Pf. 139-140^o. Esta sustancia forma un polvo blanco.

Estudio de la acción del $C_{12}CO_2H_5$ sobre los esteroides contenidos en el latex de la *E. Obtusifolia*.-

Saponificando latex de la *E. Obtusifolia* con NaOH alcoholica al 4% sobre baño de agua, segun tecnica que se expuso con anterioridad, se separaron 420 grs. de resinas que se sometieron a una serie de extracciones con metanol, hasta agotar la parte soluble en este disolvente. Despues de 15 extracciones con fracciones de 300 cc. cada una, se tuvo la seguridad de que todo el producto extraible fue eliminado de la masa total. Quedaron 310 grs. de un producto formada principalmente por sales organicas, inorganicas y resinas incristalizables.

Se reunieron los extractos alcoholicos, y destilo el disolvente; quedo una sustancia resinosa (110 grs), que se sometio a cristalización en metanol. En las dos primeras cristalizaciones se separo un producto con resinas y en la 3ª Crist. ya se obtuvieron cristales de pf. 110°; en la 4ª Crist. fueron aislados

20 grs de producto cristalizado en agujas de pf. 120°.

Benzilación del producto de pf 120°. - Se disolvieron 20 grs. de producto de pf. 120° en 30 cc. de piridina, agregandole a la solución 40 cc. de cloruro de benzilo. La temperatura se elevó un poco al añadir el cloruro de benzilo. Una vez terminada la adición, se la dejó en reposo hasta que alcanzase la temperatura ambiente, vertiendola y continuación sobre agua para hidrolizar el exceso de cloruro de benzilo. Una vez terminada la hidrolisis, se filtro el producto solido separado lavandolo primeramente con solución acuosa de CO_3HNa y luego con agua, secandolo y pulverizandolo despues de seco.

El producto obtenido, se hirvió durante 15' con 300 cc. de metanol, filtrandolo en caliente. Por enfriamiento del filtrado, se obtuvieron unas agujas que fundieron a 110-119° mal. La parte que no se disolvió, se sometio a una segunda extracción con otros

300 cc. de metanol; se disolvió parcialmente y de la solución filtrada, se separaron agujas de pf. 127-130°. La parte no disuelta se sometió una vez más a ebullición con 300 cc de metanol y a continuación se repitió la misma operación 4 veces más, pero empleando 300 cc de etanol en vez de metanol.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

3ª	Extracción con metanol	pf 128-129°	mal.
4ª	"	" etanol; pf. 137°	mal.
5ª	"	" " "	135° "
6ª	"	" " "	137° "
7ª	"	" " "	136° "

En la 7ª extracción, se disolvió todo el producto restante de la anterior extracción.

Se unieron todos los cristales procedentes de las extracciones con etanol y se determinó su actividad óptica en solución cloroformica al 1,62%. Resultó $[\alpha]_D^{25} +74,5^\circ$. Las actividades ópticas del

benzoato de handianilo y de obtusifoliot fueron de $t_m + 52^\circ$ (c.=1,8%) y de 102° (c.=2,4) respectivamente.

Se sometieron a desecacion en una estufa a 140° , 2,0302 grs. del producto de pf. 136-137 $^\circ$ procedentes de las extracciones con etanol, sin experimentar perdida de peso. La calefaccion duro 15 $^\circ$.

Las fracciones 2 $^\circ$ y 3 $^\circ$ de metanol, fueron recristalizadas en etanol. Se obtuvieron agujas de pf. 136-137 $^\circ$. De la concentracion de las aguas madres de la cristalizacion, se obtuvieron cristales de pf. 136 $^\circ$. Nuevas cristalizaciones de estos productos, elevo ligeramente el pf. fijandose a 138-139 $^\circ$.

Designando por A, B, C, las extracciones con metanol, y D, E, F y G las realizadas con etanol, podemos esquematizar el conjunto de las cristalizaciones segun el cuadro siguiente:

Producto de pf. 120º
tratado con $C10CO_6H_5$

Extracto Metanolico

Extracto Etanolico

A	B	C	D	E	F	G
110-119º	127-130º	128-131º	137º	135-136º	137º	136º
	136-137º		138-139º	136-138º	138-139º	136-138º

Indice de Saponificacion.- Se disolvieron 1,5159 grs del producto benzoiado de pf. 137º, en etanol hirviendo, y a esta solucion se le añadio 10 cc. de sosa alcoholica 1/2 N. Se calento a reflujo, en baño de agua, durante 3 horas. Despues de fria la solucion, se valoro el exceso de NaOH con SO_4H_2 1/10N. Se coloco tam-

bien un testigo en las mismas condiciones que el producto a saponificar. Se llego a los siguientes resultados: .

SO_4H_2	1/10 N. gastado	23 cc.
"	" "	43,0 cc. para la solucion testigo.
NaOH	" "	19,5 cc.
NaOH	calculada	28,6 cc. para $C_{37}H_{54}O_2$

El producto procedente de la saponificación, se calento con metanol disolviendose una parte. Esta parte se siguio cristalizando en el mismo disolvente: 1ª Crist. pf. 122º; 2ª Crist. pf. 131-133º; 3ª Crist. pf. 136-137º; 4ª Crist. pf. 136-137º.

La parte que no se disolvio, se trato con una nueva cantidad de matanol, en donde se termino de disolver. Por enfriamiento, se obtuvieron unos cristales que funden: 1ª Crst. pf. 182º; 2ª Crist. pf. 182-184º; 3ª Crist. pf. 184-185º; 4ª Crist. pf. 185-185,5º.

Este producto dio las siguientes reacciones coloreadas:

Con SO_4H_2 conc. da coloracion amarilla y con el reactivo de

Lieberman - Buchard coloracion amarilla con fuerte fluorescencia verde. Estos resultados los podemos resumir en el esquema siguiente:

Producto bruto de pf 120° + $\text{ClCOOC}_6\text{H}_5$ → producto de pf. 137-139°

Saponificacion → Producto+soluble en metanol pf. 136-137°

→ Producto-soluble en metanol pf. 185,5°.

Se cromatografia 7,5 grs de este producto benzollado de pf. 136-137 disolviendolo en 150 cc de eter de petroleo y haciendolo atravesar una columna de alumina activa (75 grs.). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Fracciones	Eluyente	Peso Sustancia.
I	150 cc eter petroleo.	4,5grs.
II	"	1,2 "
III	"	0,6 "
IV	150 cc. benceno	Indicios de resinas.
V	"	0,3 grs Resinas

Fracciones	Eluyente	Peso producto
VI	150 cc. eter Petroleo	Indicios.

107

Fraccion I. - Se cristalizó en etanol caliente. Una parte mas soluble se separo por enfriamiento de la solución. El pf. de esta parte fué de 132° 134° mal. En el intervalo de temperatura 90-95° alcanzado por enfriamiento del tubo capilar donde se determino el punto de fusion, presenta una intensa fluorescencia azul violeta. Una misma cristalización en el mismo disolvente, separo agujas de pf. 135-137°.

La parte menos soluble, se disolvió en etanol, en donde formo laminas brillantes, semejantes en todo a las del benzoato de obtusifoliol, y que fundieron a: 1° Crist. pf. 145°; 2° Crist. pf. 150°; 3° Crist. pf. 151-152,5°. Se determino un indice de saponificación de este producto de pf. 151-152,5° empleando como disolvente una solución de etanol-acetona (5:1). Se calentó 2 horas a reflujo, sobre baño de agua, con NaOH alcoholica 1/10 N.

Se valoro con ClH 1/10-N. Se llevo al siguiente resultado

Peso sustancia: 0,3720 grs.

NaOH Gastada 7,9 cc

NaOH Calculado 7,0 cc. para $C_{37}H_{54}O_2$.

Por la presencia de la acetona, empleada debido a la poca solubilidad del producto en etanol, no, se pudo ver con mucha precision el viraje de la fenolftaleina. El producto recuperado de la saponificacion, se lavo bien con agua, seco y cristalizó en metanol, donde forma agujas, semejantes a las del obtusifoliol, que funden a: 1ª Crist. 136-137º; 2ª Crist. pf. 137-139º.

Obtencion del producto $C_{37}H_{54}O_2$, Cl. - Por cristalización, concentrando previamente las aguas madres, de las fracciones de metanol empleadas para la extraccion del producto contenido en el latex de la E. Obtusifolia saponificado; se separaron 26 grs de sustancia que fundio como, una mezcla en el intervalo 80-90º. Se disolvio este producto en eter de petroleo (PE. 30-90º) y se paso por 200

grs de alumina activa. El eter empleado fue 500 cc. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Fraciones	Eluyente	Peso sustancia extraida.
I	500 cc. eter Petroleo.	Indicios resinas incristalizables.
II	250 "	1,0 grs. Resinas
III	"	1,0 " "
IV	"	0,5 " "
V	"	0,5 " "
VI	"	0,5 " "
VII	250 cc. Benceno	0,7 " Solido de aspecto cereo.
VIII	"	1,9 " "
IX	"	5,3 " "
X	"	2,3 " "
XI	"	1,0 " "
XII	"	1,0 " "

<i>Fraciones</i>	<i>Eluyente</i>	<i>Peso sustancia Extraída.</i>
<i>XIII</i>	<i>250 cc. etanol</i>	<i>6,5 grs.</i>
<i>XIV</i>	<i>"</i>	<i>0,0 "</i>

Se recuperaron unos 22,5 grs de producto y se extrajo luego la alumina con etanol caliente. Todas las fracciones de la cromatografía, desde la 7 a la 13, funden en el intervalo de 80-100°.

Se toman 0,5 grs. del producto y se calientan, sobre baño de agua durante tres horas, con 25 cc. de cloruro de benzoilo. Se vertio sobre agua y se dejo en reposo hasta hidrolisis total del exceso del cloruro, se filtro el producto separado, se lavo con solucion acuosa de carbonato sodico y luego con agua hasta eliminacion total del acido benzoico. El producto obtenido es muy poco soluble en metanol; se disuelve algo mas en etanol caliente y mejor en etanol-acetato de etilo. Se cristalizó varias veces en etanol, donde forma agujas finas, y se determino, su punto de fusion. Se obtuvieron los siguientes resultados: 1° Crist. pf.

15

190^o; 2^o Crist. pf. 194^o; 3^o crist. pf. 194-195^o. A continuacion se recristalizo en acetato de etilo en donde forma tambien agujas; sus pf. fueron: 5^o crist; 195^o; 6^o Crist; 196^o; fundio perfectamente, resblandeciendo y fundiendo dentro de dos decimas de grado.

Se trata de un producto que contiene cloro y que al fundirse desprende gases. Se pusieron unos miligramos de este producto, en un tubo de ensayo que estaba en comunicacion con otro, conteniendo solucion acuosa de NO_3Ag , mediante un tubo acodado provisto de un corcho, inserto en el tubo que contenia el producto. Se calentó por encima de su punto de fusion y los gases desprendidos, se hicieron burbujear a traves de la solucion de NO_3Ag . Se formó un precipitado de ClAg . Quedo un producto que, recristalizado en etanol, fundio a 184-187^o, resblandece a los 176, no da reaccion de halogeno y no desprende gases al fundir.

Actividad Optica.- Determinada la actividad optica del producto clorado en solucion cloroformica al 1.24% resultado: $[\alpha]_D^{25} + 75^{\circ}$.

Analisis. *Determinacion del Cloro del producto de pf. 1962.*

Peso sustancias: 3,866 mgrs. y 0,0823 grs.

Hallado Cl: 6,46%; 6,29%.

Calculado para $C_{37}H_{55}O_2Cl$. 6,26%.

Determinacion C e H. del producto de pf. 1962.

Peso sustancias: 4,157 mgrs.

Hallado C. 78,20%; H. 9,84%.

Calculado para $C_{37}H_{55}O_2Cl$. C. 78,27% H. 9,70%.

Tratamiento del Producto $C_{37}H_{55}O_2Cl$ con fenilhidracina.

1).- *Se disolvieron 0,2 grs. del producto en etanol, y a la solucion se le añadieron 0,2 grs de acetato sodico y 0,2 grs. de sulfato de fenil hidracina. Se calentó la disolucion, al baño maria, y se vertio sobre agua despues de tres horas de calefaccion. Se recuperó el producto de partida sin alterar.*

2).- *Se disolvieron 0,2 grs. del producto clorado en una mezcla de etanol-benceno (1:1) y se le agrego 0,2 grs de sulfato de fenil*

153
hidracina y 0,5 grs. de acetato sodico calentandose a reflujo durante tres horas. La solucion se vertio sobre agua y se extrajo con eter el producto; se lavo tres veces con agua la solucion eterea, se seco y destilo el disolvente. El producto resultante se cristalizó en metanol fundiendo mal a 155-156°. No tiene ni halogeno ni nitrogeno.

Saponificacion del producto $C_{12}H_{15}O_2Cl$. - Se calentaron 0,3926 grs. del producto clorado (pf. 196°) con 50 cc de etanol donde se disolvió. A la disolucion, se le agregaron 10 cc. de NaOH en solucion alcoholica 1/2 N. calentandose a reflujo, sobre baño de agua, durante tres horas. Se vertio la solucion sobre agua, acidulo con ClH filtro y lavo el producto separado. El lavado se continuo hasta que las aguas de lavado no acusaron acido. Una vez seco el producto, se recrystalizó en metanol en donde forma grumos y fundio: pf. 175-180°. Este producto todavia contiene cloro. Para eliminarlo se volvio a tratar el producto ante-

154

rior (pf. 175-180°) con 20 cc de solución alcohólica de NaOH 1/2 N. añadiéndole una mezcla de etanol-benceno (5:1) hasta total disolución. Se calentó la solución a reflujo durante tres horas y se recuperó el producto por dilución con agua. Se lavó con agua acidulada y luego con agua sola hasta eliminar la reacción del Cl en las aguas de lavado. El producto así obtenido, estaba libre de halógenos y cristalizado en metanol como unos nódulos de pf. 186-187°.

Se repitió el tratamiento con cloruro de benzilo; tomando 1,1 grs. de handianol, obtenido por saponificación del acetato de handianol de pf. 80-90, y tratándolo con 60 cc. de cloruro de benzilo, sobre baño de agua, durante tres horas. Se hidrolizó el exceso de cloruro de benzilo y se eliminó el ácido benzoico formado. Después se filtró el producto pardo resultante, lavó con NaCO_3H al 10% y se recristalizó en metanol; luego en una mezcla etanol-acetato de etilo (1:1) fundiendo: pf. 184-187; 2^a Crist. 187-190; 3^a 190-194^o; 4^a Crist. 192-194^o. Forma agujas delgadas.

Actividad Óptica. - Se determinó en solución cloroformica $c = 0,85\%$; siendo $[\alpha]_D^{20} = + 74,5^{\circ}$.

Análisis. - Pese producto 3.531 mgrs.

Hallado: C. 83,49%; H. 10,11% Cl. 2,46%.

Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{O}_2\text{Cl}$ C. 78,37%; H. 9,70% Cl. 6,26%.

Se saponificó este producto hirviéndolo con una solución al 10%

de NaOH y alcohol acetona hasta total disolucion durante 3 horas. Se acidulo, filtro, lavo y cristaliza en metanol, separandose un producto en forma de agujas de pf: 1^a Crist. pf. 150-155^o 2^a Crist. pf. 154-155^o; 3^a Crist. 152-154^o.

Actividad Optica.- Se determino en solucion cloroformica al 1,24%; se obtuvo $[\alpha]_D^{20} = +52,3^{\circ}$.

Analisis.- Peso producto 3,678

Hallado: C. 81,96% H. 11,40%.

Calculado para $C_{30}H_{50}O$: C. 84,44%; H. 11,81%.

CONCLUSIONES.

- 1^a.- Se obtiene del latex de la *Euphorbia Obtusifolia*, handianol, triterpeno aislado por primera vez por A Gonzalez y col de la *E. Handiensis*. Se prepara su acetato y dihidroacetato y por vez primera el dihidrohandianol, handianona, 2,4 dinitrofenil hidrazona, dihidrohandianona y su 2,4 dinitrofenil hidrazona; analizando tambien estos productos.
- 2^a.- Se obtiene por primera vez, del latex de dicha *Euphorbia*, un nuevo triterpeno que denominamos Obtusifoliol. Se preparan su acetato, benzoato y dihidroacetato.
- 3^a.- Se estudia la accion del acido perbenzoico sobre el acetato de handianol, acetato de dihidrohandianol, acetato de obtusifoliol y acetato de dihidro obtusifoliol. Se aislan diversos derivados que se analizan y estudian.
- 4^a.- Se estudio la accion del CrO_3 sobre el acetato de handianilo obteniendose un acido que se analizo y estudio.

- 5^a.- Se estudio la accion del MnO_4K sobre el acetato de handianilo; se obtiene un acido que se analiza y estudia.
- 6^a.- Se estudia la accion del CrO_3 y SeO_2 sobre el acetato de dihidrohandianol y se aislan y estudian los derivados formados.
- 7^a.- Se estudio la accion del ClH sobre el acetato de dihidrohandianol. Se aisla y estudia el isohandianol y su acetato.
- 8^a.- Se estudio la accion del ClH sobre el acetato de obtusifoliol y de dihidro obtusifoliol; se aislan los ismeros y se estudian.
- 9^a.- Se estudio la accion del cloruro de benzolito sobre el handianol. Se obtienen y se estudian diversos derivados.
- 10^a.- Se comparan los resultados obtenidos en el estudio del handianol y obtusifoliol y sus derivados; con los obtenidos por diversos investigadores sobre otros triterpenos ismeros y se hacen algunas consideraciones sobre la posible formula estructural de nuestros triterpenos.

BIBLIOGRAFIA.

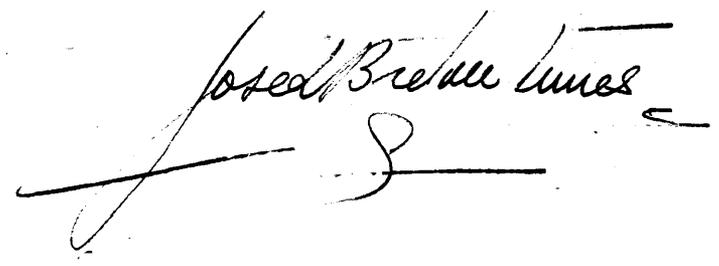
- 1.- A.G. Gonzalez, A. Calero y R. Calero. *An. Fis. Quim.* 45 1441
- 2.- A.G. Gonzalez y A. Calero. *An. Fis. y Quim.* 46, 175. (1950)
- 3.- A.G. Gonzalez y M.L. Mora. Trabajo comunicado en Enero 1952 y pendiente de publicacion en los *An. Fis. y Quim.*
- 4^a.-, A.G. Gonzalez y A.H. Toste. Trabajo comunicado en enero de 1952 y pendiente de publicacion en los *An. Fis. Quim.*
- 5^a.- Windaus y Tschesche. *Z. Physiol. Ch.* 190 51. (1930).
- 6.- Dupont, Kopaczewski y Broski: *Bull. Soc. Chim.* 1947, (5) 14 106
- 7.- Newbold y Spring. *J. Chem. Soc.* 1.944, 249.
- 8.- Dupont, Julia y Wragg. *Bull. Soc. Chim.* 1951, pag.651
- 9.- Bauer y Schroder *Arch. Pharm.* 1931 269 209.
- 10.- Birchennough y Mc. Ghie. *J. Chem. Soc.* 1.949. 2038.
- 11.- Vilkes, Dupont y Duleu; y H.G. Gonzalez A. Calero y A.H. Toste *Bull. Soc. Chim.* 1.949, 813 y *An Fis. Quim.* 1,951 pag. 287.

- 12.- Doree y Bellamy. *J. Chem Soc.* 1941. 176.
- 13.- Doree Mc. Ghie y Kurzer. *J. Chem. Soc.* 1.949. 570
- 14.- Callow y Rosenheim. *J. Chem. Soc.* 1939, 587...
- 15.- Ruzicka y col. *Helv Chim Acta.* 1.941, 24 1.236 etc.
- 16.- Ziegler y col. *Annalen* 1.942 551 , 80
- 17.- Dupont, Dulou, Vilkas. *Bull. Soc. Chim.* 1.949 pg. 809 y Vilkas, Dupont y Dulou *Bull. Soc. Chim.* 1.949 pag. 813.
- 18.- Mc. Donald, Warren y Williams. *J. Chem Soc.* 1.949 supl. 155 y Vilkas.
- 19.- Marker, Wilter y Nixon *J. Amer. Chem Soc.* 1937 pag 1.368.
- 20.- Doree y Bellamy. *J. Chem Soc.* 1941, 172.
- 21.- Heines y Warren. *J. Chem. Soc.* 1.950 1,562.
- 22.- Voser, Montavon, Guthard y Ruzicka. *Helv. Chim. Acta.* 1950, 33 1.893.
- 23.- Cavalla Mc. Ghie y Pradhan. *J. Chem Soc.* 195, 3.142.
- 24.- Barton Fawcett y Thomas. *J. Chem Soc.* 1.951, 3142.

25.- Wieland y Benend. Z. Phistol. Chem. 1.942, 274 215.

26.-.S. David. Bull. Chim Soc. 1.949, 155.

La Laguna 30 Abril 1952.

Josep Breu Limes


INDICE DE PRODUCTOS.

- Handianol.- 5. 21
- Acetato de handianilo.- 6 31 .
- Dihidrohandianol.- 9. 37 y 38 .
- Acetato de dihidrohandianol.- 8, 36 74 98.
- Isodihidrohandianol.- 108. 127 .
- Acetato de isodihidrohandianol.- 105. 121 y 129 .
- Handianona.- 6,8, 32 .
- 2,4 dinitrofenil hidrazona de la handianona.- 7, 35
- Dihidrohandianona.- 9, 39 .
- 2,4, dinitrofenil hidrazona de la dihidrohandianona.- 9, 40 .
- Acido handianolico (acetoxi) 5,59 95 .
- Acido nor handianolico (acetoxi).- 60, 91 .
- Isodihidrohandianona 111, 130 .
- Oxiacetato de handianol.- 48, 68 .
- Dien-derivado del acetato de handianol 52. 100 .

- Obtusifoliol.- 11, 21 y 28 .
- Acetato de Obtusifoliol.- 22 y 28 .
- Benzoato de obtusifoliol.- 11 23-30 .
- Acetato de dihidro obtusifoliol.- 13 29 .
- Isodihidro, obtusifoliol.- 109, 137 .
- Acetato de isodihidro obtusifoliol.-108, 110 133 134 138 .
- Acetato de dien-dihidro obtusifoliol.-85 .
- Benzoato de isodihidro obtusifoliol.-110 139 .
- Oxiacetato de dihidro obtusifoliol 55, 79
- Oxiacetato de isodihidro obtusifoliol.- 88 .
- Productos clorados -113,118, 140-142 . 140-152 155 .
- Productos clorados saponificados.- 153 y 155

INDICE DE MATERIAS.-

Capitulo I.- pag 2.

Capitulo II.- " 46.

Capitulo III.-" 103.

Conclusiones " 157.

Bibliografia " 159.

Indice Productos 162.