

Tesis Doctoral

# Síntesis orientada al diseño de organogelificantes esteroidales de bajo peso molecular

Edelsztein, Valeria Carolina

2010

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](http://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](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Edelsztein, Valeria Carolina. (2010). Síntesis orientada al diseño de organogelificantes esteroidales de bajo peso molecular. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

Cita tipo Chicago:

Edelsztein, Valeria Carolina. "Síntesis orientada al diseño de organogelificantes esteroidales de bajo peso molecular". Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2010.

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**SÍNTESIS ORIENTADA AL DISEÑO DE  
ORGANOGEFIFICANTES  
ESTEROIDALES DE BAJO PESO MOLECULAR**

Tesis Presentada Para Optar al Título de  
Doctora de la Universidad de Buenos Aires  
(Área Química Orgánica)

***Valeria Carolina Edelsztein***

Director de Tesis  
Dr. Gerardo Burton

Director Asistente  
Dr. Pablo H. Di Chenna

~ *Abril, 2010* ~



## SÍNTESIS ORIENTADA AL DISEÑO DE ORGANOGELIFICANTES ESTEROIDALES DE BAJO PESO MOLECULAR

---

Este trabajo de tesis describe la síntesis de nuevos organogelificantes esteroidales de bajo peso molecular y el estudio de las propiedades micro y macroscópicas de sus geles con el fin de lograr una mejor comprensión del proceso de autoensamblado molecular.

En primer lugar se sintetizó el nuevo organogelificante 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano mediante una reacción fotoquímica y se caracterizaron sus geles con distintos solventes orgánicos por técnicas espectroscópicas, rayos X, modelado molecular y microscopía. Este organogelificante, además, resultó capaz de gelificar tetraetil ortosilicato (TEOS) y transcribir, en condiciones de coensamblado *in situ*, su estructura fibrilar a la sílica dando lugar a la formación de nanotubos de dióxido de silicio.

Con el fin de analizar la influencia de una estructura preorganizada en las propiedades gelantes de este tipo de esteroides, se encaró la síntesis de análogos diméricos. Se desarrolló entonces una metodología para la obtención de dímeros unidos mediante enlaces C-C, por reacción de metátesis en microondas con catalizadores de Grubbs de segunda generación. Para ello, fue necesario desarrollar y optimizar una metodología para la obtención de olefinas terminales mediante reacciones de Wittig libres de sales sobre distintos sustratos y estudiar la reacción de metátesis en distintas posiciones del núcleo esteroideal.

Por otra parte, se prepararon análogos funcionales (por reemplazo de los grupos 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi y/o 20 $\beta$ -acetoxi por otras funcionalidades) y diméricos (con enlaces éster) con el fin de analizar la relación estructura-propiedad gelante. Se determinó qué funcionalidades eran indispensables en la formación del gel y se analizó la influencia de la variación del tamaño y la polaridad de los sustituyentes.

Se encontró que uno de los análogos, el 3 $\beta$ -dimetilalilsililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-20 $\beta$ -acetoxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano, también era capaz de formar geles termorreversibles en hidrocarburos. Estos geles fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas, modelado molecular y microscopía.

Finalmente, se propuso un modelo para el proceso de autoensamblaje de las moléculas esteroidales y la formación de la red fibrilar autoensamblada (SAFIN) consistente con los datos reunidos en este trabajo de tesis. Estos resultados contribuyen a incrementar los conocimientos acerca del proceso de autoensamblado molecular de los organogelificantes de bajo peso molecular para poder, en un futuro, diseñar *a priori* compuestos con propiedades gelantes.

**Palabras clave:** organogelificantes esteroidales, nanotubos de sílica, dímero, metátesis

---



## SYNTHESIS ORIENTED TO THE DESIGN OF LOW MOLECULAR WEIGHT STEROID-BASED ORGANOGELEATORS

---

This thesis work describes the synthesis of a new steroid-based low molecular weight organogelator and the study of the properties of its gels in order to get a better understanding of the molecular self-assembly process.

The new steroid-based organogelator  $3\beta$ -*t*-butyldimethylsilyloxy- $20\beta$ -acetyloxy- $5\alpha$ -hydroxy- $6\beta$ , $19$ -epoxypregnane was synthesized by a photochemical reaction and its gels with different organic solvents were characterized by spectroscopic methods, X-ray diffraction, microscopy and molecular modelling. This organogelator was also able to gelate tetraethyl orthosilicate (TEOS) and it was successfully used as a template to grow silica nanotubes through a catalyst-free *in situ* co-assembly polymerization process.

In order to analyze the influence of a preorganized structure in the gelation properties of this kind of steroids, we undertook the synthesis of dimeric analogs. We developed a methodology for obtaining C–C bonded steroidal homodimers, by an olefin metathesis reaction assisted by microwave heating with a second generation Grubbs catalyst. This required developing and optimizing a methodology for the synthesis of terminal olefins using a salt free Wittig reaction on different substrates and to study the metathesis reaction in several positions of the steroidal skeleton.

On the other hand, we prepared functional analogs (replacing the  $3\beta$ -*t*-butyldimethylsilyl and/or  $20\beta$ -acetoxy groups for other moieties) and dimeric analogs (with ester bonds) in order to analyze the structure-gelation relationship. We identified the functional moieties essential for the formation of the gel and analyzed the effect of the size and polarity of substituents.

One of the analogs,  $3\beta$ -dimethylallylsilyloxy- $5\alpha$ -hydroxy- $20\beta$ -acetoxy- $6\beta$ , $19$ -epoxypregnane, was also capable of forming thermoreversible gels in hydrocarbons. These gels were also characterized by spectroscopic methods, molecular modelling and electron microscopy techniques.

Finally, we proposed a model for the self-assembly of the steroidal molecules and the formation of the self-assembled fibrillar network (SAFIN) consistent with data collected in this thesis. These results contribute to the understanding on the molecular self-assembly process of low molecular weight steroid-based organogelators and pave the way for designing compounds with novel gelation properties in the future.

**Key Words:** steroid-based organogelators, silica nanotubes, dimer, metathesis.

---



# AGRADECIMIENTOS

*"Every end is a new beginning."*

*Proverbio antiguo*

Esta tesis es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente y de principio a fin, participaron varias personas leyendo, opinando, corrigiendo, teniéndome paciencia, dándome ánimo, acompañándome en los momentos de crisis y en los momentos de felicidad. Y ahora, en el mismísimo "fin" espero encontrar las palabras necesarias para poder expresar realmente el aprecio y agradecimiento que siento por todos los que estuvieron ahí, a mi lado, luchando para que finalizara sana, salva y cuerda esta tesis y esta tesista.

Espero no olvidarme de nadie y si de alguien me olvido pido disculpas...

**A Gerardo.** Me gustaría agradecerte la gran oportunidad que me has dado de realizar mi tesis doctoral y la confianza depositada en mí durante todo este tiempo. Gracias por haberme abierto la puerta del laboratorio hace casi seis años para dar mis primeros pasos en el mundo de la química orgánica y por permitirme trabajar con absoluta libertad en nuevos proyectos.

**A Pablo.** Tus conocimientos, tu manera de trabajar, tu persistencia, tu infinita paciencia y tu motivación han sido fundamentales para mi formación. A pesar de y por nuestras diferencias me enseñaste mucho más de lo que podrías imaginar, no sólo como químico sino como persona. Te agradezco por haber sido mi guía en este camino, por tu dedicación, tu tiempo, tus consejos, tu esfuerzo y tu ejemplo. Ha sido para mí un privilegio y un honor tenerte como director.

**A Alberto.** Gracias por tu ayuda y comprensión, por compartir conmigo tu pasión por la ciencia y la vida, por tener siempre palabras de aliento, por escucharme, animarme y ofrecerme tu apoyo cuando más lo necesité. De todo corazón, gracias.

**A Adri.** Tus sabios consejos y tu colaboración desinteresada fueron una ayuda enorme a lo largo de todo este tiempo. Gracias por estar ahí para escucharme, contenerme y tranquilizarme. Fuiste y serás la "mamá del laboratorio" y estoy muy agradecida de poder haberme resguardado bajo tus alas.

**A Fer.** Siempre te voy a estar agradecida por haberme hecho un lugar en tu vida. Me enseñaste todo en mis comienzos en el laboratorio y supiste trasmitirme pasión y amor por la química desde el primer momento. Gracias por regalarme tu tiempo, horas y horas de conversación (aún cruzando el Atlántico), por el ánimo, los consejos y conocimientos pero, sobre todo, por tu amistad.

**A Eve.** Mi amiga y compañera de ruta. ¿Te acordás el día que nos conocimos, allá por el CBC? ¿Quién hubiera pensado que ese sería el comienzo de esta gran amistad? Gracias por estar ahí todos los días, todos estos años. Gracias por las mañanas de laboratorio, las confidencias compartidas, los ánimos levantados y las broncas disipadas. Y nunca te olvides: todo llega y todo pasa.

#### **Al Burton's Lab.**

**A las Burton Tigers.** Eve, Virgie, Vicky y Yosy. Por haber hecho del trabajo diario una tarea mucho más divertida y alegrarme la vida con música selecta y comentarios rebosantes de finura y delicadeza. Por ser parte de mi gran familia del laboratorio. Por las peleas, las risas, los gritos, las destilaciones, la campana, las computadoras. Porque "esto no es cabeza" y "este coche sube" ya no son meras frases para mí. Por todo esto y más, muchas gracias. **A Marito.** Por ser el hermanito menor del laboratorio y por mucho más que los derivados nitrogenados. **A Ro, Lautaro y Sil.** Gracias por estar ahí siempre que los necesité para charlar, dar una mano o compartir una anécdota. **A los pequeños Mike, Ale, Marian, Dani y Hernán** por la alegría y el toque de frescura (y por disminuir el promedio de edad del laboratorio).

**A los vecinos.** Mi mundo de química orgánica no queda confinado al laboratorio L7. Gracias a todos aquellos que compartieron conmigo charlas de pasillo, palabras de aliento, confidencias, correcciones, turnos de laboratorio y tantas otras cosas que no recuerdo.

#### **A los que dieron una mano.**

**A Melisa.** Gracias por tu tiempo y por tener siempre la buena predisposición de ayudarme con las medidas de CDB. Agradezco también a la Dra Norma D'Accorso por permitirme hacer uso del equipo.

**A Mery.** Amante de los perros como yo. Por colaborar con la causa y hacer tantos microanálisis en tan poco tiempo. **A Gabriel.** Por recibir estoicamente innumerables muestras y medirlas muy rápidamente. **A José y Gernot.** Por hacer los indispensables espectros de RMN 500. **A Ana y Sabrina Burton** por su amable colaboración.

A todos ustedes, gracias por estar siempre dispuestos a dar una mano en forma generosa y desinteresada.

**A mis amigos.** A todos mis amigos pasados y presentes. Pasados por ayudarme a crecer y madurar como persona y presentes por estar siempre conmigo apoyándome en todo momento. Ustedes también son parte de esta tesis.

Y, por supuesto, el agradecimiento más profundo va para mi familia. Sin su apoyo, colaboración e inspiración no hubiera sido posible llevar a cabo esta tarea.

**A mis padres, Gladys y Jorge.** Por su ejemplo de lucha y honestidad. Por enseñarme a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño. No hay palabras que alcancen para expresar mi amor y mi gratitud hacia ustedes.

**A mi hermana Nadia.** Te agradezco el haber compartido todos esos secretos y aventuras que sólo se pueden vivir entre hermanas. Gracias por ser parte de mi vida.

**A Juli.** Esta tesis es tan tuya como mía porque, sin vos, nada hubiera sido posible. Porque tu apoyo, comprensión y amor me hace sentir que puedo lograr lo que me proponga. Sos mi amigo, mi compañero, mi cómplice, mi sostén, mi todo. Gracias por ser parte de mi vida y por dejarme ser parte de la tuya.

Por último quiero dar las gracias a todos aquellos que han vivido conmigo la realización de esta tesis, a los que me han devuelto una sonrisa, a los que me ofrecieron una mano en tiempos difíciles y a todos los que han puesto de su parte para que el trabajo diario sea más llevadero.

Por ustedes y para ustedes...

***¡MUCHAS GRACIAS!***



*A Gerardo y a Pablo,  
por guiarme en este camino*



*A mamá Gladys y papá Jorge,  
porque es mi orgullo ser su hija.  
A Nadia, por compartir mi vida*



*A Juli, el cronopio de mi vida.  
A Panchi y Fredy, por su  
amor puro e incondicional*



# ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>Prólogo</b>	3
<b>Capítulo 1: Organogelificantes de bajo peso molecular</b>	
• Introducción	9
• Algunos conceptos importantes	10
• Clasificación de organogelificantes de bajo peso molecular	11
○ Gelantes de estructura simple	12
○ Gelantes con grupos amida y derivados de aminoácidos	14
○ Gelantes derivados de ciclohexano	15
○ Gelantes derivados de hidratos de carbono	16
○ Gelantes misceláneos	18
○ Gelantes derivados de esteroides	19
• Referencias Bibliográficas	26
<b>Capítulo 2: Antecedentes en síntesis de dímeros esteroidales</b>	
• Introducción	33
• Clasificación de esteroides diméricos	34
○ Dímeros con conexión Anillo A-Anillo A	34
○ Dímeros con conexión Anillo B-Anillo B	41
○ Dímeros con conexión Anillo C-Anillo C	43
○ Dímeros con conexión Anillo D-Anillo D	44
○ Dímeros con conexión C-C a través de espaciadores	48
• Metátesis de olefinas	49
○ El mecanismo de la reacción	50
○ Los catalizadores de la reacción	51
○ Aplicación de la reacción de metátesis sobre esteroides	57
• Referencias Bibliográficas	59

### Capítulo 3: Síntesis de un nuevo organogelificante esteroidal de bajo peso molecular. Usos y caracterización de sus geles

• Introducción	65
• Síntesis del compuesto organogelificante <b>167</b>	67
• Caracterización de los geles	69
○ Estudio de la capacidad gelante de <b>167</b>	69
○ Estudio del proceso de autoensamblado del gel	72
○ Síntesis de nanotubos de SiO <sub>2</sub>	76
• Referencias Bibliográficas	80

### Capítulo 4: Síntesis de esteroides diméricos

• Introducción	83
• Anillo D: Esteroides conectados por cadenas laterales en C-20	84
○ Homodimerización de <b>170</b>	84
○ Homodimerización de <b>178</b>	90
○ Homodimerización de <b>182</b>	93
• Anillo B: Esteroides conectados por cadenas laterales en C-19	95
○ Homodimerización de <b>191</b>	95
• Anillo B: Esteroides conectados por C-6	98
○ Homodimerización de <b>200b</b>	98
• Análisis de la geometría del doble enlace simétrico	103
• Referencias Bibliográficas	108

### Capítulo 5: Análogos funcionales y diméricos del organogelificante **167**

• Introducción	111
• Síntesis de análogos funcionales	112
○ Derivados con modificaciones en C-20	112
○ Derivados con modificaciones en C-3	114
○ Derivados con modificaciones en C3 y C-20	118
○ Síntesis de un análogo 5 $\alpha$ -bromo de <b>167</b>	119
• Análogos diméricos	119
• Ensayos de gelificación sobre los análogos de <b>167</b>	126
○ Análisis de los resultados	129
• Caracterización de los geles de <b>216</b>	131
○ Estudio de la capacidad gelante de <b>216</b>	131
○ Estudio del proceso de autoensamblado del gel	132
• Referencias Bibliográficas	133

	<b>Página</b>
<b>Capítulo 6: Análisis del proceso de autoensamblaje molecular</b>	
• Introducción	137
• Resumen de resultados previos	137
• Análisis del proceso de autoensamblaje por modelado molecular	138
• Conclusiones	140
<b>Capítulo 7: Detalles experimentales</b>	
• Generalidades	145
• Purificación de solventes	147
• Preparación y purificación de reactivos	147
• Detalles experimentales	148
• Referencias Bibliográficas	192
<b>Apéndice A: Síntesis de olefinas mediante reacciones de Wittig libres de sales</b>	
• Antecedentes	195
• Resultados	195
○ Preparación de iluros	196
○ Modificaciones en las condiciones de reacción	196
○ Reactividad del grupo carbonilo	197
• Referencias Bibliográficas	200
<b>Apéndice B: Desplazamientos químicos de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C</b>	203
<b>Apéndice C: Glosario</b>	227
<b>Apéndice D: Resumen de estructuras</b>	231
<b>Resumen</b>	239



---

$[\alpha]_D$	Rotación óptica específica ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ )
Å	Angstrom
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
AcO	Acetato
AEE	Aromático-Espaciador-Esteroide
AFM	Microscopía de fuerza atómica (Atomic Force Microscopy)
CCD	Cromatografía en capa delgada
CDB	Calorimetría diferencial de barrido
CF	Cromatografía flash
col.	Colaboradores
COSY	Espectro de correlación homonuclear H-H
Cp	Ciclopentilo
CPP	Cromatografía en placa preparativa
Cy	Ciclohexilo
DC	Dicroísmo circular
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEAD	Diazocarboxilato de dietilo
DIB	Iodosobenceno diacetato
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometría de masa
EMAR	Espectrometría de masa de alta resolución
eq	Equivalentes
g	Gramo
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces
HSQC	Coherencia cuántica simple heteronuclear
h <sub>v</sub>	Luz ultravioleta-visible
<i>i</i> -PrOH	<i>iso</i> -propanol
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento spin-spin
IES	Ionización por electrospray
Kg	Kilogramo
MCG	Mínima concentración de gelificación

---

mCPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
mm	Milímetro
mM	Milimolar
M	Molar
M <sup>+</sup>	Ion molecular
MEK	Metiletilcetona
MHz	Megahertz
ml	Mililitro
mmol	Milimoles
Ms	Mesilo
m/z	Relación masa / carga
nm	Nanometro
NBA	N-Bromoacetamida
NOESY	Espectro de correlación homonuclear por efecto nuclear Overhauser
OGBP	Organogelificante de bajo peso molecular
PCC	Clorocromato de piridonio
PivCl	Cloruro de pivaloilo
ppm	Partes por millón
Py	Piridina
RCM	Metátesis por cierre de anillos (Ring-closing metathesis)
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de próton
ROMP	Polimerización por apertura de anillos (Ring-opening polymerization)
CM	Metátesis cruzada (Cross-metathesis)
SAFIN	Redes fibrilares autoensambladas (Self-Assembled Fibrillar Networks)
SEM	Microscopía de barrido electrónico (Scanning Electron Microscopy)
T.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBMSCl	Cloruro de <i>ter</i> -butildimetilsililo
TBMSO	<i>Ter</i> -butildimetilsililo
TEA	Trietilamina
TEM	Microscopía de transmisión electrónica (Transmission Electron Microscopy)
TEOS	Tetraetil ortosilicato
T <sub>g</sub>	Temperatura de transición sol-gel

THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
Tos	Tosilo
TOF	Tiempo de vuelo (Time of flight)
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
UV	Luz ultravioleta
μl	Microlitro
μm	Micrometro
% p/p	Porcentaje peso en peso
% p/v	Porcentaje peso en volumen



# ***P* RÓLOGO**

---



*" Chemistry provides means to interrogate the past,  
explore the present and build bridges to the future."*

*Jean-Marie Lehn*

Desde los orígenes del universo la materia ha evolucionado. Partiendo de partículas subatómicas hacia la formación de seres pensantes, en el camino recorrido, los organismos han ido incrementando su complejidad. Siendo la química la ciencia de la materia y sus transformaciones, una pregunta esencial es cómo se vuelve compleja esta materia, cuáles son los pasos y los procesos que llevan a la formación de nuevas entidades.

La química molecular desde su nacimiento ha creado un amplio rango de moléculas, desde las más sencillas hasta las más sofisticadas, y ha generado innumerables procedimientos para su construcción a partir de átomos unidos covalentemente. En el camino hacia una mayor complejidad, el hombre recurrió a la naturaleza y observó lo que ocurría a su alrededor en el mundo microscópico, tomándolo como modelo. Las asociaciones no covalentes entre moléculas son muy comunes en los sistemas biológicos: en el ADN dos cadenas se unen por puentes de hidrógeno, el sistema inmune se basa en el reconocimiento antígeno-anticuerpo a través de fuerzas de Van der Waals e interacciones electrostáticas e hidrofóbicas, y la especificidad de las enzimas se origina en la interacción entre el sitio activo de la proteína y el sustrato, entre otros ejemplos. La química supramolecular surge, entonces, como el resultado natural de un proceso de imitación del hombre hacia la naturaleza. Le permite ir más allá de las moléculas y desarrollar sistemas químicos altamente complejos a partir de componentes que interactúan a través de fuerzas intermoleculares no covalentes. Podemos considerar la química supramolecular como un análogo de la sociología. Las interacciones no covalentes definen el enlace intermolecular; el comportamiento entre moléculas individuales y poblaciones; su estructura social como un conjunto de individuos que poseen su propia forma de organizarse; su estabilidad y su fragilidad; su tendencia a autoasociarse o a autoaislarse; su selectividad; su habilidad para reconocerse entre sí; su dinámica, fluidez o rigidez en sus agrupamientos, en sus tensiones, movimientos o reorientaciones.<sup>1</sup>

Pero como toda novedad, debemos buscar el origen en el pasado: a principios del siglo XX, Paul Ehrlich postuló que las moléculas no actúan si no están unidas, introduciendo así el concepto de receptor.<sup>2</sup> Pero el enlace debe ser selectivo, idea que fue introducida en 1894 por Emil Fischer,<sup>3</sup> mediante su famoso modelo de "llave y cerradura"

para explicar el acoplamiento estérico, que implica complementariedad geométrica y que es la base del reconocimiento molecular. Finalmente, una fijación selectiva, requiere interacción, afinidad entre las dos partes. Esto se puede relacionar con la idea de coordinación introducida por Alfred Werner.<sup>4</sup> Estos tres conceptos (fijación, reconocimiento y coordinación) constituyen el fundamento de la Química Supramolecular y expresan que el reconocimiento molecular implica la identificación y la fijación del sustrato por el receptor, previa preorganización de este último, mediante la coordinación no covalente.

El reconocimiento molecular es un concepto que corresponde a la capacidad que tienen las moléculas de reconocerse mutuamente y se define por la energía y la información involucradas en el enlace (no covalente) y la selección del sustrato por una molécula receptora determinada. La interacción sustrato-receptor debe basarse en la afinidad entre ambos en cuanto a forma, tamaño, conformación, polaridad, polarizabilidad, fuerzas de van der Waals, etc. La afinidad entre dos moléculas en estas propiedades es una expresión de la complementariedad existente entre ellas. Esta afinidad o complementariedad expresa una información física y/o química a transmitirse entre las moléculas involucradas. A su vez, esta información molecular se revierte en el compuesto supramolecular formado. Esto convierte a la química supramolecular en la química de la información ya que permite almacenar información a nivel molecular y luego recuperarla, transferirla e incluso procesarla a nivel supramolecular. Si representáramos los átomos como letras y las moléculas como palabras, las especies supramoleculares serían las oraciones.

El reconocimiento molecular es clave en un compuesto supramolecular y lleva a otro concepto muy importante: el autoensamblaje que indica que las moléculas que son complementarias y se reconocen molecularmente pueden asociarse sin barreras cinéticas. El autoensamblaje implica autoorganización espontánea y reversibilidad pero también, labilidad cinética e interacciones relativamente débiles. A diferencia del reconocimiento molecular que implica una complementariedad entre receptor y sustrato, en el autoensamblaje este proceso de reconocimiento ocurre repetitivamente y por eso resulta en una asociación entre varias especies para formar un agregado de mayor tamaño y arquitectura más compleja que la que se forma a partir del simple reconocimiento molecular. Cada unidad participante en el proceso de autoensamblaje se denomina "bloque de construcción".

En consecuencia, la química supramolecular puede dividirse en dos grandes áreas: 1) las supermoléculas, consistentes en especies oligomoleculares discretas y bien definidas que se asocian mediante procesos de reconocimiento molecular y 2) los

ensamblajes supramoleculares que resultan de la asociación espontánea de un gran número variable de componentes en una fase específica con una organización microscópica definida y propiedades macroscópicas que depende de la naturaleza de sus "bloques de construcción".<sup>1</sup> Esta área involucra desde la asociación más pequeña posible, los dímeros, a las más grandes, las fases organizadas. Continuando con la analogía literaria, la máxima entidad supramolecular sería el libro.

Teniendo en cuenta estos conceptos, en este trabajo de tesis se decidió focalizar en el área del ensamblaje supramolecular, en particular en la obtención de organogeles y el estudio de sus propiedades micro y macroscópicas. Para ello se sintetizó un nuevo organogelificante esteroideal de bajo peso molecular y se estudió el proceso de formación de sus geles mediante técnicas espectroscópicas y de microscopía.

Dado que el diseño de moléculas capaces de gelar solventes es un área de interés creciente, resultó interesante explorar cómo se verían afectadas las propiedades gelantes al modificar el "bloque de construcción" original. Era de esperar, por ejemplo, que utilizando como punto de partida una molécula dimérica, en la cual la estructura estuviera preorganizada, el autoensamblaje se viera afectado, permitiendo de esa manera aumentar el conocimiento sobre los mecanismos de formación y estructura de este tipo de material.

Se aplicó, entonces, la reacción de metátesis de olefinas, prácticamente no utilizada en el campo de los esteroides, para generar nuevos enlaces C-C. Para ello, fue necesario desarrollar y optimizar una metodología para la obtención de olefinas terminales mediante reacciones de Wittig libres de sales sobre distintos sustratos y estudiar la reacción de metátesis en distintas posiciones del núcleo esteroideal. Luego, se aplicó esta metodología a la obtención de dímeros del nuevo organogelificante de bajo peso molecular.

Paralelamente, se prepararon análogos funcionales y diméricos en distintas posiciones del compuesto organogelificante con el fin de analizar la relación estructura-propiedad gelante. Esto permitió determinar qué funcionalidades eran indispensables en la formación del gel. Asimismo, se analizó la influencia de la variación del tamaño y la polaridad de los sustituyentes en la capacidad organogelificante.

Finalmente, sobre la base de los resultados obtenidos, se propuso un modelo para el proceso de autoensamblaje de las moléculas esteroidales y la formación del organogel consistente con los datos reunidos mediante microscopía, espectroscopía IR, modelado molecular y rayos X.

## Referencias Bibliográficas

1. J. M. Lehn, "*Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*", VCH, Weinheim (Alemania), **1995**.
2. P. Ehrlich, "*Studies on Immunity*", Wiley, New York, **1906**.
3. E. Fischer, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **1894**, 27, 2985.
4. A. Werner, *Zeitschr. Anor. Chem.*, **1893**, 3, 267.

# ***C*APÍTULO *1***

---

## **ORGANOGELEIFICANTES DE BAJO PESO MOLECULAR**



*"The colloid condition, the 'gel', is one which is easier to recognize than to define."*

*Dorothy Jordon Lloyd*

## **1.1. Introducción**

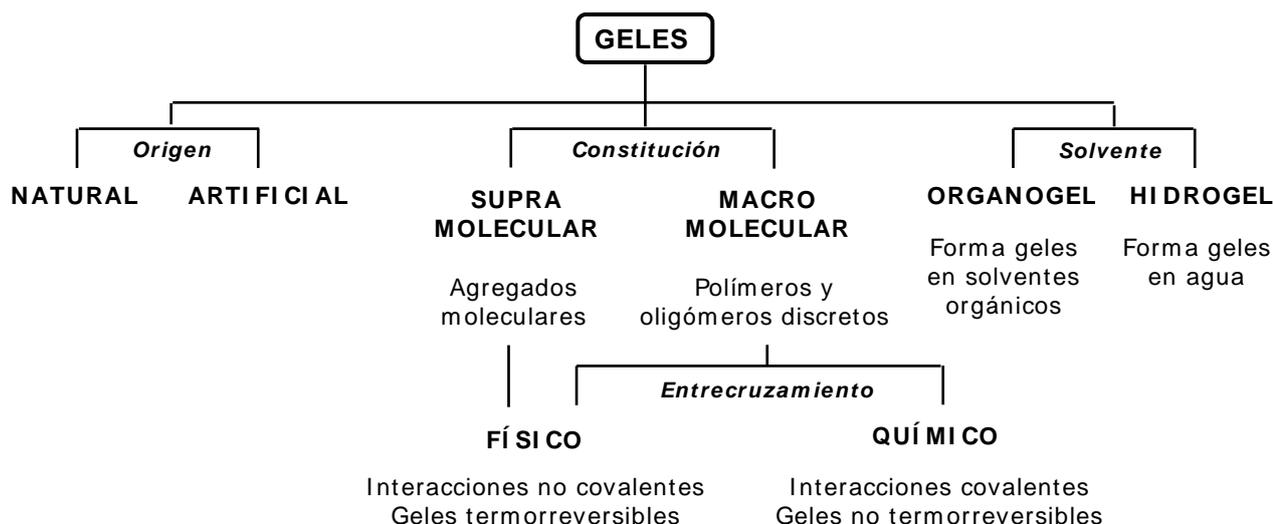
Los geles están en todas partes. Desde el protoplasma hasta la crema de afeitar, la pasta de dientes y los lentes de contacto. Son materiales fascinantes que parecen sólidos pero, en su mayor parte, están formados por un líquido. Todos están constituidos por dos componentes: el gelante y el solvente y su apariencia sólida se debe a la inmovilización de las moléculas de solvente en una red continua tridimensional formada por las moléculas del gelante.

Considerando las definiciones más modernas de los geles en función de sus propiedades macroscópicas y microscópicas,<sup>1</sup> es posible denominar a una sustancia como gel si (1) tiene una estructura microscópica continua con dimensiones macroscópicas que son permanentes en la escala de tiempo de un experimento analítico y (2) tiene el comportamiento reológico de un sólido a pesar de ser, en su mayor parte, un líquido. Existen numerosas subclases de geles pero cada una de ellas cumple con estos dos criterios básicos.

En general, los geles pueden clasificarse de acuerdo a distintos criterios tal como se muestra en la **Figura 1.1.**<sup>2</sup> Dependiendo de su origen, pueden diferenciarse en artificiales (sintéticos) o naturales. Según su constitución se clasifican en geles macromoleculares (de tipo poliméricos) y supramoleculares. La mayoría de los gelantes naturales como la gelatina, el almidón, el colágeno y el agar son macromoleculares mientras que los geles sintéticos pueden ser de ambos tipos.

Los geles macromoleculares pueden formarse a partir del entrecruzamiento químico o de interacciones físicas no covalentes. Los geles supramoleculares, en cambio, se forman estrictamente por el autoagregado de pequeñas moléculas de gelante mediante interacciones no covalentes. Cuando los geles se forman mediante fuertes enlaces covalentes son térmicamente irreversibles (por ejemplo, poliésteres, poliamidas, polietileno) mientras que cuando se trata de interacciones débiles de tipo no covalente (Van der Waals,<sup>3</sup> puente de hidrógeno, interacciones  $\pi$ - $\pi$ <sup>4</sup> y coordinación con metales<sup>5</sup>) son termorreversibles.

Por otra parte, si gelan solventes orgánicos se denominarán organogeles mientras que si el solvente es agua serán hidrogeles.



**Figura 1.1.** Clasificación de los geles

Como se mencionó anteriormente, los organogelantes, al igual que otros sistemas gelantes, forman una red continua tridimensional en el solvente evitando el flujo de líquido. Aquellos derivados de compuestos organogelificantes de bajo peso molecular (OGBP) se denominan geles supramoleculares y son capaces de autoensamblarse para formar fibras, filamentos, cintas o hélices a partir del crecimiento unidimensional de las moléculas. En general, a estas estructuras tridimensionales se las conoce como redes fibrilares autoensambladas (SAFIN, del inglés Self-Assembled Fibrillar Networks).

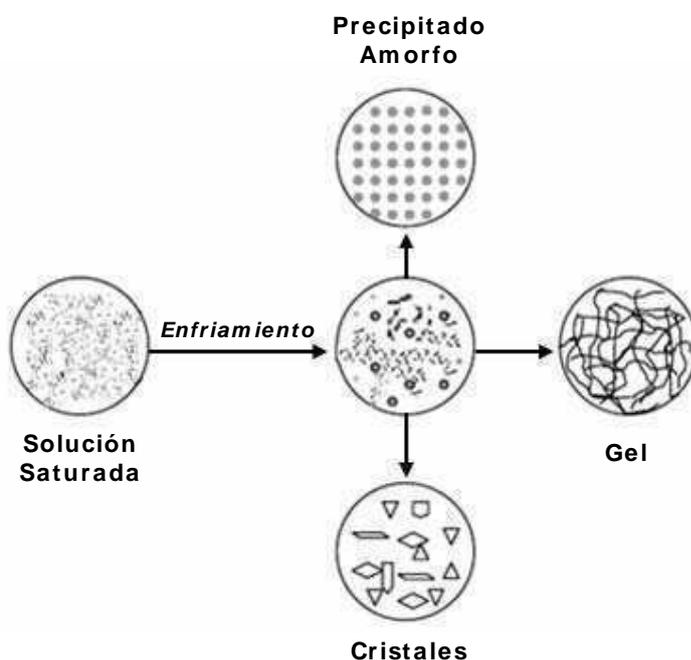
Para comprender el proceso de formación de un gel puede pensarse que está formado por tres estructuras. La estructura primaria (en la escala de Å a nm) está determinada por el reconocimiento a nivel molecular. Como resultado de esto, los gelificantes se agregan unidimensionalmente. La estructura secundaria (en la escala de nm a  $\mu\text{m}$ ), directamente influenciada por la estructura molecular y el solvente, está definida por la morfología de los agregados: micelas, vesículas, fibras, cintas o láminas. Finalmente, la estructura terciaria del gel (escala de  $\mu\text{m}$  a mm) implica la interacción de los agregados individuales y determina, en última instancia, si efectivamente se forma el gel o los agregados precipitan de la solución en lugar de atrapar el solvente.<sup>6</sup> La agregación de las moléculas gelificantes ocurre tanto a través de las fibras que forman el núcleo del agregado como de las ramificaciones. Las fibras largas, delgadas y flexibles tienen mayor capacidad que las cortas de atrapar moléculas de solvente y lograr la gelificación.

## 1.2. Algunos conceptos importantes

Los geles generalmente se preparan disolviendo el gelante (solute) en el solvente correspondiente por calentamiento. En este punto, el gelificante no está formando

agregados o forma agregados muy pequeños y el sistema se denomina *sol*. Al enfriar la solución, las moléculas comienzan a condensar y pueden darse tres situaciones: (1) una agregación altamente ordenada que da lugar a la formación de cristales, (2) una agregación al azar que resulta en un precipitado amorfo y (3) un proceso de agregación intermedio entre los dos anteriores (**Figura 1.2**). En este último caso, enfriando la solución saturada por debajo de una temperatura de transición *sol-gel* ( $T_g$ ), el *sol* se transforma en un *gel*.<sup>7</sup> Empíricamente,  $T_g$  es la temperatura por debajo de la cual no se observa fluir al gel durante largos períodos de tiempo.

Típicamente, cuanto mayor es la concentración del OGBP, mayor es su  $T_g$ . La *concentración crítica* vendrá dada por la menor concentración capaz de gelar solventes a temperatura ambiente.



**Figura 1.2.** Esquema de las posibles formas de agregación de las moléculas.

Las propiedades específicas de un gel dependen de su historia, el método de formación, la temperatura a la que se mantiene, su edad, la concentración del OGBP y el tipo de solvente atrapado. El compromiso entre las interacciones atractivas y repulsivas en las SAFIN es muy delicado y representa la clave en la metaestabilidad del gel molecular. Dado que es un concepto muy difícil de definir existen diversos criterios de estabilidad para los geles. Algunos parámetros utilizados son  $T_g$ , concentración crítica de gelificación y tiempo de vida del gel, que puede variar de algunas horas a varias décadas.

### 1.3. Clasificación de organogelificantes de bajo peso molecular

No es posible aún seleccionar o diseñar *a priori* una molécula que sea capaz de gelar selectivamente un solvente. Muchos de los OGBP fueron descubiertos de manera

fortuita, generalmente a causa de observaciones realizadas durante el procesamiento de alguna reacción. Como una manera de definir estrategias para el diseño molecular de nuevos OGBP, los ejemplos conocidos de organogelantes supramoleculares se clasifican de acuerdo a cinco posibles criterios:

- (i) su naturaleza química o estructura de base (por ejemplo, derivados de colesterol, urea, hidratos de carbono, etc.)
- (ii) la complejidad de sus estructuras (número de heteroátomos, sistemas de dos componentes, sistemas híbridos orgánicos/inorgánicos, etc.)
- (iii) el tipo de fuerza supramolecular que dirige el autoensamblaje en redes fibrilares (Van der Waals, puente H, interacciones  $\pi$ - $\pi$ , electrostáticas, etc.)
- (iv) la morfología de las fibras en la SAFIN (filamentos, cintas, hélices, etc.)
- (v) sus propiedades y aplicaciones (cristales líquidos, geles fluorescentes, sensibles a metales, etc.)

Debido a que este trabajo de tesis se centra en los OGBP derivados de esteroides, se tomará como criterio de clasificación de organogelantes su estructura química. A continuación se presentan las familias de OGBP de acuerdo con este criterio desde las más simples hasta las más complejas.

### 1.3.1. Gelantes de estructura simple

En general, para que las moléculas formen SAFIN se necesitan interacciones más específicas y fuertes que las fuerzas de London.<sup>8</sup> Sin embargo, ciertos alcanos de cadena larga como *n*-tetracosano ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{CH}_3$ ), *n*-octacosano ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{26}\text{CH}_3$ ) y *n*-hexatriacontano ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{34}\text{CH}_3$ ) son capaces, por sí solos, de gelar alcanos más pequeños, alcoholes, halogenuros de alquilo y silicona, entre otros líquidos.<sup>9</sup> La eficiencia de gelación del alcano (dada por  $T_g$ , concentración crítica y persistencia del gel en el tiempo), aumenta con su longitud de cadena.

Las fuerzas de dispersión de London juegan también un rol predominante en los agregados formados por *n*-alcanos que contienen un heteroátomo en su cadena carbonada. Algunos ejemplos de estos compuestos se muestran en la **Figura 1.3**. Los éteres y tioéteres de cadena larga son capaces de gelar  $\text{CCl}_4$ , acetona y alcoholes alifáticos (**1**). Los derivados de calixarenos con grupos acilo en la posición *para* también son buenos gelantes (**2**) y, en este caso, la fuerza impulsora para la formación de los agregados es el puente de hidrógeno intermolecular entre los OH fenólicos y los grupos carbonilo.<sup>10</sup>

Por otra parte, los ácidos grasos saturados de cadena larga, sus alcoholes, éteres y sales de metales alcalinos son capaces de gelar una variedad de solvente orgánicos.<sup>11</sup> Otros ejemplos incluyen alcoxiarilos,<sup>12</sup> derivados de sorbitol,<sup>13</sup> fenil ésteres<sup>14</sup> y aminas alifáticas.<sup>15</sup>

Un grupo muy estudiado dentro de las OGBP con estructuras más sencillas es el de los derivados de antraceno. Los 2,3-di-*n*-alcoxiantracenos donde  $n=10$  ó  $11$  presentan las mejores propiedades gelantes (**3a**). Entre ellos, por ejemplo, el 2,3-diundeceniloxiantraceno es capaz de formar organogeles fibrosos en distintos solventes, principalmente alcoholes, debido exclusivamente a interacciones de tipo  $\pi$ - $\pi$  entre sus anillos aromáticos. Estos organogeles pueden utilizarse como moldes para la formación de fibras de sílica.<sup>16</sup> Es interesante notar que los análogos derivados de fenacina (**3b**), con un mayor carácter anfifílico, son capaces de gelar fácilmente solventes polares (como DMF, acetona y acetonitrilo) e incluso *n*-heptano a bajas temperaturas.<sup>16a</sup>

Por otra parte, las sales de tetraalquilamonio (**4**) son buenos organogelantes en una amplia variedad de solventes. La eficiencia de la gelación aumenta con la longitud de la cadena alquílica siendo 18 carbonos la longitud óptima.<sup>17</sup> Cuando estas sales son diméricas y el contraión es un tartrato quiral (*tensoactivos gemini*) se tienen gelantes de dos componentes ya que es indispensable la presencia de un contraión específico para que ocurra la gelación.<sup>18</sup> Modificando las concentraciones de D- y L- tartrato puede ajustarse el tamaño de las fibras en el gel que presentan una morfología de doble hélice. Sus análogos fosforados (**5**) presentan propiedades similares pero son menos estables.<sup>19</sup>

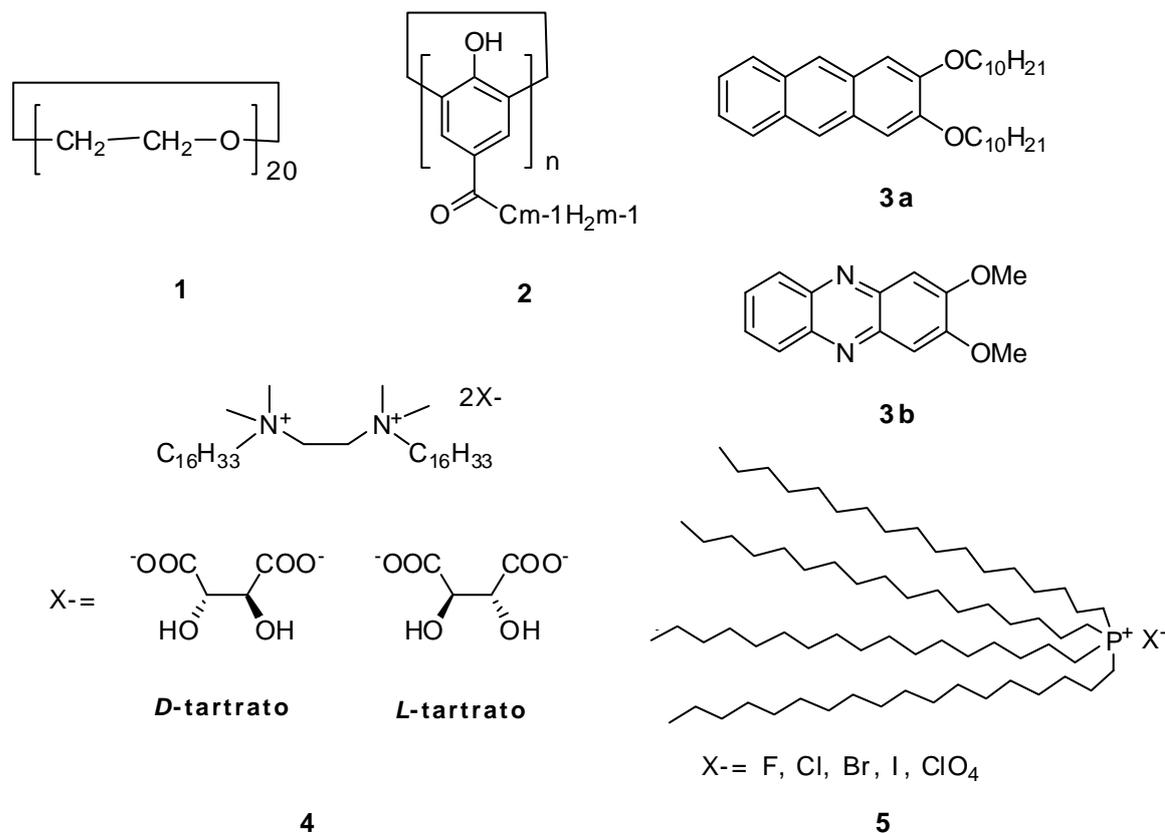
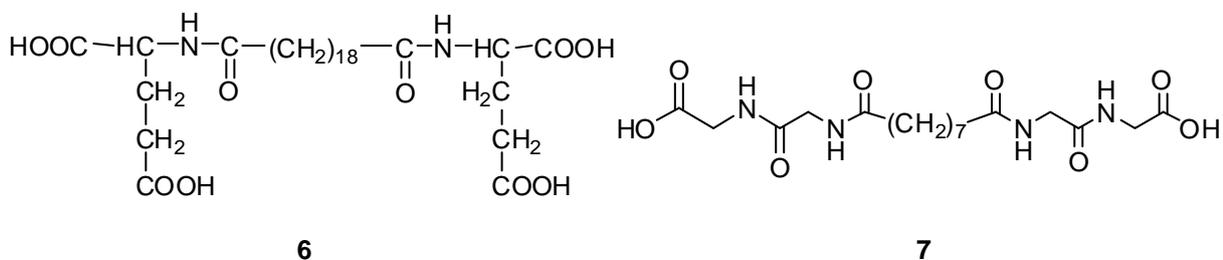


Figura 1.3. Ejemplos de OGBP de estructura simple.

### 1.3.2. Gelantes con grupos amida y derivados de aminoácidos

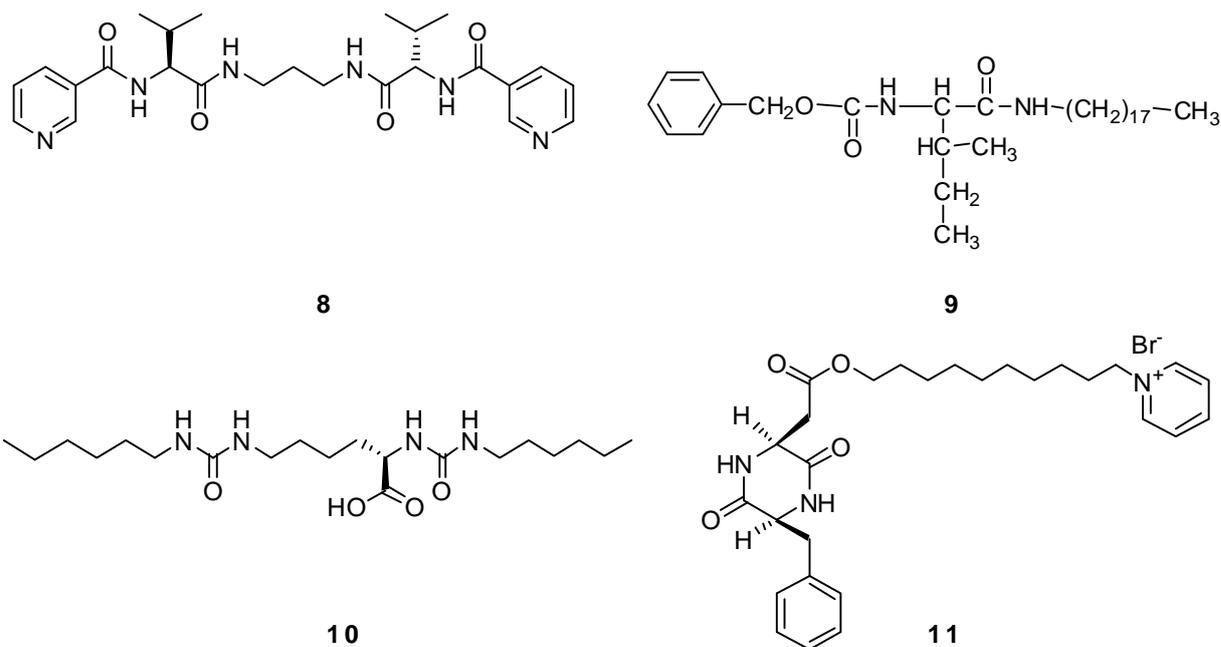
Muchos de los sistemas OGBP están constituidos por moléculas que contienen dos tipos de heteroátomos (principalmente, O y N). A esta clase pertenecen las amidas primarias y secundarias y sus derivados (como péptidos, ureas, carbamatos y tioureas) que pueden actuar como aceptores y dadores de puente hidrógeno para formar agregados altamente orientados tanto en solventes orgánicos como acuosos. Estas interacciones pueden complementarse con interacciones de Van der Waals o de tipo  $\pi$ - $\pi$  debido a la presencia de cadenas alquílicas largas o unidades aromáticas.

Muchas bisamidas, por ejemplo, son capaces de gelar una amplia variedad de líquidos. En estos compuestos, los puentes de hidrógeno pueden ser paralelos o antiparalelos dependiendo del número de unidades de metileno que separa los grupos funcionales. En particular, la eficiencia de gelación depende en gran medida de si se tiene un número par o impar de metilenos y en menor medida de la longitud de la cadena alquílica.<sup>20</sup> En la **Figura 1.4** se muestran algunos ejemplos típicos de organogelificantes de esta familia. Es interesante destacar, por ejemplo, que el compuesto **6**, con propiedades bolaanfílicas y que contiene al aminoácido L-glutámico es capaz de gelar mezclas de agua y etanol para formar nanotubos helicoidales<sup>21</sup> mientras que su análogo **7** es capaz de autoensamblarse en morfologías unidimensionales sensibles al pH sobre las que pueden depositarse metales como cobre y níquel para la generación de nanocables que pueden aplicarse en nanocircuitos.<sup>22</sup>



**Figura 1.4.** Ejemplos de OGBP derivados de aminoácidos.

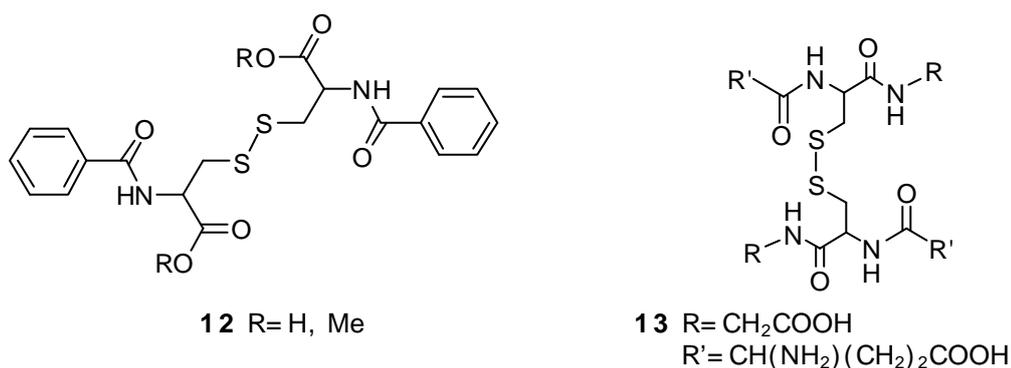
Por otra parte, resulta muy interesante el estudio llevado a cabo por el grupo de Hanabusa sobre OGBP basados en derivados de L-Valina (**8**), L-Isoleucina (**9**) y L-Lisina (**10**) capaces de formar hidrogel en soluciones acuosas y organogel en solventes orgánicos. Estos compuestos presentan la particularidad de comportarse como tensoactivos y organogelantes.<sup>23</sup> Este mismo grupo desarrolló, además, una serie de gelantes catiónicos ciclodipeptídicos con L-fenilalanina (**11**) que fue utilizada para la transcripción de estructura a sílica (**Figura 1.5**).<sup>24</sup>



**Figura 1.5.** OGBP derivados de aminoácidos sintetizados por el grupo de Hanabusa.

Existen otros ejemplos de gelantes con grupos amida que incluyen *n*-alcanamidas unidos a restos carbohidrato,<sup>25</sup> péptidos,<sup>26</sup> derivados de urea<sup>27</sup> y uretanos.<sup>28</sup>

En la mayoría de los ejemplos de literatura, los organogelificantes que contienen tres heteroátomos diferentes están formados por una amida, urea o carbamato y un átomo de flúor o azufre en alguna parte de la estructura. El aumento en la polaridad de estos compuestos debido a la presencia de estos heteroátomos se refleja en su capacidad de gelar mezclas acuosas además de solventes orgánicos.<sup>29</sup> Algunos ejemplos de estos compuestos se muestran en la **Figura 1.6**.



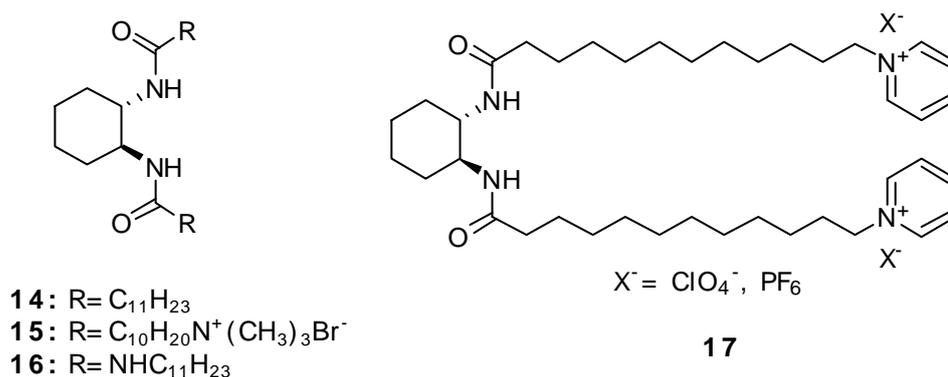
**Figura 1.6.** Ejemplos de OGBP con tres heteroátomos diferentes.

### 1.3.3. Gelantes derivados de ciclohexano

Una clase muy especial de OGBP es la de los derivados quirales de ciclohexano que contienen funcionalidades de tipo amida o urea. La presencia de cargas en estas

moléculas, similarmente a lo que ocurre con otros compuestos, perjudica su habilidad gelante. En consecuencia, mientras que las ciclohexanodiamidas (R o S) (**14** y **15**) y la bisurea (R o S) (**16**) son gelantes versátiles de un amplio espectro de solventes orgánicos, sus derivados catiónicos presentan una capacidad mucho más limitada.<sup>30</sup>

Por otra parte, a esta familia pertenecen también los derivados de ciclohexanodiamida que contienen hexafluorofosfato o perclorato de piridinio (**17**). Todos sus organogeles presentan morfologías características y pueden utilizarse como moldes para la preparación de nanotubos huecos de dióxido de silicio (SiO<sub>2</sub>) o titanio (TiO<sub>2</sub>).<sup>31</sup>

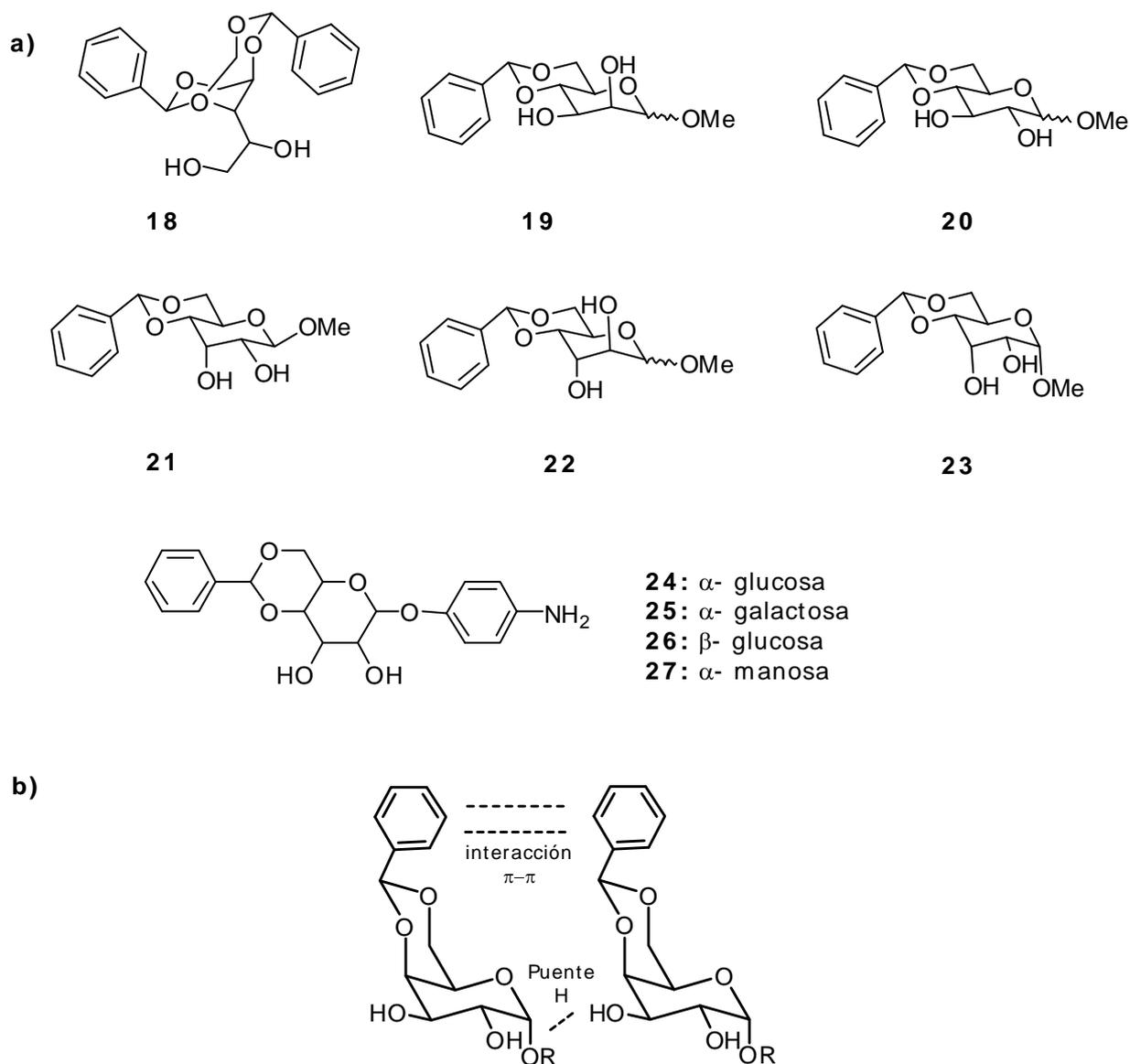


**Figura 1.7.** Ejemplos de OGBP derivados de ciclohexano.

#### 1.3.4. Gelantes derivados de hidratos de carbono

Tal como se mencionó anteriormente, las fuerzas que dirigen el agregado de las moléculas de gelante unidimensionalmente pueden dividirse en dos categorías: las interacciones de Van der Waals, tales como las fuerzas de dispersión de London y las interacciones de tipo puente de hidrógeno. Los organogelantes que poseen hidratos de carbono en sus estructuras dependen de estas últimas y poseen la ventaja de ser unidades con arquitecturas moleculares bien definidas, con amplia variedad y posibilidad de obtención de las formas enantioméricamente puras. Es por eso que, desde 1891, año en que el primer OGBP derivado de azúcar (**18**) fue descubierto por Meunier,<sup>32</sup> han permitido, a diferencia de cualquiera de las otras familias, un estudio sistemático de relación estructura del monómero - habilidad gelante en un amplio rango de diversidad estructural.

Por ejemplo, Shinkai y col. estudiaron la eficiencia gelante de los metilglucósidos de 4,6-O-bencilidenmonosacáridos (**19-23**) y encontraron que sólo los derivados de  $\alpha$ -glucosa y  $\alpha$ - y  $\beta$ -manosa son buenos organogelantes.<sup>33,34</sup> En los análogos espacialmente planos, pueden tener lugar o interacciones tipo puente de hidrógeno o tipo  $\pi$ - $\pi$  mientras que en análogos con estructura tipo **18** pueden ocurrir ambas interacciones simultáneamente dando lugar a mejores organogelantes (**Figura 1.8.b**).<sup>30c</sup>



**Figura 1.8.** a) Ejemplos de OGBP derivados de hidratos de carbono; b) Interacciones que dan lugar a la formación de organogeles.

Siguiendo esta línea de trabajo sistemática, el mismo grupo diseñó cuatro organogeles funcionalizados (**24-27**) con dos anillos aromáticos similares a **18**.<sup>33c, 35</sup> En todos los casos, pudieron transcribir de manera efectiva la morfología de sus geles a la sílica.

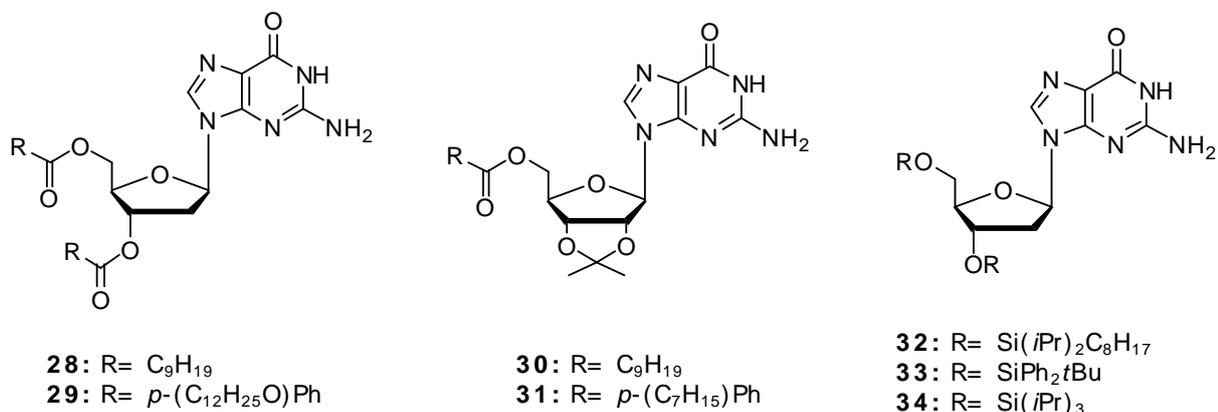
Existen otros ejemplos de organogelantes derivados de azúcares con sustituyentes de tipo azonaftol,<sup>36</sup> sistemas binarios de glucopiranosas funcionalizadas,<sup>36b,37</sup> derivados glicolipídicos,<sup>38</sup> porfirinas con monosacáridos en su periferia,<sup>39</sup> y derivados de éteres corona.<sup>40</sup> Todos ellos han demostrado su habilidad para gelar solventes polares y no polares y su capacidad de ser utilizados como moldes para la transcripción de su estructura a la sílica con el fin de generar nanotubos con distintas morfologías.

### 1.3.5. Gelantes derivados de nucleobases

Las nucleobases son compuestos heterocíclicos nitrogenados (purinas y pirimidinas sustituidas) con una gran capacidad para generar múltiples interacciones intermoleculares direccionadas tanto en el plano (puentes de hidrógeno) como perpendiculares al plano del ciclo (interacciones  $\pi$ - $\pi$ ).

Dado que las nucleobases sólo son ligeramente solubles en compuestos orgánicos, es necesario introducir funciones lipofílicas para generar derivados capaces de gelar solventes orgánicos. Numerosos derivados de guanosina fueron introducidos por los grupos de Gottarelli<sup>41,42</sup> y Araki.<sup>43</sup> Algunos ejemplos se muestran en la **Figura 1.9**. Los derivados **28** a **31** resultaron buenos gelantes de tolueno, cloroformo y hexadecano.

Por otra parte, Kim y col. analizaron la capacidad gelante de derivados de timina con largas cadenas alquílicas.<sup>44</sup>



**Figura 1.9.** Ejemplos de OGBP derivados de nucleobases.

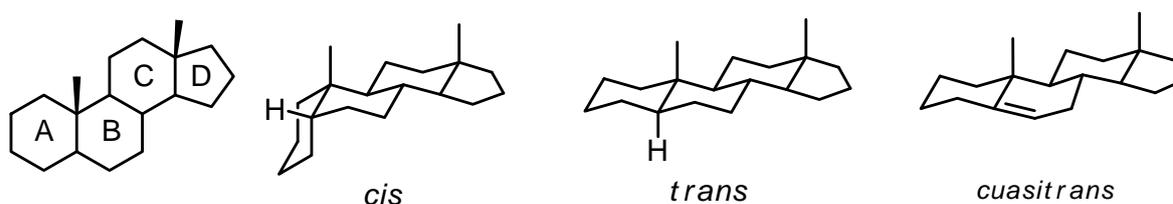
Existen otros ejemplos de organogelantes derivados de nucleobases que incluyen híbridos de uridina y fosfocolina, oligómeros cíclicos y polímeros lineales.<sup>41</sup>

### 1.3.6. Gelantes misceláneos

Existen, también, otras moléculas organogelantes de estructura variada que no pueden ser clasificadas en ninguno de los grupos anteriores. Este es el caso de los fosfolípidos diacetilénicos que han sido ampliamente utilizados como moldes para recubrimientos metálicos,<sup>45</sup> los denominados *dendrones* que resultan en agregados con forma de cintas en diclorometano pero que adoptan estructuras helicoidales en otros solventes orgánicos como etilmetacrilato y podrían ser utilizados con aplicaciones fotovoltaicas,<sup>46</sup> y derivados anfifílicos que se autoensamblan para dar micelas cilíndricas.<sup>47</sup>

### 1.3.7. Gelantes derivados de esteroides

El esqueleto androstano de los esteroides (**Figura 1.10**) resulta en estructuras rígidas y, en el caso de los isómeros *trans*, planares. Esto hace que algunos derivados del colesterol tiendan a formar mesofases en las que la interacción esteroide-esteroide, dada principalmente por interacciones de tipo Van der Waals resultan en estructuras helicoidales, unidimensionales, de largo alcance. El crecimiento de estos agregados unidimensionales, en la mayoría de los casos, es un prerrequisito para que ocurra la gelificación.

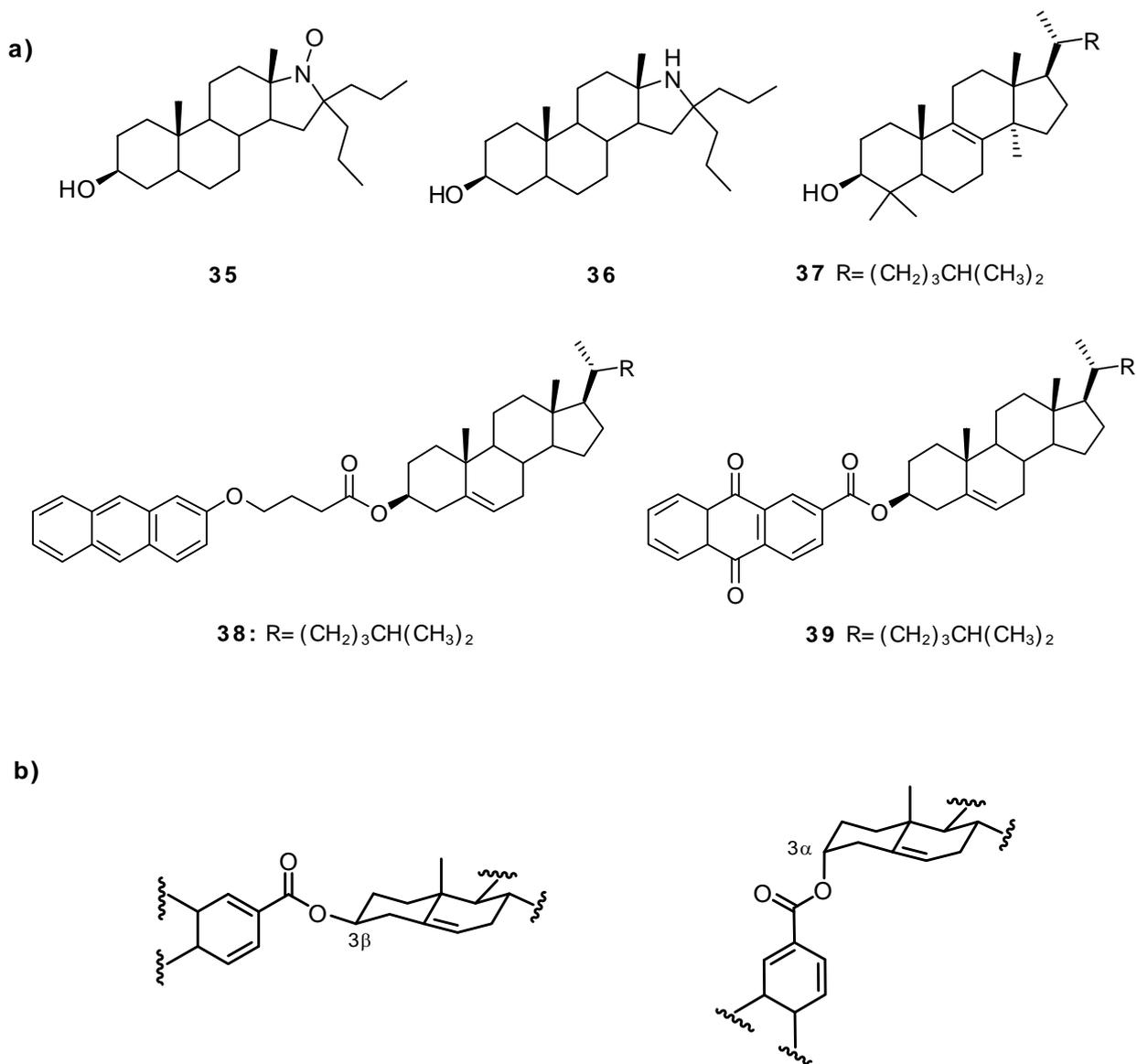


**Figura 1.10.** Estructuras esteroidales

En la década del '60 se observó que algunos derivados esteroidales (ácidos cólico, desoxicólico, apocólico, litocólico y sus sales) eran capaces de espesar soluciones salinas acuosas.<sup>48</sup> Los primeros esteroides OGBP capaces de gelar solventes orgánicos, **35** y su derivado amino **36**, fueron descubiertos en 1979 durante una síntesis a partir de derivados de isoandrosterona.<sup>49</sup>

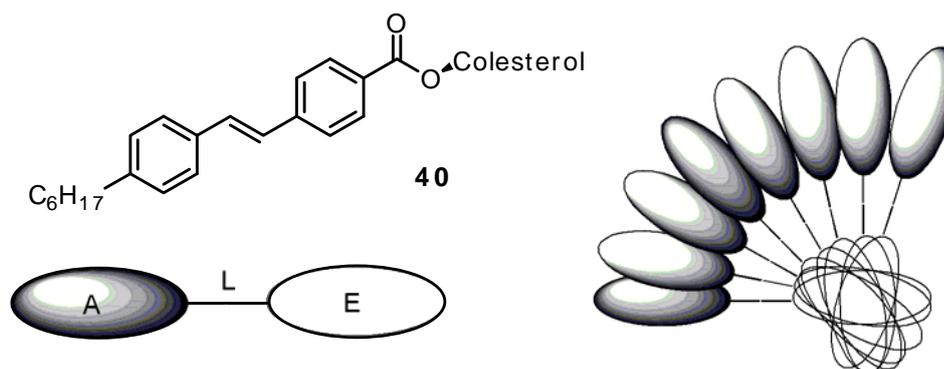
El uso de estas moléculas y sus agregados permitieron el desarrollo de numerosas técnicas para obtener información estructural acerca de los organogeles como protocolos para microscopía electrónica, dispersión de neutrones, cristalografía y dicroísmo circular.

Aproximadamente una década más tarde, se encontró que en concentraciones del 1 al 10% (p/p) el dehidrolanosterol (**37**) era capaz de gelar diversos aceites. En 1987, Weiss y col.<sup>50</sup> descubrieron que los derivados de colesterol **38** y **39** unidos a antraceno podían gelar un amplio rango de solventes orgánicos desde hidrocarburos no polares hasta alcoholes y aminas. Más aún, en algunos casos, concentraciones menores al 1% p/p podían gelar el líquido. Los OGBP capaces de actuar a concentraciones tan bajas hoy se denominan "supergelantes". A partir de este descubrimiento, numerosos derivados de **38** y **39** con distintos grupos aromáticos fueron sintetizados dando lugar a la familia de los organogelificantes AEE (aromático-espaciador-esteroide).<sup>51</sup> Los AEE donde el colesterol presenta configuración  $3\beta$  resultan mejores gelantes que sus análogos  $3\alpha$  debido al perfil curvado que presenta la molécula en este último caso, que impide un ensamble óptimo de los grupos aromáticos, tal como se muestra en la **Figura 1.11.b**.



**Figura 1.11. a)** Derivados de colesterol capaces de comportarse como OGBP;  
**b)** Los derivados 3 $\beta$  con configuración plana son mejores organogelantes que los 3 $\alpha$ .

Si bien tanto las interacciones entre grupos aromáticos ( $\pi$ - $\pi$ ) como entre las unidades de colesterol (hidrofóbicas) intervienen en el proceso de gelificación, aquella predominante dirige el ensamblaje molecular. Por ejemplo, los estudios realizados sobre el análogo trans-stilbeno-colesterol (**40**) permiten concluir que el ensamblaje molecular es dirigido por los restos esteroideos produciendo un arreglo helicoidal unidimensional y quedando los grupos aromáticos en la periferia (**Figura 1.12**).<sup>52</sup>



**Figura 1.12.** Autoensamblaje unidireccional de una molécula AEE conducido por interacción colesterol-colesterol (E) propuesto para **40**.

Desde su descubrimiento, los OGBP basados en colesterol han dado lugar a distintos materiales funcionales.

### Geles Fluorescentes

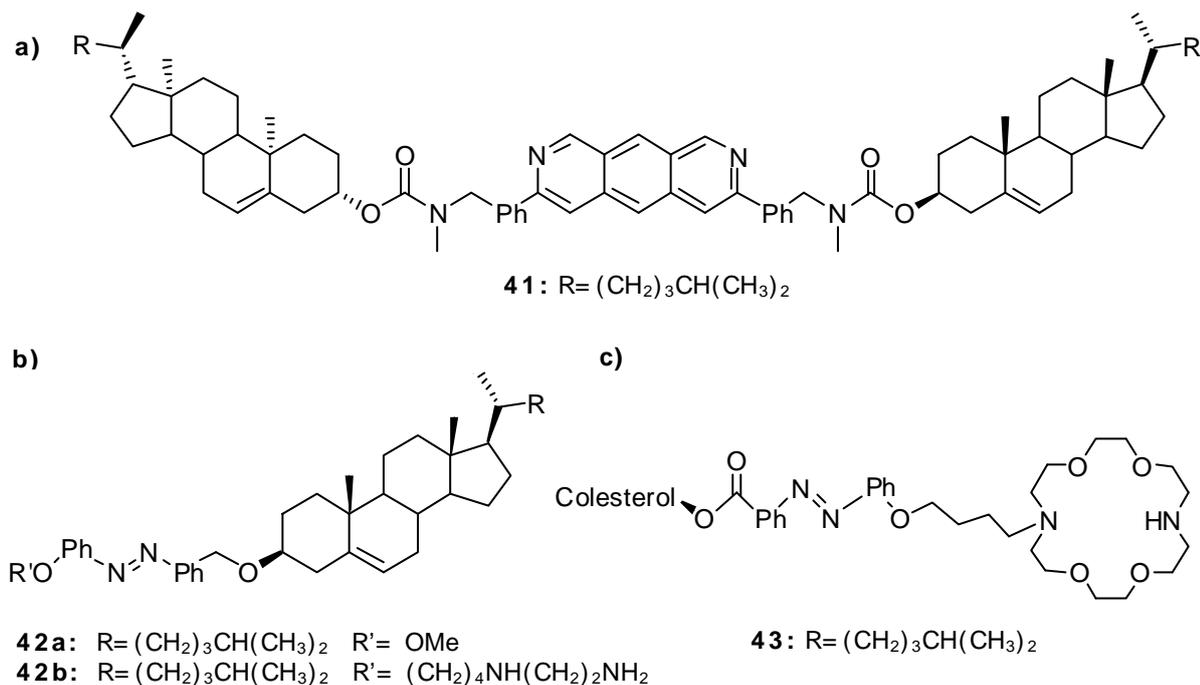
La fluorescencia del grupo antraceno en los OGBP se ha utilizado para adquirir información acerca del entorno en la cercanía de las moléculas gelantes en sus agregados unidimensionales.<sup>53</sup> Por otra parte el gel del compuesto **41** (**Figura 1.13**), que posee un grupo 1,10-fenantrolina, emite fluorescencia violeta, en el caso de utilizar solventes como alcoholes y trietilamina, y amarilla cuando se utiliza ácido acético.<sup>54</sup> Esto demuestra la factibilidad del uso de los geles como sistemas fluorescentes de sensado de protones.

### Geles Fotosensibles

Los compuestos **42a** y **42b** son capaces de sufrir una transición de fase sol-gel fotoinducida al ser irradiados con luz en el rango de 330-380 nm gracias a la isomerización del cromóforo azobenceno.<sup>52</sup>

### Geles Quimiosensibles

Dado que la mayoría de las redes de los OGBP están basadas en ensamblados unidimensionales es esperable que su estabilidad sea sensible al complejamiento con aditivos capaces de interactuar con los organogelantes. En esta dirección se han sintetizado moléculas formadas por una subestructura capaz de inducir la gelificación (por ejemplo, colesterol) y otra subestructura capaz de actuar como receptor (por ejemplo, éteres corona).<sup>55</sup> El compuesto **43** es insoluble o forma geles parciales en hexano y ciclohexano pero en presencia de etilendiamina forma geles traslúcidos. Este cambio de fase puede atribuirse a las interacciones intermoleculares por uniones hidrógeno entre una diamina y dos éteres corona formando un puente capaz de estabilizar el gel.



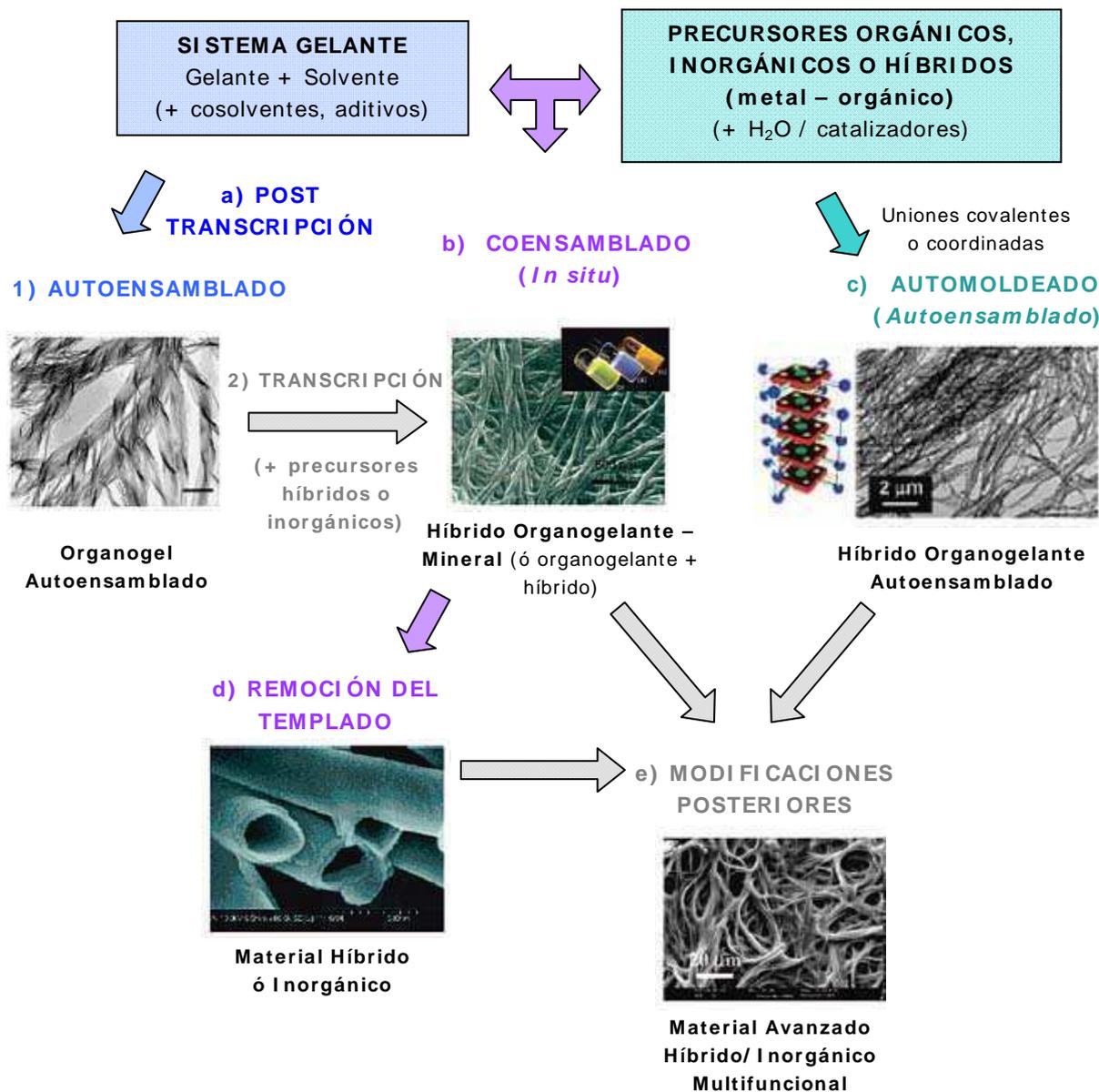
**Figura 1.13.** OGBP derivados de colesterol con propiedades:

a) fluorescentes, b) fotosensibles y c) quimiosensibles.

### Geles como moldes para la transcripción de estructura

La impresión molecular (*molecular imprinting*) es una técnica utilizada para crear cavidades en matrices poliméricas que mantienen la forma del molde molecular utilizado y cuya aplicación más útil es el reconocimiento molecular. Una de las aplicaciones más extendidas para los sistemas OGBP es su uso como moldes en la transferencia de su estructura fibrilar tridimensional a matrices inorgánicas, en especial sílica y también óxidos metálicos, etc.<sup>7,56</sup> Por otra parte, se cuenta con numerosos ejemplos de materiales híbridos orgánicos-inorgánicos preparados a partir de organogelificantes.<sup>57</sup>

Existen tres estrategias principales para la obtención de nanofibras híbridas o inorgánicas a partir de organogeles tal como se muestra en la **Figura 1.14**. Los organogelantes pueden utilizarse como moldes a partir de **(a)** un proceso de postranscripción (PT) que involucra dos etapas, una de autoensamblado del organogel y una segunda de transcripción de la estructura mediante el agregado de los precursores híbridos o inorgánicos, **(b)** un proceso de coensamblado in situ (CI), y **(c)** un proceso de automoldeado (AM) que describe el caso de los organogelantes híbridos en los que las especies inorgánicas están unidas en forma covalente o por coordinación a las moléculas del organogelante. En el caso de las dos primeras estrategias (CI y PT), es posible obtener materiales híbridos formados por nanofibras del organogelante recubiertas parcialmente con especies híbridas o inorgánicas que pueden localizarse en la cara externa de la fibra (exotemplado) o, en ocasiones, en la cara interna (endotemplado).



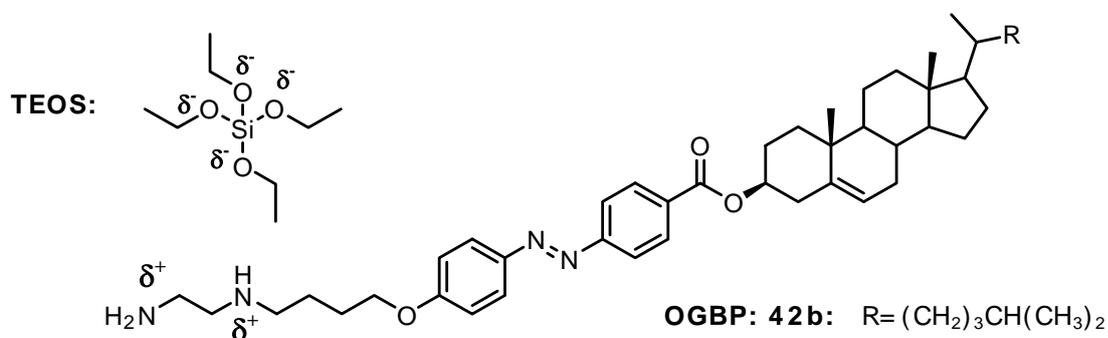
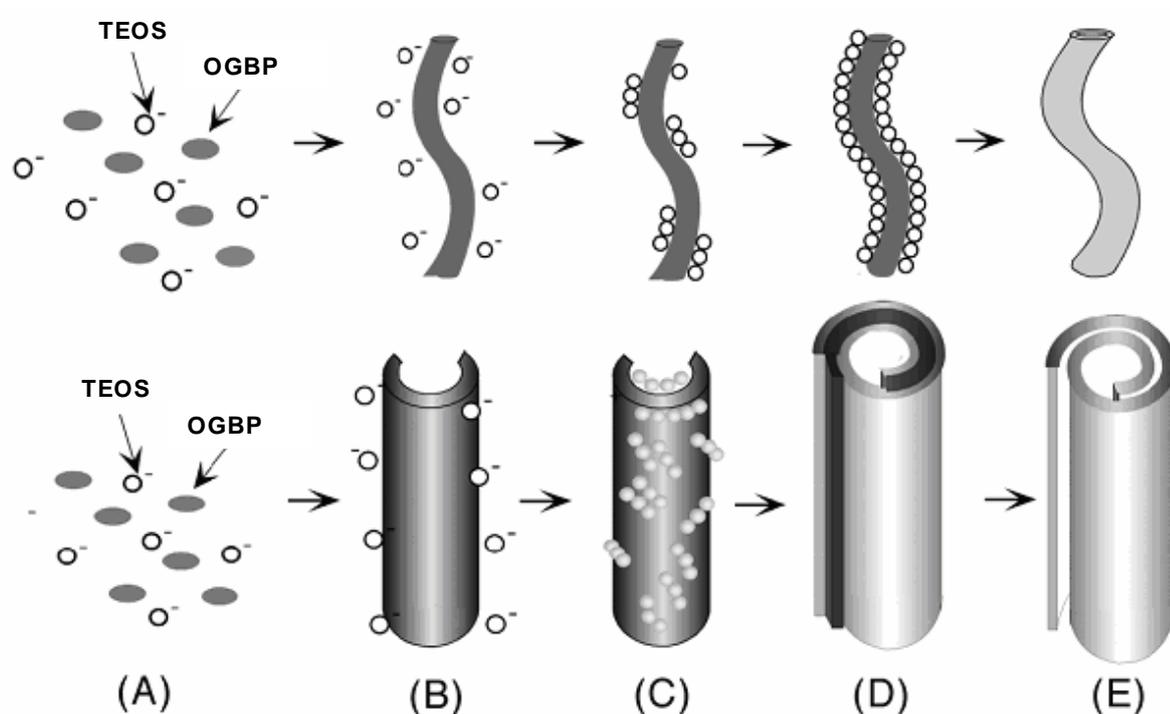
**Figura 1.14.** Caminos generales para la síntesis de nanofibras inorgánicas o híbridas utilizando OGBP como moldes para la transcripción.

Finalmente, el agente gelante puede removerse por métodos físicos o químicos (lavados, calcinación, etc.) para obtener el material híbrido o inorgánico que puede también ser modificado subsecuentemente para otorgarle algún tipo de funcionalidad.

En el caso particular de los gelantes derivados de colesterol, éstos son capaces de interactuar con tetraetil ortosilicato (TEOS) a través de uniones hidrógeno e interacciones de tipo electrostáticas. Por ejemplo, se ha preparado una serie de compuestos de colesterol con sustituyentes alquilamino y cadenas de longitud variable ( $n$ ) y se ha visto que son capaces de transcribir su estructura.<sup>58</sup> Otros gelantes con sustituyentes

azobenceno y azoéteres corona han demostrado su utilidad para la transferencia en presencia de cationes complejados.<sup>59</sup>

Presumiblemente, la polimerización sol-gel del TEOS ocurre a lo largo de la superficie laminar de los agregados del OGBP, tal como se observa en la **Figura 1.15**.



**Figura 1.15.** Representación esquemática del proceso de transcripción: **(A)** mezcla del gelante y el TEOS; **(B)** gelificación; **(C)** polimerización sol-gel del TEOS y adsorción de la sílica cargada negativamente sobre el gel cargado positivamente; **(D)** híbrido orgánico-inorgánico antes de la calcinación; **(E)** estructura transferida luego de la calcinación.

En conclusión, los derivados esteroidales, en su mayoría derivados del colesterol, son bloques de construcción versátiles para OGBP y pequeños cambios en las estructuras pueden llevar a modificaciones significativas en las propiedades de agregación de estos organogelificantes.

Existen sólo unos pocos ejemplos en literatura de organogelificantes esteroidales que no presenten el esqueleto del colesterol o con sustituyentes en otras posiciones del esqueleto esteroideal.<sup>60</sup>

En este trabajo de tesis se describe la síntesis y caracterización de dos nuevos organogelificantes esteroidales con esqueleto pregnano (no colestano) y diversos análogos funcionales monoméricos y diméricos. En particular, con el fin de sintetizar algunos de los análogos diméricos del nuevo material, se desarrolló una metodología de dimerización por medio de una reacción de metátesis con catalizadores de Grubbs sobre diversas posiciones del núcleo esteroideal. En el siguiente capítulo se introducen los distintos tipos de dímeros esteroidales, su síntesis y su importancia en diversas áreas.

**Referencias Bibliográficas**

1. Gelbart, W.M.; Ben-Shaul, A., *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 13169.
2. **a)** Maity, G.C., *J. Phys. Sci.*, **2007**, *11*, 156; **b)** Sangeetha, N. M.; Maitra, U. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 821.
3. Sugiyasu, K.; Numata, M.; Fujita, N.; Park, S.M.; Yun, Y.J.; Kim, B.H.; Shinkai, S. *Chem. Commun.*, **2004**, 1996.
4. Tam, A.Y-Y.; Wong, K.M-C.; Wang, G.; Yam, V.W-W. *Chem. Commun.*, **2007**, 2028.
5. **a)** Yam, V.W.W.; Chan, K.H.Y.; Wong, K.M.C.; Zhu, N., *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 4535; **b)** Yu, C.; Wong, K.M.C.; Chan, K.H.Y.; Yam, V.W.W., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 791; **c)** Yam, V.W.W.; Chan, K.H.Y.; Wong, K.M.C.; Chu, B.W.K., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6169; **d)** Kishimura, A.; Yamashita, T.; Aida, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 179; **e)** Camerel, F.; Bonardi, L; Schmutz, M., Ziessel, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4548; **f)** Weng, W.; Beck, J.B.; Jamieson, A.M.; Rowan, S.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11663; **g)** Camerel, F.; Ziessel, R.; Donnio, B.; Bourgoigne, C.; Guillon, D.; Schmutz, M.; Iacovita, C. Bucher, J.P., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2659; **h)** Naota, T.; Koori, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9324.
6. Estroff, L. A.; Hamilton, A.D., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1201.
7. Weiss, R.G.; Terech, P., *Molecular Gels: Materials with Self-Assembled Fibrillar Networks*, Springer, The Netherlands, **2006**.
8. Terech, P.; Weiss, R.G., *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 3133.
9. **a)** Abdallah, D.J.; Weiss, R.G., *Langmuir*, **2000**, *16*, 325; **b)** Abdallah, D.J.; Sirchio, S.A., Weiss, R.G., *Langmuir*, **2000**, *16*, 7558.
10. Xing, B.; Choi, M-F; Xu, B., *Chem. Commun.*, **2002**, 362.
11. **a)** Terech, P.; Rodriguez, V.; Barnes, J.D., McKenna, G.B., *Langmuir*, **1994**, *10*, 3406; **b)** Terech, P.; Pasquier, D.; Bordas, V.; Rossat, C., *Langmuir*, **2000**, *16*, 4485.
12. **a)** Ajayaghosh, A.; George, S.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5148; **b)** Ajayaghosh, A.; George, S.J.; Praveen, V.K., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 332.
13. Wilder, E.A., Hall, C.K.; Khan, S.A.; Spontak, R.J., *Langmuir*, **2003**, *19*, 6004.
14. **a)** Zubarev, E.R.; Pralle, M.U.; Sone, E.D.; Strupp, S.I., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4105; **b)** Zubarev, E.R.; Pralle, M.U.; Sone, E.D.; Strupp, S.I., *Adv. Mater.*, **2002**, *14*, 198.
15. George, M.; Weiss, R.G., *Langmuir*, **2002**, *18*, 7124.
16. **a)** Clavier, G.M.; Pozzo, J.-L.; Bouas-Laurent, H.; Liere, C.; Roux, C.; Sanchez, C.J., *J. Mater. Chem.*, **2000**, *10*, 1725; **b)** Llusar, M.; Roux, C.; Pozzo, J.-L.; Sanchez, C.J., *J. Mater. Chem.*, **2003**, *13*, 442; **c)** Llusar, M.; Monrós, G.; Roux, C.; Pozzo, J.-L.; Sanchez, C.J., *J. Mater. Chem.*, **2003**, *13*, 2505.
17. Lu, L.; Weiss, R.G., *Chem. Commun.*, **1996**, 2029.
18. Oda, R.; Huc, I.; Candau, S. J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2689.

19. Abdallah, D.J.; Weiss, R.G., *Chem. Mater.*, **2000**, *12*, 406.
20. Tomioka, K.; Sumiyoshi, T.; Narui, S.; Nagaoka, Y.; Iida, A.; Miwa, Y.; Taga, T.; Nakano, M.; Handa, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11817.
21. Gao, P.; Zhan, C. L.; Liu, M. H., *Langmuir*, **2006**, *22*, 775.
22. Matsui, H.; Pan, S.; Gologan, B.; Jonas, S.H., *J. Phys. Chem. B*, **2000**, *104*, 9576.
23. **a)** Hanabusa, K.; Tanaka, R.; Suzuki, M.; Kimura, M.; Shirai, H., *Adv. Mater.*, **1997**, *9*, 1095; **b)** Hanabusa, K.; Hiratsuka, K.; Kimura, M.; Shirai, H., *Chem. Mater.*, **1999**, *11*, 649; **c)** Suzuki, M.; Owa, S.; Yumoto, M.; Kimura, M.; Shirai, H.; Hanabusa, K., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5399; **d)** Suzuki, M.; Owa, S.; Kimura, M.; Kurose, A.; Shirai, H.; Hanabusa, K., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 303; **e)** Suzuki, M.; Sato, T.; Kurose, A.; Shirai, H.; Hanabusa, K., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2741; **f)** Yang, Y.; Suzuki, M.; Owa, S.; Shirai, H.; Hanabusa, K. *Chem. Commun.*, **2005**, 4462; **g)** Yang, Y.; Suzuki, M.; Owa, S.; Shirai, H.; Hanabusa, K., *J. Mater. Chem.*, **2006**, *16*, 1644.
24. **a)** Yang, Y.; Suzuki, M.; Kimura, M.; Shirai, H.; Hanabusa, K. *Chem. Commun.*, **2004**, 1332; **b)** Yang, Y.; Suzuki, M.; Fukui, H.; Shirai, H.; Hanabusa, K. *Chem. Mater.*, **2006**, *18*, 1324.
25. **a)** Schmidt, R.; Adam, F.B.; Michel, M.; Schmtz, M.; Decher, G.; Mesini, P.J., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3171; **b)** Kobayashi, S.; Hamasaki, N.; Suzuki, M.; Kimura, M.; Shirai, H.; Hanabusa, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6550; **c)** Ikeda, M.; Takeuchi, M.; Shinkai, S., *Chem. Commun.*, **2003**, 1354.
26. **a)** Niece, K.L.; Hartgerink, J.D.; Donners, J.J. J.M.; Stupp, S.I., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7146; **b)** Yun, Y.J.; Park, S.M.; Kim, B.H., *Chem. Commun.*, **2003**, 254.
27. **a)** Wang, G.; Hamilton, A.D., *Chem. Commun.*, **2003**, 310; **b)** George, M.; Weiss, R.G., *Langmuir*, **2003**, *19*, 1017; **c)** George, M.; Tan, G.; John, V.T.; Weiss, R.G., *Chem. Euro. J.*, **2005**, *11*, 3243; **d)** Moniruzzaman, M.; Sundararajan, P.R., *Langmuir*, **2005**, *21*, 3802.
28. Maitra, U.; Potluri, V.K.; Sangeetha, N.M.; Babu, P.; Raju, A.R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 477.
29. **a)** Hartgerink, J.D.; Beniash, E.; Stupp, S.I., *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, **2002**, *99*, 5133; **b)** Lyon, R.P.; Atkins, W.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4408.
30. **a)** Hanabusa, K.; Yamada, M.; Kimura, M.; Shirai, H., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1996**, *108*, 2086; **b)** Murata, K.; Aoki, M.; Suzuki, T.; Harada, T.; Kawabata, H.; Komori, T.; Ohseto, F.; Ueda, K.; Shinkai, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 666; **b)** Yoza, K.; Ono, Y.; Yoshihara, K.; Akao, T.; Shinmori, H.; Takeuchi, M.; Shinkai, S.; Reinhoudt, D.N., *Chem. Commun.*, **1998**, 907.
31. **a)** Kobayashi, S.; Hanabusa, K.; Hamasaki, N.; Kimura, M.; Shirai, H., *Chem. Mater.*, **2000**, *12*, 1523; **b)** Kobayashi, S.; Hamasaki, N.; Suzuki, M.; Kimura, M.; Shirai, H.; Hanabusa, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6550.
32. Meunier, M.J., *Ann. Chim. Phys.*, **1891**, *22*, 412.

- 33. a)** James, T.D.; Murata, K.; Harada, T.; Ueda, K.; Shinkai, S., *Chem. Lett.*, **1994**, 273; **b)** Amanokura, N.; Yoza, K.; Shinmori, H.; Shinkai, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1998**, 2, 2585; **c)** Amanokura, N.; Kanekiyo, Y.; Shinkai, S.; Reinhoudt, D.N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1999**, 2, 1995; **d)** Yoza, K.; Amanokura, N.; Ono, Y.; Akao, T.; Shinmori, H.; Takeuchi, M.; Shinkai, S.; Reinhoudt, D.N., *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5, 2722; **e)** Luboradzki, R.; Gronwald, O.; Ikeda, A.; Shinkai, S., *Chem. Lett.*, **2000**, 1148; **f)** Luboradzki, R.; Gronwald, O.; Ikeda, A.; Shinkai, S.; Reinhoudt, D.N., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8697; **g)** Gronwald, O.; Sakurai, K.; Luboradzki, R.; Kimura, T.; Shinkai, S., *Carbohydr. Res.*, **2001**, 331, 307.
- 34.** Luboradzki, R.; Gronwald, O.; Ikeda, A.; Shinkai, S.; Reinhoudt, D.N., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9595.
- 35.** Jung, J.H.; Amaike, M.; Nakashima, K.; Shinkai, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2001**, 2, 1938.
- 36. a)** Jung, J. H.; Shinkai, S.; Shimizu, T., *Nano Lett.* **2002**, 2, 17; **b)** Jung, J. H.; John, G.; Masuda, M.; Yoshida, K.; Shinkai, S.; Shimizu, T., *Langmuir*, **2001**, 17, 7229.
- 37.** Jung, J. H.; Yoshida, K.; Shimizu, T., *Langmuir*, **2002**, 18, 8724.
- 38.** Yang, B.; Kamiya, S.; Yoshida, K.; Shimizu, T., *Chem. Commun.*, **2004**, 500.
- 39. a)** Tamaru, S.-I.; Nakamura, M.; Takeuchi, M.; Shinkai, S., *Org. Lett.* **2001**, 3, 3631; **b)** Kawano, S.-I.; Tamaru, S.-I.; Fujita, N.; Shinkai, S., *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 343.
- 40.** Jung, J. H.; Rim, J. A.; Cho, E. J.; Lee, S. J.; Jeong, I. Y.; Kameda, N.; Masuda, M.; Shimizu, T., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7449.
- 41.** Araki, K.; Yoshikawa, I., *Top. Curr. Chem.*, **2005**, 133.
- 42.** Spada, G.P.; Gottarelli, G., *Synlett.*, **2004**, 4, 596.
- 43.** Sato, T.; Seko, M.; Takasawa, R.; Yoshikawa, I. Araki, K., *J. Mater. Chem.*, **2001**, 11, 3018.
- 44.** Yun Y.J.; Park, S.M.; Kim, B.H., *Chem. Commun.*, **2003**, 254.
- 45. a)** Baral, S.; Schoen, P., *Chem. Mater.*, **1993**, 5, 145; **b)** Burkett, S.L.; Mann, S., *Chem. Commun.*, **1996**, 321; **c)** Seddon, A.M.; Patel, H.M.; Burkett, S.L.; Mann, S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 2988.
- 46. a)** Zuvarev, E.R.; Pralle, M.U.; Sone, E.D.; Stupp, S.I., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4105; **b)** Sone, E. D.; Zubarev Sone, E.D.; Zubarev, E.R.; Stupp, S.I., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 1705.
- 47.** Hartgerink, J.D.; Beniash, E.; Stupp, S.I., *Science* **2001**, 294, 1684.
- 48.** Ramanathan, N.; Currie, A.L.; Ross Colvin, J., *Nature*, **1961**, 190, 779.
- 49.** Martin-Borret, O.; Ramasseul, R.; Rassat, R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1979**, 7-8, 11-401.
- 50.** Lin, Y.-c.; Weiss, R.G., *Macromolecules*, **1987**, 20, 414.

- 51. a)** Mukkamala, R.; Weiss, R.G., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 375; **b)** Mukkamala, R.; Weiss, R.G., *Langmuir*, **1996**, 12, 1474; **c)** Koivukorpi, J.; Kolehmainen, E., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 1199.
- 52. a)** Murata, K.; Aoki, M.; Suzuki, T.; Harada, T.; Kawabata, H.; Komori, T.; Ohseto, F.; Ueda, K.; Shinkai, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6664; **b)** Duncan D.C., Whitten D.G. *Langmuir* **2000**, 16, 6445
- 53. a)** Lin, Y.-C.; Kachar, B.; Weiss, R.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5542; **b)** Furman, I.; Weiss, R.G., *Langmuir*, **1993**, 9, 2084.
- 54.** Sugiyasu, K.; Fujita, N.; Takeuchi, M.; Yamada, S.; Shinkai, S., *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 895.
- 55. a)** Jung, J.H.; Ono, Y.; Shinkai, S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 8395; **b)** Kawano, S.-I.; Fujita, N.; Shinkai, S., *Chem. Commun.*, **2003**, 1352.
- 56. a)** Inoue, K.; Ono, Y.; Kanekiyo, Y.; Ishi-I, T.; Yoshihara, K.; Shinkai, S., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2981; **b)** Jung, J.H.; Ono, Y.; Shinkai, S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 1862.
- 57.** Llusar, M.; Sanchez, C., *Chem. Mater.*, **2008**, 20, 782.
- 58. a)** Jung, J.H.; Ono, Y.; Shinkai, S., *Chem. Lett.*, **2000**, 636; **b)** Jung, J.H.; Shinkai, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2000**, 2393.
- 59. a)** Ono, Y.; Kanekiyo, Y.; Inoue, K.; Hojo, J.; Shinkai, S., *Chem. Lett.*, **1999**, 23; **b)** Jung, J.H.; Ono, Y.; Shinkai, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1999**, 1289; **c)** Jung, J.H.; Ono, Y.; Shinkai, S., *Langmuir*, **2000**, 16, 1643; **d)** Jung, J.H.; Ono, Y.; Sakurai, K.; Sano, M.; Shinkai, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8648.
- 60.** Zinic, M.; Vogtle, F.; Fages, F., *Top. Curr. Chem.: Cholesterol Based Gelators*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **2005**, 256, 39.



# **CAPÍTULO 2**

---

## **ANTECEDENTES EN SÍNTESIS DE DÍMEROS ESTEROIDALES**



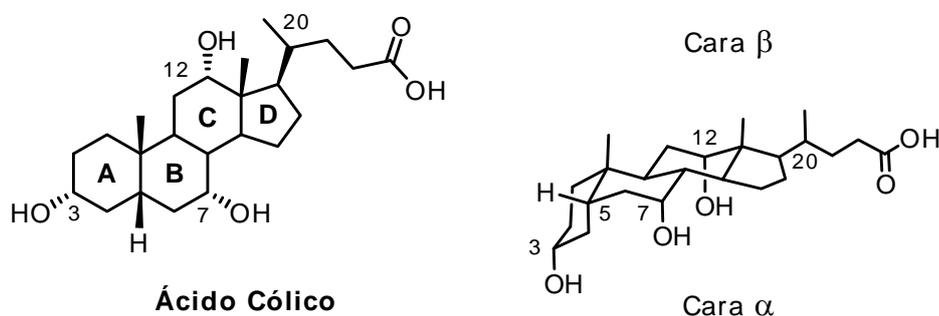
*“Where nature finishes producing its own species, man begins, using natural things and with the help of this nature, to create an infinity of species.”*

*Leonardo da Vinci*

## 2.1. Introducción

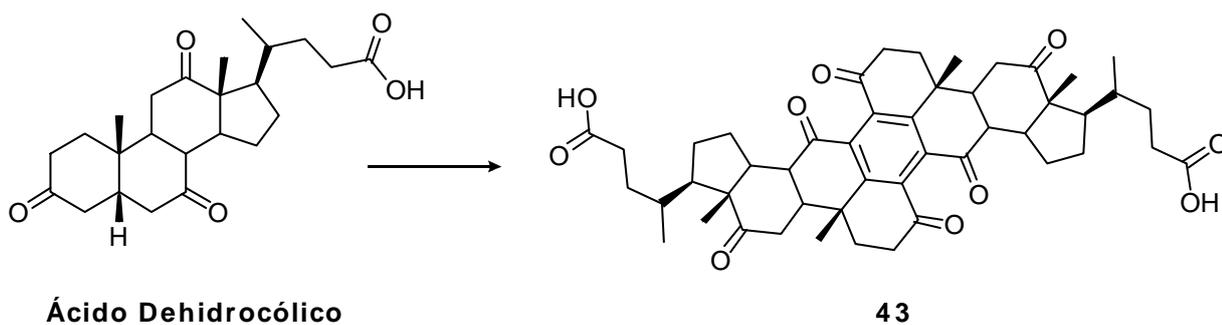
La síntesis de moléculas simétricas derivadas de la unión de dos estructuras idénticas ha ganado importancia en los últimos años. Estas moléculas pueden actuar como ligandos para proteínas y, como tales, activar procesos celulares o aumentar la afinidad de ligandos a sus sitios de unión proveyendo un anclaje extra al sitio activo de ciertos dominios.

En particular, los esteroides diméricos representan una clase de compuestos que han llamado la atención porque, si bien representan estructuras más complejas que sus monómeros, conservan las características propias de los esteroides tales como su rigidez y su estructura asimétrica inherente con numerosos centros quirales distribuidos en sus cuatro anillos fusionados, tal como se ejemplifica en la **Figura 2.1** con el ácido cólico.



**Figura 2.1.** Esqueleto esteroidal.

Si bien los esteroides diméricos fueron observados por primera vez como subproductos en diversas síntesis en la década del 50,<sup>1</sup> no adquirieron relevancia hasta el año 1973, cuando fueron encontrados en la naturaleza.<sup>2</sup> Sin embargo, a pesar de este temprano hallazgo, no fue sino hasta el descubrimiento de una segunda clase de esteroides diméricos en 1988<sup>3</sup> que comenzó a surgir interés por identificar nuevas formas diméricas. La evidencia de que existían en la naturaleza otras formas diméricas esteroidales y de que la dimerización del esqueleto esteroidal llevaba a características y aplicaciones únicas se vio reforzada con el descubrimiento de la transformación microbiana del ácido dehidrocólico en un dímero donde los carbonos 4,4',5,5',6,6' conformaban un núcleo bencénico<sup>4</sup> (**Figura 2.2**).



**Figura 2.2.** Síntesis microbiana de un dímero del ácido dehidrocólico.

A partir de ese momento, se comenzaron a estudiar las propiedades de estos compuestos. Muchos esteroides diméricos, que exhiben comportamiento micelar, son detergentes o cristales líquidos.<sup>5</sup> Por otra parte, algunos dímeros esteroidales son relevantes en el campo farmacéutico ya que muestran variadas actividades biológicas como citotoxicidad con potencial anticarcinogénico,<sup>6</sup> antimalárico,<sup>7</sup> disminución del efecto del colesterol en el suero<sup>8</sup> y alteración de la muda en insectos.<sup>9</sup> También han sido usados como paraguas moleculares,<sup>10</sup> bloques de construcción de receptores artificiales<sup>11</sup> y catalizadores en reacciones orgánicas.<sup>12</sup> A continuación se resumen brevemente las síntesis más relevantes desarrolladas para la obtención de dímeros esteroidales en los últimos años, muchas de las cuales han sido compiladas en dos trabajos de revisión.<sup>13</sup>

## 2.2. Clasificación de esteroides diméricos

Dado que la estructura de una molécula es la que determina sus propiedades, los dímeros de esteroides pueden clasificarse según sean cíclicos o lineales, la conexión por diferentes anillos del esqueleto y la presencia o ausencia de grupos espaciadores.

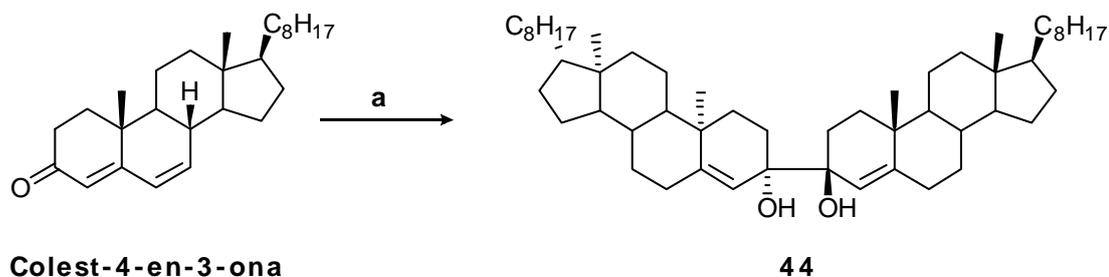
### 2.2.1 Dímeros con conexión Anillo A - Anillo A

#### 2.2.1.1. Conexión directa

Existen diversos métodos de variada eficacia para la preparación de un rango amplio de dímeros estructuralmente diferentes conectados por el anillo A. En general, estos métodos utilizan metales activados o irradiación lumínica y actúan sobre una función carbonílica en el esteroide.

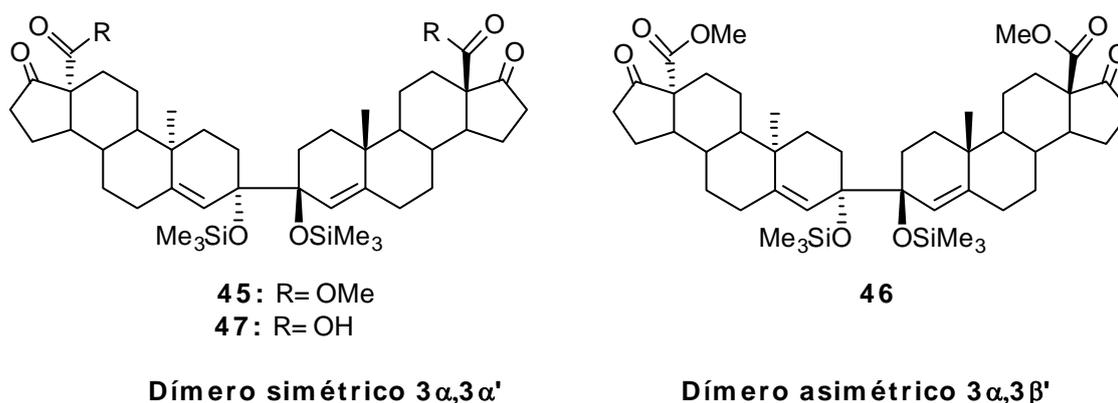
Dulou y col. fueron los primeros en aislar y caracterizar, en el año 1951, el esteroide dimérico **44** obtenido a partir de colest-4-en-3-ona por condensación reductiva con Na(Hg) (**Figura 2.3**). McMurry<sup>14</sup> y Doering,<sup>15</sup> prepararon otros dímeros con esqueleto colestano utilizando un concepto similar al de Dulou por acoplamiento reductivo, empleando cloruros de titanio en un medio reductor con bajos rendimientos.

Estos esteroides diméricos podían unirse a cromóforos de porfirina para realizar estudios estructurales mediante la técnica de dicroísmo circular (DC). Como contrapartida, Schmidt y col.<sup>16</sup> modificaron la técnica empleando ácido clorhídrico en lugar de ácidos de Lewis, logrando conversiones cercanas al 90%. En todos los casos, el producto obtenido consistía en la mezcla de los isómeros *syn* y *anti* siendo éste último el producto más favorecido termodinámicamente.



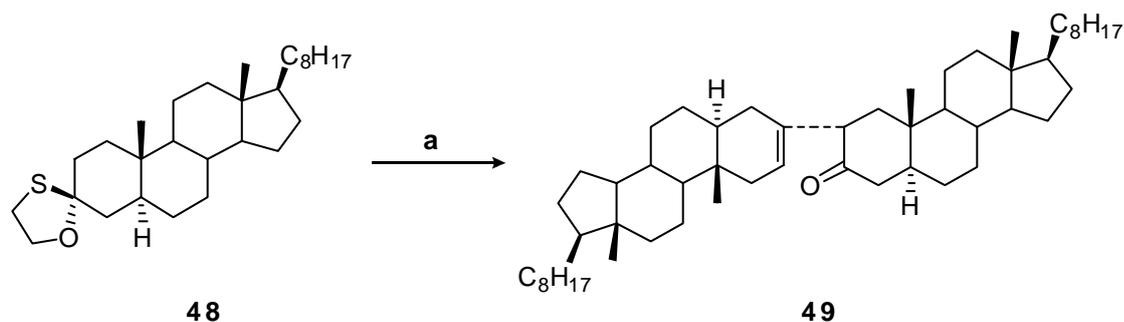
**Figura 2.3.** Síntesis del primer dímero esteroideal obtenido por acoplamiento reductivo: **a)** Na(Hg)

Templeton y col., quienes en 1990 hallaron como subproducto del tratamiento de una cloroandrostenoona con zinc en ácido acético un dímero simétrico 3-3',<sup>17</sup> utilizaron más adelante esta misma metodología para sintetizar el dímero simétrico **45** (3 $\alpha$ ,3 $\alpha'$ ) y otro asimétrico **46** (3 $\alpha$ ,3 $\beta'$ ).<sup>18</sup> En ambos casos los rendimientos fueron muy pobres, del 6,5% y 2,5% respectivamente, pero al modificar el reactivo reductor y utilizar litio en amoníaco para preparar **47** lograron mejorar el rendimiento de la reacción hasta un 12% (**Figura 2.4**).



**Figura 2.4.** Dímeros conectados por el anillo A obtenidos por Templeton y col.

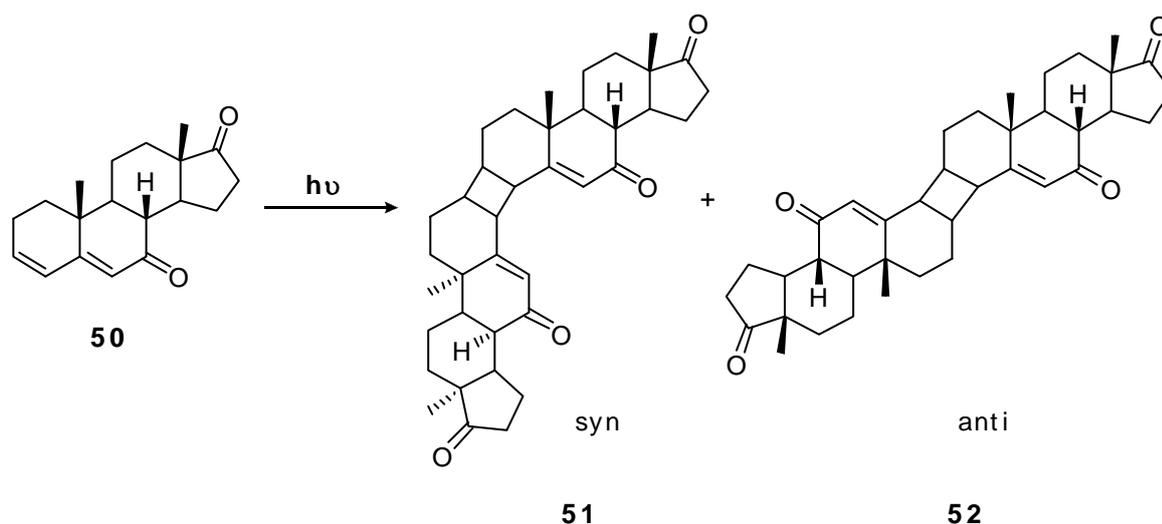
Un nuevo tipo de esteroide dimérico asimétrico  $\beta,\gamma$ -monocetónico **49** fue sintetizado por el grupo de Karmas<sup>19</sup> mediante la reacción de los hemitiocetales de cetonas saturadas esteroidales (**Figura 2.5**).



**Figura 2.5.** Síntesis de un dímero  $\beta,\gamma$ -monocetónico *via* formación de un enoléter.

**a)** 1) TsOH, Ac<sub>2</sub>O, 2) i) HCl (c), THF; ii) H<sub>2</sub>O.

Por otro lado, Devaquet y Salem<sup>20</sup> utilizaron una reacción fotoquímica sobre cetonas insaturadas para obtener los dímeros *syn* y *anti* **51** y **52** (**Figura 2.6**). Williams y col.<sup>21</sup> reportaron, a su vez, la fotodimerización de estr-4-en-3-onas y el grupo de DellaGreca<sup>22</sup> obtuvo trionas isoméricas por irradiación UV de 17 $\alpha$ -metiltestosterona.



**Figura 2.6.** Fotodimerización de cetonas esteroidales insaturadas.

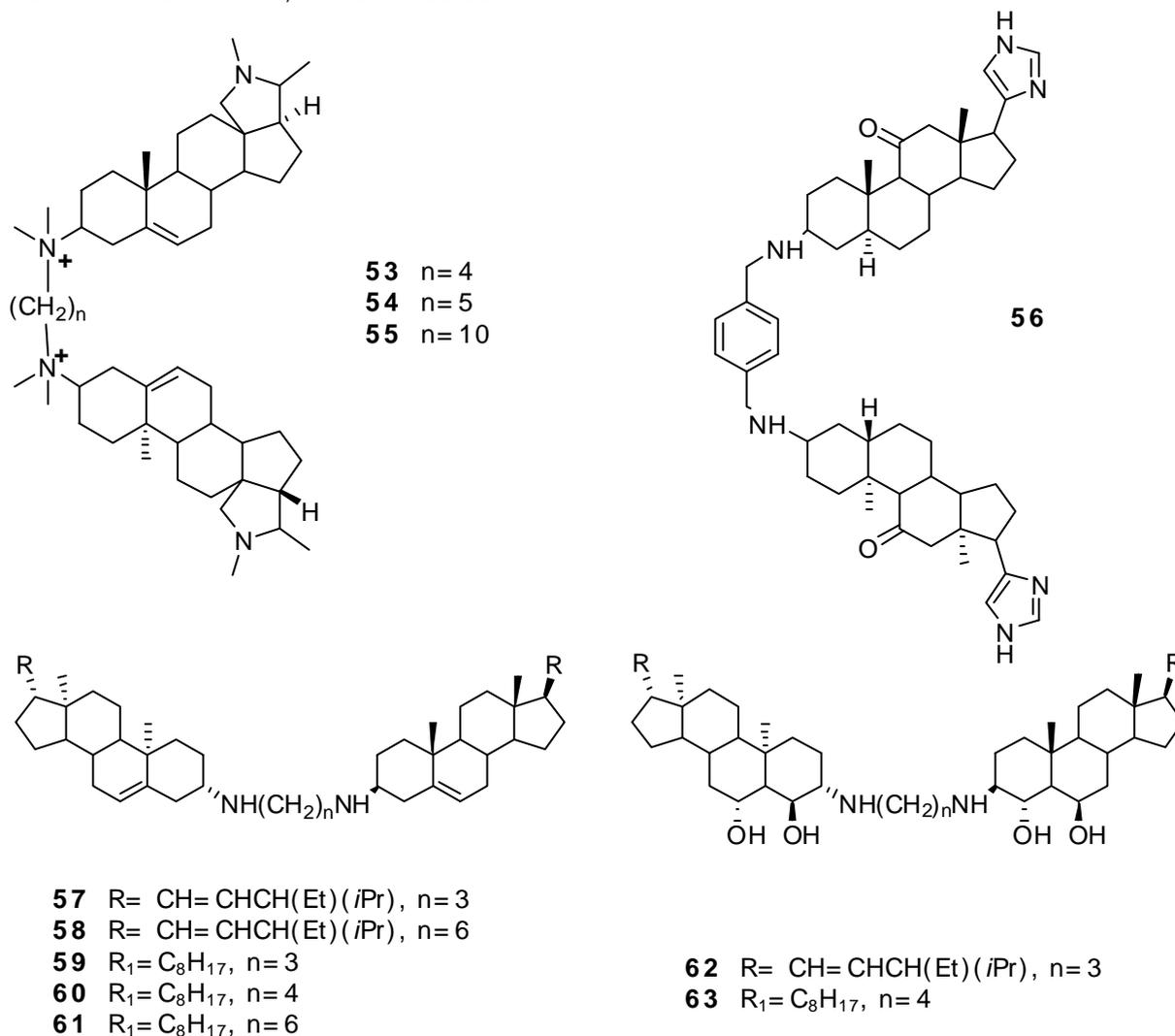
Asimismo, distintos autores<sup>23</sup> hallaron diferentes derivados conectados por el anillo A como subproductos de condensación durante la oxidación de colesterol.

#### 2.2.1.2. Conexión a través de espaciadores

Utilizando los grupos funcionales correctos, es posible obtener dímeros conectados *via* espaciadores de distinta longitud. Una posibilidad, es unir los monómeros mediante espaciadores lineales. Las funcionalidades éster y amina son las más usadas para generar este tipo de estructuras aunque también existen algunos ejemplos en literatura del empleo de uniones éter y carbamato. Otra alternativa viable consiste en unir los monómeros mediante un heterociclo.

Lineales

McKenna y col.<sup>5a</sup> sintetizaron distintos bis-esteroides (**53-55**) capaces de actuar como modelos enzimáticos a partir de conesina y ácido cólico, utilizando aminas alifáticas como conectores. Análogamente, el grupo de Guthrie<sup>12</sup> obtuvo el esteroide dimérico **56** con propiedades catalíticas a partir de tereftalaldehído y un 3-amino esteroide. El mismo grupo espaciador fue utilizado para unir dos moléculas de ácido cólico a través de su cadena lateral en C-17.<sup>24</sup> Años más tarde, Shawakfeh y col.<sup>25</sup> modificaron la técnica y utilizaron diaminoalquilos y triacetoxiborohidruro de sodio para sintetizar, con muy buenos rendimientos, los dímeros **57** a **63**.

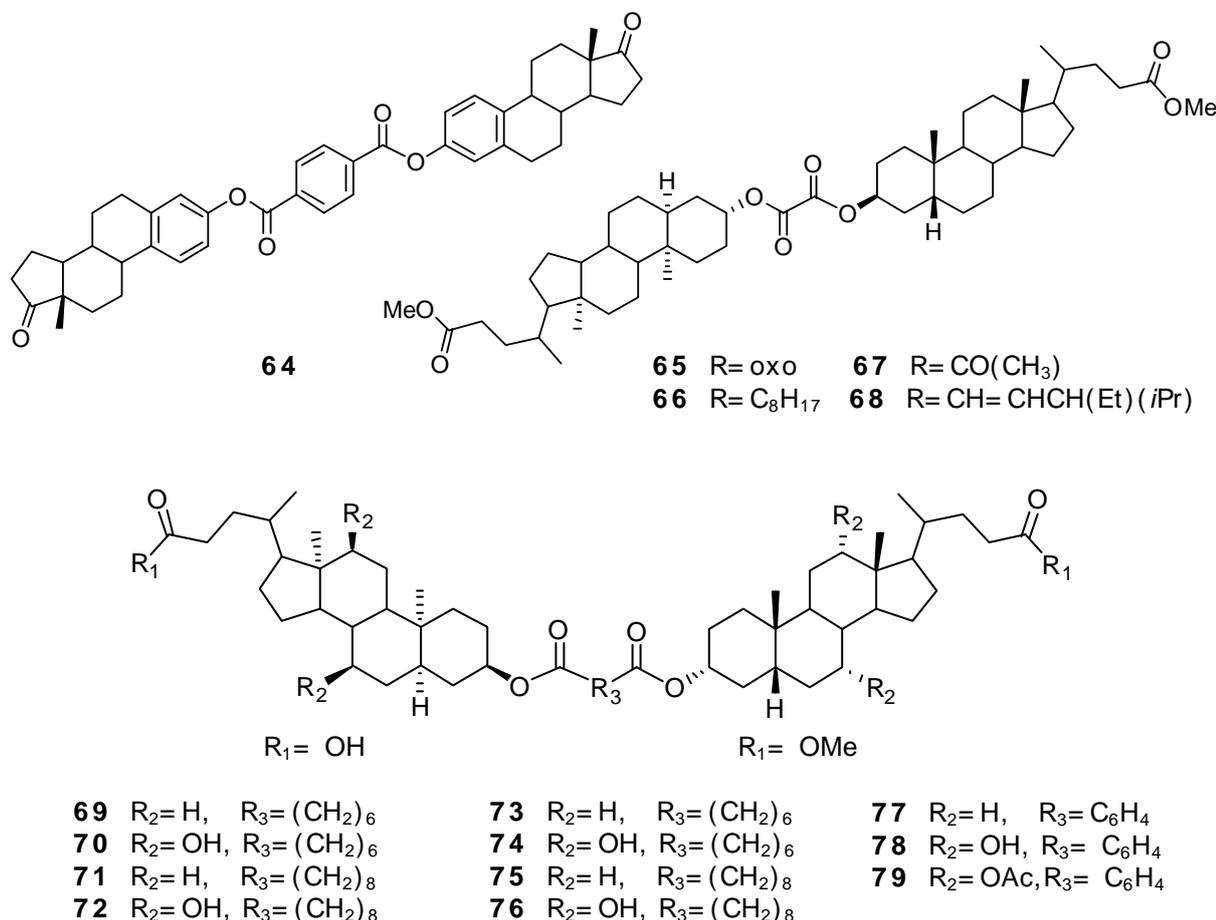


**Figura 2.7.** Dímeros conectados mediante espaciadores lineales con funciones amina.

Por otra parte, Hoffmann y Kumpf<sup>5b</sup> en 1986 unieron dos estronas mediante ácido tereftálico para obtener el primer dímero conectado por una función éster (**64**) y desde entonces, este tipo de dímeros se convirtieron en los más numerosos.

Nahar y col.<sup>26</sup> sintetizaron gran cantidad de derivados 3-oxalato diméricos utilizando como monómeros dehidro-*epi*-androsterona, pregnenolona, 5 $\alpha$ -colestano y

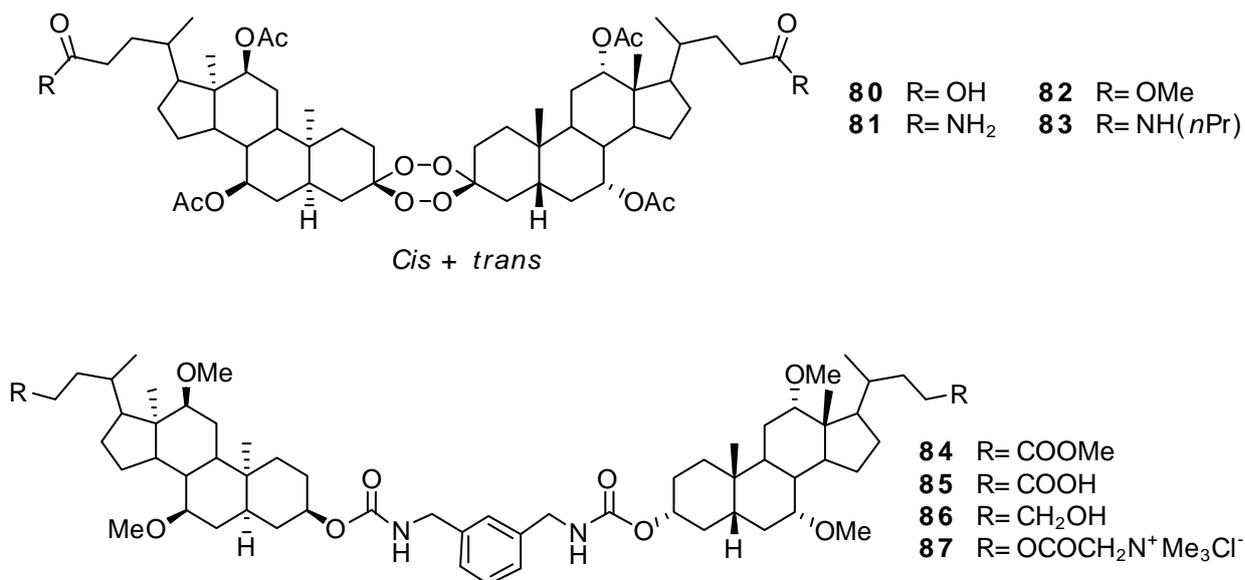
stigmasterol, entre otros (**65- 68**). En la misma línea de trabajo, el grupo de Zhu<sup>27</sup> desarrolló la síntesis de  $3\alpha$ -dímeros de los ácidos litocólico y cólico utilizando diésteres de longitudes variables, en la mayoría de los casos con excelentes rendimientos (**69-76**). Paryzek y col.<sup>28</sup> prepararon tres esteroides diméricos (**77-79**) de la familia de los ácidos biliares para actuar como receptores de moléculas neutras y cationes metálicos (**Figura 2.8**).



**Figura 2.8.** Dímeros conectados mediante espaciadores lineales con funciones éster.

Las funciones menos utilizadas para la síntesis de dímeros son las que involucran carbamatos, éteres y uniones del tipo peróxido. Sin embargo, existen algunos ejemplos en literatura con interesantes aplicaciones.

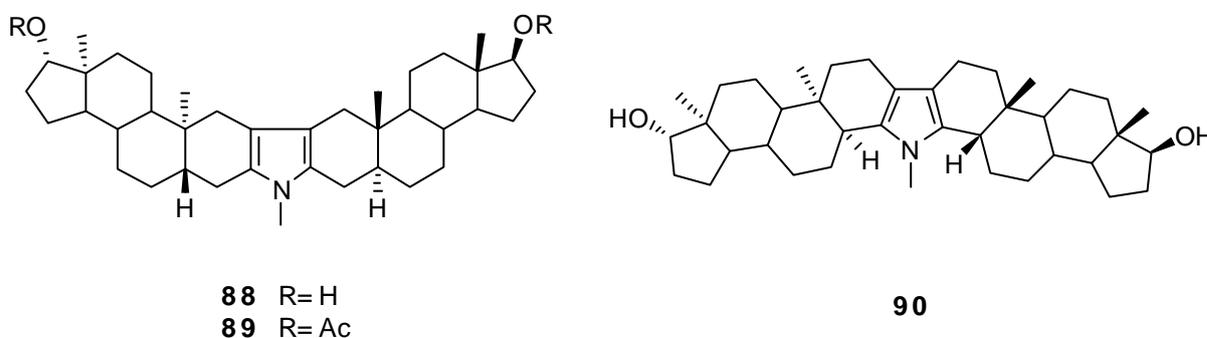
Con el objetivo de analizar la importancia de los esteroides en la actividad *in vitro* antimalárica y antiproliferativa se sintetizaron distintos derivados diméricos del ácido cólico con uniones tetraoxano (**80-83**) a partir de las correspondientes cetonas, obteniéndose las mezclas diastereoméricas de *cis* y *trans* tetraoxanos.<sup>7</sup> Análogamente, se obtuvieron dímeros con esqueleto colestano por tratamiento con peróxido de hidrógeno y catálisis ácida.<sup>29</sup> Por otra parte, Kobuke y Nagatani prepararon los dímeros **84-87** mediante uniones biscarbamato capaces de actuar como canales iónicos transmembrana (**Figura 2.9**).<sup>30</sup>



**Figura 2.9.** Dímeros conectados *via* espaciadores con peróxidos y carbamatos.

Heterocíclicos

Los isómeros 5 $\alpha$  y 5 $\beta$  del 3-oxo-androstan-17-ol participan en una reacción tipo Fisher con N,N'-dimetilhidracina en presencia de una ácido débil como catalizador, para dar los dímeros simétricos *syn* **88**, **89** y **90** por formación de N-metilpirroles que conectan ambos monómeros (**Figura 2.10**).<sup>31</sup>



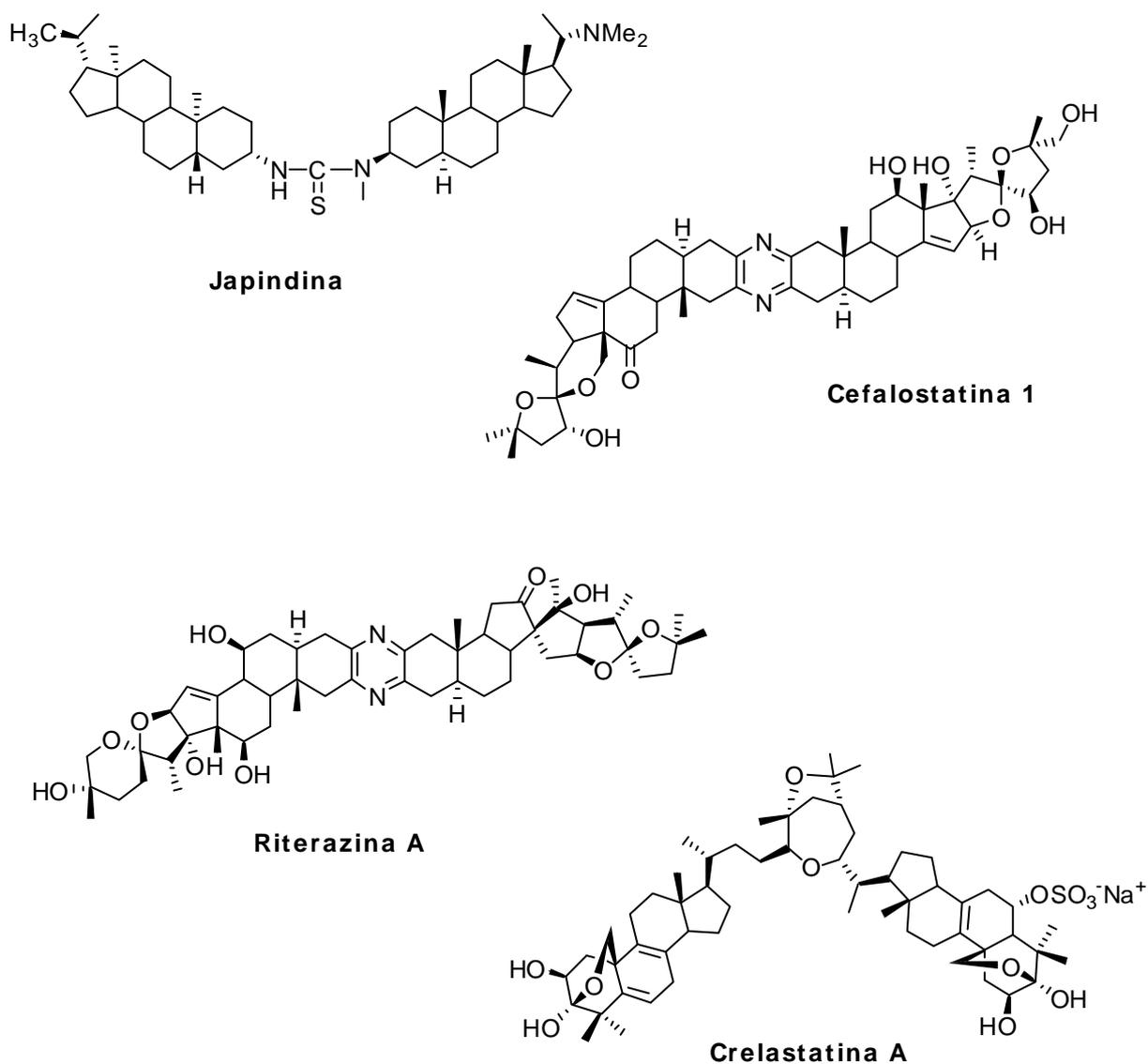
**Figura 2.10.** Dímeros *syn* conectados mediante heterociclos.

2.2.1.3. Productos naturales y análogos sintéticos

La japindina fue el primer ejemplo de esteroide dimérico hallado en la naturaleza, aislado de la corteza de raíz de *Chonemorpha macrophylla* en 1973.<sup>2</sup> Desde entonces, se han encontrado distintos productos naturales aislados de especímenes marinos y vegetales que presentan estructuras diméricas.

Los más relevantes son las cefalostatinas 1 a 19, aisladas por el grupo de Pettit<sup>3</sup> del gusano marino *Cephalodiscus gilchristi* y consideradas una de las citotoxinas más potentes que existen, las riterazinas A a Z, relacionadas estructuralmente y aisladas del

tunicado japonés *Ritterella tokioka*, y las crelastatinas A a H aisladas de la esponja marina *Crella* sp.



**Figura 2.11.** Algunos ejemplos de dímeros naturales conectados mediante el anillo A.

Dada la potente actividad y el bajo contenido de estos compuestos en su fuente natural (139 mg **Cefalostatina 1** en 166 kg de gusanos marinos), desde su descubrimiento, numerosos grupos han trabajado en la síntesis de los productos naturales y en el desarrollo de nuevos análogos.

De esta forma, se han sintetizado dímeros simétricos y asimétricos unidos por pirazina a partir de esteroides comerciales como la 3-androstanona o la 3-colestanona, y otros con esqueletos espiroqueta, entre otros ejemplos (**Figura 2.12**).<sup>32</sup>

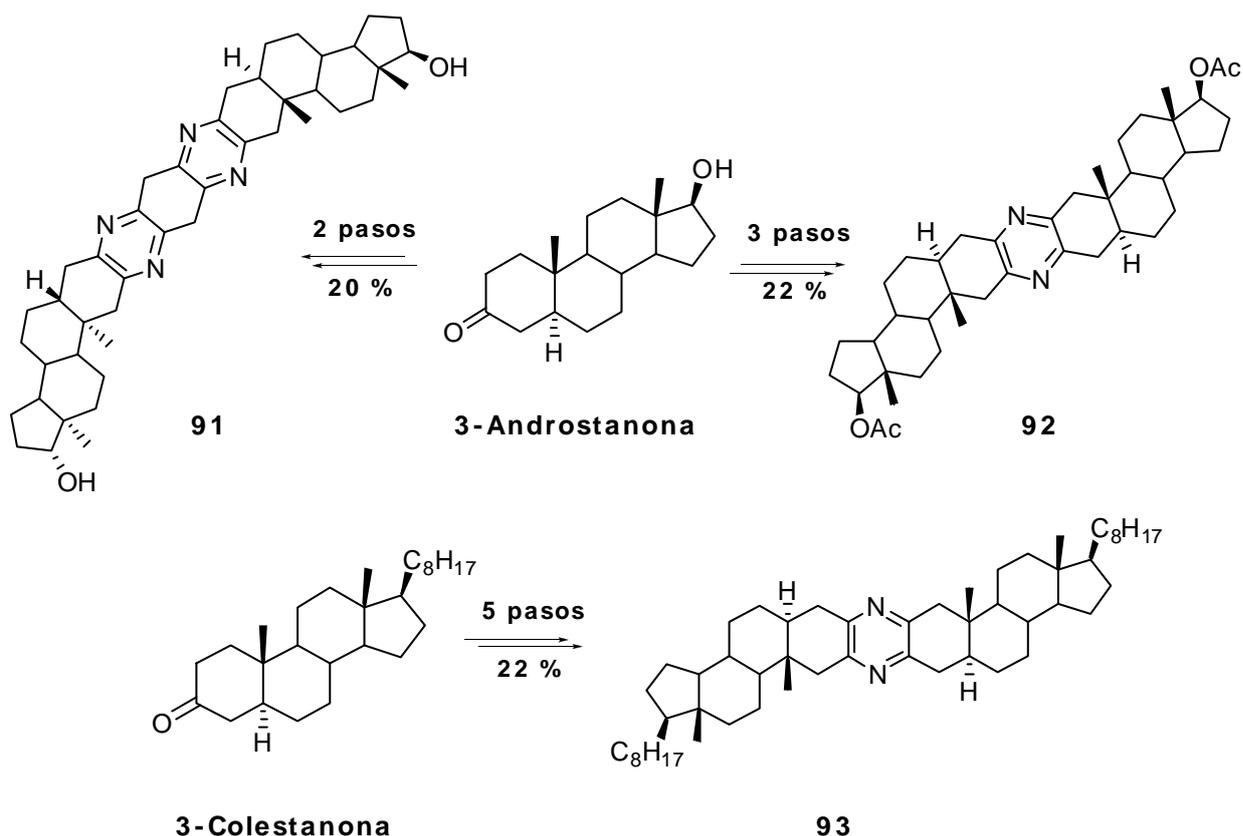


Figura 2.12. Ejemplos de análogos de cefalostatina obtenidos por síntesis.

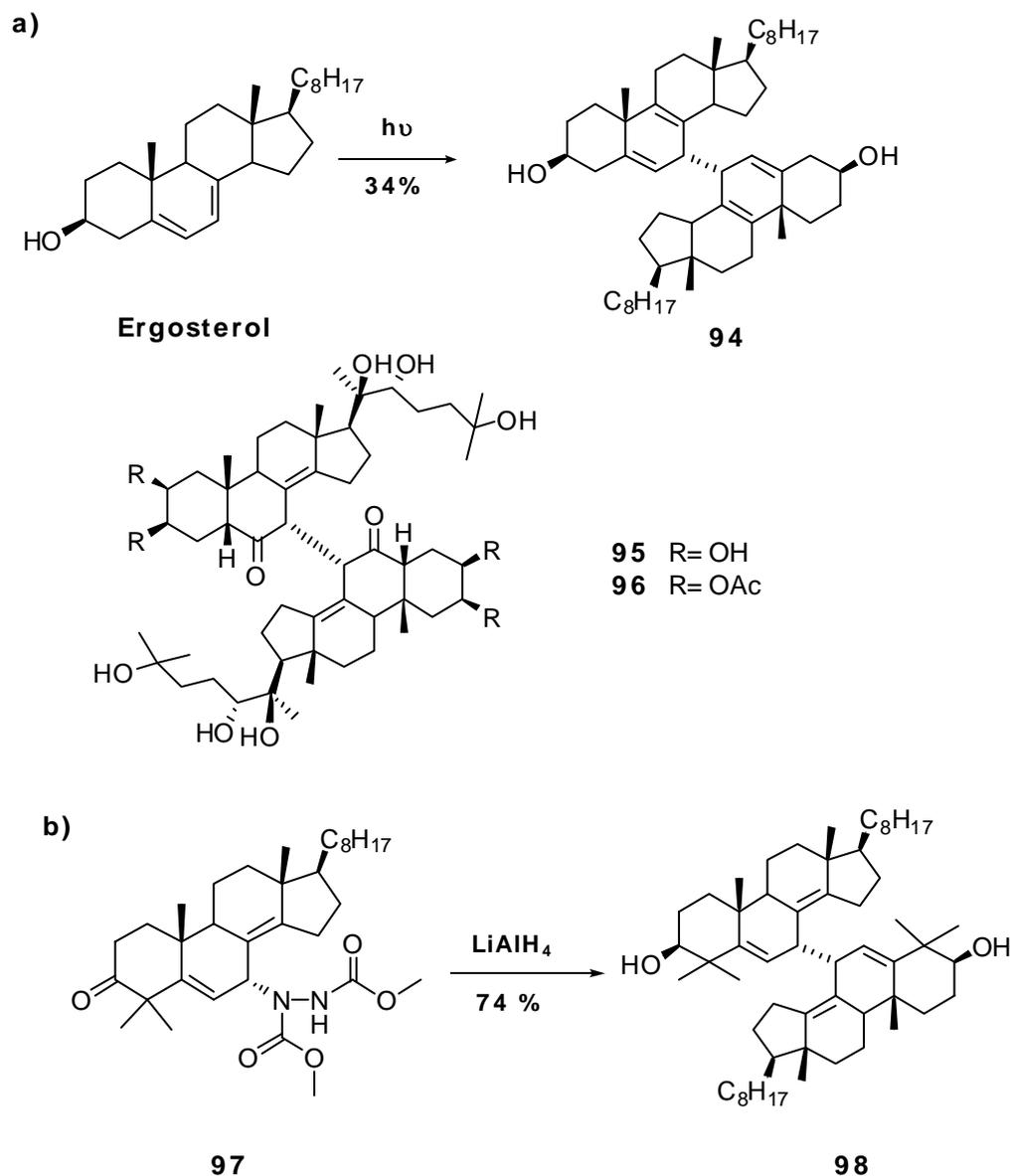
## 2.2.2 Dímeros con conexión Anillo B - Anillo B

### 2.2.2.1. Conexión directa

Al igual que ocurre en la dimerización de esteroides a través del anillo A, es posible sintetizar dímeros unidos por C-7 a partir de la irradiación o el acoplamiento reductivo de monómeros con insaturaciones en el anillo B. Los ejemplos de este tipo de estructuras son mucho más escasos y corresponden, en su mayoría, a subproductos o intermediarios de síntesis con excepción de los citados a continuación.

Crabbe y Mislow<sup>33</sup> llevaron a cabo la fotodimerización de ergosterol para obtener biergostatrienol **94** y estudiaron su estereoisomería, mientras que Harmatha y col.<sup>9</sup> utilizando la misma técnica obtuvieron los dímeros de 20-hidroxiecdisona **95** y **96**, una hormona involucrada en el proceso de muda de los insectos.

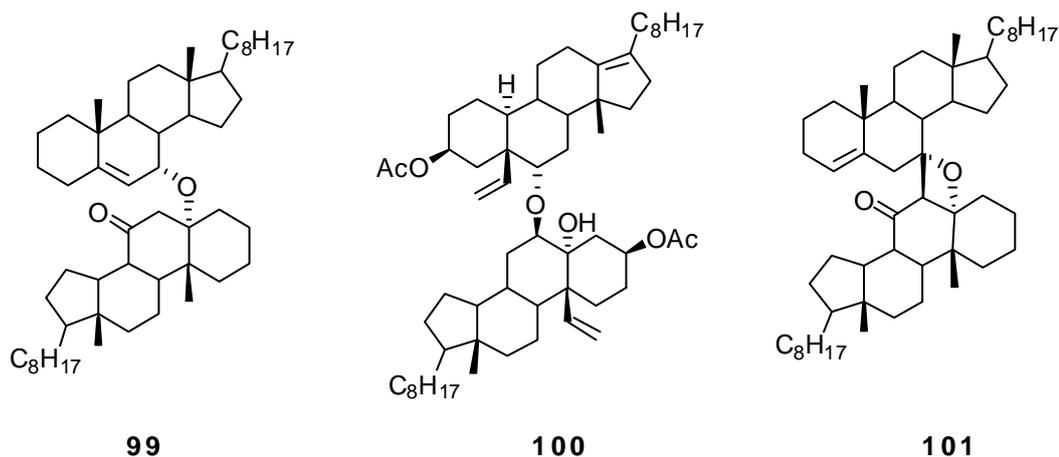
Por otra parte, Nijs y Speckamp<sup>34</sup> prepararon el biesteroide **98** por tratamiento del monómero **97** con hidruro de aluminio y litio en THF. La estructura del dímero pudo determinarse por espectroscopía RMN y espectrometría de masa.



**Figura 2.13.** Dímeros conectados directamente a través del anillo B obtenidos por a) fotodimerización y b) acoplamiento reductivo.

#### 2.2.2.2. Conexión a través de espaciadores

Guest y col.<sup>35</sup> obtuvieron dímeros 6,6' unidos por una función éter por reordenamiento bajo catálisis ácida de 10 $\beta$ -etnil-5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -epoxi y 10 $\beta$ -etnil-5 $\alpha$ -hidroxiesteroides. A su vez, dos esteroides diméricos se obtuvieron por irradiación de colest-5-en-7-ona<sup>36</sup> (**Figura 2.14**) y un dímero con función oxima se aisló como subproducto durante la saponificación de 3 $\beta$ ,5 $\beta$ -diacetoxi-5 $\beta$ -colestán-6-ona.



**Figura 2.14.** Dímeros conectados por el anillo B a través de espaciadores.

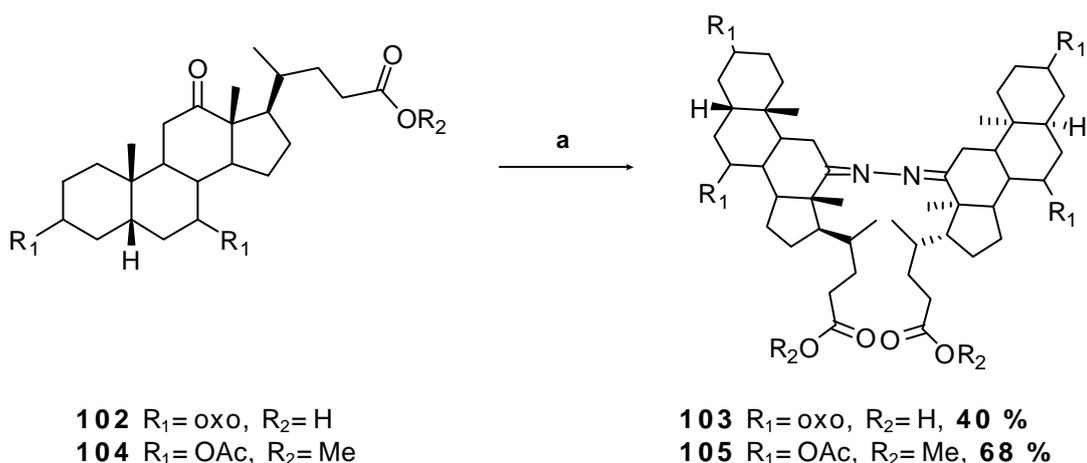
### 2.2.3 Dímeros con conexión Anillo C - Anillo C

#### 2.2.3.1. Conexión directa

No existen ejemplos en literatura de dímeros esteroidales con conexión directa a través de sus anillos C.

#### 2.2.3.2. Conexión a través de espaciadores

Bortolini y col.<sup>37</sup> aislaron el dímero **103** con hidrazona como grupo espaciador durante la síntesis de ácido quenodesoxicólico al reducir el ácido dehidrocólico con NaBH<sub>4</sub> en presencia de clorhidrato de hidracina. Gao y Dias<sup>38</sup> mejoraron el rendimiento de la reacción al utilizar el éster metílico **104** (**Figura 2.15**).



**Figura 2.15.** Dímeros conectados por el anillo C mediante una función hidrazona.

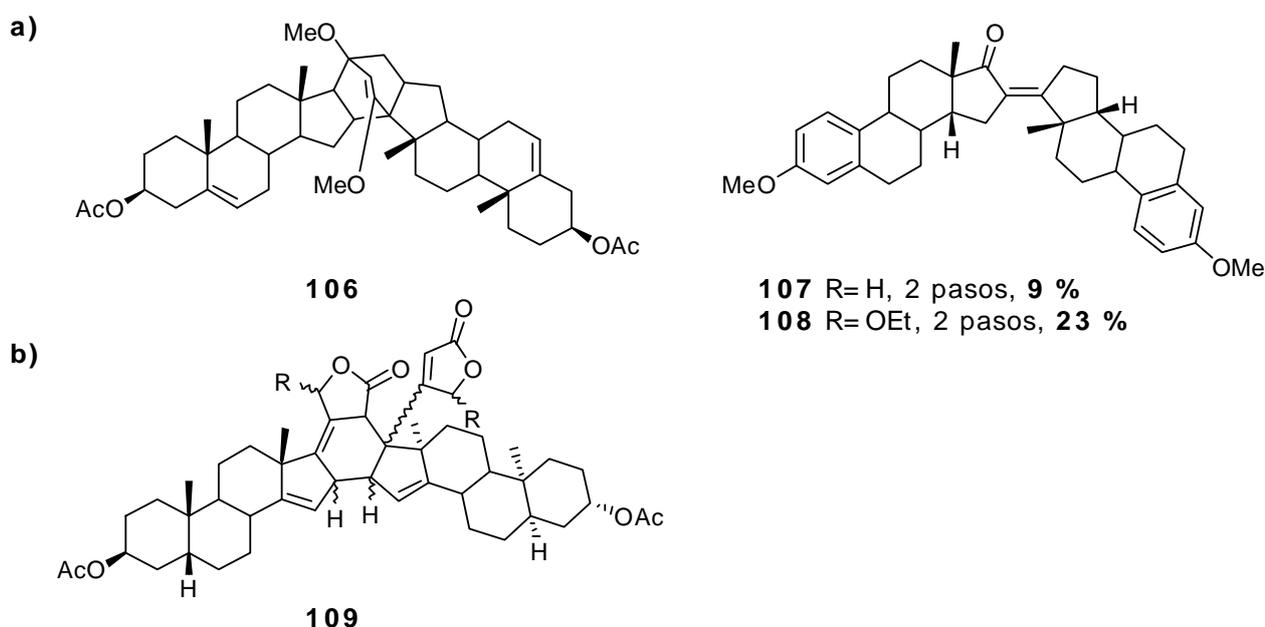
**a)** 1) NaBH<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, 2) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.HCl

### 2.2.4 Dímeros con conexión Anillo D - Anillo D

#### 2.2.4.1. Conexión directa

En general los ejemplos de dímeros conectados directamente por el anillo D no son abundantes. Suelen obtenerse mediante reacciones de Diels-Alder o de condensación aldólica. De esta forma, Morita y col.<sup>39</sup> obtuvieron en 1962 el esteroide dimérico **106** en una condensación de Diels-Alder y tres años más tarde Latt y col.<sup>40</sup> realizaron una síntesis similar. La dimerización de derivados de 3-acetoxi-16,17-dehidrodigitoxigenina realizada por el grupo de Hashimoto<sup>41</sup> sigue un mecanismo similar del tipo de Diels-Alder para generar **107** y **108** con una notable diferencia en los rendimientos y cuya estereoquímica no ha sido determinada.

Por otra parte, Iriarte y col.<sup>42</sup> utilizaron una condensación aldólica para sintetizar el biesteroide **109** pero sólo pudieron aislar uno de los dos posibles isómeros (**Figura 2.16**).



**Figura 2.16.** Dímeros conectados directamente por el anillo D sintetizados por **a)** via fotoquímica y **b)** condensación aldólica.

#### 2.2.4.2. Conexión a través de espaciadores

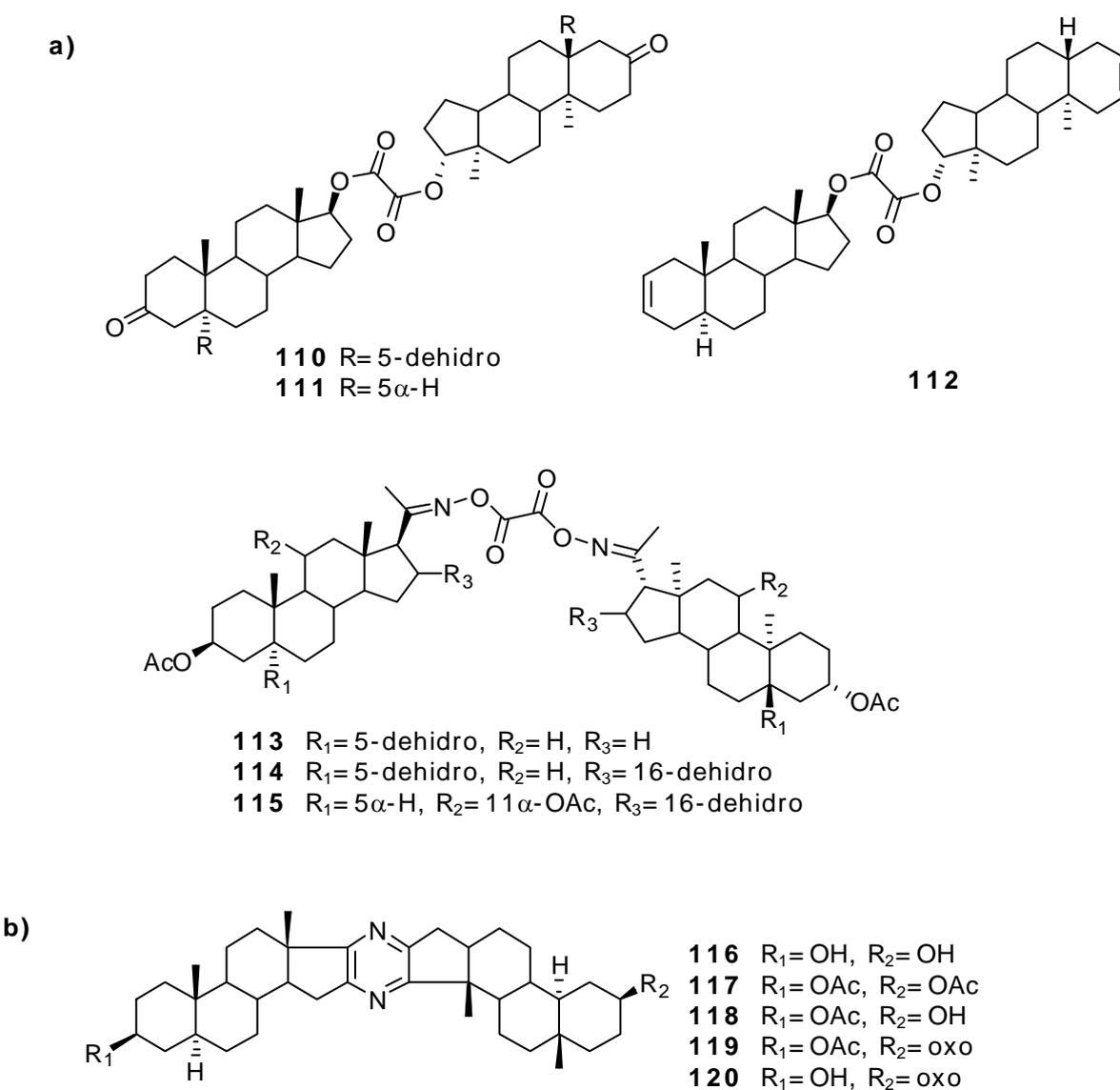
Los dímeros conectados mediante espaciadores a través del anillo D también muestran numerosos ejemplos en literatura y, al igual que sus análogos conectados por el anillo A, pueden contener espaciadores lineales o heterocíclicos.

Lineales

De forma análoga a la síntesis realizada para los dímeros conectados por el anillo A, Nahar y col. prepararon dímeros simétricos a partir de  $17\beta$ -hidroxiesteroides utilizando cloruro de oxalilo en piridina para formar un diéster (**110-112**). Luego, este mismo grupo sintetizó tres dímeros unidos por un espaciador del tipo oximinil oxalato a partir de derivados de pregnenolona (**113-115**). Los seis compuestos se prepararon con rendimientos moderados del 38% al 50%.

Heterocíclicos

Cerny y col.<sup>43</sup> lograron la síntesis de varios dímeros, algunos simétricos, de esteroides conectados a través del anillo D mediante una pirazina (**Figura 2.17.b**).



**Figura 2.17.** Dímeros conectados por el anillo D mediante espaciadores

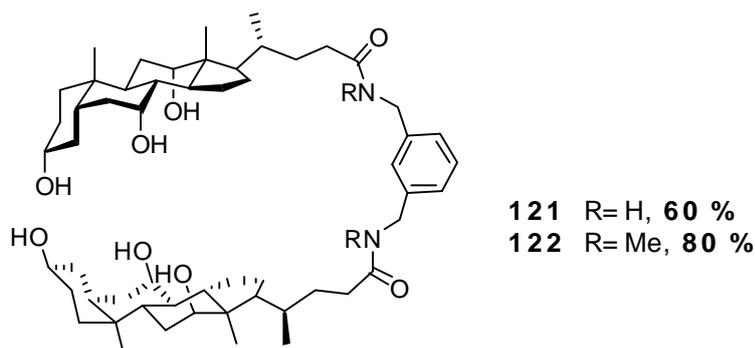
a) lineales y b) heterocíclicos.

### 2.2.4.2. Conexión a través de cadena lateral y espaciadores

Las características únicas que presentan los ácidos biliares en cuanto a su rigidez, entorno quiral, diversidad química por la presencia de grupos OH y curvatura, los convierten en bloques de construcción claves en la química supramolecular. La mayoría de los dímeros sintetizados a partir de ácidos pertenecientes a esta familia presentan potencial actividad como receptores artificiales o como "paraguas" moleculares. También se han sintetizado dímeros durante la construcción de macrociclos denominados colafanos. A continuación se citan algunos ejemplos.

#### Receptores moleculares artificiales

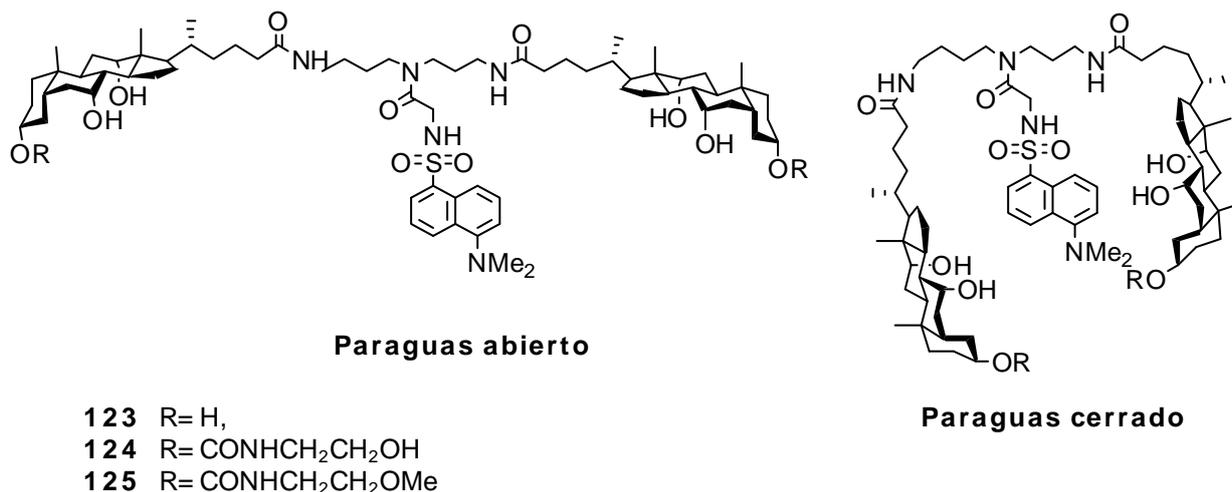
Burrows y Sauter<sup>24</sup> diseñaron, sintetizaron y estudiaron conformacionalmente un sistema huésped basado en dos moléculas de ácido cólico unidas por una diamina rígida (**Figura 2.18**). Estudios por espectroscopía de RMN indicaron que el compuesto existe en una conformación rígida donde los grupos OH del esteroide forman uniones hidrógeno intramoleculares. Años más tarde, el mismo grupo informó un ejemplo poco común de unión de un amilglucósido al receptor molecular artificial **122**.<sup>44</sup>



**Figura 2.18.** Dímeros de ácido cólico con potencial actividad como receptores moleculares.

#### Paraguas moleculares

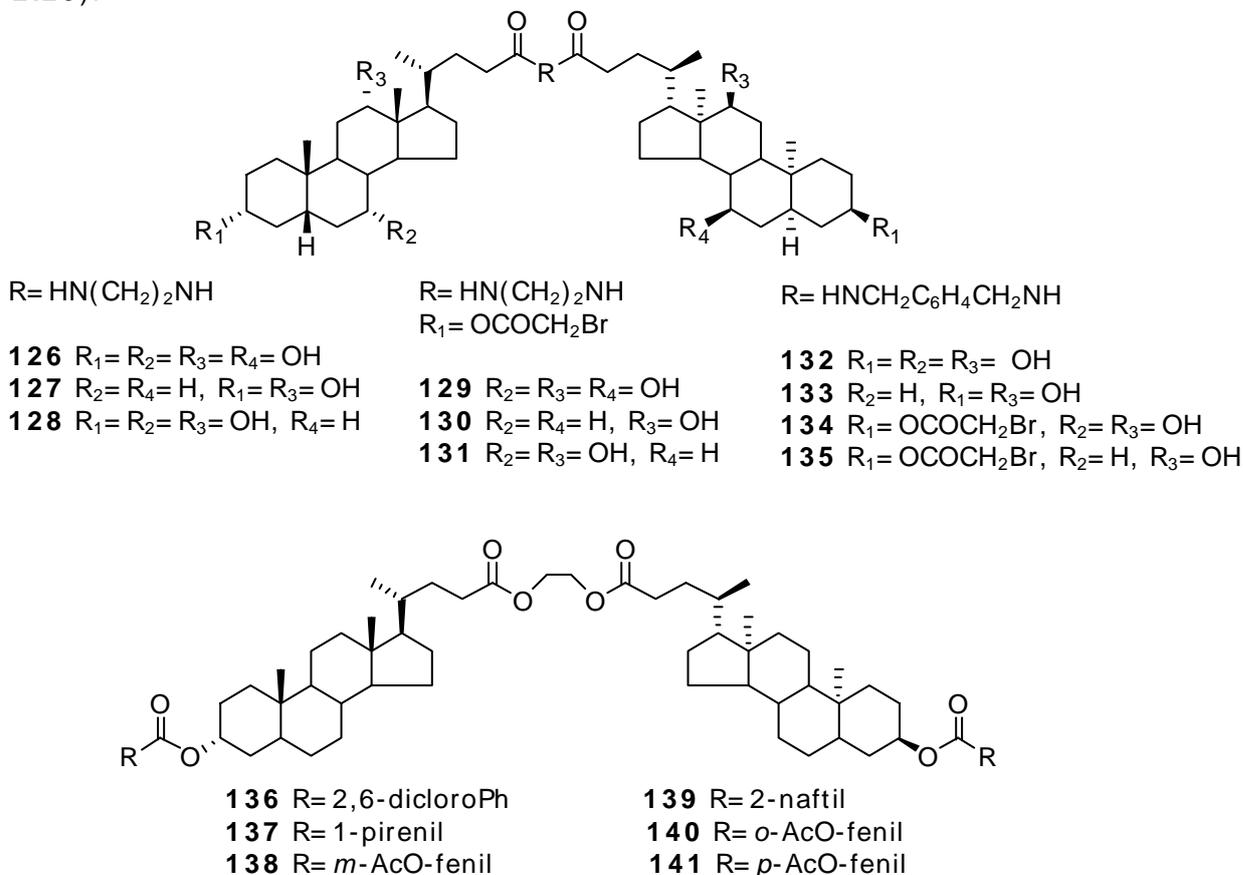
El grupo de Regen<sup>45</sup> fue el primero en introducir el concepto de "paraguas" molecular, una clase novedosa de moléculas surfactantes, al sintetizar el dímero **123** (**Figura 2.19**), continuando años después con la síntesis de los "paraguas" **124** y **125** por acoplamiento directo del ácido cólico con los grupos amino terminales de la espermidina.<sup>46</sup> El principio de construcción de este tipo de moléculas está basado en el uso de unidades anfifílicas acopladas covalentemente a un sostén y a un agente al que se desea proteger o liberar. De esta manera, la estructura despliega una cara hidrofílica y una hidrofóbica y modifica su conformación dependiendo del solvente en el que se trabaje. Así, un agente hidrofóbico quedará protegido por el "paraguas" en agua mientras que quedará expuesto en solventes no polares. Esta clase de compuestos tienen potencial aplicación como transporte y liberación de drogas.



**Figura 2.19.** Ejemplos de paraguas moleculares.

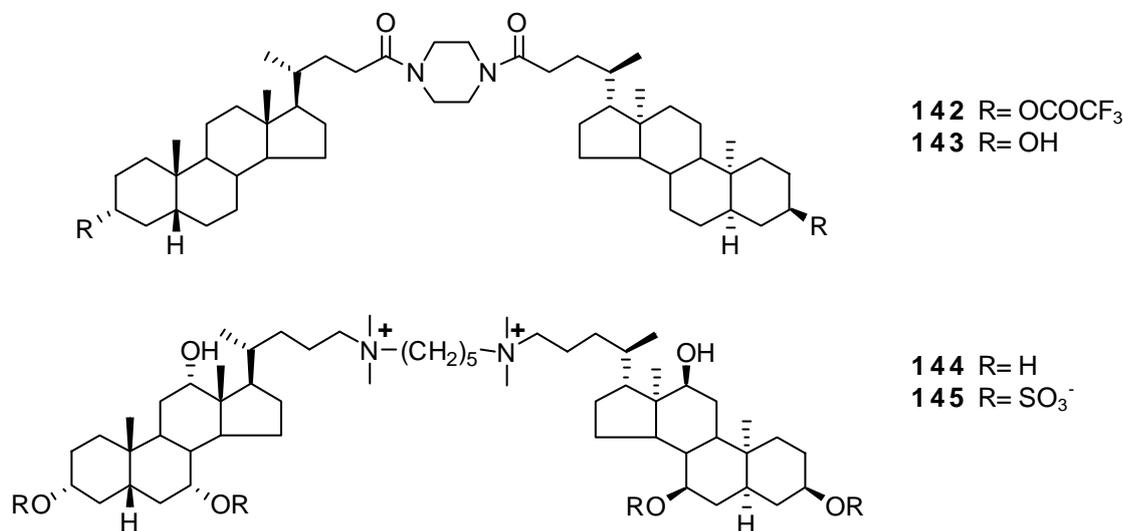
*Intermediarios en la síntesis de colafanos y ciclocolatos*

Los ácidos biliares también han sido empleados en la construcción de macrociclos, denominados colafanos, y de ciclocolatos. En los pasos intermedios de estas síntesis, han surgido una gran cantidad de dímeros basados en el ácido cólico (**126-135**)<sup>11,47</sup> y en el litocólico (**136-141**)<sup>13a</sup> donde el grupo espaciador posee función éster o amida (**Figura 2.20**).



**Figura 2.20.** Dímeros conectados por el anillo D mediante espaciadores a través de cadenas laterales con funciones oxigenadas o nitrogenadas.

Por otro lado, también se han sintetizado dímeros donde el conector posee otras funciones nitrogenadas como las estructuras **142** y **143**<sup>13a</sup> que involucran una piperazina diamida o los dímeros **144** y **145** preparados por el grupo de McKenna,<sup>5a</sup> derivados del ácido cólico y capaces de solubilizar perileno en soluciones acuosas pero sin evidenciar formación de micelas (**Figura 2.21**).



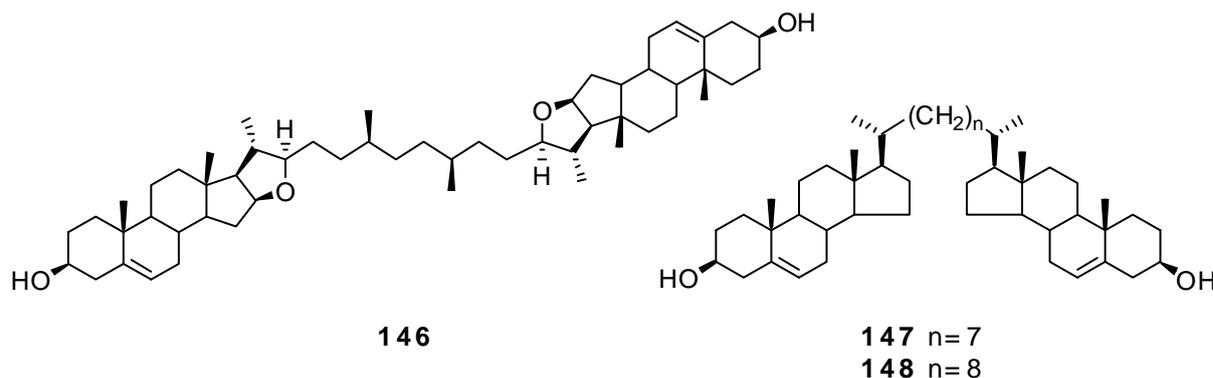
**Figura 2.21.** Dímeros conectados por el anillo D mediante espaciadores a través de cadenas laterales con funciones nitrogenadas.

Otras funcionalidades presentes en los espaciadores que han dado lugar a dímeros conectados por cadena lateral son carbonatos, éteres acetálicos e iminas.

### 2.2.5 Dímeros con conexión C-C a través de espaciadores

Como se vio hasta el momento, en la mayoría de los ejemplos hallados en literatura para la obtención de dímeros esteroidales, la conexión entre las unidades monoméricas involucra una unión lábil o hidrolizable dada por la presencia de funciones éter, amida, amina, hidrazona o éster. Aún cuando los análogos unidos por enlaces C-C deberían presentar mayor estabilidad tanto en medios biológicos como en condiciones drásticas de reacción sólo existen unos pocos ejemplos en literatura, la mayoría de ellos por conexión directa entre los anillos.

Los únicos dímeros esteroidales unidos a través de espaciadores hidrocarbonados conocidos al inicio de esta tesis fueron sintetizados por Morzycki y col.,<sup>48</sup> quienes construyeron estructuras del tipo biscolestano conectadas por C20-C20 (**Figura 2.22**). La utilización de una reacción de Wurtz les permitió obtener el dímero **146** con un rendimiento muy bajo, del 16%. Por otra parte, realizaron una alquilación-reducción de Wicha-Bal para obtener los dímeros **147** y **148** con rendimientos del 25% al 30%.



**Figura 2.22.** Dímeros conectados por enlaces C-C a través de espaciadores.

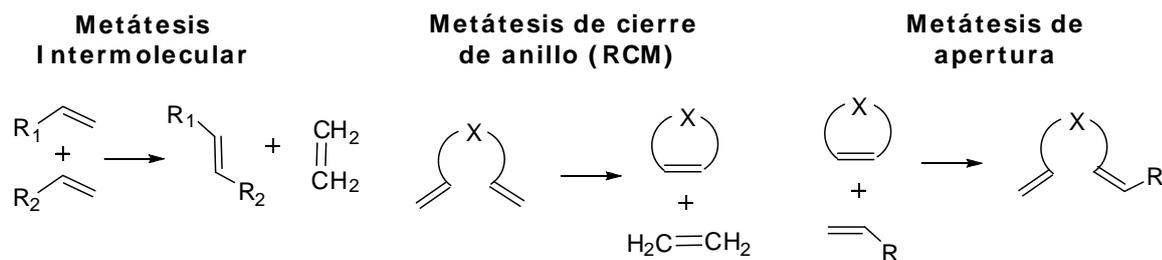
Tomando en cuenta los antecedentes mencionados, consideramos que el contar con una metodología para la síntesis de diversos análogos de esteroides diméricos conectados por enlaces C-C podría generar nuevas familias de compuestos farmacológicamente activos más estables y aplicarlo, también, a la preparación de análogos diméricos de OGBP sintetizados en este trabajo.

### 2.3. Metátesis de Olefinas

#### 2.3.1. Introducción

Desde su nacimiento en el año 1828 con la síntesis de Wöhler de la urea, los grandes avances en química orgánica han tenido como pilares el desarrollo de reacciones de formación de enlaces carbono-carbono para lograr el acceso a esqueletos carbonados cada vez más complejos. Las pioneras reacciones de Wittig, Diels-Alder y Grignard cumplieron roles cruciales en la síntesis de numerosas moléculas. Sin embargo, durante el último cuarto de siglo surgieron nuevas alternativas para la formación de estos enlaces utilizando metales de transición. Con excepción de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio ningún otro grupo de reacciones logró tanta relevancia en el campo de la formación de enlaces carbono-carbono como las reacciones de metátesis de olefinas. En las últimas décadas, estas reacciones comenzaron a jugar un rol crucial en la síntesis orgánica cuando se convirtieron en sinónimo de eficiencia y elegancia a la hora de construir moléculas complejas.

Las reacciones de metátesis olefínica consisten en una redistribución de dobles enlaces carbono-carbono mediada por catalizadores metálicos y su nombre deriva del término griego *μετάθεσις* ("cambio de posición"). Existen numerosas reacciones de metátesis tales como polimerización por apertura de anillos (Ring-opening metathesis polymerization, ROMP), cierre de anillos (Ring-closing metathesis, RCM) y metátesis cruzada (Cross-metathesis, CM), entre otras (**Figura 2.23**).



**Figura 2.23.** Reacciones de metátesis de olefinas.

Esta versatilidad en la obtención de enlaces carbono-carbono permite el acceso a numerosas moléculas y polímeros que serían, de otra forma, difíciles de sintetizar. Es por ello que la reacción de metátesis se ha convertido, a lo largo de los últimos años, en una de las herramientas más poderosas en síntesis orgánica y química de polímeros.<sup>49</sup>

### 2.3.2. El mecanismo de la reacción

Al igual que la mayoría de los procesos catalíticos, la metátesis de olefinas fue descubierta por accidente durante un estudio de polimerización de Ziegler con sistemas metálicos alternativos en el año 1955 por Anderson y colaboradores.<sup>50</sup> En el año 1964, la reacción se hizo conocida mundialmente gracias al desarrollo de un proceso comercial, denominado triolefinación<sup>51</sup> y, más adelante, Natta y *col.* demostraron que era posible polimerizar distintos cicloalcanos.<sup>52</sup> En 1967, Calderon y *col.*<sup>53</sup> acuñaron el término “metátesis olefínica” para referirse a la reacción de transalquilidenación catalizada por metales. Gracias a estudios de marcación isotópica fue posible demostrar que los grupos intercambiados durante la reacción eran alquilidenos.

A lo largo de los años se propusieron numerosos mecanismos de reacción<sup>54-59</sup> y distintos grupos de investigación<sup>60-66</sup> realizaron múltiples experiencias que, finalmente, arrojaron resultados consistentes con un mecanismo de tipo “non-pairwise” previamente propuesto por Chauvin y *col.*<sup>57</sup>

Dicho mecanismo, con mínimas variaciones, es el aceptado hoy en día e involucra una reacción de cicloadición [2+2] entre un complejo metal-carbeno y una olefina para dar lugar a un metalaciclobutano intermediario que sufre, posteriormente, una retrocicloadición [2+2] para generar la nueva olefina y un nuevo complejo metálico que recomienza el ciclo (**Figura 2.24**).

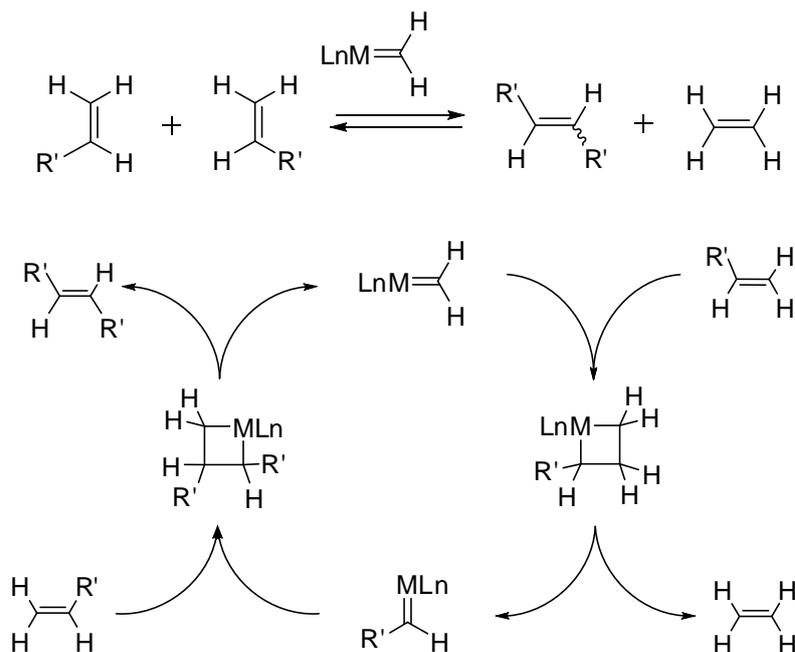
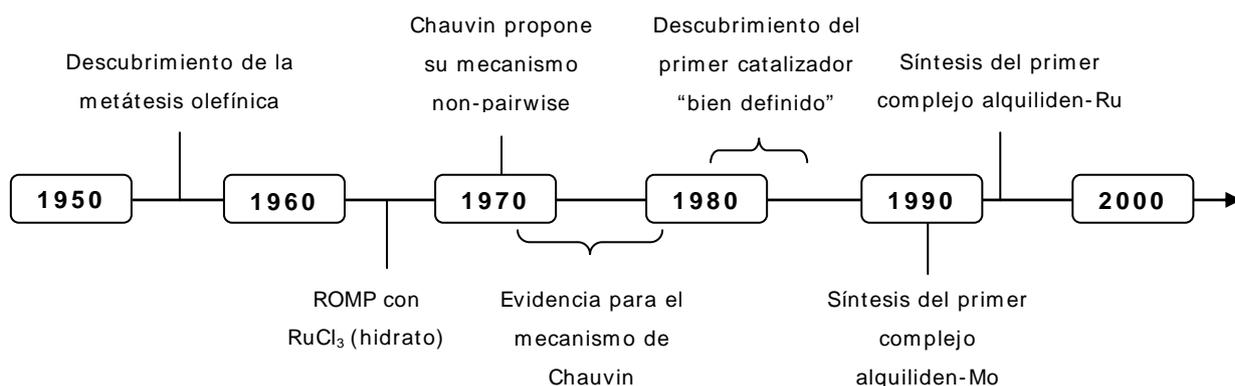


Figura 2.24. Mecanismo de metátesis de olefinas.

Debido a que todos los pasos del ciclo catalítico son de naturaleza reversible se obtiene, como producto, una mezcla de olefinas en equilibrio con los reactivos y es necesario desplazar dicho equilibrio para que la reacción alcance buenos rendimientos.

### 2.3.3. Los catalizadores de la reacción

Si bien la reacción de metátesis olefínica proporcionó una forma sencilla y novedosa de obtener moléculas insaturadas cuyo desarrollo sintético era un desafío y generó nuevos caminos de investigación en la química de polímeros, el alcance de la reacción estaba limitado por la performance de los catalizadores conocidos hasta el momento. Sin embargo, una vez propuesto el mecanismo, se produjeron grandes avances en el campo de diseño racional de catalizadores que permitieron no sólo ampliar el rango de aplicación de la metátesis olefínica sino, también, confirmar el mecanismo de Chauvin.



Desde mediados de la década del 50, cuando fueron descubiertas, y durante más de 15 años, las reacciones de metátesis de olefinas se realizaban con sistemas catalíticos multicomponentes homogéneos y heterogéneos no definidos. Estos sistemas consistían en sales de metales de transición combinadas con agentes alquilantes cocatalíticos o depositados en soportes sólidos. Debido a su bajo costo y su preparación relativamente simple, estos sistemas ocuparon, y aún lo hacen, un lugar importante en la aplicación comercial de la metátesis olefínica. Sin embargo, aún siendo útiles a nivel industrial, presentan serias limitaciones sintéticas por las condiciones drásticas de acidez de Lewis requeridas que los hacen incompatibles con la mayoría de los grupos funcionales. Por otro lado, sólo una pequeña cantidad de especie activa – menor al 1% - se forma en la mezcla catalítica, razón por la cual las reacciones son difíciles de iniciar y controlar.

### Catalizadores "bien definidos"

El panorama cambió por completo con el desarrollo del mecanismo de Chauvin, ya que permitió un estudio racional de los complejos involucrados en la reacción y esto llevó al descubrimiento de los primeros catalizadores homogéneos "bien definidos" – como el reactivo de Tebbe - a comienzos de la década del '80.

#### ¿Qué caracteriza a un catalizador "bien definido"?

- 1) Es esencialmente idéntico a la especie activa en términos del estado de oxidación del metal de transición y la esfera de coordinación de los ligandos.
- 2) Es suficientemente estable como para ser caracterizado por medios espectroscópicos y análisis de rayos X.
- 3) Es capaz de reaccionar con olefinas para formar nuevos complejos alquilidénicos estables derivados de esa olefina.

Los nuevos catalizadores - titanociclobutanos, tantalociclobutanos y distintos complejos halogenados de tungsteno (**Figura 2.25**) – cumplían todos los requisitos y exhibían mayor actividad en condiciones menos drásticas. Esto permitió un estudio exhaustivo de las relaciones estructura-actividad y contribuyó a la aceptación total del mecanismo de la reacción.

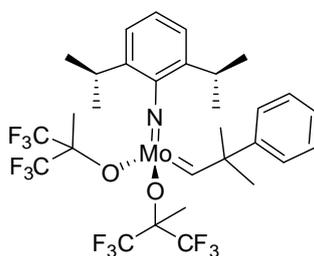


**Figura 2.25.** Ejemplos de catalizadores "bien definidos".

Catalizadores de Tungsteno y Molibdeno

Paralelamente, el grupo de Schrock comenzó a trabajar en el desarrollo de una nueva familia de catalizadores: alquilidenos de metales de transición tempranos (a la izquierda de la tabla periódica). Estos metales con altos estados de oxidación le permitieron obtener, al cabo de una década, un importante número de catalizadores de tantalio, wolframio (tungsteno) y molibdeno.

En la década del 90, los alquilidenos de tungsteno y molibdeno de fórmula general  $(NAr)(OR')_2M=CHR$  (bis(alcoxi)arilimido alquilidenos) fueron los primeros en ser ampliamente utilizados, en particular el complejo de Mo **149** introducido por el grupo de Schrock<sup>67</sup>. Este catalizador presenta muy alta reactividad y es capaz de catalizar la metátesis de olefinas terminales y sustituidas, ROMP y RCM de sustratos impedidos y electrónicamente deficientes.

**149**

Sin embargo, éste y otros catalizadores basados en metales de transición tempranos están limitados en su acción principalmente por dos razones: la alta oxofilicidad de sus centros metálicos - que los hace extremadamente sensibles al oxígeno y la humedad ambiente - y su moderada a pobre tolerancia a diversos grupos funcionales - lo cual reduce el número de potenciales sustratos para la metátesis. Debido a esto, las nuevas investigaciones se orientaron con el objetivo de solucionar los problemas relacionados a la oxofilicidad y la tolerancia de grupos funcionales.

¿Cómo cambia la reactividad frente a distintos centros metálicos?

La clave para mejorar la tolerancia a los grupos funcionales en la metátesis olefínica fue el desarrollo de un catalizador que reaccionara preferencialmente con olefinas en presencia de otras funcionalidades con heteroátomos. Un análisis llevado a cabo por el grupo de Robert H. Grubbs<sup>68</sup> mostró que los catalizadores aumentaban su selectividad para la reacción con olefinas a medida que se variaba el centro metálico de izquierda a derecha y de abajo hacia arriba en la tabla periódica.

↑ Reactividad	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Titanio</th> <th>Wolframio</th> <th>Molibdeno</th> <th>Rutenio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ácidos</td> <td>Ácidos</td> <td>Ácidos</td> <td><b>Olefinas</b></td> </tr> <tr> <td>Alcoholes y Agua</td> <td>Alcoholes y Agua</td> <td>Alcoholes y Agua</td> <td>Ácidos</td> </tr> <tr> <td>Aldehídos</td> <td>Aldehídos</td> <td>Aldehídos</td> <td>Alcoholes y Agua</td> </tr> <tr> <td>Cetonas Ésteres y Amidas</td> <td>Cetonas <b>Olefinas</b></td> <td><b>Olefinas</b> Cetonas</td> <td>Aldehídos</td> </tr> <tr> <td><b>Olefinas</b></td> <td>Ésteres y Amidas</td> <td>Ésteres y Amidas</td> <td>Cetonas Ésteres y Amidas</td> </tr> </tbody> </table>	Titanio	Wolframio	Molibdeno	Rutenio	Ácidos	Ácidos	Ácidos	<b>Olefinas</b>	Alcoholes y Agua	Alcoholes y Agua	Alcoholes y Agua	Ácidos	Aldehídos	Aldehídos	Aldehídos	Alcoholes y Agua	Cetonas Ésteres y Amidas	Cetonas <b>Olefinas</b>	<b>Olefinas</b> Cetonas	Aldehídos	<b>Olefinas</b>	Ésteres y Amidas	Ésteres y Amidas	Cetonas Ésteres y Amidas	<table border="1"> <thead> <tr> <th>4B</th> <th>5B</th> <th>6B</th> <th>7B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>                     22  <b>Ti</b>                      50.95  <small>2 8 10 2</small> </td> <td>                     23  <b>V</b>                      50.95  <small>2 8 11 2</small> </td> <td>                     24  <b>Cr</b>                      52.01  <small>2 8 13 1</small> </td> <td>                     25  <b>Mn</b>                      54.94  <small>2 8 13 2</small> </td> <td>                     26  <b>Fe</b>                      55.85  <small>2 8 14 2</small> </td> </tr> <tr> <td>                     40  <b>Zr</b>                      91.22  <small>2 8 18 10 2</small> </td> <td>                     41  <b>Nb</b>                      92.91  <small>2 8 18 12 1</small> </td> <td>                     42  <b>Mo</b>                      95.95  <small>2 8 18 13 1</small> </td> <td>                     43  <b>Tc</b>                      (99)  <small>2 8 18 13 2</small> </td> <td>                     44  <b>Ru</b>                      101.1  <small>2 8 18 15 1</small> </td> </tr> <tr> <td>                     72  <b>Hf</b>                      178.50  <small>2 8 18 32 10 2</small> </td> <td>                     73  <b>Ta</b>                      180.95  <small>2 8 18 32 11 2</small> </td> <td>                     74  <b>W</b>                      183.86  <small>2 8 18 32 12 2</small> </td> <td>                     75  <b>Re</b>                      186.22  <small>2 8 18 32 13 2</small> </td> <td>                     76  <b>Os</b>                      190.2  <small>2 8 18 32 14 2</small> </td> </tr> </tbody> </table>	4B	5B	6B	7B	22 <b>Ti</b> 50.95 <small>2 8 10 2</small>	23 <b>V</b> 50.95 <small>2 8 11 2</small>	24 <b>Cr</b> 52.01 <small>2 8 13 1</small>	25 <b>Mn</b> 54.94 <small>2 8 13 2</small>	26 <b>Fe</b> 55.85 <small>2 8 14 2</small>	40 <b>Zr</b> 91.22 <small>2 8 18 10 2</small>	41 <b>Nb</b> 92.91 <small>2 8 18 12 1</small>	42 <b>Mo</b> 95.95 <small>2 8 18 13 1</small>	43 <b>Tc</b> (99) <small>2 8 18 13 2</small>	44 <b>Ru</b> 101.1 <small>2 8 18 15 1</small>	72 <b>Hf</b> 178.50 <small>2 8 18 32 10 2</small>	73 <b>Ta</b> 180.95 <small>2 8 18 32 11 2</small>	74 <b>W</b> 183.86 <small>2 8 18 32 12 2</small>	75 <b>Re</b> 186.22 <small>2 8 18 32 13 2</small>	76 <b>Os</b> 190.2 <small>2 8 18 32 14 2</small>
	Titanio	Wolframio	Molibdeno	Rutenio																																									
	Ácidos	Ácidos	Ácidos	<b>Olefinas</b>																																									
	Alcoholes y Agua	Alcoholes y Agua	Alcoholes y Agua	Ácidos																																									
	Aldehídos	Aldehídos	Aldehídos	Alcoholes y Agua																																									
	Cetonas Ésteres y Amidas	Cetonas <b>Olefinas</b>	<b>Olefinas</b> Cetonas	Aldehídos																																									
<b>Olefinas</b>	Ésteres y Amidas	Ésteres y Amidas	Cetonas Ésteres y Amidas																																										
4B	5B	6B	7B																																										
22 <b>Ti</b> 50.95 <small>2 8 10 2</small>	23 <b>V</b> 50.95 <small>2 8 11 2</small>	24 <b>Cr</b> 52.01 <small>2 8 13 1</small>	25 <b>Mn</b> 54.94 <small>2 8 13 2</small>	26 <b>Fe</b> 55.85 <small>2 8 14 2</small>																																									
40 <b>Zr</b> 91.22 <small>2 8 18 10 2</small>	41 <b>Nb</b> 92.91 <small>2 8 18 12 1</small>	42 <b>Mo</b> 95.95 <small>2 8 18 13 1</small>	43 <b>Tc</b> (99) <small>2 8 18 13 2</small>	44 <b>Ru</b> 101.1 <small>2 8 18 15 1</small>																																									
72 <b>Hf</b> 178.50 <small>2 8 18 32 10 2</small>	73 <b>Ta</b> 180.95 <small>2 8 18 32 11 2</small>	74 <b>W</b> 183.86 <small>2 8 18 32 12 2</small>	75 <b>Re</b> 186.22 <small>2 8 18 32 13 2</small>	76 <b>Os</b> 190.2 <small>2 8 18 32 14 2</small>																																									

**Tabla 2.1.** Modificación en la reactividad de los catalizadores con variación del centro metálico

Hacia la izquierda, los catalizadores de titanio y wolframio son quienes menos reaccionan con cetonas, olefinas, amidas y ésteres; de hecho, esta quimioselectividad es muy útil en síntesis orgánica.<sup>69</sup> Es posible incrementar la tolerancia a grupos funcionales en una metátesis olefínica utilizando metales de transición tardíos, como el rutenio.

Sales de Rutenio

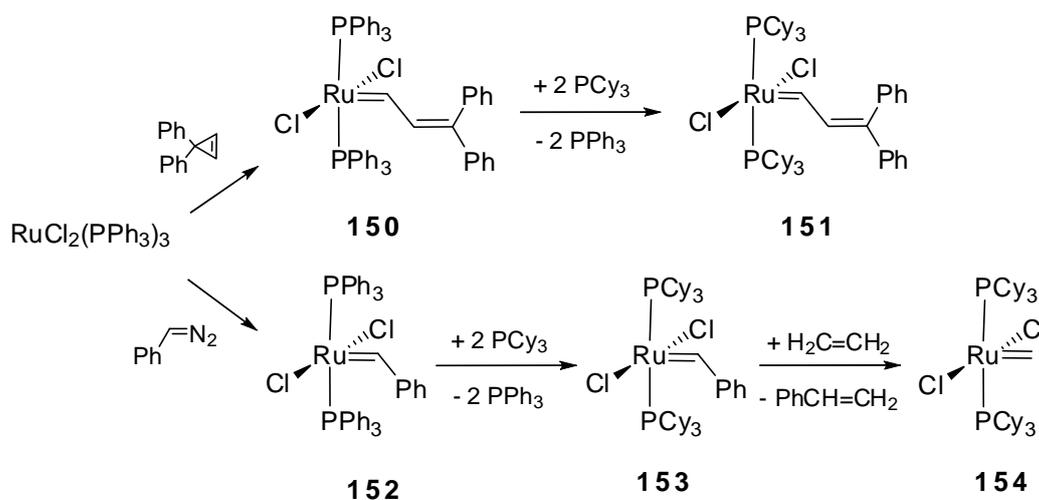
Mirando la historia en retrospectiva, el rutenio era un excelente candidato pero fue ignorado durante dos décadas de investigación por dos motivos fundamentales: la baja actividad en metátesis olefínica de las sales de rutenio y las numerosas limitaciones en el conocimiento de la reacción en cuanto a cómo lograr la tolerancia a distintos grupos funcionales. Por estas razones, el potencial de los catalizadores de rutenio recién fue revisado hacia finales de la década del 80. Distintos grupos de trabajo, como el de Grubbs, insistieron en analizar la utilidad del RuCl<sub>3</sub> (hidrato)<sup>70</sup> y concluyeron que no sólo el sistema catalítico era compatible con el agua sino que, además, ésta beneficiaba la iniciación del proceso. Resultados más rápidos aún se observaron con otros complejos sencillos de rutenio como Ru(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>(tos)<sub>2</sub> que eran capaces de reaccionar en presencia de funciones hidroxilo, carboxilo, alcoxilo y carboximida.

Catalizadores de Rutenio: Primera Generación

El gran salto en la catálisis con rutenio ocurrió cuando se comenzó a aplicar sobre este metal de transición la metodología sintética ya desarrollada para el tungsteno en la obtención de alquilidenos, que consistía en utilizar como precursor del carbeno a ciclopropanos 3,3-disustituídos.<sup>71</sup>

Por adición de difenilciclopropeno a la sal mixta RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> se aisló el primer complejo alquilidénico de rutenio bien definido y activo en la metátesis olefínica (**150**),

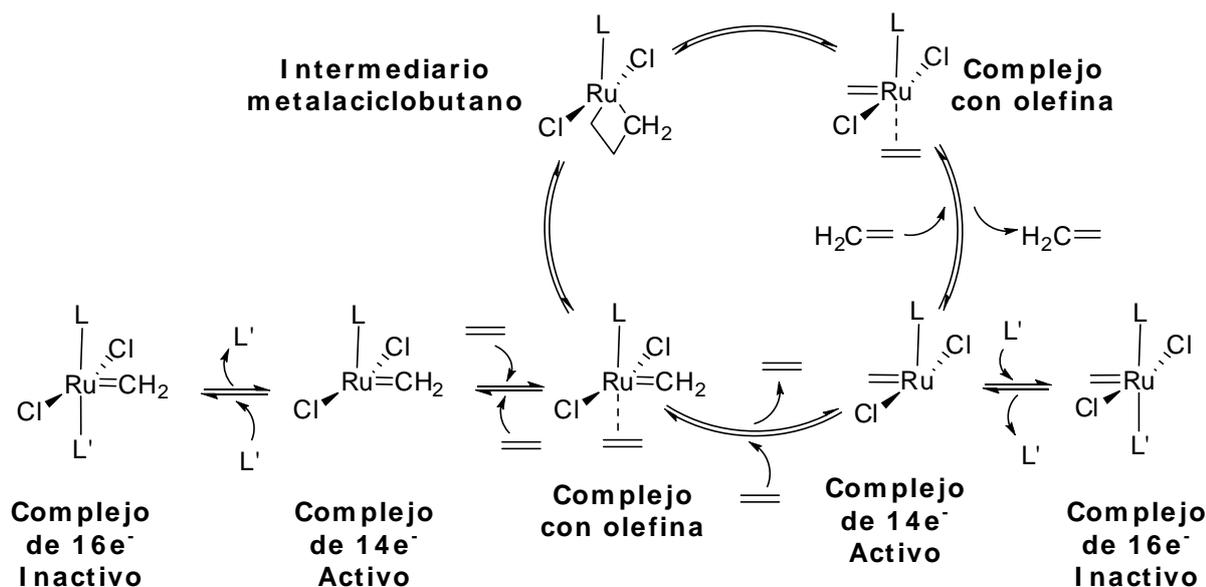
como una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*.<sup>72</sup> Este catalizador podía utilizarse en presencia de agua o etanol pero estaba limitado a la ROMP de monómeros muy tensionados. En un intento de extender la reactividad a monómeros poco impedidos y a metátesis de olefinas acíclicas, se procedió a una modificación sistemática de los ligandos del catalizador **150** mediante intercambio de fosfinas. Si bien la tendencia seguida por los catalizadores con metales de transición tempranos era a incrementar su actividad cuando se utilizaban grupos atractores de electrones<sup>73</sup>, en el caso del rutenio el grupo de Grubbs<sup>74</sup> observó que las fosfinas más básicas y de mayor tamaño incrementaban su actividad en metátesis en el orden  $\text{PPh}_3 \ll \text{PPr}^i_3 < \text{PCy}_3$  (**Figura 2.26**).



**Figura 2.26.** Catalizadores de rutenio con distintos ligandos.

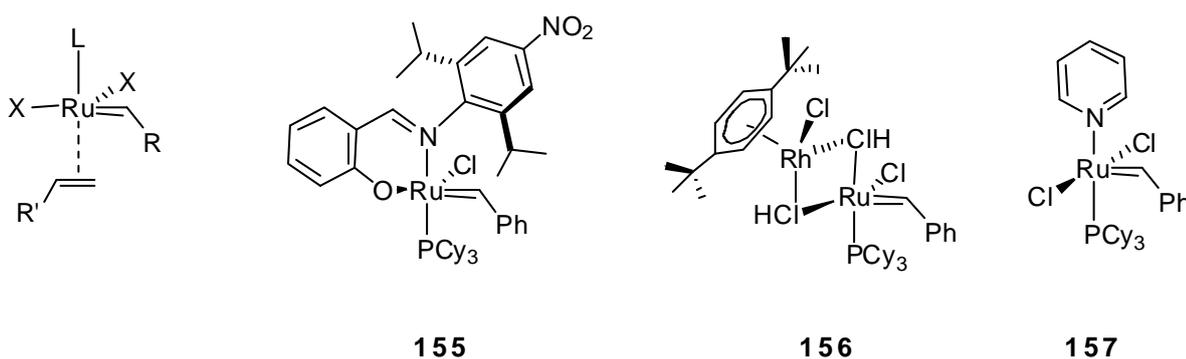
El derivado **151** es capaz de catalizar la ROMP de monómeros poco impedidos como el ciclopenteno y fue el primer complejo alquilidénico de rutenio activo frente a olefinas acíclicas. Frente a la dificultad de sintetizar difenilciclopropeno, se siguió una ruta alternativa para obtener otros análogos por reacción entre la sal de rutenio y diazocompuestos.<sup>75</sup> De esta forma se sintetizó **153** - el catalizador más activo de la serie que combinó ligandos voluminosos y fuertemente donores de electrones ( $\text{PCy}_3$ ) con la funcionalidad bencilidénica que permitía la iniciación de la metátesis en pocos minutos - y su derivado **154** - la primera especie metilidénica activa que pudo ser aislada.

Estudios mecanísticos sobre esta familia de catalizadores le permitieron al grupo de Grubbs identificar los factores que contribuían a su actividad y desarrollar una ampliación del mecanismo de Chauvin (**Figura 2.27**).



**Figura 2.27.** Mecanismo completo de Chauvin para la metátesis olefínica adaptado al catalizador de rutenio desarrollado por el grupo de Grubbs.

Estudios experimentales<sup>76</sup> mostraron que uno de los pasos de activación del catalizador del ciclo catalítico era la formación de una monofosfina intermediaria muy activa por pérdida de uno de los ligandos lábiles. Por ello, este intermediario se convirtió en el punto de partida para desarrollar mejores catalizadores. Más adelante estos resultados se confirmaron con estudios computacionales.<sup>77</sup> Algunos catalizadores diseñados en base a este intermediario se muestran en la **Figura 2.28**.



**Figura 2.28.** Catalizadores diseñados en base al intermediario monofosfina altamente reactivo.

Aún cuando todos estos complejos son activos a algún nivel, tienden a mejorar sólo uno de los aspectos importantes del complejo: o la estabilidad o el potencial catalítico. Por ejemplo, mientras que **155** es significativamente más estable que **153**, su

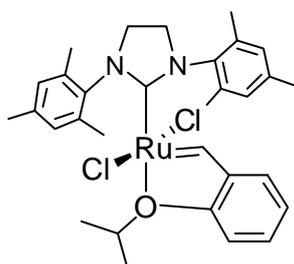
actividad es mucho menor.<sup>78</sup> Por el contrario, **156** y **157** poseen muy alta actividad por un breve período de tiempo antes de su descomposición.<sup>79</sup>

A esta familia de compuestos desarrollada principalmente por el grupo de Grubbs se la denominó **Catalizadores de Grubbs de Primera Generación** y, en comparación con los complejos de Schrock, muestran una actividad menor pero son altamente estables al aire y la humedad y toleran una amplia variedad de grupos funcionales tales como ácidos y alcoholes.

#### Catalizadores de Rutenio: Segunda Generación

En 1999<sup>80</sup> se produjo otro gran salto en la síntesis de catalizadores de rutenio cuando se reemplazaron los ligandos fosfina por N-heterociclos. Estos nuevos catalizadores no sólo mostraron actividades parecidas a las de los sistemas con molibdeno sino que presentaban, también, la tolerancia a grupos funcionales característica del rutenio. Además, tenían una mayor estabilidad térmica, inercia frente al oxígeno y permitían el uso de una carga muy baja de catalizador.

A esta nueva clase de catalizadores se la denominó **Catalizadores de Grubbs de Segunda Generación**. El compuesto **158**, denominado catalizador de Hoveyda-Grubbs pertenece a esta familia.



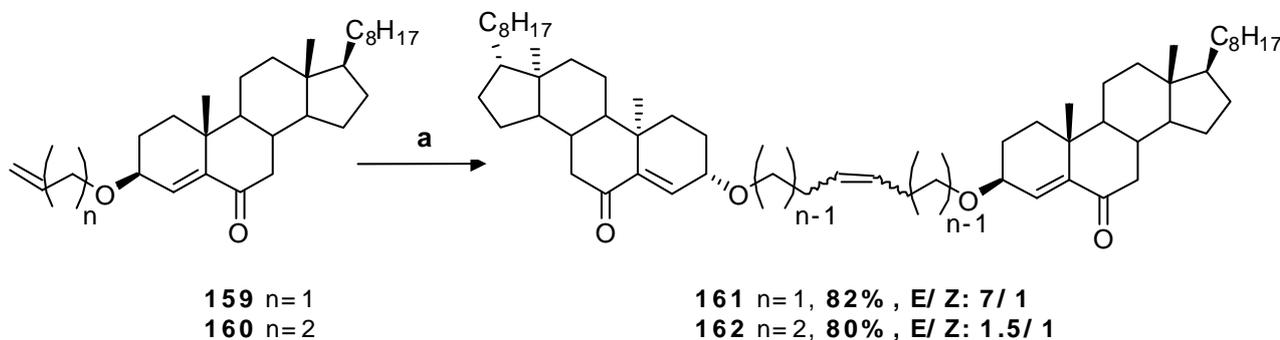
**158**

#### **2.3.4. Aplicación de la reacción de metátesis sobre esteroides**

Existen muy pocos ejemplos en literatura del uso de esta reacción sobre esteroides. Poirier y col.<sup>81</sup> sintetizaron algunos inhibidores híbridos de la enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa del estradiol de tipo 1 y un análogo de la adenosina mediante una serie de pasos que involucraban una reacción de metátesis cruzada con una olefina lineal terminal que homologaba la cadena lateral en C-16. Sin embargo, sus rendimientos fueron moderados y no optimizados.

Por otra parte, Czajkowska y col.<sup>82</sup> estudiaron la reacción de cierre de anillo por metátesis cruzada sobre esteroides con el fin de obtener análogos de ergosterol y stigmasterol con la funcionalidad  $\Delta^{22}$ .

La reciente síntesis de dímeros de 6-hidroxiiminoesteroides **161** y **162** a través de un espaciador con una funcionalidad éter en C-3 es el único ejemplo en literatura de homodimerización de esteroides mediante una reacción de metátesis.<sup>83</sup>



**Figura 2.29.** Aplicación de la reacción de metátesis sobre la síntesis de esteroides.

a) Catalizador de Grubbs de primera generación.

Sobre la base de los antecedentes presentados en este capítulo, en este trabajo de tesis se realizó un estudio y optimización de dimerización por metátesis de olefinas terminales unidas a las posiciones C-20 (anillo D), C-19 y C-6 (anillo B) del esqueleto esteroideal utilizando catalizadores de Grubbs de segunda generación (**Capítulo 4**).

Como se introdujo en el **Capítulo 1** (página 22), existen varios organogelantes esteroidales que, debido a la estructura preorganizada del dímero, poseen propiedades particulares, ya que el autoensamblaje molecular se ve afectado por la presencia de dos unidades esteroidales en la molécula. Por este motivo, la metodología de dimerización desarrollada, se aplicó luego a la preparación de análogos diméricos del nuevo organogelificante esteroideal sintetizado en este trabajo de tesis (**Capítulo 3**).

**Referencias Bibliográficas**

1. a) Crabbe, P.; Zderic, J.A., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1961**, 70, 403; b) Fieser, L.F.; Fieser, M.F., *Steroids*, **1959**, 104.
2. Banerji, J.; Chatterjee, A., *Indian J. Chem.*, **1973**, 11, 1056.
3. Pettit, G.R.; Inoue, M.; Kamano, Y.; Herald, D.L.; Arm, C.; Dufresne, C.; Christie, N.D.; Schmidt, J.M.; Doubek, D.L.; Krupa, T.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2006.
4. Nakao, K.; Iwadoh, A.; Hirota, T.; Hayakuwa, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1508.
5. a) Mc Kenna, J.; Mc Kenna, J.M.; Thornthwaite, D.W., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 809; b) Hoffman, S.; Kumpf, W., *Z. Chem.*, **1986**, 8, 293.
6. López-Antón, N.; Rudy, A.; Barth, N.; Schmitz, L.M.; Pettit, G.R.; Schulze-Osthoff, K.; Dirsch, V.M.; Vollmar, A.M., *J. Biol. Chem.*, **2006**, 281, 33078.
7. Opsenica, D.; Pocsfalvi, G.; Juramic, Z.; Tinant, B.; Declercq, J-P.; Kyle, D.E.; Milhous, W.K.; Solaja, B.A., *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3274.
8. Gouin, S.; Zhu, X.X., *Langmuir*, **1998**, 14, 4025.
9. Harmatha, J.; Budesinsky, M.; Vokac, K., *Steroids*, **2002**, 67, 127.
10. Janout, V.; Jing, B.W.; Regent, S.L., *Bioconjugate Chem.*, **2002**, 13, 351.
11. Pandey, P.S.; Rai, R.; Singh, R.B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 918.
12. Guthrie, J.P.; Cossar, J.; Darson, B.A., *Can. J. Chem.*, **1986**, 64, 2456.
13. a) Nahar, L.; Turner, A.B., *Curr. Med. Chem.*, **2007**, 14, 1349; b) Li, Y.X.; Dias, J.R., *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 283.
14. McMurry, J.E., *Acc. Chem. Res.*, **1983**, 16, 405.
15. a) Doering, W.; Birladeanu, L.; Cheng, X.; Kitagawa, T.; Sarma, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 4558; b) Doering, W.E.; Shi, Y.; Zhao, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10763.
16. Schmidt, A.; Beckert, R.; Weiss, D., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4299.
17. Templeton, J.F.; Majid, S.; Marr, A.; Marat, K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2581.
18. Templeton, J.F.; Majgier-Baranowska, H.; Marat, K., *Steroids*, **2000**, 65, 219.
19. Karmas, G., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2436.
20. Devaquet, A.; Salem, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 3793.
21. Williams, J.R.; Mattei, P.L.; Abdel-Magid, A.; Blount, J.F., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 769.
22. DellaGreca, M.; Iesce, M.R.; Previtera, L.; Temussi, F.; Zarrelli, A., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 9011.
23. a) Martin, D.F.; Hartney, T.C., *J. Chem. Educ.*, **1978**, 53, 239; b) Knoll, S.M.; Vu, B.D.; Ba, D.; Bourdon, S.; Bourdon, R., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2613.
24. Burrows, C.J.; Sauter, R.A., *J. Inclusion Phenom.*, **1987**, 5, 117.

25. Shawakfeh, K.Q.; Al-Ajlouni, A.M.; Ibdah, A., *Acta Chim. Slov.*, **2002**, *49*, 805.
26. a) Nahar, L.; Turner, A.B., *Steroids*, **2003**, *68*, 1157; b) Nahar, L.; Sarker, S.D.; Turner, A.B., *Chem. Nat. Compds.*, **2006**, *42*, 549.
27. Gouin, S.; Zhu, X.X., *Steroids*, **1996**, *61*, 664.
28. Joachimiak, R.; Paryzeck, Z., *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2004**, *49*, 127.
29. Todorovic, N.M.; Stefanovic, M.; Tinant, B.; Declercq, J-P.; Makler, M.T., Solaja, B.A., *Steroids*, **1996**, *61*, 688.
30. Kobuke, Y.; Nagatani, T., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5094.
31. Sucrow, W.; Chondromatidis, G., *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 1759.
32. a) Heathcock, C.H.; Smith, S.C., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6828; b) Smith, S.C.; Heathcock, C.H., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6379.
33. Crabbe, P.; Mislow, K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 657.
34. Nijs, H.; Speckamp, W.N., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3631.
35. Guest, I.G.; Jones, J.G.; Marples, B.A., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 1979.
36. Hayashi, J.; Furntachi, N.; Nakadaira, Y.; Nakanishi, K., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4589.
37. Bortolini, O.; Cova, U.; Fantin, G.; Medici, A., *Chem. Lett.*, **1996**, 335.
38. Gao, H.; Dias, J.R., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 719.
39. Morita, K.; Slomp, G.; Jensen, E.V., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3779.
40. Latt, S.A.; Cheung, H.T.; Blout, E.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 995.
41. Hashimoto, T.; Kato, Y.; Shibahara, H.; Toyooka, K.; Ohta, T.; Satah, D., *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, *27*, 2975.
42. Iriarte, J.; Ponce, H.; Saldana, E.; Crabbe, P., *Rev. Soc. Quim. Mex.*, **1972**, 192.
43. Cerny, I.; Pouzar, V.; Budesinsky, M.; Drasar, P.; *Coll. Czech. Chem. Com.*, **2000**, *65*, 1597.
44. Kinneary, J.F.; Roy, T.M.; Albert, J.S.; Yoon, H.; Wagler, T.R.; Shen, L.; Burrows, C.J., *J. Inclusion Phenom.*, **1989**, *7*, 155.
45. Janout, V.; Lanier, M.; Regen, S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1573.
46. a) Janout, V.; Lanier, M.; Deng, G.; Regen, S.L., *Bioconjug. Chem.*, **1997**, *8*, 891; b) Janout, V.; Lanier, M.; Regen, S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 640.
47. Pandey, P.S.; Singh, R.B., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5045.
48. Morzycki, J.W.; Kalinowski, S.; Lotowski, Z.; Rabczko, J., *Tetrahedron*, **1997**, *57*, 10579.
49. Para una introducción general en la metátesis olefínica: a) Buchmeister, M.R., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1565; b) Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3012; c) Connon, S.J.; Blechert, S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2003**, *42*, 1900; d) Grubbs, R.H., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7117; e) *Ang. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4490; f) Mol, J.C., *J. Mol. Cat A*, **2004**, *213*, 39; g) Schrodi, Y.; Pederson, R.L., *Aldrichimica Acta*, **2007**, *40*, 45; h) *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 1 (Olefin Metathesis Special Issue).

50. Polymeric bicyclo [2.2.1]hept-2-ene, US 2721189, E.I. du Pont de Nemours & Co
51. Banks, R.L.; Bailey, G.C., *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **1964**, 3, 170.
52. Natta, G., *Makromol. Chem.*, **1966**, 91, 87.
53. Calderon, N., Chen, H.Y., Scott, K.W., *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 34, 3327.
54. Calderon, N., Ofstead, E.A., Ward, J.P., Judy, W.A., Scott, K.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4133.
55. Grubbs, R.H., Brunk, T.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 2538.
56. Lewandos, G.S., Pettit, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 7087.
57. Hérisson, J.L.; Chauvin, Y., *Makromol. Chem.*, **1971**, 141, 161.
58. Fischer, E.O.; Maasböl, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1964**, 3, 580.
59. Natta, G.; Dall'Asta, G.; Mazzanti, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1964**, 3, 723.
60. Casey, C.P.; Burkhardt, T.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7808.
61. Tebbe, F.N.; Parshall, G.W.; Reddy, G.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 3611.
62. Klabunde, U.; Tebbe, F.N.; Parshall, G.W.; Harlow, R.L., *J. Mol. Catal.*, **1980**, 8, 37.
63. Casey, C.P.; Burkhardt, T.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 5833.
64. Schrock, R.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 6796.
65. Katz, T.J.; McGinnis, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1592.
66. Katz, T.J.; Rothchild, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 2519.
67. Schrock, R.R.; Murdzek, J.S.; Bazan, G.C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3875.
68. Grubbs, R.H., *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.*, **1994**, A31, 1829.
69. a) Brown-Wensley, K.A.; Buchwald, S.L.; Cannizzo, L.; Clawson, L.; Ho, S.; Meinhardt, D.; Stille, J.K.; Straus, D.; Grubbs, R.H., *Pure Appl. Chem.*, **1983**, 55, 1733; b) Pine, S.H.; Zahler, R.; Evans, D.A.; Grubbs, R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3270.
70. Novak, B.M.; Grubbs, R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 960.
71. Johnson, L.K.; Grubbs, R.H.; Ziller, J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8130.
72. Fu, G.C.; Nguyen, S.T.; Grubbs, R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 3974.
73. a) Snapper, M.L.; Hoveyda, A.H., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8141; b) Schrock, R.R., *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23, 158.
74. Nguyen, S.T.; Grubbs, R.H.; Ziller, J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9858.
75. Scwab, P.; Grubbs, R.H.; Ziller, J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 100.
76. a) Dias, E.L.; Nguyen, S.T., Grubbs, R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 3887; b) Hinderling, C.; Adlhart, C.; Chen, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2685; c) Tallarico, J.A.; Bonitatebus, P.J.; Snapper, M.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 7157.
77. a) Aagaard, O.M.; Meier, R.J.; Buda, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 7174; b) Fomine, S.; Vargas, S.M.; Tlenkopatchev, M.A., *Organometallics*, **2003**, 22, 93; c) Bernardi, F.; Bottoni, A.; Miscione, G.P., *Organometallics*, **2003**, 22, 940; d) Vyboishchikov, S.E.; Bühl, M.; Thiel, W., *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 3962; e) Cavallo, L., *J.*

---

*Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 8965; **f)** Adlhart, C.; Chen, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3496.

**78.** Chang, S.; Jones, L.; Wang, C.; Henling, M.L.; Grubbs, R.H., *Organometallics*, **1998**, *17*, 5384.

**79.** Dias, E.L.; Grubbs, R.H., *Organometallics*, **1998**, *17*, 2758.

**80. a)** Huang, J.; Stevens, E.D.; Nolan, S.P.; Petersen, J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 2674; **b)** Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C.W.; Grubbs, R.H., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 953.

**81.** Bérubé M; Poirier, D., *Org. Lett.*, **2004**, *18*, 3127.

**82.** Czajkowska, D.; Morzycki, J.W., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 2904.

**83.** Rega, M.; Jiménez, C; Rodríguez, J., *Steroids*, **2007**, *72*, 729.

# **CAPÍTULO 3**

---

**SÍNTESIS DE UN NUEVO  
ORGANOGELIFICANTE ESTEROIDAL  
DE BAJO PESO MOLECULAR.**

**Uso Y CARACTERIZACIÓN  
DE SUS GELES**

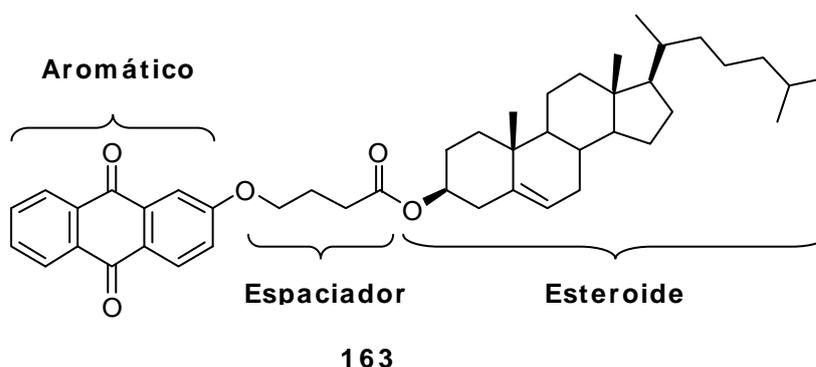


*'If it looks like Jell-O, feels like Jell-O  
and responds like Jell-O, it must be a gel!'*

*Pierre Terech & Richard Weiss*

### 3.1. Introducción

El diseño, preparación y estudio de moléculas organogelificantes de bajo peso molecular ha adquirido un gran desarrollo en las últimas décadas no sólo para investigación académica sino, también, por su potencial aplicación en el área de ciencias de los materiales.<sup>1</sup> El interés particular en este tipo de moléculas reside en su estructura y peso molecular definidos (contrario a los polímeros) y a la flexibilidad con que pueden variarse sintéticamente sus estructuras, lo que permite modificar las propiedades de los geles que generan. Los organogeles pueden obtenerse a partir de una gran variedad de moléculas entre las cuales los derivados esteroidales son un grupo muy estudiado debido a su gran versatilidad. Como se mencionó en el **Capítulo 1**, muchos organogeles derivados del colesterol han sido transformados en materiales funcionales con éxito: geles fluorescentes, geles quimiosensibles, etc., y han sido utilizados, por ejemplo, como moldes para la transcripción de su estructura fibrilar a matrices inorgánicas (sílica, óxidos metálicos, etc). Básicamente consisten en un grupo esteroideal unido mediante un espaciador o "linker" de longitud variable a un grupo aromático (AEE de Aromático-Espaciador-Esteroide, por ejemplo **163**).

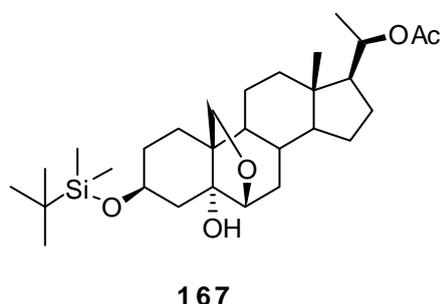


Se sabe que el grupo aromático es muy importante ya que no sólo es necesario para la gelificación sino que es clave para la organización molecular entre las superestructuras autoensambladas que determinan las propiedades del material en fase gel. Se han utilizado grupos aromáticos tan variados como antracenos y antraquinonas, azobencenos,<sup>2</sup> porfirinas,<sup>3</sup> fulerenos<sup>4</sup> y anillos más pequeños como derivados de piridina<sup>5</sup> y uracilo.<sup>6</sup> También se han preparado derivados no aromáticos capaces de formar organogeles como por ejemplo éteres corona-colesterol.<sup>7</sup>

Se sabe que la ausencia de la cadena en C-20 provoca la pérdida total de la propiedad mientras que cambios pequeños como introducción de insaturaciones y otros grupos alquilo tienen poco impacto en las propiedades gelificantes. Por otro lado, los análogos derivados del epímero del colesterol en C-3 poseen menor tendencia a formar geles, probablemente, debido al perfil curvado que presenta la molécula lo cual impide un ensamble óptimo de los grupos aromáticos. Sin embargo se conocen muchos derivados de este tipo que son muy buenos formadores de organogeles.<sup>8</sup>

Si bien se han preparado una gran cantidad de análogos las variaciones realizadas en el grupo esteroidal son prácticamente nulas y en general se utilizan derivados del colesterol (comercial y de bajo costo) o de otros esteroides naturales (como los ácidos biliares, también comerciales) donde la diversidad se logra uniendo diferentes moléculas (grupos aromáticos, éteres corona, agentes quelantes, etc.) con espaciadores a la posición C-3. Existen sólo unos pocos ejemplos en literatura de organogelificantes esteroideos que no presenten el esqueleto del colesterol o con sustituyentes en otras posiciones.

En este capítulo, se presenta la síntesis de un nuevo organogelificante esteroidal **167** y las propiedades y caracterización de sus geles. Esta molécula con un esqueleto pregnano y un grupo voluminoso *t*-butildimetilsililo en C-3 es capaz de gelificar solventes no polares como hidrocarburos, tetraortosilicato de etilo (TEOS) y acetona para dar geles estables, termorreversibles y transparentes a bajas concentraciones (0.2 % p/v para *n*-hexano a 25°C) (**Figura 3.1**).



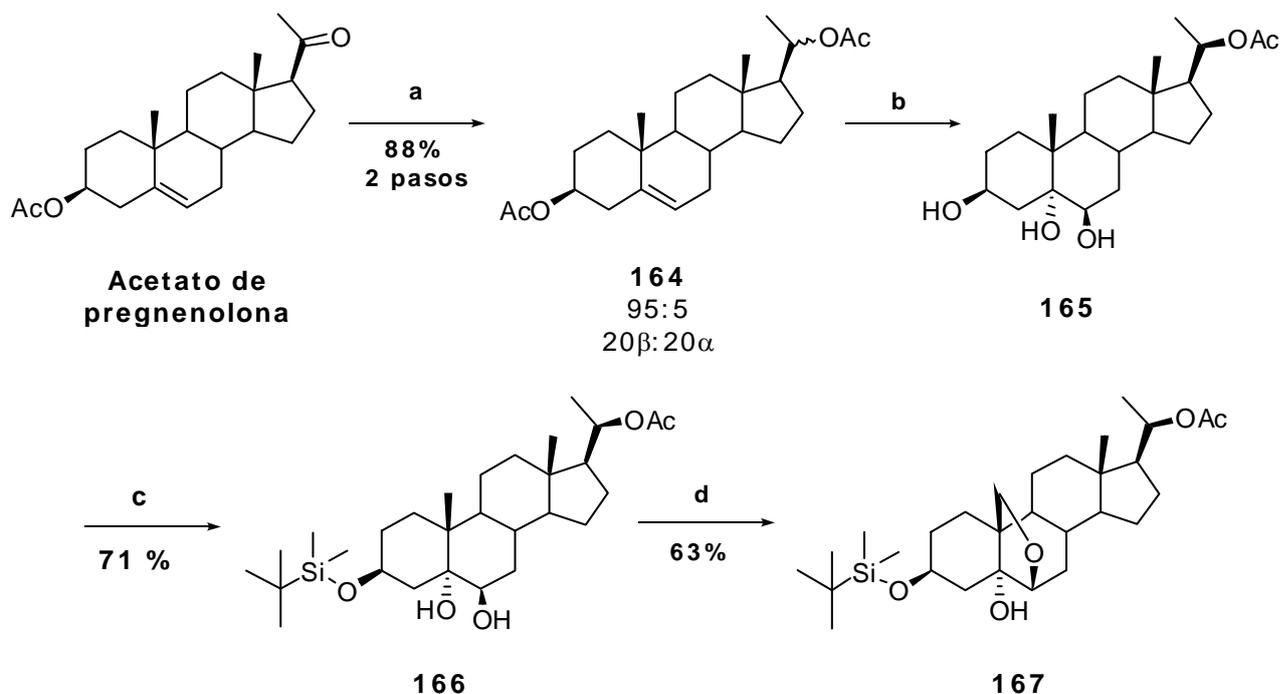
**Figura 3.1.** Geles transparentes y estables de **167** en *n*-hexano y TEOS.

### 3.2. Síntesis del compuesto organogelificante 167

El compuesto **167** fue hallado, por primera vez, como subproducto de una reacción fotoquímica de uso común en nuestro laboratorio<sup>9</sup> durante la síntesis de un análogo nitrogenado de progesterona. Dadas sus interesantes características, se decidió encarar una síntesis racional partiendo de acetato de pregnenolona (**Esquema 3.1**). En primer lugar, por reducción y posterior acetilación en C-20, se obtuvo el diacetato **164**. Luego, se utilizó una reacción de formación de trioles esteroidales 'one-pot' desarrollada por Fieser y col.<sup>10</sup> Así, 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -trihidroxi-20 $\beta$ -acetoxipregnano **165** se obtuvo por reacción de **164** con ácido fórmico y agua oxigenada seguido de desformilación por tratamiento *in situ* con hidróxido de sodio en metanol. En esta etapa ocurre también la desacetilación de C-3.

Se ensayó también la reacción de epoxidación en condiciones heterogéneas con ácido *m*-cloro-perbenzoico, obteniéndose la mezcla de epóxidos isómeros  $\alpha$  y  $\beta$ . Por posterior reacción con ácido perclórico en dioxano se obtuvo **165**. Dado que esta secuencia involucraba dos pasos de reacción y los rendimientos no se modificaban de manera sustancial, se optó por la reacción 'one-pot'.

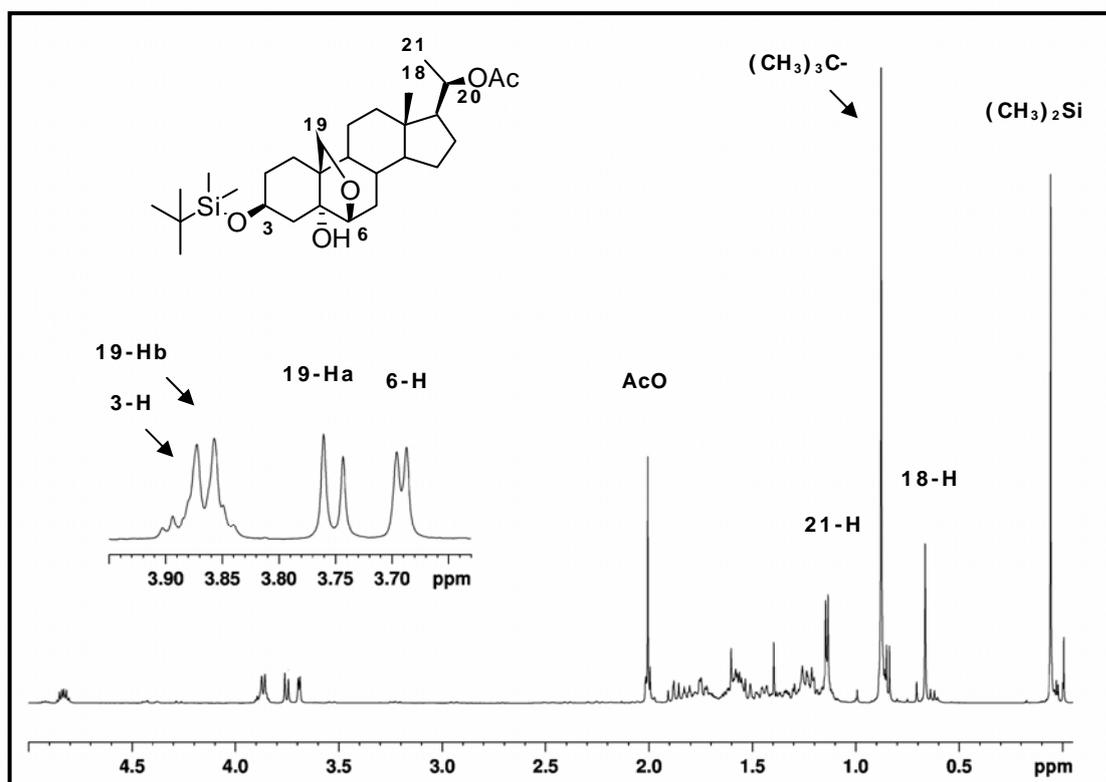
El producto **165** sin purificar se hizo reaccionar con cloruro de *t*-butildimetilsililo (TBMSCl) en DMF anhidra. Debido al gran tamaño del reactivo sililante, éste reacciona regioselectivamente con el hidroxilo ecuatorial de la posición 3 $\beta$ . De esta forma, se obtuvo el diol **166** con un 71% de rendimiento (**Esquema 3.1**).



**Esquema 3.1.** Síntesis optimizada de **167**. **a**) i) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ii) Ac<sub>2</sub>O, py; **b**) i) HCOOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ii) MeOH, NaOH; **c**) TBMSCl, imidazol, DMF; **d**) DIB, h $\nu$ , I<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>

A continuación, el compuesto **166** fue sometido a una reacción fotoquímica con diacetoxiidobenceno y  $I_2$  en presencia de luz provista por dos lámparas de tungsteno de 300W (5000 lum) de potencia. En estas condiciones se obtiene el puente oxigenado 6,19<sup>11</sup> a diferencia de la ruptura oxidativa con HgO que da lugar al secoesteroide.<sup>12</sup> De esta forma se obtuvo el esteroide organogelificante **167** en cinco pasos de reacción y con un 39% de rendimiento a partir de acetato de pregnenolona.

La estructura de **167** fue corroborada mediante el análisis de los espectros de RMN  $^1H$  (500 MHz) (**Figura 3.1**),  $^{13}C$  (125 MHz), bidimensionales y espectro de masas.



**Figura 3.2.** Espectro RMN  $^1H$  (500 MHz) del compuesto **167**.

La asignación completa de las señales de  $^1H$  y  $^{13}C$  para el compuesto **167** se presentan en la **Tabla 3.1**.

<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H δ (ppm)	
		α	β
1	31,6	1,48	---
2	31,1	---	1,56 (m, 2H)
3	67,2	3,87 (m, 1H)	---
4	43,4	1,75	---
5	77,6	---	1,89 (dd, J= 13,6, 11,8, 1H)
6	81,2	3,70 (d, J= 4,3, 1H)	---
7	25,5	1,23	---
8	33,0	---	1,72
9	45,0	1,44	---
10	44,0	---	---
11	22,3	1,36	---
12	39,4	1,24	---
13	43,1	---	1,82 (dt, J= 13,0, 3,1, 1H)
14	54,3	1,23	---
15	24,0	1,31	---
16	23,6	1,58	---
17	55,0	1,60	---
18	12,9	---	0,67 (s, 3H)
19	69,1	3,76 (d, J= 8,6, 1H)	3,87 (d, J= 7,7, 1H)
20	72,9	---	4,84 (m, 1H)
21	19,9	---	1,15 (d, J= 6,0 Hz, 3H)
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-	170,4	---	2,01 (s, 3H)
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	21,5	---	---
( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	25,9	---	0,88 (s, 9H)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3<u>C</u>-</sub>	18,2	---	---
MeSi	-4,5		
MeSi	-4,6		0,06 (s, 6H)

**Tabla 3.1.** Asignación de espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto **167**.

### 3.3. Caracterización de los geles

Se estudió el comportamiento de **167** en distintos solventes y a diferentes concentraciones para analizar su capacidad gelante. Por otra parte, los geles fueron estudiados y caracterizados por microscopía (AFM, TEM y SEM), calorimetría diferencial de barrido (CDB), dicroísmo circular (DC), espectroscopía infrarroja (FT-IR), difracción de Rayos X de polvo y modelado molecular.

#### 3.3.1. Estudio de la capacidad gelante de 167

En primer lugar, se estudió la capacidad gelante de **167** mediante el test del tubo invertido<sup>13</sup> utilizando distintos solventes y concentraciones para el análisis. Para ello,

dentro de un frasco se colocaron el gelante y el solvente y se procedió a su calentamiento con agitación constante hasta disolución total. Se dejó llegar luego a temperatura ambiente y, en los casos en que no se observó gelificación, se enfrió a 5°C. Los resultados se muestran en las **Tablas 3.2.a y b.**

a)

Solvente	Test	Solvente	Test
Acetato de etilo	S	Acetona	G <sup>1</sup>
Acetonitrilo	S	Ciclohexano	G
Alcohol-2-etilhexílico	S	Decano	G
Benceno	S	Heptano	G
Ciclohexeno	S	Hexano	G
Cloroformo	S	Hexano + 6,7% benceno	G
Diclorometano	S	Hexano + 10% benceno	G
DMF	S	Pentano	G
Etanol	S	TEOS	G
Éter etílico	S		
<i>i</i> -Propanol	S	DMSO	P
MEK	S	Dodecilaalcohol	P
Metanol	S		
Octanol	S		
THF	S		
Tolueno	S		

<sup>1</sup> Gelifica a 5°C

b)

Solvente	Test	MCG % p/ v	T (°C)
Acetona	G	3,10	5
Ciclohexano	G	0,56	5
Ciclohexano	G	2,06	25
Decano	G	0,20	25
Heptano	G	0,20	25
Hexano	G	0,10	5
Hexano	G	0,20	25
Hexano + 6,7% benceno	G	0,98	25
Hexano + 10% benceno	G	1,33	25
Pentano	G	0,48	25
TEOS	G	0,60	25

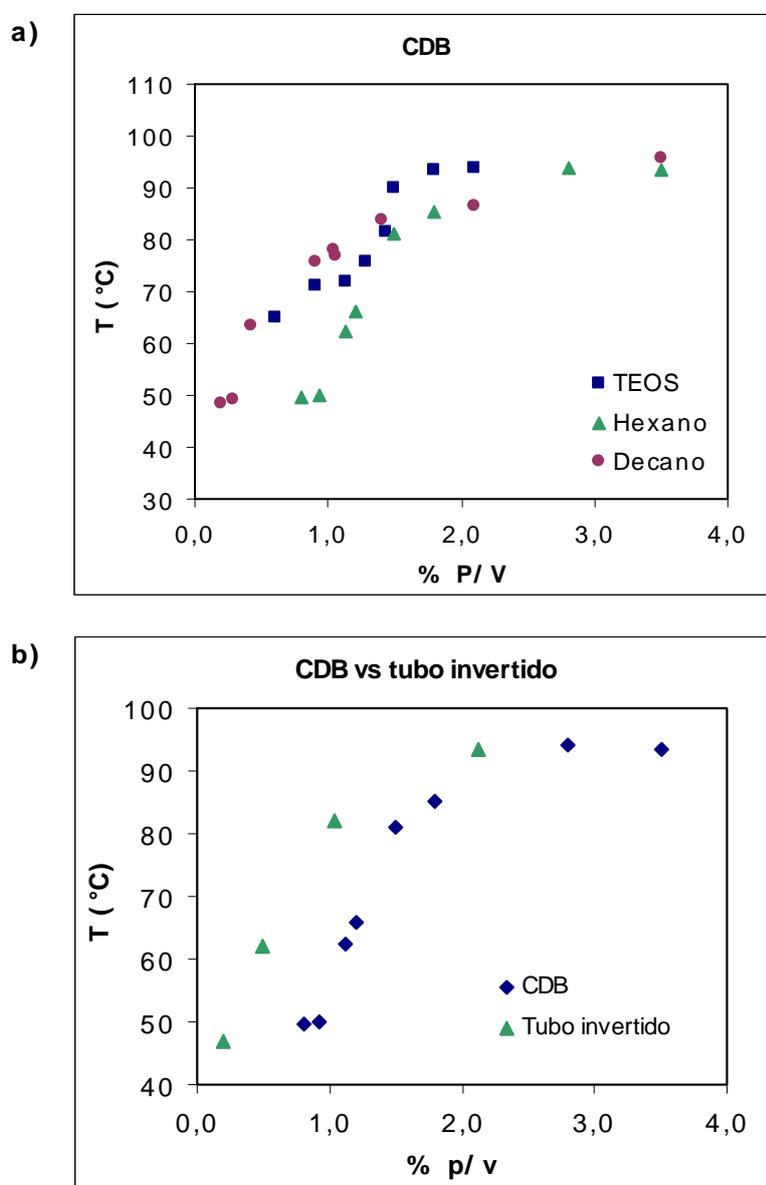
**Tabla 3.2. a)** Test de tubo invertido: **G**: gel estable, **S**: solución, **P**: precipitado;

**b) MCG:** mínima concentración requerida para la gelificación.

Se observó que **167** es capaz de formar geles estables, transparentes y termorreversibles con hidrocarburos y tetraetilortosilicato (TEOS) en concentraciones muy bajas y de manera rápida. Por ejemplo, la formación del gel a partir de una solución en caliente de **167** en *n*-hexano sólo requiere cinco minutos a temperatura ambiente. En mayores concentraciones, **167** fue incluso capaz de gelar acetona. Sin embargo, no se

observó formación del gel al utilizar alcoholes, aún aquellos con largas cadenas hidrocarbonadas como 1-octanol, debido a la alta solubilidad de **167** en esos solventes.

Para evaluar el comportamiento gelante de **167** desde un punto de vista estructural, se determinaron los gráficos de  $T_g$  versus concentración mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB) y se compararon con los resultados obtenidos mediante el proceso de calentamiento de tubo invertido obteniéndose valores ligeramente inferiores con CDB para todos los solventes ensayados (hexano, heptano, decano, ciclohexano y TEOS). Esto demostró que ambos test son representativos frente al análisis de las temperaturas de gelificación. Los resultados obtenidos para el análisis por CDB de los geles en *n*-hexano, decano y TEOS y la comparación con los valores de tubo invertido para *n*-hexano se muestran en el **Gráfico 3.1**.



**Gráfico 3.1. a.**  $T_g$  vs. %p/v para los geles en *n*-hexano, decano y TEOS mediante CDB.

**b.**  $T_g$  vs. %p/v para los geles en *n*-hexano: comparación entre CDB y tubo invertido.

Tal como es de esperar, conforme se incrementa la concentración de **167** también lo hace el valor de Tg hasta alcanzar una meseta a partir de 2.8 % p/v para el *n*-hexano, 1.8 % p/v para TEOS y 1.4 % p/v para el *n*-decano con estabilidades térmicas máximas de 93°C para los dos primeros solventes y 95°C para el último. A mayores concentraciones, los geles se vuelven turbios debido a la saturación de la solución llevando, en la mayoría de los casos, a la precipitación del compuesto.

Una vez estudiada la estabilidad térmica de los geles de **167**, se ensayó la capacidad de este compuesto para gelificar selectivamente la fase orgánica de una mezcla de hidrocarburos y agua. Para ello, se prepararon mezclas de *n*-hexano y *n*-decano con agua en proporciones iguales y se observó que luego del proceso de calentamiento - enfriamiento, la fase orgánica gelificaba mientras el agua se mantenía líquida. Esta propiedad ha sido recientemente informada en literatura para algunos OGBP basados en colesterol<sup>14</sup> y podría ser utilizada para la purificación de agua contaminada con hidrocarburos, entre otros usos.

### 3.3.2. Estudio del proceso de autoensamblado del gel

Como se mencionó en el **Capítulo 1**, los organogeles son capaces de autoensamblarse para formar fibras, filamentos, cintas o hélices a partir del crecimiento unidimensional de las moléculas dando lugar a estas estructuras tridimensionales denominadas SAFIN. Con el objetivo de analizar el proceso de autoensamblado de **167** y evaluar las interacciones que dirigen el agregado molecular se realizaron experimentos de microscopía (de fuerza atómica (AFM), electrónica de transmisión (TEM) y electrónica de barrido (SEM)), dicroísmo circular (DC), espectroscopía infrarroja (FT-IR), difracción de Rayos X de polvo y modelado molecular.

- **Espectroscopía Infrarroja:**

El análisis de los espectros FT-IR de **167** en solución y formando el gel puso en evidencia que el mecanismo de autoensamblado involucraba una interacción de tipo puente de hidrógeno entre el hidroxilo 5 $\alpha$  de una molécula y el puente oxigenado 6 $\beta$ ,19 como aceptor más probable en otra molécula.

Cuando se realizó el espectro de una solución de **167** en diclorometano se observó una banda ancha a una frecuencia  $\nu_{O-H}$  de 3599,3 cm<sup>-1</sup> correspondiente al estiramiento O-H mientras que el espectro del gel de **167** en *n*-hexano mostró un corrimiento de esta banda a 3426,9 cm<sup>-1</sup>, un valor típico para interacciones intermoleculares de hidroxilos en puentes de hidrógeno (**Figura 3.3**).

Por otra parte, tal como se encuentra documentado en literatura, no todas las moléculas del OGBP se incorporan a la red fibrilar con características tipo sólidas del

gel.<sup>15</sup> En este caso, el espectro FT-IR del gel mostró dos bandas de carbonilos correspondientes al grupo acetato: una banda débil a  $\nu_{C=O}$  1722,1  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la banda observada en solución de diclorometano y que puede asociarse a **167** como parte de la fase de característica líquida del gel y una segunda banda, más intensa, a 1731,8  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la fase tipo sólida de las moléculas autoensambladas.

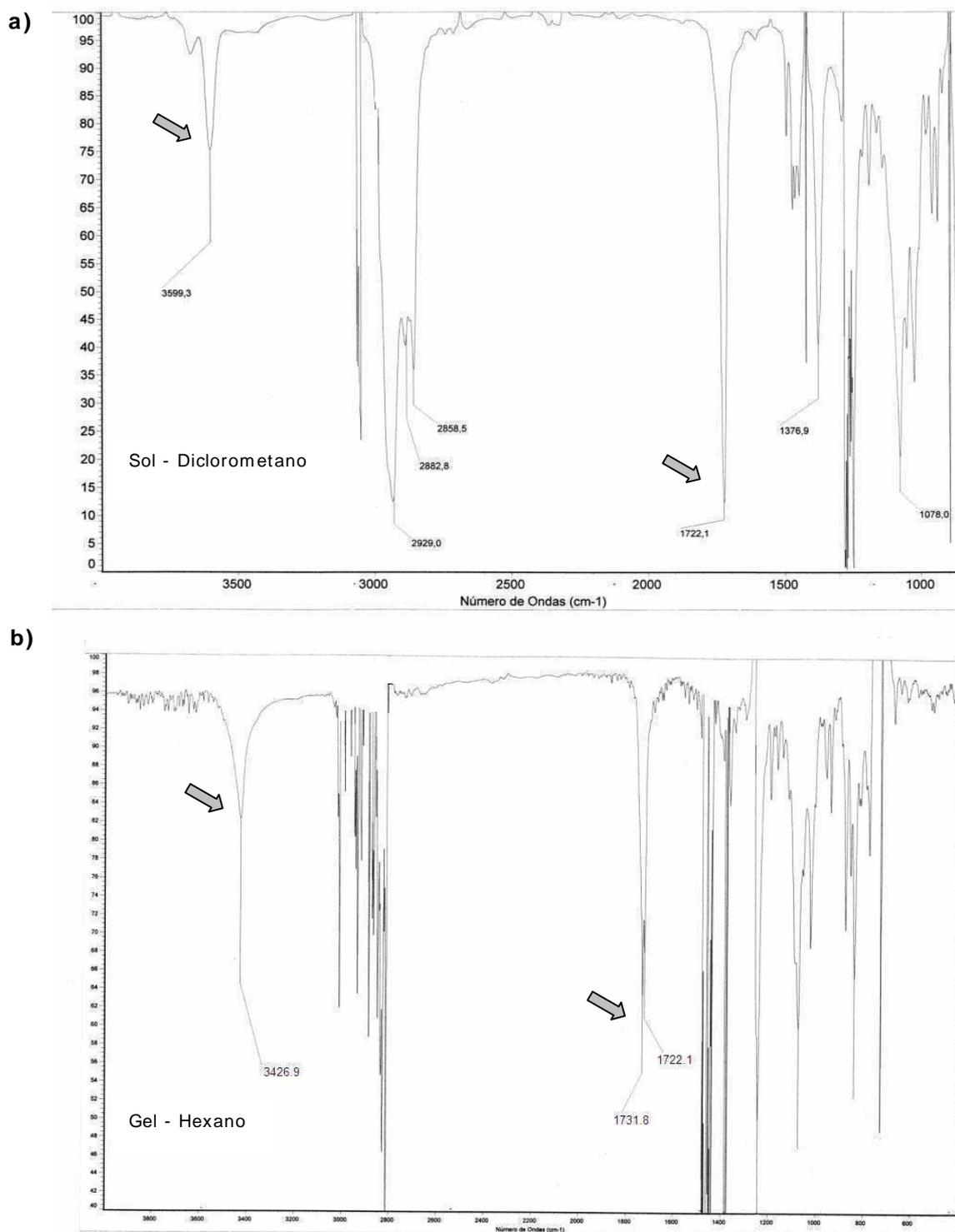


Figura 3.3. Espectro FT-IR de **167**. a) Sol en diclorometano; b) Gel en hexano

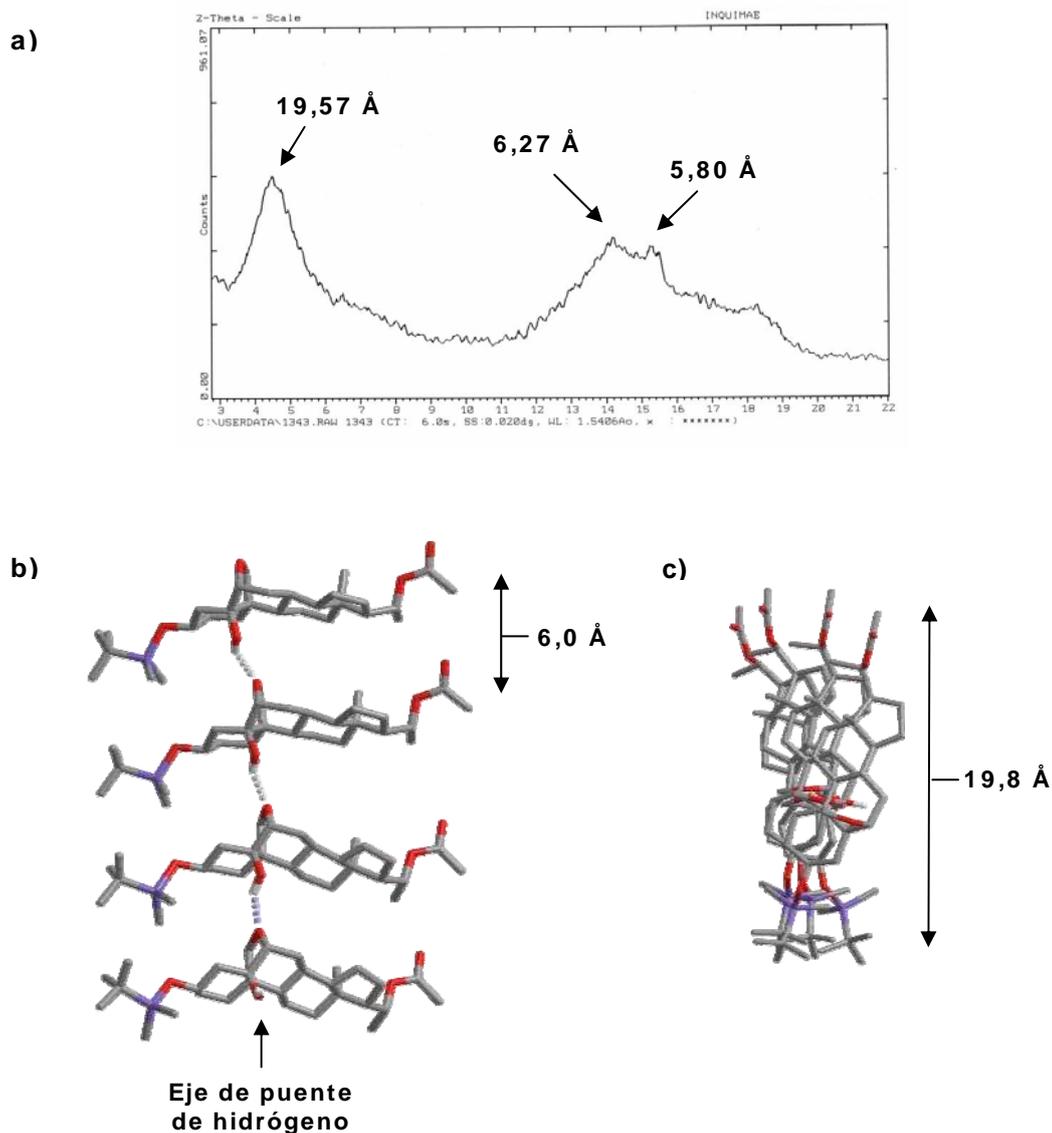
Una forma de corroborar que las interacciones que dirigían el autoensamblaje eran de tipo puente de hidrógeno fue adicionar pequeñas cantidades de metanol a los geles en *n*-hexano. Esto causó la destrucción de la SAFIN haciéndolo fluido en pocos minutos, probablemente debido a la ruptura de las interacciones intermoleculares entre las moléculas de esteroide por competencia con las moléculas de alcohol.

- **Difracción de rayos X, modelado molecular y dicroísmo circular:**

Para tener una mejor visión del empaquetamiento del material, se realizó un experimento de difracción de rayos X de polvo del xerogel de **167** obtenido por evaporación del solvente a temperatura ambiente a partir del gel en *n*-hexano. En el difractograma, se observó un único pico ancho a  $d=19,57 \text{ \AA}$  en la zona de ángulos pequeños y un pico más ancho aún con un máximo entre  $d=6,27$  y  $5,80 \text{ \AA}$  (**Figura 3.4.a**).

Con el objetivo de comparar los valores hallados en el difractograma con un modelo teórico, se estableció un modelo computacional optimizado (AM1, semiempírico) y se encontró que las dimensiones estructurales eran compatibles con el patrón de difracción de rayos X para una distancia de puente de hidrógeno de  $2,13 \text{ \AA}$  (**Figura 3.4.b**). En la estructura optimizada las moléculas de esteroide se empaquetan alrededor de un eje dado por la interacción de tipo puente de hidrógeno de manera tal de minimizar el importante impedimento estérico de los grupos voluminosos *t*-butildimetilsililo y dando lugar a una estructura de tipo helicoidal con forma de escalera espiral.

Sin embargo, el ancho de los picos en la región de ángulos grandes del difractograma de rayos X indica que el ordenamiento de las moléculas es bastante pobre alrededor del eje de puente de hidrógeno en el ensamblaje 1D. Esto se confirmó con el experimento de dicroísmo circular al no observarse cambios debidos al proceso de autoensamblaje entre una solución y el gel de **167**.



**Figura 3.4.** a) Difractograma de rayos X del xerogel de **167** de *n*-hexano; b) estructura propuesta para el autoensamblaje de **167** a partir de modelado molecular (AM1); c) apilamiento helicoidal de las moléculas de esteroide a través del eje de puente de hidrógeno.

- **Microscopía AFM, TEM y SEM:**

Finalmente, se analizó por microscopía AFM, TEM y SEM la morfología del xerogel de **167**. Las imágenes SEM mostraron una red entramada fibrilar donde el ancho de fibra se encuentra entre 14 y 40 nm con zonas de entrecruzamiento de hasta 100 nm. Fue posible observar claramente fibras de varios micrómetros de longitud. Las imágenes TEM y AFM estuvieron en concordancia con la morfología observada (**Figura 3.5**).

### 3.3.3. Síntesis de nanotubos de SiO<sub>2</sub>

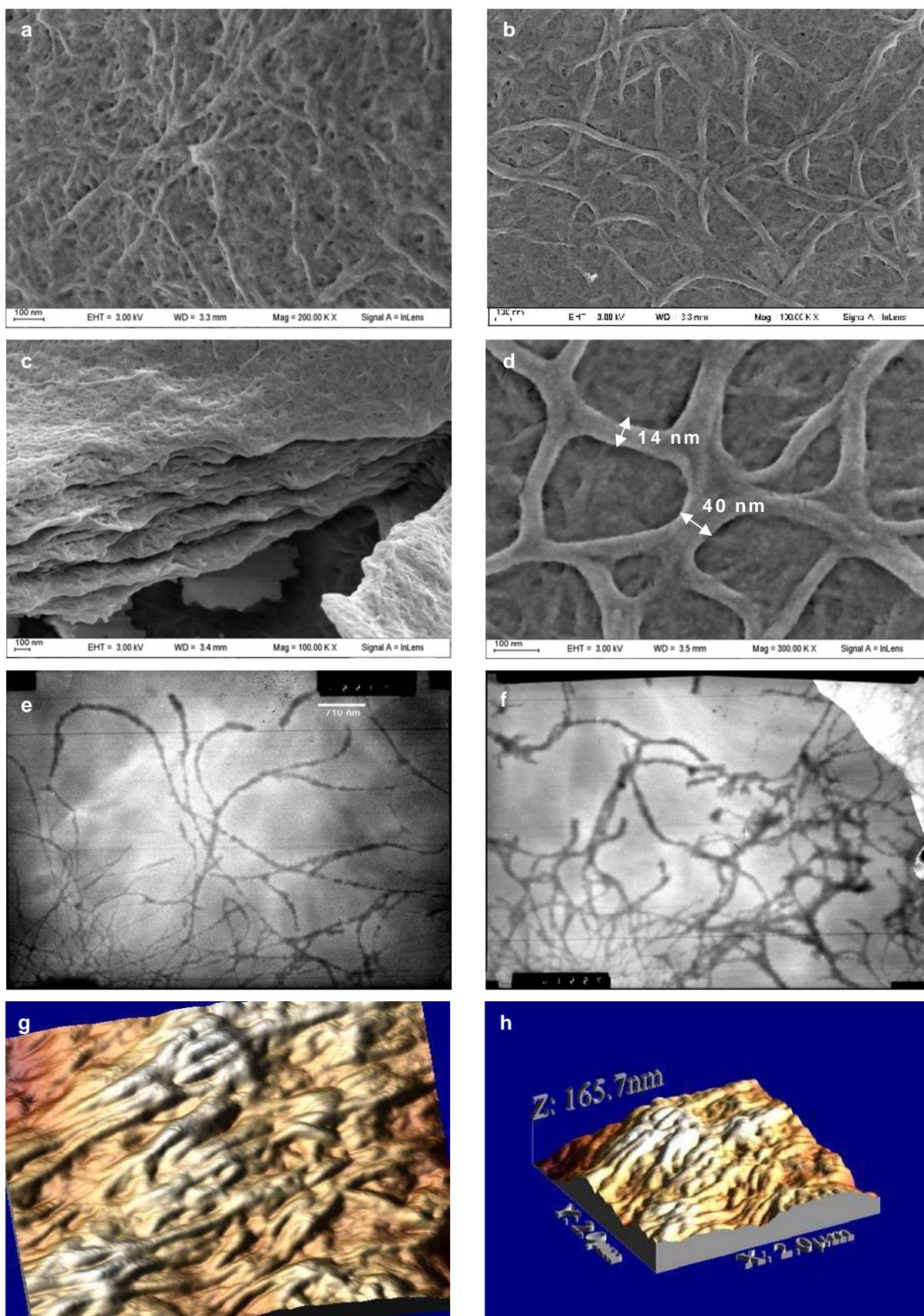
Como se mencionó anteriormente, **167** es capaz de gelificar ortosilicato de etilo (TEOS) dando geles muy estables. Por este motivo, se decidió realizar experimentos de polimerización *sol-gel* para explorar su capacidad de transcribir en condiciones de coensamblado *in situ* su estructura fibrilar a la sílica guiando la polimerización de TEOS.

Los intentos de polimerización de geles de TEOS y *n*-hexano/TEOS (70/30) utilizando bencilamina y agua como catalizadores no resultaron satisfactorios. Al cabo de cinco días de polimerización a temperatura ambiente las imágenes SEM del producto mostraron partículas esféricas de sílica de diámetro altamente homogéneo (40-45 nm) pero, en ningún caso, se observaron fibras (**Figura 3.6.a**).

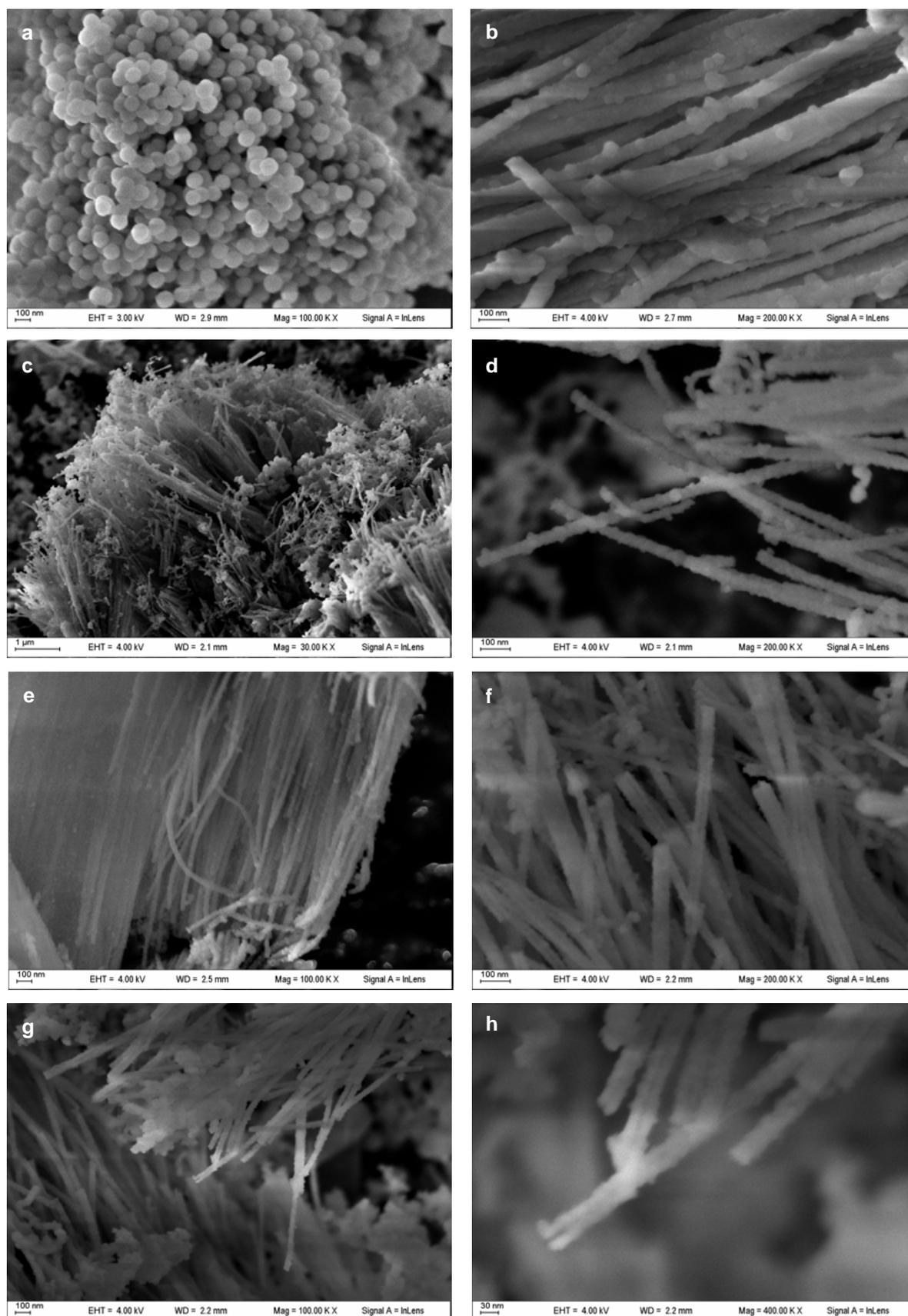
Sin embargo, cuando se realizó la polimerización de manera lenta y libre de catalizadores de un gel de TEOS de **167**, se observó la formación de fibras de dióxido de silicio. El gel de TEOS se mantuvo durante seis meses a temperatura ambiente en un vial sellado para estudiar su estabilidad. Con el paso del tiempo se volvió semitransparente y, al calentarse la muestra, pasó a estado líquido y la sílica precipitó. Se analizaron las imágenes SEM del material antes y después de su calcinación. En el primer caso, se observaron fibras sólidas de diámetro uniforme entre 40 y 60 nm y varios micrómetros de longitud. Un mapeo del material mostró zonas donde las fibras se encontraban alineadas en forma paralela y zonas donde la red era un entramado fibrilar (**Figura 3.6.b-d**). Luego de la calcinación, donde se removieron los compuestos orgánicos por combustión, las imágenes SEM mostraron fibras huecas y lineales (tubos) con diámetro interior uniforme de aproximadamente 7 nm y diámetro externo comparable al de las fibras del material no calcinado (**Figura 3.6.e-h**).

Es importante destacar que el SiO<sub>2</sub> resultante de la calcinación de los grupos *t*-butildimetilsililo presentes en **167** permanece dentro de los tubos y puede formar parte de su pared interna y/o llenarlos parcialmente.

Con el fin de determinar si las partículas esféricas de sílica se obtenían debido a que las moléculas de esteroide actuaban como centros de nucleación o era necesaria la estructura del gel para que ocurriera este fenómeno se realizaron dos experimentos adicionales. En uno de ellos, se llevó a cabo la polimerización en una mezcla *n*-hexano/TEOS (70/30) utilizando bencilamina como catalizador pero con una concentración de organogelificante menor a la MCG. Por otra parte, se llevó a cabo la polimerización en una solución de DCM/TEOS (70/30) con una concentración de **167** equivalente a la de gelificación en *n*-hexano, utilizando bencilamina como catalizador. Al cabo de cinco días de polimerización a temperatura ambiente las imágenes SEM del producto mostraron partículas amorfas.



**Figura 3.5.** Morfología del xerogel de 167 de *n*-hexano. **a-d.** Microscopia electrónica de barrido (SEM); **e-f.** Microscopia electrónica de transmisión (TEM); **g-h.** Microscopia de fuerza atómica (AFM).



**Figura 3.6.** Imágenes SEM: **a.** Partículas esféricas de sílica utilizando agua y bencilamina como catalizadores; **b-d.** Fibras en el material sin calcinar; **e-h.** Nanotubos de SiO<sub>2</sub> luego de la calcinación.

Se llegó entonces a la conclusión de que, en el caso de la polimerización de TEOS catalizada con bencilamina y agua, es necesaria la estructura ordenada del gel para que las moléculas de esteroide actúen como centros de nucleación y den lugar a partículas homogéneas esféricas de dióxido de silicio.

Las imágenes obtenidas por SEM del producto de polimerización lenta en ausencia de catalizador indicaron que la estructura del organogel se transcribió exitosamente mediante un proceso de exotemplado para dar lugar a nanotubos de sílica. Dado que el único catalizador posible de la polimerización de TEOS en ausencia de catalizadores externos es la propia molécula de **167** el resultado observado indica que la unión hidrógeno o bien las interacciones electrostáticas entre el 5 $\alpha$ -OH y los silicatos intermediarios, serían las causantes del proceso de moldeado. Esto permitiría que los silicatos en crecimiento puedan mantenerse cerca de la superficie de las fibras y retuvieran la estructura nanoscópica de la SAFIN.

En ninguna de las imágenes posteriores a la calcinación se observaron las zonas de entramado presentes en el xerogel. Esto indica, que la SAFIN del gel colapsa en el proceso de secado durante la preparación del xerogel y, por lo tanto, el espacio hueco interno de los nanotubos de sílica refleja de manera mucho más precisa la estructura de la red fibrilar autoensamblada del gel.

**Referencias Bibliográficas**

1. Dastidar, P., *Chem.Soc.Rev.*, **2008**, 37, 2699.
2. Shinkai S., Murata K. *J. Mat. Chem.* **1998**, 8, 485.
3. Shoji, Y.; Tashiro, K.; Aida, T., *J.Am.Chem.Soc.*, **2004**, 126, 6570.
4. Ishi-I, T.; Ono, Y.; Shinkai, S., *Chem.Lett.*, **2000**, 29, 808.
5. Kawano, S.; Fujita, N.; Van Bommel, K.J.C.; Shinkai, S., *Chem.Lett.* **2003**, 32, 12.
6. Snip, E.; Koumoto, K.; Shinkae, S., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8863.
7. a) Nagasaka, J.; Masabumi, K.; Hayashi, S.; Tamaoki, N., *Langmuir*, **2004**, 20, 7907;  
b) Jung, J.H.; Lee, S.H.; Yoo, J.S.; Yoshida, K.; Shimizu, Y.; Shinkai, S., *Chem.Eur.J.*, **2003**, 9, 5307.
8. Murata, K.; Aoki, M.; Susuki, T.; Harada, T.; Kawabata, H.; Komori, T.; Ohseto, F.; Ueda, K.; Shinkai, S., *J.Am.Chem.Soc.* **1994**, 116, 6664.
9. Durán, F.J.; Ghini, A.A.; Coirini, H.; Burton, G., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4762.
10. Fieser, L.F.; Rajagopalan, S., *J.Org.Chem.*, **1949**, 71, 3938.
11. De Armas, P.; Concepción, J.L.; Francisco, C.G.; Hernandez, R.; Salazar, J.A.; Suárez, E., *J.Chem.Soc. Perkin Trans I*, **1989**, 405.
12. Nicoletti, D.; Ghini, A.A.; Branchet-Cota, A.L.; Burton, G., *J.Chem.Soc.Perkin Trans I*, **1995**, 1089.
13. Weiss, R.G.; Terech, P., *Molecular Gels: Materials with Self-Assembled Fibrillar Networks*, Springer, The Netherlands, **2006**, 241.
14. Xue, M.; Gao, D.; Liu, K.; Peng, J.; Fang, Y., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3369.
15. Hirst, A.R.; Coates, I.A.; Boucheteau, T.R.; Miravet, J.F.; Escuder, B.; Castelletto, V.; Hamley, I.W.; Smith, D.K., *J.Am.Chem.Soc.*, **2008**, 130 (28), 9113.

# **CAPÍTULO 4**

---

## **SÍNTESIS DE ESTEROIDES DIMÉRICOS**



*“If we knew what it was we were doing, it would not be called research, would it?”*

*Albert Einstein*

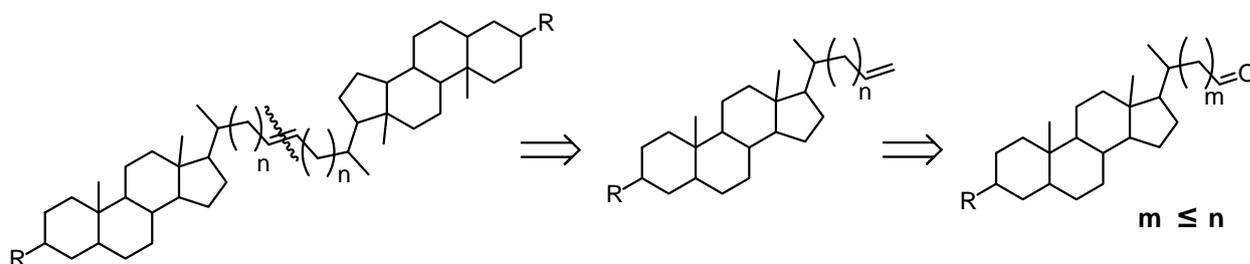
#### 4.1. Introducción

Como se mencionó en el **Capítulo 2**, en la mayoría de los ejemplos hallados en literatura para la obtención de dímeros esteroidales la conexión entre las unidades monoméricas involucra una unión lábil o hidrolizable dada por la presencia de funciones éter, amida, amina, hidrazona o éster. Los únicos dímeros esteroidales unidos por enlaces C-C descritos previamente fueron sintetizados por Morzycki y col.<sup>1</sup> con muy bajos rendimientos.

Inspirados por la actividad biológica de los esteroides<sup>2</sup> y la potencial actividad de sus análogos diméricos y con intenciones de aplicar la reacción a la síntesis de análogos diméricos del OGBP **167**, se desarrolló una ruta simple para la preparación de esteroides diméricos unidos por enlaces C-C mediante reacciones de metátesis.

La reacción de acoplamiento por metátesis, a pesar de ocurrir en un medio suave y ser capaz de tolerar una amplia diversidad de grupos funcionales,<sup>3</sup> ha tenido un uso muy limitado sobre esqueletos esteroidales. Es por eso que se decidió estudiar su aplicación a la homodimerización de esteroides en las posiciones C-6, C-19 y C-20 con el fin de determinar los requerimientos espaciales mínimos para la reacción de dimerización por metátesis.

Un breve análisis retrosintético mostró que los dímeros podrían obtenerse de manera satisfactoria a partir de precursores monoméricos olefínicos. Dichos precursores podían, a su vez, sintetizarse mediante dos rutas accesibles y sencillas para obtener olefinas terminales: reacciones de Wittig y adiciones de haluros de alilmagnesio sobre compuestos carbonílicos. En la **Figura 4.1** se ejemplifica la retrosíntesis para los dímeros conectados por C-20.



**Esquema 4.1.** Análisis retrosintético: dímeros esteroidales unidos por enlaces C-C.

Dado que los requerimientos estéricos y de orientación espacial del catalizador para la metátesis son críticos, predecir la factibilidad de la reacción en la proximidad del

núcleo esteroideo, rígido, voluminoso y altamente asimétrico, no es evidente aún utilizando las olefinas terminales, más reactivas que sus análogas sustituidas.<sup>4</sup>

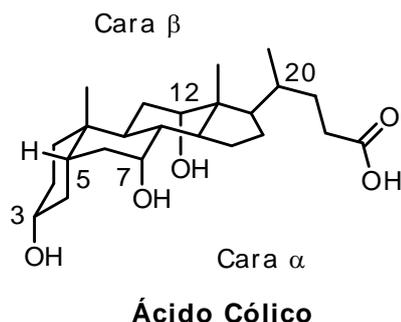
Por tal motivo se decidió, en primer lugar, realizar un estudio exhaustivo de la reacción sobre un sistema modelo para optimizar las condiciones del acoplamiento. Una vez hecho esto fue posible extender la metodología para la obtención de diversos dímeros y determinar la longitud de cadena mínima necesaria para la reacción de metátesis en las distintas posiciones.

## 4.2. Anillo D: Esteroides diméricos conectados por cadenas laterales en C-20

### 4.2.1. Homodimerización de 170

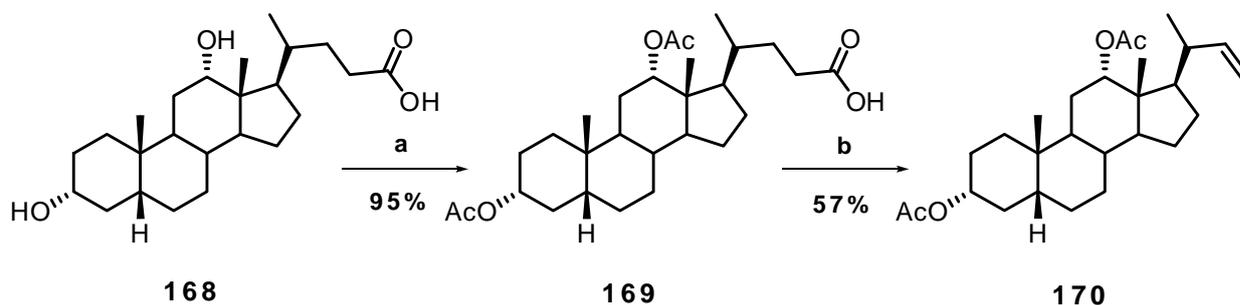
Numerosos ácidos biliares se han sintetizado conectando las cadenas laterales en C-20 a través de un grupo espaciador con funcionalidades ésteres o amidas. Esto se debe a que el esqueleto esteroideo del ácido cólico y sus análogos constituyen un bloque de construcción ideal para enzimas y receptores artificiales debido a sus particulares características que incluyen:

- (1) ambas caras del esteroide difieren en sus propiedades: la cara  $\alpha$  muestra grupos capaces de establecer uniones hidrógeno mientras que la cara  $\beta$  es completamente hidrofóbica,
- (2) la fusión *cis* de los anillos A y B imparte curvatura al sistema esteroideo y asegura la formación de una cavidad
- (3) la cadena lateral carboxilada es fácilmente derivatizable.



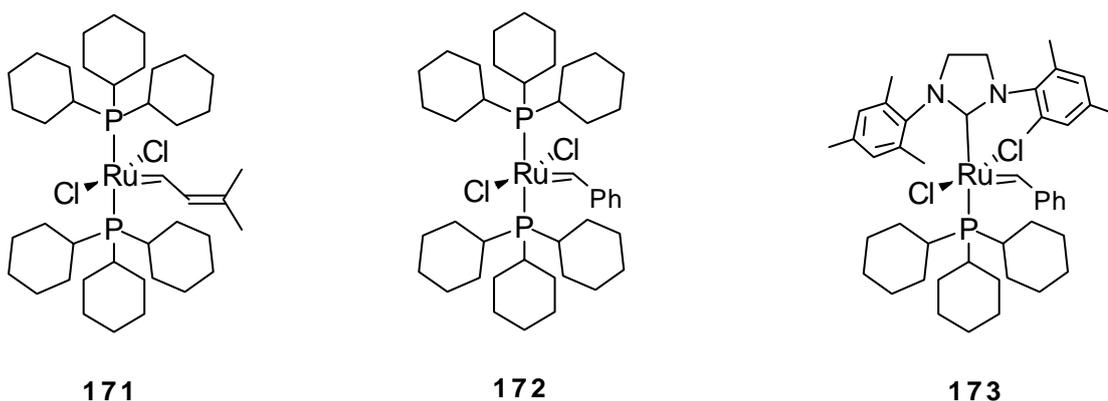
Con estas consideraciones en mente, se decidió en primer lugar estudiar la reacción de dimerización por metátesis en la cadena lateral sobre una olefina terminal derivada del ácido deoxicólico ya que éste es una materia prima comercial, de bajo costo y se disponía de un método sencillo para la modificación de la cadena lateral. Se sintetizó, entonces, el compuesto **170** a partir del diacetato del ácido deoxicólico **169** (**Esquema 4.2**). La degradación de la cadena lateral de **169** se llevó a cabo mediante una descarboxilación oxidativa utilizando la metodología desarrollada por Suarez y col.<sup>5</sup>

como una alternativa del método clásico con  $\text{Pb}(\text{AcO})_4$  que suele utilizarse con los ácidos biliares.<sup>6</sup>



**Esquema 4.2.** a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py; b)  $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ , Py, DIB, tolueno

Se ensayó, entonces, la homodimerización de **170** utilizando los catalizadores **171**, **172** (Grubbs, primera generación) y **173** (Grubbs, segunda generación) en condiciones convencionales de calentamiento variando las concentraciones de los reactivos, el solvente de reacción y la temperatura. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 4.1**.



**Figura 4.1.** Catalizadores de acoplamiento por metátesis.

En un principio se intentó el acoplamiento con el catalizador de primera generación (**171**) pero no fue posible obtener el homodímero bajo ninguna de las condiciones ensayadas (Entradas 1 a 6); en todos los casos se recuperó el esteroide de partida casi en su totalidad.

Se decidió entonces utilizar el catalizador de Grubbs de primera generación (**172**). En este caso, sólo fue posible obtener el homodímero **174** utilizando como solvente dicloroetano (DCE) y calentando a reflujo durante 31 horas con un rendimiento del 4% (Entrada 11).

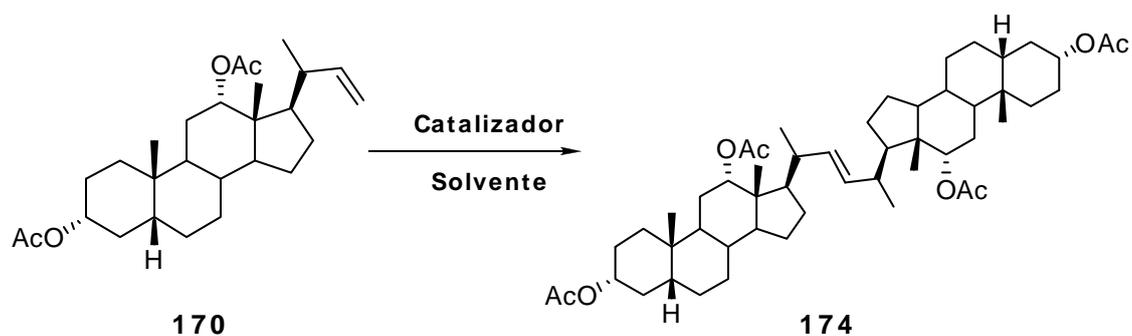
Finalmente, se ensayó la reacción en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación (**173**) utilizando, en este caso, un 5% mol del catalizador y temperatura ambiente durante 5 horas para obtener **174** con un 6% de rendimiento

(Entrada 12). Modificando las condiciones experimentales se vio que un aumento en los tiempos de reacción no mejoraba el rendimiento del producto (Entradas 14 y 15).

Luego, se estudió el efecto de la temperatura sobre la reacción. Para ello se utilizaron solventes de características similares pero distinto punto de ebullición como DCE y diclorometano (DCM). Se concluyó que temperaturas elevadas destruían el catalizador disminuyendo el rendimiento de **174** (Entradas 20 y 21), mientras que a temperaturas bajas no ocurría reacción alguna, aún después de 24 horas (Entradas 22 y 23).

Por último, se analizó el efecto del porcentaje de catalizador. Un incremento del 5% al 10% mejoraba apreciablemente el rendimiento del homodímero (Entradas 12 y 16) pero porcentajes mayores no causaban cambios sustanciales (Entradas 17 y 18). Finalmente, el mejor resultado se obtuvo utilizando un 20% mol del catalizador de Grubbs de segunda generación en DCM por calentamiento a 40°C durante 6,5 horas. Esta reacción generó el homodímero **174** como único producto con un rendimiento del 52% (Entrada 24).

Si bien estos resultados preliminares demostraron que la homodimerización del esteroide **170** era factible, la reacción no se completaba aún luego de las modificaciones realizadas en el solvente, temperatura, tiempo de reacción y porcentaje de catalizador.



Ent	Catalizador	Solvente	170	T (°C)	t (hs)	% 174	% 170	
1	171	5% mol	DCM	0.02 M	T.a.	5	---	95
2	171	10% mol	DCM	0.02 M	T.a.	5	---	93
3	171	20% mol	DCM	0.02 M	T.a.	5	---	89
4	171	10% mol	DCM	0.02 M	40	5	---	89
5	171	20% mol	DCM	0.25M	40	5	---	95
6	171	10% mol	DCE	0.25 M	reflujo	7	---	91
7	172	5% mol	DCM	0.02 M	T.a.	24	---	94
8	172	10% mol	DCM	0.25 M	T.a.	24	---	89
9	172	10% mol	DCE	0.25 M	40	24	---	92
10	172	20% mol	DCE	0.25 M	40	24	---	90
11	172	10% mol	DCE	0.25 M	reflujo	31	4	84
12	173	5% mol	DCM	0.02 M	T.a.	5	6	69
13	173	5% mol	DCM	0.02 M	T.a.	22	7	75
14	173	5% mol	DCM	0.02 M	T.a.	25	7	92
15	173	5% mol	DCM	0.02 M	T.a.	43	7	87
16	173	10% mol	DCM	0.02 M	T.a.	5	12	80
17	173	20% mol	DCM	0.02 M	T.a.	5	14	79
18	173	25% mol	DCM	0.02 M	T.a.	5	15	76
19	173	10% mol	DCM	0.02 M	40	5	15	72
20	173	10% mol	DCE	0.02 M	60-70	5	5	87
21	173	10% mol	DCE	0.02 M	reflujo	5	3	86
22	173	5% mol	DCM	0.02 M	-10	24	---	97
23	173	10% mol	DCM	0.02 M	-10	24	---	79
24	173	20% mol	DCM	0.2 M	40	6.5	52	39
25	173	20% mol	DCM	0.2 M	reflujo	24	8	87
26	173	10% mol	DCE	0.2 M	reflujo	24	5	80
27	173	10% mol	DCM	0.3 M	40	6	20	75

**Tabla 4.1.** Optimización de la reacción de acoplamiento por metátesis en condiciones convencionales de calentamiento.

Es conocida la efectividad del uso de microondas en la aceleración de reacciones de metátesis cruzada entre olefinas desactivadas.<sup>7</sup> En consecuencia, dado que no era posible mejorar el rendimiento de **174** utilizando condiciones convencionales de calentamiento se decidió realizar, de manera alternativa, la reacción con irradiación de microondas. En todos los casos se utilizó DCM como solvente. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 4.2**.

Ent	Catalizador	<b>170</b>	T (°C)	P (psi)	t (min)	% <b>174</b>	% <b>170</b>	
1	<b>171</b>	20% mol	0,3 M	150	250	90	13	85
2	<b>171</b>	20% mol	0,3 M	200	250	90	12	83
3	<b>172</b>	10% mol	0,3 M	150	250	90	17	79
4	<b>172</b>	10% mol	0,3 M	200	250	90	15	74
5	<b>172</b>	20% mol	0,3 M	200	250	90	12	77
6	<b>173</b>	10% mol	0,3 M	100 (F)	250	100	97	---
7	<b>173</b>	20% mol	0,3 M	150 (F)	250	90	73	15
8	<b>173</b>	20% mol	0,3 M	200 (F)	250	90	70	16
9	<b>173</b>	20% mol	0,3 M	200	250	90	12	78
10	<b>173</b>	10% mol	0,5 M	150	250	90	7	87
11	<b>173</b>	5% mol	0,3 M	100 (F)	250	90	78	11
12	<b>173</b>	2.5% mol	0,3 M	100 (F)	250	120	71	24
13	<b>173</b>	2.5% mol	0,5 M	100 (F)	250	120	72	15
14	<b>173</b>	5% mol	0,6 M	100 (F)	250	60	75	18

**Tabla 4.2.** Optimización de la reacción de metátesis en microondas.

(F): Con enfriamiento por aire

En todos los experimentos se observó la formación del homodímero con una reducción notable del tiempo de reacción. Sin embargo, los rendimientos fueron muy bajos cuando se utilizaron los catalizadores de primera generación (Entradas 1 a 5). En cambio, al tratar **170** con el catalizador de segunda generación no sólo se observó un incremento de la velocidad del acoplamiento sino que también se produjeron aumentos notables en los rendimientos.

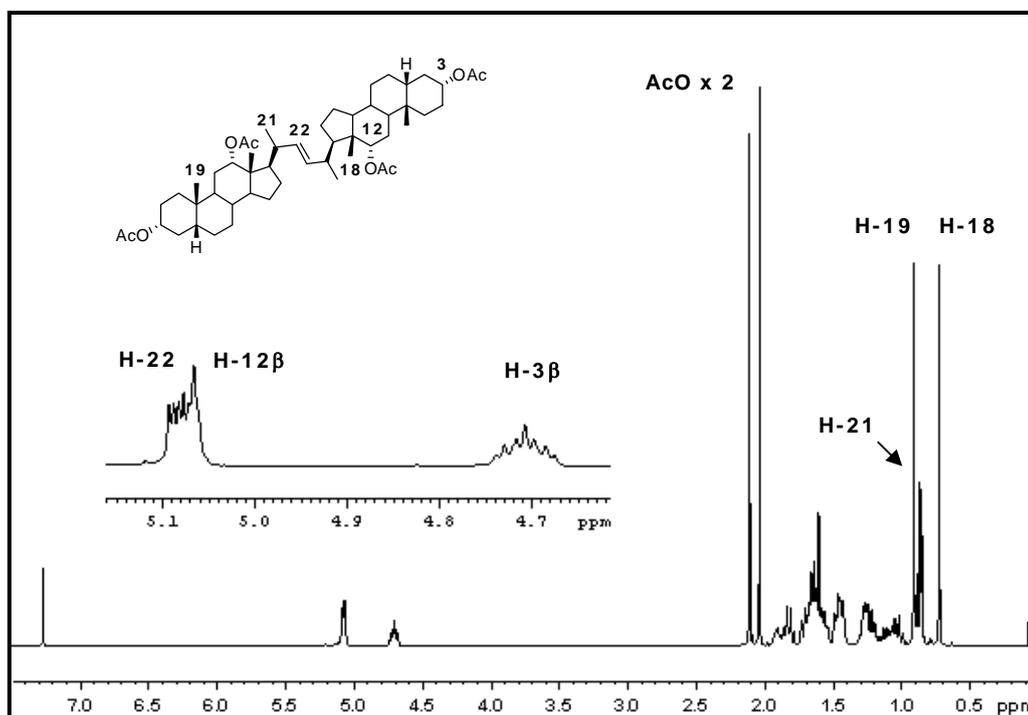
Las condiciones óptimas de reacción se obtuvieron al tratar **170** en una concentración de 0,3 M con 10% mol del catalizador **173** durante 100 minutos obteniéndose **174** con un 97% de rendimiento (Entrada 7).

Vale destacar que se realizaron experimentos con una disminución de la carga del catalizador a un 5% y 2.5 % en mol (Entradas 11 a 14), obteniéndose, en todos los casos, muy buenos rendimientos. Esto resultó un hallazgo sumamente importante debido al alto costo del catalizador.

El producto del acoplamiento por metátesis fue caracterizado como el homodímero simétrico **174**. Su estructura fue corroborada mediante el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) y  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) y de masas. La naturaleza dimérica del compuesto fue confirmada por espectrometría de masas de alta resolución (EMAR-IES) con un ion pseudomolecular  $(\text{M} + \text{Na})^+$  de  $m/z$  855,5729 correspondiente a la fórmula molecular  $\text{C}_{52}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{Na}$ .

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  fue consistente con la estructura simétrica planteada para **174** ya que se observó un multiplete a 5,08 ppm correspondiente al H-22 olefínico. Un análisis más detallado del espectro protónico indicó que se trataba del isómero geométrico *E* (ver análisis en página 103). En ningún caso se observó la formación del isómero *Z*, desfavorecido debido a interacciones estéricas.

El espectro RMN  $^{13}\text{C}$  mostró 26 señales con un único carbono olefínico en 134,2 ppm, en concordancia con la estructura dimérica simétrica (**Tabla 4.3**).



**Figura 4.2.** Espectro RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz) del homodímero **174**.

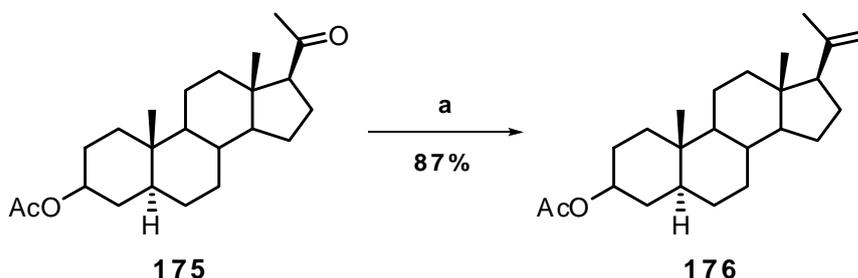
<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H δ (ppm)		
		α		β
1	34,5	1,02	---	1,72
2	27,9	1,20	---	1,66
3	74,2	---	---	4,71 (m, 1H)
4	32,3	1,55	---	1,82
5	41,9	---	---	1,47
6	26,9	1,26	---	1,84
7	26,7	1,23	---	1,65
8	34,1	---	---	1,67
9	35,7	1,55	---	1,82
10	34,8	---	---	---
11	25,7	1,47	---	1,65
12	75,8	5,06 (m, 1H)	---	---
13	44,9	---	---	---
14	49,5	1,60	---	---
15	23,6	1,06	---	1,60
16	25,9	1,13	---	1,43
17	47,8	1,63	---	---
18	12,7	---	0,73 (s, 3H)	---
19	23,1	---	0,91 (s, 3H)	---
20	39,4	---	1,92	---
21	20,4	---	0,86 (d, J= 6,7 Hz, 3H)	---
22	134,2	---	5,08 (m, 1H)	---
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-	170,6	---	2,11 (s, 3H)	---
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	21,5	---	---	---
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-	170,5	---	2,04 (s, 3H)	---
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	21,4	---	---	---

**Tabla 4.3.** Asignación de espectros de RMN-<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto **174**.

#### 4.2.2. Homodimerización de 178

Una vez optimizada la reacción de acoplamiento por metátesis para la obtención de los dímeros esteroidales, el trabajo se focalizó en la síntesis de nuevos dímeros en la posición C-20. En vista de los excelentes resultados obtenidos en la homodimerización del esteroide **170**, se decidió ensayar la reacción sobre monómeros con distintos espaciadores y determinar la factibilidad de la reacción en presencia de otros grupos funcionales insaturados en el esqueleto esteroideal.

En primer lugar, se sintetizó el monómero **176** con un rendimiento del 87% a partir de acetato de pregnanolona mediante una reacción de Wittig utilizando el iluro preparado a partir de bromuro de metiltrifenilfosfonio (ver **Apéndice A**).

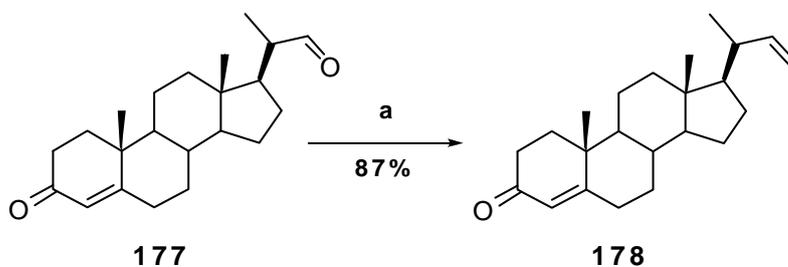


**Esquema 4.3. a)**  $\text{H}_2\text{C}=\text{PPh}_3$ , tolueno

La olefina 1,1-disustituida **176** se sometió a las condiciones de reacción de metátesis en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación bajo las condiciones optimizadas de calentamiento por microondas que ya habían demostrado ser efectivas en la aceleración de la metátesis entre dobles enlaces terminales. Sin embargo, no se observó reacción (**Esquema 4.4**). Este resultado, atribuible al hecho de que **176** es una olefina estéricamente impedida, llevó a la conclusión de que la longitud mínima en la cadena lateral del anillo D para que ocurra el acoplamiento catalizado es la del esteroide **170**.

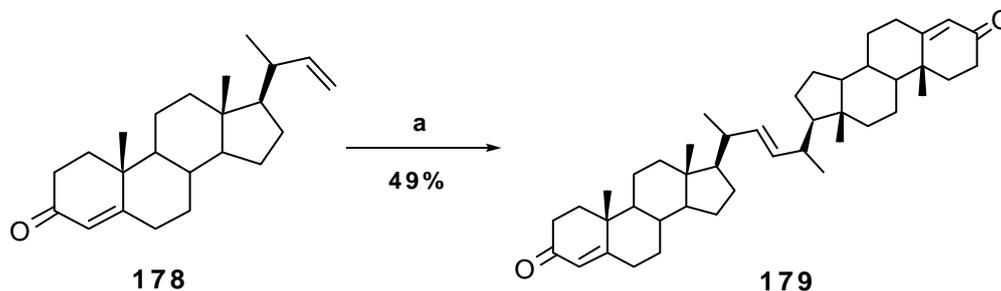
Una vez determinada la mínima longitud de cadena necesaria para la homodimerización se decidió estudiar el efecto de un grupo funcional insaturado en el curso de la reacción tomando como modelo la olefina terminal **178** cuya longitud de cadena lateral era idéntica a la del esteroide modelo **170**.

Se sintetizó, entonces, la olefina terminal **178** a partir del reactivo comercial 3-oxo-4-pregnen-20 $\beta$ -carboxialdehído (**177**) utilizando una reacción de Wittig con un 87% de rendimiento (**Esquema 4.4**).



**Esquema 4.4. a)**  $\text{H}_2\text{C}=\text{PPh}_3$ , tolueno

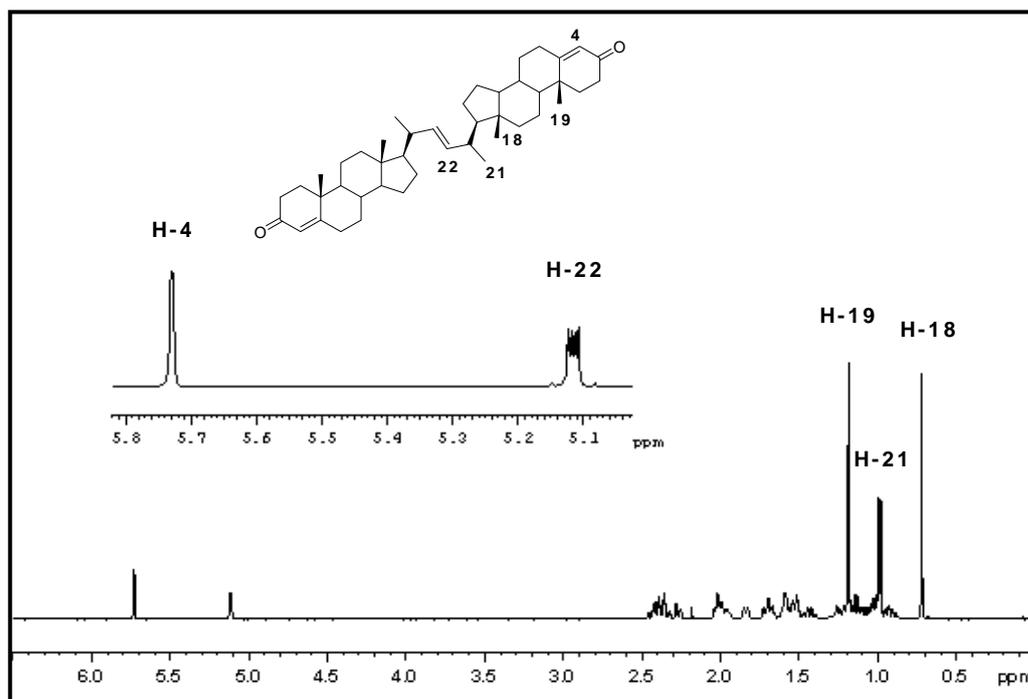
La dimerización se realizó con una carga de catalizador del 2,5% mol teniendo en cuenta el alto costo de ese reactivo y en las condiciones optimizadas previamente (**Esquema 4.5**).



**Esquema 4.5. a)** **173**, 2,5% mol, microondas, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

El *E*-homodímero **179** se obtuvo como único producto de la reacción con un 49% de rendimiento y sólo pudo recuperarse el 10% del compuesto de partida. Esto nos indicó que **179** o **178** sufrían reacciones laterales o se descomponían parcialmente en las condiciones de reacción probablemente por la presencia del doble enlace conjugado en el esteroide.

El espectro de RMN <sup>1</sup>H fue consistente con la estructura simétrica planteada para el homodímero **179** ya que se observó un multiplete a 5,11 ppm correspondiente al H-22 olefínico mientras que en el espectro RMN <sup>13</sup>C desaparecieron las señales de la olefina terminal a 145,1 y 111,7 ppm de **178** y apareció una única nueva señal a 134,3 ppm correspondiente a C-22.

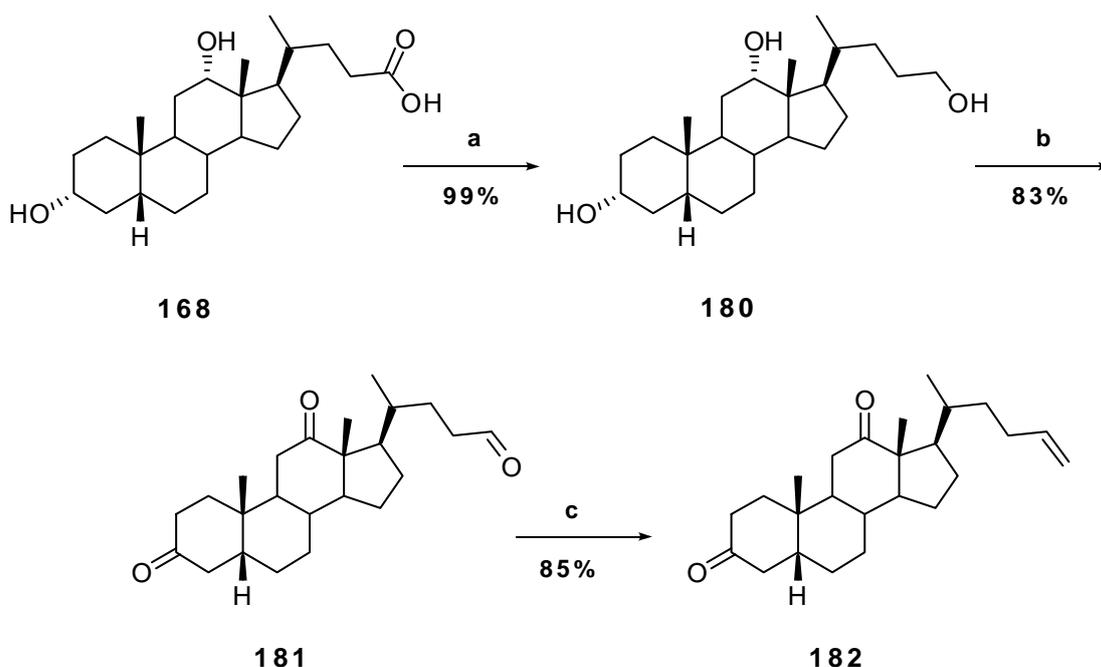


**Figura 4.3.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz) del homodímero **179**.

### 4.2.3. Homodimerización de 182

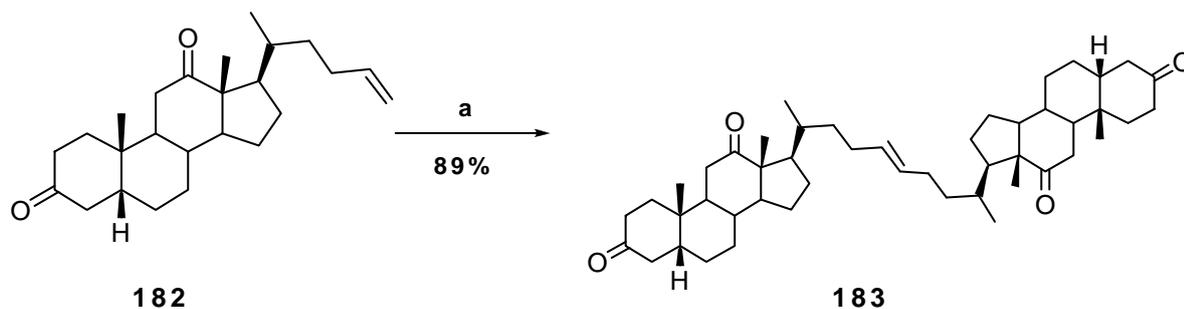
Con el fin de estudiar la estereoselectividad de la reacción de homodimerización, se decidió realizar la reacción sobre un esteroide con una cadena lateral extendida planteando como hipótesis que el alejamiento de la olefina del núcleo esteroidal permitiría obtener, al menos en pequeña proporción, el alqueno Z no observado en la homodimerización de **170** ni **178**.

Para la síntesis de la olefina **182**, se redujo el éster metílico del ácido deoxicólico con hidruro de aluminio y litio para dar el correspondiente alcohol primario. Por oxidación del triol **180** con PCC en diclorometano se obtuvo **181** con un rendimiento del 82% para los tres pasos de reacción. Mediante una reacción de Wittig con (metilidén)trifenilfosforano se obtuvo el precursor monomérico olefínico **182** con un 85% de rendimiento (**Esquema 4.6**).



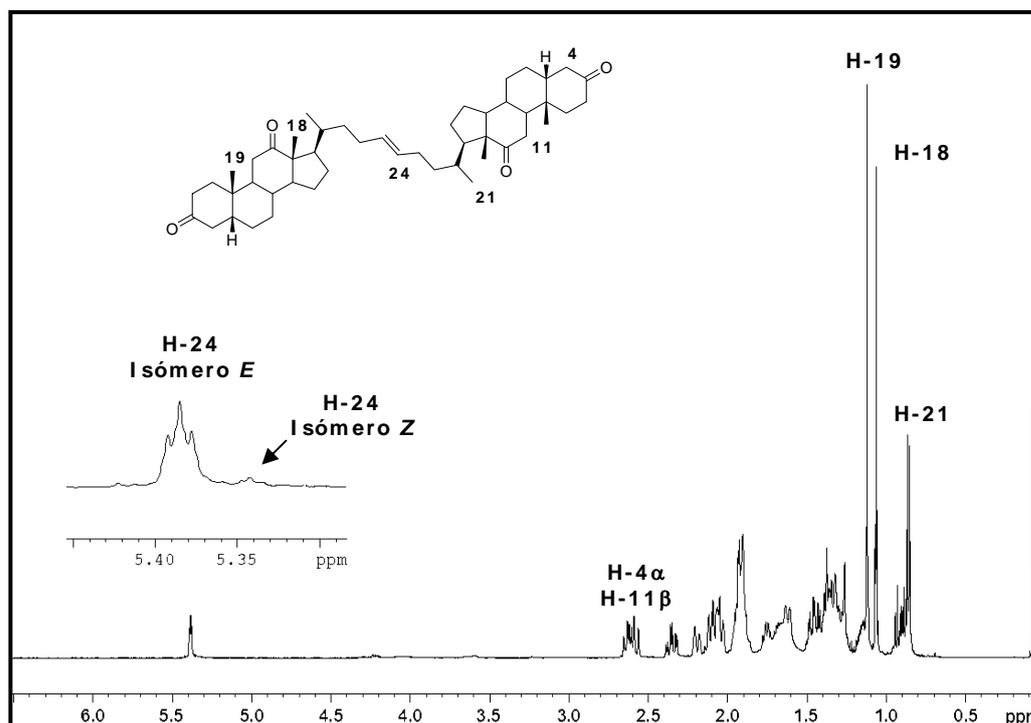
**Esquema 4.6.** a) 1) HCl, MeOH, 2) i) LiAlH<sub>4</sub>, THF, ii) HCl, H<sub>2</sub>O; b) PCC, BaCO<sub>3</sub>, tamiz molecular 3Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) H<sub>2</sub>C=PPh<sub>3</sub>, tolueno

La homodimerización de **182** se llevó a cabo en las mismas condiciones que las usadas para **178** (**Esquema 4.7**).



**Esquema 4.7. a) 173, 2,5% mol, microondas, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**

En este caso, la dimerización ocurrió con muy buenos rendimientos y dio lugar a la mezcla de isómeros *E:Z* en una relación 9:1, confirmando la hipótesis planteada. El espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 4.4) mostró para el producto mayoritario un multiplete a 5,11 ppm correspondiente al H-22 olefínico mientras que el espectro de RMN <sup>13</sup>C presentó 24 señales y un único carbono olefínico a 130,5 ppm, consistente con una estructura simétrica. El producto minoritario (isómero *Z*) no pudo ser aislado y solo se detectó en los espectros de RMN de la mezcla.



**Figura 4.4. Espectro RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz) del homodímero 183.**

En todos los casos se ensayó la dimerización con los catalizadores de primera generación **171** y **172** pero la reacción no ocurrió aún con asistencia de microondas y en las mejores condiciones ensayadas para el catalizador de segunda generación.

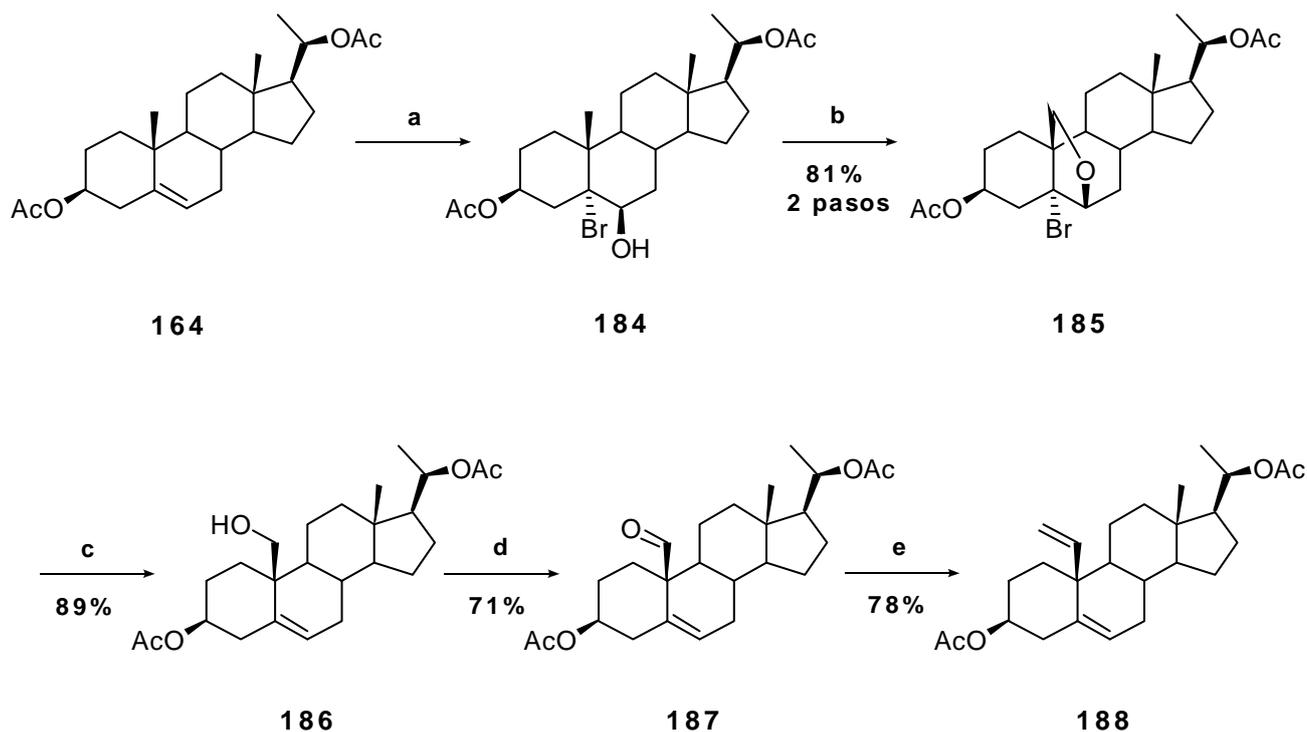
### 4.3. Anillo B: Esteroides conectados por cadenas laterales en C-19

Con el fin de analizar si la reacción de metátesis podía realizarse en una posición impedida del núcleo esteroidal, se eligió preparar olefinas terminales por funcionalización remota del metilo angular C-19. En la literatura había un único ejemplo de esteroide dimérico conectado por C-19 a través de dos funciones éter que fue hallado como subproducto durante una reacción de metilación de Simmons-Smith.<sup>8</sup>

La dimerización a través del C-19 en el anillo B del esqueleto esteroidal resulta de particular interés por tratarse de una posición neopentílica, donde el metilo angular tiene orientación axial sobre la cara  $\beta$  del esteroide. Un dímero conectado a través de esta posición tendría la posibilidad de oponer sus caras  $\beta$  lo cual, sumado a la rigidez del esqueleto carbonado, permitiría la formación de unacavidad hidrofóbica o hidrofílica, dependiendo de las funcionalidades presentes en el núcleo esteroidal.

#### 4.3.1. Homodimerización de 191

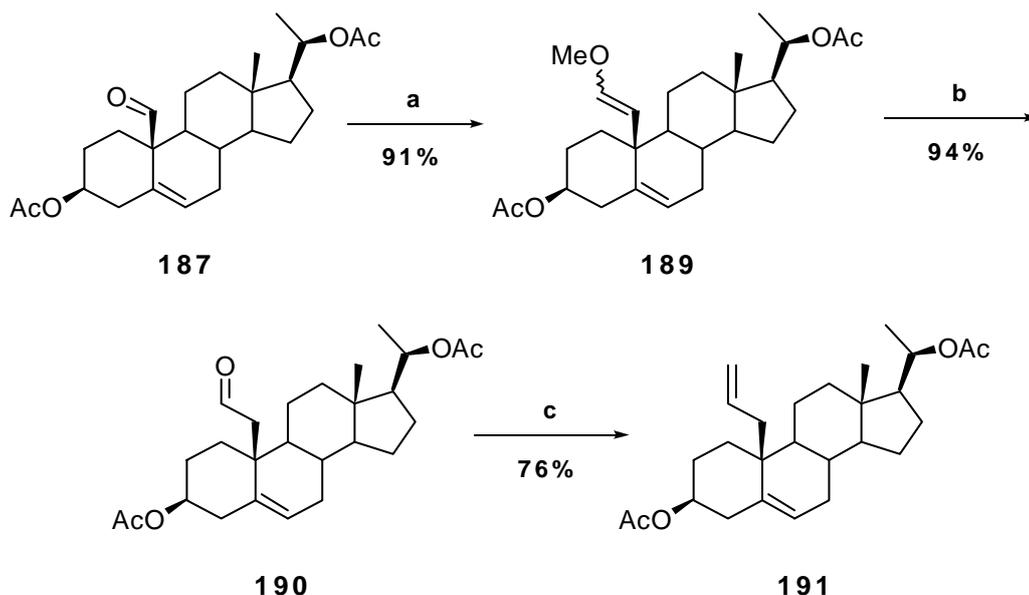
En primer lugar, se preparó el esteroide **186** siguiendo una ruta sintética desarrollada en nuestro laboratorio<sup>9</sup> para la funcionalización de C-19 a partir de acetato de pregnenolona. La síntesis involucró la preparación de la bromohidrina **184** seguida de funcionalización remota con DIB, iodo en diclorometano y luz (lámparas de tungsteno, 300W). La apertura del bromoéter con Zn/AcOH en isopropanol, seguida de la oxidación del 19-OH **186** permitió obtener **187** con un rendimiento del 51% a partir de **164**. Finalmente, mediante una reacción de Wittig se obtuvo la olefina terminal **188** con un 78% de rendimiento (**Esquema 4.8**).



**Esquema 4.8.** a) NBA,  $\text{HClO}_4$  7,5%, THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; b) DIB,  $\text{I}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c) Zn, AcOH, *i*-PrOH; d) PCC,  $\text{BaCO}_3$ , tamiz molecular 3Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e)  $\text{H}_2\text{C}=\text{PPh}_3$ , tolueno

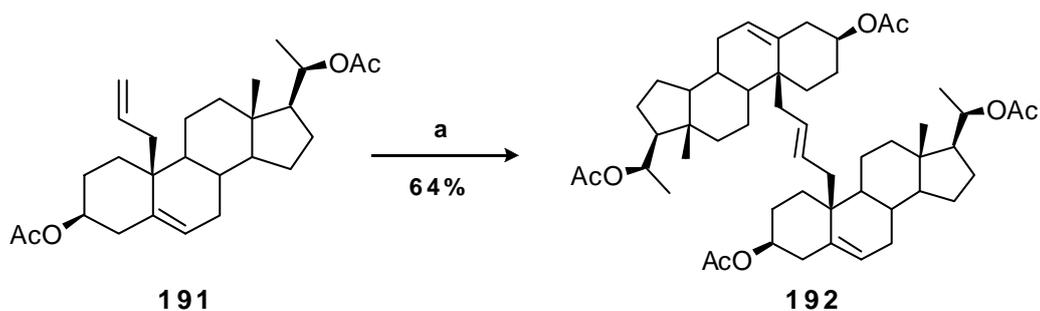
Se ensayó, luego, la homodimerización de **188** pero, aún variando las condiciones experimentales y aumentando la carga de catalizador, no se observó reacción alguna y el material de partida se recuperó cuantitativamente luego de una separación cromatográfica.

Dado que **188** no homodimerizó, se decidió homologar en un carbono la cadena de C-19 mediante una olefinación de Wittig doble haciendo reaccionar **187** con (metoximetilidén)trifenilfosforano (ver **Apéndice A**) para obtener el enoléter **189** que por hidrólisis ácida permitió obtener el aldehído **190**. Finalmente, la olefina terminal **191** se obtuvo a partir de una segunda reacción de Wittig sobre **190** con metilidentrifenilfosforano, con un 76% de rendimiento.



**Esquema 4.9.** a) MeOHC= PPh<sub>3</sub>, tolueno;  
b) 1) HCl 4N, acetona; 2) Ac<sub>2</sub>O, Py; c) H<sub>2</sub>C= PPh<sub>3</sub>, tolueno.

Mientras que no ocurrió reacción sobre la olefina **188**, su análogo homologado y menos impedido, **191**, dimerizó para dar el isómero *E* **192** como único producto con un rendimiento del 64%. Sólo se recuperó el 13% del reactivo de partida luego de la purificación en silicagel. Esto puede ser atribuido a reacciones secundarias debido a la presencia de la doble unión en C-5, por analogía a los resultados obtenidos con el  $\Delta^4$ -3-ceto-esteroide **178**.



**Esquema 4.10.** a) **173**, 10% mol, microondas, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Los datos espectroscópicos confirmaron la naturaleza dimérica del producto. El espectro RMN <sup>13</sup>C mostró 26 señales con tres señales olefínicas en 124,4 ppm (C-6), 129,2 ppm (C-22) y 137,1 ppm (C-5). La señal de C-22 mostró correlación en el espectro HSQC (a un enlace) con el hidrógeno a 5,42 ppm (H-22) y en el espectro HMBC (a 2 y 3 enlaces) con los hidrógenos de C-19 a 2,45 ppm y 2,03 ppm.

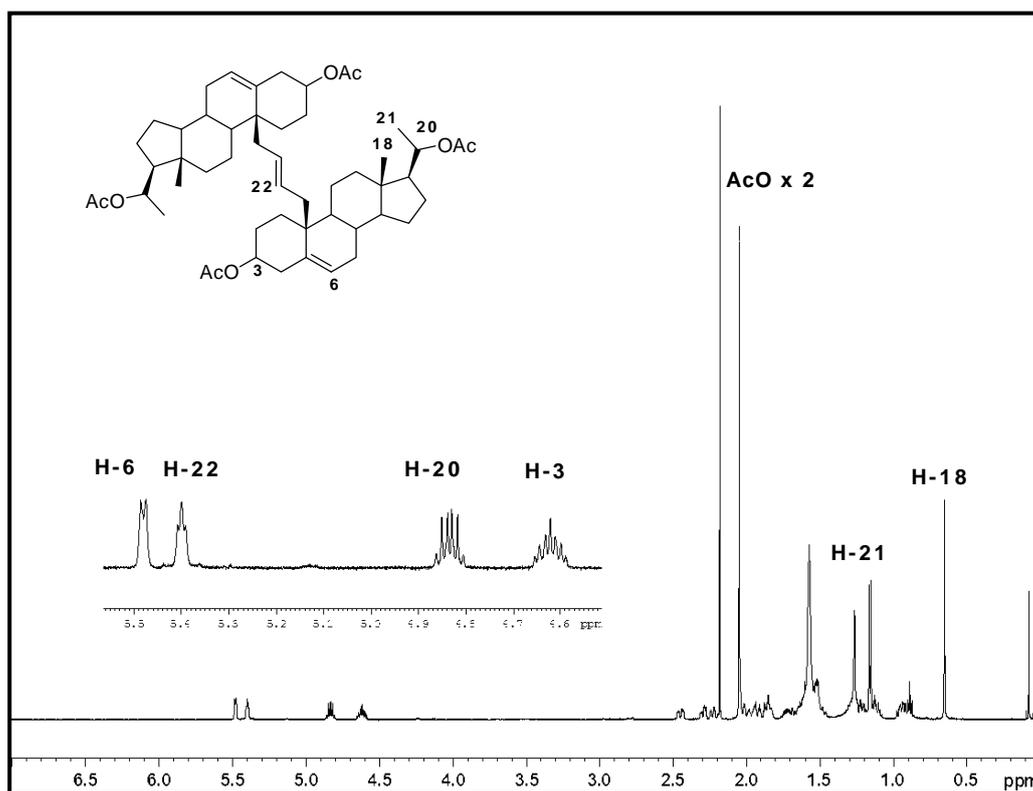


Figura 4.5. Espectro RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz) del homodímero **192**.

#### 4.4. Anillo B: Esteroides conectados por C-6

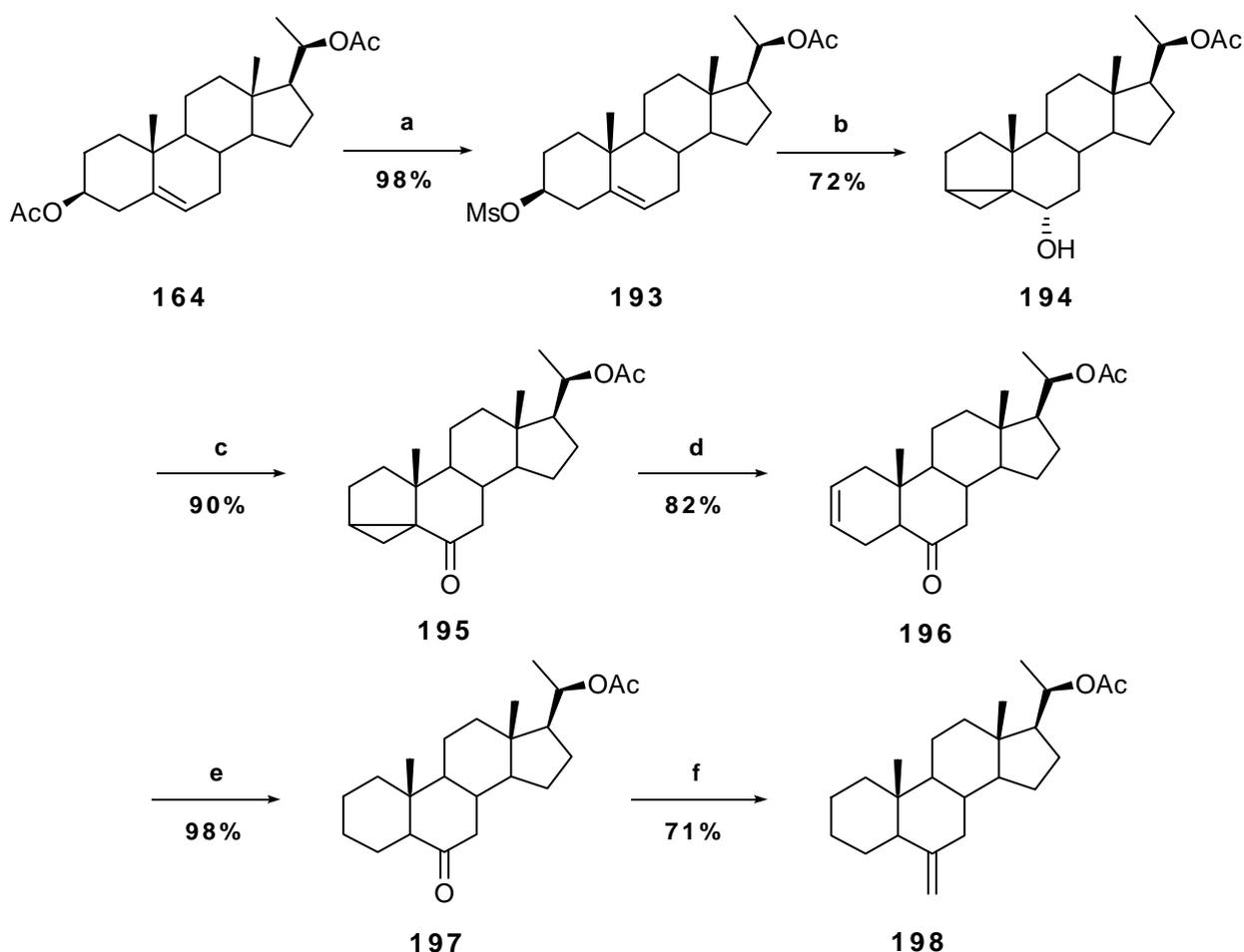
Con el fin de analizar la efectividad de la reacción cuando la olefina se encontraba cercana a un grupo funcional atractor de electrones que fuera capaz de modificar la nucleofilicidad del doble enlace, se decidió preparar monómeros mediante una adición de Grignard sobre un grupo carbonilo. Se eligió la posición C-6 del anillo B del núcleo esteroideal ya que en nuestro laboratorio se había desarrollado una ruta para la obtención de este tipo de compuestos. Esta elección, por otra parte, nos permitió estudiar la reacción de metátesis sobre una cadena con olefina terminal en posición axial y ecuatorial. Asimismo, se preparó un monómero mediante una reacción de Wittig para estudiar la mínima longitud de cadena necesaria para que la homodimerización fuera efectiva, tal como se había hecho para las posiciones 20 y 19.

##### 4.4.1. Homodimerización de **200b**

Se sintetizó el esteroide carbonílico **197** siguiendo la ruta sintética desarrollada por Durán y col.<sup>10</sup> para pregnanos con puentes 2,19 (**Esquema 4.1**).

Partiendo de **164** se desacetiló regioselectivamente el alcohol en C-3 con hidróxido de sodio en metanol y se mesiló el producto para obtener **193**. Este mesilato fue sometido a condiciones de eliminación en fase heterogénea utilizando como base

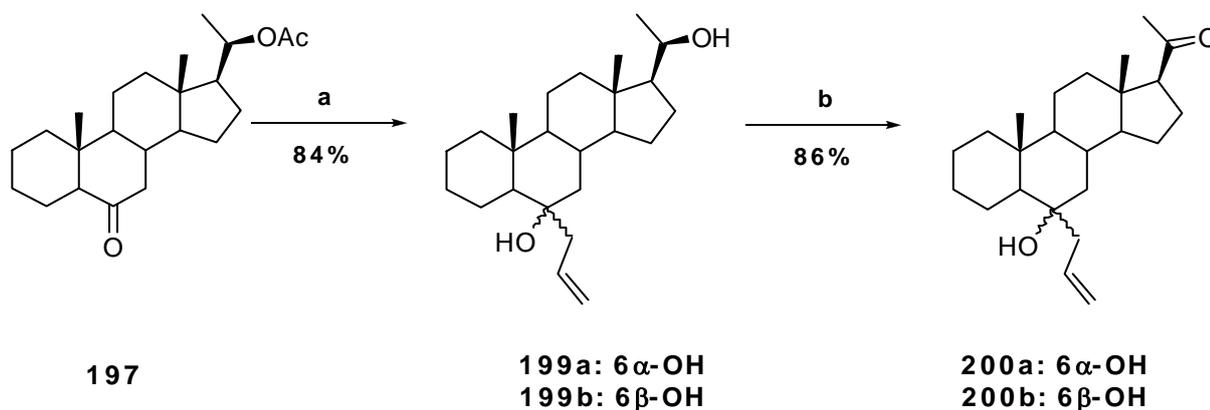
carbonato de potasio para obtener el  $3\alpha,5\alpha$ -ciclo- $6\beta$ -hidroxipregnano **194**. Por oxidación del alcohol en C-6 y posterior reordenamiento en presencia de ácido *p*-toluensulfónico y bromuro de potasio se obtuvo el  $\Delta^2$ -6-cetoesteroide **196**. Una hidrogenación subsiguiente para evitar interferencias con la reacción de metátesis permitió la obtención del precursor carbonílico **197** con un 51% de rendimiento global. La reacción de Wittig con (metilidén)trifenilfosforano sobre **197** permitió obtener el monómero olefínico **198** (**Esquema 4.11**).



**Esquema 4.11.** a) 1) NaOH, MeOH, 2) MsCl, MeOH, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) MEK, H<sub>2</sub>O, BaCO<sub>3</sub>, reflujo; c) PCC, BaCO<sub>3</sub>, tamiz molecular 3Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) *p*TsOH, KBr, DMF, reflujo; e) H<sub>2</sub>, Pd/C; f) H<sub>2</sub>C=PPh<sub>3</sub>, tolueno.

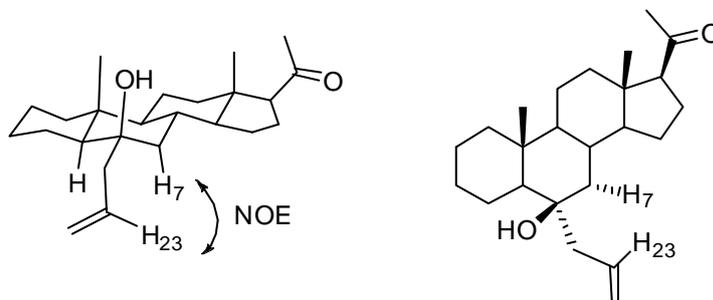
Como se mencionó anteriormente, con el fin de encontrar la menor longitud de cadena necesaria para la homodimerización se sometió la olefina **198** a la reacción de acoplamiento por metátesis en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación y no se observó reacción alguna, tal como había ocurrido con la olefina 1,1-disustituida en C-20. Nuevamente, este resultado fue atribuido al impedimento estérico del doble enlace.

Se hizo reaccionar al derivado **197** en condiciones anhidras con cloruro de alilmagnesio y se obtuvo la mezcla de isómeros **199a** y **199b** 6 $\alpha$ -OH y 6 $\beta$ -OH, respectivamente en relación 2:8. Las condiciones de la reacción causaron, también, la desprotección del hidroxilo en C-20. Dado que la separación cromatográfica de ambos compuestos resultó ser muy dificultosa, se separaron fracciones analíticas para su caracterización. Tal como se esperaba, el producto mayoritario fue el isómero 6 $\beta$ -OH generado por el ataque del reactivo de Grignard desde la cara  $\alpha$  del esteroide, menos impedida. La mezcla de isómeros se oxidó luego para obtener los isómeros **200a** y **200b** 6 $\alpha$ -OH y 6 $\beta$ -OH, respectivamente que sí pudieron ser separados (**Esquema 4.12**).



**Esquema 4.12.** a) 1) alilMgCl, THF, 2) NH<sub>4</sub>Cl; b) PCC, BaCO<sub>3</sub>, tamiz molecular 3 Å, DCM

La asignación completa de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  se realizó mediante un análisis completo de los espectros mono y bidimensionales. En particular, se utilizó el espectro NOESY para determinar la posición de la cadena alílica observándose correlación entre los H 7 $\alpha$  y 23 para el isómero **200b** (**Figura 4.6**). Esta correlación estaba ausente en el isómero **200a**.



**Figura 4.6.** Correlaciones NOE para el isómero **200b**.

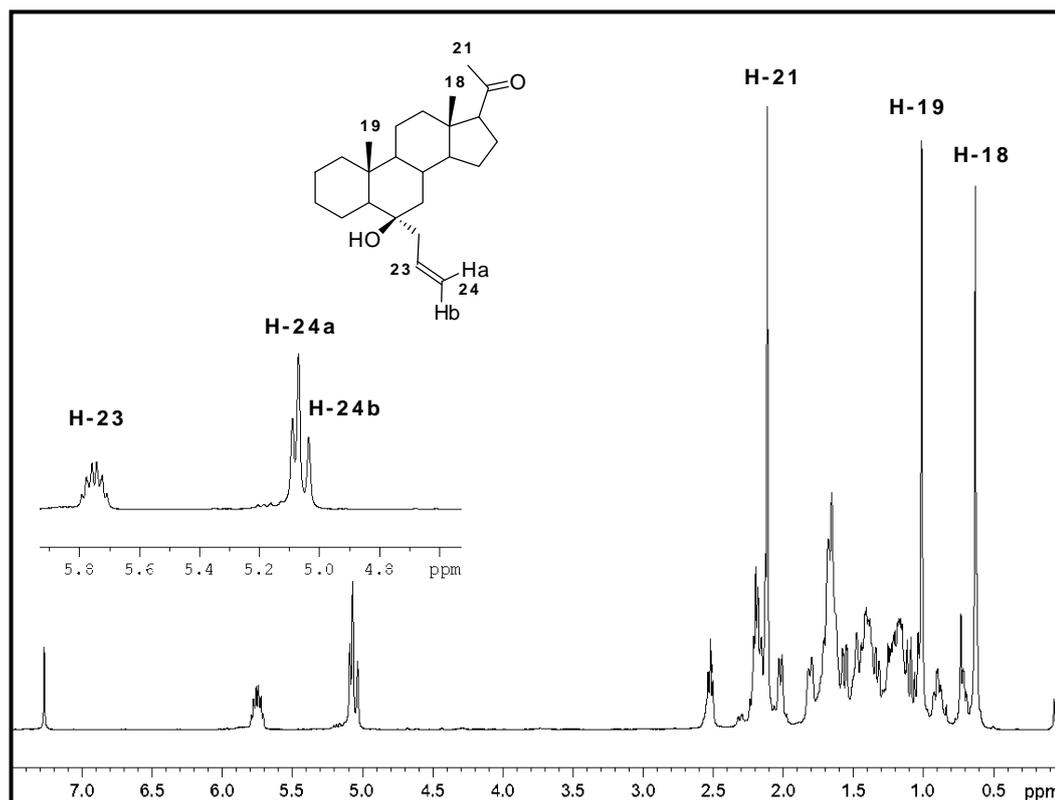
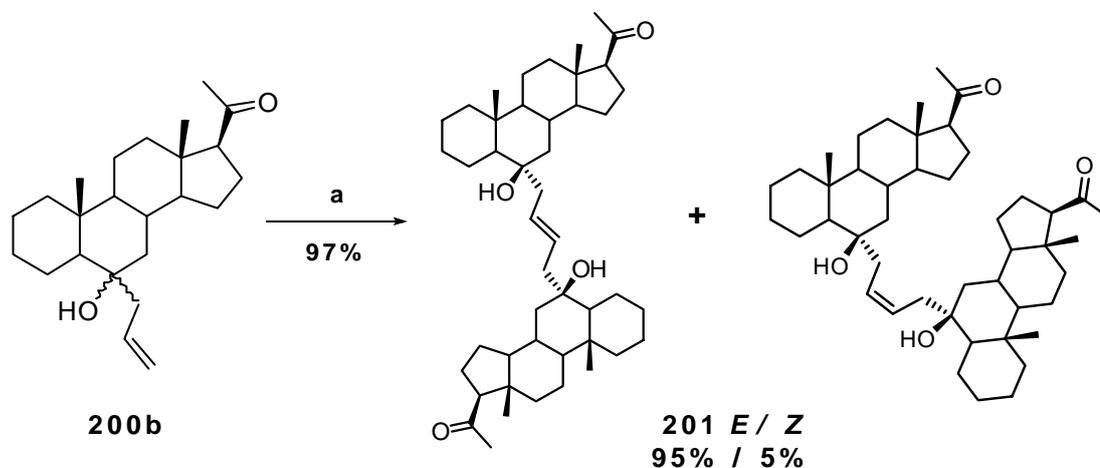


Figura 4.7. Espectro RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz) del monómero **200b**.

Cuando se ensayó la reacción de metátesis bajo las mismas condiciones sobre los isómeros **200a** y **200b**, no ocurrió la homodimerización del isómero **200a** mientras que el isómero **200b** formó el dímero **201** con un 97% de rendimiento (**Esquema 4.13**). Esto puede explicarse porque, en el primer caso, el grupo alilo se encuentra en posición axial y existe impedimento estérico para el acoplamiento mientras que, en el segundo caso, el grupo alilo está ecuatorial y se aleja del núcleo esteroidal siendo más factible el acercamiento de los monómeros.



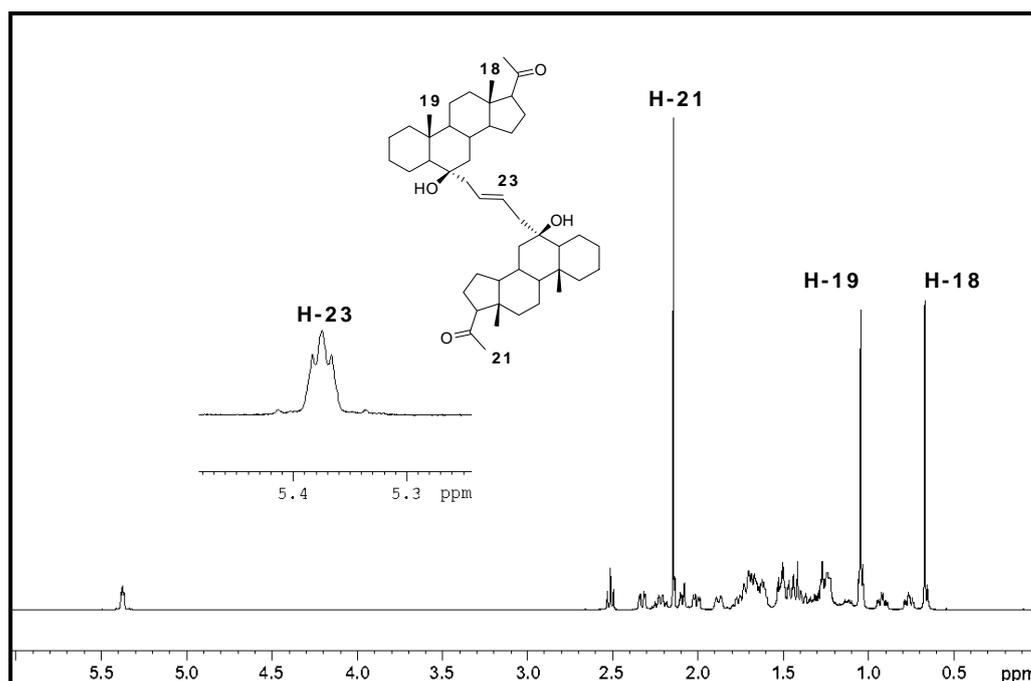
Esquema 4.13. a) 173, 10% mol, microondas, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

El dímero **201** resultó ser una mezcla conteniendo un 95% del isómero *E* y un 5% del isómero *Z*, detectado por RMN  $^1\text{H}$ . Si bien no fue posible separar cromatográficamente los isómeros, el compuesto mayoritario pudo obtenerse para su caracterización, por recristalización de la mezcla de *i*-propanol.

La naturaleza dimérica del compuesto **201 E** fue confirmada por espectrometría de masas de alta resolución (EMAR-IES) con un ion pseudomolecular  $(\text{M}+\text{Na})^+$  a  $m/z$  711,5323 correspondiente a la fórmula molecular  $\text{C}_{46}\text{H}_{72}\text{O}_4\text{Na}$ .

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  mostró 23 señales con un único carbono olefínico en 129,5 ppm que correlacionó en el espectro HSQC con el multiplete olefínico a 5,35 ppm. Un análisis completo del espectro de RMN  $^1\text{H}$  junto con los espectros bidimensionales (HSQC, HMBC y COSY) confirmó la estructura dimérica simétrica.

El isómero *Z* no pudo ser separado y fue analizado a partir del RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la mezcla. Al igual que el isómero *E*, su RMN  $^{13}\text{C}$  mostró 23 señales con un único carbono olefínico en 127,4 ppm que correlacionó en el espectro HSQC con el multiplete olefínico a 5,51 ppm.



**Figura 4.8.** Espectro RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz) del homodímero **201 E**.

Cuando una mezcla de isómeros **200a** y **200b** se sometió a la reacción de metátesis en microondas, el monómero **200b** homodimerizó mientras que el **200a** se recuperó intacto luego de una separación cromatográfica. Esto demostró que no era posible en esas condiciones de reacción, la metátesis cruzada entre los grupos alílicos en posición  $\alpha$  y  $\beta$  de los isómeros **200a** y **200b**.

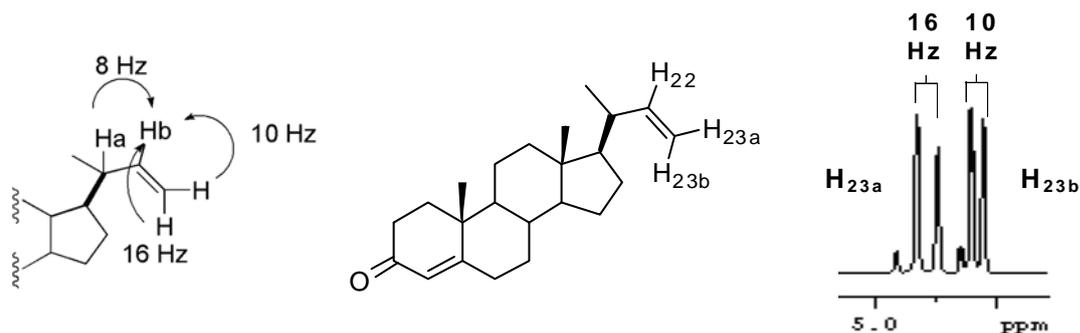
#### 4.5. Análisis de la geometría del doble enlace simétrico

Aún cuando, debido a factores estéricos, se esperaba la formación del isómero *E* en los dímeros esteroidales como el producto único o mayoritario, la asignación de la geometría del doble enlace formado en la reacción de metátesis no fue directa debido a la simetría de las moléculas. Si bien la constante de acoplamiento entre los protones olefínicos permitiría diferenciar fácilmente los isómeros *E* y *Z* de un doble enlace disustituido, la equivalencia química de esos protones debida a la estructura simétrica de los dímeros no permitió medir la constante de acoplamiento mutua en forma sencilla. Sin embargo, la no equivalencia magnética de estos protones olefínicos debida a sus hidrógenos vecinos resultó en un sistema fuertemente acoplado con particiones y relaciones de intensidad irregulares (patrones XAA'X' o X<sub>2</sub>AA'X<sub>2</sub>) que contenía información de la constante de acoplamiento. La misma pudo ser obtenida usando un procedimiento computacional.

Se llevaron a cabo simulaciones de los espectros RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) utilizando los desplazamientos químicos experimentales tomados de los espectros de los dímeros. Las constantes de acoplamiento se estimaron a partir de los espectros de los correspondientes monómeros (<sup>3</sup>J<sub>Z</sub> ≈ 10-13 Hz y <sup>3</sup>J<sub>E</sub> ≈ 16-17 Hz). Usando estos valores, se simularon los sistemas fuertemente acoplados. La simulación de los dímeros con isomería geométrica *E* generó una resonancia para el protón olefínico que coincidía perfectamente con el resultado experimental donde la separación entre las señales externas era de 34-35 Hz (equivalente a 2 x J<sub>E</sub>). Para los isómeros *Z* esta separación fue de 22-23 Hz (equivalente a 2 x J<sub>Z</sub>).

#### Dímeros 174 y 179

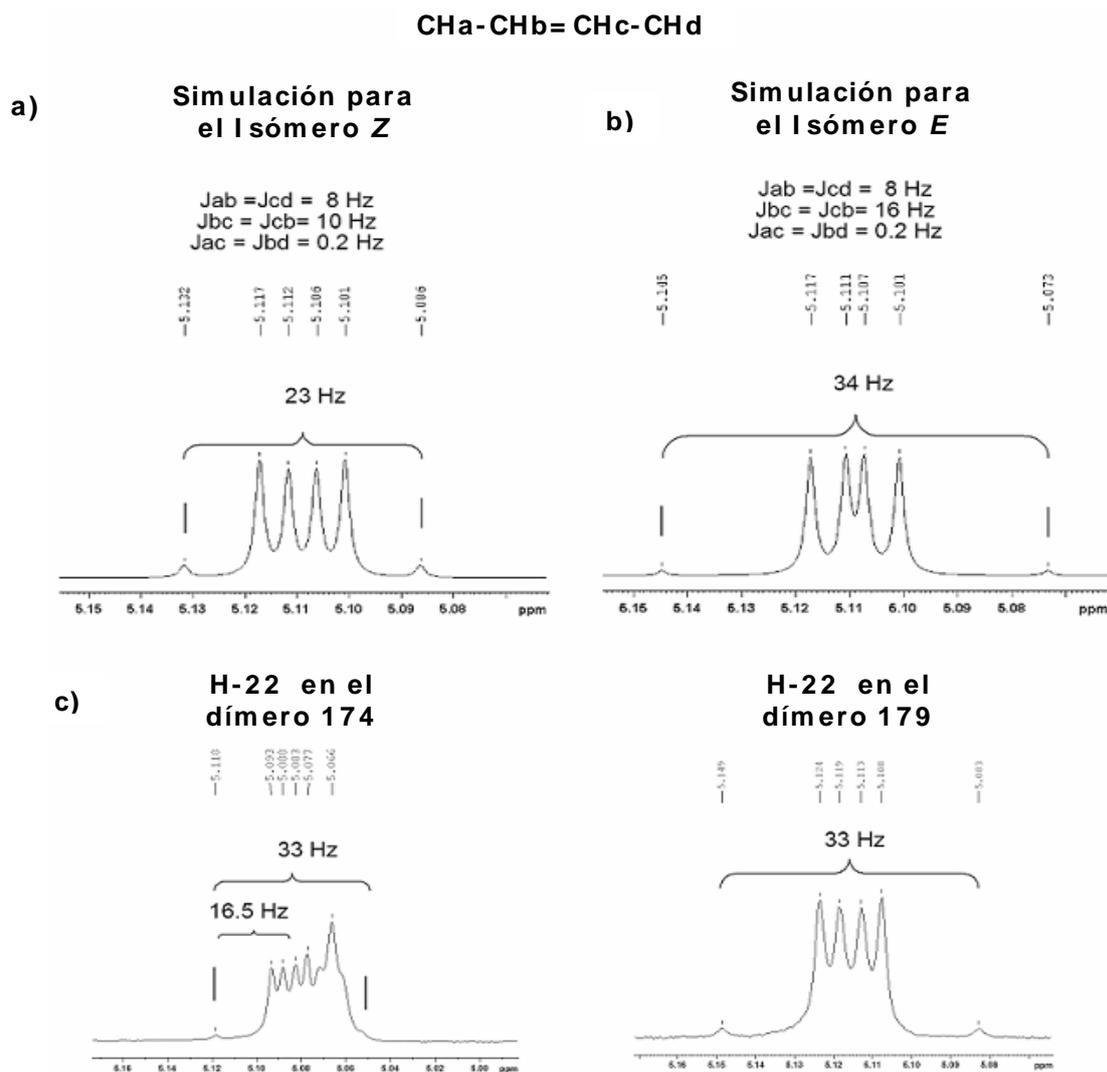
Las constantes de acoplamiento se tomaron de los espectros RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) de los monómeros tal como se ejemplifica en la **Figura 4.9** para **178**. Los valores resultaron ser <sup>3</sup>J<sub>Z</sub> = 10 Hz y <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 16 Hz. En el caso de los acoplamientos con los protones olefínicos terminales, las J<sub>ac</sub> y J<sub>bd</sub> se estimaron menores a 0,5 Hz.



**Figura 4.9.** Constantes de acoplamiento determinadas a partir del espectro RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz) del monómero **178**.

Usando estos valores y el sistema alquénico mostrado en la **Figura 4.10**, se simularon los sistemas fuertemente acoplados con el programa NMR-SIM TOPSPIN 2.1 y se compararon los resultados experimentales con los teóricos.

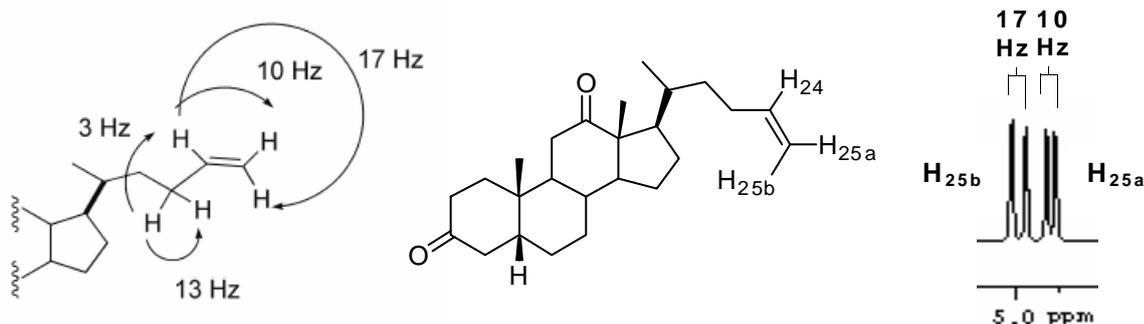
En el caso de la simulación para el isómero *Z*, se obtuvo una separación de 23 Hz entre las líneas exteriores utilizando constantes de acoplamiento (Hz):  $J_{ab}=8$ ,  $J_{ac}=0.2$ ,  $J_{bc}=10$ ,  $J_{ad}=0$ , mientras que en la simulación del isómero *E*, la separación fue de 34 Hz para las constantes de acoplamiento (Hz):  $J_{ab}=8$ ,  $J_{ac}=0.2$ ,  $J_{bc}=16$ ,  $J_{ad}=0$ . La señal de resonancia experimental para los protones olefínicos de los dímeros **174** y **179** mostró, en ambos casos, una distancia de 33 Hz entre las líneas exteriores.



**Figura 4.10.** Comparación de las resonancias de los protones olefínicos. **a)** Resonancia simulada para el isómero *Z* a  $\delta = 5,109$  ppm:  $J_{ab}=8$ ,  $J_{ac}=0.2$ ,  $J_{bc}=10$ ,  $J_{ad}=0$ ; **b)** Resonancia simulada para el isómero *E* a  $\delta = 5,109$  ppm :  $J_{ab}=8$ ,  $J_{ac}=0.2$ ,  $J_{bc}=16$ ,  $J_{ad}=0$ ; **c)** Resonancia experimental a  $\delta = 5,11$  ppm para los dímeros **174** y **179**.

### Dímeros 183, 192 y 201

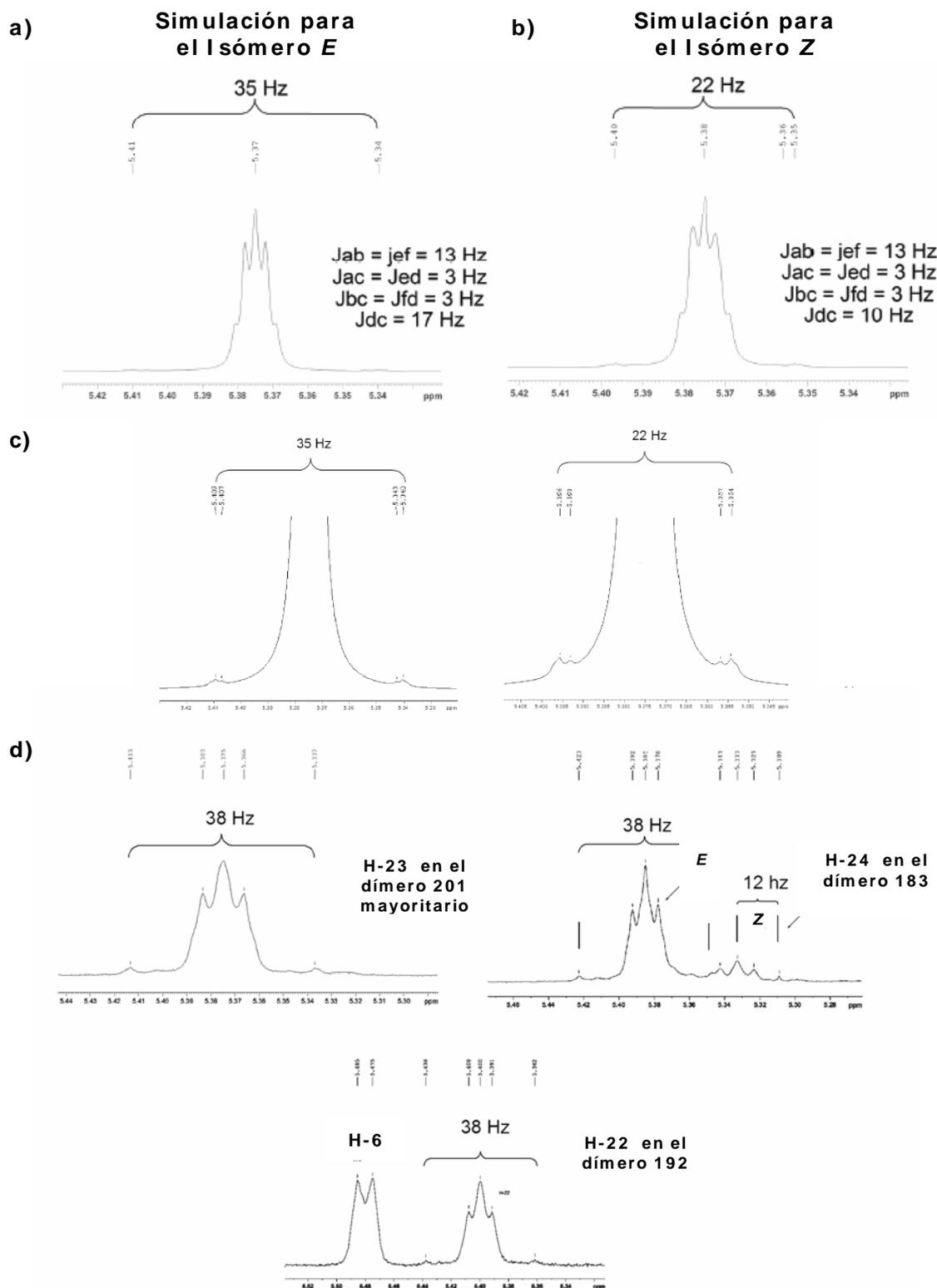
Las constantes de acoplamiento se tomaron de los espectros RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) de los monómeros tal como se ejemplifica en la **Figura 4.11** para **182**. Los valores resultaron ser  $^3J_Z = 10$  Hz y  $^3J_E = 17$  Hz. En el caso de los acoplamientos geminales, se determinó  $J_{gem} = 13$  Hz y para los acoplamientos de largo alcance, se estimó  $J = 3$  Hz.



**Figura 4.11.** Constantes de acoplamiento determinadas a partir del espectro RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz) del monómero **182**.

Usando estos valores y el sistema alquénico mostrado en la **Figura 4.12**, se simularon los sistemas fuertemente acoplados con el programa NMR-SIM TOPSPIN 2.1 y se compararon los resultados experimentales con los teóricos.

En el caso de la simulación para el isómero *Z*, se obtuvo una separación de 22 Hz entre las líneas exteriores utilizando constantes de acoplamiento (Hz):  $J_{ab}=13$ ,  $J_{cd}=10$ ,  $J_{bc}=3$ ,  $J_{ac}=3$ , mientras que en la simulación del isómero *E*, la separación fue de 35 Hz para las constantes de acoplamiento (Hz):  $J_{ab}=13$ ,  $J_{cd}=17$ ,  $J_{bc}=3$ ,  $J_{ac}=3$ . La señal de resonancia experimental para los protones olefínicos de los dímeros **192** y **201** mostró, en ambos casos, una distancia de 38 Hz entre las líneas exteriores. Para el dímero **183**, se observó que el isómero mayoritario presentaba una separación entre las líneas externas de 38 Hz y se le asignó la estereoisomería *E* mientras que en el isómero minoritario esta separación era de 24 Hz, con lo cual se le asignó la geometría *Z*.



**Figura 4.12.** Comparación de las resonancias de los protones olefínicos. **a)** Resonancia simulada para el isómero *E* a  $\delta = 5,375$  ppm: Jab=13, Jcd=17, Jbc=3, Jac=3; **b)** Resonancia simulada para el isómero *Z* a  $\delta = 5,375$  ppm: Jab=13, Jcd=10, Jbc=3, Jac=3; **c)** Ampliación de los espectros simulados; **d)** Resonancia experimental a  $\delta = 5,38$  ppm para los dímeros **201**, **183** y **192**.

**Referencias Bibliográficas**

1. Morzycki, J.W.; Kalinowski S.; Lotowski, Z.; Rabiczko J., *Tetrahedron*, **1997**, *57*, 10579.
2. **a)** Di Chenna, P.H.; Veleiro, A.S.; Sonogo, J.M.; Ceballos, N.R.; Garland, M.T.; Baggio, R.F.; Burton, G., *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 2453; **b)** Veleiro, A.S.; Taich, P.J.; Alvarez, L.D., Di Chenna, P.H.; Burton, G., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4235.
4. Chatterjee, A.K.; Choi, T-L; Sanders, D.P.; Grubbs, R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11360.
5. Concepción, J.I.; Francisco, C.G.; Freire, R.; Hernandez, R.; Salzar, J.A.; Suarez, E., *J.Org.Chem.*, **1986**, *51*, 402.
6. Tochtrop, G.P.; DeKoster, G.T.; Cistola, D.P., Covey, D.F., *Bioorg.Med.Chem.*, **2002**, *12*, 433.
7. Bargiggia, F.C.; Murray, W.V., *J.Org.Chem.*, **2005**, *70*, 9636.
8. Fajkos, J.; Josca, J., *Colect.Czech,Chem, Commun.*, **1979**, *44*, 251.
9. Joselevich, M.; Ghini, A.A., Burton, G., *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 1.
10. Durán, F.J.; Edelsztejn, V.C.; Ghini, A.A.; Rey, M.; Coirini, H.; Dauban, P.; Dodd, R.H.; Burton, G., *Bioorg.Med.Chem.*, **2009**, *17*, 65263.

# **CAPÍTULO 5**

---

**ANÁLOGOS FUNCIONALES  
Y DIMÉRICOS DEL  
ORGANOGEIIFICANTE 167**



*"If I have a thousand ideas and only one turns out to be good, I am satisfied."*

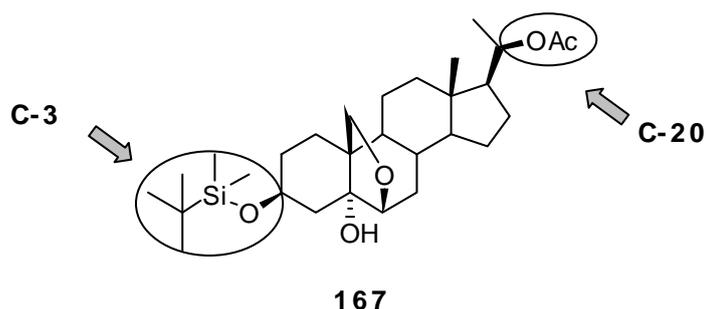
*Alfred Nobel*

## 5.1. Introducción

Para lograr el diseño racional de OGBP es crítico el control sobre dos aspectos fundamentales: 1) los requerimientos espaciales necesarios para el autoensamblaje unidimensional de las moléculas (mediante interacciones intermoleculares no covalentes) para dar lugar a la formación eficiente de las fibras y 2) el delicado balance de las interacciones entre moléculas de organogelificante y del organogelificante con el solvente. El primer aspecto ha sido ampliamente estudiado y puede controlarse eligiendo convenientemente grupos capaces de formar interacciones fuertes y direccionadas, como puentes de hidrógeno. De esta forma se han estudiado derivados de hidratos de carbono, amidas, etc., tal como se ejemplificó en el **Capítulo 1**. Si bien la presencia de grupos capaces de formar estas interacciones direccionadas hacia un arreglo unidimensional es condición necesaria para la formación de un gel, no es suficiente ya que, como se mencionó anteriormente, la interacción con el solvente es determinante. Por todo esto, es difícil predecir cómo modificaciones en los grupos funcionales afectan la capacidad gelante de estas moléculas debido al sutil balance de fuerzas que llevan a la formación del gel.

Con el fin de estudiar la relación estructura-propiedad organogelificante del esteroide **167** se sintetizaron análogos tomando como base el esqueleto 5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano que posee tanto una función dadora como aceptora de puente de hidrógeno. Los análogos preparados pueden dividirse en dos grupos:

- Análogos funcionales** obtenidos por reemplazo de los grupos 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililo y/o 20 $\beta$ -acetoxi por otros grupos con distinto tamaño y/o funcionalidad.
- Análogos diméricos** obtenidos mediante reacciones de dimerización por formación de uniones C-C y éster. En este caso también exploramos la posibilidad de obtener análogos diméricos de **167** de manera directa, mediante un espaciador bidentado, y utilizando la reacción de metátesis desarrollada y puesta a punto en esta tesis para la síntesis de dímeros esteroidales (**Capítulo 4**).



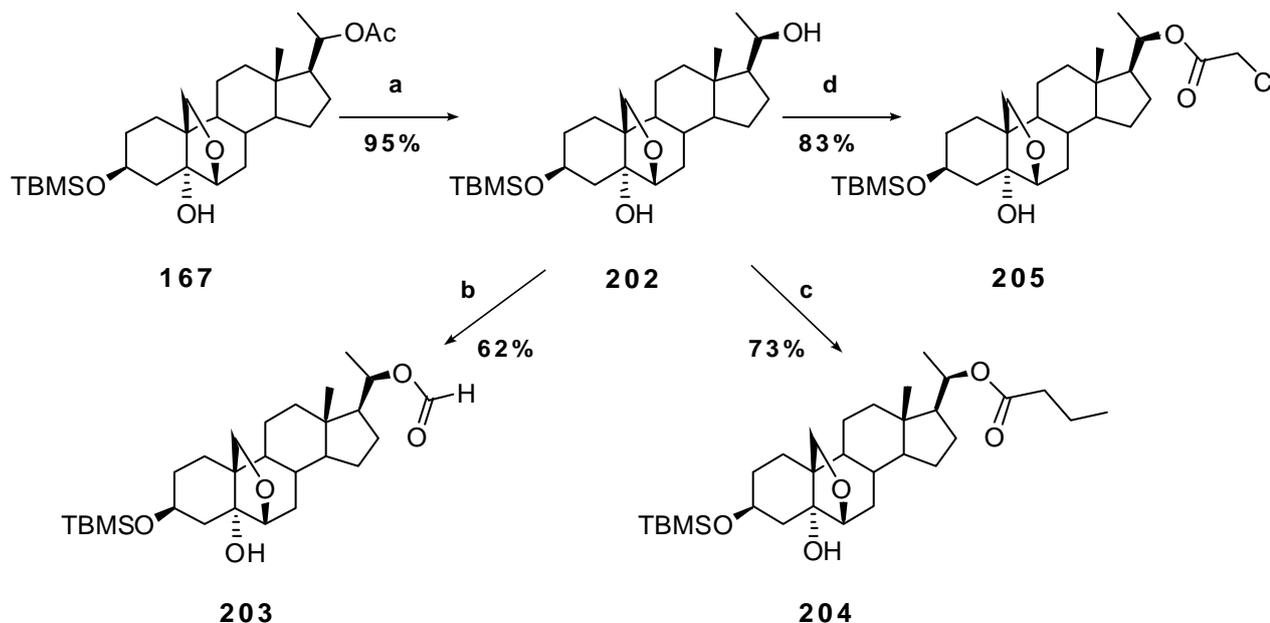
Luego, con el fin de verificar que el grupo  $5\alpha$ -OH es esencial en la capacidad de gelificación de la molécula, sintetizamos un análogo con modificaciones en C-5. Una vez preparados los distintos análogos se estudió la propiedad organogelificante sobre distintos solventes mediante el método del tubo invertido. A continuación se describen y discuten los resultados obtenidos.

## 5.2. Síntesis de análogos funcionales

### 5.2.1. Derivados con modificaciones en C-20

#### *Ésteres: Variación de la longitud de cadena y su naturaleza química*

Con el fin de analizar la influencia de la longitud de cadena y su sustitución en las propiedades gelificantes de **167** se preparó una serie de análogos en los cuales el acetato de C-20 se reemplazó por otros ésteres (**Esquema 5.1**). Mediante desacetilación del esteroide **167** fue posible obtener el análogo **202**, precursor en la síntesis de los restantes análogos con modificaciones en C-20. Para ello, se trató **167** con hidruro de aluminio y litio extremando las precauciones durante el corte de la reacción para llevar a neutralidad evitando la formación de un medio ácido, donde el grupo sililo es lábil. De esta forma, se obtuvo **202** con un 95% de rendimiento. A partir de éste se sintetizaron los análogos **203**, por reacción con anhídrido acetofórmico a  $0^\circ\text{C}$ , **204**, por reacción con anhídrido butírico y **205**, por reacción con cloruro de cloroacetilo con muy buenos rendimientos.

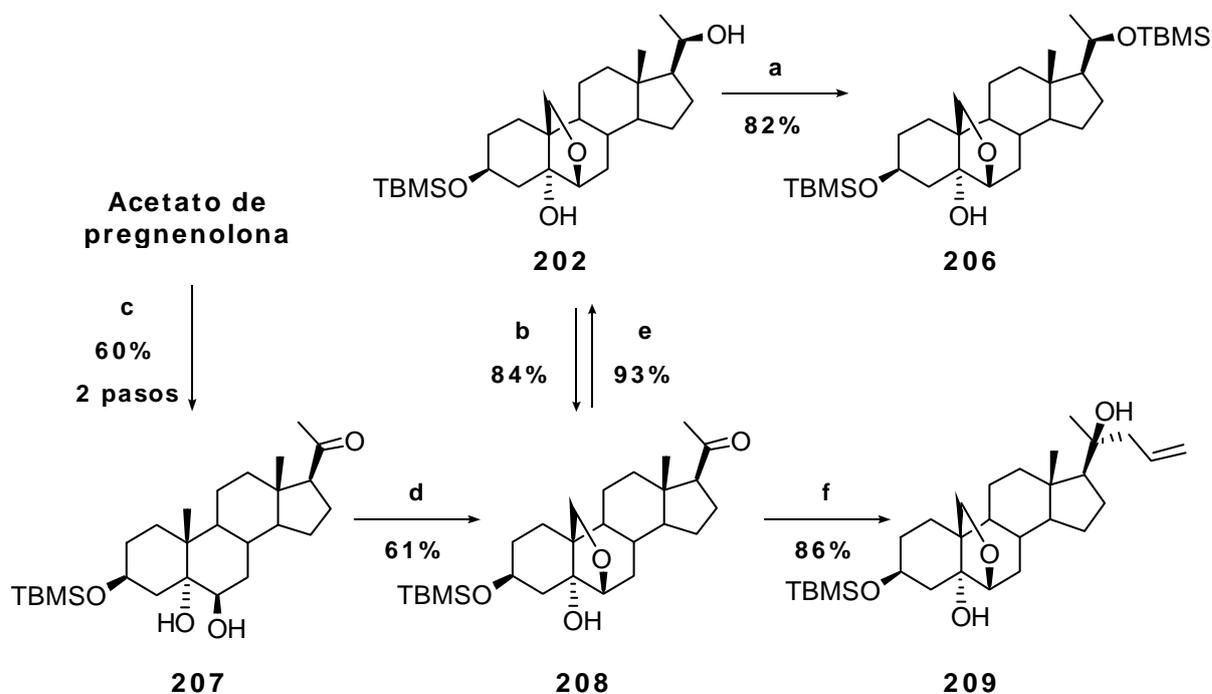


**Esquema 5.1.** Síntesis de análogos.

**a)** I)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, II) HCl; **b)** anhídrido acetofórmico, Py; **c)** anhídrido butírico, Py, DMAP, diclorometano; **d)** cloruro de cloroacetilo, TEA, diclorometano.

Análogos con otras funcionalidades en C-20

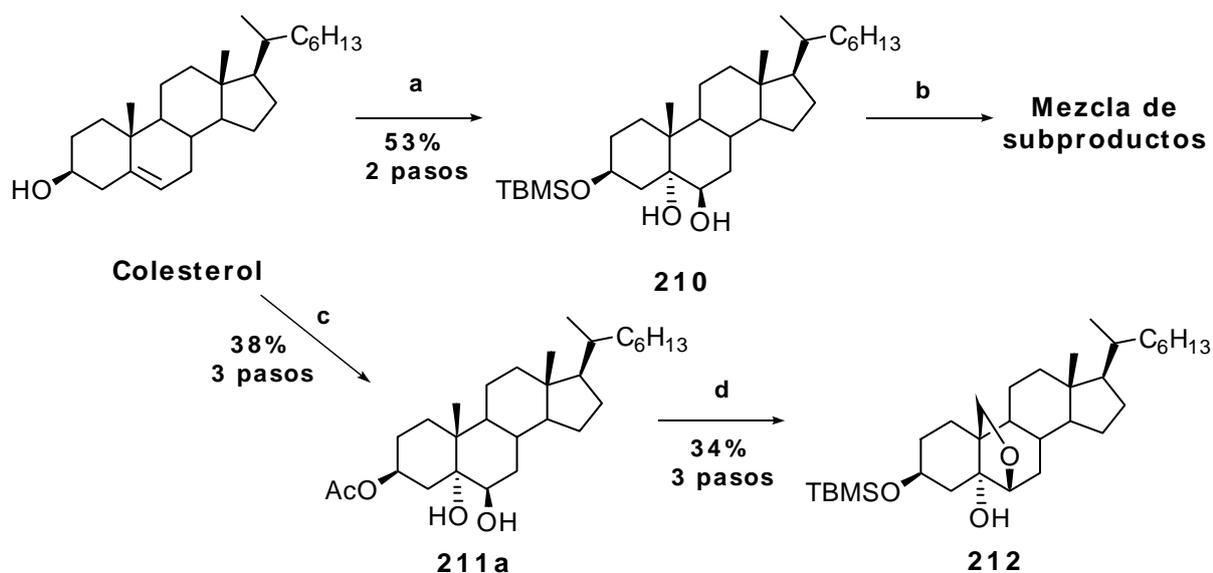
A partir de **202** se sintetizó el derivado silylado **206**, por reacción con cloruro de *t*-butildimetilsililo y el análogo **208** por oxidación con PCC. Dado que **208** se utilizó subsecuentemente para la síntesis de nuevos derivados, se planteó como alternativa su obtención directa a partir de acetato de pregnenolona tal como se indica en el **Esquema 5.2**. Esta ruta permitió obtener **208** con un rendimiento global del 36% (frente a un 35% de la primera ruta) y resultó mucho más conveniente ya que presenta la ventaja de contar con cuatro pasos menos de reacción (evitándose la reducción y posterior acetilación de C-20 previo a la fotoquímica y la desprotección del acetato y posterior oxidación). Por otra parte, se ensayó la reducción de C-20 sobre **208** obteniéndose el análogo **202** por una ruta alternativa y con muy buen rendimiento. Asimismo utilizando una adición de Grignard sobre el carbonilo en C-20, ya empleada en el **Capítulo 4** fue posible obtener como único producto el epímero 20 $\beta$ -OH del análogo **209**.



**Esquema 5.2.** Síntesis de análogos. **a)** TBMSCl, DMF, imidazol; **b)** PCC, BaCO<sub>3</sub>, tamiz molecular 3Å, DCM; **c)** 1) i) HCOOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ii) MeOH, NaOH, 2) TBMSCl, DMF, imidazol; **d)** DIB, I<sub>2</sub>, h $\nu$ , DCM, CCl<sub>4</sub>; **e)** NaBH<sub>4</sub>, MeOH; **f)** 1) CIMgCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, THF, 2) NH<sub>4</sub>Cl.

Como ya se mencionó, muchos derivados de colesterol presentan propiedades organogelificantes (**Capítulo 1**, página 19). Por tal motivo, era interesante plantear la obtención de un análogo de **167** con esqueleto colestano. La mejor opción para lograr esto fue partir de colesterol y emplear una ruta sintética análoga a la utilizada para la síntesis de **167** (**Esquema 5.3**). En primer lugar, se utilizó la reacción de formación de

trioles 'one-pot' para obtener  $3\beta,5\alpha,6\beta$ -trihidroxicolestano que se hizo reaccionar, sin purificación previa, con cloruro de *t*-butildimetilsililo (TBMSCl) en DMF anhidra para obtener el diol **210** que fue sometido a la reacción fotoquímica con  $I_2$  y DIB en presencia de luz. Sin embargo esta reacción generó una mezcla de numerosos subproductos, entre ellos, intermediarios aldehídicos y secoesteroides de los que no pudo aislarse el puente oxigenado 6,19. Es sabido que las reacciones fotoquímicas son muy sensibles a la presencia de distintos grupos funcionales y a modificaciones en el esqueleto esteroideal. Por tal motivo, se decidió cambiar el grupo protector en C-3 y ensayar la reacción sobre el  $3\beta$ -acetiloxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxicolestano (**211**) obtenido mediante la reacción de formación de trioles en medio ácido en dos pasos para evitar la desacetilación. Luego de purificar **211** se realizó la reacción fotoquímica bajo las mismas condiciones, pudiéndose aislar el producto  $5\alpha$ -OH-6,19-epoxi con un 51% de rendimiento. Una posterior desacetilación seguida de silitación en condiciones estándar permitió obtener el análogo **212** en seis pasos de reacción con un 13% de rendimiento a partir de colesterol (**Esquema 5.3**).



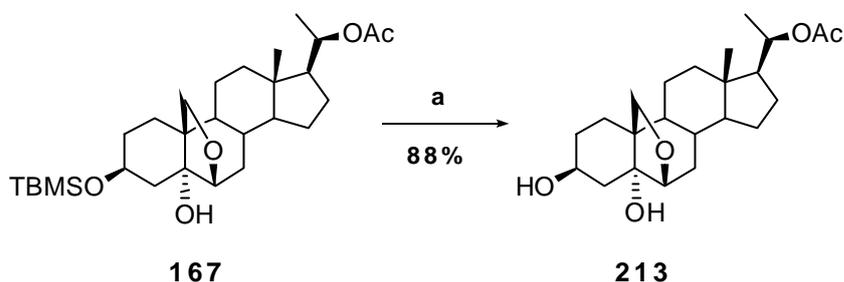
**Esquema 5.3.** Síntesis del análogo con esqueleto colestano.

**a)** 1) i)  $HCOOH$ ,  $H_2O_2$ , ii)  $MeOH$ ,  $NaOH$ , 2) TBMSCl, DMF, imidazol **b)** DIB,  $I_2$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $CCl_4$ ,  $h\nu$ ; **c)** 1)  $Ac_2O$ ,  $py$ ; 2) i)  $mCPBA$ ,  $H_2O$ ,  $NaHCO_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ; 3) Dioxano,  $HClO_4$ ; **d)** 1) DIB,  $I_2$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $CCl_4$ ,  $h\nu$ ; 2)  $KOH$ ,  $MeOH$ ; 3) TBMSCl, DMF, imidazol.

### 5.2.2. Derivados con modificaciones en C-3

Se prepararon distintos análogos variando la funcionalidad en C-3. El precursor clave para la preparación de estos análogos fue el diol **213** obtenido por desililación de **167**. Se ensayó en primer lugar la desprotección con fluoruro de tetrabutilamonio en THF durante 24 horas con un rendimiento del 88%. Sin embargo, se obtuvieron resultados similares al tratar **167** con  $HCl$  6N durante 30 minutos, razón por la cual, se prefirió

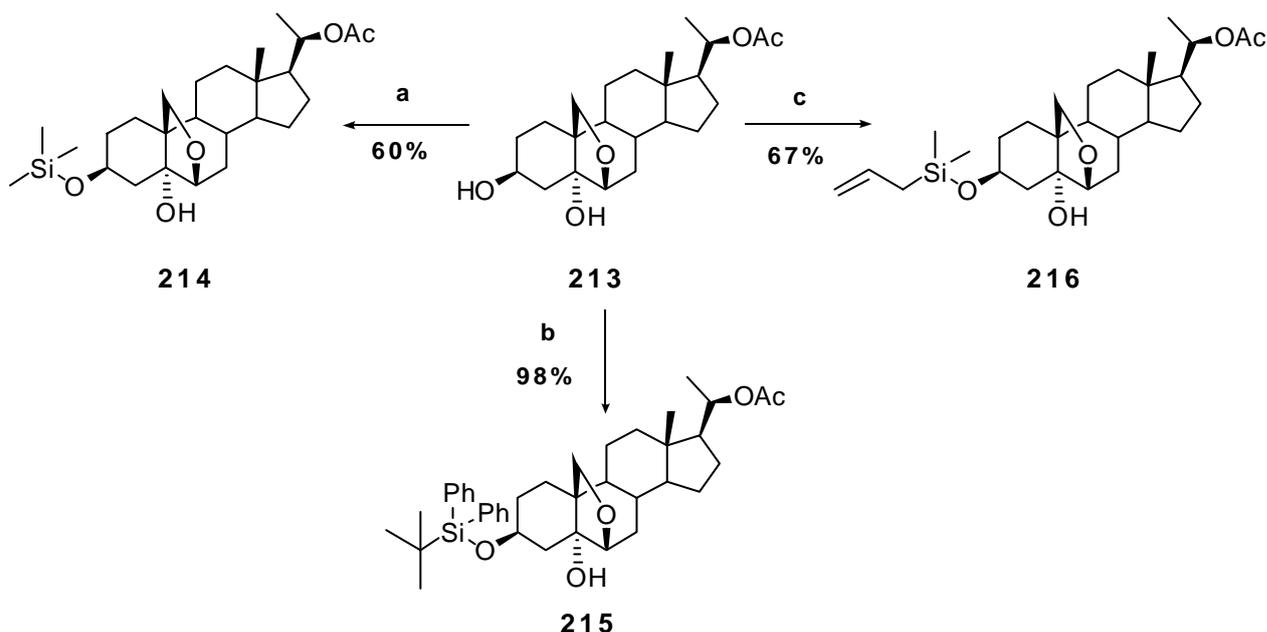
utilizar esta reacción en ocasiones subsiguientes. Es importante destacar que el hidroxilo en posición  $5\alpha$  (terciario) presenta un alto impedimento estérico por lo que es inerte a las condiciones de reacción de funcionalización del hidroxilo en C-3.



**Esquema 5.4. a)** TBAF, THF (24 hs) ó HCl 6N (0.5 hs)

#### Análogos con funcionalidad silileter en C-3

En un principio surgió el interrogante de cómo influiría el tamaño del grupo sililo en las propiedades del organogelante. Para analizarlo, se sintetizaron los análogos con grupos trimetilsililo (**214**) y alildimetilsililo (**216**) (menos voluminosos que el *t*-butildimetilsililo) y *t*-butil-difenilsilano (**215**, más voluminoso) (**Esquema 5.5**).

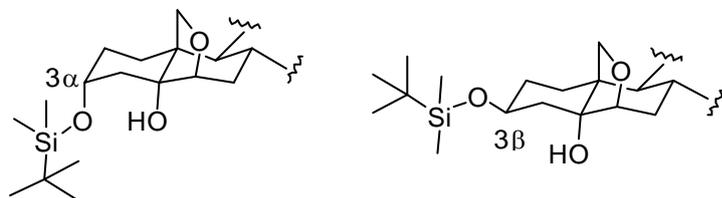


**Esquema 5.5.** Síntesis de análogos sililados en C-3. **a)** TMSCl, DMF, imidazol; **b)** cloruro de *t*-butildifenilsililo, DMF, imidazol; **c)** cloruro de dimetilalilsililo, DMF, imidazol.

#### Síntesis de $3\alpha$ -*t*-Butildimetilsililoxi- $20\beta$ -acetiloxi- $5\alpha$ -hidroxi- $6\beta,19$ -epoxipregnano, epímero en C-3 del organogelificante **167**

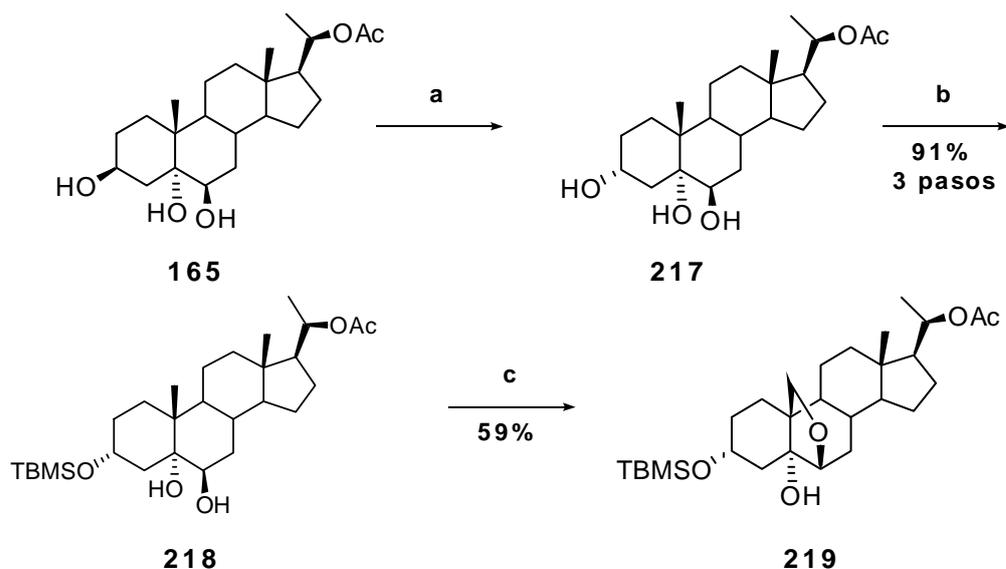
Por otra parte, se sintetizó el análogo **219**, epímero de **167** en C-3, para analizar la influencia de la orientación del sustituyente sililado y el efecto de la forma o perfil de la molécula organogelificante en el proceso de gelificación. Hay que recordar que, tal como

se ejemplificó con el colesterol (**Capítulo 1**, página 20), el epímero  $3\alpha$ -*t*-butildimetilsililoxi posee un perfil molecular curvo debido a la orientación axial del grupo sililado mientras que el epímero  $3\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi **167** presenta el sustituyente en posición ecuatorial lo que lo hace prácticamente lineal (**Figura 5.1**).



**Figura 5.1.** Los derivados  $3\beta$  poseen un perfil molecular plano mientras que los análogos  $3\alpha$  muestran un perfil curvado.

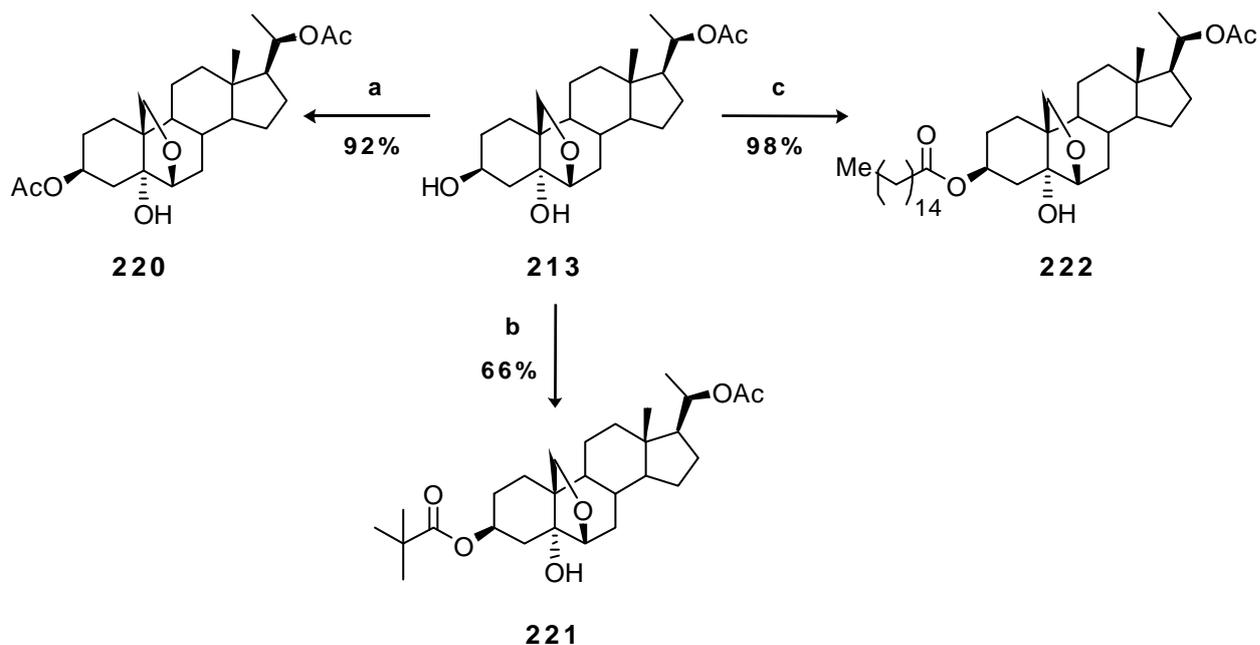
Para preparar el epímero mencionado se intentó invertir la configuración de C-3 sobre el precursor **213** mediante una reacción de Mitsunobu. Sin embargo, aún variando las condiciones de reacción y empleando diversos ácidos (ác. benzoico, ác. fórmico y ác. trifluoroacético), no se obtuvieron resultados satisfactorios. Por tal motivo, se decidió realizar la inversión previamente a la reacción fotoquímica siguiendo la ruta sintética indicada en el **Esquema 5.6**. El primer paso consistió en una reacción de Mitsunobu sobre el triol **165** usando ácido fórmico como nucleófilo, seguida de hidrólisis ácida para evitar la pérdida del grupo acetato. Este nuevo triol se hizo reaccionar con cloruro de *t*-butildimetilsililo/imidazol para dar el diol **218**. Finalmente la reacción fotoquímica en presencia de DIB e iodo permitió obtener el análogo **219** con el puente oxigenado  $6\beta,19$  y configuración  $3\alpha$ .



**Esquema 5.6.** Síntesis de  $3\alpha$ -*t*-butildimetilsililoxi- $20\beta$ -acetiloxi- $5\alpha$ -hidroxi- $6\beta,19$ -epoxipregnano **219**. **a)** 1) HCOOH, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF 2) MeOH, HCl; **b)** DMF, TBMSCl, imidazol; **c)** DIB, I<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>, hν.

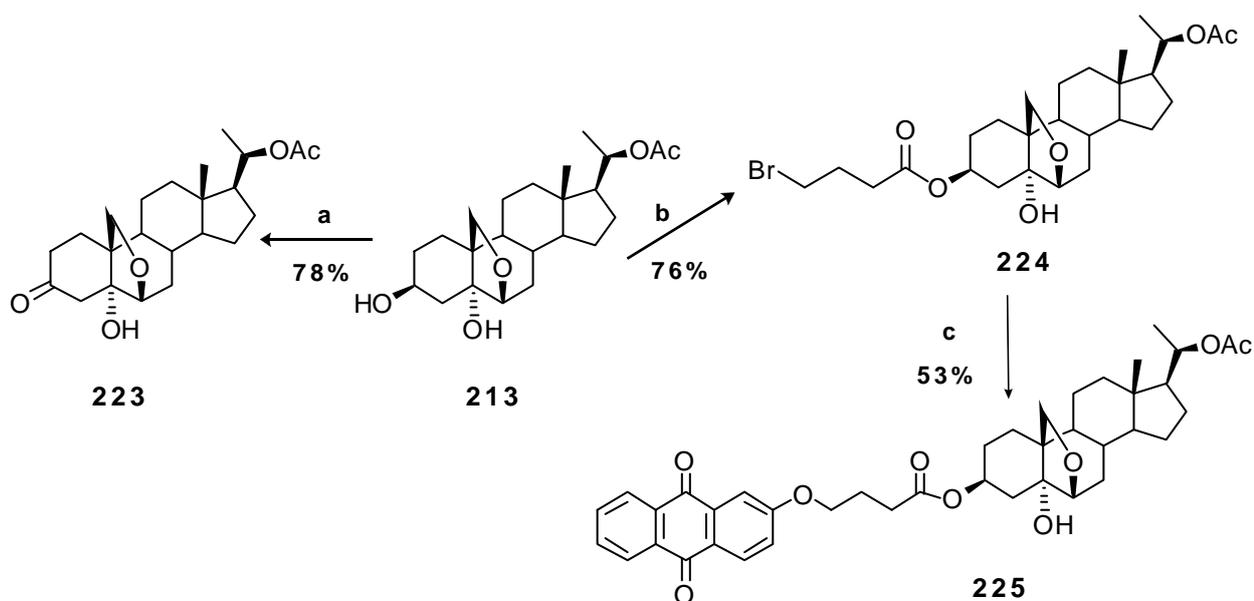
Otros análogos funcionales en C-3

Con el fin de analizar la influencia de funcionalidades distintas de un grupo sililéter en las propiedades de **167** se prepararon distintos análogos a partir de **213**. En primer lugar, se reemplazó el grupo sililéter por grupos éster. Se sintetizaron los siguientes análogos con distintas longitudes y tamaño de cadena alquílica: **220** por acetilación con anhídrido acético y piridina, **221** por reacción con cloruro de pivaloilo y **222** por reacción con cloruro de palmitoilo (**Esquema 5.7**).



**Esquema 5.7.** Síntesis de análogos esterificados en C-3. **a)**  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py; **b)** PivCl, py; **c)**  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

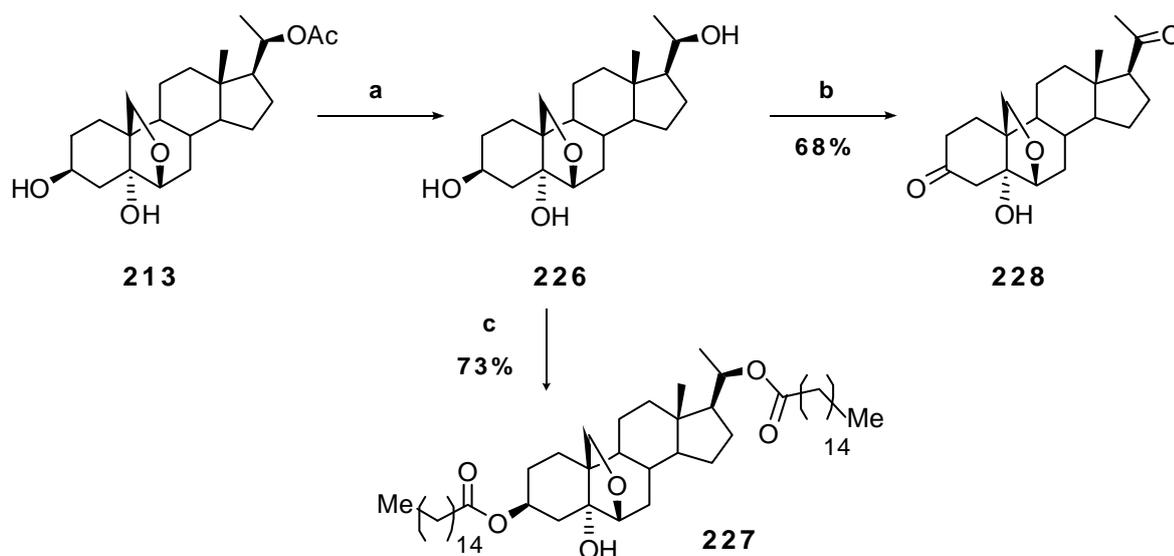
El derivado 3-ceto **223** se obtuvo por oxidación con PCC para su comparación con **208**. Finalmente, dado que muchos derivados AEE (Aromático-Espaciador-Esteroides) resultan ser buenos organogelificantes (**Capítulo 1**, página 19), se sintetizó un análogo de este tipo. Para ello se preparó en primer lugar el compuesto **224** por reacción de **213** con cloruro de 4-bromo-butanoilo. Luego, en presencia de 2-hidroxiantraquinona, sintetizada a partir de 2-aminoantraquinona comercial, y carbonato de potasio se obtuvo el análogo **225** (**Esquema 5.8**).



**Esquema 5.8.** Síntesis de un análogo tipo AEE. **a)** PCC, BaCO<sub>3</sub>, tamiz molecular 3Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; **b)** Br(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COCl, Py, tolueno, 65°C; **c)** 2-OH-antraquinona, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona.

### 5.2.3. Síntesis de derivados con modificaciones en C-3 y C-20

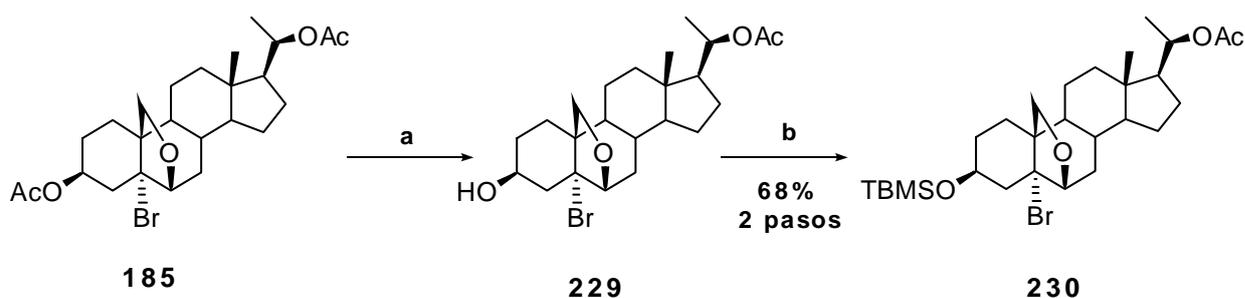
A partir de **213** también fue posible obtener análogos modificados simultáneamente tanto en la posición C-3 como en C-20. Por desacetilación con hidruro de aluminio y litio se obtuvo el triol **226** un compuesto muy polar cuya purificación resultó muy dificultosa. Una posterior oxidación con PCC permitió obtener el análogo dicarbonílico **228**. Alternativamente, la reacción con cloruro de palmitoilo dio el análogo diesterificado **227** (**Esquema 5.9**). De esta forma se sintetizaron análogos con distintas funcionalidades y longitud de cadena.



**Esquema 5.9.** Síntesis de análogos modificados en C-3 y C-20. **a)** i. LiAlH<sub>4</sub>, THF ii. HCl; **b)** PCC, BaCO<sub>3</sub>, tamiz molecular 3Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; **c)** CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

### 5.2.4. Síntesis de un análogo 5 $\alpha$ -bromo de **167**

Con el objetivo de confirmar que la capacidad gelante de **167** dependía de la presencia del grupo 5 $\alpha$ -OH involucrado en un puente hidrógeno se planteó la síntesis de un análogo reemplazando la funcionalidad 5 $\alpha$ -OH por un grupo incapaz de formar puente hidrógeno. Debido al impedimento estérico que presenta la funcionalidad 5 $\alpha$ -OH (hidroxilo terciario en posición axial) no fue posible obtener derivados partiendo de **167**. Se intentó derivatizar el hidroxilo en posición 5 $\alpha$  con cloruro de trietilsililo, cloruro de trimetilsililo, yoduro de metilo, cloruro de acetilo y anhídrido acetofórmico sin éxito. Por el mismo motivo tampoco resultó factible realizar sobre ese hidroxilo una desoxigenación de tipo Barton-McCombie. Frente a estos resultados, se decidió encarar la síntesis de un nuevo análogo bromado basándonos en un compuesto ya sintetizado en esta tesis durante la preparación del dímero C-19. Para ello, se realizó una desacetilación selectiva sobre el esteroide **185** con KOH en metanol para obtener **229** y finalmente se sililó con cloruro de *t*-butildimetilsililo obteniéndose el análogo **230** con buen rendimiento.



**Esquema 5.10.** Síntesis de un derivado 5 $\alpha$ -bromado.

a) KOH, MeOH; b) TBMSCl, DMF, imidazol.

### 5.3. Análogos diméricos

Se prepararon también análogos diméricos unidos *via* C-3 y C-20 de la molécula organogelificante **167** utilizando bloques de unión tipo éster y éter.

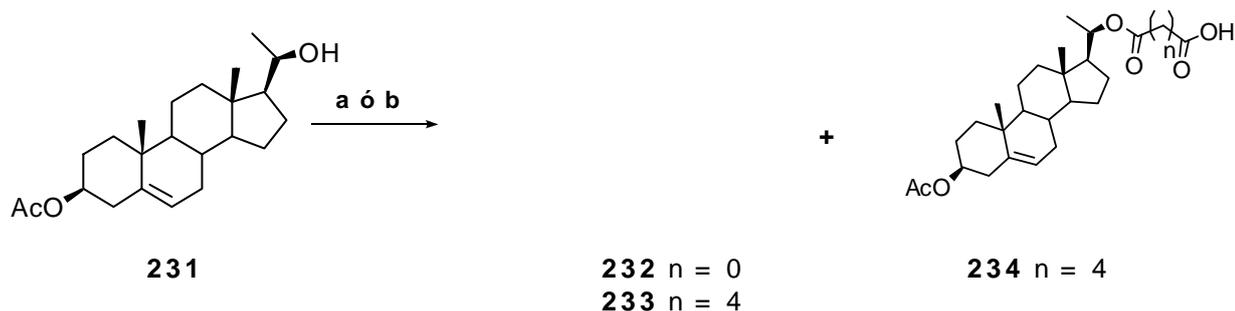
#### 5.3.1. Análogos diméricos *via* C-20

##### Esterificación

Se utilizaron reactivos bidentados como el cloruro de oxalilo y el cloruro de adipoilo con el fin de analizar el efecto de la longitud de cadena en las propiedades de los dímeros.

La puesta a punto de la reacción se llevó a cabo utilizando el esteroide **231**, obtenido por reducción de acetato de pregnenolona con borohidruro de sodio en metanol.

Se ensayó, entonces, la homodimerización en condiciones de calentamiento convencional y con microondas. Los resultados obtenidos se muestran en las **Tablas 5.1.a** y **5.1.b**. En el caso de la reacción con cloruro de adipóilo con calentamiento convencional se obtuvo sólo el monómero **234** (Entradas 1 y 2, **Tabla 5.1.b**), sin embargo por calentamiento por microondas se obtuvo una mezcla de éste con el dímero correspondiente (Entradas 3 a 6, **Tabla 5.1.b**). El uso de microondas resultó muy eficiente también para la formación del dímero **232** con cloruro de oxalilo mejorando los rendimientos y disminuyendo notablemente el tiempo de reacción (**Tabla 5.1.a**, entradas 3 y 4). En este caso no se observó formación de monómero.



**Esquema 5.11.** Síntesis de análogos diméricos con enlaces éster. **a)** Cloruro de oxalilo, py, tolueno (condiciones **Tabla 5.1.a**); **b)** cloruro de adipóilo, py, tolueno (condiciones **Tabla 5.1.b**).

**a)**

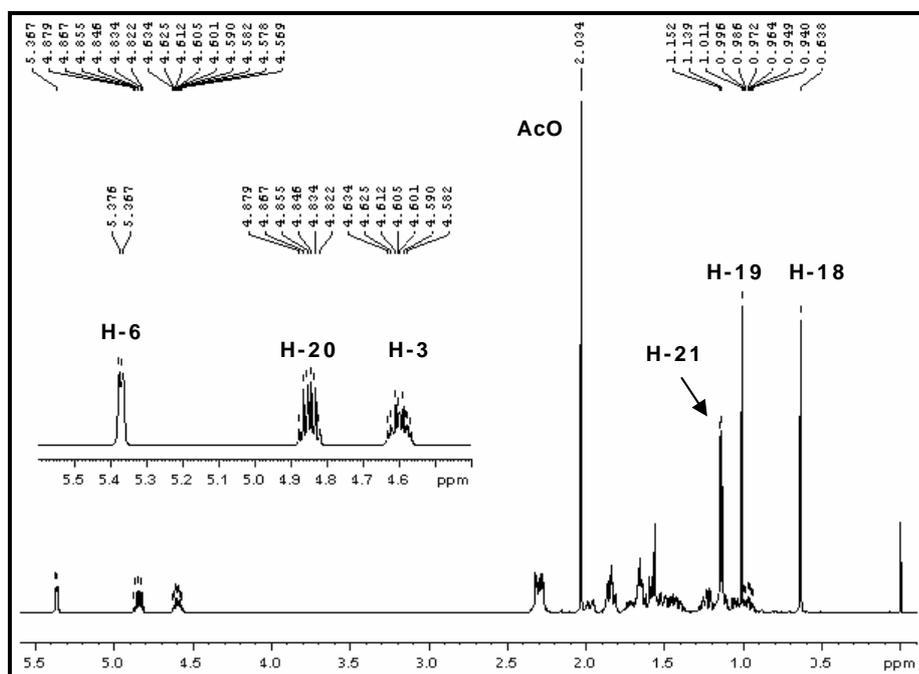
E		231/ Reactivo	T (°C)	t	% 232	% 231
1	C	2:1	Ta	48 hs	52	28
2	C	2:1	reflujo	48 hs	55	21
3	M	2:1	120	5 min	63	35
4	M	4:1	120	5 min	68	27

**b)**

E		231/ Reactivo	T (°C)	t	% 233	% 234	% 231
1	C	2:1	Ta	72 hs	---	18	80
2	C	2:1	reflujo	48 hs	---	22	75
3	M	2:1	60	30 min	29	38	30
4	M	2:1	80	1 h	35	39	20
5	M	2:1	120	20 min	36	50	10
6	M	4:1	120	5 min	73	4	16

**Tabla 5.1.** Condiciones de reacción ensayadas utilizando **a)** cloruro de oxalilo y **b)** cloruro de adipóilo. **C:** calentamiento convencional; **M:** microondas.

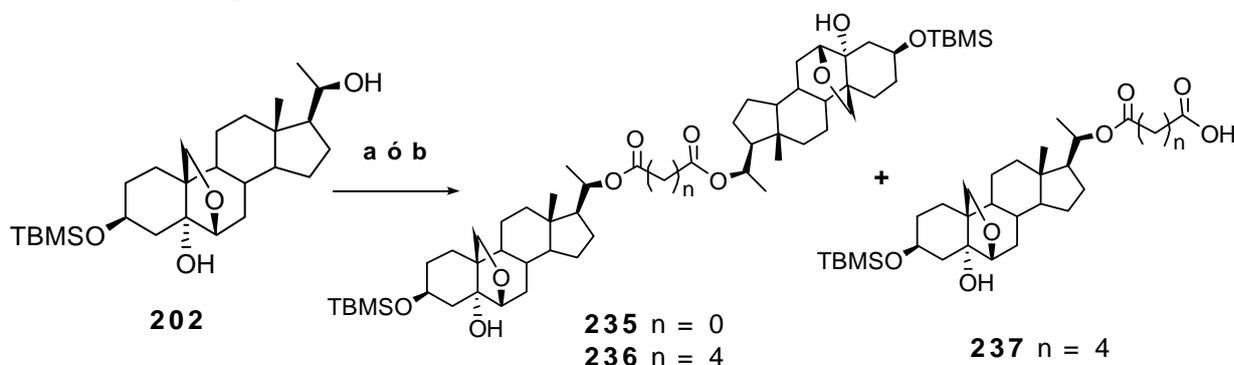
En ambos casos, las mejores condiciones de reacción resultaron ser 120°C en microondas utilizando una relación de esteroide **231** a reactivo acilante de 4:1 (Entrada 4, **Tabla 5.1.a** y Entrada 6, **Tabla 5.1.b**).



**Figura 5.2.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz) del homodímero **233**.

La estructura de los dímeros fue corroborada mediante el análisis de los espectros de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) y <sup>13</sup>C (125 MHz) y de masas. El espectro de RMN <sup>1</sup>H fue consistente con la estructura simétrica planteada para **232** y **233** (**Figura 5.2**) y el espectro RMN <sup>13</sup>C mostró 24 señales para **232** y 26 señales para **233** en concordancia con la estructura dimérica simétrica planteada.

Una vez estudiada la factibilidad de las reacciones sobre acetato de pregnenolona, se realizaron sobre el esteroide **202** con el fin de obtener los análogos diméricos de **167**. Para ello, se trató el esteroide **202** con los cloruros de ácido en las condiciones indicadas en la **Tabla 5.2**.



**Esquema 5.12.** Síntesis de análogos diméricos con

- a) Cloruro de oxalilo, Py, tolueno (condiciones de **Tabla 5.2.a**);
- b) cloruro de adipoílo, Py, tolueno (condiciones de **Tabla 5.2.b**).

a)

E	202/ Reactivo	T (°C)	t	% 235	% 202	
1	C	2:1	Ta	48 hs	76	3
2	C	2:1	reflujo	24 hs	73	2
3	M	2:1	120	5 min	57	40
4	M	2:1	120	30 min	---	---
5	M	2:1 sin solvente	120	5 min	---	---

b)

E	202/ Reactivo	T (°C)	t	% 236	% 237	% 202	
1	C	2:1	Ta	72 hs	---	4	91
2	C	2:1	reflujo	48 hs	---	---	92
3	M	2:1	80	10 min	---	---	89
4	M	2:1	120	30 min	45	8	37
5	M	3:1	120	5 min	1	2	86
6	M	2:1	120	1 h	40	5	37

**Tabla 5.2.** Condiciones de reacción ensayadas utilizando **a)** cloruro de oxalilo y **b)** cloruro de adipoílo. **C:** calentamiento convencional; **M:** microondas.

También en este caso se observó que según las condiciones de reacción utilizadas (convencionales o microondas y temperatura), en el caso del cloruro de adipoílo es posible obtener el monómero **237**, pero en menor proporción (Entradas 4 y 5, **Tabla 5.2.b**) que en el caso de **234**.

A diferencia de la reacción con acetato de pregnenolona, en el caso del análogo **202**, no se obtuvo el producto dimérico en la reacción con cloruro de oxalilo en microondas ya que se observó descomposición total. En cambio, fue posible obtener buenos rendimientos del dímero en condiciones convencionales tanto a temperatura ambiente como a reflujo (Entradas 1 y 2, **Tabla 5.2.a**). Por otra parte, en el caso de la reacción con cloruro de adipoílo, las mejores condiciones resultaron ser 120°C en microondas durante 30 minutos utilizando una relación de **202** a reactivo de 2:1 (Entrada 4, **Tabla 5.2.b**). Un aumento en la cantidad de esteroide o en el tiempo de reacción, llevó a descomposición parcial del esteroide de partida (Entrada 5, **Tabla 5.2.b**) o a una leve disminución del rendimiento del producto de la reacción (Entrada 6, **Tabla 5.2.b**).

La estructura de los dímeros fue corroborada mediante el análisis de los espectros de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz) y <sup>13</sup>C (125 MHz) y de masas. El espectro de RMN <sup>1</sup>H fue consistente con la estructura simétrica planteada para **235** y **236** (**Figura 5.3**). El espectro RMN <sup>13</sup>C mostró 26 señales para **235** y 28 señales para **236** en concordancia con la estructura dimérica simétrica planteada.

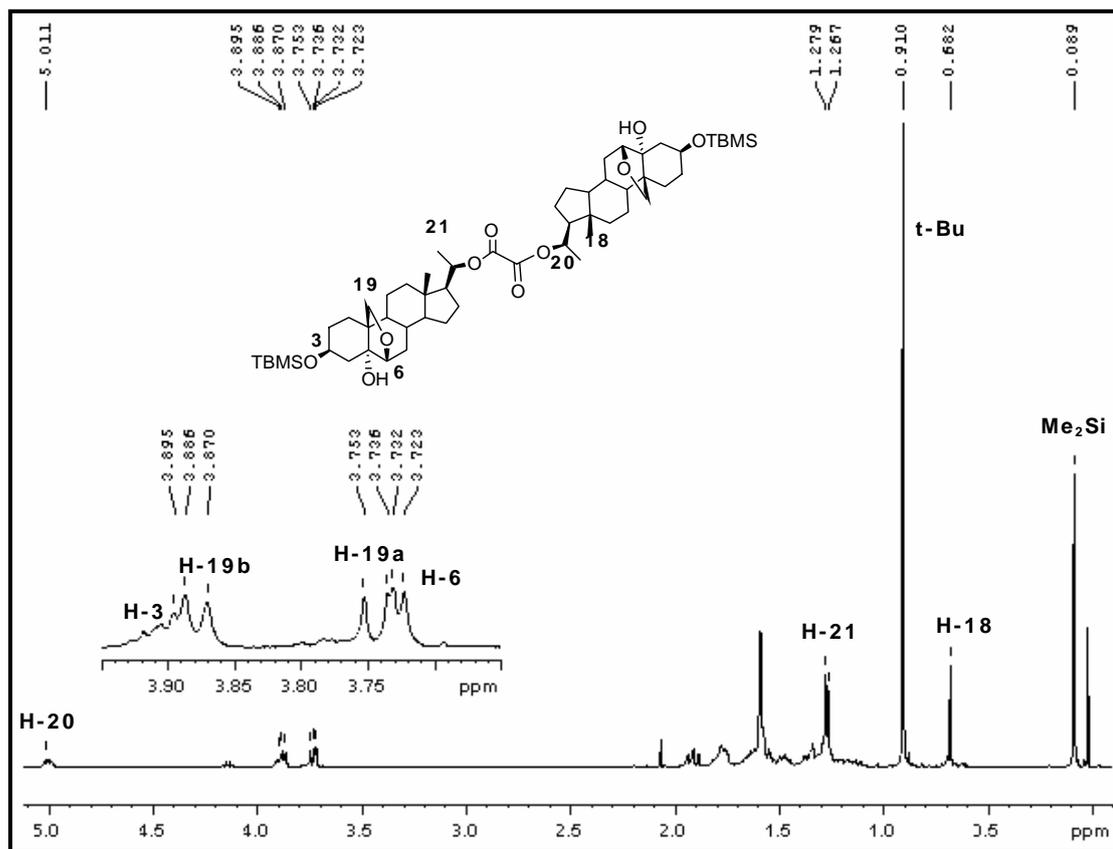
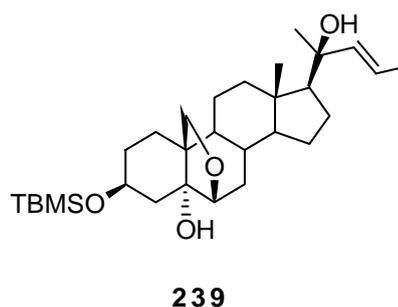
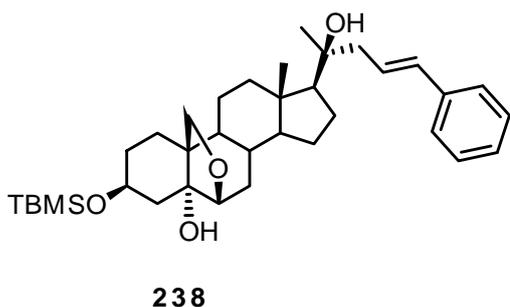


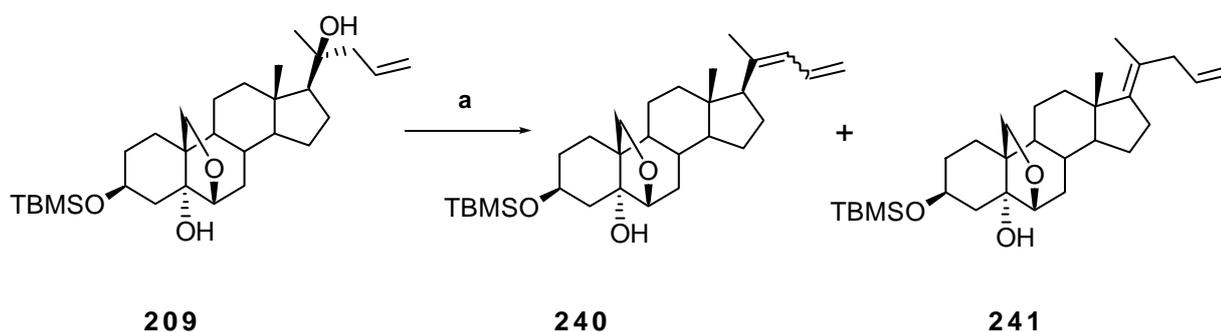
Figura 5.3. Espectro RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz) del homodímero **235**.

#### Reacción de metátesis

Con el objetivo de obtener análogos diméricos de **167** conectados por enlaces C-C aplicamos la reacción de dimerización por metátesis desarrollada previamente en el **Capítulo 4** sobre el análogo **209** utilizando las condiciones ya optimizadas para esteroides; sin embargo, no hubo reacción. En condiciones más drásticas (carga de catalizador 20%) tampoco se observó dimerización y se aisló una pequeña cantidad del compuesto **238**, intermediario en el ciclo catalítico de la reacción de metátesis. Un aumento en la temperatura de reacción tampoco permitió obtener el homodímero pero pudo ser aislado el compuesto **239**, isómero de posición de **209** junto con mezcla de otros productos de apertura del puente oxigenado 6,19.



Se sabe que el rutenio presenta una importante afinidad por los pares electrónicos libres de átomos como O y N. Este es una de las razones que dificulta, por ejemplo, las reacciones de metátesis con catalizadores de Grubbs en presencia de aminas. Esto sugiere que la incapacidad de reaccionar de **209** puede deberse a la presencia de demasiados oxígenos en la molécula. Se intentó, entonces, obtener un precursor que no contuviera al grupo 20-OH mediante la deshidratación de **209** utilizando cloruro de fosforilo y piridina para dar lugar a un sistema conjugado (**Esquema 5.13**). La eliminación transcurrió de manera efectiva y se completó al cabo de 24 horas. Sin embargo, se obtuvo la mezcla de **240** (*E* y *Z*) y **241**, en relación aproximada de 1:0,5 (determinada por RMN-<sup>1</sup>H) que no pudo ser separada.



**Esquema 5.13.** Deshidratación de **209** . a) POCl<sub>3</sub>, Py.

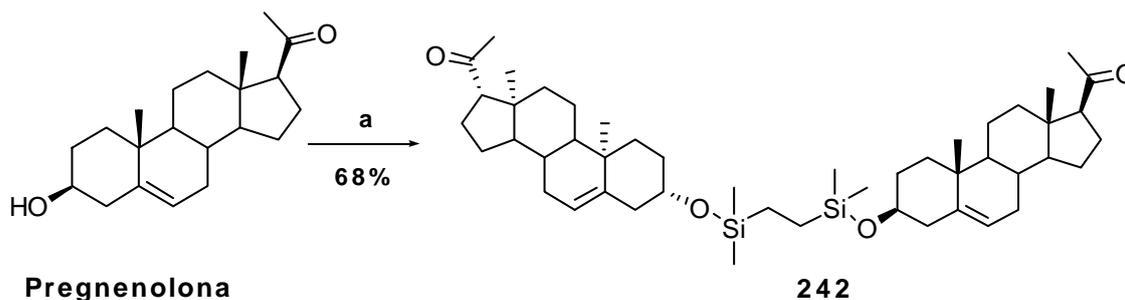
La reacción de metátesis sobre la mezcla de isómeros no dio los dímeros esteroidales en ninguna de las condiciones ensayadas previamente y un aumento en la temperatura causó nuevamente la apertura del puente oxigenado. En función de estos resultados podemos concluir que el puente 6,19-epoxi es lábil bajo las condiciones de reacción por metátesis. Debido a esto, no fue posible obtener los dímeros C-C por reacción directa sobre derivados de **167**.

### 5.3.2. Análogos diméricos *via* C-3

#### Sililación

Con el objetivo de obtener dímeros conectados por C-3 y mantener las características que otorgan propiedades gelificantes a la molécula, se pensó en utilizar ligandos bidentados como el 1,2-bis-clorodimetilsililetano para conectar dos moléculas de **213**.

Tal como se había hecho con los cloruros de adipoilo y oxalilo, la puesta a punto de la reacción se llevó a cabo con un esteroide de fácil obtención. En este caso, se eligió la pregnenolona comercial. Se ensayó, entonces, la homodimerización en condiciones convencionales y con microondas. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 5.3.a**. Las mejores condiciones de reacción fueron en microondas durante 30 minutos a 120°C con una relación pregnenolona : reactivo sililante 1:0.75.



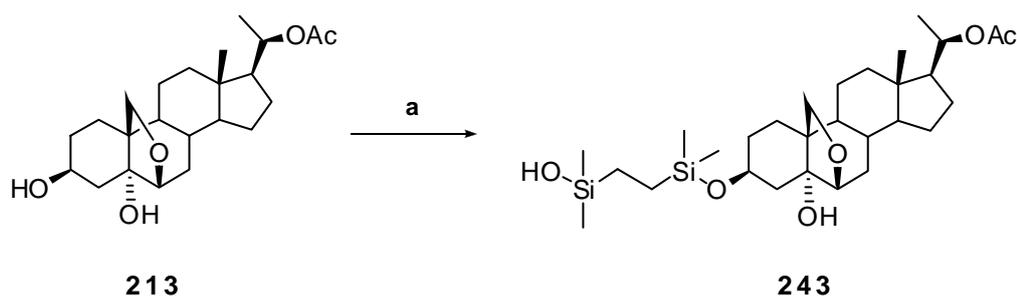
**Esquema 5.14.** Dimerización. **a)** DMF, imidazol, 1,2-bis-clorodimetilsililetano (condiciones de **Tabla 5.3**)

E	Preg:Reactivo	T (°C)	t	% 242	% Preg
1	C 2:1	Ta	24 hs	---	98
2	C 1:0.75	Ta	15 hs	---	99
3	C 1:2	Ta	13 hs	---	99
4	C 1:3	Ta	1 semana	---	97
5	M 1:0.75	150	10 min	23	63
6	M 1:0.75	120	30 min	68	23

**Tabla 5.3.** Condiciones de reacción ensayadas con 1,2-Bis-Clorodimetilsililetano.

**C:** calentamiento convencional; **M:** microondas.

Para obtener los análogos diméricos de **167**, se trató **213** con el reactivo sililante bidentado pero en ningún caso se obtuvo el producto deseado. Un aumento en la temperatura causó la apertura del puente oxigenado y sólo fue posible obtener el producto protegido **243** con rendimientos muy bajos.



**Esquema 5.15.** Dimerización. **a)** DMF, imidazol, 1,2-Bis-clorodimetilsililetano

#### Reacción de metátesis

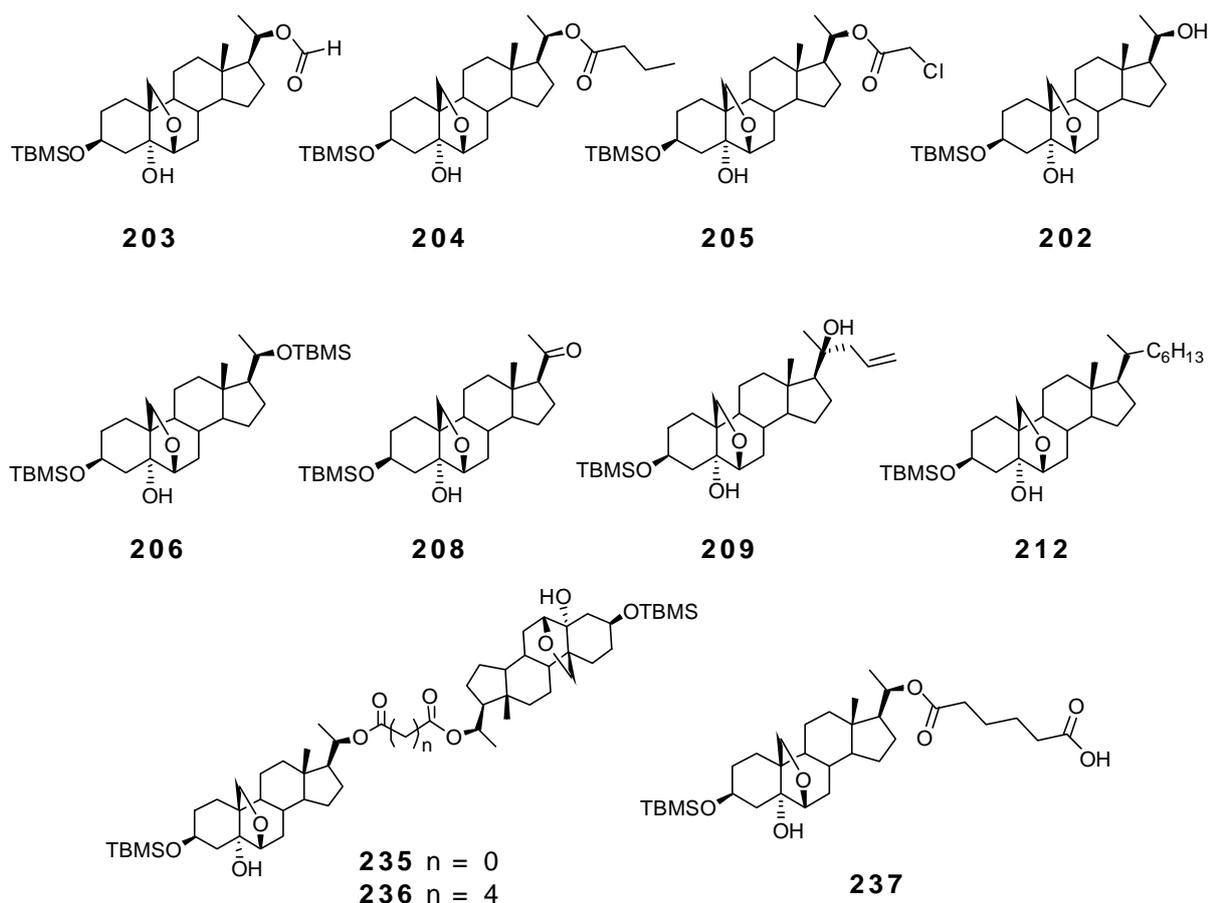
Por analogía con lo realizado en C-20 se ensayó la reacción de dimerización por metátesis sobre **216** en condiciones convencionales y asistidas por microondas, variando la temperatura de reacción y con distintos solventes pero en ningún caso fue posible obtener el homodímero. Sólo fue posible aislar en forma minoritaria un compuesto

generado por isómerización del doble enlace de **216** junto con otros productos donde se había producido la apertura del puente oxigenado 6,19.

Una búsqueda bibliográfica específica reveló que muchas veces los catalizadores de rutenio favorecen la isomerización de alilsililéteres frente a su homodimerización<sup>15</sup> mientras que los catalizadores de molibdeno (como el de Schrock) o el agregado de 1,4-benzoquinonas favorecen la dimerización.<sup>16</sup>

#### 5.4. Ensayos de gelificación sobre los análogos de **167**

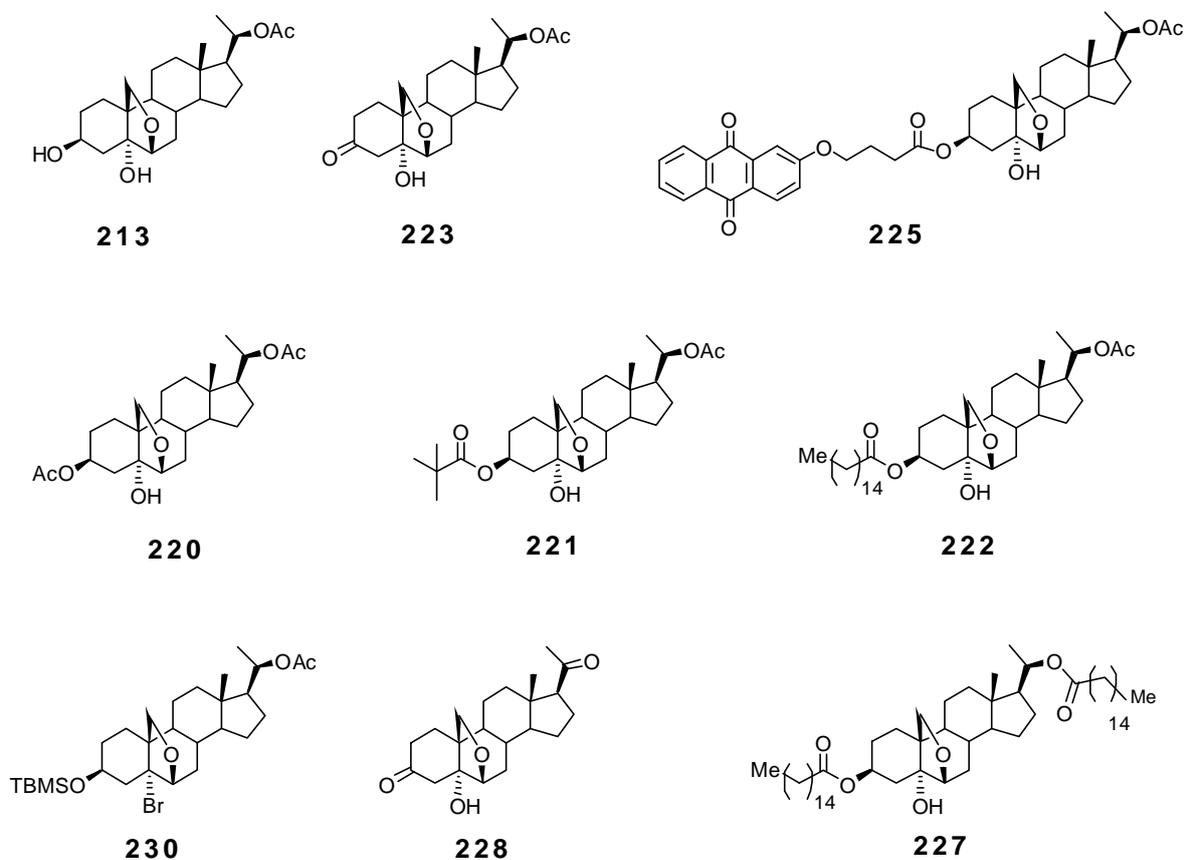
Al igual que como se había hecho con el organogelificante **167** se estudió la capacidad formadora de geles de los análogos sintetizados, utilizando el test de tubo invertido. Las estructuras de los análogos ensayados se resumen en las **Figuras 5.4-5.6**. Los resultados para una amplia variedad de solventes se muestran en las **Tablas 5.4-5.6**.



**Figura 5.4** Análogos funcionales y diméricos en C-20 de **167**

Solvente	203	204	205	202	206	208	209	212	235	236	237
<b>Hexano</b>	P	P	<b>GI</b>	P	P	P	P	P	P	P	P
<b>Pentano</b>	P	P	I	P	P	P	P	P	P	P	P
<b>Heptano</b>	P	P	<b>GI</b>	P	P	P	P	P	P	P	P
<b>Acetona</b>	S	S	S	P	S	S	S	S	S	S	S
MEK	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Metanol	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
DCM	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
CCl <sub>4</sub>	S	S	S	S	S	T	S	S	S	S	S
AcOEt	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Octanol	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<b>Ciclohexano</b>	P	P	S	P	P	P	P	P	P	P	P
Tolueno	S	S	S	I	S	S	I	S	S	S	I
Etanol	S	S	S	S	P	S	S	S	S	S	S
THF	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Cloroformo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Eter	S	S	S	S	P	S	S	P	S	S	S
<b>Decano</b>	<b>GI</b>	P	<b>GI</b>	P	P	P	P	P	P	P	P
<b>TEOS</b>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

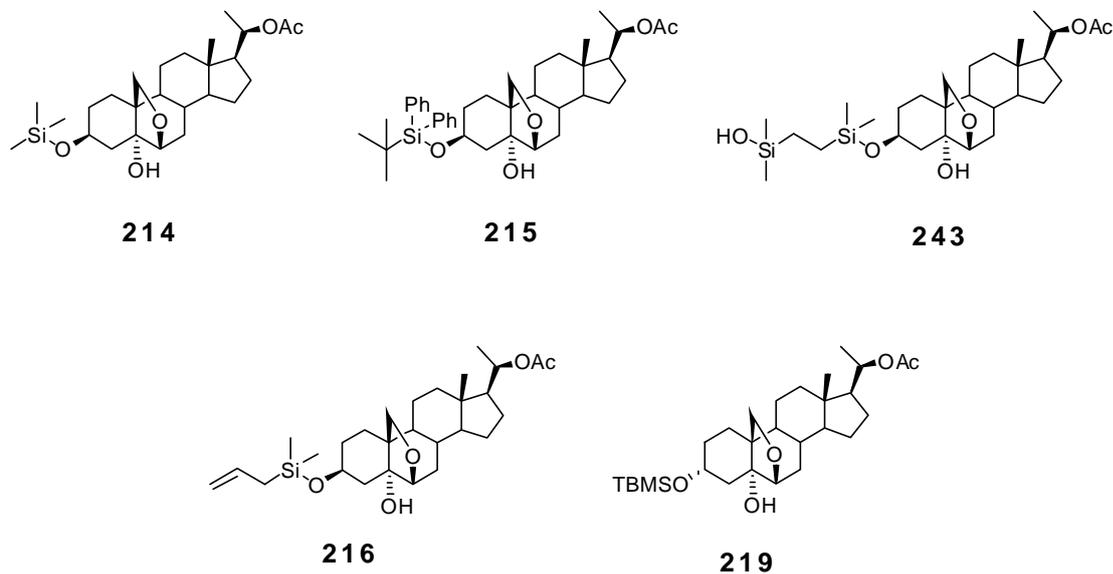
**Tabla 5.4.** Estudio de la capacidad gelante de análogos de **167** en C-20 (ver **Figura 5.4** para estructuras). Los solventes en que **167** gelifica se indican en negrita (Ver **Tabla 3.2**). **P**: precipita; **S**: soluble; **T**: turbio; **I**: insoluble; **GI**: gel inestable.



**Figura 5.5.** Análogos funcionales de **167** en C-3, en C-5 y en C-3 y C-20

Solvente	213	223	225	220	221	222	230	228	227
<b>Hexano</b>	I	S	P	P	P	P	P	P	P
<b>Pentano</b>	I	S	P	I	P	P	P	P	P
<b>Heptano</b>	I	S	P	I	P	P	P	P	P
<b>Acetona</b>	S	S	S	S	S	S	S	S	S
MEK	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Metanol	S	S	I	S	S	I	P	S	I
DCM	S	S	S	S	S	S	S	S	S
CCl <sub>4</sub>	S	S	S	S	S	S	S	S	S
AcOEt	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Octanol	S	S	I	S	S	S	S	S	S
<b>Ciclohexano</b>	I	P	P	P	P	P	P	P	P
Tolueno	I	S	S	S	S	S	S	S	S
Etanol	S	S	I	S	S	I	P	S	I
THF	S	S	I	P	S	P	P	S	I
Cloroformo	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Eter	S	S	I	P	S	P	S	S	P
<b>Decano</b>	I	S	P	P	P	P	P	P	P
<b>TEOS</b>	S	S	S	S	S	S	S	S	S

**Tabla 5.5.** Estudio de la capacidad gelante de análogos de **167** en C-3, C-5 y C-3 y 20 (ver **Figura 5.5** para estructuras). Los solventes en que **167** gelifica se indican en negrita (ver **Tabla 3.2**). **P**: precipita; **S**: soluble; **T**: turbio; **I**: insoluble.



**Figura 5.6.** Análogos de **167** sililados en C-3

Solvente	214	215	243	216	219
<b>Hexano</b>	S	P	P	<b>G</b>	P
<b>Pentano</b>	S	P	P	I	P
<b>Heptano</b>	S	P	P	<b>G</b>	P
<b>Acetona</b>	S	S	S	S	S
MEK	S	S	S	S	S
Metanol	S	S	S	S	P
DCM	S	S	S	S	S
CCl <sub>4</sub>	S	S	S	S	S
AcOEt	S	S	S	S	S
Octanol	S	S	S	S	S
<b>Ciclohexano</b>	S	P	P	T	P
Tolueno	S	S	S	S	S
Etanol	S	S	S	S	P
THF	S	S	S	S	P
Cloroformo	S	S	S	S	S
Eter	S	I	S	S	S
<b>Decano</b>	P	P	P	<b>G</b>	P
<b>TEOS</b>	S	S	S	S	S

**Tabla 5.6.** Estudio de la capacidad gelante de análogos sililados de **167** en C-3 (ver **Figura 5.6** para estructuras). Los solventes en que **167** gelifica se indican en negrita (ver **Tabla 3.2**). **P**: precipita; **S**: soluble; **T**: turbio; **I**: insoluble; **G**: gelifica.

#### 5.4.1. Análisis de los resultados

El estudio de la capacidad gelificante de estos nuevos compuestos y su comportamiento en los distintos solventes permitió realizar un análisis racional de la relación estructura-propiedad organogelificante teniendo en cuenta los dos aspectos fundamentales mencionados en la introducción: los requerimientos espaciales necesarios para el autoensamblaje de las moléculas y el balance de las interacciones entre moléculas de organogelificante y del organogelificante con el solvente.

En cuanto a la influencia del tamaño del grupo éster en C-20, sobre la base de los resultados obtenidos (**Tabla 5.4**) se observó que el grupo acetato presenta el tamaño óptimo para la gelificación. Una posible explicación para este hecho es que si la cadena alquílica es más pequeña, como en el caso del grupo formiato (**203**), disminuyen las interacciones del organogelificante con el solvente y el compuesto precipita en la mayoría de los hidrocarburos ensayados, con excepción del decano, en donde forma geles inestables. Por otra parte, si la cadena es más larga, como en el caso del butirato (**204**), la preorganización requerida para la formación de un arreglo unidimensional resulta más dificultosa (mayor impedimento estérico) y no se observa formación del gel. Esta propuesta es consistente con el hecho de que ninguno de los análogos diméricos (**235** y **236**) posea propiedades organogelificantes ya que, en ambos casos, es amplia la libertad de movimiento de las moléculas debido al espaciador bidentado y es pobre el ordenamiento de las moléculas en el espacio, cualidad requerida para el autoensamblaje.

También se analizó la influencia de la polaridad del grupo en C-20. Se vio que la tolerancia frente a este tipo de cambios es muy baja ya que el intercambio de un grupo H por un Cl (**205**) causó la pérdida parcial de la propiedad organogelificante del compuesto obteniéndose únicamente geles altamente inestables aún a altas concentraciones. La remoción del grupo éster o su modificación por otra funcionalidad ocasionó pérdida total de las propiedades gelantes. Esto puede deberse tanto a requerimientos espaciales no satisfechos (como en el caso de **206**, donde el grupo *t*-butildimetilsililo es muy voluminoso) como a un desbalance en las interacciones entre las moléculas de organogelificante y del solvente (como en el caso de **212** donde la cadena alquílica del colestano produce un importante cambio en la polaridad del compuesto).

En cuanto a los resultados obtenidos para los análogos con modificaciones en C-3, nuevamente se observa que modificaciones en la funcionalidad sililéter causan la pérdida de la propiedad organogelificante debido a que modifican la polaridad del compuesto y, por lo tanto, sus interacciones con el solvente. Este es el caso del alcohol **213**, que resulta un compuesto bastante más polar e incapaz de interactuar con solventes no polares como los hidrocarburos (y por lo tanto es menos soluble). Algo análogo ocurre con el esteroide **223** que, al ser menos polar, es demasiado soluble en estos solventes como para gelificar. Por otra parte, cambios en el tamaño de los sustituyentes, como es el caso de **220**, **221**, **222** y **225** que en mayor o menor medida, modifican el entorno estérico de la molécula nuevamente afectan la capacidad de las moléculas para preorganizarse y lograr un autoensamblaje efectivo con la consecuente pérdida de las propiedades organogelificantes. Por lo tanto, aún cuando las interacciones por puente de hidrógeno son importantes en la formación del entramado fibrilar, resulta evidente que las interacciones no polares del grupo alquilsililo voluminoso son un factor determinante en la estabilización de la estructura autoensamblada. Recientemente, fueron informadas conclusiones similares para un guanosina alquilsililada organogelante.<sup>17</sup>

Por otra parte, el estudio del comportamiento del análogo **219**, epímero de **167** en C-3 en los distintos solventes permitió determinar que la presencia del grupo sililo con orientación  $3\beta$  es esencial para la propiedad gelificante debido a que la forma curvada que toma la molécula con el sililo en posición  $3\alpha$  imposibilita el autoensamblaje molecular. Esto es consistente con los resultados de literatura mencionados en el **Capítulo 1** (página 19).

Asimismo, se encontró que **230**, el análogo  $5\alpha$ -bromado de **167**, no posee propiedades gelificantes. Esto reforzó la hipótesis de que la interacción por puente de hidrógeno es un factor clave en la habilidad para formar la red fibrilar.

Se obtuvieron resultados muy interesantes al analizar la influencia de la variación del tamaño del grupo sililo en las propiedades organogelificantes. Análogamente a lo ocurrido con C-20, la tolerancia frente a este tipo de cambios es muy baja ya que ni el análogo **214**, con un grupo trimetilsililo ni el análogo **215** con un *t*-butildifenilsililo

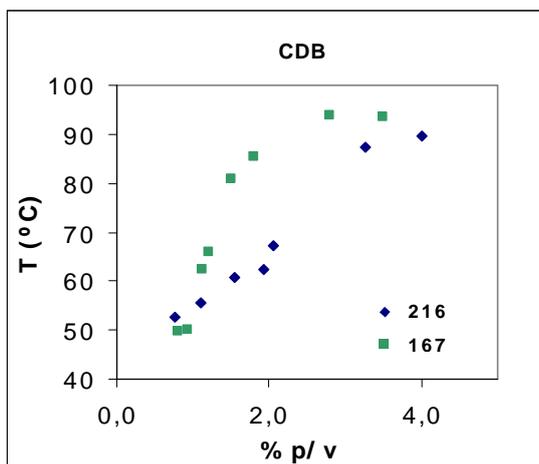
mostraron capacidad gelante. Los mismos resultados se obtuvieron con el análogo **243**, donde, además, el grupo silanol confiere una polaridad mayor a la molécula. Sin embargo, el análogo **216**, con un grupo dimetilalilsililo de polaridad y volumen similar al *t*-butildimetilsililo resultó tener propiedades organogelificantes muy similares a las de **167**. Se decidió entonces caracterizar sus geles mediante técnicas espectroscópicas y microscópicas, tal como se había hecho con **167** con el fin de lograr, sobre la base de los resultados obtenidos para ambos organogelificantes una mejor comprensión del proceso de autoensamblaje molecular.

### 5.5. Caracterización de los geles de **216**

Análogamente a lo realizado en el caso de **167**, se estudiaron y caracterizaron los geles de **216** mediante microscopía SEM, calorimetría diferencial de barrido (CDB) y espectroscopía infrarroja (FT-IR) con el fin de poder establecer una comparación con los resultados obtenidos para **167**.

#### 5.5.1. Estudio de la capacidad gelante de **216**

Para evaluar el comportamiento gelante de **216** desde un punto de vista estructural, se determinaron los gráficos de T<sub>g</sub> versus concentración mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB) y se compararon con los resultados obtenidos para **167**. (**Gráfico 5.1**).



**Gráfico 5.1.** T<sub>g</sub> vs. % p/v para los geles en *n*-hexano de **216**. Se muestra la curva obtenida para **167** (**Capítulo 3**, página 71) a efectos comparativos.

Tal como ocurría con **167**, conforme se incrementa la concentración de **216** también lo hace el valor de T<sub>g</sub> hasta alcanzar una meseta a partir de una concentración de aproximadamente 4,0% p/v para el *n*-hexano. Como se puede observar en el gráfico, el análogo **216** tiene un poder gelificante menor al de **167**, ya que a igual concentración

se obtienen geles con menor  $T_g$ . Si bien los valores de  $T_g$  máximo alcanzado por ambos compuestos son similares (93 y 90°C respectivamente) la concentración necesaria para alcanzarlo es mayor para el análogo **216**.

Se ensayó también la capacidad de **216** para gelificar selectivamente la fase orgánica de una mezcla de hidrocarburos y agua. Para ello, se preparó una mezcla de *n*-hexano y agua (1:1) y se observó que luego del proceso de calentamiento - enfriamiento, la fase orgánica gelificaba mientras el agua se mantenía líquida.

### 5.5.2. Estudio del proceso de autoensamblado del gel

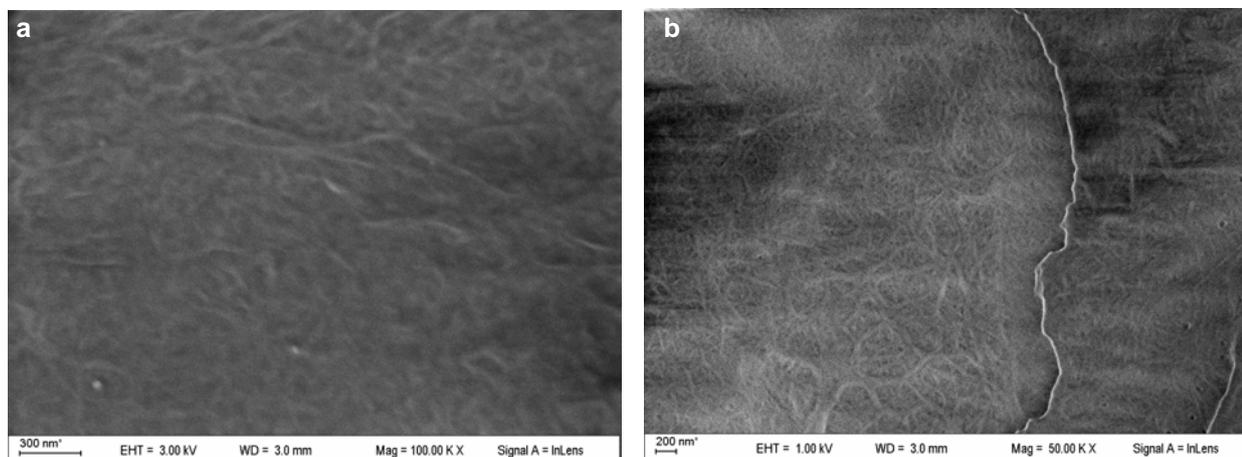
- **Espectroscopía Infrarroja:**

El análisis de los espectros FT-IR de **216** en solución y formando el gel fue consistente con los resultados obtenidos para **167** observándose en diclorometano una banda ancha a una frecuencia  $\nu_{O-H}$  de 3603,1  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento O-H mientras que el espectro del gel en *n*-hexano mostró un corrimiento de esta banda a 3436,8  $\text{cm}^{-1}$ .

Por otra parte, el espectro FT-IR del gel mostró dos bandas de carbonilos correspondientes al grupo acetato: una banda intensa a  $\nu_{C=O}$  1730,4  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la fase tipo sólida de las moléculas autoensambladas y una segunda banda, más débil, a 1725,9  $\text{cm}^{-1}$  similar al obtenido con la solución en diclorometano ( $\nu_{C=O}$  1721,2  $\text{cm}^{-1}$ ).

- **Microscopía SEM:**

Se analizó por microscopía SEM la morfología del xerogel de **216**. Las imágenes SEM mostraron una red entramada fibrilar muy similar a la obtenida para **167** con ancho de fibras de 40 nm aproximadamente y zonas de entramado más densas (**Figura 5.7**).



**Figura 5.7.** Morfología del xerogel de **216** de *n*-hexano. Imágenes obtenidas por microscopía electrónica de barrido (SEM).

**Referencias Bibliográficas**

1. Dastidar, P., *Chem.Soc.Rev.*, **2008**, 37, 2699.
2. Shinkai S., Murata K. *J. Mat. Chem.* **1998**, 8, 485.
3. Shoji, Y.; Tashiro, K.; Aida, T., *J.Am.Chem.Soc.*, **2004**, 126, 6570.
4. Ishi-I, T.; Ono, Y.; Shinkai, S., *Chem.Lett.*, **2000**, 29, 808.
5. Kawano, S.; Fujita, N.; Van Bommel, K.J.C.; Shinkai, S., *Chem.Lett.* **2003**, 32, 12.
6. Snip, E.; Koumoto, K.; Shinkae, S., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8863.
7. a) Nagasaka, J.; Masabumi, K.; Hayashi, S.; Tamaoki, N., *Langmuir*, **2004**, 20, 7907;  
b) Jung, J.H.; Lee, S.H.; Yoo, J.S.; Yoshida, K.; Shimizu, Y.; Shinkai, S., *Chem.Eur.J.*, **2003**, 9, 5307.
8. Murata, K.; Aoki, M.; Susuki, T.; Harada, T.; Kawabata, H.; Komori, T.; Ohseto, F.; Ueda, K.; Shinkai, S., *J.Am.Chem.Soc.* **1994**, 116, 6664.
9. Durán, F.J.; Ghini, A.A.; Coirini, H.; Burton, G., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4762.
10. Fieser, L.F.; Rajagopalan, S., *J.Org.Chem.*, **1949**, 71, 3938.
11. De Armas, P.; Concepción, J.L.; Francisco, C.G.; Hernandez, R.; Salazar, J.A.; Suárez, E., *J.Chem.Soc. Perkin Trans I*, **1989**, 405.
12. Nicoletti, D.; Ghini, A.A.; Branchet-Cota, A.L.; Burton, G., *J.Chem.Soc.Perkin Trans I*, **1995**, 1089.
13. Xue, M.; Gao, D.; Liu, K.; Peng, J.; Fang, Y., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3369.
14. Hirst, A.R.; Coates, I.A.; Boucheteau, T.R.; Miravet, J.F.; Escuder, B.; Castelletto, V.; Hamley, I.W.; Smith, D.K., *J.Am.Chem.Soc.*, **2008**, 130 (28), 9113.
15. Krompiec, S.; Kuznik, N.; Urbala, M.; Rzepa, J., *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **2006**, 248, 198.
16. Hong, S.H., Sanders, D.P., Lee, C.W., Grubbs, R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 17160.
17. Yoshikawa, I.; Yanagi, S.; Yamaji, Y.; Araki, K., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7474.



# **CAPÍTULO 6**

---

## **ANÁLISIS DEL PROCESO DE AUTOENSAMBLAJE MOLECULAR**



*"I am among those who think that science has great beauty. A scientist in his laboratory is not only a technician: he is also a child placed before natural phenomena which impress him like a fairy tale."*

*Marie Curie*

## 6.1. Introducción

Tal como se mencionó en el **Capítulo 1** puede pensarse que un gel está formado por tres estructuras. La estructura primaria determinada a nivel molecular que origina agregados unidimensionales; la estructura secundaria definida por la morfología de los agregados en micelas, fibras, láminas, etc. y la estructura terciaria que implica la interacción de los agregados individuales tanto a través de las fibras que forman el núcleo del agregado como de las ramificaciones.

Con el fin de lograr una mejor comprensión del proceso de autoensamblaje molecular de los nuevos organogelificantes sintetizados se reunieron los resultados obtenidos en capítulos anteriores y se combinaron con datos de modelado molecular para proponer un modelo que incluye las tres estructuras mencionadas.

## 6.2. Resumen de resultados previos

### Estructura primaria:

El análisis espectroscópico (FT-IR) de **167** y **216** en solución y formando el gel puso en evidencia que el mecanismo de autoensamblado involucra una interacción de tipo puente de hidrógeno entre el hidroxilo  $5\alpha$  de una molécula y el puente oxigenado  $6\beta,19$  como aceptor en otra molécula.

Por otra parte, una comparación entre los valores hallados en el difractograma de rayos X para **167** con un modelo computacional optimizado (AM1, semiempírico) mostró que las dimensiones estructurales son compatibles con una distancia de puente de hidrógeno de 2,13 Å indicando que este tipo de interacciones son las que dirigen el arreglo unidimensional de los esteroides en el gel. Asimismo, los experimentos de difracción de rayos X y dicroísmo circular sobre **167** mostraron que el ordenamiento de las moléculas es bastante pobre alrededor del eje de puente de hidrógeno.

Por otro lado, el esteroide **230**, análogo  $5\alpha$ -bromado de **167**, no posee propiedades gelificantes. Esto apoya la evidencia mencionada anteriormente de que la interacción por puente de hidrógeno es un factor clave en la habilidad para formar la red fibrilar.

En cuanto a los factores estéricos, los resultados obtenidos al analizar la capacidad gelante de los análogos de **167** con modificaciones en C-3, mostraron que aún cuando las interacciones por puente de hidrógeno son claves en la formación del entramado fibrilar, las interacciones no polares del grupo alquilsililo voluminoso son un factor determinante en la estabilización de la estructura autoensamblada.

Por otra parte, el estudio del comportamiento del análogo **219**, epímero de **167** en C-3 permitió determinar que la presencia del grupo sililo con orientación  $3\beta$  es esencial para la propiedad gelificante ya que la forma curvada de la molécula con el sililo en posición  $3\alpha$  imposibilita el autoensamblaje molecular, un factor que ya ha sido descrito anteriormente en literatura.

#### Estructura secundaria y terciaria:

Las imágenes de microscopía AFM, TEM y SEM muestran que la morfología de los xerogeles de **167** y **216** son fibrilares con un ancho de fibra entre 14 y 40 nm y zonas de entrecruzamiento de hasta 100 nm.

La dimensión del diámetro interno de los nanotubos de sílica (7 nm) obtenidos por exotemplado sobre el gel de **167** en TEOS proporciona una noción más realista del arreglo de los agregados individuales en la estructura del gel. Dado que la SAFIN del gel colapsa en el proceso de secado durante la preparación del xerogel, el espacio hueco interno de los nanotubos de sílica refleja de manera mucho más precisa la estructura de la red fibrilar autoensamblada del gel.

### **6.3. Análisis del proceso de autoensamblaje por modelado molecular**

Con el fin de estimar la energía de estabilización entre moléculas en un sistema de autoensamblado que cumpliera con los requisitos de un puente hidrógeno intermolecular complementario se propuso un modelo computacional optimizado (AM1, semiempírico) basado en un sistema de ocho moléculas de **167** y se llevaron a cabo dos experimentos de minimización de energía:

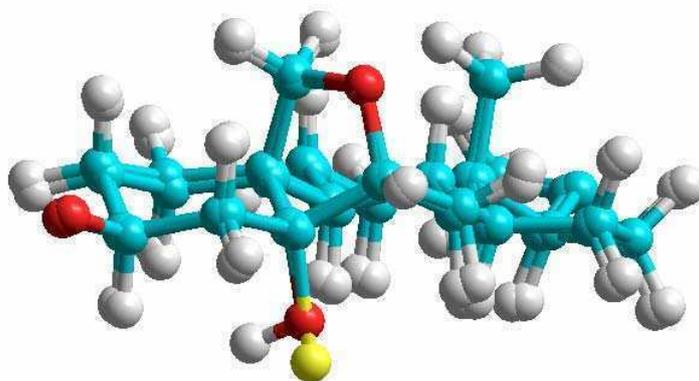
- 1) Un sistema de 8 moléculas no interactuantes
- 2) Un sistema de 8 moléculas organizadas a lo largo de un eje de puente de hidrógeno entre el  $5\alpha$ -OH de una molécula y el oxígeno del puente 6,19 de la siguiente. (**Figura 6.2**)

En ningún caso se impusieron restricciones de enlaces o distancias. Se encontró que la estabilización del sistema ordenado respecto del no interactuante era de 6,49 kcal/mol para cada interacción molécula-molécula (calculado en base a los  $\Delta H$  de formación) con una distancia de 2,13 Å para el puente de hidrógeno.

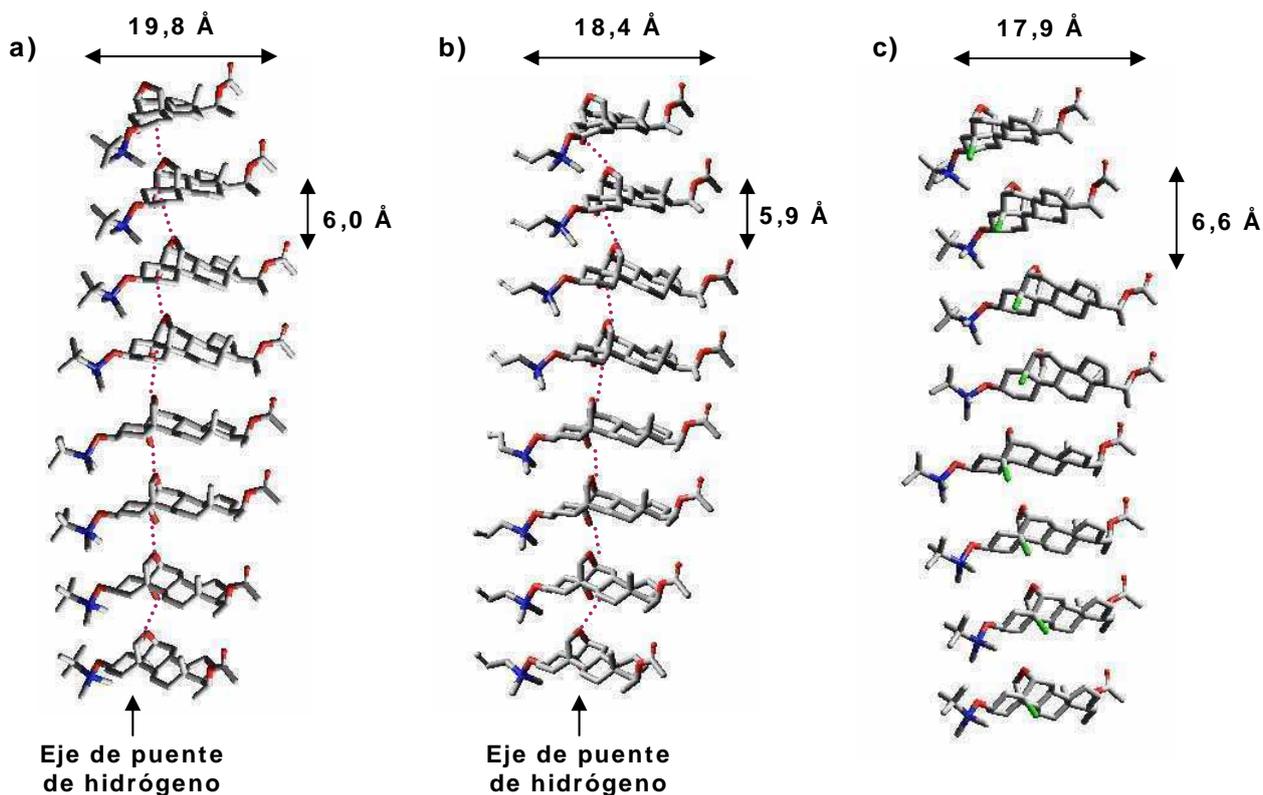
En la estructura optimizada se ve que las moléculas de esteroide se empaquetan alrededor de un eje dado por la interacción de tipo puente de hidrógeno de manera tal de minimizar el importante impedimento estérico de los grupos voluminosos *t*-butildimetilsililo y dan lugar a una estructura de tipo helicoidal con forma de escalera espiral (**Figura 6.2.a**).

Utilizando el mismo modelo computacional, se realizaron experimentos análogos sobre **216** encontrándose que la estabilización el sistema ensamblado respecto del no interactuante era de 6,3 kcal/mol para cada interacción molecular (calculado en base a los  $\Delta H$  de formación) y una distancia promedio de 2,15 Å para el puente de hidrógeno (**Figura 6.2.b**).

Para corroborar mediante modelado molecular los resultados obtenidos al analizar la capacidad gelante de **230**, se realizaron los cálculos AM1 correspondientes sobre el análogo 5 $\alpha$ -bromado. Para ello, sobre los sistemas minimizados de los experimentos 1 y 2 mencionados arriba, se reemplazaron los 5 $\alpha$ -OH por 5 $\alpha$ -Br y se procedió a minimizar nuevamente sin ningún tipo de restricción de enlace o distancia. En este caso se observó que las moléculas dispuestas en la estructura preorganizada a lo largo del eje central se alejaron, hasta alcanzar una separación promedio de 4 Å entre el átomo de bromo y el oxígeno del puente 6,19 (**Figura 6.2.c**). Esta separación permitiría que, de mantenerse la estructura helicoidal, las moléculas de solvente puedan ingresar a ese espacio solvatando a las moléculas del esteroide e impidiendo la formación del gel. Por otra parte, la estabilización del sistema autoensamblado respecto del no interactuante fue de 2,7 kcal/mol para cada interacción molecular, un valor mucho menor que el encontrado para los organogelificantes **167** y **216**. Es importante destacar que la comparación de tamaños es válida debido a que el átomo de bromo tiene distancia de enlace y tamaño comparable al del grupo hidroxilo (distancia C-Br: 1,96 Å; distancia C-O-H: 1,93 Å) tal como se ve claramente en la superposición de estructuras optimizadas por AM1 para **230** y **167** (**Figura 6.1**).



**Figura 6.1.** Superposición de las estructuras optimizadas por AM1 para **230** y **167**. Los grupos acetato y *t*-butildimetilsililo en C-20 y C-3, respectivamente fueron eliminados para mayor claridad. O: rojo; Br: amarillo; C: azul.



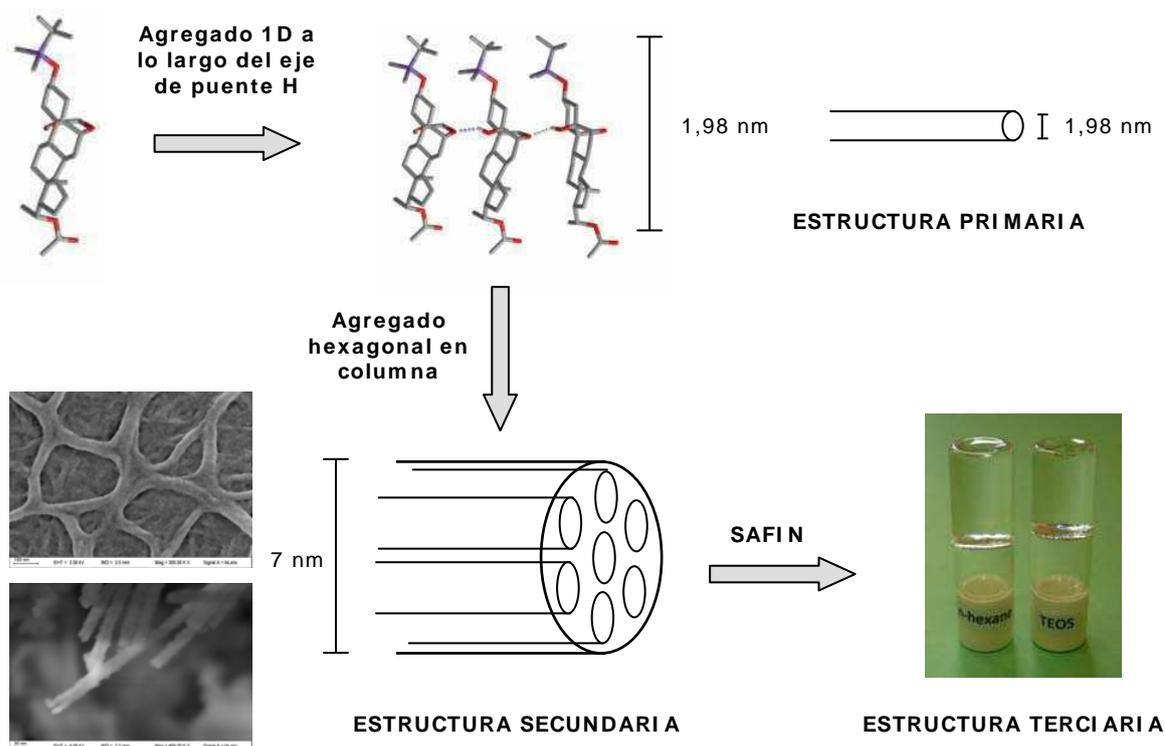
**Figura 6.2.** Modelo computacional optimizado (AM1, semiempírico) basado en un sistema de ocho moléculas de **a)** el compuesto **167**; **b)** el análogo sililado **216** y **c)** el análogo bromado **230**. Los hidrógenos fueron eliminados para mayor claridad.

Si: azul; O: rojo; Br: verde; C: gris.

#### 6.4. Conclusiones

Sobre la base de los resultados alcanzados y la estructura autoensamblada propuesta (**Figura 6.2**), obtenida a partir de las interacciones unidimensionales de puente de hidrógeno, es posible proponer un modelo para la formación de la SAFIN según las tres estructuras mencionadas al comienzo de este capítulo.

La dimensión del diámetro interno de los nanotubos de sílica obtenidos por exotemplado *in situ* (7 nm) correlaciona perfectamente con un arreglo de siete unidades unidimensionales (diámetro: 1,98 nm) (**Figura 6.3**). De este modo, las moléculas direccionadas a lo largo del eje de puente de hidrógeno 1D (estructura primaria) se agregarían subsecuentemente en una columna hexagonal dando lugar a las fibras (estructura secundaria) que finalmente forman parte de la red fibrilar (SAFIN) que encierra las moléculas de solvente originando la formación del gel (estructura terciaria).



**Figura 6.3.** Representación esquemática para la formación de la red fibrilar (SAFIN) de los nuevos organogelificantes esteroidales basada en el diámetro interno de los nanotubos de sílica y el mecanismo de autoensamblaje propuesto para el organogelante.

El haber podido generar nanotubos de dióxido de silicio con diámetros característicos utilizando como molde las fibras del gel esteroideal **167** abre el camino para el desarrollo futuro de nuevos materiales con aplicaciones en el campo de la liberación controlada de drogas. En particular, dado que, posiblemente, la pared interior de los nanotubos tenga impreso parcialmente el perfil molecular del esqueleto esteroideal, es posible que estos materiales puedan ser utilizados para reconocimiento molecular selectivo y de liberación lenta de esteroides con actividad biológica.<sup>1</sup>

### Referencias Bibliográficas

1. López T.; Ortiz E.; Alexander-Katz R.; Basaldella E.; Bokhimi X., *Nanomedicine: Nanotechnology, biotechnology and medicine*, **2009**, 5, 170.



# ***C*APÍTULO ***7*****

---

## ***D*ETALLES EXPERIMENTALES**



## Generalidades

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN  $^1\text{H}$ ) se realizaron a 200,12 o 500,13 MHz en espectrómetros Bruker AC-200 y Avance-500 respectivamente. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ) se realizaron a 50,32 o 125,77 MHz en espectrómetros Bruker AC-200 y Avance-500 respectivamente. En todos los casos se utilizó cloroformo-d como solvente, a menos que se indique lo contrario, en tubos de 5 mm de diámetro. Los desplazamientos químicos para RMN  $^1\text{H}$  se expresan en la escala  $\delta$ , en partes por millón (ppm) respecto del tetrametilsilano utilizado como referencia interna (0,00 ppm). Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz. Las señales se indican en cada caso como singulete (s), singulete ancho (sa), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), quinteto (q), doble doblete (dd), multiplete (m) y doblete ancho (da). Los desplazamientos químicos RMN  $^{13}\text{C}$  se expresan en ppm utilizando como referencia el pico central correspondiente a la señal del cloroformo-d (77,0 ppm).

Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los compuestos descritos en éste capítulo se encuentran detallados en el **Apéndice B** ó donde se indique en cada caso.

La asignación completa del espectro protónico y de carbono de los compuestos descritos en este capítulo se realizó utilizando una combinación de técnicas mono y bidimensionales. La estrategia consistió en utilizar simultáneamente los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y aquellos de correlación hetero y homonuclear a una distancia de un enlace (COSY, HSQC-DEPT) o más (HMBC). Cuando fue necesario determinar o confirmar la orientación espacial de algún grupo presente en la molécula se recurrió al espectro NOESY.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros infrarrojos se adquirieron en film delgado utilizando discos de KBr en un espectrómetro Nicolet Magna IR 550 FT-IR. En este capítulo se listan las bandas de absorción mas importantes y características para cada compuesto. El análisis elemental de los productos puros fue realizado por la Lic. María de las Mercedes Rivero (UMYMFOR, CONICET-FCEN) en un equipo EAI Exeter Analytical, Inc. CE-440. Las muestras para microanálisis fueron secadas a 60.ºC en vacío durante dos horas con pentóxido de fósforo como agente desecante.

Los espectros de masa por introducción directa se realizaron en los espectrómetros de masa Trio-2 VG Masslab con ionización por impacto electrónico a 20 eV y Shimadzu QP-5000 ionizando por impacto electrónico a 70 eV (UMYMFOR, CONICET-FCEN-UBA). Las determinaciones de masa exacta se realizaron en un espectrómetro Agilent LCTOF con analizador TOF de alta resolución e ionización ESI (Universidad de California, Riverside) y en un espectrómetro Bruker MicroTOFQ-II (UMYMFOR, CONICET-FCEN-UBA).

Las cromatografías analíticas en capa delgada se realizaron utilizando la técnica ascendente en soporte de aluminio (Silicagel 60 F<sub>254</sub>, Merck, grosor:0.2 mm) salvo que se indique lo contrario. La detección se realizó por inmersión de las placas en una solución de ácido sulfúrico 10% en etanol o una solución de Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> 0,1 % y Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub> al 5 % p/v en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 % y posterior calentamiento a 120°C, o por detección al UV ( $\lambda=254\text{nm}$ ).

Las cromatografías en capa preparativa para muestras de hasta 25 mg se realizaron en cromatoplasmas para CCD en soporte de aluminio (Silicagel 60 F<sub>254</sub>).

Las cromatografías flash (CF) en columna se realizaron según la referencia de Still y col.<sup>1</sup> Utilizando sílicagel (Silicagel 60, malla 0.0040-0.0063 mm, Merck 9385) y aplicando presión de nitrógeno para acelerar el paso del solvente de elución, que se indica en cada caso.

Las cromatografías flash en columna seca (CFCS) se realizaron según la referencia de Harwood y col.<sup>2</sup> (Silicagel 60 G, Florisil, Alúmina básica) empleando embudos con placa filtrante de vidrio sinterizado y haciendo vacío para acelerar el paso del solvente de elución, que se indica en cada caso.

Las reacciones en microondas se llevaron a cabo en un reactor CEM Discover

Las medidas de CDB se llevaron a cabo en un equipo TA Q seriesTM Q20-1041. El programa para correr las muestras fue Advantage para la versión Q Series 2.8.0.392, Thermal Advantage Release 4.8.3, Copyright(c) 2001 – 2007, TA Instruments - Waters LLC. El programa para el análisis de los resultados fue TA Instrument Analysis 2000 para Windows 2000/XP, versión 4,4 A Build 4.4.05, Copyright (c) 1998 – 2006, TA Instruments - Waters LLC. Las muestras (2.0 a 10.0 mg) se introdujeron en panes de aluminio herméticos. El equipo se calibró con un estándar de indio. La rampa de calentamiento fue de 5°C/minuto desde 0°C a 100°C.

Los patrones de difracción de rayos X se obtuvieron en un difractor Siemens D5000 con Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ). Rampa: 0.025°, 6 segundos.

Las imágenes SEM fueron tomadas en un equipo Carl Zeiss NTS SUPRA 40 FEG-Scanning electron microscopy. Las imágenes TEM fueron tomadas en un equipo TEM Phillips modelo EM 301 con voltaje de aceleración 100kV y máxima resolución puntual de 0.34nm. Las imágenes AFM del xerogel fueron tomadas en un equipo AFM NanoScope III y se analizaron con el programa WSxM (nanotec electrónica).<sup>7</sup>

Los experimentos computacionales se llevaron a cabo en HyperChem 8.0.4, método de optimización semiempírica AM1, en vacío. Algoritmo de optimización: Fletcher-Reeves. Condiciones de finalización: gradiente rms: 0.05 kcal/(Åmol). No se impusieron restricciones de enlace.

### **Purificación de Solventes**

Todos los solventes utilizados en cromatografía (n-hexano, acetato de etilo, metanol) se purificaron por destilación fraccionada y los solventes anhidros se destilaron en atmósfera de nitrógeno.

**Tolueno:** se reflujo sobre cinta de sodio y benzofenona hasta coloración azul. Se destiló y se recogió sobre tamiz molecular 4Å activado.

**Éter etílico:** se pasó por una columna de alúmina, se secó primero sobre hidruro de calcio durante 24 hs y luego se reflujo sobre cinta de sodio y benzofenona hasta color azul. Se destiló antes de usar.

**Diclorometano:** se secó sobre pentóxido de fósforo durante 24hs se destiló recogéndolo sobre tamices moleculares de 4Å activados.

**Tetrahidrofurano:** se secó inicialmente sobre hidruro de calcio durante 18 hs, se reflujo sobre cinta de sodio y benzofenona hasta color azul. Se destiló antes de usar.

**Metanol:** se destiló sobre  $\text{CaH}_2$  y se recogió sobre tamiz molecular de 4Å activado.

**DMF anhidra:** se dejó una noche bajo atmósfera de argón sobre tamices moleculares de 4Å activados.

### **Preparación y purificación de reactivos**

#### *Preparación del iluro libre de sales:*

Sobre amido de sodio (suspensión en tolueno 50% p/p, 420 mg, 10.7 mmoles) se agregó a temperatura ambiente, en condiciones anhidras, tolueno seco destilado (18.5 ml) y bromuro de metiltrifenilfosfina (2.1 g, 5.7 mmoles). La mezcla de reacción se sonicó en un baño de ultrasonido Cole-Palmer 8852 (352 W), a temperatura ambiente (durante 30 minutos para el iluro **245** y 1.5 horas para el iluro **244**) hasta obtener una solución coloreada (roja en el caso de **245** y amarilla en el caso de **244**). Luego se desgasificó en vacío (0.5 Torr) con agitación durante 30 minutos y se centrifugó para remover las sales. La solución de iluro resultante se utilizó inmediatamente en la reacción de Wittig.

Preparación de compuestos carbonílicos para la reacción de Wittig:

Los aldehídos y cetonas fueron previamente recristalizados de *i*-propanol y secados en bomba de vacío a 80°C durante 2 horas inmediatamente antes de llevarse a cabo la reacción.

Preparación de precursores para las reacciones de dimerización

**Ácido 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-5 $\beta$ -colan-24-oico (169):**

se prepararon 5.8 g a partir de ácido deoxicólico comercial (5.0 g, 13 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en literatura.<sup>3</sup>

**Ácido 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colan-24-oico metil éster:**

se prepararon 4.9 g por esterificación con MeOH y HCl del ácido deoxicólico comercial (5.0 g, 12.7 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en literatura.<sup>4</sup>

**3 $\beta$ ,20 $\beta$ -Diacetiloxi-5 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (185):**

se preparó siguiendo el procedimiento descrito en literatura.<sup>5</sup>

**3 $\beta$ ,20 $\beta$ -Diacetiloxi-5-pregnen-19-al (187):**

se preparó siguiendo el procedimiento descrito en literatura.<sup>5</sup>

**3 $\beta$ ,20 $\beta$ -Diacetiloxi-5-pregnen-19-carboxialdehído (190):**

se preparó siguiendo el procedimiento descrito en literatura.<sup>5</sup>

**20 $\beta$ -Acetiloxi-5 $\alpha$ H-2-pregnen-6-ona (196):**

se preparó siguiendo el procedimiento descrito en literatura.<sup>6</sup>

**Detalles experimentales:**

**Procedimiento general para la reacción de Wittig**

Reacción de Wittig con el iluro 244:

A una solución del correspondiente aldehído o cetona (1.5 mmoles) en tolueno anhidro (5 ml), se agregó bajo argón la solución del iluro libre de sales recientemente preparada. Se dejó reaccionar en agitación por 1 hora y se volcó el crudo de reacción sobre una columna cromatográfica (sílica gel) sin tratamiento previo. Se eluyó con un gradiente de hexano/acetato de etilo para obtener los alquenos correspondientes.

**Reacción de Wittig con el iluro 245:**

Se utilizó el mismo procedimiento descrito para el iluro **244** pero luego de 16 horas de agitación se agregó una nueva porción de iluro (1.5 mmol) y se dejó reaccionar durante 16 horas más.

**Procedimiento general para la reacción de dimerización por metátesis asistida por microondas.**

A una solución del correspondiente alqueno monomérico en diclorometano seco bidistilado (0.3 M), se agregó el catalizador de Grubbs de segunda generación (2.5% mol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se llevó al reactor de microondas CEM Discover en tubo sellado y se irradió a la temperatura y el tiempo indicados. Todas las irradiaciones se realizaron a potencia máxima (300 Watts) en tubo cerrado en modo POWER MAX ON (con flujo de aire refrigerado). La mezcla de reacción se purificó sin tratamiento previo por CPP en silicagel y se eluyó con un gradiente de hexano/acetato para obtener los correspondientes dímeros.

**Estudio de las propiedades de los geles**

**Test de gelificación en solventes orgánicos:** Una mezcla del organogelante y el solvente correspondiente en un vial sellado fue calentada con agitación hasta disolución completa del sólido y luego enfriada lentamente a temperatura ambiente. Cuando al invertir el tubo no se observó fluidez (gel estable) se clasificó como G (gel). Cuando no se observó gelificación a temperatura ambiente al invertir el vial, la muestra fue enfriada a 5°C.

**Experimento de gelificación selectiva de fases:** El compuesto organogelificante (8 mg) se agregó a un vial conteniendo 1 ml de *n*-hexano y 1 ml de agua destilada. El vial se cerró y se calentó con agitación manual hasta disolución del sólido. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente; luego de 15 minutos la fase orgánica gelificó y la capa acuosa todavía se encontraba fluida. El mismo resultado se obtuvo con *n*-decano.

**Medidas de FT-IR:** Las medidas de FT-IR de la solución y el gel de **167** y su análogo **216** se realizaron en celdas para líquidos desmontables con dos discos de NaBr (32 mm de diámetro y espaciador de teflón de espesor 0.5 mm). Para la determinación del gel en *n*-hexano se inyectó una solución caliente (0.25 %p/v) dentro de la celda y se dejó enfriar por 10 minutos a temperatura ambiente antes de realizar la medición.

**Preparación del xerogel en *n*-hexano:** El xerogel se preparó secando bajo vacío durante 12 hs un film delgado del gel (0.2 %p/v en *n*-hexano) congelado sobre un baño de nitrógeno líquido, luego se dejó llegar lentamente a temperatura ambiente.

**Determinación de imágenes por microscopía SEM:** Una pequeña porción de la muestra sólida (xerogel o sílica) se adhirió al soporte usando cinta adhesiva conductora de carbono. Antes del experimento, el xerogel de **167** fue recubierto con una capa fina de oro.

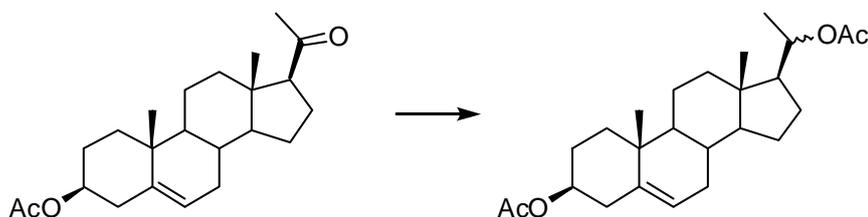
**Determinación de imágenes por microscopía TEM:** La muestra se preparó colocando una pequeña cantidad del gel de *n*-hexano en una grilla de cobre 200-mesh, se dejó en contacto unos segundos y luego se quitó el excedente barriendo la superficie con una cinta de teflón. Se dejó evaporar el solvente a temperatura ambiente antes de la medición.

**Experimentos de modelado molecular:** Para lograr una aproximación a la energía de estabilización del modelo unidimensional de autoensamblaje propuesto se llevaron a cabo dos experimentos para cada uno de los organogelificantes y para el compuesto bromado **230**.

Experimento A: Se minimizaron bajo las condiciones detalladas ocho moléculas de organogelante con una separación de 45 a 50 Å.

Experimento B: Las ocho moléculas del Experimento A se ubicaron en un arreglo unidimensional enfrentando las caras alfa y beta de los esteroides con una separación aproximada de 6 Å y un ángulo de rotación alrededor del eje de puente de hidrógeno de 12°. No se impusieron restricciones de enlace o distancia. La energía de interacción se estimó como la diferencia entre los calores de formación de ambos arreglos de moléculas dividido el número de interfases molécula-molécula (siete).

### 3β,20β-Diacetiloxipregn-5-eno (164)



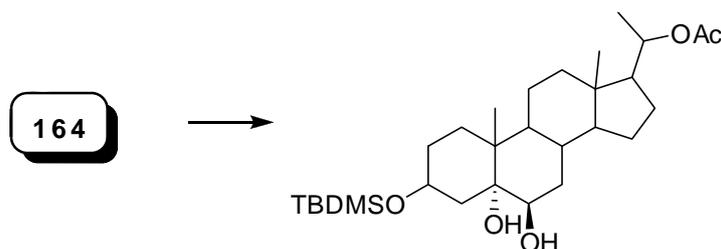
A una solución de acetato de pregnenolona (10.0 g, 27.9 mmoles) en metanol (75 ml) y cloruro de metileno (75 ml), se agregó borohidruro de sodio (2.1 g, 56 mmoles) y se agitó en baño de hielo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 10% y se concentró hasta un quinto de su volumen a presión reducida. Se diluyó con

una solución de NaCl saturada (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Por evaporación del solvente a presión reducida se obtuvo 3β-acetiloxi-20-hidroxi-pregn-5-eno (10.0 g, 99%) como una mezcla de los epímeros 20β/20α en relación 95:5.

La mezcla de epímeros disuelta en diclorometano (7 ml) se trató con anhídrido acético (20 ml, 210 mmoles) y trietilamina (14 ml) durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volcó sobre hielo, se extrajo con diclorometano (200 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 2N (2 x 100 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y luego con agua hasta neutralidad. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Por evaporación del solvente a presión reducida se obtuvo 3β,20-diacetiloxipregn-5-eno **164** (10.0 g, 89%). El producto se utilizó en el siguiente paso de reacción sin previa purificación.

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) (epímero 20β) 5.85 (1H, da, J=4.0 Hz, 6-H), 4.82 (1H, m, 20-H), 4.58 (1H, m, 3-H), 2.02 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO), 2.01 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO), 1.15 (3H, d, J=6.0 Hz, 21-H), 1.01 (3H, s, 19-H), 0.69 (3H, s, 18-H).

### 3β-*t*-Butildimetilsililoxi-20β-acetiloxi-5α,6β-dihidroxi-pregnano (**166**)



#### Método I:

A una solución de **164** (1.01 g, 2.5 mmoles) en diclorometano (19 ml) se agregó carbonato de sodio (828 mg, 10.0 mmoles) en agua (22 ml). Sobre la mezcla de reacción, con agitación vigorosa, se agregó una solución de ácido *m*-cloroperbenzoico 55% (816 mg, 4.7 mmol) en diclorometano (10 ml) en un período de 5 minutos, finalizado el agregado se dejó reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 5%, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. Finalmente se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener una mezcla equimolar de 3β,20β-diacetoxi-5β,6β-epoxipregnano y 3β,20β-diacetoxi-5α,6α-epoxipregnano.

La mezcla de epóxidos (1.04 g, 2.4 mmoles) disuelta en dioxanos (66 ml) se trató con HClO<sub>4</sub> 1N en dioxano (7 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se neutralizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se concentró a presión reducida. Se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida para obtener 3β,20β-diacetoxi-5α,6β-

dihidroxi-pregnano. El diol (1.0 g, 2.3 mmoles) se disolvió en metanol (50 ml) y se le agregó KOH 10% (ac, 5 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se neutralizó con HCl 1N. Se concentró evaporando el solvente a presión reducida, el precipitado blanco se filtró al vacío y se lavó con agua helada para obtener 20 $\beta$ -acetoxi-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -trihidroxi-pregnano con un 91% de rendimiento para los tres pasos de reacción (890 mg, 2.26 mmoles).

El triol crudo obtenido se secó bajo vacío a 70°C durante 6 horas, se disolvió en DMF anhidra (140 ml) y se trató con imidazol (1.9 g, 27.9 mmol) y TBDMSCl (4.2 g, 27.9 mmol) a 0°C. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón toda la noche. Luego, se volcó la mezcla sobre una solución saturada de NaCl (50 ml) y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de NaCl y luego con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con un gradiente de hexano/acetato de etilo (8:2 a 7:3) y se obtuvo 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -dihidroxi-pregnano (5.0 g, 71%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 195-197°C (*i*-propanol)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

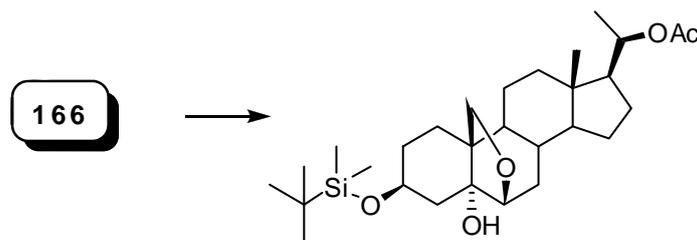
**Microanálisis:** Calculado para: C<sub>29</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>Si C,68.5; H,10.3%. Encontrado: C,68.3; H,10.5%

**EMAR:** C<sub>29</sub>H<sub>53</sub>O<sub>5</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> Calculado: 509.3662. Encontrado: 509.3666.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3454 (O-H), 2935 (C-H), 2856, 1716 (C=O), 1377, 1256, 1076, 1049, 835, 775.

#### Método II:

Una suspensión de 3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diacetiloxi-pregn-5-eno **164** (5.6 g, 13.9 mmol) en ácido fórmico 88% (50 ml) se calentó con agitación a 70-80°C durante 5 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (1.5 ml) con agitación vigorosa y se dejó reaccionar toda la noche. La mezcla de reacción se volcó sobre agua hirviendo (100 ml) y se enfrió a temperatura ambiente en agitación. El precipitado blanco se filtró, se secó, se redisolvió en metanol (160 ml) y se trató con NaOH 25% (15 ml) por 1 h a 0°C. La solución se neutralizó con HCl 1N y se concentró a presión reducida. El sólido blanco precipitado se filtró al vacío para obtener 20 $\beta$ -acetoxi-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -trihidroxi-pregnano **165** (5.1 g, 93% para los dos pasos de reacción). Los datos espectroscópicos del producto purificado por recristalización de isopropanol coincidieron con los obtenidos mediante el método I.

**3β-*t*-Butildimetilsililoxi-20β-acetiloxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregnano (167)**


En un balón con camisa de vidrio refrigerado con corriente de agua se preparó una solución del diol **166** (2.9 g, 5.7 mmol) en tetracloruro de carbono recientemente destilado (100 ml) y cloruro de metileno seco (100 ml), sobre ésta se agregó DAIB (2.2 g, 6.8 mmol) e yodo (1.7 g, 6.8 mmol). La mezcla de reacción se irradió con una lámpara de 300 W durante 50 minutos a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Una vez finalizada la reacción, se agregó solución saturada de tiosulfato de sodio (180 ml) hasta decoloración. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de NaCl y agua, finalmente se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por CF en sílicagel utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo (9:1 a 8:2) para obtener el compuesto **167** (1.8 g, 63%).

**Punto de fusión:** 186-189°C (*i*-propanol)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Capítulo 3, página 69**.

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Capítulo 3, página 69**.

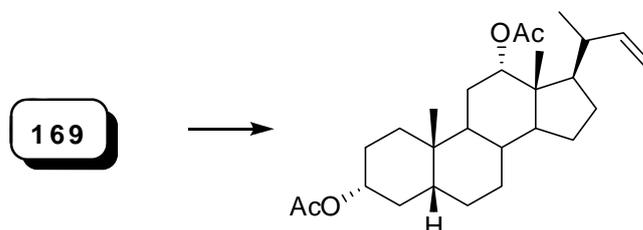
**Microanálisis:** Calculado para: C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si C,68.7; H,9.9%. Encontrado: C,68.5; H,9.8%

**EM** (m/z): 507 (M<sup>+</sup>), 450, 372, 357, 315, 297, 279, 121, 75, 43

**IR** ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3599 (O-H), 2929 (C-H), 2883, 2859, 1722 (C=O), 1377, 1078.

**Polimerización sol-gel de TEOS sin catalizador:** El compuesto **167** (9 mg) se disolvió en TEOS en caliente y con agitación manual. La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente hasta que se observó gelificación. El gel obtenido se dejó en el vial cerrado a temperatura ambiente durante 6 meses. Luego, se redisolvió en diclorometano, se centrifugó el sólido y se lavó una vez con diclorometano.

**Procedimiento para la calcinación:** Las nanopartículas de sílica se calentaron a 200°C por 2 horas y a 600°C por 4 horas en aire.

**3α,12α-Diacetoxi-5β-H-24-norcol-22-eno (170)**


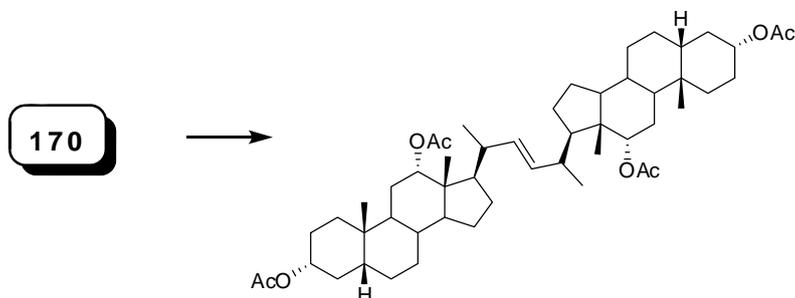
Una mezcla del ácido **169** (5.4 g, 8.8 mmol), Cu(AcO)<sub>2</sub> (422 mg, 1.8 mmol) y piridina (0.7 ml) en tolueno anhidro (53 ml) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución se llevó a reflujo y se agregó DAIB en porciones cada 90 minutos (5 x 430 mg, 5 mmol). Una vez finalizado el agregado, se reflujo durante 8 hs más. La mezcla se dejó enfriar, se lavó con HCl 5% (2 x 50 ml) y luego con agua hasta pH neutro. Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron a presión reducida. El producto se purificó por CF (silicagel, hexano/acetato de etilo 9:1) obteniéndose el alqueno **170** (2.8 g, 57%) como un sólido blanco cristalino. Continuando la elución con hexano/acetato de etilo 8:2 se obtuvieron 622 mg (12%) del esteroide de partida.

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.64 (1H, ddd, J=8.4 Hz, 10.2 Hz, 17.0 Hz, 22-H), 5.08 (1H, m, 12-H), 4.90 (1H, dd, J= 1.8 Hz, 17.7 Hz, 23-Ha), 4.82 (1H, dd, J=2.0 Hz, 10.6 Hz, 23-Hb), 4.70 (1H, m, 3-H), 2.12 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO), 2.04 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO), 0.93 (3H, s, 19-H), 0.75 (3H, s, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) 170.3, 170.2, 144.5, 111.8, 75.6, 74.0, 49.3, 47.2, 44.8, 41.7, 40.2, 35.5, 34.6, 34.4, 33.9, 32.1, 27.3, 26.8, 26.5, 25.7, 25.5, 23.1, 22.9, 21.2, 21.2, 19.4, 12.5.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2949 (C-H), 2870, 1737 (C=O), 1375, 1244, 1028.

#### (E)-1,2-Bis-(3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ H-pregnan-20-il)-eteno (**174**)



#### Método I:

A una solución del monómero **173** (128 mg, 0.3 mmoles) en diclorometano seco bidestilado (0.2 M) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (51 mg, 60  $\mu$ moles) La solución se dejó en agitación durante 6.5 horas. La mezcla de reacción se sometió, sin tratamiento previo a purificación por CF (silicagel, hexano/acetato de etilo 9:1) En una primera fracción eluyó el esteroide de partida sin reaccionar (60 mg, 47%). Continuando la elución con hexano/acetato de etilo 8:2 se obtuvo el dímero **174** (65 mg, 52%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 201-202 °C (*i*-propanol)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Capítulo 4, página 90.**

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Capítulo 4, página 90.**

**EMAR:**  $C_{52}H_{80}O_8Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> Calculado: 855.5745. Encontrado: 855.5729.

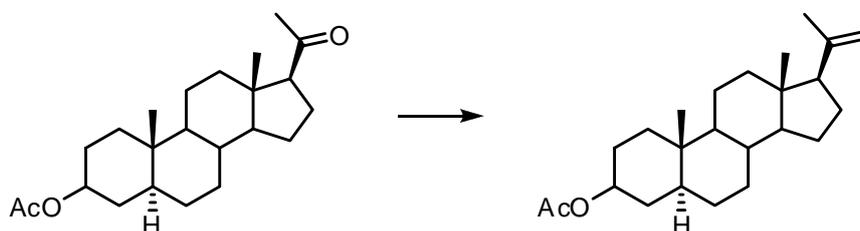
**IR**  $\nu_{max}$  (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2940 (C-H), 2857, 1729 (C=O), 1234, 1125.

**$[\alpha]^{20}_D$ :** +75.24° ( $c=0.5$ ,  $CH_2Cl_2$ ).

Método II:

A partir de una solución del monómero **170** (26 mg, 60  $\mu$ moles) siguiendo la metodología general para la reacción de metátesis asistida por microondas (100°C, 100 min) se obtuvieron 24 mg (97%) del dímero **174** como un sólido blanco cristalino. Los datos espectroscópicos del producto coincidieron con los obtenidos mediante el *Método I*.

**3 $\beta$ -Acetiloxi-20-metilidén-pregnano (176)**



A partir de acetato de pregnanolona (323 mg, 0.9 mmoles) siguiendo el procedimiento general para las reacciones de Wittig con el iluro **244**, se obtuvo el alqueno **176** (281 mg, 87%) como un sólido blanco.

**Punto de fusión:** 110- 112 °C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.84 (1H, t,  $J=1.4$  Hz, 22a-H), 4.69 (2H, m, 22b-H), 2.02 (3H, m,  $CH_3COO$ ), 1.75 (3H, s, 21-H), 0.82 (3H, s, 19-H), 0.56 (3H, s, 18-H).

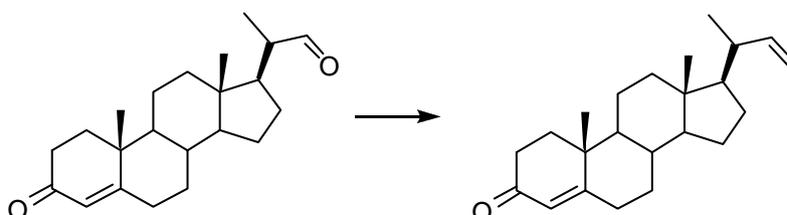
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para:  $C_{24}H_{38}O_2$  C,80.4; H,10.7%. Encontrado: C,80.1; H,10.8%.

**EM** ( $m/z$ ): 358 ( $M$ )<sup>+</sup>, 298 ( $M-HAcO$ )<sup>+</sup>, 283, 229, 215, 149, 133, 119, 107, 93, 81, 55, 43.

**IR**  $\nu_{max}$  (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2934 (C-H), 2909, 2843, 1732 (C=O), 1632, 1266, 1033, 889.

**20-Etenil-4-pregnen-3-ona (178)**



A partir de 3-oxo-4-pregnen-20 $\beta$ -carboxialdehído (500 mg, 1.5 mmoles) siguiendo el procedimiento general para las reacciones de Wittig con el iluro **244**, se obtuvo el alqueno **178** (426 mg, 87%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 116- 117 °C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

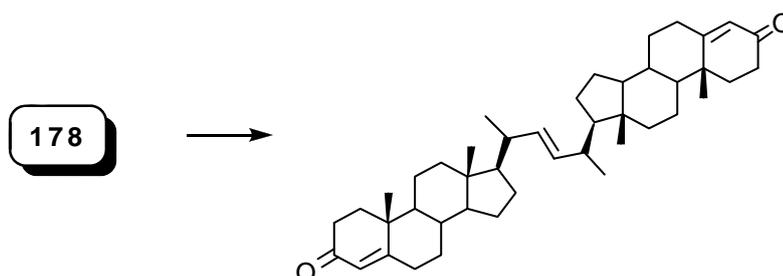
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para: C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O C,84.6; H,10.5%. Encontrado: C,84.6; H,10.8%.

**EM** (m/z): 326 (M)<sup>+</sup>, 298, 284 (M-cetena), 269, 229, 203, 147, 133, 124, 107, 91, 79, 55, 41.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2951 (C-H), 2865, 2843, 1671 (C=O), 1452, 1230, 911, 864.

**(E)-1,2-Bis-(3-oxo-4-pregnen-20-il)-eteno (179)**



A partir de una solución del monómero **178** (82 mg, 0.3 mmoles) siguiendo la metodología general para la reacción de metátesis asistida por microondas (100°C, 120 minutos) se recuperaron por elución en CF con gradiente de hexano/acetato de etilo (9:1 a 7:3) el esteroide de partida (8 mg, 10%) y el dímero **179** (38 mg, 49%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 250- 254 °C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

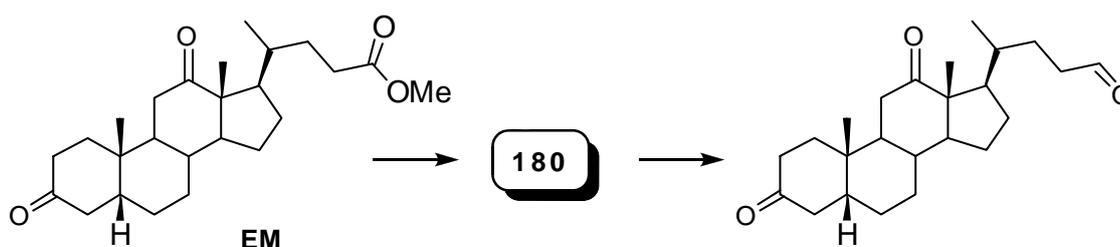
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para: C<sub>44</sub>H<sub>64</sub>O<sub>2</sub> C,84.6; H,10.3%. Encontrado: C,84.4; H,10.4%.

**EM** (m/z): 624 (M<sup>+</sup>), 609, 582 (M<sup>+</sup>-cetena), 269, 147, 131, 119, 107, 95, 55, 41.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2968 (C-H), 2937, 2865, 1635 (C=O), 1458, 1269, 1227.

**5βH-Colan-24-al-3,12-diona (181)**



A una solución del éster metílico **EM** (500 mg, 1.2 mmoles) en THF anhidro (25 ml) se agregó hidruro de aluminio y litio (93 mg, 2.5 mmoles) a 0°C y se agitó durante

15 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Para destruir el exceso de reactivo se agregó acetona hasta el cese de emisión de gases, se neutralizó con HCl 10% y se adicionó una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (10 ml). El solvente se evaporó hasta un quinto de su volumen a presión reducida. Se extrajo con diclorometano (20 ml), la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), solución saturada de NaCl (10 ml) y agua hasta neutralidad. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose el triol **180** (460mg, 99%).

En un balón de 250 ml conteniendo tamiz molecular en polvo de 4Å activado (500 mg) bajo atmósfera de argón se agregó a temperatura ambiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (20 ml), clorocromato de piridinio (PCC) (1.2 g, 5.5 mmoles) y carbonato de bario (631 mg, 3.2 mmoles). La suspensión se agitó durante 10 minutos agregándose posteriormente **180** (460 mg, 1.2 mmoles) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (20 ml). Se agitó durante 30 min y para finalizar la reacción se agregó éter etílico (40 ml). La mezcla de reacción se purificó mediante CF en embudo de vidrio fritado con Florisil, utilizando como solvente de elución éter etílico. Por evaporación de la fase orgánica se obtuvo **181** (379 mg, 83%).

**Punto de fusión:** 108-110 °C (hexano/acetato de etilo).

**RMN <sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

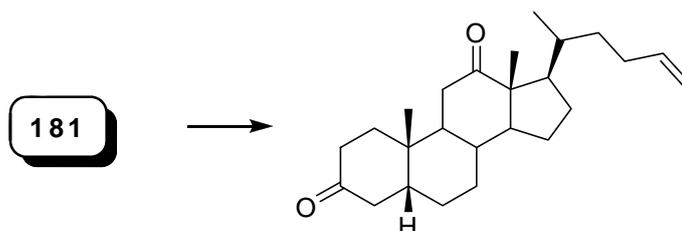
**RMN <sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para: C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> C,77.4; H,9.7%. Encontrado: C,77.3; H,9.7%.

**EM** (m/z): 372 (M<sup>+</sup>), 354, 344, 329, 247, 121, 107, 93, 81, 55, 41.

**IR** ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2967 (C-H), 1707 (C=O), 1657 (C=O), 1460, 1083, 1219, 891.

#### 5βH-24-Coleno-3,12-diona (**182**)



A partir del aldehído **181** (500 mg, 1.4 mmoles) siguiendo el procedimiento general para las reacciones de Wittig con el iluro **244**, se obtuvo el alqueno **182** (424 mg, 85%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 121-122 °C (hexano/acetato de etilo).

**RMN <sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

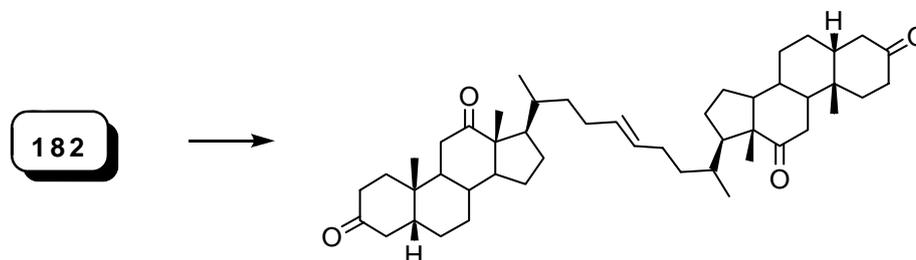
**RMN <sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para: C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub> C,81.0; H,10.3%. Encontrado: C,81.0;H,10.3%.

**EM** (m/z): 370 ( $M^+$ ), 355, 337, 328 ( $M^+$ -cetena), 273, 247, 135, 121, 107, 93, 81, 55, 41.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2970 (C-H), 2948, 2906, 2869, 1709 (C=O), 1507, 1452, 1028.

**1,6-Bis-(3,12-dioxo-5 $\beta$ H-pregnan-20-il)-3E-hexeno (183)**



A partir de una solución del monómero **182** (20 mg, 50  $\mu\text{moles}$ ) siguiendo la metodología general para la reacción de metátesis asistida por microondas (100 $^{\circ}\text{C}$ , 30 min) se recuperaron por elución en CCP con hexano/acetato de etilo (7:3) el dímero **183** (16 mg, 89%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 246- 249  $^{\circ}\text{C}$  (hexano/acetato de etilo).

**RMN $^1\text{H}$**  (ppm) ver **Apéndice B**.

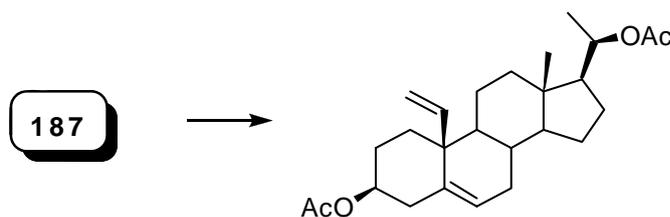
**RMN $^{13}\text{C}$**  (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para:  $\text{C}_{48}\text{H}_{72}\text{O}_4$  C,80.9; H,10.2%. Encontrado: C,81.0; H,10.3%.

**EM** (m/z): 671, ( $M^+$ -cetena), 626, 591, 491, 336, 312, 284, 269, 243, 215, 145, 105, 91, 79, 55, 40.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2926 (C-H), 2862, 1705 (C=O), 1646, 1460, 1383, 1272, 919.

**3 $\beta$ ,20 $\beta$ - Diacetiloxi-19-metilidenpregn-5-eno (188)**



A partir de **187** (500 mg, 1.2  $\text{mmoles}$ ) siguiendo el procedimiento general para las reacciones de Wittig con el iluro **244**, se obtuvo el alqueno **188** (388 mg, 78%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 87- 88  $^{\circ}\text{C}$  (hexano/acetato de etilo).

**RMN $^1\text{H}$**  (ppm) ver **Apéndice B**.

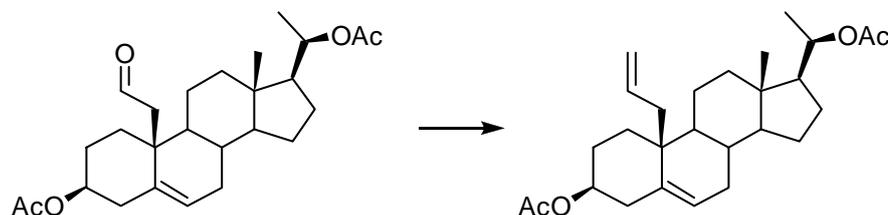
**RMN $^{13}\text{C}$**  (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para:  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4$ : C,75.3; H,9.2%. Encontrado: C,75.5; H,9.2%.

**EM** (m/z): 354 ( $M^+$ -AcO), 294, 161, 117, 91, 79, 55, 43.

IR  $\nu_{\max}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2936 (C-H), 2905, 2869, 1729 (C=O), 1370, 1241, 1033.

**19-Etenil-3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diacetiloxipregn-5-eno (191)**



A partir de 3-oxo-4-pregnen-20 $\beta$ -carboxialdehído **190** (40 mg, 0.1 mmoles) siguiendo el procedimiento general para las reacciones de Wittig con el iluro **244**, se obtuvo el alqueno **191** (30 mg, 76%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 125- 127 °C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

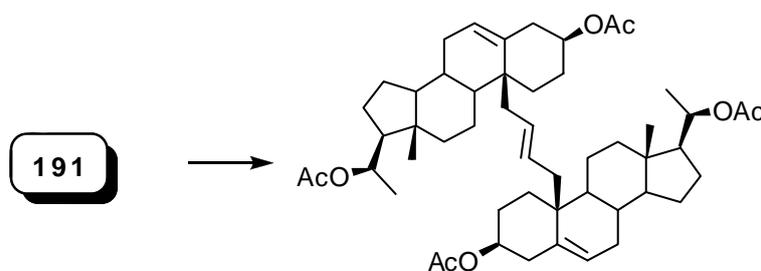
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para:  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ : C,74.1; H,9.4%. Encontrado: C,74.2; H,9.1%.

**EM** (m/z): 387 ( $\text{M}^+$ -alilo), 368 ( $\text{M}^+$ -HAcO), 327, 309, 267, 143, 133, 121, 105, 91, 79, 55, 43.

IR  $\nu_{\max}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2956 (C-H), 2868, 1740 (C=O), 1727 (C=O), 1370, 1034, 737.

**E-1,2-Bis-(3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diacetiloxi-5-pregnen-19-il)-eteno (192)**



A partir de una solución del monómero **191** (22 mg, 50  $\mu$ moles) siguiendo la metodología general para la reacción de metátesis asistida por microondas (60°C, 30 minutos) se recuperó por CCP (hexano/acetato de etilo 8:2) el reactivo de partida (3.0 mg, 14%) y el dímero **192** (12.4 mg, 64%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 195-198 °C (hexano/acetato de etilo).

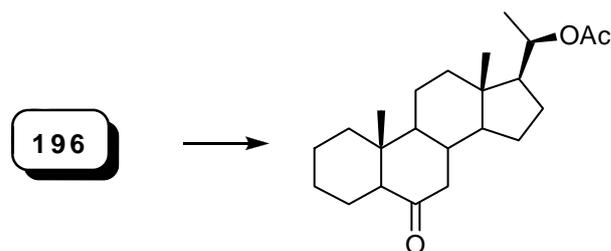
**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para:  $\text{C}_{52}\text{H}_{76}\text{O}_8$ : C,75.3; H,9.2%. Encontrado: C,75.8; H,9.5%.

IR  $\nu_{\max}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2939 (C-H), 2873, 2850, 1733 (C=O), 1367, 1247, 1031, 926.

**20β-Acetiloxi-5αH-pregnan-6-ona (197)**



A una solución de **196** (150 mg, 0.42 mmoles) en acetato de etilo (15 ml) se agregó el catalizador Pd10%/C (15 mg, 10% m/m) y se dejó reaccionar en un Hidrogenador Parr durante 8 horas a 3 bar. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite y eluyó con acetato de etilo. Por evaporación del solvente a presión reducida y posterior purificación por CF en sílicagel utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo (8:2 a 7:3) se obtuvo 20β-acetiloxi-5αH-pregnan-6-ona **197** (148 mg, 98%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 163-165 °C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

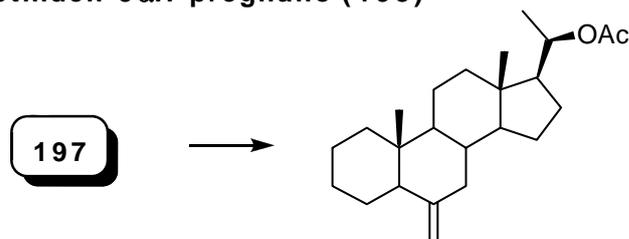
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para: C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>: C,76.6; H,10.1%. Encontrado: C,76.8; H,10.1%.

**EM** (m/z): 360 (M<sup>+</sup>), 300, 285, 124, 107, 95, 81, 55, 43.

**IR** ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2981 (C-H), 2937, 2873, 1732 (C=O), 1646 (C=O), 1372, 1244, 1075, 1019, 877.

**20β-Acetiloxi-6-metiliden-5αH-pregnano (198)**



A partir de 20β-acetiloxi-5αH-pregnan-6-ona (250 mg, 0.7 mmoles) siguiendo el procedimiento general para las reacciones de Wittig con el iluro **244**, se obtuvo el alqueno **198** (178 mg, 71%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 156-157 °C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

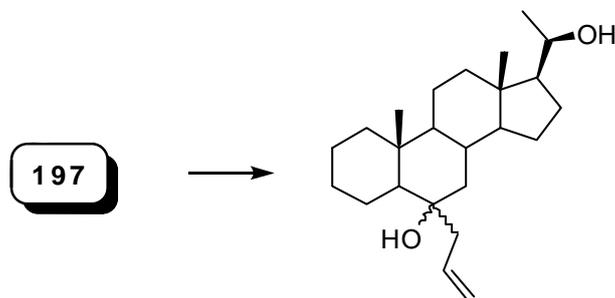
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>: C,80.4; H,10.7%. Encontrado: C,80.2; H,10.8%.

**EM** (m/z): 358 (M<sup>+</sup>), 298, 229, 161, 147, 133, 122, 105, 93, 81, 55, 43.

IR  $\nu_{\max}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2981 (C-H), 2937, 2873, 2862, 2845, 2826, 1732 (C=O), 1646, 1372, 1244, 1075, 1019, 877.

**6-(1-Propen-3-il)-5 $\alpha$ H-pregnan-20 $\beta$ ,6-diol (199)**



Sobre una solución de cloruro de alilmagnesio (2.0 M en THF, 1.2 ml) a 0°C se agregó una solución de 20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ H-pregnan-6-ona **197** (200 mg, 0.6 mmoles) en THF (0.8 ml). La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se dejó en agitación. Al cabo de 30 min se agregó solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 ml) y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y evaporó. El producto crudo se purificó por CF en sílicagel con un gradiente de hexano/acetato de etilo para obtener la mezcla de isómeros 6 $\alpha$ -OH:6 $\beta$ -OH del 6-(1-propen-3-il)-5 $\alpha$ H-pregnan-20 $\beta$ ,6-diol en una relación 8:2 (170 mg, 84%). Dada la difícil separación cromatográfica de los isómeros, se separaron muestras analíticas mediante CF en sílicagel (hexano/acetato de etilo 85:15) tomando las primeras alícuotas (correspondientes al isómero 6 $\alpha$ -OH), una fracción mezcla mayoritaria y las últimas alícuotas (correspondientes al isómero 6 $\beta$ -OH). Las fracciones analíticas se caracterizaron y se continuó trabajando con la mezcla.

**Isómero 6 $\beta$ -OH:**

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.76 (1H, dtd,  $J=7.5, 10.0, 17.1$  Hz, 23-H), 5.07 (1H, dd,  $J=2.2, 9.9$  Hz, 24b-H), 5.05 (1H, dd,  $J=2.5, 16.8$  Hz, 24a-H), 3.74 (m, 1H, 20-H), 2.22 (1H, dd,  $J=7.9, 14.0$  Hz, 22a-H), 2.17 (1H, dd,  $J=7.7, 13.7$  Hz, 22b-H), 1.14 (3H, d,  $J=6.1$  Hz, 21-H), 1.02 (3H, s, 19-H), 0.77 (3H, s, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2$ : C,79.9; H,11.2%. Encontrado: C,79.9; H,11.1%.

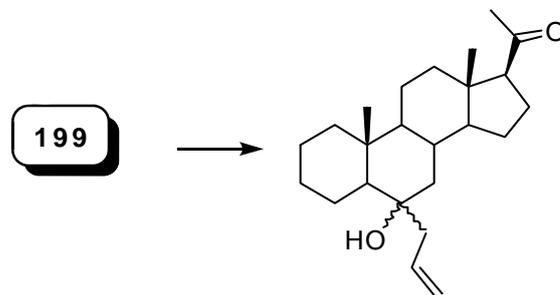
**Isómero 6 $\alpha$ -OH:**

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.86 (1H, dddd,  $J=6.9, 8.1, 9.9, 17.4$  Hz, 23-H), 5.19 (1H, dd,  $J=2.3, 10.2$  Hz, 24b-H), 5.14 (1H, dd,  $J=2.3, 17.1$  Hz, 24a-H), 3.74 (m, 1H, 20-H), 2.29 (1H, dd,  $J=6.7, 13.7$  Hz, 22a-H), 1.97 (1H, dd,  $J=8.1, 13.7$  Hz, 22b-H), 1.13 (3H, d,  $J=6.1$  Hz, 21-H), 1.12 (3H, s, 19-H), 0.76 (3H, s, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para  $C_{24}H_{40}O_2$ : C,79.9; H,11.2%. Encontrado: C,79.8; H,11.2%.

**6-Hidroxi-6-(1-propenil)-5 $\alpha$ H-pregnan-20-ona (200)**



En un balón de 50 ml se colocaron tamices moleculares de 4Å activados,  $CH_2Cl_2$  seco (7.5 ml) clorocromato de piridinio (PCC) (253 mg, 0.9 mmoles) y carbonato de bario (172 mg, 0.7 mmoles) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se dejó en agitación 10 minutos agregándose posteriormente la mezcla de isómeros 6 $\alpha$  y 6 $\beta$ -OH **199** (170 mg, 0.5 mmoles) disuelta en  $CH_2Cl_2$  seco (7.5 ml). Se agitó durante 60 min luego de lo cual se agregó éter etílico (20 ml). La mezcla de reacción se purificó mediante CF en un embudo de sílicagel con pastilla de celite, utilizando como solvente de elución un gradiente de hexano/acetato de etilo (9:1 a 6:4). En orden de elución se obtuvo: 6 $\alpha$ -Hidroxi-6 $\beta$ -(1-propen-3-il)-5 $\alpha$ H-pregnan-20-ona (15 mg, 9%), una fracción mixta de los isómeros (8 mg) y 6 $\beta$ -Hidroxi-6 $\alpha$ -(1-propen-3-il)-5 $\alpha$ H-pregnan-20-ona (121 mg, 72%).

**Isómero 6 $\beta$ -OH:**

**Punto de fusión:** 105-107 °C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para  $C_{24}H_{38}O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ : C,78.1; H,10.8%. Encontrado: C,77.9; H,10.5%.

**EM** (m/z): 358 ( $M^+$ ), 340 ( $M^+ - H_2O$ ), 317 ( $M^+ - C_3H_5$ ), 299, 281, 189, 161, 107, 81, 55, 43.

**IR**  $\nu_{max}$  (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3406 (O-H), 2920 (C-H), 2848, 1716 (C=O), 1457, 1261, 1096.

**Isómero 6 $\alpha$ -OH:**

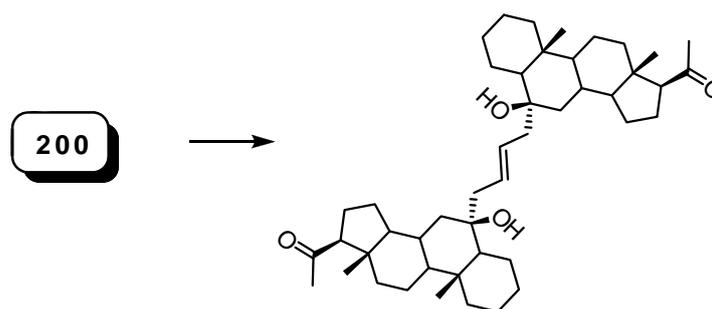
**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.88 (1H, dddd, J= 5.5, 7.7, 9.9, 17.3 Hz, 23-H), 5.22 (1H, dd, J= 2.1, 10.2 Hz, 24b-H), 5.17 (1H, dd, J= 2.0, 17.1 Hz, 24a-H), 2.56 (1H, t, J= 8.9 Hz, 17-H), 2.14 (3H, s, 21-H), 1.14 (3H, s, 19-H), 0.65 (3H, s, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para:  $C_{24}H_{38}O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ : C,78.1; H,10.8%. Encontrado: C,77.8; H,10.4%.

**EM** (m/z): 358 ( $M^+$ ), 340 ( $M - H_2O$ )<sup>+</sup>, 317 ( $M - C_3H_5$ )<sup>+</sup>, 299, 281, 189, 161, 107, 81, 55, 43.

**IR**  $\nu_{max}$  (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3406 (O-H), 2920 (C-H), 2848, 1716 (C=O), 1457, 1261, 1096.

**1,4-Bis-(6 $\beta$ -hidroxi-20-oxo-5 $\alpha$ H-pregnan-6-il)-2E-buteno (201)**


A partir de una solución del monómero 6 $\beta$ -OH (60 mg, 16  $\mu$ moles) siguiendo la metodología general para la reacción de metátesis asistida por microondas (60 $^{\circ}$ C, 90 min) se obtuvo por elución en CF con hexano/acetato de etilo 7:3 el homodímero **201** (53 mg, 97%) como un sólido blanco cristalino.

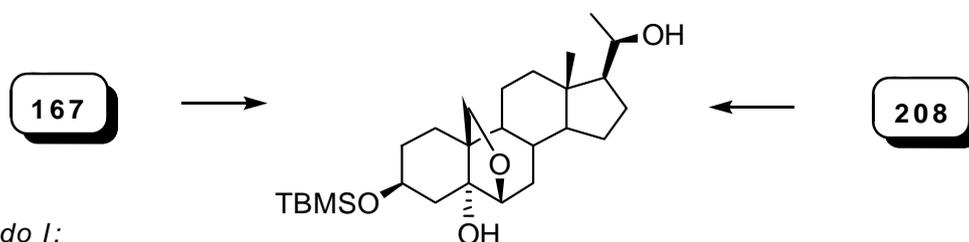
**Punto de fusión:** 240-245  $^{\circ}$ C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**EMAR:** C<sub>46</sub>H<sub>72</sub>O<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> Calculado: 711.5328. Encontrado: 711.5323.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3401 (O-H), 2931 (C-H), 2906, 1696 (C=O), 1197, 1144, 750.

**3 $\beta$ -*t*-Butildimetilsililoxi-5 $\alpha$ ,20 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (202)**

**Método I:**

A una solución de **167** (500 mg, 1.0 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó hidruro de aluminio y litio (189 mg, 5.0 mmol) y se agitó durante una hora. Para eliminar el exceso de reactivo se agregó acetona. Se llevó a pH 8 con HCl 1N y se adicionó tartrato de sodio y potasio (5 ml). El solvente se evaporó a presión reducida hasta un cuarto de su volumen y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, luego con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó. El producto crudo se purificó por CF en sílicagel con hexano/acetato de etilo 7:3 para obtener **202** (441 mg, 95%).

**Punto de fusión:** 203-205 $^{\circ}$ C (hexanos/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 3.87 (1H, m, 3-H), 3.87 (d, 1H, J=8.4 Hz, 19a-H), 3.78 (d, 1H, J=8.6 Hz, 19b-H), 3.70 (d, 1H, J=4.7 Hz, 6-H), 1.13 (d, 3H, J=6.0 Hz, 21-H), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.79 (s, 3H, 18-H), 0.06 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si-).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para  $C_{27}H_{48}O_4Si$ : C,69.8; H,10.4%. Encontrado: C,69.7; H,10.2%.

**EM** (m/z): 465 ( $M^+$ ), 447 ( $M^+ - H_2O$ ), 431, 407, 389, 371, 315, 297, 279, 253, 159, 95, 75, 45.

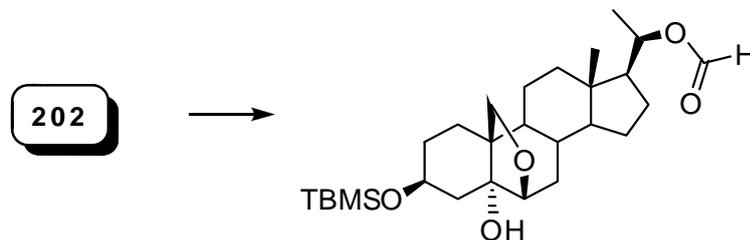
**EMAR:**  $C_{27}H_{49}O_4Si$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> Calculado: 465.3400. Encontrado: 465.3379.

**IR**  $\nu_{max}$  (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3429 (O-H), 2920 (C-H), 2851, 1562, 1511, 1456, 1086, 1019, 868.

Método II:

Una solución de 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnan-20-ona **208** (1.0 g, 2.2 mmol) en metanol (20 ml) y diclorometano (20 ml) se trató con borohidruro de sodio (163 mg, 4.3 mmol) a 0°C. La reacción se dejó en agitación durante 1 h y se cortó por agregado de acetona. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó por CF en sílicagel con hexano/acetato de etilo 7:3. Se obtuvo el 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-5 $\alpha$ ,20-dihidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano **202** (951 mg, 93%). Los datos espectroscópicos del producto coincidieron con los obtenidos mediante el *Método I*.

**3 $\beta$ -*t*-Butildimetilsililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-20 $\beta$ -formiloxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (203)**



Pasar a preparación de reactivos. Sobre ácido fórmico (98 %, 0.22 ml, 5.6 mmol) a 0°C se agregó anhídrido acético (0.44 ml, 4.4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 15 minutos y se enfrió rápidamente a 0°C obteniéndose el anhídrido acetofórmico.

Sobre una solución del esteroide **202** (200 mg, 0.44 mmol) en piridina seca (0.43 ml) se agregó anhídrido acetofórmico recientemente preparado (0.15 ml) gota a gota a 0°C. La reacción se agitó durante 1 h. El reactivo se destruyó por agregado de etanol y el solvente se evaporó a presión reducida. La piridina se removió por formación de azeótropo con una solución de hexano:diclorometano (3:1). El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con hexano/acetato de etilo (95:5) obteniéndose el derivado 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-20 $\beta$ -formiloxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**203**) (136 mg, 62%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 220-222°C (hexanos/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 8.02 (1H, s, HCOO-), 4.99 (1H, m, 20-H), 3.87 (1H, m, 3-H), 3.87 (d, 1H, J=8.6 Hz, 19a-H), 3.75 (d, 1H, J=8.8 Hz, 19b-H), 3.69 (d, 1H, J=3.4 Hz, 6-H), 1.20 (d, 3H, J=6.0 Hz, 21-H), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.69 (s, 3H, 18-H), 0.06 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si-).

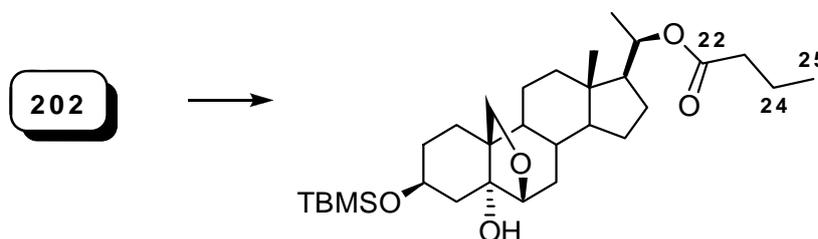
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>Si: C,68.3; H,9.8%. Encontrado: C,68.5; H,9.8%.

**EMAR:** C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>5</sub>Si (M+ NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> Calculado: 510.3609. Encontrado: 510.3602.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3442 (O-H), 2931 (C-H), 2882 (C-H), 2853 (C-H), 1723 (C=O), 1380, 1254, 1190, 1071, 1014, 879, 842, 770.

### 3 $\beta$ -*t*-Butildimetisililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-20 $\beta$ -butanoiloxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**204**)



Sobre una solución de 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-5 $\alpha$ ,20 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano **202** (50 mg, 0.11 mmol) en piridina (0.35 ml) y diclorometano (0.5 ml) y se agregó anhídrido butírico (0.35 ml, 3.3 mmol) y una punta de espátula de DMAP como catalizador. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 18 h. Luego, se volcó la mezcla sobre hielo, se agregó diclorometano y se extrajo con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con hexano/acetato de etilo (9:1) obteniéndose el derivado 3 $\beta$ -*t*-butildimetisililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-20 $\beta$ -butanoiloxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**204**) (43 mg, 73%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 154-155°C (hexanos/acetato de etilo)

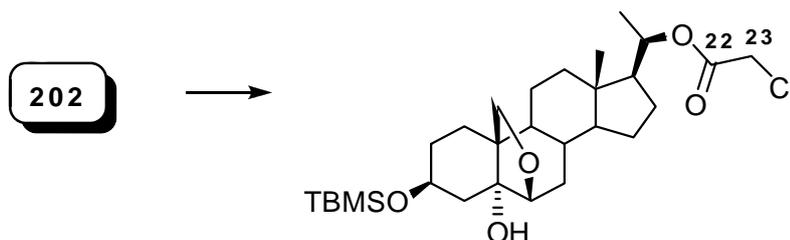
**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.85 (m, 1H, 20-H), 3.88 (1H, m, 3-H), 3.88 (d, 1H, J=8.4 Hz, 19a-H), 3.76 (d, 1H, J=8.6 Hz, 19b-H), 3.71 (d, 1H, J=3.4 Hz, 6-H), 2.30 (dt, 2H, J=19.0, 7.4 Hz, 23-H), 1.14 (d, 3H, J=6.2 Hz, 21-H), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.67 (s, 3H, 18-H), 0.06 (s, 6H, (Me<sub>2</sub>Si-).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si: C,69.6; H,10.2%. Encontrado: C,69.5; H,10.1%.

**EMAR:** C<sub>31</sub>H<sub>55</sub>O<sub>5</sub>Si (M+ H)<sup>+</sup> Calculado: 535.3819. Encontrado: 535.3800.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3440 (O-H), 2924 (C-H), 2855 (C-H), 1733 (C=O), 1639, 1461, 1377, 1259, 1185, 1071, 1024, 837, 778.

**3β-*t*-Butildimetilsililoxi-5α-hidroxi-20β-(2-cloroacetiloxi)-6β,19-epoxipregnano (205)**


Sobre una solución de 3β-*t*-butildimetilsililoxi-5α,20β-dihidroxi-6β,19-epoxipregnano **202** (25 mg, 0.06 mmol) en diclorometano seco bidestilado (1 ml) se agregó piridina (0.17 ml) y cloruro de cloroacetilo (9 μl, 0.11 mmol) en agitación a 0°C bajo atmósfera de argón y se dejó llevar a temperatura ambiente. Luego de 2 h se evaporó el solvente a presión reducida y se agregó éter etílico. La fase orgánica se extrajo con HCl 1N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución saturada de NaCl y agua. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con un gradiente de hexano/acetato de etilo (9:1 a 8:2) obteniéndose el derivado 3β-*t*-butildimetilsililoxi-5α-hidroxi-20β-(2-cloro-acetiloxi)-6β,19-epoxipregnano (**205**) (25 mg, 83%) como un sólido blanco cristalino.

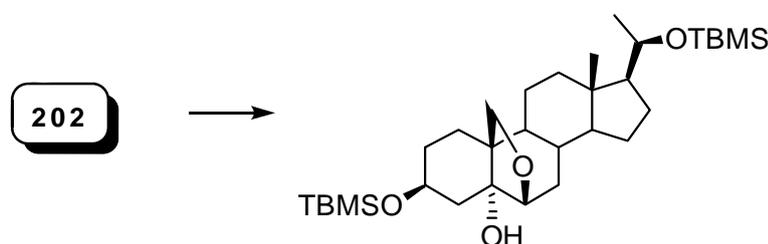
**Punto de fusión:** 174-176°C (hexano/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.93 (m, 1H, 20-H), 4.01 (s, 2H, 23-H<sub>2</sub>), 3.87 (1H, m, 3-H), 3.87 (d, 1H, J=8.4 Hz, 19a-H), 3.76 (d, 1H, J=8.5 Hz, 19b-H), 3.70 (d, 1H, J=3.5 Hz, 6-H), 1.20 (d, 3H, J=6.0 Hz, 21-H), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.68 (s, 3H, 18-H), 0.06 (s, 6H, (Me<sub>2</sub>Si-).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver Apéndice B.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>O<sub>5</sub>Si: C,64.3; H,9.1%. Encontrado: C,64.1; H,9.1%.

**IR** ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3443 (O-H), 2935 (C-H), 2876 (C-H), 1724 (C=O), 1422, 1357, 1221, 1109, 987, 842.

**3β,20β-di-*t*-Butildimetilsililoxi-5α,20β-dihidroxi-6β,19-epoxipregnano (206)**


3β-*t*-butildimetilsililoxi-5α,20β-dihidroxi-6β,19-epoxipregnano (**202**) (100 mg, 0.22 mmol) se disolvió en DMF anhidra (4 ml) y se agregaron imidazol (83 mg, 0.55 mmol) y TBDMSCl (37 mg, 0.55 mmol) a 0°C. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante toda la noche. Luego, se volcó la mezcla sobre una solución saturada de NaCl (15 ml) y se extrajo con éter etílico. La fase

orgánica se lavó tres veces con solución saturada de NaCl, y luego con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con hexano/acetato de etilo 9:1 y se obtuvo 3β,20β-di-*t*-butildimetilsililoxi-5α-dihidroxi-6β,19-epoxipregnano **206** (87 mg, 82%).

**Punto de fusión:** 110-112°C (hexano/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 3.87 (d, 1H, J=8.5 Hz, 19a-H), 3.87 (m, 1H, 3-H), 3.77 (d, 1H, J=8.5 Hz, 19b-H), 3.72 (m, 1H, 20-H), 3.69 (d, 1H, J=4.5 Hz, 6-H), 2.15 (dd, 1H, J=13.8, 8.6 Hz, 12a-H), 1.07 (d, 3H, J=6.0 Hz, 21-H), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.73 (s, 3H, 18-H), 0.06 (s, 12H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si-).

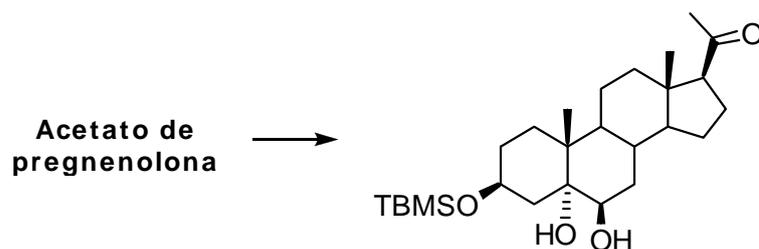
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>33</sub>H<sub>62</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>: C,68.5; H,10.8%. Encontrado: C,68.6; H,10.8%.

**EM** (m/z): 578 (M<sup>+</sup>), 563, 522, 477, 445, 429, 371, 297, 279, 159, 103, 75.

**IR** ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3413 (O-H), 2957 (C-H), 2923, 2857, 1465, 1258, 1093, 1035, 938, 831, 773.

### 3β-*t*-Butildimetilsililoxi-5α,6β-dihidroxi-19-epoxipregnan-20-ona (**207**)



Una suspensión de acetato de pregnenolona (5.0 g, 14.0 mmol) en ácido fórmico 88% (50 ml) se calentó con agitación a 70-80 °C durante 5 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (1.5 ml) con agitación vigorosa. Luego de 20 minutos el sólido se disolvió y la solución se coloreó. Se dejó reaccionar la mezcla toda la noche. La mezcla de reacción se volcó sobre agua hirviendo (100 ml) y se enfrió a temperatura ambiente con agitación. El sólido blanco se filtró, se secó, se redisolvió en metanol (160 ml) y se trató con NaOH 25% (15 ml) durante 1 h a 0°C. La solución se neutralizó con HCl 1N y se concentró a presión reducida. El sólido blanco precipitado se filtró al vacío para obtener 3β,5α,6β-trihidroxi-19-epregnan-20-ona (4.9 g). El producto crudo obtenido se secó al vacío, se disolvió en DMF anhidra (140 ml) y se agregaron imidazol (1.9 g, 27.9 mmol) y TBDMSCl (4.2 g, 27.9 mmol) a 0°C. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón toda la noche. Luego, se volcó la mezcla sobre una solución saturada de NaCl (50 ml) y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de NaCl y luego con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El

sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con un gradiente de hexano/acetato de etilo (9:1 a 8:2) y se obtuvo 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -dihidroxipregnan-20-ona (3.9 g, 60%).

**Punto de fusión:** 202-203°C (*i*-propanol)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.04 (1H, m, 3-H), 3.52 (1H, s, 6-H), 2.11 (s, 3H, 21-H), 1.17 (s, 3H, 19-H), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.62 (s, 3H, 18-H), 0.05 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si-).

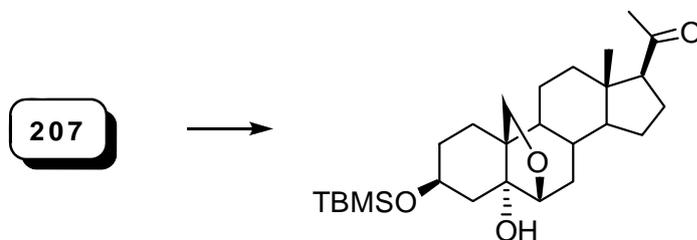
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>Si: C,69.8; H,10.4%. Encontrado: C,69.9; H,10.5%

**EM** (m/z): 465 (M<sup>+</sup>+H), 477 (M<sup>+</sup>+H-H<sub>2</sub>O), 389, 315, 297

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3469 (O-H), 2929 (C-H), 2856, 1700 (C=O), 1471, 1360, 1251, 965, 874, 837, 770, 669.

### 3 $\beta$ -*t*-Butildimetilsililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnan-20-ona (**208**)



En un balón con camisa de vidrio refrigerado con corriente de agua conteniendo una solución del diol **207** (3.9 g, 8.4 mmol) en tetracloruro de carbono recientemente destilado (150 ml) y cloruro de metileno seco (150 ml) se agregó DIB (3.2 g, 10.1 mmol) e iodo (2.6 g, 10.1 mmol). La mezcla de reacción se irradió con una lámpara de 300 W durante 50 minutos a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Una vez finalizada la reacción, se agregó solución saturada de tiosulfato de sodio (200 ml) hasta decoloración. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de NaCl y luego con agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por CF en sílicagel utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo (9:1 a 7:3) para obtener **208** (2.4 g, 61%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 204-205°C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 3.88 (1H, m, 3-H), 3.87 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 19a-H), 3.75 (d, 1H, J = 8.7 Hz, 19b-H), 3.71 (d, 1H, J = 4.2 Hz, 6-H), 2.11 (s, 3H, 21-H), 0.89 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.66 (s, 3H, 18-H), 0.07 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si-).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

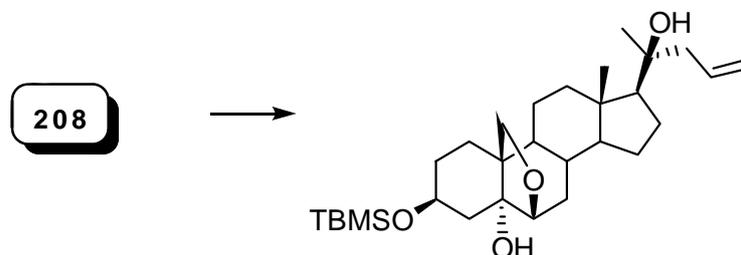
**Microanálisis:** Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Si: C,70.1; H,10.0%. Encontrado: C,70.6; H,10.0%

**EM** (m/z): 405 (M<sup>+</sup>-*t*Bu), 387, 313, 295, 145, 131, 119, 105, 75, 55, 43.

**EMAR:**  $C_{27}H_{46}NaO_4Si$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> Calculado: 485.3058. Encontrado: 485.3058.

**IR**  $\nu_{max}$  (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3410 (O-H), 2925 (C-H), 2854, 1712 (C=O), 1651, 1455, 1090, 1019.

**3 $\beta$ -*t*-Butildimetilsililoxi-5 $\alpha$ ,20 $\beta$ -dihidroxi-20 $\alpha$ -alil-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (209)**



Sobre una solución de cloruro de alilmagnesio (Aldrich<sup>®</sup>, 2.0 M en THF, 0.2 ml) a 0°C se agregó una solución de 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnan-20-ona **208** (200 mg, 0.4 mmol) en THF anhidro (1.2 ml). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 30 min. Se agregó solución saturada de  $NH_4Cl$  (1 ml) y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por CF en silicagel con hexano/acetato de etilo 7:3 para obtener **209** (187 mg, 86%).

**Punto de fusión:** 209-211°C (hexano/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.80 (ddt, 1H,  $J=7.3, 9.9, 17.3$  Hz, 23-H), 5.06 (m, 2H, 24-H), 3.87 (m, 1H, 3-H), 3.87 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz, 19a-H), 3.77 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz, 19b-H), 3.70 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz, 6-H), 2.19 (dd, 1H,  $J=12.2, 1.4$  Hz, 22a-H), 2.15 (dd, 1H,  $J=13.4, 7.3$  Hz, 22b-H), 1.27 (s, 3H, 21-H), 0.89 (s, 3H, 18-H), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.06 (s, 6H,  $(CH_3)_2Si$ -).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

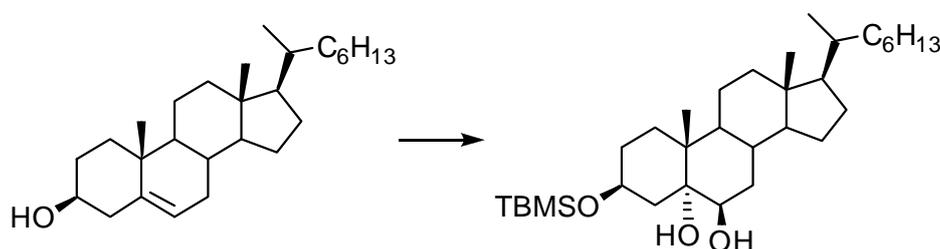
**Microanálisis:** Calculado para  $C_{30}H_{52}O_4Si$ : C,71.4; H,10.4%. Encontrado: C,71.6; H,10.5%

**EM** ( $m/z$ ): 486 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>, 463 ( $M$ -alilo)<sup>+</sup>, 447, 429, 411, 253, 105, 75, 55, 43.

**EMAR:**  $C_{30}H_{52}NaO_4Si$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> Calculado: 527.3527. Encontrado: 527.3520.

**IR**  $\nu_{max}$  (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3421 (O-H), 2928 (C-H), 2853, 2363, 2330, 1459, 1254, 1086, 1073, 1023, 880, 840, 773.

**3 $\beta$ -*t*-Butildimetilsililoxi-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -dihidroxicolestano (210)**



Una suspensión de colesterol (3.0 g, 7.8 mmoles) en ácido fórmico 88% (28ml) se calentó con agitación a 70-80 °C durante 5 minutos. La mezcla resultante se trató con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (0.9 ml) con agitación vigorosa. Se dejó reaccionar la mezcla durante toda la noche. La mezcla de reacción se volcó sobre agua hirviendo (50 ml) y se enfrió a temperatura ambiente en agitación. Se filtró el sólido blanco, se secó, se redisolvió en metanol (90 ml) y se trató con NaOH 25% (8 ml) por 1 h a 0°C. La solución se neutralizó con HCl 1N y se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se filtró al vacío para obtener 3β,5α,6β-trihidroxicolestano (5.5 g). El producto crudo se secó al vacío, se disolvió en DMF anhidra (78 ml) y se agregó imidazol (1.1 g, 15.5 mmol) y TBDMSCI (2.3 g, 15.5 mmol) a 0°C. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón toda la noche. Luego, se volcó la mezcla sobre una solución saturada de NaCl (50 ml) y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de NaCl y luego con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con hexano/acetato de etilo 8:2 y se obtuvo 3β-*t*-butildimetilsililoxi-5α,6β-dihidroxicolestano (2.2 g, 53%).

**Punto de fusión:** 216-219°C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.06 (m, 1H, 3-H), 3.51 (m, 1H, 6-H), 2.07 (dd, 1H, J= 13.0, 10.9 Hz, 4a-H), 1.99 (dd, 1H, J= 12.7, 3.3 Hz, 12-Ha), 1.17 (s, 3H, 19-H), 0.90 (d, 3H, J= 6.72 Hz, 21-H), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.86 (d, 3H, J= 6.6 Hz, 26-H), 0.85 (d, 3H, J= 6.5 Hz, 27-H), 0.05 (s, 6H, Me<sub>2</sub>Si).

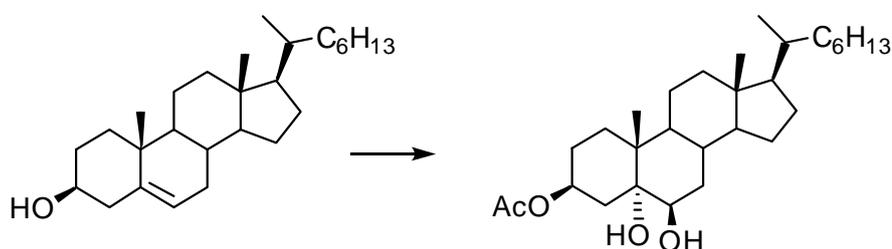
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>33</sub>H<sub>62</sub>O<sub>3</sub>Si: C,74.1; H,11.7%. Encontrado: C,74.0; H,11.6%

**EMAR:** C<sub>33</sub>H<sub>62</sub>NaO<sub>3</sub>Si (M+ Na)<sup>+</sup> Calculado: 557.4360. Encontrado: 557.4361.

**IR** ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3451 (O-H), 2952 (C-H), 2928, 2866, 2364, 1470, 1377, 1255, 1095, 865, 837, 772.

### 3β-acetoxi-5α,6β-dihidroxicolestano (211a)



Una solución de colesterol (700 mg, 1.8 mmol) en anhídrido acético (5.3 ml) y piridina (5.3 ml) se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se volcó sobre hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida para obtener acetato de colesterol (772 mg, 99%).

A una solución del éster (770 mg, 1.8 mmoles) en diclorometano (14 ml) se agregó carbonato de sodio (596 mg, 7.2 mmoles) en agua (16 ml). Sobre la mezcla de reacción bajo agitación vigorosa se agregó una solución de *m*-cloroperbenzoico 55% (587 mg, 3.4 mmol) en diclorometano (7 ml) en un período de 5 minutos, continuándose la agitación por 1 hora a temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 5%, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida para obtener una mezcla equimolar de 3β-acetoxi-5β,6β-dihidroxicolestano y 3β-acetoxi-5α,6α-dihidroxicolestano (797 mg, 99%).

La mezcla de epóxidos (797 mg, 1.8 mmoles) disuelta en dioxano (27 ml) se trató con HClO<sub>4</sub> 1N en dioxano (0.3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se neutralizó con solución saturada de KHCO<sub>3</sub> y se concentró a presión reducida. Se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida para obtener 3β,20β-diacetoxi-5α,6β-dihidroxi-pregnano (727 mg, 91%).

**Punto de fusión:** 236-238°C (hexanos/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.15 (m, 1H, 3-H), 3.52 (sa, 1H, 6-H), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 1.18 (s, 3H, 19-H), 0.91 (d, 3H, J=7.5 Hz, 21-H), 0.86 (d, 6H, J=6.2 Hz, 26-H y 27-H), 0.67 (s, 3H, 18-H).

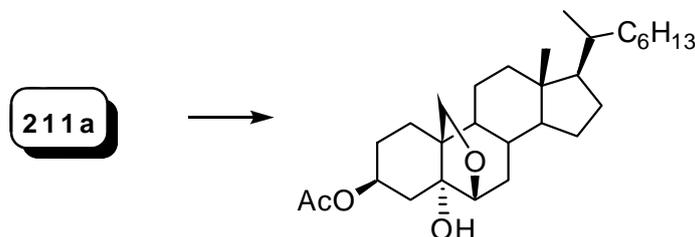
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>: C,75.3; H,10.9%. Encontrado: C,75.2; H,10.9%

**EMAR:** C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>4</sub> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> Calculado: 480.4047. Encontrado: 480.4032.

**IR** ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3461 (O-H), 2957 (C-H), 2938, 2866, 1716 (C=O), 1458, 1384, 1069, 1037, 959.

### 3β-*t*-Butildimetilsililoxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxicolestano (211b)



En un balón con camisa de vidrio refrigerado con corriente de agua se trató una solución del diol **211a** (100 mg, 0.22 mmol) en tetracloruro de carbono recientemente destilado (50 ml) y cloruro de metileno seco (50 ml) con DAIB (180 mg, 0.6 mmol) e yodo (68 mg, 0.27 mmol). La mezcla de reacción se irradió con una lámpara de 300 W durante 2 h a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Una vez finalizada la reacción, se agregó solución saturada de tiosulfato de sodio hasta decoloración. Se

separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de NaCl y luego agua, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por CF en sílicagel utilizando un gradiente de hexano a hexano/acetato de etilo 8:2 para obtener 3 $\beta$ -acetoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxicolesterol **211b** (49 mg, 49%).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.97 (m, 1H, 3-H), 3.85 (d, 1H, J=8.6 Hz, 19a-H), 3.79 (d, 1H, J=8.4 Hz, 19b-H), 3.70 (sa, 1H, 6-H), 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 0.89 (d, 3H, J=6.4 Hz, 21-H), 0.86 (d, 6H, J=6.6 Hz, 26-H y 27-H), 0.69 (s, 3H, 18-H).

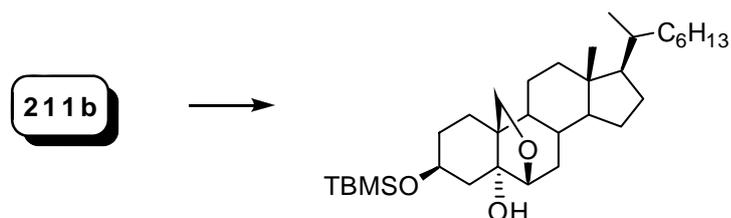
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4$ : C,75.6; H,10.5%. Encontrado: C,75.6; H,10.7%

**EMAR:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{NO}_4$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )<sup>+</sup> Calculado: 478.3891. Encontrado: 478.3873.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3441 (O-H), 2937 (C-H), 2867, 1714 (C=O), 1647, 1469, 1364, 1245, 1037, 783, 732.

### 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxicolestano (**212**)



Sobre una solución de **211b** (50 mg, 0.1 mmoles) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) anhidro, se agregó KOH acuoso (10% p/p, 0.2 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó en agitación durante 30 min, se volcó sobre HCl 1N (5 ml) y se evaporó el MeOH a presión reducida. El residuo se redisolvió en diclorometano y se extrajo con  $\text{NaHCO}_3$  (ss) (2 x 10 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  hasta neutralidad. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó el solvente a presión reducida.

El producto crudo obtenido se secó al vacío, se disolvió en DMF anhidra (1 ml) y se agregó imidazol (15 mg, 0.2 mmol) y TBDMSCl (33 mg, 0.2 mmol) a 0°C. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 4 h. Luego, se volcó la mezcla sobre una solución saturada de NaCl y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de NaCl y luego con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con hexano/acetato de etilo 9:1 obteniéndose el esteroide **212** (38 mg, 67%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 206-208°C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 3.87 (1H, m, 3-H), 3.86 (d, 1H, J=9.0 Hz, 19a-H), 3.77 (d, 1H, J=8.5 Hz, 19b-H), 3.69 (d, 1H, J=4.3 Hz, 6-H), 1.88 (d, 1H, J=11.7 Hz, 4a-H), 1.86 (d, 1H, J=11.7

Hz, 4-Hb), 0.87 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.86 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz, 21-H), 0.86 (d, 6H,  $J=6.6$  Hz, 26-H y 27-H), 0.06 (s, 6H, Me<sub>2</sub>Si).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

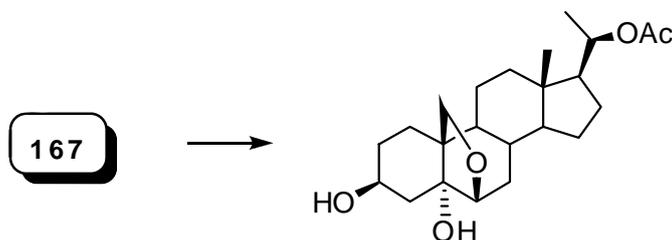
**Microanálisis:** Calculado para C<sub>33</sub>H<sub>60</sub>O<sub>3</sub>Si: C,74.4; H,11.4%. Encontrado: C,74.5; H,11.5%

**EM** (m/z): 475 (M<sup>+</sup>-(*t*-Bu)), 383, 365, 149, 105, 95, 75, 57, 43.

**EMAR:** C<sub>33</sub>H<sub>61</sub>O<sub>3</sub>Si (M+ CH<sub>3</sub>OH)<sup>+</sup> Calculado: 533.4385. Encontrado: 533.4388.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3398 (O-H), 2944 (C-H), 2932, 2858, 1459, 1256, 1086, 1019, 876, 842, 770.

### 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -Dihidroxi-20 $\beta$ -acetiloxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (213)



#### Método I:

Una solución de 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano **167** (330 mg, 0.7 mmol) en THF (20 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (952 mg, 3.3 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtró y evaporó. El crudo se purificó por CF en silicagel con hexano/acetato de etilo 3:7 para obtener 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-20 $\beta$ -acetiloxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano **213** (225 mg, 88%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 209-211°C (hexano/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.84 (m, 1H, 20-H), 3.91 (m, 1H, 3-H), 3.85 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz, 19a-H), 3.78 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz, 19b-H), 3.72 (d, 1H,  $J=4.20$  Hz, 6-H), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 1.15 (d, 3H,  $J=6.0$  Hz, 21-H), 0.68 (s, 3H, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>: C,70.4; H,9.2%. Encontrado: C,70.3; H,9.2%

**EM** (m/z): 392 (M)<sup>+</sup>, 374 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 325, 265, 161, 139, 121, 105, 91, 79, 55, 43.

**EMAR:** C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub> (M+ H)<sup>+</sup> Calculado: 393.2636. Encontrado: 393.2636.

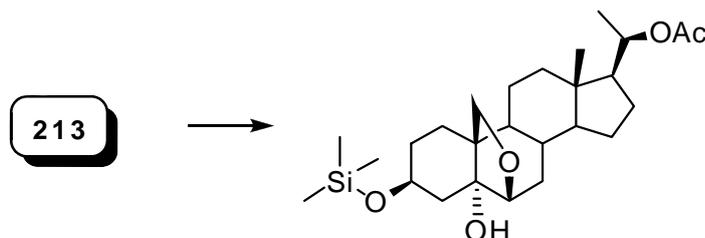
**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3387 (O-H), 2932 (C-H), 2876, 1726 (C=O), 1445, 1376, 1250, 1075, 1053, 1023, 959, 858, 739.

#### Método II:

Una solución de 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano **167** (100 mg, 0.21 mmol) en diclorometano (7 ml) se trató con HCl 6N

(1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se neutralizó con NaOH 10% (ac). Se extrajo la fase orgánica y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ss) y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por CF en sílicagel con hexano/acetato de etilo 3:7 para obtener 3β,5α-dihidroxi-20β-acetiloxi-6β,19-epoxipregnano **213** (67 mg, 85%). Los datos espectroscópicos del producto coincidieron con los obtenidos mediante el *Método I*.

### 3β-Trimetilsililoxi-20-acetiloxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregnano (**214**)



**213** (30 mg, 0.08 mmoles) se disolvió en DMF anhidra (1 ml) y se agregaron imidazol (11 mg, 0.16 mmol) y TMSCl (18 mg, 0.16 mmol) a 0°C. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón toda la noche. Luego, se volcó la mezcla sobre una solución saturada de NaCl (5 ml) y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de NaCl y con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CPP (hexano/acetato de etilo 6:4) y se obtuvo 3β-trimetilsililoxi-20-acetiloxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregnano **214** (21 mg, 60%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 171-174°C (hexano/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.86 (m, 1H, 20-H), 3.87 (1H, m, 3-H), 3.81 (d, 1H, J=8.5 Hz, 19a-H), 3.80 (d, 1H, J=4.0 Hz, 6-H), 3.74 (d, 1H, J=8.5 Hz, 19b-H), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO-), 1.17 (d, 3H, J=6.0 Hz, 21-H), 0.69 (s, 3H, 18-H), 2.04 (s, 9H, (Me<sub>3</sub>Si-).

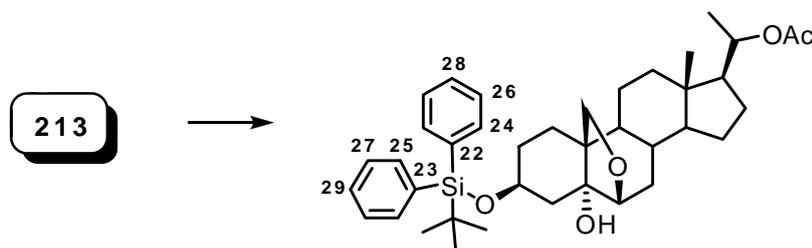
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>: C,67.2; H,9.5%. Encontrado: C,67.2; H,9.5%

**EMAR:** C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>O<sub>5</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> Calculado: 465.3036. Encontrado: 465.3019.

**IR** ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3387 (O-H), 2940 (C-H), 2870 (C-H), 1732 (C=O), 1452, 1377, 1249, 1088, 1030, 963, 841, 755.

### 3β-*t*-Butildifenilsililoxi-20-acetiloxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregnano (**215**)



El esteroide **213** (100 mg, 0.25 mmoles) se disolvió en diclorometano seco bidestilado (1,5 ml) y se agregó imidazol (35 mg, 0.51 mmol) y cloruro de *t*-butildifenilsililo (140 mg, 0.51 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón toda la noche. Se evaporó el solvente y el sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con hexano/acetato de etilo 8:2 obteniéndose el 3 $\beta$ -*t*-butildifenilsililoxi-20-acetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano **215** (105 mg, 65%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 83-85 °C (hexano/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 7.69 (m, 4H, 24 y 25-H), 7.40 (m, 6H, 26, 27, 28 y 29-H), 4.81 (m, 1H, 20-H), 3.86 (1H, m, 3-H), 3.86 (d, 1H, J=8.8 Hz, 19a-H), 3.73 (d, 1H, J=8.6 Hz, 19b-H), 3.57 (d, 1H, J=3.4 Hz, 6-H), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO-), 1.15 (d, 3H, J=6.1 Hz, 21-H), 1.06 (9H, s, *t*Bu-H), 0.64 (s, 3H, 18-H).

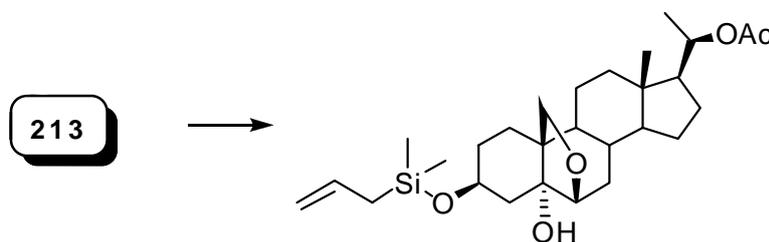
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si: C,74.2; H,8.6%. Encontrado: C,74.1; H,8.6%

**EMAR:** C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>O<sub>5</sub>Si (M+ H)<sup>+</sup> Calculado: 631.3819. Encontrado: 631.3788.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3421 (O-H), 2930 (C-H), 2851 (C-H), 1726 (C=O), 1431, 1373, 1243, 1113, 1075, 1022, 851, 823, 737, 699, 615.

### 3 $\beta$ -Dimetilalilsililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-20-acetoxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**216**)



Sobre una solución del esteroide **213** (100 mg, 0.25 mmoles) disuelto en diclorometano seco bidestilado (1,5 ml) en atmósfera de argón se agregó imidazol (35 mg, 0.51 mmol) y cloruro de dimetilalilsililo (52 mg, 0.39 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el solvente y el sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con hexano/acetato de etilo 8:2 obteniéndose el análogo 3 $\beta$ -dimetilalilsililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-20-acetiloxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**216**) (83 mg, 67%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 138-139°C (hexano/acetato de etilo)

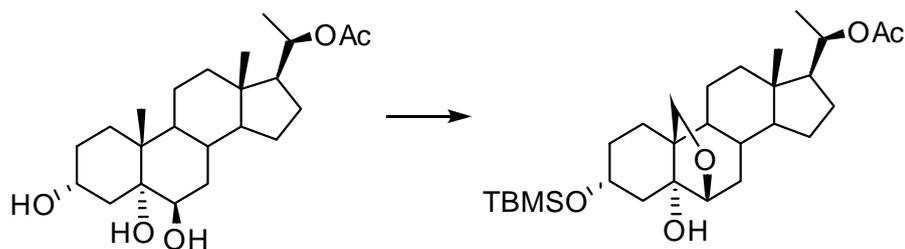
**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Si: C,68.5; H,9.5%. Encontrado: C,68.5; H,9.6%

**EMAR:** C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>SiNa (M+ Na)<sup>+</sup> Calculado: 513.3012. Encontrado: 513.3027.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3430 (O-H), 2880 (C-H), 2867 (C-H), 1730 (C=O), 1634, 1449, 1382, 1251, 1081, 1027, 896, 834.

**3 $\alpha$ -*t*-Butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (219)**

Sobre una solución de 20 $\beta$ -acetoxi-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -trihidroxipregnano **217** (100 mg, 0.2 mmoles) en THF anhidro (9 ml) y atmosfera de argón se agregó PPh<sub>3</sub> (156 mg, 0.6 mmoles), ácido fórmico (15  $\mu$ l, 0.4 mmoles) y DEAD (53  $\mu$ l, 0.4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se evaporó el THF a presión reducida sin calentamiento obteniéndose el derivado 3 $\alpha$ -formilado. El producto se separó de los derivados de trifenilfosfina y DEAD pasando la mezcla de reacción por una columna de sílicagel. El crudo de reacción se disolvió en metanol (15 ml) y se agregó HCl 6N (3.5 ml) a 0°C bajo atmósfera de argón. Se dejó llegar a temperatura ambiente con agitación y luego de 1 h se agregó una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta neutralidad. El solvente se evaporó a presión reducida y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl y agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por CF en sílicagel utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo (1:1 a 3:7) para obtener el producto 3 $\alpha$ -hidroxilado (75 mg, 95%).

El producto 3 $\alpha$ -hidroxilado obtenido se disolvió en DMF anhidra (2.5 ml) y se agregó imidazol (26 mg, 0.38 mmol) y TBDMSCl (57 mg, 0.38 mmol) a 0°C. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón toda la noche. Luego, se volcó la mezcla sobre una solución saturada de NaCl y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de NaCl y con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con un gradiente de hexano/acetato de etilo(8:2 a 7:3) y se obtuvo 3 $\alpha$ -*t*-butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -dihidroxipregnano **219** (92 mg, 91%).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.84 (m, 1H, 20-H), 4.24 (m, 1H, 3 $\alpha$ -H), 3.55 (m, 1H, 6-H), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 1.15 (d, 3H, J=6.0 Hz, 21-H), 1.07 (s, 3H, 19-H), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.63 (s, 3H, 18-H), 0.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si-), 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Si-).

En un balón con camisa de vidrio refrigerado con corriente de agua se trató una solución del diol (50 mg, 0.13 mmol) en tetracloruro de carbono recientemente destilado (10 ml) y cloruro de metileno seco (10 ml) con DAIB (50 mg, 0.16 mmol) e yodo (40 mg, 0.16 mmol). La mezcla de reacción se irradió con una lámpara de 300 W durante 50 minutos a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Una vez finalizada la reacción, se agregó solución saturada de tiosulfato de sodio hasta desaparición del color violeta. Se

separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de  $\text{NaCl}$  y agua, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por CF en silicagel utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo (9:1 a 8:2) para obtener **219** (39 mg, 59%).

**Punto de fusión:** 161-163°C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.85 (m, 1H, 20-H), 4.30 (s, 1H, O-H), 4.24 (m, 1H, 3 $\alpha$ -H), 3.82 (d, 1H, J=8.4 Hz, 19a-H), 3.72 (d, 1H, J=8.8 Hz, 19b-H), 3.66 (d, 1H, J=4.0 Hz, 6-H), 2.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 1.15 (d, 3H, J=6.0 Hz, 21-H), 0.92 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.68 (s, 3H, 18-H), 0.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ -), 0.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ -).

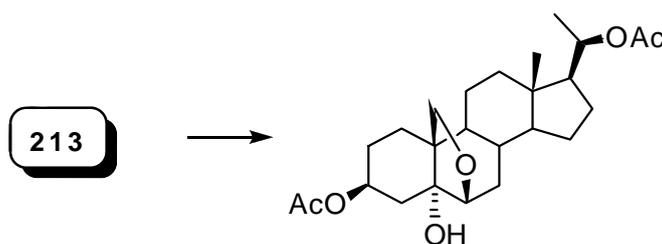
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para:  $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}$  C,68.7; H,9.9%. Encontrado: C,68.6; H,9.9%

**EMAR:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{O}_5\text{Si}$  (M+H)<sup>+</sup> Calculado: 507.3506. Encontrado: 507.3486.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3473 (O-H), 2928 (C-H), 2875 (C-H), 2856 (C-H), 1730 (C=O), 1441, 1379, 1245, 1085, 1025, 941, 841, 781.

### 3 $\beta$ ,20 $\beta$ -Diacetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**220**)

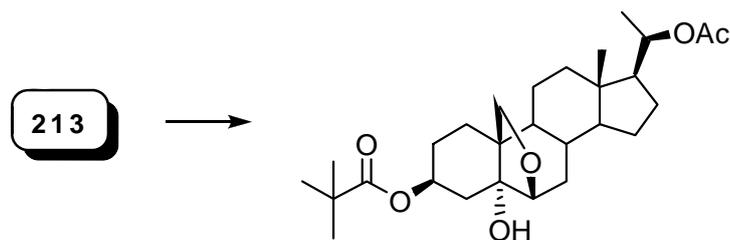


Una solución de 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-20 $\beta$ -acetiloxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano **213** (100 mg, 0.3 mmol) en anhídrido acético (1 ml) y piridina (1 ml) se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente por 7 h. La mezcla se volcó sobre hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por CF en sílicagel con un gradiente de hexano/acetato de etilo (8:2 a 7:3) para obtener 3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diacetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano **220** (99 mg, 92%). Los datos espectroscópicos y de punto de fusión del compuesto coincidieron con los reportados en literatura.<sup>8</sup>

**Punto de fusión:** 202-204°C (hexano/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.99 (m, 1H, 3-H), 4.87 (m, 1H, 20-H), 3.86 (d, 1H, J=8.7 Hz, 19a-H), 3.78 (d, 1H, J=8.7 Hz, 19b-H), 3.71 (d, 1H, J=3.1 Hz, 6-H), 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 2.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 1.14 (d, 3H, J=6.0 Hz, 21-H), 0.67 (s, 3H, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) 170.4, 170.1, 81.3, 76.9, 72.8, 69.8, 68.8, 54.9, 54.0, 44.4, 44.1, 42.9, 39.2, 38.6, 33.8, 31.0, 27.1, 25.4, 23.6, 23.5, 22.1, 21.4, 21.3, 19.8, 12.8.

**3β-Pivaloxi-20β-acetiloxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregnano (221)**


Sobre una solución de **213** (30 mg, 0.08 mmoles) en diclorometano seco bidestilado (1ml) se agregó piridina (0.11 ml) y cloruro de pivaloílo (19  $\mu$ l, 0.15 mmoles) en agitación a 0°C bajo atmósfera de argón y se dejó llevar a temperatura ambiente. Luego de 2 h se agregaron 2 eq. más de cloruro de pivaloílo (19  $\mu$ l, 0.15 mmoles) y se dejó reaccionar durante 1,5 h más. Se evaporó el solvente a presión reducida y se agregó eter etílico. La fase orgánica se extrajo con HCl 1N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución saturada de NaCl y agua. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con un gradiente de hexano/acetato de etilo (9:1 a 7:3). De esta forma se obtuvo el 3β-pivaloxi-20β-acetiloxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregnano **221** puro (24 mg, 66%).

**Punto de fusión:** 150-151 °C (hexano/acetato de etilo)

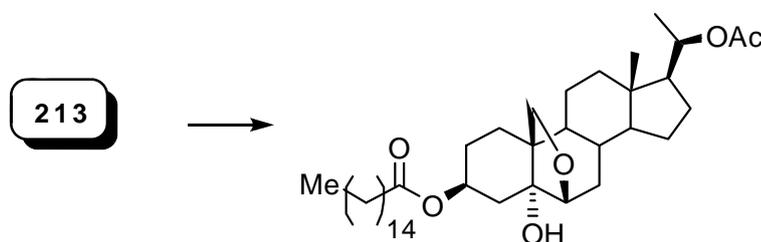
**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.26 (t, 1H, J=2.8 Hz, 3-H), 4.85 (1H, m, 20-H), 3.84 (d, 1H, J=8.7 Hz, 19a-H), 3.76 (d, 1H, J=8.7 Hz, 19b-H), 3.71 (d, 1H, J=4.1 Hz, 6-H), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO-), 1.24 (s, 9H, tBu-H), 1.15 (d, 3H, J=6.0 Hz, 21-H), 0.68 (s, 3H, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>: C,70.6; H,9.3%. Encontrado: C,70.7; H,9.2%

**EMAR:** C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>6</sub> (M+ Na)<sup>+</sup> Calculado: 499.3036. Encontrado: 499.3038.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3451 (O-H), 2929 (C-H), 2876 (C-H), 1728 (C=O), 1375, 1247, 1133, 1026, 721, 548.

**3β-Palmitoxi-20β-acetiloxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregnano (222)**


A una solución de **213** (50mg, 0.13 mmoles) en diclorometano seco bidestilado (1.5 ml) se agregó trietilamina (18  $\mu$ l) y cloruro de palmitoílo (43  $\mu$ l, 0.14 mmoles) en agitación a 0°C bajo atmósfera de argón y se dejó llevar a temperatura ambiente. Luego de 2 h se neutralizó la mezcla de reacción por agregado de NaOH 10% y la fase orgánica se lavó con HCl 1N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución saturada de NaCl y agua. Se

secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con hexano/acetato de etilo 9:1 obteniéndose 3β-palmitoxi-20β-acetiloxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregnano **222** (82 mg, 98%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 55-57 °C (hexano/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.99 (1H, m, 3-H), 4.83 (1H, m, 20-H), 3.84 (d, 1H, J=8.7 Hz, 19a-H), 3.78 (d, 1H, J=8.7 Hz, 19b-H), 3.71 (d, 1H, J=4.4 Hz, 6-H), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO-), 1.13 (d, 3H, J=6.0 Hz, 21-H), 0.86 (t, 3H, J=7.0 Hz, 37-H), 0.66 (s, 3H, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) 173.8, 170.5, 81.3, 77.2, 72.8, 69.6, 68.8, 54.9, 54.0, 44.4, 44.2, 43.0, 39.3, 38.7, 34.6, 33.9, 33.0, 31.9, 31.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 27.2, 25.5, 25.0, 24.7, 23.6, 23.5, 22.6, 22.1, 21.5, 19.8, 14.1, 12.9.

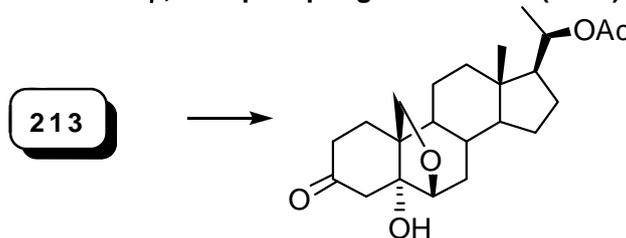
**Microanálisis:** Calculado para C<sub>38</sub>H<sub>64</sub>O<sub>6</sub>: C,74.0; H,10.5%. Encontrado: C,73.9; H,10.3%

**EM** (m/z): 374 (M-CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH)<sup>+</sup>, 356, 314, 285, 121, 109, 83, 71, 55, 43.

**EMAR:** C<sub>39</sub>H<sub>66</sub>NaO<sub>6</sub> (M+Na)<sup>+</sup> Calculado: 653.4752. Encontrado: 653.4757.

**IR** ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3404 (O-H), 2919 (C-H), 2848 (C-H), 1736 (C=O), 1716 (C=O), 1544, 1477, 1242.

### 20β-Acetiloxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregnan-3-ona (**223**)



En un balón de 50 ml se colocó tamiz molecular en polvo de 4Å activado, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (7.5 ml), PCC (108 mg, 0.5 mmoles) y carbonato de bario (74 mg, 0.4 mmoles) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se dejó en agitación 10 minutos agregándose posteriormente el compuesto **213** (100 mg, 0.3 mmoles) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (7.5 ml). Se agitó la mezcla durante 45 min y se agregó éter etílico (10 ml). La mezcla de reacción se purificó mediante CF en sílicagel utilizando como solvente de elución un gradiente de hexano/acetato de etilo (9:1 a 7:3). Por evaporación de las fracciones se obtuvo 20β-acetiloxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregnan-3-ona **223** (78 mg, 78%).

**Punto de fusión:** 246-248°C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.86 (m, 1H, 20-H), 4.07 (d, 1H, J=8.9 Hz, 19a-H), 3.99 (d, 1H, J=8.9 Hz, 19b-H), 3.74 (d, 1H, J=3.8 Hz, 6-H), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 1.15 (d, 3H, J=6.1 Hz, 21-H), 0.70 (s, 3H, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

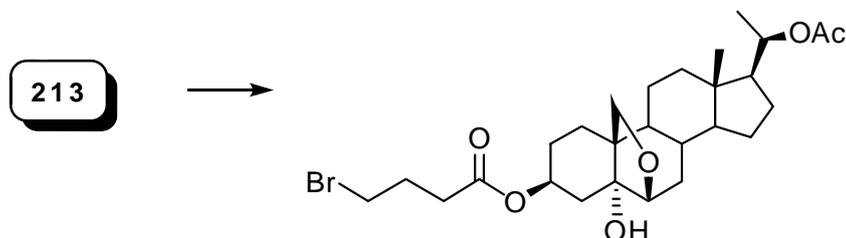
**Microanálisis:** Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>: C,70.7; H,8.8%. Encontrado: C,70.9; H,8.7%

**EM** (m/z): 390 (M)<sup>+</sup>, 372 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 342, 330, 213, 137, 105, 91, 79, 55, 43.

**EMAR:** C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>5</sub> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> Calculado: 408.2750. Encontrado: 408.2729.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3420 (O-H), 2923 (C-H), 2872 (C-H), 1720 (C=O), 1709 (C=O), 1454, 1375, 1253, 1024, 952.

### 3 $\beta$ -(4-Bromo-butiroxi)-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**224**)



A una solución en agitación de cloruro de 4-bromo-butanoilo (72 mg, 0.39 mmoles) en tolueno seco (2.7 ml) se agregó el esteroide **213** (100 mg, 0.28 mmoles) y, luego, 3 gotas de piridina. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno, luego se llevó a temperatura ambiente y se diluyó con tolueno. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10%) y con agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida para obtener el compuesto **224** como un sólido amarillo pálido (108 mg, 76%) que se descomponía rápidamente a temperatura ambiente.

**Punto de fusión:** 243-245°C (hexano/acetato de etilo).

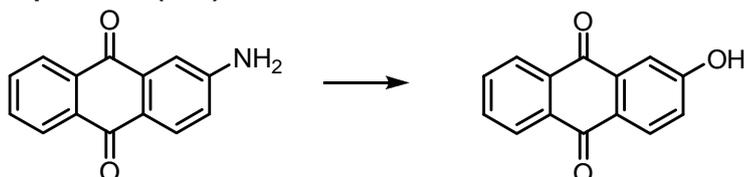
**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.00 (m, 1H, 3-H), 4.84 (m, 1H, 20-H), 3.87 (d, 1H, J=8.5 Hz, 19a-H), 3.79 (d, 1H, J=8.7 Hz, 19b-H), 3.71 (d, 1H, J=8.3 Hz, 6-H), 3.46 (t, 2H, J=6.4 Hz, 25-H), 2.53 (2H, t, J=7.15 Hz, 23-H), 2.16 (m, 2H, 24-H), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 1.15 (d, 3H, J=6.2 Hz, 21-H), 0.67 (s, 3H, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**EM** (m/z): 540 (M)<sup>+</sup>, 480 (M-HAcO)<sup>+</sup>, 374, 155, 105, 84, 79, 55, 43.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3449 (O-H), 2922 (C-H), 2848 (C-H), 1732 (C=O), 1673 (C=O), 1597, 1378, 1299, 1248, 1027, 676.

### 2-hidroxiantraquinona (HA)



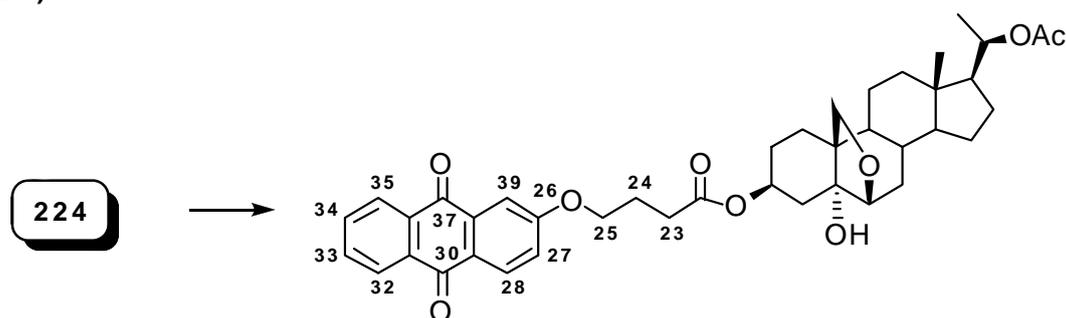
A una solución de 2-aminoantraquinona comercial (10.00 g, 45 mmoles) en ácido sulfúrico 96% (130 ml) se agregó nitrito de sodio (3.8 g, 55 mmoles) en porciones a 0°C. La solución se agitó por 3.5 horas a temperatura ambiente y se volcó sobre hielo. La solución de sal de diazonio se reflujo por 30 minutos hasta la formación de un

precipitado. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con agua helada y se secó al vacío. La mezcla de reacción se purificó mediante CF en sílicagel utilizando como solvente de elución un gradiente de hexano/acetato de etilo. Por evaporación de las fracciones se obtuvo 2-hidroxiantraquinona (8.6 g, 85%, **CAS: 605-32-3**) cuyo punto de fusión coincidió con el de literatura.<sup>3</sup>

**Punto de fusión:** 301-303°C (hexano/acetato de etilo).

**EM** (m/z): 224 (M)<sup>+</sup>, 196, 168, 139, 113, 98, 84, 69, 63, 50.

**4-(2-antriloxi)-butanoato de 5 $\alpha$ -hidroxi-20 $\beta$ -acetiloxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnan-3-ilo (225)**



A una solución de **224** (100 mg, 0.2 mmoles) en DMF seca (2 ml), se agregó 2-hidroxiantraquinona (**HA**) (42 mg, 0.2 mmoles) y carbonato de potasio (136 mg, 1.0 mmoles) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se llevó a microondas en tubo sellado y se sometió a irradiación a potencia máxima (300 Watts, 150°C) por 10 minutos. Se evaporó el solvente y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución se extrajo con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó mediante CF en sílicagel utilizando como solvente de elución un gradiente de hexano/acetato de etilo (8:2 a 6:4). Por evaporación de las fracciones se obtuvo **225** (68 mg, 53%) y se recuperó parte del compuesto de partida **224** (22 mg, 22%).

**Punto de fusión:** 183-186°C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 8.29 (m, 2H, 35-H y 32-H), 8.26 (d, 1H, J=8.7 Hz, 28-H), 7.80 (td, 1H, J=7.2, 1.9 Hz, 34-H), 7.77 (td, 1H, J=7.2, 1.9 Hz, 33-H), 7.70 (d, 1H, J=2.7 Hz, 39-H), 7.25 (dd, 1H, J=8.3, 2.7 Hz, 27-H), 5.06 (m, 1H, 3-H), 4.84 (m, 1H, 20-H), 4.21 (m, 1H, 25-H), 3.85 (d, 1H, J=8.6 Hz, 19a-H), 3.79 (d, 1H, J=8.7 Hz, 19b-H), 3.70 (m, 1H, 6-H), 2.53 (2H, t, J=7.15 Hz, 23-H), 2.18 (m, 2H, 24-H), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 1.15 (d, 3H, J=6.1 Hz, 21-H), 0.67 (s, 3H, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

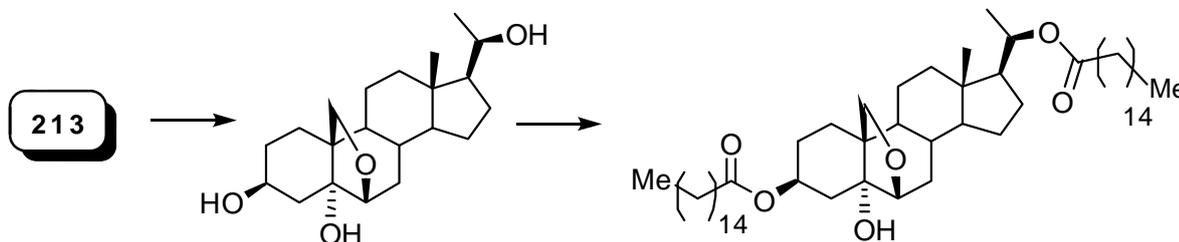
**Microanálisis:** Calculado para C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>O<sub>9</sub>: C,71.9; H,7.1%. Encontrado: C,71.9; H,7.2%

**EMAR:** C<sub>41</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>9</sub> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> Calculado: 702.3637. Encontrado: 702.3626.

**EM** (m/z): 346 (M)<sup>+</sup>, 328 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 297, 279, 213, 167, 155, 137, 105, 84, 79, 55, 43.

IR  $\nu_{\max}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3389 (O-H), 2929 (C-H), 2873 (C-H), 1716 (C=O), 1703 (C=O), 1457, 1364, 1250, 1163, 1049.

**3 $\beta$ ,20 $\beta$ -dipalmitoiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (227)**



A una solución del esteroide **213** (100 mg, 0.3 mmoles) en THF anhidro (3 ml) se agregó hidruro de aluminio y litio (57 mg, 1.5 mmol) y se agitó durante una hora. Para eliminar el exceso de reactivo se agregó acetona y se neutralizó con HCl 1N. Luego se adicionó tartrato de sodio y potasio (1.5 ml). El solvente se evaporó a presión reducida y el sólido blanco precipitado (**226**) se filtró y se lavó con agua helada.

A una solución de **226** (45 mg, 0.13 mmoles) en diclorometano seco bidestilado (1.5 ml) se agregó trietilamina (40  $\mu\text{l}$ ) y cloruro de palmitoilo (90  $\mu\text{l}$ , 0.30 mmoles) en agitación a 0°C bajo atmósfera de argón y se dejó llevar a temperatura ambiente. Luego de 2 h se neutralizó la mezcla de reacción por agregado de NaOH 10% y la fase orgánica se lavó con HCl 1N, solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , solución saturada de NaCl y agua. Se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con hexano/acetato de etilo 95:5 obteniéndose 3 $\beta$ ,20 $\beta$ -dipalmitoiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano **227** (78 mg, 73%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 55-53 °C (hexano/acetato de etilo).

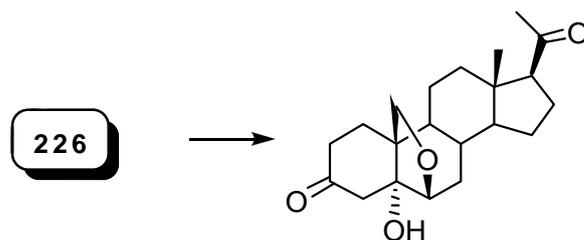
**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.00 (m, 1H, 3-H), 4.85 (m, 1H, 20-H), 3.86 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz, 19a-H), 3.80 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz, 19b-H), 3.72 (d, 1H,  $J=4.0$  Hz, 6-H), 2.27 (2H, t,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO-}$ ), 2.24 (2H, td,  $J=7.6, 1.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO-}$ ), 1.14 (3H, d,  $J=6.1$  Hz, 21-H), 0.88 (6H, t,  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14-}$ ), 0.67 (3H, s, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) 173.7, 173.2, 81.3, 77.1, 72.6, 69.5, 68.9, 54.9, 54.1, 44.5, 44.2, 43.0, 39.3, 38.8, 34.8, 34.6, 33.9, 33.0, 31.9, 31.1, 26.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 27.2, 25.6, 25.0, 24.9, 24.7, 23.6, 22.7, 22.1, 19.9, 14.1, 12.9.

**Microanálisis:** Calculado para  $\text{C}_{53}\text{H}_{94}\text{O}_6$ : C,76.9; H,11.5%. Encontrado: C,76.8; H,11.7%

**EMAR:**  $\text{C}_{53}\text{H}_{98}\text{NO}_6$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup> Calculado: 844.7389. Encontrado: 844.7371.

IR  $\nu_{\max}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3420 (O-H), 2939 (C-H), 2834 (C-H), 1726 (C=O), 1721 (C=O), 1575, 1374, 1269, 1007.

**5 $\alpha$ -Hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnan-3,20-diona (228)**


En un balón de 25 ml se colocaron tamices moleculares de 4Å activados, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 ml), PCC (94 mg, 0.4 mmoles) y carbonato de bario (54 mg, 0.3 mmoles) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se dejó en agitación 10 min agregándose posteriormente el diol **226** (91 mg, 0.26 mmoles) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 ml). Se agitó durante 1 hora y se agregó éter etílico (5 ml). La mezcla de reacción se purificó mediante CF en sílicagel utilizando como solvente de elución un gradiente de hexano/acetato de etilo (6:4 a 4:6). Por evaporación de las fracciones se obtuvo 5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnan-3,20-diona (70 mg, 68%).

**Punto de fusión:** 279-281°C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.08 (d, 1H, J=8.9 Hz, 19a-H), 3.99 (d, 1H, J=8.9 Hz, 19b-H), 3.75 (d, 1H, J=4.1, 6-H), 2.12 (s, 3H, 21-H), 0.69 (s, 3H, 18-H).

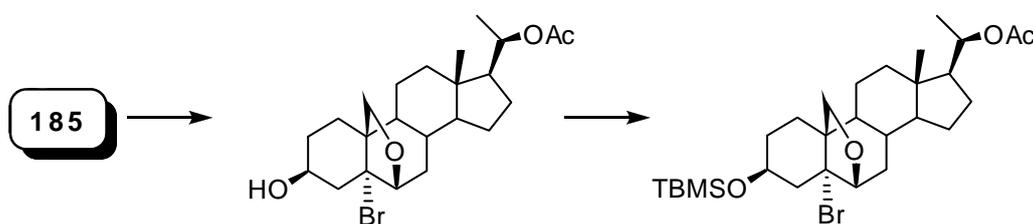
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>: C,72.8; H,8.7%. Encontrado: C,72.8; H,8.8%

**EM** (m/z): 346 (M<sup>+</sup>), 328 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 297, 279, 213, 167, 155, 137, 105, 84, 79, 55, 43.

**EMAR:** C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>4</sub> (M+Na)<sup>+</sup> Calculado: 369.2042. Encontrado: 369.2048.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3389 (O-H), 2929 (C-H), 2873 (C-H), 1716 (C=O), 1703 (C=O), 1457, 1364, 1250, 1163, 1049.

**3 $\beta$ -*t*-Butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (230)**


Sobre una solución de 3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diacetiloxi-5 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ ,19-oxidopregnano **185** (100 mg, 0.2 mmoles) en metanol (3 ml) se agregó KOH 10% (ac, 0.2 ml) a temperatura ambiente. Se dejó en agitación durante 2 horas y se neutralizó con HCl 1N. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. Se extrajo con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, NaCl y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener **229**.

El producto crudo obtenido **229** (82 mg) se disolvió en DMF anhidra (2 ml) y se agregó imidazol (27 mg, 0.4 mmol) y TBMSCl (60 mg, 0.4 mmol) a 0°C. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón toda la noche. Luego, se volcó la mezcla sobre una solución saturada de NaCl y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de NaCl y luego con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con un gradiente de hexano/acetato de etilo (9:1 a 7:3) obteniéndose 3β-*t*-butildimetilsililoxi-20-acetiloxi-5 α-bromo-6β,19-epoxipregnano **230** (80 mg, 68%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 143-144°C (hexano/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.85 (m, 1H, 20-H), 4.11 (1H, m, 3-H), 4.04 (d, 1H, J= 4.0 Hz, 6-H), 3.93 (d, 1H, J=8.5 Hz, 19a-H), 3.69 (d, 1H, J=8.5 Hz, 19b-H), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO-), 1.15 (d, 3H, J= 6.0 Hz, 21-H), 0.89 (s, 9H, *t*Bu-H), 0.66 (s, 3H, 18-H), 0.07 (s, 6H, (Me<sub>2</sub>Si-).

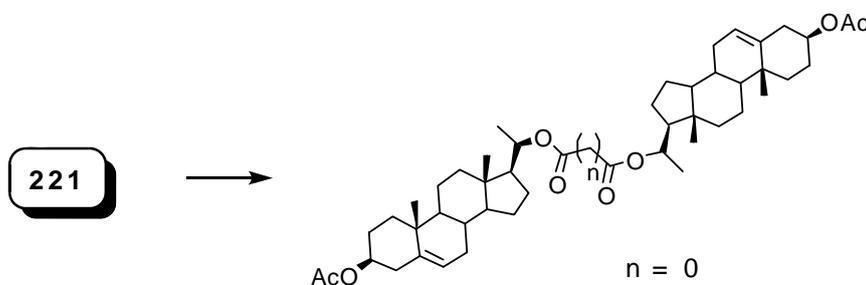
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>BrO<sub>4</sub>Si: C,61.1; H,8.7%. Encontrado: C,61.3; H,8.9%

**EMAR:** C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>BrNaO<sub>4</sub>Si (M+ Na)<sup>+</sup> Calculado: 591.2476. Encontrado: 591.2467.

**IR** ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2937 (C-H), 2855 (C-H), 1735 (C=O), 1476, 1459, 1377, 1244, 1081, 1022, 834, 780.

#### Oxalato de bis-(3β-acetoxi-5-pregnen-20-(R)-ilo) (**232**)



A una solución de 3β-acetiloxi-20-hidroxipregnen-5-eno **221** (40 mg, 0.11 mmoles) en tolueno (0.05 ml) y piridina seca (20 μl) se agregó gota a gota bajo atmósfera de argón durante 5 minutos una solución de cloruro de oxalilo (2.5 μl, 0.03 mmoles) en tolueno (0.1 ml). La mezcla de reacción se llevó a microondas en tubo sellado y se sometió a irradiación a potencia máxima (300 Watts, 120°C) por 5 min. La mezcla de reacción se extrajo con agua, la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con un gradiente de hexano/acetato de etilo (8:2 a 7:3). De esta forma se obtuvo el producto **232** (14 mg, 68%), recuperándose material de partida sin reaccionar (11 mg, 27%).

**Punto de fusión:** 212-213 °C (hexano/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

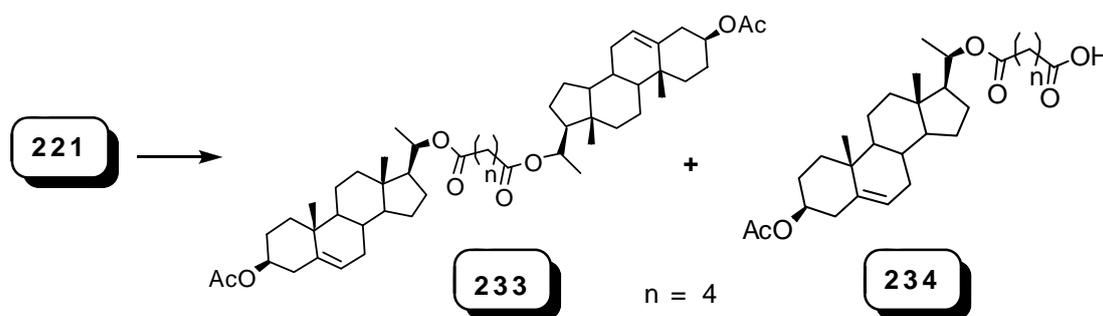
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>48</sub>H<sub>70</sub>O<sub>8</sub>: C,74.4; H,9.1%. Encontrado: C,74.4; H,9.1%

**EMAR:** C<sub>48</sub>H<sub>70</sub>NaO<sub>8</sub> (M+Na)<sup>+</sup> Calculado: 797.4968. Encontrado: 797.4969.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2939 (C-H), 2901 (C-H), 2872 (C-H), 1731 (C=O), 1454, 1383, 1237, 1188, 1069, 1038, 958, 864, 797.

**Adipato de bis-(3 $\beta$ -acetoxi-5-pregnen-20-(R)-ilo) (233)**



Sobre una solución de 3 $\beta$ -acetiloxi-20-hidroxipregn-5-eno **221** (50 mg, 0.14 mmoles) en tolueno (0.1 ml) y piridina seca (27  $\mu$ l) se agregó gota a gota bajo atmósfera de argón durante 5 minutos una solución de cloruro de adipoílo (5  $\mu$ l, 35  $\mu$ moles) en tolueno (0.15 ml). La mezcla de reacción se llevó a un reactor de microondas en tubo sellado y se sometió a irradiación a potencia máxima (300 Watts, 120°C) por 5 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con agua, la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por CF en sílicagel con un gradiente de hexano/acetato de etilo (8:2 a 7:3) obteniéndose el producto **234** (3 mg, 4%) y **233** (21 mg, 73%), recuperándose material de partida sin reaccionar (8 mg, 16%).

**233:**

**Punto de fusión:** 199-201°C (hexano/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>52</sub>H<sub>78</sub>O<sub>8</sub>: C,75.1; H,9.5%. Encontrado: C,75.0; H,9.5%

**EMAR:** C<sub>52</sub>H<sub>82</sub>NO<sub>8</sub> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> Calculado: 848.6035. Encontrado: 848.6018.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2943 (C-H), 2906 (C-H), 1740 (C=O), 1731 (C=O), 1646, 1368, 1257, 1178, 753.

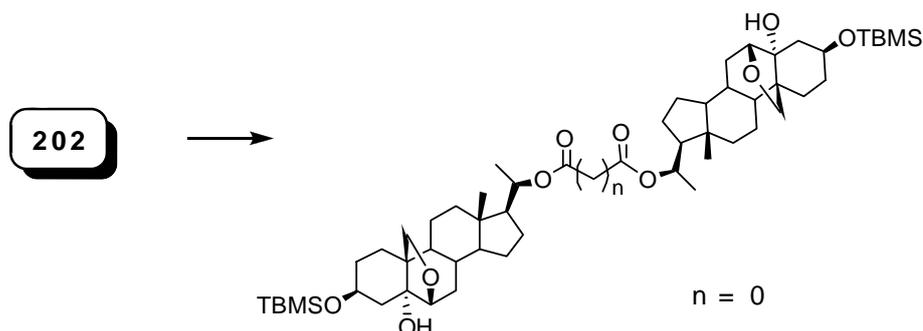
**234:**

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.37 (d, 1H, J=4.8 Hz, 6-H), 4.86 (1H, m, 20-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO-), 1.15 (d, 3H, J=6.0 Hz, 21-H), 1.01 (s, 3H, 19-H), 0.64 (s, 3H, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**EM** (m/z): 428 (M-HAcO)<sup>+</sup>, 282, 267, 253, 174, 131, 145, 129, 121, 105, 91, 81, 55.

**Oxalato de bis-(3β-*t*-butildimetilsililoxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregn-20-(R)-ilo) (235)**



Sobre una solución del esteroide **202** (20 mg, 0.04 mmoles) en tolueno (30 μl) y piridina seca (20 μl) se agregó gota a gota bajo atmósfera de argón durante 5 min una solución de cloruro de oxalilo (1.8 μl, 0.03 mmoles) en tolueno (0.1 ml). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregó agua y tolueno. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida, el sólido blanco obtenido se purificó por CPP (hexano/acetato de etilo 7:3). De esta forma se obtuvo el dímero **235** (15 mg, 76%) como un sólido blanco cristalino, recuperándose material de partida sin reaccionar (0.6 mg, 3%).

**Punto de fusión:** 138-140°C (*i*-propanol)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

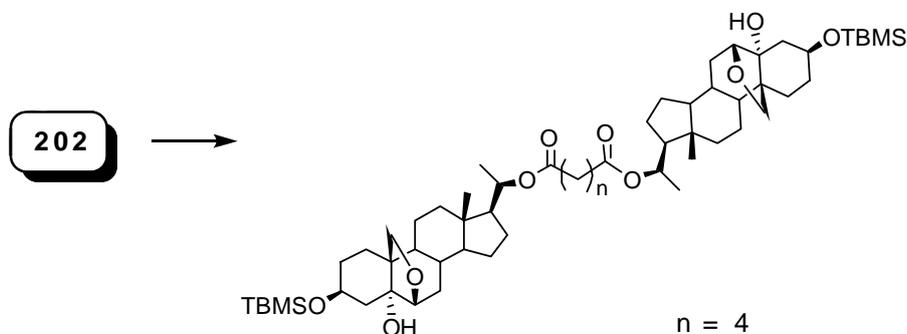
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>56</sub>H<sub>94</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>2</sub>: C,68.4; H,9.6%. Encontrado: C,68.5; H,9.6%

**EMAR:** C<sub>56</sub>H<sub>98</sub>NO<sub>10</sub>Si<sub>2</sub> (M+ NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> Calculado: 1000.6724. Encontrado: 1000.6699.

**IR** ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3428 (O-H), 2928 (C-H), 2852 (C-H), 1731 (C=O), 1463, 1382, 1257, 1186, 1076, 1016, 880, 834, 775, 672.

**Adipato de bis-(3β-*t*-butildimetilsililoxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregn-20-(R)-ilo) (236)**



Sobre una solución del esteroide **202** (25 mg, 0.06 mmoles) en tolueno (80 μl) y piridina seca (20 μl) se agregó gota a gota bajo atmósfera de argón durante 5 min una

solución de cloruro de adipoilo (4  $\mu$ l, 27  $\mu$ moles) en tolueno (0.1 ml). La mezcla de reacción se llevó a un reactor de microondas en tubo sellado y se sometió a irradiación a potencia máxima (300 Watts, 120°C) por 30 min. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se separó la fase orgánica que luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF en sílicagel con un gradiente de hexano/acetato de etilo (9.1 a 6:4) obteniéndose el dímero **236** (13 mg, 45%) y recuperándose material de partida sin reaccionar (9 mg, 37%).

**Punto de fusión:** 148-150°C (*i*-propanol)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

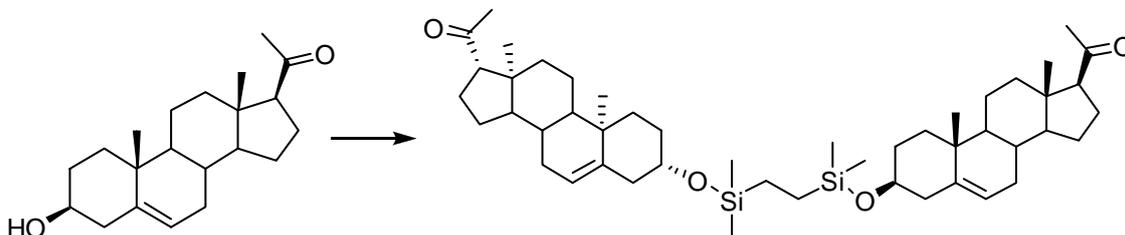
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>60</sub>H<sub>102</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>2</sub>: C,69.3; H,9.9%. Encontrado: C,69.3; H,9.9%

**EMAR:** C<sub>60</sub>H<sub>102</sub>NaO<sub>10</sub>Si<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup> Calculado: 1061.6904. Encontrado: 1061.6929.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3451 (O-H), 2927 (C-H), 2851 (C-H), 1721 (C=O), 1449, 1385, 1248, 1073, 1017, 841, 668.

#### 1,2-Bis-(pregnen-20-oxo-3 $\beta$ -il)-1,2-Bis-(dimetilsilil)-etano (**242**)



A una solución de pregnenolona (20 mg, 0.06 mmoles) en DMF anhidra (0.5 ml) se agregó imidazol (160 mg, 0.24 mmoles) y 1,2-bis-clorodimetilsililetano (10 mg, 0.05 mmol) a 0°C. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón toda la noche. La mezcla de reacción se llevó a un reactor de microondas en tubo sellado y se sometió a irradiación a potencia máxima (300 Watts, 120°C) por 30 min. Luego, se volcó la mezcla sobre una solución saturada de NaCl y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de NaCl y luego con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CPP (hexano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose **242** (16 mg, 68%) como un sólido blanco cristalino y recuperándose parte de la pregnenolona de partida (4.6 mg, 23%).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) ver **Apéndice B**.

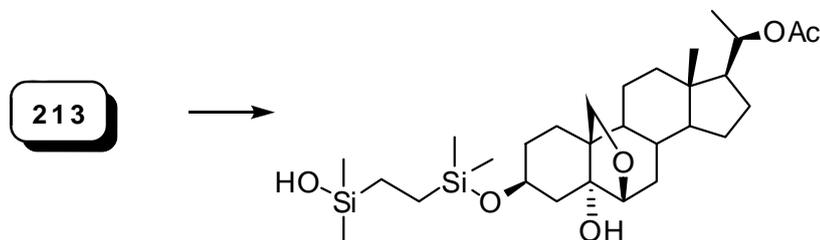
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>48</sub>H<sub>78</sub>NaO<sub>4</sub>: C,77.2; H,10.5%. Encontrado: C,77.0; H,10.4%

**EMAR:**  $C_{48}H_{78}NaO_4Si$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> Calculado: 797.5336. Encontrado: 797.5317.

**IR**  $\nu_{max}$  (KBr,  $cm^{-1}$ ): 2936 (C-H), 2845 (C-H), 1721 (C=O), 13445, 1256, 1078, 876.

**1-[(5 $\alpha$ -hidroxi-20 $\beta$ -acetiloxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnan-3 $\beta$ -il)dimetilsilil]-2-(hidroxidimetilsilil)-etano (243)**



A una solución de **213** (20 mg, 0.05 mmoles) en DMF anhidra (0.5 ml) se agregó imidazol (160 mg, 0.24 mmoles) y 1,2-bis-clorodimetilsiletano (10 mg, 0.05 mmol) a 0°C. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón toda la noche. La mezcla de reacción se llevó a un reactor de microondas en tubo sellado y se sometió a irradiación a potencia máxima (300 Watts, 120°C) por 30 min. Luego, se volcó la mezcla sobre una solución saturada de NaCl y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de NaCl y luego con agua, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CPP (hexano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose **243** (2.5 mg, 9%) como un sólido blanco y recuperándose parte del reactivo de partida (4 mg, 20%).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.83 (m, 1H, 20-H), 3.83 (m, 1H, 3-H), 3.78 (d, 1H, J=8.6 Hz, 19a-H), 3.75 (d, 1H, J=4.3 Hz, 6-H), 3.72 (d, 1H, J=8.6 Hz, 19b-H), 2.00 (s, 3H,  $CH_3COO$ ), 1.14 (d, 3H, J=6.0 Hz, 21-H), 0.66 (s, 3H, 18-H), 0.4 (m, 4H,  $-CH_2Si$ ), 0.05 (s, 12H, **MeSi**-).

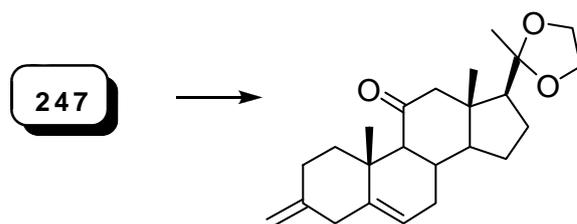
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para  $C_{29}H_{52}O_6Si_2 \cdot H_2O$ : C,61.0; H,9.5%. Encontrado: C,61.1; H,9.5%

**EMAR:**  $C_{29}H_{53}O_6Si_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> Calculado: 553.3381. Encontrado: 553.3383.

**IR**  $\nu_{max}$  (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3476 (O-H), 2946 (C-H), 1875 (C-H), 1725 (C=O), 1521, 1467, 1219, 846.

**20, 20-Etilendioxi-3-metilidén-5-pregnen-11-ona (248a)**



A partir del esteroide protegido **247** (25 mg, 0.07 mmoles) siguiendo el procedimiento general para las reacciones de Wittig con el iluro **244**, se obtuvo el alqueno **248a** (17 mg, 70 %) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 169-172 °C (hexano/acetato de etilo)

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.36 (d, 1H, J= 1.8 Hz, 6-H), 4.89 (s, 1H, 22a-H), 4.71 (s, 1H, 22b-H), 3.95 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>O), 1.22 (s, 3H, 19-H), 0.55 (s, 3H, 18-H).

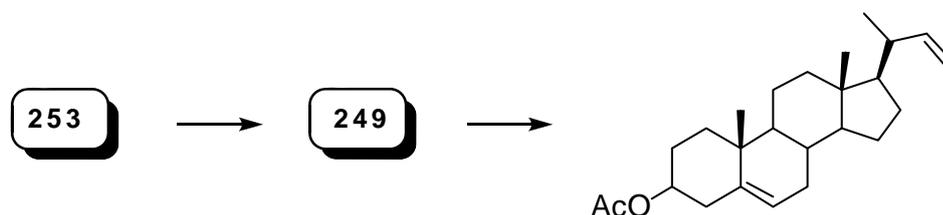
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>: C,77.8; H,9.3%. Encontrado: C,77.6; H,9.3%

**EM** (m/z): 370 (M)<sup>+</sup>, 340, 282, 271, 205, 145, 129, 100, 91, 79, 55, 41.

**IR** ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2945 (C-H), 2921 (C-H), 2871, 1734 (C=O), 1270, 1257, 896.

### 3β-Acetiloxi-20-alil-pregn-5-eno (**250**)



A una solución del enol éter **253** (30 mg, 0.08 mmoles) en acetona (3 ml) se agregó HCl 4N (2 ml) y se dejó reaccionar toda la noche bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 10% y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en diclorometano y se extrajo con HCl 1N. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl y luego con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por CF (hexano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose **249** (26 mg, 90%) como la mezcla de los aldehídos R: S (1:0.5).

#### Isómero R:

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 9.56 (d, 1H, J= 5.5 Hz, HCO-), 5.40 (m, 1H, 6-H), 4.62 (m, 1H, 3-H), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 1.06 (d, 3H, J = 6.5 Hz, 21-H), 1.05 (s, 3H, 19-H), 0.71 (s, 3H, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

#### Isómero S:

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 9.61 (d, 1H, J= 5.5 Hz, HCO-), 5.40 (m, 1H, 6-H), 4.62 (m, 1H, 3-H), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 1.15 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 21-H), 1.05 (s, 3H, 19-H), 0.76 (s, 3H, 18-H).

A partir de **249** (25 mg, 0.07 mmoles) siguiendo el procedimiento general para las reacciones de Wittig con el iluro **244**, se obtuvo el alqueno **250** (21 mg, 86%).

**Isómero R:**

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.72 (m, 1H, 22-H), 5.39 (m, 1H, 6-H), 4.96 (dd, 1H, J= 17.2, 1.9 Hz, 23a-H), 4.86 (dd, 1H, J= 10.0, 2.1 Hz, 23b-H), 4.62 (m, 1H, 3-H), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 1.07 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 21-H), 1.04 (s, 3H, 19-H), 0.73 (s, 3H, 18-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>: C,81.0; H,10.3%. Encontrado: C,81.2; H,10.5%

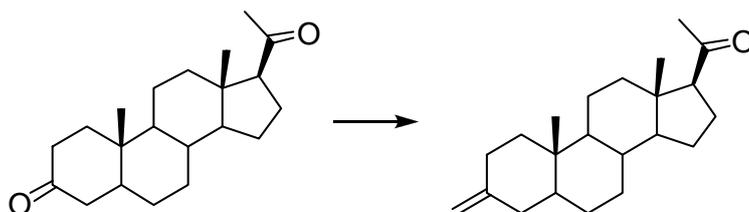
**EM** (m/z): 310 (M-HAcO)<sup>+</sup>, 295, 277, 255, 189, 159, 145, 133, 119, 105, 91, 81, 55, 43.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3048 (C-H), 2904 (C-H), 2879 (C-H), 2822 (C-H), 1724 (C=O), 1356, 1279, 1107, 842.

**Isómero S:**

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.71 (m, 1H, 22-H), 5.39\* (m, 1H, 6-H), 4.91 (m, 1H, 23a-H), 4.83 (m, 1H, 23b-H), 4.62 (m, 1H, 3-H), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 1.07 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 21-H), 1.04 (s, 3H, 19-H), 0.73 (s, 3H, 18-H).

**3-Metilidén-pregn-20-ona (252)**



A partir de pregnan-3,20-diona (300 mg, 0.95 mmoles) siguiendo el procedimiento general para las reacciones de Wittig con el iluro **244**, se obtuvo el alqueno **252** (207 mg, 70%) como un sólido blanco cristalino.

**Punto de fusión:** 116-118°C (hexano/acetato de etilo).

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 4.57 (1H, d, J= 1.8 Hz, 22a-H), 4.56 (1H, d, J= 1.7 Hz, 22b-H), 2.52 (1H, t, J= 3.6 Hz, 17-H), 2.11 (3H, s, 21-H), 0.86 (3H, s, 19-H), 0.61 (3H, s, 18-H).

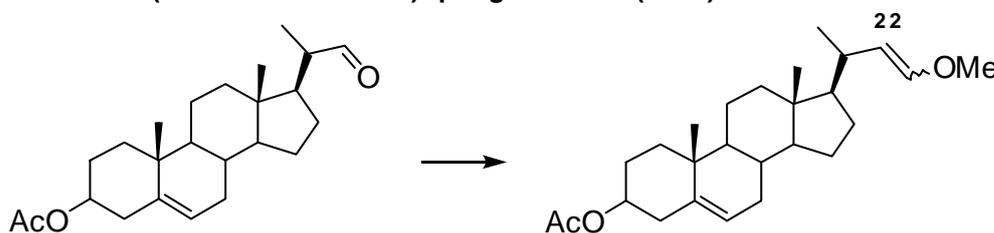
**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) 209.8, 149.9, 106.1, 63.9, 56.7, 54.3, 48.1, 44.3, 39.9, 39.1, 37.9, 36.0, 35.5, 31.9, 31.6, 31.0, 28.8, 24.4, 22.8, 21.1, 13.5, 11.8.

**Microanálisis:** C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O Calculado: C,84.0; H,10.9%. Encontrado: C,83.7; H,10.9%.

**EM** (m/z): 314 (M)<sup>+</sup>, 299, 277, 229, 107, 84, 79, 55, 43.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3073 (C-H), 2934 (C-H), 2909 (C-H), 2843 (C-H), 1705 (C=O), 1446, 1383, 1355, 1211, 1155, 875.

**3 $\beta$ -Acetiloxi-20-(metoximetilidén)-pregn-5-eno (253)**



A partir de de acetato de pregnenolona (500 mg, 1.4 mmoles) siguiendo el procedimiento general para las reacciones de Wittig con el iluro **245** se obtuvo **253** como la mezcla de isómeros (450 mg, 83% relación E/Z: 7:1).

**Isómero E:**

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.79 (1H, m, 22-H), 5.38 (1H, d, J= 4.9 Hz, 6-H), 4.61 (1H, m, 3-H), 3.56 (1H, s, CH<sub>3</sub>O), 2.32 (2H, m, 4-H), 2.03 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO), 1.62 (3H, d, J= 1.05 Hz, 21-H), 1.04 (3H, s, 19-H), 0.58 (3H, s, 18-H) .

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub> Calculado: C,77.7;H,9.9%. Encontrado: C,77.6;H,9.9%.

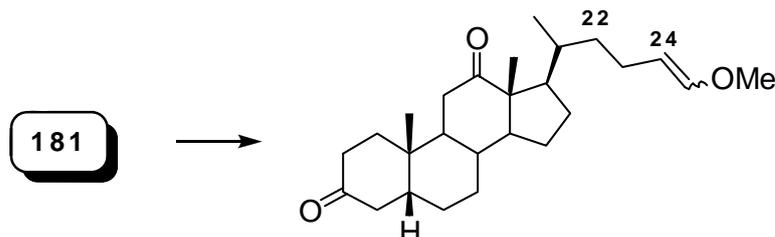
**EM** (m/z): 386 (M)<sup>+</sup>, 326 (M-HAcO)<sup>+</sup>, 312, 282, 139, 98, 91, 55, 43.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2940, 2901, 1730, 1435, 1380, 1244, 1124, 1033, 719.

**Isómero Z:**

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.88 (1H, m, 22-H), 5.38 (1H, d, J= 4.9 Hz, 6-H), 4.41 (1H, m, 3-H), 3.47 (1H, s, CH<sub>3</sub>O), 2.03 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO), 1.62 (3H, s, 21-H), 1.04 (3H, s, 19-H), 0.64 (3H, s, 18-H).

**24-(Metoximetilidén)-5 $\beta$ -colano-3,12-diona (254)**



A partir de 5 $\beta$ H-Colan-24-al-3,12-diona (250 mg, 0.67 mmoles) siguiendo el procedimiento general para las reacciones de Wittig con el iluro **245**, se obtuvo el esteroide **254** como la mezcla de isómeros (229 mg, 85%, relación E/Z: 1.8).

**Isómero E:**

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 6.28 (1H, d, J= 12.8 Hz, 25-H), 4.71 (1H, dt, J= 12.6, 7.3 Hz, 24-H), 3.50 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 1.11 (3H, s, 19-H), 1.06 (3H, s, 18-H), 0.85 (3H, d, J= 6.2 Hz, 21-H).

**RMN<sup>13</sup>C** (ppm) ver **Apéndice B**.

**Microanálisis:** C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> Calculado: C,77.9;H,10.1%. Encontrado: C,77.9;H,10.2%.

**EM** (m/z): 400 (M)<sup>+</sup>, 368, 324, 273, 111, 107, 84, 71, 55, 41.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2940, 2862, 1710, 1655, 1460, 1385, 1216, 1269, 1108, 1022, 933.

**Isómero Z:**

**RMN<sup>1</sup>H** (ppm) 5.85 (1H, dt, J= 6.2, 1.6 Hz, 25-H), 4.31 (1H, dt, J= 7.6, 6.4 Hz, 24-H), 3.57 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 1.11 (3H, s, 19-H), 1.06 (3H, s, 18-H), 0.87 (3H, d, J= 6.2 Hz, 21-H).

**Referencias Bibliográficas**

1. Still, W.C.; Khan y Mitra, A., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923.
2. Harwood, L.M., *Aldr.Chim. Acta.*, **1985**, *18*, 25.
3. Tochtrop, G.P.; DeKoster G.T.; Cistola, D.P.; Covey, D.F., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *12*, 433.
4. Fajkos, J.; Josca, J., *Collect. Czech. Chem. Commun*, **1979**, *44*, 251.
5. Joselevich, M.; Ghini, A.A., Burton, G., *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 1
6. Durán, F.J.; Edelsztejn, V.C.; Ghini A.A.; Rey, M.; Coirini, H.; Dauban, P.; Dodd, R.H., Burton, G., *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 6526.
7. Horcas, I.; Fernández, R.; Gómez-Rodríguez, J.M.; Colchero, J.; Gómez-Herrero, J.; Baro, A.M., *Rev. Sci. Instrum*, **2007**, *78*, 013705.
8. Nicoletti, D ; Ghini, A.A. ; Brachet-Cota, A.L., Burton, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, **1995**, *9*, 1089.

# **APÉNDICE A**

---

## **SÍNTESIS DE OLEFINAS MEDIANTE REACCIONES DE WITTIG LIBRES DE SALES**



*“Chemical research and mountaineering have much in common. If the goal or the summit is to be reached, both initiative and determination as well as perseverance are required.”*

*Georg Wittig*

## **A.1. Antecedentes**

La reacción de olefinación de Wittig es una de las más utilizadas en química orgánica, dada su versatilidad, eficiencia y alto grado de control geométrico.<sup>1</sup> Sin embargo, se obtienen rendimientos bajos o nulos cuando se tienen grupos carbonilo estéricamente impedidos y/o enolizables. En el caso de los esteroides, esto ocurre, respectivamente, con los aldehídos de carbonos neopentílicos (C-18 y C-19) y las cetonas de algunas posiciones particulares de los anillos (C-11, en el anillo C).

Como parte del proyecto de síntesis de análogos de hormonas esteroidales y de neuroesteroides, trabajos previos en nuestro laboratorio desarrollaron una nueva metodología para la reacción de Wittig que permitió la homologación del aldehído en C-19 del pregnano **187**<sup>2</sup> tal como se indicó en el **Capítulo 4**.

En particular, se estudió la formación de iluros libres de sales a partir de cloruro de metoximetilidéntrifenilfosfonio en diversas condiciones (base, solvente, temperatura y forma de detener la reacción). Cabe destacar que las llamadas condiciones "libres de sales" implican sólo la ausencia de sales de litio ya que sales de otros metales pueden estar presentes en cantidades variables dependiendo del solvente utilizado.

Los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se generó el iluro por agregado de amiduro de sodio disgregado a una suspensión de la sal de fosfonio en tolueno, bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente siendo necesario eliminar el amoníaco generado en la formación del iluro por degasificación a 0,5 Torr antes de utilizarlo y realizar la separación cromatográfica directa de la mezcla de reacción.

Por otra parte, la estereoquímica del enol éter obtenido (E/Z~ 10/1) contradecía lo esperado teóricamente para iluros desestabilizados. Estudios por modelado molecular de la estabilidad de los oxafosfetanos involucrados en la reacción, en condiciones libres de sales y en presencia del catión litio permitieron explicar la estereoselectividad, para este caso particular en función de las energías de los estados de transición.<sup>3</sup>

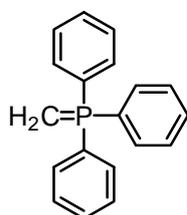
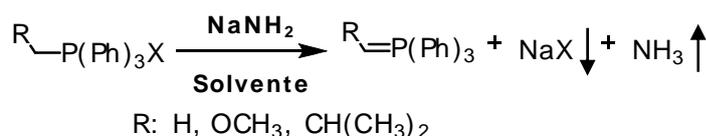
## **A.2. Resultados**

Con el objetivo de determinar el alcance y las limitaciones de esta nueva metodología, en este trabajo de tesis se prepararon vinilpregnanos en diferentes posiciones del núcleo esteroidal, para obtener los precursores en la síntesis de dímeros

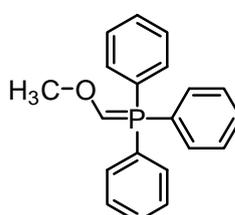
de esteroides en posiciones 6, 19 y 20. Con el fin de extender el estudio de la reacción, se seleccionaron distintos sustratos e iluros y se ensayaron reacciones bajo diferentes condiciones experimentales.

### A.2.1. Preparación de iluros

Durante la preparación de los iluros a partir de distintas sales de fosfonio (**Figura A.1**), se encontró que la reacción se aceleraba de manera significativa cuando se exponía a ultrasonido.



**244**



**245**

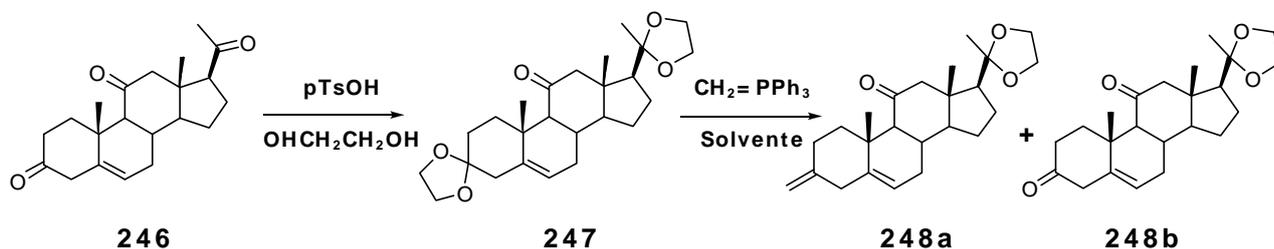
**Figura A.1.** Iluros preparados a partir de cloruro de (metoximetilidén)-trifenilfosfonio (**244**), bromuro de metiltrifenilfosfonio (**245**).

Dado que la sal de fosfonio, el amiduro de sodio y el bromuro de sodio generado como subproducto son insolubles en tolueno, es posible obtener por centrifugación y posterior eliminación al vacío del amoníaco, una solución que sólo contiene el iluro deseado. Gracias a esta eficiente formación del iluro, fue posible obtener muy buenos rendimientos de las olefinas por reacción de cantidades estequiométricas de un esteroide modelo (**247**) y el iluro **244**, a temperatura ambiente durante 1 hora. (**Tabla A.1**, Entradas 1 y 2). Se eligió el esteroide **247** con el objetivo de evaluar si la reacción transcurría sobre el grupo enolizable (11-ceto) o sobre el carbonilo en C-20 y se observó que no era posible obtener la olefina en C-11.

### A.2.2. Modificaciones en las condiciones de reacción

Se analizaron los efectos del solvente de la reacción sobre el mismo sistema modelo. El uso de THF en lugar de tolueno generó rendimientos mucho menores (**Tabla A.1**, Entradas 1 a 4). Cabe destacar que en este solvente, parte de las sales (como el bromuro de sodio) permanecen en solución y no pueden ser eliminadas por centrifugado.

Se encontró también, que si al finalizar la reacción se agregaba una fuente de protones ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{MeOH}$ ) como parte del procesamiento, la reacción revertía casi completamente al material de partida, indicando su reversibilidad bajo esas condiciones (**Tabla A.1**, Entrada 5). Estos resultados coincidieron con los descriptos en literatura.<sup>2</sup>



Entrada	Solvente	Agitación	Corte	% 248a	% 248b
1	Tolueno	Común	Silicagel	27	62
2	Tolueno	Ultrasonido	Silicagel	70	12
3	THF	Común	Silicagel	10	75
4	THF	Ultrasonido	Silicagel	15	68
5	Tolueno	Ultrasonido	$\text{NH}_4\text{Cl}$	13	77

**Tabla A.1.** Optimización de la reacción de Wittig sobre un sistema modelo.

### A.2.3. Reactividad del grupo carbonilo

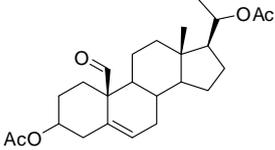
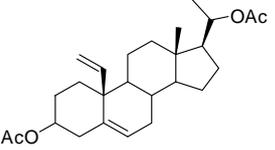
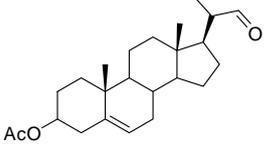
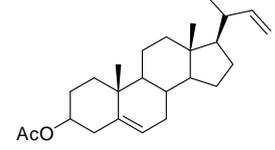
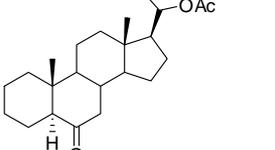
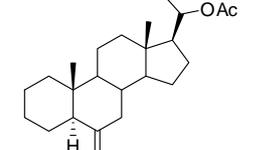
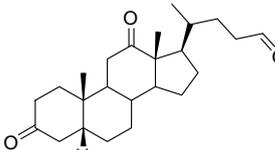
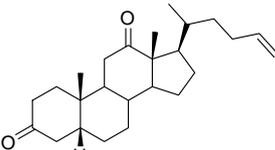
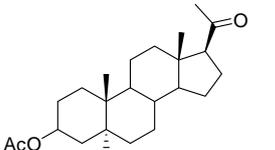
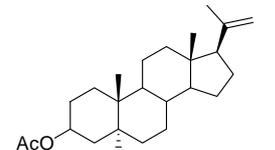
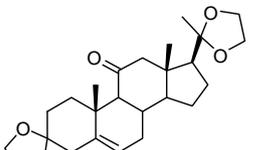
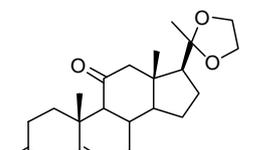
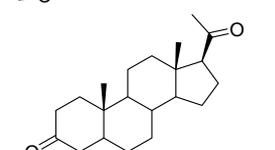
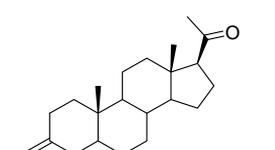
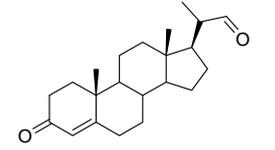
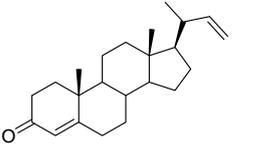
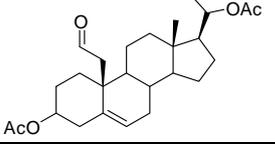
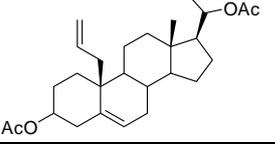
En vista de los resultados obtenidos y con el objetivo de analizar la factibilidad de la reacción sobre distintas posiciones del núcleo esteroidal y otros sustratos, se ensayó la olefinación sobre distintos sustratos en las condiciones óptimas halladas para la reacción. En todos los casos los rendimientos fueron muy buenos, entre 70 y 91%.

Como parte del estudio de la reacción se analizó el efecto de la remoción del amoníaco sobre el rendimiento de las olefinas. En aquellos casos, en que no se desgasificó la solución de iluro al vacío los rendimientos fueron mucho menores (**Tabla A.2**, Entradas 4 y 5 y **Tabla A.3**, Entradas 1 a 4) y esto fue particularmente notorio en el caso de la cetona enolizable en C-6 del compuesto **197** (**Tabla A.2**, Entrada 3).

Sólo en el caso de **245**, que contiene un heteroátomo próximo al fósforo se requirieron tiempos de reacción mayores y la utilización de dos equivalentes, probablemente para compensar la descomposición del iluro.

En el caso de sustratos policarbonílicos, el uso de cantidades estequiométricas del iluro correspondiente permitió realizar la reacción de forma quimioselectiva sobre el carbonilo más reactivo (**Tabla A.2**, Entradas 4, 6 y 7). En el caso del iluro menos reactivo, **245**, se observó selectividad a pesar del uso de dos equivalentes en la reacción

(Tabla A.3, Entradas 3 y 4). En la Tabla A.2 se resumen las distintas condiciones en que se ensayó la reacción para el iluro **244** y los rendimientos obtenidos en cada caso.

Entrada	Sustrato	Producto	R% <sup>a</sup>
1	 187	 188	78 <sup>c</sup>
2	 249	 250	86 <sup>c</sup>
3	 197	 198	26 <sup>b</sup> 71 <sup>c</sup>
4	 181	 182	66 <sup>b</sup> 85 <sup>c</sup>
5	 175	 176	66 <sup>b</sup> 87 <sup>c</sup>
6	 247	 248	70 <sup>c</sup>
7	 251	 252	70 <sup>c</sup>
8	 177	 178	87 <sup>c</sup>
9	 190	 191	76 <sup>c</sup>

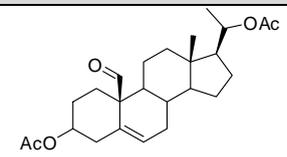
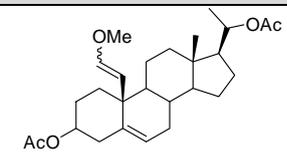
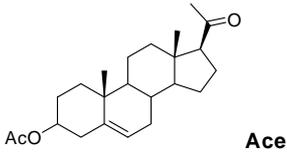
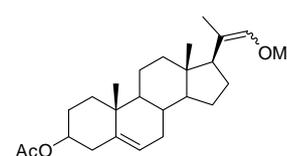
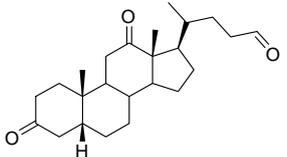
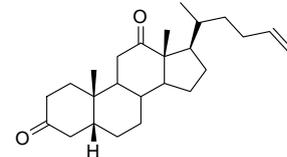
<sup>a</sup> El rendimiento se calculó a partir de la mezcla de isómeros aislada luego de la purificación.

<sup>b</sup> El iluro se preparó siguiendo el procedimiento general pero sin desgasificación.

<sup>c</sup> El iluro se preparó según el procedimiento general, desgasificando para eliminar el amoníaco.

**Tabla A.2.** Reacciones de Wittig sobre distintos sustratos utilizando el iluro **244**.

En la **Tabla A.3** se resumen las distintas condiciones en que se ensayó la reacción para el iluro **245**, los rendimientos obtenidos en cada caso y la relación de isómeros geométricos *E/Z*.

E	Reactivo	Producto	R% <sup>a</sup>	<i>E/Z</i> <sup>d</sup>
1	 <b>187</b>	 <b>189</b>	64 <sup>b</sup> 91 <sup>c</sup>	11
2	 <b>Acetato de pregnenolona</b> <b>181</b>	 <b>253</b>	51 <sup>b</sup> 83 <sup>c</sup>	7
3	 <b>181</b>	 <b>254</b>	67 <sup>b</sup> 85 <sup>c</sup>	1.8

<sup>a</sup> El rendimiento se calculó a partir de la mezcla de isómeros aislada luego de la purificación.

<sup>b</sup> El iluro se preparó siguiendo el procedimiento general pero sin desgasificación.

<sup>c</sup> El iluro se preparó según el procedimiento general, desgasificando para eliminar el amoníaco.

<sup>d</sup> La relación entre los isómeros *E/Z* se determinó por <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) sobre el producto puro.

**Tabla A.3.** Reacciones de Wittig sobre distintos sustratos utilizando el iluro **245**.

La estereoquímica de los enol éteres se determinó a partir de las constantes de acoplamiento de los hidrógenos olefínicos. Por ejemplo, para el isómero *E* de **189** estos protones aparecen como dos dobletes a 4,48 y 6,09 ppm con una constante de acoplamiento de 13,2 Hz, mientras que en el isómero *Z* los mismos protones se ven a 3,88 y 5,91 ppm con un constante de acoplamiento de 7,3 Hz.

En general, cuando se realizan condensaciones de Wittig con iluros no estabilizados bajo condiciones libres de sales se espera obtener de forma estereoselectiva la olefina *Z*. En el caso de las reacciones llevadas a cabo con el iluro **245**, la tendencia es opuesta. Este comportamiento aparentemente anómalo puede ser explicado a partir de las energías relativas de los oxafosfetanos involucrados en el mecanismo de la reacción.<sup>3</sup> Sin embargo, este hecho es sólo de interés mecanístico ya que la información estereoquímica se pierde una vez que se recupera el aldehído homologado por hidrólisis del enol éter.

Además de utilizarse para este análisis exhaustivo de la reacción de Wittig en condiciones libres de sales, los compuestos **176**, **178**, **182**, **188**, **191** y **198** se emplearon como precursores olefínicos para el acoplamiento por metátesis con el objetivo de obtener dímeros esteroidales.

**Referencias Bibliográficas**

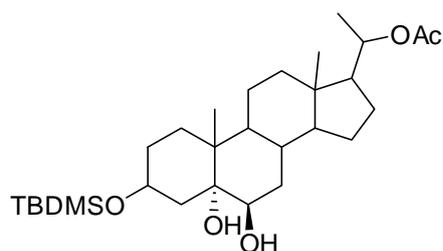
1. Robiette R.; Richardson J.; Aggarwal V.K.; Harvey J.N.; *J.Am.Chem.Soc.*, **2006**, *128*, 2394-2409.
2. Joselevich, M.; Ghini, A. A.; Burton, G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 939-943.
3. Joselevich, M., *Tesis doctoral*, **2003**.

# ***A* PÉNDICE *B***

---

## ***D*ESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE RMN <sup>1</sup>H Y <sup>13</sup>C**

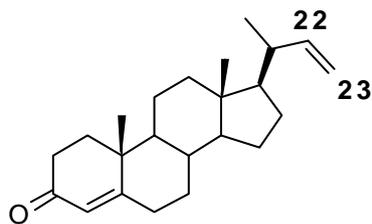


3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -dihidroxipregnano (166)

<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H δ (ppm)	
		α	β
1	32,4*	1,36*	1,51*
2	31,1	1,58	1,58
3	68,1	4,05 (m)	---
4	41,2	1,48	2,09
5	76,2		---
6	76,0	3,5 (m)	---
7	34,3*	1,61	1,61
8	30,5	---	1,62
9	45,8	1,25	---
10	38,2		---
11	20,8	1,41*	1,28*
12	39,1	1,21	1,81
13	42,5		---
14	55,0	1,13	---
15	24,1*	1,30	1,57
16	24,1*	1,15	1,58
17	54,9	1,58	---
18	12,6		0,63 (s)
19	16,9		1,14 (s)
20	72,8	---	4,82 (m)
21	19,9		1,14 (d, J= 5,8 Hz)
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-	21,5		2,00 (s)
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	170,4		---
( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	25,9		0,87 (s)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <u>C</u> -	18,1		---
( <u>C</u> H <sub>3</sub> )Si-	-4,5		0,04 (s)
( <u>C</u> H <sub>3</sub> )Si-	-4,6		0,04 (s)

\* Asignaciones intercambiables

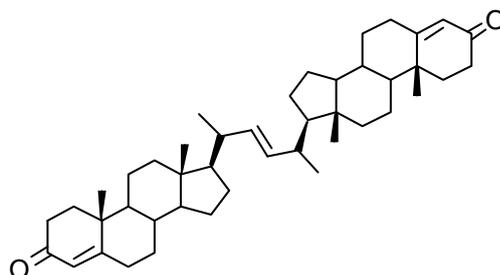
20-Etenil-4-pregnen-3-ona (178)



<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H δ (ppm)	
		α	β
1	35,7	1,71	2,02
2	34,0	2,33	2,42
3	199,6		
4	123,8		5,72 (sa)
5	171,6		
6	32,9	2,26	2,39
7	32,0	1,02	1,84
8	35,6		1,53
9	53,8	0,93	
10	38,6		
11	21,0	1,44	1,44 (dd, J= 12,9, 4,3 Hz)
12	39,5	2,01 (m)*	1,19*
13	42,4		
14	55,9	1,03	
15	24,2	1,07*	1,59*
16	28,3	1,29*	1,71*
17	55,4	1,17	
18	12,1		0,74 (s)
19	17,4		1,19 (s)
20	41,2		2,09 (m)
21	20,1		1,03 (d, J= 6,5 Hz)
22	145,1		5,66 (ddd, J= 17,1, 10,1, 8,4 Hz)
23	111,7	4,91 (ddd, J= 17,1, 2,0, 0,8 Hz)	4,82 (dd, J= 10,2, 2,0 Hz)

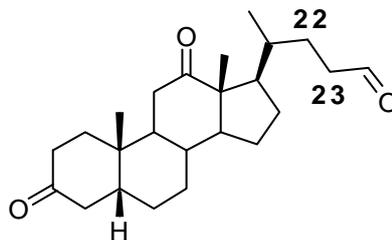
\* Asignaciones intercambiables

(E)-1,2-Bis-(3-oxo-4-pregnen-20-il)-eteno (179)



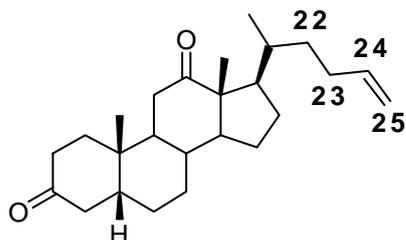
<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H δ (ppm)	
		α	β
1	35,7	1,69	2,02
2	34,0	2,34	2,42
3	199,7		---
4	123,8		5,72 (s)
5	171,7		---
6	32,9	2,26	2,39
7	32,0	1,01	1,83
8	35,6	---	1,52
9	53,8	0,92 (ddd, J= 12,1, 10,9, 4,2 Hz)	
10	38,6	---	---
11	21,0	1,52	1,43 (dd, J= 12,6, 4,2 Hz)
12	39,5	2,00*	1,18*
13	42,3		---
14	56,0	1,01	---
15	24,2	1,05*	1,58*
16	28,8	1,23*	1,69*
17	56,0	1,13	---
18	12,1		0,71 (s)
19	17,4		1,18 (s)
20	40,1		1,96
21	20,9		0,98 (d, J= 6,6 Hz)
22	134,3		5,11 (m)

\* Asignaciones intercambiables

3,12-Dioxo-5 $\beta$ H-colan-24-al (181)

$^{13}\text{C}$	$\delta$ (ppm)	$^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)	
		$\alpha$	$\beta$
1	36,8	1,46*	1,92*
2	36,9	2,20	2,35
3	212,1		---
4	42,1	2,59 (dd, J= 15,0, 13,2 Hz)	2,04
5	43,7	---	1,94
6	25,5	1,66*	1,16*
7	26,6*	1,36	1,93
8	35,4	---	1,90
9	58,5	1,47 (dd, J= 14,4, 4,4 Hz)	---
10	35,6		---
11	38,4	2,63*	2,12*
12	214,1		---
13	57,6		---
14	44,3	1,91	---
15	27,4*	1,40*	1,86*
16	24,3	1,42*	1,73*
17	46,5	2,08	---
18	11,7		1,06 (s)
19	22,1		1,12 (s)
20	35,6		1,33
21	18,7		0,86 (d, J= 6,6 Hz)
22	27,6	2,04	2,04
23	41,2	2,52	2,43
24	203,0		9,78 (t, J= 1,7 Hz)

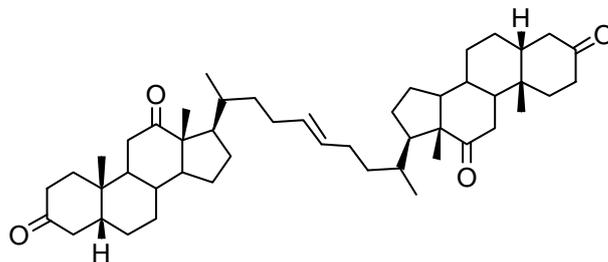
\* Asignaciones intercambiables

5 $\beta$ H-24-Coleno-3,12-diona (182)

<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H δ (ppm)	
		α	β
1	36,8	1,46*	1,91*
2	36,9	2,18	2,35 (td, J= 14,7, 5,3 Hz)
3	212,1	---	---
4	42,1	2,59 (dd, J= 14,8, 13,6 Hz)	2,03
5	43,7	---	1,91
6	25,5	1,61* (ddd, J= 13,6, 6,4, 3,5 Hz)	1,13*
7	26,6*	1,33	1,92
8	35,4	---	1,89
9	58,6	1,39	---
10	35,6	---	---
11	38,4	2,10 (dd, J= 12,3, 4,1 Hz)	2,62 (t, J= 12,5 Hz)
12	214,2	---	---
13	57,6	---	---
14	44,3	1,91	---
15	27,6*	1,31*	1,93*
16	24,3	1,36*	1,75*
17	46,7	2,05 (dt, J= 4,5, 2,6 Hz)	---
18	11,7	---	1,06 (s)
19	22,1	---	1,11 (s)
20	35,6	---	1,29
21	18,8	---	0,86 (d, J= 6,6 Hz)
22	34,7	1,52	1,19
23	30,9	1,97	2,15
24	139,4	---	5,80 (ddd, J= 17,1, 10,2, 6,7 Hz)
25	114,0	5,00 (ddd, J= 17,1, 3,5, 1,6 Hz)	4,92 (ddd, J= 10,1, 2,1, 1,2 Hz)

\* Asignaciones intercambiables

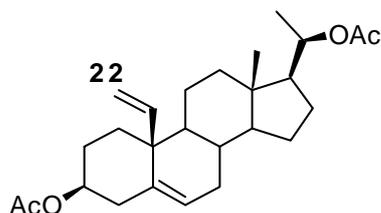
**1,4-Bis-(3,12-dioxo-5 $\beta$ H-pregnan-20-il)-2E-buteno (183)**



<sup>13</sup> C	$\delta$ (ppm)	<sup>1</sup> H $\delta$ (ppm)	
		$\alpha$	$\beta$
1	36,8	1,46*	1,92*
2	36,9	2,19	2,35
3	212,2	---	---
4	42,1	2,59	2,04
5	43,7	---	1,91
6	25,5	1,61*	1,13*
7	26,6*	1,31	1,91
8	35,5	---	1,88
9	58,6	1,42	---
10	35,6	---	---
11	38,4	2,11	2,61
12	214,3	---	---
13	57,6	---	---
14	44,3	1,91	---
15	27,6*	1,33*	1,94*
16	24,4	1,37*	1,74*
17	46,8	2,05	---
18	11,7		1,05 (s)
19	22,1		1,11 (s)
20	35,7		1,28
21	18,8		0,85 (d, J=6,6 Hz)
22	35,4	1,91	1,91
23	29,7	1,90	2,10
24	130,4		5,40 (m)

\* Asignaciones intercambiables

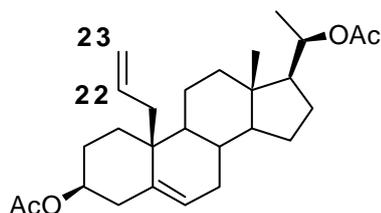
3 $\beta$ ,20 $\beta$ - Diacetiloxi-19-metilidenpregn-19-eno (188)



<sup>13</sup> C	$\delta$ (ppm)	<sup>1</sup> H $\delta$ (ppm)	
		$\alpha$	$\beta$
1	35,6	1,23	2,18
2	28,3	1,87	1,51
3	73,9	4,64 (m)	---
4	38,4	2,30 (ddd, J= 12,8,5,0,2,2 Hz)	2,24 (ddd, J= 11,7,5,0,2,9 Hz)
5	136,1		---
6	125,1		5,63 (dd, J= 7,3, 2,2 Hz)
7	31,7	1,59	2,02
8	31,0	---	1,44
9	50,2	1,05	---
10	44,7		---
11	21,2	1,59	1,35
12	39,1	1,20	1,82
13	42,2		---
14	55,5	1,04	---
15	24,2	1,65	1,13
16	25,4	1,26	1,73
17	54,9	1,60	---
18	12,3		0,56 (s)
19	117,8	5,30 (dd, J= 10,6, 1,8 Hz)	4,96 (dd, J= 17,5, 1,8 Hz)
20	72,9	4,83 (m)	---
21	19,9		1,16 (d, J= 6,1 Hz)
22	142,1		5,66 (dd, J= 17,6, 10,6 Hz)
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-	21,5		2,03 (s)
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	170,6		---
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-	21,4		2,02 (s)
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	170,4		---

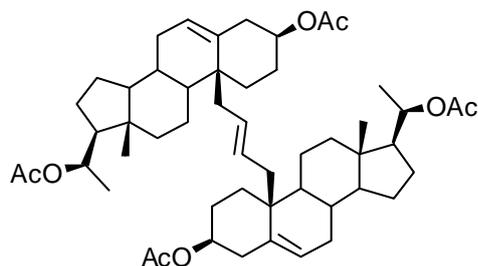
\* Asignaciones intercambiables

19-Etenil-3β,20β-diacetiloxipregn-5-eno (191)



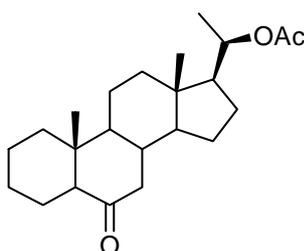
<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H δ (ppm)	
		α	β
1	37,1	1,14	1,93
2	27,7	1,85	1,60
3	73,8	4,63 (tt, J= 5,0, 11,4 Hz)	---
4	38,1	2,34 (ddd, J= 12,8, 5,0, 2,0 Hz)	2,26 (ddd, J= 11,6, 4,8, 3,0 Hz)
5	136,7	---	---
6	124,7	---	5,57 (dt, J= 5,2, 1,8 Hz)
7	31,3	1,49	1,99
8	32,4	---	1,61
9	51,4	0,92	---
10	39,7	---	---
11	21,2	1,58	1,52
12	39,4	1,18	1,83
13	42,4	---	---
14	57,2	0,91	---
15	24,1	1,10	1,61
16	25,4	1,69	1,22
17	54,8	1,57 (dt, J= 10,2, 2,9 Hz)	---
18	12,7	---	0,61 (s)
19	36,4	2,09 (dd, J= 15,1, 9,8 Hz)	2,57 (ddt, J= 14,5, 5,0, 1,9 Hz)
20	72,9	4,83 (dc, J= 10,9, 6,0 Hz)	---
21	19,9	---	1,14 (d, J= 6,1 Hz)
22	137,3	---	5,75 (ddt, J= 22,0, 10,0, 5,0 Hz)
23	115,2	5,75 (ddd, J= 17,2, 2,1, 1,5 Hz)	4,96 (dt, J= 10,1, 2,0 Hz)
CH <sub>3</sub> COO-	21,5	---	2,03 (s)
CH <sub>3</sub> COO-	170,5	---	---
CH <sub>3</sub> COO-	21,4	---	2,02 (s)
CH <sub>3</sub> COO-	170,4	---	---

\* Asignaciones intercambiables

E-1,2-Bis-(3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diacetiloxi-5-pregnen-19-il)-eteno (192)

<sup>13</sup> C	$\delta$ (ppm)	<sup>1</sup> H $\delta$ (ppm)	
		$\alpha$	$\beta$
1	37,1	1,13	1,93
2	27,7	1,85	1,60
3	73,9	4,62 (tt, J= 5,0, 11,7 Hz)	---
4	38,4	2,29	2,23
5	137,1	---	---
6	124,4	---	5,48 (d, J= 5,0 Hz)
7	31,6	1,51	1,97
8	32,7	---	1,54
9	51,3	0,93	---
10	40,1	---	---
11	21,5	1,53	1,53
12	39,4	1,20	1,86
13	42,3	---	---
14	57,0	0,95	---
15	24,2	1,13	1,64
16	25,5	1,73	1,24
17	54,9	1,60	---
18	12,7	---	0,65 (s)
19	35,5	2,03 (m)	2,44 (dd, J= 15,7, 5,2 Hz)
20	72,8	4,83 (dc, J= 10,4, 6,0 Hz)	---
21	19,9	---	1,16 (d, J= 6,1 Hz)
22	129,2	---	5,40 (m)
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-	21,5	---	2,04 (s)
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	170,6	---	---
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-	21,54	---	2,05 (s)
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	170,5	---	---

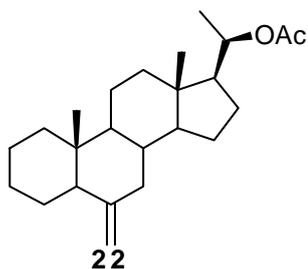
\* Asignaciones intercambiables

20 $\beta$ -Acetiloxi-5 $\alpha$ H-pregnan-6-ona (197)

<sup>13</sup> C	$\delta$ (ppm)	<sup>1</sup> H $\delta$ (ppm)	
		$\alpha$	$\beta$
1	38,1	1,13	1,71
2	21,4	1,54*	1,38*
3	24,0	1,12*	1,60*
4	20,5	1,58	1,44 (td, J= 12,9, 3,9 Hz)
5	58,9	2,13 (dd, J= 3,2, 12,3 Hz)	---
6	212,5		---
7	46,8	1,96 (dd, J= 13,3, 1,1 Hz)	2,28 (dd, J= 4,5, 13,1 Hz)
8	37,7	---	1,78
9	54,4*	1,27	---
10	41,8		---
11	21,0	1,27*	1,63*
12	38,9	1,26	1,85 (dd, J= 11,9, 2,7 Hz)
13	42,8		---
14	56,2*	1,27	---
15	25,2	1,75	1,12
16	25,3	1,25	1,25
17	54,9	1,62	---
18	12,5		0,62 (s)
19	13,1		0,72 (s)
20	72,7	4,83 (dc, J= 10,6, 6,0 Hz)	---
21	19,9		1,15 (d, J= 6,1 Hz)
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-	21,5		2,02 (s)
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	170,4		---

\* Asignaciones intercambiables

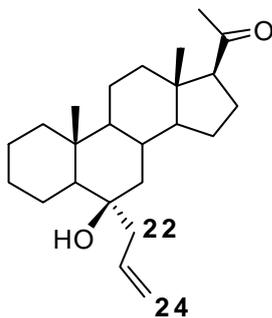
## 20β-Acetiloxi-6-metiliden-5αH-pregnano (198)



<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H δ (ppm)	
		α	β
1	38,3	1,03	1,74
2	24,3	1,51*	1,41*
3	26,4	1,24*	1,79*
4	22,0	1,53	1,41
5	51,4	1,70	---
6	150,8		---
7	42,2	1,65 (d, J= 11,9 Hz)	2,25 (dd, J= 4,2, 12,6 Hz)
8	37,4	---	1,45
9	55,2	0,90	---
10	38,5		---
11	21,0	1,22*	1,57*
12	39,3	1,22	1,83
13	42,5		---
14	55,9	1,14	---
15	24,1	1,68	1,15
16	25,4	1,23	1,74
17	55,0	1,59	---
18	12,4		0,66 (s)
19	12,6		0,61 (s)
20	72,8	4,83 (dc, J= 10,6, 6,1 Hz)	---
21	19,9		1,15 (d, J= 6,1 Hz)
22	105,6	4,67 (d, J= 1,5 Hz)	4,42 (d, J= 1,5 Hz)
CH <sub>3</sub> COO-	21,5		2,01 (s)
CH <sub>3</sub> C=O-	170,4		---

\* Asignaciones intercambiables

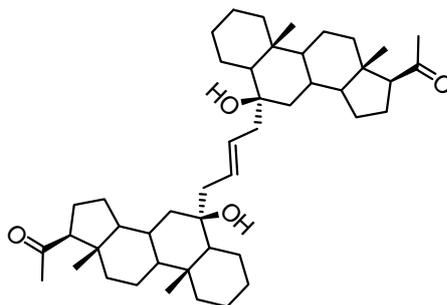
**6 $\beta$ -Hidroxi-6 $\alpha$ -(1-propenil)-5 $\alpha$ H-pregnan-20-ona (200b)**



<sup>13</sup> C	$\delta$ (ppm)	<sup>1</sup> H $\delta$ (ppm)	
		$\alpha$	$\beta$
1	40,8	0,90 (td, J= 4,1, 2,7 Hz)	1,66
2	26,9	1,18*	1,80*
3	20,7*	1,33*	1,63*
4	20,3*	1,67	1,40
5	50,9	1,05	---
6	73,6		---
7	43,0	1,09 (t, J= 13,0 Hz)	1,56 (dd, J= 13,0, 3,6 Hz)
8	31,0	---	1,69
9	54,2	0,72 (td, J= 12,7, 4,0 Hz)	---
10	36,7		---
11	21,8*	1,48	1,48
12	39,1*	1,39	2,01 (da, J= 11,2 Hz)
13	44,2		---
14	56,5	1,15	---
15	24,4*	1,67	1,23
16	22,8*	1,63	2,17
17	63,8	2,52 (t, J= 9,1 Hz)	---
18	13,5		0,63 (s)
19	15,5		1,01 (s)
20	209,6		---
21	31,5		2,12 (s)
22	46,9		2,20 (t, J= 7,5 Hz)
23	134,2		5,75 (dtd, J= 7,5, 10,0, 17,0 Hz)
24	118,1	5,08 (d, J= 10,0 Hz)	5,05 (d, J= 17,0 Hz)

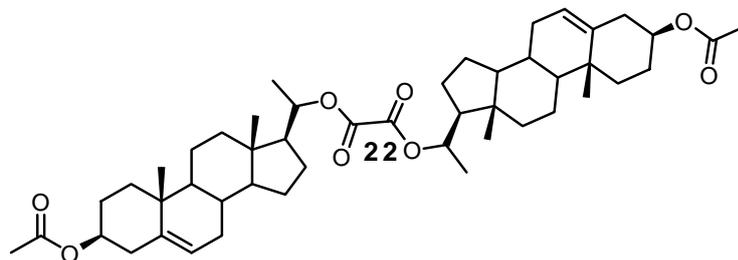
\* Asignaciones intercambiables

**1,4-Bis-(6β-hidroxi-20-oxo-5αH-pregnan-6-il)-2E-buteno (201)**



<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H δ (ppm)	
		α	β
1	40,9*	0,90 (dd, J= 4,8, 12,7 Hz)	1,69
2	21,9	1,45*	1,49*
3	27,1	1,22*	1,86*
4	20,6*	1,44	1,41
5	50,2		1,02
6	74,4		---
7	42,7	1,23	1,49
8	31,0	---	1,73
9	54,6	0,74	---
10	36,7		---
11	20,8*	1,65*	1,36*
12	39,3*	1,40	2,05
13	44,2		---
14	56,8	1,24	---
15	24,5*	1,68	1,26
16	22,8*	1,62	2,20
17	64,0	2,49 (t, J= 9,1 Hz)	---
18	13,5		0,65 (s)
19	15,5		1,02 (s)
20	209,4		---
21	31,5		2,12 (s)
22	45,7	2,30 (dd, J= 4,5, 13,5 Hz)	1,98 (dd, J= 6,3, 13,7 Hz)
23	129,5		5,35 (dd, J= 3,4, 5,1 Hz)

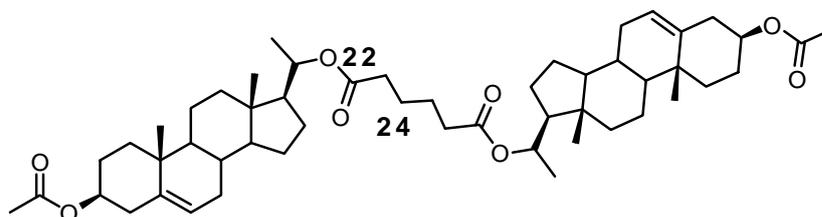
\* Asignaciones intercambiables

Oxalato de bis-(3 $\beta$ -acetoxi-5-pregnen-20-(R)-ilo) (232)

<sup>13</sup> C	$\delta$ (ppm)	<sup>1</sup> H $\delta$ (ppm)	
		$\alpha$	$\beta$
1	37,0	1,14	1,84
2	27,7	1,85	1,57
3	73,8	4,60 (m)	---
4	38,1	2,31 (m)	2,31 (m)
5	139,7		---
6	122,4		5,37 (d, J= 4,0 Hz)
7	31,8	1,57	1,97
8	31,7	---	1,46
9	49,9	0,98	---
10	36,6		---
11	20,9	1,50	1,40
12	38,9	1,25	1,91
13	42,2		---
14	56,0	1,13	---
15	25,4	1,76	1,27
16	24,3	1,68	1,15
17	54,6	1,75	---
18	12,3		0,65 (s)
19	19,2		1,00 (s)
20	76,2		5,00 (m)
21	19,6		1,26 (d, J=6,1 Hz)
22	157,7		---
<u>CH</u> <sub>3</sub> COO-	21,5		2,03 (s)
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	170,5		---

\* Asignaciones intercambiables

**Adipato de bis-(3β-acetoxi-5-pregnen-20-(R)-ilo) (233)**

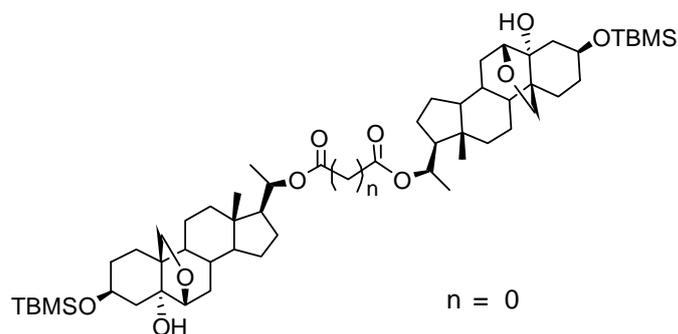


<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H δ (ppm)	
		α	β
1	37,0	1,14	1,85
2	27,7	1,86	1,59
3	73,9	4,60 (m)	---
4	38,1	2,33 (m)	2,33 (m)
5	139,7	---	---
6	122,4	---	5,37 (d, J= 5,0 Hz)
7	31,8	1,56	1,98
8	31,7	---	1,46
9	50,0	0,97 (td, J= 11,6, 4,5 Hz)	
10	36,6	---	---
11	20,9	1,52	1,42
12	38,2	1,21	1,83
13	42,1	---	---
14	56,0	1,05	---
15	25,4	1,14	1,14
16	24,3	1,73	1,25
17	54,9	1,60	---
18	12,4	---	0,64 (s)
19	19,3	---	1,01 (s)
20	72,8	---	4,85 (m)
21	20,0	---	1,15 (d, J= 6,1 Hz)
22	172,6	---	---
23	34,4	---	2,29
24	24,4	---	1,66
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-	21,4	---	2,03 (s)
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	170,5	---	---

\* Asignaciones intercambiables

Oxalato de bis-(3β-*t*-butildimetilsililoxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregn-20-(R)-ilo)

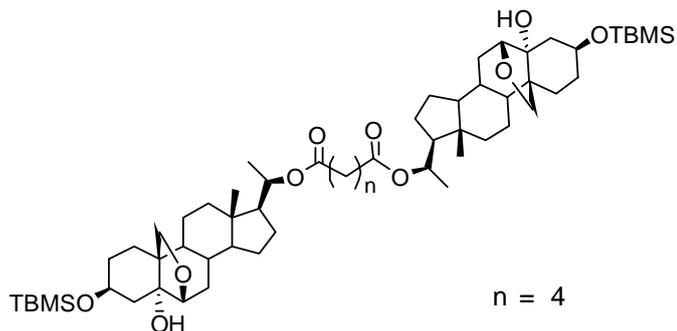
(235)



<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H δ (ppm)	
		α	β
1	31,5	1,46*	1,78*
2	31,1	1,56	1,56
3	67,2	3,88 (m)	---
4	43,4	1,75	1,89 (dd, J= 13,8, 11,5 Hz)
5	77,6		---
6	81,2		3,70 (d, J= 4,1 Hz)
7	25,6	1,75*	1,23*
8	33,0	---	1,63
9	44,8	1,45	---
10	44,1		---
11	22,4	1,34*	1,11*
12	39,2	1,27	1,92
13	43,2		---
14	54,2	1,26	---
15	24,2	1,33	1,54
16	23,6	1,17	1,61
17	54,6	1,74	---
18	12,8		0,66 (s)
19	69,0	3,85 (d, J = 8,4 Hz)	3,72 (d, J= 8,7 Hz)
20	76,4		4,98 (m)
21	19,6		1,25 (d, J= 6,1 Hz)
22	157,8		---
( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	25,9		0,88 (s)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <u>C</u> -	18,2		---
( <u>C</u> H <sub>3</sub> )Si-	-4,5		
( <u>C</u> H <sub>3</sub> )Si-	-4,6		0,06 (s)

\* Asignaciones intercambiables

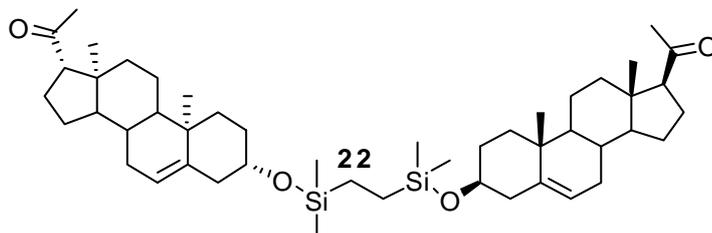
**Adipato de bis-(3β-*t*-butildimetilsililoxi-5α-hidroxi-6β,19-epoxipregn-20-(R)-ilo)**  
**(236)**



<sup>13</sup> C	δ (ppm)	<sup>1</sup> H δ (ppm)	
		α	β
1	31,5	1,78	1,78
2	31,1	1,62	1,62
3	67,2	3,87 (m)	---
4	43,3	1,74	1.88
5	77,5		---
6	81,2		3,69 (d, J= 4,1 Hz)
7	25,5	1,71*	1,22*
8	33,0	---	1,64
9	45,0	1,44	---
10	44,0		---
11	22,2	1,36*	1,12*
12	39,5	1,23	1,81
13	43,1		---
14	54,3	1,23	---
15	24,1	1,31	1,31
16	23,6	1,59	1,59
17	54,9	1,59	---
18	12,9		0.65 (s)
19	69,1	3,86 (d, J = 8,3 Hz)	3,74 (d, J= 8,6 Hz)
20	72,8		4.84 (m)
21	19,9		1,13 (d, J= 6,0 Hz)
22	172,6		---
23	34,4		2,27
24	24,4		1,64
( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	25,9		0,88 (s)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <u>C</u> -	18,2		---
( <u>C</u> H <sub>3</sub> )Si-	-4,5		
( <u>C</u> H <sub>3</sub> )Si-	-4.6		0,06 (s)

\* Asignaciones intercambiables

**1,2-Bis-(pregnen-20-oxo-3 $\beta$ -il)-1,2-Bis-(dimetilsilil)-etano (242)**



<sup>13</sup> C	$\delta$ (ppm)	<sup>1</sup> H $\delta$ (ppm)	
		$\alpha$	$\beta$
1	31,3	1,10	1,86
2	31,6	1,86	1,53
3	71,7	3,53 (m)	---
4	42,2	2,29	2,25
5	140,7		---
6	121,4		5,35 (m)
7	31,8	1,59	2,01
8	31,9	---	1,49
9	50,0	0,99	---
10	36,5		---
11	21,1	1,63	1,49
12	38,8	1,45	2,06
13	44,0		---
14	56,9	1,16	---
15	22,8*	1,67	2,18
16	24,5*	1,25	1,69
17	63,7	2,53 (t, J= 9,0 Hz)	---
18	13,2		0,63 (s)
19	19,4		1,01 (s)
20	209,6		---
21	31,5		2,12 (s)
22	9,7		0,39 (s)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Si-	-0,4		0,03 (s)

\* Asignaciones intercambiables

<b>Carbono</b>	<b>176</b>	<b>199b</b>	<b>199a</b>	<b>200a</b>	<b>202</b>	<b>203</b>	<b>204</b>	<b>205</b>	<b>206</b>
1	38,9	40,8	38,8	39,2*	31,5	31,5	31,5	31,5	31,6
2	27,5	21,8	20,9	26,8	31,2	31,1	31,1	31,1	31,2
3	73,8	26,9	26,9	20,9	67,2	67,2	67,2	67,2	67,3
4	34,0	20,4	25,0	20,6*	43,3	43,3	43,3	43,4	43,0
5	44,7	50,9	52,2	46,4	77,6	77,7	77,5	77,6	77,6
6	28,6	73,7	75,0	74,9	81,2	81,2	81,2	81,2	81,2
7	31,9	43,1	39,7	39,6	25,7	25,5	25,6	25,5	26,0
8	35,5	30,8	32,0	30,9	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0
9	54,4	54,3	41,1	52,1	45,0	44,9	45,0	44,9	45,2
10	35,5	36,7	36,3	36,3	44,0	44,0	44,0	44,0	44,0
11	21,2	20,5	20,5	22,9*	22,2	22,1	22,2	22,2	22,2
12	36,8	40,1	40,3	38,8*	40,1	39,4	39,4	39,4	39,6
13	43,3	42,5	42,7	41,1	43,2	43,1	43,1	43,1	43,0
14	56,2	55,7	55,8	56,6	54,4	54,3	54,3	54,3	54,6
15	24,7	25,6	25,7*	25,0*	24,1	24,0	24,0	24,0	24,1
16	24,2	24,4	24,5*	24,4*	23,7	23,4	23,6	23,6	23,7
17	57,3	58,6	58,7	63,9	58,4	54,7	55,0	54,8	58,3
18	12,2	12,6	12,6	13,5	12,9	12,8	12,9	13,0	12,6
19	12,9	15,5	27,7	27,6	69,1	69,0	69,1	69,1	69,1
20	142,8	70,6	70,6	209,9	70,5	72,8	72,6	75,4	71,1
21	25,4	23,6	23,6	31,5	23,8	20,0	19,9	19,8	23,8
22	110,6	46,9	46,4	44,5			173,1	166,6	
23		134,4	133,4	133,2			36,7	41,2	
24		118,0	119,4	119,6			18,4		
25							13,7		
<u>CH</u> <sub>3</sub> COO-	21,5								
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	170,7								
<u>C</u> H <sub>3</sub> Si-					-4,5	-4,5	-4,5	-4,5	-3,4
<u>C</u> H <sub>3</sub> Si-					-4,6	-4,6	-4,6	-4,6	-4,0
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <u>C</u> -					18,2	18,2	18,2	18,2	18,2
( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-					25,9	25,8	25,9	25,9	26,1
<u>C</u> H <sub>3</sub> Si-									-4,5
<u>C</u> H <sub>3</sub> Si-									-4,6
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <u>C</u> -									18,1
( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-									25,9
HCOO-						160,7			

Apéndice B

Carbono	207	208	209	210	211a	211b	212	213	214
1	32,4	31,5	31,5	32,4	32,1	31,1	31,5	31,2	31,6
2	31,1	31,1	31,0	31,1	26,6	27,2	31,1	31,1	31,4
3	68,1	67,2	67,2	68,2	71,1	68,9	67,3	66,6	66,8
4	41,3	44,1	43,3	41,2	37,0	38,8	43,3	42,7	44,4
5	76,1	77,5	77,6	76,2	76,2	77,1	77,6	77,5	77,2
6	75,9	81,2	81,2	76,1	75,7	81,4	81,2	81,2	80,5
7	34,3	22,9	22,4	34,3	34,6	23,9	24,0	25,5	25,5
8	30,3	33,2	32,4	30,2	30,2	33,1	33,1	33,0	33,1
9	45,7	44,8	44,9	46,0	45,5	44,5	45,0	44,9	42,2
10	38,3	44,8	44,0	38,2	38,3	44,1	44,0	44,1	45,3
11	21,1	22,3	22,2	21,2	21,1	22,3	23,5	22,2	22,2
12	39,0	39,1	40,4	40,0	39,8	40,0	40,1	39,3	39,4
13	44,3	43,4	43,6	42,7	42,7	43,2	43,2	43,0	43,1
14	56,1	55,1	55,0	55,9	55,8	54,7	54,9	54,2	54,7
15	24,2	24,1	24,0	24,1	24,1	23,6	24,0	24,0	23,6
16	22,8	23,8	23,1	28,2	28,2	28,4	28,3	24,0	23,8
17	63,7	63,6	57,9	56,2	56,2	56,2	56,2	55,0	54,9
18	13,4	13,8	14,1	12,1	12,1	12,4	12,4	12,9	12,9
19	16,8	69,0	69,0	16,9	16,7	69,9	69,0	69,0	68,5
20	209,6	209,5	74,5	35,8	35,8	35,8	35,8	72,8	72,9
21	31,5	31,4	26,6	18,7	18,6	18,6	18,6	19,9	19,9
22			48,2	36,1	36,1	36,2	36,1		
23			134,4	23,8	23,9	23,7	23,8		
24			118,2	39,5	39,5	39,5	39,5		
25				28,0	28,0	28,0	28,0		
26				22,8	22,8*	22,9*	22,8		
27				22,5	22,5*	22,6*	22,5		
<u>CH</u> <sub>3</sub> COO-					21,5	21,5		21,5	21,5
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-					170,8	171,0		170,5	170,5
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-									
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-									
<u>C</u> H <sub>3</sub> Si-	-4,5	-4,5	-4,5	-4,5			-4,5		2,0
<u>C</u> H <sub>3</sub> Si-	-4,6	-4,6	-4,6	-4,6			-4,6		
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <u>C</u> -	18,1	18,2	18,2	18,2			18,2		
( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	25,9	25,9	25,9	25,9			25,9		

Apéndice B

Carbono	215	219	221	223	224	225	228	230	234
1	31,2	30,5	30,7	31,0	31,1	31,1	31,0	32,9	37,0
2	31,0	28,6	27,3	37,3	27,2	27,3	37,3	31,1	27,8
3	68,1	68,4	70,1	210,5	69,9	67,5	209,9	67,6	73,9
4	43,1	37,8	35,7	49,7	38,9	39,0	49,8	45,5	38,1
5	77,2	76,0	75,4	80,8	77,2	77,2	80,8	76,2	139,7
6	81,2	80,6	80,5	81,2	81,2	81,2	81,2	82,2	122,4
7	25,5	18,9	25,5	23,5	25,5	25,5	26,4	25,5	31,9
8	32,9	33,2	33,1	33,0	33,0	33,0	33,2	33,1	31,7
9	44,6	44,7	44,7	44,7	44,7	44,6	44,9	48,9	50,0
10	43,9	44,8	44,7	44,9	44,0	44,2	44,7	45,8	33,5
11	22,1	21,9	21,9	22,2	22,2	22,2	22,3	22,6	20,9
12	39,3	39,4	39,3	39,2	39,3	39,3	38,9	39,1	39,2
13	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	44,7	43,0	42,2
14	54,1	54,1	54,1	53,9	54,1	54,1	54,8	53,8	56,0
15	24,0	23,5	23,5*	26,3*	23,6*	23,7*	23,8*	23,7	24,2
16	23,5	25,5	25,0*	25,5*	23,5*	23,5*	22,9*	23,5	25,5
17	54,9	55,0	55,0	54,9	54,9	54,9	63,5	54,8	54,9
18	12,8	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9	13,8	12,9	12,4
19	69,0	69,3	69,1	68,8	68,9	68,9	68,8	67,8	19,3
20	72,8	72,9	72,9	72,8	72,8	72,8	209,4	72,8	72,9
21	19,9	19,9	19,2	19,9	19,9	19,9	31,4	19,9	20,0
22	134,5				172,4	172,6			171,4
23	134,4				31,6	31,0			34,4
24	135,8				27,6	24,4			24,3
25	135,7				44,2	67,0			25,4
26	127,6					163,5			24,3
27	127,5					121,3			
28	129,7					129,8			
29	129,6					133,5			
30						182,1			
31 / 36						133,7			
32 / 35						127,2			
33						134,2			
34						133,7			
37						183,3			
38						135,5			
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-	21,5	21,5	21,5	21,5	21,5	21,5		21,5	21,4
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	170,4	170,5	170,4	170,4	170,5	170,4		170,4	170,6
<u>C</u> H <sub>3</sub> Si-		-4,9						-4,5	
<u>C</u> H <sub>3</sub> Si-		-5,3						-4,6	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <u>C</u> -	19,1	17,9	19,2					18,1	
( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	26,9	25,8	27,3					25,9	
- <u>C</u> OO-			176,7						177,7

Carbono	243	248a	249 R	250 R	254
1	31,5	35,1	37,0	37,0	36,7
2	31,3	33,9	27,7	27,9	36,8
3	66,7	141,1	73,9	74,0	212,0
4	42,2	41,6	38,1	38,1	42,1
5	80,4	140,0	139,7	139,7	43,7
6	80,6	120,8	122,4	122,6	25,4
7	25,5	32,5	31,8	31,9	26,5*
8	33,1	30,8	31,8	31,9	35,4
9	44,4	60,5	50,0	50,0	58,5
10	45,3	37,0	36,6	36,6	35,5
11	22,2	210,8	20,9	21,0	38,3
12	39,5	56,1	39,4	39,6	214,1
13	43,1	46,2	42,3	42,3	57,5
14	54,6	54,5	56,1	55,9	44,2
15	23,9	24,2*	24,6	24,3	27,6*
16	23,6	24,0*	26,4	28,4	24,3
17	55,0	56,9	51,9	55,4	46,7
18	12,9	13,7	12,8	12,0	11,7
19	68,4	18,0	20,7	19,3	22,1
20	72,8	109,1	48,8	41,2	35,5
21	19,9	25,7	13,6	20,8	18,7
22				145,8	36,7
23				111,6	27,6
24					103,4
25					146,7
<u>C</u> H <sub>3</sub> COO-	21,5				
CH <sub>3</sub> <u>C</u> OO-	170,4		170,5	170,6	
<u>C</u> H <sub>2</sub> Si-	10,2		21,4	21,5	
<u>C</u> H <sub>2</sub> Si-	9,7				
<u>C</u> H <sub>3</sub> Si-	-0,3				
<u>C</u> H <sub>3</sub> Si-	-0,3				
<u>C</u> H <sub>3</sub> Si-	-0,3				
<u>C</u> H <sub>3</sub> Si-	-0,4				
<u>C</u> H <sub>2</sub> O-		64,4			
<u>C</u> H <sub>2</sub> O-		64,2			
<u>C</u> H <sub>3</sub> O-					55,8
-H <u>C</u> OO-			205,9		

# **APÉNDICE *e***

---

**GLOSARIO**



- **Temperatura de gelificación ( $T_g$ ):** Temperatura umbral para la formación del un gel termorreversible. Generalmente los geles termorreversibles se formar al enfriar una solución del organogelificante. En estos casos,  $T_g$  es la máxima temperatura a la cual se observa presencia del entramado fibrilar.
- **Bolaanfílico:** compuesto anfífilica capaz de intercalarse en estructuras supramoleculares tales como bicapas lipídicas dando lugar a miscelas mixtas con comportamiento característico.
- **Xerogel:** Entramado abierto formado por remoción del solvente de un gel.
- **Aerogel:** Gel formado por un sólido microporoso donde la fase dispersa es un gas. Por ejemplo, sílica microporosa, zeolitas.
- **Organogel:** Material sólido termorreversible no cristalino formado por una fase líquida orgánica atrapada en una red tridimensional entrecruzada.
- **Hidrogel:** Entramado de cadenas poliméricas insolubles en agua o geles coloidales donde el medio dispersivo es agua.

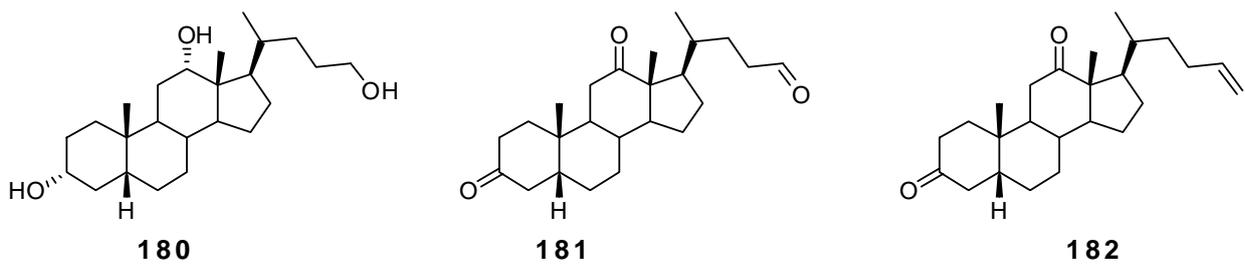
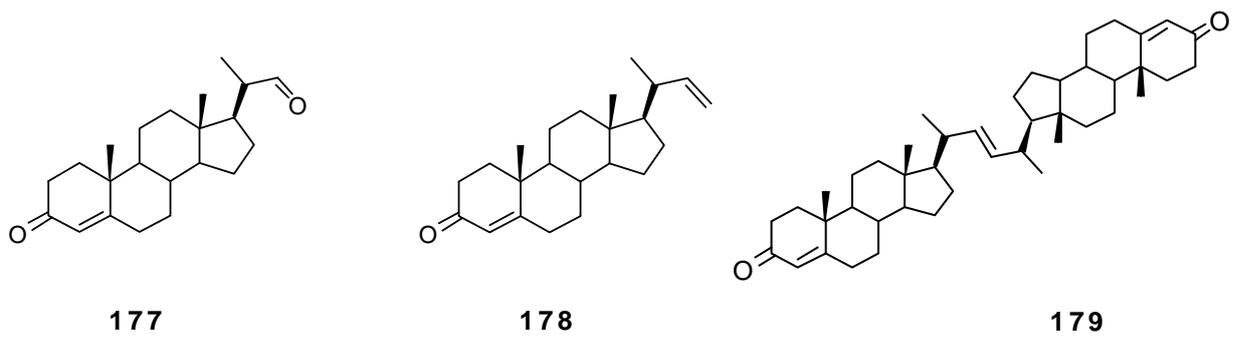
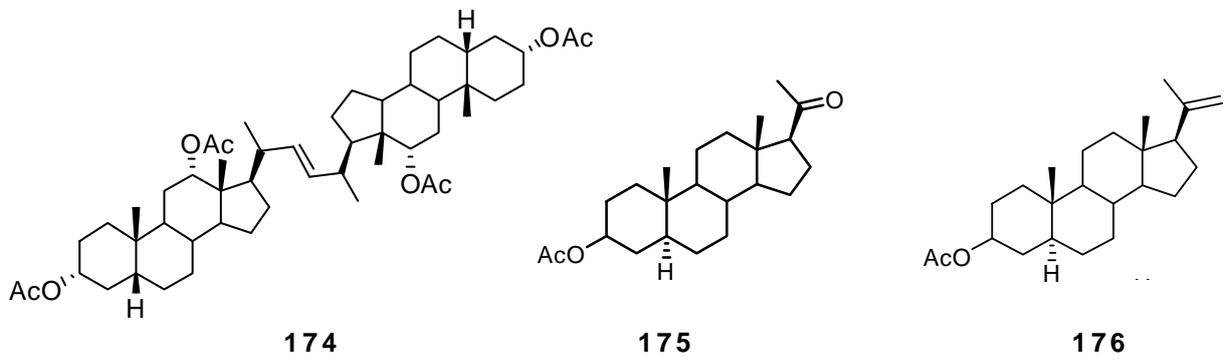
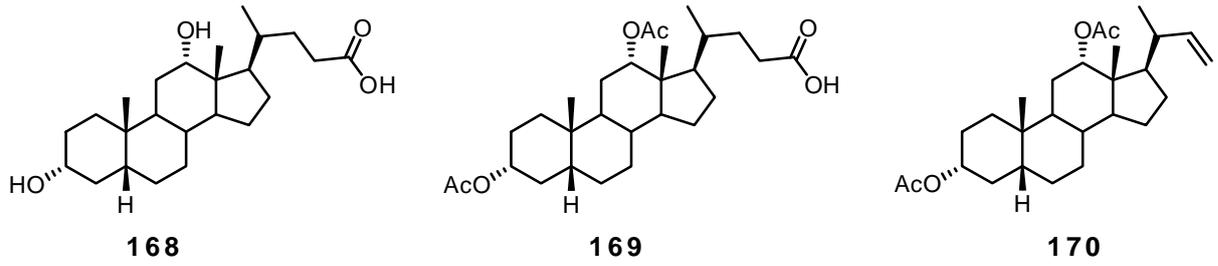
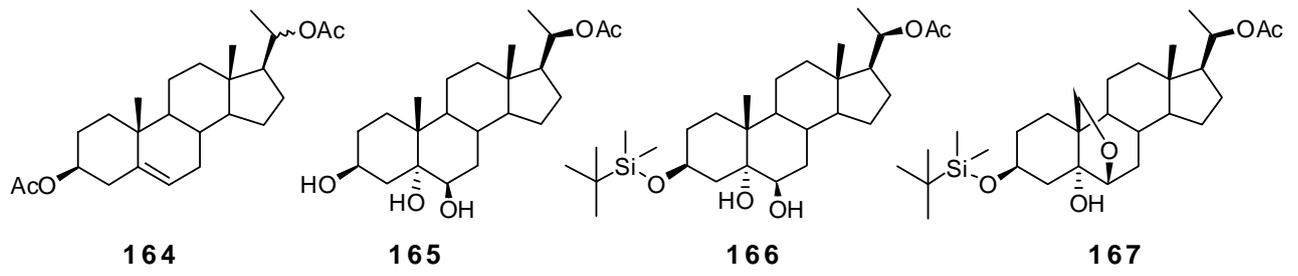


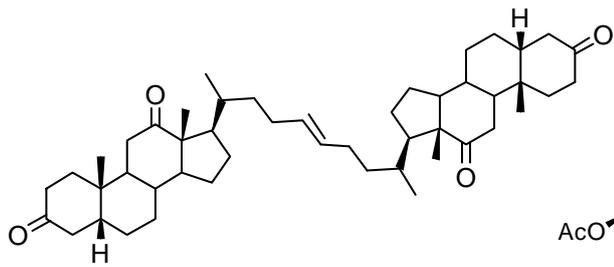
# ***A* PÉNDICE *D***

---

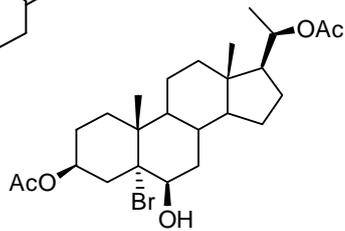
## ***R*ESUMEN DE ESTRUCTURAS**



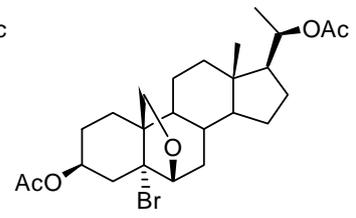




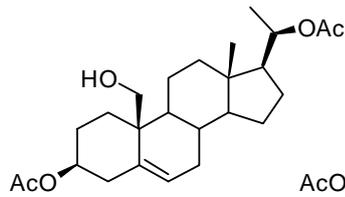
183



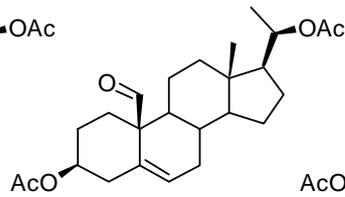
184



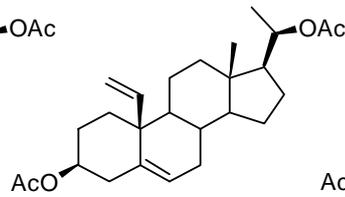
185



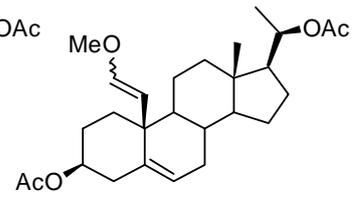
186



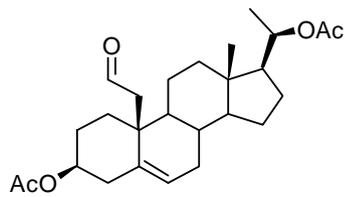
187



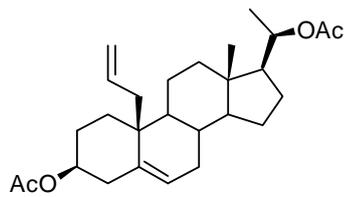
188



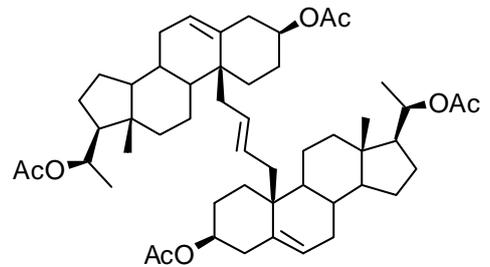
189



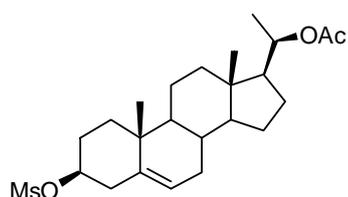
190



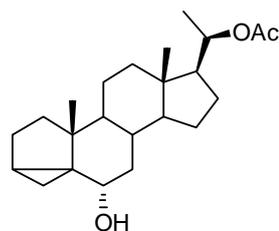
191



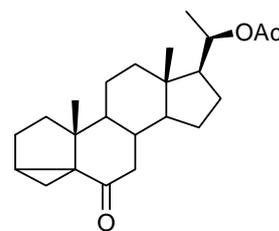
192



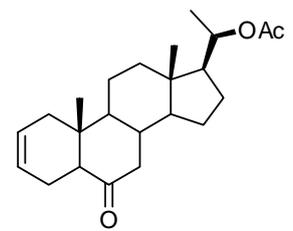
193



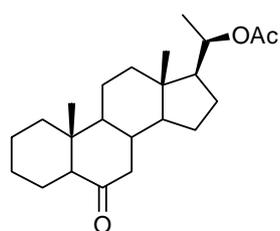
194



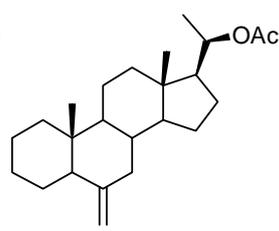
195



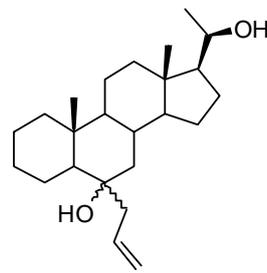
196



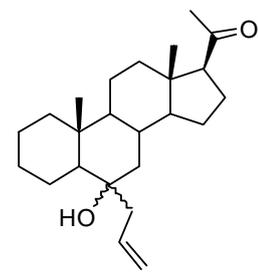
197



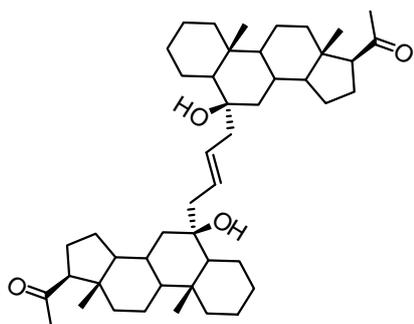
198



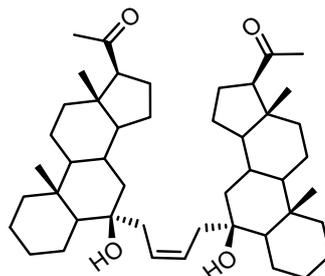
199a: 6 $\alpha$ -OH  
199b: 6 $\beta$ -OH



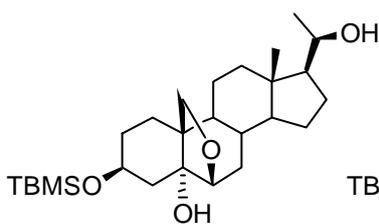
200a: 6 $\alpha$ -OH  
200b: 6 $\beta$ -OH



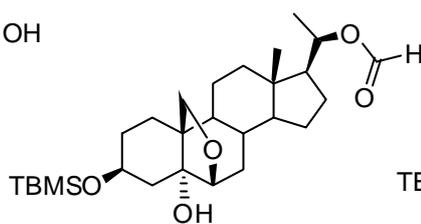
**201 E**



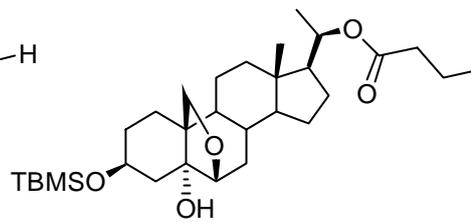
**201 Z**



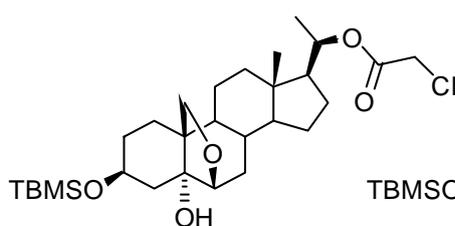
**202**



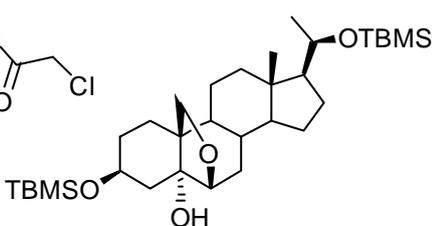
**203**



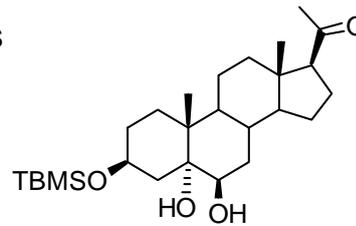
**204**



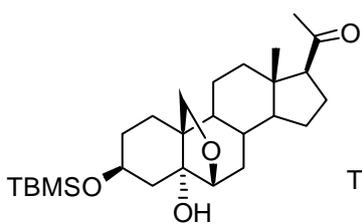
**205**



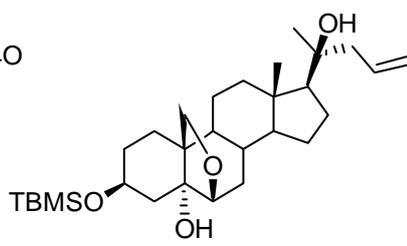
**206**



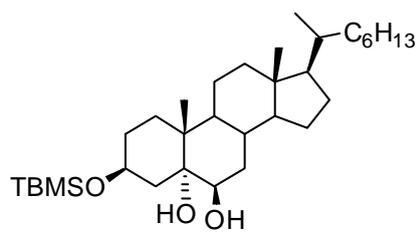
**207**



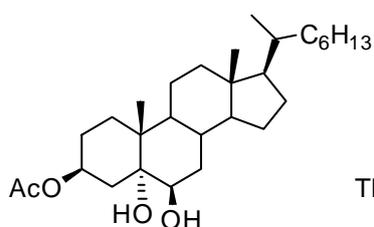
**208**



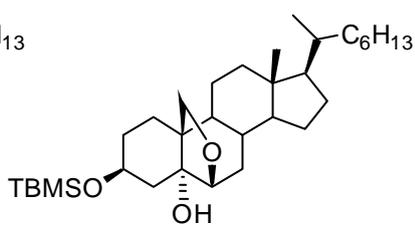
**209**



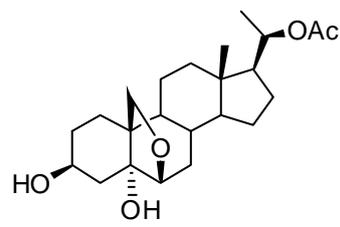
**210**



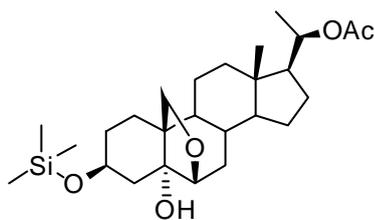
**211**



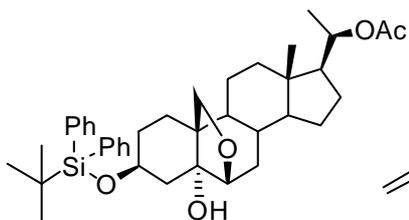
**212**



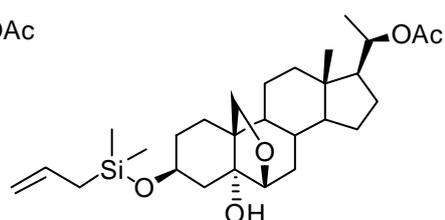
**213**



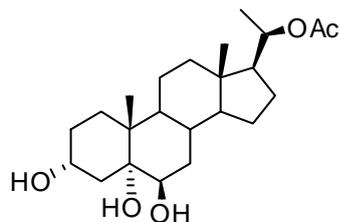
214



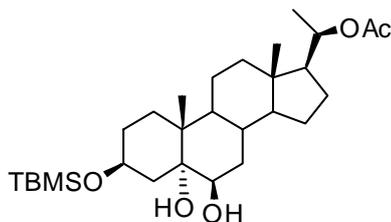
215



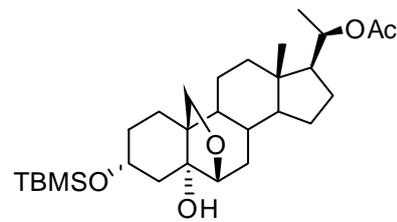
216



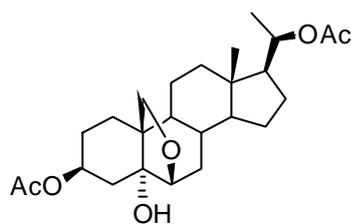
217



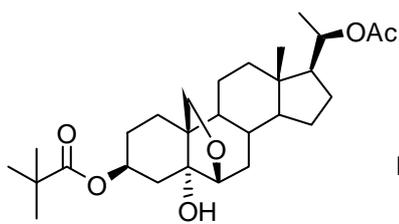
218



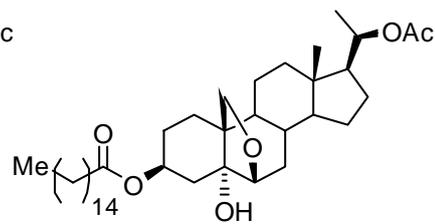
219



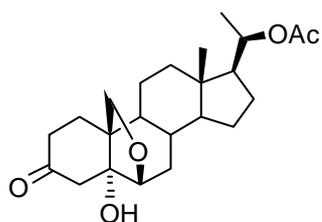
220



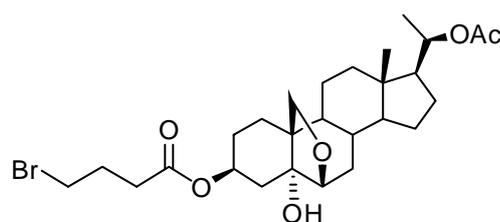
221



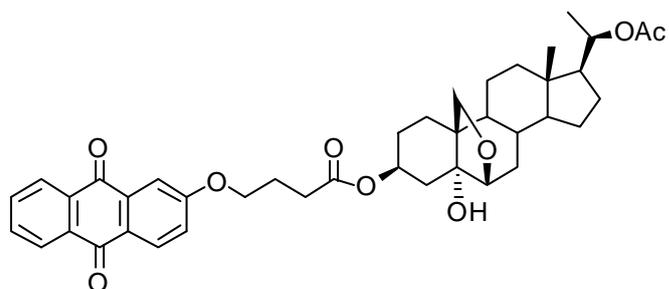
222



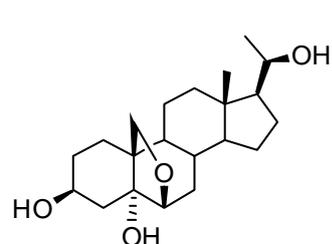
223



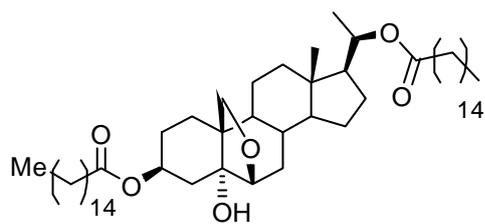
224



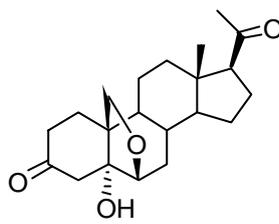
225



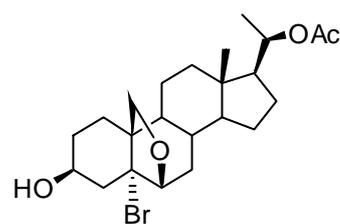
226



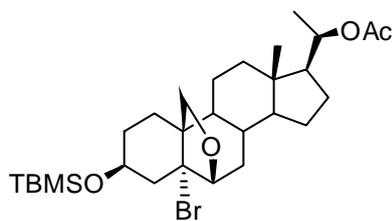
227



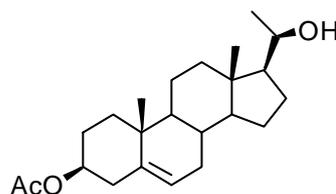
228



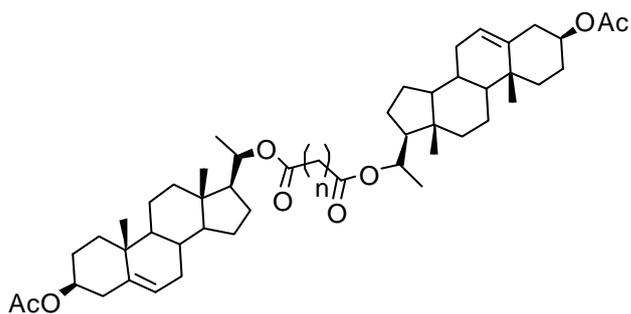
229



230

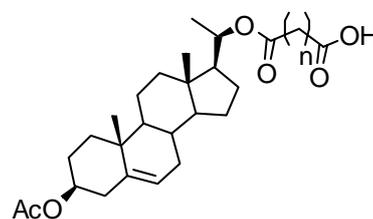


231

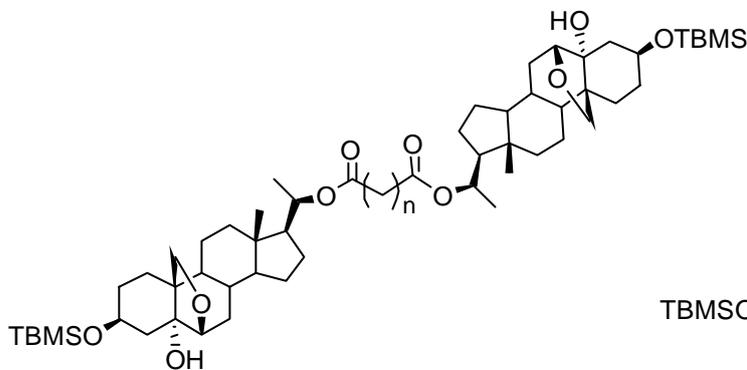


232 n = 0

233 n = 4

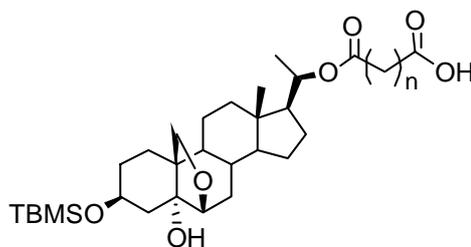


234 n = 4

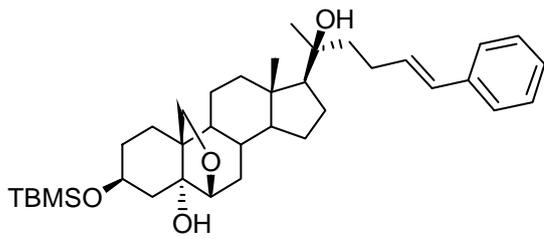


235 n = 0

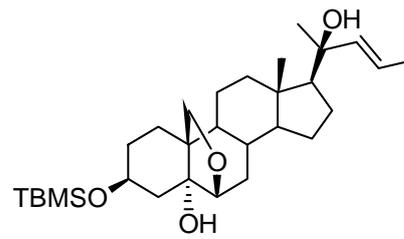
236 n = 4



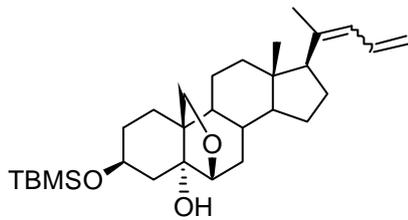
237



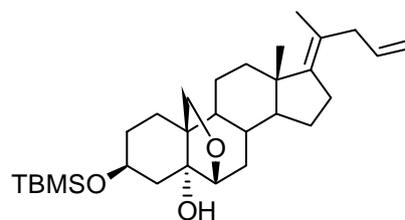
238



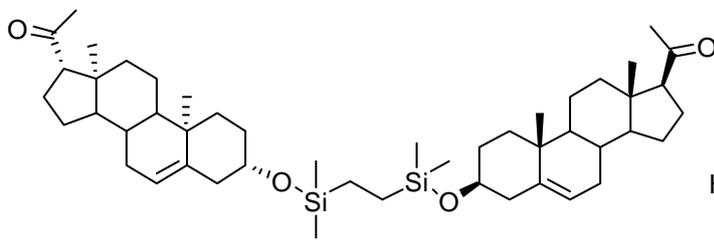
239



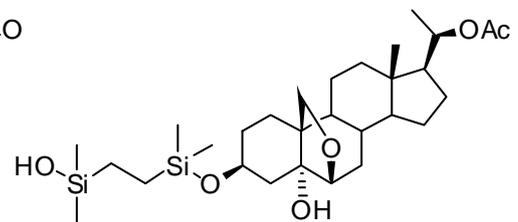
240



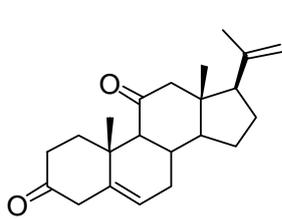
241



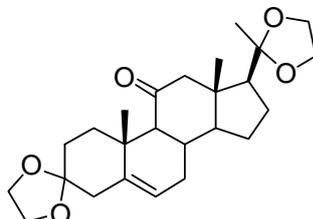
242



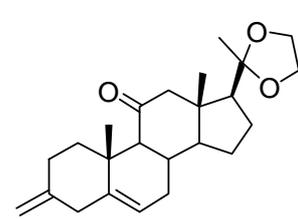
243



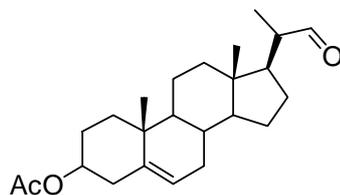
246



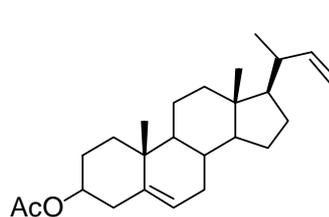
247



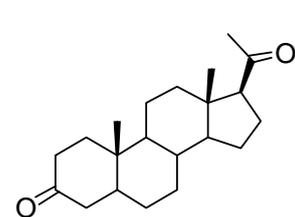
248a



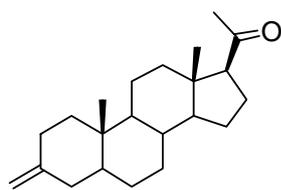
249



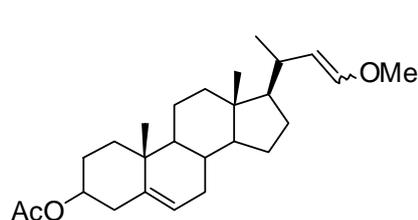
250



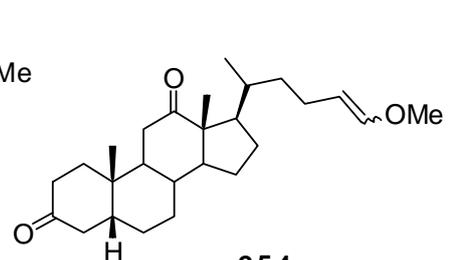
251



252



253



254

# ***R*ESUMEN**

---



El objetivo del presente trabajo de tesis fue la síntesis de nuevos organogelificantes esteroidales de bajo peso molecular. En particular, se preparó el compuesto 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**167**) y se caracterizaron sus geles lo cual permitió lograr una mayor comprensión del proceso de autoensamblaje. Se encontró, por otra parte, que 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano es capaz de gelificar tetraetil ortosilicato (TEOS) y de transcribir, en condiciones de coensamblado *in situ*, su estructura fibrilar a la sílica guiando la polimerización de TEOS.

También se prepararon distintos análogos funcionales y diméricos de 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano que permitieron realizar un análisis de la relación estructura-propiedad gelificante.

Se desarrolló una metodología para la obtención de dímeros unidos mediante enlaces C-C por reacción de metátesis en microondas con catalizadores de Grubbs de segunda generación en distintas posiciones del esqueleto esteroideal y en presencia de distintas funcionalidades con el fin de aplicarla a la obtención de análogos diméricos no hidrolizables de compuestos con actividad biológica o propiedades organogelificantes.

Se encontró que uno de los análogos, el 3 $\beta$ -dimetilalilsililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-20-acetoxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**216**), es capaz de formar geles termorreversibles de características muy similares a las de 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**167**). Estos geles también fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas, modelado molecular y microscopía con resultados análogos a los de su predecesor.

Sobre la base de estos resultados, se propuso un modelo para la formación de la red fibrilar autoensamblada (SAFIN) de los nuevos organogelificantes.

En el **Capítulo 1** se realiza una introducción general a los compuestos organogelificantes y se presenta el criterio de clasificación general con sus ejemplos más comunes. Se hace hincapié en los organogeles de bajo peso molecular derivados de esteroides y su utilización en materiales funcionales. En particular, se explica el empleo de geles como moldes para la transcripción de estructura en materiales inorgánicos e híbridos.

En el **Capítulo 2** se reseñan brevemente las síntesis más relevantes desarrolladas para la obtención de dímeros esteroidales en los últimos años y las principales características de la reacción de metátesis de olefinas, utilizada en este trabajo de tesis para la obtención de homodímeros esteroidales.

En el **Capítulo 3** se presenta la síntesis del nuevo organogelificante esteroideal de bajo peso molecular 3 $\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**167**) mediante una reacción fotoquímica y la caracterización completa de sus geles

mediante técnicas espectroscópicas, rayos X, modelado molecular y microscopía. Este organogelificante, además, es capaz de gelificar TEOS y de transcribir la estructura del organogel exitosamente mediante un proceso de exotemplado para dar lugar a nanotubos de sílica.

En el **Capítulo 4** se presenta el desarrollo de la metodología de homodimerización de distintos esteroides (derivados del ácido deoxicólico, pregnenolona y progesterona) en las posiciones C-6, C-19 y C-20 del esqueleto esteroidal mediante reacciones de metátesis de olefinas en microondas utilizando catalizadores de Grubbs de segunda generación. Se describe la síntesis de los precursores olefínicos a partir de compuestos carbonílicos mediante reacciones de Wittig con distintos iluros y adiciones de Grignard.

En el **Capítulo 5** se describe la síntesis de distintos análogos del esteroide organogelificante  $3\beta$ -*t*-butildimetilsililoxi-20 $\beta$ -acetiloxi-5 $\alpha$ -hidroxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**167**): análogos funcionales obtenidos por reemplazo de los grupos  $3\beta$ -*t*-butildimetilsilano y/o 20 $\beta$ -acetoxi por otros grupos con distinta funcionalidad, y diméricos. Se muestran los resultados obtenidos del estudio de sus propiedades gelificantes mediante el test de tubo invertido con el fin de analizar la relación estructura-propiedad. Se presenta, también, el estudio completo de los geles del nuevo organogelificante  $3\beta$ -dimetilalilsililoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-20-acetoxi-6 $\beta$ ,19-epoxipregnano (**216**) análogo del organogelificante **167**, en el que el grupo *t*-butilo fue reemplazado por un grupo alilo.

En el **Capítulo 6** se analiza el proceso de autoensamblaje de los organogeles. Para ello, se reúnen los resultados espectroscópicos, las medidas obtenidas a partir de las microscopías del xerogel y los nanotubos de sílica y toda la información analizada en el **Capítulo 5** acerca de la relación estructura-propiedad gelante para los análogos funcionales y diméricos junto con los resultados obtenidos mediante cálculos de modelado molecular. El análisis permite proponer un modelo para la formación de la red fibrilar y del autoensamblaje unidimensional que lleva a la formación de las fibras. Las moléculas direccionadas a lo largo del eje de puente de hidrógeno se agregan subsecuentemente en una columna hexagonal dando lugar a las fibras que finalmente forman parte del entramado que encierra las moléculas de solvente originando la formación del gel.

En el **Capítulo 7** se describe los detalles experimentales del trabajo realizado que incluye datos espectroscópicos y propiedades físicas de los compuestos descritos no incluidos en tablas.

En el **Apéndice A** se desarrolla de manera muy concisa la metodología de Wittig utilizada para la obtención de los compuestos olefínicos y la preparación de distintos derivados no incluidos en el **Capítulo 4**.

En el **Apéndice B** se encuentran las asignaciones completas de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y las tablas de  $^{13}\text{C}$  de los compuestos más significativos.

En el **Apéndice C** se encuentran los términos específicos relacionados a organogelificantes.

En el **Apéndice D** se detallan las estructuras sintetizadas en esta tesis doctoral y otros esteroides mencionados en este trabajo.

Parte del trabajo realizado en esta Tesis dio lugar a las siguientes publicaciones:

1. Edelsztein, V. C.; Burton, G.; Di Chenna, P. H. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2162-2167  
Título: Self-assembly of a silylated steroid organogelator and its use as template for the in situ sol-gel polymerization of tetraethyl orthosilicate
2. Edelsztein, V.C.; Di Chenna, P.H.; Burton, G., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3615-3623  
Título: Synthesis of C-C bonded dimeric steroids by olefin metathesis

