

Tesis de Posgrado

Síntesis de azaesteroides con probable actividad biológica

Revelli, Gustavo Ariel

1993

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:

Revelli, Gustavo Ariel. (1993). Síntesis de azaesteroides con probable actividad biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2598_Revelli.pdf

Cita tipo Chicago:

Revelli, Gustavo Ariel. "Síntesis de azaesteroides con probable actividad biológica". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1993.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2598_Revelli.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

**"SINTESIS DE AZAESTEROIDES CON PROBABLE
ACTIVIDAD BIOLÓGICA"**

Director de Tesis

Dr. Eduardo G. Gros

Lugar de trabajo

Departamento de Química Orgánica

Gustavo Ariel Revelli

Tesis presentada para optar al título de

Doctor en Ciencias Químicas

-1993-

Tesis
2598
Lj2

A Claudia, mi esposa.

Agradezco al Dr. Eduardo G. Gros por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo de tesis poniendo a mi alcance todos los medios a su disposición para lograr mi crecimiento en el campo de la investigación científica.

AGRADECIMIENTOS

Al CONICET por las becas de Iniciación y Doctoral concedidas.

Al UMYMFOR (CONICET - FCEyN) por las determinaciones instrumentales realizadas en el transcurso de esta tesis:

Sr. Jorge Aznarez por los espectros de masa y CGL-EM.

Sr. Gustavo Arabehehy, Dres. Darío Doller, Juan Bautista Rodriguez, Gerardo Caballero y Gerardo Burton por los espectros de RMN.

Lic. María M. de Moglia y Lic. María Rivero por la operación del CGL.

Lic. Marta Marcote y Lic. María Rivero por los microanálisis.

Al Dr. Hugo Garraffo por los espectros de masa de alta resolución.

A los Dres. Gerardo Burton y Eduardo Gros y al Lic. Sergio Giacobello por las enseñanzas recibidas para el manejo de distintos programas de computación.

Al señor Gustavo Arabehehy y al Dr. Gerardo Burton por sus enseñanzas en la operación de los espectrómetros de RMN Varian XL-100 y Bruker ACE-200.

A los Dres. Gerardo Burton y Alicia Seldes por permitirme el uso de las computadoras personales de sus laboratorios.

A los Dres. Mónica Deluca, Gerardo Burton, Jorge Palermo, Rosa Erra Balsells y Arturo Vitale, por sus comentarios y sugerencias a lo largo de esta tesis.

A la Dra. Alicia Seldes, por el ácido litocólico conseguido.

Al personal de biblioteca de la Facultad.

A María del Carmen Ares, Rosa Ricarte, Rosa Cintas, Virgilio Pereira y Eduardo López por su diaria y amable colaboración.

MAS AGRADECIMIENTOS

A mis amigos del Departamento de Química Orgánica, Mónica Deluca, Jorge Aznarez, Sergio Giacobello, Alicia Seldes, Gerardo Caballero, Alejandro Nin, Rosa Erra Balsells, Marcelo Cases, Jorge Palermo, Gabriela Cabrera, Elizabeth Lewkowicz, Adriana Casabueno, Cristina Tattamanzi, Giselle Ruty Solá, Guillermo Amorín, Jorge Furlong, Cecilia D'Alessandro, Osvaldo Teme Centurión, Miriana Biondic, Sergio Bonesi, Patricia Zunszain, Walter Samaniego, Javier Monserrat, Javier Covián, Oscar Moradei y Rosalía Agusti.

A mis compañeros y vecinos de laboratorio, Andrea Schvartzapel, Alicia Baldessari, Andrea Bruttomeso, Juan Bautista Rodriguez, Darío Doller, Fanny Console, Lydia Galagovsky, Luis Iglesias, Daniel Murgida, Alejandra Ponce, Henry Hughes, Cristián Di Nardo, Hernán Orgueira, Amelia Salinas, Brenda Feely, Luis D'Anna, Fabiana Makler y Marcelo Otero.

A mis amigos de tantos años, Omar Coso y Martín Parareda.

A María Varela García, Livia, Ofelia y Clara Ling y a Gelimer Macedo.

A mis padres, mis hermanas y mis abuelos, por su afecto.

INDICE

Introducción general	1
Capítulo I. Preparación de 17a-aza-D-homoandrostano	13
Capítulo II. Preparación de 4-azapregnanos	35
Capítulo III. Preparación de un azacardenólido	50
Capítulo IV. Preparación de 3-aza y 4-aza-A-homoesteroides	72
Capítulo V. Propiedades espectroscópicas de RMN ^{13}C de los compuestos sintetizados	85
Capítulo VI. Discusión general	121
Parte experimental	136
Resumen	173
Referencias bibliográficas	177

ABREVIATURAS UTILIZADAS

Å	Angström
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
BSTFA	bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida
ccd	cromatografía en capa delgada
CGL	cromatografía gas líquido
CLAR	cromatografía líquida de alta resolución
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DAIB	diacetato de iodosobenceno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
Et	etilo
EtBr	bromuro de etilo
EtOH	etanol
Et ₂ O	dietiléter
g	gramo
h	hora
Hz	hertz
<i>i</i> -PrNH ₂	isopropilamina
<i>i</i> -PrOH	isopropanol
lit.	literatura

Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeBr	bromuro de metilo
MeI	ioduro de metilo
MeOH	metanol
mg	miligramo
ml	mililitro
Ms	mesilo
MsCl	cloruro de mesilo
m/z	relación masa/carga
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
<i>n</i> -BuNH ₂	<i>n</i> -butilamina
Pf	punto de fusión (°C)
Ph	fenilo
Ph ₃ P	trifenilfosfina
Ph ₃ PCH ₂ Br	bromuro de metiltrifenilfosfonio
ppm	partes por millón
Py	piridina
RMN ¹³ C	resonancia magnética de carbono 13
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
<i>p</i> -TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
ss	solución saturada

THF

tetrahidrofurano

TsOH

ácido *p*-toluensulfónico

INTRODUCCION GENERAL

Los azaesteroides (esteroides que contienen nitrógeno heterocíclico) y los aminoesteroides (esteroides que contienen nitrógeno como sustituyente) han demostrado ser compuestos muy interesantes desde el punto de vista de su actividad biológica.

Ciertos 25-aminoesteroides como el compuesto **1** han resultado efectivos en la inhibición del desarrollo y crecimiento de insectos al actuar como inhibidores de la enzima Δ^{24} -esterol reductasa [Thompson, 1975].

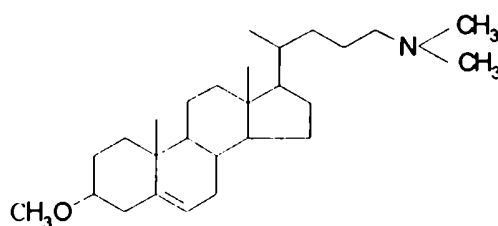


Figura 1. Compuesto **1**.

La administración subcutánea a ratas de 4-azaesteroides con un anillo heterocíclico fusionado en las posiciones 3 y 4 como por ejemplo el compuesto **2**, ha permitido establecer actividad hipocolesterolémica, antiinflamatoria y diurética de estos compuestos [Doorembos y Wu, 1965], [Counsell, 1965].

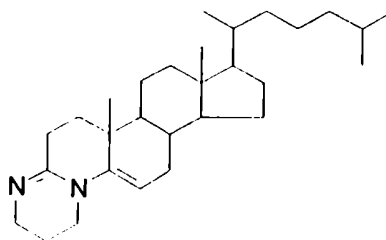


Figura 2. Compuesto **2**.

Los lazaroides (21-aminoesteroides del tipo del compuesto **3**), son una serie nueva de compuestos que se están desarrollando desde 1985 para el tratamiento de casos

agudos de isquemia traumática del sistema nervioso central actuando como inhibidores de reacciones de peroxidación lipídica [Braugher, 1989].

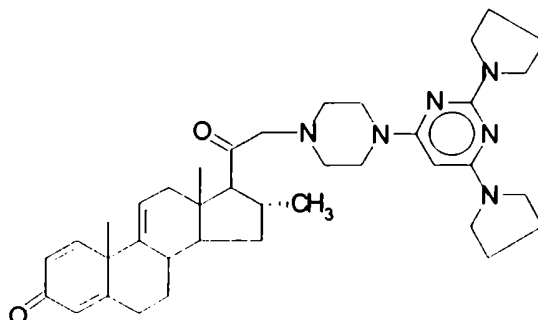


Figura 3. Compuesto 3.

Además, compuestos como 17 β -acetamido-3-aza-A-homo-4a-androsten-4-ona (4) han presentado actividad citostática contra células tumorales [Catsoulacos, 1988], [Catsoulacos, 1990].

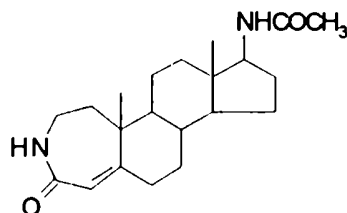


Figura 4. Compuesto 4.

Los ioduros de amonio de 17a-aza-D-homoesteroides como el compuesto 5 han mostrado tener una potente actividad como bloqueantes neuromusculares [Singh, 1988].

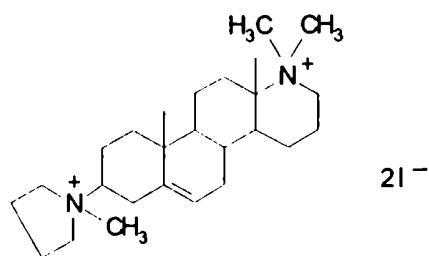


Figura 5. Compuesto 5.

Asimismo, se ha encontrado que ciertos 4-azacolestanos (como el compuesto 6), 4-azaandrostano, 4-azapregnanos y 17a-aza-D-homoandrostano presentan actividad antimicrobiana inhibiendo el crecimiento de bacterias Gram-positivas, mohos y levaduras, [Doorembos, 1971], [Doorembos y Brown, 1971], [Doorembos, 1974].

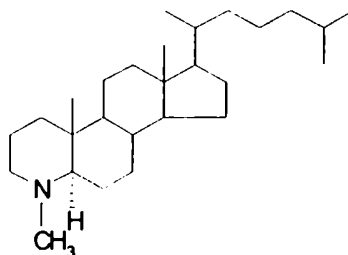


Figura 6. Compuesto 6.

Recientemente se ha encontrado que una nueva serie de 15-aza-D-homoesteroides (como el compuesto 7) ha presentado una significativa actividad antimicótica *in vitro* e *in vivo* al inhibir la enzima 14,15-esterol reductasa, enzima responsable de la biosíntesis de ergosterol en hongos y levaduras [Dolle, 1990].

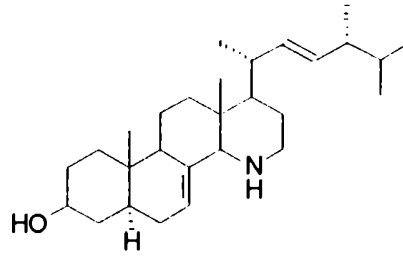


Figura 7. Compuesto 7.

Pero la cualidad más importante de ciertos azaesteroides es su capacidad de inhibir la enzima 5α -reductasa (NADPH: Δ^4 -3-cetoesteroide- 5α -oxidorreductasa) presente en muchos tejidos andrógeno-sensibles como la próstata, la vesícula seminal, el epidídimo y la piel, tanto en humanos como en otros mamíferos [Giorgi, 1971]. La testosterona (T), el principal andrógeno circulante en machos adultos, es convertida en 5α -dihidrotestosterona (DHT) en el compartimiento extranuclear de estas células [Bruchovsky, 1968].



Esquema 1. Conversión de testosterona en dihidrotestosterona.

Luego, la DHT se une a la proteína receptora de andrógenos (AR) en el citoplasma [Anderson, 1968], el complejo AR-DHT entra en el núcleo y se estimula la síntesis de ácido ribonucleico (ARN). En tejidos que carecen de 5α -reductasa, como el músculo esquelético, la T puede unirse al AR y actuar directamente [Liang, 1981].

La DHT parece ser la principal responsable del crecimiento de la próstata de acuerdo a observaciones de niveles altos de DHT en próstatas hiperplásicas de

hombres y perros. Además, una falta hereditaria de 5α -reductasa está asociada con un tamaño muy reducido de la próstata de hombres adultos [Imperato-McGinley, 1974]. Los autores señalan la necesidad de la DHT durante la embriogénesis y delinean las funciones de la T y de la DHT en la diferenciación sexual y el desarrollo.

Concentraciones locales aumentadas de DHT han sido halladas en pacientes con *acné vulgaris*, y, en ensayos *in vitro*, se han encontrado velocidades mayores de conversión de T marcada en metabolitos 5α -reducidos empleando piel de mujeres afectadas de hirsutismo comparadas con las velocidades de conversión usando piel de mujeres normales [Kuttenn, 1977].

Control químico de la actividad de los andrógenos.

Los andrógenos son segregados por tres glándulas: testículo, corteza adrenal y ovario. El principal andrógeno producido por los testículos es la T mientras que la corteza adrenal y los ovarios segregan los andrógenos de 19 carbonos dihidroepiandrosterona (DHEA), su éster sulfato y androstendiona siendo estas tres últimas mucho más débiles que la T en cuanto a su acción androgénica [Rasmusson, 1986a].

Las tres glándulas segregan sus productos de acuerdo a un ritmo circadiano estando la secreción regulada por proteínas estimulantes provenientes de la pituitaria. Estas proteínas son la hormona luteinizante (LH), para testículo y ovario, y la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), para la corteza adrenal.

A su vez, la pituitaria es controlada por factores hipotalámicos: la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y el factor liberador corticotrófico (CRF) respectivamente.

Los niveles sanguíneos de testosterona y sus metabolitos (estradiol y DHT) regulan, por retroalimentación (feed-back) a nivel neural y pituitario, la liberación de LH. La liberación de ACTH está influenciada por los niveles circulantes de cortisol.

El nivel de andrógenos en un individuo se encuentra, de este modo, regulado por el equilibrio de los procesos estimulatorios e inhibitorios.

La respuesta final orgánica a los andrógenos, incluyendo el control de retroalimentación, la realiza el receptor androgénico (AR), que actúa en la célula a nivel nuclear modulando la síntesis de ARN. Se ha encontrado que los AR se encuentran asociados únicamente con dos andrógenos naturales, T y DHT, presentando la DHT mucho mayor afinidad por los AR que la T.

La testosterona deriva de la DHEA y de la androstendiona a través de pasos biosintéticos catalizados por las enzimas 3β -ol-deshidrogenasa, $\Delta^{5,4}$ -isomerasa y 17β -ol-oxidoreductasa. La DHT se forma irreversiblemente a partir de T por la enzima 5α -reductasa unida a membrana.

Deficiencias genéticas en las enzimas productoras de andrógenos o en los AR producen fetos masculinos con características femeninas mientras que la exposición de fetos femeninos a andrógenos produce virilización.

Una actividad androgénica excesiva es responsable de pubertad precoz, hipersexualidad masculina, seborrea, acné, calvicie masculina e hirsutismo.

El tamaño de la próstata es andrógeno-dependiente, resultando la interferencia de los andrógenos un tratamiento viable para la hiperplasia prostática benigna y el carcinoma de próstata.

El control de la fertilidad masculina sería posible si se pudiera bloquear la espermatogénesis que está estimulada por la T.

Los tratamientos que interfieren con la acción androgénica incluyen la administración de agentes bloqueantes de los mecanismos regulatorios, de los AR o de los pasos biosintéticos claves para la formación de T o de DHT [Rasmusson, 1986a].

Interferencia de los mecanismos de control regulatorio.

a. Estrógenos.

Los estrógenos son los antagonistas naturales de los andrógenos. Un aumento del nivel de estrógeno circulante generalmente produce reducción del nivel y disponibilidad de andrógenos. El estradiol interfiere directamente con la producción de T a nivel testicular. A nivel farmacológico, los estrógenos bloquean la secreción de LHRH y LH impidiendo la producción de T en testículos. Este método ha sido usado por años como tratamiento no quirúrgico del carcinoma de próstata. Los efectos laterales, ginecomastia, pérdida de libido, toxicidad hepática y complicaciones cardiovasculares son comunes en los tratamientos con estrógenos.

b. Progestinas.

Los esteroides progestágenos también reducen los efectos de los andrógenos. El mecanismo principal de acción de las progestinas es la inhibición de la secreción de LH. Además, compiten con los andrógenos en su unión al AR disminuyendo la respuesta orgánica. Generalmente no producen ginecomastia ni efectos cardiovasculares laterales aunque se ha observado pérdida de libido y los resultados obtenidos no han sido suficientemente significativos como para reemplazar otros tratamientos.

c. Análogos de LHRH.

El empleo de formas agonistas de estos agentes proporciona un método suave y reversible de castración química resultando útil para el tratamiento del carcinoma de próstata. Poseen similar efectividad que los estrógenos sin los efectos laterales de ginecomastia y efectos cardiovasculares pero producen la esperable pérdida de fertilidad y libido.

Antagonistas de los receptores androgénicos (AR).

a. Flutamida y antagonistas no esteroideos.

De los antiandrógenos no esteroideos, la flutamida ha sido el más ampliamente estudiado.

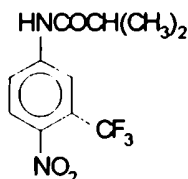


Figura 8. Flutamida.

En general, se han encontrado resultados equivalentes a los vistos en castración o con tratamiento con estrógenos [Sogani, 1979]. El efecto lateral más importante es la ginecomastia. Se encontraron resultados más positivos con el uso combinado de flutamida y agonistas de LHRH.

b. Acetato de ciproterona.

El acetato de ciproterona es el antagonista androgénico más estudiado.

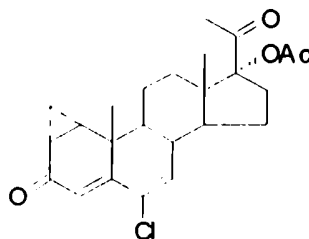


Figura 9. Acetato de ciproterona.

Los estudios sistemáticos de las últimas tres décadas lo hacen recomendable para el tratamiento de los desórdenes androgénicos [Hammerstein, 1983]. Resulta particularmente útil en tratamientos de pacientes con seborrea y acné. Sin embargo se han observado efectos laterales, ginecomastia pérdida de libido y defectos

espermatogénicos.

c. 17 β -Hidroxiesteroides.

Un gran número de esteroides oxigenados en la posición 17 han mostrado actividad como antagonistas androgénicos actuando en forma dual inhibiendo la unión al AR e interfiriendo con la enzima que corta la cadena lateral 17-20.

d. Esteroides oxigenados en la posición 11.

Varios esteroides de este tipo han mostrado capacidad de revertir afecciones androgénicas en la piel al administrarse por topicación, pero han mostrado poca o ninguna actividad antiandrogénica al ser administrados en forma sistémica.

Inhibición de la biosíntesis.

a. 17,20-Desmolasa.

El ketoconazol, una droga antifúngica que previene la biosíntesis de ergosterol en hongos, es un inhibidor potente de la ruptura que transforma 17 α -hidroxiprogesterona en androstendiona, el penúltimo paso en la biosíntesis de T.

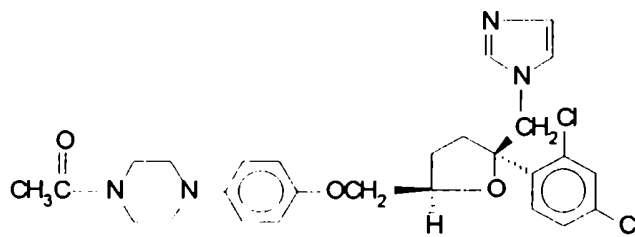


Figura 10. Ketoconazol.

El tratamiento de humanos con esta droga resultó en un inmediato descenso de los niveles de esteroides de 19 carbonos pero los efectos de retroalimentación tendieron a revertir el proceso [Sonino, 1987]. A dosis altas y constantes, se mantuvo un nivel reducido de andrógenos que condujo a efectos beneficiosos en pacientes con carcinoma prostático. La ventaja de este tratamiento es que tanto la síntesis adrenal

como la testicular de andrógenos está bloqueada con efectos sólo moderados en la producción de corticoides.

b. 5α -Reductasa.

En tejidos como piel y próstata, la testosterona es ampliamente convertida en DHT, que es la hormona trófica en estos tejidos. Las sustancias que prevengan la formación de DHT deberán ser antiandrógenos selectivos que no interfieran con otras funciones de la testosterona en músculo o en cerebro. La administración de 4-azaesteroides a ratas tanto oral como subcutánea disminuyó el contenido de DHT en la próstata mientras que aumentaron los niveles de T. También se encontró que la velocidad de crecimiento del tumor de carcinoma prostático en ratas disminuía a valores comparables a la castración al administrar ciertos 4-azaesteroides. Por lo tanto, la inhibición de la 5α -reductasa sería una de las terapias adecuadas para curar o aliviar enfermedades como hipertrófia prostática benigna, acné, ciertas formas de hirsutismo y calvicie masculina [Brooks, 1986].

Recientemente [Stinson, 1992], la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (Food & Drug Administration) ha aprobado la comercialización del finasteride, desarrollado por la empresa Merck & Co. con el nombre comercial Proscar, destinado al tratamiento alternativo de la hiperplasia prostática.

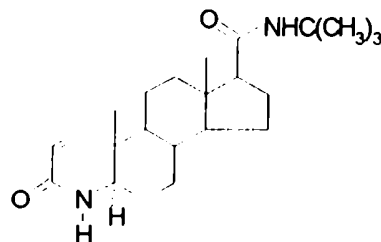


Figura 11. Finasteride (Proscar).

Esta droga es precisamente un 4-azaesteroide inhibidor de la 5α -reductasa. En ensayos clínicos, Proscar redujo los niveles de DHT en sangre en más de un 70%

durante 24 meses.

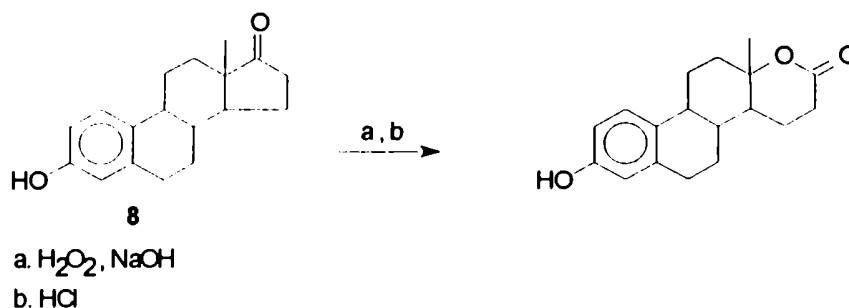
Como dato anecdótico, el precio de cada tableta de 5 mg (dosis diaria recomendada de por vida) asciende a u\$s 1,40. Si la empresa Merck llegara a los 3 millones de pacientes hombres en Estados Unidos que se beneficiarían con esta nueva droga, las ventas alcanzarían los 1500 millones de dólares anuales.

En vista de la variada actividad biológica que presentan los azaesteroides y los aminoesteroides, se propuso como objetivo del presente trabajo de tesis preparar azaesteroides nuevos (no descriptos en literatura) con el átomo de nitrógeno en los anillos A, D y E con la intención de investigar la actividad biológica de los mismos en relación a su estructura.

CAPITULO I

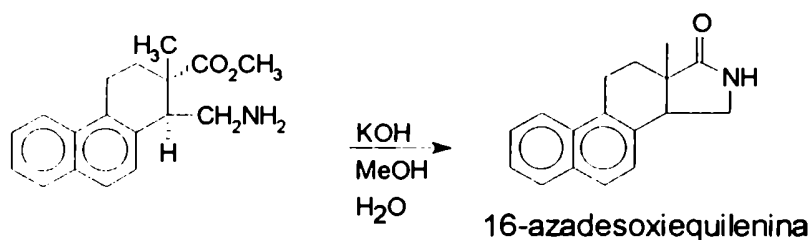
INTRODUCCION.

Desde que se describió por primera vez la obtención de una lactona esteroidal por oxidación de estrona (**8**, esquema 2) con peróxido de hidrógeno alcalino [Westerfeld, 1942], se han preparado numerosas lactonas en el anillo D.



Esquema 2. Síntesis de la primera lactona esteroidal en el anillo D.

Las propiedades fisiológicas interesantes de estos compuestos impulsó a muchos investigadores a la síntesis de las lactamas análogas. Bachmann [Bachmann, 1950] preparó por primera vez una lactama esteroidal en el anillo D: 16-azadesoxiequilenina (esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de 16-azadesoxiequilenina.

Pero la síntesis de las primeras lactamas en el anillo D homologado a seis miembros fue publicada por Kaufmann [Kaufmann, 1951] quien, por medio del reordenamiento de Beckmann de las oximas de 17-cetoesteroides, prepara las lactamas

3 β -hidroxi-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (**9**), 17a-aza-D-homo-4-androsten-3,17-diona (**10**) y 17a-aza-D-homoestrone (**11**) (figura 12).

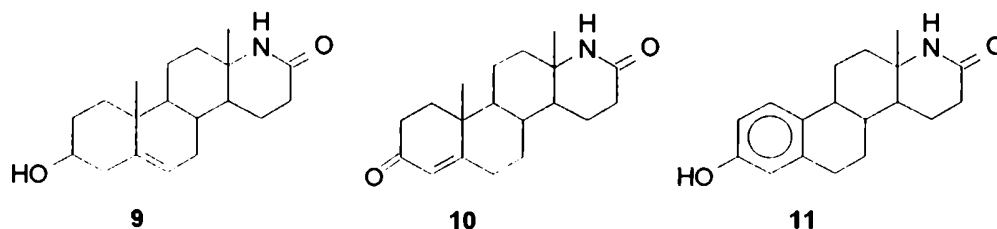
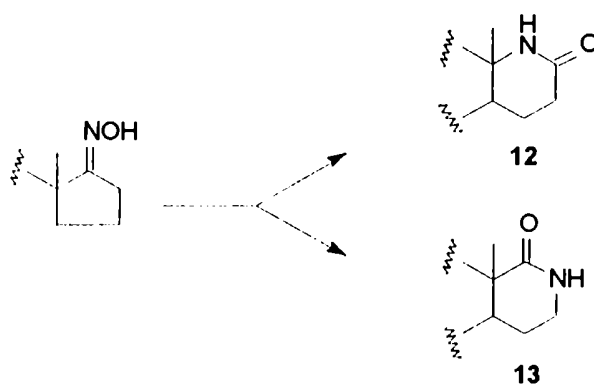


Figura 12. Síntesis de lactamas con el anillo D homologado.

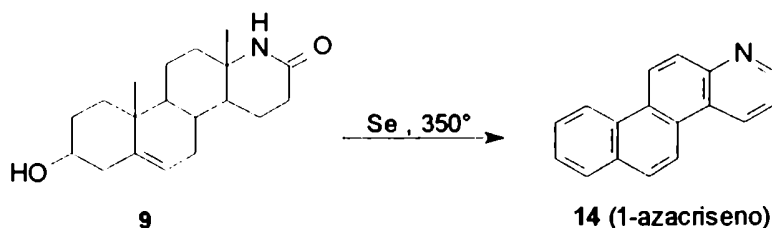
El autor llevó a cabo la reacción usando cloruro de *p*-acetilaminobencenosulfonilo en piridina a temperatura ambiente. Las lactamas obtenidas resultaron ser muy estables, con altos puntos de fusión y resistentes a la apertura del anillo lactámico tanto con ácidos como con bases. Según Kaufmann, el grupo N-H de las lactamas no pudo ser acetilado en las condiciones usuales teniendo que recurrir a anhídrido acético y ácido *p*-toluensulfónico a reflujo para lograrlo.

En teoría, el reordenamiento de Beckmann de las oximas de 17-cetoesteroides podría generar 2 lactamas isómeras **12** y **13** (esquema 4).



Esquema 4. Posibles isómeros de la reacción de Beckmann.

Sin embargo, en todos los casos se aisló una única lactama cuya estructura correspondió al isómero **12** según se estableció por deshidrogenación de la lactama **9** con selenio y comparación con 1-azacriseno (**14**, esquema 5) [Kaufmann, 1951].



Esquema 5. Deshidrogenación de la lactama **9** con selenio.

Otro método empleado para efectuar el reordenamiento de Beckmann con rendimientos apenas superiores [Regan, 1956] es el tratamiento de las oximas de 17-cetoesteroides con cloruro de tionilo en dioxano.

Contrariamente a lo informado por Kaufmann, Regan informa sobre una hidrólisis ácida exitosa de **11**. Sin embargo, sólo logra obtener una mezcla de equilibrio de la lactama y el clorhidrato del aminoácido por tratamiento con ácido clorhídrico en ácido acético a reflujo. El aminoácido podía tener la estructura **15** (ácido carboxílico primario) o la estructura **16** (ácido carboxílico terciario). Por analogía con las reacciones conocidas de esterificación de ácidos dicarboxílicos como **17**, el autor pudo predecir que **15** y no **16** se esterificaría fácilmente con metanol y un catalizador ácido. Este hecho fue confirmado al metilarse el producto de la hidrólisis de **11** por tratamiento con ácido clorhídrico 0,9 M en metanol a 65° durante 3 hs. y permitió asignar al producto de la hidrólisis la estructura **15**. Consecuentemente, la lactama precursora debía tener la estructura **11**.

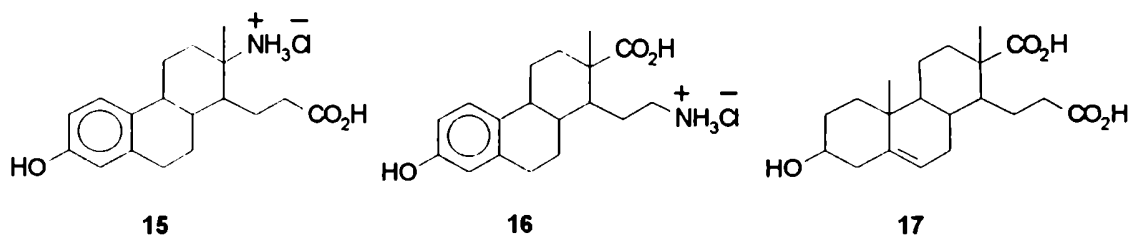
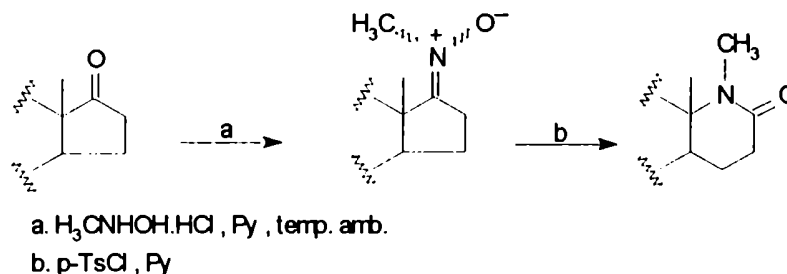


Figura 13. Compuestos **15**, **16** y **17**.

Otra alternativa para la preparación de N-metil-17a-aza-D-homoesteroides a partir de 17-cetoesteroides consiste en el reordenamiento de N-metilnitronas con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina (esquema 6) [Barton, 1971],[Barton, 1975] .

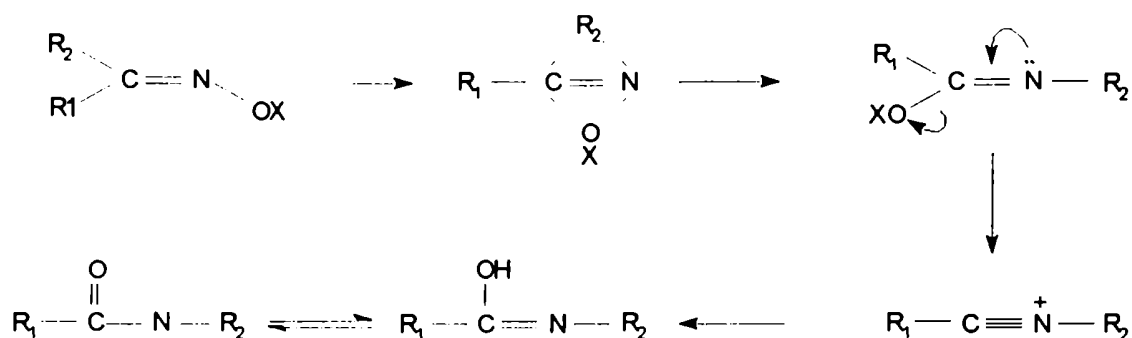


Esquema 6. Reordenamiento de N-metilnitronas.

Mecanismo de la reacción de Beckmann.

El reordenamiento de Beckmann se inicia por conversión del grupo hidroxilo de la oxima en un mejor grupo saliente, por protonación, acilación o coordinación con un ácido de Lewis, seguido de un corrimiento 1,2 de un grupo alquilo o arilo (esquema 7). Entre los reactivos empleados en literatura para efectuar el reordenamiento de Beckmann se encuentran: pentacloruro de fósforo, ácido sulfúrico, ácido fórmico, dióxido de azufre líquido, trifenilfosfina-tetracloruro de carbono, hexametilfosforamida, cloruro de tionilo, sílica gel, pentóxido de fósforo-ácido metansulfónico, ácido clorhídrico-anhídrido acético-ácido acético y ácido polifosfórico [March, 1985]. Es probable que el reordenamiento y la ruptura de enlaces sea concertada en estas

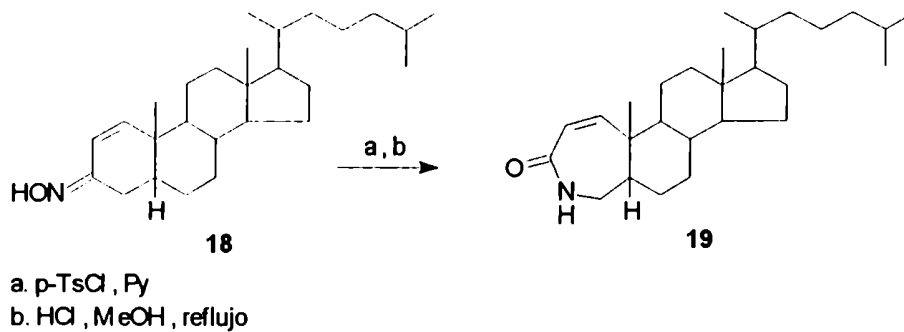
reacciones. Esto explicaría la geometría estrictamente *anti* de los grupos migrante y saliente en los reordenamientos de oximas [Isaacs, 1987].



Esquema 7. Mecanismo de la reacción de Beckmann.

Dado que en el reordenamiento de Beckmann el grupo que migra es siempre aquel en posición *anti* o *trans* respecto al hidroxilo de la oxima, la relación de lactamas isómeras producidas deberá ser la misma que la relación de oximas *syn/anti* usadas como sustrato, siempre y cuando las condiciones de reacción sean lo suficientemente suaves como para impedir la isomerización de las oximas.

Un método que emplea condiciones muy suaves para efectuar la conversión de la oxima del 5 β -1-colesten-3-ona (**18**) en 4-aza-A-homo-5 β -1-colesten-3-ona (**19**) consiste en la obtención del tosilato de la oxima por tratamiento con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina y posterior reordenamiento del mismo por calentamiento a reflujo con ácido clorhídrico en metanol (esquema 8) [Dave, 1980].



Esquema 8. Reordenamiento del tosilato de la oxima **18**.

La solvólisis del éster *p*-toluensulfónico de la oxima y el tratamiento de la oxima con pentacloruro de fósforo a bajas temperaturas son los métodos que tienen menor tendencia a producir isomerizaciones *syn-anti* de las oximas [Carey, 1983], [Donaruma, 1960].

DESCRIPCION DE LA LABOR REALIZADA EN LA PREPARACION DE N-ALQUIL-17A-AZA-D-HOMOANDROSTANOS.

Para obtener la lactama a emplear como sustrato para la síntesis de N-alkil-17a-aza-D-homoandrostano se decidió probar el reordenamiento del éster *p*-toluensulfónico de 17-hidroximinoandrostano.

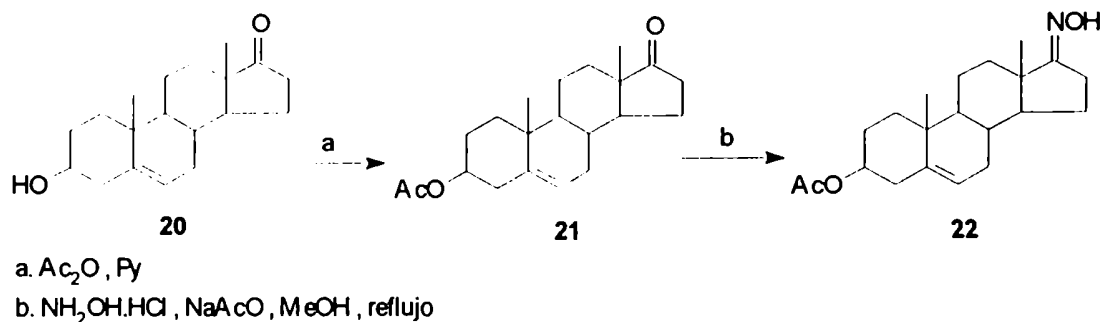
Como compuesto de partida para la síntesis se eligió 3 β -hidroxi-5-androsten-17-ona (**20**), compuesto comercial disponible en nuestro laboratorio que reunía los requerimientos estructurales necesarios. Se establecieron tres etapas claves para la preparación de N-alkil-17a-aza-D-homoandrostano:

1. preparación de las oximas a usar como sustrato en una reacción de Beckmann.
2. reacción de Beckmann sobre las oximas.
3. N-alkilación de las lactamas obtenidas en la etapa 2.

1. Preparación de las oximas a usar como sustrato de una reacción de Beckmann.

1.1 Preparación de 3 β -acetoxi-17-hidroximino-5-androsteno (**22**).

Por tratamiento de 3 β -hidroxi-5-androsten-17-diona (**20**) con anhídrido acético en piridina, se obtuvo 3 β -acetoxi-5-androsten-17-ona (**21**). El acetato **21** fue tratado con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio a reflujo en metanol según condiciones descritas en literatura [Dave, 1980] obteniendo 3 β -acetoxi-17-hidroximino-5-androsteno (**22**) (esquema 9).



Esquema 9. Preparación de 3β-acetoxi-17-hidroximino-5-androsteno (**22**).

La composición de la mezcla de equilibrio de oximas de cetonas no simétricas frecuentemente está determinada por consideraciones estéricas y electrónicas [Donaruma, 1960] [Patai, 1970]. La oxima **22** obtenida presentó una sólo mancha en el análisis por ccd. El espectro de RMN ^1H de **22** (figura 14) mostró señales únicas para los hidrógenos de Me-18 y Me-19 y, fundamentalmente, no se observaron señales adicionales en el espectro de RMN ^{13}C (figura 15) indicando la formación de un único estereoisómero o, al menos, de un producto ampliamente mayoritario. La asignación de las señales de RMN ^1H y de RMN ^{13}C se realizó en base a datos de literatura [Blumbach, 1986], [Marcano, 1982]. Blumbach y colaboradores [Blumbach, 1986], determinaron que la composición de la mezcla de oximas obtenida por ellos a partir de **21** contenía menos del 1% del isómero Z.

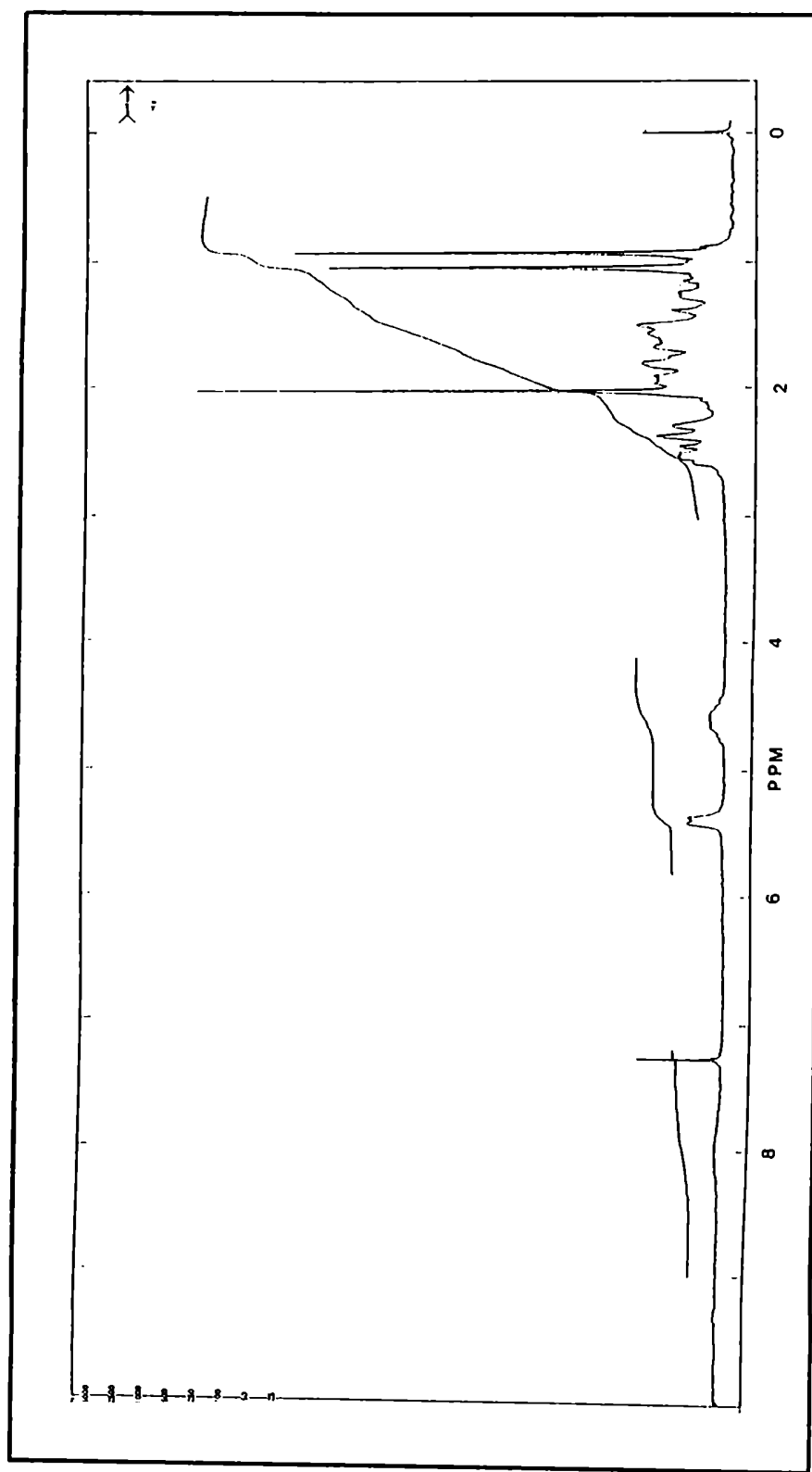


Figura 14. Espectro de ^1H RMN (100 MHz) del compuesto 22.

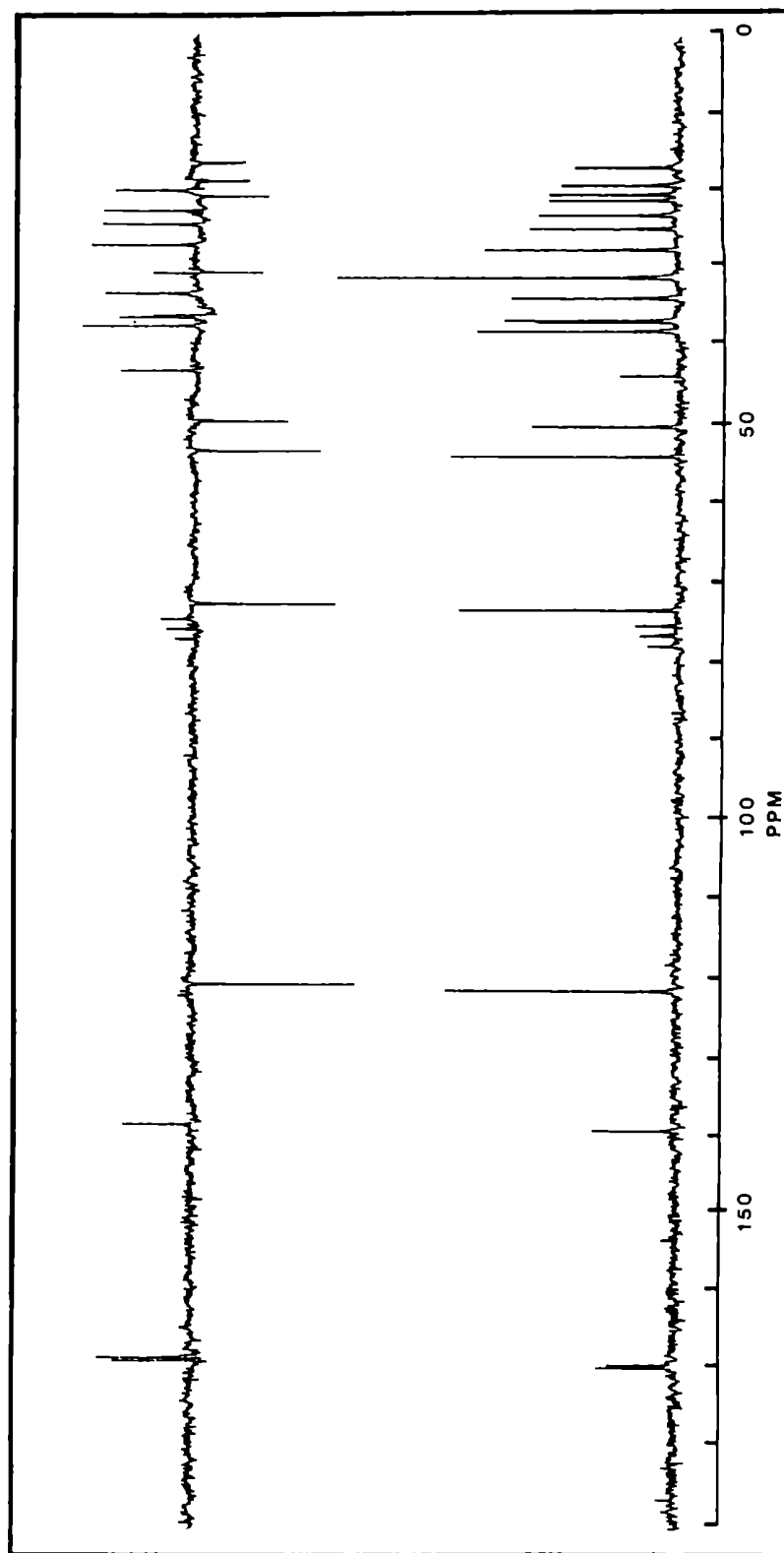
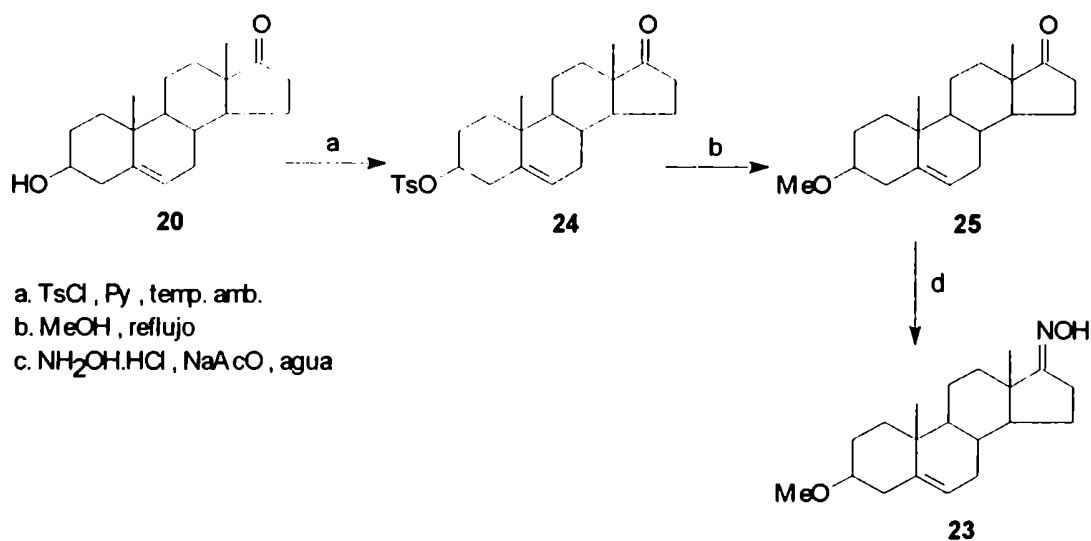


Figura 15. Espectros de ^{13}C RMN y SPDD (100 MHz) del compuesto 22.

1.2 Preparación de 3β-metoxi-17-hidroximino-5-androsteno (**23**).

Por tratamiento de **20** con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina seca a temperatura ambiente se obtuvo el tosilato **24** con alto rendimiento. El tosiloxiderivado crudo se suspendió en metanol y la mezcla se calentó a reflujo obteniendo la 3β-metoxi-5-androsten-17-ona (**25**). El metiléter **25** fue tratado con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio a reflujo en metanol según condiciones descritas en literatura [Dave, 1980] obteniendo la oxima 17-hidroximino-3β-metoxi-5-androsteno (**23**) (esquema 10). La oxima **23** presentó una única mancha en ccd y los espectros de RMN ^1H y ^{13}C indicaron que se trataba nuevamente de un único estereoisómero o, al menos, de un componente ampliamente mayoritario.



Esquema 10. Preparación de 17-hidroximino-3β-metoxi-5-androsteno.

2. Reacción de Beckmann sobre las oximas.

Quando se intentó preparar el tosilato de la oxima **22** por tratamiento con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina anhidra en atmósfera de nitrógeno [Dave, 1980], se aisló un único producto, de menor *r_f* que la oxima **22**, que no presentaba señales aromáticas en su espectro de RMN ^1H . El espectro de masa del producto presentaba un ión molecular

de m/z 345 indicando que tenía el mismo peso molecular que el sustrato de partida.

Las señales de RMN ^1H de los hidrógenos de Me-18 y Me-19 concordaron plenamente con las informadas en literatura [Marcano, 1982] para 3 β -acetoxi-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (**26**) y lo mismo ocurrió al comparar el espectro de RMN ^{13}C del producto obtenido con el del compuesto **26** descrito en literatura (tabla 1) [Blumbach, 1986], [Typyma, 1986].

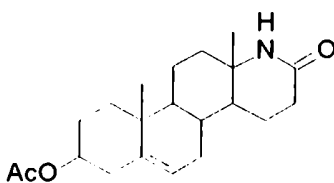


Figura 16. Compuesto **26**.

Tabla 1. RMN¹³C del compuesto **26** y del compuesto aislado.

Carbono	compuesto aislado	26 [Typyma, 1986]
1	36,6	36,7
2	27,6	27,6
3	73,4	73,6
4	37,8	37,8
5	139,4	139,5
6	121,6	121,6
7	31,2	31,2
8	32,2	32,3
9	49,4	49,5
10	36,6	36,8
11	20,8	20,9
12	39,5	39,5
13	54,0	54,0
14	47,9	48,0
15	20,0	20,1
16	30,7	30,8
17	171,5	171,6
18	21,9	21,9
19	19,1	19,2
3-OAc	21,3	21,3
3-OAc	170,1	170,1

Teniendo en cuenta lo señalado en el párrafo anterior, se asignó al producto la estructura **26**.

En general, los tosilatos de oximas son compuestos relativamente estables que se pueden aislar y caracterizar [Heldt, 1958]. Sin embargo, el tosilato de la oxima **22** resultaría inestable y tendería a reordenarse espontáneamente al imidoiltosilato. Este hecho no sería novedoso ya que Barton [Barton, 1979] señala la tendencia al reordenamiento espontáneo de los tosilatos de oximas al permanecer éstos en solución y en ausencia de catálisis.

Cabe señalar que no existían, hasta el momento, antecedentes en literatura de reordenamientos de Beckmann de 17-cetoesteroides usando cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina a temperatura ambiente.

Empleando las mismas condiciones de reacción utilizadas para preparar la lactama **26**, se hizo reaccionar la oxima 3 β -metoxi-17-hidroximino-5-androsteno (**23**) con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina obteniendo la lactama 3 β -metoxi-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (**27**) como único producto. La estructura del producto se asignó en base a sus datos espectroscópicos (espectro de masa, de RMN ^1H y de RMN ^{13}C) que resultaron análogos a los obtenidos para la lactama **26**.

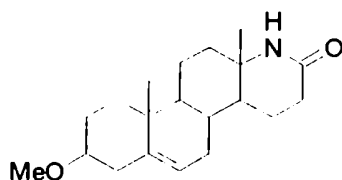
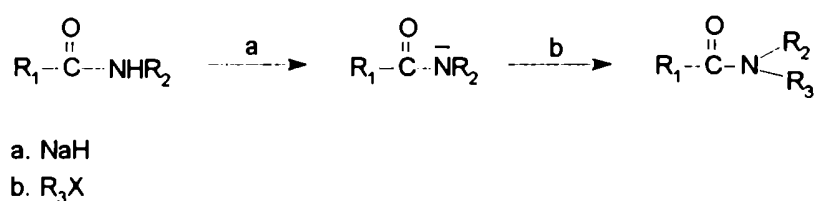


Figura 18. Compuesto **27**.

3. N-alquilación de las lactamas obtenidas en la etapa 2.

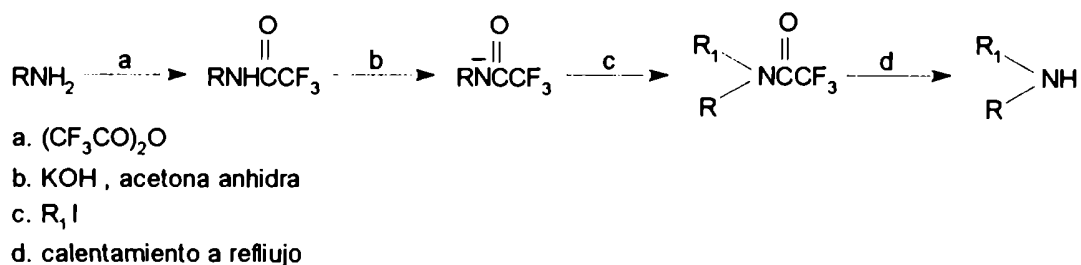
El siguiente paso del proyecto sintético era lograr la N-alquilación de las lactamas **26** y **27**.

Dado que las amidas son bases muy débiles, no es posible N-alquilarlas directamente por reacción con un halogenuro de alquilo, sino que es necesario transformarlas en sus respectivas bases conjugadas para lograrlo. Los primeros métodos de N-alquilación de amidas secundarias eran muy drásticos, empleaban sodio metálico para generar el anión de la amida y solventes anhidros. En un trabajo de Fones [Fones, 1949], se realiza la N-alquilación usando hidruro de sodio como base, el halogenuro y calentando a reflujo en xileno para lograrlo (esquema 11).



Esquema 11. Alquilación de amidas usando NaH como base.

El desarrollo de una técnica para la monoalquilación de aminas primarias [Johnstone, 1969], permitió la N-alquilación del anión de la trifluoroacetamida usando hidróxido de potasio como base y acetona anhidra como solvente (esquema 12). El método se basaba en el efecto inductivo del grupo -CF₃ que aumentaba la acidez de la amida:



Esquema 12. N-alquilación del anión de la trifluoroacetamida.

Una mejora en los rendimientos de monoalquilación de aminas primarias fue

lograda por Nordlander [Nordlander, 1978] quien efectuó la monoalquilación de la trifluoroacetamida usando hidruro de potasio como base y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (18-crown-6) como catalizador de transferencia de fase en tetrahidrofurano a reflujo.

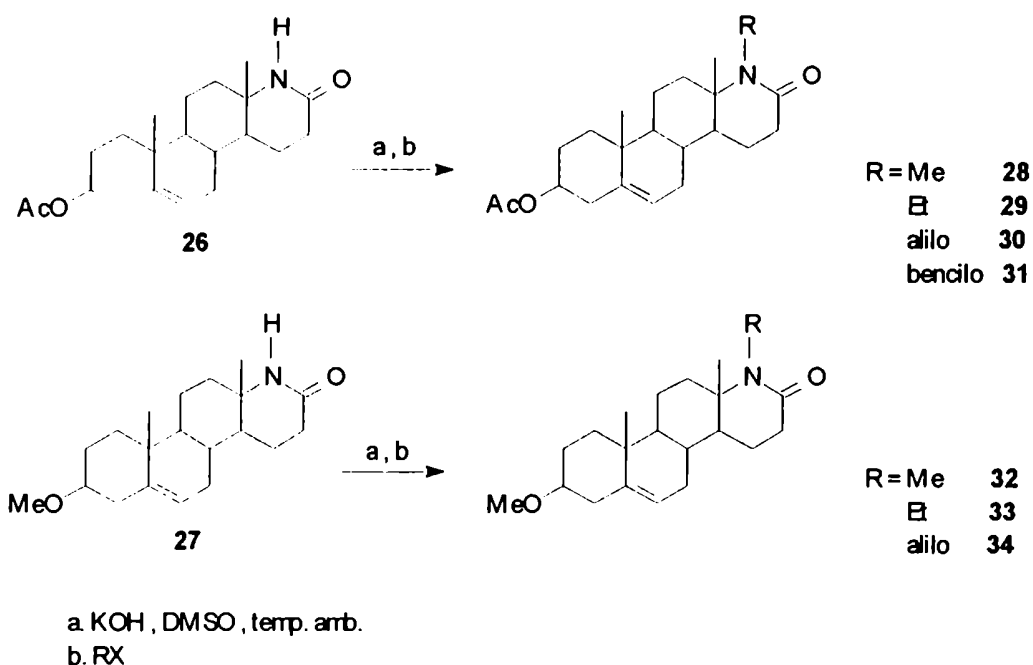
Gajda [Gajda, 1981], logró ampliar el espectro de posibles sustratos para la N-alquilación de amidas en condiciones de transferencia de fase. En su trabajo describe la N-alquilación de la propanamida usando hidróxido de potasio-carbonato de potasio y sulfato de tetra-*n*-butilamonio como catalizador realizando las alquilaciones en benceno a reflujo.

Los buenos resultados obtenidos por Heaney [Heaney, 1973] en la N-alquilación del pirrol y el indol usando hidróxido de potasio en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente indujeron a Johnstone [Johnstone, 1979] a intentar alquilar amidas por este método. Los resultados fueron ampliamente satisfactorios y el proceso consistía simplemente en agregar el sustrato y el halogenuro de alquilo a una suspensión de hidróxido de potasio pulverizado en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente. Como ventaja adicional, el método no requería un dimetilsulfóxido extremadamente anhidro y no era necesario mantener la reacción bajo atmósfera inerte.

Dada la simplicidad del método desarrollado por Johnston, se decidió emplear condiciones similares para llevar a cabo la N-alquilación de 3 β -acetoxi-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (**26**) y 3 β -metoxi-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (**27**).

El procedimiento general para la N-alquilación consistió en el agregado de la lactama, con buena agitación, a una suspensión de hidróxido de potasio en dimetilsulfóxido seco, seguido del agregado del correspondiente halogenuro de alquilo. Se emplearon los halogenuros de alquilo: yoduro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de alilo y bromuro de bencilo, obteniendo, con resultados altamente satisfactorios, los compuestos 3 β -acetoxi-17a-metil-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (**28**), 3 β -acetoxi-17a-etil-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (**29**), 3 β -acetoxi-17a-alil-17a-aza-

D-homo-5-androsten-17-ona (**30**), 3 β -acetoxi-17a-bencil-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (**31**), 3 β -metoxi-17a-metil-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (**32**), 3 β -metoxi-17a-etil-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (**33**) y 3 β -metoxi-17a-alil-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (**34**) (esquema 13). Estos compuestos no se hallaban descritos en literatura.

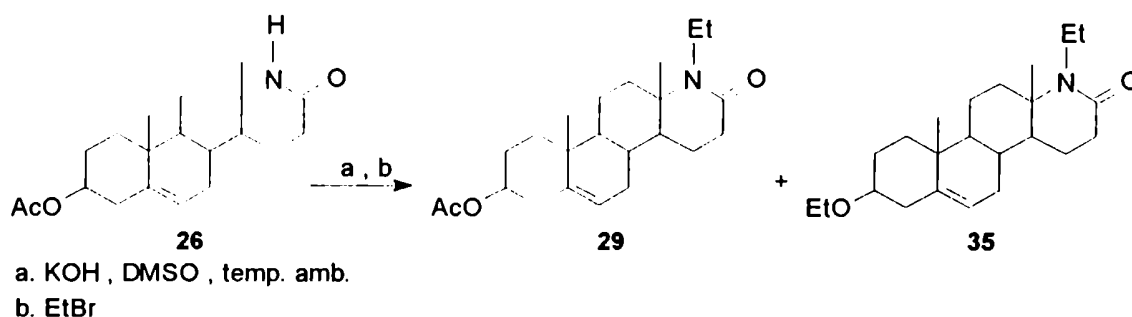


Esquema 13. Preparación de N-alkil-17a-aza-D-homoandrostano.

Tabla 2. Rendimientos en la N-alkilación de lactamas.

Sustrato	halogenuro	Producto	Rendimiento (%)
26	MeI	28	95
26	EtBr	29	82
26	C ₃ H ₅ Br	30	84
26	PhCH ₂ Br	31	75
27	MeI	32	95
27	EtBr	33	92
27	C ₃ H ₅ Br	34	85

Cabe señalar que para la N-alkilación de la lactama **26** hubo que buscar condiciones adecuadas de tiempo de reacción dado que empleando tiempos prolongados no sólo se producía la N-alkilación de **26** sino que se saponificaba el acetato de la posición 3 y el alcóxido formado reaccionaba con el exceso de halogenuro para formar el correspondiente éter (esquema 14).

Esquema 14. Productos de la reacción de **26** empleando tiempos prolongados.

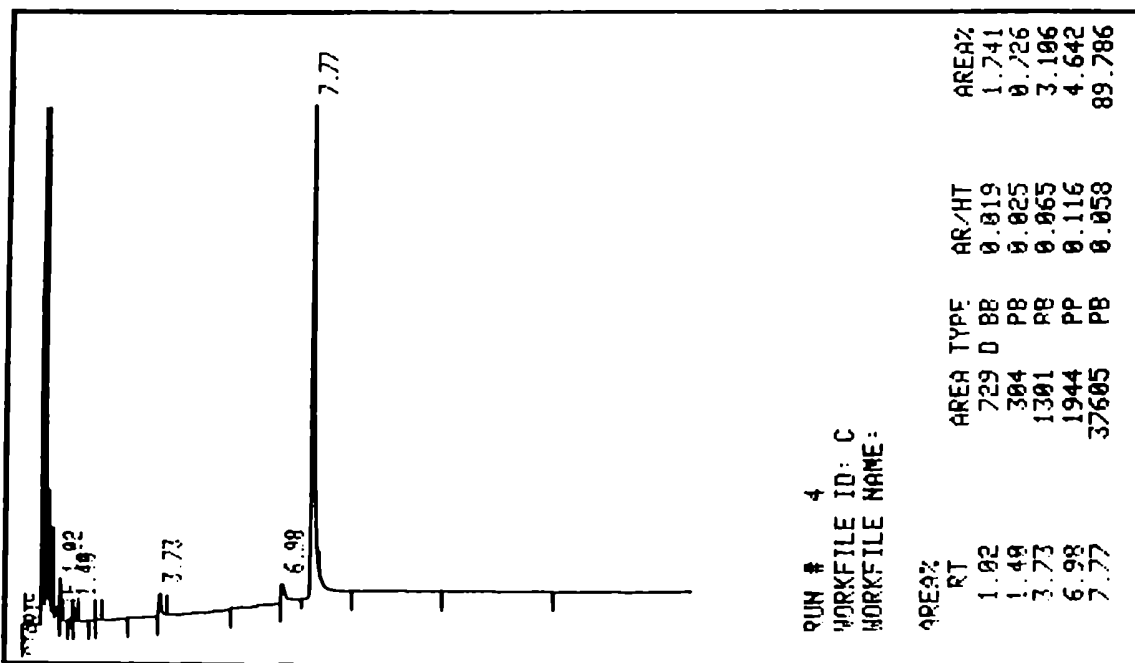
El tiempo óptimo de reacción para la obtención de los compuestos **28** a **31** se

determinó en base a la reacción de **26** con bromuro de etilo tomando alícuotas a distintos tiempos de reacción y analizándolas por cgl (figura 16). Se emplearon para ello las siguientes condiciones:

masa de 26 (mg)	masa de KOH (mg)	vol. de DMSO (ml)	vol. de EtBr (ml)
202	252	6	1

En los cromatogramas se observa la composición de dos alícuotas tomadas a 1 y 3 horas respectivamente. Puede observarse, que para un tiempo de reacción de 1 hora, sólo se observa un pico principal con $t_r=7,8$ minutos, correspondiente al compuesto **29**, mientras que para tiempos de reacción más prolongados (3 horas) se observan 2 picos: uno de $t_r=7,8$ minutos, que corresponde a **29** y otro de $t_r=6,9$ minutos correspondiente al compuesto **35**. Por lo tanto, se emplearon tiempos de reacción de aproximadamente 1,5 horas para la preparación de los compuestos **28** a **31**.

a. Tiempo de reacción: 1 hora.



b. Tiempo de reacción: 3 horas.

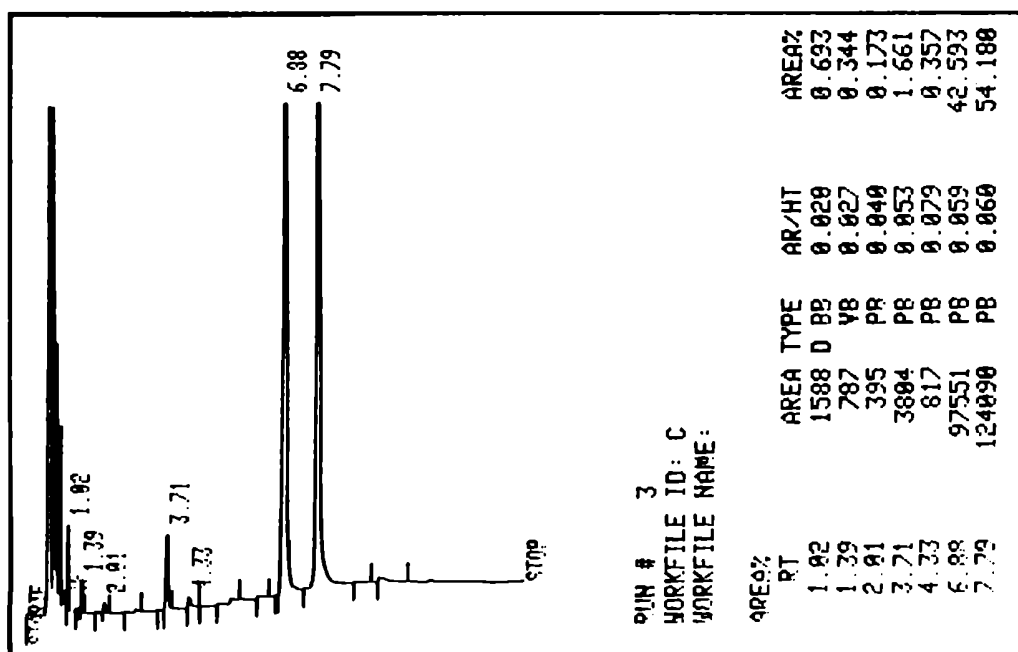


Figura 19. Seguimiento de la N-alkilación por cgl. Columna capilar HP-5.

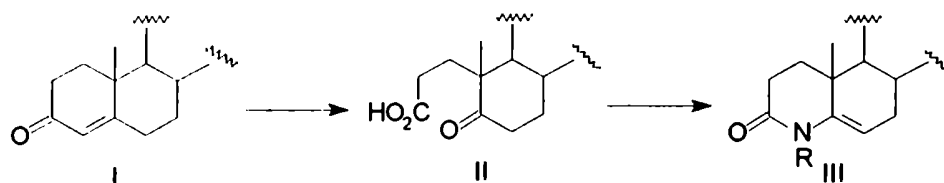
$T_1 = 200^\circ$, $T_2 = 280^\circ$, gradiente = $10^\circ/\text{minuto}$.

Presión de cabeza = 20 libras/pulgada².

CAPITULO II

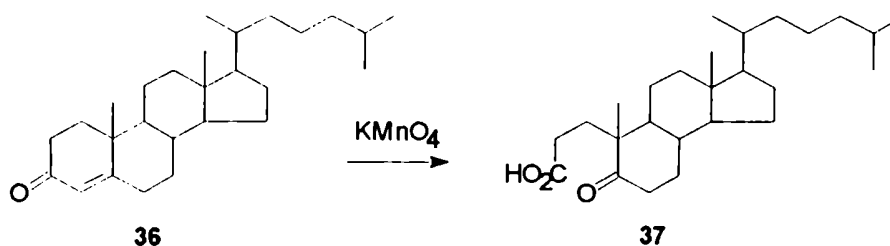
INTRODUCCION.

La síntesis de 4-azaesteroides con el anillo A no homologado requiere el reemplazo de un átomo de carbono por uno de nitrógeno en esa posición. El método más empleado en literatura para efectuar tal transformación a partir de 3-ceto- Δ^4 -esteroides (I) consiste en la oxidación de los mismos acompañada por la pérdida de un átomo de carbono para obtener el 3,5-secoácido correspondiente (II). La condensación posterior de este último con una amina o amoníaco produce la correspondiente lactama enamínica (III) (esquema 15).



Esquema 15. Preparación de lactamas enamínicas no homologadas.

Windaus [Windaus, 1906] obtuvo por primera vez, con un 20% de rendimiento, el ácido 3,5-seco-5-oxo-A-norcolestan-3-oico (**37**) a partir de 4-colesten-3-ona (**36**) por oxidación con permanganato de potasio (esquema 16).

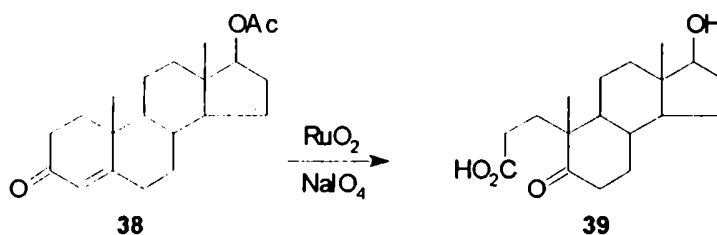


Esquema 16. Oxidación de 4-colesten-3-ona con KMnO_4 .

Edward [Edward, 1961] mejoró el rendimiento de la reacción anterior llevándolo al 88% usando permanganato de potasio/periodato de sodio/carbonato de potasio según un procedimiento descrito por Rudloff [Rudloff, 1956].

Una alternativa al uso de permanganato de potasio/periodato de sodio fue la empleada por Bolt [Bolt, 1938] quien logró la oxidación de **36** a **37** con un 60% de rendimiento usando ozono como oxidante. Turner, [Turner, 1950] perfeccionó el método elevando el rendimiento de la transformación a un 85%.

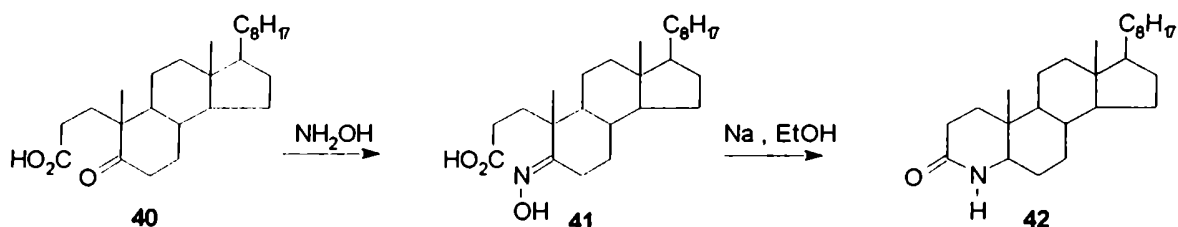
En 1953, Djerassi [Djerassi, 1953] empleó por primera vez tetróxido de rutenio como oxidante de sustancias orgánicas. Piatak [Piatak, 1969] utilizó tetróxido de rutenio, obtenido por oxidación de dióxido de rutenio con periodato de sodio, para oxidar acetato de testosterona (**38**). Obtuvo el ácido 5-oxo-17 β -hidroxi-3,5-seco-A-norandrostano-3-oico (**39**) con un 80% de rendimiento usando una relación molar esteroide/dióxido de rutenio igual a dos (esquema 17).



Esquema 17. Oxidación de acetato de testosterona con RuO₄.

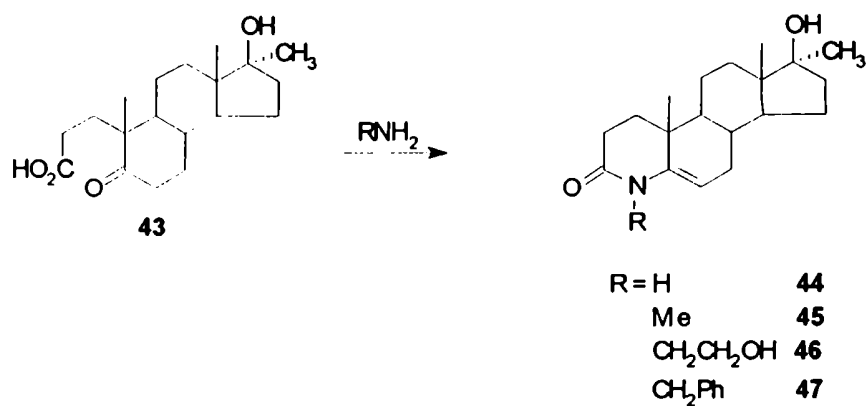
Siendo el RuO₂ un reactivo relativamente costoso su uso se hallaba restringido. La aparición del trabajo de Sharpless y colaboradores [Sharpless, 1981], donde se logran oxidaciones con cantidades catalíticas de RuO₂ (2,2% molar), eliminó la restricción anterior haciendo su uso mucho menos prohibitivo.

El antecedente más antiguo en literatura de la síntesis de un 4-azaesteroide no homologado data de 1938 [Bolt, 1938], donde a partir del 3,5-secoácido **40** se obtuvo, por reducción de la oxima **41** con sodio/etanol, el 4-azaesteroide **42** (esquema 18).



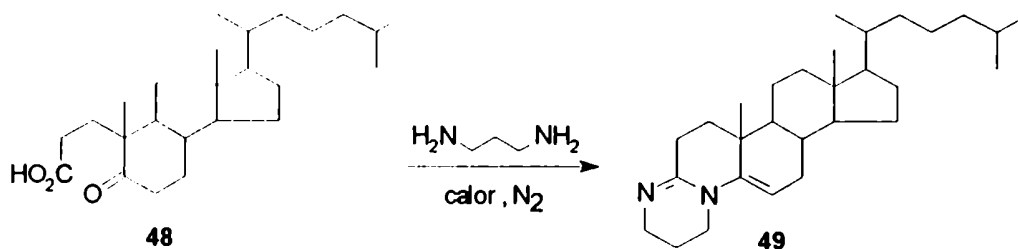
Esquema 18. Primera síntesis de un 4-azaesteroide no homologado.

En 1961, Doorembos, [Doorembos y Huang, 1961] basado en un trabajo de Uskokovic [Uskokovic, 1959], logró la preparación de la serie de lactamas enamínicas **44** a **47** por condensación del 3,5-secoácido **43** con amoníaco, metilamina, etanolamina y bencilamina. **44** y **45** son preparadas por calentamiento en recipiente cerrado del 3,5-secoácido con amoníaco acuoso a 180° y con metilamina en etanol a 140° respectivamente, mientras que **46** y **47** se obtuvieron por calentamiento a reflujo del 3,5-secoácido en la correspondiente amina (esquema 19).



Esquema 19. Condensación de un 3,5-seco ácido con amoníaco y con aminas.

Empleando diaminas para efectuar la condensación con un 3,5-secoácido, Doorembos [Doorembos y Havranek, 1965] [Doorembos y Wu, 1965] logró la preparación de 4-azaesteroides novedosos, entre ellos un 4-azaesteroide con un anillo heterocíclico fusionado en las posiciones 3 y 4 (49) (esquema 20).



Esquema 20. Preparación de un 4-aza-esteroide con un anillo heterocíclico fusionado.

DESCRIPCION DE LA LABOR REALIZADA EN LA PREPARACION DE 4-AZAPREGNANOS.

Para efectuar la síntesis de 4-azaesteroides, se diseñó un esquema sintético que tenía dos etapas claves:

1. Oxidación de un 3-ceto- Δ^4 -esteroide para obtener un 3,5-secoácido.
2. Inserción de un átomo de nitrógeno entre los carbonos 3 y 5 del secoácido.
3. Posteriormente el intermediario enelactámico obtenido debía ser hidrogenado para lograr la lactama buscada.

El esteroide elegido para realizar la secuencia sintética fue progesterona, fácilmente accesible y de bajo costo, que reunía los requerimientos estructurales necesarios.

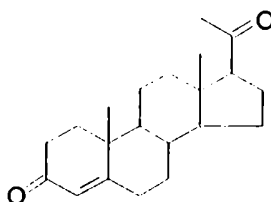
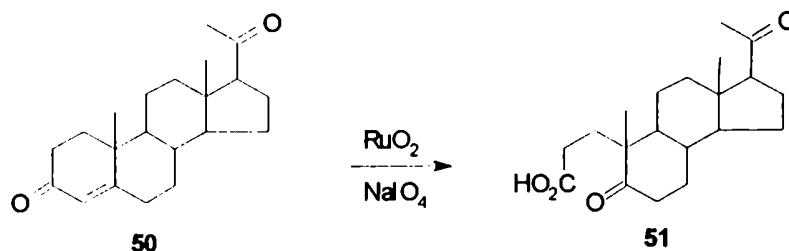


Figura 20. Progesterona.

1. Oxidación de la progesterona.

Para llevar a cabo la primera etapa de la síntesis se decidió emplear dióxido de rutenio como oxidante, empleando las condiciones descritas por Sharpless [Sharpless, 1981]. Por tratamiento de progesterona con dióxido de rutenio/periodato de sodio en acetonitrilo/tetracloruro de carbono/agua (1:1:1,5) a temperatura ambiente, se obtuvo el ácido 5,20-dioxo-3,5-seco-A-norpregnan-3-oico (**51**) (esquema 21).

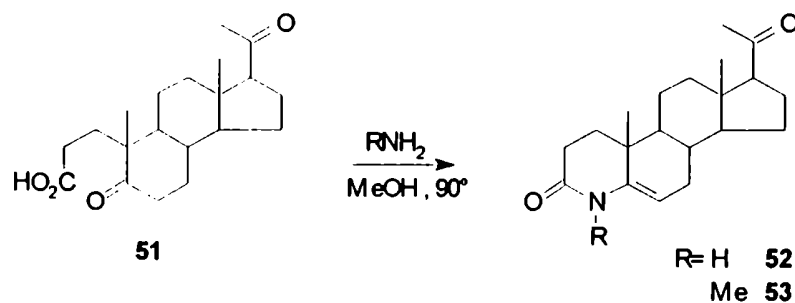


Esquema 21. Oxidación de progesterona con RuO_4 .

2. Inserción de un átomo de nitrógeno entre los carbonos 3 y 5 del secoácido.

El ácido **51** se trató con los siguientes reactivos para lograr la inserción de nitrógeno en el anillo A: amoníaco, metilamina, *i*-propilamina y *n*-butilamina.

Usando metanol saturado a 0° con amoníaco y con metilamina respectivamente, se prepararon las enamidas 4-aza-5-pregnen-3,20-diona (**52**) y *N*-metil-4-aza-5-pregnen-3,20-diona (**53**) (esquema 22). Las reacciones se hicieron en tubos cerrados a 90° .



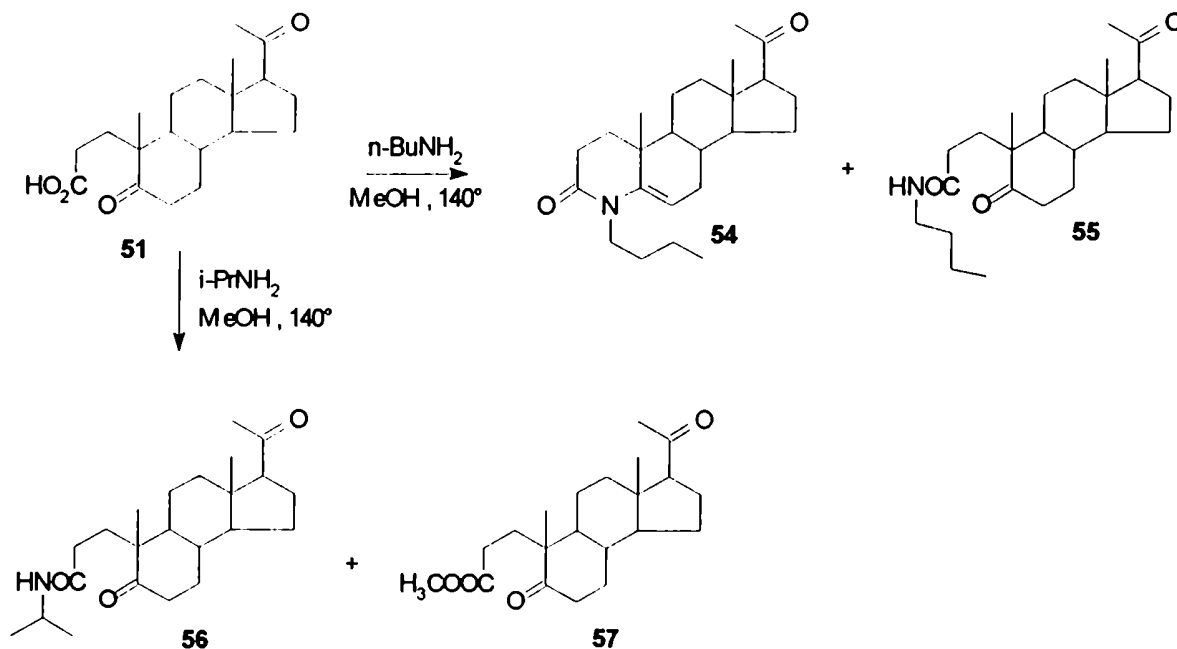
Esquema 22. Reacción del ácido **51** con amoníaco y con metilamina.

Las reacciones con *n*-butilamina e *i*-propilamina se hicieron en tubos cerrados a 140° empleando una relación 1:1 en volúmen amina/metanol.

En el caso de la *n*-butilamina se obtuvo la enamida 4-*n*-butil-4-aza-5-pregnen-3,20-diona (**54**) junto con la *n*-butilamida del ácido 5,20-dioxo-3,5-seco-A-norpregnan-

3-oico (**55**).

Cuando se empleó *i*-propilamina, no se obtuvo la lactama sino que se aisló la *i*-propilamida del 5,20-dioxo-3,5-seco-A-norpregnan-3-oico (**56**) y el éster metílico del mismo ácido (**57**).



Esquema 23. Reacción del ácido **51** con *n*-BuNH₂ y con *i*-PrNH₂ en metanol.

Tabla 3. Propiedades espectroscópicas de los compuestos 51- 57.

Compuesto	Me-18	Me-19	Otras señales	EM (M ⁺ ; %)
51	0,70	1,14		334; 2
52	0,67	1,11	4,85 (H-6); 7,78 (NH)	315; 100
53	0,66	1,05	5,04 (H-6); 3,12 (NCH ₃)	329; 100
54	0,66	1,02	5,07 (H-6); 3,65 (NCH ₂ R)	371; 100
55	0,68	1,12	3,24 (NCH ₂ R); 5,84 (NH)	389; 11
56	0,68	1,11	4,05 (NCHMe ₂); 5,68 (NH)	375; 7
57	0,69	1,11	3,67 (OMe)	

Tabla 4. Señales de RMN ¹³C de los compuestos 51-57.

Compuesto	RMN ¹³ C					
	C-3	C-5	C-6	C-1'	C-2'	OMe
51	179,4	214,4	37,8			
52	170,2	139,6	103,9			
53	168,1	144,0	104,1	30,9*		
54	167,8	142,4	104,0	43,2	29,0	
55	173,5	215,4	38,0	39,1	31,6	
56	172,5	215,2	37,9	41,0	22,6	
57	174,2	214,1	37,9			51,5

* Asignación insegura.

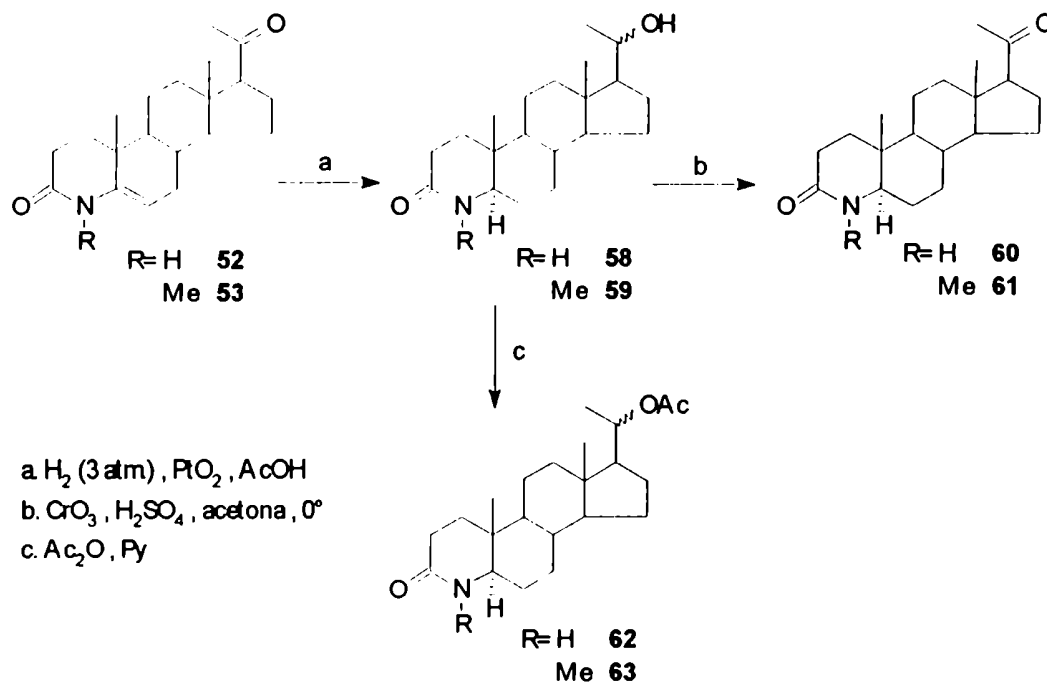
3. Hidrogenación catalítica de las enamidas **52** y **53**.

Por hidrogenación catalítica de **52** y **53** a 3 atmósferas de presión usando dióxido de platino como catalizador y ácido acético como solvente, se obtuvieron las hidroxilactamas 4-aza-20ξ-hidroxi-5α-pregnan-3-ona (**58**) y N-metil-4-aza-20ξ-hidroxi-5α-pregnan-3-ona (**59**) en un proceso que produjo la reducción conjunta del doble enlace carbono-carbono y del carbonilo de la posición 20 (esquema 24).

Para confirmar la presencia del hidroxilo en posición 20, las lactamas **58** y **59** fueron tratadas con:

a. trióxido de cromo/ácido sulfúrico/acetona a 0° (reactivo de Jones) obteniendo los compuestos 4-aza-5 α -pregnan-3,20-diona (**60**) y N-metil-4-aza-5 α -pregnan-3,20-diona (**61**) respectivamente.

b. anhídrido acético en piridina a temperatura ambiente obteniendo los acetatos 4-aza-20 ξ -acetoxi-5 α -pregnan-3-ona (**62**) y N-metil-4-aza-20 ξ -acetoxi-5 α -pregnan-3-ona (**63**).



Esquema 24. Hidrogenación de las enamidas **52** y **53**; preparación de los derivados **60** - **63**.

Tabla 5. Señales de RMN ^1H de los compuestos **52**, **53**, **58** - **62**.

Compuesto	RMN ^1H			
	Me-18	Me-19	Me-21	Otras señales
52	0,67	1,11	2,14	
53	0,66	1,05	2,13	
58	0,75	0,89	1,13 (d, J=6Hz)	3,70 (1H, m, H-20)
59	0,77	0,89	1,14 (d, J=6Hz)	3,74 (1H, m, H-20)
60	0,63	0,90	2,12	
61	0,63	0,89	2,11	
62	0,64	0,89	1,15 (d, J=6Hz)	2,02 (AcO); 4,83 (1H, m, H-20)
63	0,64	0,88	1,15 (d, J=6Hz)	2,01 (AcO); 4,84 (1H, m, H-20)

Tabla 6. Propiedades espectroscópicas de los compuestos **52**, **53**, **58** - **63**.

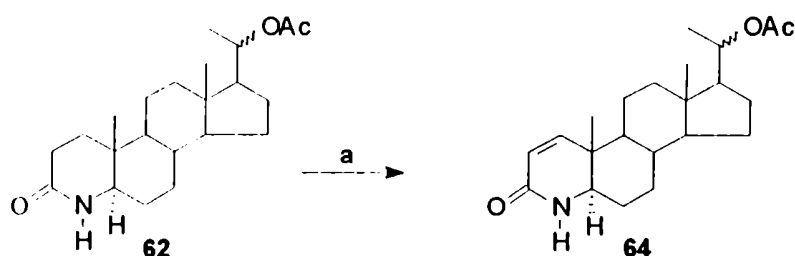
Compuesto	RMN ^{13}C				EM (M^+ ; %)
	C-5	C-6	C-20	C-21	
52	139,6	103,9	210,1	31,5	315; 100
53	144,0	104,1	208,9	31,1*	329; 100
58	60,3	32,7	69,6	23,0	319; 52
59	65,6	32,7	70,2	23,6	333; 53
60	60,6	33,3*	209,4	31,5	317; 100
61	65,6	32,9	209,1	31,3	331; 90
62	60,5	33,2	72,6	21,4	361; 14
63	65,6	32,9	72,6	21,4	375; 61

* Asignación insegura.

4. Obtención de un Δ^1 -4-azaesteroide.

Los resultados encontrados en la literatura sobre pruebas de actividad biológica

de los 4-azaesteroides como inhibidores de la enzima 5α -reductasa señalan una mayor actividad para compuestos Δ^1 -insaturados. Siguiendo el procedimiento descrito por Bhattacharya [Bhattacharia, 1988] fue posible oxidar la lactama **62** usando bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA) / 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en dioxano obteniendo el compuesto 4-aza-20- ξ -acetoxi- 5α -pregn-1-en-3-ona (**64**) (esquema 25).



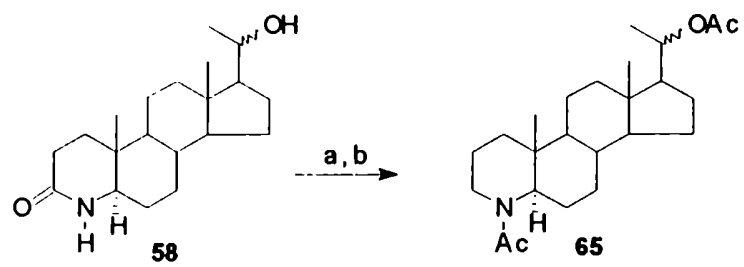
a. BSTFA , DDQ , dioxano

Esquema 25. Preparación del Δ^1 -4-azaesteroide **64**.

El espectro de ^1H RMN del compuesto **64** (figura 18) presentó señales a 5,80 y 6,78 ppm correspondientes a los hidrógenos de C-1 y C-2.

5. Reducción de la lactama **58** con LiAlH_4 .

Al tratar el compuesto **58** con LiAlH_4 en THF a reflujo y posterior acetilación del producto con Ac_2O en piridina se obtuvo el compuesto N-acetil-20- ξ -acetoxi-4-aza- 5α -pregnano (**65**) (esquema 26).



a. LiAlH_4 , THF, calor

b. Ac_2O , Py

Esquema 26. Reducción del compuesto **58** con LiAlH_4 .

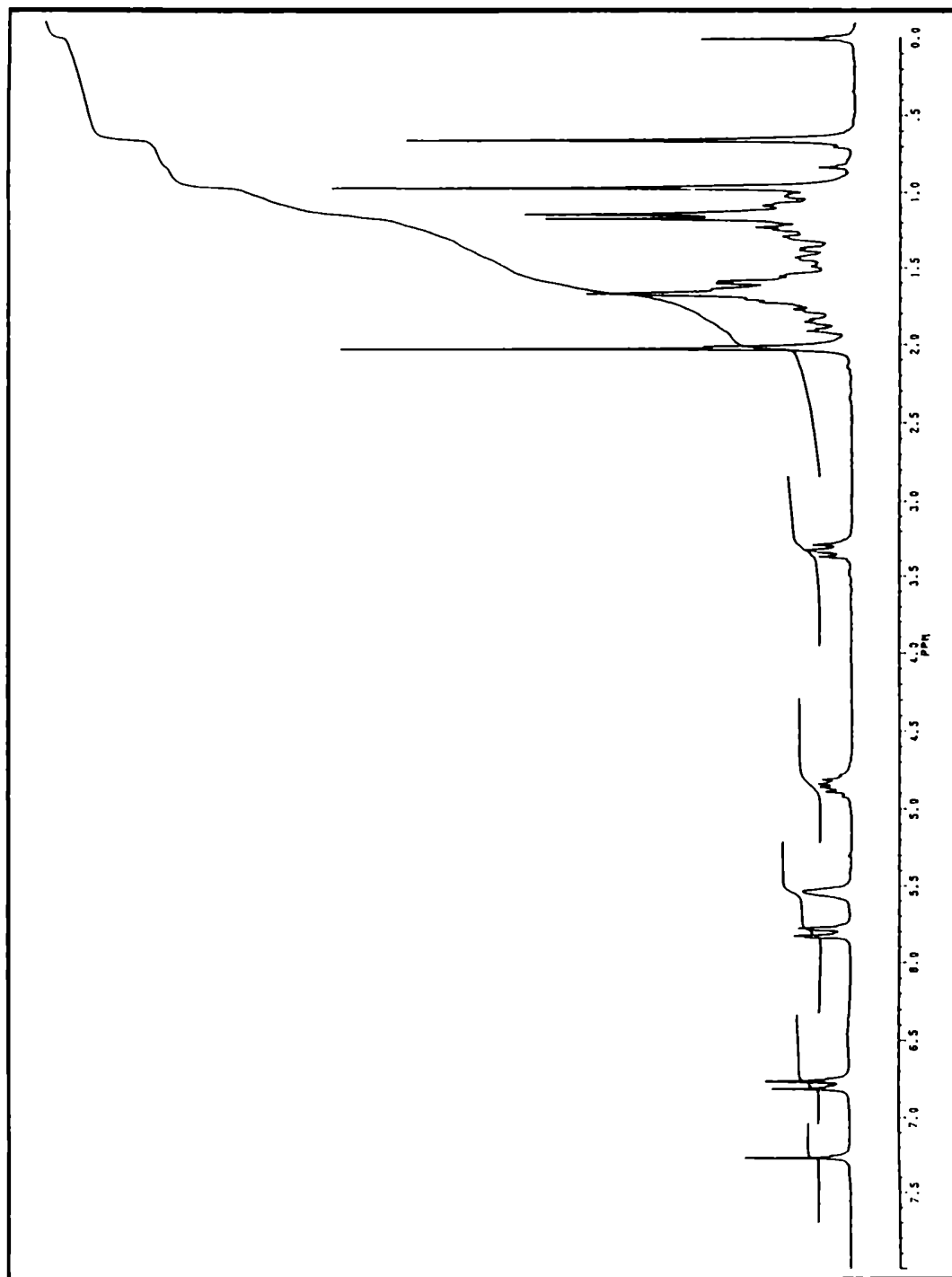


Figura 21. Espectro de ^1H RMN (200 MHz) del compuesto 64.

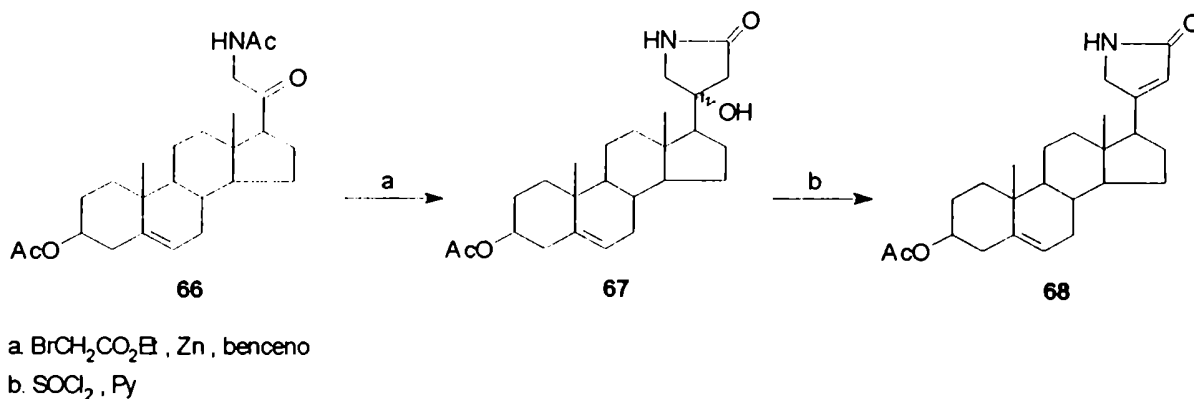
CAPITULO III

INTRODUCCION.

Los cardenólidos son compuestos esteroidales en los cuales la cadena lateral está constituida por un anillo lactónico de cinco miembros α,β no saturado (anillo butenólido). Dado que los cardenólidos naturales y sintéticos poseen actividad cardiotónica se decidió preparar un análogo nitrogenado (azacardenólido) que permitiría estudiar su actividad biológica.

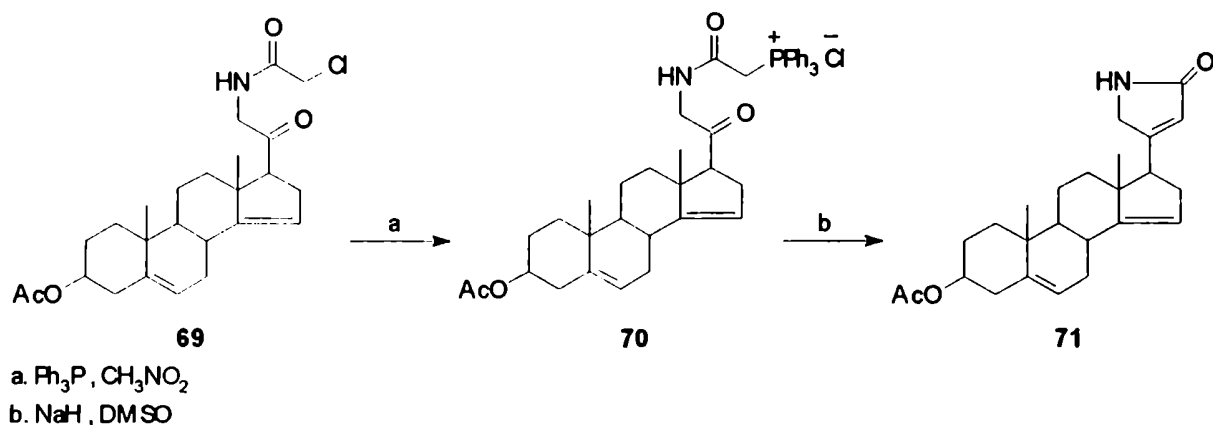
Existen en la literatura dos caminos sintéticos que conducen a la formación del anillo butirolactámico α,β -insaturado presente en azacardenólidos.

Uno de ellos (Esquema 27) [Güntert, 1977], emplea una reacción de Reformatzky como paso clave de la síntesis:



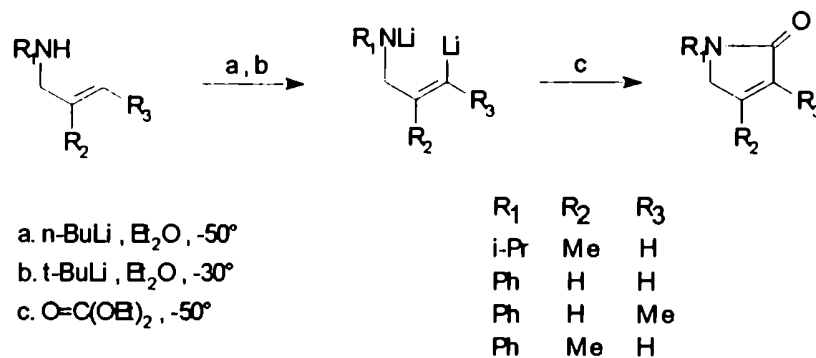
Esquema 27. Síntesis de un aza-cardenólido empleando una reacción de Reformatzky.

El otro camino (esquema 28) [Güntert, 1979], tiene como etapa clave una reacción de Wittig intramolecular:



Esquema 28. Síntesis de un aza-cardenólido por medio de una reacción de Wittig intramolecular.

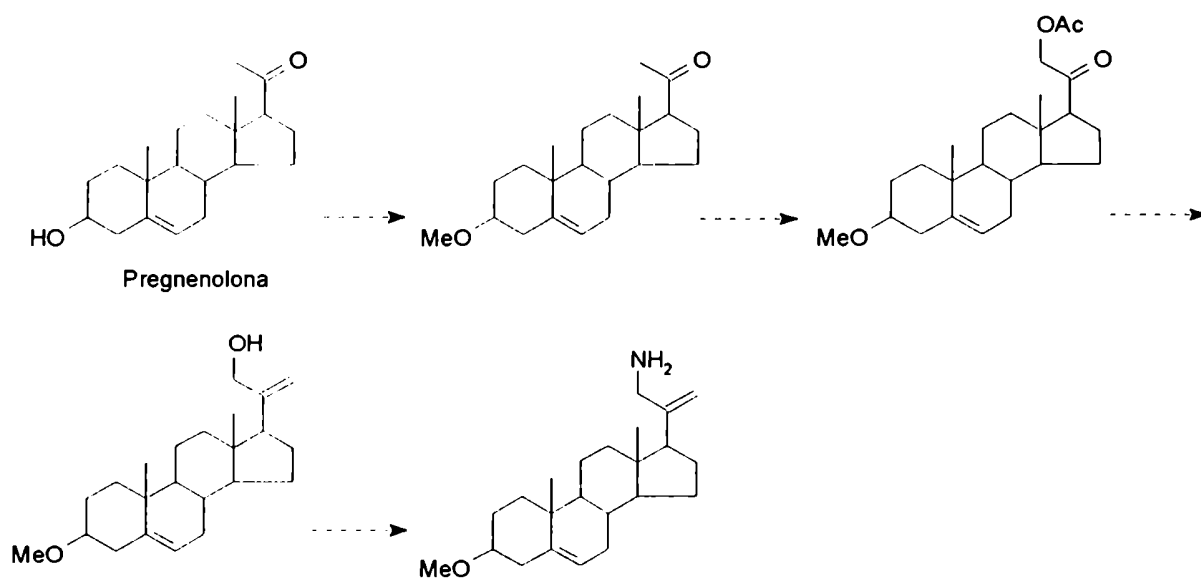
Una alternativa novedosa para la síntesis de un anillo butirolactámico α,β -insaturado había sido descrita por Barluenga [Barluenga, 1988, 1988a]. El método consistía en hacer reaccionar una amina alílica sucesivamente con *n*-butillitio y *t*-butillitio para luego tratar el intermediario con carbonato de dietilo aislando, luego de la hidrólisis, la correspondiente butirolactama α,β -insaturada (esquema 29).



Esquema 29. Síntesis de anillos butirolactámicos α,β -insaturados a partir de aminas alílicas.

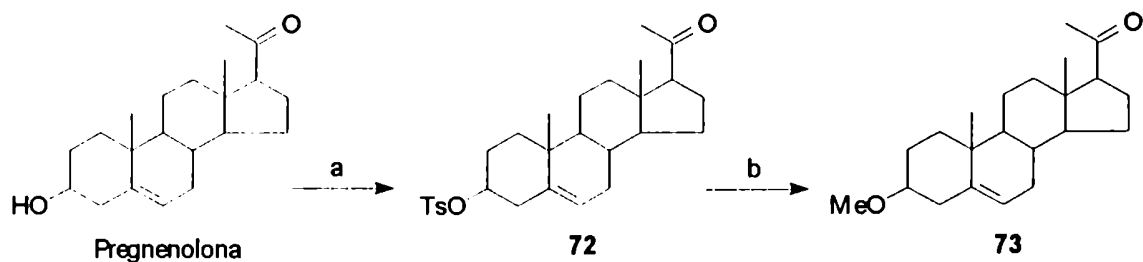
DESCRIPCION DE LA LABOR REALIZADA EN LA PREPARACION DE UN AZACARDENOLIDO.

Para aplicar la secuencia usada por Barluenga a la síntesis de un azacardenólido, hubo que preparar el sustrato adecuado. Para ello se planteó el siguiente esquema sintético a partir de pregnenolona (esquema 30).



Esquema 30. Camino planteado para la síntesis de la amina alílica a usar como sustrato de la reacción empleada por Barluenga.

La preparación de 3β-metoxi-5-pregnen-20-ona (**73**) a partir de pregnenolona se efectuó por tratamiento con cloruro de *p*-toluensulfonilo/piridina a temperatura ambiente y posterior reacción del tosilato con metanol a reflujo [Schor, 1991] (esquema 31).

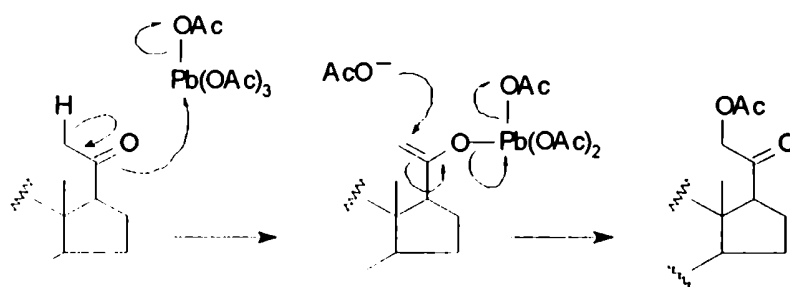


a. TsCl, Py, temp. arb.

b. MeOH, reflujo

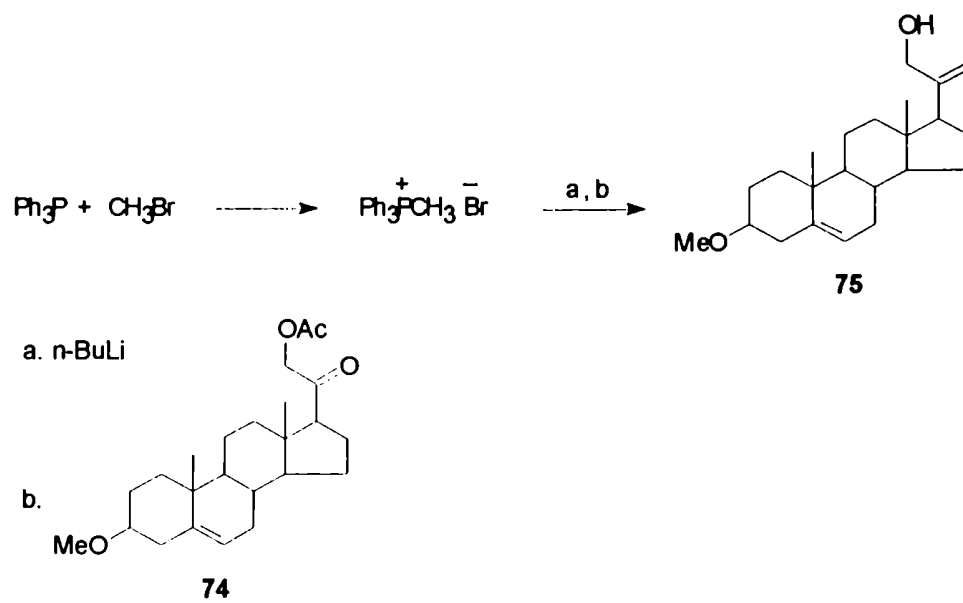
Esquema 31. Preparación de 3β-metoxi-5-pregnen-20-ona.

La obtención de 21-acetoxi-3β-metoxi-5-pregnen-20-ona (**74**) se logró por tratamiento de **73** con tetraacetato de plomo/trifluoruro de boro eterato según las condiciones descritas en literatura [Henbest, 1967] (esquema 32).



Esquema 32. Mecanismo de la acetoxilación con $\text{Pb}(\text{AcO})_4$.

Para preparar 21-hidroxi-20-metilen-3β-metoxi-5-pregнено (**75**) a partir de **74** se empleó la reacción de Wittig usando el iluro $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ generado por tratamiento de la correspondiente sal de fosfonio con n-BuLi (esquema 33, figura 22).



Esquema 33. Preparación de 21-hidroxi-20-metilen-3 β -metoxi-5-pregнено (**75**).

Los rendimientos obtenidos empleando la reacción de Wittig fueron relativamente bajos (50-60%). Por eso se decidió probar un camino alternativo [Nysted, 1969], que había sido empleado satisfactoriamente en este Departamento [Gonzalez, 1885] para preparar 20-metilén esteroides. El método consiste en formar el complejo Zn-CH₂-THF y posterior reacción del mismo con la correspondiente cetona.

Empleando este método se logró un rendimiento del 70% resultando considerablemente superior al obtenido mediante la reacción de Wittig.

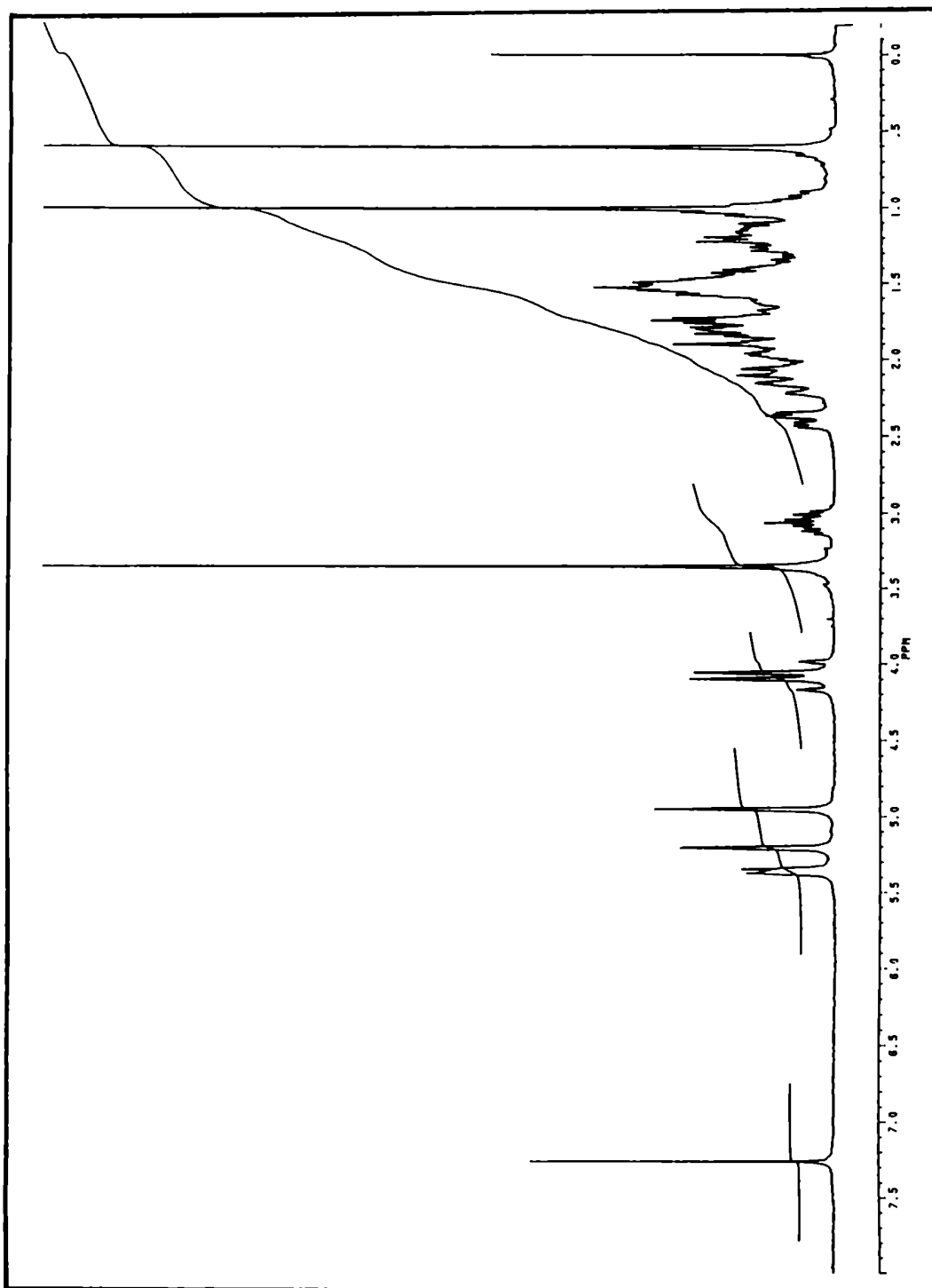
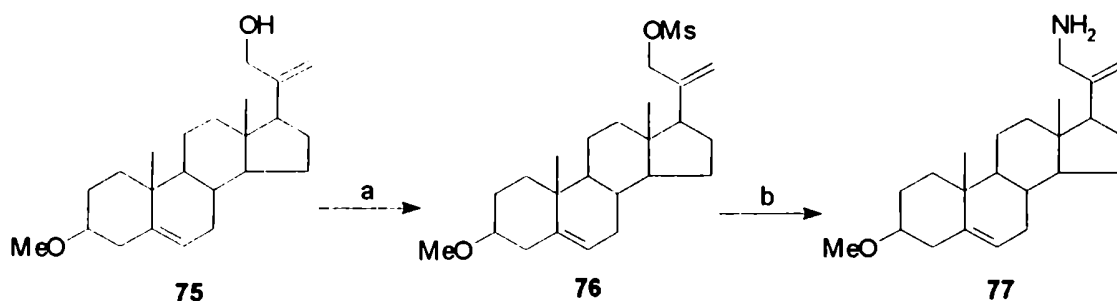


Figura 22. Espectro de ^1H RMN (200 MHz) del compuesto 75.

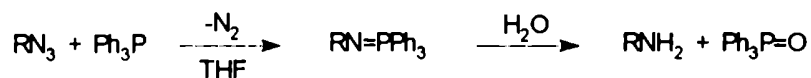
Por tratamiento de **75** con cloruro de metansulfonilo/piridina a 0° y posterior amonólisis del mesilato con amoníaco/metanol a 90° se obtuvo la amina alílica **77** (esquema 34).



a. MsCl, Py, 0°
b. NH₃, MeOH, 90°

Esquema 34. Preparación de la amina alílica **77**.

Como alternativa a la amonólisis del mesilato, se trató el mismo con azida de sodio/dimetilformamida [Scriven, 1988] para obtener 21-azido-20-metilen-3β-metoxi-5-pregнено (**78**, esquema 36), compuesto que fue reducido empleando la reacción de Staudinger (trifenilfosfina/tetrahidrofurano/agua) [Vaultier, 1983] (esquema 35).



Esquema 35. Reacción de Staudinger.

La amina obtenida por ambos caminos sintéticos se caracterizó como la correspondiente acetamida luego de ser tratada con anhídrido acético/piridina a temperatura ambiente (esquema 36).

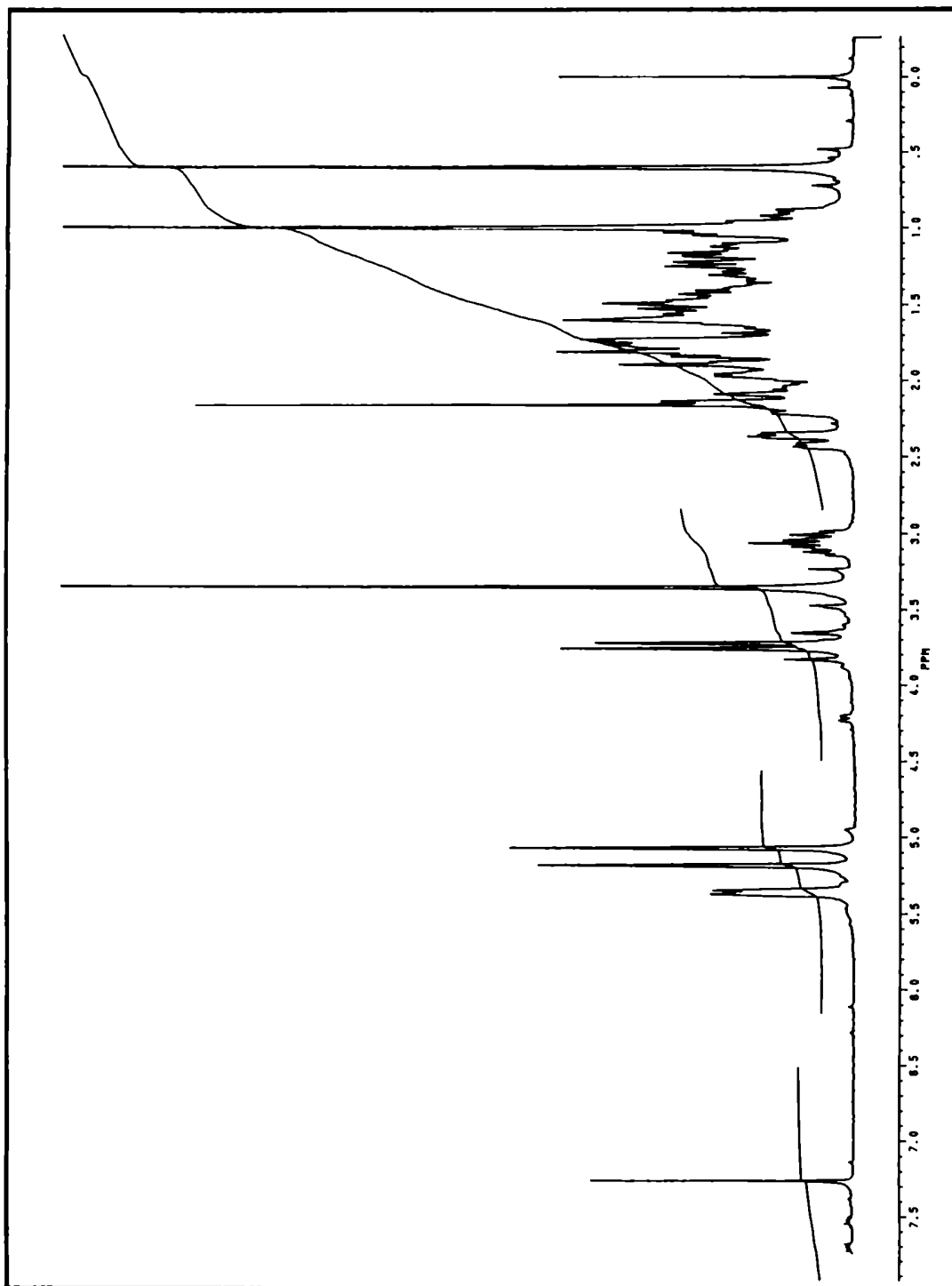
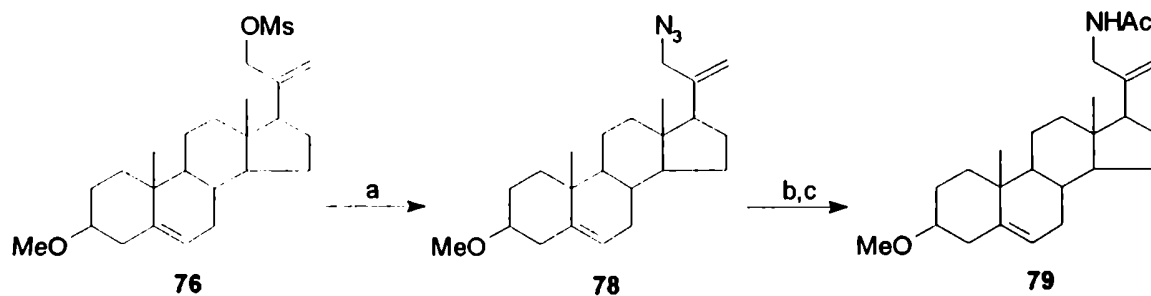


Figura 23. Espectro de ^1H RMN (200 MHz) del compuesto 78.

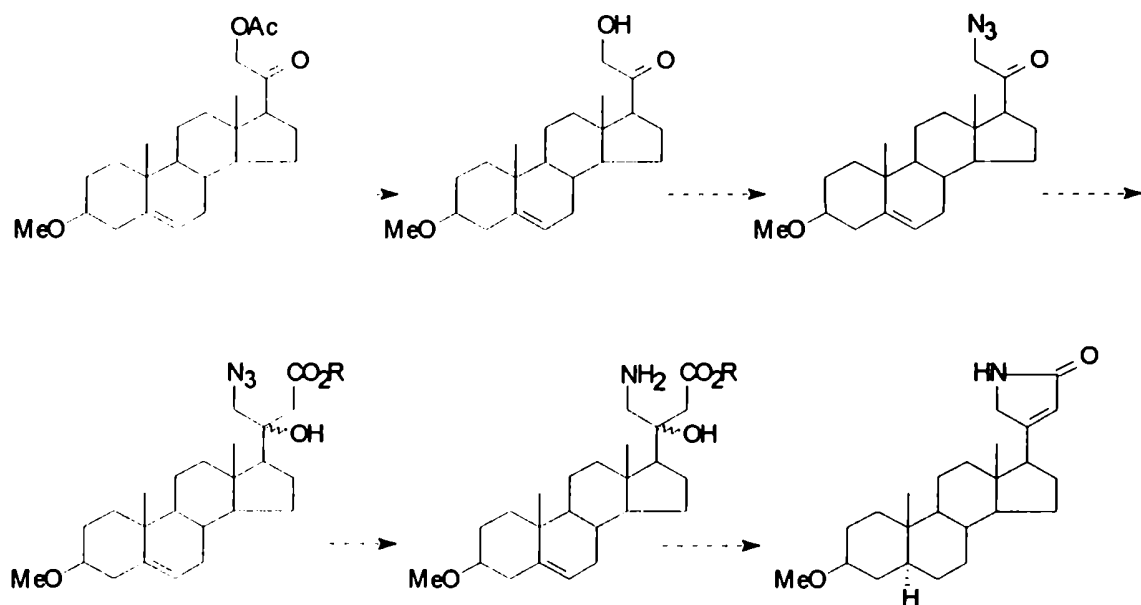


- a. NaN_3 , DMF
b. Ph_3P , THF , H_2O
c. Ac_2O , Py

Esquema 36. Preparación de la acetamida **79**.

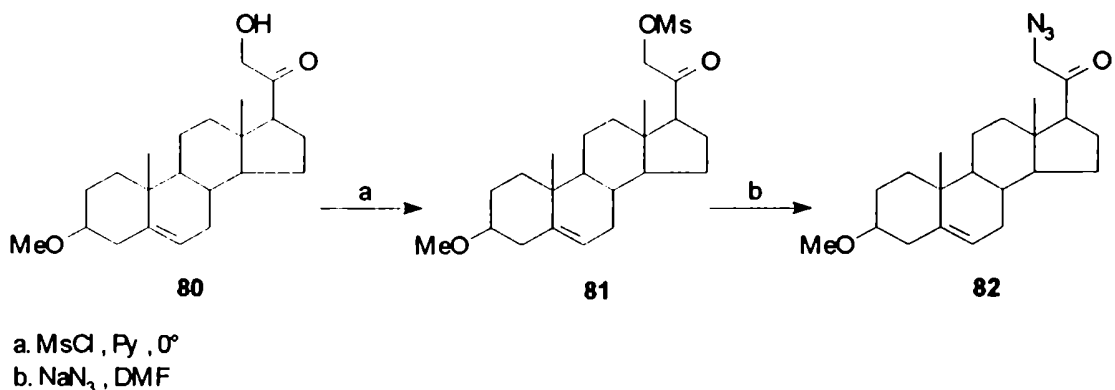
La amina alílica se sometió entonces al procedimiento empleado por Barluenga para formar la lactama α,β -insaturada. La reacción resultó un fracaso recuperando mayoritariamente la amina empleada como sustrato. Cabe señalar que este método sólo había sido empleado con aminas alílicas secundarias donde $\text{R}_1 = i\text{-Pr}$, ciclohexilo y Ph (ver esquema 29 en pág 51).

En vista del resultado negativo obtenido, se decidió intentar un camino alternativo para la síntesis del azacardenólido (esquema 37).



Esquema 37. Camino alternativo para la síntesis del azacardenólido.

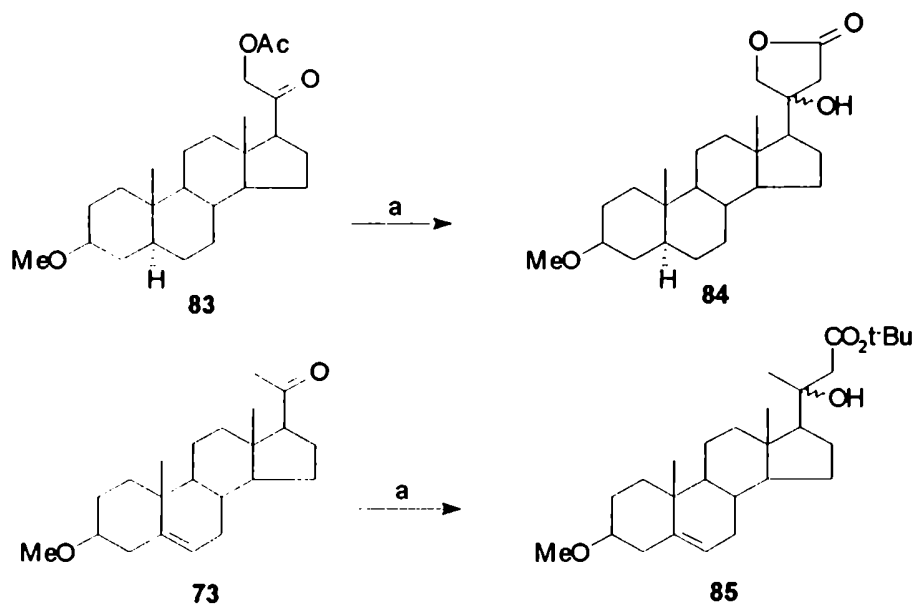
Por tratamiento de 21-hidroxi-3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (**80**), obtenido a partir de **74**, con cloruro de metansulfonilo/piridina a 0° se obtuvo el mesilato (**81**), que por reacción con azida de sodio en dimetilformamida a temperatura ambiente produjo 21-azido-3 β -metoxipregnenolona (**82**) (rendimiento de **80** a **82** = 65%) (esquema 38).



Esquema 38. Preparación de 21-azido-3β-metoxi-5-pregnen-20-ona (**82**).

Se decidió introducir los carbonos 23 y 24 del azacardenólido mediante una condensación a -78° entre el enolato del acetato de t-Bu [Rathke, 1973] y el carbonilo 20 de la azida **82**.

Para probar la viabilidad de la reacción se emplearon los sustratos 21-acetoxi-3β-metoxi-5α-pregnan-20-ona (**83**) y 3β-metoxi-pregnenolona (**73**) obteniendo los productos 4-[3β-metoxi-5α-androstan-17-il]-4-hidroxifuran-2-ona (**84**) y 20ξ-hidroxi-3β-metoxi-23-nor-5-colenolato de t-butilo (**85**) respectivamente (esquema 39).



a. $\text{CH}_3\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, LDA, -78°

Esquema 39. Preparación de los compuestos **84** y **85** empleando el enolato del acetato de t-butilo.

Por deshidratación del compuesto **84** al tratarlo con ácido *p*-toluensulfónico/ benceno a reflujo se obtuvo el compuesto 4-[3 β -metoxi-5 α -androstan-17-il]-3-furen-2-ona (**86**, esquema 40) constituyendo un método sintético alternativo para la preparación del anillo butirolactónico α,β -insaturado presente en cardenólidos (esquema 40).

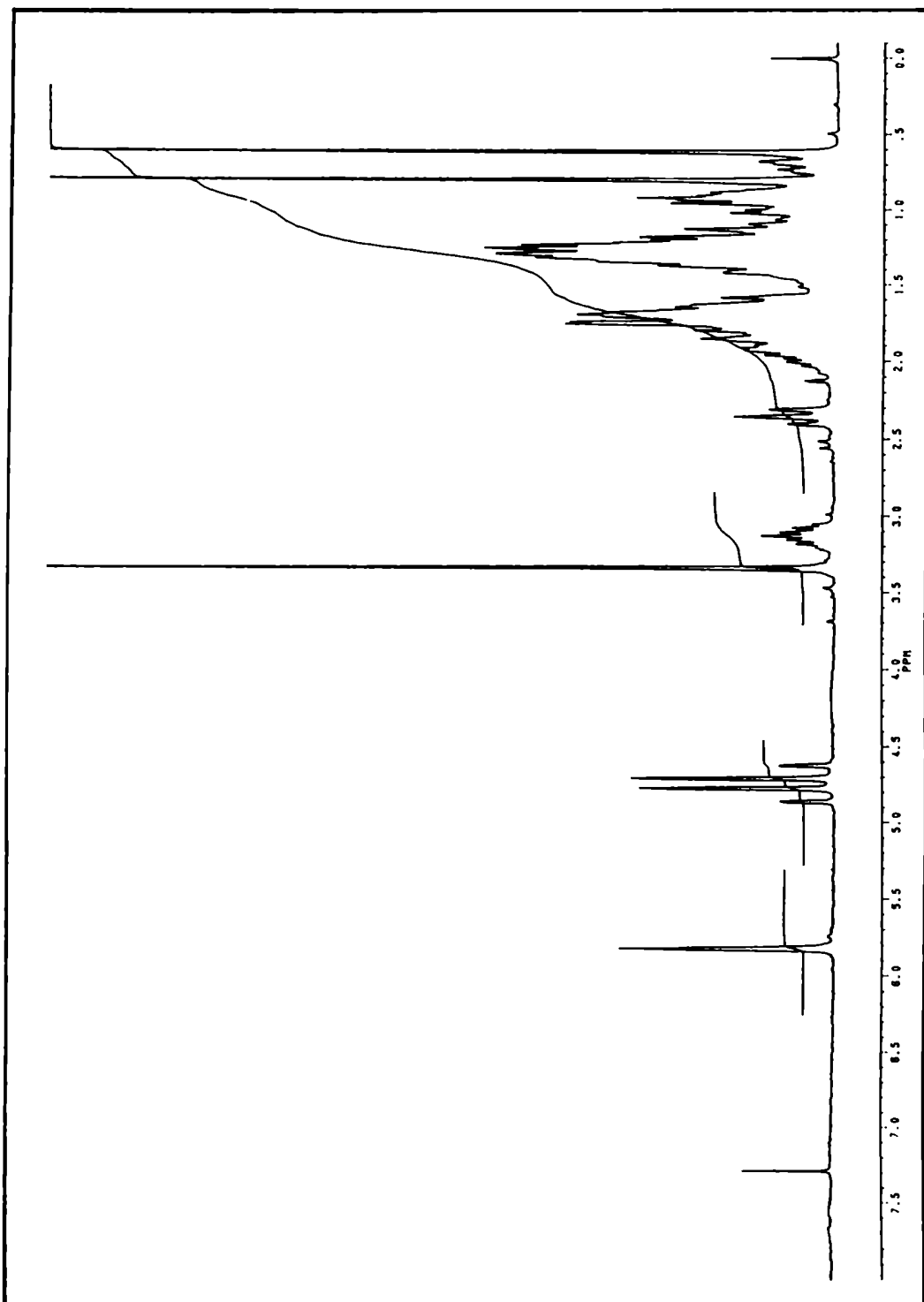
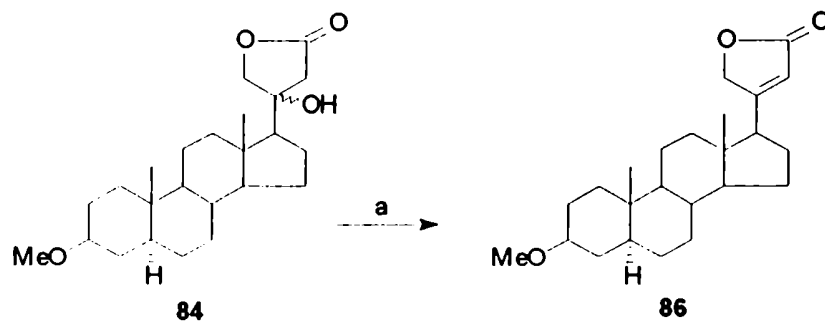


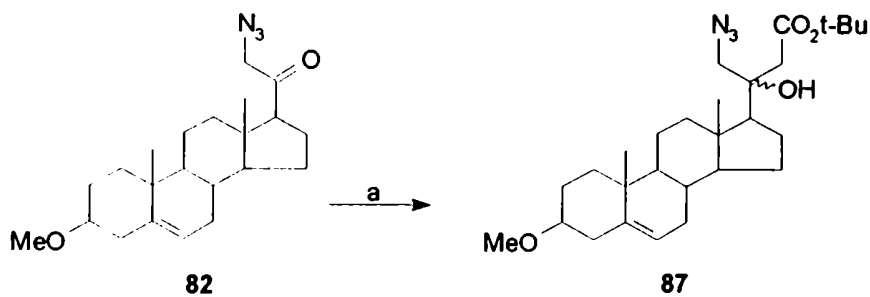
Figura 24. Espectro de ^1H RMN (200 MHz) del compuesto 86.



a. p-TsOH, benceno, reflujo

Esquema 40. Deshidratación de la β -hidroxilactona **84**.

Por reacción de la azida **82** con el enolato del acetato de t-butilo a -78° [Rodríguez, 1990] se obtuvo el compuesto 21-azido-20 ξ -hidroxi-3 β -metoxi-23-nor-5-colenolato de t-butilo (**87**) (esquema 41).



a. $\text{CH}_3\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, LDA, -78°

Esquema 41. Reacción del enolato del acetato de t-butilo con la azida **82**.

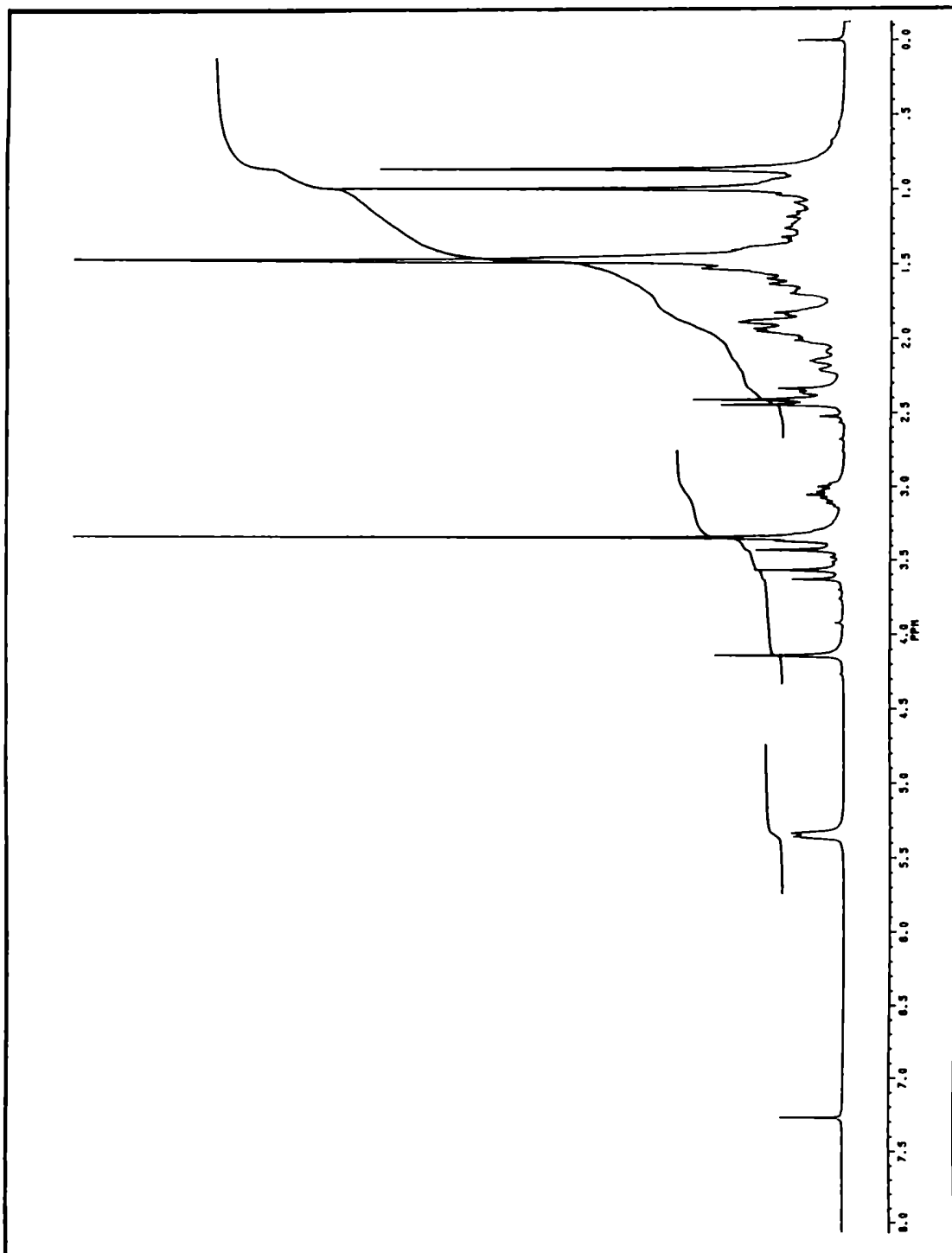
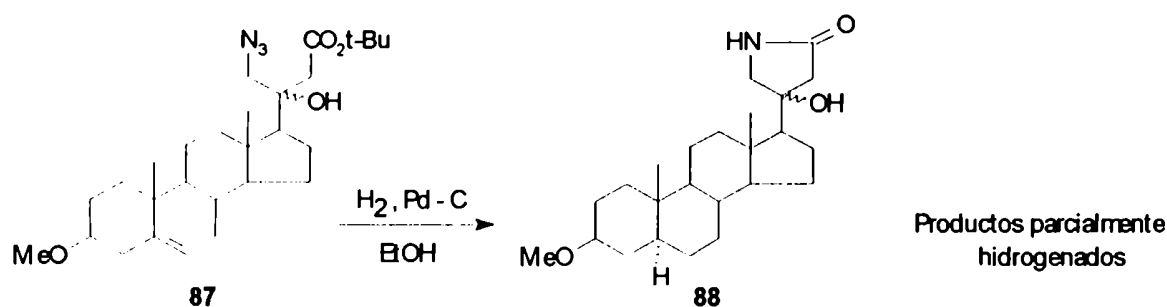


Figura 25. Espectro de ^1H RMN (200 MHz) del compuesto **87**.

La siguiente etapa debía consistir en la reducción de la azida seguido de hidrólisis del éster para formar la lactama. Se encontró que, al hidrogenar la azida, la amina formada se transformaba en la lactama buscada, en las condiciones empleadas para la hidrogenación (esquema 42).



Esquema 42. Hidrogenación de la azida **87**.

Como la hidrogenación de **87** conducía a una mezcla de productos parcialmente hidrogenados, se decidió "simplificar" la reacción utilizando el compuesto 21-azido-20ξ-hidroxi-3β-metoxi-23-nor-5α-colenoato de t-butilo (**89**) (figura 23) en vez del **87**.

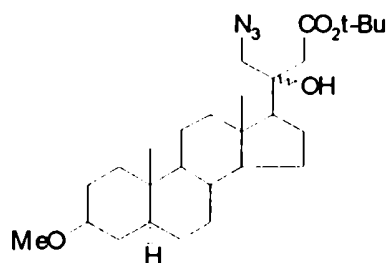
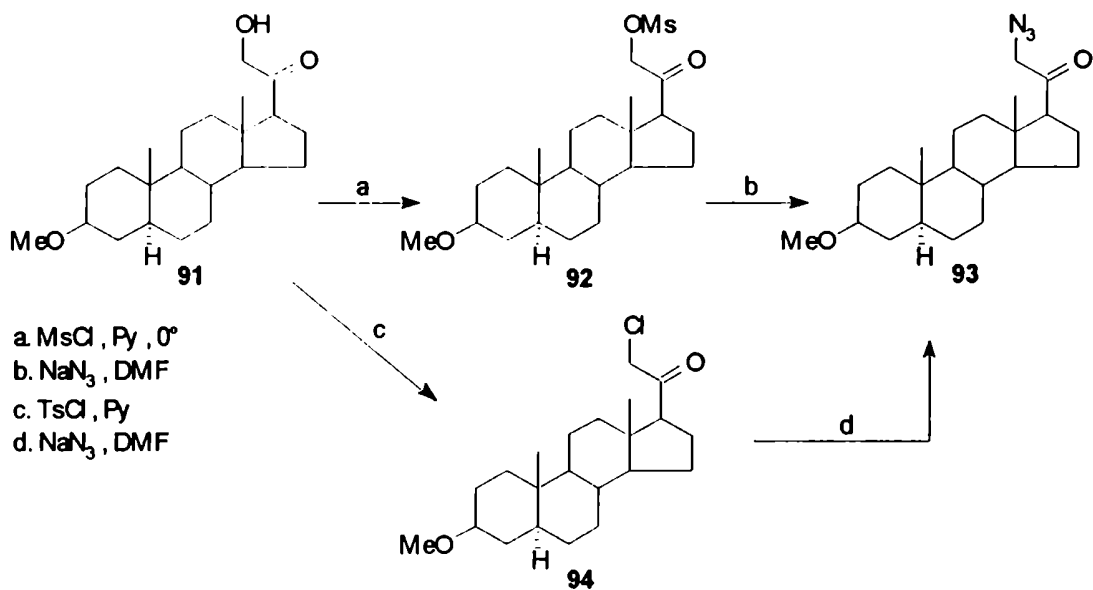
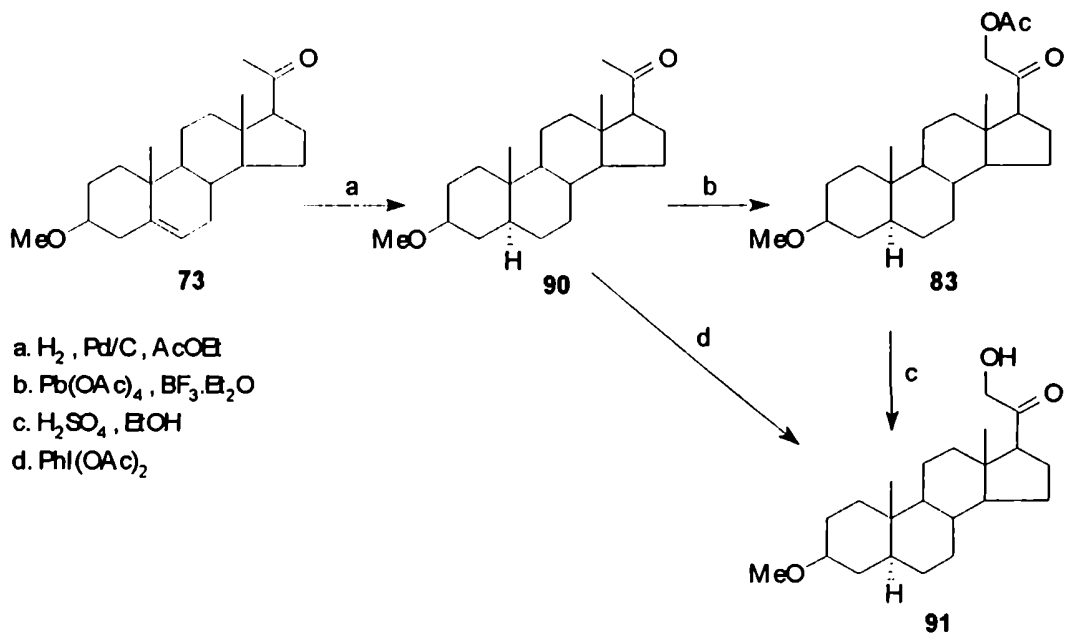
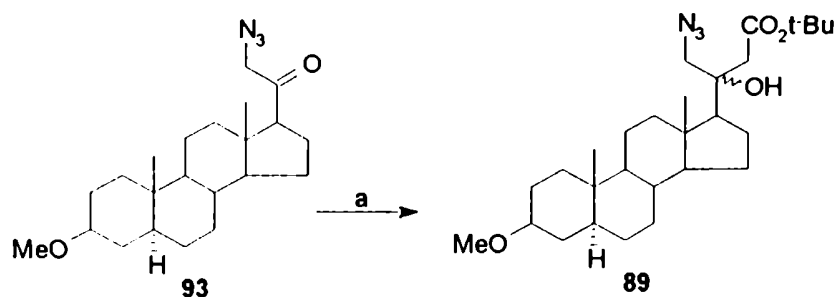


Figura 26. Compuesto **89**.

El compuesto **89** fue preparado según los siguientes esquemas sintéticos:



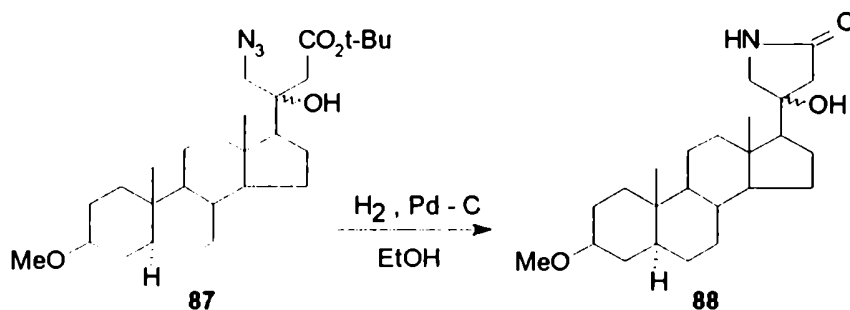
Esquema 43. Preparación de la azida **93**.



a. $\text{CH}_3\text{COOt-Bu}$, LDA, -78°

Esquema 44. Reacción de la azida **93** con el enolato del acetato de t-butilo.

La reducción de la azida **89** se llevó a cabo por hidrogenación catalítica ($\text{H}_2/\text{Pd-C}/\text{EtOH}$) y se pudo observar que no sólo se producía la reacción deseada sino que, además, la amina formada ciclaba espontáneamente formando la β -hidroxilactama **88** (esquema 45).



Esquema 45. Hidrogenación de la azida **87**.

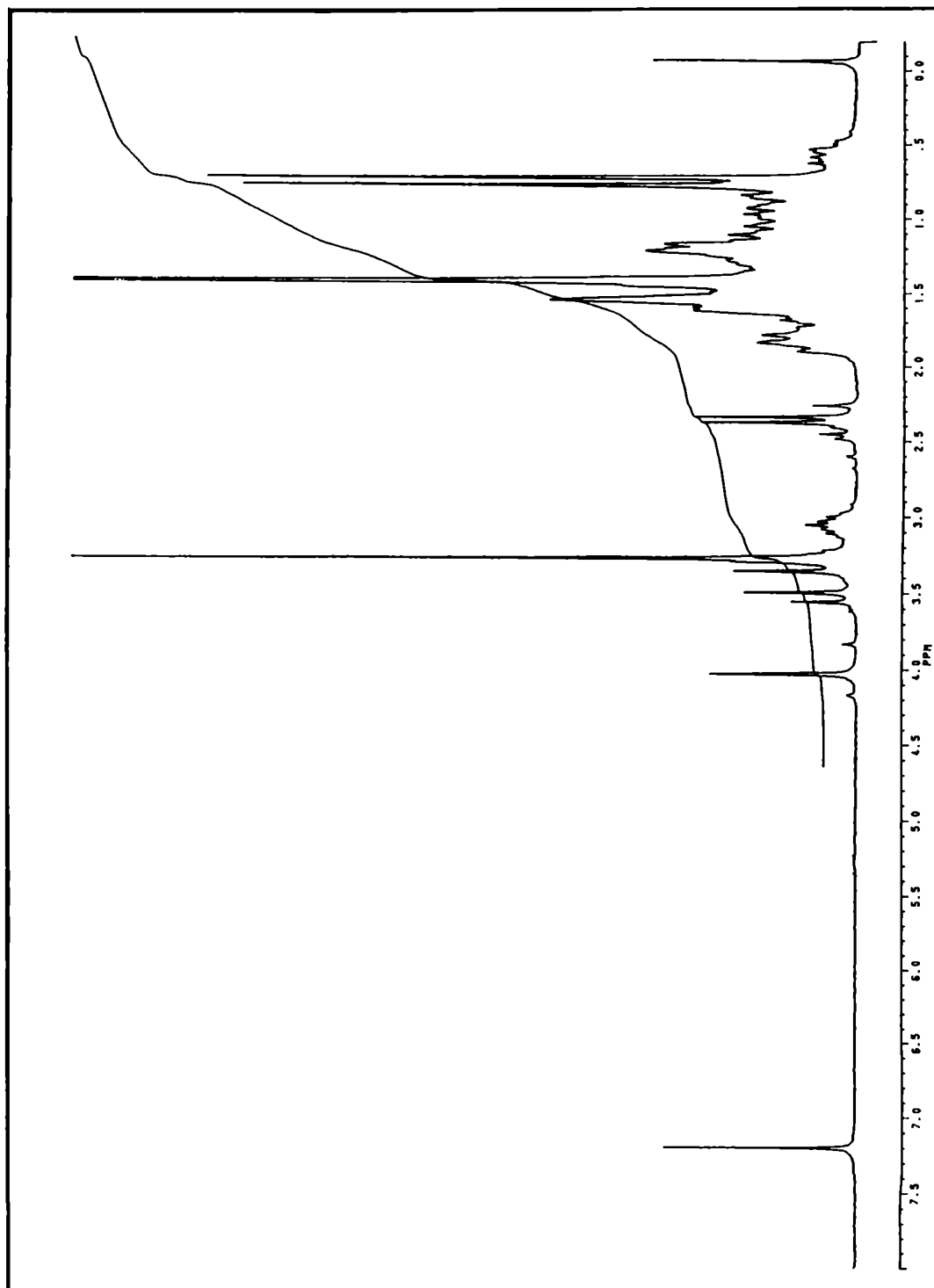


Figura 27. Espectro de ^1H RMN (200 MHz) del compuesto 89.

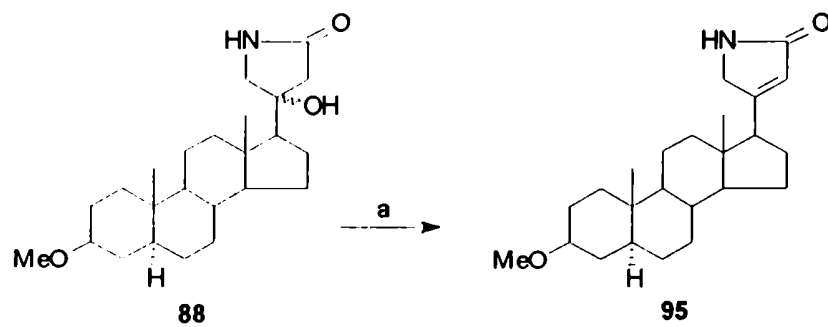
Las modificaciones introducidas para mejorar el rendimiento global de la síntesis fueron las siguientes:

1. La preparación de 21-hidroxi-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (**91**) se realizó en una sola etapa a partir de 3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (**90**) empleando diacetoxiidodosobenceno (DAIB) [Kamernitzky, 1985] [Benedetti, 1991], con un rendimiento del 57%, levemente superior al obtenido por acetoxilación y posterior hidrólisis del acetato (55%).

2. Se mejoró sustancialmente el rendimiento de la preparación de la azida **93**, obteniéndola a partir de 21-cloro-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (**94**) generado a partir de **91** por reacción de éste con cloruro de *p*-toluensulfonilo/piridina a temperatura ambiente [Collington, 1971] [Frydman, 1992] (ver esquema 43 en pág. 64).

El último paso de la síntesis, la deshidratación de la β -hidroxilactama **88**, se intentó por tratamiento a reflujo con sulfato de cobre adsorbido sobre sílica gel [Nishiguchi, 1987], pero, en las condiciones empleadas, los rendimientos no fueron satisfactorios.

Se intentó entonces deshidratar **88** usando ácido *p*-toluensulfónico/benceno a reflujo lográndose la obtención de 4-[3 β -metoxi-5 α -androstan-17-il]-3-pirrolin-2-ona (**95**) en forma satisfactoria (esquema 46, figura 28).



a. p-TsOH, benceno, reflujo

Esquema 46. Deshidratación de la β -hidroxilactama **88**.

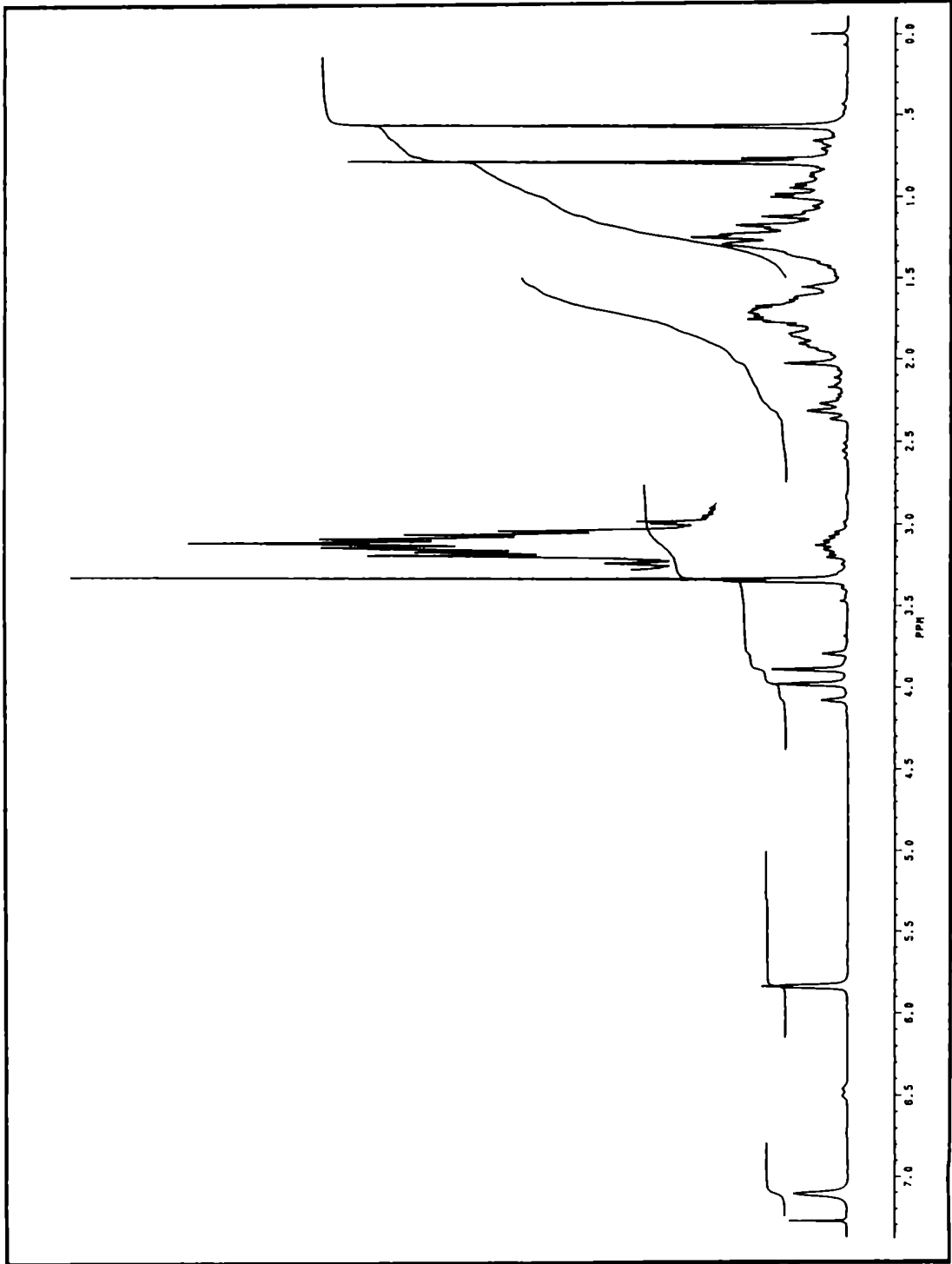
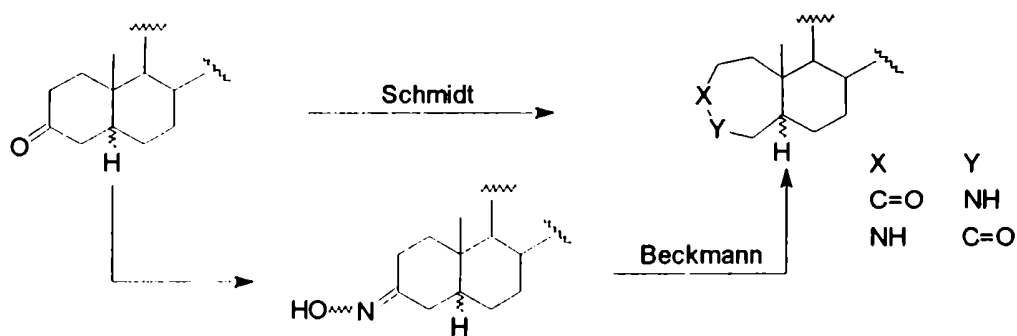


Figura 28. Espectro de ^1H RMN (200 MHz) del compuesto 95.

CAPITULO IV

INTRODUCCION.

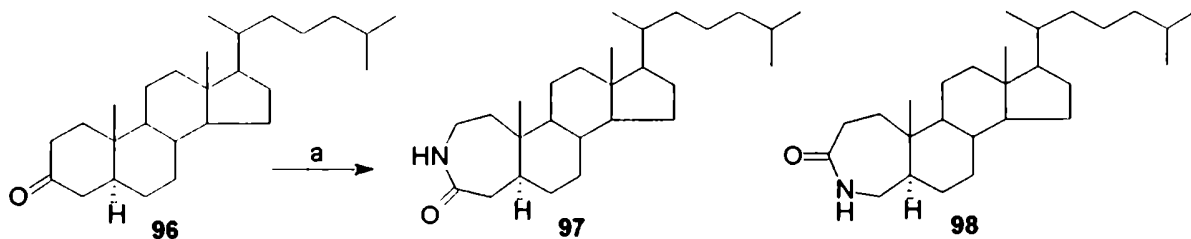
Los caminos más directos para la obtención de 3-aza y 4-aza-A-homoesteroides a partir de 3-cetoesteroides son los reordenamientos de Beckmann y de Schmidt (esquema 47).



Esquema 47. Reordenamientos de Beckmann y de Schmidt.

En 1958, Shoppee et al. [Shoppee, 1958] realizaron el reordenamiento de Beckmann sobre oximas de 5α y 5β -colestán-3-ona informando la obtención de un único producto.

En un trabajo posterior [Shoppee, 1962], los autores lograron preparar, por distintos caminos, las dos posibles lactamas que, en teoría, podían obtenerse por el reordenamiento de Beckmann de 5α -colestán-3-ona. Por comparación de las constantes físicas de las lactamas individuales y del "producto" aislado por Shoppee en 1958, concluyeron que, en realidad, el reordenamiento de Beckmann sobre 5α -colestán-3-ona (**96**) producía una "mezcla inseparable" de las dos lactamas isómeras (esquema 48).

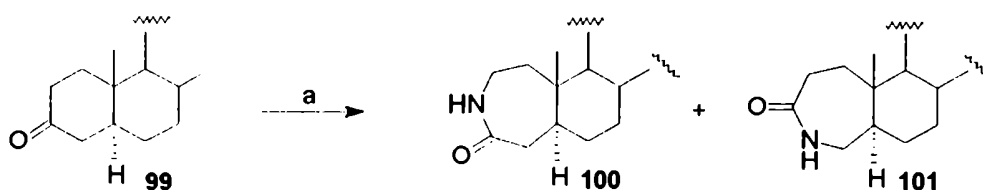


a. SOCl_2 , dioxano, 40°

Esquema 48. Reordenamiento de Beckmann sobre 5α -coleston-3-ona.

Por analogía con la serie α , los mismos autores sospecharon que la 5β -coleston-3-ona también daría una mezcla similar de lactamas isómeras por reordenamiento de Beckmann. Este hecho fue confirmado en un trabajo posterior [Dave, 1980] analizando los productos del reordenamiento de Beckmann por RMN ^{13}C .

Otro trabajo de 1961 [Doorembos y Wu, 1961], describe la obtención de un único producto empleando la reacción de Schmidt sobre 5α -coleston-3-ona. Repitiendo la reacción sobre 5α y 5β -coleston-3-ona, en las mismas condiciones empleadas por Doorembos, Dave [Dave, 1979], obtuvo un producto que, al analizarlo por RMN ^{13}C , resultó ser la mezcla de las dos posibles lactamas isómeras **100** y **101** (esquema 49).

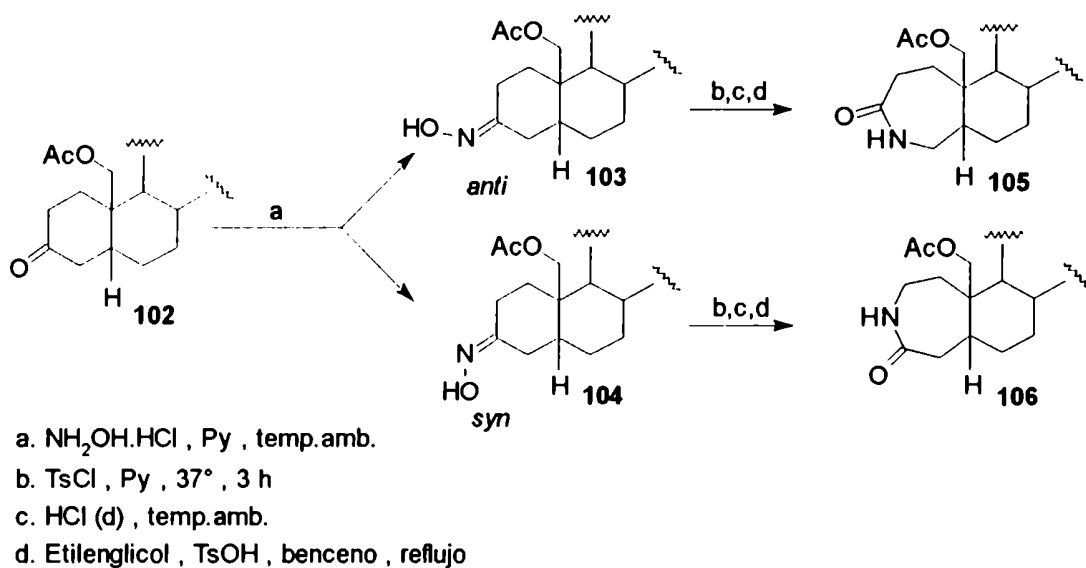


a. NaN_3 , ác. polifosfórico, 65°

Esquema 49. Reacción de Schmidt sobre 5α -coleston-3-ona.

El reordenamiento de Beckmann de 3-hidroximinoesteroides no conduce entonces a un único producto a menos que se haga reaccionar un único

estereoisómero de la oxima (anti o syn) en condiciones suaves (cloruro de *p*-toluensulfonilo/piridina/temperatura ambiente), que impidan la interconversión de las oximas estereoisómeras [Oka, 1969] [Oka, 1977] [Oka, 1978] (esquema 50).



Esquema 50. Reacción de Beckmann sobre oximas individuales.

Dave concluye que para analizar la pureza de los productos de estos reordenamientos no es confiable basarse en los puntos de fusión, ni en ccd, ni aún en los espectros de RMN ^1H , debiéndose apelar a RMN ^{13}C para analizarlos, ya que en cada par de lactamas isómeras, las señales de RMN ^1H del Me-19 aparecen al mismo valor de δ [Dave, 1980].

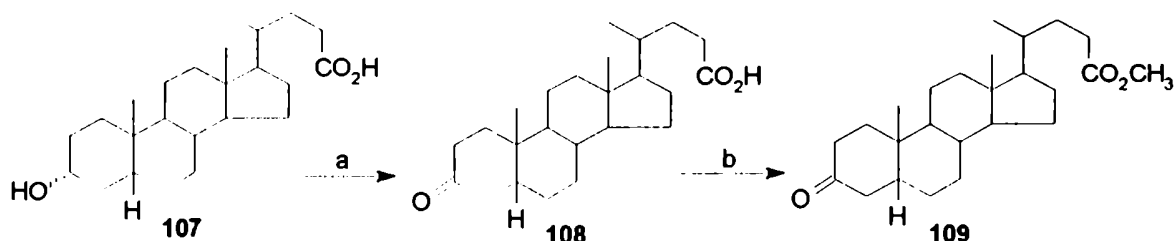
DESCRIPCION DE LA LABOR REALIZADA EN LA PREPARACION DE 3-AZA Y 4-AZA-A-HOMOESTEROIDES.

Con el objetivo de ampliar el campo de las lactamas A homo esteroidales para el estudio de sus propiedades químicas y biológicas, se llevaron a cabo reacciones similares a las descritas pero utilizando un derivado del ácido litocólico como sustrato.

Los dos caminos alternativos utilizados para efectuar la homologación del anillo A con formación de lactamas fueron las reacciones de Schmidt y de Beckmann.

Por oxidación del ácido litocólico (**107**) con trióxido de cromo/ácido sulfúrico/ acetona a 0° se obtuvo el ácido 3-cetocolánico (**108**).

Dado que una de las alternativas sintéticas consistía en un tratamiento con azida de sodio/ácido sulfúrico (reacción de Schmidt) resultaba necesario proteger previamente el carboxilo de la posición 24. La protección se hizo esterificando con diazometano/dietiléter a 0° obteniendo el 3-cetocolanoato de metilo (**109**) (esquema 51).



a. CrO_3 , H_2SO_4 , acetona , 0°

b. CH_2N_2 , Et_2O , 0°

Esquema 51. Preparación de 3-cetocolenoato de metilo (**109**).

a. Reacción de Schmidt.

Al tratar **109** con azida de sodio/ácido sulfúrico en cloroformo se obtuvo un sólido cristalino que por su espectro de RMN ^1H a 100 MHz aparentó ser un único

producto. Sin embargo, al observar su espectro de RMN ^{13}C (figura 29) se notaba la presencia, no de un componente puro, sino de una mezcla. En el espectro de RMN ^1H a 200 MHz (figura 30) se pueden observar dos picos a 0,9939 y 0,9991 ppm correspondientes a Me-19 de los productos de la reacción. El espectro de masa de la mezcla obtenida presentó un ión molecular a $m/z=403$ (100%), consistente con la formación de las lactamas **110** y/o **111**.

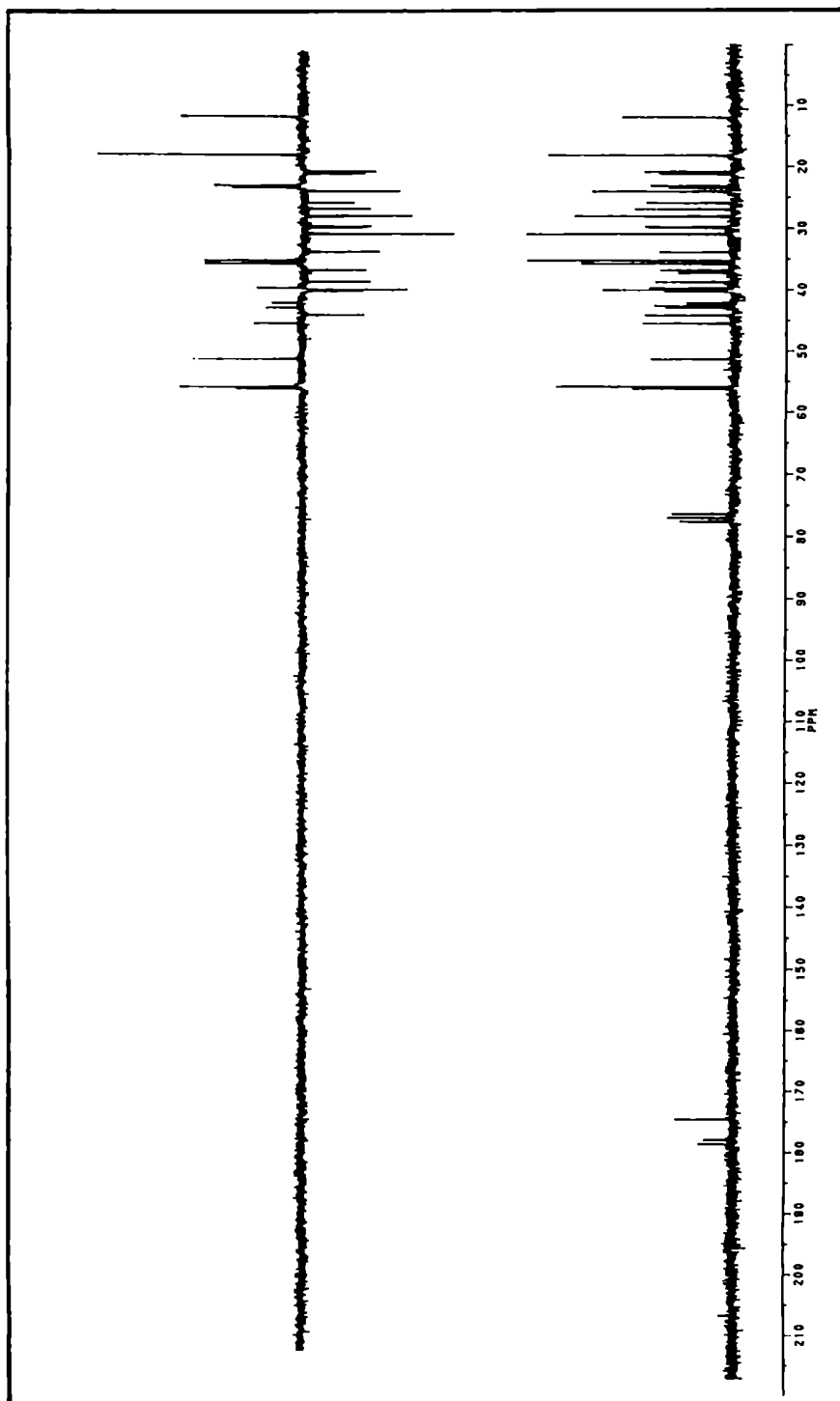


Figura 29. Espectro de ^{13}C RMN y DEPT (200 MHz) del producto de la reacción de Schmidt del compuesto **109**.

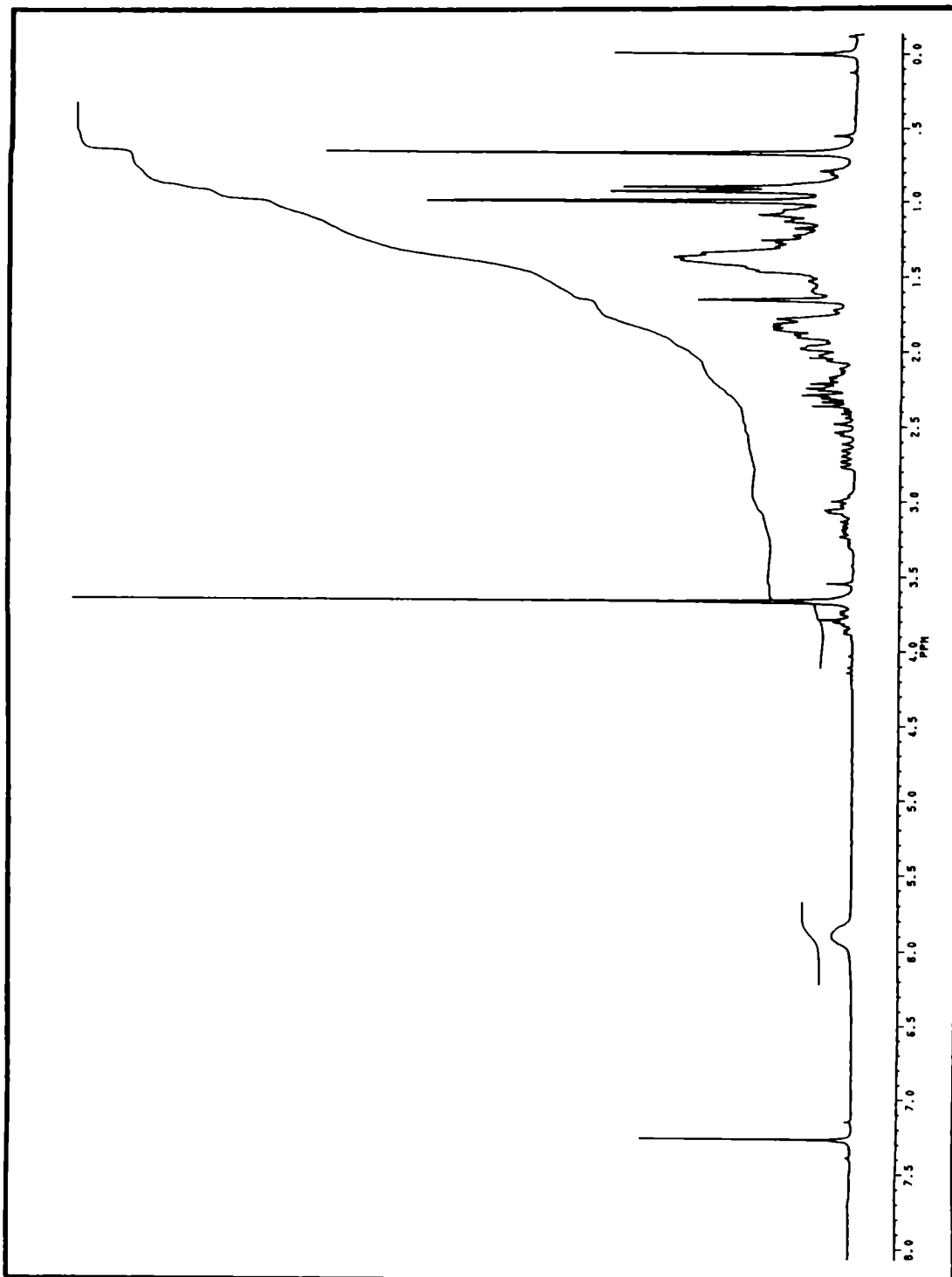
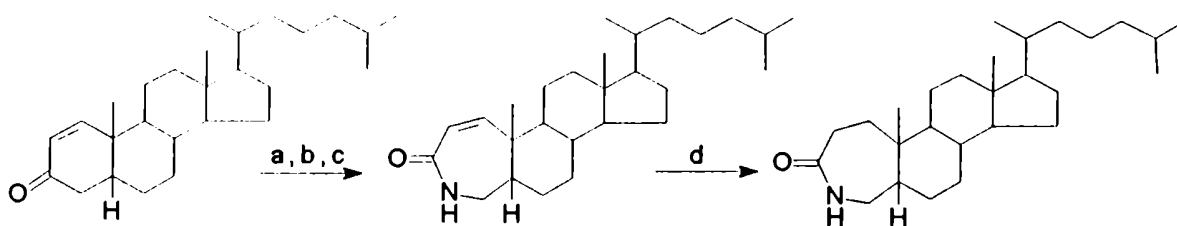


Figura 30. Espectro de ^1H RMN (200 MHz) del producto de la reacción de Schmidt del compuesto **109**.

El análisis del espectro de RMN ^{13}C de la mezcla se realizó en base a los trabajos de Dave [Dave, 1979], [Dave, 1980]. Los autores logran regioespecificidad en la reacción de Beckmann empleando sustratos adecuados, obteniendo, por separado, las dos posibles lactamas producto de la reacción de Beckmann sobre 3-cetoesteroides. De ese modo preparan, entre otros, los compuestos 4-aza-A-homo-5 β -colesten-3-ona y 3-aza-A-homo-5 β -colesten 4-ona y asignan sus respectivos espectros de RMN ^{13}C (esquema 52).

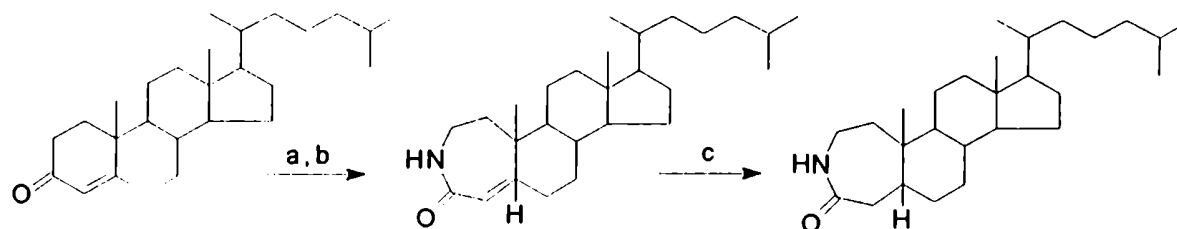


a. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, MeOH, NaAcO

b. TsCl, Py

c. HCl, MeOH

d. H_2 , Pd-C, MeOH



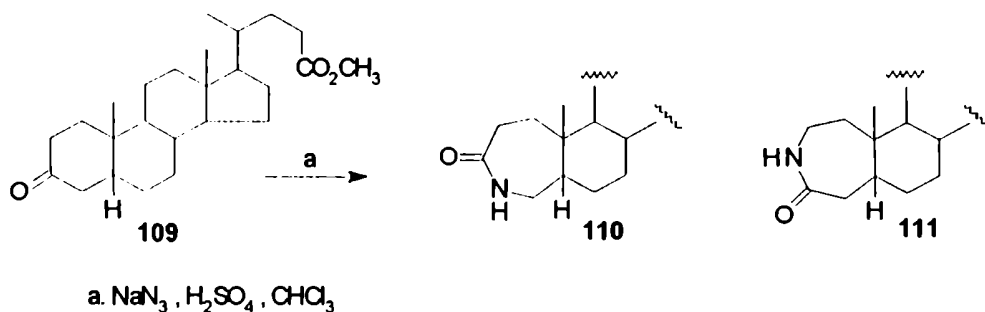
a. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, MeOH, NaAcO

b. SOCl_2 , dioxano

c. H_2 , Pd, MeOH, KOH

Esquema 52. Regioespecificidad en la reacción de Beckmann.

Por comparación con los datos de RMN ^{13}C obtenidos por dichos autores resultó evidente que nuestro producto de la reacción correspondía, en realidad, a una mezcla de las lactamas 4-aza-3-ceto-A-homocolanoato de metilo (**110**) y 3-aza-4-ceto-A-homocolanoato de metilo (**111**) (esquema 53).



Esquema 53. Reacción de Schmidt sobre 3-cetocolanoato de metilo (**109**).

Los intentos por separar las lactamas por ccd resultaron infructuosos a pesar de la variedad de solventes de desarrollo empleados. Tampoco empleando CLAR (fase reversa, MeOH/H₂O) fue posible resolver la mezcla.

b. Reacción de Beckmann.

Por tratamiento del éster **109** con clorhidrato de hidroxilamina/acetato de sodio a reflujo en una mezcla de metanol/agua se obtuvo la mezcla de las oximas (anti-syn) 3-hidroximinocolanoato de metilo (**112**) (figuras 31 y 32, esquema 54).

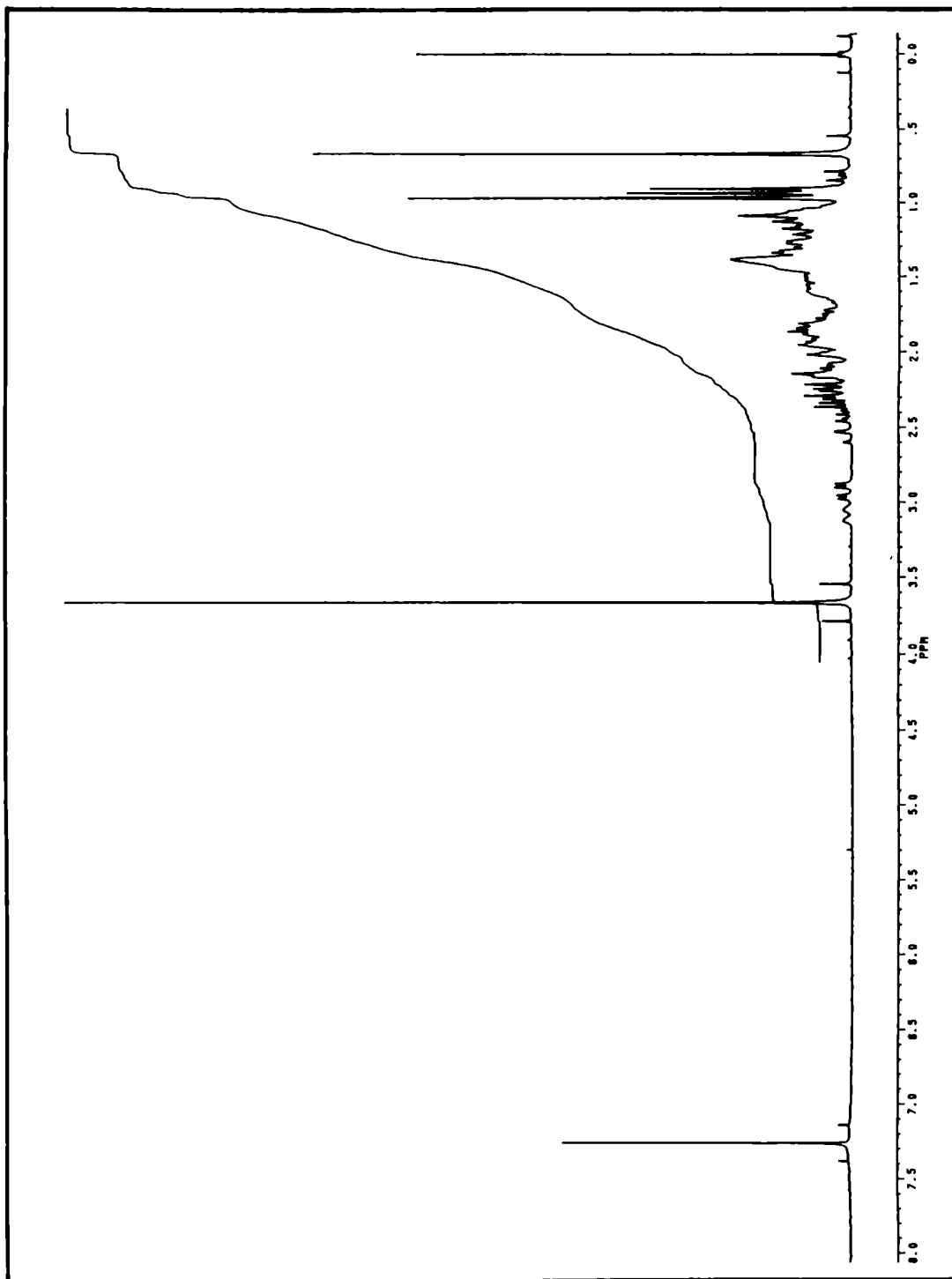


Figura 31. Espectro de ^1H RMN (200 MHz) de las oximas 112-(E) y 112-(Z).

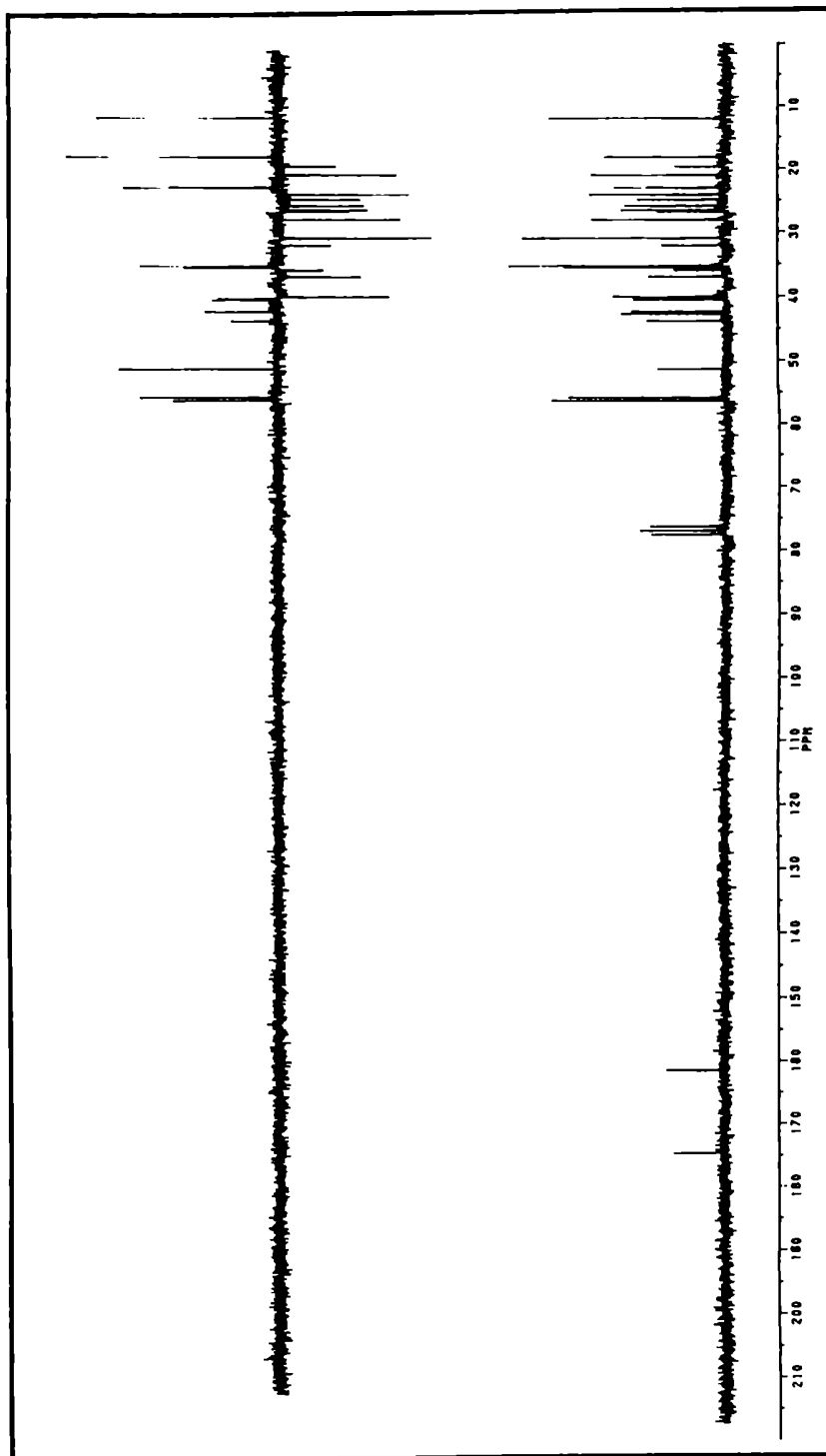
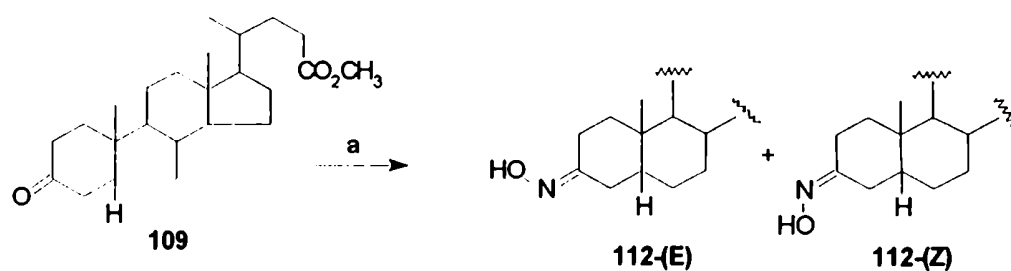


Figura 32. Espectros de ^{13}C RMN y DEPT (200 MHz) de las oximas 112-(E) y 112-(Z).



a. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaAcO , MeOH , H_2O , reflujo

Esquema 54. Preparación de las oximas **112-(E)** y **112-(Z)**.

Teniendo en cuenta la esteoquímica de la reacción de Beckmann donde sólo migra el grupo *anti* al hidroxilo de la oxima, se intentó separar la mezcla de oximas por ccd, pero los resultados fueron infructuosos.

Se decidió entonces, preparar los tosilatos de la mezcla de oximas, y probar luego condiciones en ccd para lograr separarlos antes del reordenamiento. La reacción se llevó a cabo por tratamiento de la mezcla de oximas con cloruro de *p*-toluensulfonilo/ piridina a temperatura ambiente.

No sólo resultó imposible separar por ccd los tosilatos estereoisómeros, sino que estos se reordenaron espontáneamente una vez aislados a la mezcla de lactamas **110** y **111**.

CAPITULO V

INTRODUCCION.

Desde la década de los '70 la Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 se ha transformado en una herramienta de valor incalculable para la elucidación estructural de compuestos orgánicos. Sin embargo, aún no ha alcanzado la importancia de su análoga protónica debido fundamentalmente a que la dependencia estructural de los desplazamientos químicos de las señales de ^{13}C es mucho más intrincada que para las señales de ^1H .

Por otro lado, el rango de señales normalmente encontrado en RMN- ^{13}C (alrededor de 250 ppm) es mucho mayor que el correspondiente a RMN- ^1H y los desplazamientos químicos son muy sensibles a cambios estructurales, reflejando aún aquellos producidos en sitios remotos al carbono objeto de un análisis particular.

Desafortunadamente los desplazamientos de ^{13}C de moléculas complejas están sujetos a una variedad de influencias estructurales y frecuentemente es muy difícil evaluar sus contribuciones. Además suele no resultar claro cuándo estas contribuciones son aditivas, cooperativas o contraactantes. Por otra parte, el transfondo físico de muchas de estas influencias estructurales, conocidas como efecto de sustituyente, aún no han sido racionalizados satisfactoriamente.

Sin embargo, los espectros de RMN- ^{13}C son generalmente más fáciles de asignar que los espectros protónicos debido a la simplificación que se logra al emplear técnicas de desacople ^{13}C - ^1H y también debido a la baja abundancia natural de ^{13}C que hace que los acoplamiento homonucleares ^{13}C - ^{13}C queden sumergidos en el ruido del espectro.

Como es sabido, el valor del desplazamiento químico (δ) obtenido por RMN- ^{13}C para un determinado átomo de carbono depende de su entorno electrónico y estérico. El entorno ha sido descrito en base a un mayor o menor grado de apantallamiento nuclear (σ^A) como resultado de la contribución de tres componentes:

$$\sigma^A = \sigma_d^{AA} + \sigma_p^{AA} + \sigma'$$

donde σ_d^{AA} es el término diamagnético debido a la circulación esférica de electrones (electrones s), σ_p^{AA} es el término paramagnético resultante de una distribución electrónica no-esférica (electrones p) y σ' incluye todos los efectos de átomos vecinos [Saika, 1954]. En base a esta partición, es posible dividir los factores que afectan el desplazamiento químico de moléculas orgánicas en dos clases [Raynes, 1971]:

Contribuciones locales:

- a. corrientes diamagnéticas locales
- b. corrientes paramagnéticas locales

Contribuciones no-locales:

- a. efectos anisotrópicos
- b. efectos de corrientes de anillos
- b. efectos de campo eléctrico
- c. efectos estéricos
- d. compresión de van der Waals
- e. efectos intermoleculares

Dado que resulta imposible diferenciar entre contribuciones locales y efectos de átomos o grupos remotos, se sugirió ordenar los efectos de acuerdo a un criterio más razonable desde el punto de vista químico: los mecanismos de transmisión [Duddeck, 1986].

El primer grupo de efectos de transmisión comprende aquellos que operan a través de enlaces: efectos inductivo, conjugativo e hiperconjugativo.

El segundo grupo comprende aquellos que operan a través del espacio: efectos de anisotropía vecina, corrientes de anillos, campo eléctrico, van der Waals y estéricos.

Efecto de sustituyente.

El efecto de sustituyente ha sido definido como la diferencia entre los desplazamientos químicos (δ) de un cierto átomo de carbono en un compuesto sustituido y en el compuesto emparentado no sustituido:

$$\text{Efecto de sustituyente} = \delta (\text{C---X}) - \delta (\text{C---H})$$

Efecto α .

El efecto α debido a la presencia de un sustituyente simbolizado por X se debe fundamentalmente a la diferencia de electronegatividad entre X y el átomo de hidrógeno que reemplaza en el compuesto emparentado. Por lo tanto, este efecto puede racionalizarse en términos del efecto inductivo ejercido por el sustituyente X. Sin embargo, la correlación entre efecto α y electronegatividad del sustituyente no es tan exacta, indicando la contribución de otros efectos (secundarios) a la magnitud del efecto α .

La falta de precisión de los cálculos teóricos para predecir este efecto ha llevado a muchos autores a la elaboración de ecuaciones empíricas para evaluar de antemano este efecto. Estas ecuaciones tienen en cuenta la estructura y, sobre todo, la estereoquímica de la molécula. Los primeros estudios se realizaron sobre compuestos con unidades de tipo ciclohexano que presentaban ángulos de torsión ideales (muy próximos a 60° y 180°). Ya en 1967, Grant y Dalling [Grant, 1967], describen la dependencia estructural del efecto α en metilciclohexanos. Los autores encuentran que debido a la presencia de un metilo ecuatorial el efecto α es de 5,7 ppm, mientras que para uno axial, el efecto es de alrededor de 2 ppm. Resultados obtenidos para

4-t-butilciclohexanol [Roberts, 1970], indicaron una tendencia similar a la observada en metilciclohexanos: un hidroxilo ecuatorial producía un desplazamiento de la resonancia del carbono α de 43,2 ppm, mientras que el análogo axial producía un efecto α de 37,8 ppm. Este efecto fue interpretado como una consecuencia de las interacciones 1,3 diaxiales entre el OH axial e hidrógenos axiales en los carbonos γ -gauche.

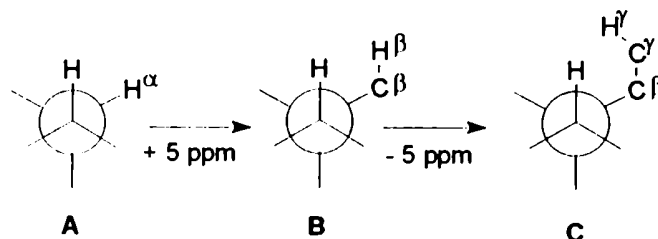
Efecto β .

Al igual que el efecto α , este efecto parece tener un origen predominantemente inductivo. Sin embargo, esta dependencia resulta inversa a la del efecto α ya que a mayor electronegatividad del sustituyente X menor resulta la magnitud del efecto β . Este hecho avalaría el modelo de Pople [Pople, 1967] de cargas alternadas a lo largo de la cadena carbonada. Nuevamente, la magnitud de este efecto depende de la orientación (estereoquímica) del sustituyente. Estudios realizados con hidroxiesteroides [Eggert, 1976] mostraron que el efecto β debido al grupo OH variaba considerablemente (entre 13,5 y 2,3 ppm). Además, un carbono β resultaba más protegido por un OH axial que por uno ecuatorial. Se sugirió que esa diferencia tendría su origen en las interacciones γ -gauche del grupo OH axial, que serían responsables de un alargamiento del enlace $C\beta-C\gamma$. Tal alargamiento produciría el desplazamiento a campos altos observado en el carbono β . Los autores, por medio de correlaciones, proporcionan una ecuación empírica para predecir el efecto β en base al número de interacciones γ -gauche del OH con átomos de carbono γ (q) conectados al carbono β en cuestión:

$$\text{Efecto } \beta(\text{OH}) = 9,3 - 2,4 q$$

Efecto γ -gauche.

Las señales de un átomo de carbono en relación γ -gauche con respecto a un sustituyente X, son generalmente desplazadas hacia campos altos con respecto a la señal del compuesto emparentado (X=H). Este efecto ha resultado ser el más útil por su valor diagnóstico, pero su significado físico y su mecanismo de transmisión aún no están completamente establecidos. Inicialmente [Grant, 1967], los corrimientos a campos altos asociados a la introducción de un sustituyente γ -gauche fueron atribuidos a interacciones entre los hidrógenos del carbono en cuestión y los del sustituyente en γ . Sin embargo, esta interpretación no resultó satisfactoria dado que tales desplazamientos también se observaron cuando el grupo en γ no tenía hidrógenos unidos. En 1976, Beierbeck y Saunders [Beierbeck, 1976], llegan a la conclusión de que es la eliminación del hidrógeno del carbono β (H^β) de **B** y no la interacción H-H en **C** la responsable del desplazamiento a campos altos al pasar de **B** a **C**.

Efecto γ -anti.

De todos los efectos de sustituyente, el causado por un sustituyente en posición γ -anti ha sido el más difícil de interpretar en términos de mecanismos de transmisión, dado que los corrimientos observados han sido tanto hacia campos altos como hacia campos bajos. Hasta el momento no se ha podido elaborar una interpretación consistente para este efecto de sustituyente. Estando excluida la interacción estérica entre el sustituyente X y el carbono γ -anti, quedarían por considerar los efectos de

campo eléctrico, a través del espacio, y el efecto inductivo, a través de enlaces, como posibles causas para este efecto [Duddeck, 1986].

Efecto δ .

Por lo general este efecto es muy chico, a menos que el sustituyente X y el carbono δ se encuentren en relación *syn*-axial. En este último caso, el efecto δ se manifiesta en un corrimiento a campos bajos apreciable. Basado en la hipótesis de que el efecto γ -gauche no es de origen estérico, Beierbeck [Beierbeck, 1976] concluye que la desprotección observada en átomos de carbono en relación δ -*syn*-axial resulta una manifestación genuina del efecto de compresión estérico.

RESULTADOS.

En el curso del presente trabajo se sintetizó una serie de pregnanos, androstanos y ácidos colánicos. Dada la inexistencia de antecedentes sobre las propiedades de RMN- ^{13}C de muchos de ellos y como aporte para la elucidación estructural de compuestos relacionados, se realizaron los correspondientes espectros de RMN- ^{13}C y se intentó su asignación. Para ello se recurrió a la comparación con espectros relacionados descritos en la literatura.

Todos los espectros presentados en este capítulo se realizaron en cloroformo- d_1 salvo en los casos en que se especifica otro solvente o mezcla de solventes.

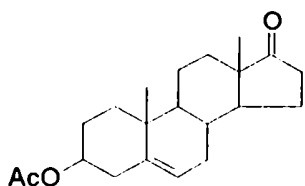
Teniendo en cuenta los efectos de la concentración sobre los desplazamientos químicos de las señales de ^{13}C , los espectros presentados se efectuaron a concentración aproximadamente constante (60-90 mg por 0,4 ml de solvente). Por este motivo, y dado que no se trabajó a temperatura constante, careció de sentido expresar los datos de desplazamiento químico con precisión mayor de 0,1 ppm.

Las estructuras de los compuestos estudiados se muestran en el índice de compuestos. Todos los compuestos fueron preparados según se describe en la parte experimental de esta tesis. La asignación de las señales se efectuó por comparación con datos de literatura ([Blunt, 1977], [Breitmaier, 1987], [Dave, 1980], [Kasal, 1983], [Marcano, 1984] y [Typyma, 1986]) y mediante el uso de diversas técnicas espectroscópicas: ecos de spin con desacople alternado (APT), desacople retardado de pulso único (SPDD) y DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*).

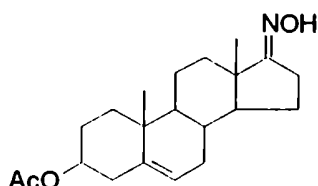
INDICE DE COMPUESTOS .

El siguiente índice de compuestos corresponde únicamente a aquellos preparados en este trabajo de tesis cuyos espectros de RMN ^{13}C figuran en las tablas correspondientes. Se los ha agrupado de acuerdo a sus estructuras sin respetar el orden numérico asignado en los capítulos precedentes.

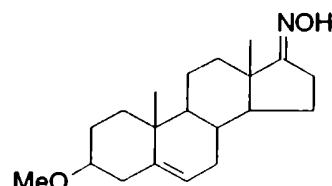
1. ANDROSTANOS.



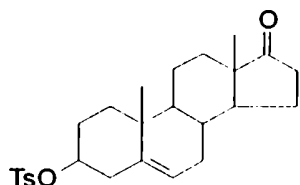
21



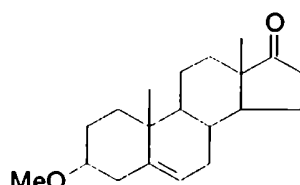
22



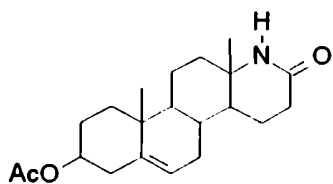
23



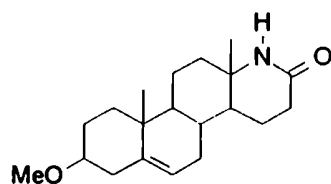
24



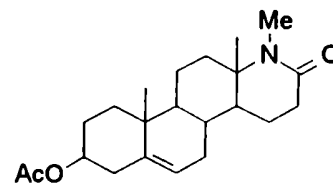
25

2. 17 α -AZA-D-HOMOANDROSTANOS.

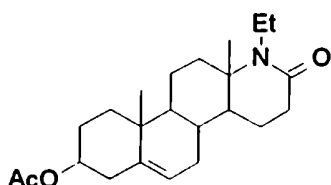
26



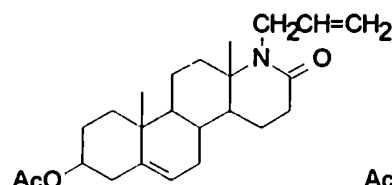
27



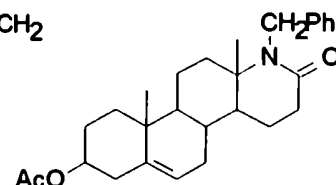
28



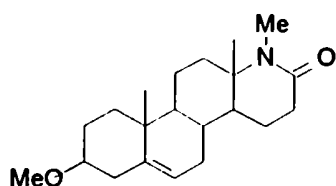
29



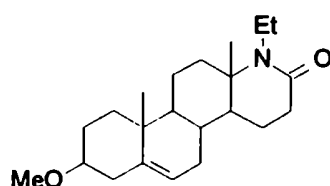
30



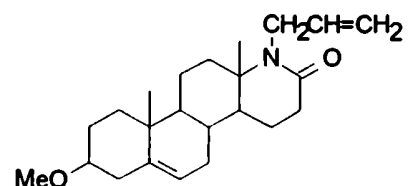
31



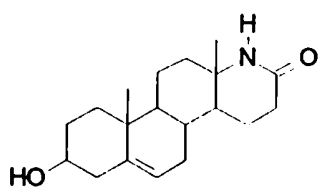
32



33

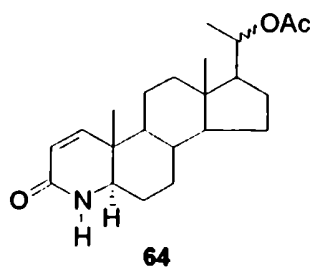
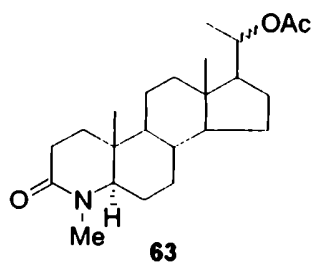
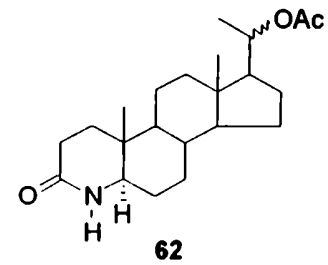
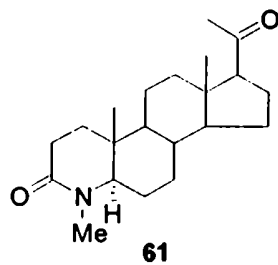
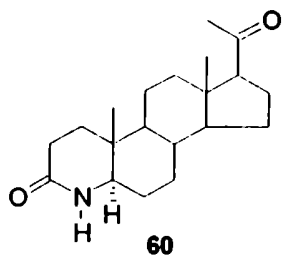
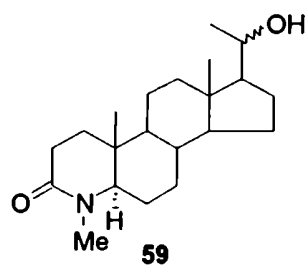
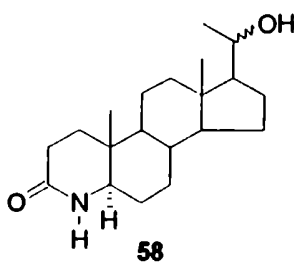
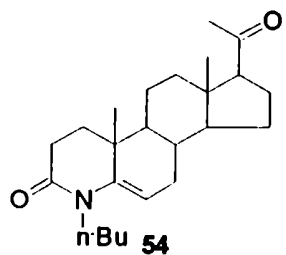
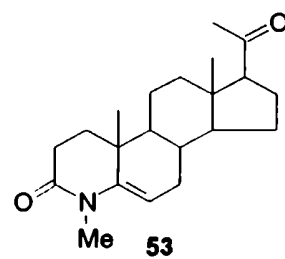
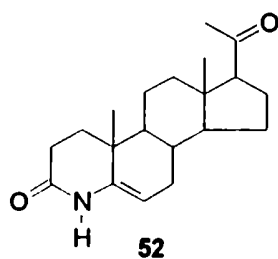
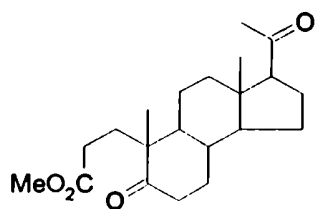
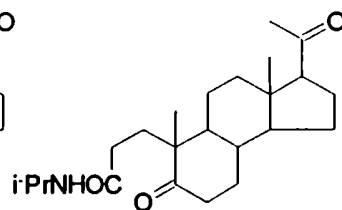
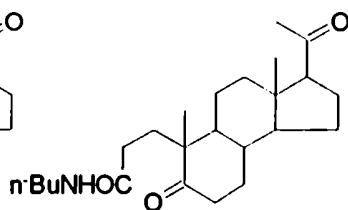
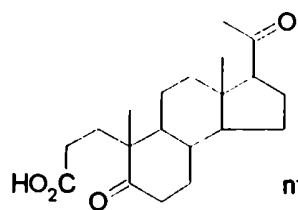


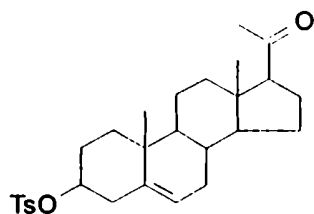
34



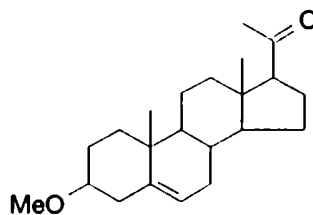
117

3. 4-AZAPREGNANOS Y SUS PRECURSORES SINTETICOS.

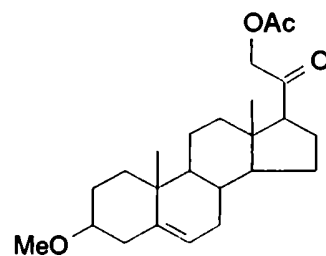


4. Δ^5 -PREGNANOS.

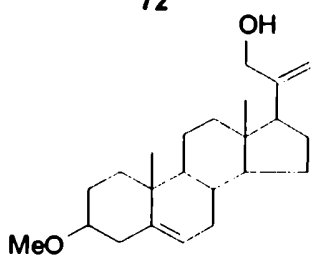
72



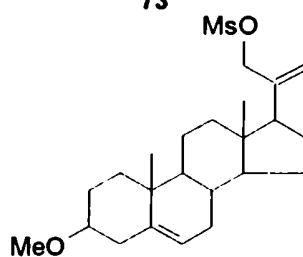
73



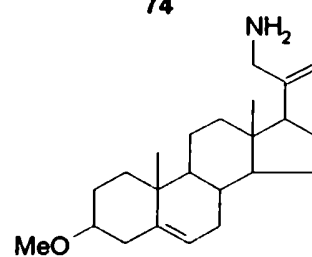
74



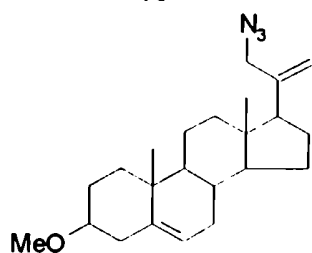
75



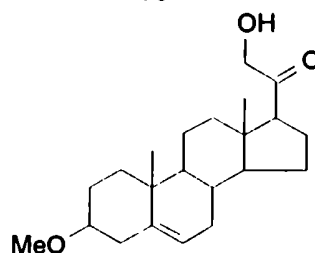
76



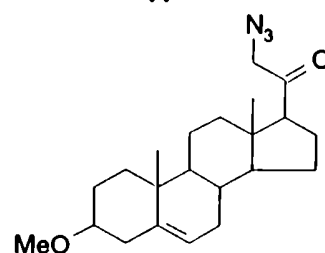
77



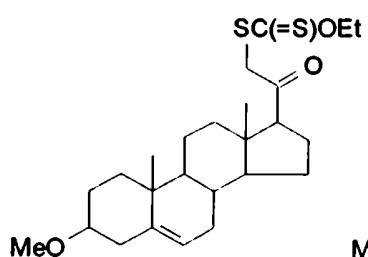
78



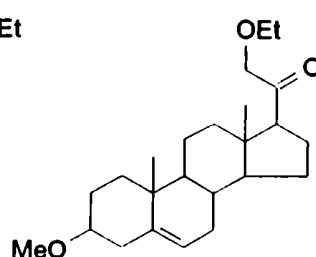
80



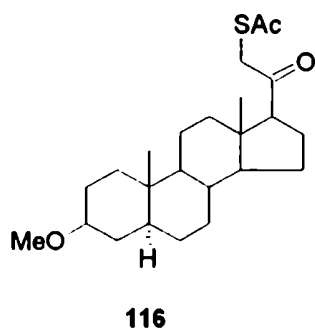
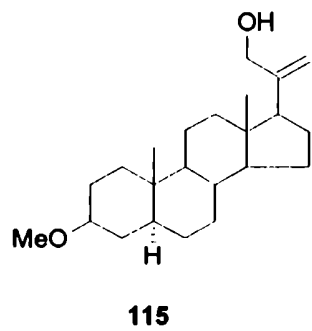
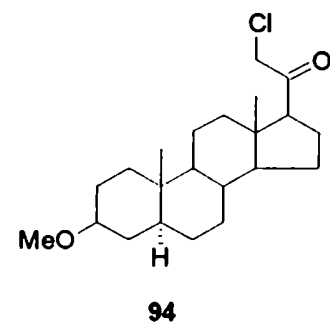
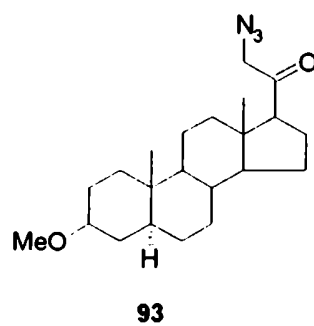
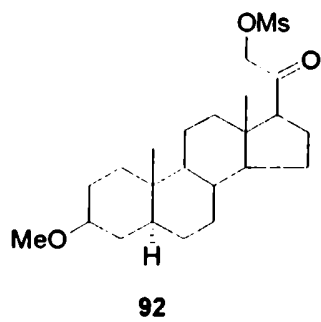
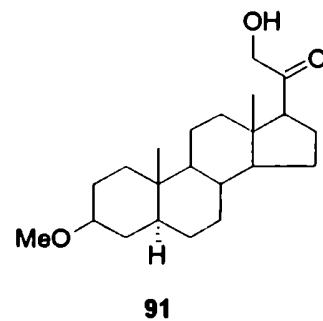
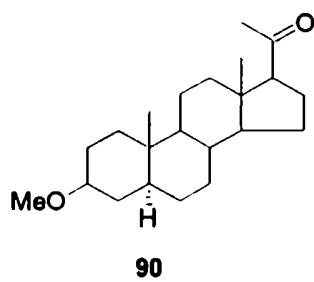
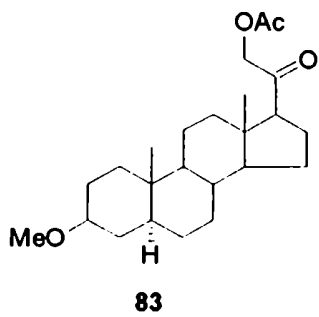
82



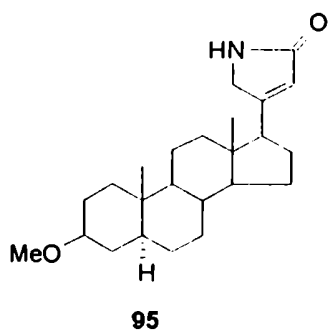
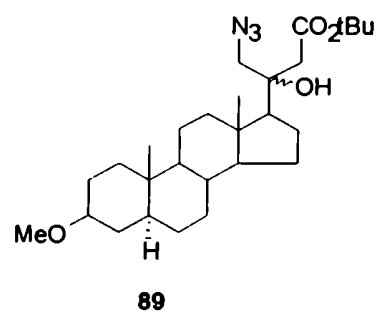
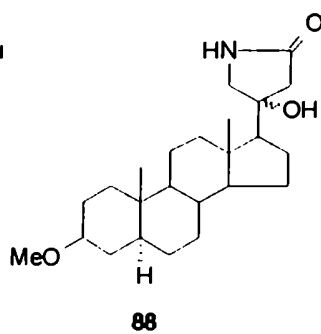
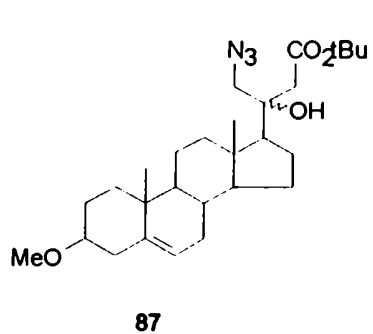
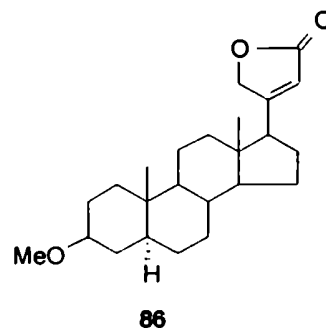
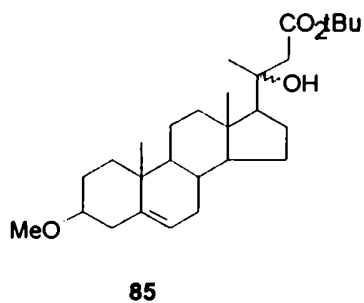
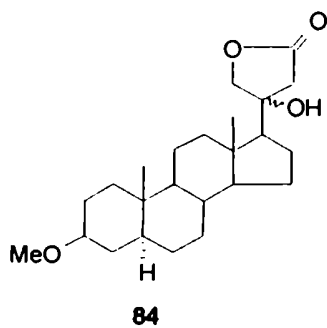
113



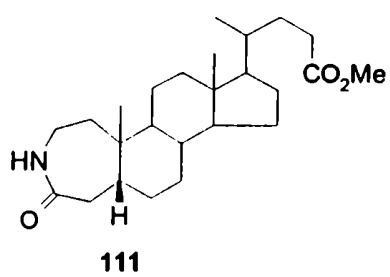
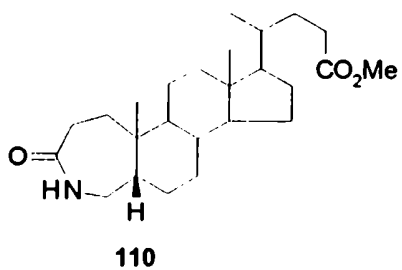
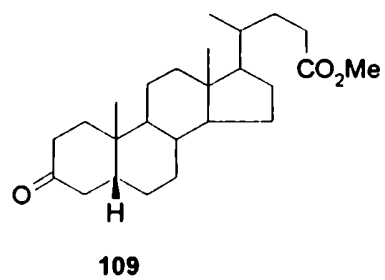
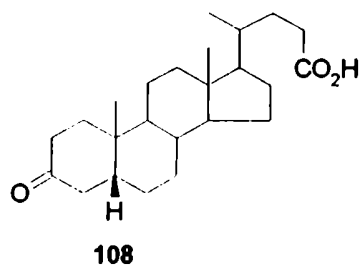
114

5. 5 α -PREGNANOS.

6. AZACARDENOLIDO Y COMPUESTOS RELACIONADOS.



7. 3-AZA Y 4-AZA-A-HOMOCOLANOATOS Y SUS PRECURSORES.



TABLAS DE RMN ^{13}C DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.

Carbono	Compuesto					
	21	22	24	25	23	117†
1	36,9	36,9	36,5	37,1	37,2	37,6
2	27,7	27,7	28,6	28,0	28,0	31,0*
3	73,6	73,7	82,0	80,1	80,2	71,6
4	38,0	38,0	38,9	38,7	38,8	42,2
5	139,7	139,7	139,0	141,0	141,0	141,4
6	121,6	121,8	122,7	120,7	120,9	121,0
7	31,4	31,2	31,4	31,5	31,4	31,7*
8	31,4	31,2	31,4	31,5	31,4	33,0
9	50,2	50,2	50,0	50,3	50,5	50,2*
10	36,7	36,6	36,8	37,0	37,0	37,4
11	20,3	20,5	20,4	20,4	20,6	21,6
12	30,7	33,9	30,7	30,9	34,0	39,9
13	47,4	43,7	47,5	47,5	43,8	54,8
14	51,6	54,0	51,6	51,8	54,2	48,6
15	21,8	23,2	21,9	21,9	23,3	20,4
16	35,7	25,0	35,8	35,8	25,2	31,8*
17	220,6	170,5	220,4	220,4	170,4	173,4
18	13,5	16,9	13,6	13,6	17,0	22,2
19	19,3	19,3	19,2	19,4	19,5	19,7
AcO	170,1	170,1				
AcO	21,2	21,3				
1'			144,4			
2'			127,5			
3'			129,7			
4'			134,5			
MeO				55,6		
CH ₃ Ph			21,7			

† Solvente: $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$. * Asignación insegura.

Carbono	Compuesto								
	26	27	28	29	30	31	32	33	34
1	36,6	36,9	36,6	36,7	36,7	36,7	36,8	36,9	36,9
2	27,6	27,9	27,6	27,7	27,7	27,7	27,9	27,9	27,9
3	73,4	80,0	73,4	73,6	73,6	73,6	80,0	80,0	80,0
4	37,8	38,5	37,8	37,8	37,8	37,9	38,4	38,4	38,4
5	139,4	140,6	139,4	139,3	139,3	139,4	140,4	140,4	140,5
6	121,6	120,7	121,5	121,8	121,7	121,8	120,7	120,7	120,7
7	31,2	31,3	31,3	31,5	31,4	31,4	31,4	31,5	31,5
8	32,2	32,3	32,8	32,8	32,9	33,2	32,7	32,9	33,0
9	49,4*	49,6*	48,8*	48,9	48,6*	48,5*	48,8*	48,9	48,8*
10	36,6	37,1	36,6	37,0	36,7	36,7	36,9	37,0	37,0
11	20,8	20,9	19,7	19,7	19,8	20,1	19,6	19,7	19,9
12	39,5	39,4	37,3	37,5	37,5	37,9	37,3	37,6	37,6
13	54,0	54,0	58,5	59,4	59,7	60,1	58,6	59,4	59,7
14	47,9*	48,0*	49,1*	49,2	49,1*	49,2*	49,0*	49,3	49,2*
15	20,0	20,1	21,3	21,4	21,4	21,3	21,4	21,4	21,4
16	30,7	30,8	31,7	32,0	31,7	31,7	31,8	32,0	31,7
17	171,5	171,9	169,7	170,2	170,3	170,8	169,9	169,8	169,9
18	21,9	21,9	17,7	19,2	19,4	19,4	17,9	19,2	19,4
19	19,1	19,3	19,0	19,2	19,2	19,2	19,2	19,2	19,2
AcO	170,1		169,6	169,6	169,9	170,3			
AcO	21,3		21,0	21,3	21,3	21,5			
MeO		55,6					55,6	55,6	55,6
1'			26,4	36,3	43,7	140,0	26,7	36,3	43,7
2'				15,6	136,0	126,8		15,6	136,0
3'					115,3	128,3			115,3
4'						126,4			
<u>C</u> H ₂ Ph						44,6			

* Asignación insegura.

Carbano	Compuesto						
	51	57	56	55	52	53	54
1	29,1*	29,5*	30,9*	31,1*	28,2	28,8	28,8*
2	29,2*	29,1*	31,1*	31,2*	29,7*	31,7*	30,5*
3	179,4	174,2	172,5	173,5	170,2	168,1	167,8
5	214,4	214,1	215,2	215,4	139,6	144,0	142,4
6	37,8	37,9	37,9	38,0	103,9	104,1	104,0
7	31,1	31,3*	32,1	32,2	31,6*	30,5*	31,4
8	34,7	34,8	34,6	34,7	31,5	31,4*	31,4
9	47,8	47,7	47,5	47,6	47,9	48,6	48,6
10	50,3	50,3	50,7	50,9	34,1	35,2	35,3
11	21,4	21,4	21,2	21,3	21,0	20,9	20,9
12	38,3	38,4	38,2	38,3	38,5	38,4	38,5
13	43,9	43,9	43,8	43,9	44,1	43,8	43,8
14	55,8	55,9	55,8	55,9	56,6	56,5	56,5
15	24,3	24,4	24,2	24,3	24,4	24,3	24,2
16	22,7	22,7	22,6	22,6	22,9	22,8	22,8
17	63,3	63,3	63,2	63,3	63,5	63,4	63,4
18	13,3	13,3	13,2	13,3	13,3	13,2	13,1
19	20,2	20,4	20,2	20,3	18,7	18,8	18,5
20	209,3	208,9	208,9	209,0	210,1	208,9	209,1
21	31,3	31,4	31,3	31,4	31,5	31,1*	30,8*
NCH ₃						30,9*	
OCH ₃		51,5					
NCH(CH ₃) ₂			41,0				
NCH(CH ₃) ₂			22,6				
NCH ₂ (CH ₂) ₂ Me				39,1			43,2
NCH ₂ CH ₂ Et				31,6			29,0
N(CH ₂) ₂ CH ₂ Me				20,0			20,2
N(CH ₂) ₃ CH ₃				13,7			13,7

* Asignación insegura.

Carbono	Compuesto						
	58†	59	62	63	60	61	64
1	26,6	25,5	27,0	25,3	27,2*	25,2	122,7
2	27,9	29,0	28,5	29,0	28,5*	29,0	151,0
3	173,1	170,7	172,5	170,7	172,3	170,6	166,9
5	60,3	65,6	60,5	65,6	60,6	65,6	59,5
6	32,7	32,7	33,2	32,9	33,3*	32,9	25,6
7	29,3	30,1	29,5	30,2	29,5*	30,1	29,3
8	34,6	34,1	34,7	34,1	35,0	34,3	35,0
9	50,9	51,8	51,1	51,9	51,1	51,7	47,5
10	35,3	36,2	35,4	36,3	35,7	36,3	39,1
11	20,7	20,9	20,9	20,9	21,1	21,0	21,0
12	39,1	39,6	38,9	39,1	38,7	38,7	38,8
13	42,3	42,5	42,4	42,4	44,2	44,1	42,5
14	55,1	55,3	55,2	55,3	56,1	56,0	55,2
15	24,0	24,2	24,0	24,0	24,3	24,1	23,9
16	25,3	25,2	25,2	25,4	22,7	22,8	25,2
17	57,7	58,2	54,8	54,9	63,6	63,5	54,8
18	12,0	12,4*	12,4	12,5	13,4	13,4	12,5
19	10,9	12,3*	11,2	12,3	11,3	12,3	11,8
20	69,6	70,2	72,6	72,6	209,4	209,1	72,5
21	23,0	23,6	21,4	21,4	31,5	31,3	21,3
NCH ₃		29,0		29,0		29,0	
AcO			170,2	170,3			170,2
AcO			19,8	19,8			19,7

† Solvente CDCl₃/MeOD. * Asignación insegura.

Carbono	Compuesto						
	72	73	74	80	75	76	77
1	36,8	37,3	37,1	37,0	37,1	37,1	36,9
2	28,5	28,1	27,9	27,7	27,9	27,9	27,7
3	82,0	80,3	80,1	80,0	80,3	80,1	80,2
4	38,7*	38,9*	38,6	38,5*	38,6*	38,6*	38,4*
5	138,8	140,8	140,7	140,7	140,8	140,7	140,3
6	123,1	121,2	120,9	120,9	121,3	121,1	121,2
7	31,6	32,0	31,8	31,7*	31,8	31,7	31,6
8	31,6	32,0	31,8	31,6*	32,2	32,2	32,1
9	49,7	50,2	49,9	49,8	50,2	50,1	50,0
10	36,3	37,0	36,9	36,7	36,8	36,9	36,6
11	20,9	21,2	21,0	20,8	21,0	21,0	20,9
12	38,6*	38,8*	38,6	38,4*	38,4*	38,3*	38,2*
13	43,8	44,1	44,6	44,5	42,9	43,1	43,0
14	56,7	57,0	57,0	56,8	56,6	56,4	56,3
15	24,3	24,6	24,5	24,4	25,7	25,7	25,5
16	22,7	23,0	22,8	22,7	24,1	24,0	23,9
17	63,5	63,8	59,2	59,0	53,2	52,6	54,5
18	13,1	13,4	13,0	13,1	12,7	12,8	12,5
19	19,0	19,5	19,3	19,2	19,3	19,3	19,1
20	209,2	209,3	203,3	210,0	148,8	141,7	144,5
21	31,4	31,6	69,0	69,2	66,7	73,1	45,2
22					109,5	115,6	110,7
MeO		55,7	55,5	55,4	55,5	55,5	55,2
<u>CH</u> ₃ S						37,9	
1'	144,3						
2'	127,5						
3'	129,6						
4'	134,6						
<u>CH</u> ₃ PhR	21,5						
AcO			169,9				
AcO			20,4				

* Asignación insegura.

Carbono	Compuesto			
	78	82	113	114
1	37,1	37,3	37,2	37,2
2	27,9	28,1	28,0	28,0
3	80,1	80,2	80,2	80,1
4	38,6*	38,8	38,7*	38,7
5	140,7	140,8	140,9	140,6
6	121,1	121,0	121,2	121,1
7	31,7	31,9	31,8*	31,8
8	32,2	32,0	31,9*	31,9
9	50,2	50,0	50,0	50,0
10	36,9	37,0	36,9	36,9
11	21,0	21,2	21,1	21,1
12	38,4*	38,8	38,8*	38,7
13	43,2	44,8	44,7	44,5
14	56,5	57,0	57,0	57,0
15	25,7	24,7	24,6	24,7
16	24,1	23,2	23,5	22,9
17	53,8	60,6	62,4	58,6
18	12,7	13,6	13,4	13,4
19	19,3	19,4	19,4	19,3
20	142,9	204,5	203,3	208,1
21	57,1	58,4	70,7	76,8
22	114,2			
MeO	55,5	55,6	55,5	55,5
SC <u>S</u> OCH ₂ CH ₃			213,7	
SCSO <u>C</u> H ₂ CH ₃			47,4	
SCSOCH ₂ <u>C</u> H ₃			13,8	
O <u>C</u> H ₂ CH ₃				66,9
OCH ₂ <u>C</u> H ₃				15,1

* Asignación insegura.

Carbono	Compuesto						
	84†	85	86	87	89	88†	95
1	37,6	37,3	37,0	37,2	36,8	36,7	36,9
2	28,4	28,2	27,9	28,0	27,8	27,6	27,8
3	80,7	80,3	79,7	80,4	79,8	79,9	79,7
4	34,9	38,8	34,4	38,7	34,2	34,0	34,3
5	45,5	140,8	44,8	140,9	44,7	44,6	44,7
6	29,5	121,3	28,8	121,4	28,7	28,6	28,7
7	32,6	31,9	32,0	31,4	31,8	31,8	32,0
8	35,6	31,5	35,9	31,8	34,7	34,7	35,8
9	55,1	50,2	54,4	50,0	54,1	54,2	54,3
10	36,5	36,9	35,9	36,9	35,7	35,6	35,8
11	21,7	21,0	21,1	21,0	21,0	20,8	21,0
12	40,3	40,3	38,3	40,1	40,2	39,7	38,2
13	44,0	42,8	44,6	42,8	42,9	43,2	44,2
14	56,7	57,0	56,4	57,0	56,6	55,9	56,3
15	24,8	23,9	26,0	23,8	23,6	23,9*	26,0
16	24,2	22,8	24,4	22,5	22,4	23,4*	24,2
17	57,2	59,5	51,0	55,8	55,7	57,7	51,7
18	14,4	13,5	13,4	13,5	13,6	13,6	13,2
19	12,9	19,4	12,4	19,4	12,2	12,1	12,2
20	79,7*	81,2	173,9*	82,0	81,8	79,0	163,7
21	79,8*	26,8	73,5	58,4	58,3	55,3	51,1
22	42,7	47,2	115,8	42,1	42,0	44,6	122,2
23	177,9	172,3	171,2*	172,6	172,5	177,6	175,6
MeO	55,9	55,5	55,6	55,6	55,5	55,3	55,5
C(CH ₃) ₃		73,3		76,3	76,2		
C(CH ₃) ₃		28,2		28,0	27,9		

† Solvente CDCl₃/MeOD. * Asignación insegura.

Carbono	Compuesto							
	90	83	115	91	92	94	93	116
1	37,0	37,0	36,8	37,0	37,0	37,0	36,9	36,9
2	28,8*	28,8*	28,6	27,8	27,9	27,9	27,8	27,8
3	79,7	79,8	79,7	79,7	79,7	79,7	79,5	79,5
4	34,4	34,4	34,1	34,3	34,4	34,4	34,3	34,3
5	44,8	44,9	44,6	44,8	44,8	44,8	44,6	44,6
6	28,0*	28,0*	27,6	28,7	28,8	28,7	28,7	28,7
7	32,1	32,2	31,8	32,1	32,1	32,1	31,9	32,0
8	35,6	35,6	35,7	35,5	35,5	35,5	35,4	35,4
9	54,3	54,3	54,3	54,2	54,2	54,2	54,1	54,2
10	35,9	35,9	35,6	35,8	35,9	35,9	35,7	35,8
11	21,3	21,3	21,1	21,2	21,3	21,3	21,2	21,3
12	39,2	38,9	38,5	38,8	38,8	38,9	38,8	38,8
13	44,3	45,0	43,0	44,9	45,2	45,0	44,6	44,6
14	56,8	57,0	56,2	56,7	56,8	56,7	56,5	56,6
15	24,5	24,6	25,5	24,6	24,6	24,6	24,4	24,4
16	22,9	22,9	23,9	22,9	22,9	23,5	22,9	23,4
17	63,9	59,5	53,1	59,3	59,0	60,2	60,4	62,1
18	13,5	13,5	12,7	13,6	13,6	13,7	13,5	13,4
19	12,4	12,4	12,1	12,3	12,3	12,3	12,2	12,2
20	209,2	203,6	148,7	210,0	202,9	201,8	204,3	203,0
21	31,5	69,2	66,3	69,3	72,9	49,5	58,0	40,5
22			109,2					
MeO	55,6	55,6	55,2	55,5	55,5	55,5	55,2	55,3
MsO					39,1			
AcO		170,2						
AcO		20,6						
AcS								193,5
AcS								30,0

* Asignación insegura.

Carbono	Compuesto			
	108	109	110	111
1	37,0	37,0	28,1	36,8
2	37,1	37,2	33,9	38,7
3	213,5	213,2	178,6	
4	42,3	42,3		177,9
4a			44,1	40,3
5	44,3	44,3	45,5	42,9
6	26,6	26,6	26,9	25,9
7	25,7	25,7	29,9	29,7
8	35,5	35,5	35,7	35,7
9	40,7	40,7	42,1	39,7
10	34,8	34,9	37,2	37,1
11	21,2	21,2	20,9	21,2
12	40,0	40,0	40,0	40,0
13	42,7	42,8	42,6	42,6
14	56,4	56,4	56,2	56,2
15	24,1	24,1	24,0	24,0
16	28,1	28,1	28,0	28,0
17	56,0	56,0	55,9	55,9
18	12,0	12,0	12,0	12,0
19	22,6	22,6	23,5	23,1
20	35,3	35,3	35,3	35,3
21	18,2	18,2	18,2	18,2
22	31,3*	31,0	31,0*	31,0*
23	30,9*	31,0	30,9*	30,9*
24	179,9	174,6	174,6	174,6
OCH ₃		51,4	51,4	51,4

* Asignación insegura.

ASIGNACION DE LOS ESPECTROS DE LOS COMPUESTOS 28 A 34.

Se intentó una asignación de las señales de los compuestos **28** a **34** por correlación con las señales del compuesto **26** descrito en literatura [Typyma, 1986]. Se encontraron variaciones, en algunos casos importantes, en las señales de los carbonos de los anillos C y D. Dos señales muy próximas entre sí correspondientes a C-14 y C-19 no podían asignarse fehacientemente. Además, los espectros de los compuestos **29** y **33** presentaban una complicación adicional que consistía en una señal doble a 19,2 ppm que podía corresponder a la superposición de las señales de C-18 y C-19 o de C-19 y C-2' (NCH₂C_H3) (figura 33).

Para poder asignar los espectros de estos compuestos se recurrió a dos secuencias de RMN bidimensional que se emplearon para el compuesto **33**:

1. Correlación Heteronuclear ¹H-¹³C y
2. Correlación Heteronuclear ¹H-¹³C a larga distancia (COLOC).

1. Correlación Heteronuclear ¹H -¹³C (figura 34).

Se empleó la siguiente secuencia de pulsos [Bax, 1981]:

¹ H	90°					90°		Desacople
¹³ C		t ₁ /2	180°	t ₁ /2	1/2J	90°	1/4J	Adquisición

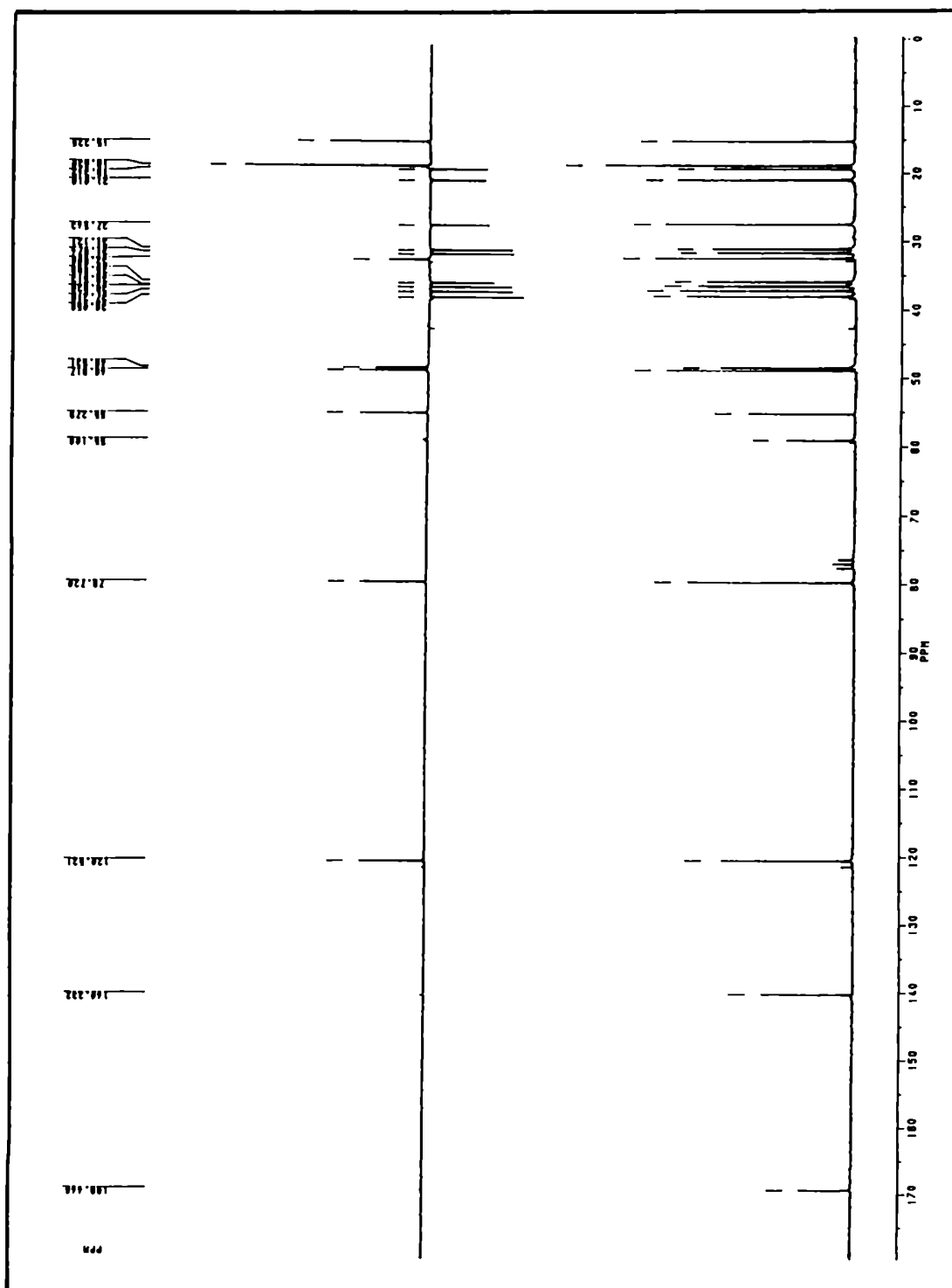


Figura 33. Espectros de ^{13}C RMN y DEPT (200 MHz) del compuesto 33.

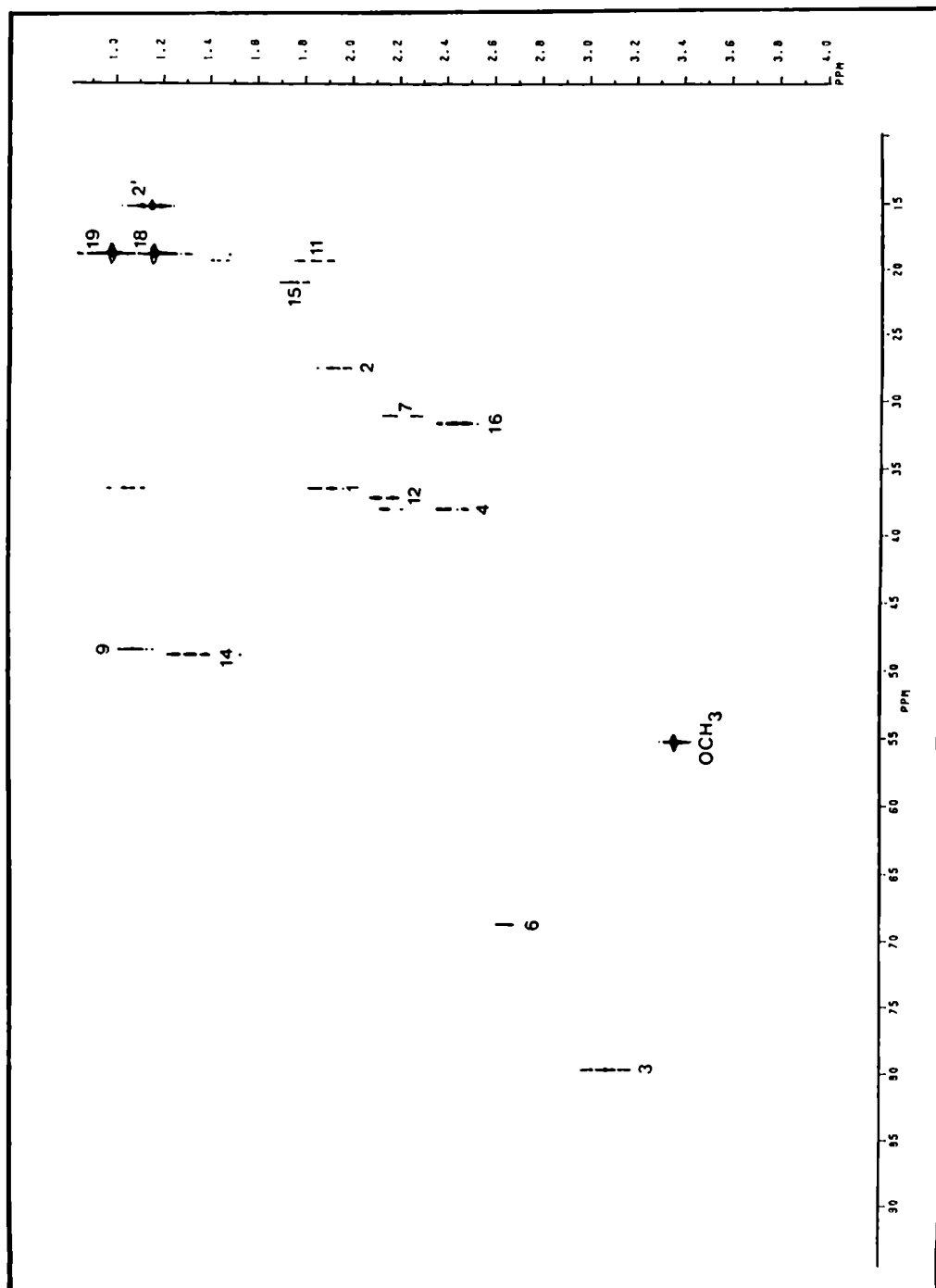


Figura 34. Espectro de correlación heteronuclear (200 MHz) del compuesto 33.

En el espectro de la figura 34 pueden observarse dos singuletes a 19,2 ppm correspondientes a C-18 y C-19 y un triplete a 15,6 ppm correspondiente al C-2' (NCH₂C \underline{H} ₃).

2. Correlación Heteronuclear ¹H-¹³C a larga distancia (COLOC) (figura 35).

Se empleó la siguiente secuencia de pulsos ([Kessler, 1984]):

¹ H	90°		180°		90°	Desacople
¹³ C		t ₁ /2	180°	Δ ₁ -t ₁ /2	90°	Δ ₂ Adquisición

En el espectro de la figura 35 pudo observarse la correlación entre las señales de los hidrógenos de Me-19 a 0,98 ppm y una señal correspondiente a carbono a 48,9 ppm. Dado que empleando este tipo de secuencia es posible observar correlaciones a dos y tres enlaces, se pudo concluir que la señal a 48,9 ppm correspondía a C-9.

En base a estos resultados pudieron asignarse las señales de los compuestos relacionados: **28, 29, 30, 31, 32 y 34.**

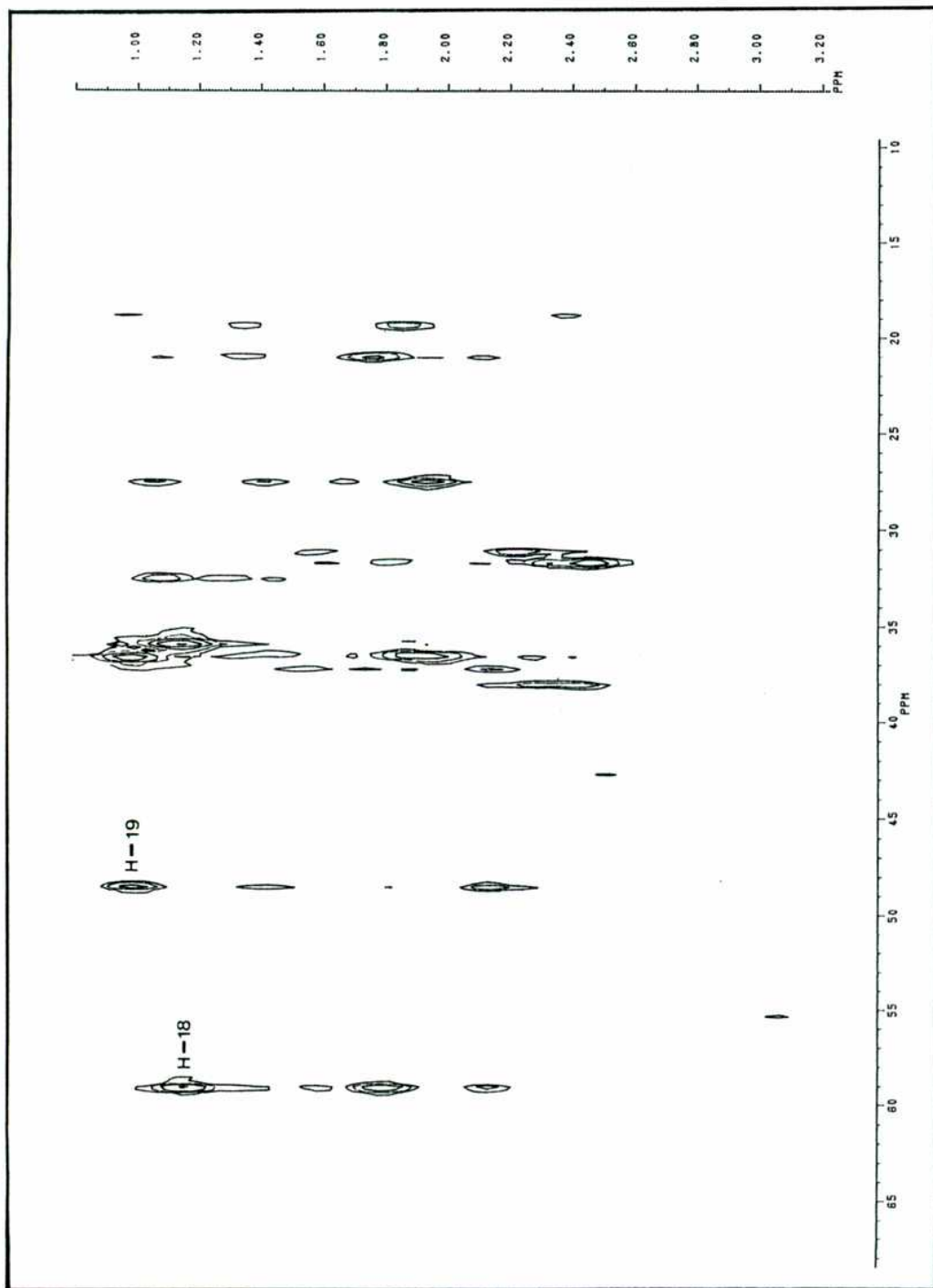


Figura 35. Espectro de correlación heteronuclear a larga distancia (COLOC) del compuesto **33** (200 MHz).

EFFECTO DE LA ALQUILACION DEL NITROGENO EN 17A-AZA-D-HOMOESTEROIDES.

El análisis de los efectos de sustitución se llevó a cabo comparando las resonancias de los carbonos de los compuestos N-metil-17a-aza-3 β -acetoxi-D-homo-5-androsten-17-ona (**28**), N-etil-17a-aza-3 β -acetoxi-D-homo-5-androsten-17-ona (**29**), N-alil-17a-aza-3 β -acetoxi-D-homo-5-androsten-17-ona (**30**), N-bencil-17a-aza-3 β -acetoxi-D-homo-5-androsten-17-ona (**31**), N-metil-17a-aza-3 β -metoxi-D-homo-5-androsten-17-ona (**32**), N-etil-17a-aza-3 β -metoxi-D-homo-5-androsten-17-ona (**33**) y N-alil-17a-aza-3 β -metoxi-D-homo-5-androsten-17-ona (**34**) contra 17a-aza-3 β -acetoxi-D-homo-5-androsten-17-ona (**26**) considerado como patrón (ver pág. 94).

Tabla 7. Efecto que produce la N-alkilación en el valor $\delta^{13}\text{C}$ de los carbonos más próximos.

Carbono	Posición	Efecto de N-alkilación (ppm)						
		28	29	30	31	32	33	34
8	δ	0,6	0,6	0,7	1,0	0,4	0,6	0,7
11	δ	-1,1	-1,1	-1,0	-0,7	-1,3	-1,2	-1,0
12	γ	-2,2	-2,0	-2,0	-1,6	-2,1	-1,8	-1,8
13	β	4,5	5,4	5,7	6,1	4,6	5,4	5,7
14	γ	1,2	1,3	1,2	1,3	1,0	1,3	1,2
15	δ	1,3	1,4	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3
16	γ	1,0	1,3	1,0	1,0	1,0	1,2	0,9
17	β	-1,8	-1,3	-1,2	-0,7	-2,0	-2,1	-2,0
18	γ	-4,2	-2,7	-2,5	-2,5	-4,0	-2,7	-2,5

Efecto sobre los carbonos β al sustituyente (C-17 y C13).

En todos los casos se pudo observar un corrimiento de las señales hacia campos bajos para el C-13 atribuibles fundamentalmente a efecto inductivo del sustituyente. En la figura 36 pueden observarse los desplazamientos químicos de piperidina, N-metilpiperidina y N-fenilpiperidina [Hirsch, 1976]. Puede verse que el carbono α al nitrógeno sufre una desprotección al pasar de piperidina a N-metil y N-fenilpiperidina.

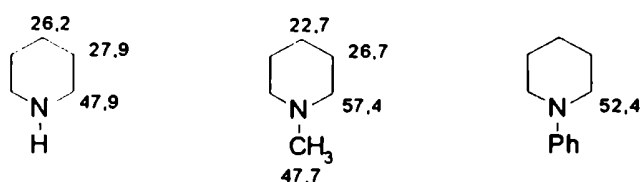


Figura 36. Desplazamientos químicos de piperidinas.

El mismo efecto que en las aminas pudo observarse al comparar los desplazamientos de piperidinona y N-metilpiperidinona (figura 37) [Rae, 1979].

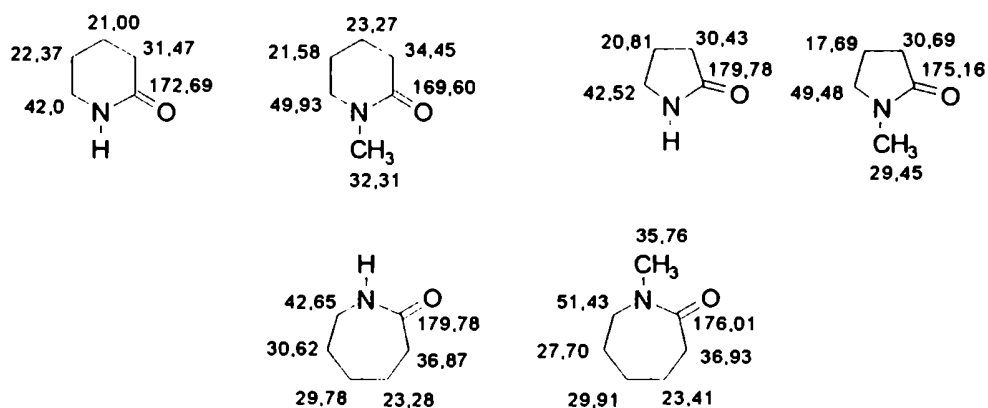


Figura 37. Desplazamientos químicos de lactamas.

En nuestro caso, los corrimientos observados para el C-17 resultaron en todos los casos hacia campos altos. El efecto de protección al pasar de N-H a N-alquilo ya había sido observado [Rae, 1979] para distintas lactamas. El autor atribuye este efecto a una reducción de la polarización del sistema amida debido al congestionamiento estérico alrededor del enlace C(=O)-N, justificando su explicación al comparar las longitudes de dicho enlace entre N-acilprolina y péptidos normales donde se observa una mayor longitud para el enlace de la primera.

Efecto sobre los carbonos γ al sustituyente (C-18, C-14, C-16 y C-12).

Los corrimientos observados para C-18 y para C-12 resultaron en todos los casos hacia campos altos. Estos carbonos se hallan en una disposición tipo γ -gauche con respecto al C-1' y experimentan, por lo tanto, el desplazamiento esperado.

Los carbonos C-14 y C-16 se hallan en una relación γ -anti respecto del C-1' y experimentan corrimientos hacia campos bajos.

Para poder explicar los corrimientos de señales alejadas del nitrógeno se realizaron cálculos en base a mecánicas moleculares (MMX, PCMODEL) para poder establecer la conformación más probable del anillo D antes y después de la N-alquilación. Si bien los ángulos dihedros obtenidos de las estructuras minimizadas resultaron levemente diferentes, los resultados obtenidos no resultaron consistentes con los obtenidos de literatura para el compuesto **120** por difracción de rayos X [Briansó, 1987]. Por lo tanto se desistió de elaborar una explicación más profunda sobre los efectos de la sustitución en carbonos a distancias mayores del nitrógeno.

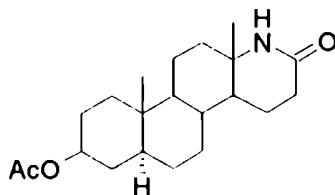


Figura 38. Compuesto 120.

EFFECTO DE LA SUSTITUCION DEL HIDROGENO DE C-21 EN PREGNANOS.

El análisis de los efectos de sustitución se llevó a cabo comparando las resonancias de los carbonos de los compuestos 21-acetoxi-3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (**74**), 21-hidroxi-3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (**80**), 21-azido-3 β -metoxipregnenolona (**82**), xantato **113** y 21-etoxi-3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (**114**) contra 3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (**73**) y 21-acetoxi-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (**83**), 21-hidroxi-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (**91**), mesilato **92**, 21-cloro-3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (**94**), 21-azido-3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (**93**) y 21-tioacetoxi-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (**116**) contra 3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (**90**) (ver págs. 96 y 97).

Tabla 8. Efecto de sustituyente por reemplazo del hidrógeno de C-21 en pregnanos.

C-#	Efecto de sustituyente (ppm)										
	74	80	82	113	114	83	91	92	94	93	116
13	0,5	0,4	0,7	0,6	0,4	0,7	0,6	0,9	0,7	0,3	0,3
14	0,0	-0,2	0,0	0,0	0,0	0,2	-0,1	0,0	-0,1	-0,3	-0,2
15	-0,1	-0,2	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-0,1	-0,1
16	-0,2	-0,3	0,2	0,5	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,5
17	-4,6	-4,8	-3,2	-1,4	-5,2	-4,4	-4,6	-4,9	-3,7	-3,5	-1,8
18	0,4	-0,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,0	-0,1
20	-6,0	0,7	-4,8	-6,0	-1,2	-5,6	0,8	0,7	-7,4	-4,9	-6,2
21	37,4	37,6	26,8	39,1	45,2	37,7	37,8	41,4	18,0	26,5	9,0

Efecto α de sustituyente sobre el C-21.

En todos los casos el reemplazo de un hidrógeno de C-21 produjo corrimientos a campos bajos en la señal de ese carbono. De la tabla 8 puede extraerse el siguiente orden de efecto α de sustituyente: $\text{SC}(=\text{O})\text{CH}_3 < \text{Cl} < \text{N}_3 < \text{OH}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3 < \text{SC}(=\text{S})\text{CH}_3 < \text{OSO}_2\text{CH}_3 < \text{OEt}$. El orden encontrado concuerda con el obtenido para alcanos (tabla 9) [Silverstein, 1981] [Prestch, 1980].

Tabla 9. Efecto de sustituyente (ppm) en alcanos no ramificados.

Sustituyente	Efecto α	Efecto β	Efecto γ
OH	48	10	-5
OR	58	8	-4
OCOR	51	6	-3
SCOR	17	6,5	-3,1
Cl	31	11	-4
SO ₂ Cl	54	3,4	-3

Efecto β de sustituyente sobre C-20.

En todos los casos (excepto para OH y OMs) se observaron corrimientos de la señal del carbonilo de C-20 hacia campos altos. La desprotección observada para X=OH frente a la desprotección para X=OAc en 21-X-20-cetoesteroides ha sido explicada en términos del puente de hidrógeno intramolecular formado entre el oxígeno del carbonilo de C-20 y el hidrógeno del hidroxilo de C-21 [Duddeck, 1986]. Sin embargo, esta explicación no sería válida para X=OMs.

Efecto γ de sustituyente sobre C-17.

En todos los casos se observaron corrimientos hacia campos altos en las señales del C-17. Los efectos debidos a la introducción de OH y OAc en C-21 en 20- cetoesteroides se encuentran tratados en la literatura [Seldes, 1986]. Según los autores, el corrimiento hacia campos altos de la señal de C-17 por introducción de un sustituyente en C-21 se debe a una disminución en la magnitud de las interacciones 1,3-diaxiales de los hidrógenos comprometidos. Para X=OH y X=OAc, los autores

encuentran corrimientos de $-4,2$ ppm valores muy próximos a los encontrados en este trabajo de tesis.

CAPITULO VI

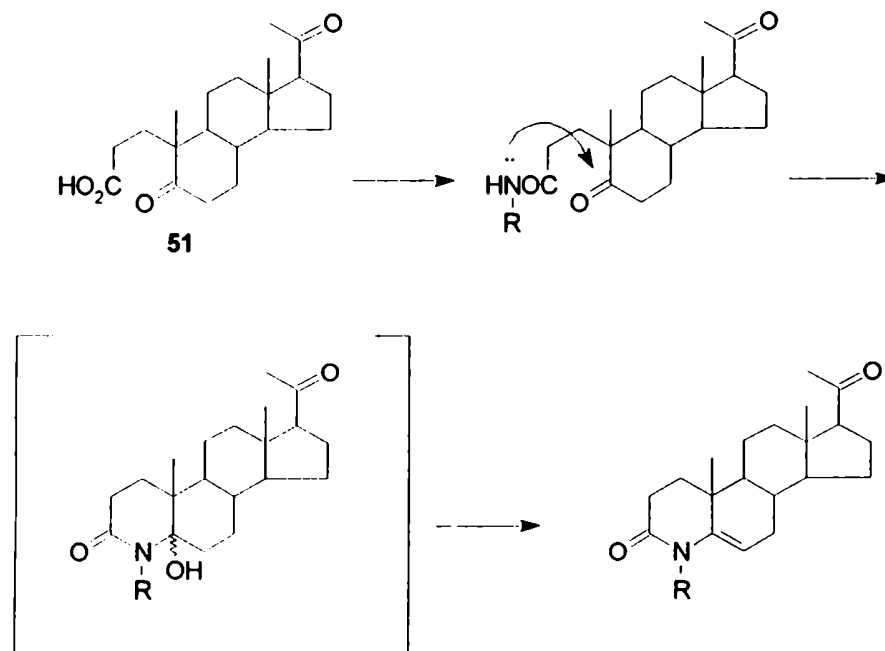
Siendo conocido el amplio potencial de actividad biológica de los azaesteroides (ver capítulo de introducción general), se decidió realizar, por un lado, la síntesis de compuestos no descritos en literatura, y, por otro lado, repetir la preparación de algunos compuestos ya descritos modificando en algunos casos los métodos de preparación, con la intención de investigar la actividad biológica de los mismos. Resultados preliminares realizados en el Instituto Fatała Chabén empleando 4-azapregnanos sintetizados en el curso de este trabajo de tesis indicaron que estos compuestos presentaban una actividad importante como inhibidores de crecimiento de parásitos (*Crithidia fasciculata* y *Trypanosoma cruzi*) [Stoka, 1990]. Se prepararon entonces una serie de aza-esteroides con la intención de correlacionar estructura y actividad de estos compuestos.

Todos los N-alquil-17a-aza-D-homoandrostanoes preparados excepto el compuesto **28** resultaron novedosos, no estando descritos en literatura. El método de N-alquilación empleado resultó extremadamente simple y las reacciones se produjeron con muy buenos rendimientos (75 - 95%). Resultó notoria la labilidad del grupo acetato del compuesto **26**, que, en las condiciones relativamente suaves de N-alquilación empleadas, se saponificaba, y el alcóxido formado producía un éter al reaccionar con el halogenuro de alquilo (esquema 14, pág. 32). La labilidad del acetato se explica teniendo en cuenta la capacidad del dimetilsulfóxido de producir hidroxilos "desnudos" más reactivos como consecuencia de su capacidad de solvatación: buena para solvatar cationes y mala para solvatar aniones [Carey, 1983].

Para la preparación de 4-azapregnanos era necesario partir de un ácido 3,5-seco esteroide. De los métodos disponibles para la obtención del 3,5-seco ácido **51** (ozonólisis, permanganato de potasio/periodato de sodio, tetróxido de rutenio) se optó por el que empleaba tetróxido de rutenio. Los resultados obtenidos no fueron tan satisfactorios como se esperaba de acuerdo a antecedentes de literatura existentes para reacciones de este tipo; el compuesto **51** (esquema 21, pág. 41) se obtuvo con un

64% de rendimiento posiblemente debido a la dificultad encontrada para eliminar el dióxido de rutenio formado que resultó soluble en solventes como cloruro de metileno y acetato de etilo. El método más efectivo para eliminarlo [Sharpless, 1981] fue suspender el residuo obtenido por evaporación del extracto crudo de la reacción en éter etílico, donde el dióxido de rutenio es insoluble, y filtrar a través de un lecho de Celite.

La inserción del átomo de nitrógeno se realizó empleando soluciones metanólicas de amoníaco, metilamina, *i*-propilamina y *n*-butilamina en tubos cerrados a temperaturas de entre 90° y 140° (esquemas 22 y 23, págs 41 y 42). Las dos últimas aminas no habían sido empleadas en literatura para la preparación de 4-azaesteroides. Se encontró que el método resultaba muy bueno cuando se utilizaba amoníaco o metilamina, regular para *n*-butilamina y malo para *i*-propilamina. Presumiblemente, la etapa inicial de la reacción consistió en la formación de las amidas a partir del ácido **51**, seguido de un ataque nucleofílico de la amida sobre el carbonilo de C-5 y posterior deshidratación del producto de adición con formación de una enamida (esquema 55).



Esquema 55. Mecanismo probable para la formación de enamidas.

Es posible dividir la mayor parte de las reacciones de las amidas en dos categorías a) ataque nucleofílico del átomo de oxígeno (u ocasionalmente del átomo de nitrógeno) sobre compuestos positivamente cargados o neutros donde la forma de resonancia V (figura 39) sería la especie reactiva y b) adición nucleofílica al carbonilo de la forma de resonancia IV (figura 39) de la amida (reacciones menos frecuentes) [Barton, 1979].

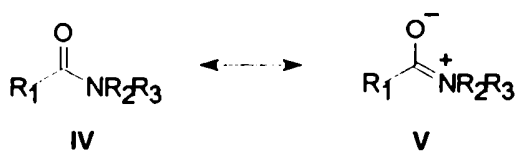


Figura 39. Estructuras de resonancia de una amida.

Las amidas son bases débiles produciéndose las reacciones de protonación y complejamiento sobre el átomo de oxígeno. Por lo tanto es de esperar que sea ese

átomo el que presente mayor carácter nucleofílico. A menudo, los productos N-sustituídos aislados de la mezcla de reacción se originan por reordenamientos a partir de los derivados O-sustituídos indicando que los primeros son termodinámicamente más estables. La N-alkilación directa ocurre en condiciones especiales, al usar electrófilos poderosos o en presencia de bases fuertes donde la especie reactiva es VI (figura 40) [Barton, 1979].

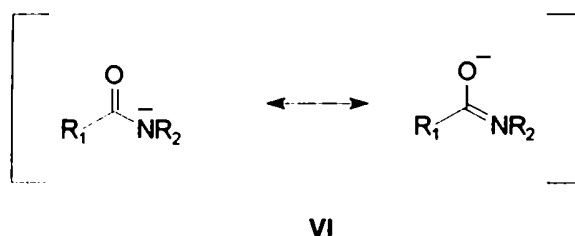
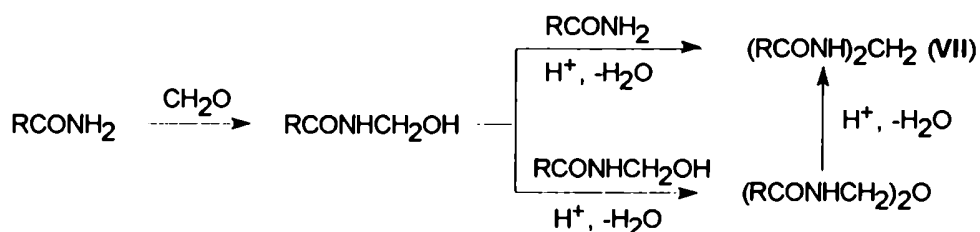


Figura 40. Estructuras de resonancia del anión de una amida.

Las amidas primarias y secundarias se adicionan al carbonilo de aldehidos y de ciertas cetonas en medios neutros, ácidos o básicos. El producto inicial es una N-acilcarbinolamina, pero la reacción es reversible a menos que se empleen condiciones fuertemente ácidas donde la N-acilcarbinolamina se transforma en una metilenbisamida (VII, esquema 56) [Zaugg, 1965].



Esquema 56. Reacción de amidas con formaldehido. Obtención de bisamidas.

Los estudios cinéticos para la reacción catalizada por bases indicaron que el ataque nucleofílico era realizado por el anión VI lo que explicaba el orden de reactividad hacia el formaldehído en medio básico [Zaugg, 1965](figura 41).

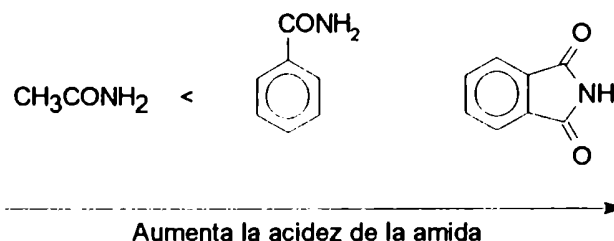
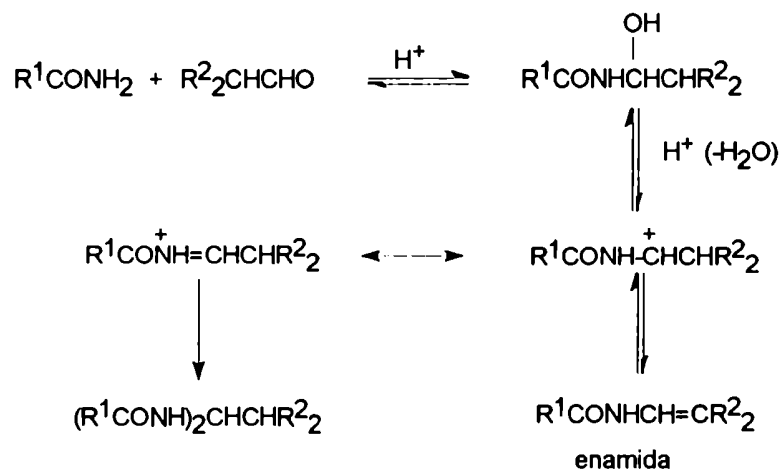


Figura 41. Orden de reactividad de amidas con formaldehído.

Las cetonas simples, en contraste con los aldehídos, no reaccionan con amidas a menos que presenten sustituyentes atrectores de electrones en posición α al carbonilo como en el caso de la hexafluoroacetona, aciloínas (α -hidroxicetonas) y α -aminocetonas [Newallis, 1964]. En nuestro caso, la reacción entre la amida y el carbonilo de la cetona, que no está activada por sustituyentes atrectores de electrones, se vería favorecida por el hecho de ser una reacción intramolecular. Para que una reacción se produzca (en un tiempo razonable), no alcanza con que la diferencia de energía libre de Gibbs (ΔG) sea menor que cero. Según la *teoría del estado de transición* la velocidad de reacción resulta inversamente proporcional a la diferencia de energía libre entre el complejo activado y el sustrato (ΔG^\ddagger). A su vez, $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$, donde ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger son, respectivamente, las diferencias de entalpía y de entropía entre el complejo activado y el sustrato. La entropía de activación se convierte en un término importante cuando dos moléculas reactantes deben aproximarse mutuamente en una orientación específica para que la reacción se produzca, con la consecuente pérdida de entropía (ΔS^\ddagger negativa). Este factor también está presente en la formación intramolecular de ciclos de seis y cinco miembros, pero es de mucha menor magnitud.

Considerando que ΔH^\ddagger fuese similar resulta entonces un incremento en la velocidad de la reacción intramolecular respecto de la intermolecular [March, 1985].

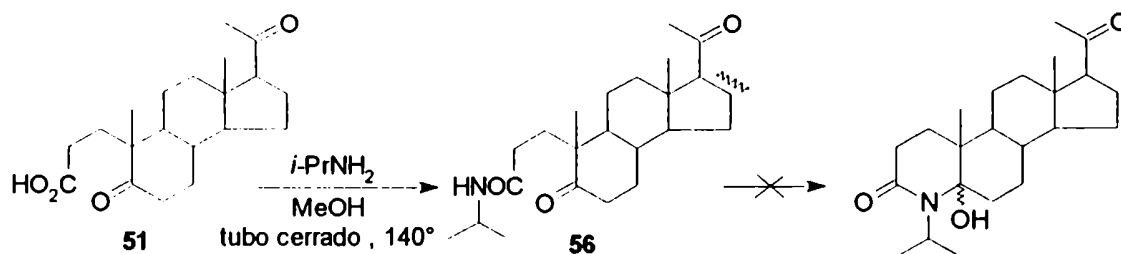
En condiciones ácidas, la velocidad de adición al carbonilo es mayor, pero la deshidratación de la carbinolamina produce la formación de otros productos en proporciones que dependen de las características de la amida y del aldehído (esquema 57). En el caso de amidas primarias, la adición de una segunda molécula de amida produce alquiliden o arilidenbisamidas, pero tratándose de aldehídos alifáticos que contengan al menos un hidrógeno en posición α al carbonilo, la eliminación de agua de la carbinolamina produce N-vinilamidas (enamidas, esquema 57).



Esquema 57. Productos de reacción de amidas con aldehídos en medio ácido.

Existen dos efectos a tener en cuenta al estudiar la reactividad de amidas primarias y secundarias con aldehídos o cetonas. Por un lado, la presencia de sustituyentes alquilo sobre el nitrógeno aumentaría la densidad de carga sobre el mismo favoreciendo la adición. Por el otro, un aumento del congestionamiento estérico alrededor del átomo de nitrógeno retardaría o impediría por completo la reacción de adición (esquema 58). Posiblemente este último efecto sea el de mayor peso para el

caso de la amida **56** que se ve impedida de condensarse intramolecularmente para dar la enamida correspondiente.



Esquema 58. Reacción de **51** con *i*-propilamina.

Para la obtención de las amidas saturadas **58** y **59** era necesario adicionar hidrógenos al doble enlace entre C-5 y C-6. Para ello se emplearon distintas condiciones de hidrogenación catalítica sobre las enamidas **52** y **53**. Empleando paladio sobre carbón a presión atmosférica no fue posible lograr la reducción del doble enlace entre C-5 y C-6 lo que evidenció la gran estabilidad del doble enlace de estas enamidas a diferencia de lo que ocurre en otros Δ^5 -esteroides que se reducen en estas condiciones. Dicha estabilidad está estrechamente vinculada con la posibilidad de representarlas como híbridos de tres estructuras de resonancia (**VIII**, **IX** y **X**, figura 42).

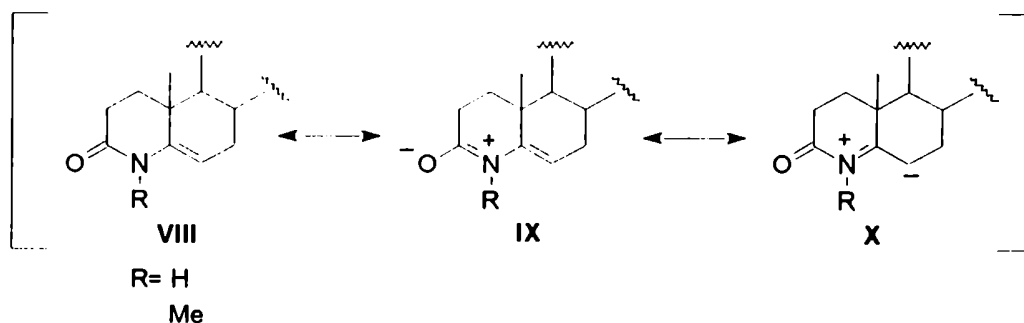
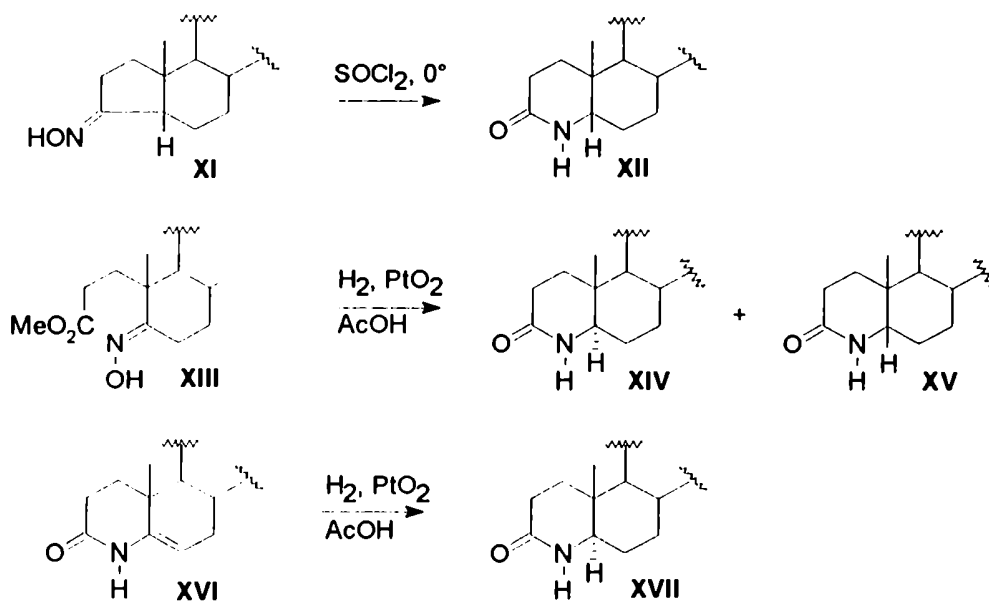


Figura 42. Estructuras de resonancia de 4-aza-3-ceto- Δ^5 -esteroides.

Fue necesario emplear una presión de hidrógeno de tres atmósferas, óxido de platino como catalizador y ácido acético como solvente para lograr la reducción del doble enlace conjunta e involuntariamente con la reducción del carbonilo de C-20.

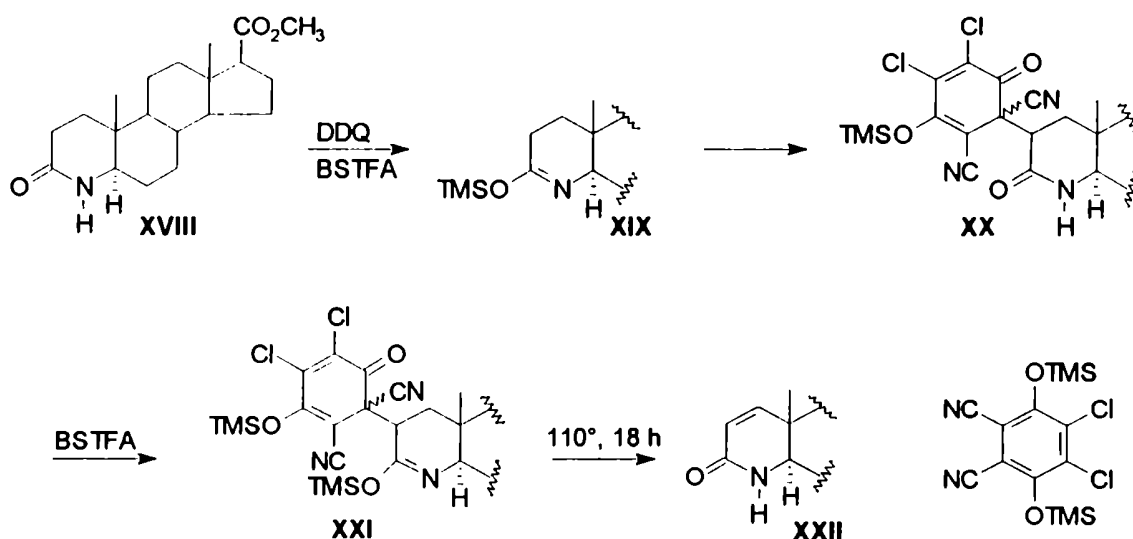
Posiblemente el añadido de ácido acético impida la posibilidad de presentar las estructuras resonantes indicadas facilitando la reacción de hidrogenación.

La estereoquímica de los productos (5 α) fue establecida por Shopee et al [Shopee, 1962], comparando el producto del reordenamiento de Beckmann de la oxima de A-norcoleston-3-ona (**XI**) con uno (**XV**) de los dos productos aislados de la hidrogenación de la oxima del 5-oxo-3,5-seco-A-nor-3-colestanoato de metilo (**XIII**) que resultaron ser idénticos (esquema 59). El otro producto aislado (**XIV**) resultó, a su vez, idéntico al obtenido por hidrogenación de 4-aza-5-colesten-3-ona (**XVI**).



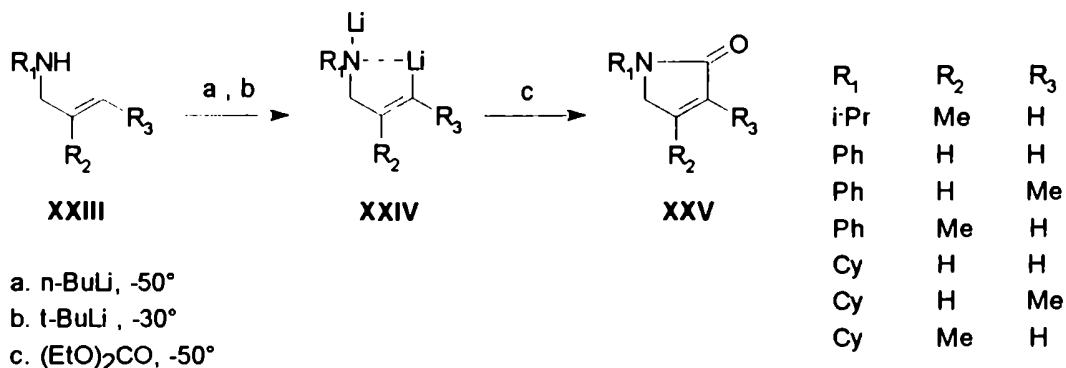
Esquema 59. Dedución de la estereoquímica del producto de hidrogenación de 4-aza-5-colesten-3-ona.

Para la preparación del Δ^1 -4-azaesteroide **64** (ver esquema 25, pág. 45) se empleó bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA) - DDQ según un procedimiento descrito por Bhattacharya et al. [Bhattacharya, 1988]. Los autores establecieron el mecanismo de esta reacción por medio de espectroscopía de RMN (^1H , ^{13}C y ^{29}Si). El mecanismo propuesto (esquema 60) involucra la formación de un O-sililimidato (**XIX**) que reacciona con DDQ produciendo un par de aductos diastereoisoméricos (**XX**). Estos últimos se sililan con BSTFA dando el par de diastereómeros (**XXI**) que por termólisis genera la lactama insaturada (**XXII**).



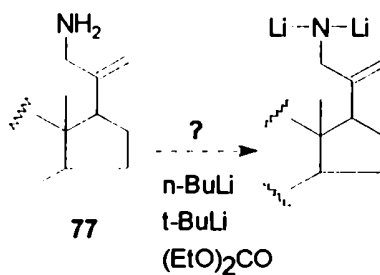
Esquema 60. Mecanismo de la oxidación de 4-aza-3-cetoesteroides con BSTFA - DDQ.

En el capítulo IV se describe la preparación de un azacardenólido. Como primera aproximación se intentó preparar el anillo butirolactámico α,β -insaturado empleando una reacción desarrollada por Barluenga y colaboradores [Barluenga, 1988](esquema 61).



Esquema 61. Síntesis de butirolactamas α,β -insaturadas a partir de aminas alílicas.

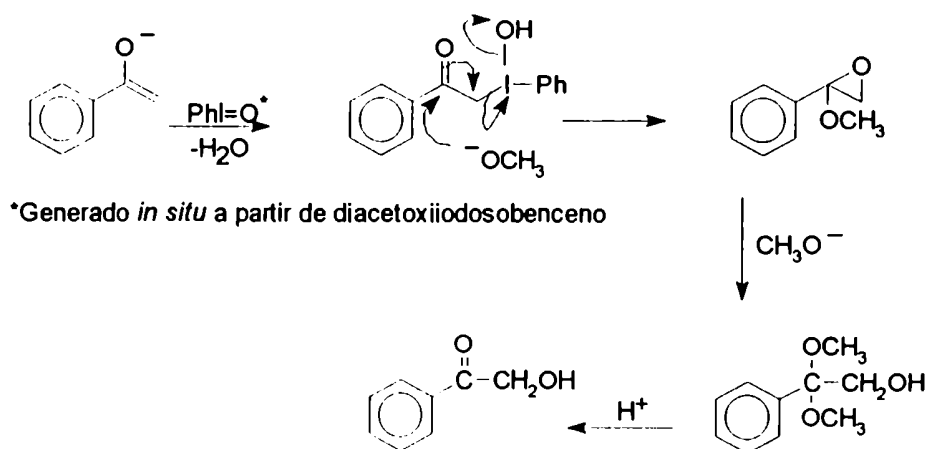
La reacción se intentó sobre la amina alílica **77** con resultados negativos puesto que se recuperó inalterada al término de la reacción. Nuevamente, cabe señalar que Barluenga y colaboradores emplearon únicamente aminas alílicas secundarias mientras que en nuestro caso la amina **77** era primaria. Una posible causa del fracaso de la reacción podría ser la formación del dianión sobre el átomo de nitrógeno, pero esta posibilidad hubiera conducido a la formación de un producto de adición al carbonato de dietilo que no fue observado.



Esquema 62. Posible formación de un dianión sobre el nitrógeno.

También es posible que el *t*-butillitio utilizado no produjera la formación del dianión **XXIV** buscado. Por dichas razones hubo que desistir del empleo de esta reacción y encarar un nuevo camino sintético hacia el azacardenólido.

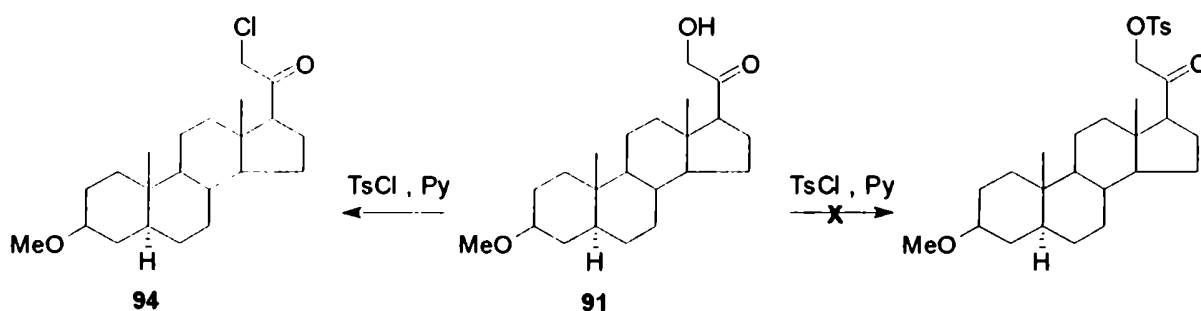
Para llevar a cabo un camino alternativo (ver esquema 37, pág 59) resultó necesario oxidar el C-21 de 3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (**73**) y de 3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (**90**). Para esa reacción se empleó, en un primer momento, tetraacetato de plomo obteniendo los compuestos **74** y **83** con rendimientos dispares dada la dificultad para eliminar las sales de plomo que ocluían el producto. Para intentar mejorar los rendimientos de la oxidación y simplificar el camino sintético se intentó la preparación de los 21-hidroxiésteres empleando diacetoxiiodosobenceno (DAIB) en una reacción que si bien no mejoró sustancialmente el rendimiento redujo en un paso el camino de síntesis hacia el azacardenólido.



Esquema 63. Mecanismo de la α -hidroxilación de cetonas empleando diacetoxiiodosobenceno [Moriarty, 1981].

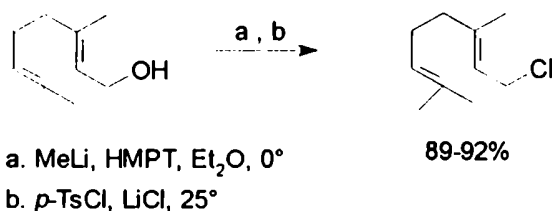
Cabe señalar que al emplear estrictamente las condiciones descritas en literatura para la oxidación con DAIB no se producía reacción, posiblemente, por resultar el esteroide insoluble en el medio metanólico de la reacción. Se observó que la reacción se producía empleando cloruro de metileno como cosolvente confirmando nuestra suposición acerca de los problemas de solubilidad.

Para introducir el grupo azido en la posición C-21 se empleó en un primer momento una reacción de sustitución sobre un mesilato que se obtenía con bajos rendimientos. Para mejorar el rendimiento de la obtención de la azida **93** se proyectó la preparación del derivado tosilado sobre el hidroxilo de C-21. Al intentar preparar dicho tosilato se encontró, en forma casual, que se obtenía, con muy buen rendimiento, el 21-cloro-20-cetoesteroide **94** (esquema 64).



Esquema 64. Preparación de 21-cloro-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona.

El uso de cloruro de *p*-toluensulfonilo para preparar cloruros a partir de alcoholes ya había sido empleado por Stork [Stork, 1969] pero siempre usando alcoholes alílicos como sustrato (esquema 65).

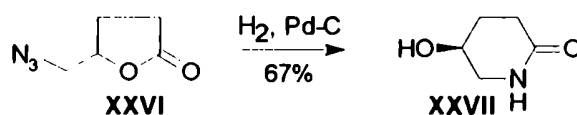


Esquema 65. Empleo de cloruro de *p*-toluensulfonilo para preparar cloruro de geraniol.

Para la introducción del fragmento de dos carbonos sobre el C-20 del 20-cetoesteroide, el nuevo camino utilizado tuvo como etapa clave la reacción del enolato

de litio del acetato de *t*-butilo con las azidas **82** y **93** obtenidas sin mayores dificultades de los respectivos cloroderivados (esquemas 41 y 44, págs. 63 y 67). Antes de emplear la reacción sobre las azidas se probó la misma sobre otros sustratos (esquema 39, pág. 61).

Cuando se intentó reducir la azida **89** a la correspondiente amina se observó con grata sorpresa que la hidrogenación no culminaba en la amina sino que ésta desplazaba al grupo *t*-butilo generando la lactama **88**. Son pocos los ejemplos en la literatura de formación de lactamas por ciclación reductiva de azidoésteres. Un ejemplo interesante que pone de manifiesto la estabilidad de la lactama formada es el de la preparación del (*S*)-5-azido-4-pentanólido (**XXVI**) [Olsen, 1985], donde también en una misma etapa se produce la reducción de la azida y la aminólisis de la lactona con formación de la lactama (**XXVII**) (esquema 66).



Esquema 66. Ciclación reductiva de la azidolactona **XXII**.

La deshidratación de la lactama **88** se probó empleando sulfato de cobre adsorbido sobre sílica usando cloroformo y tolueno a ebullición como solventes [Caballero, 1992] pero el método no resultó satisfactorio aún usando un gran exceso de reactivo y tiempos de reacción prolongados. Se optó entonces por emplear ácido *p*-toluensulfónico en benceno a reflujo, método que produjo el azacardenólido **95** con buen rendimiento. Los resultados satisfactorios obtenidos empleando **83** como sustrato junto con las condiciones encontradas para efectuar la deshidratación del compuesto **84** constituyeron un nuevo camino no descrito en literatura para la preparación del

anillo butirolactámico α,β -insaturado, anillo nitrogenado análogo al butenólido presente en cardenólidos.

En lo concerniente a los 3-aza y 4-aza-A-homocolanoatos de metilo se procedió a su preparación ya que no estaban descritos en literatura y para corroborar los resultados obtenidos por otros autores en lo referente a la imposibilidad de separar las lactamas isómeras. Para prepararlos se recurrió a las reacciones de Beckmann y de Schmidt tal como se describió en pág. 76. Por ambos caminos se obtuvo un producto cristalino que resultó ser, por el espectro de ^{13}C RMN, la mezcla de lactamas isómeras. Teniendo en cuenta que el reordenamiento de Beckmann de un único estereoisómero de 3-hidroximinoesteroides conduce en condiciones suaves a un único producto (ver pág. 18), se intentó separar las oximas *anti* y *syn* para luego efectuar la reacción de Beckmann sobre los estereoisómeros puros. Se probaron distintos solventes/ mezclas de solventes pero no se observó separación por ccd. Lo más sorprendente fue lo ocurrido al intentar preparar los tosilatos de la mezcla de oximas. No sólo resultó imposible separarlos en las distintas condiciones de ccd empleadas sino que el producto crudo de la reacción resultó inestable produciendo la mezcla de lactamas tras permanecer en el desecador en presencia de ácido sulfúrico para eliminar los restos de piridina durante un par de días. Ya fue señalada en el capítulo II (ver pág. 28) la tendencia de los tosilatos a reordenarse espontáneamente. También es posible que la presencia de trazas de ácido *p*-tolensulfónico haya catalizado el reordenamiento produciendo la mezcla de lactamas.

En cuanto a la reacción de Schmidt, se especuló sobre la posibilidad que se indujera regioselectividad en el producto final trabajando a bajas temperaturas suponiendo la existencia de distintas aptitudes migratorias de los carbonos C-2 y C-4. Sin embargo el producto de reacción a -23° mostró, en su espectro de ^{13}C RMN, una mezcla similar a la obtenida a temperatura ambiente.

EXPERIMENTAL

GENERALIDADES.

Los puntos de fusión (Pf) se determinaron en un aparato de Fisher-Jonhs y no están corregidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se realizaron a 100, 200 y 300 MHz y los de ^{13}C se realizaron a 25 y 50 MHz, empleando espectrómetros Varian XL-100-15, Bruker ACE-200 y Varian Gemini-300. Se utilizó cloroformo- d_1 como solvente salvo donde se indica el uso de otro solvente. Los desplazamientos químicos para ^1H RMN se expresan en todos los casos en la escala δ , en ppm respecto de la resonancia del tetrametilsilano utilizado como referencia interna (0,00 ppm). Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz. Las señales se indican en cada caso como singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), doble doblete (dd), multiplete (m) o banda ancha (ba).

Los espectros de masa por introducción directa se realizaron en los espectrómetros de masa Varian-MAT CH7-A y Trio-2/2000 VG Masslab, ionizando por impacto electrónico a 70 eV

Algunos análisis por cromatografía gaseosa-espectrometría de masa (CG-EM) se realizaron en el espectrómetro Trio-2/2000 VG Masslab acoplado a un cromatógrafo gas-líquido Hewlett-Packard 5890 Series II empleando una columna capilar DB-5 de 15 m de longitud y 0,25 mm de diámetro interno.

Las cromatografías gaseosas se efectuaron en un equipo Hewlett-Packard 5890 (columnas capilares HP-5 (25 m), HP-101 (25 m) y SP-2330 (15 m)).

Las cromatografías analíticas en capa delgada se realizaron sobre sílica gel como fase fija (Silicagel 60 F₂₅₄, Merck). La detección se llevó a cabo pulverizando las placas con una solución de H_2SO_4 20% en EtOH y posterior calentamiento a 120°.

Las cromatografías preparativas en columna se realizaron según la referencia [Clark Still, 1978] utilizando sílica gel 60 (malla 230-400) aplicando nitrógeno para acelerar el paso del solvente.

Las cromatografías preparativas en "columna seca" se realizaron según la referencia [Harwood, 1985] empleando embudos con placa filtrante de vidrio sinterizado y haciendo vacío para acelerar el paso de solvente.

Las cromatografías líquidas de alta resolución (CLAR) se realizaron en un equipo Micromeritics 750 utilizando un inyector Micromeritics 730 y un detector de índice de refracción modelo 771. Se empleó una columna AllTech ODS-2 de 10 μm de tamaño de partícula y 250 mm de longitud por 4,6 mm de diámetro interno.

Los solventes para cromatografía en columna o en capa delgada fueron purificados por destilación fraccionada. Los solventes para CLAR se bidestilaron y filtraron a través de membranas de teflón de 0,45 μm de tamaño de poro.

Los solventes anhidros se prepararon según las siguientes técnicas:

Acetona: se reflujo sobre K_2CO_3 durante 3 hs, se destiló y se guardó sobre tamices moleculares de 3Å.

Dimetilformamida: se secó sobre tamices moleculares de 4Å, se destiló a presión reducida y se guardó sobre tamices moleculares de 4Å.

Dimetilsulfóxido: se trató y se guardó con CaH_2 .

1,4-Dioxano: se pasó a través de una columna de alúmina básica y se reflujo sobre sodio-benzofenona hasta coloración azul. Se destiló antes de usar.

Dietiléter: se aplicó la misma técnica que para el 1,4-dioxano.

Tetrahidrofurano: se aplicó la misma técnica que para el 1,4-dioxano.

PURIFICACION DE REACTIVOS.

Bromuro de bencilo: se pasó a través de una columna de alúmina básica antes de usar.

Bromuro de etilo: se empleó la misma técnica que para el bromuro de bencilo.

n-Butilamina: se secó con KOH en lentejas y se destiló antes de usar.

Carbonato de dietilo: se lavó con Na_2CO_3 10 %, CaCl_2 s.s. y con agua. Se secó sobre CaCl_2 durante 1 h y se destiló con columna de fraccionamiento.

Cloruro de mesilo: se trató con P_2O_5 y se destiló a presión reducida.

Cloruro de tionilo: se destiló antes de usar.

Cloruro de *p*-toluensulfonilo: se recristalizó de *n*-hexano.

Diisopropilamina: se trató y se guardó con CaH_2 .

Ioduro de metilo: se empleó la misma técnica que para el bromuro de bencilo.

i-Propilamina: se aplicó la misma técnica que para la *n*- BuNH_2 .

Trifluoruro de boro-complejo con éter: se trató con CaH_2 y se destiló a presión reducida.

PREPARACION DE REACTIVOS:

Acetato de *t*-butilo: A 50 ml de anhídrido acético y 50 ml de alcohol *t*-butílico en un balón con refrigerante y trampa de CaCl_2 , se agregó 0,2 g de cloruro de zinc anhidro. La mezcla se calentó gradualmente y se mantuvo el reflujo durante 2 hs al cabo de las cuales se destiló con columna de fraccionamiento hasta alcanzar los 110° . El destilado se lavó con agua, con K_2CO_3 10 % hasta pH neutro y finalmente se secó con K_2CO_3 . Luego de filtrar el desecante, se destiló con columna de fraccionamiento recogiendo la fracción entre 96° y 98° [Vogel, 1962].

RMN ^1H (ppm): 1,44(9H,s, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 1,96(3H,s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{COO}t\text{-Bu}$).

Bromuro de alilo: A 122 ml de HBr (48%) en un balón de 2 bocas se agregaron lentamente 30 ml de H_2SO_4 (c) y luego 49 ml de alcohol alílico. Se conectó el balón a una ampolla de decantación y a un cabezal de destilación con refrigerante. A la solución caliente agitada mecánicamente se agregaron lentamente 30 ml de H_2SO_4 (c) a través de la ampolla de decantación recogiendo el bromuro de alilo que destiló. El

destilado se lavó con NaHCO_3 5%, agua, se secó sobre CaCl_2 y se redestiló con columna de fraccionamiento recogiendo la fracción entre 69° y 72° [Vogel, 1962]. EM (m/z,%): 122(46, $\text{M}^+ + 2$) y 120(47, M^+); 76(22); 42(20); 41(100); 40(30).

Bromuro de metilo: se agregaron lentamente 27 ml de H_2SO_4 (c) a 50 ml de metanol enfriados en baño de hielo. Se suspendieron 60 g de NaBr en la mitad de esta mezcla en un balón de dos bocas conectado a una ampolla de decantación y a una salida para gases conectada a un desecador (KOH) y un "dedo frío" (-78° , hielo seco/acetona). El desprendimiento de CH_3Br comenzó al calentar el balón en un baño de agua a 50° y el resto de la solución $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ se agregó lentamente mediante la ampolla de decantación. El balón se agitó frecuentemente durante la generación para facilitar la mezcla de los componentes. Se recogieron 20 ml de CH_3Br . [Blatt, 1943].

Bromuro de metiltrifenilfosfonio: se preparó según la técnica descrita [Wittig, 1954]. A Ph_3P (20 g) en benceno enfriada en baño de hielo se agregó MeBr (10 g) y se dejó reaccionar 2 días a temperatura ambiente en un recipiente bien tapado. Los cristales formados se filtraron y se lavaron con benceno.

Diacetato de iodobenceno: sobre 69 ml de peróxido de hidrógeno 100 volúmenes se agregaron lentamente con agitación 300 ml de anhídrido acético. Se llevó la mezcla a 45° en un baño de agua manteniendo la agitación a esa temperatura durante 4 hs. Posteriormente se agregaron 15 ml de iodobenceno y se agitó 17 hs a temperatura ambiente. Se concentró a presión reducida, se filtró el precipitado formado y se lo lavó con AcOH 5M. El sólido obtenido se recristalizó de tolueno, obteniéndose diacetato de iodobenceno cristalino. [Benedetti, 1991].

Diazometano: A 100 ml de éter etílico y 30 ml de KOH 40% (P/V) enfriados a 0° en un vaso de precipitados se agregó lentamente con agitación 10 g de N-nitrosometilurea. Se decantó la fase etérea y se guardó la misma sobre lentejas de KOH.

N-nitrosometilurea: se preparó a partir de clorhidrato de metilamina según la técnica de Vogel [Vogel, 1962].

PREPARACION DE 17-AZA-D-HOMOANDROSTANOS A PARTIR DE 3 β -HIDROXI-5-ANDROSTEN-17-ONA.

3 β -Acetoxi-5-androsten-17-ona (21).

3 β -Hidroxi-5-androsten-17-ona (204 mg) se disolvió en piridina (5 ml) y Ac₂O (5 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente 24 hs. Se volcó sobre hielo/HCl y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavó la fase orgánica con agua, NaOH 5% y nuevamente con agua hasta neutralidad. El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por "columna seca" (sílica flash, CH₂Cl₂/MeOH 98:2) aislando el compuesto **21** (215 mg).

Pf: 169-170° (lit. 169-171° [Gut, 1959]).

RMN ¹H (ppm): 0,89(3H,s,Me-18); 1,06(3H,s,Me-19); 2,04(3H,s,OCOMe); 4,60(1H,m,H-3); 5,42(1H,ba,H-6).

EM (m/z,%): 287(2); 270(M⁺-AcOH,100); 255(21).

3 β -Acetoxi-17-hidroximino-5-androsteno (22).

Una solución de **21** (546 mg), NH₂OH.HCl (540 mg) y NaAcO (560 mg) en agua (6 ml) y MeOH (6 ml) se calentó a reflujo por 2 hs. Después de eliminar la mayor parte del MeOH a presión reducida se agregó agua y se separó por filtración la oxima **22** precipitada (545 mg).

Pf: 177-179° (lit. 178-180° [Shoppee, 1970]).

RMN ¹H (ppm): 0,94(3H,s,Me-18); 1,05(3H,s,Me-19); 2,03(3H,s,OCOMe); 4,60(1H,ba,H-3); 5,40(1H,ba,H-6).

EM (m/z,%): 330(M⁺-Me,1); 285(M⁺-AcOH,100); 270(38); 268(40).

17a-Aza-3 β -acetoxi-D-homo-5-androsten-17-ona (26).

La oxima **22** (1,026 g) y p-TsCl (1,3 g) se disolvieron en piridina anhidra (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 3

hs. La solución se volcó sobre hielo/HCl y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con agua y se secó (MgSO₄). El residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó por cromatografía en "columna seca" (sílica flash, hexano/AcOEt) para dar el compuesto **26** (646 mg).

Pf: 294-296° (lit. 294-296° [Shoppee, 1970] , lit. 289-292° [Regan, 1956]).

RMN ¹H (ppm): 1,01(3H,s,Me-19); 1,17(3H,s,Me-18); 2,03(3H,s,OCOCH₃);

4,60(1H,m,H-3); 5,40(1H,ba,H-6); 5,96(1H,ba;N-H).

EM (m/z,%): 345(M⁺,1); 330(6); 285(100); 270(99).

3β-Acetoxi-17a-metil-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (28).

A DMSO seco (2 ml) se agregó KOH (171 mg) y se agitó la suspensión 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó la lactama **26** (128 mg) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos, al cabo de los cuales, se agregó un exceso de MeI (0,65 ml). Luego de 1,5 horas de agitación la mezcla se volcó sobre agua (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con agua y se secó (MgSO₄). El residuo obtenido por evaporación del solvente se purificó por cromatografía en "columna seca" (sílica flash, hexano/AcOEt) aislando el compuesto **28** (126 mg).

Pf: 130-132° (lit. 140-143° [Singh, 1974]).

RMN ¹H (ppm): 1,02(3H,s,Me-19); 1,19(3H,s,Me-18); 2,05(3H,s,OCOMe); 2,93(3H,s,N-Me); 4,62(1H,m,H-3); 5,41(1H,m,H-6).

EM (m/z,%): 359,2460 (C₂₂H₃₃NO₃,M⁺,1); 344(50); 331(2); 316(50); 299(60); 284(100); 279(4).

3β-Acetoxi-17a-etil-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (29).

Se siguió un procedimiento similar al descrito para la obtención de **28**, usando la amida **26** (161 mg) y EtBr (0,95 ml), aislando el compuesto **29** (142 mg).

Pf: 148-150°.

RMN ^1H (ppm): 0,99(3H,s,Me-19); 1,14(3H,s,Me-18); 1,14(3H,t,J=8 Hz,N-CH₂-CH₃); 2,03(3H,s,OCOCH₃); 3,05(1H,dc,J=7 y 14 Hz,N-CH_HCH₃); 3,70(1H,dc,J=7 y 14 Hz,N-CH_HCH₃); 4,60(1H,m,H-3); 5,36(1H,m,H-6).

EM (m/z,%): 373,2611 (C₂₃H₃₅NO₃,M⁺,21); 358(32); 344(27); 313(15); 298(100); 253(15).

3 β -Acetoxi-17a-alil-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (30).

Usando la lactama **26** (81 mg) y bromuro de alilo (0,50 ml) mediante el mismo procedimiento usado para obtener **28**, se obtuvo el compuesto **30** (76 mg).

Pf: 115-117°.

RMN ^1H (ppm): 1,00(3H,s,Me-19); 1,18(3H,s,Me-18); 2,04(3H,s,OCOMe); 3,73(1H,dd,J=6 y 16 Hz,N-CH_H); 4,30(1H,dd,J=5 y 16 Hz,N-CH_H); 4,60(1H,m,H-3); 5,07(1H,dd,J=1 y 10 Hz,CH₂CH=CH_H); 5,10(1H,dd,J=1 y 17 Hz,CH₂CH=CH_H); 5,40(1H,m,H-6); 5,85(1H,ddc,J=5,6,10 y 17 Hz,CH₂CH=CH₂).

EM (m/z,%): 385,2620 (C₂₄H₃₅NO₃,M⁺,89); 370(100); 325(19); 310(61); 279(3); 253(12).

3 β -Acetoxi-17a-bencil-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (31).

Siguiendo el procedimiento para la obtención de **28**, usando DMSO (7 ml), KOH (694 mg), lactama **26** (208 mg) y bromuro de bencilo (2 ml) se obtuvo el compuesto **31** (198 mg).

Pf: 201-203°.

RMN ^1H (ppm): 0,97(3H,s,Me-19); 1,20(3H,s,Me-18); 2,02(3H,s,OCOMe); 4,22(1H,d,J=16 Hz,PhCH_H-N); 4,56(1H,m,H-3); 5,14(1H,d,J=16 Hz,PhCH_H-N); 5,38(1H,m,H-6); 7,22(5H,m,protones aromáticos).

EM (m/z,%): 435,2789 (C₂₈H₃₇NO₃,M⁺,75); 420(32); 375(18); 360(32); 106(46); 105(39); 91(84); 43(100).

3 β -Metoxi-5-androsten-17-ona (25).

3 β -Hidroxi-5-androsten-17-ona (746 mg) y p-TsCl (1,461 g) se disolvieron en piridina seca (20 ml). Al cabo de 48 hs a temperatura ambiente se volcó la solución sobre hielo/HCl, se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó la fase orgánica con agua hasta neutralidad. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida obteniendo 1,012 g del tosilato **24**.

El tosilato **25** (1,012g) se calentó a reflujo en MeOH (150 ml) durante 2 hs. El residuo obtenido por evaporación del solvente a presión reducida se recrystalizó de MeOH obteniendo el compuesto **25** (625 mg).

Pf: 133-135°.

RMN ¹H (ppm): 0,89(3H,s,Me-18); 1,03(3H,s,Me-19); 3,37(3H,s,O-Me);
5,40(1H,ba,H-6).

EM (m/z,%): 302(M⁺,50); 287(7); 270(100); 255(74).

17-Hidroximino-3 β -metoxi-5-androsteno (23).

Al compuesto **25** (570 mg) suspendido en MeOH (7 ml) y agua (7 ml) se agregó NH₂OH.HCl (718 mg) y NaAcO (765 mg) y se calentó a reflujo durante 3 hs. Se volcó en agua y el precipitado de la oxima **23** se filtró, se lavó con agua y se secó (566 mg).

Pf: 201-204°.

RMN ¹H (ppm): 0,94(3H,s,Me-18); 1,03(3H,s,Me-19); 3,37(3H,s,O-Me);
5,36(1H,ba,H-6); 8,22(1H,ba,intercambia con D₂O,N-OH).

EM (m/z,%):317(M⁺,11); 300(18); 288(100); 270(46).

3 β -Metoxi-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (27).

La oxima **23** (566 mg) y p-TsCl (890 mg) se disolvieron en piridina anhidra (7 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 hs. Se volcó la solución sobre hielo/HCl y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se

lavó con agua y se secó (MgSO_4). El residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó por cromatografía en "columna seca" (sílica flash, hexano/AcOEt) para dar el compuesto **27** (373 mg).

Pf: 238-240°.

RMN ^1H (ppm): 1,00(3H,s,Me-19); 1,18(3H,s,Me-18); 3,06(1H,m,H-3);

3,36(3H,s,O-Me); 5,36(1H,m,H-6); 6,22(1H,sa,N-H).

EM (m/z, %): 317(M^+ ,58); 302(100); 285(27); 270(37); 246(28).

17a-Metil-3 β -metoxi-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (32).

A una suspensión de KOH (163 mg) en DMSO seco (4 ml) se agregó el compuesto **27** y tras agitar vigorosamente 5 minutos se adicionó MeI (0,7 ml). Luego de agitar la mezcla durante 2 hs se volcó sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavó la fase orgánica con agua y se la secó (MgSO_4). El residuo de evaporación a presión reducida del solvente se purificó por cromatografía en "columna seca" (sílica flash, hexano/AcOEt) para dar el compuesto **32** (125 mg).

Pf: 110-112°.

RMN ^1H (ppm): 1,00(3H,s,Me-19); 1,18(3H,s,Me-18); 2,91(3H,s,N-Me); 3,08(1H,m,H-3); 3,38(3H,s,O-Me); 5,37(1H,m,H-6).

EM (m/z, %): 331(M^+ ,16); 316,2284 ($\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_2$, M^+ -15,100); 284(5); 260(2); 179(22).

17a-Etil-3 β -metoxi-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (33).

Se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la obtención de **32**, usando la lactama **27** (120 mg) y EtBr (1 ml), obteniendo el compuesto **33** (121 mg).

Pf: 114-116°.

RMN ^1H (ppm): 0,99(3H,s,Me-19); 1,15(3H,t,J=7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1,16(3H,s,Me-18);

3,05(1H,m,H-3); 3,05(1H,dc,J=7 y 14 Hz, $\text{CH}_3\text{CHH-N}$); 3,37(3H,s,O-Me);

3,70(1H,dc,J=7 y 14 Hz, $\text{CH}_3\text{CHH-N}$); 5,36(1H,m,H-6).

EM (m/z, %): 345,2670 (C₂₂H₃₅NO₂, M⁺, 76); 330(100); 302(4); 298(6); 285(2); 274(2); 270(3).

17a-Alil-3β-metoxi-17a-aza-D-homo-5-androsten-17-ona (34).

Se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la obtención de **32**, usando la lactama **27** (125 mg) y bromuro de alilo (1 ml), obteniendo el compuesto **34** (120 mg).

Pf: 140-142°.

RMN ¹H (ppm): 0,98(3H,s,Me-19); 1,19(3H,s,Me-18); 3,07(1H,m,H-3); 3,37(3H,s,O-Me); 3,74(1H,dd,J=6 y 16 Hz,CH_H-N); 4,30(1H,dd,J=5 y 16 Hz,CH_H-N); 5,05(1H,dd,J=2 y 10 Hz,CH₂CH=CH_H); 5,10(1H,dd,J=2 y 17 Hz,CH₂CH=CH_H); 5,37(1H,m,H-6); 5,86(1H,ddc,J=10 y 17 Hz,CH₂CH=CH₂).

EM (m/z, %): 357,2647(C₂₃H₃₅NO₂, M⁺, 98); 342(92); 310(6); 253(12); 286(2); 253(14); 49(100).

PREPARACION DE 4-AZAESTEROIDES A PARTIR DE PROGESTERONA.

Acido 5,20-dioxo-3,5-seco-A-norpregnan-3-oico (51).

A una mezcla formada por CCl₄ (6 ml), CH₃CN (6 ml), H₂O (9 ml), progesterona (1,034g) y NaIO₄ (4g) se agregó RuO₂.xH₂O (51 mg). La mezcla bifásica se agitó durante 2 hs a temperatura ambiente, se agregó CH₂Cl₂ y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo nuevamente con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos unidos se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en Et₂O, se filtró a través de un lecho de Celite y la solución obtenida se concentró. El residuo crudo se recrystalizó de AcOEt obteniendo 211 mg de producto. Las aguas madres se purificaron por cromatografía en columna (sílica flash, CH₂Cl₂/MeOH (97:3)) obteniendo otros 493 mg de producto.

Pf: 174-176° (lit. 174-175° [Bolt, 1951]).

RMN ¹H (ppm): 0,70 (3H,s,Me-18); 1,14 (3H,s,Me-19); 2,14 (3H,s,Me-21).

EM (m/z,%): 334(M⁺,2); 316(M⁺-H₂O); 301(5); 288(4).

4-Aza-5-pregnen-3,20-diona (52).

Una suspensión del 3,5-seco ácido 51 (308 mg) en MeOH saturado con NH₃ a 0° se calentó en tubo cerrado a 90° durante 17 horas. La solución obtenida se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílica flash, CH₂Cl₂/MeOH (96:4)) obteniendo 186 mg de producto.

Pf: 291-294° (lit. 295-296° [Doorembos, 1961]).

RMN ¹H (ppm): 0,67(3H,s,Me-18); 1,11(3H,s,Me-19); 2,14(3H,s,Me-21);

4,85(1H,ba,H-6); 7,78(1H,ba,N-H).

EM (m/z,%): 315(M⁺,100); 300(51); 287(2); 272(5).

4-Metil-4-aza-5-pregnen-3,20-diona (53).

Se preparó a partir del 3,5-seco ácido **51** (223 mg) siguiendo la misma técnica descrita para la preparación de **52**, empleando MeOH saturado con MeNH₂ a 0° (10 ml). Se aislaron 161 mg del compuesto **53**.

Pf: 249-252° (lit. 256-259° [Doorembos, 1965]).

RMN ¹H (ppm): 0,66(3H,s,Me-18); 1,05(3H,s,Me-19); 2,13(3H,s,Me-21);

3,12(3H,s,N-Me); 5,04(1H,ba,H-6).

EM (m/z,%): 329(M⁺,100); 314(58); 301(5); 286(6).

4-n-Butil-4-aza-5-pregnen-3,20-diona (54).

El 3,5 seco-ácido **51** (540 mg), n-BuNH₂ (10 ml) y MeOH (10 ml) se calentaron en tubo cerrado a 140° durante 20 horas. La solución obtenida se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (sílica flash, CH₂Cl₂/*i*-PrOH 98:2) aislando dos fracciones. La primera (R_f=0,75) correspondió al compuesto **54** (309 mg, aceite) y la segunda (R_f=0,62) a la *n*-butil amida del ácido 5,20-dioxo-3,5-seco-A-norpregnan-3-oico (**55**) (173 mg, aceite).

54: RMN ¹H (ppm): 0,66(3H,s,Me-18); 0,92(3H,t,J=7 Hz,N(CH₂)₃CH₃); 1,02(3H,s,Me-19); 2,13(3H,s,Me-21); 3,65(2H,t,J=8 Hz,NCH₂-R); 5,07(1H,dd,J=2 y 6 Hz,H-6).

EM (m/z,%): 371(M⁺,100); 356(46); 328(14); 314(31).

55: RMN ¹H (ppm): 0,68(3H,s,Me-18); 0,93(3H,t,J=7Hz,N(CH₂)₃CH₃); 1,12(3H,s,Me-19); 2,12(3H,s,Me-21); 3,24(2H,dd,J=7 y 13 Hz,NCH₂-R); 5,84(1H,ba,N-H).

EM (m/z,%): 389(M⁺,11); 374(8); 262(31); 128(100).

Reacción del 3,5-seco-ácido (51) con *i*-PrNH₂/MeOH.

Se usó la misma técnica que para preparar **54** empleando 496 mg de **51**, 10 ml de MeOH y 10 ml de *i*-PrNH₂. El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna (sílica flash, CH₂Cl₂/*i*-PrOH, 97:3), aislando dos fracciones. La primera

(Rf=0,75) correspondió al éster metílico del ácido 5,20-dioxo-3,5-seco-A-norpregnan-3-oico (**57**) (145 mg, aceite) y la segunda a la *i*-propilamida del mismo ácido (**56**) (250 mg).

56: Pf: 145-147°.

RMN ^1H (ppm): 0,68(3H,s,Me-18); 1,11(3H,s,Me-19); 1,16(3H,d,J=7 Hz,NCH(CH₃)₂); 2,13(3H,s,Me-21); 4,05(1H,m,NCH(CH₃)₂); 5,68(1H,ba,N-H).

EM (m/z,%): 375(M⁺,7); 360(8); 262(17); 114(83).

57: RMN ^1H (ppm): 0,69(3H,s,Me-18); 1,11(3H,s,Me-19); 2,12(3H,s,Me-21); 3,67(3H,s,O-Me).

4-Aza-20ξ-hidroxi-5α-pregnan-3-ona (58).

La enamida **52** (200 mg) se disolvió en AcOH (30 ml) y se hidrogenó en presencia de PtO₂ (14 mg) a 3 atm de presión y temperatura ambiente. Tras 4 hs de reacción se agregó CH₂Cl₂ (60 ml) y se eliminó el catalizador por filtración a través de un lecho de Celite. El filtrado se extrajo con NaOH 5% y la fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad. Por evaporación a presión reducida se obtuvieron 187 mg del compuesto **58**.

Pf: 285-288°(d) (lit. 323-325° capilar cerrado [Back, 1981]).

RMN ^1H (ppm): 0,75(3H,s,Me-18); 0,89(3H,s,Me-19); 1,13(3H,d,J=6 Hz,Me-21); 3,05(1H,dd,J=4 y 12 Hz,H-5); 3,70(1H,m,H-20).

EM (m/z,%): 319(M⁺,52); 301(M⁺-H₂O,37); 286(27); 258(10).

4-Aza-5α-pregnan-3,20-diona (60).

Al compuesto **58** (68 mg) disuelto en acetona (50 ml) y enfriado en baño de hielo se agregó reactivo de Jones gota a gota con agitación hasta persistencia del color marrón rojizo. Una vez completada la oxidación, se diluyó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con NaOH 5% y luego con agua hasta neutralidad. La fase orgánica

se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna obteniendo 57 mg del compuesto **60**.

Pf: 175-177°.

RMN ^1H (ppm): 0,63(3H,s,Me-18); 0,90(3H,s,Me-19); 2,12(3H,s,Me-21);

3,06(1H,dd,J=4 y 12 Hz,H-5); 5,95(1H,ba,N-H).

EM (m/z,%): 317(M^+ ,100); 302(18); 299(28); 289(6); 274(25).

4-Aza-20 ξ -acetoxi-5 α -pregnan-3-ona (62).

A una solución de **58** (171 mg) en piridina anhidra (5 ml) se agregó Ac_2O (5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 hs. Luego de volcar sobre hielo-HCl, se extrajo con CH_2Cl_2 , y se lavó con agua, NaOH 5% y agua nuevamente hasta neutralidad. Se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna aislando 192 mg del compuesto **62**.

Pf: 268-271° (lit. 293-294° capilar cerrado [Back, 1981]).

RMN ^1H (ppm): 0,64(3H,s,Me-18); 0,89(3H,s,Me-19); 1,15(3H,d,J=6 Hz,Me-21);

2,02(3H,s,OCOCH₃); 3,04(1H,dd,J=5 y 11 Hz,H-5); 4,83(1H,ba,H-20); 5,79(1H,ba,N-H).

EM (m/z,%): 361(M^+ ,14); 333(1); 305(2); 301(100); 286(59); 272(9).

4-Aza-20 ξ -acetoxi-5 α -pregn-1-en-3-ona (64).

A una suspensión de **62** (103 mg) y DDQ (69 mg) en dioxano anhidro (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó BSTFA (330 μl) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 hs al cabo de las cuales la solución rojiza se calentó a reflujo durante 18 hs. La solución de color rojo oscuro se volcó sobre una mezcla agitada de CH_2Cl_2 (60 ml) y solución acuosa de NaHSO_3 1% (20 ml). La mezcla heterogénea se filtró para eliminar el derivado hidroquinónico. La fase orgánica se separó, se lavó con HCl(d) y se secó (MgSO_4). Por evaporación del solvente se obtuvo un residuo que se purificó

por cromatografía en columna (sílica flash, CH₂Cl₂/iPrOH) obteniendo 95 mg del compuesto **64**.

Pf: 262-265° (lit. 274-276° [Back, 1981]).

RMN ¹H (ppm): 0,66(3H,s,Me-18); 0,97(3H,s,Me-19); 1,16(3H,d,J=6 Hz,Me-21); 2,03(3H,s,OCOCH₃); 3,32(1H,ba,H-5); 4,84(1H,m,H-20); 5,53(1H,sa,N-H); 5,80(1H,dd,J=2 y 10 Hz,H-1*); 6,788(1H,d,J=10 Hz,H-2*).

EM (m/z,%): 359(M⁺,46); 344(4); 341(84); 331(5); 316(3); 299(28); 284(16); 272(4).

N-Acetil-20ξ-acetoxi-4-aza-5α-pregnano (65).

A una suspensión de LiAlH₄ (222 mg) en THF anhidro (15 ml) se agregó una solución del compuesto **58** (203 mg) en THF (3 ml) y se calentó a reflujo durante 24 horas. Se agregó Et₂O saturado con agua para cortar la reacción, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en piridina (5 ml) y se agregó Ac₂O (5 ml). Tras 24 hs de agitación a temperatura ambiente se volcó la solución sobre hielo-HCl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, NaOH 5% y agua hasta neutralidad. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por cromatografía en columna (sílica flash, CH₂Cl₂/MeOH 96:4) obteniendo 168 mg del compuesto **65**.

Pf: 188-190°.

RMN ¹H (ppm): 0,63(3H,s,Me-18); 0,93(3H,s,Me-19); 1,14(3H,d,J=6 Hz,Me-21); 2,00(3H,s,OCOCH₃); 2,08(3H,s,NCOCH₃); 4,82(1H,ba,H-20).

EM (m/z,%): 389(M⁺,100); 374(10); 346(10); 345(15); 330(3); 314(15).

4-Metil-4-aza-20ξ-hidroxi-5α-pregnano (59).

La enamida **53** (194 mg) se disolvió en AcOH (40 ml) y se hidrogenó en presencia de PtO₂ (20 mg) a 3 atm de presión y temperatura ambiente. Tras 4 horas de

reacción se agregó CH_2Cl_2 y se eliminó el catalizador por filtración a través de un lecho de Celite. El filtrado se extrajo con NaOH 5% y la fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad. Por evaporación a presión reducida se obtuvieron 192 mg del compuesto **59**.

Pf: 208-210°.

RMN ^1H (ppm): 0,77(3H,s,Me-18); 0,89(3H,s,Me-19); 1,14(3H,d,J=6 Hz,Me-21); 2,92(3H,s,N-Me); 3,03(1H,dd,J=4 y 12 Hz,H-5); 3,74(1H,ba,H-20).

EM (m/z,%): 333(M^+ ,53); 318(7); 304(13); 288(2).

4-Metil-4-aza-20 ξ -acetoxi-5 α -pregnano (63).

A una solución de **59** (106 mg) en piridina anhidra (5 ml) se agregó Ac_2O (5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 hs. Luego de volcar sobre hielo-HCl, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con NaOH 5% y NaCl s.s. hasta neutralidad. Se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica flash, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$) aislando 113 mg del compuesto **63**.

Pf: 154-156°.

RMN ^1H (ppm): 0,64(3H,s,Me-18); 0,88(3H,s,Me-19); 1,15(d,J=6 Hz,Me-21); 2,01(3H,s,OCOCH₃); 2,92(3H,s,N-Me); 3,02(1H,dd,J=4 y 12 Hz,H-5); 4,84(1H,ba,H-20).

EM (m/z,%): 375(M^+ ,61); 360(6); 346(14); 332(3); 316(11); 300(8); 288(3).

4-Metil-4-aza-5 α -pregnan-3,20-diona (61).

Al compuesto **59** (52 mg) disuelto en acetona (60 ml) y enfriado en baño de hielo se agregó reactivo de Jones gota a gota con agitación hasta persistencia del color marrón rojizo. Una vez completada la oxidación, se diluyó con agua, se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 5% y luego con agua hasta neutralidad. La fase orgánica

se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna aislando 40 mg del compuesto **61**.

Pf: 216-218°.

RMN ^1H (ppm): 0,63(3H,s,Me-18); 0,89(3H,s,Me-19); 2,11(3H,s,Me-21);
2,92(3H,s,N-Me).

EM (m/z, %): 331(M^+ , 90); 316(14); 302(21); 288(10); 274(4); 260(6).

PREPARACION DE AZA-ESTEROIDES A PARTIR DE PREGNENOLONA.***3 β -Metoxi-5-pregnen-20-ona (73).***

3 β -Hidroxi-5-pregnen-20-ona (pregnenolona) (3,4 g) y p-TsCl (6,8 g) se disolvieron en piridina seca (80 ml). Se dejó reaccionar 48 hs a temperatura ambiente. Se volcó la solución sobre hielo/HCl, se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó la fase orgánica con agua hasta neutralidad. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en MeOH (100 ml) y se calentó a reflujo durante 2 hs. Por evaporación del solvente a presión reducida y recristalización del residuo de MeOH se obtuvo el compuesto **73** (3,5 g).

Pf: 123-125° (lit. 121-124° [Renwick, 1968]).

RMN ¹H (ppm): 0,64(3H,s,Me-18); 1,00(3H,s,Me-19); 2,12(3H,s,Me-21);

3,36(3H,s,O-Me); 5,36(1H,ba,H-6).

EM (m/z,%): 330(M⁺,19); 315(4); 298(35); 283(21); 265(5); 256(8); 241(10).

Preparación de *21-hidroxi-3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (80).***Método A.*****21-Acetoxi-3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (74).***

Al compuesto **73** (502 mg) disuelto en benceno (24 ml), se agregó EtOH (1,2 ml), BF₃.Et₂O (3,3 ml) y Pb(AcO)₄ (1,737 g) y se agitó a temperatura ambiente 24 hs. Se volcó sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en "columna seca" (sílica flash, CH₂Cl₂) aislando el compuesto **74** (505 mg) como componente mayoritario.

Pf: 141-143° (lit. 144-149° [Seldes, 1982]).

RMN ^1H (ppm): 0,68(3H,s,Me-18); 1,00(3H,s,Me-19); 2,16(3H,s,Me-21);
3,07(1H,m,H-3); 3,36(3H,s,O-Me); 4,52(1H,d,J=17 Hz,COCHHOAc);
4,76(1H,d,J=17 Hz,COCHHOAc); 5,36(1H,ba,H-6).

EM (m/z,%): 388(M^+ ,9); 373(2); 356(16); 341(6); 315(28); 255(53).

También se aisló un segundo producto de reacción minoritario que resultó ser 21-etoxi-3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (**114**) (62 mg, aceite).

RMN ^1H (ppm): 0,66(3H,s,Me-18); 1,01(3H,s,Me-19); 1,26(3H,t,J=7 Hz,OCH $_2$ CH $_3$);
3,08(1H,m,H-3); 3,37(3H,s,O-Me); 3,60(2H,c,J=7 Hz,OCH $_2$ CH $_3$); 4,05(2H,s,H $_2$ -21);
5,36(1H,ba,H-6).

EM (m/z,%): 374(M^+ ,15); 342(3); 330(4); 315(79); 302(5); 255(100).

21-Hidroxi-3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (80).

El compuesto **74** (1,629 g) en EtOH (100 ml) y H $_2$ SO $_4$ (20 gotas) se calentó a reflujo durante 24 hs. La solución se volcó en agua y se extrajo con CH $_2$ Cl $_2$. El extracto orgánico se lavó con NaOH 5%, con agua hasta neutralidad y se secó (Na $_2$ SO $_4$). El residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, CH $_2$ Cl $_2$) aislando el compuesto **80** (1,235 g).

Pf: 148-150° (lit. 146-148° [Seldes, 1982]).

RMN ^1H (ppm): 0,66(3H,s,Me-18); 1,00(3H,s,Me-19); 3,06(1H,m,H-3);
3,35(3H,s,O-Me); 4,19(2H,m,COCH $_2$ OH); 5,36(1H,m,H-6).

EM (m/z,%): 346(M^+ ,8); 315(40); 299(4); 283(2); 272(2); 255(46).

Método B.

21-Hidroxi-3 β -metoxi-5-pregnen-20-ona (80).

A una solución de **73** (1,055 g) en CH $_2$ Cl $_2$ (17 ml) se agregó PhI(OAc) $_2$ (2,702 g). Se enfrió en baño de hielo y se agregó, con agitación vigorosa, una solución de KOH (4,704 g) en MeOH (50 ml). La solución formada se agitó a temperatura

ambiente durante 4 hs. Se agregó HCl diluído para hidrolizar el acetal y se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 10% y con agua. El extracto orgánico seco (MgSO_4) se purificó por "columna seca" (sílica flash, hexano/ AcOEt) aislando el compuesto **80** (596 mg).

Preparación de 21-azido-3 β -metoxipregnenolona (82).

A una solución de **80** (840 mg) en piridina seca (8 ml) enfriada a 0° se agregó MsCl (1 ml) y se agitó la solución a 0° bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se volcó sobre hielo, se filtró el precipitado formado, se lo lavó con agua y se lo secó en vacío. Se obtuvo el mesilato **81** (843 mg) que se usó en el paso siguiente sin posterior purificación.

El mesilato **81** (130 mg) disuelto en DMF anhidra (20 ml) se trató con NaN_3 (143 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se volcó sobre agua y se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 10% y con agua, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se cromatógrafió en columna (sílica flash, hexano/ AcOEt 93:7) aislando la azida **82** (90 mg).

Pf: 108-110°.

RMN ^1H (ppm): 0,67(3H,s,Me-18); 1,00(3H,s,Me-19); 3,06(1H,m,H-3);

3,35(3H,s,O-Me); 3,88(2H,s, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}_3$); 5,35(1H,ba,H-6);

EM (m/z, %): 371(M^+ ,3); 343(7); 328(1); 315(98).

21-Hidroxi-20-metilén-3 β -metoxi-5-pregнено (75).

A una suspensión de $(\text{Ph}_3\text{PCH}_3)^+\text{Br}^-$ (2,698 g) en THF anhidro (50 ml) se agregó n-BuLi (4,3 ml; 1,5M) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó el compuesto **74** (523 mg) disuelto en THF (3 ml) y se calentó a reflujo 20 hs. Se enfrió, se agregó hielo molido y se extrajo con Et_2O . El extracto se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y el residuo de evaporación del solvente

se purificó por cromatografía en columna (silica gel, CH₂Cl₂/MeOH 99:1) aislando el compuesto **75** (284 mg).

Pf: 155-157°.

RMN ¹H (ppm): 0,60(3H,s,Me-18); 1,00(3H,s,Me-19); 3,35(3H,s,O-Me); 4,02(1H,d,J=14 Hz,CHHOH); 4,14(1H,d,J=14 Hz,CHHOH); 4,95(1H,s,C=CHH); 5,21(1H,d,J=1 Hz,C=CHH); 5,36(1H,ba,H-6).

EM (m/z, %): 344(M⁺,83); 329(16); 312(56); 297(65); 279(47); 255(19).

Preparación del mesilato 76.

A una solución de **75** (100 mg) en piridina seca (1 ml) mantenida a -23° en atmósfera de nitrógeno, se agregó MsCl (135 µl) y se agitó a esa temperatura durante 1 h. Se volcó sobre hielo, se filtró el precipitado y se lo secó en vacío. El precipitado de **76** (118 mg) se usó sin posterior purificación.

RMN ¹H (ppm): 0,62(3H,s,Me-18); 1,01(3H,s,Me-19); 3,04(3H,s,S-Me); 3,37(3H,s,O-Me); 4,67(2H,sa,C=CH₂); 5,16(1H,sa,CHHOMs); 5,35(1H,sa,CHHOMs); 5,36(1H,ba,H-6).

21-Azido-20-metilén-3β-metoxi-5-pregneno (78).

Se disolvió el mesilato **76** (91 mg) en DMF anhidra (10 ml). Se agregó NaN₃ (50 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se volcó sobre agua y se extrajo con Et₂O. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ y con agua. El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida aislando la azida **78** (78 mg).

Pf: 78-80°.

RMN ¹H (ppm): 0,60(3H,s,Me-18); 1,00(3H,s,Me-19); 3,06(1H,m,H-3); 3,35(3H,s,O-Me); 3,69(1H,d,J=18 Hz,CHHNHAc); 3,80(1H,d,J=18 Hz,CHHNHAc); 5,03(1H,s,C=CHH); 5,18(1H,s,C=CHH); 5,36(1H,ba,H-6).

EM (m/z, %): 369(M⁺,13); 354(2); 341(8); 326(26); 310(4); 295(13).

Análisis: calculado para $C_{23}H_{35}N_3O$: C:74,75; H:9,55; N:11,37%.

Encontrado: C:74,94; H:9,24; N:11,64%.

21-Aminoacil-20-metilén-3 β -metoxi-5-pregнено (79).

El mesilato **76** (62 mg) se disolvió en MeOH saturado con NH_3 (15 ml) y se calentó en tubo cerrado 1,5 hs a 90° para luego ser concentrado a presión reducida.

El residuo se acetiló (Ac_2O (10 ml)/piridina (10ml), 24 hs, temperatura ambiente) y el crudo de la acetilación se purificó por cromatografía en "columna seca" ($CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10) aislando el compuesto **79** (47 mg).

Pf: 212-214 $^\circ$.

RMN 1H (ppm): 0,60(3H,s,Me-18); 1,01(3H,s,Me-19); 2,02(3H,s,N-Ac);

3,36(3H,s,O-Me); 3,72(1H,d,J=18 Hz,CHHNHAc); 3,84(1H,d,J=18 Hz,CHHNHAc);

4,94(1H,sa,C=CHH); 5,03(1H,sa,C=CHH); 5,36(1H,ba,H-6); 5,52(1H,ba,N-H).

EM (m/z, %): 385(M^+ ,27); 370(13); 353(14); 338(43); 326(21); 311(9); 296(10); 279(37).

Análisis: calculado para $C_{25}H_{39}NO_2$: C:77,78; H:10,19; N:3,63%.

Encontrado: C:77,63; H:9,92; N:3,86%.

Síntesis fallida del 4-[3 β -metoxi-5-androstén-17-il]-3-pirrolin-2-ona (118).

A una solución de **77** (140 mg) en 25 ml de éter etílico anhidro enfriada a -48° (acetonitrilo/ CO_2) en atmósfera de nitrógeno se agregó *n*-BuLi (163 μ l, 2,5M). Se dejó elevar la temperatura hasta -30° y se agregó *t*-BuLi (290 μ l, 1,7M). Se dejó elevar la temperatura y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió a -48° y se agregó carbonato de dietilo (50 μ l). Se dejó elevar la temperatura y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó éter etílico saturado con agua, y luego agua. La fase etérea se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El análisis del residuo por ccd indicó que la amina **77** no había reaccionado.

Preparación del xantato 113.

A una solución del mesilato **81** (175 mg) en acetona anhidra (14 ml) enfriada a 0° se agregó xantato de potasio (224 mg) y la solución se agitó a 0° durante 40 minutos. Se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en "columna seca" (sílica flash, hexano/AcOEt) aislando el xantato **113** (123 mg, aceite).

RMN ¹H (ppm): 0,68(3H,s,Me-18); 1,01(3H,s,Me-19); 1,41(3H,t,J=7 Hz,OCH₂CH3); 3,36(3H,s,O-Me); 3,98(1H,d,J=17 Hz,CHHSC(=S)OEt); 4,08(1H,d,J=17 Hz,CHHSC(=S)OEt); 5,36(1H,ba,H-6).

EM (m/z,%): 450(M⁺,8); 328(14); 315(20); 284(17).

Preparación de 21-hidroxi-3β-metoxi-5α-pregnan-20-ona (91).**Método A.****3β-Metoxi-5α-pregnan-20-ona (90).**

El compuesto **73** (1,073 g) se disolvió en AcOEt (17 ml) y se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica en presencia de Pd/C (158 mg, 10%) durante 20 hs. Se eliminó el catalizador por filtración a través de un lecho de Celite y se concentró la solución a presión reducida aislando el compuesto **77** (1,076 g).

Pf: 110-112° (lit. 119-123° [Renwick, 1968]).

RMN ¹H (ppm): 0,60(3H,s,Me-18); 0,79(3H,s,Me-19); 2,11(3H,s,Me-21); 3,13(1H,m,H-3); 3,34(3H,s,O-Me).

EM (m/z,%): 332(M⁺,58); 300(10); 289(5); 288(11); 285(18); 257(16).

21-Hidroxi-3β-metoxi-5α-pregnan-20-ona (91).

Se utilizó la misma técnica que para la síntesis del compuesto **80** empleando **90** (7,247 g) en CH₂Cl₂ (32 ml), PhI(OAc)₂ (10 g) y KOH (25 g) en MeOH (250 ml). Se obtuvo el compuesto **91** (4,364 g).

Pf: 137-139°.

RMN ^1H (ppm): 0,63(3H,s,Me-18); 0,80(3H,s,Me-19); 3,35(3H,s,O-Me);
4,18(2H,s,COCH₂OH).

EM (m/z,%): 348(M⁺,10); 317(82); 289(6); 257(100).

Método B.

21-Acetoxi-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (83).

Se utilizó la misma técnica descrita para la preparación de **74**, empleando el compuesto **90** (1,003 g), Pb(AcO)₄ (2,200 g), BF₃.Et₂O (5,6 ml), EtOH (1,8 ml) y benceno (40 ml) aislando el compuesto **83** (898 mg).

Pf: 108-110°.

RMN ^1H (ppm): 0,64(3H,s,Me-18); 0,80(3H,s,Me-19); 2,16(3H,s,OAc); 3,13(1H,m,H-3);
3,34(3H,s,O-Me); 4,52(1H,d,J=17 Hz,COCH₂HOAc); 4,70(1H,d,J=17 Hz,COCH₂HOAc).

EM (m/z,%): 390(M⁺,10); 330(34); 317(100).

21-Hidroxi-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (91).

El compuesto **83** (2,297 g) en EtOH (100 ml) y H₂SO₄ (15 gotas) se calentó a reflujo durante 24 hs. La solución se volcó en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con NaOH 5%, con agua hasta neutralidad y se secó (Na₂SO₄). El residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, CH₂Cl₂) aislando el compuesto **91** (1,479 g).

Método C.

21-Acetoxi-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (83).

El compuesto **74** (1,726 g) disuelto en AcOEt (25 ml) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente en presencia de Pd/C (264 mg, 10 %) durante 24

hs. Se eliminó el catalizador por filtración a través de un lecho de Celite y la solución se concentró a presión reducida obteniendo el compuesto **83** (1,688 g).

El compuesto **83** se transesterificó para dar **91** en las mismas condiciones empleadas en el método B.

Método D.

21-Hidroxi-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (91).

El compuesto **80** (1,637 g) disuelto en AcOEt (30 ml) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente en presencia de Pd/C (252 mg, 10 %) durante 24 hs. Se eliminó el catalizador por filtración a través de un lecho de Celite y la solución se concentró a presión reducida obteniendo el compuesto **91** (1,543 g).

21-Hidroxi-20-metilen-3 β -metoxi-5 α -pregnano (115).

Método A.

A una suspensión de $(\text{Ph}_3\text{PCH}_3)^+\text{Br}^-$ (3,731 g) en THF anhidro (60 ml) se agregó n-BuLi (4,0 ml; 2,5M) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno; se agregó el compuesto **83** (755 mg) disuelto en THF (5 ml) y se calentó a reflujo 20 hs. Se enfrió, se agregó hielo molido y se extrajo con Et₂O. El extracto se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y el residuo de evaporación del solvente se purificó por cromatografía en "columna seca" (sílica flash, hexano/AcOEt 90:10 - 75:25) aislando el compuesto **115** (341 mg).

Pf: 111-113°.

RMN ¹H (ppm): 0,57(3H,s,Me-18); 0,79(3H,s,Me-19); 3,33(3H,s,O-Me); 4,05(2H,sa,C(=CH₂)CH₂OH); 4,94(1H,sa,C=CHH); 5,20(1H,sa,C=CHH).

EM (m/z, %): 346(M⁺,55); 315(5); 331(12); 328(11).

Método B.

A una solución de $\text{Pb}(\text{AcO})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (7,6 g) en AcOH glacial (7,5 ml) calentada a 100° se agregó Zn en polvo (2,6 g). Luego de 1 minuto se dejó decantar y se eliminó el sobrenadante. El precipitado se lavó con AcOH glacial caliente y luego con CH_2Cl_2 (tres veces). La cupla de Zn-Pb así obtenida se secó en alto vacío durante 1 h. A la cupla seca se agregó THF anhidro (10 ml) y se enfrió a -23° (N_2/CCl_4). Se agregó CH_2I_2 (1,2 ml) y se dejó 10 minutos a esa temperatura. Se eliminó el baño refrigerante y se agitó la mezcla durante 4 hs. Por centrifugación de la mezcla de reacción en tubos cerrados se obtuvo una solución del complejo Zn- CH_2 -THF.

A una solución de **91** (184 mg) en THF (10 ml) se agregó la solución del complejo recién preparada. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 hs. Al cabo de ese tiempo se agregó NH_4Cl 25% (20 ml) y se dejó hasta que no hubo más desprendimiento de gas (CH_4). Se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 10% y con agua y se secó (Na_2SO_4). El residuo obtenido por concentración se purificó por cromatografía en columna (sílica flash, hexano/AcOEt 85:15) aislando el producto **115** (128 mg).

Preparación de 21-azido-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (93).**Método A.****21-Cloro-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (94).**

Una solución de **91** (222 mg) en piridina seca (2,5 ml) se trató con p-TsCl (674 mg) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 4 hs. Al cabo de ese tiempo se volcó sobre hielo/ HCl y se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico se lavó (NaCl s.s.), se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió por "columna seca" (sílica flash, hexano AcOEt) aislando el compuesto **94** (229 mg).
Pf: 122-123°.

RMN ^1H (ppm): 0,64(3H,s,Me-18); 0,80(3H,s,Me-19); 3,35(3H,s,O-Me);
4,09(2H,s, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$).

EM (m/z,%): 368(M⁺,5); 366(M⁺,13); 351(2); 330(10); 317(54); 289(5); 257(100).

Análisis: calculado para C₂₂H₃₅ClO₂: C:72,01; H:9,61; Cl:9,66%.

Encontrado: C:71,77; H:9,86; Cl:9,68%.

21-Azido-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (93).

El cloruro **94** (1,310 g) en DMF anhidra (80 ml) se trató con NaN₃ (3,9 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 hs. Se volcó sobre NaCl s.s. y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con NaCl s.s., se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en "columna seca" (sílica flash, hexano/AcOEt) aislando el compuesto **93** (1,110 g).

Pf: 79-81°.

RMN ^1H (ppm): 0,64(3H,s,Me-18); 0,79(3H,s,Me-19); 3,34(3H,s,O-Me);
3,86(2H,s, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}_3$).

EM (m/z,%): 345(M⁺-N₂,3); 317(59); 289(5); 257(100).

Análisis: calculado para C₂₂H₃₅N₃O₂: C:70,74; H:9,44; N:11,25.

Encontrado: C:70,83; H:9,66; N:11,38%.

Método B.

Mesilato 92.

A una solución del compuesto **91** (1,479 g) en piridina seca (15 ml) enfriada a 0° se agregó, con agitación, MsCl (1,2 ml). Al cabo de 1 h de agitación a 0° se agregó hielo molido y el precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío obteniendo 1,448 g del mesilato **92**.

RMN ^1H (ppm): 0,66(3H,s,Me-18); 0,80(3H,s,Me-19); 3,23(3H,s,S-Me);
3,35(3H,s,O-Me); 5,68(1H,d,J=17 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{HOMs}$); 5,88(1H,d,J=17 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{HOMs}$).

EM (m/z, %): 426(M⁺, 2); 394(1); 379(2); 330(5); 317(35); 257(38).

21-Azido-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (93).

El mesilato **92** (121 mg) disuelto en DMF anhidra (20 ml) se trató con NaN₃ (120 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 hs. Se volcó sobre agua y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ 10% y con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se cromatografió en columna (sílica flash, hexano/AcOEt 93:7) aislando la azida **93** (88 mg).

21-Tioacetoxi-3 β -metoxi-5 α -pregnan-20-ona (116).

A una solución del mesilato **92** (271 mg) en acetona anhidra (20 ml) enfriada a 0° se agregó KAcS (292 mg) y la solución se agitó a 0° durante 40 minutos. Se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en "columna seca" (sílica flash, hexano/AcOEt) aislando el tioacetato **116** (202 mg).

Pf: 108-110°.

RMN ¹H (ppm): 0,64(3H,s,Me-18); 0,81(3H,s,Me-19); 2,39(3H,s,SCOMe); 3,36(3H,s,O-Me); 3,76(2H,s,CH₂SAc).

EM (m/z, %): 406(M⁺, 2); 374(6); 364(2); 330(5); 317(100).

Preparación de 4-[3 β -metoxi-5 α -androstan-17-il]-3-furen-2-ona (86).

4-[3 β -Metoxi-5 α -androstan-17-il]-4-hidroxi-furan-2-ona (84).

A una solución de diisopropilamina (185 μ l) en THF (0,7 ml) enfriada a 0° se agregó *n*-BuLi 1,6M (812 μ l) y se agitó durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -78° y se trató con acetato de *t*-butilo (175 μ l). Luego de agitar 30 minutos, se agregó lentamente una solución del compuesto **83** (478 mg) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78° durante 2 hs. Después de agregar MeOH (1

ml) y acidificar con HCl diluído, se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó, secó (MgSO₄) y concentró. El residuo se cromatografió en "columna seca" (sílica flash, hexano/AcOEt) aislando el compuesto **84** (325 mg).

Pf: 233-235°.

RMN ¹H (ppm): 0,82(3H,s,Me-19); 0,84(3H,s,Me-18); 2,46(1H,d,J=17 Hz;CH_HCOOR); 2,54(1H,d,J=17 Hz,CH_HCOOR); 3,36(3H,s,O-Me); 4,27(2H,s,H₂-21).

EM (m/z,%): 390(M⁺,31); 372(27); 358(69); 340(44); 325(28).

4-[3β-Metoxi-5α-androstan-17-il]-3-furen-2-ona (86).

El compuesto **84** (103 mg) disuelto en benceno (10 ml) se calentó a reflujo en presencia de *p*-TsOH (50 mg) durante 24 hs. La solución se volcó sobre NaCl s.s. y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ 10% y con agua. El extracto seco (MgSO₄) se concentró y el residuo se cromatografió por "columna seca" (sílica flash, CH₂Cl₂/*i*-PrOH) aislando el compuesto **86** (76 mg).

Pf: 125-128°.

RMN ¹H (ppm): 0,61(3H,s,Me-18); 0,80(3H,s,Me-19); 3,13(1H,m,H-3); 3,34(3H,s,O-Me); 4,67(1H,d,J=18 Hz,CH_HOR); 4,81(1H,d,J=18 Hz,CH_HOR); 5,82(1H,s,C=C-H).

EM (m/z,%): 372(M⁺,3); 340(3); 287(100); 255(25).

Preparación de 20ξ-hidroxi-3β-metoxi-23-nor-5-colenoato de *t*-butilo (85).

A una solución de diisopropilamina (245 μl) en THF (0,8 ml) enfriada a 0° se agregó *n*-BuLi 1,6M (1 ml) y se agitó durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -78° y se trató con acetato de *t*-butilo (230 μl). Luego de agitar 30 minutos, se agregó lentamente una solución del compuesto **73** (546 mg) en THF (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78° durante 2 hs. Después de agregar MeOH (1 ml) y acidificar con HCl diluído, se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó, se

secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se cromatografió en "columna seca" (sílica flash, hexano/AcOEt) aislando el compuesto **85** (700 mg).

Pf: 128-130°.

RMN ^1H (ppm): 0,85(3H,s,Me-18); 1,00(3H,s,Me-19); 1,34(3H,s,Me-21),
1,47(9H,s,C(CH₃)₃); 3,05(1H,m,H-3); 3,35(3H,s,O-Me); 5,35(1H,ba,H-6).

EM (m/z, %): 446(M^+ , 1); 428(1); 414(1); 390(2); 256(96).

Preparación de 21-azido-20 ξ -hidroxi-3 β -metoxi-23-nor-5-colenoato de *t*-butilo (87).

A una solución de diisopropilamina (49 μl) en THF (0,3 ml) enfriada a 0° se agregó *n*-BuLi 1,8M (194 μl) y se agitó durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -78° y se trató con acetato de *t*-butilo (47 μl). Luego de agitar 30 minutos, se agregó lentamente una solución del compuesto **82** (117 mg) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78° durante 2 horas. Después de agregar MeOH (1 ml) y acidificar con HCl diluido, se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó, secó (MgSO_4) y concentró. El residuo se cromatografió en "columna seca" (sílica flash, hexano/AcOEt) aislando el compuesto **87** (106 mg).

Pf: 90-93°.

RMN ^1H (ppm): 0,87(3H,s,Me-18); 1,00(3H,s,Me-19); 1,48(9H,s,C(CH₃)₃);
2,38(1H,d,J=15Hz,CH₂HCO₂tBu); 2,49(1H,d,J=15 Hz,CH₂HCO₂tBU); 3,06(1H,m,H-3);
3,35(3H,s,O-Me); 3,40(1H,d,J=12 Hz,CH₂HN₃); 3,60(1H,d,J=12 Hz,CH₂HN₃);
4,15(1H,s,O-H); 5,35(1H,ba,H-6).

EM (m/z, %): 459($\text{M}^+ - \text{N}_2$, 1); 431(2); 414(2); 402(1); 386(1); 375(100); 343(52); 301(2).

Preparación de 4-[3β-metoxi-5α-androstan-17-il]-3-pirrolin-2-ona (95).**21-Azido-20-hidroxi-3β-metoxi-23-nor-5α-colanoato de t-butilo (89).**

A una solución de diisopropilamina (0,8 ml) en THF (3 ml) enfriada a 0° se agregó *n*-BuLi (2,4 ml; 2,4M) y se agitó durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -78° y se trató con acetato de *t*-butilo (0,85 ml). Luego de agitar 30 minutos, se agregó lentamente una solución del compuesto **93** (1,913 g) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78° durante 2 hs. Después de agregar MeOH (1 ml) y acidificar con HCl diluído, se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó, secó (MgSO₄) y concentró. El residuo se cromatografió en "columna seca" (sílica flash, hexano/AcOEt) aislando el compuesto **89** (1,375 g).

Pf: 138-139°.

RMN ¹H (ppm): 0,79 (3H,s,Me-19); 0,84(3H,s,Me-18); 1,48(9H,s,C(CH₃)₃); 2,37(1H,d,J=15 Hz,CHHCO₂tBu); 2,48(1H,d,J=15 Hz,CHHCO₂tBu); 3,12(1H,m,H-3); 3,34(3H,s,O-Me); 3,39(1H,d,J=12 Hz,CHHN₃); 3,59(1H,d,J=12 Hz,CHHN₃); 4,10(1H,s,O-H).

EM (m/z, %): 461(M⁺-N₂,2); 433(2); 377(100); 345(89).

Análisis: calculado para C₂₈H₄₇N₃O₄: C:68,68; H:9,67; N:8,58%.

Encontrado: C:69,00; H:9,00; N:9,03%.

4-[3β-Metoxi-5α-androstan-17-il]-4-hidroxipirrolidin-2-ona (88).

El compuesto **88** (572 mg) disuelto en EtOH (50 ml) en presencia de Pd/C 10%, 100 mg) se hidrogenó a presión atmosférica a temperatura ambiente durante 24 hs. Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se cromatografió en "columna seca" (sílica flash, CH₂Cl₂/*i*-PrOH) aislando el compuesto **88** (318 mg).

Pf: 260-268°(desc.).

RMN ^1H (ppm): 0,80(3H,s,Me-18); 0,80(3H,s,Me-19); 2,20(1H,d,J=17 Hz,CH $\underline{\text{H}}$ CONR); 2,50(1H,d,J=17 Hz,CH $\underline{\text{H}}$ CONR); 3,30(1H,d,J=10Hz,CH $\underline{\text{H}}$ NHR); 3,34(3H,s,O-Me); 3,50(1H,d,J=10Hz,CH $\underline{\text{H}}$ NHR); 4,10(1H,ba,O-H).

EM (m/z, %): 389(M $^+$,87); 374(18); 371(11); 330(10); 324(14); 257(14); 100(100).

Análisis: calculado para C $_{24}$ H $_{39}$ NO $_3$: C:73,99; H:10,09; N:3,60%.

Encontrado: C:74,41; H:9,45; N:3,27%.

4-[3 β -Metoxi-5 α -androstan-17-il]-3-pirrolin-2-ona (95).

El compuesto **88** (111 mg) disuelto en benceno (10 ml) se calentó a reflujo en presencia de *p*-TsOH (50 mg) durante 24 hs. La solución se volcó sobre NaCl s.s. y se extrajo con CH $_2$ Cl $_2$. El extracto orgánico se lavó con NaHCO $_3$ 10% y con agua. El extracto seco (MgSO $_4$) se concentró y el residuo se cromatografió por "columna seca" (sílica flash, CH $_2$ Cl $_2$ /i-PrOH) aislando el compuesto **95** (85 mg).

Pf: 222-224°.

RMN ^1H (ppm): 0,58(3H,s,Me-18); 0,80(3H,s,Me-19); 3,13(1H,m,H-3); 3,34(3H,s,O-Me); 3,85(1H,d,J=19 Hz,CH $\underline{\text{H}}$ NHR); 4,03(1H,d,J=19 Hz,CH $\underline{\text{H}}$ NHR); 5,84(1H,s,C=CH); 7,11(1H,ba,N-H).

EM (m/z, %): 371(M $^+$,77); 356(6); 339(34); 324(48); 287(48); 255(11).

Análisis: calculado para C $_{24}$ H $_{37}$ NO $_2$: C:77,58; H:10,04; N:3,77%.

Encontrado: C:77,70; H:10,08; N:3,78%.

PREPARACION DE A-HOMO-AZAESTEROIDES A PARTIR DE ACIDO

3 α -HIDROXICOLANICO.**Acido 3-cetocolánico (108).**

A una solución de ácido 3 α -hidroxicolánico (ácido litocólico) (432 mg) en acetona (100 ml) y AcOH (5 ml) enfriada a 0° se agregó con agitación el reactivo de Jones gota a gota hasta persistencia del color amarronado. Se llevó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) obteniendo 402 mg del compuesto **108**.

Pf: 131-133° (lit. 137° [Kagan, 1957]).

RMN ¹H (ppm): 0,69(3H,s,Me-18); 0,94(3H,d,J=6 Hz,Me-21); 1,02(3H,s,Me-19).

EM (m/z,%): 374(M⁺,6); 356(15); 273(14).

3-Cetocolanoato de metilo (109).

Al compuesto **108** (126 mg) disuelto en Et₂O (20 ml) se agregó solución etérea de CH₂N₂ hasta persistencia de color amarillo pálido. Luego de 1 hora de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂) obteniendo 118 mg del compuesto **109**.

Pf: 118-120° (lit. 116-118° [Kagan, 1957]).

RMN ¹H (ppm): 0,69(3H,s,Me-18); 0,93(3H,d,J=6 Hz,Me-21); 1,02(3H,s,Me-19); 3,67(3H,s,O-Me).

EM (m/z,%): 388(M⁺,100); 373(7); 356(69); 341(4); 318(68); 315(54); 273(83).

Preparación de 3-hidroximinocolanoato de metilo (112) a partir de 109.

A una suspensión de **109** (424 mg) en MeOH (6 ml) y H₂O (6 ml), se agregó NH₂OH.HCl (600 mg) y AcONa (600 mg) y se calentó a reflujo durante 2 hs. Se

concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica flash, hexano/ AcOEt 75:25) aislando 374 mg de **112**.

Pf: 148-150° (lit. 147-148° [Kagan, 1957]).

RMN ^1H (ppm): 0,67(3H,s,Me-18); 0,92(3H,d,J=6 Hz,Me-21); 0,97(3H,s,Me-19); 3,66(3H,s,O-Me).

EM (m/z,%): 403(M^+ ,22); 386(60); 372(12); 316(26); 288(20).

Preparación de las lactamas 110 y 111.

Método A: Reacción de Schmidt sobre 109.

A una solución del compuesto **109** (208 mg) en CHCl_3 (14 ml) enfriada a 0° se agregó, con buena agitación, H_2SO_4 concentrado (0,6 ml) y luego NaN_3 (355 mg) en pequeñas porciones. Al cabo de 2 hs de reacción se agregó hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílica flash, AcOEt /hexano 80:20) aislando un sólido cristalino correspondiente a la mezcla de lactamas **110** y **111** (163 mg).

Pf: 173-176°.

RMN ^1H (ppm): 0,67(3H,s,Me-18); 0,92(3H,d,J=6 Hz,Me-21); 0,99 y 1,00(3H,s,Me-19 de **110** y **111**); 3,66(3H,s,O-Me); 5,90(1H,ba,N-H).

EM (m/z,%): 403(M^+ ,100); 388(12); 375(6); 374(10); 372(6); 330(76); 316(70); 260(10).

Método B: Reacción de Beckmann sobre la oxima 112.

A la oxima **112** (100 mg) disuelta en piridina seca (2 ml) se agregó p-TsCl (130 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 hs. Se volcó la solución sobre hielo, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavo con NaCl s.s., se secó (Na_2SO_4) y se

concentró a presión reducida. El residuo se secó en vacío usando H_2SO_4 como desecante para eliminar el resto de piridina. El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna (sílica flash, AcOEt/hexano 90:10) obteniendo 78 mg de las lactamas **110** y **111** como mezcla.

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo de tesis fue realizar la síntesis de azaesteroides novedosos con la intención de estudiar la relación estructura-actividad biológica de los mismos.

En la introducción general se hace una breve descripción de los resultados obtenidos por diversos autores en lo referente a la actividad biológica de aza y aminoesteroides. Se trata en particular, la actividad de ciertos 4-azaesteroides como inhibidores de la enzima 5α -reductasa, enzima responsable de la conversión de testosterona en 5α -dihidroterstosterona y el uso de estos 4-azaesteroides como tratamiento alternativo para controlar el nivel de andrógenos en pacientes con hiperplasia prostática benigna, acné, hirsutismo, calvicie y seborrea.

En el capítulo I se presenta una breve reseña de los métodos de preparación de 17a-aza-D-homoesteroides y se describe la preparación de N-alkil-17a-aza-D-homoandrostano a partir de 3β -hidroxi-5-androsten-17-ona. Se presentan las distintas etapas claves del camino sintético empleado: i) preparación de las oximas a usar como sustrato de la reacción de Beckmann; ii) reacción de Beckmann sobre las oximas empleando cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina y iii) N-alkilación de las lactamas obtenidas en la etapa ii.

En el capítulo II se presenta una recopilación de los distintos métodos descriptos para la oxidación de 3-ceto- Δ^4 -esteroides y para la preparación de 4-azaesteroides. Se describe la síntesis de 4-azaesteroides a partir de progesterona por oxidación de la última con tetróxido de rutenio y se presentan los resultados encontrados al condensar el ácido 3,5-secoesteroide obtenido con amoníaco, metilamina, *n*-butilamina e *i*-propilamina. Se describe la síntesis de 4-aza-20 ξ -hidroxi- 5α -pregnan-3-ona y de N-metil-4-aza-20 ξ -hidroxi- 5α -pregnan-3-ona obtenidos por hidrogenación catalítica de las correspondientes enamidas y se caracterizan estos últimos compuestos por acetilación y por oxidación para confirmar la presencia del hidroxilo en C-20. Se describe la preparación de un Δ^1 -4-azaesteroide por oxidación de 4-aza-20 ξ -acetoxi- 5α -pregnan-

3-ona con bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y la reducción de 4-aza-20 ξ -hidroxi-5 α -pregnan-3-ona con hidruro de aluminio y litio.

En el capítulo III se describe la preparación de un azacardenólido y se presenta una reseña de los métodos descritos en literatura para la preparación del anillo butirolactámico. Se presenta un primer camino sintético, que no fructificó, cuya etapa clave debía consistir en la reacción del dianión de una amina alílica con carbonato de dietilo. Se describen los resultados obtenidos en un segundo camino que tenía como etapa clave la adición del enolato de litio del acetato de *t*-butilo a un 21-azido-20-cetoesteroide, camino que condujo en forma satisfactoria al azacardenólido buscado.

En el capítulo IV se presenta una breve reseña de los antecedentes de literatura sobre reacciones de homologación del anillo A con producción de lactamas isómeras mediante los reordenamientos de Beckmann y de Schmidt de 3-hidroximino y 3-cetoesteroides respectivamente. Se describen los resultados obtenidos al emplear las reacciones de Beckmann y de Schmidt sobre 3-hidroximino y 3-cetocolanoato de metilo respectivamente y las dificultades encontradas al intentar separar la mezcla de lactamas isómeras obtenida.

En el capítulo V se realiza una reseña de los factores que afectan el valor del desplazamiento químico en RMN ^{13}C y se describe brevemente la racionalización de los corrimientos de las señales en términos de efectos de sustituyente. Se presentan los espectros de RMN ^{13}C de numerosos androstanos y pregnanos variadamente sustituidos como así también de algunos colanoatos preparados durante la síntesis de los 3-aza y 4-aza-A-homoesteroides. Al final del capítulo se tabulan los efectos de alquilación del nitrógeno en 17a-aza-D-homoesteroides y de sustitución del hidrógeno de C-21 en pregnanos y se intenta una explicación de los corrimientos observados en términos de los efectos de sustituyente.

En el capítulo VI se presenta una discusión general sobre algunos puntos no discutidos en los capítulos I a IV en lo referente a mecanismos de reacción, dificultades experimentales y estereoquímica de las reacciones empleadas.

En la sección experimental se describen en detalle los procedimientos seguidos para la preparación de los productos presentados así como las caracterizaciones estructurales mediante la aplicación de técnicas espectroscópicas.

Parte de este trabajo dio origen a las siguientes publicaciones:

A facile synthesis of 4-(3 β -methoxy-5 α -androstan-17- β -yl)3-pyrrolin-2-one.

Gustavo A. Revelli y Eduardo G. Gros.

Synthetic Communications, **23**(8), 1111 (1993).

Synthesis of 17 α -alkyl- and 17 α aryl-3 β -acetoxy- and 3 β -methoxy-17 α -aza-D-homoandrost-5-en-17-one.

Gustavo A. Revelli y Eduardo G. Gros.

Steroids, **58**(4), 181 (1993).

BIBLIOGRAFIA

A

Anderson, K.M. y Liao, S., *Nature*, **1968**, 219, 277.

B

Bachmann, W.E. y Ramirez, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 2527.

Back, T.G., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1442.

Barluenga, J. Fañanás, F.J., Foubelo, F. y Yus, M., *Tetrahedron Letters*, **1988**, 29, 4859.

Barluenga, J. Fañanás, F.J., Foubelo, F. y Yus, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988a**, 1135.

Barton, D.H.R., Day, M.J., Hesse, R.H. y Pechet, M.M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 945.

Barton, D.H.R., Day, M.J., Hesse, R.H. y Pechet, M.M., *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1975**, 1764.

Barton, D.H.H. y Ollis, W.D., *Comprehensive Organic Chemistry*, Volumen 2, Pergamon Press, **1979**.

Bax, A. y Morris, G., *J. Magn. Res.*, **1981**, 42, 501.

Beierbeck, H. y Saunders, J.K., *Can. J. Chem.*, **1976**, 54, 2985.

Benedetti, V., *Síntesis y análisis conformacional de 18-hidroxipregnanos*, Tesis, Fac. Cs. Exactas y Nat., UBA, **1991**.

Bhattacharya, A., DiMichele, L.M., Dolling, U., Douglas, A.W. y Grabowski, E.J.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 3318.

Blatt, A.H., *Organic Synthesis*, Coll. Vol. II, John Wiley & Sons, London, **1943**.

Blumbach, J., Hammond, D.A. y Whiting, D.A., *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1986**, 261.

Blunt, J.W. y Stothers, J.B., *Org. Magn. Reson.*, **1977**, 9,439.

Bolt, C.C., *Rec. Trav. Chim.*, **1938**, 57, 905.

Braugher, J.M., Hall, E.D., Jacobsen, E.J., McCall, J.M. y Means, E.D., *Drugs of the Future*, **1989**, 14, 143.

Breitmaier, E. y Voelter, W., "Carbon-13 NMR Spectroscopy", VCH, Weinheim-New York, **1987**.

Briansó, J.L. y Piniella, J.F., *Afinidad*, **1987**, 411, 372.

Brooks, J.R., Berman, C., Primka, R.L., Reynolds, G.F. y Rasmusson, G.H., *Steroids*, **1986**, 47, 1.

Bruchovsky, N. y Wilson, J.D., *J. Biol. Chem.*, **1968**, 243, 2012.

C

Caballero, G.M., *Síntesis de esteroides simple y doblemente marcados con carbono-13 en cadena lateral*, Tesis, Fac. Cs. Exactas y Nat., UBA, **1992**.

Carey, F.A. y Sundberg, R.J., *Advanced Organic Chemistry, Part B*, Plenum Press, **1983**, 449.

Catsoulacos, P. y Camoutsis, C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 25, 1617.

Catsoulacos, P. y Nikolaropoulos, S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 1997.

Clark Still, W., Kahn, M. y Mitra, A., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923.

Collington, E.W. y Meyers, A.I., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3044.

Counsell, R.E., Klimstra, P.D., Nysted, L.N. y Ranney, R.E., *J. Med. Chem.*, **1965**, 8, 45.

D

Dave, V., Stothers, J.B. y Warnhoff, E.W., *Can. J. Chem.*, **1979**, 57, 1557.

Dave, V., Stothers, J.B. y Warnhoff, E.W., *Can. J. Chem.*, **1980**, 58, 2666.

Djerassi, C. y Engle, R.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 3838.

Dolle, R.E., Allaudeen, H.S. y Kruse, L.I., *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 877.

Donaruma, L.G. y Heldt, W.Z., *Organic Reactions*, Volúmen 11, **1960**, 1.

Doorembos, N.J. y Wu, M.T., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2548.

Doorembos, N.J., Huang, C.L., Tamorria, C.R. y Wu, M.T., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2546.

Doorembos, N.J. y Huang, C.L., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 4106.

Doorembos N.J. y Havranek, R.E., *J. Pharm. Sci.*, **1965**, 54, 1163.

Doorembos, N.J. y Wu, M.T., *J. Pharm. Sci.*, **1965**, 54, 1290.

Doorembos, N.J. y Tamorria, C.R., **1965**, 54, 1473.

Doorembos, N.J., Scott, J. y Vaidya, S., *J. Pharm. Sci.*, **1971**, 60, 1236.

Doorembos, N.J. y Brown, J.M., *J. Pharm. Sci.*, **1971**, 60, 1234.

Doorembos, N.J. y Kim, J., *J. Pharm. Sci.*, **1974**, 63, 620.

Duddeck, H., *Topics in Stereochemistry*, **1986**, 16, 219.

E

Edward, J.T., Holder, D., Lunn, W.H. y Puskas, I., *Can. J. Chem.*, **1961**, 39, 599.

Eggert, H., VanAntwerp, C.L., Bhacca, N.S. y Djerassi, C., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 71.

F

Fones, W.S., *J. Org. Chem*, **1949**, 1099.

Frydman, B., Valasinas, A. y Friedmann, H.C., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2158.

G

Gajda, T. y Zwierzak, A., *Synthesis*, **1981**, 1005.

Giorgi, E.P., Stewart, J.C., Grant, J.K. y Scott, R., *Biochem. J.*, **1971**, 123, 41.

Gonzalez, M.D., *Síntesis y análisis espectroscópico de pregnanesteroides: su aplicación al estudio de la correlación estructura-actividad glucocorticoide*. Tesis, Fac. Cs. Exactas y Nat., UBA, **1985**.

Grant, D.M. y Dalling, D.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6612.

Guntert, T.W., Linde, H.H.A., Ragab, M.S. y Spengel, S., *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 334.

Guntert, T.W., El-Dine, S, Faust, K., Hauser, E., Linde, H.H.A. y Spengel, S., *Helv. Chim. Acta*, **1979**, 62, 1979.

Gut, M. y Uskokovic, M., *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 673.

H

Hammerstein, H., *J. Steroid Biochem.*, **1983**, *19*, 591.

Harwood, L.M., *Aldrichim. Acta*, **1985**, *18*, 25.

Heaney, H. y Ley, S., *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1973**, 499.

Heldt, W.Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5880.

Henbest, H.B., Jones, D.N. y Slater, G.P., *J. Chem. Soc.*, **1967**, 756.

Hirsch, J.A. y Havinga, E., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 455.

I

Imperato-McGinley, J., Guerrero, L., Gautier, T. y Peterson, R.E., *Science*, **1974**, *186*, 1213.

Isaacs, N.S., *Physical Organic Chemistry*, **1987**, Longman.

J

Johnstone, R.A.W., Payling, D.W. y Thomas, C., *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1969**, 2223.

Johnstone, R.A.W. y Rose, M.E., *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 2169.

K

Kagan, H.B. y Jacques, J., *Bull. Soc. Chim. France*, **1957**, 699.

Kamernitzky, A.V., Turuta, A.M., Fadeeva, T.M. y Istomina, Z.I., *Synthesis*, **1985**, 326.

Kasal, A., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1983**, 48, 1489.

Kaufmann, St., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 1779.

Kessler, H., Griesinger, C., Zarbock, J. y Loosli, H.R., *J. Magn. Reson.*, **1984**, 57, 331.

Kuttenn, F., Mowszowicz, I., Scahaison, G. y Mauvais-Jarvis, P., *Endocrinol.*, **1977**, 75, 83.

L

Liang, T. y Heiss, C.E., *J. Biol. Chem.*, **1981**, 256, 7998.

M

Marcano, D., Méndez, J., Salinas, M. y Ortiz, A.C., *Acta Cient. Venezolana*, **1982**, 33, 165.

Marcano, D. Méndez, J., Ortiz, A.C. y Salinas, M., *Org. Magn. Reson.*, **1984**, 22, 736.

March, J., *Advanced Organic Chemistry*, tercera edición, **1985**, John Wiley & Sons.

Moriarty, R.M., Hu, H. y Gupta, S.C., *Tetrahedron Letters*, **1981**, 27, 1283.

N

Newallis, P.E. y Rumanowski, E.J., *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 3114.

Nishiguchi, T., Machida, N. y Yamamoto, E., *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28, 4565.

Nordlander, J.E., Catalane, D.B., Eberlein, T.H., Farkas, L.V., Howe, R.S., Stevens, R.M. y Tripoulas, N.A., *Tetrahedron Letters*, **1978**, 4987.

Nysted, L.N., *Chem. Abstr.*, **1969**, 71:61686r.

O

Oka, K. y Hara, S., *Chem. Ind.*, **1969**, 168.

Oka, K. y Hara, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3859.

Oka, K. y Hara, S., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3790.

Olsen, R.K., Bhat, K.L., Wardle, R.B., Hennen, W.J. y Ganesh, D.K., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 896.

P

Patai, S., *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, **1970**, Interscience, New York.

Piatak, D.M., Bhat, H.B. Caspi, E., *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 112.

Pople, J.A. y Gordon, M.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 4253.

Prestch, E., Clerc, T., Seibl, J. y Simon, W., *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*, primera edición española, **1980**,

Editorial Alhambra.

R

Rae, I.D., *Aust. J. Chem.*, **1979**, 32, 567.

Rasmusson, G.H., Reynolds, G.F., Utne, T., Primka, R.L., Berman, C. y Brooks, J., *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 1690.

Rasmusson, G.H., Reynolds, G.F., Steimberg, N.G., Walton, E., Patel, G.F., Liang, T., Cascieri, M.A., Cheung, A., Brooks, J.R. y Berman, C., *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 2298.

Rasmusson, G.H., *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1986a**, 21, 179.

Rathke, M.W. y Sullivan, D.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3050.

Raynes, W.T., *Mol. Phys.*, **1971**, 20, 321.

Regan B.M. y Newton Hayes, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 639.

Renwick, J.D. y Scopes, P.M., *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 2574.

Roberts, J.D., Weigert, F.J., Kroschwitz, J.I. y Reich, H.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 1338.

Rodriguez, J.B., *Síntesis de análogos de hormonas juveniles de insectos*, Tesis, Fac. Cs. Exactas y Nat., UBA, **1991**.

Rudloff, E., *Canad. J. Chem.*, **1956**, 34, 1413.

S

Saika, A. y Slichter, C.P., *J. Chem. Phys.*, **1954**, 22, 26.

Schor, L.J., *Un nuevo camino para la síntesis estereoespecífica de D-homoesteroides. Síntesis de espirolactonas esteroidales*, Tesis, Fac. Cs. Exactas y Nat., UBA, **1991**.

Scriven, E.F. y Turnbull, K., *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 297.

Seldes, A.M. y Gros, E.G., *Steroids*, **1982**, *39*, 181.

Seldes, A.M., Maier, M.S. y Gros, E.G., *Magn. Reson. in Chem.*, **1986**, *24*, 239.

Sharpless, K.B., Carlsen, H.J., Katsuki, T. y Martin, V.S., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3936.

Shoppee, C.W. y Sly, J.C.P., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3548.

Shoppee, C.W., Krüger, G. y Mirrington, R.N., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 1050.

Shopee, C.W., Killick, R.W. y Krüger, G., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2275.

Shoppee, C.W. y Killick, R.W., *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 1413.

Silverstein, R.M., Bassler, G.C. y Morrill, T.C., *Spectrometric identification of organic Compounds*, cuarta edición, **1981**, John Wiley & Sons.

Singh, H. y Paul, D., *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1974**, 1475.

Singh, H., Bhardwaj, T.R., Kapoor, S., Shekhar, C.C. y Jindal, D.P., *Indian J. Chem.*, **1988**, *27B*, 209.

Sogani, P.C. y Whitmore, W.F., *J. Urol.*, **1979**, *122*, 640.

Sonino, N., *N. Engl. J. Med.*, **1987**, *317*, 812.

Stinson, S., *Chemistry and Chemical Engineering*, **1992**, *7*.

Stoka, A.M., Rodriguez, J.B., Revelli, G.A. y Gros, E.G., *"Trypanosomatidos: un modelo*

unicelular para el estudio de la evolución en endocrinología", XIX Congreso Latinoamericano de Química, Buenos Aires, **1990**.

Stork, G., Grieco, P.A. y Gregson, M., *Tetrahedron Letters*, **1969**, 1393.

Stork, G., Grieco, P.A. y Gregson, M., *Org. Synth.*, **1974**, 54,68.

T

Thompson, M.J., Serban, N.N., Robbins, W.E., Svoboda, J.A., Shortino, T.J., Dutky, S.R. y Cohen, C.F., *Lipids*, **1975**, 10, 615.

Turner, R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 579.

Typyma, A.M., *Izv. Akad. Nauk.*, **1986**, 4, 914.

U

Uskokovic, M. y Gut, M., *Helv. Chim. Acta*, **1959**, 42, 2258.

V

Vautier, M., Knouzi, N. y Carrié, R., *Tetrahedron Letters*, **1983**, 24, 763.

Vogel, A.I., "*A Textbook of Practical Organic Chemistry*", Third Edition, Longmans, **1962**.

W

Weintraub, P.M., Blohm, T.R. y Laughling, M., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 831.

Westerfeld, W.W., *J. Biol. Chem.*, **1942**, *143*, 177.

Windaus, A., *Ber.*, **1906**, *39*, 2008.

Wittig, G. y Schöllkopf, U., *Chem. Ber.*, **1954**, *87*, 1318.

Z

Zaugg, H.E. y Martin, W.B., *Organic Reactions*, **1965**, *14*, 52.