

Tesis de Posgrado

Un nuevo camino para la síntesis estereoespecífica de D-Homoesteroides : síntesis de espirolactonas esteroidales

Schor, Laura Judith

1991

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Schor, Laura Judith. (1991). Un nuevo camino para la síntesis estereoespecífica de D-Homoesteroides : síntesis de espirolactonas esteroidales. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2416_Schor.pdf

Cita tipo Chicago:

Schor, Laura Judith. "Un nuevo camino para la síntesis estereoespecífica de D-Homoesteroides : síntesis de espirolactonas esteroidales". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1991.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2416_Schor.pdf

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

"UN NUEVO CAMINO PARA LA SINTESIS ESTEREOESPECIFICA
DE D-HOMOESTEROIDES. SINTESIS DE ESPIROLACTONAS
ESTEROIDALES"

Directora de Tesis

Dra. Alicia M. Seldes

Lugar de trabajo

Departamento de Química Orgánica

Laura Judith Schor

Tesis presentada para optar al título de

Doctor en Ciencias Químicas

-1991-

Tesis
2416
2j. 2

A mis padres con amor, por dejarme crecer

A Leo y Fran, por crecer junto conmigo

A Alicia M. Seldes por su valiosa guía
en la concreción del presente Trabajo
de Tesis y muy especialmente, por todo
lo que no necesita ser escrito

Agradezco a UMYMFOR (CONICET-FCEN) por la realización de determinaciones instrumentales:

Dr. Darío Doller y Dr. Jorge A. Palermo por los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C, Sr. Jorge A. Aznárez por los espectros de masa y CG-EM, Sr. Carlos G. Arabehety y Dr. Gerardo Burton por el asesoramiento en el manejo del espectrómetro de RMN, Lic. Marta Marcote y Srta. Alicia Arenaza.

A los Dres. Eduardo G. Gros, Alicia M. Seldes y Gerardo Burton por el esfuerzo realizado para mejorar día a día las condiciones de trabajo.

Al Dr. Darío Doller por el espectro NOESY realizado.

A los Dres. Deanna Marcano, Darío Doller y Juan C. Oberti por la bibliografía facilitada. A los Dres. Gerardo Burton, Eduardo G. Gros y Oscar Varela por sus enriquecidos aportes.

A los Dres. Mónica Deluca, Jorge A. Palermo y Darío Doller por sus valiosos y espontáneos consejos.

A los Dres. Cristina Matulewicz, Rosa Erra, Lydia Galagovsky, Norma D'Accorso, Susana Socolovski, Cecil du Mortier, Oscar Varela, Rosa Lederkremer, Lic. Raquel Golberg, Sr. Carlos Arabehety y Sra. Ana Burton por su cálido afecto.

A mis compañeros de laboratorio Moni Deluca, Jorge Palermo, Sergio Giacobello, Henry Hughes, Marta Romero, Marta Maier, Juanchi Bernardo, Marcos Spallone y Gabriela Cabrera con quienes compartí, además de un ambiente de trabajo armonioso y divertido, una sólida amistad.

A Moni Deluca, Darío Doller, JB Rodríguez, Alejandra Ponce, Marta Maier y Eli Lewkowicz por su especial cariño.

A todos los integrantes del Departamento de Química Orgánica por los gratos momentos compartidos.

INDICE

Introducción.....	1
Objetivos.....	8
Capítulo I: espirolactonas esteroidales.....	11
Capítulo II: homoesteroides.....	45
Capítulo III: preparación de acilalcoholes esteroidales..	130
Parte experimental.....	171
Resumen.....	209
Bibliografía.....	214

Abreviaturas utilizadas

A	angstrom
Ac	acetilo
^t Bu	ter-butilo
c	concentrado
cat.	catalítico
c.c.d.	cromatografía en capa delgada
cl	cadena lateral
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
EDA	etilendiamina
EM	espectrometría de masa
eq.	equivalente molar
Et	etilo
FID	decaimiento libre de la magnetización
Hz	Hertz
IR	infrarrojo
LDA	diisopropilamiduro de litio
lit.	literatura
M	M ⁺ = ion molecular
Me	metilo
MHz	megahertz
m/e	relación masa/carga
NBA	N-bromoacetamida

nOe	efecto nuclear Overhauser
pag.	página
PB	pico base
p.eb.	punto de ebullición
p.f.	punto de fusión
ppm	partes por millón
ipr	<i>iso</i> -propilo
Py	piridina
Rf	relación de frente
RMN- ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono-13
RMN- ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
SN	sustitución nucleofílica
sol.sat.	solución saturada
Succ	succinoílo
t.a.	temperatura ambiente
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TMSCl	trimetilclorosilano
tol	tolueno
p-TsOH	ácido <i>para</i> -toluensulfónico

Indice de esquemas

<u>Esquema N°</u>		<u>pag.</u>
1	Mecanismo de migración de acilo intramolecular	5
2	Productos de la reacción de Reformatsky sobre 1c	7
3	Condensación intramolecular de α -acetoxicetonas	18
4	Mecanismo de reordenamiento de 74	75
5	Mecanismo de reordenamiento de 72	76
6	Rutas sintéticas de 82, 83 y 84	92
7a	Ruta sintética de 3 α -acetilcolestano-3 β -ol	139
7b	Ruta sintética de 3 β -acetilcolestano-3 α -ol	140
8	Preparación de 7 ξ -acetil-3 β -metoxicolestano-7 ξ -ol	142
9	Mecanismo (a) sugerido para la D-homoaromatización	160
10	Mecanismo (b) sugerido para la D-homoaromatización	160
11	Formación de 17-cianhidrinas	166

Indice de figuras

<u>Figura N°</u>		<u>pag.</u>
1	Espectro de RMN- ¹ H (CCl ₃ d) de 15	24
2	Espectro de RMN- ¹ H (py-d ₅) de 15	24
3	Conformaciones de 15a y 15b	25
4	Espectro de RMN- ¹ H de 18 (100 MHz)	28
5	Espectro de RMN- ¹ H de 18 (200 MHz)	28
6	Espectro NOESY de 18	29
7	Espectro de RMN- ¹ H de 20	30
8	Espectro de RMN- ¹ H de 21	31
9	Conformación de mínima energía (pcmodel) de 20a	34
10	Conformación de mínima energía (pcmodel) de 20b	35
11	Estructura dimérica del reactivo de Reformatsky	43
12	Mecanismo de la reacción de Reformatsky	44
13	Espectro de RMN- ¹ H de 19	87
14	Espectro de RMN- ¹ H de X (83)	87
15	Espectro de RMN- ¹ H (py-d ₅) de X (83)	94
16	Espectro de RMN- ¹ H de 82	95
17	Espectro de RMN- ¹ H de 84	95
18	Espectro de RMN- ¹ H de 93	98
19	Espectro de RMN- ¹³ C de 93	98
20	Espectros de RMN- ¹ H de 90, 91 y 92	99
21	Espectro de RMN- ¹ H de 94	103
22	Espectro de RMN- ¹ H de 95	104
23	Espectro de RMN- ¹ H de 96	104
24	Espectro de RMN- ¹ H de 99	107

<u>Figura</u>		<u>pag.</u>
A	Compuestos sintetizados en esta tesis y cuyos espectros se presentan en la tabla 16	123
B	Compuestos de referencia cuyos espectros se presentan en la tabla 16	124

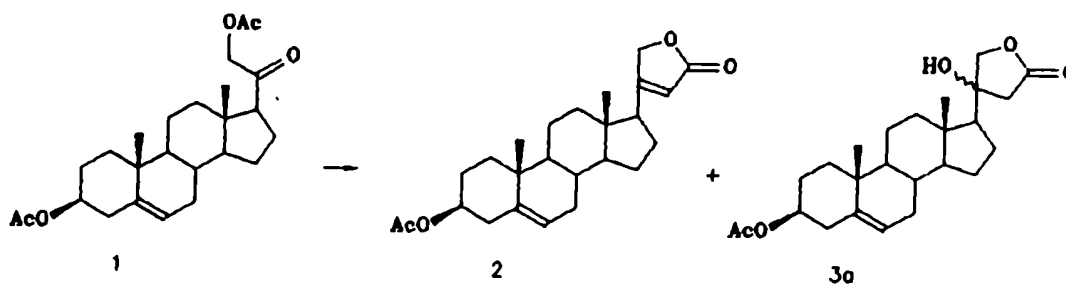
Indice de tablas

<u>Tabla N°</u>		<u>pag.</u>
1	Desplazamientos de ^1H -18 inducidos por piridina para 16	23
2	Desplazamientos de ^1H -18 inducidos por piridina para 15	26
3	Espectros de RMN- ^1H de 20 y 21	32
4	Datos proporcionados por pmodel para 20a y 20b	36
5	Dependencia del desplazamiento inducido por piridina con el ángulo HO-Me	38
6	Espectro de RMN- ^{13}C de 26 y 28 (datos parciales)	41
7	Espectros IR de los cetoles 72, 75 y 76 (bandas del grupo hidroxilo)	82
8	Espectros de RMN- ^{13}C de 19 y X (estudio comparativo para los carbonos del anillo D)	86
9	Desplazamientos de ^1H -19 inducidos por piridina para 86, 87, 88 y 89	91
10	Propiedades físicas de 82, 83 y 84	93
11	Espectros de RMN- ^1H (CCl_3d y Py-d_5) para 82, 83 y 84	96
12	Espectro de RMN- ^{13}C de 95 (datos parciales)	102
13	Desplazamiento de ^1H -11 α y -11 β para 97 y 98	105
14	Efecto de diversas condiciones de reacción sobre el esteroide 19	108

<u>Tabla N°</u>		<u>pag.</u>
15	Composición de D-homoisómeros en función del catalizador empleado	118
16	Espectros de RMN- ¹³ C de homoesteroides	125
17	Valores de desplazamiento químico (¹³ C) promedio para I, II y III (anillo D)	129
18	Espectros de RMN- ¹³ C de ciclohexanol y 1-etinilciclohexanol	135
19	Espectros de RMN- ¹³ C de 118, 119, 116 y 116a137	
20	Espectros de RMN- ¹³ C de 134, 138, 133 y 137149	
21	Espectros de RMN- ¹³ C de 144 y 140	154
22	Espectros de RMN- ¹³ C de 68, 149 y 150	164
23	Desplazamiento químico de ¹³ C-13, -17 y -18 y ¹ H-18 y -19 para 17-cianhidrinas epímeras	167

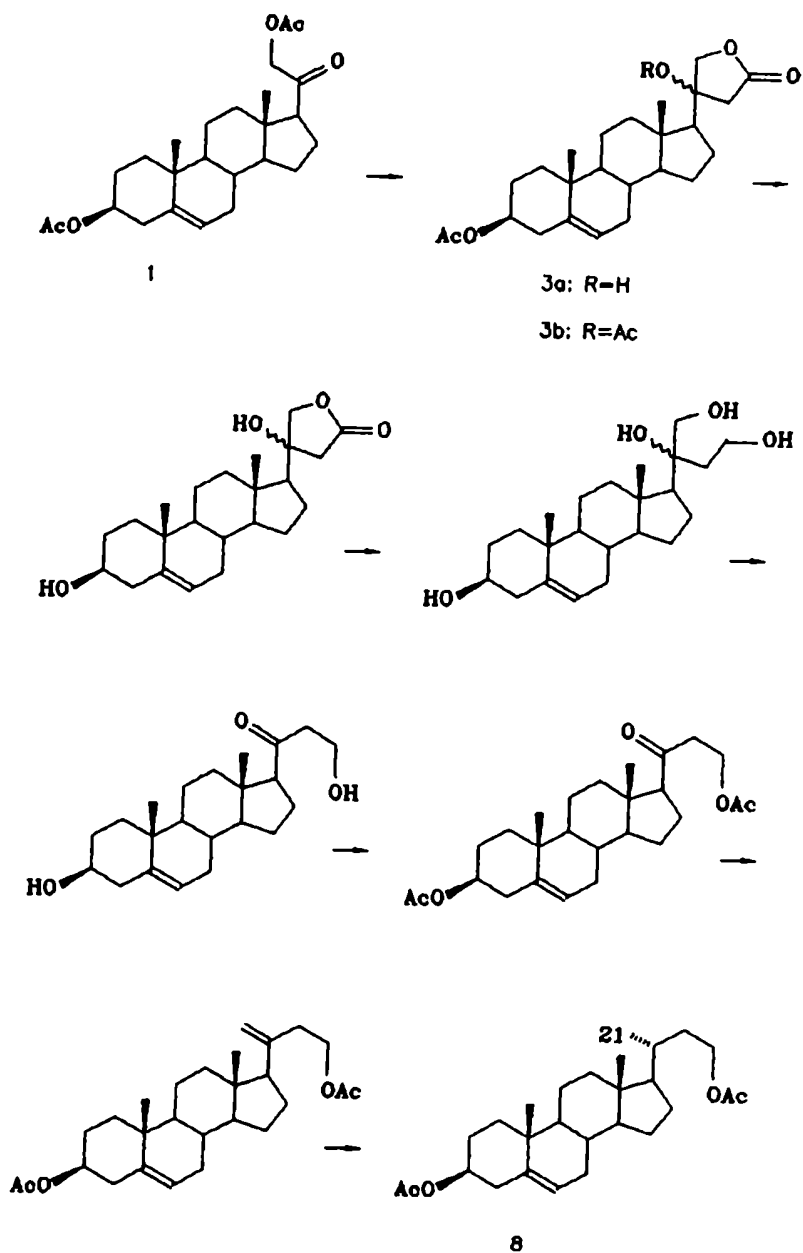
INTRODUCC ION

En 1941, Ruzicka y *col.* [1] efectuaron la reacción de Reformatsky empleando 3 β ,21-diacetoxipregn-5-en-20-ona (1) como sustrato y bromoacetato de etilo/cinc como reactivo, en benceno a reflujo. En esas condiciones, obtuvieron principalmente el 3 β -acetoxi-5,20(22)-cardadienólido (2) y la hidroxilactona 3a como producto minoritario.

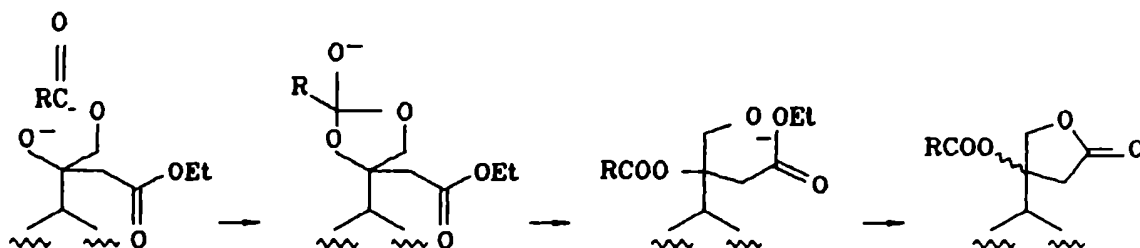


Existen otros ejemplos de reacciones de Reformatsky llevadas a cabo sobre α -acetoxi o α -acetamido cetonas que rinden espontáneamente lactonas o lactamas, pero con bajos rendimientos. Así por ejemplo, con el objeto de obtener butenólidos indólicos como intermediarios para la preparación de cardenólidos modificados, Baron y *col.*[2] efectuaron la reacción de Reformatsky sobre la α -acetoxicetona 4 en dimetoxietano a reflujo, y obtuvieron el butenólido 5 (25%).

Con el objeto de obtener ácidos colénicos isotópicamente marcados en carbono-21, se llevó a cabo en nuestro laboratorio la síntesis de 21-[¹⁴C]-3β,23-diacetoxi-24-nor-5-coleeno (8) a partir de 3β,21-diacetoxipregn-5-en-20-ona (1) [4], por la secuencia de reacciones que se presentan en el siguiente esquema.

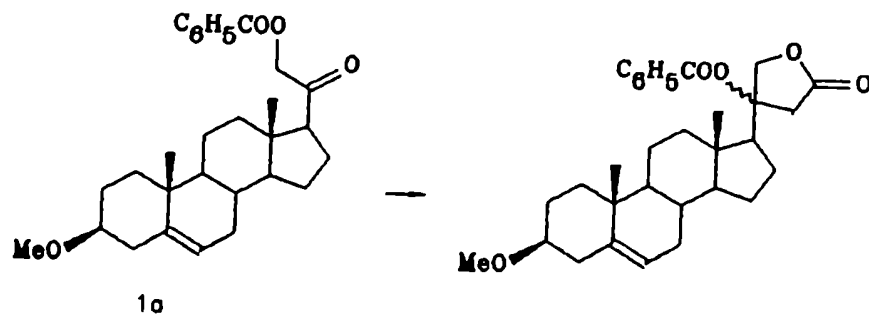


Esquema 1

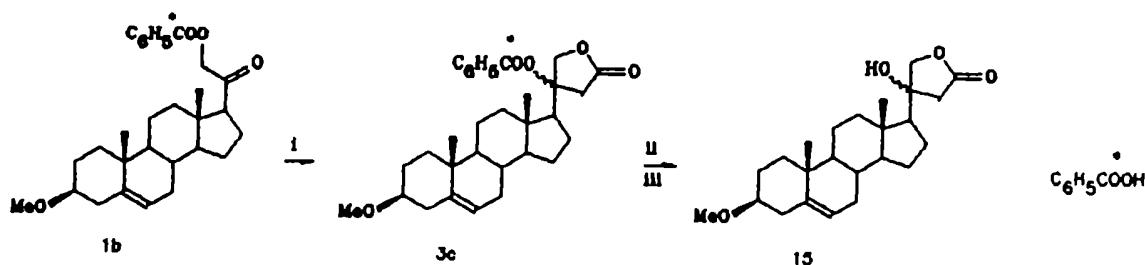


Para sustentar el mecanismo propuesto se realizaron diversas experiencias. Se trabajó con derivados 3 β -metoxilados con el fin de evitar interferencias del grupo acilo en carbono-3, descartando así la posibilidad de que la migración del grupo acilo pudiera ser inter y no intramolecular.

Para comprobar que dicha migración no era privativa del grupo acetilo, se efectuó la reacción empleando el 21-benzoíloxiderivado (1a); el grupo benzoílo, pese a ser más voluminoso que el grupo acetilo, presentó el mismo comportamiento.



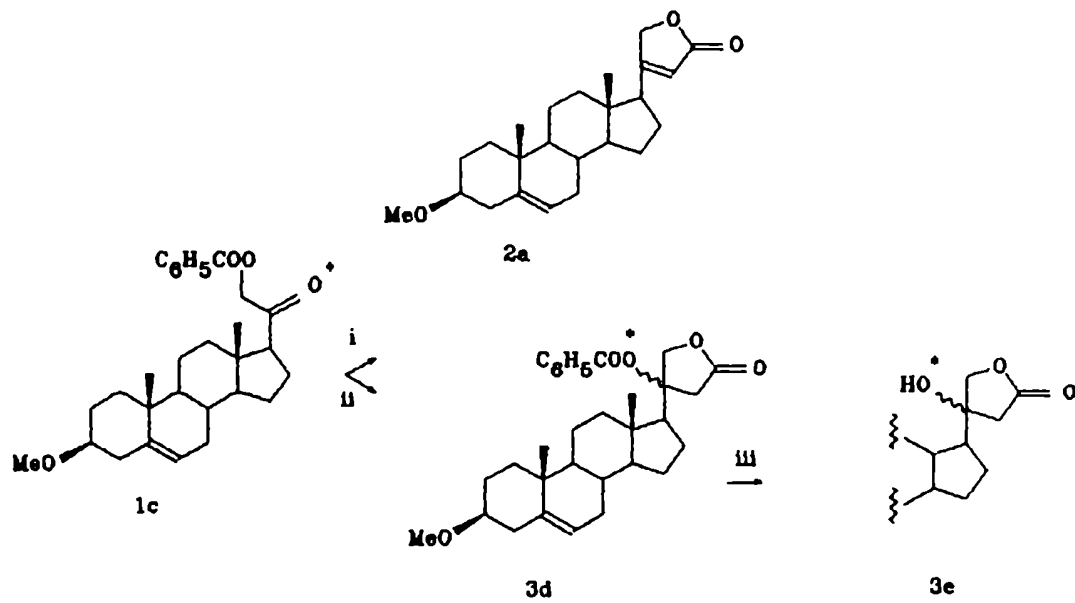
La migración específica del grupo acilo de carbono-21 al hidroxilo formado en carbono-20, se confirmó efectuando la reacción en las mismas condiciones, utilizando 3 β -metoxi-21-[¹⁴C=O]-benzoíloxipregn-5-en-20-ona (1b) como material de partida. Se obtuvo la benzoíloxilactona 3c la cual por tratamiento con metóxido de sodio produjo la hidroxilactona 15 y ácido benzoico conteniendo la actividad total introducida en el pregnano 1b.



i: BrAcOEt-Zn/Bz:eter (1:1); ii: MeONa/Cl₃CH; iii: HCl 2N

Para confirmar que la reacción de Reformatsky procedía por su mecanismo normal y por lo tanto ocurría una migración de grupo acilo, se sintetizó 3 β -metoxi-21-benzoíloxipregn-5-en-20-ona[¹⁸O] (1c). Los productos de la reacción en benceno y en benceno: éter (1:1) (esquema 2) se analizaron por EM. Los resultados obtenidos permitieron confirmar que el oxígeno presente como sustituyente en las lactonas 3d y 3e era el proveniente del carbonilo de carbono-20 del pregnano de partida 1c y por lo tanto el ataque del nucleófilo había tenido lugar sobre dicho carbono.

Esquema 2



i: BrAcOEt-Zn/Bz; ii: BrAcOEt-Zn/Bz:eter (1:1); iii: MeONa/Cl₃CH

OBJETIVOS

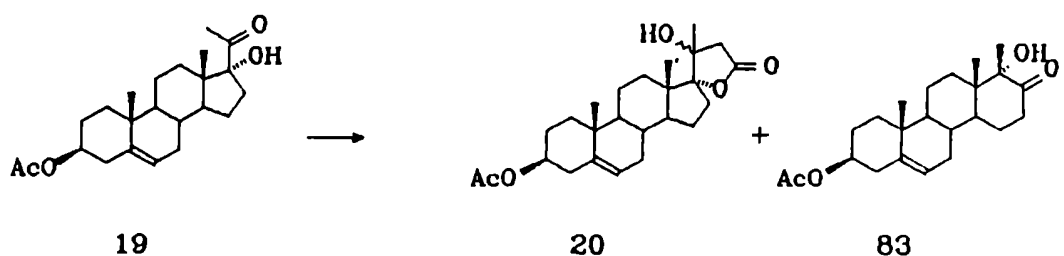
"Existe un principio que se resiste a toda información, que se resiste a toda argumentación, que nunca deja de mantener al hombre en una ignorancia perenne; ese principio es el de desestimar lo que no se ha investigado".

Herbert Spencer

Los resultados descriptos fueron obtenidos con α -aciloxicetonas esteroidales en las cuales los centros reactivos (grupo acilo y grupo carbonilo) se encontraban en la cadena lateral de los mismos, y por lo tanto, debido a su libre rotación no presentaban impedimento estérico para el acercamiento de los grupos involucrados al producirse la ciclación.

En función de ello, se planteó la posibilidad de aplicar la reacción a α -cetoles esteroidales (libres o acilados) en los cuales uno de los centros reactivos ocupara una posición de la estructura anular, para comprobar si ocurría la ciclación (con o sin migración de acilo). En caso de que la reacción procediera resultaría un método eficiente para la síntesis de espirolactonas esteroidales, interesantes por su posible acción farmacológica.

Por tratamiento de 3β -acetoxi- 17α -hidroxipregn-5-en-20-ona (19) con bromoacetato de etilo y cinc en benceno:éter (1:1) a reflujo, además de la 17-espirolactona esperada (20) se obtuvo un isómero del pregnano de partida que pudo ser identificado como 3β -acetoxi- $17\alpha\alpha$ -hidroxi- $17\alpha\beta$ -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (83).



Si bien el reordenamiento de 17-hidroxi-20-cetopregnanos catalizado por bases o ácidos de Lewis a los correspondientes D-homoderivados había sido investigado por numerosos grupos (capítulo II), no se habían descrito reordenamientos de ese tipo en las condiciones de reacción empleadas en el presente trabajo.

Más allá de la novedad del método, los reordenamientos descritos en los trabajos mencionados proceden con rendimientos que no superan el 70-80% y dan lugar a mezclas de dos o más D-homoisómeros. En este caso, la reacción resultó cuantitativa (en las condiciones de reacción que se desarrollaron posteriormente) y estereoespecífica.

Por todo ello, interesó determinar la naturaleza de las especies intervinientes en dicho reordenamiento para poner a punto un nuevo método de obtención de D-homoesteroides.

A fin de evaluar la importancia del tamaño del anillo involucrado en la expansión y para poder ampliar su utilidad sintética se intentó su aplicación en diferentes posiciones de los ciclohexanos del esqueleto esteroideal.

Se sintetizaron para ello los correspondientes acetilalcoholes, algunos de los cuales fueron utilizados también como sustratos de la reacción de Reformatsky para obtener las respectivas espirolactonas.

Con el objeto de extender el conocimiento sobre la D-homoanelación de 17-hidroxi-20-oxo-pregnanos se investigó el comportamiento de este tipo de esteroides frente a otros ácidos de Lewis.

Por último, se efectuaron y asignaron los espectros de RMN- ^{13}C de diversos D-homoesteroides sintetizados en el presente trabajo, sobre los que no se contaba con datos de literatura.

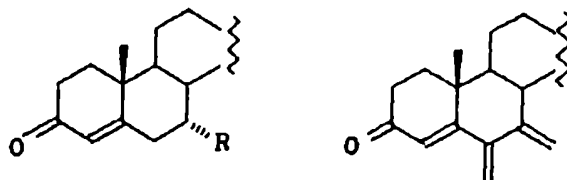
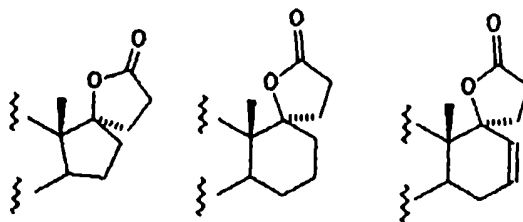
CAPITULO I

INTRODUCCION

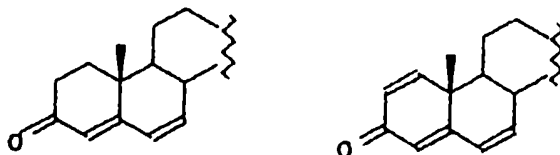
Actividad biológica

Durante la última década se han sintetizado numerosas espirolactonas esteroidales con importantes actividades biológicas. La mayor parte de estos compuestos han sido elaborados y patentados por importantes empresas de la industria farmacéutica. Se presentan algunos ejemplos representativos:

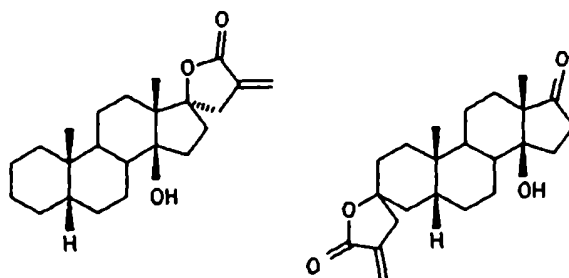
- *Diuréticos*: 17,17-espirolactonas y D-homo-17a,17a-espirolactonas con diferente sustitución en los anillos A, B y C.



R= C₃H₇, CH₃COS, H



- *Antineoplásicos*: se caracterizan por poseer una unidad espiro- α -metilén- γ -lactónico.



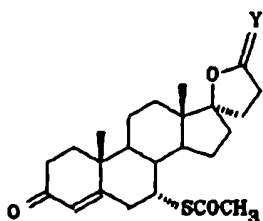
El grupo α -metilén- γ -lactona confiere una importante actividad biológica a diversos productos, no sólo en el grupo de los esteroides. Así por ejemplo, una gran variedad de lactonas sesquiterpénicas de origen vegetal poseen actividad antitumoral, citotóxica o antibiótica (antibacterial o antifúngica). El análisis estructural de aquellos compuestos que actúan como inhibidores del crecimiento a los niveles mencionados, presentan las siguientes características como requisitos imprescindibles para su actividad biológica [7]:

1. La presencia de un grupo metileno exocíclico conjugado con una γ -lactona.
2. La presencia de un grupo funcional tal como epóxido, hidroxilo, cianhidrina, cetona α,β -insaturada o O-acilo, cercano al grupo metilén, capaz de aumentar la reactividad de la lactona conjugada hacia nucleófilos biológicos.

La acción inhibidora de dichos compuestos resulta entonces de la presencia de grupos funcionales muy electrófilos; éstos actúan

como agentes alquilantes de enzimas, en reacciones de adición tipo Michael con los grupos tiol de las proteínas [8].

Un gran número de estructuras esteroidales se estudiaron respecto de su potencial como inhibidores de aldosterona. Algunos ejemplos de los compuestos más efectivos para tal respuesta biológica son los esteroides 9a, 9b y 9c [9].



9a: Y=O

9b: Y=H₂

9c: Y=H, HO

Estos compuestos comparten como característica estructural un anillo espiro de 5 miembros unido a carbono-17 del núcleo esteroide. Correlaciones de actividad biológica con variaciones en la estructura del anillo espiro indicaron que:

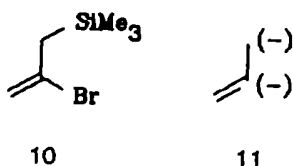
1. El átomo de oxígeno unido a carbono-17 debe poseer una orientación β .
2. El estado de oxidación del carbonilo lactónico de 9a no es crítico.
3. Anillos espiro de más de 5 miembros disminuyen la actividad.

Dada su importancia, se han desarrollado varios métodos para sintetizar espirolactonas, algunos de los cuales se discutirán brevemente.

Métodos sintéticos

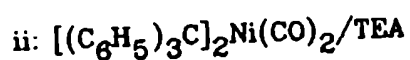
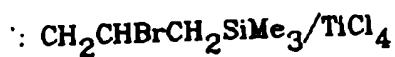
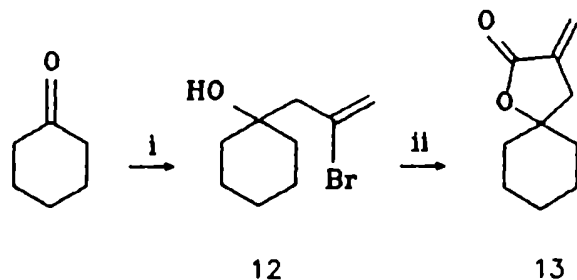
Se ha desarrollado la síntesis de una variedad de sintones conteniendo carbaniones en la posición conveniente cuya adición a aldehídos y cetonas genera estructuras intermediarias que permiten su ulterior conversión a γ -lactonas [10].

Por ejemplo, el 2-bromo-3-(trimetilsilil)propeno (10) puede convertirse en un equivalente sintético del dianión 11 debido a la capacidad de transmetalación del bromuro vinílico en combinación con las propiedades nucleofílicas del alilsilano [11].



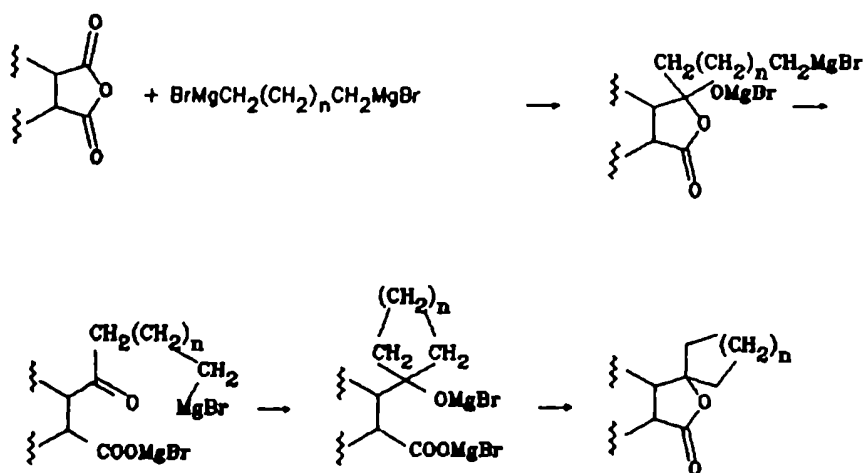
El método se ilustra para la ciclohexanona. La adición del alilsilano 10 a la cetona se lleva a cabo empleando un ácido de Lewis como catalizador (p. ej. TiCl_4) para activar el alilsilano; el segundo equivalente es generado luego por transmetalación del bromuro vinílico del aducto 12 con

$[(C_6H_5)_3P]_2Ni(CO)_2$, produciendo la γ -lactona correspondiente (13).



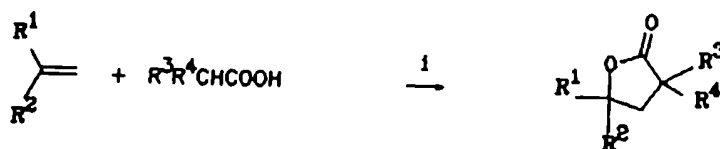
Los rendimientos globales informados oscilan entre 60-96%. El uso de otros equivalentes sintéticos ofrecen rendimientos de 40-80% [12].

Una metodología totalmente diferente se basa en la conversión de anhídridos cíclicos a espirolactonas por adición de reactivos de Grignard organodimagnésicos [13].



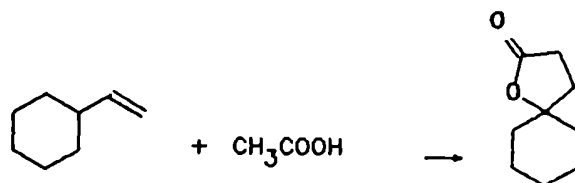
Los rendimientos varían de 70% a 86%; la limitación más evidente es la necesidad de trabajar con anhídridos simétricos pues de lo contrario se obtendrían mezclas.

La oxidación de ácidos carboxílicos alifáticos con peroxidisulfato de potasio en presencia de olefinas [14] conduce a γ -lactonas con bajos rendimientos, además de producirse en ciertos casos, ésteres como productos secundarios de la reacción.



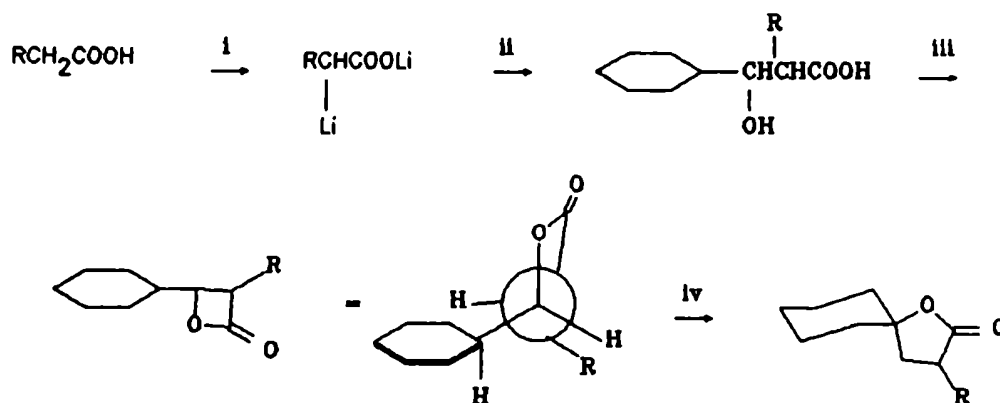
i: $K_2S_2O_8/Fe(III)$

En particular, la reacción entre ciclohexileno y ácido acético produce la correspondiente espirolactona con 65% de rendimiento.



La preparación de espirobutirolactonas sustituidas en posición α al carbonilo lactónico puede efectuarse a partir de ciclohexancarboxaldehído y derivados del ácido acético, utilizando un reordenamiento diotrópico como paso clave.

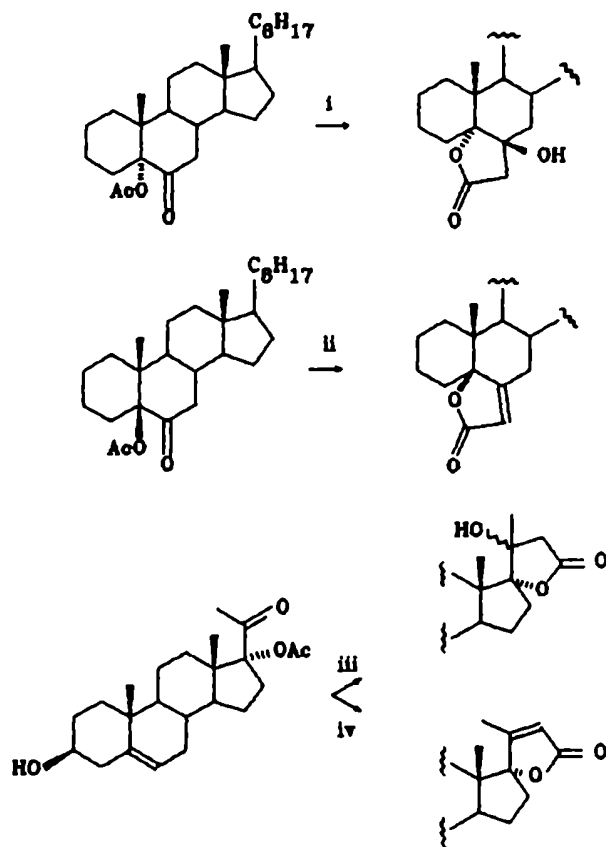
Los rendimientos informados para diversos derivados del ácido acético (R = Me, Et, OMe, C₆H₅, OC₆H₅, SC₆H₅) varían entre 42% y 86% [15].



i: LDA; ii: C₆H₁₁CHO; iii: C₆H₅SO₂Cl; iv: MgBr₂

La condensación intramolecular de α -acetoxicetonas esteroidales tiene lugar en presencia de bases como diisopropilamido de litio [16], hidróxido de sodio o hidruro de sodio [17] y produce β -hidroxi- γ -lactonas o las lactonas análogas insaturadas, dependiendo del sustrato y de la base empleada. En el esquema 3 se presentan algunos ejemplos.

Esquema 3

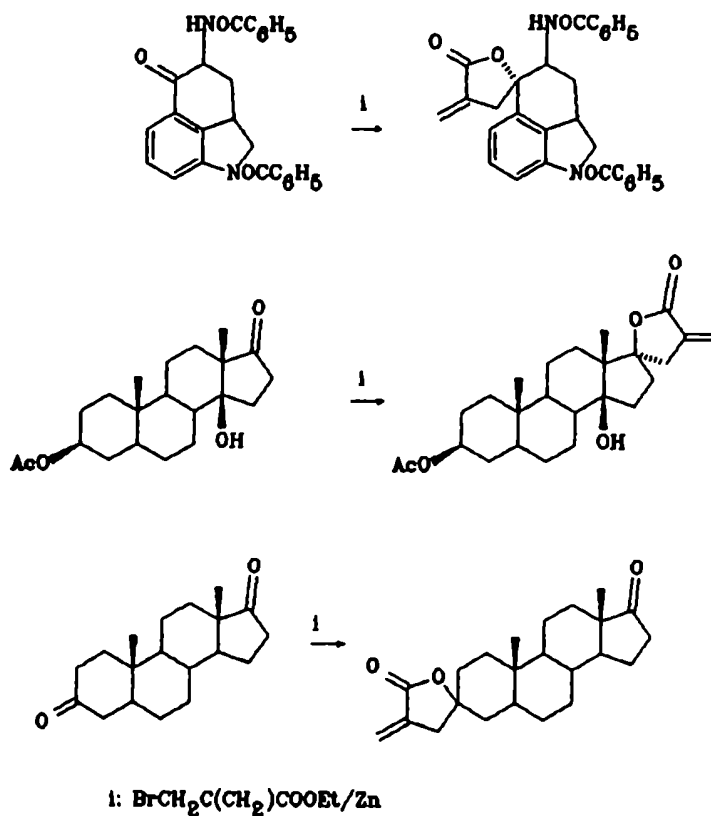


i: LDA/-78 C/5min; ii: LDA/20 C/2h; iii: NaOH/DMSO; iv: HNa

Estos resultados fueron obtenidos como reacciones secundarias de transformaciones intentadas sobre otros sitios de la molécula esteroidea, y no constituyen realmente métodos sintéticos apropiados.

La reacción de Reformatsky ha encontrado gran aplicabilidad como método sintético de α -metilén- γ -lactonas. Una variedad de productos naturales, principalmente esteroides [18,19] y alcaloides [20], fueron empleados como sustratos en reacciones de Reformatsky con 2-bromometil-2-propenoatos de alquilo.

Aún partiendo de sustratos de estructuras complejas se obtienen espiro- α -metilén- γ -lactonas con buenos rendimientos:



Sin embargo, no se encuentran informadas hasta ahora, reacciones de espiroanelación que involucren al grupo carbonilo aceptor en posición α a uno de los anillos del núcleo esteroidal con el grupo hidroxilo ocupando la posición α al carbonilo sobre el anillo, y que utilicen bromoacetato de etilo como reactivo de Reformatsky.

DESCRIPCION DEL TRABAJO REALIZADO

Con el objeto de confirmar que en el transcurso de la reacción de Reformatsky entre bromoacetato de etilo y 21-aciloxi-20-cetopregnanos la migración de acilo 1,2-intramolecular de carbono-21 a carbono-20 no era una condición necesaria para la lactonización, dicha reacción se efectuó sobre:

a) 3 β -metoxi-21-hidroxipregn-5-en-20-ona (14)

El resultado obtenido permitió considerar la posibilidad de trabajar sobre α -cetoles esteroidales terciarios para acceder a espirolactonas, como un aporte que se suma a la metodología brevemente expuesta sobre la síntesis de este tipo de compuestos.

Los sustratos esteroidales empleados fueron:

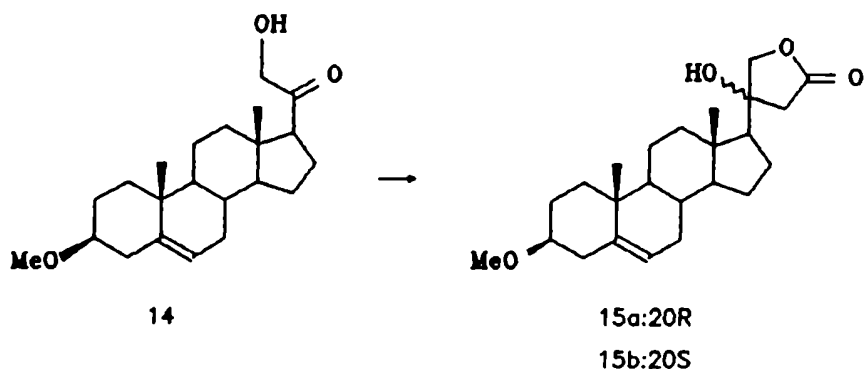
b) 17 α -hidroxi-20-cetopregnanos

c) 3-acetil-5 α -colestano-3-oles

d) 7 α -acetil-3 β -metoxi-5 α -colestano-7 β -ol

a) Reacción de Reformatsky sobre 3 β -metoxi-21-hidroxipregn-5-en-20-ona (14).

Por tratamiento del esteroide 14 con bromoacetato de etilo y cinc en benceno:éter 1:1 a reflujo, se obtuvo una mezcla de dos lactonas epiméricas en carbono-20, 15a y 15b, que resultó homogénea por c.c.d. analítica.

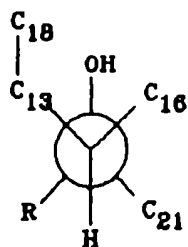


La evidencia de que se trataba de una mezcla se obtuvo por su espectro de RMN-¹H (figura 1). El mismo presentaba señales dobles para los protones-21 (4,18 y 4,26 ppm) y para los protones-22 (2,53 y 2,63 ppm). La integración de las señales indicó que se trataba de una mezcla 4:1.

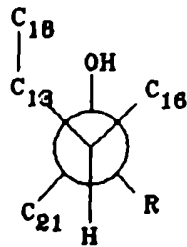
Para determinar la configuración en carbono-20 de ambos compuestos sin necesidad de separarlos, se registró el espectro de RMN-¹H en piridina-d₅ (figura 2).

Estudios previos sobre el desplazamiento inducido por piridina para una serie de ésteres de ácidos 20(R,S)-hidroxil-23-norcolánicos [21], con distinto tipo de sustitución en los anillos A, B y C del esteroide, permitieron concluir que:

1. En las conformaciones preferidas para ambos epímeros (20R y 20S) el grupo hidroxilo unido a carbono-20 ocupaba la posición *anti* respecto del hidrógeno-17 α .



20 R



20 S

Efectivamente, ambos epímeros mostraron idéntico desplazamiento de las señales correspondientes a los protones-18, por el cambio de cloroformo-d a piridina-d₅, indicando la misma relación *syn*-1,3-diaxial entre el metilo-18 y el hidroxilo en carbono-20.

2. La frecuencia de resonancia de los protones-18 era la misma para ambos epímeros.

3. Los desplazamientos químicos de los protones-21 resultaron diferentes para ambos epímeros ($\delta_{20R} < \delta_{20S}$). Esa diferencia se vió incrementada al reemplazar cloroformo-d por piridina-d₅, ya que el hidroxiéster 20R experimenta un menor corrimiento a campos bajos que su epímero 20S.

En particular, el 3 β -metoxipregn-5-en derivado 16 presentó para los protones-21, valores de δ y

$\Delta = \delta(\text{piridina-d}_5) - \delta(\text{cloroformo-d})$ (tabla 1) que resultaron útiles para la cuantificación e identificación de la mezcla de lactonas 15a y 15b obtenidas en el presente trabajo.

Tabla 1

Compuesto	$\delta(\text{CCl}_3\text{d})$	$\delta(\text{C}_5\text{Nd}_5)$	Δ
20R	1,28	1,52	0,25
20S	1,35	1,70	0,35

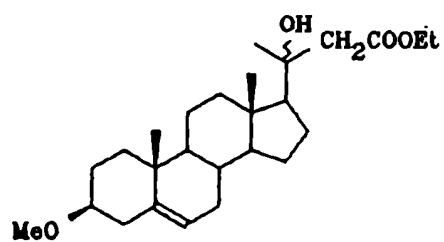


Figura 1. Espectro de RMN-¹H de lactonas 15a y 15b en cloroformo-d₁.

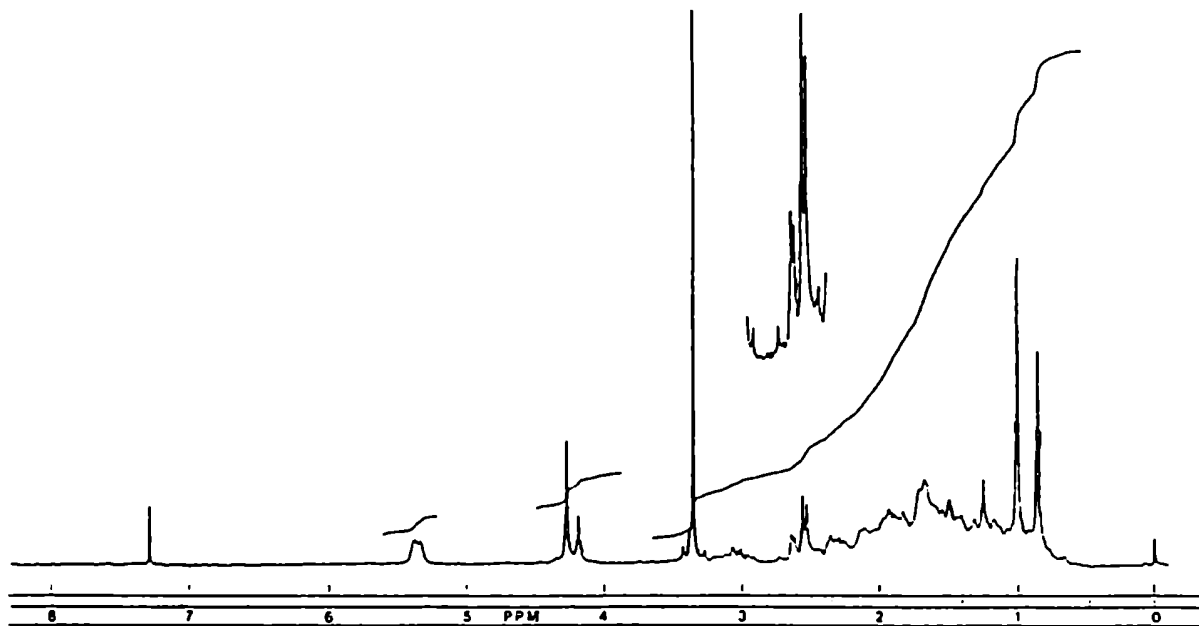
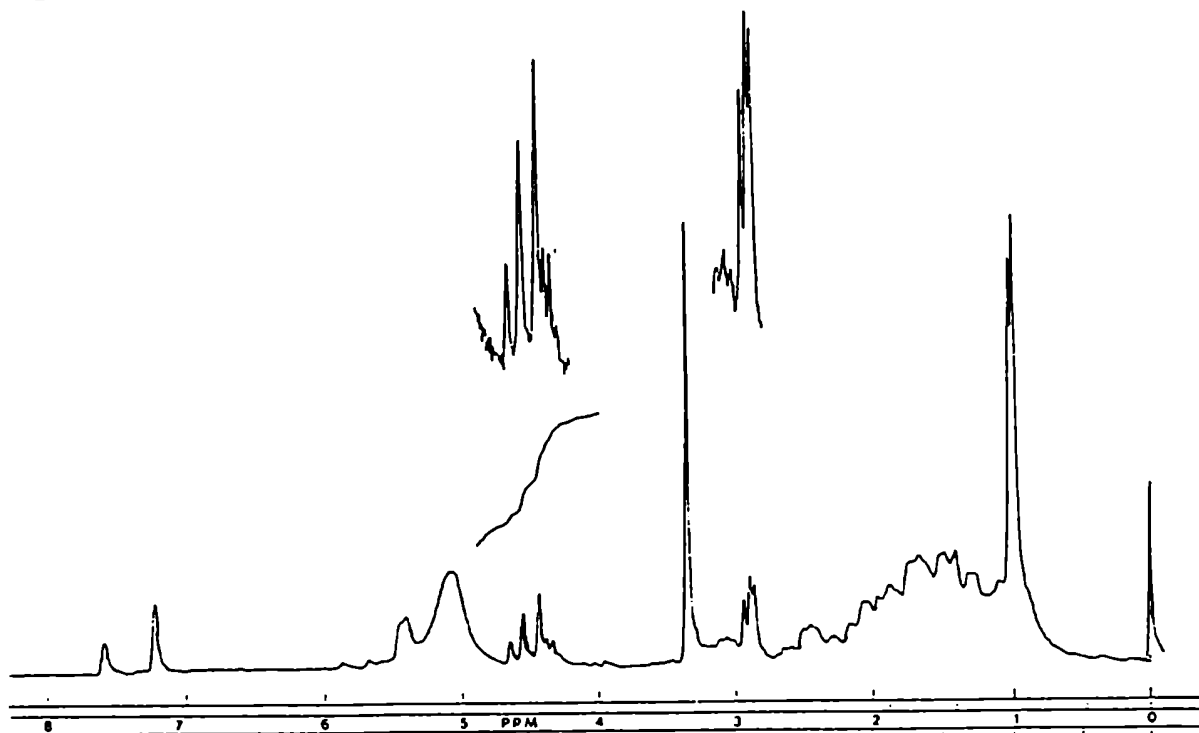
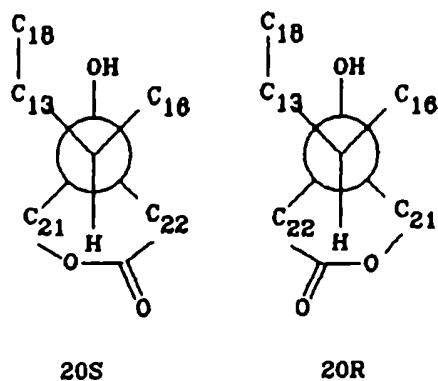


Figura 2. Espectro de RMN-¹H de lactonas 15a y 15b en piridina-d₅



El espectro de RMN-¹H de la mezcla de lactonas 15a y 15b presentó señales únicas para los protones-18 tanto en cloroformo-d (figura 1) como en piridina-d₅ (figura 2). Teniendo en cuenta que el cambio de cloroformo a piridina produjo un desplazamiento de la señal de 0,16ppm fue posible establecer que las conformaciones preferidas para ambas lactonas era análoga a la indicada para los hidroxieésteres (figura 3).

Figura 3



Dado que el isómero mayoritario era el que presentaba mayor valor de δ para los protones-21 (figura 1), su configuración en carbono-20 era S. Además, dicho isómero experimenta en piridina un mayor desplazamiento a campos bajos de la señal mencionada (tabla 2). Para ambos isómeros, el singulete correspondiente a los protones-21 se transforma en un cuarteto (sistema AB) por el cambio de cloroformo a piridina poniendo en evidencia la no equivalencia de los mismos, debido a que forman parte de una estructura rígida (anillo lactónico).

Tabla 2

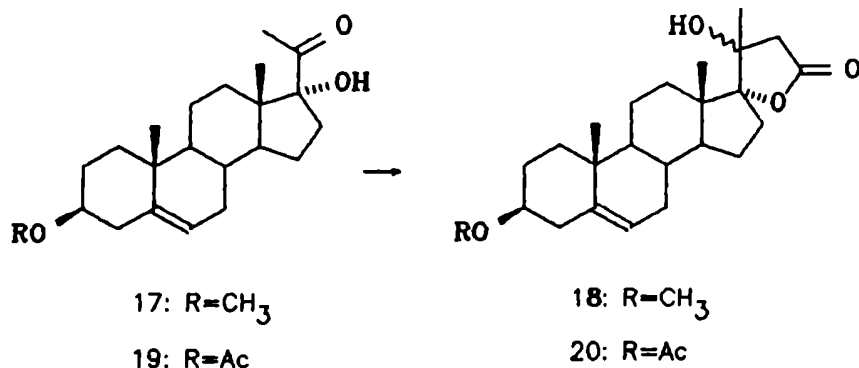
Compuesto	$\delta(\text{CCl}_3\text{d})$	$\delta(\text{CsNd}_5)$	Δ
15a	4,18	4,38	-0,20
15b	4,26	4,50	-0,24

Por todo lo expuesto, se concluyó que en la reacción de Reformatsky llevada a cabo sobre el esteroide 14 se obtuvo el isómero 20S (15b) como producto mayoritario, en coincidencia con lo predecible aplicando la regla de Cram [22].

Fue notorio el aumento de la estereoselectividad de la reacción al pasar de 20-cetopregnanos como 16 (20S:20R 53:47) [21] a 21-hidroxi-20-cetopregnanos como 14 (20S:20R 80:20). Además el rendimiento de la reacción resultó aceptablemente bueno (65%) teniendo en cuenta la presencia de un protón activo en el sustrato (hidroxilo-21) que de todos modos no presentó problemas trabajando con un exceso de reactivo.

b) Reacción de Reformatsky sobre 17-hidroxi-20-cetopregnanos

Cuando se sometió 3 β -metoxi-17 α -hidroxipregn-5-en-20-ona (17) a las mismas condiciones de reacción descritas para el esteroide 14, se obtuvo la 17-(β -hidroxi- β -metil)-espirolactona 18 como único producto de adición del reactivo de Reformatsky. Análogamente, el 3 β -acetoxiderivado (19) produjo la espirolactona 20.



En ambos casos la reacción fue estereoespecífica, ya que se obtuvo un solo epímero en carbono-20. Este resultado planteó dos interrogantes: qué configuración presentaba carbono-20 y las causas de un aumento tan grande en la estereoselectividad de la reacción al pasar de un sistema con libre rotación como 14 a uno que no lo tiene (17 y 19).

En la figura 4 se presenta el espectro de RMN-¹H de la espirolactona 18 registrado a 100MHz. En el espectro realizado a 200MHz (figura 5) el sistema AB correspondiente a los protones-22 se encuentra mejor resuelto (2,59 ppm, J=17Hz). Los protones-18 y -19 resuenan a una misma frecuencia (1,01 ppm) y el metilo sobre la lactona aparece a 1,56 ppm. El espectro NOESY [23] de 18 (figura 6) muestra que hay efecto nuclear Overhauser (nOe) entre los núcleos (¹H) del metilo-18 y del metilo-21.

Por tratamiento de la lactona 20 con anhídrido acético/ácido p-toluensulfónico se obtuvo la diacetoxilactona 21.

Figura 4. Espectro de RMN-1H de la espirolactona 18 registrado a 100 MHz

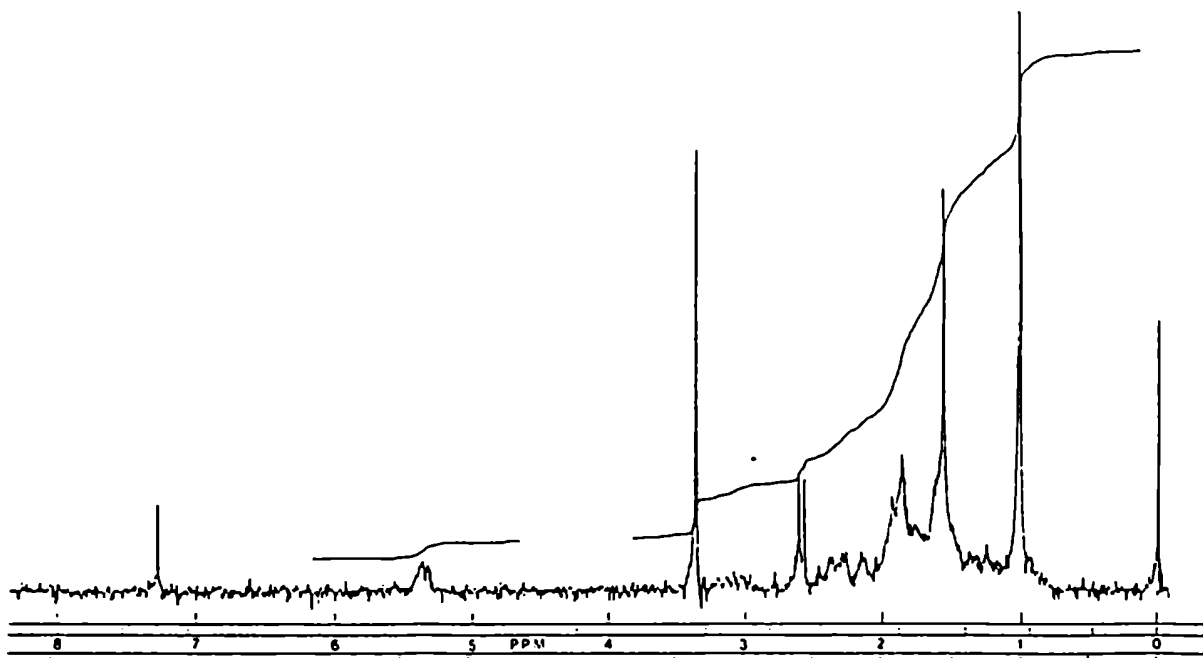


Figura 5. Espectro de RMN-1H de la espirolactona 18 registrado a 200 MHz

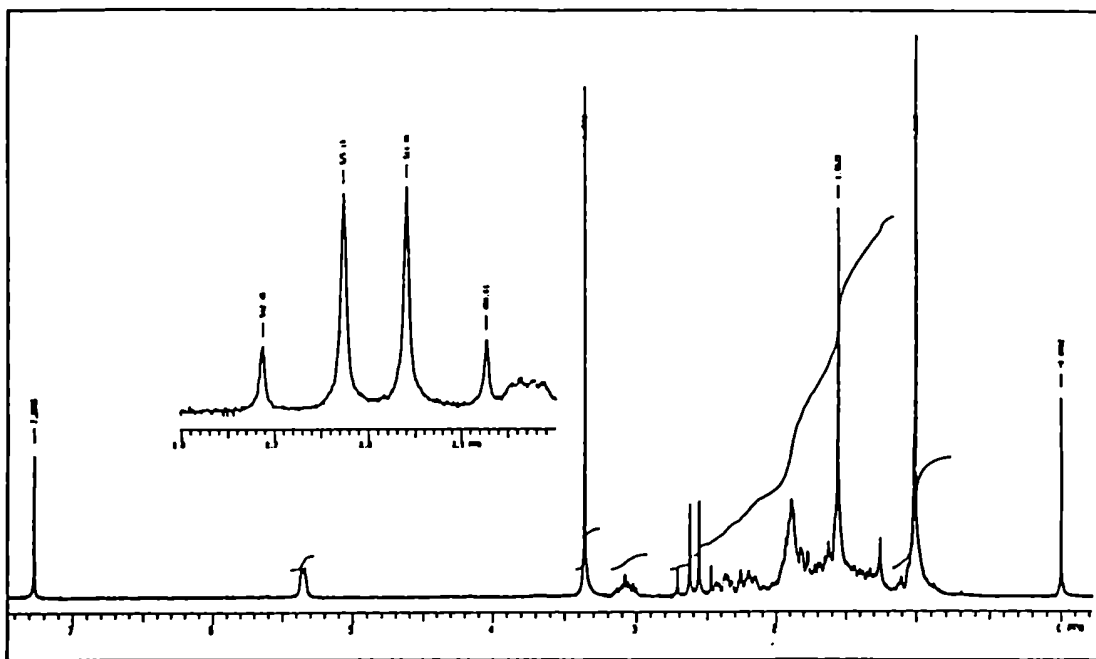


Figura 6. Espectro NOESY de la espirolactona 18

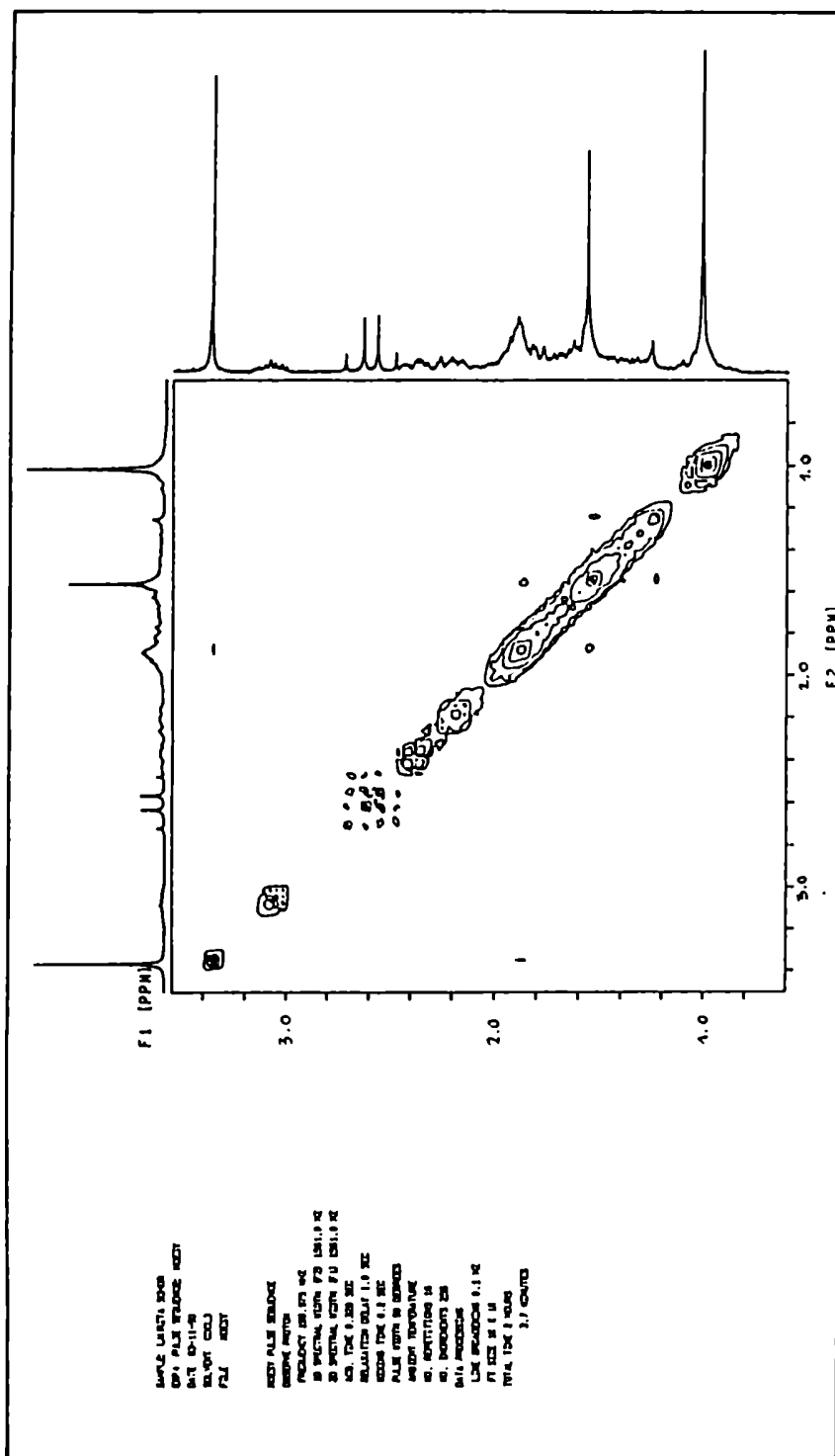


Figura 7. Espectro de RMN-¹H de la espirolactona 20

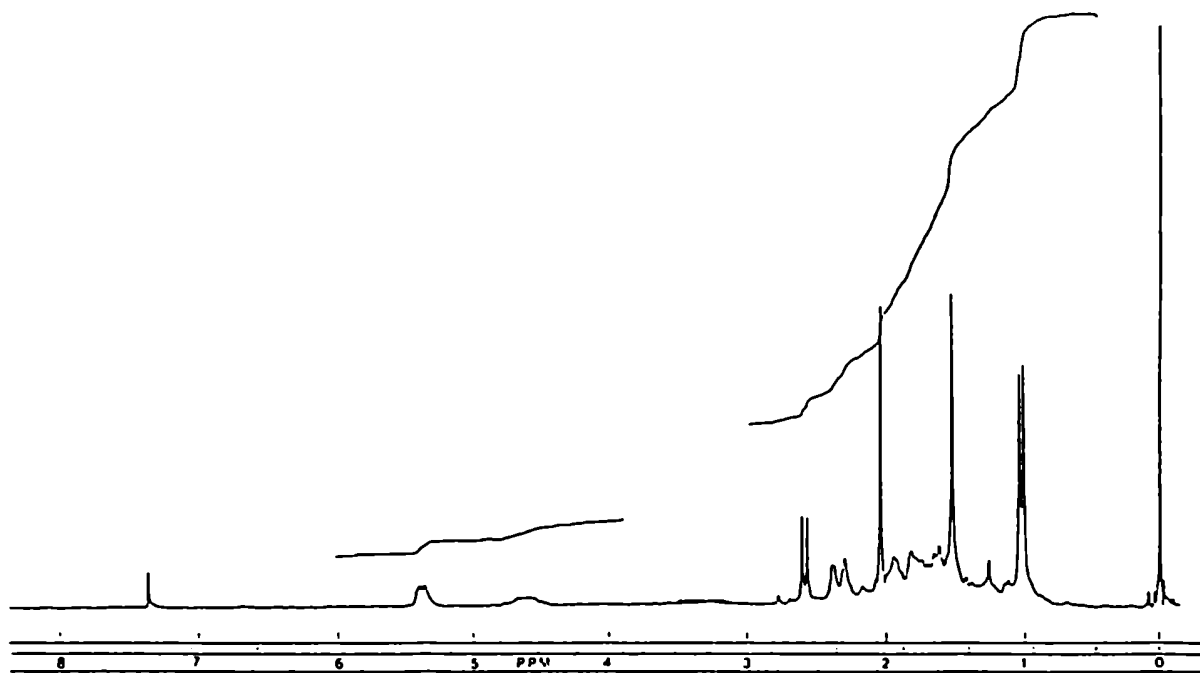
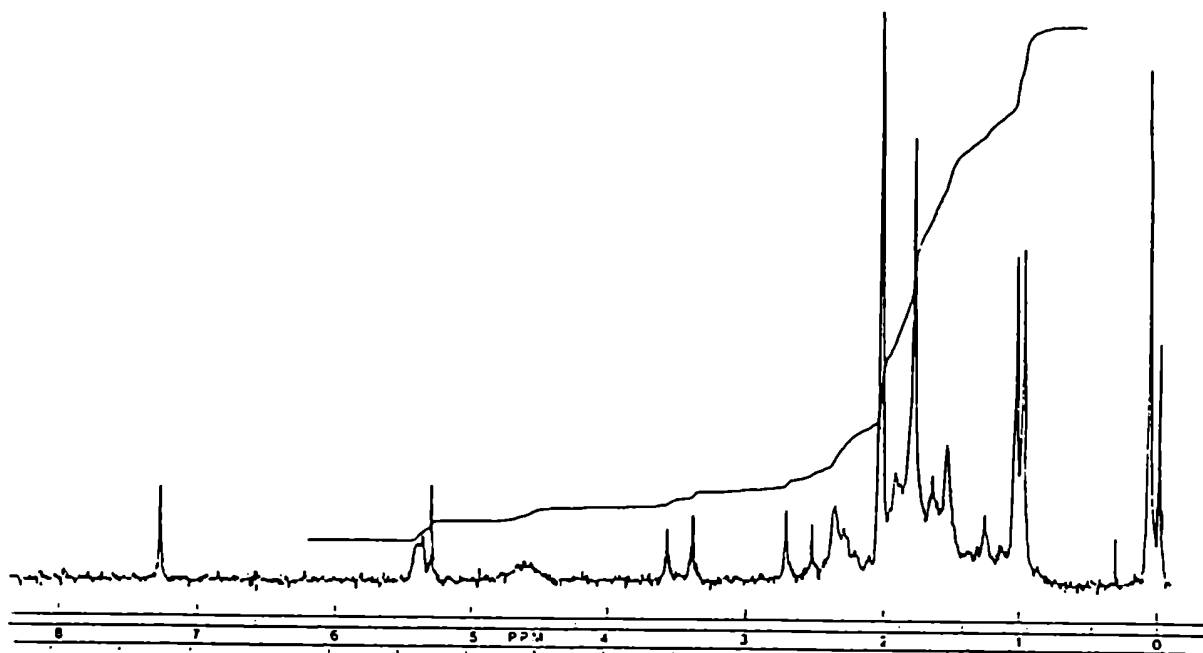
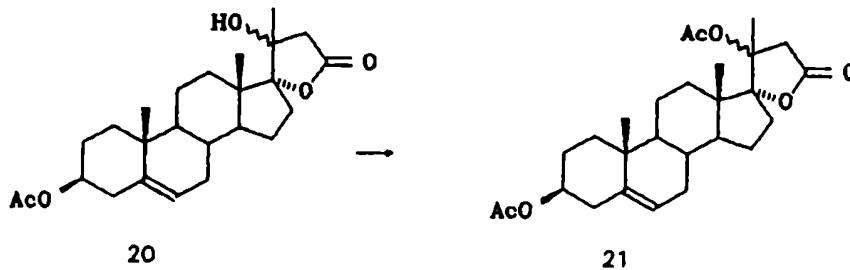


Figura 8. Espectro de RMN-¹H de la espirolactona 21





El espectro de RMN-¹H del compuesto 21 (figura 8) mostró poco cambio en el desplazamiento químico de los protones-18 respecto de la hidroxilactona 20 (figura 7) indicando que los grupos hidroxilo y metilo-18 de la espirolactona 20 se encuentran alejados en el espacio. Resultó notorio el corrimiento a campos bajos de la señal de uno de los protones del metileno lactónico, provocado por el grupo acetoxilo en carbono-20. Como resultado de ello, el sistema AB se transforma en un sistema AX en el compuesto 21.

El reemplazo de cloroformo-d por piridina-d₅ para registrar el espectro de RMN-¹H de la lactona 20, produjo corrimientos apreciables de las señales del metileno lactónico y del metilo-21. De la misma manera que en el derivado diacetilado (21), no se observó un desplazamiento importante de la señal correspondiente al metilo-18 (tabla 3).

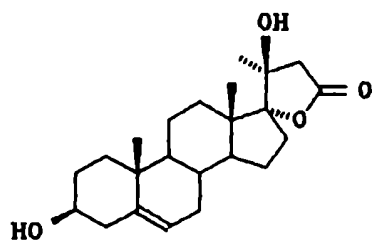
Tabla 3

Compuesto	H-18	H-19	H-21	H-22
20 ^a	1,01	1,03	1,54	2,58
20 ^b	1,13	0,98	1,63	2,85
21 ^a	0,98	1,03	1,80	2,61 3,48

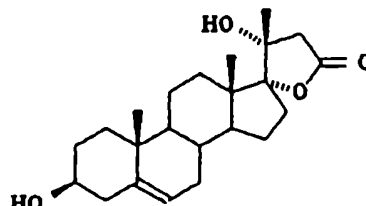
^acloroformo-d₁ ^bpiridina-d₅

Para que los resultados espectroscópicos obtenidos tuvieran un verdadero valor diagnóstico de la configuración de carbono-20 fue necesario determinar la distancia metilo-18/metilo-21 para ambos epímeros. Sólo si dicha distancia fuese lo suficientemente diferente la información reunida sería determinante de las estructuras obtenidas.

Utilizando cálculos de mecánica molecular mediante el programa PCMODEL se obtuvieron las conformaciones de mínima energía para ambos epímeros en carbono-20. Por razones de sencillez las minimizaciones se efectuaron sobre las estructuras 20a y 20b.



20a (20S)



20b (20R)

En las figuras 9 y 10 se muestran las conformaciones de mínima energía halladas para ambos compuestos; en la parte inferior de las mismas se incluye una perspectiva de la molécula que permite visualizar la conformación del anillo lactónico (se omitieron los átomos de hidrógeno para simplificar la figura).

Los valores de algunas contribuciones energéticas y parámetros estructurales proporcionados por el cálculo se reúnen en la tabla 4.

Figura 9. Conformación de mínima energía (pcmodel) de la
espirolactona 20S (20a)

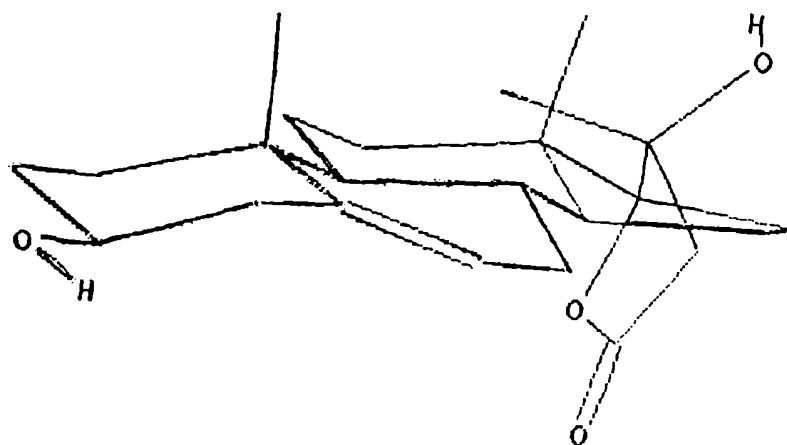
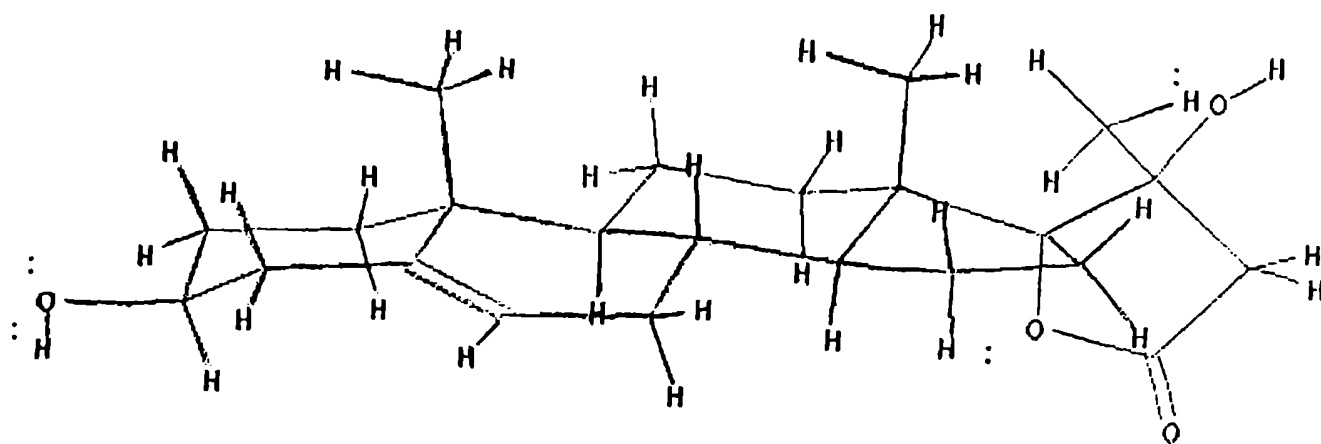


Figura 10. Conformación de mínima energía (pcmodel) de la
espirolactona 20R (20b)

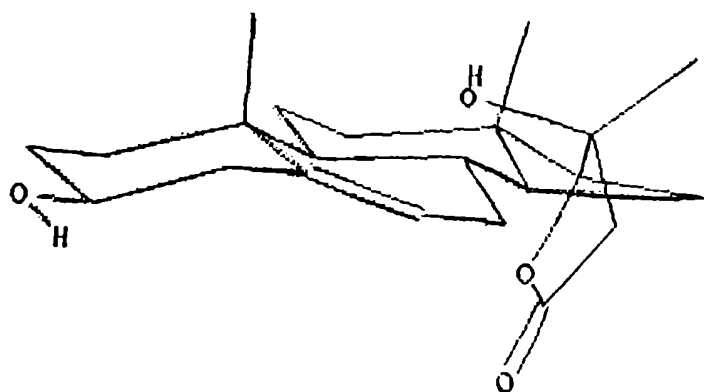
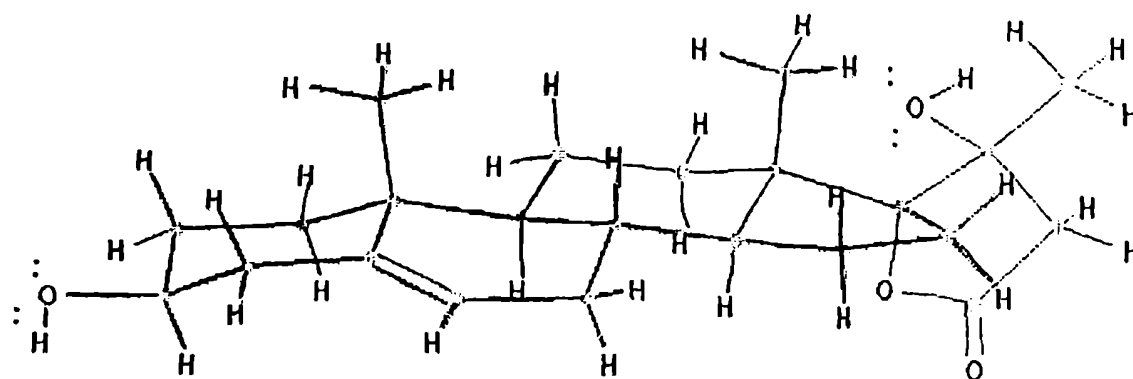


Tabla 4

Compuesto	20a	20b
Energía MMX *	50,96	48,85
E _s	3,50	3,34
E _b	14,13	12,86
E _{sb}	0,56	0,60
E _w	21,15	20,43
Energía estérica *	30,73	28,62
V. der Waals *	12,11	12,00
Calor de formación *	206,55	208,67
Momento dipolar	3,09	4,58
Distancias (Å)		
C ₁₈ -C ₂₁	3,50	3,41
C ₁₂ -C ₂₁	3,32	4,60
C ₁₈ -C ₂₁	4,00	3,09
Angulo diedro		
O-C ₂₀ -C-13-C ₁₈	26,0	82,1

*Kcal/mol

E_s: energía originada por la elongación o compresión de enlaces a valores distintos de su longitud natural.

E_b: energía debida al apartamiento de ángulos de enlace de sus valores normales.

E_{sb}: energía de estiramiento-flexión.

E_w: energía torsional producida por rotaciones alrededor de enlaces.

En ambos isómeros el anillo D adopta la conformación "sobre" con el carbono-13 por arriba del plano determinado por los restantes átomos del anillo, situación frecuente en otros derivados sustituidos en carbono-17 [24]. El anillo lactónico presenta la conformación "sobre" con el carbono-20 fuera del plano del anillo.

De la tabla 4 se pueden extraer dos conclusiones:

- 1) La distancia metilo-18/metilo-21 es similar en ambos epímeros. Por lo tanto la información brindada por el espectro noesy (figura 6) no permite inferir la configuración en carbono-20 de la espirolactona en estudio
- 2) El isómero 20b es termodinámicamente más estable que su epímero 20a en 2 Kcal/mol, lo cual permitiría establecer la configuración de las lactonas 18 y 20 como 20R.

Para confirmar la misma se recurrió al efecto producido por piridina en los desplazamientos químicos de ^1H

El programa utilizado permite calcular ángulos diedros entre átomos no enlazados. De ese modo se calculó el ángulo entre los grupos hidroxilo y metilo-18 (ángulo diedro O-C20-C13-C18) para ambos isómeros (tabla 4). A medida que el ángulo diedro entre los grupos metilo e hidroxilo disminuye se produce un mayor efecto de desprotección de los protones del metilo al pasar de cloroformo a piridina. En la tabla 5 se presentan los valores de desprotección en función del ángulo diedro mencionado, encontrados por Wenkert y col. [79].

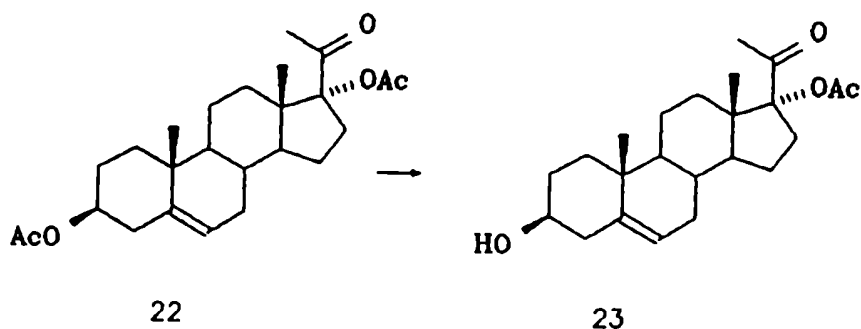
Tabla 5

$\delta(\text{CCl}_3\text{d})-\delta(\text{C}_5\text{Nd}_5)$	θ
-0,03	180
-0,05	160
-0,13	85
-0,20 a -0,27	60
-0,20 a -0,40	0

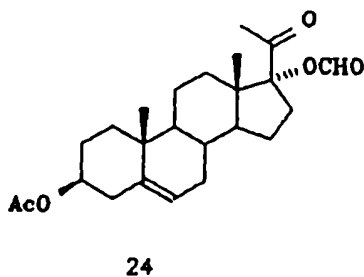
Dado que el efecto de desprotección del metilo-18 para la lactona 20 resultó ser de -0,12 ppm (tabla 3) se pudo concluir que su configuración de carbono-20, y análogamente para la lactona 18, era 20R.

La estereoselectividad de la reacción observada en este caso podría deberse, al menos en parte, a la rigidez del sistema espirolactónico resultante. Sin embargo existen factores adicionales que se analizarán al final de este capítulo, teniendo en cuenta los resultados obtenidos para otras posiciones del esqueleto esteroideal.

Por otra parte, la $3\beta,17\alpha$ -diacetoxipregn-5-en-20-ona (22) produjo, en las condiciones de reacción ya descritas, una mezcla de por lo menos seis compuestos detectables por c.c.d., de los cuales se aisló al 3β -hidroxiesteroide 23 como producto principal.



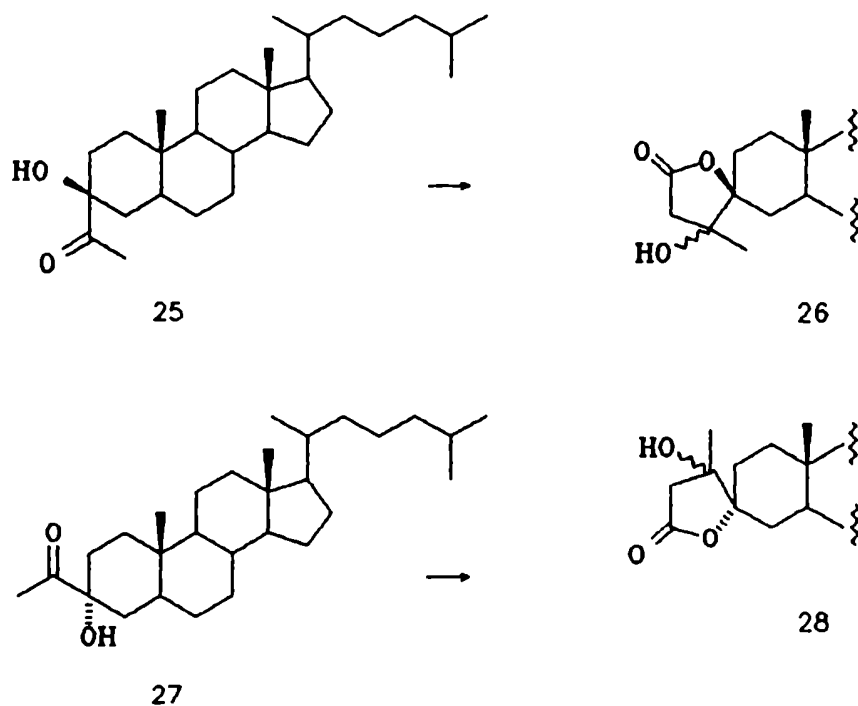
Se pensó que el reemplazo del grupo 17 α -acetoxilo por el grupo 17 α -formiloxilo menos voluminoso conduciría a resultados más satisfactorios. Por reacción del 17 α -formiloxiderivado 24 con bromoacetato de etilo y cinc se obtuvo también una mezcla de productos, de los cuales ninguno resultó espirolactónico.



En conclusión, no se observó migración de acilo en la reacción de Reformatsky de 17 α -aciloxi-20-cetopregnanos. Para que ello ocurra la cadena lateral unida a carbono-17 debería girar para permitir el acercamiento de los grupos involucrados en la migración (hidroxilo y acetato o formiato), produciendo gran compresión estérica entre los metilos-18 y -21.

c) Reacción de Reformatsky sobre 3 α - y 3 β -acetilcoleston-3-ol

La reacción de Reformatsky llevada a cabo sobre 3 α -acetil-5 α -coleston-3 β -ol (25) y 3 β -acetil-5 α -coleston-3 α -ol (27) produjo mezclas epiméricas en carbono-1' (espirolactonas 26 y 28) en una reacción que en estos casos, no resultó estereoselectiva.



La formación de mezclas epiméricas se evidenció en los espectros de RMN- ^{13}C de ambos productos, en los cuales se observaron señales dobles para los carbonos más cercanos a carbono-1' (tabla 6).

Tabla 6

Carbono	26	28
1	32,6	34,0
		33,8
2	29,4	31,1
		28,7
3	90,8	91,1
	89,9	91,0
4	35,2	35,5
		35,2
5	42,9	41,2
		40,6
10	36,0	35,7
19	11,6	11,3
		11,5
1'	77,6	77,4
2'	24,8	22,3
3'	44,8	43,6
	44,9	
4'	174,3	174,4
	173,9	174,3

d) Reacción de Reformatsky sobre
7 α -acetil-3 β -metoxicolestan-7 β -ol

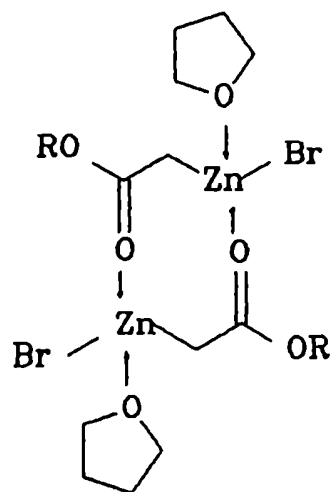
La reacción en este caso no tuvo lugar, aún trabajando a la temperatura de ebullición de benceno puro o activando el cinc por ultrasonido [25].

Modelos moleculares del sustrato y de los posibles productos de adición del reactivo, tanto de cadena abierta como lactonizados, justifican el resultado obtenido.

Si bien la cadena de acetilo presenta una cara del carbonilo cetónico accesible, en la formación del intermediario tetrahédrico se crean numerosas interacciones estéricas que hacen imposible la unión del reactivo al sustrato, más aún si se consideran la estructura del reactivo y el mecanismo de la reacción.

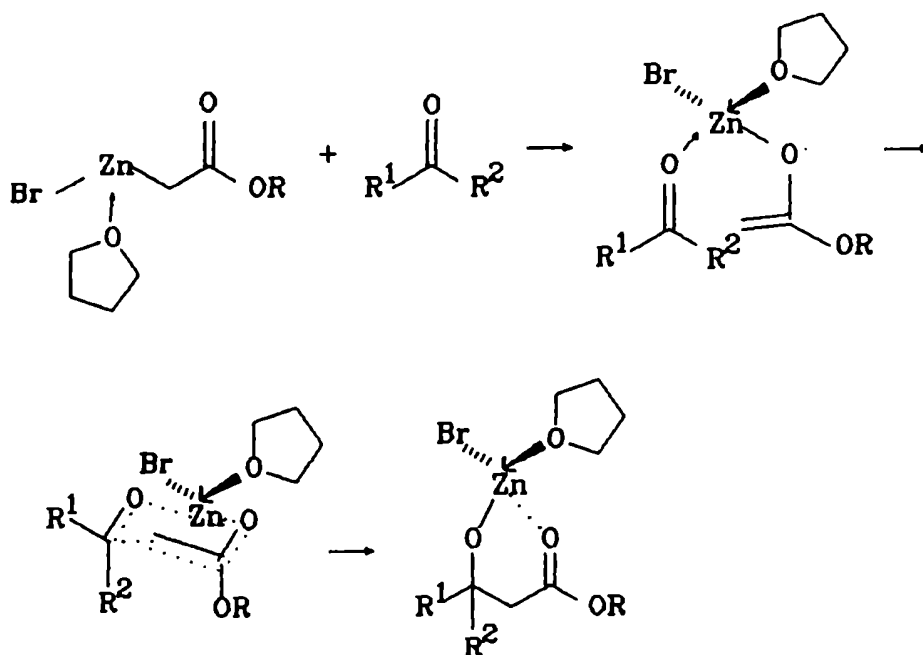
El hecho que la reacción de Reformatsky pueda efectuarse en dos etapas, es decir, la preparación del reactivo organometálico previa a la adición del electrófilo, permitió caracterizar el intermediario que resultó estable en éteres y a baja temperatura [26,27]. En particular, el enolato de cinc de acetato de *t*butilo pudo aislarse en forma cristalina. Su análisis por difracción de rayos-X reveló que se trataba de un dímero cíclico (figura 11) en el cual cada átomo de cinc está rodeado por el átomo de carbono aniónico, el ion bromuro, el oxígeno carbonílico del éster y una molécula de solvente (tetrahidrofurano en este caso) [28].

Figura 11

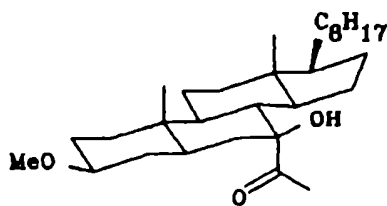


Estudios por RMN-¹H indicaron que esta estructura es general y demostraron además la C-metalación exclusiva del reactivo [28]. Por otro lado, se demostró [27] que los enolatos de cinc de cetonas son O-metaladas. El complejo dimérico de enolatos de cinc derivados de ésteres se disocia por la acción de un compuesto carbonílico (figura 12). El paso determinante de la velocidad de reacción es la conversión de una especie C-metalada a una especie O-metalada. Dicha transformación involucra un estado de transición cíclico de seis electrones. La etapa de formación de la unión carbono-carbono puede describirse como un reordenamiento [3,3] sigmatrópico, que ocurre a través de un estado de transición silla [29].

Figura 12



Dada la posición que ocupa el grupo acetilo (axial) en el sustrato (136) en el estado de transición que llevaría a la formación de la espirolactona 29 se produciría una gran congestión estérica, que explica el hecho experimental observado.



136



29 (R¹, R² = HO, Me)

CAPITULO II

"La verdadera fortaleza de entendimiento consiste en no consentir que lo que sabemos sea coartado por lo que ignoramos".

Ralph Waldo Emerson

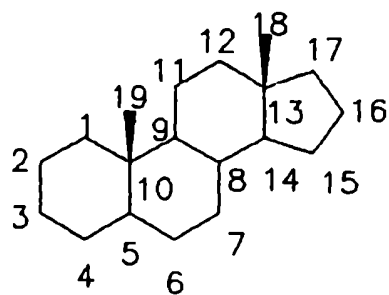
INTRODUCCION

La química de los esteroides incluye una serie de reacciones novedosas que involucran transformaciones estructurales, muchas de las cuales confieren a los mismos una actividad biológica importante. Dentro de este contexto, se encuentra una variedad de modificaciones que comprenden:

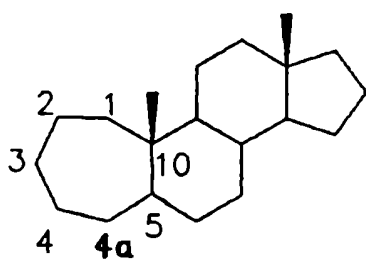
1. Contracción de anillos (nor-esteroides).
2. Expansión de anillos (homo-esteroides).
 - a. con inclusión de un átomo de carbono.
 - b. con inclusión de un heteroátomo.
3. Incorporación de un heteroátomo en el sistema anular (oxa, aza, tia-esteroides).
4. Funcionalización de los diferentes átomos de carbono del esqueleto.

Respecto de las modificaciones descritas, parte del presente trabajo de tesis se relaciona con homoesteroides. La nomenclatura de los mismos es análoga a la de los esteroides de los cuales derivan, debiéndose especificar la posición del átomo incorporado como "na", siendo n la posición adyacente al átomo incorporado en el esteroide original.

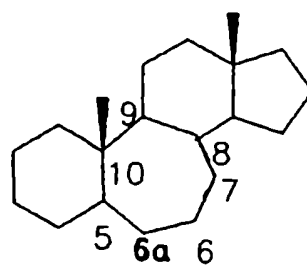
Como ejemplo se muestra la numeración del esqueleto base de un esteroide normal, androstano, y los homoesteroides que de él derivan: A-homoandrostano, B-homoandrostano, C-homoandrostano y D-homoandrostano.



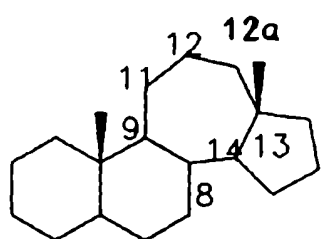
Androstano



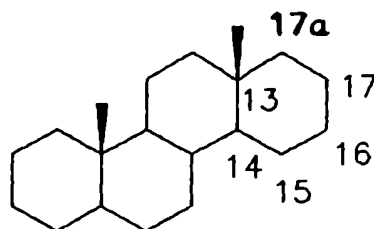
A-Homoandrostano



B-Homoandrostano

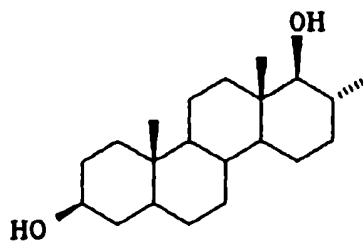


C-Homoandrostano



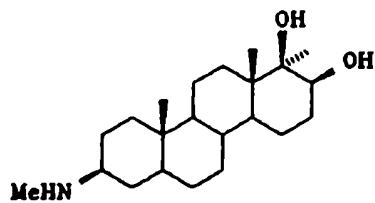
D-Homoandrostano

Si bien la mayoría de los hormosteroides son de origen sintético, algunos ejemplos de productos naturales incluyen al uranodiol (17 α -metil-D-homo-5 α -androstan-3 β ,17 α β -diol), hormona hormosteroidal aislada de la orina de yeguas embarazadas, que posee propiedades androgénicas y anabólicas [30].

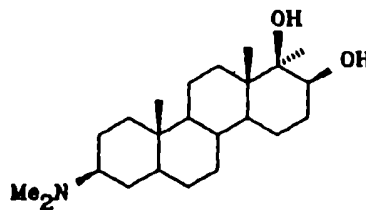


Uranodiol

Las plantas de la familia *Apocynaceas* son ricas en alcaloides esteroidales, principalmente dentro de la subfamilia de las *Echitoideas*. La subfamilia de *Plumieroideas*, más rica en alcaloides indólicos, presenta algunos géneros que contienen también alcaloides esteroidales. Tal es el caso de la *Dictyophleba lucida* (K. Schum.) Pierre. En 1965, se aislaron de dicha planta dos alcaloides hormosteroidales [31], dictyolucidina y dictyolucidamina, junto con otros alcaloides esteroidales. Las estructuras de estos nuevos alcaloides fueron confirmadas por métodos químicos (síntesis parcial) y espectroscópicos (IR, EM y RMN) [32].



Dictyolucidino



Dictyolucidamina

El interés biológico de estos compuestos reside en que poseen una actividad similar a la de los esteroides de los cuales derivan. Es por ello que en los últimos años su síntesis ha cobrado gran auge en la industria farmacéutica, existiendo en la actualidad numerosos compuestos análogos de esteroides con comprobada actividad biológica tales como hormonas, anabólicos, diuréticos, antiinflamatorios y cardiotónicos, que han sido patentados por importantes empresas.

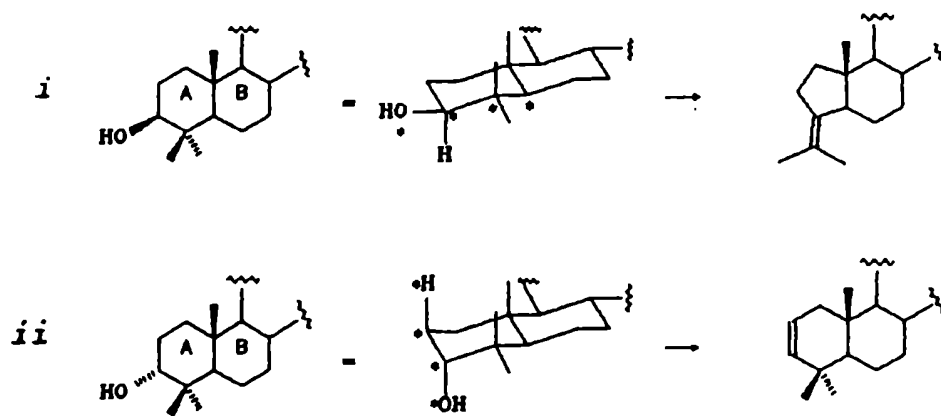
Desde otro punto de vista, diversos homoesteroides han resultado de gran utilidad como modelos para estudios conformacionales [33] y para correlaciones de efectos de sustituyentes en RMN- ^1H y RMN- ^{13}C [34].

Generalidades sobre el mecanismo de reordenamientos de ciclos

Los reordenamientos iónicos de ciclohexanos requieren que los cuatro centros involucrados sean coplanares, con el grupo que migra y el grupo saliente dispuestos en forma *trans* y

antiparalela [35]. Además, cuando dichos reordenamientos involucran un cambio en el número de átomos de carbono del anillo, éstos proceden con mayor facilidad cuando el grupo eliminado posee una orientación ecuatorial.

El siguiente ejemplo permite visualizar estos conceptos:



Considerando los anillos A y B de un triterpenoide pentacíclico, en el caso *i* los carbonos marcados * yacen en un plano y se disponen apropiadamente para la eliminación de agua de tal modo que la reacción con pentacloruro de fósforo procede con contracción del anillo A. En contraste, cuando el hidroxilo sobre carbono-3 es axial como en el caso *ii*, no se satisfacen los requerimientos geométricos para que tenga lugar el reordenamiento anular, produciéndose entonces la eliminación de agua (entre carbono-2 y carbono-3) como única reacción.

Este principio ha permitido establecer asignaciones estereoquímicas de diversos productos de reordenamiento, que fueron además confirmadas por métodos espectroscópicos y/o químicos.

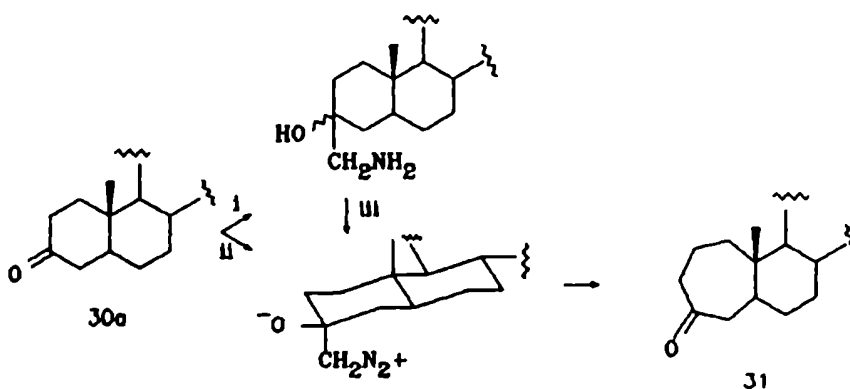
Si bien todos los anillos del núcleo esteroidal han sido expandidos por reacciones de reordenamiento, los D-homoesteroides fueron los más extensamente investigados debido a que las reacciones de expansión anular se dan con mayor facilidad en anillos de cinco miembros que de seis, tal como se discutirá más adelante.

A-Homoesteroides

La homologación del anillo A esteroidal en un átomo de carbono se ha llevado a cabo por dos métodos clásicos:

1. Reacción de cetonas con diazometano [36a]
2. Reacción de aminas con ácido nitroso [36b]

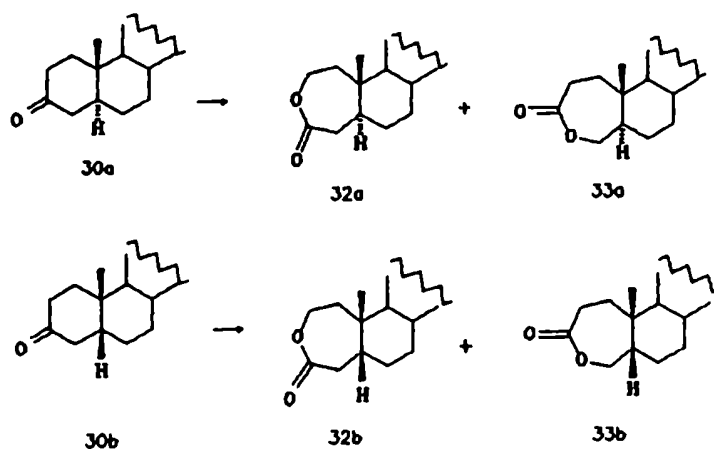
Invariablemente, se obtuvo el mismo A-homoesteroide 31 derivado del correspondiente 3-cetoesteroide 30a.



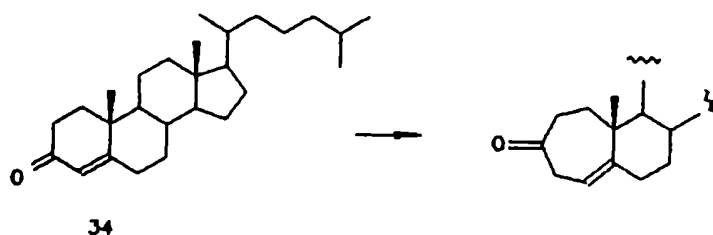
i: HCN, H₂/Pd; ii: CH₂N₂; iii: HNO₂

En ambos casos, el producto obtenido resulta de la migración de la unión C-2/C-3 [36].

Sin embargo, la oxidación de Baeyer-Villiger de la cetona con perácidos transcurre con migración de las uniones C-2/C-3 para dar 32a y 32b y C-4/C-3 para dar 33a y 33b, tanto en los sistemas A/B *cis* (30b) (serie 5 β) como A/B *trans* (30a) (serie 5 α) [37].



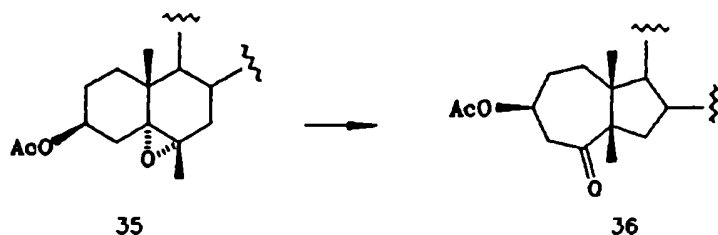
Para los Δ^4 -3-cetoesteroides como la colest-4-en-3-ona (34), la expansión del anillo A con diazometano en presencia de trifluoruro de boro transcurre con migración exclusiva del enlace C-3/C-4 [38].



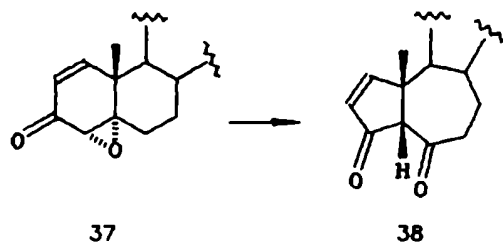
En estos casos es difícil correlacionar los factores que gobiernan la migración de las uniones en cada reordenamiento. Como se discutirá posteriormente, el curso de la reacción con perácidos que incorpora un átomo de oxígeno en el ciclo no necesariamente debe ser paralelo a aquél donde se incorpora un átomo de carbono.

Por otra parte, la presencia del doble enlace en el anillo A implica la introducción de cambios conformacionales y electrónicos, que a la luz de los resultados obtenidos, afectan los respectivos estados de transición que llevan al producto final en cada caso.

La reacción de 5 α ,6 α -epóxidos (35) con trifluoruro de boro produce la expansión del anillo A con la simultánea contracción del anillo B, para dar A-homo-B-nor-esteroides (36) [39].

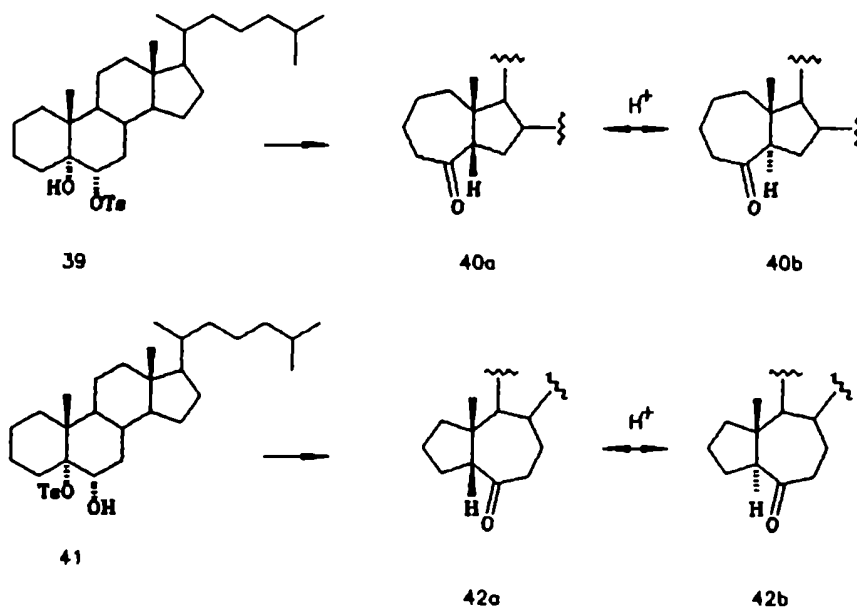


Por irradiación de la 4 α ,5 α -epoxicetona 37 ésta se reordena a la A-nor-B-homo-dicetona 38 [40].



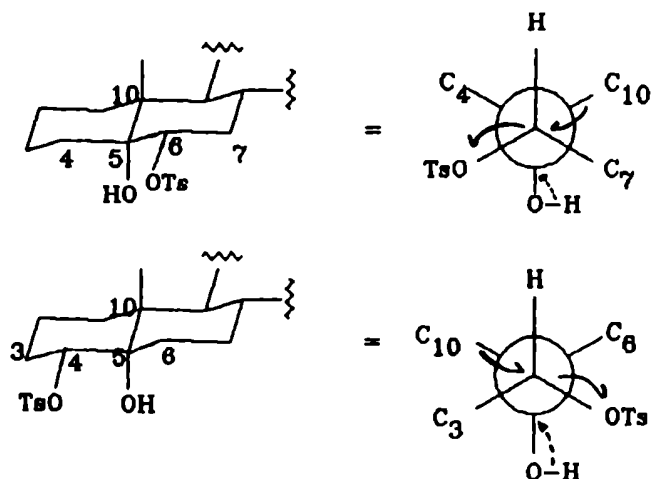
En ambos casos, migra la unión C-5/C-10 más sustituida hacia un centro deficiente en electrones; en el primer caso dicho centro deficiente es carbono-6 mientras que en el segundo ejemplo es carbono-4.

Una reacción de expansión con simultánea contracción del anillo vecino formalmente análoga a estas últimas, se produce por tratamiento de 6 α -tosiloxicolestan-5 α -ol (39) y 4 α -tosiloxicolestan-5 α -ol (41) con *t*butóxido de potasio en *t*butanol o con carbonato de calcio en dimetilformamida a reflujo [41].



En esas condiciones, el 6 α -tosiloxiderivado produce cuantitativamente A-homo-B-nor-colestan-4 α -ona (40a) (isómero A/B *cis*), la cual por tratamiento con ácido sulfúrico acuoso en dioxano a reflujo produce una mezcla (de equilibrio) del isómero A/B *cis* (77%) y del A/B *trans* (23%). El 4 α -tosiloxiesteroide (41) se reordena para dar A-nor-B-homocolestan-6 α -ona (42a) (isómero A/B *cis*) que sometida al tratamiento en medio ácido da la mezcla (de equilibrio) del isómero A/B *cis* (85%) y del A/B *trans* (15%).

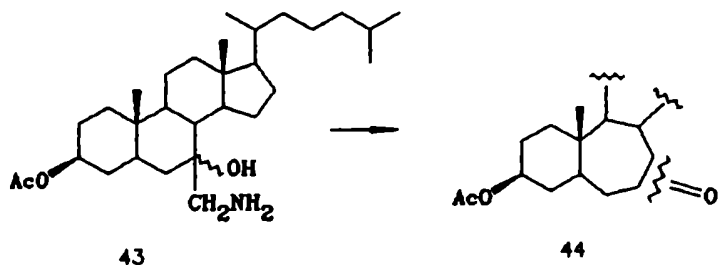
La coplanaridad de los centros involucrados (C-5/C-6/C-10 para el tosilato-6 α y de C-4/C-5/C-10 para el tosilato-4 α) por un lado, y la migración de la unión en forma concertada con la eliminación del grupo tosilato por el otro, lleva a la retención de la configuración del carbono cabeza de puente del producto.



Es interesante notar las diferentes estabilidades relativas de las cetonas A/B *cis* respecto de las cetonas A/B *trans* en los sistemas estudiados. Los autores [41] atribuyen esta diferencia a los cambios conformacionales del anillo de cicloheptano, introducidos por la diferente sustitución en cada caso.

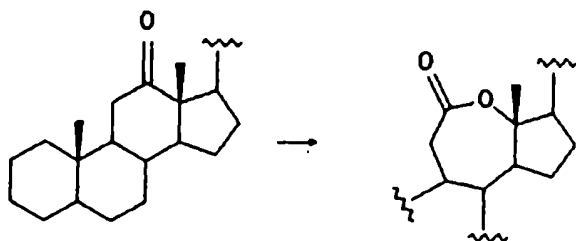
B-Homoesteroides

Se han preparado B-homoesteroides a partir de 7-cetoesteroides, por medio de la reacción de los correspondientes aminometilalcoholes **43** con ácido nitroso. Sin embargo, los autores [42] no pudieron determinar la posición del grupo carbonílico sobre el anillo B del compuesto **44**; tampoco establecieron si el 7-aminometilalcohol empleado como sustrato de la reacción de expansión anular, era un isómero puro o una mezcla epimérica en carbono-7.

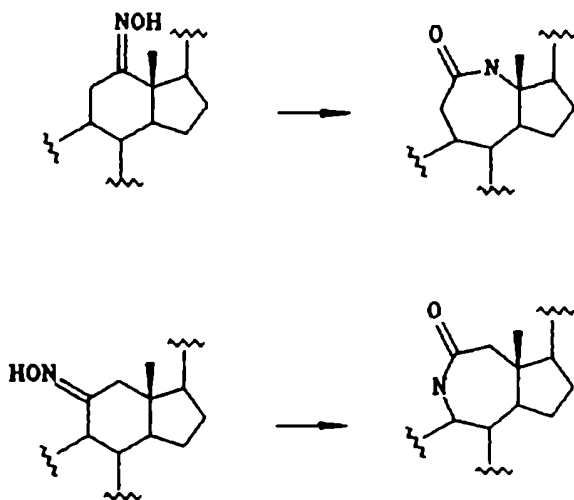


C-Homoesteroides

La expansión del anillo C con incorporación de un átomo de oxígeno entre carbono-12 y carbono-13 ha sido efectuada mediante la oxidación de 12-cetoesteroides con perácidos [43].

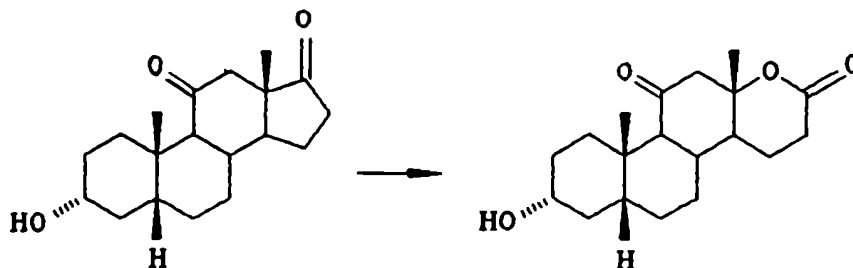


El reordenamiento de Beckmann de la oxima derivada de 12-cetoesteroides produce lactamas que resultan de la migración del enlace C-12/C-13 [44], mientras que la reacción análoga derivada de 11-cetoesteroides transcurre con migración de la unión C-9/C-11. En ambos casos migra el carbono más sustituido [45].

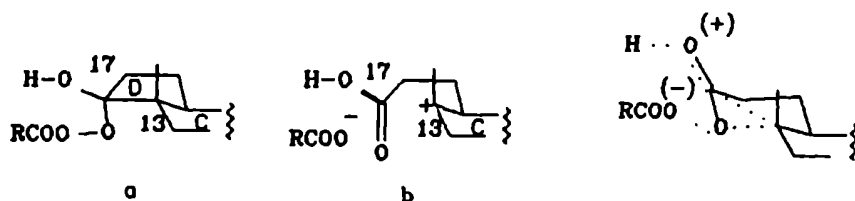


D-Homoesteroides

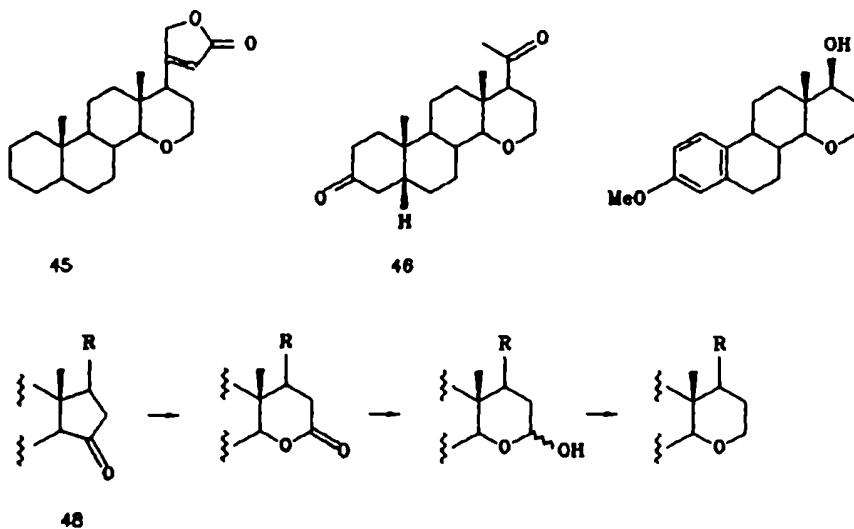
La expansión del anillo D con incorporación de un heteroátomo fue realizada por primera vez en la conversión de estrona a la correspondiente lactona, con peróxido de hidrógeno en medio básico [46]. La lactona formada resulta de la migración de la unión C-13/C-17, tal como en el caso de la 3 α -hidroxi-5 β -androstan-11,17-diona:



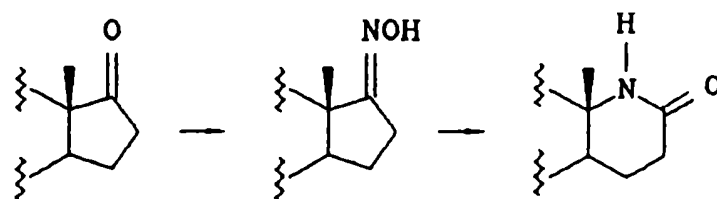
En el complejo cetona-perácido (a), el grupo RCO₂- se orienta *trans* y antiparalelo respecto de la unión C-13/C-17. En el estado de transición el carbono-13 más sustituido puede participar más favorablemente en la deslocalización de la deficiencia de carga creada por la especie que se reordena (b); por otro lado, al migrar la unión C-13/C-17 el estado de transición (c) desarrolla una conformación silla, asemejándose así al producto en su conformación más estable.



Recientemente se han preparado 15-oxa-D-homocardenólidos (45) [47], 15-oxa-D-homopregnanos (46) y 15-oxa-D-homoestranos (47) [48] por oxidación de los correspondientes 15-cetoesteroides (48) con ácido perbenzoico, reducción de las lactonas formadas con hidruro de diisobutilaluminio y eliminación del hidroxilo del lactol con cinc en ácido acético glacial.

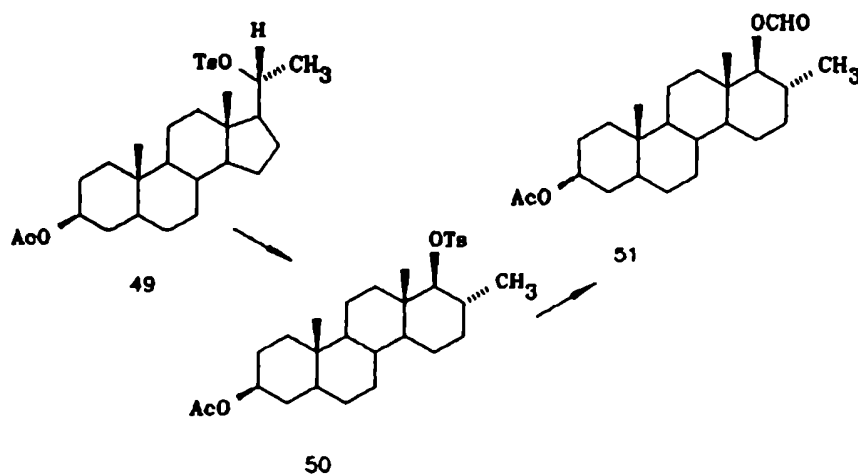


El reordenamiento de Beckmann de oximas de 17-cetoesteroides procede como en el caso de la reacción con perácidos, para dar 17a(aza) lactamas [49]:

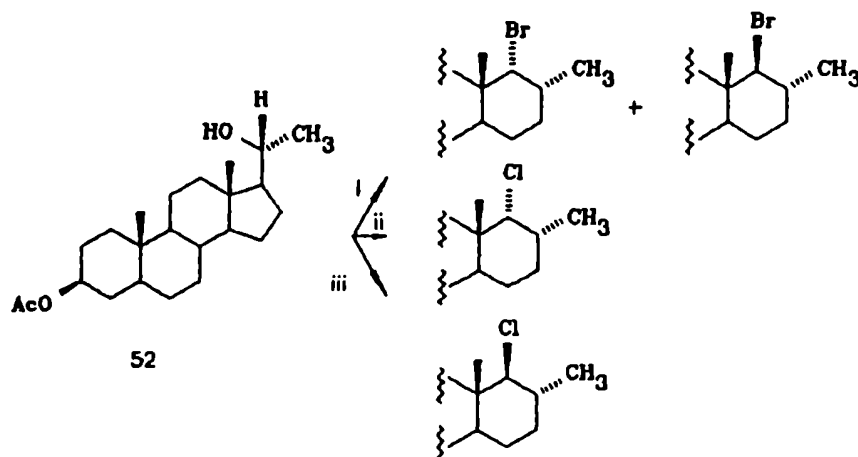


Existen numerosos ejemplos de pregnanos que en ciertas condiciones de reacción se reordenan para dar D-homoderivados. La característica común a todos ellos es que poseen en carbono-20 un centro deficiente en electrones, capaz de actuar como aceptor en una migración de alquilo, ya sea de carbono-13 o de carbono-16.

Hirschmann y col. [50] estudiaron el mecanismo de conversión de 20 β -tosiloxipregnanos (49) en 17 α -metil-17 $\alpha\beta$ -formiatos (51) por la acción del ácido fórmico. La misma ocurre en dos etapas: la primera es la formación rápida del 17 $\alpha\beta$ -tosiloxi-17 α -metil-D-homoandrostandano (50) que se transforma lentamente en el producto final.



La acción de diversos agentes halogenantes tales como pentacloruro y pentabromuro de fósforo, cloruro de sulfurilo y cloruro de tionilo sobre el 3β-acetoxi-5α-pregnan-20β-ol (52), conduce a mezclas de 3β-acetoxi-17αα-halo- y 3β-acetoxi-17αβ-halo-17α-metil-D-homo-5α-androstanos.



i: PBr_5 ; ii: PCl_5 o SO_2Cl_2 ; iii: $SOCl_2$

Se postuló [51] que el reordenamiento iniciado por pentabromuro de fósforo para dar los isómeros 17αα-bromo (32%) y 17αβ-bromo (7%) ocurre a través de la formación inicial de un complejo entre el hidroxilo-20β y el reactivo, seguida de la migración de la unión C-16/C-17. La reacción con pentacloruro de fósforo o cloruro de sulfurilo produce principalmente el isómero 17αα-cloro (56% y 39% respectivamente), mientras que con cloruro de tionilo predomina el epímero 17αβ-cloro (63%).

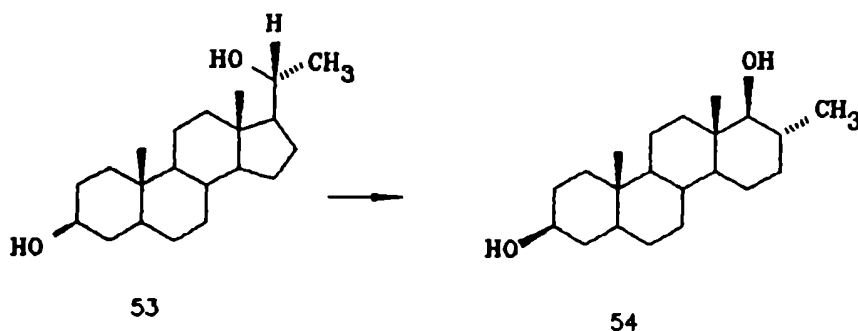
En el primer caso, el complejo hidroxilo-20β/halógeno

formado inicialmente se reordena en forma concertada para dar el complejo hidroxilo-17a β /halógeno del 3 β -acetoxi-17a α -metil-D-homo-5a-androstano, el cual es atacado por el ion halogenuro para dar el producto final.

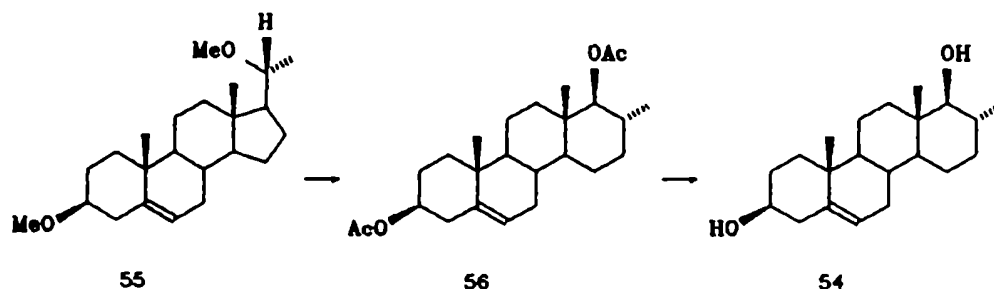
Con cloruro de tionilo, el complejo hidroxilo-17a β /halógeno sufre probablemente una reacción de sustitución interna con retención de la configuración [52].

Sin embargo, los autores [52] no explican a qué se debe el diferente comportamiento del cloruro de tionilo y tampoco queda clara la baja estereoselectividad observada cuando se emplea pentabromuro de fósforo, sobre la base del mecanismo propuesto.

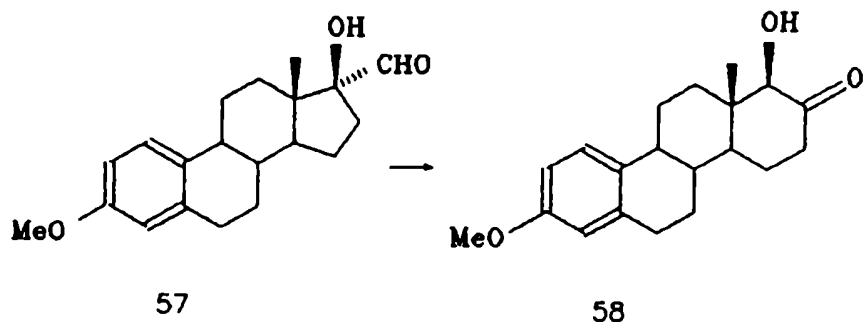
Un reordenamiento análogo ocurre en la reacción de 3 β -hidroxi-5a-pregnan-20 β -ol (53) con cloruro de bis(benzonitril)paladio, que lleva a la formación de 3 β -hidroxi-17a-metil-D-homo-5a-androstan-17a β -ol (54). En las condiciones de reacción utilizadas (30 minutos a 85°C en nitrobenceno) el hidroxilo de carbono-20 reacciona más rápidamente que el de carbono-3, teniendo lugar la expansión del anillo D en vez de la formación del 3-cloroderivado [53].



También se observa una mayor reactividad del metoxilo-20 β respecto del metoxilo-3 β , frente al cloruro férrico en anhídrido acético. Este reactivo (o en general un ácido de Lewis en anhídrido acético, [54a]) es útil para demetilar una gran variedad de metiléteres esteroidales. El 3 β ,20 β -dimetoxipregn-5-eno (55) produce principalmente 3 β -hidroxi-17 α -metil-D-homoandrost-5-en-17 $\alpha\beta$ -ol (54), luego de reducir el derivado diacetilado (56) formado con hidruro de aluminio y litio. Cuando la reacción se efectúa a baja temperatura, transcurre el reordenamiento sin que se produzca la demetilación en carbono-3 [54b].

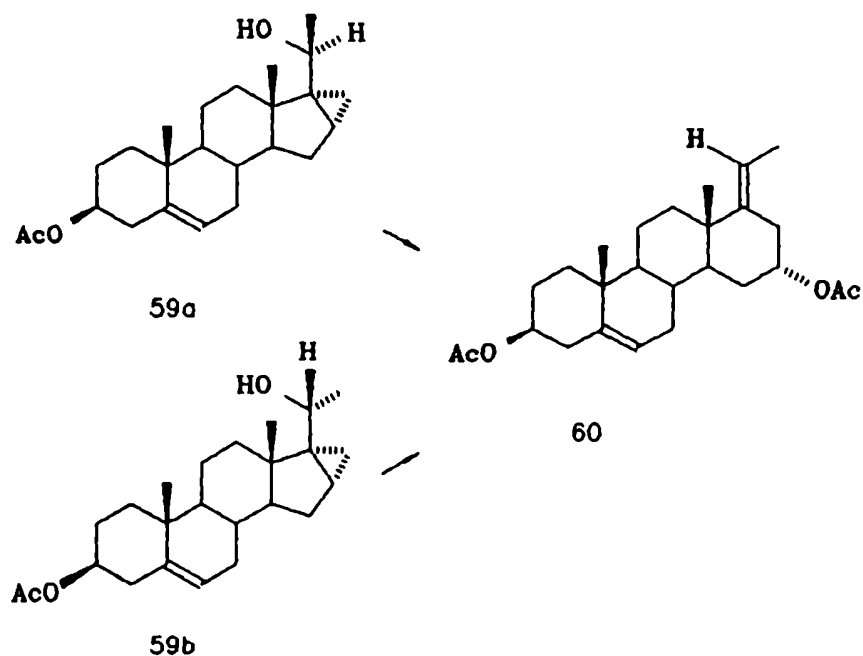


El 17 β -hidroxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 α -carboxaldehído (57) se reordena en sílica gel, con trifluoruro de boro o térmicamente para dar exclusivamente 3-metoxi-17 $\alpha\beta$ -hidroxi-D-homoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (58) [55].



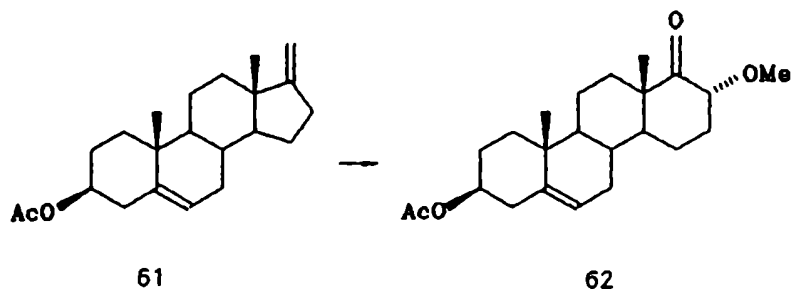
El curso de la reacción es el mismo que el de 17 β -hidroxi-17 α -pregnan-20-onas (sobre el que se discutirá posteriormente), a pesar de haber menos restricciones estéricas por encontrarse unido a carbono-20 un átomo de hidrógeno en lugar de un grupo metilo.

Por tratamiento con ácido acético glacial [56] los 16 α ,17 α -ciclopropanoesteroides 59a y 59b producen el D-homoderivado 60.

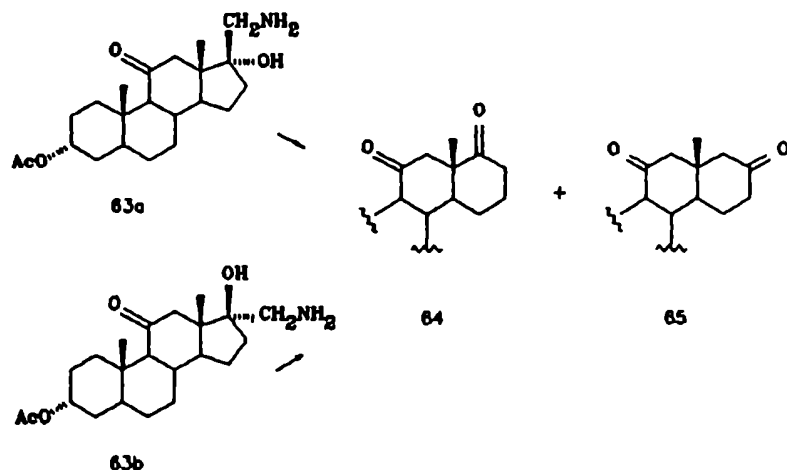


Las sales de talio(III) reaccionan con olefinas produciendo generalmente reordenamientos. Con trinitrato de talio (TTN), compuestos cíclicos con un doble enlace endocíclico sufren una contracción de anillo y se obtienen aldehídos o cetonas [57]; el perclorato de talio reacciona con olefinas exocíclicas causando una expansión de anillo y los productos son cetonas [58].

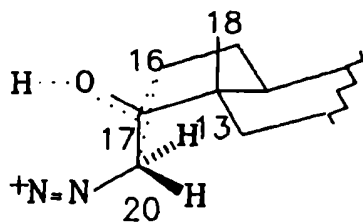
En particular, la reacción de 17-metilenesteroides como 3 β -acetoxi-17-metilén-5 α -androstando (61) con TTN en una mezcla de metanol y ortoformiato de metilo, produce 3 β -acetoxi-17 α -metoxi-D-homo-5 α -androstan-17 α -ona (62) [59].



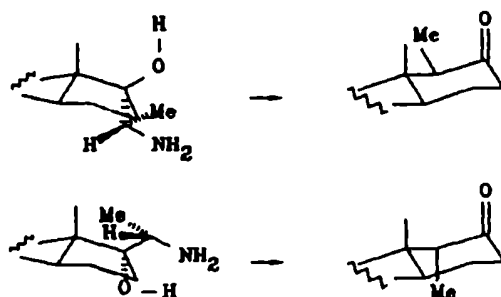
Por tratamiento con ácido nitroso de 17-aminometil-17-hidroxiesteroides (63a) y (63b) se obtiene la misma mezcla de D-homo-17 α -cetonas (64) y D-homo-17-cetonas (65), en una relación 6:1, independientemente de la configuración en carbono-17 del sustrato [60].



La migración preferida de la unión C-16/C-17 en el isómero 17 β -hidroxilado (63b) no es el resultado esperado sobre la base del desarrollo de la conformación más estable en el estado de transición (ésta transcurre a través de un "bote"), ni sobre la base de la conformación preferida del grupo aminometilo, que debe ser *anti* respecto de la unión C-13/C-17 para evitar interacciones desestabilizantes con los hidrógenos unidos a carbono-12.

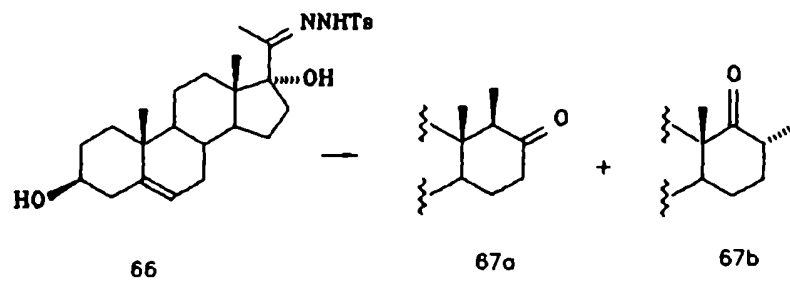


Sin embargo, los siguientes 17-hidroxi-20-aminopregnanos epiméricos en carbono-17 se reordenan estereoselectivamente a las respectivas 17 α -metil-17-cetonas epiméricas en carbono-17 α :



En cada caso, la configuración resultante en carbono-17 α está estereoespecíficamente determinada por la disposición *trans* de la unión que migra (C-13/C-17) respecto del grupo diazonio saliente en el estado de transición, asumiendo que en todo el proceso la cadena lateral adopta la conformación de mínimas interacciones estéricas [61].

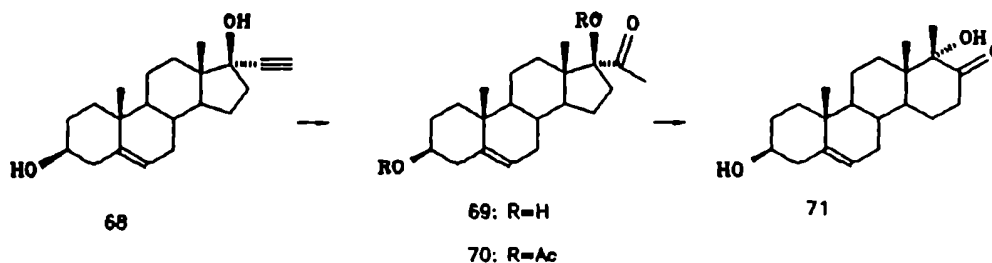
Las 20 β -tosilhidrazonas (66) reaccionan en las condiciones de Bamford-Stevens [62] (sodio en etilenglicol) generando un ion carbonio en carbono-20 que puede reordenarse ya sea por migración de la unión C-13/C-17 para dar el 17 α β -metil-17-ceto-D-homoesteroide (67a), o de la unión C-16/C-17 para dar el 17 α -metil-17 α -ceto-D-homoesteroide (67b); de hecho se obtiene una mezcla 1:1 de ambos isómeros [63]:



Reordenamiento aciloínico de 17-hidroxi-20-ceto esteroides

El reordenamiento aciloínico de 17-hidroxi-20-ceto esteroides fue observado por primera vez en el intento de conversión de 3 β -hidroxi-17 α -etinil-androst-5-en-17 β -ol (68) en 3 β ,17 β -dihidroxipregn-5-en-20-ona (69) [64].

El procedimiento de hidratación empleado (óxido mercúrico, trifluoruro de boro, anhídrido acético, ácido acético) produjo un compuesto isómero de la cetona 3,17-dihidroxi-17 α -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (70). Dicho isómero resultó ser 3 β ,17 α -dihidroxi-17 β -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (71).

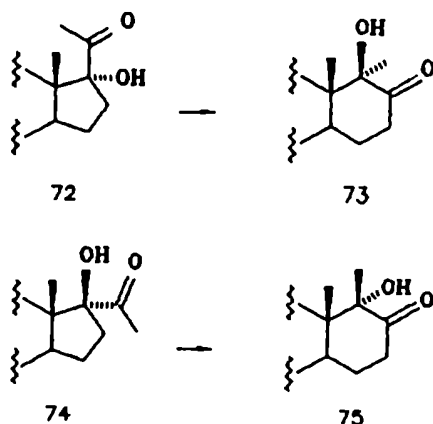


La expansión observada es impulsada en parte por una disminución de tensión del sistema anular al pasar de un hidrindano a una decalina (anillos C-D).

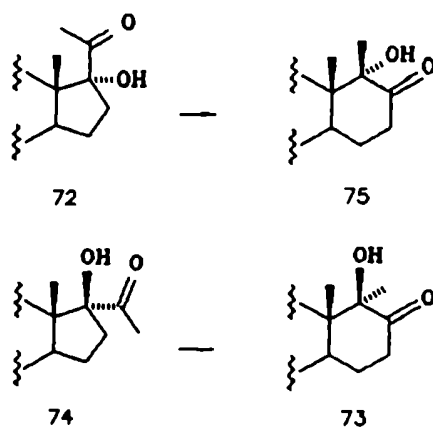
En general se observa que los 17 β -hidroxi-20-cetopregnanos (74) se reordenan con mayor facilidad que sus epímeros en carbono-17 (72). Probablemente, ello se deba a la menor estabilidad del grupo acetilo pseudoaxial (17 α) en comparación con el grupo acetilo pseudoecuatorial (17 β).

En 1953, Turner [65] investigó el curso del reordenamiento de 17 α - y 17 β -hidroxi-20-ceto pregnanos tanto con bases como con ácidos de Lewis, y concluyó que con catálisis básica los primeros producen 17 $\alpha\beta$ -hidroxi-17 $\alpha\alpha$ -metil-17-cetonas (73) mientras que los últimos se transforman en 17 $\alpha\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha\beta$ -metil-17-cetonas (75); la reacción de reordenamiento iniciada por ácidos de Lewis conduce al resultado opuesto.

Catálisis básica

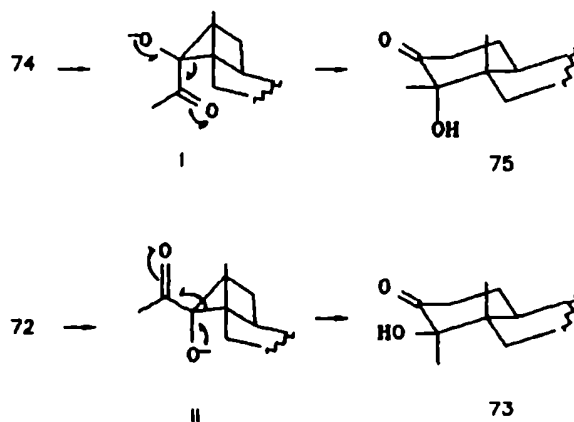


Catálisis ácida

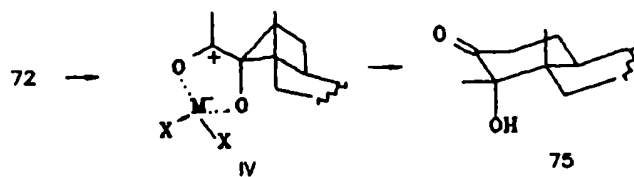
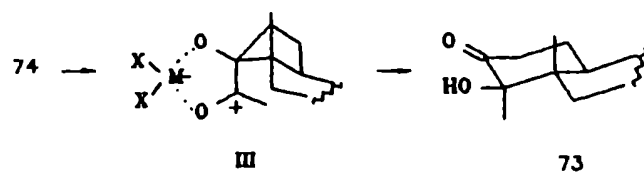


Sobre la base de sus observaciones Turner sugirió los mecanismos por los cuales se producía la D-homoanelación.

En la reacción *catalizada por base* (hidróxido de potasio en metanol) la abstracción del protón hidroxílico confiere una carga neta negativa al oxígeno y como consecuencia de la repulsión electrostática que se establece entre dicha carga y el dipolo del carbonilo, éste adquiere una orientación *trans* (I y II). Por migración de la unión C-13/C-17, se obtienen los D-homoesteroides 75 y 73.

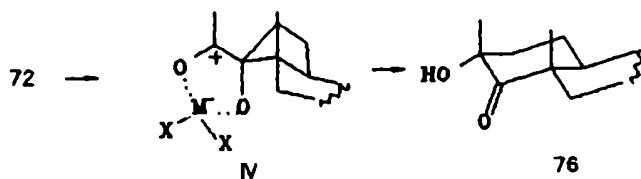


La D-homoanelación promovida por *ácidos de Lewis* (trifluoruro de boro, alúmina, *t*butóxido de aluminio) involucra un intermediario cíclico en el cual el reactivo se coordina simultáneamente con los oxígenos hidroxílico y carbonílico, y en consecuencia estos grupos adoptan una orientación *cis* entre sí (III y IV); por migración de la unión C-13/C-17 se obtienen los D-homoisómeros 73 y 75 respectivamente.



Si bien los mecanismos planteados por Turner explicaban la estereoselectividad observada, no justificaban la migración específica de la unión C-13/C-17.

Por otra parte, dos años más tarde Fukushima y col. [66] demostraron que el producto principal proveniente del reordenamiento de 17 α -hidroxi-20-cetopregnanos (72) con ácidos de Lewis, era la 17 α -hidroxi-17 β -metil-17 α -cetona (76), isómero formado a partir de IV por migración de la unión C-16/C-17.



Análogamente, se encontró que los 21-acetoxi- [67], 16-acetoxi- [68], 16-metilen- [69] y 16-metil-17 α -hidroxi-20-ceto esteroides [70], se reordenan para dar los respectivos D-homoisómeros 76 bajo catálisis ácida.

A pesar del cambio en el curso de la migración de la unión en la reacción de 17 α -hidroxi-20-cetopregnanos (72) con ácidos de Lewis (IV-->76 en lugar de IV-->75), el rol del reactivo en la determinación de la estereoquímica del producto, sigue siendo válido desde la óptica de Turner.

Los motivos por los cuales migra preferentemente la unión C-16/C-17 han dado lugar a numerosas investigaciones. Los factores que han sido considerados como responsables de tal resultado, son los siguientes [71,72].

a. Factores electrónicos: en la oxidación de Baeyer-Villiger de cetonas, la aptitud migratoria de grupos alquilo se da en el orden decreciente $t\text{Bu} > i\text{Pr} > \text{Et} > \text{Me}$. Este orden puede deberse no sólo a la habilidad de los grupos para estabilizar la carga positiva sino también a efectos estéricos y conformacionales. Sin embargo, no necesariamente las aptitudes migratorias de grupos alquílicos observadas en la migración C--->O son las mismas que en la migración C--->C, donde el átomo al cual migra es más rico en electrones debido a la presencia de dos sustituyentes adicionales en el átomo de carbono, en comparación con el oxígeno como átomo terminal. En conclusión, no debería haber una marcada preferencia para la migración de carbono-13 respecto de carbono-16.

b. Factores estéricos: los factores estéricos están íntimamente relacionados con ciertos aspectos conformacionales de la reacción. Dependiendo de la unión que migra, la expansión del anillo D de un anillo de cinco miembros a uno de seis transcurre en el estado de transición, a través de una conformación bote o silla. Dado que esta última es la conformación más estable para un ciclohexano, la unión que migre en cada caso será aquella que permita al estado de transición adquirir la conformación silla.

Los resultados del reordenamiento de 17 β -hidroxi-20-cetonas (74) tanto por catálisis básica como ácida, se encuadran bien dentro de esta interpretación (esquema 4). En el estado de transición B (bote) existen interacciones de Van der Waals entre el carbono-21 y el hidrógeno-14 α ; estas interacciones se dan también en D (bote) entre el oxígeno carbonílico de carbono-20 y el hidrógeno-14 α . En estas estructuras se presentan además tensiones torsionales debidas al eclipsamiento de las uniones C-15/C-16 y C-13/C-17.

Sin embargo, la formación de 73 a partir de 17 α -hidroxi-20-cetopregnanos (72) por catálisis básica transcurre a través de un estado de transición bote G y no a través de una silla H (esquema 5).

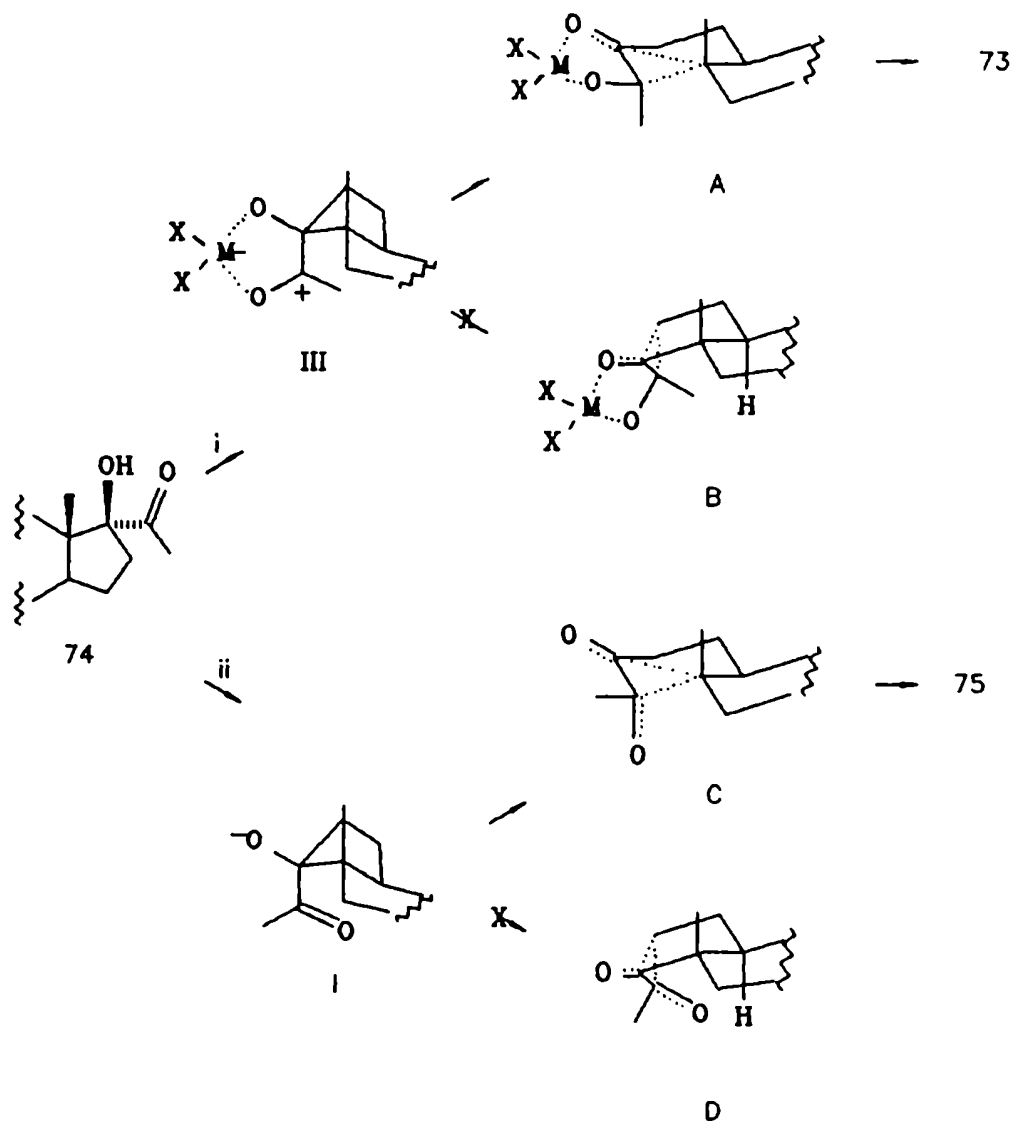
Se ha sugerido que una causa para no alcanzar el estado de transición H es la gran interacción entre el oxígeno de carbono-20 solvatado y el metilo angular (C-18), sobre todo

teniendo en cuenta que la reacción bajo catálisis básica se lleva a cabo en solventes hidroxílicos como metanol o etanol.

Por otra parte, en el estado de transición E hay una interacción metilo-metilo 1,3-diaxial. El mismo grado de compresión estérica se manifiesta en el complejo inicial IV, por lo cual el estado de transición E no involucra un aumento en interacciones de no unión. Wendler [71] sugirió que la conformación más probable de 76 sería la de un "bote torcido" (twist boat) para evitar dicha interacción.

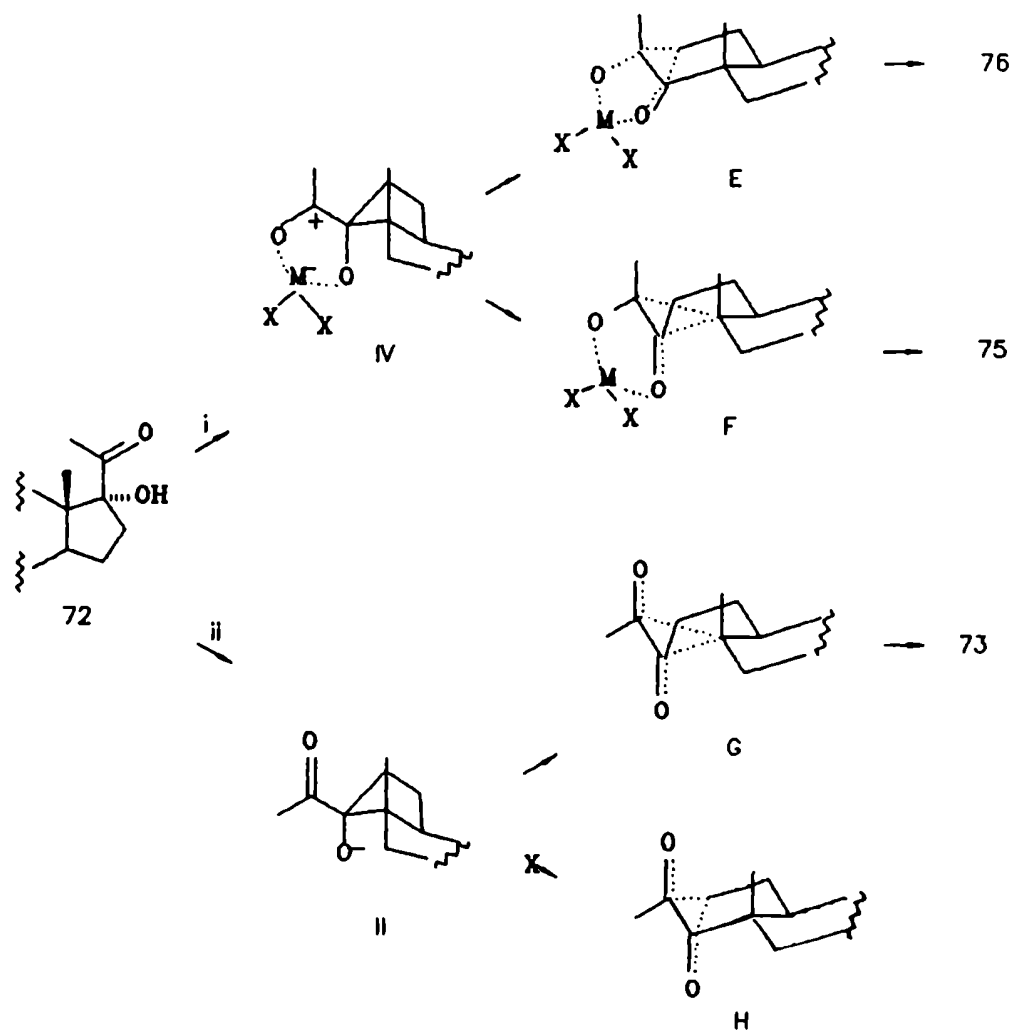
El isómero 75 se obtiene en esta reacción como producto minoritario, a través del estado de transición E, en el cual la interacción entre los sustituyentes de carbono-17 y carbono-14 no es tan severa debido a que el carbono-17 tiende a la geometría plana trigonal del carbonilo final.

Esquema 4



i: Acido de Lewis; ii: Base

Esquema 5



i: Acido de Lewis; ii: Base

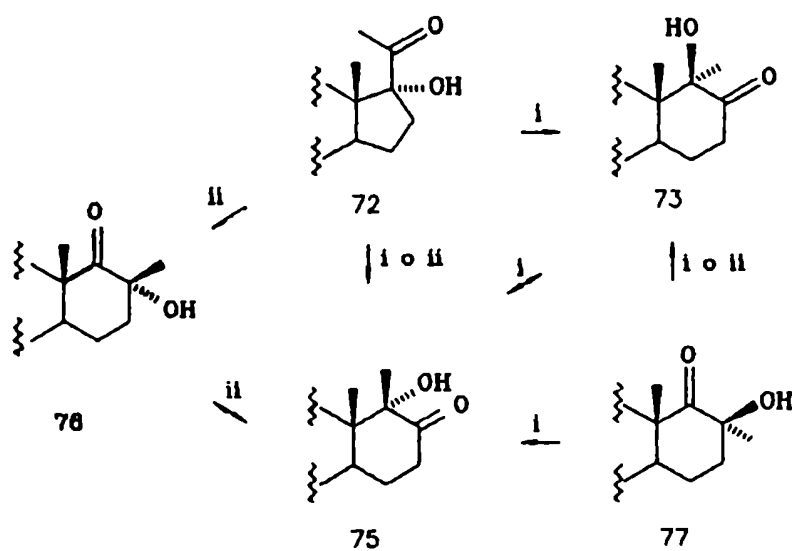
Reversibilidad del reordenamiento aciloínico

El tratamiento prolongado con bases o ácidos de Lewis permite establecer un equilibrio entre ciertos D-homocetoles [73].

Estudios llevados a cabo con 20-[¹⁴C]-pregnanos [74] demostraron que estos equilibrios no se producían por migración del metilo-21 ya que se encontró que dicho grupo siempre se hallaba unido al átomo de carbono marcado en cada D-homoisómero formado. Este resultado permitió concluir que la interconversión de D-homocetoles procede a través de 17-hidroxipregnan-20-onas, revelando la reversibilidad del reordenamiento aciloínico.

El reordenamiento de 17 α -hidroxi-20-ceto-pregnanos (72) catalizado por base produce mayoritariamente la 17 $\alpha\beta$ -hidroxi-17 $\alpha\alpha$ -metil-D-homoandrostan-17-ona (73) (68%) además de la cetona epímera en carbono-17 α (75) (32%). Cuando se trata cualquiera de estos dos isómeros puros con hidróxido de potasio 10% en metanol a reflujo durante 20hs se obtiene una mezcla de ambos (aproximadamente 1:1) independientemente del isómero de partida. Dado que en condiciones más suaves que las necesarias para producir el equilibrio predomina el isómero 73, éste podría ser el producto cinético del reordenamiento de 72 bajo catálisis básica. En estas condiciones el isómero 77 (obtenido sintéticamente [74] pero no por reordenamiento) produce la mezcla de equilibrio de 73 y 75, mientras que 76 no se altera.

Por otro lado, 72 se reordena con ácidos de Lewis para dar principalmente 76 y en menor proporción 75. Por tratamiento de 75 o 76 puros con *t*butóxido de aluminio en tolueno a reflujo 20hs, se obtiene la mezcla de equilibrio 76:75 (65:35). El isómero 73 no reacciona bajo estas condiciones equilibrantes y 77 da exclusivamente 73.



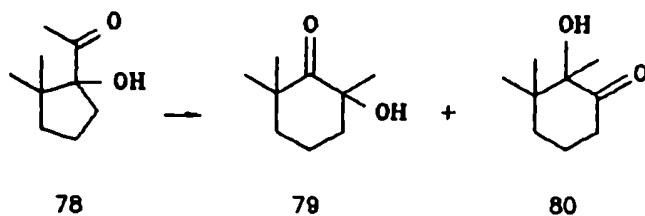
i: KOH/MeOH ; ii: $\text{BF}_3 \cdot \text{Al}(\text{tBuO})_3$

En conclusión, el reordenamiento aciloínico de 17-hidroxi-20-ceto esteroides es complejo, dando productos cinéticos, productos controlados por la naturaleza del catalizador y productos de equilibrio.

Estudios recientes sobre el mecanismo de D-homoanelación

Durante la década del 70, Kirk investigó exhaustivamente el mecanismo de la expansión anular de 17-hidroxi-20-cetopregnanos catalizada por bases [75] y por ácidos de Lewis [76].

El 1-acetil-2,2-dimetilciclopentanol (78) tratado con trifluoruro de boro produce 2,6,6-trimetil-2-hidroxiciclohexanona (79) y 2,3,3-trimetil-2-hidroxiciclohexanona (80) en una relación 1:4, siendo este último el único producto obtenido por catálisis básica [77].

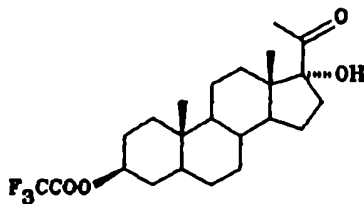


Los resultados observados sobre el modelo monocíclico (78) sugieren la existencia de otros factores además de los conformacionales, ya que éstos no operan en el modelo flexible tal como lo hacen en el esteroide, y aún así hay migración del carbono secundario en el proceso catalizado por trifluoruro de boro.

Un estudio cinético sobre el reordenamiento catalizado por dicho reactivo mostró que la reacción es de primer orden

respecto de la concentración de esteroide y de orden aparente cero respecto de la concentración de trifluoruro de boro, implicando que la concentración del catalizador permanece constante en el transcurso de la reacción [77].

Efectivamente, se comprobó por RMN-¹⁹F que el trifluoruro de boro no es consumido por medio del siguiente experimento [78]: una solución de 3β-trifluoracetoxi-17α-hidroxi-5α-pregnan-20-ona (81) en dimetoxietano presentó una señal a 76,6 ppm (respecto de fluorotriclorometano) mientras que una solución de igual concentración de catalizador en el mismo solvente mostró una señal a 155,8 ppm; una solución de ambos solutos dio las mismas señales que las observadas en forma independiente. Luego de calentar dicha solución a 50°C durante 20 minutos (suficiente para producir el reordenamiento total del sustrato), el espectro de RMN-¹⁹F de la solución no mostró cambios en ninguna de las dos señales (trifluoracetato y trifluoruro de boro) ni tampoco se detectaron nuevas señales. Estas observaciones indicaron además que cualquier complejo esteroide-catalizador formado antes o después del reordenamiento se encuentra en muy pequeña concentración.

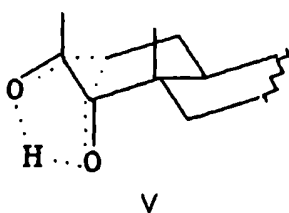


81

La sensibilidad de la señal de ^{19}F del trifluoruro de boro a su entorno se determinó registrando espectros de soluciones de distintas concentraciones en dimetoxietano; la señal de ^{19}F se desplaza a campos más altos en 2,5 ppm cuando la concentración varía de 100% a 2%.

Por otra parte, se comprobó que la velocidad de reacción es proporcional a $[\text{BF}_3]^2$, indicando que en el estado de transición hay dos moléculas de trifluoruro de boro involucradas.

El reordenamiento térmico de 72 produce inicialmente (1h, 240°C) una mezcla 1:2 de 75 y 76; posteriormente todo el cetol 76 se transforma en 75, ya sea por migración del $17\alpha\beta$ -metilo o por reversión a 72. La formación inicial de 76 puede ocurrir a través de un estado de transición cíclico V en el cual el hidrógeno hidroxílico actúa como puente entre ambos átomos de oxígeno.



Kirk [78] estudió también los espectros IR de los cetoles 72, 75 y 76 en tetracloruro de carbono, los cuales muestran dos bandas entre $3600\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$.

Una corresponde al hidroxilo no asociado (banda a) y la otra al hidroxilo asociado con el carbonilo (banda b). La intensidad relativa de ambas bandas (A_a/A_b) es una medida de la facilidad que tiene cada compuesto para formar puente de hidrógeno intramolecular (tabla 7).

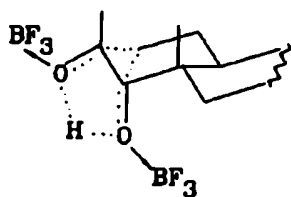
Tabla 7

Cetol	banda a*	banda b*	A_a/A_b
72	3620	3508	0,65
75	3610	3520	0,06
76	3600	3490	2,00

* en cm^{-1}

El cetol 75 difícilmente forma puente de hidrógeno intramolecular, ya que para ello el anillo D debe adoptar una conformación bote de alta energía. En contraposición, el cetol 76 se encuentra "puenteado" en forma apreciable en la conformación silla del anillo D.

Sobre la base de todos los resultados hasta aquí expuestos, Kirk propuso el estado de transición VI para el reordenamiento aciloinico catalizado por trifluoruro de boro, haciéndolo extensivo para todo ácido de Lewis.



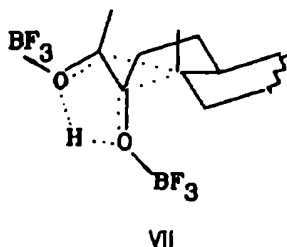
VI

Dicho estado de transición involucra dos moléculas de catalizador, cada una coordinada con un átomo de oxígeno distinto. El reordenamiento catalizado por ácidos de Lewis es entonces mecanísticamente similar al reordenamiento térmico, con la diferencia que en el último caso sólo el hidrógeno puede coordinarse con los átomos de oxígeno.

En el cetol 72, el ácido de Lewis probablemente interacciona inicialmente con el oxígeno hidroxílico más básico que el oxígeno carbonílico, debilitando la unión O---H. La transferencia del protón desde el átomo de oxígeno hidroxílico al carbonílico se favorece por la coordinación de éste con otra molécula de ácido de Lewis.

El reordenamiento de 72 catalizado por base en un solvente dipolar aprótico (^tbutóxido de potasio en dimetilsulfóxido) procede como en el caso del reordenamiento térmico o el catalizado por trifluoruro de boro, a través de un intermediario cíclico en el cual el catión K⁺ se asocia a ambos oxígenos, pero con migración de la unión C-13/C-17 (para dar 75) en lugar de la unión C-16/C-17 [75].

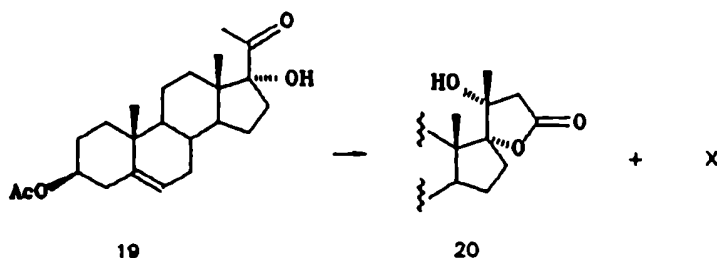
La interacción de un catión con ambos oxígenos en α -cetoles se torna más débil a medida que aumenta el radio iónico del catión [78]. Cuando el catión es un protón la unión es tan fuerte que la rigidez resultante del sistema H--O--C(20)--C(17)--O impone una severa interacción entre los grupos metilo unidos a carbono-20 y carbono-13, cuando migra la unión C-13/C-17 (estado de transición VII).



Esta interacción puede ser más leve cuando el catión tiene un mayor tamaño (como el K⁺), ya que la asociación del mismo con los átomos de oxígeno es más débil y en consecuencia, el sistema H--O--C(20)--C(17)--O es más flexible.

RESULTADOS Y DISCUSION

La reacción de 3 β -acetoxi-17 α -hidroxipregn-5-en-20-ona (19) con bromoacetato de etilo y cinc en presencia de iodo, en una mezcla de benceno:éter etílico 1:1 a reflujo, produjo además de la 17,17-espirolactona esperada (20), un compuesto cristalino X cuya elucidación estructural se describe a continuación.



El compuesto incógnita presentó en su espectro de masa los iones m/e 374 (M^+), 316 ($M^+ - \text{AcOH}$), 299 ($M^+ - \text{AcOH} - \text{Me}$) y 296 ($M^+ - \text{AcOH} - \text{H}_2\text{O}$) entre otros. Teniendo en cuenta que el esteroide de partida presenta el mismo patrón de fragmentación en su E.M. e idéntico ion molecular se supuso que el compuesto mencionado sería un isómero del 17 α -hidroxi-20-cetopregnano (19).

En las figuras 13 y 14 se presentan los espectros de RMN- ^1H del esteroide de partida y del compuesto X. La comparación de ambos indicaba que el metilo-21 del esteroide

original presentaba un desplazamiento importante a campos altos (1,08 ppm), y que por lo tanto no era adyacente a un carbono carbonílico. Su frecuencia de resonancia correspondía a un metilo geminal con un grupo hidroxilo y dada la multiplicidad de la señal (singulete) dicho metilo se encontraría unido a un carbono cuaternario.

En la tabla 8 se presentan los desplazamientos químicos de ^{13}C para los carbonos del anillo D del sustrato 19 y del producto X.

Tabla 8^a

Carbono	19	X	D ^b
13	47,4	43,2	4,2
14	49,6	42,7	6,9
15	23,8	25,8	-1,9
16	33,1	36,6	-3,5
17	90,1	80,1	10,0
18	14,9	15,0	-0,1
20	212,1	212,8	-0,7
21	27,3	17,0	10,3

^a δ en ppm respecto de TMS

^bD = $\delta(19) - \delta(X)$

Figura 13. Espectro de RMN-¹H de
3 β -acetoxi-17 α -hidroxipregnenolona (19)

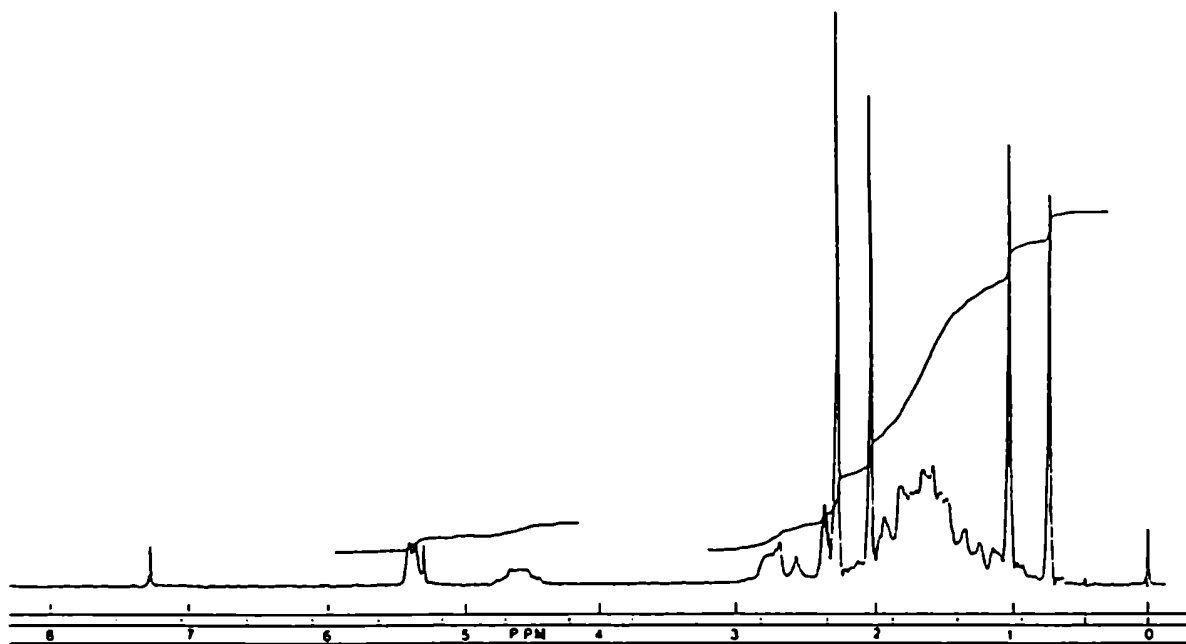
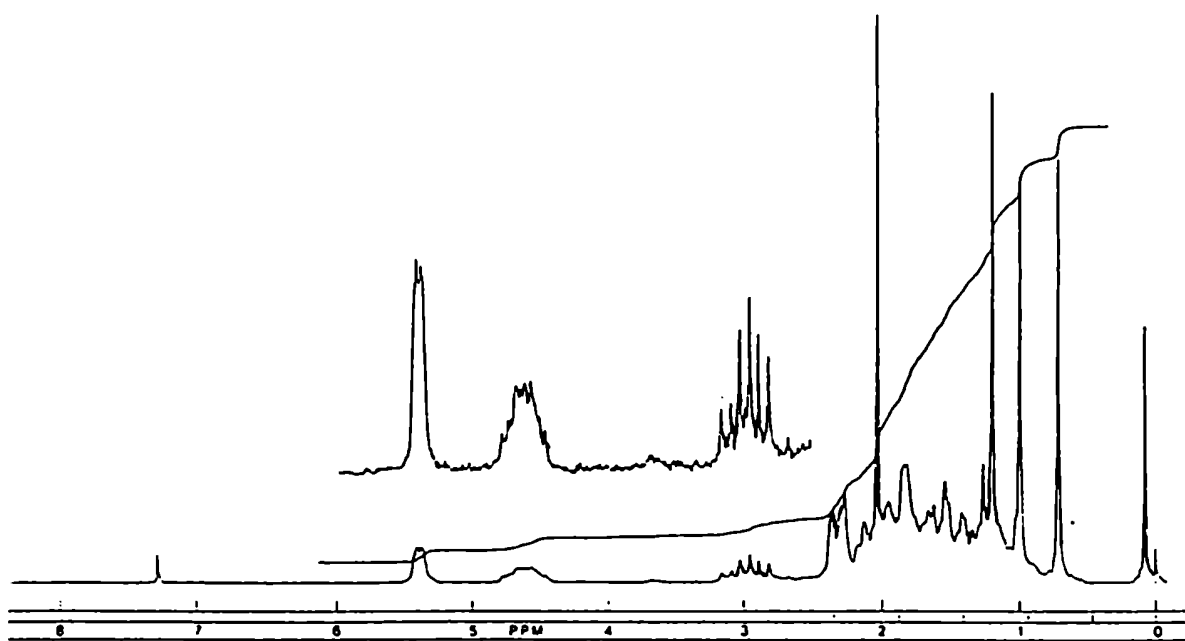


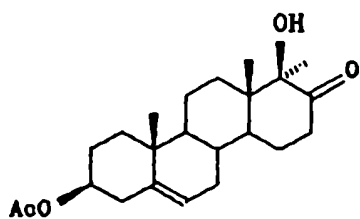
Figura 14. Espectro de RMN-¹H del producto X



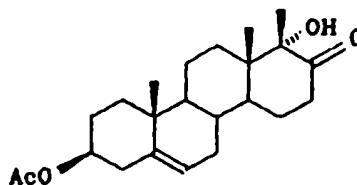
Del análisis de dichos valores surgió que el compuesto poseía un grupo carbonilo y un carbono unido a un grupo hidroxilo que se encontraba protegido respecto del carbono-17 del esteroide 19.

La información espectroscópica reunida y el análisis de la literatura concerniente a reordenamientos de 17-hidroxi-20-cetopregnanos indicaron que el compuesto incógnita sería un D-homocetol derivado del esteroide de partida 19.

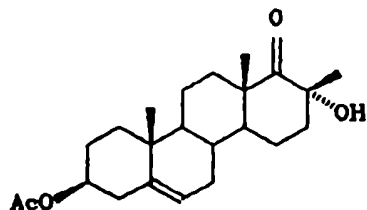
Existen cuatro D-homoisómeros posibles: 3 β -acetoxi-17 α -metil-17 α β -hidroxi-D-homoandrost-5-en-17-ona (82), 3 β -acetoxi-17 α β -metil-17 α -hidroxi-D-homoandrost-5-en-17-ona (83)), 3 β -acetoxi-17 β -metil-17 α -hidroxi-D-homoandrost-5-en-17a-ona (84) y 3 β -acetoxi-17 α -metil-17 β -hidroxi-D-homoandrost-5-en-17a-ona (85).



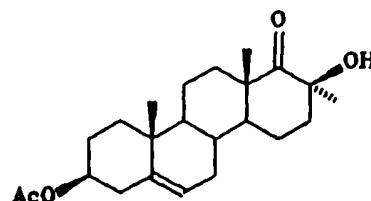
82



83



84



85

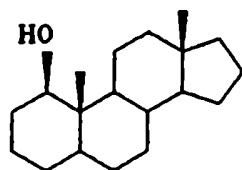
El espectro de RMN-¹H de X registrado en piridina-d₅ (figura 15) presentó corrimientos en los valores de desplazamiento químico que fueron fundamentales en la determinación estructural del D-homoisómero obtenido.

Wenkert y col. [79] midieron los desplazamientos químicos protónicos en cloroformo-d₁ y en piridina-d₅ para una gran variedad de compuestos estructuralmente diferentes conteniendo el grupo hidroxilo. Los desplazamientos observados debidos al cambio del solvente ($\Delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_5\text{D}_5\text{N}}$) fueron racionalizados en términos de complejos específicos soluto-solvente entre moléculas de piridina y el grupo hidroxilo de las moléculas de soluto.

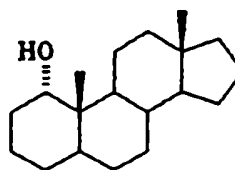
Los autores encontraron que en sistemas cíclicos saturados, protones o protones de grupos metilo 1,3-diaxiales respecto a un grupo hidroxilo, experimentan corrimientos a campos más bajos de entre 0,2 y 0,4 ppm al pasar de cloroformo-d₁ a piridina-d₅. Los protones o grupos metilo vecinales a un hidroxilo se desprotegen en una magnitud que depende del ángulo diedro entre el hidroxilo y el protón o metilo. A medida que dicho ángulo es menor, mayor es la desprotección. Así, para $\theta = 180-160$, Δ oscila entre -0.03 y -0.05 ppm; para $\theta = 85$, $\Delta = -0.13$ ppm y para $\theta = 60$, Δ varía de -0.20 a -0.27 ppm. También se produce desapantallamiento geminal de 0.15 a 0.25 ppm.

Entre los compuestos estudiados por Wenkert se encuentran 5 α -androstan-1 β -ol (86), 5 α -androstan-1 α -ol (87), 5 α -androstan-2 α -ol (88) y 5 α -androstan-2 β -ol (89) que se

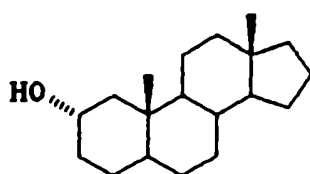
tomaron como compuestos modelo de los D-homoesteroides 82, 83, 84 y 85 respectivamente.



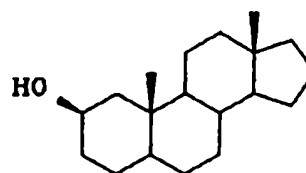
86



87



88



89

Por razones de simetría se pueden correlacionar el metilo-19 de los compuestos modelo con el metilo-18 de los D-homoesteroides, y los protones-1 y -2 con los metilos unidos a carbono-17a y carbono-17 respectivamente. Dicha correlación es sólo aproximada, ya que los compuestos analizados por Wenkert carecen de la función cetónica en el anillo; ésta puede modificar los resultados por factores electrónicos debido a que el oxígeno carbonílico también interacciona con moléculas de piridina y por factores estéricos, debido a las deformaciones de los ángulos y longitudes de enlace que implica la presencia en el anillo de un carbono con hibridización sp^2 .

En la tabla 9 se presentan los desplazamientos inducidos por piridina (en ppm) para los compuestos analizados por Wenkert.

Tabla 9

Compuesto	H-19	H-18	H-1	H-2
86	-0,22	-0,02	-0,17	
87	-0,03	-0,01	-0,17	
89	-0,30	0,01		-0,24
88	0,00	0,02		-0,23

Los resultados observados para el D-homoisómero obtenido en el presente trabajo son los siguientes -0,05 (H-18), 0,02 (H-19) y -0,29 (metilo en carbono-17 o -17a).

Evidentemente, la mejor correlación se observa con los compuestos modelo 87 y 88, indicando que el compuesto en estudio podría ser 83 u 84.

La asignación 83 estaría de acuerdo con Defaye y Fétizon [80] quienes registraron el espectro de ese esteroide en cloroformo-d y en piridina-d₅. En ambos solventes, la coincidencia de los valores de desplazamiento químico con los observados en el compuesto X es casi absoluta.

Sin embargo, quedaban ciertas dudas debido a varias razones:

- no se contaba con la misma información para el isómero 84;
- no estaban descriptos en literatura los espectros de RMN-¹³C de los isómeros 82-85;

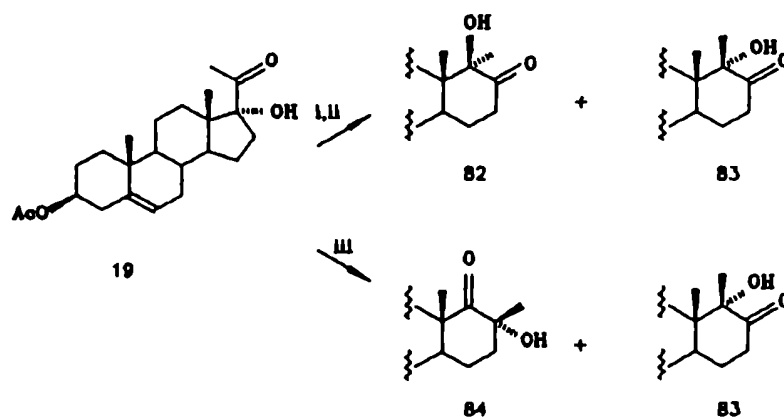
- el punto de fusión del isómero X era inferior al informado por diversos autores [64,80,81], aún luego de varias recristalizaciones.

Es por ello que se decidió sintetizar los isómeros 82, 83 y 84 por métodos descriptos en literatura, y comparar directamente algunas propiedades físicas (punto de fusión y Rf en c.c.d.) y espectroscópicas (RMN-¹H y RMN-¹³C).

Para obtener el isómero 82 se efectuó el reordenamiento de 19 catalizado por base [74] mientras que empleando trifluoruro de boro como catalizador se obtuvo el isómero 84 [76]. En ambos casos la reacción de expansión produjo el isómero 83 como producto minoritario.

En la tabla 10 se resumen algunas propiedades físicas encontradas para los compuestos sintetizados por las rutas que se presentan en el esquema 6.

Esquema 6



i: KOH/MeOH; ii: Ac₂O/Py; iii: BF₃·Et₂O

Tabla 10

Compuesto	p.f.	Rf ^a
82	172-4	0,48
83	273-4	0,32
84	145-6	0,40

^a sílica, Cl₂CH₂:CH₃OH 97:3

Los espectros de RMN-¹H de los isómeros 82 y 84 obtenidos fueron registrados en cloroformo-d₁ (figuras 16 y 17) y en piridina-d₅ (tabla 11). El análisis de los mismos indicó sin dudas que el D-homoisómero obtenido en las condiciones de la reacción de Reformatsky (esteroide X) era 83.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, el isómero 82 presenta una desprotección del metilo-18 mayor que la de los isómeros 83 y 84, cuando se cambia el solvente de cloroformo a piridina. Además, el isómero 84 puede distinguirse fácilmente de 83 por la mayor desprotección de los protones del metilo-18 y del metilo unido a carbono-17. En la tabla 11 pueden visualizarse claramente estas diferencias.

Figura 15. Espectro de RMN-¹H del compuesto X registrado en piridina-d₅

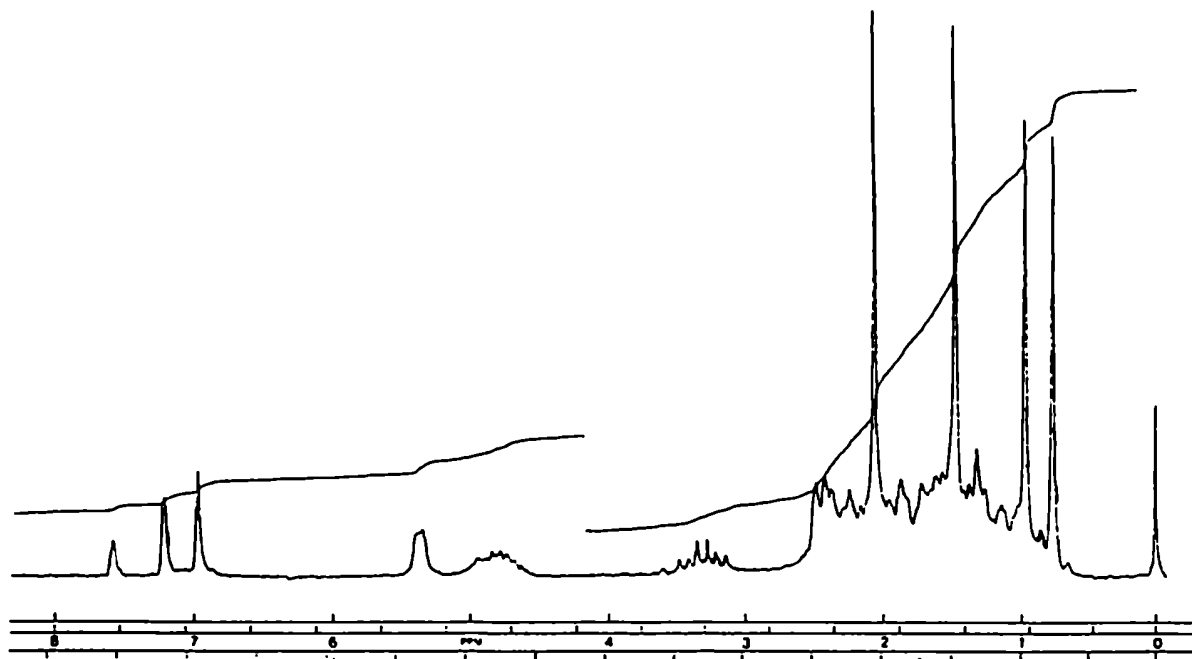


Figura 16. Espectro de RMN-¹H de
3β-acetoxi-17αβ-hidroxi-17αα-metil-D-homoandrost-5-en-17-ona
(82)

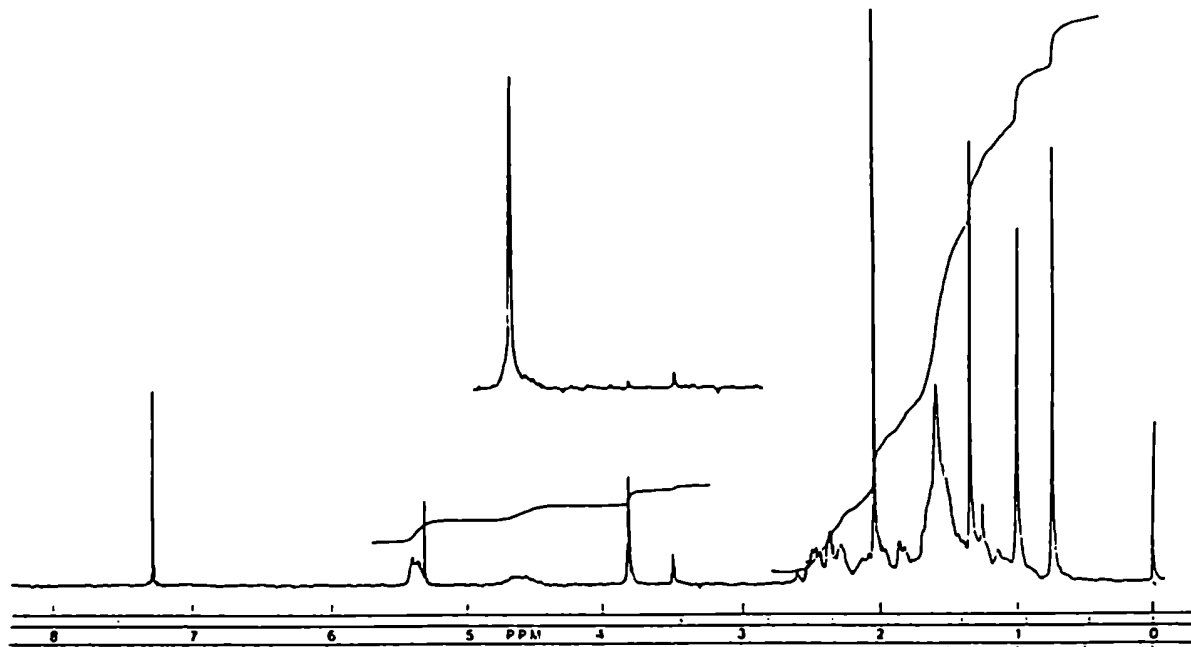


Figura 17. Espectro de RMN-¹H de
3β-acetoxi-17α-hidroxi-17β-metil-D-homoandrost-5-en-17a-ona
(84)

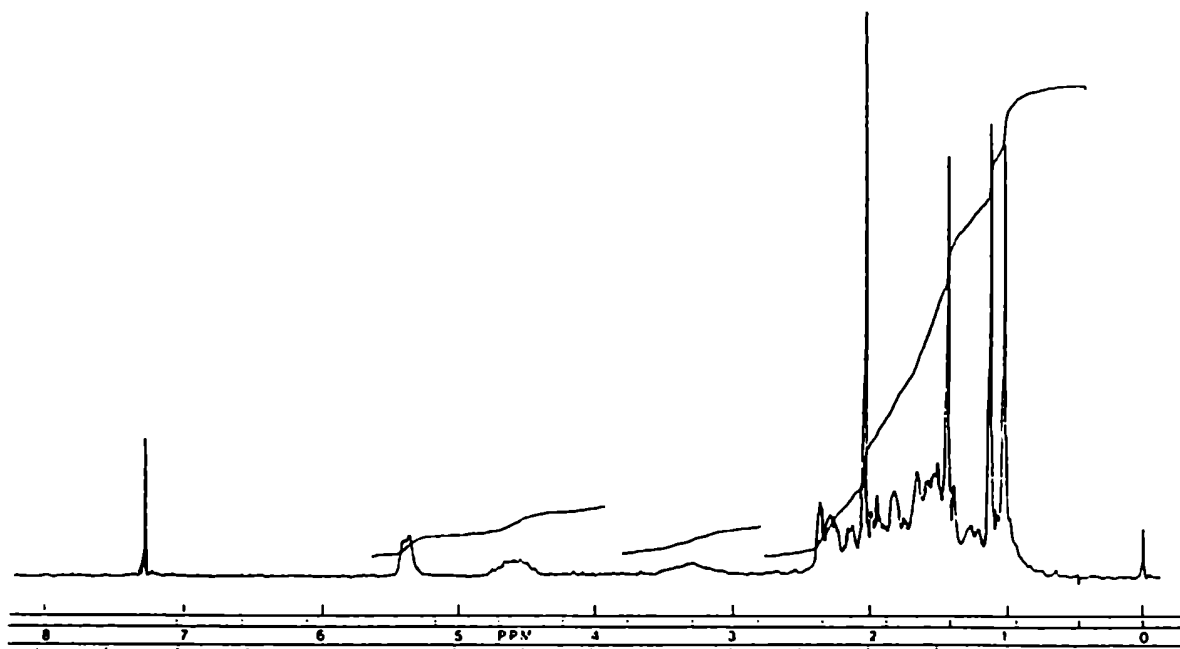


Tabla 11

Protón	solvente	82	83	84
H-18	a	0,74	0,71	1,12
	b	0,88	0,76	1,08
Me-17a	a	1,34	1,19	
	b	1,42	1,48	
Me-17	a			1,42
	b			1,54

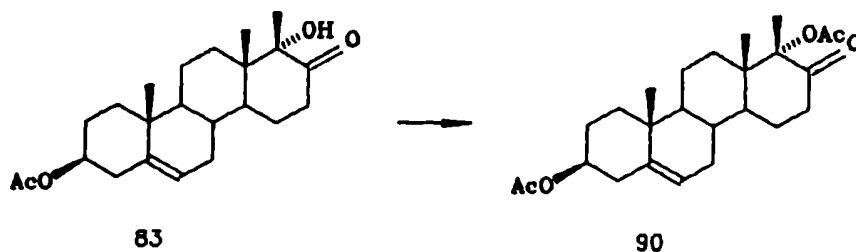
a: cloroformo-d₁ b: piridina-d₅

Otro aspecto interesante del espectro de RMN-¹H de **83** es la señal centrada a 2,95 ppm (figura 14). Dados los grupos presentes en la molécula del esteroide se supuso que dicha señal correspondía a uno de los protones de carbono-16 adyacente al grupo carbonilo. Aún así, el desplazamiento químico observado resultaba anormalmente alto.

Como dicha señal presenta un desplazamiento en δ inducido por piridina de 0,36 ppm, debería corresponder a un protón ubicado en posición *syn* 1,3-diaxial con un grupo hidroxilo. Por lo tanto, tentativamente se asignó dicha señal al protón-16 α .

En concordancia con dicha hipótesis, no se observó la señal mencionada en los espectros de RMN-¹H de tres derivados del D-homosteroide **83**, en los cuales se eliminó la función alcohólica.

Por tratamiento de 3 β -acetoxi-17 $\alpha\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha\beta$ -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (83) con anhídrido acético a reflujo empleando ácido p-toluensulfónico como catalizador ácido, se obtuvo el derivado 17 $\alpha\alpha$ -acetilado (90).



Análogamente, se prepararon los derivados acetilados 91 y 92 a partir de los D-homoesteroides 82 y 84 respectivamente, con el fin de establecer sus características espectroscópicas de RMN de ^1H y ^{13}C . En el caso del esteroide 82, se obtuvo además otro compuesto de menor polaridad que el diacetato 91. Sus espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C (figuras 18 y 19 respectivamente) indicaron que se trataba de 3 β ,17-diacetoxi-D-homoandrost-5,16,17a-trieno (93).

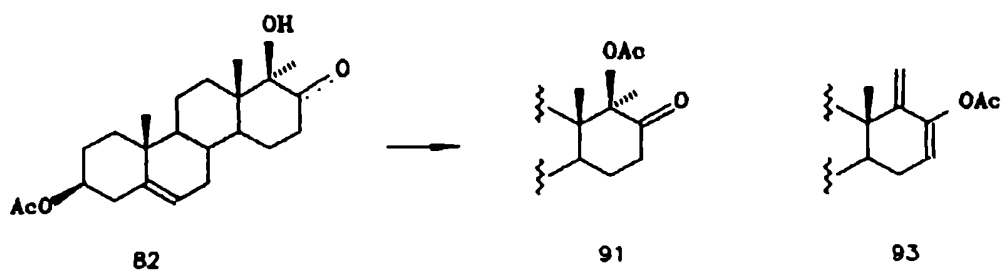


Figura 18. Espectro de RMN-1H del enolacetato 93

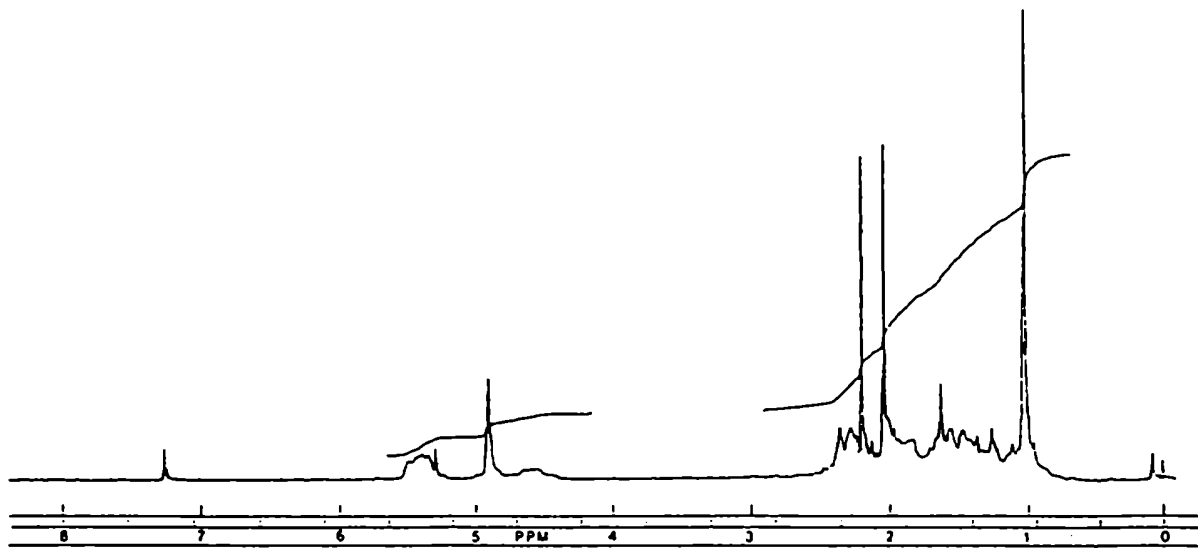


Figura 19. Espectro de RMN-13C del enolacetato 93

No.	INT.	OFFSET(HZ)	PPM
1	74	4293.6	170.387
2	57	4264.0	169.213
3	30	3755.6	149.038
4	30	3656.4	145.100
5	30	3567.7	139.202
6	109	3277.0	122.109
7	69	2938.0	116.592
8	100	2639.4	104.741
9	35	1974.1	78.344
10	39	1941.9	76.609
11	32	1909.8	75.294
12	88	1860.6	73.839
13	57	1232.4	48.906
14	91	1163.2	46.162
15	99	957.0	37.977
16	151	926.1	36.752
17	96	903.6	35.861
18	92	827.9	32.855
19	76	792.7	31.459
20	101	700.3	27.792
21	57	660.5	26.213
22	39	542.2	21.520
23	45	527.3	20.927
24	87	520.7	20.665
25	56	487.5	19.348
26	62	484.3	19.221

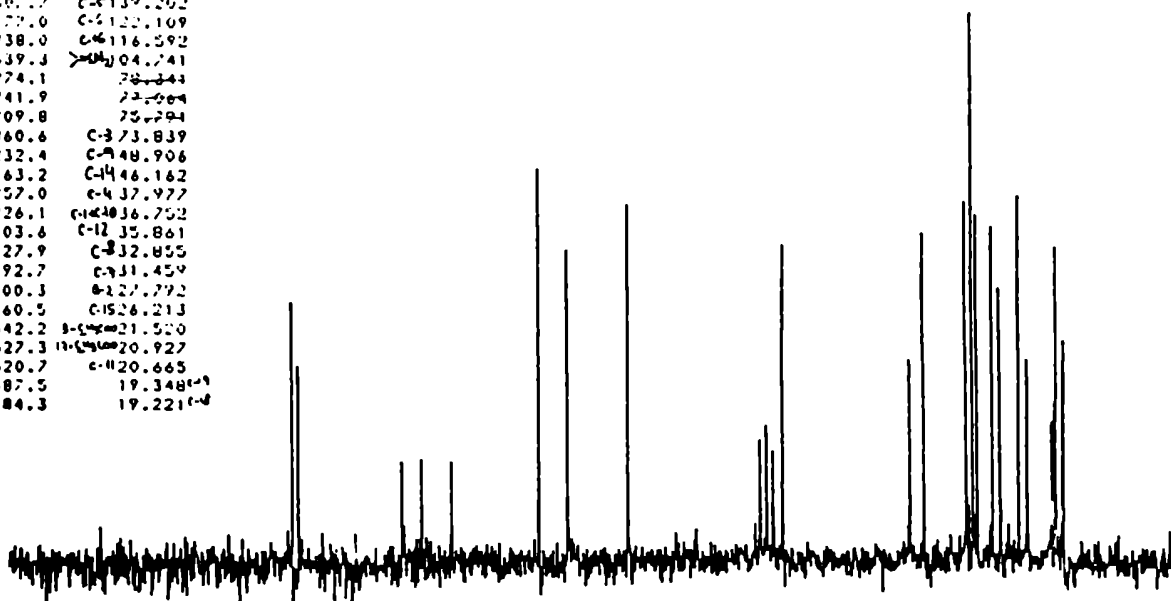
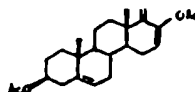
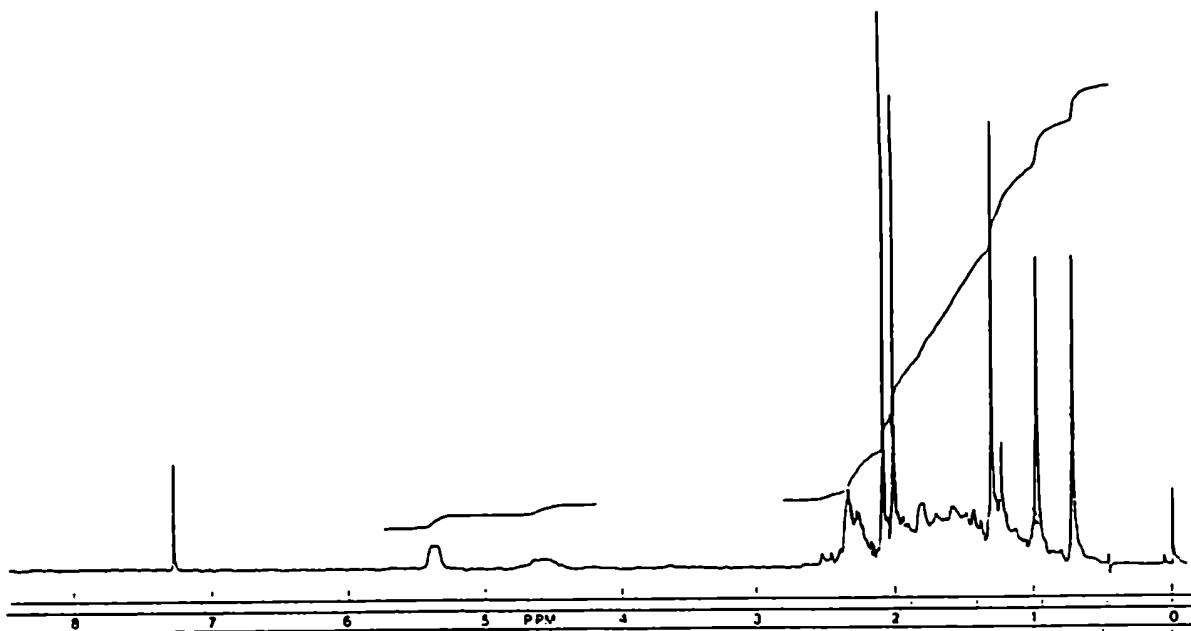
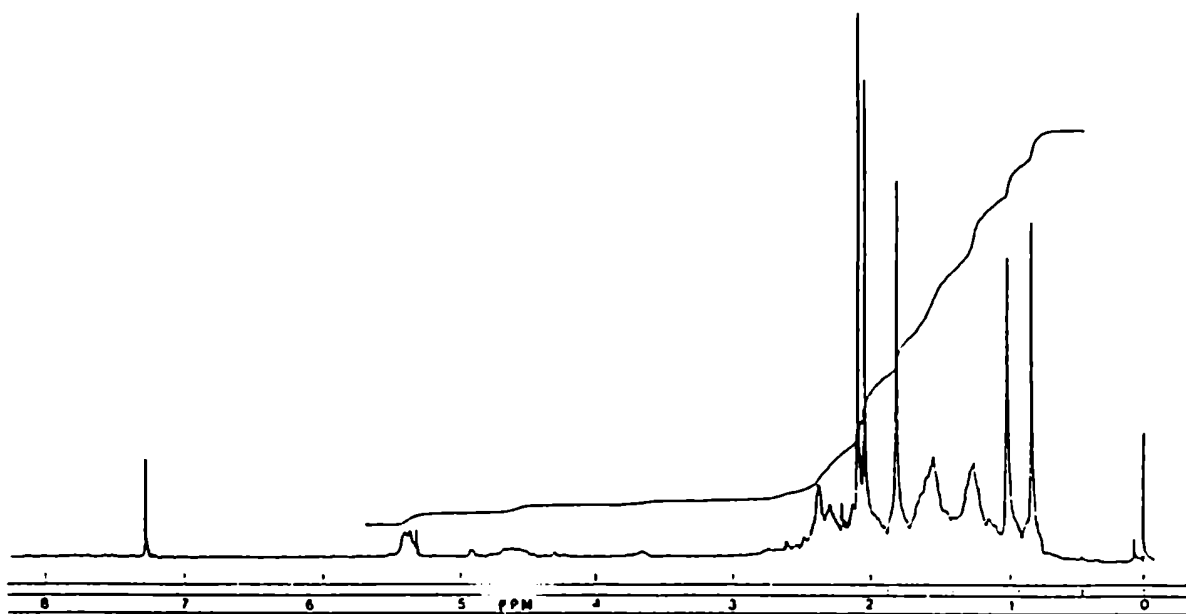


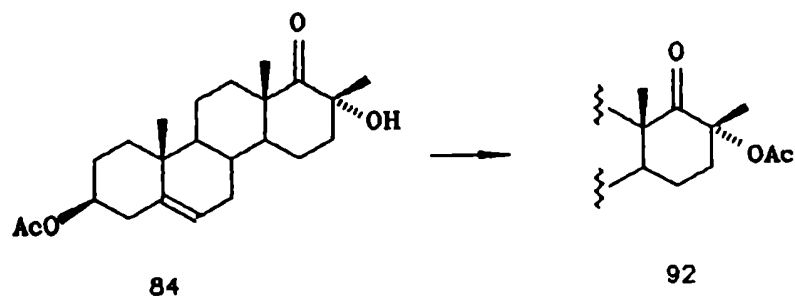
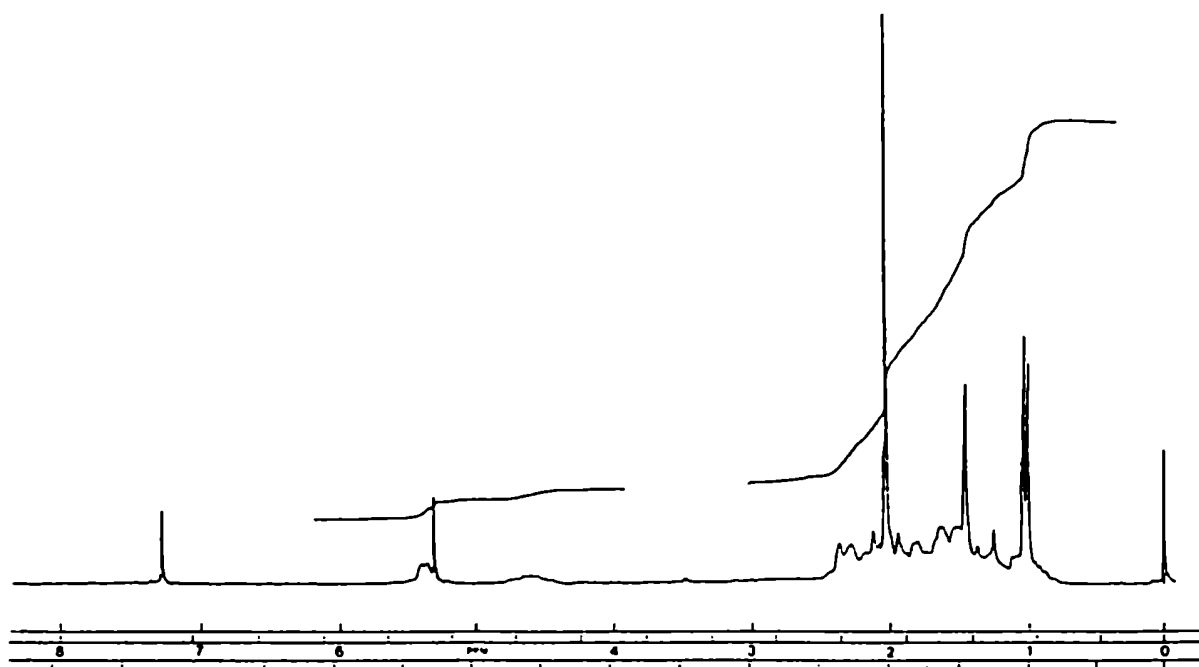
Figura 20. Espectros de RMN-1H de los derivados diacetilados
90 (a), 91 (b) y 92 (c)

a



b

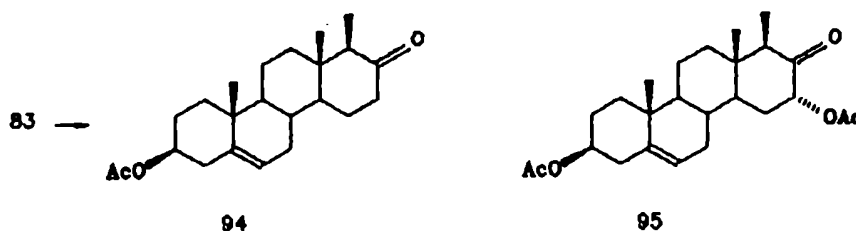




Tal como puede observarse en los espectros de RMN-¹H de los tres derivados diacetilados 90-92 (figura 20), el reemplazo del grupo hidroxilo en el anillo D por el grupo acetoxilo introduce mayores diferencias entre los valores de δ de los protones-18, los metilos-17a y el metilo-17 haciendo más fácil la distinción de los tres isómeros.

De acuerdo a lo descrito por Rosenfeld [82], se intentó eliminar reductivamente el hidroxilo-17 α por tratamiento con cinc en ácido acético glacial a reflujo. Contrariamente a lo descrito por el autor, se obtuvo una mezcla de dos productos que fueron separados por cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa.

El análisis espectroscópico (RMN de ^1H y ^{13}C) de ambos compuestos permitió asignarlos como 3 β -acetoxi-17 $\alpha\beta$ -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (94) y 3 β ,16 β -diacetoxi-17 $\alpha\beta$ -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (95).



Fetizon y Jaudon [63] habían obtenido idéntico resultado y concluyeron que la configuración en carbono-16 del compuesto 95 correspondía al acetato-16 β . Dicha asignación se efectuó sobre la base de que la señal a 5,15 ppm (H-16 α) de su espectro de RMN- ^1H aparece como un triplete con $J = 9$ Hz; por lo tanto el H-16 debía ser pseudo-axial.

En la tabla 12 se presentan los valores de desplazamiento químico de ^{13}C para algunos carbonos del compuesto 95 encontrados en el presente trabajo y los informados por los autores mencionados.

Tabla 12

Carbono	a	b
3	73,6	73,7
16	76,0	76,1
17	205,4	186,0
17a	54,2	54,3
17a-Me	6,9	13,0
18	13,0	6,9
CH ₃ COOR	170,3	170,5 170,1
CH ₃ COOR	21,4 20,7	

a: esta tesis b: referencia [63]

Dado que el valor de δ asignado por los autores al carbono-18 resultaba bajo, se decidió confirmar la correcta asignación del carbono-18 y del metilo-17a.

Se registró el espectro de RMN-¹³C de 95 parcialmente desacoplado, irradiando los núcleos de ¹H a una frecuencia única de 44874 Hz, correspondiente a la frecuencia de resonancia de los ¹H unidos a carbono-18. En esas condiciones, sólo se pudo detectar la señal a 13,0 ppm, indicando que ésta corresponde a dicho carbono.

Figura 22. Espectro de RMN-¹H del compuesto 95

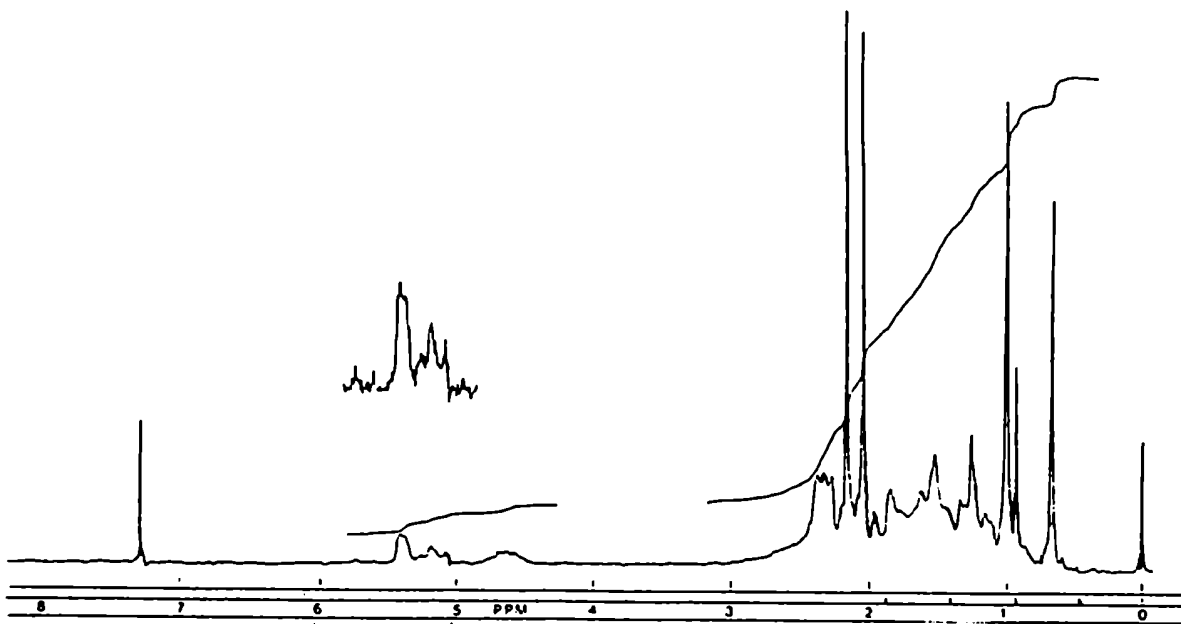
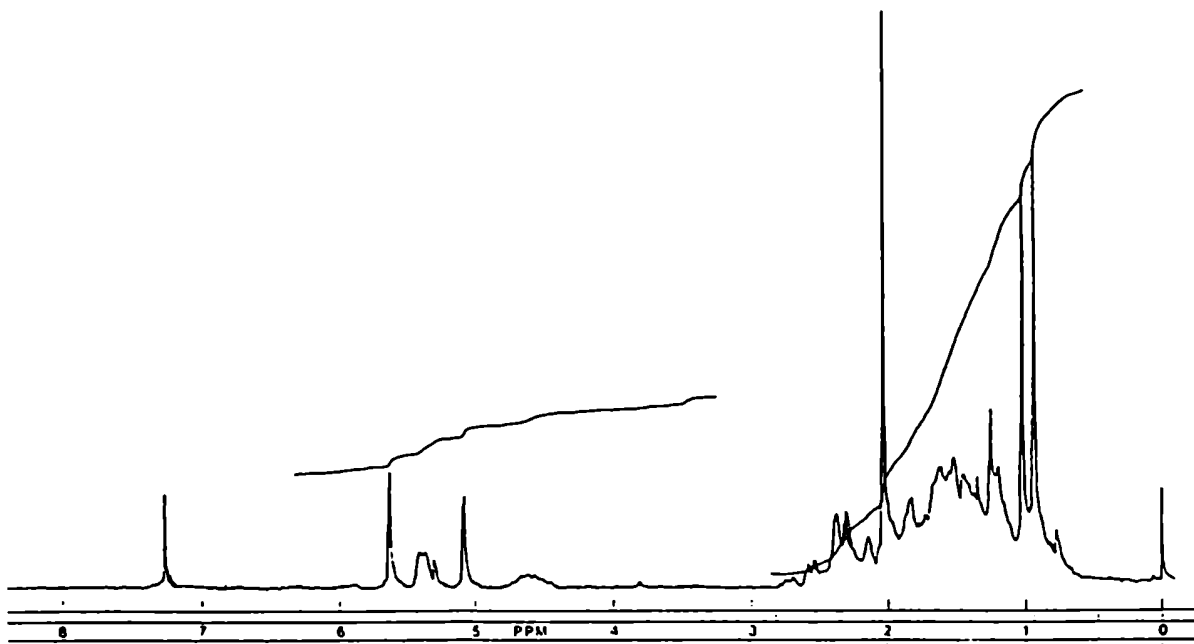


Figura 23. Espectro de RMN-¹H del compuesto 96



Por otra parte, Crabb y *col.* [84] determinaron los desplazamientos químicos de ^1H de varias hidroxil-D-homoandrostan-17a-onas, mediante el uso de técnicas de desacople selectivo.

En particular, los valores de δ hallados para 3 α -acetoxi-1 β ,8 β -dihidroxi-D-homo-5 α -androstan-17a-ona (97) y 1 β ,3 β ,7 β -trihidroxi-D-homo-5 α -androstan-17a-ona (98) de los espectros de RMN- ^1H registrados en piridina-*ds* (tabla 13), sugerían la posibilidad de que la señal a 2,95 ppm de 83, objeto del presente estudio, pudiera deberse a los protones 12 α o 14 α , que también guardan una relación *syn* 1,3-diaxial con el hidroxilo-17 $\alpha\alpha$.

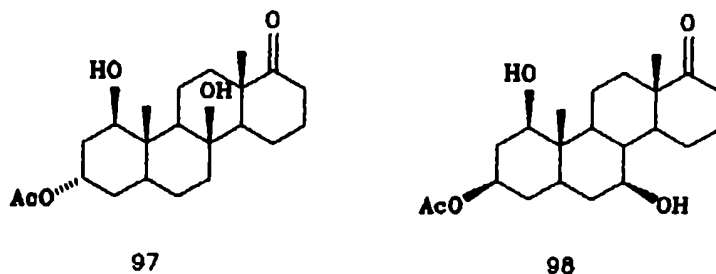
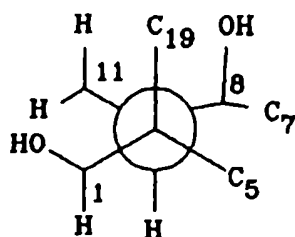


Tabla 13

Protón	97	98
11 α	3,30	3,30
11 β	2,20	1,57

Es interesante notar la gran desprotección que presenta el protón-11 α en ambos compuestos. Analizando la conformación (rígida) de la porción C-1/C-10/C-9/C-11 del esteroide resulta evidente que el ángulo diedro entre el hidroxilo-1 β y el protón-11 α es cercano a cero.



Teniendo en cuenta que el espectro está registrado en piridina y los efectos que produce dicho solvente, es clara la causa del desapantallamiento observado.

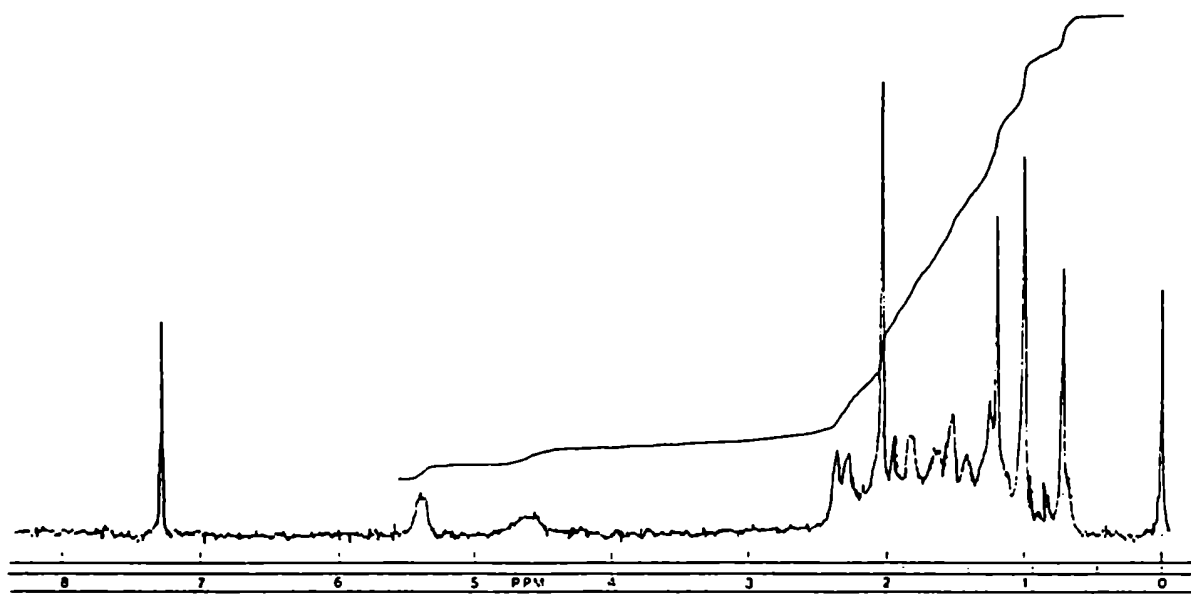
Además, el hidroxilo en carbono-8 (comparar los compuestos 97 y 98) que guarda una relación *syn* 1,3-diaxial con el protón-11 β desprotege al mismo en 0,63 ppm. A pesar de que en el cálculo de este valor no se tomaron en cuenta los efectos de los grupos en carbono-3 y carbono-7, éstos no afectan al protón-11 α (ver tabla 13) y se tomó como aproximación que tampoco lo hacen sobre el protón-11 β .

La asignación definitiva de la señal de 2,95 ppm quedó establecida a través del espectro de RMN- ^1H de 3 β -acetoxi-17 $\alpha\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha\beta$ -metil-16,16-[^2H] $_2$ -D-homoandrost-5-en-17-ona (99)(figura 24).

Dicho esteroide se obtuvo por tratamiento del compuesto 83 disuelto en cloroformo- d_1 (0,38 ml) con ácido clorhídrico deuterado (0,02 ml) en el tubo de RMN. El espectro se registró al cabo de 9h. La formación del derivado dideuterado se confirmó por su espectro de masa (m/e,%): 376(M,1), 316(M-AcOH,77), 301(M-AcOH-Me,2), 298(M-AcOH-H₂O,7), 297(M-AcOH-HDO,8).

De este modo fue posible distinguir el protón de carbono-16 de los de carbono-12 y carbono-14, ya que sólo el primero puede ser intercambiado por deuterio a través de la formación del enol.

Figura 24. Espectro de RMN-¹H de
3 β -acetoxi-17 α -hidroxi-17 α β -metil-16,16-[²H]₂-D-homoandrost-
5-en-17-ona (99)



Estudio de las especies participantes en el reordenamiento.

La reacción de Reformatsky sobre el 17 α -hidroxi-20-cetopregnano 19 se llevó a cabo haciendo reaccionar el esteroide disuelto en una mezcla de benceno:éter 1:1 con cinc en polvo activado (ver parte experimental), bromoacetato de etilo y unos cristallitos de iodo, a la temperatura de ebullición del solvente.

Para determinar cuál o cuáles de los reactivos empleados producían la reacción de expansión, se repitió la reacción en distintas condiciones, eliminando uno o más de los reactivos por vez. En la tabla 14 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 14

Condiciones de reacción	Rendimiento de 83 (%)
1) a + b + c + d	45
2) b + c + d	100
3) b + d	
4) c + d	
5) a + d	
6) d	

a: bromoacetato de etilo; b: Zn; c: I₂;

d: benceno:éter 1:1 a reflujo

En conclusión, el reordenamiento tiene lugar por la acción específica del cinc en combinación con el iodo. Este método de obtención de D-homoesteroides no sólo es novedoso, sino que presenta además ciertos aspectos únicos en lo que concierne a la D-homoanelación de 17-hidroxi-20-cetopregnanos.

La reacción transcurre con rendimiento del 100% y produce un solo D-homoisómero, condiciones no logradas por otros métodos descritos en literatura [71,72,75-78]. En particular, el isómero obtenido por el método descrito es aquél que se obtiene como producto minoritario de la reacción de 17 α -hidroxi-20-cetopregnanos empleando los métodos clásicos de expansión anular ya discutidos en la introducción del presente capítulo.

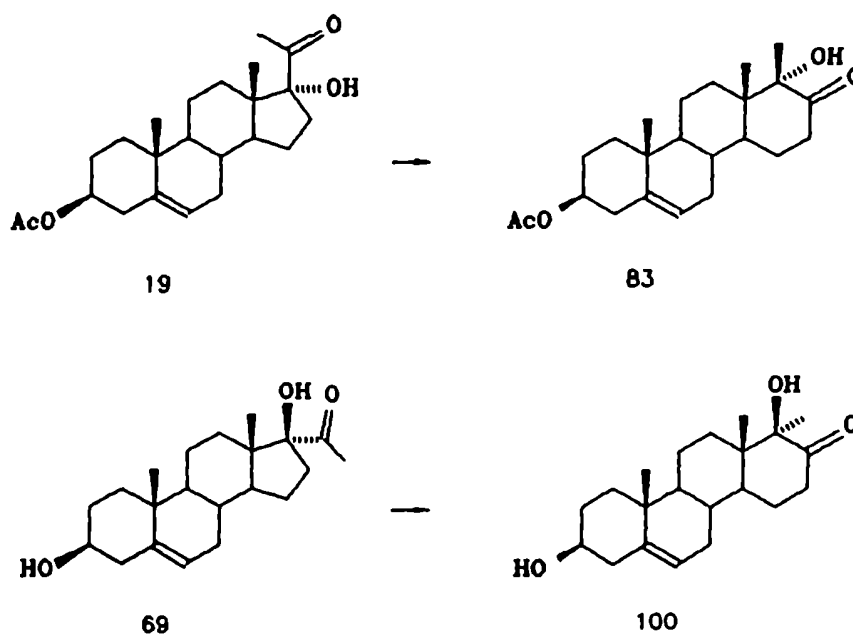
Una forma de obtener ioduro de cinc consiste en tratar cinc en polvo con una solución de iodo en diclorometano o benceno anhidros a temperatura ambiente durante varias horas [85]. Es por ello que se supuso que el reordenamiento se produce por la acción del ioduro de cinc generado *in situ* durante la reacción.

Dicha hipótesis fue consistente con los resultados obtenidos cuando se empleó bromuro o cloruro de cinc como catalizadores ácidos de la reacción. En ambos casos, el único producto reordenado fue el D-homoisómero 83. Sin embargo, el uso de cinc-iodo presenta una ventaja respecto de los otros haluros de cinc, y es que éstos últimos son muy higroscópicos por un lado, y por el otro los rendimientos de la reacción son inferiores.

Estereoespecificidad de la reacción

Dado que el reordenamiento de 3 β -acetoxi-17 α -hidroxipregn-5-en-20-ona (19) en las condiciones descritas en el presente trabajo conduce a un único D-homoesteroide, interesaba estudiar si el epímero en carbono-17 de 19 producía en esas mismas condiciones un único D-homoisómero.

En el capítulo III se describe la síntesis de 3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -pregn-5-en-20-ona (69). Cuando dicho esteroide se sometió a las mismas condiciones de reacción que produjo la expansión de 19 a 83, no sólo se obtuvo un único D-homoesteroide (100) cuantitativamente, sino que además éste presentó en carbono-17a la configuración opuesta a la del esteroide 83.



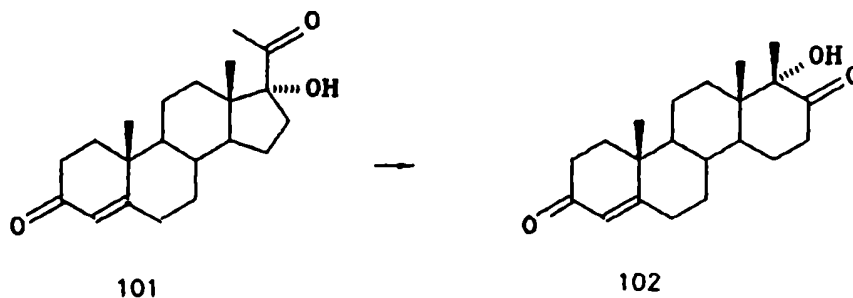
Se demostró así que la D-homoanelación de 17-hidroxi-20-oxopregnanos inducida por cinc(II) es estereoespecífica.

Cabe destacar que el reordenamiento de 19 llevado a cabo en benceno, éter etílico, diclorometano, cloroformo o tetrahidrofurano, produce invariablemente el isómero 83 aún para tiempos de reacción prolongados. Al emplear tolueno como solvente, si bien el producto inicial de la reacción fue 83 (con total conversión del sustrato), al cabo de varias horas se produjo una mezcla de equilibrio 83:84 (1:1).

En solventes hidroxílicos como metanol o etanol no se observó la formación de productos de reordenamiento.

Reordenamiento de otros 17-hidroxi-20-oxoesteroides

La expansión del anillo D catalizada por cinc-iodo se efectuó sobre otros 17-hidroxi-20-oxoesteroides. Así, se obtuvo el D-homoesteroide 102 a partir de 17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona (101)

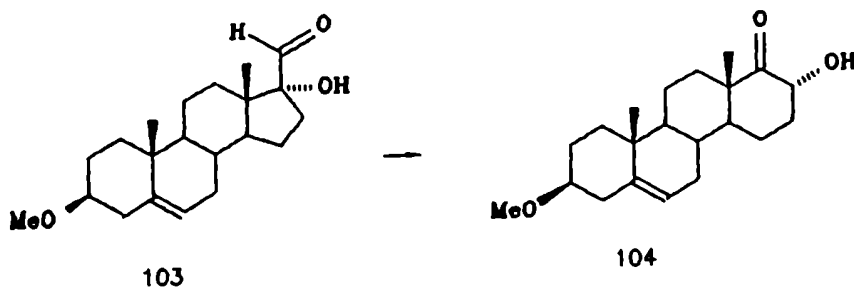


El espectro de RMN-¹H del esteroide 102 presenta también la señal característica centrada a 2,95 ppm, y desplazamientos químicos del metilo-18 y del metilo unido a carbono-17a similares a los encontrados para el compuesto 83.

Como aporte adicional al mecanismo de estas expansiones de anillo, se decidió emplear 3β-metoxi-17α-hidroxiandrost-5-en-17β-carboxialdehído (103) como sustrato de la reacción estudiada. Dicho esteroide fue sintetizado de acuerdo a lo descrito en el capítulo III.

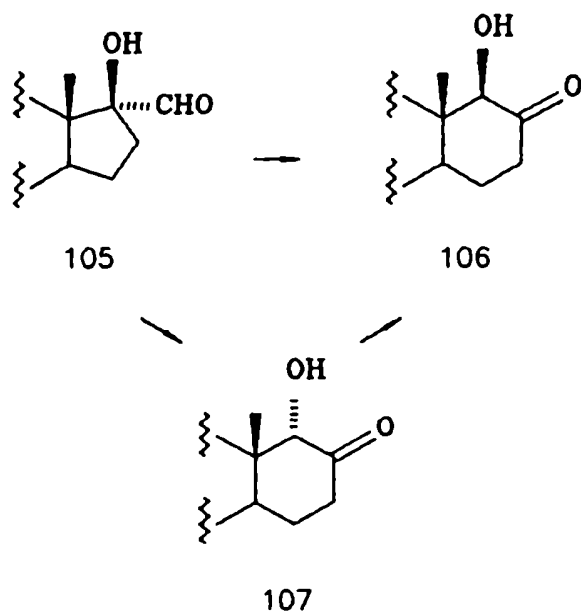
Por otra parte, la posibilidad de acceder a D-homoesteroides sin grupos alquílicos sobre el anillo D ofrecía diferentes ventajas sintéticas.

Por tratamiento del esteroide 103 con cinc-iodo en diclorometano a reflujo, se produjo 3β-metoxi-17α-hidroxi-D-homoandrost-5-en-17a-ona (104) con alto rendimiento (95%). En este caso el reordenamiento tuvo lugar mucho más rápidamente que con los 20-cetopregnanos (30min vs. 4h).

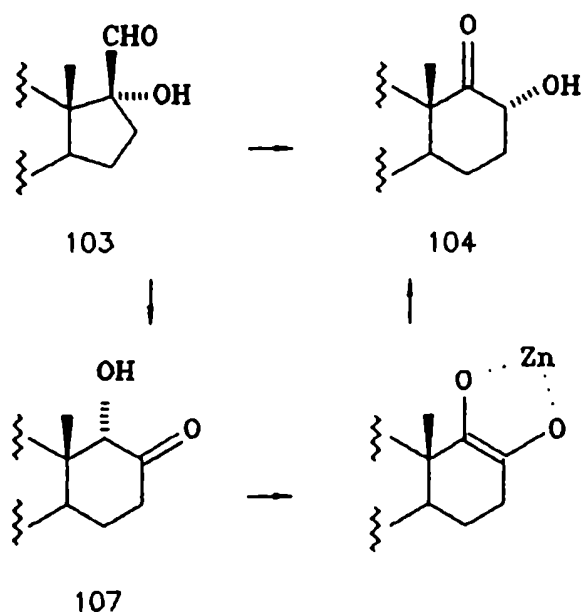


Es notable que en lugar de migrar la unión C-13/C-17 tal como se había observado para los 20-cetopregnanos, el aldehído se reordenó por migración exclusiva de la unión C-16/C-17, no observándose la formación de otro D-homoisómero.

Miller y col. [55] llevaron a cabo el reordenamiento del 17 β -hidroxi-17 α -carboxaldehído 105 con sílica gel, trifluoruro de boro y térmicamente y obtuvieron en todos los casos el 17 $\alpha\beta$ -hidroxi-17-cetoesteroide (106) correspondiente. Por otra parte, el mismo D-homo isómero se obtuvo por tratamiento del aldehído 105 empleando hidróxido de sodio como catalizador [86]. Sobre la base del mecanismo de D-homoanelación de 17-hidroxi-20-cetopregnanos ya discutido, es posible que el producto inicial de reordenamiento del aldehído 105 catalizado por base sea la 17 $\alpha\alpha$ -hidroxi-17-cetona 107, que epimeriza en carbono-17 α para dar el producto observado.



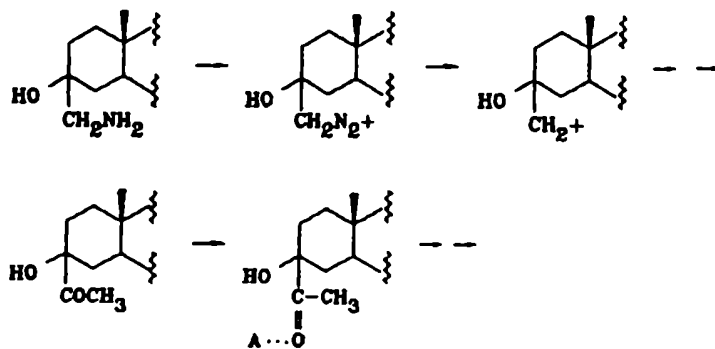
También la reacción del 17 α -hidroxi-17 β -carboxaldehído 103 con cinc-iodo podría transcurrir inicialmente para dar el isómero 107, por analogía con el producto de reordenamiento de 17 α -hidroxi-20-cetopregnanos obtenido con dicho ácido de Lewis. La formación de enolatos de cinc O-metalados derivados de cetonas es un proceso que ha sido mencionado (pag. 42) y que podría operar en las condiciones de reacción empleadas. Ello permitiría la conversión del homosteroide 107 en la hidroxicetona 104.



Otra posibilidad es que una vez formado el quelato metálico migre la unión C-16/C-17 en lugar de la unión C-13/C-17, tal como se observa para el reordenamiento de 17 α -hidroxi-20-cetopregnanos catalizada por ciertos ácidos de Lewis.

Aplicación del método a la expansión de ciclohexanos

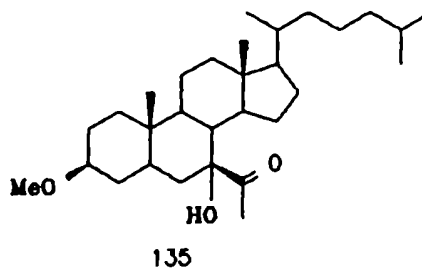
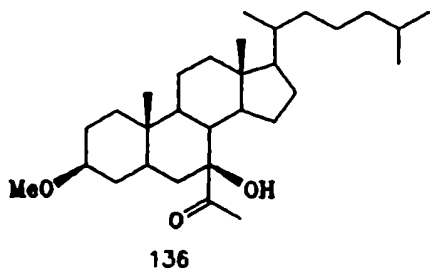
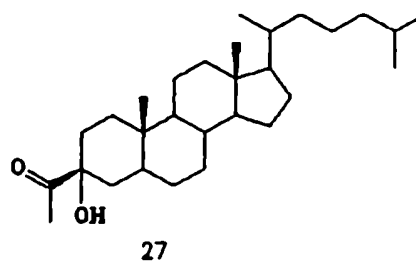
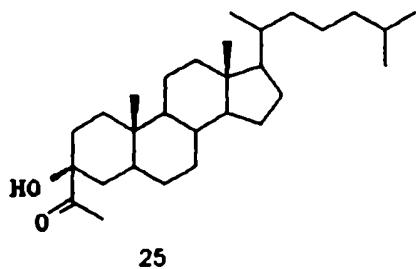
Tal como se discutió en la introducción de este capítulo, los anillos A y B del núcleo esteroidal pueden expandirse con incorporación de un átomo de carbono en el ciclo, para dar A-homo o B-homo esteroides. En ambos casos, la homologación puede lograrse haciendo reaccionar los correspondientes aminometilalcoholes con ácido nitroso. Para que estos reordenamientos tengan lugar, la clave reside en la creación de una gran deficiencia electrónica en el carbono exocíclico. En este sentido, un acetilalcohol (como los 17-hidroxi-20-cetopregnanos) funcionaría análogamente a un aminometilalcohol, si se logra producir la deficiencia electrónica necesaria en el carbono carbonílico mediante el empleo de un ácido de Lewis apropiado como por ejemplo, ioduro de cinc.

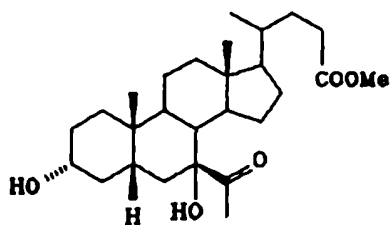


A= Acido de Lewis

Para comprobar dicha hipótesis se sintetizaron una serie de acetilalcoholes esteroideos (capítulo III), que fueron sometidos a la acción de diversos ácidos de Lewis (cinc-iodo, bromuro de cinc, tetracloruro de estaño y trifluoruro de boro) a la temperatura de ebullición del solvente (diclorometano, benceno o tolueno).

Los esteroides sintetizados fueron 3 α -acetil-5 α -coleston-3 β -ol (25), 3 β -acetil-5 α -coleston-3 α -ol (27), 7 α -acetil-3 β -metoxi-5 α -coleston-7 β -ol (136), 7 β -acetil-3 β -metoxi-5 α -coleston-7 α -ol (135) y 7 β -acetil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oato de metilo (145).





145

En ningún caso se obtuvieron productos de reordenamiento, pudiéndose recuperar siempre el esteroide de partida.

La expansión de un ciclohexano a un anillo de siete miembros es un proceso que se encuentra menos favorecido que para la misma transformación de ciclopentanos a ciclohexanos. El reordenamiento aciloínico, que en 17-hidroxi-20-oxoesteroides provoca la fácil expansión del anillo D, no procede en los anillos A y B. Ello se debe probablemente a que el carbono carbonílico no puede adquirir la deficiencia electrónica requerida para alcanzar el estado de transición que lleve al producto expandido. En otras palabras, la expansión del anillo D por ser favorable estéricamente, tiene menores requerimientos electrónicos que en el caso de los anillos A y B.

Efecto de la naturaleza del ácido de Lewis en el reordenamiento aciloínico de 3 β -acetoxi-17 α -hidroxipregn-5-en-20-ona

El reordenamiento de 3 β -acetoxi-17 α -hidroxipregn-5-en-20-ona (19) a 3 β -acetoxi-17 $\alpha\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha\beta$ -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (83) catalizado por cinc-iodo se contrapone a los resultados obtenidos mediante el empleo de otros ácidos de Lewis como trifluoruro de boro o *t*butóxido de aluminio. Fue por ello que se investigó el efecto de otros catalizadores ácidos, que no habían sido utilizados para producir estos reordenamientos. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 15.

Tabla 15

Catalizador	Composición del producto (%)		
	82	83	84
TiCl ₄			100
SnCl ₄	40		60
SnCl ₂		10	90
Sn/I ₂		100	

Existe una marcada dependencia del curso del reordenamiento con la naturaleza del catalizador empleado. De acuerdo a lo observado por Kirk y col. el principal D-homoisómero obtenido por catálisis con ácidos de Lewis fue el 17 α -hidroxi-17 β -metil-17 α -cetoderivado (84).

Sin embargo, el empleo de estaño metálico en combinación con iodo produjo exclusivamente el D-homoesteroide 83, al igual que cinc metálico/iodo. El tamaño del ion coordinado con los átomos de oxígeno de los grupos hidroxilo y carbonilo del sustrato podría jugar un rol importante en la determinación del curso del reordenamiento. A medida que aumenta el radio iónico del metal debería aumentar la proporción del producto resultante de la migración de la unión C-13/C-17, como se señaló previamente. Los radios iónicos de los metales utilizados crecen en el orden $Ti(IV) < Sn(IV) < Zn(II) < Sn(II)$, pero no existe una relación directa entre dicho orden y la selectividad de la reacción. Más bien pareciera haber una geometría óptima del estado de transición, que favorece la migración de una u otra unión debido a la suma de factores estéricos, conformacionales y electrónicos.

El contraíón del catión metálico podría contribuir también a la geometría del estado de transición, a través de interacciones no enlazantes de origen estérico y/o electrónico con átomos de hidrógeno de los anillos C y D del núcleo esteroidal. Así podría explicarse el cambio notorio al pasar de cloruro estannoso al respectivo ioduro.

Espectros de RMN-¹³C de D-homoesteroides

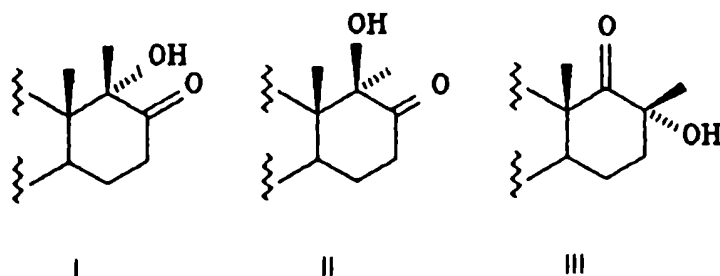
Actualmente no es necesario presentar a la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de carbono-13 como herramienta fundamental para la elucidación estructural de compuestos orgánicos. En el campo de los esteroides se han publicado numerosos trabajos sobre el tema, pero existe poca información relacionada con D-homoesteroides. Entre éstos, se pueden citar los de Knight [87], Marcano [34b] y Draper [88].

Salvo para el compuesto 102 [88], los valores de desplazamiento químico de carbono-13 de los D-homoesteroides sintetizados en esta tesis no están descritos en literatura. En la referencia [63], se informan datos parciales para los compuestos 94 y 95.

En la tabla 16 se presentan las asignaciones completas de los compuestos mencionados (figura A) incluyendo algunos compuestos de referencia estudiados por otros autores (figura B). Los espectros se agruparon según el tipo de sustitución del anillo D. Los primeros siete corresponden a 17 α -hidroxi-17 α β -metil-D-homoandrostan-17-onas (I); los seis siguientes son 17 α β -hidroxi-17 α -metil-D-homoandrostan-17-onas (II), continuando con 17 α -hidroxi-17 β -metil-D-homoandrostan-17 α -onas (III). Finalmente se reunieron los datos de 17 α β -metil-D-homoandrostan-17-onas y 17 α -metilén-D-homoandrostanos, incluyendo también un ejemplo de

17a-cetona y de 17-cetona sin otros sustituyentes en el anillo D.

En la tabla 17 se reúnen los valores de δ promedio hallados para los carbonos del anillo D de los distintos tipos de D-homoesteroides I, II y III.



A continuación se discuten algunos aspectos que surgen del análisis de los mismos:

Carbono carbonílico. En las 17a-cetonas (III) dicho carbono está desprotegido en 4 ppm respecto de las 17-cetonas I y en 3 ppm respecto de las 17-cetonas II. Ello se debe a la interacción γ -*sin* con el carbono-12. La diferencia de 0,9 ppm entre los isómeros I y II podría deberse al cambio conformacional del anillo D por la existencia de puente de hidrógeno en las estructuras II.

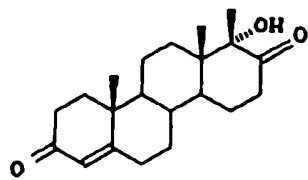
Carbono hidroxílico. Por la interacción γ con carbono-12 el carbono hidroxílico en las 17-cetonas I y II se desprotege respecto de las 17a-cetonas III en 4,7 y 6,0 ppm respectivamente.

Metilo-18. A medida que disminuye el ángulo con el metilo sustituyente en el anillo D mayor es la desprotección de carbono-18 ($\theta=0$ en III; $\theta=60$ en I; $\theta=180$ en II).

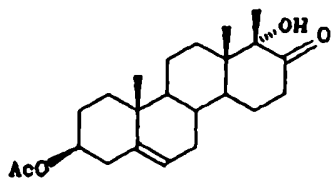
Metilo sustituyente. El efecto observado se debe a la interacción con el metilo-18 recién mencionado, pero en el caso II el metilo-17aa axial sufre una desprotección adicional.

Carbonos 13, 14, 15 y 16. Los desplazamientos químicos observados resultan de la combinación de los efectos β , γ y δ de los grupos hidroxilo, carbonilo y metilo.

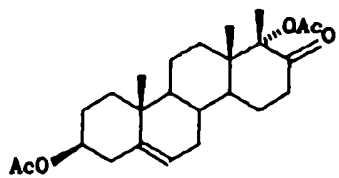
Figura A



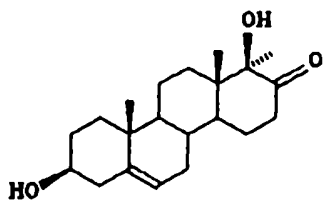
102



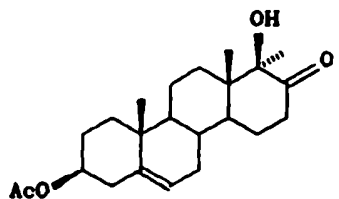
83



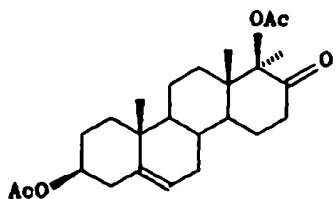
90



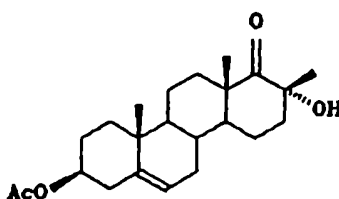
100



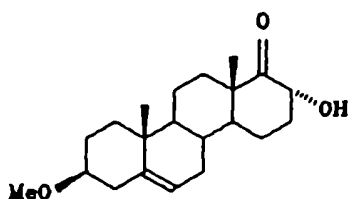
82



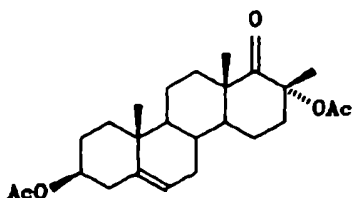
91



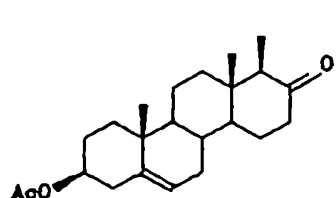
84



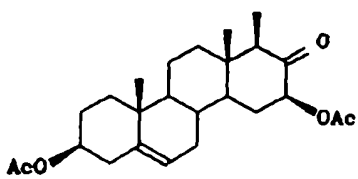
104



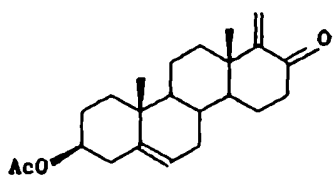
92



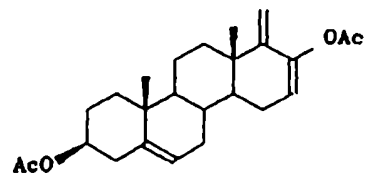
94



95

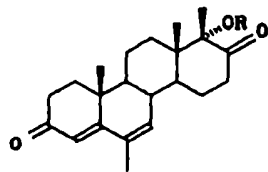


98



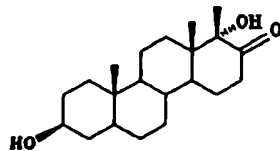
93

Figura B

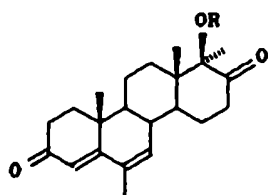


108a: R=H

108b: R=Ac

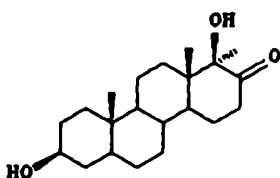


109

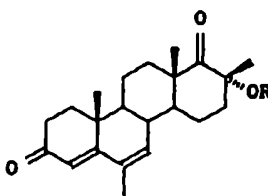


110a: R=H

110b: R=Ac

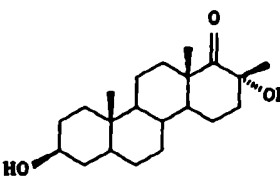


111

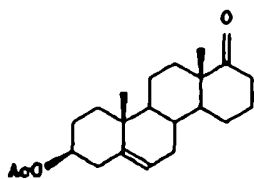


112a: R=H

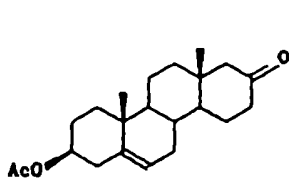
112b: R=Ac



113



114



115

Tabla 16

Carbono	Espectro						
	102	102#	83	108a@	109	90	108b@
1	35,2	35,5	36,8		36,4	36,6	
2	33,6	33,9	27,6		31,2	27,6	
3	200,1	199,1	73,7		69,2	73,6	
4	122,9	123,3	37,8		38,9	37,7	
5	172,0	171,1	139,0		43,6	139,1	
6	30,7	30,8	122,1		28,4	121,8	
7	31,2	31,4	31,9		30,9	31,9	
8	36,1	36,2	32,3		35,4	32,3	
9	52,6	52,8	48,8		52,8	48,8	
10	38,5	38,6	36,6	36,4	35,0	36,6	36,3
11	20,2	20,3	20,1		20,0	20,1	
12	32,7	32,8	30,5		30,5	29,6*	
13	43,2	43,3	43,2	43,8	43,0	44,9	45,5
14	41,5	41,5	42,6		41,6	43,4	
15	25,6	25,7	25,8		25,1	26,9	
16	36,4	36,6	36,6		36,2	31,5*	
17	214,2	213,7	212,8	212,9	213,2	205,9	207,8
17a	79,3	79,3	80,1	79,8	78,6	88,0	88,1
18	14,7	14,8	15,0	14,8	14,5	12,9	13,2
19	17,3	17,5	19,1	16,2	11,9	19,1	16,3
Me-17a	16,2	16,5	17,0	16,7	16,2	13,7	13,7
CH ₃ COOR			21,4			21,4	21,2
CH ₃ COOR			170,3			170,3 169,9	170,0

*señales intercambiables; #datos de la referencia [88];
@datos de la referencia [87]

Tabla 16 (continuación)

Carbono	Espectro					
	100	82	110a@	111#	91	110b@
1	36,9	36,9		36,4	36,9	
2	31,4	27,7		31,2	27,8	
3	71,4	73,8		69,2	73,7	
4	41,8	37,9		37,9	37,9	
5	140,4	139,5		43,7	139,5	
6	120,6	121,8		28,3	121,8	
7	32,0	32,2		30,8	32,2	
8	32,9	33,0		36,0	32,2	
9	49,2	49,3		52,9	49,2	
10	36,6	36,8	36,1	35,1	36,9	36,2
11	19,7	19,9		19,7	20,0	
12	30,6	30,9		30,5	30,7	
13	44,4	44,5	44,8	43,7	45,7	46,1
14	45,8	46,0		44,3	45,3	
15	26,0	26,2		25,2	27,0	
16	36,0	36,2		36,1	37,7	
17	215,0	215,1	212,4	214,5	205,9	205,3
17a	80,7	80,9	80,6	80,5	89,8	89,5
18	13,9	14,1	13,8	14,0	13,8	13,4
19	19,1	19,3	16,2	11,9	19,3	16,2
Me-17a	20,9	21,1	20,9	20,9	18,3	18,1
CH ₃ COOR		21,5			21,5 21,8	
CH ₃ COOR		170,4			170,4	

@datos de la referencia [87]; #datos de la referencia [88]

Tabla 16 (continuación)

Carbono	Espectro					
	84	112a@	113#	104	92	112b@
1	36,9		36,3	37,2	36,7	
2	27,7		31,2	28,0	27,6	
3	73,7		69,1	80,1	73,6	
4	37,9		37,9	38,5	37,8	
5	139,5		43,7	140,6	139,3	
6	121,8		28,2	120,7	121,8	
7	31,8*		33,5	32,0	31,6	
8	31,2		34,7	31,6	30,9	
9	48,9		52,7	49,1	48,7	
10	36,6	36,3	35,1	36,5	36,5	36,1
11	19,5		20,2	19,4	20,8	
12	33,0*		30,5	32,0	32,7	
13	47,3	47,4	46,3		47,9	48,3
14	52,1		47,8	52,9	47,7	
15	21,3		19,5	22,1	19,5	
16	41,0		37,9	36,9	36,7	
17	75,4	75,2	73,6	71,3	80,6	80,3
17a	218,1	217,3	216,2	218,3	212,4	211,8
18	16,0	16,2	16,5	16,7	17,5	17,6
19	19,3	16,2	12,0	19,4	19,2	16,2
Me-17	28,3	28,0	26,9		26,7	26,7
CH ₃ COOR	21,5				21,4 21,2	
CH ₃ COOR	170,3				170,2	
CH ₃ OR				55,7		

*señales intercambiables; @datos de la referencia [87]; #datos de la referencia [88]

Tabla 16 (continuación)

Carbono	Espectro					
	94	95	96	93	114#	115#
1	36,9	36,7	36,8	36,8	36,6	36,9
2	27,8	27,6	27,8	27,8	27,8	27,7
3	73,8	73,6	73,8	73,8	73,8	73,8
4	37,9	37,8	37,9	37,9	38,0	37,3
5	139,4	139,3	139,3	139,2	139,7	139,9
6	122,1	121,6	122,0	122,1	122,1	122,1
7	32,1	31,9	31,9	31,5	32,0	32,0
8	32,3	31,9	32,6	32,9	32,2	32,2
9	49,4	49,6	49,2	48,9	49,3	49,8
10	36,9	36,7	36,8	36,8	37,0	36,9
11	20,6	20,3	20,5	20,7	19,8	20,2
12	32,2	31,9	40,1	35,9	31,8	40,8
13	41,4	41,4	39,9	37,5	48,3	37,3
14	51,6	49,2	48,6	46,2	51,8	49,8
15	26,3	37,8	23,4	26,2	26,0	25,8
16	38,1	76,0	36,0	116,6	23,2	41,3
17	198,7	205,4	203,9	149,0	37,2	211,8
17a	56,1	54,2	156,9	145,1	216,0	56,7
18	13,3	13,0	19,8	19,2	16,8	17,6
19	19,3	19,1	19,3	19,3	19,2	19,3
C-17a	7,2	6,9	114,7	104,7		
CH ₃ COOR	21,5	21,4 20,7	21,5	21,5 20,9		
CH ₃ COOR	170,4	170,3	170,4	170,4 169,2		

#datos de la referencia [34b]

Tabla 17

Carbono	I	II	III
13	43,3	44,3	47,0
14	41,8	45,4	50,0
15	25,5	25,8	20,4
16	36,5	36,1	39,5
17	213,3	214,2	74,7
17a	79,4	80,7	217,2
18	14,8	14,0	16,2
Metilo-17			
o -17a	16,5	21,0	27,7

CAPITULO III

INTRODUCCION

El presente capítulo incluye los aspectos sobresalientes de la síntesis de acilalcoholes esteroidales. En cada caso se discutirán los antecedentes y ventajas de la metodología adoptada.

Cuando sea relevante para la determinación estereoquímica, se analizarán las características espectroscópicas (RMN) de los compuestos sintetizados.

DESCRIPCION DEL TRABAJO REALIZADO

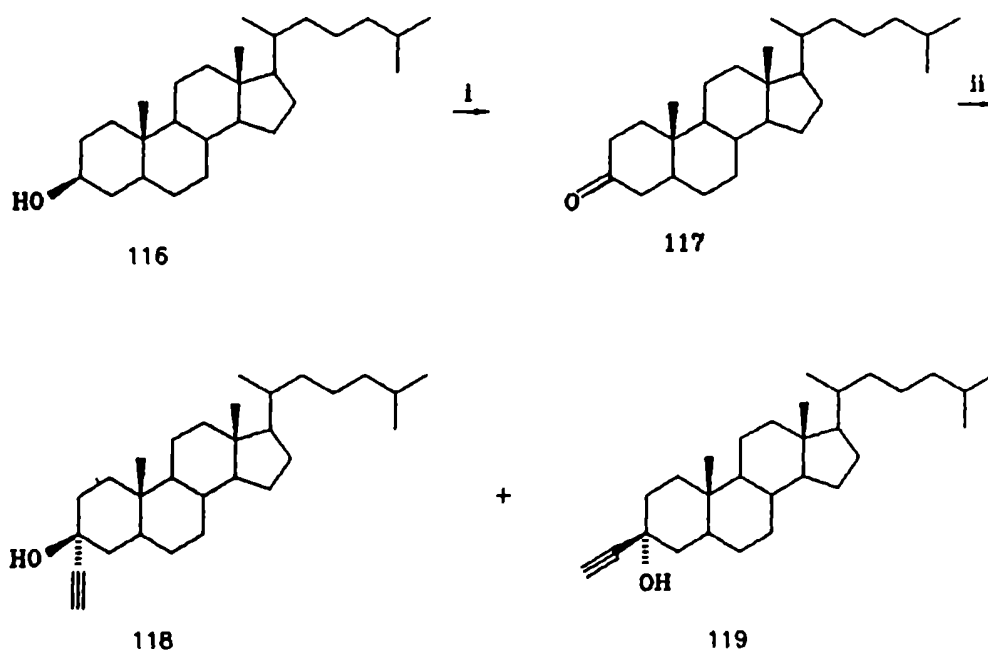
1. Preparación de 3 ξ -acetilcolestano-3 ξ -ol

El método utilizado para introducir la cadena de acetilo requiere la presencia de un carbonilo en carbono-3 y se eligió colestano-3-ona (117) como material de partida. La misma se obtuvo por oxidación de 5 α -colestano-3 β -ol (116) con el reactivo de Jones [89].

En 1958, Milas y col. [90] obtuvieron 3-etinilcolestano-3-ol (sin precisar la configuración en carbono-3), como resultado de la reacción de 5 α -colestano-3-ona con acetiluro de litio. La misma reacción llevada a cabo en el presente trabajo con el complejo acetiluro de litio-etilendiamina en tetrahidrofurano bajo atmósfera de acetileno, condujo a una mezcla epimérica en carbono-3 de

3 α -etinil-5 α -coleston-3 β -ol (118) y

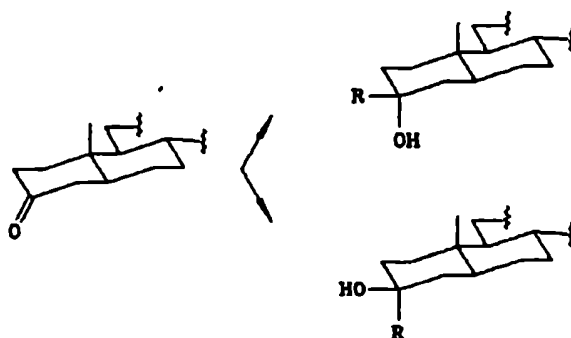
3 β -etinil-5 α -coleston-3 α -ol (119), en una relación 5:1.



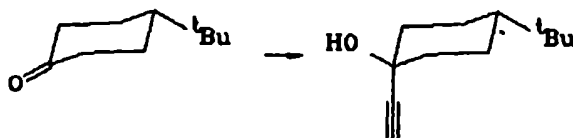
i: Jones/acetona; ii: CHCl₃·EDA/THF

Ambos epímeros se separaron por cromatografía de adsorción en columna (ver parte experimental), siendo el primero el isómero más retenido. En general, los esteroides 3 β -hidroxilados presentan mayor retención en sílica que sus 3 α -epímeros, debido a que el hidroxilo ecuatorial (isómero 118) es más accesible que el hidroxilo axial (isómero 119). Si bien este hecho se cumple en muchos casos, la conformación que adopta una molécula adsorbida sobre una superficie sólida no es necesariamente su conformación preferida en solución. Es por ello que existen ciertas excepciones a la generalización mencionada [91].

En un sistema rígido tal como la colestan-3-ona (117), una reacción sobre el carbono carbonílico puede transcurrir por ataque ecuatorial para dar un alcohol axial, o por ataque axial para dar un alcohol ecuatorial. El primer caso involucra un ataque por la cara menos impedida y el resultado de la reacción es el producto de control estérico. El segundo caso produce el compuesto más estable y está gobernado por control termodinámico.



La reacción de 4-*t*butilciclohexanona con acetiluro de sodio [92] produce principalmente *trans*-1-etinil-4-*t*butilciclohexanol, con el grupo etinilo axial y el hidroxilo ecuatorial.



La energía conformacional del grupo etinilo es pequeña (0,18 Kcal/mol [93]) y por lo tanto la reacción transcurre por control termodinámico.

A medida que el grupo alquilo es más voluminoso, cabría esperar que éste prefiera la posición ecuatorial para dar el *trans*-1-alquil-*cis*-4-*t*butilciclohexanol (control estérico). En efecto, con el reactivo de Grignard de metilo la relación de *trans*-1-metil (metilo ecuatorial) a *cis*-1-metil (metilo axial) varía de 1:1 a 2:1 dependiendo de las condiciones de reacción [94]. Sin embargo, con el reactivo de Grignard de etilo esta relación es sólo de 2,7:1.

El isómero mayoritario (alquilo ecuatorial) resulta del control estérico, mientras que el minoritario (alquilo axial) se produce bajo control termodinámico. Es importante notar que si bien el grupo hidroxilo tiene una energía conformacional relativamente baja (0,25-1,25 Kcal/mol [93,95]) no ocurre lo mismo con el grupo OM (M = metal) formado en el transcurso de la reacción.

Estos antecedentes permitieron suponer que el producto mayoritario de la reacción de colestán-3-ona con acetiluro de litio era 3 α -etinil-5 α -colestán-3 β -ol (118) (con el grupo etinilo axial y el hidroxilo ecuatorial). Esta suposición se confirmó por RMN-¹³C.

Hearn [96] estudió los efectos del grupo etinilo y del grupo hidroxilo geminal sobre los desplazamientos químicos de carbonos vecinos para una variedad de etinilalcoholes. Las conclusiones más relevantes para los distintos tipos de carbonos se describen a continuación.

- **Carbonos acetilénicos.** El carbono sp terminal resuena a campos más altos que el carbono sp unido a la cadena hidroxialquílica, pero la diferencia entre ambas frecuencias es menor que la observada para los compuestos análogos que carecen del grupo hidroxilo. Contrariamente a lo observado para otros sistemas, el efecto γ del grupo hidroxilo que opera a través de la unión π es positivo, es decir, desprotege al carbono sp terminal. El efecto β sobre el carbono sp sustituido que opera a través del enlace σ , es también de desprotección, pero de menor magnitud en comparación con el efecto β del grupo hidroxilo sobre carbonos sp^2 y sp^3 .

- **Carbono hidroxílico.** El desplazamiento químico observado resulta de las contribuciones individuales de los dos grupos; el grupo hidroxilo produce desprotección por efecto inductivo mientras que el grupo etinilo ejerce un efecto α de protección.

- **Carbonos vecinos.** Los carbonos en posición β , γ y δ experimentan un efecto neto en sus desplazamientos químicos que resulta en forma aproximada (al menos en su signo), de la suma de los efectos individuales de los grupos etinilo e hidroxilo. En la tabla 18 se presentan los valores de desplazamiento químico para el ciclohexanol y el 1-etinilciclohexanol relativos al ciclohexano ($\delta_c = 27,8$ ppm). Los efectos α , β , γ y δ del grupo etinilo se pueden estimar como la diferencia entre los valores hallados para ambos compuestos.

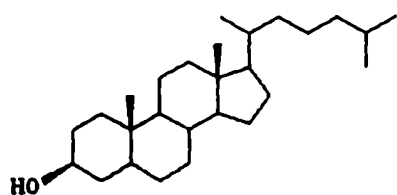
Tabla 18

Carbono	Ciclohexanol	1-etinilciclohexanol	Efecto
1	42,0	40,8	-1,2 (α)
2	8,0	11,9	3,9 (β)
3	-3,1	-2,7	0,4 (γ)
4	-1,6	-2,7	-1,1 (δ)

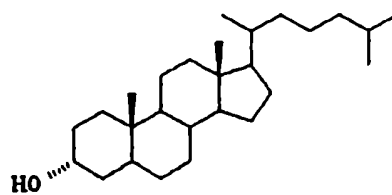
Como cabía esperar, de la tabla 18 se deduce que los efectos del grupo etinilo son pequeños, debido a que el núcleo de ^{13}C es poco sensible a efectos anisotrópicos.

Sin embargo, en estructuras más complejas que las estudiadas por Hearn y conformacionalmente rígidas, existen factores estéricos que pueden alterar la magnitud de los efectos mencionados.

En la tabla 19 se presentan en forma comparativa los desplazamientos químicos de los etinilalcoholes 118 y 119 y de los esteroides análogos sin el grupo etinilo, 5 α -colestano-3 β -ol (116) y 5 α -colestano-3 α -ol (116a) [97].



116



116a

El estudio comparativo de los esteroides mencionados permitió evaluar la configuración en carbono-3 de los etinilalcoholes obtenidos.

Por otra parte, se estimaron los efectos α , β , γ y δ del grupo etinilo como se señaló para el 1-etinilciclohexanol, los cuales resultaron similares a los consignados en la tabla 18.

Grupo etinilo	Efecto			
	α	β	γ	δ
3α	0,5	4,2	-0,7	-0,6
3β	0,1	4,0	-1,0	-0,5

Tabla 19a

Carbono	118	116	119	116a
1	36,1	37,0	31,7	32,2
2	35,9	31,5	33,0	29,1
3	71,9	71,4	66,4	66,5
4	42,1	38,2	40,0	35,9
5	43,8	44,9	38,1	39,1
6	28,2	28,8	28,1	28,6
7	31,8	32,1	31,9	32,0
8	35,4	35,5	35,5	35,5
9	54,1	54,4	54,0	54,3
10	35,5	35,5	36,1	36,1
11	21,2	21,3	20,9	20,8
12	39,9	40,1	39,9	40,1
13	42,5	42,6	42,5	42,6
14	56,3	56,5	56,4	56,5
15	24,2	24,3	24,1	24,2
16	28,2	28,3	28,1	28,2
17	56,3	56,3	56,2	56,2
18	12,0	12,1	12,0	12,1
19	12,0	12,3	11,2	11,2
CHCR	69,6		69,8	
CHCR	87,8		89,3	

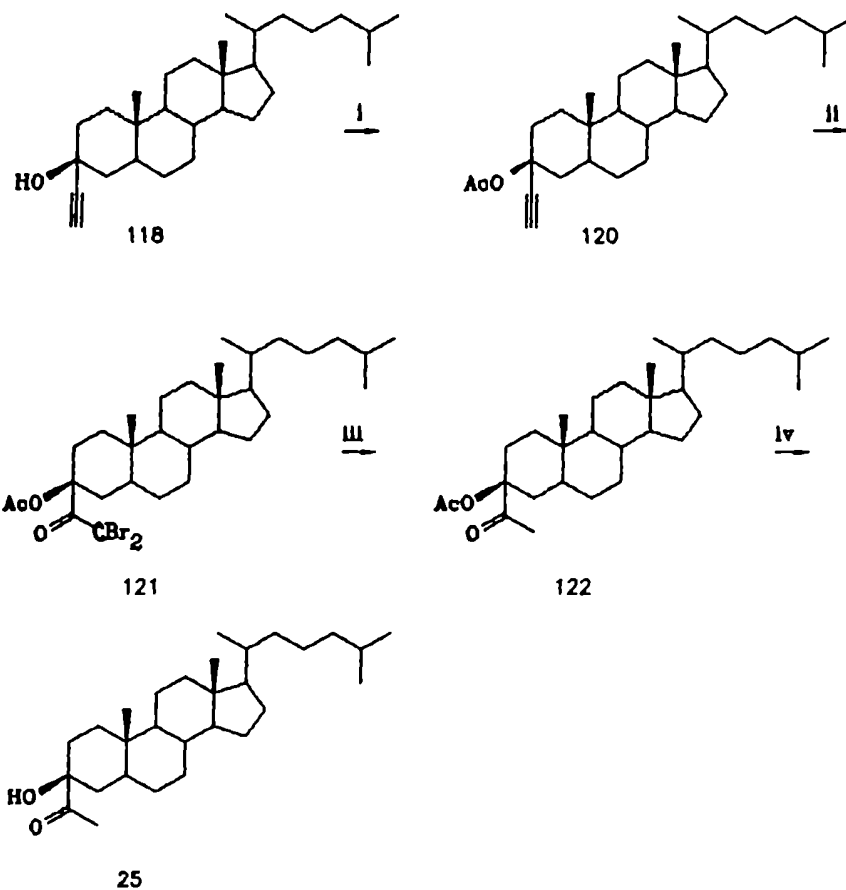
δ en ppm respecto de TMS

La hidratación del triple enlace para obtener la metilcetona correspondiente puede realizarse normalmente por catálisis con ion mercúrico en medio ácido (H_2SO_4). Los rendimientos informados para etinilalcoholes no superan el 67% [98]. En el campo de los esteroides, tal transformación sintética había sido efectuada sobre 17α -etinil- 17β -hidroxiesteroides por diversos métodos [99]. De éstos se eligió el de Djerassi y *col.* [100] teniendo en cuenta su simplicidad y su buen rendimiento: la reacción del 17α -etinil- 17β -acetoxiderivado con N-bromoacetamida en ácido acético acuoso/acetato de sodio produjo la dibromocetona, la cual por tratamiento con cinc en polvo permitió obtener la metilcetona correspondiente. Si bien esta secuencia implica un mayor número de pasos, en el presente trabajo éstos pudieron llevarse a cabo en forma consecutiva en el mismo balón de reacción sin necesidad de aislar los productos intermediarios, desde la acetilación del etinilalcohol hasta la obtención de la acetoximetilcetona (esquemas 7a y 7b).

La desprotección del alcohol transcurrió también con muy buen rendimiento, aún para el isómero minoritario (acetato axial), por saponificación con hidróxido de potasio metanólico.

El intento de hidratación del triple enlace por catálisis con óxido mercúrico en medio ácido no dio resultado positivo. Tampoco se obtuvieron resultados satisfactorios empleando resina Dowex 50/ Hg^{2+} , preparada para tal fin, a pesar que se informan rendimientos cuantitativos por aplicación de este método [101] sobre otros sustratos acetilénicos.

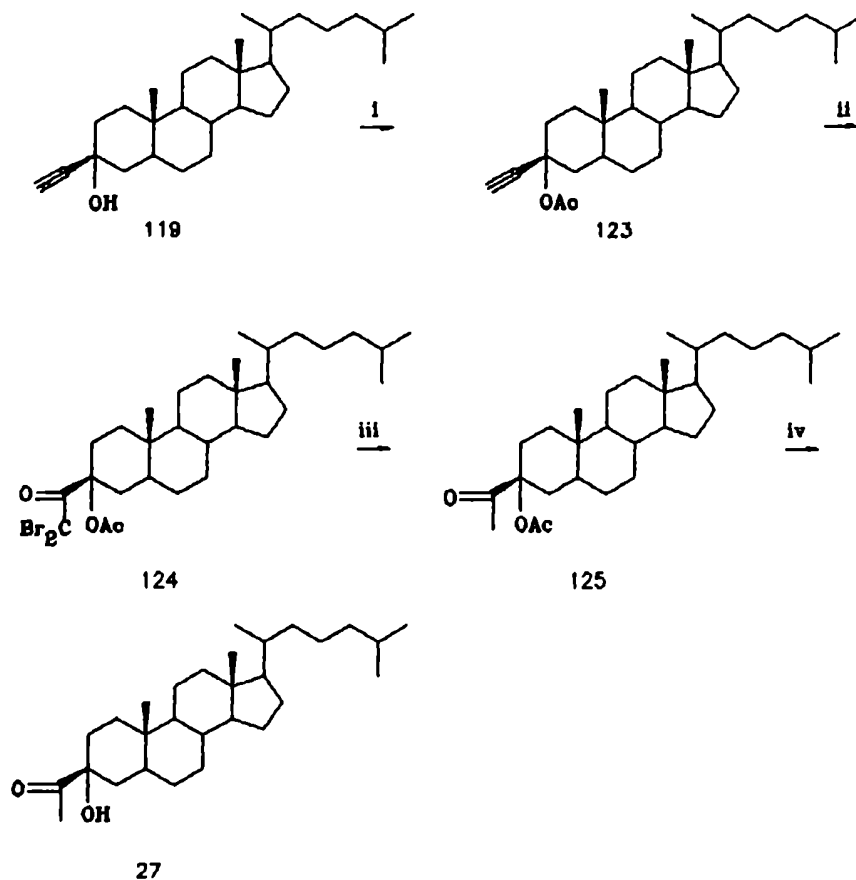
Esquema 7a



i: $\text{Ac}_2\text{O}/p\text{-TsOH}$; ii: $\text{NBA}/\text{AcOH}, \text{AcONa}, \text{H}_2\text{O}$;

iii: $\text{Zn}/\text{AcOH}, \text{AcONa}, \text{H}_2\text{O}$; iv: KOH/MeOH

Esquema 7b



i: $\text{Ac}_2\text{O}/p\text{-TsOH}$; ii: $\text{NBA}/\text{AcOH}, \text{AcONa}, \text{H}_2\text{O}$;

iii: $\text{Zn}/\text{AcOH}, \text{AcONa}, \text{H}_2\text{O}$; iv: KOH/MeOH

2. Preparación de 7 ξ -acetil-3 β -metoxicolestan-7 ξ -ol

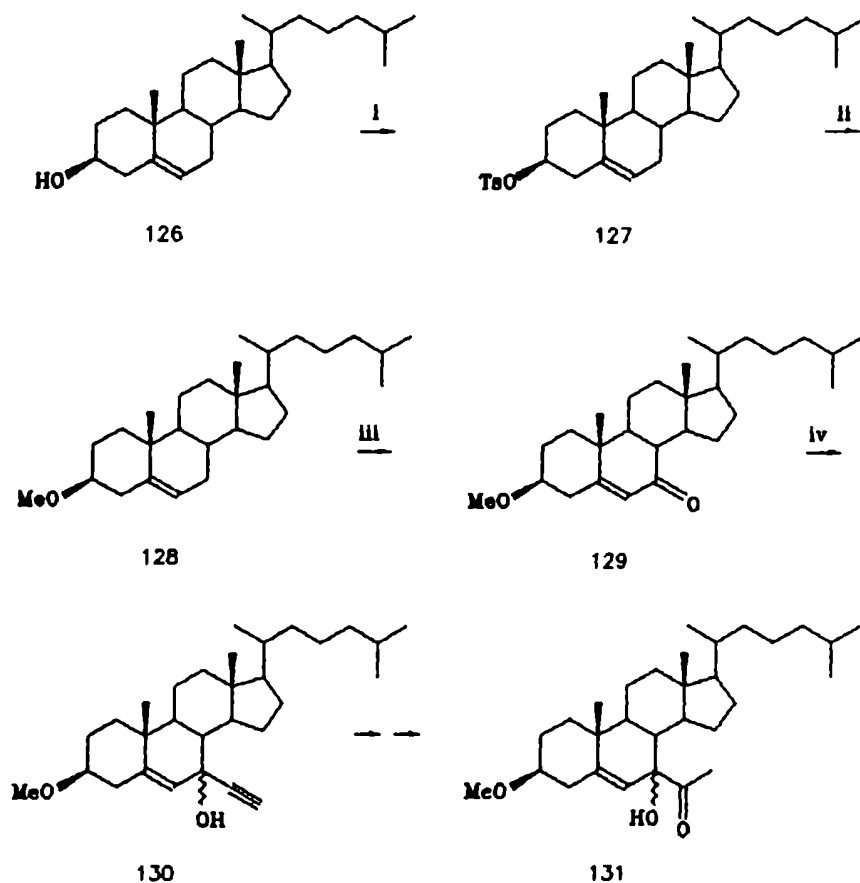
Para la introducción de la cadena de acetilo en carbono-7 fue necesario partir del esteroide convenientemente funcionalizado, es decir un 7-oxoesteroide. El método de obtención de esteroides de la serie 5 α con función cetónica en carbono-7 es la oxidación alílica de Δ^5 -esteroides, que transcurre regioespecíficamente en dicho carbono empleando el reactivo de Collins (trióxido de cromo en piridina) como oxidante [102].

Por razones de sencillez operativa se eligió como material de partida colesterol (126). El hidroxilo en carbono-3 debió protegerse previamente a la oxidación. Para evitar complicaciones posteriores, se decidió protegerlo como metiléter, ya que un protector tipo éster sería parcial o totalmente removido durante el transcurso de la reacción con acetiluro de litio. En el esquema 8 se presenta la ruta sintética planteada.

La tosilación del alcohol produjo con alto rendimiento el 3 β -tosiloxiderivado (127). Se detectó además (por c.c.d.) un compuesto minoritario de mayor R_f que el producto principal, posiblemente el 3,5-dieno. El tosiloxiderivado crudo se suspendió en metanol y la mezcla se calentó a reflujo, disolviéndose totalmente el sólido. Al cabo de dos horas se enfrió la solución y precipitó el metiléter 128 puro.

Si la reacción transcurriera por un mecanismo S_N2 se obtendría el 3 α -O-metilderivado; sin embargo se forma cuantitativamente 3 β -metoxicolest-5-eno.

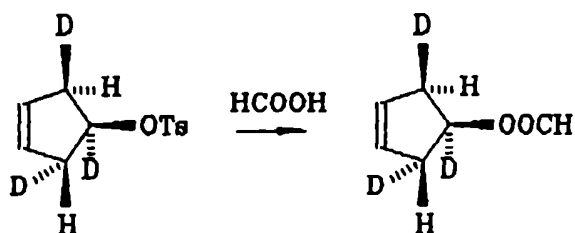
Esquema 8



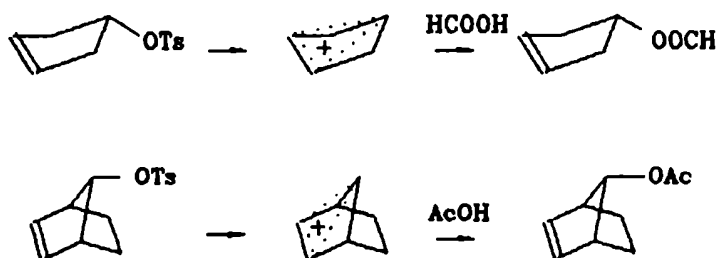
i: $p\text{-TsCl/Py}$; ii: MeOH ; iii: $\text{CrO}_3\text{-Py/CH}_2\text{Cl}_2$; iv: $\text{CHCl}_3\text{-EDA/THF}$

Un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ tampoco explicaría la configuración del producto, ya que se obtendría una mezcla de ambos isómeros.

Un caso análogo de retención de la configuración se presenta en la solvólisis de tosilatos de ciclopent-3-enilos, y fue demostrado para un análogo estereoespecíficamente marcado con deuterio [103].



El producto se formó con completa retención de la configuración, en contraste con el sistema saturado que reaccionó con completa inversión bajo las mismas condiciones [104]. Este resultado puede explicarse por una estructura similar a la del catión *anti* 7-norbornenilo [105].



Dada la estereoespecificidad de la reacción, el intermediario formado en el paso determinante de la velocidad de la reacción debe retener la configuración necesaria para la unión estereoespecífica posterior. Si se formara un catión ciclopent-5-enilo simétrico dicha información estereoquímica se perdería.

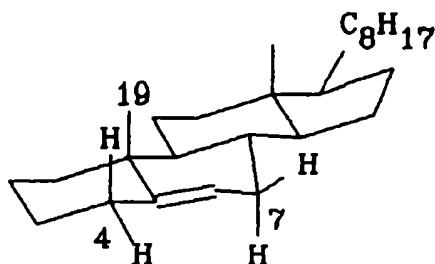
Para la metanólisis del 3 β -tosiloxicolest-5-eno se postuló un mecanismo análogo con participación del doble enlace homoalílico en el estado de transición [106]. La reacción del análogo saturado transcurre a menor velocidad (100:1).

El reactivo de Collins (trióxido de cromo-piridina) en diclorometano resulta satisfactorio para efectuar la oxidación alílica de 5-esteroides en carbono-7 [102].

La regioespecificidad observada se debe a la combinación de diversos factores [107]:

- la accesibilidad estérica de los hidrógenos alílicos que van a ser abstraídos
- las energías relativas de los posibles intermediarios alílicos
- el control estérico y electrónico en el paso de transferencia de oxígeno en sitios competitivos

En el colest-5-eno hay dos posiciones alílicas (carbono-4 y carbono-7). En cada una de ellas prevalece la abstracción del hidrógeno axial frente al ecuatorial debido a factores estereoelectrónicos (mayor interacción estabilizante del orbital p en desarrollo con el sistema π [108]). El hidrógeno axial en carbono-4 se encuentra por encima del plano de la molécula y el acercamiento del reactivo (posiblemente una especie de cromo IV [109]) está impedido por el metilo angular unido a carbono-10. Por otra parte, el hidrógeno axial en carbono-7 yace por debajo del plano de la molécula y libre de interferencias estéricas. Como resultado, se oxida exclusivamente carbono-7.



COLEST-5-ENO

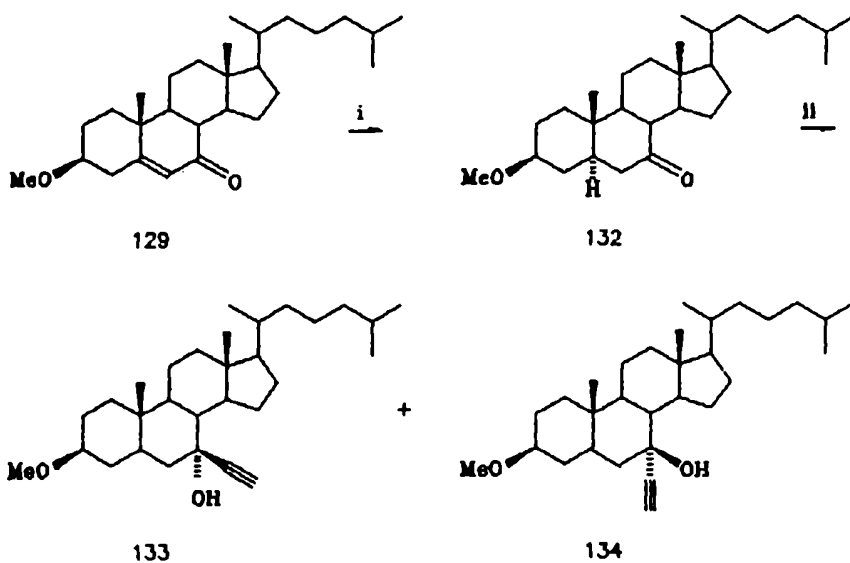
De hecho, la reacción del compuesto 128 con el reactivo de Collins transcurrió con 65% de rendimiento para dar la cetona α,β -insaturada 129.

La reacción de 3 β -acetoxicolest-5-en-7-ona con acetiluro de litio fue descrita por primera vez en 1959 por Iwai y col. [110]. Los autores obtuvieron un solo etinilalcohol sin precisar la estereoquímica en carbono-7 del producto.

Cuando se llevó a cabo esta reacción sobre el derivado 3 β -metoxilado (129), se obtuvo una mezcla de dos productos, que fueron separados por cromatografía flash. Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del compuesto más polar revelaron que se trataba de 7-etinil-3 β -metoxicolest-5-en-7-ol (130) no pudiendo asignar con seguridad la configuración de carbono-7. El otro producto, obtenido en menor proporción, no pudo ser identificado. De todas maneras, cuando se prosiguió con la síntesis propuesta, se presentaron dificultades. Los intentos de protección del hidroxilo terciario con un grupo acetato o formiato produjeron mezclas de varios productos de menor polaridad (analizada por c.c.d.). La conversión directa del etinilalcohol 130 en el acetilalcohol 131 por hidratación con óxido mercúrico en medio ácido dio el mismo resultado.

Se supuso que este comportamiento se debía a la presencia del doble enlace que favorecería la formación de productos de eliminación, más aún teniendo en cuenta la naturaleza del hidroxilo y el medio ácido de las reacciones llevadas a cabo. En función de ello, se decidió hidrogenar el doble enlace luego de la oxidación alílica.

La hidrogenación del doble enlace conjugado del compuesto 129 dio estereoespecíficamente el isómero 5 α -H (132). Por tratamiento de éste con acetiluro de litio se obtuvo una mezcla de 3 β -metoxi-7 β -etnil-5 α -coleston-7 α -ol (133) y 3 β -metoxi-7 α -etnil-5 α -coleston-7 β -ol (134) en una relación 1:3.

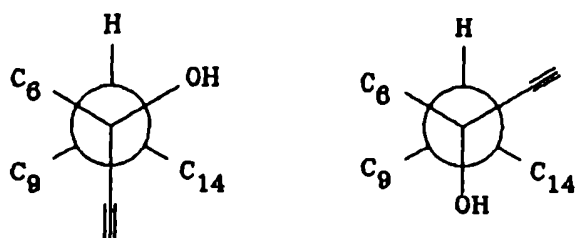


i: H₂/Pd-C; ii: CHCl₂-EDA/THF

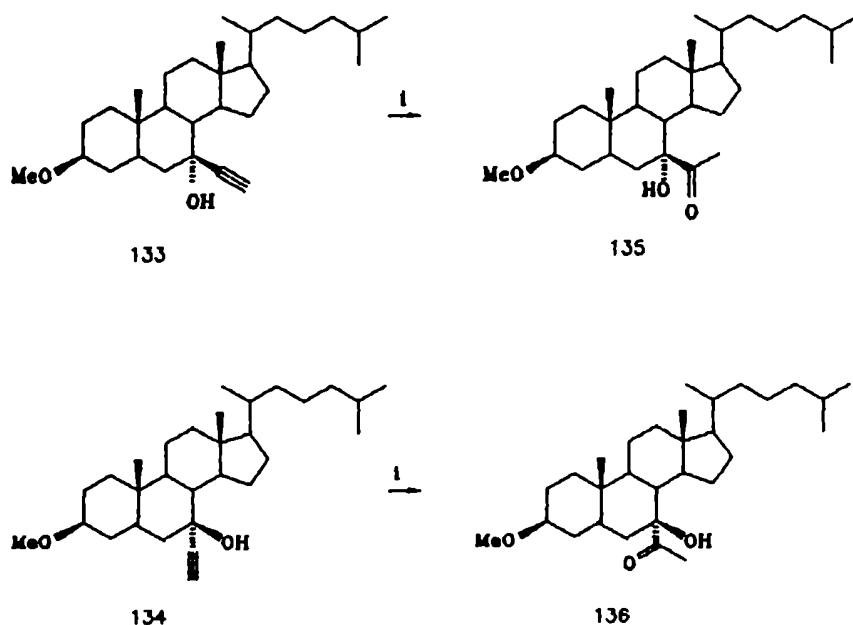
Como se señaló anteriormente el isómero que posee el hidroxilo ecuatorial (134) resultó más retenido en sílica que su epímero.

A diferencia de la coleston-3-ona (117), la coleston-7-ona (132) mostró una menor estereoselectividad en esta reacción. En este caso, la entrada del nucleófilo por la cara menos impedida (ataque ecuatorial) compite favorablemente a expensas de la formación del producto termodinámicamente más estable (hidroxilo

ecuatorial). Ello puede deberse a la presencia del sustituyente alquílico en carbono-8 (anillo C), que produce una interacción *gauche* adicional con el nucleófilo cuando éste se acerca por la cara axial (control estérico), comparado con la colestan-3-ona que no posee sustituyente alquílico en posición α al carbonilo.



La hidratación del alquino para ambos isómeros pudo efectuarse satisfactoriamente en un solo paso, por tratamiento de los mismos con una solución de óxido mercúrico en ácido sulfúrico acuoso.



i: $\text{HgO}-\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$

La configuración en carbono-7 de los etinilalcoholes 133 y 134 se determinó por RMN- ^{13}C de la siguiente manera:

1) Por comparación de los espectros asignados de acetato de colesterol y del derivado 3β -metoxilado [97] se comprobó que el reemplazo del grupo acetoxilo por el grupo metoxilo sólo introduce una diferencia de 5,4 ppm a campos más bajos en carbono-3, mientras que los carbonos restantes experimentan a lo sumo corrimientos de 0,1 ppm.

2) Aplicando los valores de efectos de sustituyentes para esteroides tabulados por Blunt y Stothers [97], sobre el espectro de acetato de 5α -coleston- 3β -ol asignado por los mismos autores, se predijeron los valores de desplazamiento químico para 3β -acetoxi- 5α -coleston- 7α -ol (137) y para 3β -acetoxi- 5α -coleston- 7β -ol (138).

3) Se compararon los valores calculados para ambos isómeros con los obtenidos para los etinilalcoholes 133 y 134, asumiendo como ya se mencionó anteriormente que el efecto del grupo etinilo es relativamente pequeño.

En la tabla 20 se presentan las asignaciones efectuadas para los compuestos mencionados.

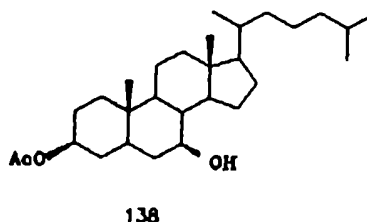
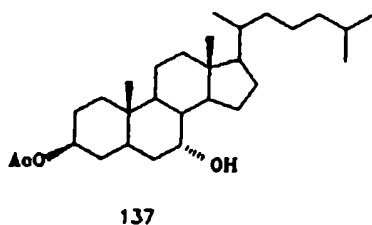


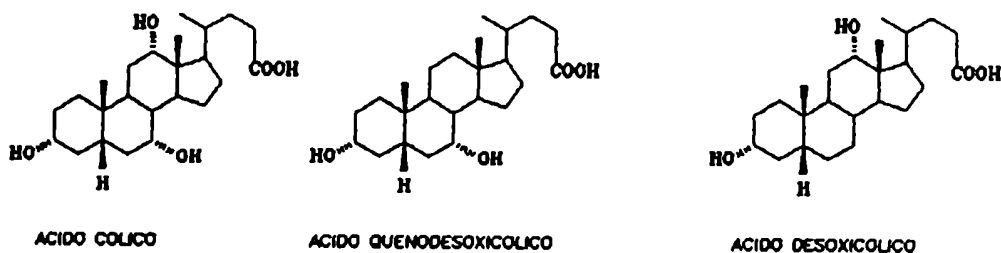
Tabla 20^a

Carbono	134	138	133	137
1	36,9	37,1	36,7	36,9
2	27,9	27,7	27,8	27,8
3	79,5	73,2	79,5	73,4
4	33,6	34,0	33,3	34,0
5	40,9	42,1	37,5	37,2
6	39,7	38,6	35,2	36,7
7	72,9	75,4	68,7	68,4
8	45,4	44,0	43,5	40,1
9	50,6	53,1	48,4	46,4
10	35,6	35,3	39,7	37,0
11	21,5	21,7	21,4	21,5
12	39,7	40,4	44,9*	40,0
13	43,6	44,0	43,6*	43,1
14	52,4	56,2	51,2	51,1
15	26,4	27,3	26,2	24,0
16	28,8	28,9	28,5	28,5
17	55,7	55,9	55,5	56,8
18	12,3	12,3	12,1	12,0
19	12,4	12,4	11,4	11,3
CHCR	73,4		71,9	
CHCR	86,0		90,1	

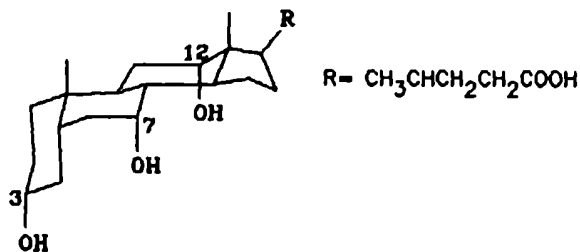
^aδ en ppm respecto de TMS ; * señales intercambiables

3. Preparación de 3 α ,7 α -dihidroxi-7 β -acetil-5 β -colan-24-oato de metilo.

Los esteroides naturales más abundantes de la serie 5 β son los ácidos biliares. Poseen grupos hidroxilo en los anillos A, B y/o C, y una cadena lateral de cinco átomos de carbono unida a carbono-17 que posee un grupo carboxilo terminal. El ácido cólico, el ácido desoxicólico y el ácido quenodesoxicólico son algunos de los ácidos biliares más abundantes.

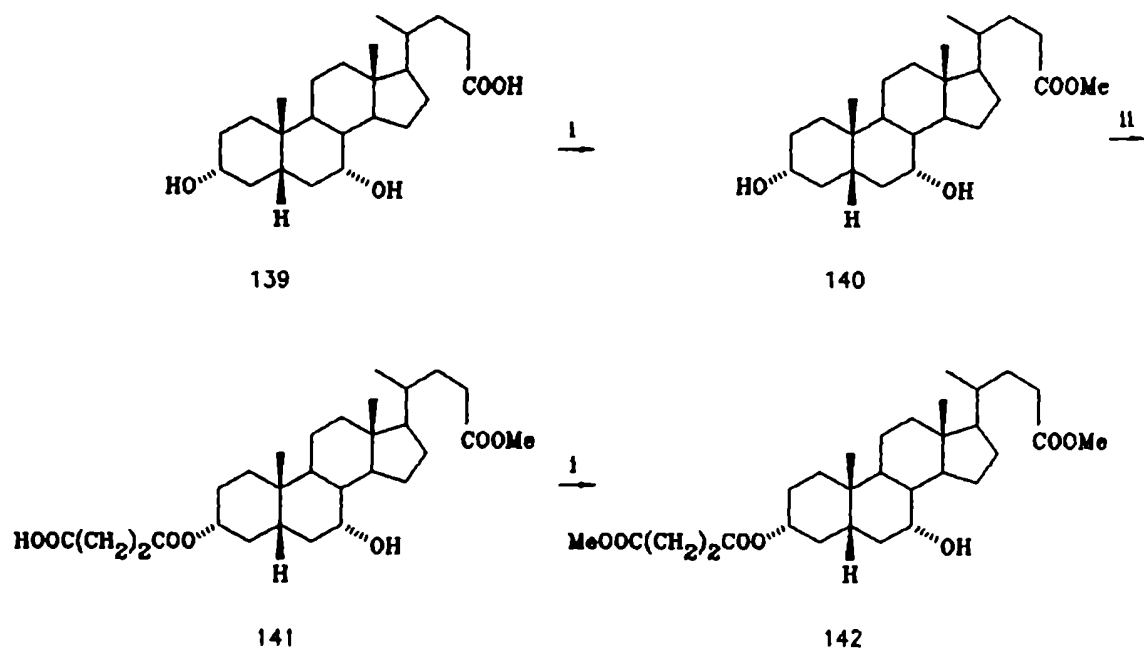


La unión de los anillos A-B *cis* confiere a estos compuestos una reactividad especial. A diferencia de la serie 5 α (fusión de anillos A-B *trans*), el hidroxilo α en carbono-3 es ecuatorial; los hidroxilos α en carbono-7 y en carbono-12 son axiales en ambas series.



Como consecuencia de ello se puede efectuar una protección selectiva del hidroxilo de carbono-3 frente al de carbono-7 o de carbono-12. La protección selectiva más efectiva descrita para el hidroxilo 3a es la succinoilación [111].

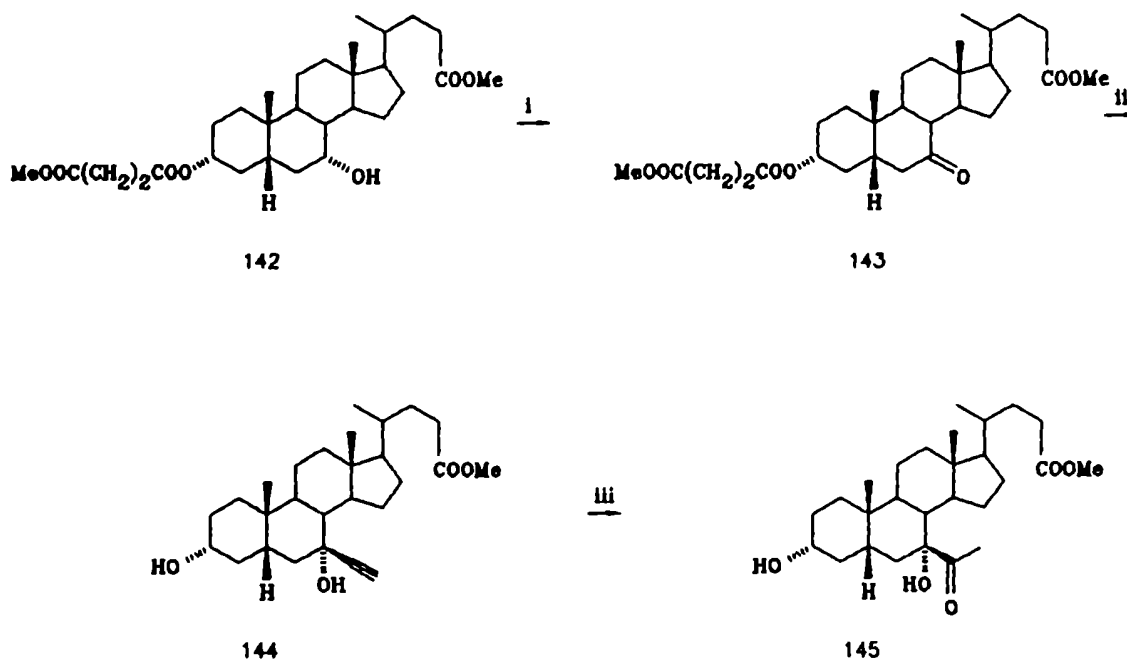
En primer lugar se esterificó el ácido quenodesoxicólico (139) como metiléster con diazometano en éter. El 3a,7a-dihidroxi-5β-colan-24-oato de metilo (quenodesoxicolato de metilo, 140) obtenido se trató con anhídrido succínico en piridina para dar con 75% de rendimiento el derivado 3a-succinoilado, el cual fue convertido en el dimetiléster 141 por esterificación con diazometano en éter.



i: $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{eter}$; ii: $\text{Succ}_2\text{O}/\text{Py}$

El anhídrido succínico, por ser un reactivo voluminoso, presenta impedimento estérico para acceder a la posición 7a, altamente impedida. Por estudio de modelos moleculares pudo comprobarse que el hidroxilo 7a (axial) queda encerrado dentro de una "caja" debido a la unión *cis* de los anillos A-B, mientras que el hidroxilo 3a (ecuatorial) queda totalmente accesible al reactivo.

El quenodesoxicolato de metilo protegido como 3-succinato (142) se oxidó con el reactivo de Jones para dar el 7-ceto derivado 143 cuantitativamente. Este se hizo reaccionar con acetiluro de litio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y en esas condiciones se saponificó el éster en carbono-3, obteniéndose exclusivamente 3a,7a-dihidroxi-7β-etinil-5β-colan-24-oato de metilo (144).



i: Jones/acetona; ii: CHCl₃-EDA/THF; iii: HgO-H₂SO₄/MeOH-H₂O

La estereoespecificidad observada en la adición de acetileno al carbonilo en carbono-7 se debe a la presencia del sustituyente alquílico axial en carbono-5 (anillo A), produciéndose exclusivamente el ataque ecuatorial del nucleófilo (control estérico).

La hidratación del triple enlace se efectuó con óxido mercúrico y ácido sulfúrico acuoso en metanol con muy buen rendimiento.

En la tabla 21 se comparan los valores de desplazamiento químico de ^{13}C del quenodesoxicolato de metilo [97] con los del etinilalcohol obtenido.

Tabla 21^a

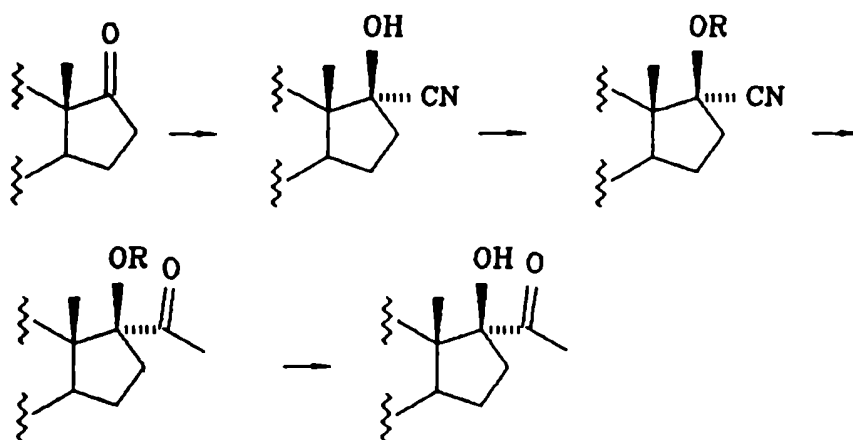
Carbono	144	140
1	35,4	35,8
2	30,3	31,3
3	71,6	72,1
4	39,8	39,9
5	39,8	39,9
6	38,3	35,5
7	69,0	68,6
8	41,5	39,9
9	34,9	33,3
10	34,3	35,5
11	20,9	21,1
12	42,8	39,9
13	43,5	43,0
14	50,9	50,9
15	26,1	24,0
16	28,2	28,5
17	55,0	56,3
18	12,0	12,1
19	22,7	23,2
CHCR	71,6	
CHCR	90,5	
RCOOCH ₃	51,3	51,8
RCOOCH ₃	174,4	175,2

^aδ en ppm respecto de TMS

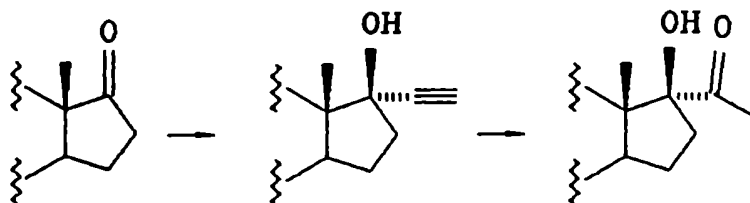
4. Preparación de 3 β ,17 β -dihidroxipregn-5-en-20-ona.

Existen numerosos trabajos sobre la síntesis parcial de 17 β -hidroxipregnan-20-onas, basados en dos rutas principales

a) Formación de la cianhidrina derivada de una 17-cetona, protección del grupo hidroxilo formado en carbono-17, adición de un halogenuro de metilmagnesio o de metil litio y desprotección del grupo hidroxilo [112].



b) Adición de acetileno al carbonilo en C-17 y posterior hidratación del triple enlace [64,74,100,114].



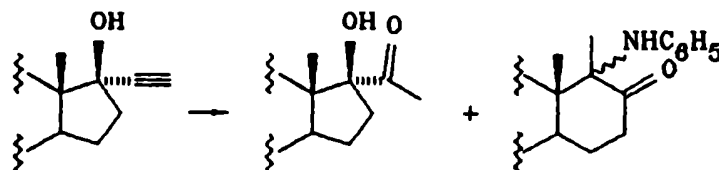
El inconveniente de la primera ruta reside en la baja estereoselectividad del primer paso, ya que se obtienen mezclas epiméricas en carbono-17. Los esfuerzos tendientes a mejorar la

estereoselectividad de esta reacción se dirigieron principalmente a la obtención de 17 β -ciano-17 α -hidroxiesteroides, en conexión con la síntesis de corticoesteroides [113].

En este sentido, la segunda ruta resultó más adecuada por cuanto la adición de acetileno al carbonilo en carbono-17 procede estereoespecíficamente por la cara α del esteroide, pero el rendimiento de dicha reacción es inferior al logrado en la formación de 17-cianhidrinas.

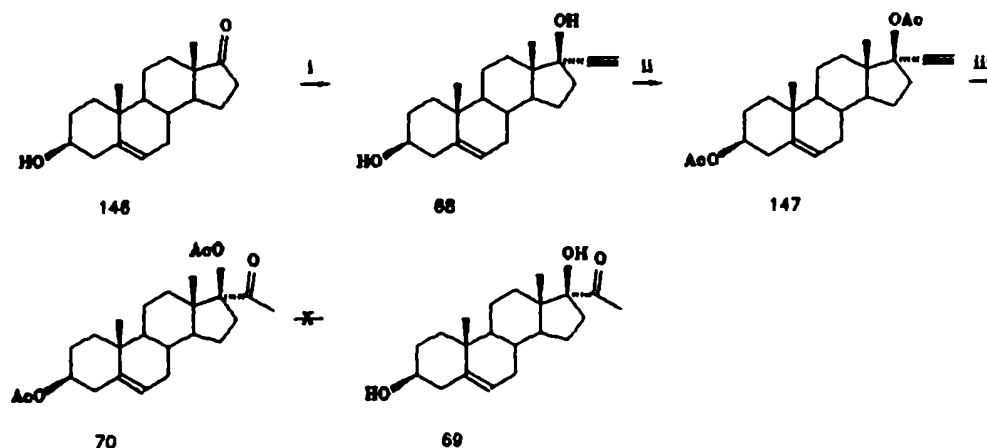
Dado que el paso de adición al carbonilo era el primero de este camino sintético, y que el material de partida era comercialmente accesible, se optó por la segunda vía.

La hidratación del 17 α -etinilo descrita por Turner (HgCl₂, anilina, agua, 60°C, 20h) [74] desarrollada inicialmente por Stavely [115], condujo al 17 β -hidroxi-17 α -acetil esteroide con bajo rendimiento (33%), además de producirse el 17 α -anilido-17 α -metil-D-homoandrostan-17-oxo derivado como producto secundario:



Se intentó llevar a cabo esta transformación por el método ya descrito para los esteroides 133, 134 y 144 pero no se obtuvieron resultados positivos.

Nuevamente se ensayó el método de Djerassi y col. [100], de acuerdo al siguiente esquema sintético:



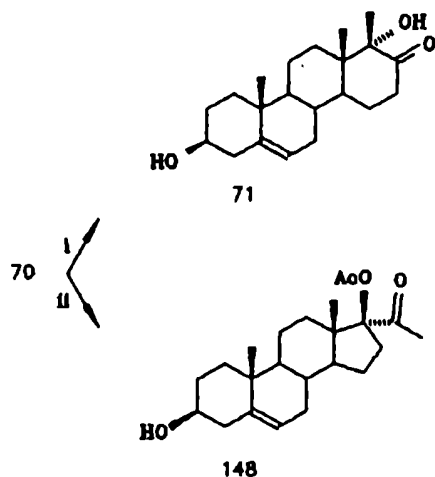
I: $\text{CHCl}_3/\text{EDA}/\text{THF}$; II: $\text{Ac}_2\text{O}/p\text{-TsOH}$; III: $\text{NBA}/\text{AcOH}, \text{AcONa}, \text{H}_2\text{O}$;

IV: $\text{Zn}/\text{AcOH}, \text{AcONa}, \text{H}_2\text{O}$; V: KOH/MeOH

Los pasos de etinilación, acetilación y conversión del grupo etinilo a acetilo se llevaron a cabo con buenos rendimientos, de acuerdo a lo esperado. Sin embargo en el último paso de la ruta sintética elegida, surgió un inconveniente en la hidrólisis de los grupos acetato de carbono-3 y carbono-17 (70 \rightarrow 69).

El tratamiento con hidróxido de potasio en metanol a reflujo una hora produjo principalmente 3 β ,17 α β -dihidroxi-17 α -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (71).

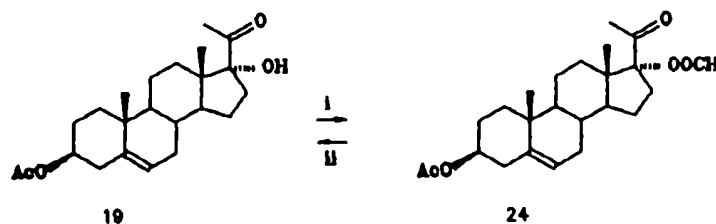
Otras condiciones de hidrólisis ensayadas, tales como ácido sulfúrico en etanol a reflujo 6 horas ó 24 horas a reflujo en metanol produjeron la hidrólisis parcial del compuesto 70, con la pérdida exclusiva del acetato en carbono-3 (70 \rightarrow 148).



i: KOH/MeOH; ii: H₂SO₄/MeOH o EtOH

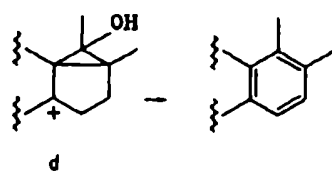
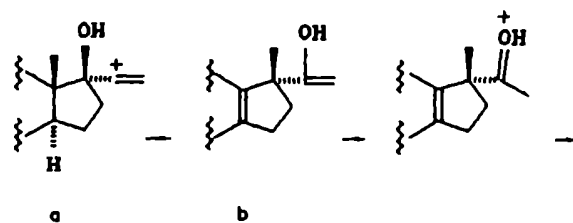
Se intentó el reemplazo del grupo acetato por otro grupo protector que pudiera ser fácilmente removido en condiciones tales que no produjera reordenamiento al D-homoderivado. Dicho requisito se logró con el grupo formiato.

En primer lugar, se preparó el derivado 3β-acetoxi-17α-formiloxipregn-5-en-20-ona (24) a partir de 3β-acetoxi-17α-hidroxi-17α-pregn-5-en-20-ona (19), y se trató con bicarbonato de potasio en metanol a temperatura ambiente, logrando la hidrólisis del formiato sin producir reordenamiento.

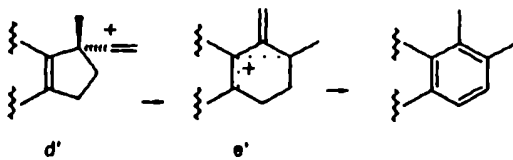
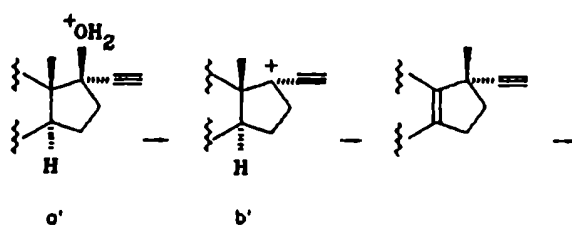


i: HCOOH/p-TsOH; ii: KHCO₃/MeOH

Esquema 9

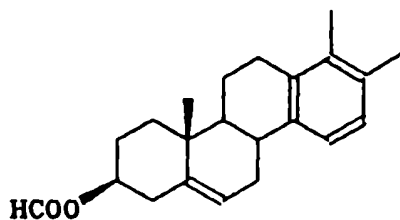


Esquema 10

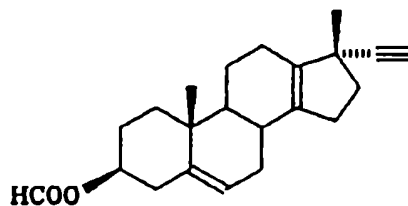


Con el fin de comprobar una de estas hipótesis, los autores prepararon los posibles intermediarios c y c', los cuales fueron tratados en las mismas condiciones de reacción que producían el compuesto aromático (ácido fórmico y p-TSOH cat. a t.a. más de 18 horas). Sólo c' rindió el correspondiente D-homo aromático, por lo cual los autores concluyeron que el mecanismo más probable sería el representado en el esquema 10.

Sobre la base de estos resultados y teniendo en cuenta las características espectroscópicas (RMN-¹³C y RMN-¹H) de los compuestos aislados 151 y 152, se postuló para los mismos las siguientes estructuras:



151



152

El espectro de RMN-¹H de 151 muestra claramente la presencia del formiato en carbono-3, la señal aromática para los hidrógenos de carbono-15 y carbono-16 fuertemente acoplados (sistema AB) con una constante de acoplamiento típica de hidrógenos orto, el hidrógeno vinílico de carbono-6 a 5,52 ppm, un solo metilo angular (metilo-19) a 1,06 ppm y los dos metilos sobre el anillo aromático a 2,26 y 2,15 ppm.

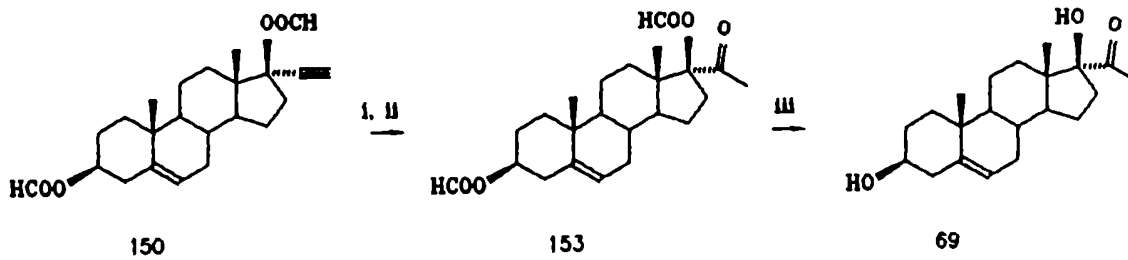
Esta estructura también es consistente con los valores de δ de RMN- ^{13}C destacándose las seis señales aromáticas entre 138,0 y 124,3 ppm.

La presencia del doble enlace en carbono-13(14) y del grupo etinilo en carbono-17 del compuesto 152 surgió de su espectro de RMN- ^{13}C [138,0 y 137,6 (C-13 y C-14), 90,7 (C-20) y 67,7 (C-21)]. La presencia de estos grupos no pudieron inferirse de su espectro de RMN- ^1H debido a que el doble enlace es tetrasustituído y a que la señal del hidrógeno acetilénico aparece a campos más altos respecto del análogo 17β -hidroxilado, estando solapada por las señales correspondientes al esqueleto esteroidal (metilenos y metinos).

La reacción de formilación del etinilalcohol se llevó a cabo a temperatura ambiente, controlando el transcurso de la reacción por c.c.d. analítica, de tal modo de no obtener productos de reordenamiento. Así, se obtuvieron exclusivamente los compuestos 149 (monoformiato) y 150 (diformiato); el monoformiato 149 se trató en las mismas condiciones que el diol 68 para dar el diformiato 150 con un rendimiento global para la conversión etinilalcohol ----> diformiato de 87%.

Por tratamiento del diformiato 150 con N-bromoacetamida en buffer de ácido acético/acetato de sodio, seguido por debromación con cinc en polvo en el mismo medio se obtuvo el 17β -formiloxi-20-cetopregnano 153 con 80% de rendimiento.

Los grupos protectores se eliminaron en solución de bicarbonato de potasio metanólico a temperatura ambiente con 98% de rendimiento.



i: $\text{NBA}/\text{AcOH}, \text{AcONa}, \text{H}_2\text{O}$; ii: $\text{Zn}/\text{AcOH}, \text{AcONa}, \text{H}_2\text{O}$; iii: $\text{KHCO}_3/\text{MeOH}$

En la tabla 22 se presentan los espectros de RMN- ^{13}C de los etinilalcoholes 68, 149 y 150.

Tabla 22^a

Carbono	68	149	150
1	37,1	36,9	36,9
2	31,3	27,7	27,7
3	71,1	73,8	73,7
4	41,7	38,0	37,9
5	140,7	139,2	139,2
6	120,9	122,4	122,2
7	31,1	31,3	31,3
8	32,4	32,5	32,2
9	49,7	49,6	49,2*
10	36,4	36,5	36,5
11	20,6	20,7	20,5
12	38,6*	38,9	37,6
13	46,4	46,5	47,4
14	50,5	50,6	49,4*
15	23,0	23,2	23,6
16	32,4 *	32,6	32,8
17	78,2	79,7	82,5
18	12,4	12,6	13,2
19	19,2	19,2	19,2
RCCH	73,2	73,9	76,5
RCCH	87,5	87,4	85,1
ROOCH		160,4	160,4
			160,0

^aδ en ppm respecto de TMS; *señales intercambiables

5. Preparación de

3 β -metoxi-17 α -hidroxiandrost-5-en-17 β -carboxaldehído

La homologación en un átomo de carbono de 17-cetoesteroides a 17-hidroxialdehídos se ha llevado a cabo por medio de tres estrategias generales:

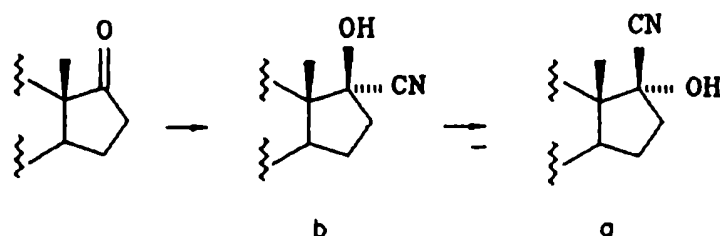
- 1) Conversión de la cetona en el correspondiente vinilalcohol y posterior oxidación de la olefina (ozonólisis [55]; tetróxido de osmio, ácido periódico [116])
- 2) Preparación del 17-metilén esteroide por reacción de Wittig y posterior oxidación del doble enlace exocíclico [117]
- 3) Condensación de Darzens con clorometilfenilsulfona y apertura en medio básico de la epoxisulfona resultante [118]

Sin embargo, el método más apropiado para formar en un paso la unión carbono-carbono con la estereoquímica 17 β era a través de 17 β -cianhidrinas. Estableciendo condiciones de equilibrio y cristalización selectiva, se puede preparar una gran variedad de 17 β -cianhidrinas con alto rendimiento [119].

Por adición de ácido acético (5eq) a una suspensión de la 17-cetona y cianuro de potasio (10eq) en metanol a 25°C, cristaliza el isómero a (esquema 11) con una pureza de aproximadamente 95%, luego de mantener la mezcla de reacción durante 12h. Inicialmente se forma la 17 α -cianhidrina b, por ataque del ion cianuro sobre carbono-17 desde la cara α menos impedida. Dicho isómero es soluble en el medio de reacción, y de hecho puede observarse durante la primera hora que el sólido se encuentra totalmente disuelto.

Bajo las condiciones de equilibrio resultantes (presencia de cianuro de potasio), el isómero **b** es convertido en **a** y siendo este último muy poco soluble en el medio de reacción, comienza a cristalizar, desplazándose el equilibrio en ese sentido.

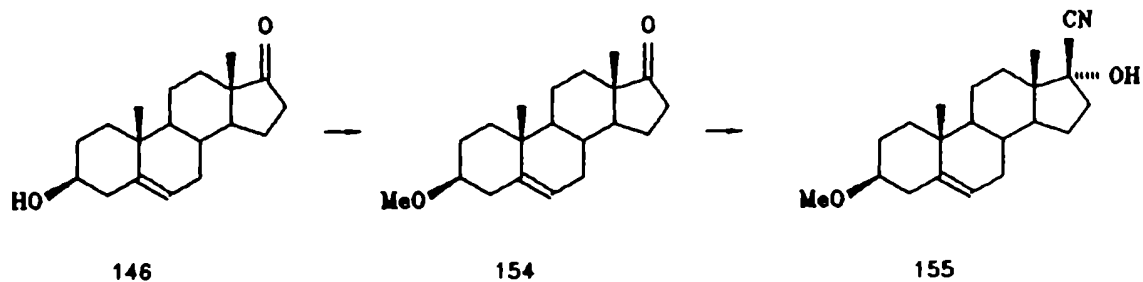
Esquema 11



Por lo tanto, para lograr la configuración correcta en carbono-17 es necesario que la 17β-cianhidrina sea poco soluble en metanol-ácido acético mientras que la 17α-cianhidrina sea totalmente soluble en ese medio.

Inicialmente, se aplicó esta reacción sobre 3β-hidroxi-androst-5-en-17-ona (**146**) pero no se obtuvo el resultado esperado, probablemente debido a la baja solubilidad de ambos epímeros.

Se preparó el derivado 3β-metoxilado (**154**), cuya polaridad se asemeja más a la de otros esteroides sobre los cuales se había llevado a cabo la reacción satisfactoriamente [113,119]. En este caso, se obtuvo la 17β-cianhidrina esperada (**155**) con alto rendimiento (98%) y alta pureza (>90%).



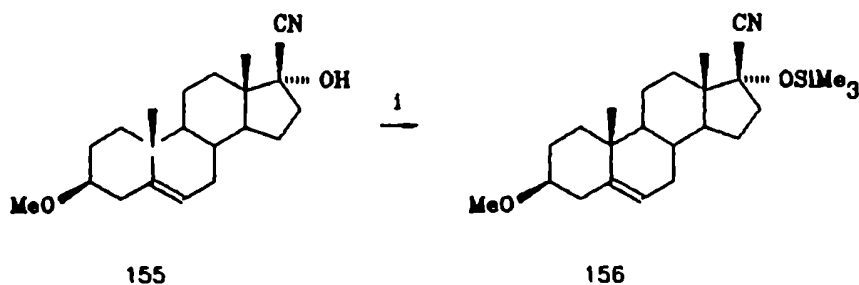
Ambos isómeros (17 β - y 17 α -cianhidrina) pueden distinguirse por sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C . En la tabla 23 se reúnen los valores de desplazamiento químico de ^1H y ^{13}C que permiten su diferenciación.

Tabla 23^a

Carbono	17 α -cianhidrina	17 β -cianhidrina
13	47,0	49,2
17	80,0	78,0
18	12,2	16,3
Protón		
18	0,87	0,96
19	1,02	1,02

^a δ en ppm respecto de TMS

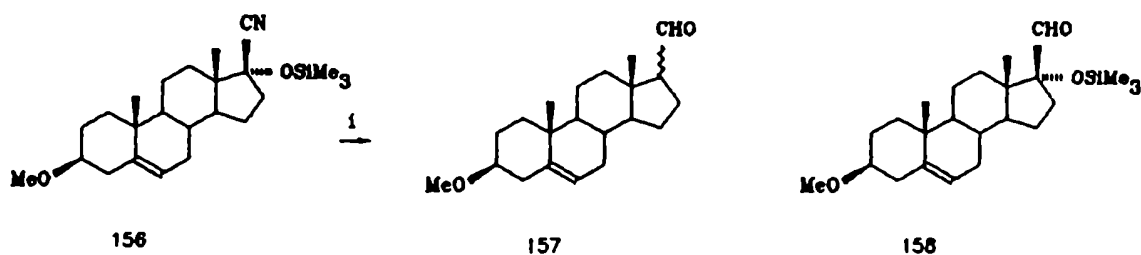
La cianhidrina 155 se trató con trimetilclorosilano en trietilamina empleando dimetilaminopiridina como catalizador [120]. Estas condiciones de reacción fueron superiores a otras (trimetilclorosilano, imidazol, diclorometano) [121], logrando la conversión total del sustrato en menos de una hora. La cianhidrina protegida como trimetilsililéter puede obtenerse en un solo paso por tratamiento de la cetona con trimetilcianosilano [122], pero el reactivo es sumamente tóxico y si bien es comercialmente accesible su preparación [123] es engorrosa.



: TMSCl/TEA/DMAP/THF

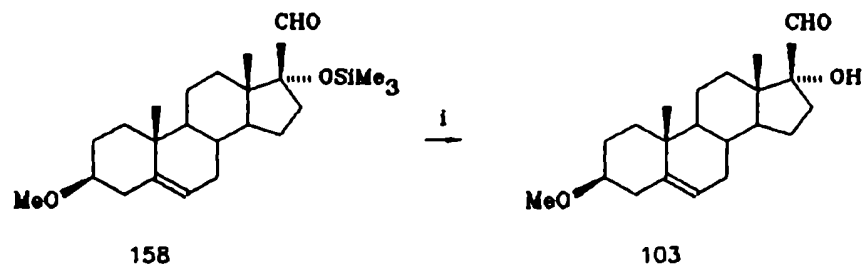
La reducción del compuesto 156 se efectuó con hidruro de diisobutilaluminio a -10°C en una mezcla de tetrahydrofurano:diclorometano (2:1). El uso de tolueno como solvente de la reacción produjo un alto porcentaje de productos laterales (25%). Reid y *col.* [121] habían informado que la elección apropiada del solvente en esta reducción era crítica. En solventes no quelantes como tolueno o diclorometano se produce una mezcla epimérica de 17-desoxi-aldehídos (157), mientras que

en tetrahidrofurano el nivel de dicho producto llega a ser menor que el 1%, pero la reacción transcurre muy lentamente. Es por ello que se optó por emplear la mezcla de solventes indicada, minimizando la formación de impurezas por un lado (5%) y acelerando la reacción por el otro (4hs). En esas condiciones se obtuvo el aldehído 158 con 90% de rendimiento.



I: DIBAL

La desprotección del trimetilsililéter 158 se efectuó por dos métodos diferentes: con fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y con una mezcla de ácido acético:agua:tetrahidrofurano (3:1:1,5) a 50°C [124]. El primer reactivo produjo el hidroxialdehído 103 con muy bajo rendimiento (40%) además de numerosos compuestos de distinta polaridad que no fueron analizados. La transformación deseada (158 ---> 103) se llevó a cabo satisfactoriamente (80% de rendimiento) aplicando el segundo método, pudiendo además recuperar material de partida (20%).



: AcOH-H₂O/THF

PARTE EXPERIMENTAL

"La lógica pura no puede proporcionarnos un conocimiento del mundo empírico; todo conocimiento de la realidad dimana de la experiencia y desemboca en ella. Las proposiciones a las que se llega por medios puramente lógicos carecen por completo de valor real".

Albert Einstein

Generalidades

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Johns y no están corregidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y de ^{13}C se realizaron a 100,1 y 25,2 MHz respectivamente, en un espectrómetro Varian XL-100-15 operando por pulsos y transformada de Fourier, acoplado a una computadora Varian 620/L-100 y una unidad de discos magnéticos Sykes-7000.

En todos los casos se utilizó cloroformo- d_1 como solvente, a menos que se indique otro solvente o mezcla de solventes, en tubos de 5 mm de diámetro.

Los desplazamientos químicos están expresados en ppm respecto de tetrametilsilano, utilizado como referencia interna (0,00 ppm). Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz. Las señales se indican como singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), doble doblete (dd), multiplete (m) o banda ancha (ba). Las señales acompañadas por los símbolos * y # pueden ser intercambiadas.

Los espectros de RMN- ^1H se determinaron aplicando pulsos de 90° con un tiempo de repetición de 4,66s (tiempo de adquisición de 2,66s y tiempo de espera de 2,0s) sobre un ancho espectral de 1500 Hz.

Los espectros de RMN- ^{13}C se realizaron utilizando pulsos de 45° con un tiempo de repetición de 0,71s sobre un ancho espectral de 5600 Hz. Los espectros totalmente desacoplados de ^1H se

obtuvieron por irradiación de los núcleos de ^1H a una frecuencia central correspondiente a 4 ppm, modulada por un barrido de onda cuadrada.

Los espectros de RMN- ^{13}C realizados por la técnica de ecos de espín con desacople alternado (APT) se obtuvieron utilizando la siguiente secuencia de pulsos:

^{13}C [T_a - 90°_a - T_b - 180°_b - T_c - +FID+y]_n

^1H

B.A.	B.A.
------	------

A	B	FID+y
+x	+y	+
-x	-y	-
+x	-y	+
-x	+y	-

Para los espectros de RMN- ^{13}C efectuados por la técnica SPDD se aplicó la siguiente secuencia [125]:

^{13}C [T_a - 45°_a - FID+y]_n

^1H

- T _b	B.A.
------------------	------

Los espectros de masa por introducción directa se realizaron a 70ev en un espectrómetro de masa Varian-Mat CH7-A, comandado por una computadora Varian-Mat Data System 166, con unidades de salida TRC Tektronix 4010 e impresora Tektronix 4631.

Los análisis por CG-EM se realizaron por acoplamiento del espectrómetro de masa descrito a un cromatógrafo gas-líquido

Varian 1440 utilizando una columna de vidrio (1,8m x 2mm) rellena con fase OV-17 (3%) y empleando Helio como gas portador.

Las cromatografías analíticas en capa delgada se realizaron sobre sílica gel como fase fija (Kieselgel 60 F254, Merck). La detección se llevó a cabo rociando las cromatoplacas con una solución de ácido sulfúrico 10% en etanol y calentando posteriormente las mismas a 100°C.

Las cromatografías preparativas en capa delgada se efectuaron utilizando sílica gel como fase fija (Kieselgel 60 F254, Merck).

Las cromatografías "flash" se realizaron según la referencia [126] empleando sílica gel (Kieselgel 60, malla 230-400, Merck) y aplicando aire a presión para acelerar el paso del solvente.

La cromatografía líquida de alta resolución preparativa se realizó en un equipo Micromeritics 750 utilizando un detector de índice de refracción modelo 771. La columna empleada fue Altex RSil C-18 HL de 10µm de tamaño de partícula y longitud de 500mm x 10mm de diámetro interno.

Los solventes anhidros se prepararon según las siguientes técnicas.

Diclorometano: se reflujo sobre pentóxido de fósforo, destiló y guardó sobre tamices moleculares de 4A.

Benceno: se reflujo sobre sodio-benzofenona hasta coloración azul; se destiló antes de usar.

Eter etílico: se pasó a través de una columna de alúmina básica y se reflujo sobre cinta de sodio-benzofenona hasta coloración azul; se destiló antes de usar.

Tetrahidrofurano: se reflujo sobre cinta de sodio-benzofenona hasta coloración azul y se destiló antes de usar.

Tolueno: se reflujo sobre sodio y se destiló antes de usar.

Trietilamina: se secó sobre hidróxido de potasio, destiló, reflujo sobre fenilisocianato 2%, destiló y guardó sobre hidróxido de potasio.

Preparación de reactivos

Sulfato cúprico adsorbido sobre sílica gel: se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en la referencia [83].

Cinc activado: se suspendió en ácido clorhídrico (c), se filtró y se lavó con agua, etanol y éter etílico; se secó en estufa a 100°C con vacío 12h y se guardó en desecador hasta el momento de usarlo.

Colestan-3-ona (117) se obtuvo por tratamiento de 5 α -coleston-3 β -ol (116) con el reactivo de Jones en acetona (10min, t.a.)

3 β -Acetoxi-17 α -hidroxipregn-5-en-20-ona (19) se obtuvo por tratamiento de 3 β ,17 α -dihidroxipregn-5-en-20-ona con Ac₂O en piridina (12h, t.a.).

Reacción de Reformatsky

Sobre *3 β -metoxi-21-hidroxi-pregn-5-en-20-ona* (14).

A una solución del esteroide 14 (104 mg) en benceno:éter (1:1, 5 ml) se agregó cinc activado (80 mg) y unos cristallitos de iodo. La mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de N₂ y se adicionó bromoacetato de etilo recién destilado (p.eb. 154-155°C, 160 μ l). Al cabo de una hora la mezcla se volcó sobre una solución de ácido clorhídrico (2N, 10 ml), se extrajo con diclorometano, se lavó la fase orgánica con agua hasta neutralidad y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Por evaporación del solvente a presión reducida se obtuvo un residuo que se recristalizó de etanol para dar (20R,20S)-*3 β -metoxi-20-hidroxi-14 α -card-5-enólido* (15) (76 mg).

p.f.: 194-201°C. (lit. [6]: 216-218°C)

RMN-1H: figura 1, pag. 24

RMN-13C (ppm): 13,7(C-18), 19,3(C-19), 20,7(C-11), 23,5(C-16), 24,1(C-15), 27,9(C-2), 31,2(C-8), 31,6(C-7), 36,8(C-1), 37,1(C-12), 38,6(C-4), 39,4(C-10), 42,3(C-22), 42,9(C-13), 50,0(C-9), 55,4(OCH₃), 56,1(C-14), 56,4(C-17), 78,8(C-21), 79,5(C-20), 80,2(C-3), 120,9(C-6), 140,7(C-5), 175,9(C-23).

EM (m/e, %): 388(M, 54), 373(M-Me, 10), 370(M-H₂O, 2), 356(M-MeOH, PB), 341(M-MeOH-Me, 40), 338(M-MeOH-H₂O, 5), 323(M-MeOH-Me-H₂O, 9), 287(M-anillo lactónico, 7), 255(M-MeOH-anillo lactónico, 17).

Sobre *3 β -metoxi-17 α -hidroxipregn-5-en-20-ona* (17).

Se utilizó la técnica descripta para el esteroide (14). El producto se purificó por cromatografía en columna flash (sílica, hexano:diclorometano 1:1 y diclorometano puro) para dar (*20R*)-*3 β -metoxi-17 α ,20-dihidroxi-23-norcol-5-en-(24-->17)-lactona* (18) (62 mg).

p.f.: 260-263°C (MeOH)

RMN-¹H: figura 4, pag. 28

RMN-¹³C (ppm): 13,9(C-18), 19,1(C-19), 20,2(C-11), 23,3(C-15), 24,9(C-21), 27,7(C-2), 31,3(C-12), 31,4(C-7), 31,6(C-8), 33,0(C-16), 36,6(C-10), 36,9(C-1), 38,5(C-4), 46,9(C-22), 47,9(C-13), 49,4(C-14), 51,3(C-9), 55,3(OCH₃), 80,1(C-3 y C-20), 102,4(C-17), 120,9(C-6), 140,5(C-5), 174,8(C-23).

EM (m/e,%): 388(M,PB), 373(M-Me,13), 370(M-H₂O,3), 356(M-MeOH,76), 341(M-MeOH-Me,21), 338(M-MeOH-H₂O,5), 323(M-MeOH-H₂O-Me,11).

Sobre *3 β -acetoxi-17 α -hidroxipregn-5-en-20-ona* (19).

Se empleó la técnica anterior. El producto se purificó por cromatografía en columna flash (sílica, diclorometano y diclorometano:metanol 99:1). Se obtuvo (*20R*)-*3 β -acetoxi-17 α ,20-dihidroxi-23-norcol-5-en-(24-->17)-lactona* (20) (45 mg).

p.f.: 289-292°C (CH₂Cl₂)

RMN-¹H: figura 7, pag. 30

RMN-¹³C (ppm): 13,9(C-18), 19,2(C-19), 20,3(C-11), 21,2(CH₃COOR), 23,4(C-15), 24,9(C-21), 27,7(C-2), 31,4(C-12),

31,6(C-7 y C-8), 33,1(C-16), 36,5(C-10), 36,9(C-1), 38,0(C-4),
47,0(C-22), 48,0(C-13), 49,4(C-14), 51,4(C-9), 74,1(C-3),
78,9(C-20), 102,9(C-17), 122,2(C-6), 139,5(C-5), 170,8(CH₃COOR),
175,5(C-23).

EM (m/e, %): 356(M-AcOH, PB), 341(M-AcOH-Me, 5), 338(M-AcOH-H₂O, 4),
323(M-AcOH-Me-H₂O, 6).

La espirolactona 20 (35 mg) se trató con anhídrido acético (1 ml) y ácido p-toluensulfónico (10 mg) 1h a reflujo. Se volcó sobre hielo y se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio sol. sat. y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se llevó a sequedad a presión reducida. El residuo se recristalizó de metanol para dar 40 mg del compuesto 21.

p.f.: 204-205°C

RMN-¹H: figura 8, pag. 31

RMN-¹³C (ppm): 14,6(C-18), 19,4(C-19), 20,6(C-11),
21,1(CH₃COOR), 21,5(CH₃COOR), 22,3(C-21), 23,3(C-15),
27,8(C-2), 31,6(C-7), 31,8(C-8 y C-16), 32,4(C-12), 36,6(C-10),
37,0(C-1), 38,1(C-4), 41,9(C-22), 48,4(C-13), 49,4(C-14),
51,4(C-9), 73,8(C-3), 88,1(C-20), 101,5(C-17), 122,2(C-6),
139,6(C-5), 169,9(CH₃COOR), 173,1(C-23).

EM (m/e, %): 398(M-AcOH, PB), 383(M-AcOH-Me, 1), 338(M-2AcOH, 12),
323(M-2AcOH-Me, 10).

Sobre *3 β -acetil-5 α -colestan-3 α -ol* (27).

El producto se purificó por cromatografía en columna flash (sílica, hexano:diclorometano 3:2 y 1:1). La lactona 28 se obtuvo con 70% de rendimiento.

p.f.: 218-222°C (MeOH)

RMN-¹H (ppm): 0,65(3H, s, H-18), 0,79(3H, s, H-19),
0,86(6H, d, J=6, H-26; H-27), 0,91(3H, d, J=5, H-21), 1,35(3H, s, H-2'),
2,63(2H, c_{AB}, H-3').

RMN-¹³C (ppm): 11,3(C-19), 11,5(C-19), 12,1(C-18), 18,6(C-21),
21,0(C-11), 22,3(C-2'), 22,5(C-26), 22,7(C-27), 23,8(C-23),
24,1(C-15), 24,4(C-2'), 27,9(C-25), 28,2(C-16), 28,5(C-6),
28,7(C-2), 31,1(C-2), 31,7(C-7), 33,8(C-1), 34,0(C-1), 35,2(C-4),
35,4(C-8), 35,5(C-4), 35,7(C-20 y C-10), 36,1(C-22), 39,5(C-24),
39,9(C-12), 40,6(C-5), 41,2(C-5), 42,5(C-13), 43,6(C-3'),
53,7(C-9), 56,1(C-17), 56,3(C-14), 77,4(C-1'), 91,0(C-3),
91,2(C-3), 174,3(C-4'), 174,4(C-4').

EM (m/e, %): 454(M-H₂O, 97), 439(M-H₂O-Me, 6), 341(M-H₂O-cl, 2),
298(M-H₂O-cl-anillo D-2H, PB).

Sobre *3 α -acetil-5 α -colestan-3 β -ol* (25).

La lactona 26 se aisló en forma pura (65%) luego de fraccionar el producto crudo de la reacción por c.c.d. preparativa (diclorometano:metanol 98:2).

p.f.: 197-200°C (MeOH)

RMN-¹H (ppm): 0,65(3H, s, H-18), 0,86(6H, d, J=6, H-26; H-27),
0,87(3H, s, H-19), 0,91(3H, d, J=5, H-21), 1,45(s, H-2'), 1,50(s, H-2'),
2,66(c_{AB}, H-3'), 2,71(c_{AB}, H-3')

RMN-¹³C (ppm): 11,6(C-19), 12,0(C-18), 18,6(C-21), 21,1(C-11),
22,5(C-26), 22,7(C-27), 23,8(C-23), 24,1(C-15), 24,8(C-2'),
27,9(C-25), 28,2(C-16), 28,7(C-6), 29,4(C-2), 31,8(C-7), 32,6(C-1),
35,2(C-4), 35,4(C-8), 35,7(C-20), 36,0(C-10), 36,1(C-22),
39,4(C-24), 39,9(C-12), 42,5(C-13), 42,9(C-5), 44,8(C-3'),
44,9(C-3'), 54,3(C-9), 54,5(C-9), 56,2(C-17), 56,4(C-14),
77,6(C-1'), 89,9(C-3), 90,8(C-3), 173,9(C-4'), 174,3(C-4').
EM (m/e, %): 472(M, 8), 457(M-Me, 7), 454(M-H₂O, PB), 439(M-Me-H₂O,
59), 387(M-C₆H₁₃, 97), 300(M-H₂O-cl-anillo D, 34).

Preparación de sustratos

3β-metoxi-21-hidroxi-pregn-5-en-20-ona (14) se preparó de acuerdo a la referencia [6].

3β-metoxi-17α-hidroxi-pregn-5-en-20-ona (17)

3β,17α-dihidroxi-pregn-5-en-20-ona (400 mg) se disolvió en piridina anhidra (25 ml) y se agregó cloruro de p-toluensulfonilo (1 g). La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 12h. Se volcó sobre ácido clorhídrico-hielo y se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio sol. sat. y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol (80 ml) y la mezcla se calentó a reflujo 2h. La solución se enfrió en baño de hielo y el precipitado obtenido se colectó por filtración; el filtrado se concentró a presión reducida y se filtró nuevamente.

La operación se repitió una vez más, obteniendo el metiléter 17 con 85% de rendimiento.

p.f.: 157-158°C RMN-¹H (ppm): 0,73(3H,s,H-18), 1,01(3H,s,H-19), 2,27(3H,s,H-21), 3,35(3H,s,OCH₃), 5,37(1H,m,H-6).

RMN-¹³C (ppm): 15,4(C-18), 19,5(C-19), 20,6(C-11), 24,2(C-15), 27,9(C-21), 28,0(C-2), 30,2(C-12), 32,0(C-7 y C-8), 33,6(C-16), 37,0(C-10), 37,2(C-1), 38,7(C-4), 48,2(C-13), 49,8(C-9), 50,9(C-14), 55,6(OCH₃), 80,3(C-3), 90,1(C-17), 121,2(C-6), 140,7(C-5), 211,5(C-20)

EM (m/e,%): 346(M,73), 331(M-Me,1), 328(M-H₂O,4), 314(M-MeOH,5), 303(M-MeCO,37), 296(M-MeOH-H₂O,5), 285(M-H₂O-MeCO,10), 271(M-MeOH-MeCO,PB), 253(M-MeOH-H₂O-MeCO,65).

3β,17α-diacetoxipregn-5-en-20-ona (22).

3β-acetoxi-17α-hidroxipregn-5-en-20-ona (19) (87 mg) en anhídrido acético (2 ml) se trató a reflujo 1,5h en presencia de ácido p-toluensulfónico (15 mg). La solución se volcó sobre hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio sol. sat. y agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego de evaporar el solvente se recristalizó el residuo de metanol (78 mg).

p.f.: 178-180°C

RMN-¹H (ppm): 0,64(3H,s,H-18), 1,02(3H,s,H-19), 2,04(6H,s,H-21 y CH₃COOR), 2,11(3H,s,CH₃COOR), 4,62(1H,m,H-3), 5,38(1H,m,H-6).

RMN-¹³C (ppm): 14,2(C-18), 19,2(C-19), 20,6(C-11), 21,2(CH₃COOR), 21,4(CH₃COOR), 24,0(C-15), 26,3(C-21),

27,6(C-2), 30,3(C-12), 31,0(C-16), 31,7(C-7), 31,8(C-8),
36,6(C-10), 36,9(C-1), 38,0(C-4), 46,6(C-13), 49,3(C-14),
51,7(C-9), 73,6(C-3), 96,8(C-17), 121,9(C-6), 139,4(C-5),
170,2(CH₃COOR), 170,4(CH₃COOR), 203,7(C-20).

EM (m/e, %): 356(M-AcOH, PB), 341(M-AcOH-Me, 1),
314(M-AcOH-CH₂CO, 3), 313(M-AcOH-MeCO, 4), 296(M-2AcOH, 11),
281(M-2AcOH-Me, 4), 254(M-2AcOH-CH₂CO, 19), 253(M-2AcOH-MeCO, 92).

3β-acetoxi-17α-formiloxipregn-5-en-20-ona (24).

3β-acetoxi-17α-hidroxipregn-5-en-20-ona (19) (128 mg) se trató con ácido fórmico (6 ml) y ácido p-toluensulfónico (15 mg) a 40°C durante 24h. La solución se volcó sobre hielo y se extrajo el producto como se describió para el compuesto 22. El formiloxiderivado 24 se purificó por cromatografía en columna flash (sílica, hexano:diclorometano 65:35), con 75% de rendimiento.

p.f.: 188-189°C

RMN-¹H (ppm): 0,70(3H, s, H-18), 0,96(3H, s, H-19), 2,03
(3H, s, CH₃COOR), 4,53(1H, m, H-3), 5,32(1H, m, H-6).

RMN-¹³C (ppm): 14,2(C-18), 19,3(C-19), 20,7(C-11),
21,3(CH₃COOR), 23,9(C-15), 26,5(C-21), 27,7(C-2), 30,5(C-12),
31,0(C-16), 31,8(C-7), 32,0(C-8), 36,5(C-10), 37,0(C-1), 38,0(C-4),
47,0(C-13), 49,4(C-14), 51,8(C-9), 73,6(C-3), 97,4(C-17),
122,0(C-6), 139,5(C-5), 160,4(HCOOR), 170,2(CH₃COOR), 203,1(C-20).

EM (m/e, %): 342(M-AcOH, 58), 298(M-AcOH-CO₂O, 2),
296(M-AcOH-HCOOH, 3), 281(M-AcOH-HCOOH-Me, 5), 253(M-AcOH-HCOOH-MeCO,
62).

3 β -acetil-5 α -colestán-3 α -ol (27).

A una solución de 5 α -colestán-3-ona (117) (1,04 g) en tetrahidrofurano anhidro (6 ml) mantenida con agitación a t.a. bajo atmósfera de acetileno, se adicionó el complejo acetiluro de litio-etilendiamina (2,25 g). La reacción se cortó luego de 3h agregando agua gota a gota hasta cesar el desprendimiento de acetileno. La solución se llevó a pH ligeramente ácido con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se fraccionó por cromatografía en columna flash (sílica). Por elución de la misma con éter de petróleo:acetato de etilo (70:30) se obtuvo *3 β -etinil-5 α -colestán-3 α -ol (119)* (130 mg).

p.f.: 113-115°C (MeOH).

RMN-¹H (ppm): 0,65(3H,s,H-18), 0,80(3H,s,H-19), 0,86(6H,d,J=6, H-26;H-27), 0,89(3H,d,J=5,H-21), 2,42(1H,s,RCCH).

RMN-¹³C: tabla 19, pag. 137

EM (m/e,%): 412(M,PB), 397(M-Me,8), 394(M-H₂O,3), 379(M-Me-H₂O,15), 281(M-cl-H₂O,2), 258(M-cl-41,45), 257(M-cl-42,30), 240(M-cl-41-H₂O,15), 239(M-cl-42-H₂O,50).

Un aumento en la polaridad del solvente de elución (35% de acetato de etilo) permitió obtener *3 α -etinil-5 α -colestán-3 β -ol (118)* (612 mg).

p.f.: 160-163°C (MeOH)

RMN-¹H (ppm): 0,65(3H,s,H-18), 0,80(3H,s,H-19), 0,86(6H,d,J=6, H-26;H-27), 0,90(3H,d,J=6,H-21), 2,46(1H,s,RCCH).

RMN-¹³C: tabla 19, pag. 137

EM (m/e,%): 412(M,PB), 397(M-Me,9), 394(M-H₂O,2),
379(M-Me-H₂O,10), 281(M-cl-H₂O,3), 258(M-cl-41,36),
257(M-cl-42,27), 240(M-cl-41-H₂O,10), 239(M-cl-42-H₂O,37).

El etinilalcohol 119 se acetiló de acuerdo a la técnica descripta para el compuesto 19 y se obtuvo

3 α -acetoxi-3 β -etinil-5 α -colestano, 123, con 89% de rendimiento.

El compuesto 123 (122 mg) se trató con ácido acético glacial (10 ml), agua(1 ml), acetato de sodio anhidro(250 mg) y

N-bromoacetamida (185 mg) a t.a. 18h. Se adicionó cinc en polvo (800 mg) y se calentó la mezcla a reflujo 2h. La solución

resultante se filtró (en caliente); el filtrado se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio sol. sat. y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se llevó a sequedad. El residuo se recristalizó de metanol y se obtuvo

3 α -acetoxi-3 β -acetil-5 α -colestano (125) (87%).

p.f.: 92-94°C

RMN-¹H (ppm): 0,65(3H,s,H-18), 0,79(3H,s,H-19), 0,86(6H,d,J=6, H-26;H-27), 0,90(3H,d,J=5,H-21), 2,09(3H,s,CH₃COOR), 2,13(3H,s,H-2').

RMN-¹³C (ppm): 11,5(C-19), 12,0(C-18), 18,6(C-21), 20,9(C-11), 21,2(CH₃COOR), 22,5(C-26), 22,7(C-27), 23,8(C-2'), 23,8(C-23), 24,1(C-15), 26,3(C-2), 27,9(C-25), 28,1(C-16), 29,6(C-6), 31,9(C-7), 33,3(C-4*), 33,4(C-1*), 35,4(C-8), 35,7(C-20),

36,1(C-22), 36,3(C-10), 39,5(C-24), 39,9(C-12), 40,7(C-5),
42,5(C-13), 54,0(C-9), 56,2(C-17), 56,4(C-14), 85,9(C-3), 170,0
(CH₃COOR), 206,7(C-1').

EM (m/e, %): 457(M-Me, 3), 430(M-CH₂CO, 7), 429(M-MeCO, 20),
412(M-AcOH, 4), 387(M-MeCO-CH₂CO, PB), 370(M-CH₂CO-AcOH, 1),
369(M-MeCO-AcOH, 3).

El acetoxiderivado 125 (100 mg) se mantuvo 20h con agitación a
t.a. en solución de hidróxido de sodio (400 mg) en metanol acuoso
(8:2, 20 ml). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo
con diclorometano; la fase orgánica se lavó con agua, ácido
clorhídrico 0,5N y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y
se evaporó el solvente. La purificación del producto por
cromatografía en columna flash (sílica, éter de
petróleo:diclorometano 7:3) produjo 85 mg del compuesto 27 puro.
p.f.: 182-183°C (MeOH).

RMN-1H (ppm): 0,66(3H, s, H-18), 0,86(3H, s, H-19), 0,87(6H, d, J=6,
H-26; H-27), 0,90(3H, d, J=5, H-21), 2,24(3H, s, H-2').

RMN-13C (ppm): 11,4(C-19), 12,1(C-18), 18,6(C-21), 20,8(C-11),
22,5(C-26), 22,7(C-27), 23,5(C-2'), 23,8(C-23), 24,1(C-15),
27,9(C-25), 28,1(C-16), 28,4(C-6), 29,9(C-2), 31,8(C-7), 33,2(C-1),
35,5(C-8), 35,7(C-20), 36,1(C-22 y C-10), 36,6(C-4), 39,5(C-24),
39,9(C-12), 40,3(C-5), 42,5(C-13), 53,9(C-9), 56,2(C-17),
56,4(C-14), 78,5(C-3), 212,3(C-1').

EM (m/e, %): 415(M-Me, 1), 397(M-Me-H₂O, 1), 387(M-MeCO, PB),
369(M-MeCO-H₂O, 11).

3 α -acetil-5 α -colestano-3 β -ol (25).

El etinilalcohol 118 se acetiló en las condiciones descriptas para el compuesto 19. El *3 β -acetoxi-3 α -etinil-5 α -colestano* (120) (92%) se recristalizó de etanol acuoso.

p.f.: 115-116°C

RMN-¹H (ppm): 0,65(3H, s, H-18), 0,82(3H, s, H-19), 0,86(6H, d, J=6, H-26; H-27), 0,90(3H, d, J=5, H-21), 2,02(3H, s, CH₃COOR), 2,58(3H, s, RCCH).

RMN-¹³C (ppm): 12,0(C-18 y C-19), 21,1(C-11), 21,9(CH₃COOR), 24,1(C-15), 28,1(C-6 y C-16), 31,8(C-7), 33,0(C-2), 35,4(C-8), 35,5(C-1 y C-10), 38,8(C-4), 39,9(C-12), 42,5(C-13), 43,0(C-5), 54,0(C-9), 56,3(C-14 y C-17), 73,5(C-3), 76,4(RCCH), 83,5(RCCH), 168,9(CH₃COOR).

EM (m/e, %): 454(M, 28), 439(M-Me, 2), 412(M-42, PB), 394(M-AcOH, 52), 379(M-AcOH-Me, 36), 342(M-cl, 3), 299(M-cl-42, 15), 239(M-cl-42-AcOH, 69).

Por tratamiento del derivado acetilado 120 en las condiciones descriptas para el compuesto 123, se obtuvo

3 α -acetil-3 β -acetoxi-5 α -colestano (122) con 85% de rendimiento.

p.f.: 150-151°C (MeOH)

RMN-¹H (ppm): 0,63(3H, s, H-18), 0,82(3H, s, H-19), 0,86(6H, d, J=6, H-26; H-27), 0,89(3H, d, J=5, H-21), 2,05(3H, s, CH₃COOR), 2,06(3H, s, H-2').

RMN-¹³C (ppm): 11,6(C-19), 11,9(C-18), 18,5(C-21), 21,0(C-11), 21,1(CH₃COOR), 22,4(C-26), 22,6(C-27), 23,5(C-2'), 23,7(C-23),

24,0(C-15), 27,8(C-25), 28,1(C-6 y C-16), 28,4(C-2), 31,5(C-7),
34,6(C-1*), 35,3(C-4* y C-10), 35,4(C-8), 35,6(C-20), 36,0(C-22),
39,4(C-24), 39,8(C-12), 41,6(C-5), 42,4(C-13), 53,6(C-9),
56,1(C-14), 56,2(C-17), 85,2(C-3), 170,0(CH₃COOR), 205,8(C-1').
EM (m/e, %): 430(M-CH₂CO, 4), 429(M-MeCO, 10), 412(M-AcOH, 35),
388(M-2CH₂CO, 41), 387(M-MeCO-CH₂CO, PB), 370(M-CH₂CO-AcOH, 3),
369(M-MeCO-AcOH, 10).

La acetoxicetona 122 se hidrolizó de la misma manera que el
compuesto 125, para dar *3 α -acetil-5 α -colestán-3 β -ol* (25)
(96%).

p. f.: 177-178°C (MeOH)

RMN-¹H (ppm): 0,64(3H, s, H-18), 0,83(3H, s, H-19), 0,86(6H, d, J=6,
H-26; H-27), 0,90(3H, d, J=5, H-21), 2,24(3H, s, H-2').

RMN-¹³C (ppm): 11,8(C-19), 12,0(C-18), 18,6(C-21), 21,1(C-11),
22,5(C-26), 22,7(C-27), 23,8(C-23), 24,1(C-15), 24,4(C-2'),
27,9(C-25), 28,1(C-16), 28,6(C-6), 31,2(C-2), 31,7(C-7),
35,3(C-10), 35,4(C-8), 35,7(C-20), 36,0(C-1), 36,1(C-22),
37,9(C-4), 39,5(C-24), 39,9(C-12), 42,5(C-13), 43,0(C-5),
54,0(C-9), 56,2(C-17), 56,3(C-14), 77,5(C-3), 210,3(C-1').

EM (m/e, %): 397(M-Me-H₂O, 1), 388(M-CH₂CO, 50), 387(M-MeCO, PB),
370(M-CH₂CO-H₂O, 2), 369(M-MeCO-H₂O, 8).

***7 α -acetil-3 β -metoxi-5 α -colestán-7 β -ol* (136)**

A una solución de piridina anhidra (1,5 ml) en diclorometano seco
(20 ml) mantenida con agitación bajo atmósfera de N₂ se agregó
trióxido de cromo (1,70 g).

Al cabo de 20 min. se adicionó 3β -metoxicolest-5-eno (128) (263 mg) obtenido a partir de colesterol (colest-5-en- 3β -ol) según la técnica descrita para el compuesto 14. Luego de 15h se volcó la mezcla sobre hielo-HCl(c) (50 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. El extracto orgánico combinado se lavó con agua, bicarbonato de sodio sol. sat. y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (sílica, éter de petróleo:diclorometano 7:3 y 2:8), y se obtuvo 3β -metoxicolest-5-en-7-ona (129) (170 mg) pura.

p.f.: 123-124°C (MeOH) (lit.[127]: 121-123°C)

RMN- 1 H (ppm): 0,68(3H,s,H-18), 0,86(6H,d,J=6,3, H-26;H-27), 0,90(3H,d,J=5,3,H-21), 1,18(3H,s,H-19), 3,37(3H,s,OCH₃), 5,68(1H,m,H-6).

RMN- 13 C (ppm): 11,9(C-18), 17,2(C-19), 18,8(C-21), 21,1(C-11), 22,4(C-26), 22,7(C-27), 23,7(C-23), 26,2(C-15), 27,5(C-2), 27,9(C-25), 28,4(C-16), 35,6(C-20), 36,1(C-1 y C-22), 38,4(C-10), 38,6(C-12), 39,3(C-4 y C-24), 43,0(C-13), 45,2(C-8), 49,8(C-9 y C-14), 54,6(OCH₃), 55,7(C-17), 78,9(C-3), 125,8(C-6), 164,9(C-5), 201,8(C-7).

EM (m/e,%): 414(M,PB), 399(M-Me,3), 382(M-MeOH,7), 367(M-Me-MeOH,17).

A una suspensión de paladio (10%/C, 10 mg) en acetato de etilo (2 ml) previamente saturada con H₂ durante 1h, se agregó la enona 129 (160 mg) y se mantuvo la mezcla con agitación a t.a. 18h.

La suspensión se filtró por una columna corta de sílica eluyendo la misma con acetato de etilo. Luego de evaporar el solvente a presión reducida se obtuvo *3β*-metoxi-5α-colestan-7-ona (132) (157 mg) pura.

p.f.: 94-94,5°C (MeOH)

RMN-¹H (ppm): 0,65(3H, s, H-18), 0,86(6H, d, J=6, H-26; H-27), 0,90(3H, d, J=5, H-21), 1,07(3H, s, H-19), 3,33(3H, s, OCH₃).

RMN-¹³C (ppm): 11,6(C-19), 11,9(C-18), 18,6(C-21), 21,7(C-11), 22,4(C-26), 22,6(C-27), 23,6(C-23), 24,8(C-15), 27,4(C-2), 27,8(C-25), 28,2(C-16), 34,1(C-10), 35,4(C-4), 35,9(C-20), 36,0(C-1 y C-22), 38,6(C-12), 39,3(C-24), 42,3(C-13), 46,0(C-6), 46,6(C-5), 48,8(C-14), 49,8(C-8), 54,9(OCH₃), 55,1(C-9), 55,5(C-17), 79,0(C-3), 211,2(C-7).

EM (m/e, %): 416(M, PB), 401(M-Me, 11), 398(M-H₂O, 21).

3β-metoxi-5α-colestan-7-ona (132) (600 mg) se hizo reaccionar con acetiluro de litio-etilendiamina (1,39 g) en las condiciones ya mencionadas para el cetosteroides 117. Luego de aislar el producto de reacción se purificó por cromatografía en columna flash (sílica, éter de petróleo:diclorometano 1:1 y 2,5:7,5).

La fracción eluida en primer término resultó ser

7β-etinil-*3β*-metoxi-5α-colestan-7α-ol (133) (150 mg).

p.f.: 128-129°C (MeOH).

RMN-¹H (ppm): 0,71(3H, s, H-18), 0,81(3H, s, H-19), 0,86(6H, d, J=6, H-26; H-27), 0,90(3H, d, J=5, H-21), 2,42(1H, s, C=CH), 3,33(3H, s, OCH₃).

RMN-¹³C: tabla 20, pag. 149

EM (m/e,%): 442(M,56), 424(M-H₂O,44), 427(M-Me,2),
410(M-MeOH,14), 409(M-Me-H₂O,14), 395(M-MeOH-Me,3),
392(M-MeOH-H₂O,6).

La fracción más polar consistió en

7α-etinil-3β-metoxi-5α-colestan-7β-ol (134) (400 mg).

p.f.: 185-186°C (MeOH)

RMN-¹H (ppm): 0,68(3H,s,H-18), 0,83(3H,ε,H-19), 0,86(6H,d,J=6,
H-26;H-27), 0,91(3H,d,J=5,H-21), 2,47(1H,ε,C=CH),
3,34(3H,ε,OCH₃).

RMN-¹³C: tabla 20, pag. 149

EM (m/e,%): 442(M,PB), 424(M-H₂O,89), 427(M-Me,7),410(M-MeOH,38),
409(M-Me-H₂O,27), 395(M-MeOH-Me,5), 392(M-MeOH-H₂O,17).

El etinilalcohol 134 (200 mg) en metanol (40 ml) se trató con una solución de óxido mercuríco (40 mg) en ácido sulfúrico (0,4 ml) y agua (4 ml). La mezcla se dejó reaccionar a t.a. 48 h; se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego de evaporar el solvente se purificó el producto por cromatografía en columna (sílica, éter de petróleo:acetato de etilo 9:1) obteniendo *7α-acetil-3β-metoxi-5α-colestan-7β-ol* (136) (196 mg).

p.f.: 201-203°C (MeOH)

RMN-¹H (ppm): 0,66(3H,s,H-18), 0,83(3H,ε,H-19), 0,86(6H,d,J=6,
H-26;H-27), 0,90(3H,d,J=5,H-21), 2,27(3H,s,CH₃COR),
3,32(3H,ε,OCH₃).

RMN-¹³C (ppm): 11,8(C-19), 12,4(C-18), 18,8(C-21), 21,9(C-11), 22,7(C-26), 22,9(C-27), 23,8(C-23), 26,3(C-15), 26,9(CH₃COR), 27,9(C-2), 28,1(C-25), 28,6(C-16), 33,8(C-4), 35,4(C-10), 35,7(C-20), 36,2(C-22), 36,8(C-1), 38,7(C-5), 39,6(C-24), 39,7(C-6), 40,2(C-12), 43,8(C-13), 45,6(C-8), 50,2(C-14*), 50,6(C-9*), 55,1(OCH₃), 55,7(C-17), 79,4(C-3), 81,0(C-7), 212,8(CH₃COR).

EM (m/e,%): 427(M-Me-H₂O,1), 418(M-CH₂CO,36), 417(M-MeCO,PB), 400(M-CH₂CO-H₂O,5), 399(M-MeCO-H₂O,15), 368(M-CH₂O-H₂O-MeOH,8), 367(M-MeCO-H₂O-MeOH,27).

7β-acetil-3β-metoxi-5α-colestan-7α-ol (135)

El etinilalcohol 133 se trató en las mismas condiciones que el esteroide 134, para dar la hidroxicetona 135 (95%).

p.f.: 111-112°C (MeOH)

RMN-¹H (ppm): 0,69(3H,s,H-18), 0,82(3H,s,H-19), 0,86(6H,d,J=6, H-26;H-27), 0,90(3H,d,J=5,H-21), 2,26(3H,s,CH₃COR), 3,33(3H,s,OCH₃).

RMN-¹³C (ppm): 11,6(C-19), 12,2(C-18), 18,8(C-18), 21,4(C-11), 22,6(C-26), 22,8(C-27), 23,8(C-23), 24,0(CH₃COR), 24,3(C-15), 27,9(C-2), 28,0(C-25), 28,2(C-16), 33,8(C-4), 35,4(C-6), 35,8(C-20), 36,1(C-22), 36,7(C-1), 38,0(C-5), 39,5(C-10 y C-24), 39,7(C-12), 40,0(C-8), 43,2(C-13), 48,9(C-9), 50,6(C-14), 55,3(OCH₃), 55,6(C-17), 79,4(C-3), 81,3(C-7), 213,3(CH₃COR).

EM (m/e,%): 442(M-H₂O, 3), 427(M-Me-H₂O,3), 418(M-CH₂CO,64), 417(M-MeCO,PB), 400(M-CH₂CO-H₂O,8), 399(M-MeCO-H₂O,24), 368(M-CH₂CO-H₂O-MeOH,10), 367(M-MeCO-H₂O-MeOH,34).

7 β -acetil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oato de metilo (145)

A una solución de ácido quenodesoxicólico (139) (2,3 g) en éter etílico:metanol (95:5, 40 ml) se agregó diazometano en éter gota a gota hasta persistencia de color amarillo del reactivo. Al cabo de 20 min. se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se disolvió en piridina anhidra (25 ml) y se agregó anhídrido succínico (3 g). La mezcla se dejó reaccionar a t.a. 24h y luego se calentó a reflujo 2h. Una vez fría la solución se volcó sobre hielo:HCl(c) (1:1, 25 ml) y se extrajo con acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio sol. sat. y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente. El residuo se trató con diazometano en éter en las condiciones antes mencionadas para el compuesto 139, luego de lo cual se llevó nuevamente a sequedad. El residuo se disolvió en acetona (100 ml) y se trató con el reactivo de Jones hasta persistencia de color naranja. Luego de mantener la mezcla con agitación a t.a. durante 15 min. se agregó agua (60 ml); el precipitado formado se colectó por filtración y se lavó con agua hasta neutralidad del filtrado. El precipitado se recristalizó de metanol, para dar *7-ceto-3 α -succinofil-5 β -colan-24-oato de metilo (143)* (92% a partir de ácido quenodesoxicólico).

p.f.: 152-153°C

RMN-¹H (ppm): 0,66(3H,s,H-18), 0,93(3H,d,J=6,H-21),
1,21(3H,s,H-19), 2,68(4H,s,RCH₂CH₂R'), 3,66(3H,s,RCOOCH₃),
3,70(3H,s,R'COOCH₃), 4,68(1H,m,H-3).

RMN-¹³C (ppm): 12,1(C-18), 18,5(C-21), 21,8(C-11), 23,1(C-19), 24,8(C-15), 26,1(C-2), 28,3(C-16), 29,0(C-2'), 29,5(C-3'), 31,1(C-22 y C-23), 33,1(C-1), 33,9(C-4), 35,2(C-10 y C-20), 39,0(C-12), 42,7(C-13), 42,8(C-9), 45,2(C-6), 45,9(C-5), 48,9(C-8), 49,5(C-14), 51,4(RCOOCH₃), 51,7(RCOOCH₃), 54,8(C-17), 73,3(C-3), 171,5(C-1'), 172,5(C-4'), 174,3(C-24), 211,3(C-7).

EM (m/e, %): 518(M, 16), 486(M-MeOH, 2), 445(M-CH₂COOMe, 19), 403(M-cl, 5), 386(M-MeOOCCH₂CH₂COOH, PB), 368(386-H₂O, 19), 354(386-MeOH, 10), 271(386-cl, 77).

La cetona 143 se trató con acetiluro de litio-etilendiamina en las condiciones ya descritas. El producto se purificó por cromatografía en columna flash (sílica, diclorometano:metanol 99:1) para dar *7β-etinil-3α,7α-dihidroxi-5β-colan-24-oato de metilo* (144) (30 %).

p.f.: 67-68°C

RMN-¹H (ppm): 0,71(3H, s, H-18), 0,93(3H, s, H-19), 2,42(1H, s, C=CH), 3,66(3H, s, RCOOCH₃).

RMN-¹³C: tabla 21, pag. 154

EM (m/e, %): 412(M-H₂O, 3), 397(M-H₂O-Me, 1), 394(M-2H₂O, 6), 379(M-2H₂O-Me, 2), 297(M-cl-H₂O, 32), 279(M-cl-2H₂O, 25).

El etinilalcohol 144 se trató con solución de óxido mercúrico en ácido sulfúrico acuoso tal como se describió para el esteroide 134. El producto se purificó por c.c.d. preparativa empleando diclorometano:metanol 98:2 como solvente de elución.

Se obtuvo *7β-acetil-3α,7α-dihidroxi-5β-colan-24-oato de metilo* (145) con 95% de rendimiento.

p.f.: 56-57°C

RMN-¹H (ppm): 0,69(3H, s, H-18), 0,93(3H, d, J=6, H-21), 1,00(3H, s, H-19), 2,27(3H, s, CH₃COR), 3,65(3H, s, RCOOCH₃).

RMN-¹³C (ppm): 12,2(C-18), 18,4(C-21), 20,9(C-11), 23,0(C-19), 24,0(CH₃COR), 24,3(C-15), 28,0(C-16), 30,3(C-2), 31,0(C-22*), 31,1(C-23*), 34,6(C-1), 35,3(C-8), 35,4(C-20), 35,5(C-10), 37,0(C-6), 38,1(C-12), 39,7(C-4 y C-9), 41,3(C-5), 43,2(C-13), 50,7(C-14), 51,6(RCOOCH₃), 55,1(C-17), 72,1(C-3), 81,7(C-7), 174,6(C-24), 213,8(RCOCH₃)

EM (m/e, %): 405(M-MeCO, PB), 387(M-MeCO-H₂O, 68), 369(M-MeCO-2H₂O, 35), 355(M-MeCO-H₂O-MeOH, 61), 337(M-MeCO-2H₂O-MeOH, 30).

***3β,17β-dihidroxi pregn-5-en-20-ona* (69)**

Una solución de *3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona* (146) (1,09 g) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se hizo reaccionar con acetiluro de litio-etilendiamina (3,4 g) en las condiciones ya descritas para el esteroide 116. Una vez aislado el producto del medio de reacción éste se purificó por cromatografía en columna flash (sílica, diclorometano y diclorometano:metanol 99,5:0,5), obteniéndose *17α-etinil-3β-hidroxiandrost-5-en-17β-ol* (68) contaminado con material de partida. Por recristalización de metanol acuoso se logró obtener el etinilalcohol puro (730 mg).

p.f.: 239-240°C (lit. [128]: 240-242°C)

RMN-1H (ppm): 0,87(3H,ε,H-18), 1,04(3H,ε,H-19), 2,58(1H,ε,H-21),
3,48(1H,m,H-3), 5,35(1H,m,H-6).

RMN-13C: tabla 22, pag. 164

EM (m/e,%): 296(M-H₂O,6), 278(M-2H₂O,11), 263(M-2H₂O-Me,10).

Una solución del esteroide (68) (370 mg) y ácido p-toluensulfónico (20 mg) en ácido fórmico (50 ml) se agitó a t.a. durante 18h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio sol. sat. y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se llevó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (sílica, éter de petróleo:diclorometano 1:1), colectándose dos fracciones principales. La primera consistió en

3β,17β-diformiloxipregn-5-en-20-ino (150) (230 mg).

p.f.: 160-161°C (MeOH)

RMN-1H (ppm): 0,91(3H,ε,H-18), 1,05(3H,ε,H-19), 2,71(1H,ε,H-21),
4,72(1H,m,H-3), 5,42(1H,m,H-6), 8,03(1H,d,J=1,3-HCOOR), 8,17(1H,ε,
17-HCOOR).

RMN-13C: tabla 22, pag. 164

EM (m/e,%): 278(M-2HCOOH,72), 263(M-2HCOOH-Me,25).

La segunda fracción eluída dio

17α-etinil-3β-formiloxiandrost-5-en-17β-ol (149).

p.f.: 181-182°C (MeOH)

RMN-¹H (ppm): 0,87(3H, s, H-18), 1,05(3H, s, H-19), 2,57(1H, s, H-21),
4,72(1H, m, H-3), 5,42(1H, m, H-6), 8,03(1H, d, J=1,3-HCOOR).

RMN-¹³C: tabla 22, pag. 164

EM (m/e, %): 342(M, 2), 296(M-HCOOH, PB), 281(M-HCOOH-Me, 12),
278(M-HCOOH-H₂O, 10), 263(M-HCOOH-H₂O-Me, 19).

El tratamiento del etinilalcohol 68 (121 mg) con ácido fórmico (10 ml) y ácido p-toluensulfónico (20 mg) 1h a reflujo produjo una mezcla de productos que fueron separados por cromatografía en columna (sílica). Por elución de la misma con éter de petróleo: diclorometano 9:1 se obtuvo *3β-formiloxi-17a,17-dimetil-18-nor-D-homoandrost-5,13,15,17-tetraeno* (151) (18 mg).

p. f.: 164-165°C (MeOH)(lit. [129]: 166-170°C)

RMN-¹H (ppm): 1,06(3H, s, H-19), 2,15(3H, s, H-17*),
2,26(3H, s, H-17a*), 4,74(1H, m, H-3), 5,56(1H, m, H-6), 7,02(2H, cAB,
J=9, H-15; H-16), 8,04(1H, d, J=1, HCOOR).

RMN-¹³C (ppm): 15,1(17-CH₃), 18,5(C-19), 20,3(17a-CH₃),
22,9(C-11), 27,5(C-2), 28,4(C-12*), 33,8(C-7*), 34,5(C-8),
36,5(C-1), 37,2(C-10*), 37,7(C-4), 47,8(C-9), 73,8(C-3),
123,1(C-6), 124,3(C-15), 127,3(C-16), 133,2(C-17), 134,2(C-17a),
135,0(C-13), 138,0(C-14), 139,3(C-5), 160,4(HCOOR).

EM (m/e, %): 324(M, 12), 309(M-Me, 1), 278(M-HCOOH, 48),
263(M-HCOOH-Me, 22).

Un aumento en la polaridad del solvente de elución (éter de petróleo:diclorometano 8:2) permitió obtener

3β-formiloxi-17β-metil-18-nor-pregn-5,13(14)-dien-20-ino (152)

(44 mg).

RMN-1H (ppm): 1,00(3H, s, H-19), 1,26(3H, s, CH₃-17β),
4,74(1H, m, H-3), 5,47(1H, m, H-6), 8,03(1H, d, J=1, HCOOR).

RMN-13C (ppm): 18,6(C-19), 22,1(C-15), 22,9(C-11),
25,9(CH₃-17), 27,5(C-2), 30,0(C-16), 30,9(C-7), 32,7(C-8),
36,6(C-1), 36,9(C-10), 37,9(C-4), 39,7(C-12), 43,9(C-17),
48,2(C-9), 67,7(C-21), 73,9(C-3), 90,7(C-20), 122,8(C-6),
137,6(C-13*), 138,0(C-14*), 139,6(C-5), 160,4(HCOOR).

EM (m/e, %): 324(M, 5), 309(M-Me, 7), 278(M-HCOOH, PB),
263(M-HCOOH-Me, 55).

Una solución del compuesto 150 (58 mg), acetato de sodio (140 mg), y N-bromoacetamida (160 mg) en ácido acético glacial (12 ml) y agua (1,2 ml), se agitó a t.a. 40 min. Se agregó cinc en polvo (170 mg) y la mezcla se calentó a reflujo 40 min, hasta decoloración de la solución (amarillo-naranja). Luego de diluir con agua (15 ml) se extrajo el producto con diclorometano; se lavó la fase orgánica con agua y se secó sobre sulfato de sodio. La

3β,17β-diformiloxipregn-5-en-20-ona (153) obtenida se recristalizó de metanol.

p.f.: 178-179°C

RMN-1H (ppm): 1,03(6H, s, H-18 e H-19), 2,10(3H, s, H-21),
4,72(1H, m, H-3), 5,42(1H, m, H-6), 8,03(1H, d, J=1, 3-HCOOR),
8,10(1H, s, 17-HCOOR).

RMN-¹³C (ppm): 14,9(C-18), 19,2(C-19), 20,6(C-11), 24,7(C-15),
27,2(C-21), 27,7(C-2), 29,7(C-12), 31,3(C-16), 31,9(C-8),
32,9(C-7), 33,7(C-10), 36,9(C-1), 37,9(C-4), 47,1(C-13),
47,6(C-14*), 49,2(C-9*), 73,7(C-3), 96,7(C-17), 122,5(C-6),
138,9(C-5), 160,3(3-HCOOR), 160,7(17-HCOOR), 207,0(C-20).

EM (m/e, %): 342(M-HCOOH, 71), 300(M-HCOOH-CH₂CO, 2),
299(M-HCOOH-CH₃CO, 9), 296(M-2HCOOH, 10), 254(M-2HCOOH-CH₂CO, 8),
253(M-2HCOOH-CH₃CO, 36).

Una solución de la cetona 153 (50 mg) y bicarbonato de potasio (50 mg) en metanol (10 ml) se agitó a t.a. 30 min. La solución se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente. El residuo se recristalizó de metanol acuoso para dar *3β,17-dihidroxipregn-5-en-20-ona* (69) (42 mg).

p.f.: 270-272°C (lit. [130]: 271-273°C)

RMN-¹H (ppm): 0,94(3H, ε, H-18), 1,01(3H, ε, H-19), 2,26(3H, ε, H-21),
3,48(1H, m, H-3), 5,35(1H, m, H-6).

RMN-¹³C (ppm): 13,9(C-18), 19,1(C-19), 20,5(C-11), 24,1(C-15),
28,0(C-21), 29,4(C-2), 31,3(C-7 y C-8), 32,2(C-12), 32,9(C-16),
34,7(C-10), 37,0(C-1), 41,9(C-4), 47,3(C-13), 49,4(C-9*),
49,8(C-14*), 71,3(C-3), 90,7(C-17), 120,9(C-6), 140,3(C-5),
213,6(C-20).

EM (m/e, %): 332(M, 98), 314(M-H₂O, 8), 299(M-H₂O-Me, 9),
296(M-2H₂O, 4), 290(M-CH₂CO, 13), 289(M-CH₃CO, 60),

281(M-2H₂O-Me,9), 272(M-CH₂CO-H₂O,21),
271(M-CH₃CO-H₂O,PB), 254(M-CH₂CO-2H₂O,20),
253(M-CH₃CO-2H₂O,91).

17 α -hidroxi-3 β -metoxiandroster-5-en-17 β -carboxaldehído (103)

A una solución de 3 β -metoxiandroster-5-en-17-ona (154) (430 mg) y cianuro de potasio (460 mg) en metanol (4 ml) mantenida con agitación a t.a., se adicionó ácido acético (120 μ l) gota a gota durante 30 min. Al cabo de 12h se agregó ácido acético (0,3 ml) y luego de diluir la mezcla con agua (10 ml) se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó, para dar

17 α -hidroxi-3 β -metoxiandroster-5-en-17 β -nitrilo (155) (450 mg).

p.f.: 163-165°C (MeOH)

RMN-1H (ppm): 0,95(3H,s,H-18), 1,02(3H,s,H-19), 3,06(1H,m,H-3),
3,35(3H,s,OCH₃), 5,37(1H,m,H-6).

RMN-13C (ppm): 16,2(C-18), 19,4(C-19), 20,5(C-11), 24,1(C-15),
27,9(C-2), 29,6(C-16), 31,9(C-7), 32,4(C-8), 36,9(C-10), 37,2(C-1),
38,2(C-12), 38,6(C-4), 48,4(C-9), 49,1(C-13), 49,6(C-14),
55,5(OCH₃), 77,9(C-17), 80,3(C-3), 120,8(C-20), 120,9(C-6),
140,7(C-5).

EM (m/e,%): 329(M,10), 314(M-Me,2), 302(M-HCN,PB), 297(M-MeOH,18),
287(M-HCN-Me,7), 282(M-Me-MeOH,12), 270(M-HCN-MeOH,91),
264(M-MeOH-Me-H₂O,5), 258(M-HCN-MeOH-H₂O,12),
255(M-HCN-MeOH-Me,78).

A una solución de cianhidrina 155 (390 mg) y dimetilaminopiridina (20 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó trietilamina (4 ml) y trimetilclorosilano (2 ml). La mezcla se dejó reaccionar a t.a. 12h. Se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con éter de petróleo; la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del solvente se obtuvo

17β-ciano-3β-metoxi-17α-trimetilsililoxiandrosta-5-eno (156)
(450 mg).

p.f.: 137-138°C (MeOH)

RMN-¹H (ppm): 0,23(9H, s, OSiMe₃), 0,92(3H, s, H-18),
1,02(3H, s, H-19), 3,06(1H, m, H-3), 3,36(3H, s, OCH₃), 5,35(1H, m, H-6).

RMN-¹³C (ppm): 1,10(OSiMe₃), 15,9(C-18), 19,4(C-19),
20,5(C-11), 24,1(C-15), 27,9(C-2), 29,8(C-16), 31,9(C-7),
32,4(C-8), 36,8(C-10), 37,1(C-1), 38,7(C-4), 38,9(C-12), 48,4(C-9),
49,5(C-14), 49,9(C-13), 55,4(OCH₃), 78,7(C-17), 80,1(C-3),
120,7(C-20), 120,9(C-6), 140,7(C-5).

EM (m/e, %): 401(M, 98), 386(M-Me, 17), 374(M-HCN, 4), 369(M-MeOH, 74),
354(M-MeOH-Me, 37), 342(M-HCN-MeOH, 10), 329(M-CH₂SiMe₂, 11),
328(M-SiMe₃, 21), 312(M-OSiMe₃, 19).

Hidruro de diisobutilaluminio (1M en hexano, 1 ml) se agregó a una solución del nitrilo 156 (250 mg) en tetrahidrofurano:diclorometano 2:1 (6 ml) mantenida con agitación a -10°C bajo atmósfera de N₂. Luego de 4h la reacción se cortó con ácido acético acuoso (50%, 4 ml) y la mezcla resultante se agitó a t.a. 10 min.

El producto se extrajo con diclorometano, y se purificó por c.c.d. preparativa (sílica, diclorometano:metanol 99:1), para dar *3β-metoxi-17α-trimetilsililandrosta-5-en-17β-carboxaldehído* (158) (214 mg).

p.f.: 88-89°C (MeOH)

RMN-1H (ppm): 0,12(9H, s, OSiMe₃), 0,70(3H, s, 19-H), 1,00(3H, s, H-19), 3,06(1H, m, H-3), 3,36(3H, s, OCH₃), 5,35(1H, m, H-6), 9,61(1H, s, H-20).

RMN-13C (ppm): 1,85(OSiMe₃), 14,6(C-18), 19,4(C-19), 20,5(C-11), 24,2(C-15), 28,0(C-2), 31,1(C-16), 31,8(C-8), 32,1(C-7), 36,9(C-10), 37,2(C-1), 38,7(C-4 y C-12), 49,3(C-9*), 51,0(C-14* y C-13), 55,5(OCH₃), 80,3(C-3), 91,3(C-17), 121,2(C-6), 140,8(C-5), 203,3(C-20).

EM (m/e, %): 404(M, 29), 389(M-Me, 2), 376(M-CO, 11), 375(M-HCO, 37), 360(M-HCO-Me, 20), 357(M-Me-MeOH, 2), 343(M-HCO-MeOH, 3), 285(M-HCO-Me₃SiOH, 19), 253(M-HCO-Me₃SiOH-MeOH, 34).

El aldehído 158 (170 mg) se trató con una solución de ácido acético, agua y tetrahidrofurano (3:1:1,5, 5,5 ml) a 50°C durante 4h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. El producto se purificó por c.c.d. preparativa (sílica, tolueno:acetato de etilo 73:27) aislándose dos fracciones: material de partida (33 mg) y

17α-hidroxi-3β-metoxiandrosta-5-en-17β-carboxaldehído (103) (112 mg).

p.f.: 134-135°C (MeOH-H₂O)

RMN-¹H (ppm): 0,98(3H, s, H-18), 1,01(3H, s, H-19), 3,06(1H, m, H-3), 3,35(3H, s, OCH₃), 5,37(1H, m, H-6), 9,79(1H, s, H-20).

RMN-¹³C (ppm): 15,3(C-18), 19,5(C-19), 20,3(C-11), 25,3(C-15), 28,1(C-2), 30,3(C-16), 31,4(C-8), 32,1(C-7), 32,8(C-12), 36,9(C-10), 37,3(C-1), 38,7(C-4), 49,7(C-9*), 51,0(C-13), 51,3(C-14*), 55,6(OCH₃), 80,2(C-3), 87,9(C-17), 12,2(C-6), 140,8(C-5), 205,6(C-20).

EM (m/e, %): 332(M, PB), 317(M-Me, 4), 314(M-H₂O, 10), 303(M-CHO, 6), 300(M-MeOH, 34), 285(M-MeOH-Me, 30), 282(M-MeOH-H₂O, 7), 271(M-MeOH-CHO, 18), 256(M-MeOH-CHO-Me, 3), 253(M-MeOH-CHO-H₂O, 14).

Reordenamientos de 3 β -acetoxi-17 α -hidroxipregn-5-en-20-ona (19)

Con cinc/iodo. A una solución del esteroide 19 (100 mg) en diclorometano (5 ml) se agregó cinc en polvo (80 mg) y unos cristallitos de iodo. La mezcla se calentó a reflujo 4h. Se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar 3 β -acetoxi-17 α -hidroxi-17 α β -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (83) (100 mg).

p.f.: 273-274°C (MeOH)(lit. [80]: 277-279°C)

RMN-¹H: figura 14, pag. 87

RMN¹³C: tabla 16, pag. 125

EM (m/e, %): 374(M, 2), 314(M-AcOH, 94), 299(M-AcOH-Me, 51), 296(M-AcOH-H₂O, 58), 286(M-AcOH-CO, 6), 271(M-AcOH-CO-CH₃, 50), 268(M-AcOH-H₂O-CO, 49), 253(M-AcOH-H₂O-Me-CO, 77).

Con bromuro de cinc. A una solución del compuesto 19 (30 mg) en benceno (2,5 ml) se adicionó bromuro de cinc (15 mg). Luego de calentar la mezcla a reflujo 2,5h se enfrió y se llevó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash (sílica, diclorometano) para dar el D-homoesteroide 83 (28 mg).

Con cloruro de cinc. Se aplicó la misma técnica que en el caso anterior. El D-homoesteroide 83 se obtuvo con 87% de rendimiento.

Con cloruro estanoso. El esteroide 19 (47 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se trató con el catalizador (21 mg) 4h a reflujo. La mezcla se enfrió, filtró y se evaporó el solvente. La purificación del residuo (c.c.d. preparativa en sílica, diclorometano:metanol 98:2) permitió obtener *3 β -acetoxi-17 α -hidroxi-17 β -metil-D-homoandrost-5-en-17 α -ona* (84) (42 mg).

p.f.: 145-146°C (MeOH)

RMN-¹H: figura 17, pag. 95

RMN-¹³C: tabla 16, pag. 125

EM (m/e,%): 374(M,1), 356(M-H₂O,3), 314(M-AcOH,PB), 299(M-AcOH-Me,53), 296(M-AcOH-H₂O,64), 286(M-AcOH-CO,10), 281(M-AcOH-H₂O-Me,46), 271(M-AcOH-CO-Me,9), 268(M-AcOH-H₂O-CO,64), 253(M-AcOH-H₂O-Me-CO,52)

Con tetracloruro de estaño. A la hidroxiketona 19 (86 mg) en benceno (4,5 ml) se adicionó el catalizador (30 μ l). La solución se calentó a reflujo 1,5h y una vez fría, se diluyó con agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente. Luego de purificar el producto en las condiciones descriptas para el esteroide (84), se pudo aislar

3 β -acetoxi-17 α β -hidroxi-17 $\alpha\alpha$ -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (82) (23 mg) además del compuesto (84) (30 mg).

p.f.: 172-174°C (MeOH)(lit. [80]: 173-176°C)

RMN-1H: figura 16, pag. 95

RMN-13C: tabla 16, pag. 125

EM (m/e,%): 374(M,17), 356(M-H₂O,1), 314(M-AcOH,PB), 299(M-AcOH-Me,9), 296(M-AcOH-H₂O,26), 281(M-AcOH-Me-H₂O,7), 271(M-AcOH-Me-CO,15), 253(M-AcOH-H₂O-Me-CO,19).

Con tetracloruro de titanio. La reacción se llevó a cabo sobre 18 mg del compuesto 19 en tetrahidrofurano (1,5 ml) a reflujo 5h empleando 50 μ l de catalizador. El producto (aislado y purificado como se describió para la reacción con tetracloruro de estaño) fue el D-homoesteroide 84 (12 mg).

Con estaño/iodo. Las mismas condiciones empleadas en la reacción con cinc/iodo produjeron el D-homoesteroide 83 con 92% de rendimiento.

Reordenamientos de 3 β ,17 β -dihidroxipregn-5-en-20-ona (69)

En las reacciones efectuadas con los catalizadores que se enumeran a continuación se emplearon las condiciones descriptas para el esteroide 19, produciendo en todos los casos

3 β ,17 α β -dihidroxi-17 α -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (100)

(entre paréntesis se indica el rendimiento y el tiempo de reacción):

cinc/iodo (90%, 2h), *bromuro de cinc* (75%, 3h), *cloruro estanoso* (90%, 2h), *tetracloruro de estaño* (98%, 20min.).

p.f.: 175-176°C (éter de petróleo-acetona)(lit. [131]: 177-178°C)

RMN-¹H (ppm): 0,75(3H,s,H-18), 0,99(3H,s,H-19), 1,35(3H,s, 17 α -CH₃), 3,48(1H,m,H-3), 5,35(1H,m,H-6).

RMN-¹³C: tabla 16, pag. 125

EM (m/e,%): 332(M,PB), 317(M-Me,2), 314(M-H₂O,7), 299(M-Me-H₂O, 11), 296(M-2H₂O,4), 281(M-2H₂O-Me,9).

Reordenamiento de 17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona (101)

El esteroide se trató con cinc/iodo en benceno a reflujo para dar *17 α -hidroxi-17 α β -metil-D-homoandrost-4-en-3,17-diona* (102) con 90% de rendimiento.

p.f.: 282-284°C (MeOH)(lit. [132]: 288-289°C)

RMN-¹H (ppm): 0,75(3H,s,H-18), 1,17(3H,s,H-19), 1,20(3H,s, 17 α β -CH₃), 2,93(1H,m,H-16 α), 5,74(1H,sa,H-4).

RMN-¹³C: tabla 16, pag. 125

EM (m/e,%): 330(M,PB), 315(M-Me,5), 312(M-H₂O,11), 297(M-Me-H₂O,4), 287(M-Me-CO,8), 269(M-Me-CO-H₂O,6).

Reordenamiento de

17 α -hidroxi-3 β -metoxiandroster-5-en-17 β -carboxaldehído (103)

Por tratamiento del hidroxialdehído con cinc/iodo en diclorometano a reflujo 30min. se obtuvo

17 α -hidroxi-3 β -metoxi-D-homoandroster-5-en-17 α -ona (104) con 95% de rendimiento. El producto se purificó por c.c.d. preparativa (sílica, diclorometano).

p.f.: 127-128°C (MeOH-H₂O)

RMN-¹H (ppm): 1,00(3H,s,H-19), 1,18(3H,s,H-18), 3,06(1H,m,H-3), 3,36(3H,s,OCH₃), 4,72(1H,dd,J=7-11,H-17 β), 5,35(1H,m,H-6).

RMN-¹³C: tabla 16, pag. 125

EM (m/e.%): 332(M,PB), 317(M-Me,8), 314(M-H₂O,2), 300(M-MeOH,99), 285(M-MeOH-Me,51), 282(M-MeOH-H₂O,3), 267(M-MeOH-Me-H₂O,6).

3 β ,17 $\alpha\alpha$ -diacetoxi-17 $\alpha\beta$ -metil-D-homoandroster-5-en-17-ona (90)

La hidroxiketona 83 (80 mg) se trató con anhídrido acético (4 ml) en presencia de ácido p-toluensulfónico (10 mg) 1,5h a reflujo. La solución se volcó sobre hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio sol. sat. y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se llevó a sequedad.

p.f.: 173-175°C (MeOH)

RMN-¹H: figura 20, pag. 90

RMN-¹³C: tabla 16, pag. 125

EM (m/e.%): 356(M-AcOH,88), 314(M-AcOH-CH₂CO,50), 296(M-2AcOH,28), 281(M-2AcOH-Me,9), 268(M-2AcOH-CO,6), 253(M-2AcOH-Me-CO,55).

3 β ,17 α -diacetoxi-17 α -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (91)

El D-homoesteroide 82 se acetiló en las condiciones descriptas para el compuesto 83. El producto se purificó por cromatografía en columna flash (sílica, diclorometano). La primera fracción eluida consistió en

3 β ,17 α -diacetoxi-D-homoandrost-5,17,17 α -trieno (93).

p.f.: 172-173°C (MeOH)

RMN-1H: figura 18, pag. 98

RMN-13C: tabla 16, pag.125

EM (m/e,%): 398(M,3), 356(M-CH₂CO,5), 341(M-CH₂CO-Me,3), 338(M-AcOH,66), 323(M-AcOH-Me,2), 296(M-AcOH-CH₂CO,PB), 281(M-AcOH-CH₂CO-Me,10).

Posteriormente se eluyó el compuesto 91.

p.f.: 228-230°C (MeOH)(lit. [133]: 238-240°C)

RMN-1H: figura 20, pag. 99

RMN-13C: tabla 16, pag. 125

EM (m/e,%): 356(M-AcOH,7), 314(M-AcOH-CH₂CO,3), 296(M-2AcOH,7), 281(M-2AcOH-Me,2), 253(M-2AcOH-Me-CO,1).

3 β ,17 α -diacetoxi-17 β -metil-D-homoandrost-5-en-17 α -ona (92)

Dicho esteroide se obtuvo por acetilación del alcohol 84 tal como se describió para el compuesto 83.

p.f.: 247-248°C (MeOH)

RMN-1H: figura 20, pag.100

RMN-13C: tabla 16, pag. 125

EM (m/e,%): 356(M-AcOH,PB), 314(M-AcOH-CH₂CO,3), 296(M-2AcOH,18),
281(M-2AcOH-Me,3), 268(M-2AcOH-CO,21), 253(M-2AcOH-CO-Me,20).

Derivados de

3β-acetoxi-17αα-hidroxi-17αβ-metil-D-homoandrost-5-en-17-ona
(83).

Reacción con cinc/ácido acético. Una mezcla del esteroide 83 (35 mg) y cinc en polvo (350 mg) en ácido acético glacial (20 ml) se mantuvo a reflujo 24h. La solución tibia se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica (neutra y seca) se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía líquida en fase reversa, empleando metanol como solvente de elución con un flujo de 6 ml/min. La fracción eluida en primer término resultó ser

3β,16β-diacetoxi-17αβ-metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (95).

p.f.: 216-218°C (lit. [63]: 218-219°C)

RMN-¹H: figura 22, pag. 104

RMN-¹³C: tabla 16, pag. 125

EM (m/e,%): 356(M-AcOH,23), 314(M-AcOH-CH₂CO,5), 296(M-2AcOH,3),
281(M-2AcOH-Me,1)

A continuación se eluyó

3β-acetoxi-17αβ-metil-D-homoandrost-5-en-17α-ona (94).

p.f.: 177-178°C (MeOH) (lit. [63]: 178-179°C)

RMN-¹H: figura 21, pag. 103

RMN-13C: tabla 16, pag, 125

EM (m/e,%): 298(M-AcOH,PB), 283(M-AcOH-Me,29).

Reacción con sulfato cúprico/sílica. El esteroide 83 (80 mg) en cloroformo (10 ml) se trató con el reactivo indicado (400 mg) a reflujo 20h. El solvente se evaporó a presión reducida y el producto, adsorbido sobre la sílica del reactivo, se purificó por columna (sílica, diclorometano), para dar *3β-acetoxi-17-metilén-D-homoandrost-5-en-17-ona* (96).

p.f.: 230-231°C (MeOH)

RMN-1H: figura 23, pag. 104

RMN-13C: tabla 168, pag. 125

EM (m/e,%): 314(M-CH₂CO,3), 296(M-AcOH,46), 281(M-AcOH-Me,10).

RESUMEN

"Para el científico que siempre se ha regido por su fe en la fuerza de la razón, la historia tiene un final de pesadilla. Después de escalar las montañas de la ignorancia, está llegando a la cumbre más alta. Y, cuando se iza sobre la última peña, es saludado por una legión de teólogos que llevan varios siglos allí sentados".

Robert Jastrow (Director del Instituto Goddard de Estudios Espaciales de la NASA)

Los objetivos iniciales de esta tesis fueron investigar la utilización de la reacción de Reformatsky como método de síntesis de espirolactonas esteroidales y comprobar si dicha reacción procedía con migración de acilo 1,2-intramolecular al emplear como sustratos α -aciloxicetonas, independientemente de la ubicación de los grupos involucrados.

En el capítulo I se presentaron los resultados de la reacción entre bromoacetato de etilo/cinc y las siguientes α -hidroxi y α -aciloxicetonas: 21-hidroxi-3 β -metoxipregn-5-en-20-ona (14), 17 α -hidroxi-3 β -metoxipregn-5-en-20-ona (17), 3 β -acetoxi-17 α -hidroxipregn-5-en-20-ona (19), 3 α -acetil-5 α -colestán-3 β -ol (25), 3 β -acetil-5 α -colestán-3 α -ol (27), 7 α -acetil-3 β -metoxi-5 α -colestán-7 β -ol (136), 3 β ,17 α -diacetoxipregn-5-en-20-ona (22) y 3 β -acetoxi-17 α -formiloxipregn-5-en-20-ona (24).

La presencia de un grupo hidroxilo en posición α al carbono carbonílico aumenta la estereoselectividad de la reacción; la estereoselección lograda con el 21-hidroxi-20-cetopregnano 14 (20R:20S, 4:1) es superior a la informada con 20-cetopregnanos (20R:20S, 1:1).

El rendimiento y la estereoselectividad de la reacción dependen de la ubicación de los grupos hidroxilo (o acilo) y carbonilo del esteroide. La reacción con 17 α -hidroxi-20-cetopregnanos resultó estereoespecífica, pero el rendimiento disminuye debido a la formación de un producto de reordenamiento X.

En estos casos, la reacción está regulada por dos factores: formación del quelato interno (hidroxilo-carbonilo) y accesibilidad restringida del reactivo por una de las caras del carbonilo debida a la presencia del carbono-13 cuaternario.

El mismo sistema en la posición-3 del esteroide (compuestos 25 y 27), no presentó estereoselección, debido al entorno similar por ambas caras del carbonilo. El rendimiento fue además mayor, ya que no se observaron productos de reordenamiento.

En contraposición, el 7 α -acetilcolestan-7 β -ol 136 no reaccionó con el reactivo de Reformatsky. Teniendo en cuenta estudios mecanísticos previos y el entorno estructural de los grupos involucrados en el sustrato, el resultado observado podría deberse a severas restricciones estéricas impuestas en el estado de transición que llevaría al producto (espirolactónico o de cadena abierta).

La migración de acilo 1,2-intramolecular observada en el transcurso de la reacción de Reformatsky sobre 21-aciloxi-20-cetopregnanos no es un proceso favorable en el caso de 17 α -aciloxi-20-cetopregnanos (esteroides 22 y 24). Probablemente ello se deba a la rigidez del sistema en comparación con los análogos sustituidos en la cadena lateral, con rotación más libre.

En el capítulo II se detallaron minuciosamente los fundamentos teóricos y prácticos que permitieron identificar al producto de reordenamiento X antes mencionado como 3 β -acetoxi-17 α -hidroxi-17 α β -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona

(83). Dicho compuesto se obtuvo cuantitativamente por tratamiento de 3β -acetoxi- 17α -hidroxipregn-5-en-20-ona (19) con cinc y iodo en solventes como benceno, éter etílico, diclorometano o cloroformo a reflujo 4h. De la misma manera, se preparó $17\alpha\alpha$ -hidroxi- $17\alpha\beta$ -metil-D-homoandrost-4-en-3,17-diona (102) a partir de 17α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona (101).

Por otra parte, $3\beta,17\beta$ -dihidroxipregn-5-en-20-ona (69) produjo en las condiciones antes descriptas, $3\beta,17\alpha\beta$ -dihidroxi- $17\alpha\alpha$ -metil-D-homoandrost-5-en-17-ona (100), epímero en carbono-17a del esteroide 83. Este resultado permitió confirmar la estereoespecificidad del nuevo método de D-homoanelación desarrollado en esta tesis, que presenta además importantes características como alto rendimiento y sencillez.

El acceso al D-homoisómero 83 que es obtenido como producto minoritario del reordenamiento de 17α -hidroxi-20-cetopregnanos por todos los métodos descriptos en literatura es destacable. En la introducción del capítulo II (pag. 68-84) se discutieron los aspectos mecanísticos del reordenamiento aciloinico de 17 -hidroxi-20-cetopregnanos que conduce a D-homoesteroides. La estructura del producto depende de la naturaleza del catalizador y de las condiciones de reacción empleadas y está determinada por factores electrónicos, estéricos y conformacionales.

La reacción con ioduro de cinc (generado *in situ* con cinc-iodo) podría transcurrir a través de un estado de transición F (pag. 76), en el cual el catión metálico se coordina simultáneamente con los átomos de oxígeno de los grupos hidroxilo y carbonilo.

Se estudió el efecto de la naturaleza del ácido de Lewis en el reordenamiento aciloínico de 3β -acetoxi- 17α -hidroxipregn-5-en-20-ona (19). Si bien cabía esperar un aumento en la proporción de producto resultante de la migración de la unión C-13/C-17 a medida que aumenta el radio iónico del metal, no se observó tal relación. El contraíón del catión metálico podría contribuir a la geometría del estado de transición a través de interacciones no enlazantes de origen estérico y/o electrónico con átomos de hidrógeno de los anillos C y D del núcleo esteroidal. La suma de factores electrónicos, estéricos y conformacionales determinan la geometría del estado de transición, favoreciendo la migración de una u otra unión (C-13/C-17 *vs.* C-16/C-17).

17α -Hidroxi- 3β -metoxiandroster-5-en- 17β -carboxaldehído (103) se reordenó rápidamente (30 min.) en presencia de cinc-iodo para dar 17α -hidroxi- 3β -metoxi-D-homoandroster-5-en- 17α -ona (104) con alto rendimiento (95%). La posibilidad de acceder a D-homoesteroides sin grupos alquílicos en el anillo D ofrece diferentes ventajas sintéticas. En este caso, la reacción pudo transcurrir por dos posibles mecanismos: migración de la unión C-13/C-17 para dar el D-homoesteroide 107 el cual es transformado en el producto final a través del enolato de cinc o bien por migración directa de la unión C-16/C-17.

Finalmente, se intentó aplicar el método a la expansión de ciclohexanos. Para ello, se prepararon algunos acetilalcoholes esteroidales que fueron sometidos a la acción de diversos ácidos

de Lewis (cinc-iodo, bromuro de cinc, tetracloruro de estaño y trifluoruro de boro) a la temperatura de ebullición del solvente (diclorometano, benceno o tolueno). Los sustratos empleados fueron los esteroides 25, 27, 135, 136 ya mencionados y 7 β -acetil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oato de metilo (145).

El reordenamiento aciloínico, que en 17-hidroxi-20-cetopregnanos produce la expansión del anillo D, no procedió en los anillos A y B. La expansión de ciclohexanos a cicloheptanos es un proceso menos favorable que la expansión de ciclopentanos a ciclohexanos y por lo tanto, tiene mayores requerimientos electrónicos. En los casos estudiados, dichos requerimientos no se alcanzaron en las condiciones de reacción empleadas.

En el capítulo III se describió la síntesis de los acilalcoholes 25, 27, 135, 136, 145, 69 y 103 ya mencionados. Se discutieron antecedentes y ventajas de la metodología adoptada en cada caso, indicando aspectos mecanísticos importantes de algunas de las reacciones utilizadas.

Dado que muchos de los compuestos sintetizados en el presente trabajo son nuevos o no se encontraban completamente caracterizados, la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C) resultó una herramienta fundamental en las asignaciones estereoquímicas de los productos sintetizados además de posibilitar la elucidación estructural de aquellos productos obtenidos por reordenamientos. En el capítulo II (pag. 125-129) se presentaron los valores de desplazamiento químico de ^{13}C de los D-homoesteroides sintetizados.

BIBLIOGRAFIA

- [1] L. Ruzicka, T. Reichstein y A. Furst
Helv. Chim. Acta, **24**, 76 (1941)
- [2] M. Baron, P. Cointet, G. Bauduin, Y. Pietrasanta y B. Pucci
Bull. Soc. Chim. Fr. II, 369 (1979)
- [3] T.W. Güntert, H.H.A. Linde, M.S. Ragab y S. Spengel
Helv. Chim. Acta, **60**, 334 (1977)
- [4] A.M. Seldes, C.R. Anding y E.G. Gros
Steroids, **36**, 575 (1980)
- [5] S.F. Krauser y A.C. Watterson
J. Org. Chem., **43**, 2026 (1978)
- [6] A.M. Seldes y E.G. Gros
Steroids, **39**, 181 (1982)
- [7] E. Rodriguez, G.H.N. Towers y J.C. Mitchell
Phytochemistry, **15**, 1573 (1976)
- [8] C.H. Robinson
Tetrahedron, **38**, 871 (1982)
- [9] P.L. Creger
J. Org. Chem., **37**, 1907 (1972)
- [10] R.M. Jacobson, G.P. Lahm y J.W. Clader
J. Org. Chem., **45**, 395 (1980)
- [11] B.M. Trost y B.P. Coppola
J. Amer. Chem. Soc., **104**, 6879 (1982)
- [12] R.M. Jacobson y J.W. Clader
Tetrahedron Lett, **21**, 1205 (1980)
- [13] P. Canonne, D. Bélanger, G. Lemay y G.B. Foscolos
J. Org. Chem., **46**, 3091 (1981)

- [14] C. Giordano, A. Belli, F. Casagrande y G. Guglielmetti
J. Org. Chem., **46**, 3149 (1981)
- [15] T.H. Black y W.J. Dubay III
Tetrahedron Lett., **28**, 4787 (1987)
- [16] J.R. Bull y A. Tuinman
J. Chem. Soc. Perkin I, 212 (1976)
- [17] H.A.C.M. Kreuss y J. Lakeman
Tetrahedron Lett., **32**, 1541 (1976)
- [18] C.J. Linding
Prakt. Chem., **325**, 587 (1983)
- [19] K.H. Lee, T. Ibuka, S.H. Kim, B.R. Vestal y I.H. Hall
J. Med. Chem., **18**, 812 (1975)
- [20] J. Rebek, D.F. Tai y Y.K. Shue
J. Amer. Chem. Soc., **106**, 1813 (1984)
- [21] M.S. Maier, A.M. Seldes y E.g. Gros
Magn. Reson. Chem., **29**, 137 (1991)
- [22] D.J. Cram y K.R. Kopecky
J. Amer. Chem. Soc. **81**, 2748 (1959)
- [23] J.K.M. Sanders y B.K. Hunter
"Modern NMR Spectroscopy", cap. 6
Oxford University Press, New York ,1988
- [24] E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal y G.A. Morrison
"Conformational Analysis", pag. 259
Interscience Publishers, New York, 1965
- [25] E. Erdik
Tetrahedron, **43**, 2203 (1987)

- [26] F. Orsini, F. Pelizzoni y G. Ricca
Tetrahedron, **40**, 2781 (1984)
- [27] M.M. Hansen, P.A. Bartlett y C.H. Heathcock
Organometallics, **6**, 2069 (1987)
- [28] J. Dekker, J. Boersma y G.J.M. Van der Kerk
J. Chem. Soc. Chem. Commun., 553 (1983)
- [29] M.J.S. Dewar y K.M.J. Merz
J. Amer. Chem. Soc., **109**, 6553 (1987)
- [30] R.E. Marker, E. Rohrmann y E.L. Wittle
J. Amer. Chem. Soc., **60**, 1561 (1938)
- [31] M.M. Janot, C. Monneret, X. Monseur, Q. Khuong-Huu y R.
Goutarel
C.R. Acad. Sci., **260**, 6118 (1965)
- [32] M.M. Janot, C. Monneret, X. Monseur, Q. Khuong-Huu y R.
Goutarel
Bull. Soc. Chim. Fr., **11**, 3472 (1966)
- [33] Referencia 24
- [34] a) D.N. Kirk, C.M. Peach y M.A. Wilson
J. Chem. Soc. (C), 1454 (1970)
- b) D. Marcano, A. Rojas, B. Méndez y J. Méndez
Org. Magn. Reson., **16**, 205 (1981)
- [35] D.H.R. Barton
J. Chem. Soc., 1027 (1953)
- [36] a) N.A. Nelson y R.W. Schut
J. Amer. Chem. Soc., **81**, 6486 (1959)
- b) M.W. Goldberg y H. Kirchensteiner
Helv. Chim. Acta, **26**, 2881 (1943)

- [37] a) V. Burckhardt y T. Reichstein
Helv. Chim. Acta, **25**, 821 (1942)
- b) S. Hara, N. Matsumoto y M. Takeuchi
Chem. & Ind., 2086 (1962)
- [38] W.S. Johnson, M. Neeman, S.P. Birkeland y M.A. Fedoruk
J. Amer. Chem. Soc., **84**, 989 (1962)
- [39] D.N. Kirk y V. Petrow
J. Chem. Soc., 4657 (1960)
- [40] C. Lehmann, K. Schaffner y O. Jeger
Helv. Chim. Acta, **45**, 1031 (1962)
- [41] Y. Mazur y M. Nussim
J. Amer. Chem. Soc., **83**, 3911 (1961)
- [42] H.J. Ringold
J. Amer. Chem. Soc., **82**, 961 (1960)
- [43] E.S. Rothman, M.E. Wall y C.R. Eddy
J. Amer. Chem. Soc., **76**, 527 (1954)
- [44] R. Mazur
J. Amer. Chem. Soc., **81**, 1454 (1959)
- [45] J.A. Zderic y J. Iriarte
J. Org. Chem., **27**, 1756 (1962)
- [46] N.L. Wendler, D. Taub y H.L. Slates
J. Amer. Chem. Soc., **77**, 3559 (1955)
- [47] J.M. Ferland y Y. Lefebvre
Can. J. Chem., **62**, 309 (1984)
- [48] J.M. Ferland y Y. Lefebvre
Can. J. Chem., **62**, 315 (1984)

- [49] S. Kaufmann
J. Amer. Chem. Soc., **73**, 1779 (1951)
- [50] F.B. Hirschmann y H. Hirschmann
J. Org. Chem., **38**, 1270 (1973)
- [51] R.T. Li y Y. Sato
J. Org. Chem., **33**, 3632 (1968)
- [52] R.T. Li y Y. Sato
J. Org. Chem., **33**, 3635 (1968)
- [53] E. Mincione, G. Ortaggi y A. Sirna
J. Org. Chem., **44**, 2320 (1979)
- [54] a) S.E. Bruce y R.E. Gall
J. Chem. Soc. Perkin I, 2319 (1972)
- b) I.A. Blair, G. Frith, G. Phillipou y C.J. Seaborn
Aust. J. Chem., **31**, 2333 (1978)
- [55] T.C. Miller
J. Org. Chem., **34**, 3829 (1969)
- [56] N.G. Steinberg
J. Org. Chem., **44**, 2294 (1979)
- [57] A. MacKillop, J.D. Hunt, F. Kienzle, E. Bigham y E.C. Taylor
J. Amer. Chem. Soc., **95**, 3635 (1973)
- [58] P. Abley, J.E. Byrd y J. Halpern
J. Amer. Chem. Soc., **95**, 2591 (1973)
- [59] M.L. Forcellese, E. Camerini, B. Ruffini y E. Mincione
J. Org. Chem., **46**, 3326 (1981)
- [60] F. Ramirez y S. Stafiej
J. Amer. Chem. Soc., **77**, 134 (1955)

- [61] F. Ramirez y S. Stafiej
J. Amer. Chem. Soc., **78**, 644 (1956)
- [62] W.R. Bamford y T.S. Stevens
J. Chem. Soc., 4735 (1952)
- [63] M. Fetizon y P. Jaudon
Tetrahedron, **33**, 2079 (1977)
- [64] L. Ruzicka y H.F. Meldahl
Helv. Chim. Acta, **21**, 1760 (1938)
- [65] R.B. Turner
J. Amer. Chem. Soc., **75**, 3484 (1953)
- [66] D.K. Fukushima, S. Dobriner, M.S. Heffler, T.H. Kritchevsky,
F.H. Herling y G. Roberts
J. Amer. Chem. Soc., **77**, 6585 (1955)
- [67] N.L. Wendler y D. Taub
J. Amer. Chem. Soc., **80**, 3402 (1958)
- [68] N.L. Wendler y D. Taub
J. Amer. Chem. Soc., **82**, 2836 (1960)
- [69] D. Taub, R.D. Hoffsommer, H.C. Kuo, H.L. Slates y N.L.
Wendler
J. Amer. Chem. Soc., **82**, 4012 (1960)
- [70] N.L. Wendler, D. Taub y R.P. Graber
Tetrahedron, **7**, 173 (1959)
- [71] N.L. Wendler
"Molecular Rearrangements", vol. 2., pag. 1114-1121
Interscience Publishers, 1964

- [72] D.N. Kirk y M.P. Hartshorn
"Steroid Reaction Mechanisms", pag. 294-301
Elsevier, 1968
- [73] I. Elphimoff-Felfin y A. Skrobek
Bull. Soc. Chim. Fr., 742 (1959)
- [74] R.B. Turner, M. Perelman y K.T. Park
J. Amer. Chem. Soc., 79, 1108 (1957)
- [75] D.N. Kirk y A. Mudd
J. Chem. Soc. (C), 2045 (1970)
- [76] D.N. Kirk y A. Mudd
J. Chem. Soc. Perkin I, 1450 (1975)
- [77] D.N. Kirk y C.R. McHugh
J. Chem. Soc. Perkin I, 893 (1977)
- [78] D.N. Kirk y C.R. McHugh
J. Chem. Soc. Perkin I, 173 (1978)
- [79] P.V. Demarco, E. Farkas, D. Doddrell, B.L. Mylari y E.
Wenkert
J. Amer. Chem. Soc., 90, 5480 (1968)
- [80] G. Defaye y M. Fétizon
Bull. Soc. Chim. Fr., 1632 (1969)
- [81] C.W. Shoppe y D.A. Prins
Helv. Chim. Acta, 26, 201 (1943)
- [82] R.S. Rosenfeld
J. Amer. Chem. Soc., 79, 5540 (1957)
- [83] G.M. Caballero y E.G. Gros
J. Chem. Res. (S), 320 (1989)

- [84] S.A. Campbell, T.A. Crabb y R.O. Williams
Magn. Reson. Chem., **24**, 803 (1986)
- [85] G. Brauer
Química Inorgánica Preparativa, 640 (1958)
- [86] H. Chwastek, R. Epsztein y N. Le Goff
Tetrahedron Lett., 179 (1973)
- [87] J.C. Knight
Steroids, **35**, 511 (1980)
- [88] R.W. Draper y M.S. Puab
Steroids, **54**, 1 (1989)
- [89] A. Bowers, T.G. Halsall, E.R.H. Jones y A.J. Lemin
J. Chem. Soc., 2548 (1953)
- [90] N.A. Milas y C.P. Priesing
J. Amer. Chem. Soc., **80**, 2189 (1958)
- [91] Referencia 24, p.274
- [92] G.F. Hennion y F.X. O'Shea
J. Amer. Chem. Soc., **80**, 614 (1958)
- [93] R.J. Ouellette
J. Amer. Chem. Soc., **86**, 3089 (1964)
- [94] B. Cross y G.H. Whitham
J. Chem. Soc., 3892 (1960)
- [95] Referencia 24, pag. 44
- [96] M.T.W. Hearn
Tetrahedron, **32**, 115 (1976)
- [97] J.W. Blunt y J.B. Stothers
Org. Magn. Reson., **9**, 439 (1977)

- [98] G.N. Stacy y R.A. Mikulec
Org. Synth., IV, 13 (1963)
- [99] F.A. Carey y R.J. Sundberg
"Advanced Organic Chemistry", parte B, pag. 164-166
Plenum Press, New York, 1983
- [100] J.S. Mills, H.J.R. Ringold y C. Djerassi
J. Amer. Chem. Soc., 80, 6118 (1958)
- [101] D. Caine y F.N. Tuller
J. Org. Chem., 38, 3663 (1973)
- [102] J.C. Collins, W.W. Hess y F.J. Frank
Tetrahedron Lett., 30, 3363 (1968)
- [103] J.B. Lambert, R.B. Finzel y C.A. Belec
J. Amer. Chem. Soc., 102, 3281 (1980)
- [104] K. Humski, V. Sendijarevic y V.J. Shiner Jr.
J. Amer. Chem. Soc., 95, 7722 (1973)
- [105] H.C. Brown y H.M. Bell
J. Amer. Chem. Soc., 85, 2324 (1963)
- [106] Referencia 71, pag. 1075-1083
- [107] W.G. Dauben, M. Lorber y D.S. Fullerton
J. Org. Chem., 34, 3587 (1969)
- [108] R.B. Turner y H.J. Ringold
J. Chem. Soc., 1720 (1967)
- [109] P. Müller y J. Rocek
J. Amer. Chem. Soc., 96, 2836 (1974)
- [110] I. Iwai y T. Hiraoka
Chem. Pharm. Bull. (Japan), 7, 394 (1959)

- [111] P.L. Julian, C.C. Cochrane, A. Magnani y W.J. Karpel
J. Amer. Chem. Soc., 78, 3153 (1956)
- [112] P. de Ruggieri y C. Ferrari
J. Amer. Chem. Soc., 81, 5725 (1959)
- [113] D.A. Livingston, J.E. Petre y C.L. Bergh
J. Amer. Chem. Soc., 112, 6449 (1990)
- [114] H.E. Stavely
J. Amer. Chem. Soc., 62, 489 (1940)
- [115] C. Ouannes, M. Dvolaitzky y J. Jacques
Bull. Soc. Chim. Fr., 776 (1964)
- [116] D.A. Prins y T. Reichstein
Helv. Chim. Acta, 24, 945 (1941)
- [117] a) F.L. Weisenborn y D.J. Taub
J. Amer. Chem. Soc., 74, 1329 (1952)
b) D.Y. Curtin y A. Bradley
J. Amer. Chem. Soc., 76, 5777 (1954)
- [118] M. Adamczyk, E.K. Dolence y D.S. Watt
J. Org. Chem., 49, 1378 (1984)
- [119] I. Nitta, S. Fujimori y H. Ueno
Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 978 (1985)
- [120] E. Guibe-Jampel, G. Le Corre y M. Wakselman
Tetrahedron Lett., 1157 (1979)
- [121] J.G. Reid y T. Debiak-Krook
Tetrahedron Lett., 31, 3669 (1990)
- [122] D.A. Evans, G.L. Carroll y L.K. Truesdale
J. Org. Chem., 39, 914 (1974)

- [123] J.W. Zubrick, B.I. Dunbar y H. Dupont Hurst
Tetrahedron Lett., 71 (1975)
- [124] H. Hosoda, D.K. Fukushima y J. Fishman
J. Org. Chem., 38, 4209 (1973)
- [125] P. Bigler
J. Magn. Reson., 55, 468 (1983)
- [126] W.C. Still y A. Mitra
J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)
- [127] H.R. Rosenberg y S.G. Turnbull Jr.
Chem. Abstr., 30: 1974⁶ (1936)
- [128] H.E. Stavely
J. Amer. Chem. Soc., 61, 79 (1939)
- [129] M. Dvolaitzky, A.M. Giroud y J. Jacques
Bull. Soc. Chim. Fr., 62 (1963)
- [130] P. Hegner y T. Reichstein
Helv. Chim. Acta, 24, 828 (1941)
- [131] C.W. Shoppee y D.A. Prins
Helv. Chim. Acta, 26, 201 (1943)
- [132] J. von Euw y T. Reichstein
Helv. Chim. Acta, 24, 879 (1941)
- [133] R.B. Turner, R. Anliker, R. Helbling, J. Meier y H. Heusser
Helv. Chim. Acta, 38, 411 (1955)