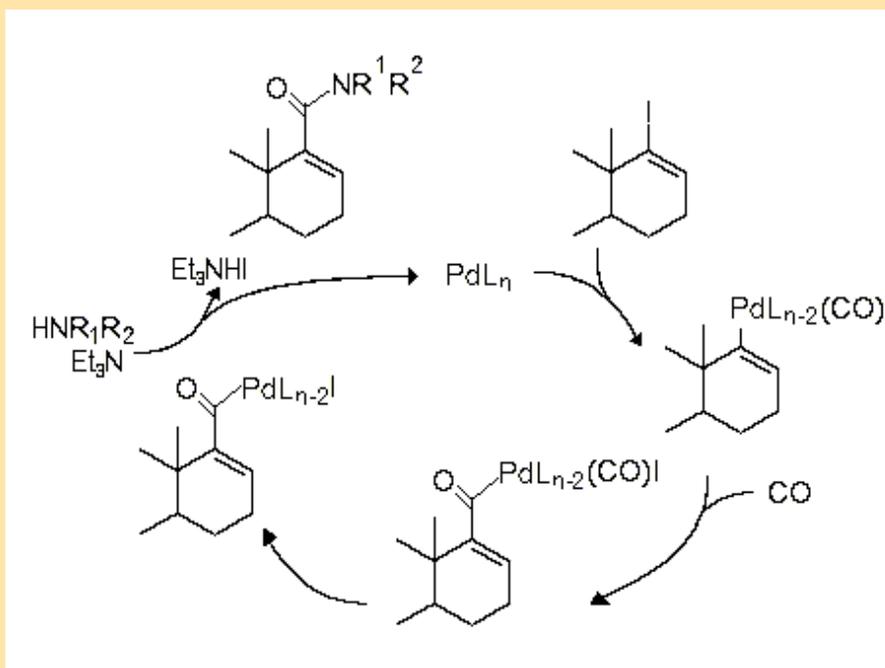


# LOS D-HOMOESTEROIDES Y SU EVOLUCIÓN

DEANNA MARCANO

Academia de Ciencias  
Físicas, Matemáticas y  
Naturales





# COLECCIÓN ESTUDIOS

*DIVULGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA*



# LOS D-HOMOESTEROIDES Y SU EVOLUCIÓN

Deanna Marcano

## **Los D-homoesteroides y su evolución**

© Deanna Della Casa de Marcano

© Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales, 2015

Hecho el depósito de Ley

Depósito Legal: lf541201554018

ISBN: 978-980-6195-39-4

Diagramación y montaje: María Pilar Urbina Davó

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, por ningún medio, sin la previa autorización escrita del autor y de la Academia.



*Trabajo presentado ante la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales como requisito parcial para el ingreso del autor como Individuo de Número de la Corporación.*

Caracas Enero, 2013



## *Dedicatoria*

A quienes crean que la química esteroïdal es un capítulo ya superado.

*A la memoria de  
Yaya*

## *Agradecimientos*

Vaya mi reconocimiento a la Universidad Central de Venezuela y a sus estudiantes de Química de varias generaciones, quienes han hecho posible con sus trabajos, una buena parte de esta monografía.



## *Prólogo*

La historia de los D-homo esteroides comienza en la segunda mitad del siglo XX, cuando se reconoció su importancia como precursores químicos en la síntesis de los esteroides naturales.

De todos los productos naturales probablemente los esteroides, son un grupo de moléculas a las cuales los químicos, los clínicos y otros investigadores han dedicado más tiempo. Gran cantidad de trabajo se cumplió en el reconocimiento de sus propiedades y su participación e importancia en el mantenimiento de la vida. La diversidad de los efectos biológicos y las oportunidades de modificaciones químicas no han sido igualadas para otros productos naturales. Desde el punto de vista químico, los esteroides proveen un marco referencial y un incentivo para el estudio de mecanismos de reacción y particularmente, para efectos conformacionales.

El término “esteroide”, resulta más o menos familiar para el público general, aunque éste no conozca su alcance real. Para los fisicoculturistas representa la panacea del desarrollo muscular, para lograr su aceptación como “machos esculturales”, sin considerar otras desventajas asociadas al consumo incontrolado y a veces adictivo, de estas moléculas. Por otra parte, el desarrollo de la pastilla anticonceptiva basadas en moléculas esteroideas, ha cobrado gran popularidad, no sólo como medio para evitar la explosión demográfica, sino para el control del ciclo estral y de sus consecuencias.

Gran popularidad han cobrado los fármacos anti-inflamatorios a base de cortisona y sus derivados, pero al mismo tiempo, han generado controversias en cuanto a su seguridad de uso, entre las cuales está el peligro subyacente de propiciar el desarrollo de células neoplásicas en individuos genéticamente sensibles. Todo ello ha promocionado la inversión de las empresas farmacéuticas y químicas, en el desarrollo de nuevas drogas más eficientes y más seguras. Pero ello implica el desenvolvimiento de un gran trabajo académico el cual ha sido y es todavía, la punta de lanza de los químicos sintéticos quienes dirigen ahora sus trabajos hacia moléculas biológica y económicamente interesantes.

Es sabido que la construcción del esqueleto de las hormonas naturales es un proceso sintéticamente menos directo que aquel de los D-homo esteroides,

por lo cual se ha invertido cierto trabajo para la sustitución de estos últimos esqueletos en fármacos con igual o similar actividad de aquellos derivados del ciclopentano perhidrofenantreno.

El objetivo de esta monografía, es el de recoger la información de los D-homo esteroides desde el punto de vista de un químico, en cuanto a su preparación, características y propiedades. Todo ello forma parte de un gran bagaje de patentes, con origen netamente académico.

Con esta obra se pretende dar una revisión comprobada sobre el tema de estas moléculas en la cual se incluyen desde los primeros trabajos, en cuanto a los métodos de preparación de D-homo esteroides, las síntesis parciales (Sección II) y las síntesis totales del esqueleto esteroideal (Sección III), así como la introducción de grupos funcionales, básicamente oxigenados, en el esqueleto de D-homoandrostano (Sección IV). También se accede a moléculas que ocurren en la naturaleza (análogos naturales, Sección V) y que presentan el esqueleto D-homoesteroideal parcial o totalmente, teniendo en mente que los D-homoesteroides son de naturaleza sintética. La Sección VI ilustra las actividades biológicas de estos esqueletos registrados en patentes y artículos técnicos, y finalmente, se contemplan en la Sección VII, las hidroxilaciones microbiológicas como un medio para introducir grupos funcionales en posiciones químicamente difíciles de alcanzar, pero biológicamente interesantes.

A guisa de introducción, en la primera Sección se abordan nuevas moléculas conjugadas esteroideales de innegable atractivo para un químico sintético a modo de simple ilustración del alcance de la química esteroideal en la actualidad.

Esperamos que esta revisión pueda ser de utilidad para quienes se desean enfrentar a este campo fascinante.

Deanna Marcano  
Caracas, 2012

## Contenido

### **Sección I. Los Esteroides y sus D-Homólogos 15**

Referencias 26

### **Sección II. Síntesis Parciales de D-Homoesteroides 29**

Síntesis por expansión del anillo D 30

Reordenamiento de Esqueletos de Pregnano 33

Reordenamiento Aciloínico 34

Reordenamiento Pinacólico 43

Reordenamiento Wagner-Meerwein 50

Otros Reordenamientos 53

Referencias 61

### **Sección III. Síntesis Total de D-Homoesteroides 67**

Intermediarios Tricíclicos 69

Intermediarios seco-8,14 70

Intermediarios seco-12,13 73

Intermediarios seco-9,10 74

Intermediarios seco-4,5 78

Intermediarios Bicíclicos 81

Intermediarios Monocíclicos y Acíclicos 86

Referencias 92

### **Sección IV. Derivados Oxigenados del Esqueleto de D-Homoandrostando 97**

Monooxigenados 97

Dioxygenados y trioxigenados 105

Referencias 125

### **Sección V. Análogos Naturales de D-Homoesteroides 129**

Referencias 136

### **Sección VI. Actividad de los D-Homoesteroides 139**

Referencias 148

### **Sección VII. Hidroxilación Microbiológica de D-Homoesteroides 151**

Referencias 163

**Índice general 167**

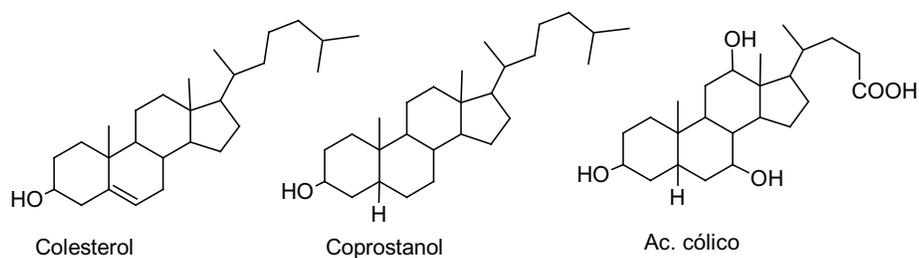


## Sección I

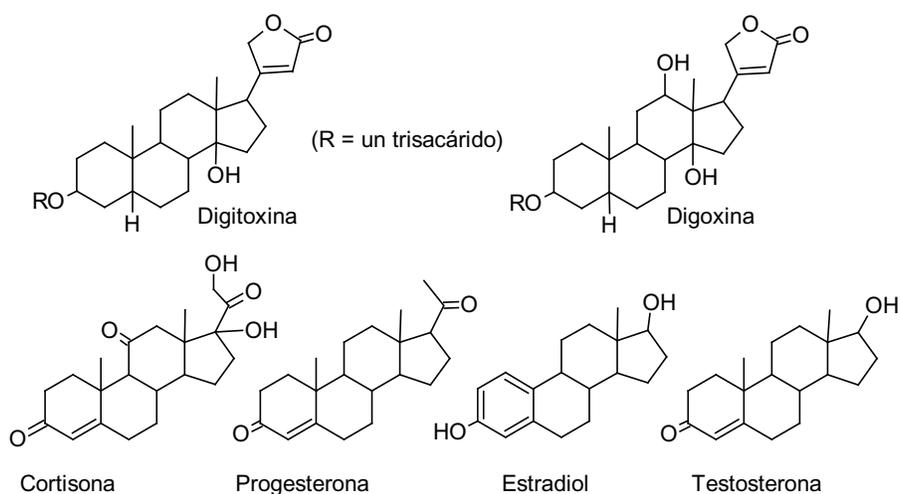
### Los Esteroides y sus D-Homólogos

Los esteroides son biomoléculas muy difundidas en la naturaleza y juegan un papel clave en el funcionamiento de organismos animales. Son parte de la familia química de los esteroides, la mayoría de los cuales a diferencia de los esteroides, tienen origen vegetal y exhiben variadas actividades biológicas.

Tal vez el esteroide más conocido es el colesterol, de origen animal, que fuera aislado en 1775 por Conradi, a partir de cálculos biliares. Su nombre se debe a su origen (colesterol = "bilis sólida"), que fue acuñado por Chevreul en 1812, a quien se atribuye el descubrimiento de la molécula. En 1828, Gmelin aisló un compuesto que posteriormente se identificó como uno de los ácidos biliares (ácido cólico), pero su analogía estructural con el colesterol fue determinada 90 años más tarde. En 1862, A. Flint aisló de las heces humanas, un compuesto que llamó coprostanol, y su afinidad con el colesterol se estableció en 1908.



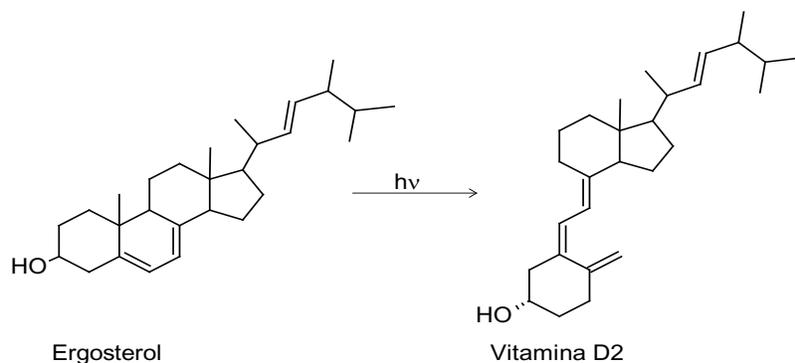
Se conoce desde el siglo XIX la existencia de glicósidos cardioactivos entre los cuales está la digitoxina y la digoxina (ambas todavía empleadas en tratamientos de arritmias cardíacas) y de otras saponinas, llamadas así por sus propiedades semejantes a las del jabón; pero su carácter esteroidal no fue asentado sino en 1934-1935. La expansión más dramática de la química de estas moléculas ocurrió con el descubrimiento de las hormonas sexuales (1929-1935) y de las hormonas adrenocorticales, por ejemplo, la cortisona, entre 1935 y 1938.



Los estudios estructurales se basaron en reacciones de oxidación, siendo la deshidrogenación con selenio introducida a finales de los años '20, el proceso químico clave y que resolvió en 1932, el problema de la secuencia de átomos de otro esteroide fundamental: el ergosterol el cual, por irradiación solar, se transforma en vitamina D<sub>2</sub>, indispensable para la fijación del calcio en los huesos.

Otros estudios siguieron y en 1937 se pudieron asignar las estructuras (sin estereoquímica) de los esteroides más importantes (abundantes). La fase química a continuación fue la elucidación de la geometría estructural: la estereoquímica de esas moléculas, la cual fuera asignada arbitrariamente, entre 1937-1949. No fue sino en 1955, a raíz de los trabajos de Barton sobre las conformaciones y configuraciones del ciclohexano, que la estereoquímica absoluta del colesterol y de otros esteroides fue establecida inequívocamen-

te. Es notorio que la estereoquímica arbitrariamente asignada al colesterol, resultó ser la estereoquímica absoluta de esta molécula.



Después del texto clásico, "Steroid", de Fieser y Fieser,<sup>1</sup> que en los años 60 recopiló la información fundamentalmente dedicada a las estructuras, síntesis, propiedades físicas, transformaciones químicas y algunas actividades biológicas conocidas, de estas moléculas, la literatura se saturó con estudios de diferente naturaleza, dedicados a estos metabolitos. La serie de Hanson en *Natural Products Reports*, que representa una referencia obligada, discute las reacciones y síntesis parciales de diversos esteroides nuevos.

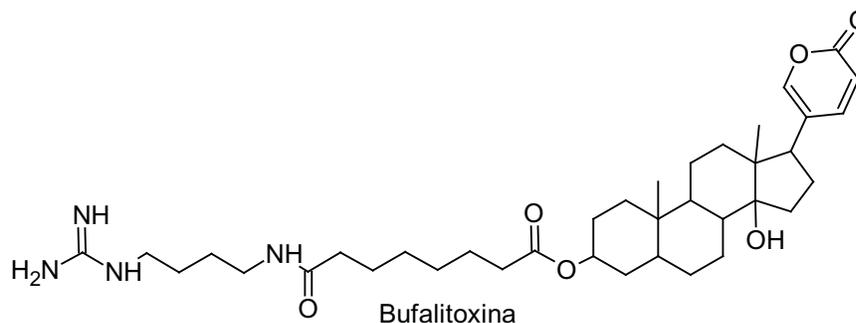
Pronto la industria farmacéutica se interesó en estas estructuras y en consecuencia, destinó grandes sumas y esfuerzos en la preparación de fármacos que tenían como principios activos algunos esteroides los cuales, por ser escasos en las fuentes naturales, debían ser sintetizados. Así surgieron las muy abundantes patentes que escriben la síntesis de estos compuestos, así como de ciertos derivados o nuevas estructuras análogas, que podían presentar alternativas para el tratamiento de diversas dolencias. En conclusión, el mayor impulso en la química esteroideal ha tenido y tiene, como propósito fundamental, la búsqueda de nuevos fármacos, más que el mero interés académico de sus comienzos.

Sin embargo, estas moléculas han jugado un papel sin duda protagónico, en el desarrollo de la química y principalmente, de la química orgánica. Así, si bien estas moléculas son clasificadas como "productos naturales", la variedad de reacciones sintéticas que se han desarrollado para su preparación, con-

ducen a nuevos esteroides con características estructurales que no encajan dentro del concepto de “producto natural” y que pueden, eventualmente, exhibir una actividad fisiológica significativa, que es el objetivo de la industria farmacéutica, aunque de toda la selección de estructuras, sólo una pequeña proporción puede ser comercial y económicamente interesante.

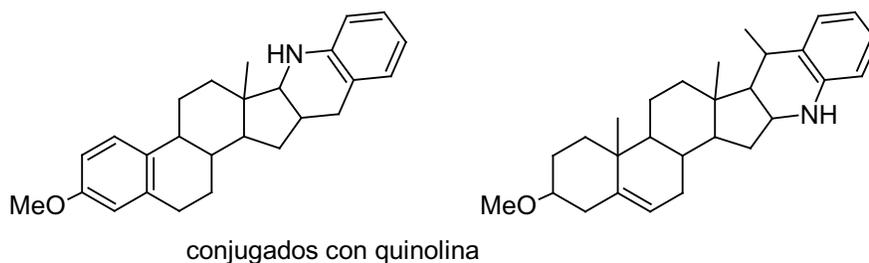
La necesidad de encontrar drogas efectivas condujo a la combinación de moléculas de diferente naturaleza, con distintas propiedades individuales, de modo de alcanzar una sola entidad, que se la conoce como “molécula híbrida”. Las moléculas híbridas presentan en general, cualidades distintas a las moléculas que se combinaron. De este tipo de “conjugados” hay varios reportes dedicados a conjugados esteroidales y otras combinaciones como son las agrupaciones supramoleculares. Para lograr las últimas se han empleado ácidos biliares como bloques iniciales<sup>2</sup> (ver más adelante).

En sus inicios los conjugados se referían a combinaciones de núcleos esteroidales con azúcares como en las saponinas y en los glucósidos cardioactivos, o unidos a ácidos orgánicos y aminoácidos como en la bufalitoxina<sup>12</sup> (un conjugado de origen animal aislado de sapos).



Actualmente no se hace distinción entre término “conjugado” e “híbrido”. Entre este tipo de moléculas complejas se encuentran híbridos de estructuras análogas a la morfina con esteroides como por ejemplo, naxolona-azina-estrona (N-EH), que *in vitro*, presenta una acción antagonista de los efectos opioides, más efectiva y de mayor duración que la naxolona misma<sup>3</sup>, utilizada en los tratamientos de intoxicación aguda.

También como “conjugados” hay estructuras esteroideas unidas a anillos aromáticos y derivados de quinolina. Estas moléculas complejas se obtienen por una reacción hetero Diels-Alder intramolecular y, hasta ahora, presentan interés desde el punto de vista sintético.<sup>4</sup>



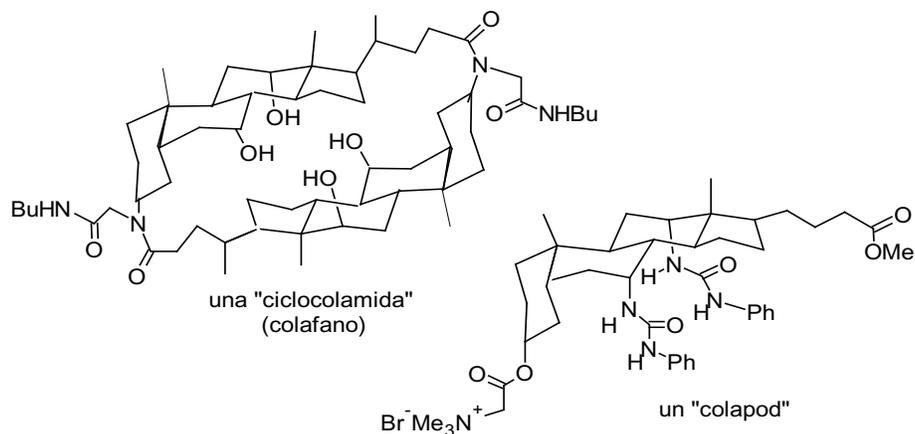
Con visiones más comerciales, se acuña el término de “esteroide híbrido” a simples mezclas de varios esteroides anabólicos, como en el caso de Rockstanon® de Southern Labs, especialmente utilizado como potenciador para el fisiculturismo.

Entre las moléculas esteroideas híbridas se encuentran diferentes tipos de macrociclos donde la parte esteroideal está basada en ácidos biliares. Estos macrociclos forman parte de lo que se conoce como *química supramolecular*, que involucra la traducción de una “molécula” a una “función”, es decir, las moléculas que se incorporan a una estructura supramolecular se comportan como una función en el total de la supramolécula.

El primer requisito para la síntesis de estas superestructuras es que las características químicas de una supramolécula deben ser predecibles, lo cual es difícil si se fusionan moléculas flexibles. Por ello las unidades rígidas como los núcleos esteroideas, son sustratos preferidos para ser incorporados y que además, deben contener grupos funcionales que respondan a las características de “función” en la superestructura.

La unión A/B *cis* de los ácidos cólicos le imparte al esqueleto esteroideal un perfil de curvatura que es aprovechado en la construcción de la supramolécula, ya que sugiere la posibilidad de obtener, a través de una macrociclación, estructuras cerradas, en las cuales la cavidad que se origina en esas estructuras puede alojar otras especies moleculares o iónicas. Uno de los objetivos para el desarrollo de estas superestructuras ha sido el estudio de receptores de carbohidratos, el reconocimiento de aniones inorgánicos y los estudios de enantio-selectividad de grupos carboxilato.

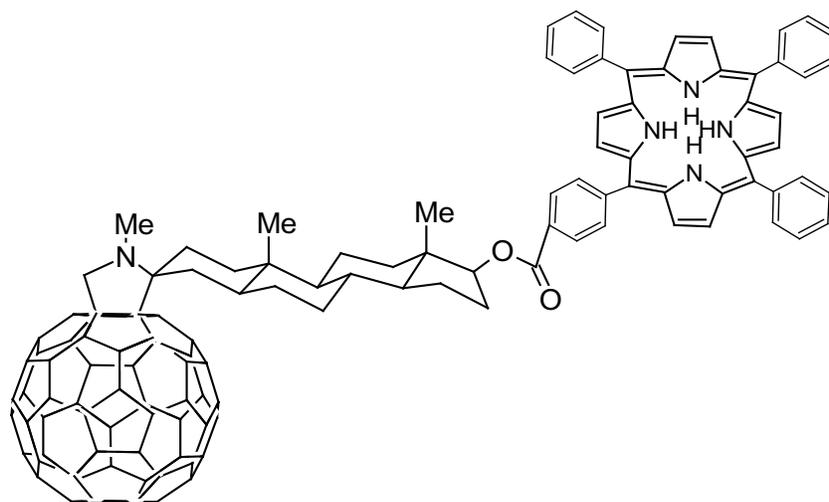
Ejemplos de estas superestructuras cíclicas son conocidos como colafanos o más recientemente denominados ciclocolamidas, uno de los cuales se ilustra en la figura a continuación. La cavidad que contiene los grupos hidroxilo es apropiada para enlazar moléculas polares como por ejemplo, carbohidratos, que pueden ser transportados en solvente no polares gracias a la envoltura esteroideal, no polar. Como variaciones de estas estructuras cerradas se encuentran estructuras podales conocidos como "colapod", donde el esqueleto rígido está unido a cadenas dispuestas también rígidamente, en una disposición parecida a un pulpo.



Estos últimos actúan como receptores de aniones manteniendo la compatibilidad con medios no polares; es por ello que se utilizan para estudiar el movimiento trans-membrana de especies cargadas, ya que facilitan el transporte de aniones. Estas estructuras tienen aplicaciones promisorias para atacar dolencias como la fibrosis cística, causada por el desequilibrio en el transporte

de iones cloruro a través de las células epiteliales de membranas.<sup>5-7</sup> Hay otras variaciones que también pertenecen a este grupo de híbridos como son las combinaciones esteroides-arilo, esteroides-péptidos y esteroides-poliéteres.

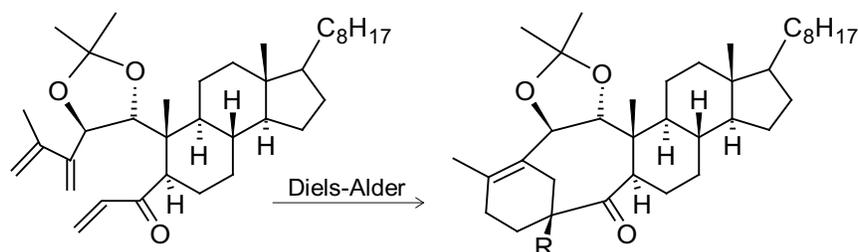
Entre las agrupaciones “supramoleculares” se encuentra híbridos de porfirinas–fullerenos, con propiedades de biosensores y potencial aplicación como fotosensibilizadores en la terapia fotodinámica a través de la generación de oxígeno singlete, así como su posible aplicación en organizaciones moleculares que actúan como almacenes de energía. En estos arreglos la molécula de esteroide sirve de puente covalentemente enlazado entre el fullereno y la porfirina. Estos fueron preparados mediante la reacción de Bingel a partir de C-60-fullereno a través de N-metilglicidil al grupo carbonilo en C-3 del núcleo esteroidal y el resto correspondiente a la porfirina se une al oxígeno en C-17 mediante un puente de ácido benzoico. Estas estructuras se las denomina “diadas” esteroidales.<sup>8</sup>



En los conjugados (híbridos) mencionados se mantiene intacto el núcleo esteroidal.

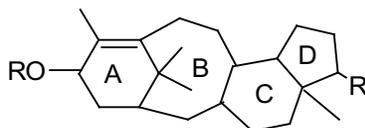
Otro grupo de híbrido lo constituyen moléculas con estructura parcial de un esteroide unida a otra estructura parcial de un metabolito no esteroidal. Tal es el caso del híbrido de baccatin-III/esteroide,<sup>9</sup> cuya síntesis se logró a través de una reacción de Diels-Alder intramolecular. La estructura contiene los

anillos C,D y la cadena lateral del colesterol, y los anillo ABC de la baccatin-III. El anillo C del resto de baccatin es el mismo anillo B del colesterol.



Un ejemplo reciente de estos conjugados lo constituyen los llamados "taxoesteroides", una nueva clase de análogos del taxano, que es el núcleo fundamental del taxol (paclitaxel) y del taxostere, ambos potentes fármacos empleados profusamente en la quimioterapia de diversos tipos de cáncer.

De los taxoesteroides se ha patentado los procedimientos para su preparación, que incorporan varios nuevos intermediarios útiles para el proceso sintético. Los autores indican que poseen propiedades farmacológicas de interés, las cuales también son objeto de la patente. Como en el caso del híbrido de baccatin-III/colesterol no se trata del simple acoplamiento del taxol o un derivado del mismo, con un esteroide: es la unión de dos fragmentos estructurales de los esqueletos de taxano y esteroidal. La patente en cuestión, reivindica algunos métodos de obtención de taxoesteroides con la estructura general indicada abajo, a partir de bicíclicos derivados del hidrindano, con lo cual obtienen un sistema tetracíclico que reúne las características estructurales de los taxanos en sus anillos A y B, estando el último fusionado al sistema C/D de los esteroides.<sup>10</sup>

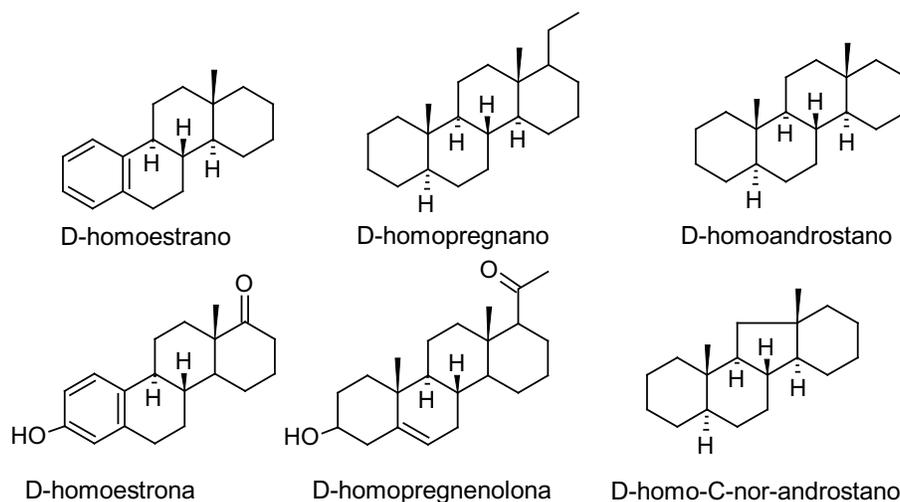


Esqueleto general de "taxoesteroides"

Aun antes de concretar las ideas de los conjugados esteroidales o supramoleculares, existió y existe todavía, particular interés en pequeñas desviaciones estructurales que permitirían obtener moléculas con actividades biológicas alteradas. Estas pequeñas desviaciones de las estructuras moleculares a menudo se revelan con gran utilidad química, por ejemplo en cuanto a correlaciones espectrales y a hechos estereoquímicos que no pueden detectarse en compuestos de cadena abierta o en modelos alicíclicos más sencillos.

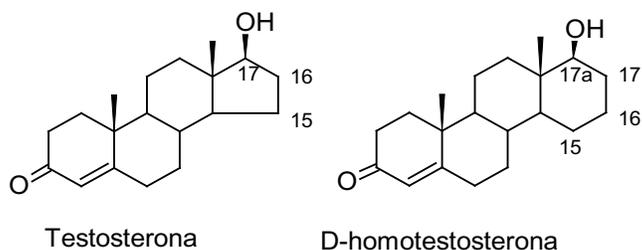
Dentro del contexto de pequeñas modificaciones se encuentra una gran variedad de estructuras que comprenden: contracciones de los anillos (nor-esteroides) inclusiones de metilenos adicionales (homo-esteroides), incorporación de uno o más heteroátomos (oxígeno, nitrógeno, azufre) en el sistema anular, conocidos como oxa, aza y tia-esteroides, respectivamente, así como la funcionalización sistemática de los diferentes átomos de carbono del anillo. Entre estas funcionalizaciones se incluyen la incorporación de grupos con heteroátomos como los mencionados formando parte de ésteres, éteres, fosfatos sustituidos, y principalmente halógenos, además de cadenas carbonadas.

A continuación se ilustran algunos D-homoesteroides.



Para identificar los “homo” o “nor”-esteroides se antepone al prefijo, la letra que indica el anillo donde hay un carbono adicional (por ejemplo D-homo estrona: indica que en el anillo D de la estrona hay un carbono adicional), o donde falta uno, (por ejemplo, C-nor-D-homo androstano). Cuando se trata de una cadena sobre el sistema tetracíclico (por ejemplo un metilo), se indica con el número correspondiente al carbono sobre el cual debiera estar la cadena faltante en el esteroide natural.

La numeración de los carbonos sigue el patrón de la serie normal y el carbono adicional se nombra con el numeral más alto vecino, seguido de la letra a. Por ejemplo, la D-homotestosterona que tiene el grupo hidroxilo en el carbono 17a.



El esqueleto esteroide puede estar representado parcialmente en varias estructuras, aunque del punto de vista fitoquímico, es decir: de los productos naturales, se incorporen las estructuras a otros metabolitos. Tal es el caso de los triterpenos, y de algunos alcaloides. Un ejemplo típico lo constituye moléculas con esqueleto C-nor-D-homo, como el que representan de los alcaloides de *Veratrum*, responsables de efectos teratogénicos severos (ver Sección V). El interés en estas últimas estructuras ha cobrado gran importancia cuando se determinó su potente acción anticancerígena.<sup>11</sup>

Los D-homo-esteroides (núcleos tetracíclicos derivados del perhidrocristeno) recibieron poca atención hasta comienzos del 1970, y en la mayoría de los casos fueron simplemente considerados como intermediarios en las síntesis totales de esteroides conocidos, o como productos de reordenamiento de esqueletos de pregnano. La nomenclatura de estos compuestos sigue la misma de los esteroides de la “serie natural” o “serie normal” que son derivados del ciclopanoperhidrofenantreno.

Los esqueletos D-homoesteroideos han permitido esclarecer ciertos comportamientos de los núcleos esteroideos naturales. Así por ejemplo, la facilidad de los reordenamientos esqueléticos conocidos como "*Back-bone rearrangement*" del D-homoandrost-5-eno, contradice el punto de vista antiguo que responsabilizaba de los reagrupamientos de los átomos, a las tensiones originadas por la unión *trans* de los anillos C/D de los esteroideos naturales. Por otra parte, la mayor flexibilidad conformacional habla de su gran utilidad en el estudio de ciertas propiedades físicas, estudios de efectos remotos o provenientes de la combinación de transmisiones inductivas y conformacionales.<sup>12, 9</sup>

En los comienzos, los D-homopregnananos cobraron gran interés y su preparación fue emprendida por la industria farmacéutica, especialmente por el grupo de Hoffman-La Roche, con varios compuestos patentados; de algunos hay citas de su actividad (Sección VI).

Por otra parte y en vista que las fuentes naturales productoras de precursores esteroideos son cada vez más escasas, la tendencia general es la de desarrollar métodos de síntesis totales para esas hormonas. Tales métodos son generalmente más directos para D-homo-esteroideos que para los correspondientes de la serie normal y de ahí el interés que tiene la aplicabilidad de estructuras D-homo-esteroideas como sustitutos de los homólogos inferiores, o como precursores químicos de los mismos.

La "simetría" esquelética de D-homoandrostano es un reto a las reacciones químicas selectivas, así como de su comportamiento frente sistemas enzimáticos que producen transformaciones sobre carbonos específicos. Por ello, la preparación, el estudio de sus propiedades químicas y espectroscópicas, y su comportamiento frente a ciertos microorganismos, de una serie de D-homoandrostanos fue por mucho tiempo uno de los proyectos desarrollados en la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela.

En esta monografía se trata de reunir la información más relevante sobre D-homo-esteroideos, haciendo el mayor énfasis en D-homoandrostano. Así, esta recopilación se ha dividido en varias secciones que incluyen, sin detalles experimentales, la síntesis del esqueleto derivado del perhidrocriseno (D-homo esteroidea) y de algunos derivados oxigenado, las transformaciones microbiológicas, los análogos naturales, y la actividad.

## Referencias

1. L.F. Fieser y M. Fieser, *Steroids*, Reinhold Publ. , 1960.
2. a) G. Mehta V. Singh, Hybrid systems through natural product leads: an approach towards new molecular entities, *Chem. Soc. Rev.*, 2002, **31**: 324-34. b) L.F. Tietze, H.P. Bell, y S. Chandrasekhar S, Natural product hybrids as new leads for drug discovery, *Angew Chem Int Ed Engl*, 2003, **42**(34):3996-4028. c) J. Tamminen y E. Kolrehtainen, Bile acids as building blocks of supramolecular hosts, *Molecules*, 2001, **6**(1): 21-46; (Doi:10.3390/60100021).
3. K. Koman, v.M. Kolb e I. Terenius, A naloxone-steroid hybrid azine with selective and long-acting opioid antagonism at delta receptors in vitro, (PMID 2855368, PubMed).
4. A. Magyar, J. Wölfling, M. Kubas, J.A. Cuesta Seijo, M. Sevvana, R. Herbst-Irmer, P. Forgó, y G. Schneider, Synthesis of novel steroid-tetrahydroquinoline hybrid molecules and D-homosteroids by intramolecular cyclization reactions, *Steroids* , 2004, 69(5): 301-312.
5. P.R. Brotherhood y A.P. Davis, Steroid-based anion receptors and transporters, *Chem Soc. Rev.*, 2010, **39**(10): 3633-47.
6. D. Rivera, y L.A. Weejohann, Synthesis of novel steroid-peptoid hybrid macrocycles by multiple multicomponent macrocyclizations including bifunctional building blocks (mibs), *Molecules*, **12**, 1890-1899, 2007 *Molecules* 2007, **12**(8): 1890-1899; doi:10.3390/12081890 ( y citas indicadas)-
7. A.P. Davis, Bile Acid Scaffolds in Supramolecular Chemistry: The Interplay of Design and Synthesis, *Molecules* 2007, **12**(9): 2106-2122. (Doi:10.3390/12082106)
8. S. MacMahon, R. Fong II, P.S. Baran, I. Safonov, S.R. Wilson y A.I. Schuster, Synthetic approaches to a variety of covalently linked porphyrin-fullerene hybrids, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**: 5449-5455.
9. A. Alaimo, C.A. Coburn, S.J. Danishefsky, Studies in the synthesis of a baccatin III-steroid hybrid: A remarkably rapid intramolecular Diels Alder reaction, *Tetrahedron Letters*, 1994, **35**(36): 6603-06.
10. Patente, E.L. Castedo, J. Granja Guillan, y R. Garcia Fandiño, Universidad de Santiago de Compostela, España, 2006. Solicitud: P200301571.(Procedimiento de obtención de taxoesteroides y sus precursores).

11. a) Attha-ur-Rahman y M.I. Choudhary, Chemistry and biology of steroidal alkaloids, en *The alkaloids, Chemistry and Pharmacology* (ed. G.A. Cordell, vol 50, AcademicPress, San Diego, Ca, 61-108, 1998. b) Attha-ur-Rahman y M.I. Choudhary, Ditepenoid and steroidal alkaloids, *Nat, Prod. Rep.*, 1999, **16**, 619. DOI: 10.1039/A705715F .
12. D. Marcano y M. Hasegawa, Fitoquímica Orgánica, Ediciones CDCH–UCV, 2 ed., 2002.



## Sección II

### Síntesis Parciales de D-Homoesteroides

Para la síntesis de D-homoesteroides debe contemplarse tanto la construcción del esqueleto tetracíclico, formado exclusivamente por anillos de seis miembros, como la introducción de cadenas laterales y de grupos funcionales en los diversos átomos de carbono del sistema anular.

Hay dos aproximaciones fundamentales para la preparación del esqueleto perhidrocriseno: a) puede recurrirse a la síntesis total, a partir de fragmentos pequeños, o b) valerse de la adición de un átomo de carbono al anillo D de esteroides comerciales. Cuando el nuevo anillo D tiene incorporado un heteroátomo como nitrógeno, oxígeno o azufre se trata de D-homo aza-, oxa-, o tía-esteroides, respectivamente.

Aunque la segunda alternativa para construcción del sistema D-homoesteroidal se presenta más conveniente, como se indicará abajo, se consideró interesante resumir información acerca de métodos de síntesis total, la cual se encuentra muy dispersa en la literatura química y este será el tema de la Sección III. No se pretende abordar todas las síntesis parciales o totales registradas en la literatura, pero se tratará de revisar los métodos más frecuentes y químicamente más interesantes.

El atractivo de la posible aplicación de los D-homoesteroides para el tratamiento de diversas afecciones, que comenzó con la búsqueda de antiinflamatorios, ha sido un tema ampliamente registrado, en el universo de las patentes. Sin embargo y a pesar del extenso número de registros, pocos implican estructuras con modificaciones llamativas o técnicas sintéticas novedosas,

y todos están basados en trabajos académicos previos.

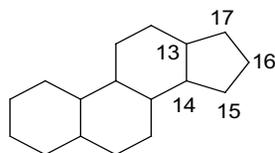
En el presente compendio, los métodos de síntesis se han subdividido en: síntesis total y síntesis parcial. Las síntesis totales constituyen rutas que constan de muchos pasos y la selectividad es generalmente baja, en especial cuando alguna etapa de la secuencia experimental involucra la apertura y reciclación de anillos.

Esta sección está dedicada a la síntesis parcial, que implica la expansión del anillo D, a partir de esteroides con el esqueleto "normal" del ciclopentanoperhidrofenantreno.

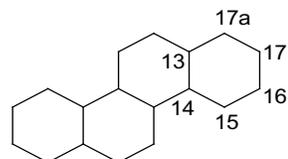
La funcionalización mediante métodos químicos del esqueleto D-homoandrostánico constituye la Sección IV. La introducción de grupos hidroxilo empleando microorganismos, se tratará en la Sección VII, dedicada a hidroxilaciones microbiológicas.

### Síntesis por Expansión del Anillo D

La conversión del anillo de cinco miembros de los esteroides naturales, en uno de seis átomos de carbono, es la aproximación más plausible para la formación de los D-homo-esteroides. Este método registra una importante ventaja, que es la de mantener inalterados los centros quirales naturales, no involucrados en las secuencia de reacciones que conducen a la expansión del anillo D.



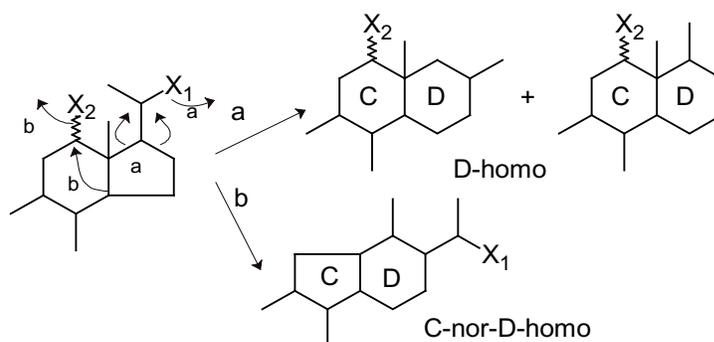
ciclopentanoperhidrofenantreno



perhidrocriseno

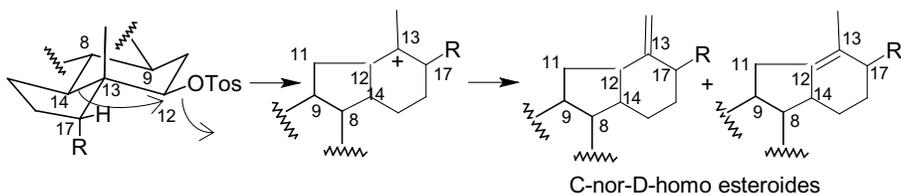
Es así como la introducción de un átomo de carbono en el anillo de cinco miembros del ciclopentanoperhidrofenantreno es una manera de obtener el sistema perhidrocriseno de los D-homoesteroides. En un caso, el átomo puede provenir del esqueleto carbonado mismo (tanto de una cadena lateral, como del sistema cíclico) y en otro, puede ser adicionado por un reactivo externo a través de una reacción del tipo Wittig.

La primera alternativa ha tenido mayor aplicación e incluye aquellos trabajos destinados a incorporar el carbono 20 del esqueleto de pregnano, que son los esteroides naturales más frecuentes. Si se incorpora el C-20 al anillo D, transformación que ocurre cuando en este carbono hay un buen grupo saliente, el producto resultante es un D-homo-esteroide (vía a). Si el carbono adicional proviene del anillo C (i.e. C-13), se obtiene un C-nor-D-homoesteroide, lo que representa un proceso de contracción y expansión simultánea de los anillos C y D (vía b).

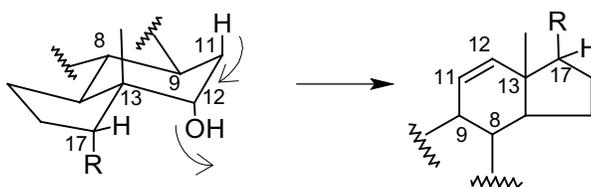


En la figura anterior no se incluyen los átomos o los dobles enlaces que satisfagan la estructura completa de las moléculas finales.

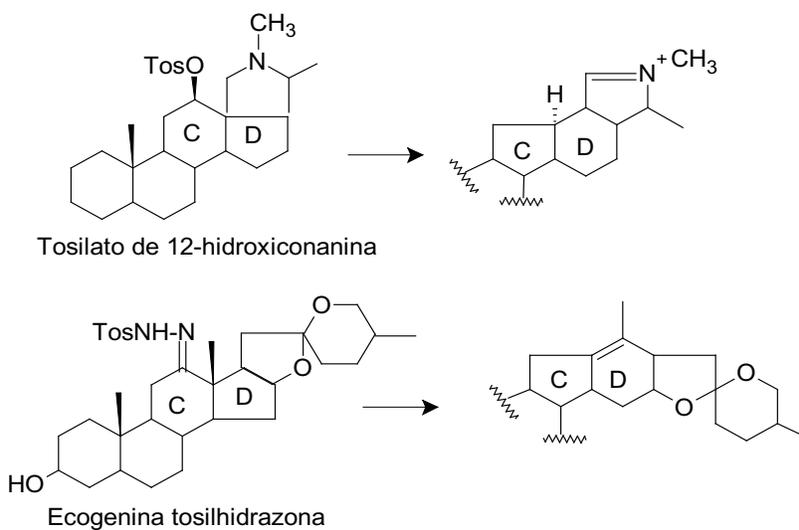
La formación de C-nor-D-homo esteroides requiere de sustratos sustituidos en C-12 con grupos salientes eficientes, orientados beta ecuatoriales, capaces de generar especies catiónicas que conduzcan a productos reordenados, por migración del enlace 13-14. La carga positiva en C-13 puede, conducir a la formación de olefinas isoméricas o bien saturar la especie catiónica resultante con un contraión.



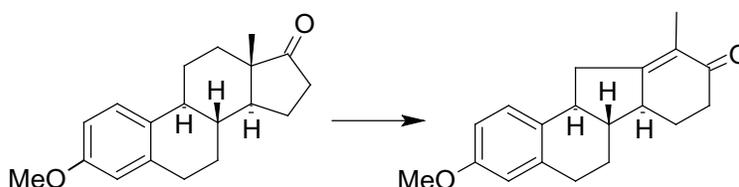
Cuando el sustituyente en C-12, ocupa la posición axial se favorecen los procesos de *trans*-eliminación con la formación de la olefina 11-12.



Estos reordenamientos son frecuentes en esteroides naturales sustituidos en C-12, con grupos ecuatorialmente dispuestos. Esta propiedad se aprovecha para el reordenamiento de la hecogenina (a través de su tosilhidrazona y de la (a través de su tosilato), en un procesos que requiere de solventes próticos y altas temperaturas.<sup>1</sup>



El interés en la preparación de estos esqueletos formados por anillos de 6-6-5-6 miembros, se relaciona a una serie importante de sustancias naturales, entre las cuales están los alcaloides de *Veratrum* (ver Sección V)<sup>3a</sup> y en especial para lograr estructuras de gran interés farmacológico como son la ciclopamina y la nakiterposin. La preparación de estos esqueletos se ha alcanzado a través de una aproximación biomimética a partir de 17-cetoesteroides, en sólo tres pasos y con alta endoselectividad.<sup>3b</sup>



Como estos últimos sistemas cíclicos no corresponden al esqueleto del perhidrocriseno, no se profundizará en estas estructuras y en su formación.

Como se indicó arriba, la expansión del anillo D puede significar la inclusión de un heteroátomo, como por ejemplo la formación de oxa-, aza y tia-esteroides a través de oxidaciones de Baeyer-Villinger y de reordenamientos de tipo Beckmann, respectivamente. Aunque presentan los cuatro anillos de seis miembros, estos heteroesteroides no serán considerados aquí.

### Reordenamiento de Esqueletos de Pregnano

Los ejemplos de homologación del anillo D empleando como fuente del carbono adicional la cadena lateral, son particularmente numerosos, pero se los puede clasificar en tres grandes grupos:

- i Reordenamientos Aciloínicos
- ii Reordenamientos Pinacólicos
- iii Reordenamientos Wagner-Meerwein

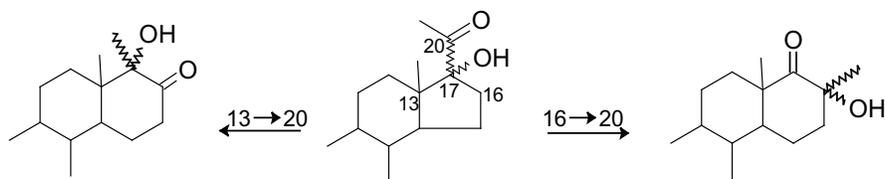
Cada tipo de reordenamiento será tratado independientemente. Existen además, otros métodos de homologación del anillo D menos eficientes, que se considerarán brevemente.

## Reordenamiento Aciloínico

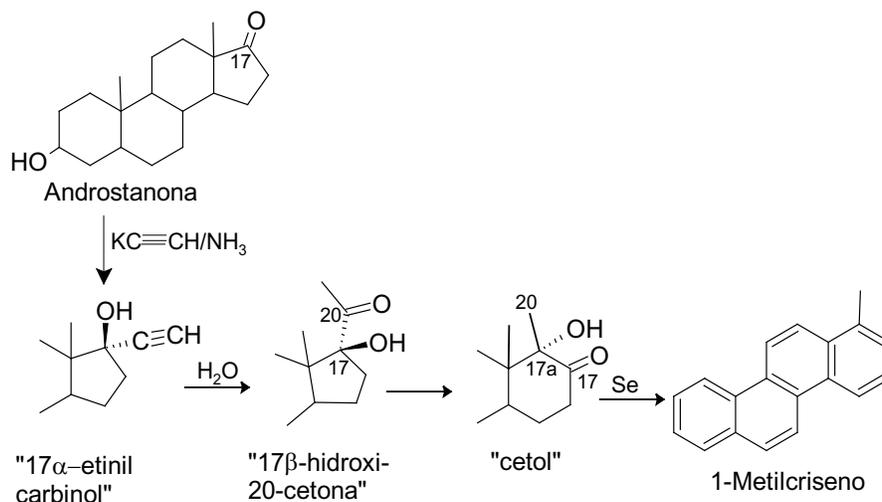
Probablemente los sustratos más empleados para la D-homologación, han sido los 17-hidroxi-20-ceto-esteroides, y a estos últimos Wendler, uno de los clásicos contribuyentes a la preparación y química de los D-homoesteroides, ha dedicado una excelente revisión.<sup>2</sup>

De manera resumida, la reacción consta de la incorporación del carbono 20 al anillo D, en un proceso que puede ser acido- o base-catalizado. En los primeros trabajos se formularon algunas asignaciones erróneas de las estructuras obtenidas y ello introdujo varias confusiones en la interpretación de las interrelaciones estructurales entre reactantes y productos. Aunque tales aspectos fueron clarificados en trabajos posteriores, todavía se adolece de un criterio consistente que permita un control mecanístico completo de estas reacciones.

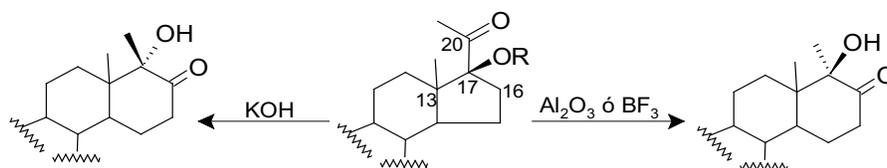
Los primeros ejemplos de homologación, registrados por Ruzicka, Stavely y Shoppee entre 1938 y 1943, se observaron durante los intentos de síntesis de pregnanos, representados por 17-hidroxi-20-ceto-esteroides, que es la estructura característica de los corticoesteroides (e.g. cortisona) y del estrógeno, progesterona. El reordenamiento de la aciloína, puede, dependiendo de cuál enlace migre, formar dos  $\beta$ -hidroxicetonas isoméricas.



Durante la hidratación del  $17\alpha$ -etnilcarbinol de la androstanona (lograda por tratamiento de 17-cetonas con  $\text{KC}\equiv\text{CH} / \text{NH}_3(\text{l})$ ), precursor del sistema  $17\beta$ -hidroxi-20-cetona, se obtuvo un compuesto que poseía el anillo D de seis miembros, lo cual fue evidenciado por deshidrogenación sobre selenio del cetol, hasta la obtención del 1-metilcriseno.



El reordenamiento debe ocurrir después de la hidratación del triple enlace, puesto que la hidroxiketona origina el producto expandido bajo las condiciones de la reacción, así como en otras condiciones ácidas o básicas y aún, durante la purificación cromatográfica sobre alúmina. Se notó además, que la configuración del carbono 17a en el cetol difería de acuerdo a la naturaleza del catalizador.

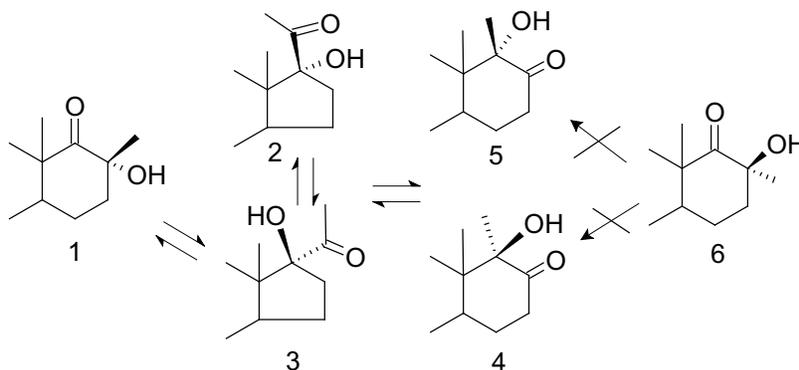


Estos resultados indujeron al estudio de las relaciones estereoquímicas de reactantes y productos en condiciones ácidas y básicas. De esta manera, el sustrato con la configuración "no natural" (i.e. 17 $\beta$ -OH,20-cetona) sufre casi exclusivamente, la migración del enlace C-13-C-17, independientemente de la naturaleza del catalizador; mientras que el reordenamiento del epímero natural (i.e. 17 $\alpha$ -OH,20-cetona) es menos regioselectiva, aunque en condiciones básicas predomina la migración del enlace C-13-C-17.

El alivio estérico que acompaña las conversiones de sistemas *trans*-hidrindano a *trans*-decalina, representa la fuerza propulsora para la expansión del anillo D de 17-hidroxi-20-ceto-esteroides y la mayor reactividad de los epímeros 17 $\beta$ -OH fue atribuida a la situación estérica menos favorable que representa la cadena lateral en posición *endo*.<sup>4</sup>

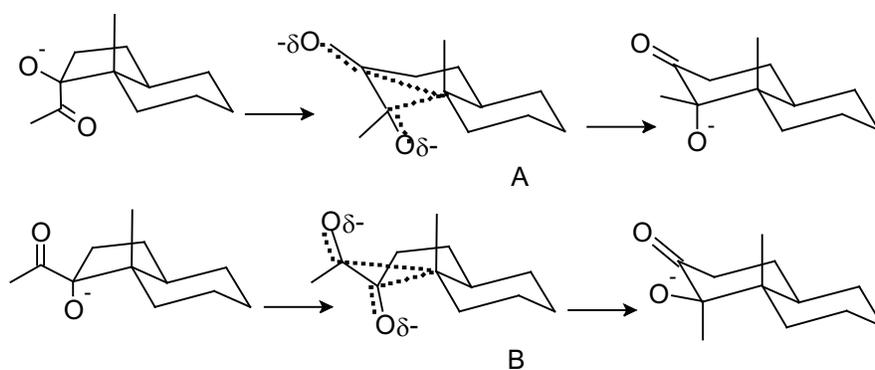
La proporción de los productos estará determinada por la facilidad relativa de la migración de los enlaces C-13–C-17 ó C-16–C-17, al carbono 20 deficiente de electrones, en aquellas reacciones catalizadas por ácidos Lewis. La orientación del grupo OH en el sustrato afectará la estabilidad del estado de transición. En el trabajo original, Turner<sup>4</sup> contempla a los factores electrónicos como favorecedores de la migración del enlace más sustituido, así como preferencias conformacionales del estado de transición que tiende adoptar la conformación silla, y a factores estéricos. Estos últimos no pueden ser analizados aisladamente por cuanto están ligados a los cambios conformacionales que tienen lugar durante el desarrollo del estado de transición.

La interpretación de los resultados se complica porque los sustratos y productos pueden equilibrarse en las condiciones de reacción y se han propuesto los equilibrios<sup>2</sup> indicados en la figura 1, considerando que, a través de estudios con trazadores radiactivos de derivados de 20-<sup>14</sup>C-pregnano, se estableció que el grupo metilo permanece unido al carbono 20 durante los procesos de isomerización<sup>5</sup> y por tanto, el isómero 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -cetona (6) no puede convertirse en (4) y (5); de aquí se deduce que los equilibrios anteriores deben proceder a través de los homólogos de cinco miembros (2) y (3).



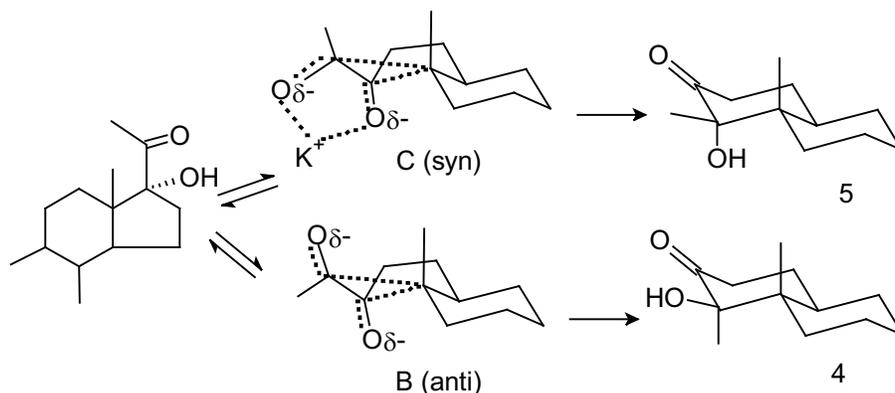
**Figura 1.** Equilibrios de productos del reordenamiento aciloínico.

Las reacciones catalizadas por álcali de ambos 17-epímeros (2) y (3) (figura 1), tienen en común la migración preferencial del enlace C-13–C-17. En las suposiciones originales, la estereoquímica de los productos tiene su origen en la disposición *anti* de los átomos de oxígeno (del alcohol y del carbonilo) para aliviar así las interacciones aniónicas. Esto implicaría un estado de transición de semi-silla para el isómero 17 $\beta$ -OH (A) y uno de semi-bote para el isómero 17 $\alpha$ -OH (B),<sup>6</sup> como los indicados en la figura.



Algunos reordenamientos análogos han sido reinvestigados en varias condiciones y se han propuesto modificaciones<sup>6</sup> a los estados de transición para explicar las diferencias en velocidad de la formación de estructuras como (4) y (5) de la figura 1, así como de su equilibrio en la homologación del compuesto de Reichsteins L.<sup>7</sup>

La conformación *anti* que conduce al estado de transición B, es todavía aceptada para las reacciones catalizadas con KOH en solventes polares, puesto que las estructuras parcialmente cargadas que se generan en el estado de transición, son estabilizadas por efectos de solvatación. Esta solvatación no ocurre en solventes no polares y bajo estas condiciones, el estado de transición adoptará una conformación de semi-bote cuya orientación *syn* de los átomos de oxígeno permite estabilizar las cargas que se están generando a través de un quelato interno con el catión potasio en el estado de transición C, (Figura 2). Ello conducirá a la formación de 17 $\alpha$ - $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ - $\beta$ -metil-D-homo-17-cetona (5) de la figura 1.

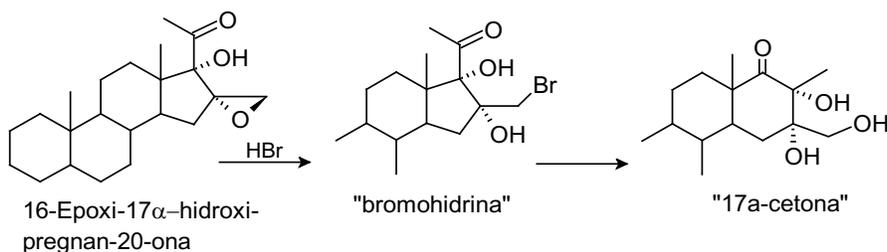


**Figura 2.** Estados de transición *syn* y *anti* que conducen a la formación 17 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -hidroxi-17-D-homocetonas.

Las reacciones catalizadas por ácido de los epímeros 17 $\alpha$ -OH (2) (figura 1) introducen un nuevo factor. En este caso particular tiene lugar la migración del enlace C-16–C-17, que origina las 17 $\alpha$ -cetona (1) como producto principal, mientras que el epímero 17 $\beta$ -OH (3) origina solamente la 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil-D-homo-17-cetona (4) bajo las mismas condiciones.

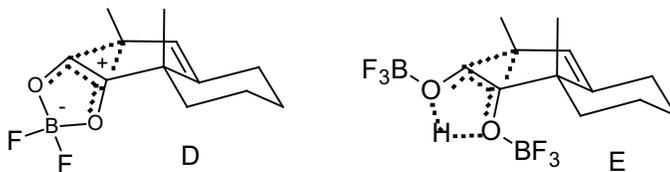
Varios argumentos se han esgrimido para justificar el comportamiento aparentemente anormal del epímero 17 $\alpha$ -hidroxilado, y entre ellos se han asumido estados de transición de conformación variable (silla  $\leftrightarrow$  bote).

Por otra parte, las preferencias electrónicas para la migración del enlace más sustituido C-13–C-17, quedan descartadas para todos los procesos que generan 17 $\alpha$ -cetonas; más aún, cuando tal migración ocurre en los 16 $\alpha$ -hidroxi-esteroides<sup>9</sup> ó del 16-epoxi-17 $\alpha$ -hidroxipregnan-20-ona, que se reorganizan con HBr, a la 17 $\alpha$ -cetona, a través de la formación inicial de la bromohidrina.<sup>8</sup>



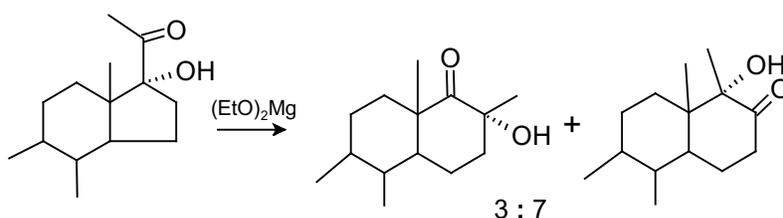
En estudios cinéticos de los reordenamientos catalizados con  $\text{BF}_3$  en dimetoxietano<sup>10</sup>, se ha encontrado que los sustratos con disposición ecuatorial de la cadena lateral en C-17 ( $17\alpha\text{-OH}, 20\text{-cetonas}$ ), reaccionan más lentamente cuando existe un grupo  $16\alpha\text{-benzoiloxi}$ , pero tal retardo no es afectado por la naturaleza de los sustituyentes sobre el sistema aromático. Ello significa un escaso desarrollo de especies cargadas en el estado de transición, y el origen estérico del retardo. Por otra parte, un grupo metilo en C-16 acelera la reacción, y aún más, si la orientación es *exo*. La alta reactividad del derivado  $16\beta\text{-metilado}$  debe provenir del alivio estérico que tiene lugar cuando el compuesto se reordena (de  $16\beta$  *quasi*-axial a  $16\beta$ -ecuatorial). Independientemente de la naturaleza del sustituyente en C-16, la migración preferencial sigue siendo la correspondiente al enlace C-16-C-17.

Los dobles enlaces olefínicos tienen efectos que deben ser tomados en cuenta. Aun cuando la migración del enlace C-16-C-17 ocurre con exclusividad, un metileno exocíclico en C-16 retarda ligeramente la reacción, mientras que los  $\Delta^{14}$ -derivados reaccionan 4,5 veces más rápido que sus análogos saturados. La aceleración que introduce el doble enlace C-14-C-15 es atribuida a la naturaleza alílica de C-16 y a las interacciones del enlace  $\pi$  con un estado de transición semejante a un ciclopropano, deficiente en electrones (D) (figura siguiente), donde el  $\text{BF}_3$  está simultáneamente acomplejado a ambos átomos de oxígeno. Esta situación es análoga a la correspondiente al estado de transición (C). Para este arreglo el  $\text{BF}_3$  debe descomponerse, aun temporalmente, con la pérdida de un fluoruro para permitir la doble coordinación del átomo de boro. Sin embargo, las medidas cinéticas de reordenamientos aciloínicos de compuestos monocíclicos sugieren el papel puramente catalítico del  $\text{BF}_3$ ; ello llevó a postular un nuevo estado de transición (E) que posee un puente de hidrógeno intramolecular.<sup>11</sup>

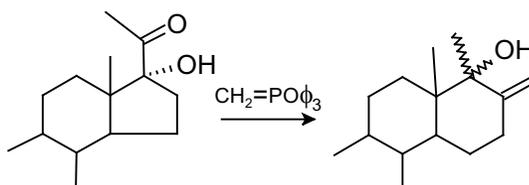


Los reordenamientos térmicos aciloínicos siguen el mismo camino de aquellos catalizados por ácido.

Así, mientras los estados de transición aniónicos muy asociados con el metal, conducen preferentemente a la migración del enlace C-13–C-17, los complejos excitados deficientes de electrones favorecen la migración del enlace C-16–C-17. La deficiencia electrónica del estado de transición deberá depender del elemento coordinante. Esto fue demostrado empleando como acomplejante, magnesio, cuya electronegatividad (1,2) está comprendida entre aquella del potasio (0,8) y la del boro (2,0). El empleo del etóxido de magnesio produjo una mezcla de isómeros provenientes de las migraciones de ambos enlaces en relación 3:7.

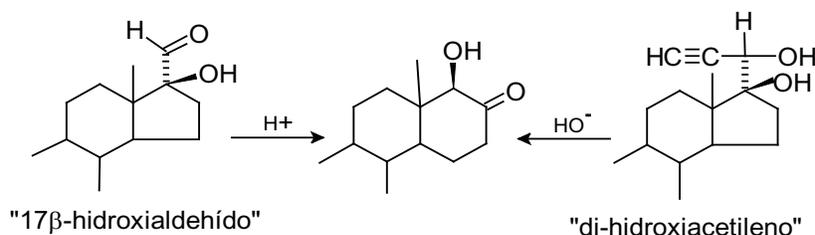


Varios reactivos han sido utilizados para promover las homo-anelaciones a través de reordenamientos aciloínicos, Tal es el caso del metilentrifenilfosforano, cuya naturaleza básica induce, en medio polar, la D-homo-anelación de 17 $\alpha$ -hidroxipregnanos, como el indicado en la figura que sigue, antes de sufrir la condensación de Wittig<sup>12</sup>. También se ha observado este reordenamiento al tratar bajo condiciones de oxidación Oppenauer [Al(O-t-Bu)<sub>3</sub> en benceno y reflujo], la 3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxipregn-5-en-20-ona,<sup>12b</sup> gracias al medio básico de la reacción.

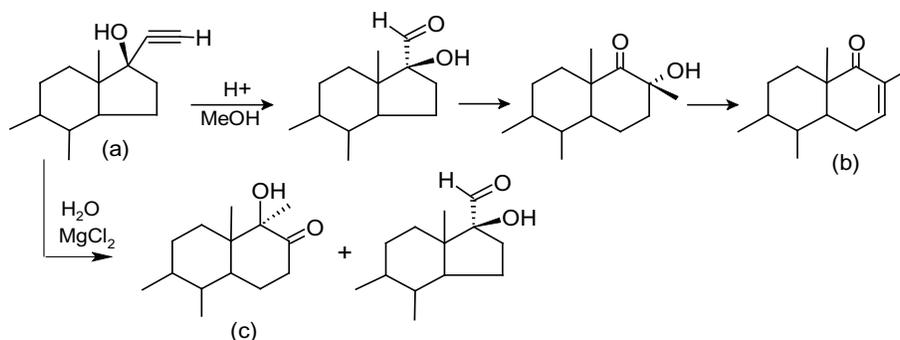


En 21-norpregnanos, se observó que el 17 $\beta$ -hidroxi-aldehído, muestra mayor tendencia a la migración del enlace más sustituido C-13–C-17, que su epímero 17 $\alpha$ -OH, en presencia de catalizadores ácidos o básico.<sup>13</sup> De manera similar, tiene lugar la transformación estereoespecífica del di-hidroxiacetileno

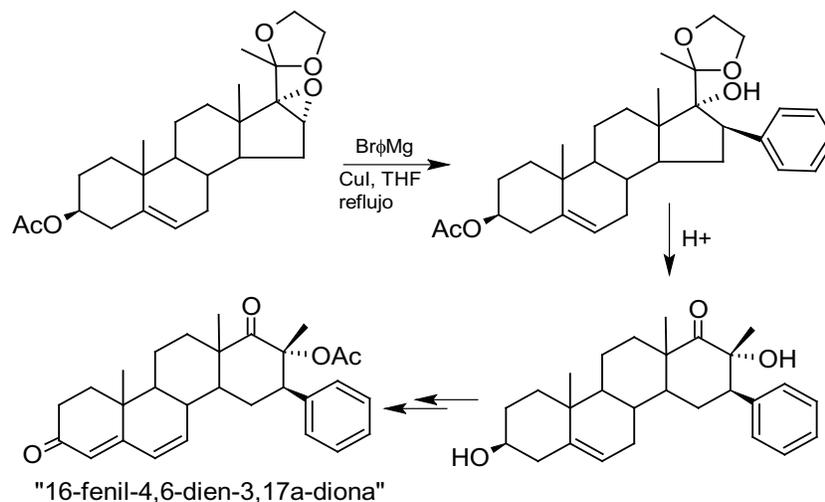
a la D-homo-hidroxi-cetona, que implica la pérdida de una molécula de acetileno.<sup>14</sup>



La última transformación representa un reordenamiento aciloínico donde el carbonilo ha sido sustituido por un grupo de átomos capaces de generarlo, (como son los grupos latentes y los grupos protectores), lo que implica la equivalencia de funcionalidad, de acuerdo al principio de Corey. Otro ejemplo típico de equivalencia de funcionalidad por grupo latente, se evidencia en la formación de 17α-D-homocetonas a partir del sistema 17α-etinil-17β-hidroxi (a).<sup>15</sup> La D-homoenona (b) se obtuvo como producto de deshidratación del alcohol intermediario. Si la hidratación del grupo etinilo se lleva a cabo con la acción catalítica del cloruro de magnesio, se obtiene la hidroxi-cetona isomérica (c), junto con el producto de hidratación del triple enlace: el 17β-hidroxi-17α-formil derivado<sup>16</sup>.

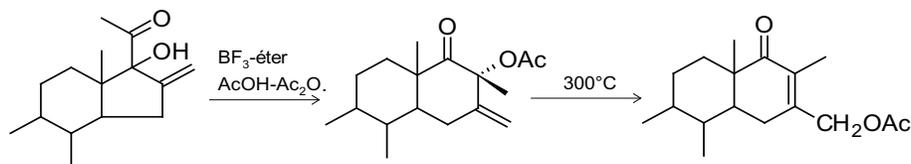


Un ejemplo de reordenamiento aciloínico que involucra un grupo protector (el cetal de la 20-cetona) lo ilustra la secuencia de reacciones que producen derivados del 16-fenil-D-homoandrostano.



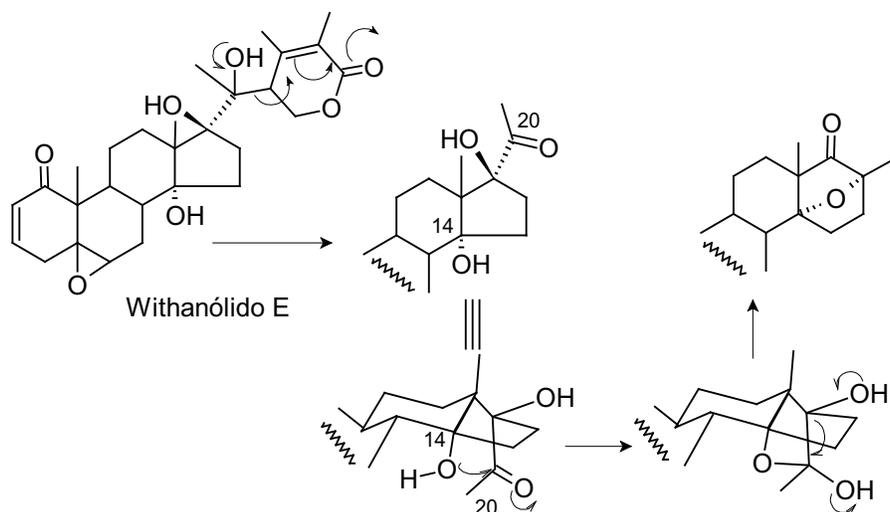
El grupo fenilo se incorpora a través de la apertura del epóxido lo que produce el sistema aciloínico protegido, el cual sufre el reordenamiento a la D-homocetona por tratamiento con ácido perclórico. El derivado 16-fenil D-homoandrostánico así como su producto de oxidación: la "16-fenil-4,6-dien-3,17a-diona", presentan efectos antiandrogénicos.<sup>17b,c</sup>

Análoga a la reacción anterior, es la conversión de 16-metilen-17-hidroxi-20-oxoesteroides cuando se someten al tratamiento con  $\text{BF}_3$  en ácido acético-anhídrido acético, que generan 17 $\alpha$ -acetoxi-17 $\beta$ -metil-16-metilen-17a-oxo-D-homoandrostanos, los cuales por pirólisis a 300°C, sufren el reordenamiento alílico para dar los correspondientes 16-acetoximetil-16-deshidro-17-metil-17a-oxo-D-homoandrostanos.<sup>17d</sup>

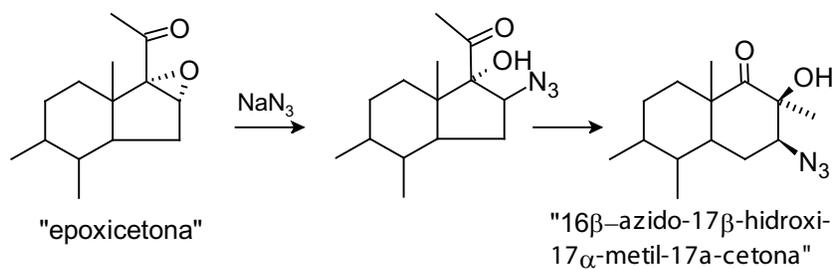


El reordenamiento aciloínico se observa durante la hidrólisis del Whitanolido-E,<sup>18</sup> aún en condiciones muy suaves. La reacción requiere de la presencia del sistema intermediario 17 $\beta$ -hidroxi-pregn-20-ona el cual formará

un puente de oxígeno entre C-14 y C-20, previo a la migración del enlace que da origen a la expansión del anillo D.



La formación de 16 $\beta$ -azido-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil-17a-cetona, a partir de la epoxicetona por acción de azida sódica, es otro ejemplo de reordenamiento aciloínico donde la especie que sufre el reordenamiento se genera en el primer paso por ataque del ion azido.<sup>19</sup>

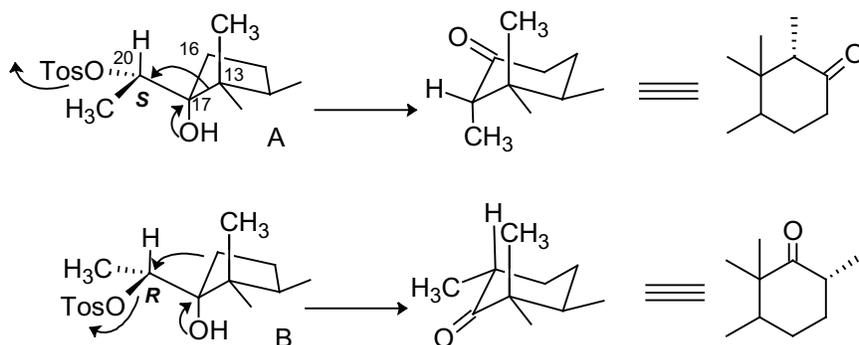


### Reordenamiento Pinacólico

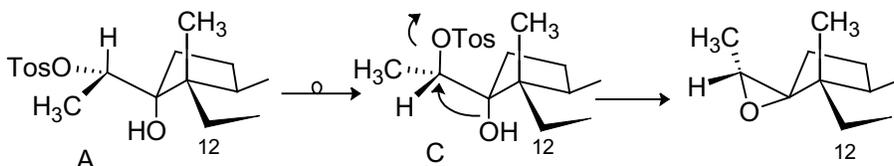
Análogo al reordenamiento aciloínico, los pinacoles: 17,20-dihidroxipregnanos o sus 20-il-ésteres, expanden el anillo D en condiciones ácidas o básicas, a través de un estado de transición similar. Los reordenamientos pinacólicos

catalizados por ácido están considerados dentro de las reacciones del tipo Wagner-Meerwein (ver más adelante). Los ejemplos reportados se refieren a estereoisómeros que poseen la configuración  $17\beta$ -para la cadena lateral.

Aparentemente, la migración de los enlaces viene determinada en parte, por la estereoquímica de C-20. La conformación preferida de C-20 para ambas configuraciones R o S, es aquella que enfrenta el átomo de hidrógeno en C-20 al metilo angular en C-13. Siendo que el enlace migrante debe estar *anti* al grupo saliente, en aquellos sustratos 20-R sufrirán la migración del enlace C-16–C-17, mientras que en los epímeros 20-S, será el enlace C-13–C-17 el que se rompe, durante la homologación.

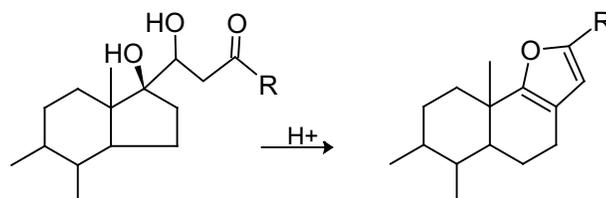


Una disposición conformacional como “A” para el epímero 20-S implicará un estado de transición que enfrenta C-12 con el metilo en C-20 (ver la figura que sigue) y por rotación del enlace C-17–C-20, adoptara entonces la conformación C, menos impedida, y con las funciones oxigenadas dispuestas *anti*, que originará el epóxido como producto colateral.



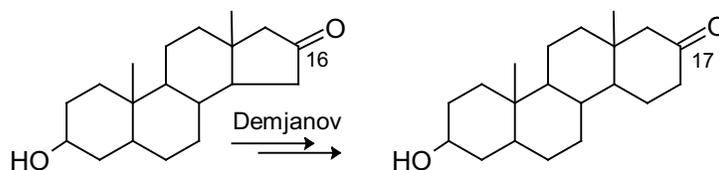
Otros pinacoles han sufrido reordenamiento en medio ácido. Tal es el caso de dioles como el indicado en la figura que sigue. En este caso junto con

la expansión del anillo de cinco miembros, se producen derivados furánicos<sup>26</sup> provenientes de un ataque sobre el grupo carbonilo del sustrato.



Si bien las conformaciones con menores interferencias estéricas pueden justificar las preferencias migratorias, los resultados no parecen concluyentes, más aun cuando se analizan otras reacciones análogas, como por ejemplo la reacción de Demjanov, que utiliza  $\beta$ -aminohidras, equivalentes sintéticos de los pinacoles, como sustratos. En esta reacción, la proporción de cetonas isoméricas 17 y 17a fue inicialmente reportada como 1:6, respectivamente, sin considerar la estereoquímica del carbono 17 en el sustrato.<sup>27</sup> Ello provee de nuevo, un ejemplo de migración preferencial C-16–C-17 para lo cual es difícil visualizar una explicación directa.<sup>28</sup>

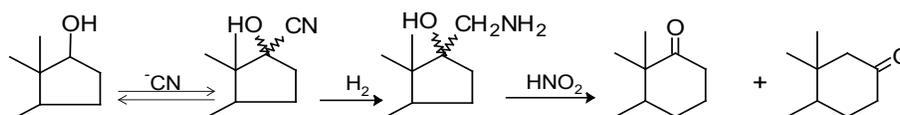
Este método de homologación aplicado a la aminohidrina derivada de la 3 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androstano-16-ona produjo casi cuantitativamente, la D-homo-17-cetona, implicando la migración del enlace C-15–C-16.<sup>47</sup>



Aunque se han hechos algunos intentos para determinar la relación estereoquímica entre las hidroxiaminas ( $\beta$ -aminohidras) y los productos homologados, ellos se enfocaron principalmente a la reacción llevada a cabo sobre el carbono 3. Sin embargo, al igual que para otros reordenamientos, los resultados han sido contradictorios,<sup>29</sup> lo que impone la necesidad de estudios adicionales sistemáticos.

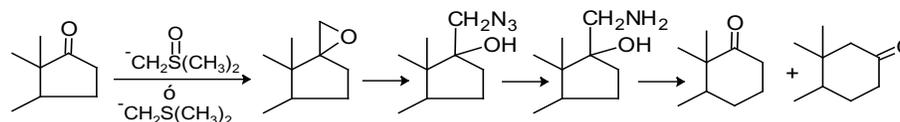
La formación de las aminohidras, requeridas para la homologación

del anillo a través de la reacción de Tiffaneau-Demjanov, ha sido objeto de varios trabajos y requiere de comentarios especiales. El método originalmente propuesto por Goldberg y Monnier<sup>30</sup> supe el carbono adicional a través de la formación de las cianohidrinas a partir de las cuales se obtienen los aminoalcoholes ( $\beta$ -aminohidrinas) por reducción del grupo ciano.



La reversibilidad de la primera reacción limitó el uso de esta secuencia sintética, que además presentaba inconvenientes durante la etapa de reducción. El envenenamiento del catalizador, debido a la presencia de trazas de ion cianuro retarda la hidrogenación catalítica, y por otra parte, en la reducción con hidruros metálicos se forman complejos insolubles con los aminoalcoholes resultantes, que dificulta su recuperación.

El método fue entonces modificado por Kirk<sup>31</sup> quien propuso como paso inicial la formación de epóxidos por la adición de un metiluro generado a partir de yoduro de trimetiloxosulfonio o de trimetilsulfonio, al grupo carbonilo en C-17 de androstanos.

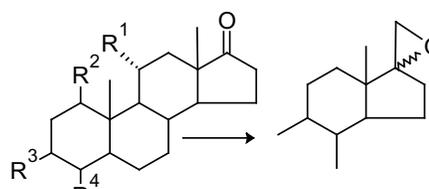


En la selección del solvente para la epoxidación prevalecieron varios criterios. Se escogió la dimetilformamida que, gracias a su mayor poder disociante, permite un aumento de la nucleofilicidad de la sal de onio en su ataque al carbonilo. Con este solvente (DMF seca, bajo atmósfera de nitrógeno, 40-50 °C), el tiempo de reacción para unos diez gramos de sustrato esteroidal, está comprendido entre 6 y 8 horas.<sup>32</sup> Sin embargo, debido a las características del solvente se generan dificultades durante los procesos de aislamiento y purificación de los productos. Estas dificultades pueden sobrepasarse si la epoxidación se lleva a cabo en THF seco a 50-70°C,<sup>33</sup> y aunque la reacción es más lenta, el epóxido se obtiene en un 95% como material cristalino y con un

manipuleo mínimo. Estas condiciones habían sido utilizadas por Corey con resultados poco satisfactorios.<sup>34</sup>

La existencia y posición de un grupo hidroxilo sobre el esqueleto androscánico parece importante en la etapa de epoxidación, si se usa el iluro derivado del trimetiloxosulfonio, en THF. Si bien el método resultó satisfactorio para 3-hidroxi-17-cetonas, la conversión a los epóxidos respectivos de los cetohidroalcoholes isoméricos en C-1 y en C-4 ( $\alpha$  ó  $\beta$ ) fue deficiente, aún después de contacto prolongado (96 y 40 horas, respectivamente, con exceso de metiluro: 3 moles de reactivo por cada mol de sustrato). En la Tabla 1, a continuación, se ilustran ejemplos de los tiempos de conversión de cetona a epóxido. La 5 $\alpha$ -androstan-17-ona requiere de 50 horas de tratamiento para alcanzar un 70-80% de conversión.

**Tabla 1.** Tiempo de reacción para la formación de epóxidos  $[I(CH_3)_3SO$  en DMF].<sup>35</sup>

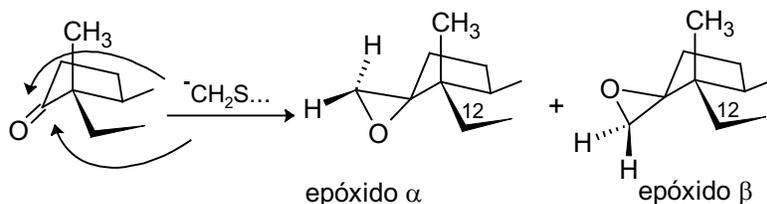
	<i>Sustrato</i>	<i>Tiempo (h)</i>
	a. $R^1, R^2, R^4 = H; R^3 \alpha OH, 5 \alpha H$	6
	b. $R^1, R^2, R^4 = H; R^3 \beta OH, 5 \alpha H$	6
	c. $R^1, R^3, R^4 = H; R^2 \alpha OH, 5 \alpha H$	96
	d. $R^1, R^2, R^3 = H; R^4 \zeta OH, 5 \zeta H$	40
	e. $R^1, R^2, R^4 = H; R^3 \alpha OH, \Delta^5$	6
	f. $R^1, R^2, R^4 = H; R^3 \alpha OH, \Delta^5$	6
	h. $R^2, R^4 = H; R^1 \alpha OH, R^3 \beta OH, 5 \alpha H$	6
	i. $R^1, R^2, R^4; R^3 = H, 5 \alpha H$	50

Las razones no son claras, y aunque la diferencia de polaridad fue un argumento para justificar la baja reactividad de la monocetona (i), la diferencia en el comportamiento de las hidroxicetonas, cuya polaridad es similar, no puede ser satisfecha recurriendo al mismo criterio. Tentativamente, El factor solubilidad parece ser el responsable de estas diferencias, porque las 1-hidroxi- y 4-hidroxi- ( $\alpha$  o  $\beta$ ) (c y d de la tabla anterior) son menos solubles en DMF que sus isómeros en C-3. Además, La formación del espiro-oxirano a partir de la 5 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -androstan-17-ona no tuvo éxito, independientemente de la eficiencia del productor de metiluros: yoduro de trimetiloxosulfonio o

yoduro de trimetilsulfonio, metilentrifenilfosforanos o difeniltiometil-litio. La baja reactividad parece estar asociada con la fusión *cis* C/D más que a efectos de solubilidad.<sup>23,40</sup>

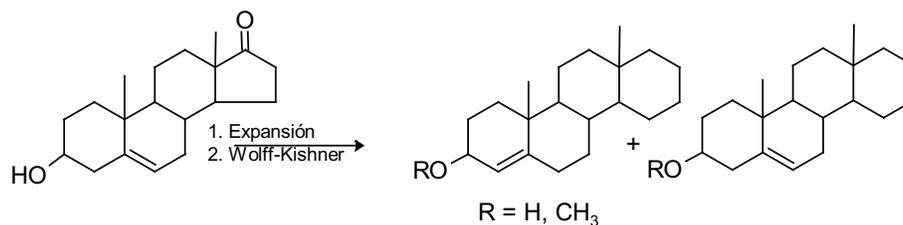
La solubilidad de los epímeros hidroxilados en C-3 es similar en ambos solventes y el retardo de la reacción en THF, debe ser causado por la diferencia en el poder disociante de los solventes. Así la 3 $\beta$ -hidroxi-17 cetona que requiere de 6 horas para transformarse en un 80%, en DMF, en THF necesita 72 h para una conversión similar. La solubilidad en THF de la 1 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androstano-17-cetona (c de la tabla anterior) es mayor que en DMF, y aunque la reacción sigue siendo lenta (36 horas), lo es menos que en dimetilformamida (96 horas) y, además, es casi cuantitativa.

Cuando el agente alquilante es el yoduro de trimetilsulfonio el ataque nucleofílico tiene lugar exclusivamente por la cara  $\alpha$  de la molécula originando el epóxido  $\beta$ .<sup>31</sup> Sin embargo, el epóxido  $\alpha$  se forma en cierta proporción si el iluro es generado a partir de yoduro de trimetiloosulfonio, por cuanto la entrada del nucleófilo de mayor tamaño, encuentra dificultades estéricas para el ataque *endo*.



La relación de epóxidos  $\alpha$  y  $\beta$ , si el agente epoxidante es el yoduro de trimetiloosulfonio, es del orden de 3:1, según fue calculada a partir del área de integración de las señales de los protones metílicos en resonancia magnética de la mezcla de epóxidos y confirmada por separación cromatográfica de las correspondientes epoxicetonas, producidas por oxidación de Sarret de la mezcla de epóxidos.<sup>36</sup>

La acción prolongada del yoduro de trimetiloosulfonio ocasiona la metilación del grupo hidroxilo en C-3.<sup>41</sup> La O-metilación fue detectada en la mezcla de productos expandidos, junto con la isomerización del doble enlace. Así, la 3 $\beta$ -hidroxi-androst-5-en-17-ona produce 3 $\beta$ -metoxi-D-homoandrost-5-eno y su isómero  $\Delta^4$ , después de la reducción de Wolff-Kishner de los productos expandidos.<sup>37</sup>



La apertura de oxiranos para generar hidroxiazidas (por tratamiento con azida sódica en DMF) es un proceso que está catalizado por ácidos, de los cuales el ácido bórico, actuando como ácido Lewis más que como fuente de protones, es el más apropiado.<sup>38</sup> La reacción en dioxano-agua catalizada por un ácido más fuerte (fenol, ácido acético etc.) produjo una mezcla compleja de compuestos que contenía epóxidos, polioles, azidas y otros productos de reordenamiento. El tratamiento del oxirano con BF<sub>3</sub> origina principalmente compuestos provenientes de reordenamientos Wagner-Meerwein.

Como resultado de la secuencia de homologación, se encuentra una cantidad considerable de productos no aprovechables, entre los cuales están los 17 $\zeta$ ,20-dioles. El carácter aprótico de la DMF ofrece un medio adecuado para la reacción y descarta la suposición anterior que atribuía al ataque nucleofílico del agua, la formación de polioles durante la formación de las hidroxiazidas.

Se ha citado la síntesis de azidas a partir de 5,6-epoxicolestano y de sus derivados 3 $\alpha$ - y 7 $\alpha$ -hidroxilados,<sup>39</sup> en acetona-agua, con casi un 90% de conversión. Los autores señalan como hecho favorable, la asistencia intramolecular del grupo OH vecino al anillo epoxídico, el cual junto a las moléculas de agua contribuyen a deslocalizar las cargas negativas sobre el átomo de oxígeno y facilitar así, la formación del nuevo enlace C-N, ya que en sustratos que carecen de OH o cuya orientación no es apropiada, la conversión disminuye a la mitad.

Es evidente que para los sustratos indicados en la Tabla 1, no existe la posibilidad de una asistencia similar; sin embargo, cuando el método es aplicado al oxirano 17-20, se obtiene la hidroxiazida como material cristalino con un rendimiento superior al 90%,<sup>33</sup> aun cuando la proporción de azida sódica se disminuye hasta un 25% de la relación recomendada por la literatura (c.a. 100 de NaN<sub>3</sub> vs 1 de sustrato). Gracias a la ausencia de especies catalizadoras

ácidas, no se forman productos de reordenamiento o polioles, considerando que la apertura del anillo epoxídico es una reacción análoga a una sustitución nucleofílica bimolecular ordinaria, en la cual el ataque será favorecido por nucleófilos fuertes y ausencia de grupos alquílicos sobre el sustrato.

En la reducción de las hidroxiazidas se ha utilizado cloruro cromoso y  $\text{LiAlH}_4$ ,<sup>38</sup> pero en ambos casos la formación de sales insolubles dificulta la recuperación de los productos. Con el empleo de  $\text{Zn}/\text{HCl}$ -acetona se obtienen las hidroxiaminas deseadas, junto con una proporción variable de “neutros” que fueron eliminados por extracción de la solución ácida de la reacción. La fracción neutra consistió de una mezcla de D-homo-cetonas, espiro-oxiranos y sus productos de hidrólisis y de reordenamiento, entre los cuales se encuentra el  $3\beta$ -hidroxi- $17\alpha$ -hidroximetil- $17\beta$ -metil- $18$ -norandrost- $13\beta$ -eno.<sup>41</sup>

Si el ácido clorhídrico se sustituye por ácido acético para la reducción de las hidroxiazidas, aumenta la proporción de cetonas expandidas, alcanzando valores esporádicos del 80%. El rendimiento en D-homocetonas se optimiza al 90% si la reducción se lleva a cabo en ácido acético y anhídrido acético (20:1), a temperatura ambiente.<sup>33</sup>

Es interesante notar que, si bien la acetilación concurrente de los grupos hidroxilo en C-3, C-4 y C-11, sólo representa un proceso secundario, el producto homologado se aísla completamente acetilado si la función hidroxílica original se encuentra en C-1. Esto puede ser el resultado de la baja reactividad de los sustratos con el OH en C-1, tanto hacia la formación como durante la reducción de las hidroxiazidas, lo cual da tiempo a la esterificación del grupo OH.<sup>35</sup>

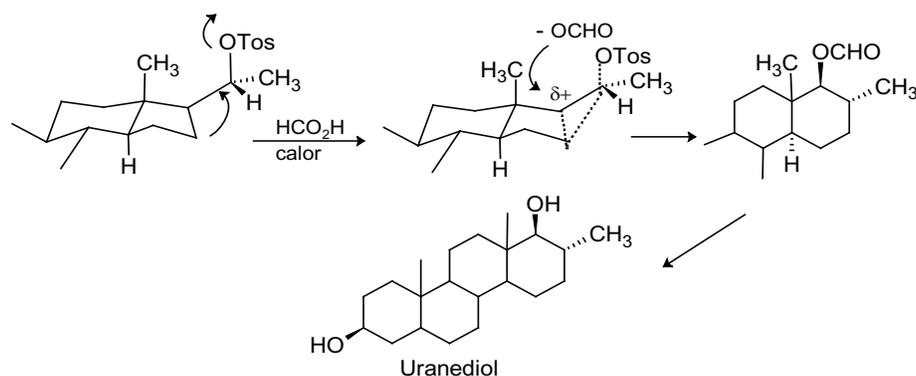
La reproducibilidad de los resultados del método de Demjanov ha sido escasa. Sin embargo, las alteraciones descritas mejoran considerablemente el método en función de un menor trabajo experimental, reducción del número de pasos y aumento del rendimiento hasta un 80%, en varios experimentos repetidos.

### **Reordenamiento Wagner-Meerwein**

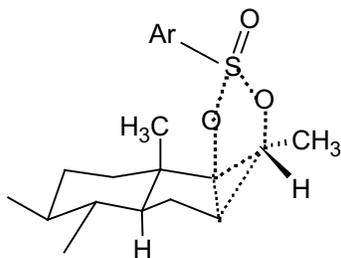
La migración de grupos alquílicos o arílicos a carbonos vecinos deficientes de electrones resumen los reordenamientos Wagner-Meerwein. Los reordenamientos pinacólicos vistos antes, pueden considerarse pertenecientes

a este grupo, como ya se indicó. Son reacciones catalizadas por ácidos fuertes, aunque se han reportado esta conversión en columna de Forosil.<sup>20</sup>

La formólisis del tosilato de 20 $\beta$ -hidroxi-pregnano origina 17 $\alpha$  $\beta$ -hidroxi-17-metil-D-homo-esteroides. Ello implica la migración del enlace C-16–C-17 a C-20 que guarda relación *anti* con la cadena lateral orientada beta. Este reordenamiento se encontró en la síntesis de uranediol a partir del tosilato de 3 $\beta$ -acetoxi-pregnan-20 $R$ -ol cuando es tratado con ácido fórmico y calor, seguido de la hidrólisis de los ésteres.

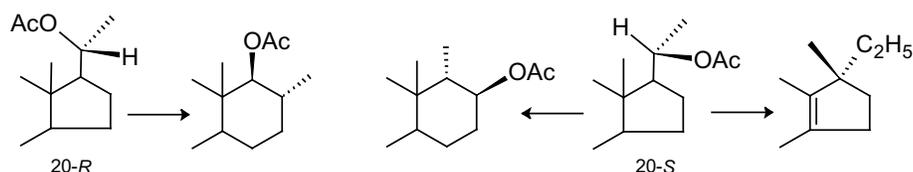


El reordenamiento anterior ocurre con retención de la configuración del carbono 20, futuro 17a. La presencia de un ion carbonio no clásico, que enlaza C-17 y C-20, o de un retorno interno del tosilato, puede explicar el curso estereoquímico de esta reacción.

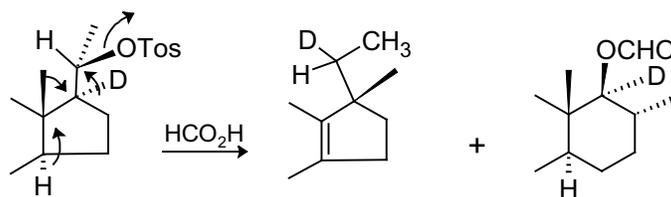


La orientación del grupo saliente es importante. Así, la formólisis del tosilato 20 $R$  es más rápida y selectiva que la de su epímero 20- $S$ , en cuyo

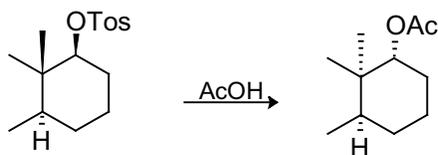
caso se originan varios productos pero sólo uno de ellos es un derivado del D-homoandrostando<sup>21</sup>. De manera similar, el 20R-acetato, se reordena al 17aβ-acetoxi-17α-metil-D-homo-esteroide con rendimiento cuantitativo (BF<sub>3</sub>-AcOH) en una hora, mientras que las mismas condiciones, conducen al epímero 20S-acetoxi a la olefina 18-nor-13,14-eno, como producto principal, lo que implica la migración consecutiva del metilo angular a C-17 y del hidrógeno en C-17 a C-20. Como producto secundario se obtiene el D-homo 17β-acetoxi-17α-metilo, proveniente de la migración del enlace 13-17 del sustrato. En esta última conversión también se obtiene una pequeña cantidad del isómero 17aβ-acetoxi-17α-metilo.



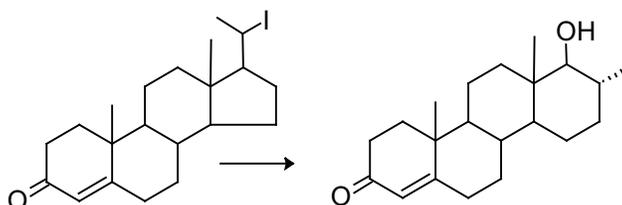
Experimentos análogos revelaron que durante la formólisis del 20-tosilato deuterado en la posición 17α, hay retención del isótopo en C-17a del producto expandido. Este resultado soporta la hipótesis que asume la migración del enlace C-16–C-17, como paso inicial del reordenamiento de 20α-acetatos, aun cuando la transformación del intermediario al producto final no se haya explicado del todo satisfactoriamente.<sup>22</sup> Por otra parte, en la olefina 13-14 el deuterio se encuentra en el grupo etilo lo que sugiere una migración 1,2-múltiple.



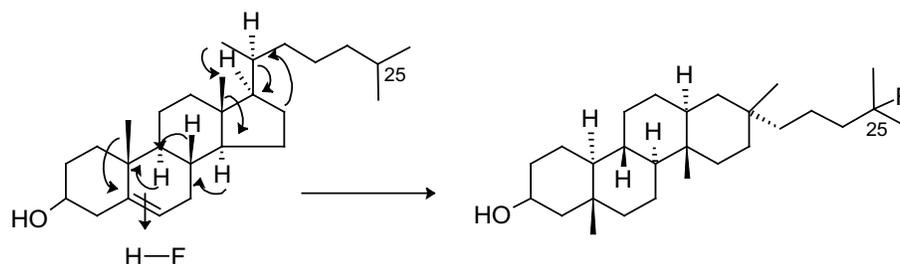
Estos reordenamientos Wagner-Meerwein múltiples también explicarían las epimerizaciones en los carbonos 13, 17 y 17a, que se encuentran en los productos colaterales, durante la formólisis del 20β-il tosilato y en la acetólisis del 17a β-tosilato.<sup>23,24</sup>



La migración regioselectiva del enlace 16-17, se observa también en el reordenamiento del 20*R*-yodopregn-4-en-3-ona, cuando se trata con ácido *m*-cloroperbenzoico.<sup>48</sup>



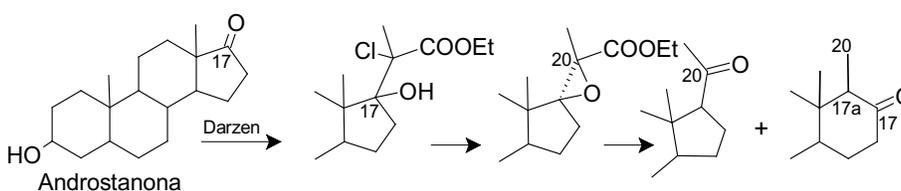
Algunos reordenamientos Wagner-Meerwein de extensión poco común tienen lugar cuando se trata el colesterol con HF seco, originando la homología del anillo D. Esta reacción tienen similitud a un rearreglo esquelético (*back-bone rearrangement*) y procede con la inversión de la configuración de los centros quirales, así como con la migración de los protones de C-25 a C-17a,<sup>25</sup> gracias a la cercanía espacial de la cadena lateral flexible.



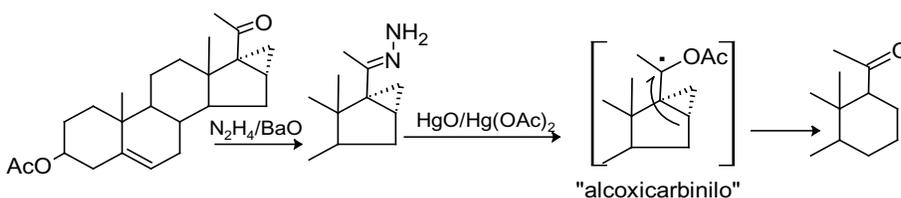
### Otros Reordenamientos

A continuación se resumen otros reordenamientos que se ha detectado, siendo las condiciones variables: iónicas o de radicales. Por ejemplo, la

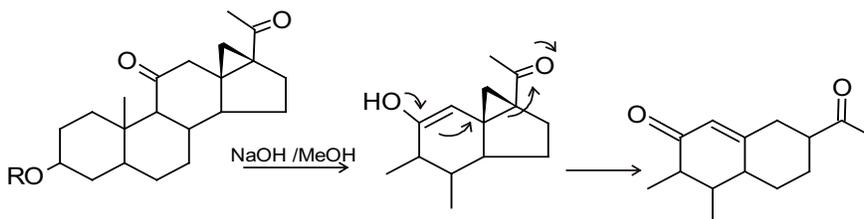
condensación de Darzen<sup>3</sup> sobre androstanona, origina por tratamiento con álcali, además el sistema 20-cetoesteroides, un isómero que fue caracterizado como 17a-metil-D-homo-17-cetona. La formación de la cetona responde a un reordenamiento del tipo pinacólico como el observado en la homologación de Tiffaneau de 17-epoxicetonas, mencionado arriba, toda vez que el éster se hidroliza y el ácido resultante descarboxila.



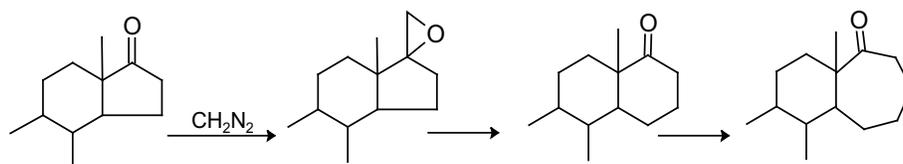
Las  $\alpha$ -ciclopropano-20-pregnanonas reordenan a D-homocetonas con catálisis básica (a través de la forma enólica) o vía radicales libres. Así por ejemplo, la ciclopropil hidrazona se convierte al radical alcoxicarbinilo por reacción con  $\text{HgO}/\text{Hg}(\text{OAc})_2$  seguido por tratamiento con  $\text{NaBH}_4$ . La migración del enlace C-16–C-17 produce la homocetona, en la cual el metilo angular en C-13 se mantiene.



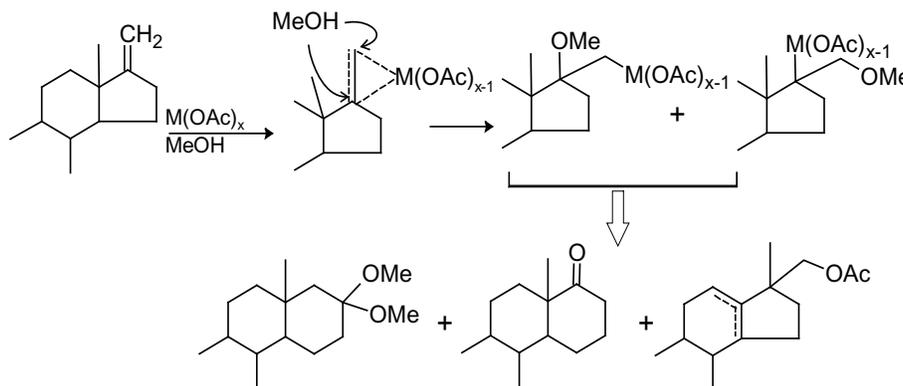
La 17,18-ciclopropil-11,20-dicetona, sufre rearreglo catalizado por bases ( $\text{NaOH}/\text{MeOH}$ ), a través de su enolato, y en este caso la migración que ocurre es la del enlace C-13–C17.<sup>49</sup>



El método de Köhler, que emplea diazometano para la homologación de cetonas cíclicas, ha sido usado frecuentemente. Sin embargo a pesar de su sencillez, no ha sido muy popular para la expansión de 17-cetonas, por cuanto la bis-homologación y la formación de epóxidos representan reacciones colaterales de cierta importancia. En un estudio comparativo del comportamiento de la 3-cetona y de su isómero 17 hacia los reordenamientos de Tiffeneau y de expansión con diazometano, se establece la utilidad del primero en la homologación del anillo D.<sup>46</sup> La formación de epóxidos, pero no la bis-homologación, puede disminuirse si la reacción se hace en presencia de ácidos de Lewis.<sup>42</sup>

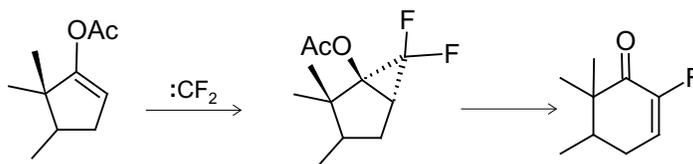


La oxidación de 17-metileno-androstanos con acetatos metálicos:  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{Tl}(\text{OAc})_4$  y  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ , produce derivados homologados, (entre ellos se aísla el dimetilcetal de la 17-D-homocetona) pero están acompañados de olefinas provenientes de la migración del metilo angular en C-13.

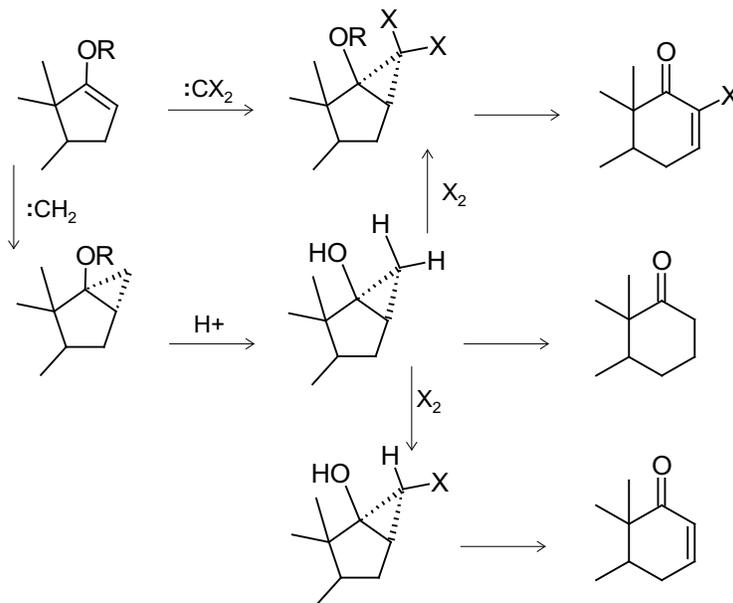


Para esta reacción se propone un mecanismo similar a la homologación de Demjanov, basándose en la relación de productos homologados que indica la migración preferencial del enlace C-16–C-17.

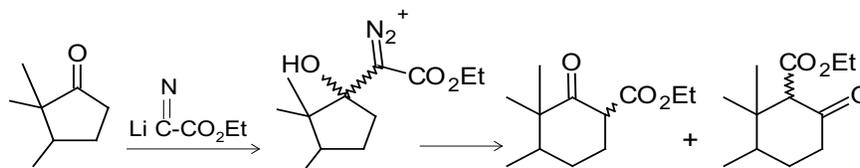
Otro método de expansión lo constituye la descomposición de ésteres o éteres de ciclopropano los cuales son sintetizados por adición de carbenos a enol-éteres o a enol-acetatos. Un ejemplo de ello lo constituye la formación de  $\Delta^{16-17}$ -fluoro-D-homo-17a-cetonas por adición de difluorocarbena,<sup>43</sup> proveniente de la pirólisis del cloro-difluoroacetato de sodio,<sup>44</sup> al enol-acetato de 17-cetonas, por la conocida reacción de Simmons-Smith.



Los derivados ciclopropánicos dihalogenados de enol-acetatos son muy inestables, no pueden ser aislados si el halógeno es cloro o bromo, y se reordenan rápidamente a la enona halogenada. Si un enol-éter se usa como fuente de olefina, los éteres ciclopropílicos derivados son razonablemente estables en soluciones ligeramente ácidas, pero con ácidos fuertes se reordenan a las cetonas expandidas. Por otra parte, el reordenamiento del éter ciclopropílico puede inducirse por tratamiento con un halógeno: bromo o yodo, lo cual produce la enona halogenada a través del producto de sustitución del halógeno sobre el metileno ciclopropánico.<sup>45</sup>

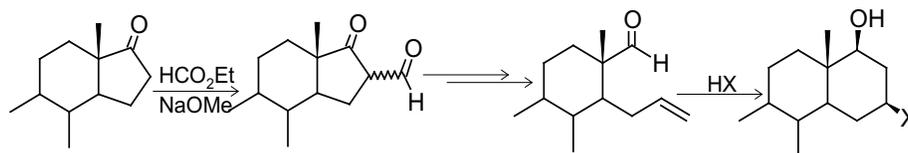


La sal de litio del etildiazoacetato ha sido usada con éxito en la reacción de homologación de cetonas esteroideas a través de un aducto el cual se reordena a cetoésteres isoméricos.<sup>45</sup>

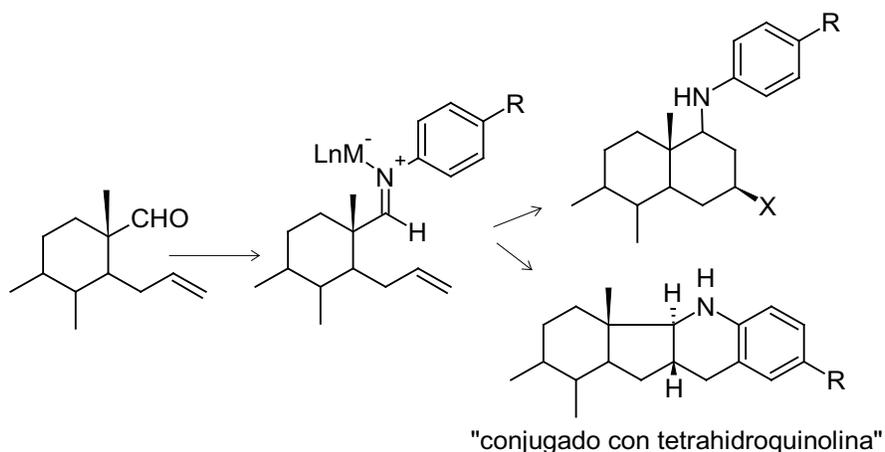


Otro grupo de reacciones son aquellas que involucran estrategias de fragmentación y reciclación del anillo y que comienzan con la adición de un átomo de carbono en posición 16 en las 17-cetonas de la serie normal. El camino clásico es la introducción de un grupo formilo ( $\text{HCO}_2\text{Et}$  /  $\text{NaOMe}$ ) en posición alfa al carbonilo, y a través de una fragmentación tipo Grob se obtiene un grupo formilo y uno alilo que permite, un amplia variedad de transformaciones, en entre las cuales está la reciclación para obtener D-homo 17a-hidroxicoompuestos sustituidos en C-16 con el anión del ácido fuerte que cataliza la reacción.

El empleo de otros ácidos Lewis como  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  /  $\text{NaI}$ , introducen F, Cl, Br o I, respectivamente. En todo caso se observa que la orientación del metilo en C-13 determina la estereoquímica del OH en C-17a, y del grupo en C-16. En el  $13\alpha$ -epímero se ha reportado la formación de la 17a-D-homocetona por tratamiento de la  $\beta$ -halohidrina con ácido p-toluensulfónico, después de oxidación, eliminación de HX e hidrogenación.



El mismo tipo de ciclación ocurre cuando el grupo carbonilo está sustituido por un grupo equivalente sintético como el ariliminio. Así, el producto resultante de la ciclación contiene una anilina sustituida en C-17a. Si la ciclación está internamente catalizada por el ácido Lewis (la sal de ariliminio) el producto que se origina es un conjugado tetrahydroquinolina-esteroideal de la serie normal.<sup>50</sup>

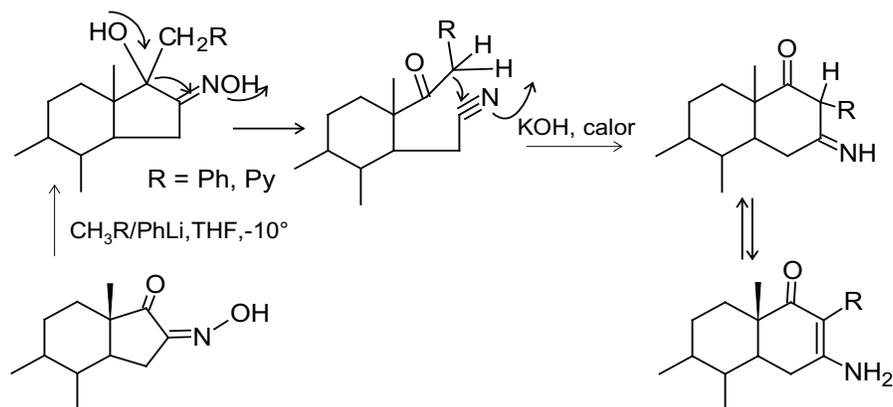


La relación de D-homo-derivado a conjugado tetrahidroquinolina-esteroide varía dependiendo de la naturaleza del sustituyente "R" sobre la anilina.

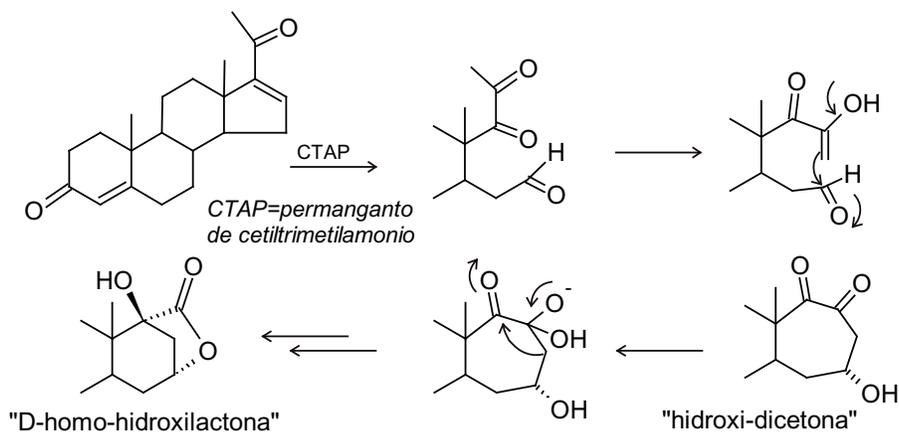
La reacción ocurre en dos pasos donde se forman dos carbocationes en equilibrio y los productos finales están determinados por la velocidad de adición del nucleófilo que conduce al D-homo-esteroide a través de la reacción de Prins o a la alquilación Friedel-Craft, que produce el conjugado.

Los grupos donadores de electrones en el fragmento anilina favorecen la reacción de Friedel-Craft (ataque de la olefina sobre el anillo aromático, y cerrada del anillo de 5 miembros), mientras que con los atractores se favorece el ataque del nucleófilo en el carbono del grupo arilimino con formación del anillo de seis miembros.<sup>53</sup>

Un reordenamiento, en un solo paso sintético, que involucra la apertura y reciclación el anillo D de esteroides de la serie normal, ocurre con 17-hidroxi-17-bencil (ó metilpiridil)-16-oximino derivados, cuando son calentados en presencia de una base fuerte (KOH-etilenglicol) lo que produce D-homoenonas sustituidas en C-16 y C-17, probablemente a través de un ciano-secocompuesto.<sup>50</sup>



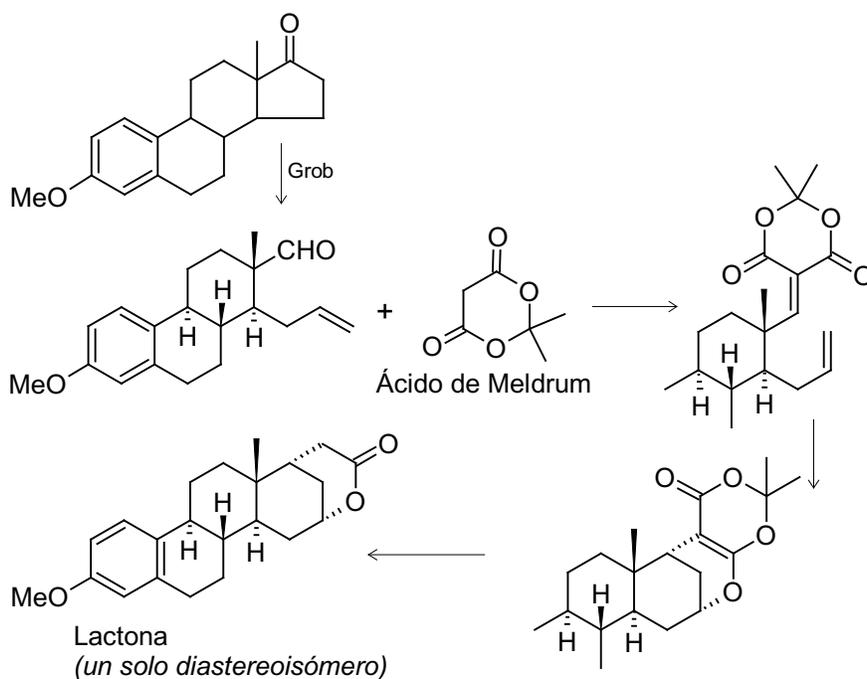
Dentro de estas fragmentaciones-reciclaciones se encuentra la formación de la D-homolactona que se obtuvo en un intento de preparar el 16,17-diol de la progesterona, por *cis*-hidroxilación de la enona: La formación de la D-homohidroxilactona involucra un reordenamiento bencílico de la hidroxi-dicetona, según se indica en la figura a continuación.<sup>51</sup>



Las lactonas esteroidales han despertado interés de los farmacólogos<sup>52</sup> y de ellas, la "lactona" indicada en la figura, se ha sintetizado por una reacción hetero-Diels-Alder, del intermediario tricíclico que se obtiene a través de la

condensación del aldehído con un compuesto 1,3-dicarbonílico como es el “ácido de Meldrum” .

El aldehído, un seco-esteroide, se prepara a partir del éter metílico de la estrona a través de una fragmentación de Grob. La condensación *in situ* del aldehído con la dicetona produce el sistema apto para la hetero-Diels-Alder, el producto inestable se hidroliza y le sigue la pérdida de acetona y CO<sub>2</sub>, lo que origina la lactona, como un solo diastereoisómero.<sup>53</sup>



Finalmente, la D-homologación ha sido reportada en conejos vivos para el 17 $\alpha$ -etinilestradiol y su éter metílico en C-3.<sup>17</sup>

## Referencias

1. a) J.M. Coxon, P.P. Hartshorn, N.D. Kirk, y M. A. Wilson, A study of the rearrangement of hecogenin derivatives into C-nor-D-homo steroids, *Tetrahedron*, 25, 3107, 1969. b) H-K. Overton, Terpenoids and Steroids, The Chemical Society Specialists Reports, 1972, 3: 373 y siguientes.
2. N. L. Wendler, en Molecular Rearrangements parte 2, ed. Paul de Mayo, pag. 1114 y sig. Wiley, 1964.
3. a) E. Brown, y M. Ragault, The syntheses of C-nor D-homosteroids, *Tetrahedron*, 1979, **35**: 911-927. b) P. Heretsch, S. Rabe, A. Giannis, Enantioselective biocatalytic synthesis of (S)-monastrol, *J. Amer. Chem. Soc.*, 2010, **132**(29): 9968-70.
4. R. Turner, Stereospecificity in the rearrangement of 17-Hydroxy-20-ketosteroids, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**(14): 3484–3488.
5. R.B. Turner, L. Perelman, y K.T. Park, Tracer studies in rearrangements of 17-hydroxy-20-ketosteroids and observations on the reaction of compound I monoacetate with aluminum isopropoxide, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**(5): 1108–1114.
6. D.N. Kirk y M.P. Hartshorn, Steroid Reaction Mechanisms, Elsevier, 1968, p.298.
7. L. Fieser y M. Fieser, Steroids, Ed. Reinhold, NY, 1959, p. 580 y siguientes.
8. K.H. Overton, Terpenoids and Steroids, the Chemical Society Specialists Reports, 1974, **4**: 373.
9. L.L. Smith, M. Mark, J.J. Garbarini, T. Foell, V. E. Arigoni y J.J. Goodman, 16 $\alpha$ -Hydroxy steroids. VII.<sup>1</sup> The isomerization of triamcinolone, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**(17): 4616–4625.
10. D.N. Kirk y A. Mudd, D-Homo-steroids. Part V. A study of the mechanism of D-homoannulation of 17 $\alpha$ -hydroxypregnan-20-ones with boron trifluoride, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1975, 1450-1455.
11. a) D.N. Kirk y C.R. McHugh, D-Homo-steroids. Part 7. Further studies on the mechanism of D-homoannulation of 17 $\alpha$ -hydroxypregnan-20-ones with Lewis acids, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1978, 173-180.
12. a) H.A. C. Keuss y J. Lakeman, Some rearrangements initiated by methylene triphenylphosphorane, *Tetrahedron*, 1976, **32**:1541. b) G. Tojo y M. Fernández, "Basic Reaction in Organic Synthesis", Universidad de Santiago de Compostela (pdf).
13. T.C. Miller, Stereospecific D-homoannulation of 17-hydroxy-3-methoxy-

- tra-1,3,5(10)-triene-17-alpha-carboxaldehyde, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**(12): 3829–3833.
14. H. Chwastick, R. Epsztein, y N. LeGoff, Une nouvelle voie d'accès aux D-Homosteroids, *Tetrahedron Letters*, 1973, **14**(3): 179-182.
  15. G. A. Boswell, A. L. Johnson, y J. P. McDevitt, Synthesis of 6,6-difluoronorethindrone, *J. Org. Chem.*, 1971, **36**(4): 575–581.
  16. C. W. Shoppee, N. W. Hughs, y C. B. Newman, Steroids. Part XXXIV. 17 $\beta$ -Hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -pregnan-20-one and related compounds, *J. Chem. Soc. C*, 1970, 558-560.
  17. a) K.H. Overton, "Terpenoids and Steroids", The Chemical Society Specialists Reports., 1971, **2**: 361. b) M. Cabeza, I. Heuze, E. Bratoeff, E. Ramírez, R. Martínez, Evaluation of new pregnane derivatives as 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, *Chem. Pharm. Bull.*, 2011, **49**, 525-430. c) M. Cabeza, I. Heuze, E. Bratoeff, E. Ramírez, R. Martínez, E. Murillo, Inhibition of sodium acetate incorporation into lipids by novel steroids in hamster flank organs, *Proc. West Pharmacol. Soc.*, 2001, **44**: 99-101, 2001. d) T.I. Popper, F.E. Carlon, O.Gnoj, y G. Teutsch, Pyrolysis of 17-oxygenated 16-methylene-20-oxosteroids. Part III. Preparation and pyrolysis of 17 $\alpha$ -acetoxy-17 $\beta$ -methyl-16-methylene-17 $\alpha$ -oxo-D-homoandrostanes, *J. Chem. Soc. C*, 1970, 1352-1354.
  18. J.R. Hanson, Terpenoids and Steroids, The Chemical Society Specialists Reports. 1977, **7**: 278,
  19. K.H. Overton, Terpenoids and Steroids, The Chemical Society Specialists Reports. 1970, **1**: 285.
  20. M. Leboeuf, A. Cave, y R. Goutarel, Alcaloïdes stéroïdiques. 88. Substitutions, éliminations et transpositions des tosyloxy-20 stéroïdes. 3. La transposition D-homo, *Bull. Soc. Chim.*, France, 1969, 1628-1632.
  21. K.H. Overton, Terpenoids and Steroids. The Chemical Society Specialists Reports, 1971, **2**: 313.
  22. S. Deshamane, H. Hirschmann, Mechanism for the formolysis of a 20.alpha.-tosyloxy steroid, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**: 748-754.
  23. F. B. Hirschmann y H. Hirschmann, Inversions of both adjacent centers in the formolysis of a 2,2,6-trialkylcyclohexyl tosylate. Formation of a 13.alpha.-D-homo steroid, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**: 1270-1275.
  24. K.H. Overton, "Terpenoids and Steroids. The Chemical Society Specialists Reports, 1974, **4**: 372.
  25. P. Bourgnignon, J. C. Jacquesy, R. Jacquesy, J. Levisalles, y J. Wagon, The backbone rearrangement of cholesterol: a chemical proof, *Chem. Comm.*, 1970, 349-350.

26. R.P. Litvinovskaya, S.V. Drach, y V.A. Khripach, *ChemInform Abstract*: D-homorearrangement of 17 $\beta$ -hydroxysteroids at treatment with acids, on online: 31 mayo, 2010 (DOI: 10.1002/chin.200050196).
27. a) M. Uskokovic, M. Gut y R.I. Dorfmann, D-Homosteroids. I. 3 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimethyl-D-homoandrostane-17-one and related compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**(17): 4561–4566. b) Referencia 10 pag. 231.
28. Referencia 12, pág. 475.
29. J.D. Ballantine, J.R. Ritchie, y P.J. Sykes, Synthetic steroids. Part XI. Stereochemistry of the Tiffeneau-Demjanov ring expansion of 5 $\alpha$ -cholestan-3-one, *J. Chem. Soc. C*, 1970, 736-738.
30. Referencia 12, pág. 583.
31. D.N. Kirk y M. A. Wilson, D-homo-steroids. Part III. The preparation of D-homoandrostane derivatives: a study of the reactions of steroidal C(17)-spiro-oxirans and their derivatives, *J. Chem. Soc. C*, 1971, 414-424.
32. Leny Marquez V. Algunos aspectos de la síntesis de D-homoesteroides, *Trabajo Especial de Grado*, UCV, 1972.
33. Miriam Gómez, Algunos aspectos de la síntesis de D-homo-esteroides II. *Trabajo Especial de Grado*, UCV, 1978.
34. E.J. Corey, y M. Chaykovsky, Dimethyloxosulfonium methylide ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SOCH<sub>2</sub>) and dimethylsulfonium methylide ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>). Formation and application to organic synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**(6): 1353–1364.
35. L. Hernández, M. Gómez y D. Marcano, XXVIII Convención Anual de Asovac, 1973.
36. L. E. Contreras, J. M. Evans, D. Marcano, L. Márquez, M. Molina, L. Tempestini, D-homoandrostanes. I. Preparation and properties of D-homo-5. alpha.-androstan-1-, -2-, -3-, and -4-ones, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**: 1550-1554.
37. D. Marcano, D-Homoesteroides, Trabajo de Ascenso, U.C. V., 1979.
38. N. D. Kirk y M. A. Wilson, A novel route to D-homoandrostane derivative. Including new methods for the preparation and reduction of hydroxyazides, *Chem. Comm.*, 1970, 64.
39. Y. Houminier, Intramolecular catalysis. Part II. Electrophilic anchimeric assistance by a hydroxy-group in the opening of steroidal epoxides by azide anions, *J. Chem Soc. Perkin Trans. 1*, 1975, 1663.
40. I. Khattak, D. N. Kirk, C. M. Peach, M. A. Wilson, D-homo-steroids. Part IV. Acetolysis of D-homo-5alpha-androstan-17a-beta-yl tosylate: a novel rearrangement involving the steroid backbone, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1975, 916-922.

41. D. Marcano, A. Rojas, J. Méndez y B. Méndez, Estudio por RMN de carbono-13 de algunos derivados esteroidales del tipo 17 $\beta$ -metil-18-nor-androst-13-eno, *Acta Cient. Venezolana*, 1979, **30**: 525-526.
42. a) L. Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, vol. 1, pag. 193, Wiley, 1967. b) D. J. Cram y R. C. Halgeson, Macro rings. XXXIV. A ring expansion route to the higher paracyclophanes, and spectra-structure correlations of their derived ketones, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, **88**: 3515-21, 1966. c) G. Eadon, C. Djerassi, Synthesis and biological activity of D-bishomosteroids, *J. Med. Chem.*, 1972, **15**: 89-91.
43. a) H.E. Simmons, y R. D. Smith, A new synthesis of cyclopropanes, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**: 4256- 4260. b) G. F. Mueller, W. F. Johns, The C-16 halides of estrone methyl ester, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**: 2403-2413.
44. P. Crabbé, A. Cervantes, A. Cruz, E. Galeazzi, J. Iriarte, y E. Velardi, Chemistry of difluorocyclopropyl acetates - application of difluorocarbene chemistry to homologation reactions, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, **95**(20): 6655-6665.
45. U. Schöllkopf, B. Banhidai, H. Frasnelli, R. Meyer, H.I. Backhouse, Metall-substituierte Carbene und C-metallierte Diazoalkane, VI $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -hydroxycarbonsäureester und -ketone aus Carbonyl- und Diazolithioverbindungen sowie ihre Umlagerung zu  $\beta$ -Ketocarbonsäureestern und  $\beta$ -Diketonen, *Annalen*, 1974, 1767. (DOI: 10.1002/jlac.197419741106)
46. F.B. Jones, y P. Price, Steroids and steroidases—XIX: Comparison of diazomethane and Tiffeneau-Demjanov homologations of 5 $\alpha$ -3-oxosteroids. Evidence for predominant equatorial approach of the C-3 carbonyl group by diazomethane, *Tetrahedron*, 1973, **29**: 1941-1947.
47. D. Kirk, W. Klyne, CM. Peach, M. A. Wilson, D-Homo-steroids. Part I. Derivatives monosubstituted in ring D, *J. Chem. Soc. C*, 1970, 1454-1460.
48. D. Nicoletti, A. Ghini, R. Biaggio, M.T. Garland y G. Burton, Rearrangement of 18-iodo- and 20-iodopregnanes mediated by iodosyl derivatives, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, 2001, 1511-1517.
- 49.P. Di Chenna, A. A. Ghini and G. Burton, Synthesis of D-homo analogs of neurosteroids, *Molecules*, 2000, **5**: 447-448.
50. J. Wolfling, Recent developments in the isolation and synthesis of D-homosteroids and relate compounds, *Archivoc.*, 2007, 210-230.
51. L.Kurti y B. Czakó, Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier, Focal Press, 2005, pag.53.
52. P. Bydal, V. Luu-The, F. Labrie, y D. Poirier, Steroidal lactones as inhibitors of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 5: chemical synthesis,

- enzyme inhibitory activity, and assessment of estrogenic and androgenic activities, *Eur. J. Med Chem.*, 2009, **44**(2):632-44.
53. L.F. Tietze, G. Kettschem, J.A. Gewert, y. Schuffenhauer, *Current Org. Chem.*, **2**(1), 19, 1998. (Google Books).



## Sección III

### Síntesis Totales de D-Homoesteroides

La era de la síntesis total de esteroides comenzó en la primera mitad del siglo pasado, a raíz del establecimiento de las estructuras del sistema cíclico y del aislamiento y caracterización de las hormonas sexuales.

La preparación de estrógenos figuró entre los primeros intentos de síntesis, por cuanto los anillos aromáticos (\*) simplifican enormemente la síntesis y limita el número de posibles racematos que se originan en procesos antiguos no estéreselectivos. En los últimos años se ha enfocado la atención al desarrollo de síntesis asimétricas de estrógenos, compuestos relacionados a la hormona folículo-estimulante (FSH) y a los 19-noresteroides, usados como anticonceptivos orales. Los métodos optimizados permiten la síntesis de esteroides que tienen el anillo A no aromático y en este contexto, se han preparado varias estructuras, muchas de las cuales han generado patentes.

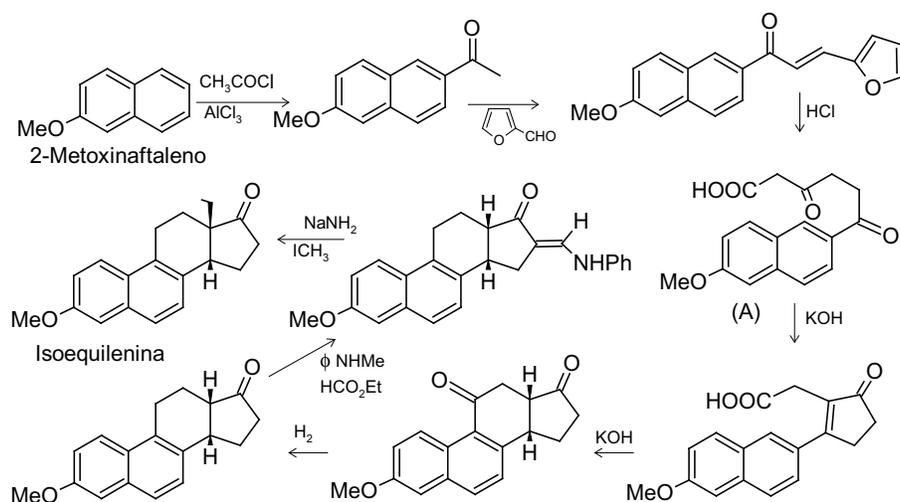
En el ensamblaje del esqueleto carbonado se confrontan dos problemas fundamentales, estrechamente relacionados con la estereoquímica de los centros asimétricos y ellos son: la construcción del sistema tetracíclico y la introducción de los metilos angulares. Lo último puede controlarse si se emplean precursores que contienen los grupos metilo en la orientación apropiada.

Aunque el anillo D de las hormonas naturales presenta cinco átomos de carbono, su construcción estereoespecífica directa (fusión *trans* C/D) no

---

(\*) Los estrógenos producidos por las células foliculares del ovario, se caracterizan por presentar el anillo A aromático.

se alcanza fácilmente. Un ejemplo de ello es la síntesis total de análogos de estrógenos por el método de Robinson-Birch, que usa el 2-metoxinaftaleno como fuente de los anillo A y B, mientras que los anillo C y D son construidos por condensación interna de la dicetona (A).<sup>1</sup> Ello requiere sin embargo, la introducción del metilo angular en C-13, para lo cual debe bloquearse la posición 16 (figura a continuación), mediante la introducción en ese carbono, de un fragmento metilen-anilinio, el cual es removido después de la metilación de C-13.

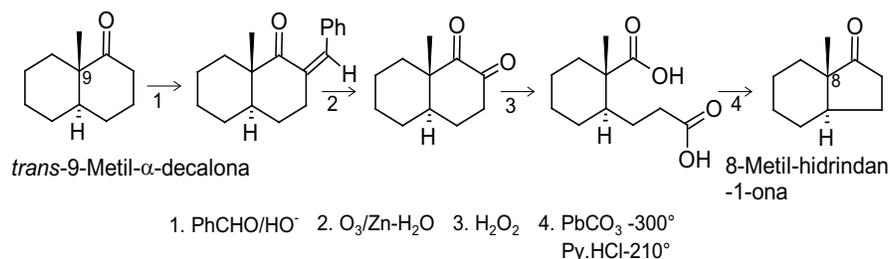


La metilación del carbono 13 en esta secuencia de reacciones, ocurre casi exclusivamente con la configuración *cis* C/D, lo que produce la isoequilenina. La equilenina es el epímero  $14\alpha\text{-H}$  y corresponde al sistema esteroidal natural (Sección V), fue aislada de la orina de yeguas preñadas, en 1932. Aparentemente, no se encuentra en humanos y fue el primer esteroide natural sintetizado por Bachmann, Cole y Wilds en 1939.

Al emplear la  $\alpha$ -decalona como precursora de los anillo C y D, la metilación del carbono 9, origina una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, (\*)

(\*)La orientación preferida para la metilación en posición alfa de cetonas cíclicas parece estar asociada a la estabilidad de los productos metilados, en términos de la disminución de la fuerza torsional en los ángulos diedros y de las interferencias estéricas entre el metilo angular y los hidrógenos axiales.

y aunque el isómero *trans* (ilustrado en la figura a continuación) es minoritario, puede aislarse y el derivado decalínico es transformado a la 8-metil-hidrindan-1-ona. Este resultado condujo a la utilización de D-homo-intermediarios en la síntesis de esteroides de la serie normal, a través de secuencia de reacciones indicadas para la contracción del anillo D.<sup>2</sup>



El procedimiento para la síntesis total puede comprender: a) la construcción simultánea del sistema tetra-anular, b) la construcción consecutiva de los anillos contiguos y c) la fabricación independiente de sistemas anulares más pequeños, los cuales condensarán, simultáneamente o por etapas, originando el sistema tetracíclico directamente, o a través de un sistema tricíclico intermediario.

Aunque hay muchas maneras potencialmente posibles para generar el esqueleto del perhidrocriseno a partir de fragmentos de número variable de átomos de carbono, solamente algunas han resultado más o menos satisfactorias. A continuación se ilustrarán los métodos clásicos más populares, que aún hoy día se utilizan, con mejoras en los rendimientos gracias a reactivos más eficientes.

A continuación se agrupan los métodos de síntesis tomando en cuenta como intermediario, al fragmento directamente precursor del sistema tetracíclico, independientemente de cómo aquel se haya generado.

### Intermediarios Tricíclicos

Podemos tener varias alternativas estructurales para estos intermediarios:

- a. Dos anillos consecutivos formando un sistema decalínico y el tercero unidos a este sistema por un puente de dos átomos de carbono, con las siguientes variantes:
  - a-1. Estructuras con los anillo AB unidos a D por  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ : intermediarios seco-8,14(\*).
  - a-2. Estructuras con anillos CD unidos a A por el grupo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ : intermediario seco-9,10.
  - a-3. Dos anillos consecutivos con una cadena  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y unidos por un enlace a un tercer anillo. A pesar de que en este caso pueden teóricamente, derivarse los intermediarios seco 5,6; seco 7,8; seco 9,11, y seco 12,13, en la práctica las síntesis se dedicaron a intermediarios seco12-13.
- b. Tres anillos consecutivos: ABC o BCD lo que requiere de la introducción de los carbonos adicionales para la construcción del anillo faltante. También en este caso hay varias posibilidades y como en el caso a-3, se considerarán aquí, aquellas con resultados experimentales
- c. Un anillo y una cadena y cadenas abiertas solamente.

Es evidente que todos los tipos de intermediarios cíclicos citados se sintetizan a partir de moléculas más pequeñas, en general sistemas bicíclicos y monocíclicos, como se verá en los ejemplos a continuación. Para los intermediarios tricíclicos, los títulos de las secciones reflejan el enlace faltante en el sistema del perhidrocriseno.

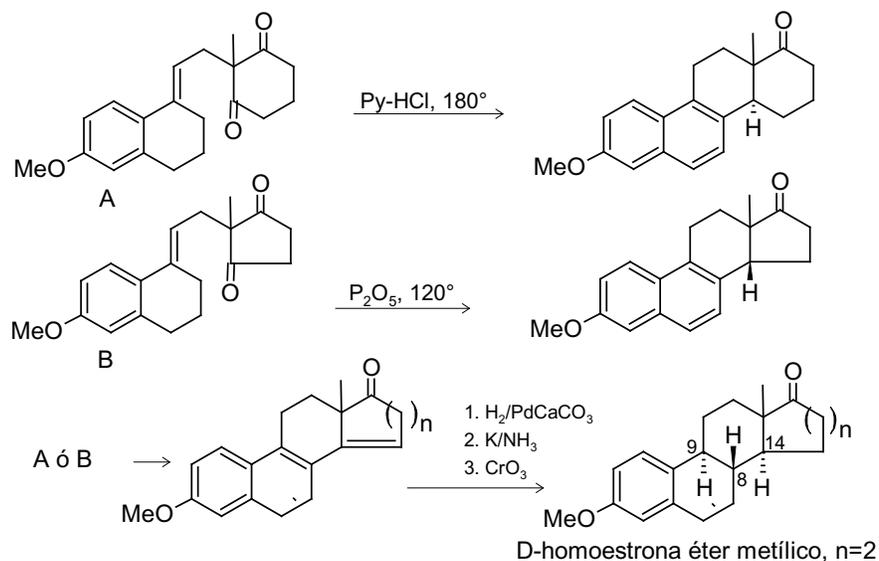
### Intermediarios seco-8,14

Una considerable cantidad de trabajo sintético está dedicado a la preparación de esteroides con anillos aromáticos (estrona, estradiol, equilenina, etc.), gracias al menor número de centros asimétricos de estas moléculas. Por ejemplo, en la síntesis de estrona, la cetona tricíclica (B), que contiene el futuro anillo D de cinco miembros, produce principalmente el esteroide de configuración no natural:  $14\beta\text{-H}$ , de acuerdo a las estabilidades relativas del sistema hidrindano,<sup>3</sup> pero la cetona tricíclica (A) como material de partida,

---

(\*)El término "seco" indica un enlace roto en el sistema anular básico. Por ejemplo, seco-12,13, significa que el enlace entre los carbonos 12 y 13 del esqueleto original, no existe.

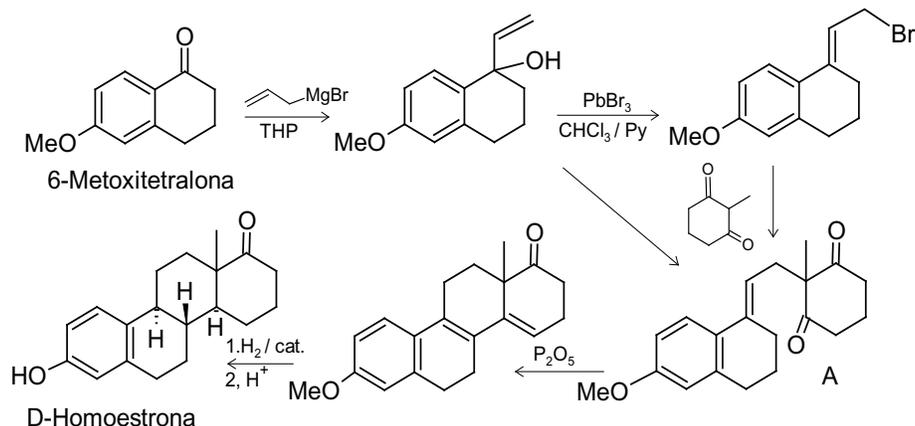
ilustra la utilidad de los intermediarios D-homo en la síntesis de hormonas esteroidales, ya que el producto principal presenta la configuración de las hormonas naturales:  $14\alpha$ -H.



De acuerdo al método clásico de Torgov, se cita la formación de dienos que involucran los anillo C y D, catalizando la ciclación con diferentes ácidos ( $P_2O_5$ , MeOH-HCl) e independientemente del número de carbonos en el anillo D.

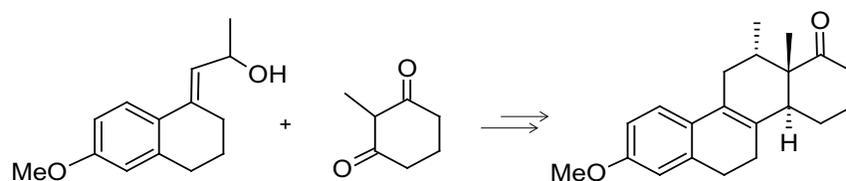
La saturación de los dobles enlaces ocurre en dos reacciones consecutivas originando estructuras con la configuración natural en los carbonos 8, 9 y 14, según se indica en la precedente figura.<sup>4</sup>

La preparación del intermediario tricíclico A que sigue el método sintético descrito por Torgov, se fundamenta en la alquilación catalizada por bases de la 2-metil-1,3-ciclohexano-diona, con el bromuro de alilo derivado de la 6-metoxitetralona. La condensación directa del alcohol intermediario con la dicetona mejora el rendimiento en (A) (60%), y así la D-homoestrone se obtiene en 16%, calculado a partir de la 6-metoxi-tetralona.

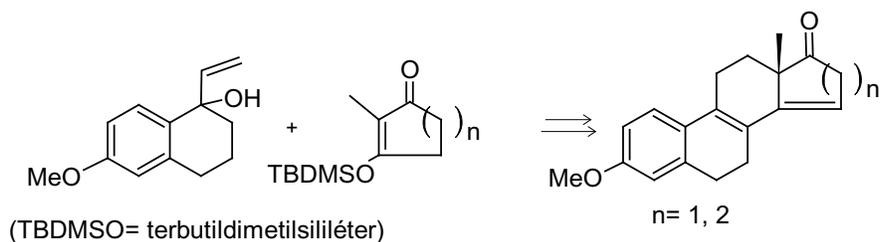


Empleando la misma secuencia de reacciones, se ha obtenido un D-homoestrógeno  $12\alpha$ -metilado, utilizando un alcohol alílico como fuente de los anillos A y B. El enlace 8,14 se generó por tratamiento del intermediario tricíclico con ácido p-toluensulfónico en benceno.<sup>5</sup>

El doble enlace 8-9 se satura a la configuración natural con  $\text{CF}_3\text{-COOH}/\text{Et}_3\text{SiH}$ , en solventes inertes.<sup>4b</sup> La estereoquímica del producto final ( $12\alpha\text{-Me}$ ,  $13\beta\text{-Me}$  y  $14\alpha\text{-H}$ ) fue determinada por difracción de rayos-x.



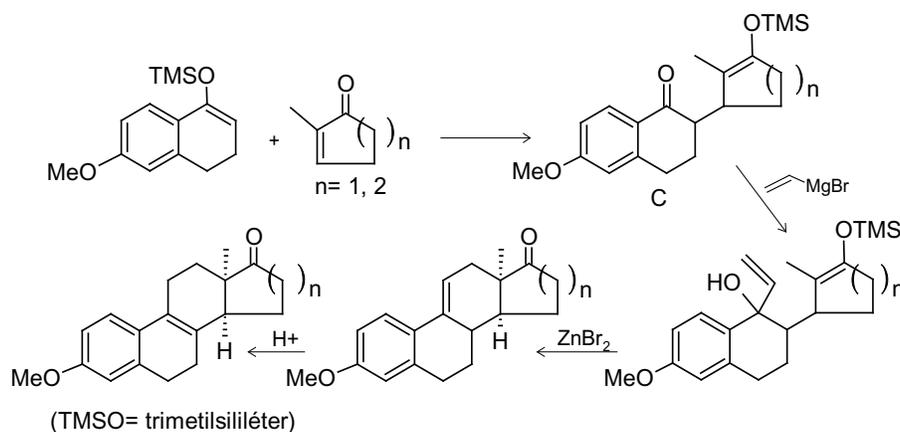
Sáraber y Groot<sup>40</sup>, desarrollaron un método corto y “flexible” para sintetizar el intermediario tricíclico, utilizando  $\text{ZnBr}_2$  como catalizador y el enol de la dicetona bajo la forma de su derivado monosililado. A partir del intermediario y siguiendo la técnica de Torgov, (ciclación catalizada por ácidos) se obtienen esteroides, o sus D-homólogos, con grupo carbonilo en C-17 (o 17a).



### Intermediarios seco-12,13

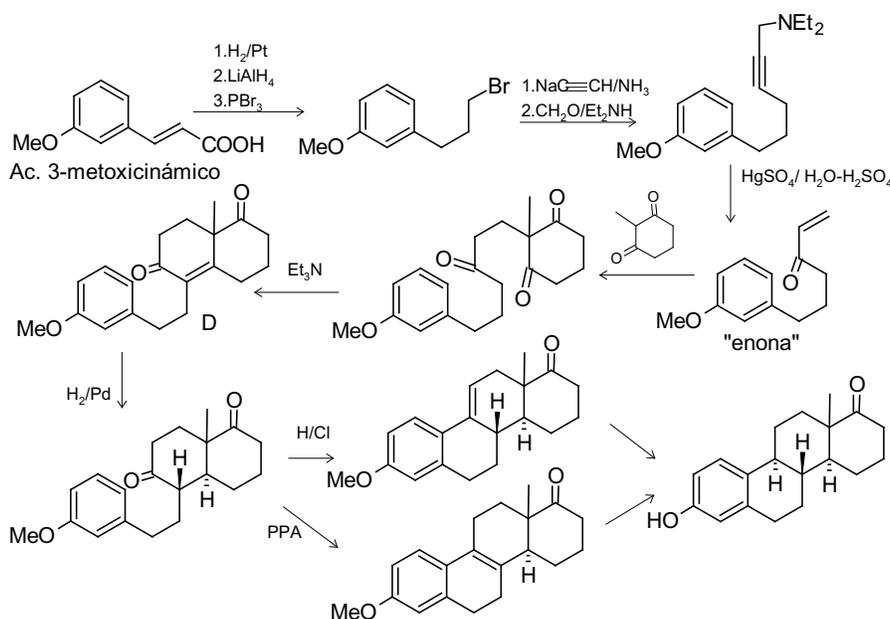
La condensación Michael–Mukaiyama ocurre con la transferencia del grupo sililo del enol éter de la 6-metoxitetralona al enol éter del aducto (C) que contiene el enlace 8,14 el cual se genera por condensación de Michael con la 2-metil-enona de 5 ó 6 miembros ( $n=1$  ó  $n=2$ , respectivamente).

La adición de bromuro de vinilmagnesio sobre la cetona no protegida, origina los carbonos 11 y 12 del esqueleto esteroidal, el cual es el sustrato para la ciclación de Torgov catalizada por  $\text{ZnBr}_2$ . Esta reacción produce esteroides con la fusión *cis* C/D, independientemente de la enona de 5 ó 6 miembros.<sup>41</sup>



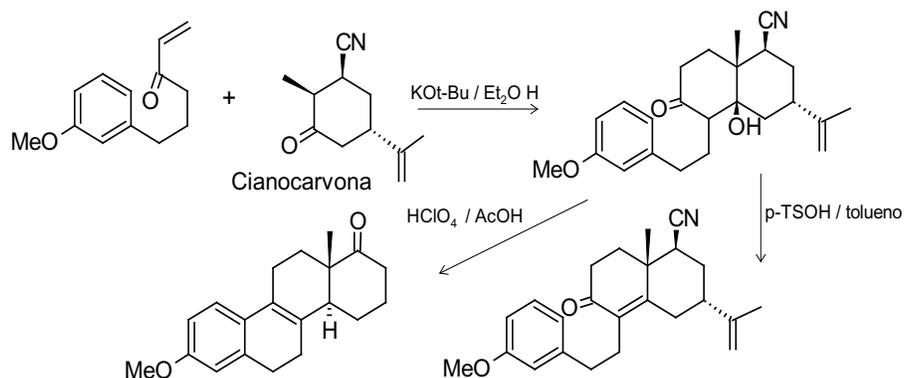
### Intermediarios seco-9,10

La dicetona tricíclica (D) que se transforma al D-homoestrogeno, en medio ácido, se obtiene por condensaciones sucesivas de Michael y aldólica de la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona con la enona sintetizada a partir del ácido 3-metoxicinámico, el cual es transformado de acuerdo al esquema sintético propuesto por Smith y colaboradores.<sup>6,7</sup>

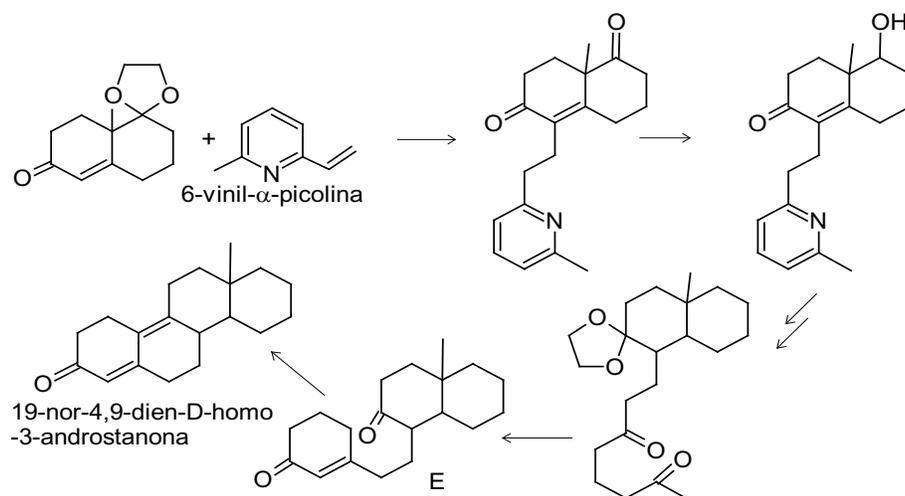


Cuando la 1,3-ciclohexanodiona se sustituye por la cianocarbonyl se produce la síntesis enantioselectiva de D-homo estrógenos. La condensación de la cianocarbonyl con la enona obtenida por el método de Smith (ecuación anterior) debe llevarse a cabo en condiciones apróticas.

El ácido p-toluensulfónico produce la deshidratación y muy pequeña cantidad (2%) del producto tetracíclico, pero con ácido perclórico en ácido acético, se obtiene la cetona tetracíclica como producto exclusivo y en un solo paso. Ésta, sin embargo, resulta poco estable probablemente debido a la isomerización y oxidación de los dobles enlaces en conjugación con el sistema aromático.<sup>42</sup>

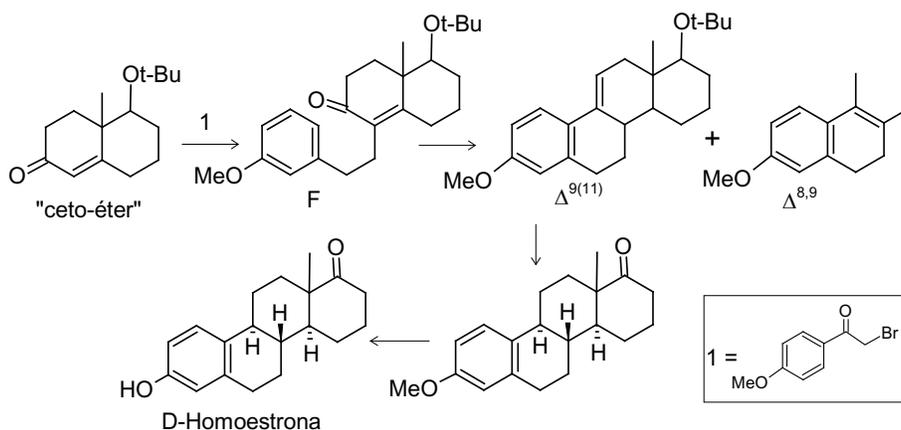


Como se habrá notado con los ejemplos anteriores hay varias maneras, además de las ilustradas, para construir el intermediario seco-9,10. Tal vez la ruta más empleada es aquella que se inicia con derivados de decalona, que serán los futuros anillos C y D, en analogía a la preparación de los intermediarios seco-12,13 y seco-8,14, pero en estos casos el sistema decalínico aporta los futuros anillos A y B. Como ejemplo de una síntesis elegante de precursores de D-homoestróna, puede citarse la doble anelación de la cetona Miescher-Wieland, que constituye también una vía conveniente para preparar otros 19-noresteroides, secuencia ilustrada a continuación.

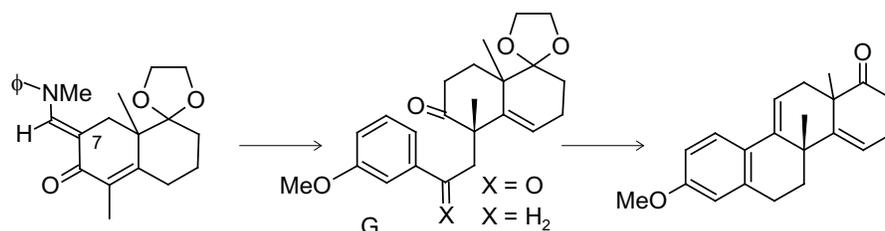


El precursor tricíclico E se obtiene por alquilación del monocetal de la cetona bicíclica, con 6-vinil- $\alpha$ -picolina, seguida de reducción e hidrólisis que origina la dicetona acíclica (70%), la cual sufre la doble ciclación a 19-nor-D-homoandrost-4,9-dieno-3,17a-diona.<sup>8</sup>

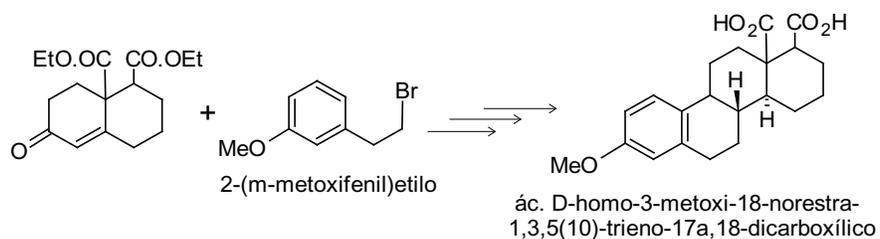
El empleo de monocetonas en precursores bicíclicos evita la utilización de grupos protectores los cuales deben atacar selectivamente el carbonilo en C-1 del sistema de la tetralona, como el señalado en la ecuación anterior. Así, se ha sustituido la dicetona por el ceto-éter (figura a continuación), como sustrato en la alquilación inicial de la enona, con bromuro de 4-metoxifenacilo, lo que produce el intermediario tricíclico F. Esto último es el paso clave en la preparación de la (+)D-homoestrona. La ciclación rinde dos tetraenos isoméricos;  $\Delta^{8,9}$  y  $\Delta^{9(11)}$  que son separados y a partir del segundo, la D-homoestrona se obtiene en su configuración natural en los carbonos 8,9,13, y 14.<sup>9</sup>



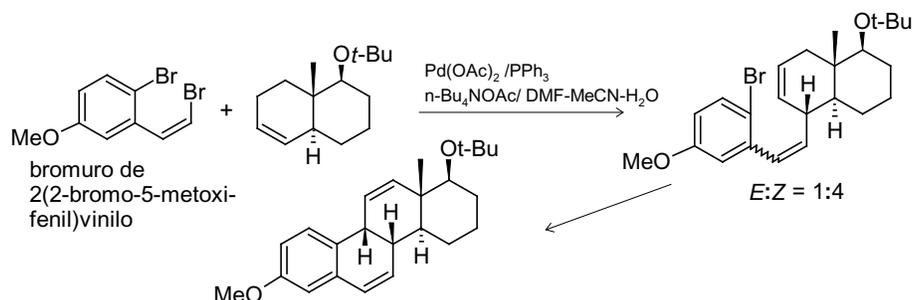
Para la preparación del intermediario tricíclico partiendo de derivados de decalina se necesita del sistema "enona", y si éstos requieren de sustituyentes oxigenados en el futuro carbono 17a, es necesario protegerlo cuando éste es un grupo carbonilo, antes de continuar con la condensación sobre la enona. Tal es el caso de la cetalización selectiva, precisada para la preparación del intermediario tricíclico G, por condensación con bromuro de 4-metoxifenacilo, que conduce al derivado de la 8-metil-D-homo-3-metoxiestrona, por reducción  $C=O \rightarrow CH_2$ , ( $X = O \rightarrow X = H_2$ ) seguido de ciclación. La protección de la posición 7 de la decalona a través de formilación y tratamiento con metilanilina, impide la formación de productos colaterales.<sup>13</sup>



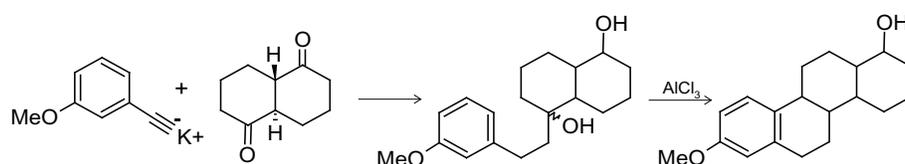
La sustitución del bromuro de 4-metoxifenacilo por el de 2-(*m*-metoxifenil)etilo, elimina el paso de la reducción y se aplicó en la síntesis del éster etílico del ácido D-homo-3-metoxi-18-norestra-1,3,5(10)-trieno-17a,18-dicarboxílico, utilizando una anelación de Robinson.<sup>12</sup>



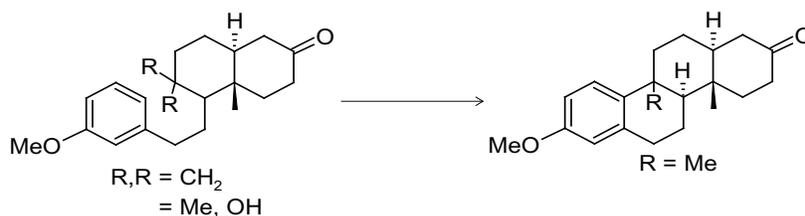
A través de dos reacciones consecutivas de Heck, el sistema decalínico enantiopuro reacciona con el bromuro de 2(2-bromo-5-metoxifenil)vinilo, con alta regio y estereoselectividad. En la primera reacción la relación de olefinas E y Z es de 1:4. La olefina Z cicla para originar el derivado de D-homoestradieno con fusión no natural, B/C *cis*.<sup>14</sup>



Las reacciones de Friedel Craft son otra alternativa para ciclar el intermediario tricíclico seco-9,10, el cual se obtiene a partir de decal-1,5-diona, por adición de la sal potásica de 3-metoxifenilacetileno. La olefina, producto de la deshidratación del alcohol resultante de la adición, representa el electrófilo en la reacción de Friedel-Craft.<sup>10</sup> Esta sencilla secuencia tiene como inconveniente su bajo control estérico, que ocasiona los epímeros en los carbonos 8, 9, 13 y 14.

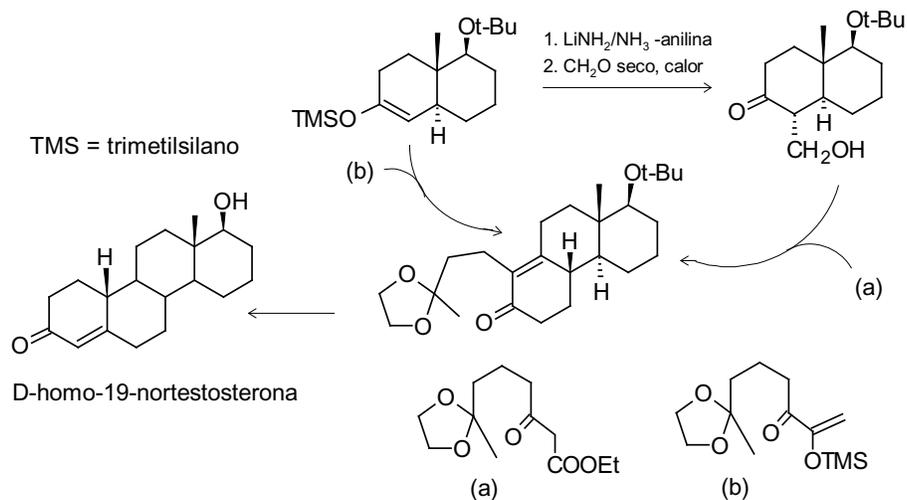


Una estructura análoga a D-homoestrógenos ha sido también sintetizada por ciclo-alkilación de Friedel-Craft, a partir tanto de la olefina, como de los alcoholes epiméricos terciarios. En ambos casos el producto principal corresponde a la fusión B/C y C/D *trans* en la configuración no natural.<sup>11</sup>



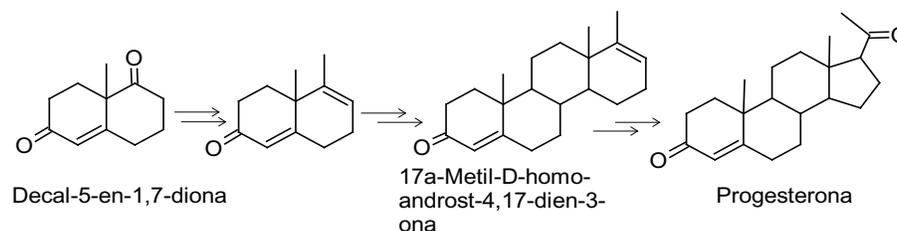
### Seco-4,5

De nuevo el sistema decalínico es el material de partida para la preparación del intermediario tricíclico y formará parte de los anillos C y D. Sobre éste será necesario añadir un fragmento que contenga los átomos de carbono restantes. Se han presentado dos alternativas la primera consiste en añadir un grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$  (futuro C-7), (vía a) y la segunda es utilizar para la condensación, un fragmento que contenga ese carbono (vía b).



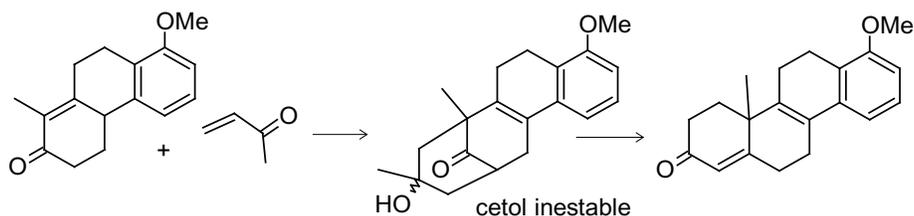
Cuando el sustrato trimetilsil éter del enol racémico se trata con  $\text{LiNH}_2/\text{NH}_3$  y una fuente de protones (anilina) condensa con formaldehído anhidro y produce el  $4\alpha$ -hidroximetil derivado (el futuro C-7). Este último por reacción con el fragmento (a), origina el intermediario tricíclico, después de la descarboxilación. Por otra parte, si el trimetilsiléter enólico se trata con el fragmento (b) también se origina el intermediario tricíclico. Este último cicla de nuevo y produce D-homo-19-nortestosterona.<sup>15</sup>

El mismo procedimiento se ha empleado para preparar 17a-metil-D-homoandrost-4,17-dien-3-ona, compuesto fácilmente transformable en progesterona.<sup>16</sup>

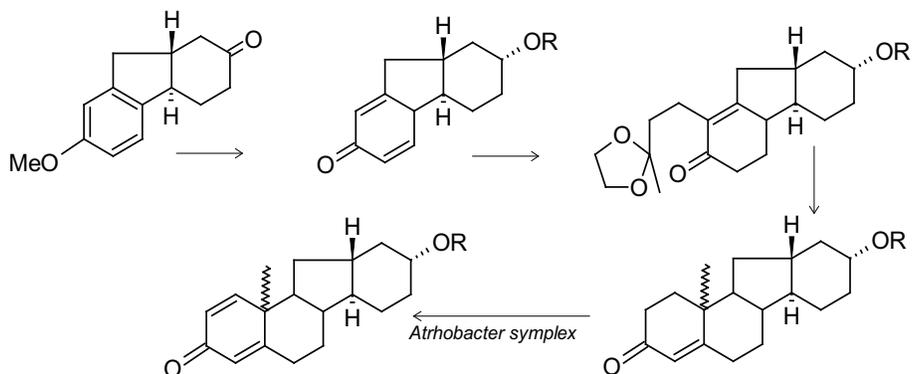


El amplio uso que tiene la decal-5-en-1,7-diona (llamada cetona de Miescher-Wieland) como precursor de los anillos C y D, de D-homoesteroides o de los anillos A y B de las hormonas naturales, ha despertado el interés en su síntesis estereoespecífica. Un buen número de trabajos se han desarrollado con relación a este problema, y si bien con el uso de la dicetona derivada del hidrindeno que constituirán el sistema C/D de las hormonas naturales, se ha obtenido hasta un 99% de rendimiento y con pureza óptica del 87%, la obtención de D-homo androstanos con la decalona equivalente, es menos satisfactoria (80% de rendimiento con 71% de pureza óptica).<sup>17</sup>

Johnson en 1958, utilizó un intermediario tricíclico con los anillos BCD formados para sintetizar la aldosterona. Este método clásico implica la condensación de una cetona tricíclica con metilvinilcetona, lo que origina el cetol inestable como una mezcla de epímeros. Éste se reordena al derivado D-homoesteroidal bajo condiciones extremas.<sup>18</sup>



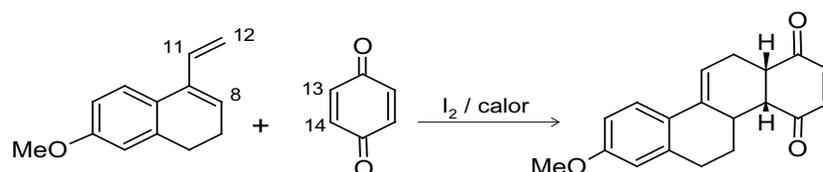
Los intermediarios tricíclicos que contienen los anillos BCD han sido particularmente útiles en la síntesis de D-homo-C-noresteroides. En estos casos el sistema anular tricíclico se genera fácilmente a partir del fluoreno. En esta síntesis se emplea la deshidrogenación enzimática para lograr el sistema  $\Delta^{1,4}$ -3-cetona, típico de drogas esteroidales antiinflamatorias.<sup>19</sup>



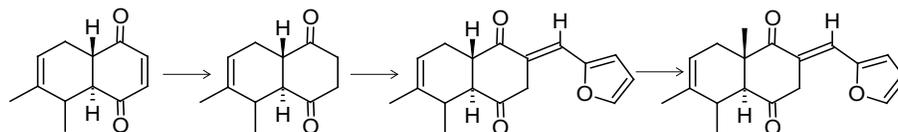
Otra manera de considerar intermediarios tricíclicos para la síntesis de D-homoesteroides, corresponde a reacciones consecutivas de fragmentación-reciclación en las cuales el anillo D de sustratos de la serie normal es abierto para dar un "intermediario tricíclico". Por ser éstas síntesis parciales están incluidas en la Sección II.

### Intermediarios Bicíclicos

Las reacciones Diels-Alder homo o heteroanulares se han aplicado con bastante éxito en la elaboración de una gran variedad de compuestos cíclicos. Así en la preparación de D-homo esteroides, el anillo D puede ser incorporado como un todo, a partir de una benzoquinona convenientemente sustituida, siendo el dieno un derivado del naftaleno que conformará los anillos A y B, además de aportar C-11 y C-12. Una benzoquinona (el dienófilo) suple los carbonos 13, 14, 15, 16, 17 y 17a.<sup>20</sup>

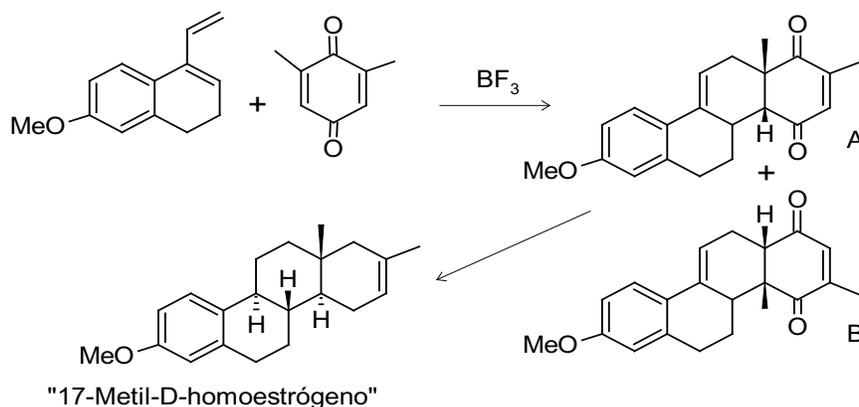


Este método provee una adición *cis*. Sin embargo, el epímero más estable (13H,14H *trans*) se obtiene fácilmente por tratamiento con ácido o con base. La introducción del metilo angular se logró tratamiento con yoduro de metilo y terbutóxido de potasio en C-13, con la previa saturación del doble enlace 16-17 y protección del carbono metilénico activo, por condensación con furfuraldehído.

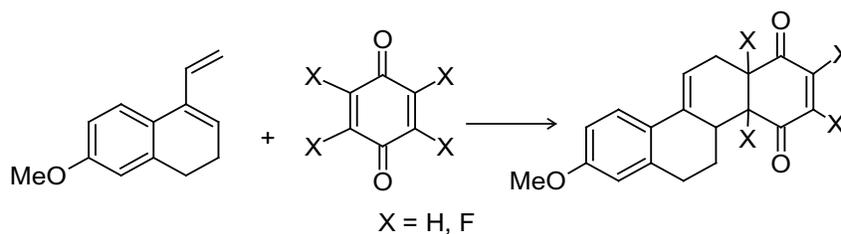


La introducción del metilo angular después de formado el sistema C/D, puede obviarse si para la ciclación Diels-Alder se emplea 2,6-dimetil-

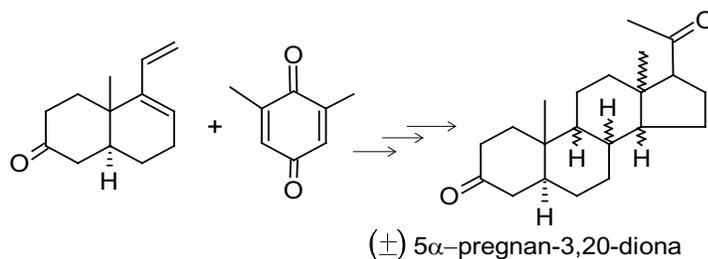
benzoquinona como dienófilo. De esta manera se preparan los derivados de la D-homoestróna metilados en el anillo D. Un hecho curioso es el curso diferente que siguen las ciclaciones cuando se usan catalizadores ácidos y cuando son reacciones termo-inducidas.<sup>21</sup> El empleo de  $\text{BF}_3$  origina un 69% del aducto A y sólo el 14% del producto B no deseado, pero éste último es el único compuesto que se produce durante la adición térmica. El "17-metil-D-homoestrógeno" se obtiene subsecuentemente, a partir de A por epimerización de C-14 y reducción del grupo carbonilo en C-15 y C-17a.



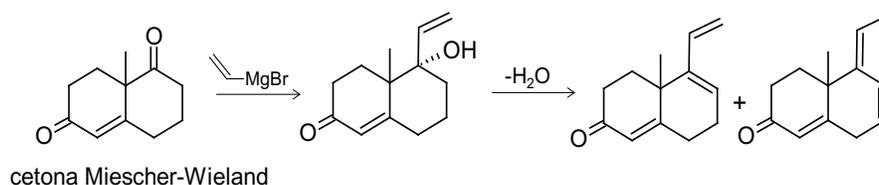
El interés en esteroides fluorados como agentes antiinflamatorios ha promovido los estudios sintéticos a través de una adición Diels-Alder, empleando como dienófilo *p*-benzoquinonas fluoradas. El número de productos y su estereoquímica dependen del patrón de sustitución de la quinona. Por ejemplo, si ésta sólo presenta un doble enlace fluorado, reacciona más lentamente con el dieno que la no fluorada y produce selectivamente el aducto *endo*, mientras que la quinona tetrafluorada origina el producto *exo*.<sup>35</sup>



El método ha sido empleado para esteroides que contienen el anillo A saturado. De esta forma, el D-homo derivado correspondiente ha sido transformado en, ( $\pm$ )-y (+)-5 $\alpha$ -pregnan-3,20-diona, a través de una secuencia de 12 pasos.<sup>22</sup>



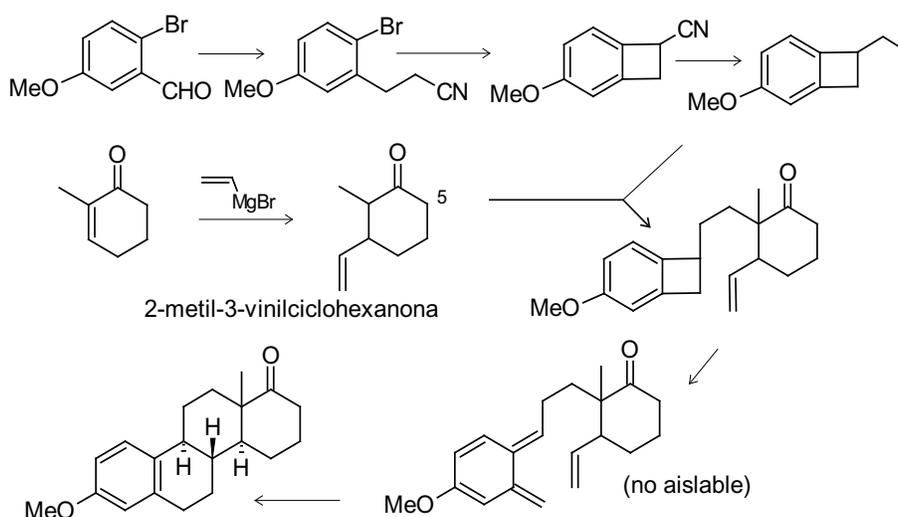
Para obtener  $\Delta^4$ -3-cetoesteroides, la preparación del dieno sigue el camino clásico de una adición de bromuro de vinilmagnesio a la cetona Miescher-Wieland, seguido por deshidratación del alcohol resultante. Ello produce dos dienos isoméricos que deben ser separados previamente a la adición Diels-Alder.



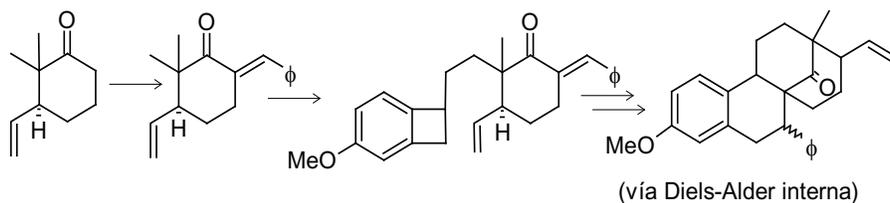
La ruta Diels-Alder que involucra los anillos A y B como el componente dieno, ha sido plagada por problemas de regioselectividad. Sin embargo, se lograron resultados provechosos en algunas cicloadiciones de dienos ópticamente activos.<sup>23</sup>

La síntesis del componente dieno presenta algunos inconvenientes, sin embargo, la deshidratación del alcohol alílico catalizada con  $\text{BF}_3$  produce preferentemente el dieno apropiado para la construcción del sistema tetracíclico. Aunque la ciclación ácido catalizada presenta bajas conversiones (20-30%), cuando se trabaja a bajas temperaturas ( $-70^\circ\text{C}$ ), la epimerización de C-14 procede con buenos rendimientos por simple tratamiento con bicarbonato de sodio.

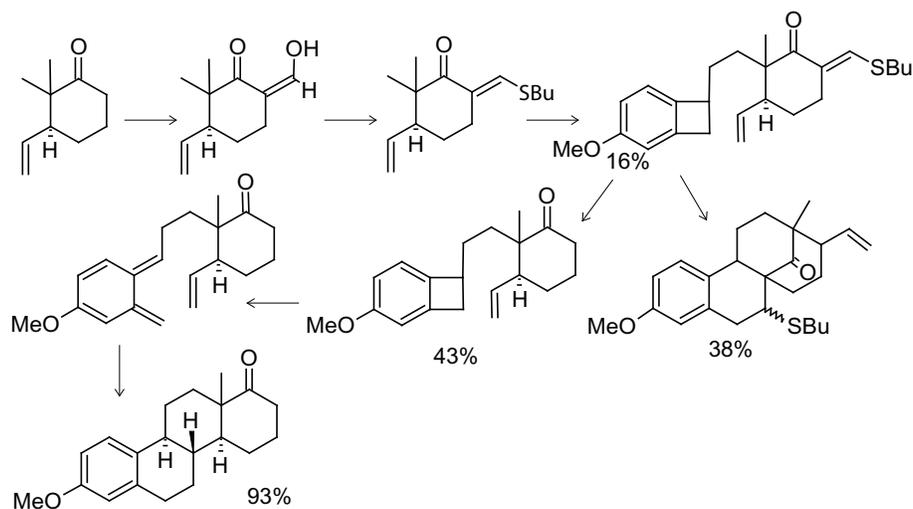
Un método sintético para estrógenos desarrollado por Kametani, aplica la termólisis de un derivado de ciclobutilbenceno, para originar un intermediario bicíclico que contiene los anillos A y D. El derivado es sintetizado a partir de un ciclobutilbenceno apropiadamente sustituido y 2-metil-3-vinilciclohexanona. La apertura termolítica del anillo de cuatro miembros (vía retro Diels-Alder) produce el biciclo intermediario (no aislable), apropiado para una reciclación regioespecífica a través de un estado de transición *endo*, que conduce a la formación del éter metílico de la D-homoestrona en la configuración natural.<sup>24</sup> La reacción es de bajo rendimiento.



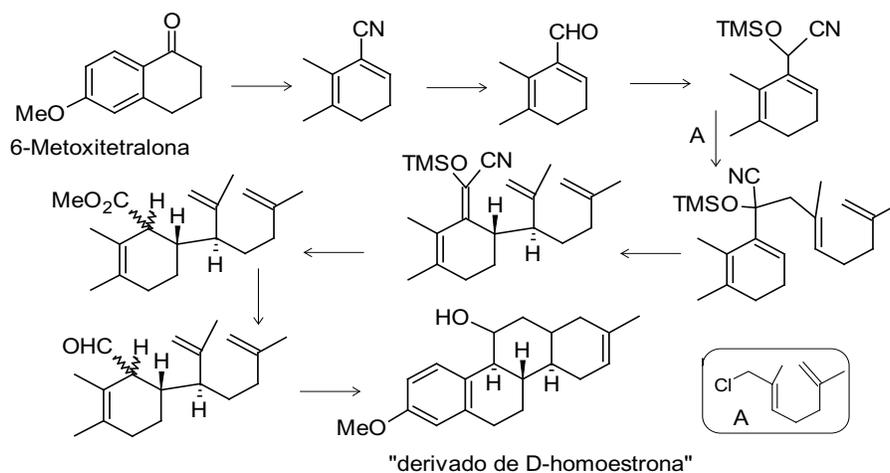
A fin de bloquear el ataque al carbono 5, metilénico, de la 2-metil-3-vinil-ciclohexanona, ésta se condensó con benzaldehído. Sin embargo, aunque la adición al derivado ciclobutílico produce el intermediario tricíclico en buen rendimiento, ocurre una adición Diels-Alder interna, entre el dieno que se origina por apertura del ciclobutilo y el carbono metilénico.



El uso de butilvinilioéter como grupo protector del carbono metilénico 5, previo a la condensación con el derivado de ciclobutilbenceno, produce el intermediario tricíclico del cual el grupo protector (-S-Bu) es fácilmente removido y el intermediario libre del grupo metilen-SBu, conduce al producto ciclado con un alto rendimiento.<sup>25,28</sup>



Zigler preparó ( $\pm$ )-estrona a partir de 6-metoxitetralona, basado en un rearrreglo de Cope y ciclación de polienos. El intermediario es generado por extensión de la cadena del aldehído utilizando un cloruro alílico (A) que aporta los carbonos del anillo C y D en el derivado de la D-homoestrona, (materia prima para la preparación de la estrona), según se ilustra (ref 28 pag. 47).



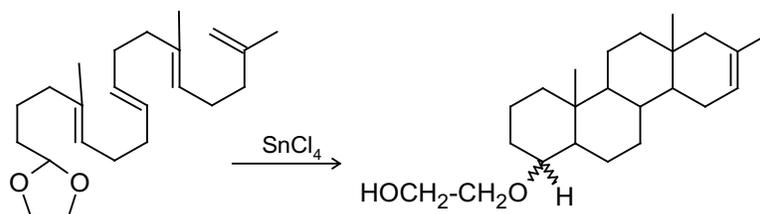
## Intermediarios Monocíclicos y Acíclicos

En los comienzos de la química orgánica moderna, la preparación de sistemas cíclicos ha sido una meta fascinante para los químicos sintéticos. La arquitectura molecular, generalmente asociada a productos naturales carbo- y heterocíclicos, con interesantes actividades biológicas, ha sido el propósito no sólo de la academia, sino también de grandes empresas farmacéuticas.

Las síntesis que comienzan con moléculas sencillas de fácil y económico acceso, para ser sometidas a ciclaciones consecutivas, han sido y son las que presentan los mayores retos y los peores rendimientos, por lo cual han sido abordadas principalmente por la academia. Dentro de ellas pueden incluirse tres diferentes tipos: a) ciclaciones de polienos catalizadas por ácidos, b) ciclaciones en tándem catalizadas por metales de transición y c) cicloadiciones pericíclicas. Más recientes son las ciclaciones mediadas por radicales libres las que ofrecen procesos rápidos y con control estérico para la obtención de una gran variedad de productos naturales funcionalizados, bajo condiciones suaves.

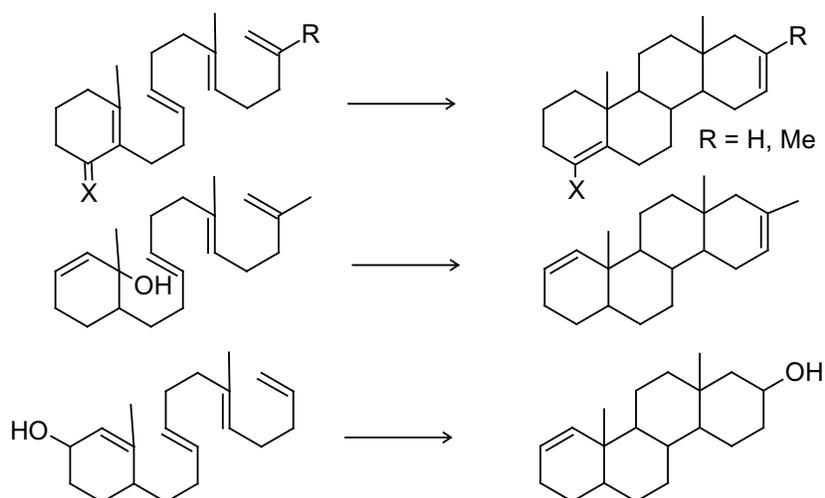
Quizás, la reacción más significativa en la síntesis total de esteroides es la ciclación estereoespecífica de poliolefinas sin centros asimétricos, para formar productos tetracíclicos racémicos, cuyas moléculas poseen en la mayoría de los casos, al menos cinco centros asimétricos, donde cada uno guarda la relación *anti-trans* correspondiente a la de los esteroides naturales. Este tipo de ciclación se la conoce como biomimética no enzimática de poliolefinas, en semejanza a la ciclación natural del escualeno.

La naturaleza elabora terpenos policíclicos y esteroides bajo control enzimático, siendo las reacciones iniciadas con la formación de una especie positiva. En el laboratorio se utiliza ácidos Lewis para promover la especie catiónica, y fue desarrollado originalmente para obtener esteroides derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno. También se emplea en la preparación de D-homoesteroides. Una de estas secuencias fue aplicada en la obtención de la  $\Delta^{16}$ -progesterona, la cual requiere como intermediario 17-metil-D-homo-5 $\alpha$ -androst-16-en-4-ona. La ciclación catalizada por cloruro estánnico (30% de rendimiento) produce el derivado tetracíclico epimérico en C-4, pero presenta el resto de los centros asimétricos con la configuración natural.<sup>27,36</sup>



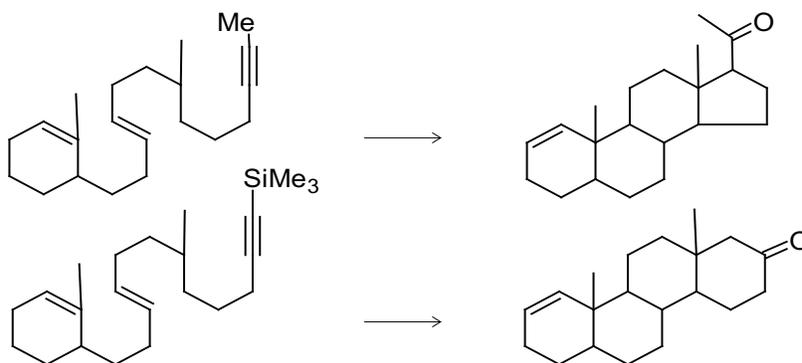
Se ha propuesto que la ciclación del escualeno puede ser más controlada por factores estereo-electrónicos que por la influencia de la conformación de las enzimas involucradas. Para ciclaciones biomiméticas, llevadas a cabo en el laboratorio, se ha encontrado que los alcoholes y los cetales son buenos iniciadores de la reacción y es posible ir, en un solo paso, desde el tetraeno acíclico (sin centros asimétricos) al producto tetracíclico con siete centros quirales. Este proceso es altamente estereoselectivo dando sólo dos racematos de los 64 posibles.<sup>27b</sup> El mecanismo de las ciclaciones biomiméticas y sus contrapartes enzimáticas, no está plenamente dilucidado, pero el balance de las evidencias experimentales habla en favor de procesos sincrónicos de ciclación.

Las ciclaciones biomiméticas pueden incluir sustratos con los anillo terminales (A o D) previamente elaborados, como los indicados abajo y son reacciones catalizadas por ácidos.<sup>26,27</sup>



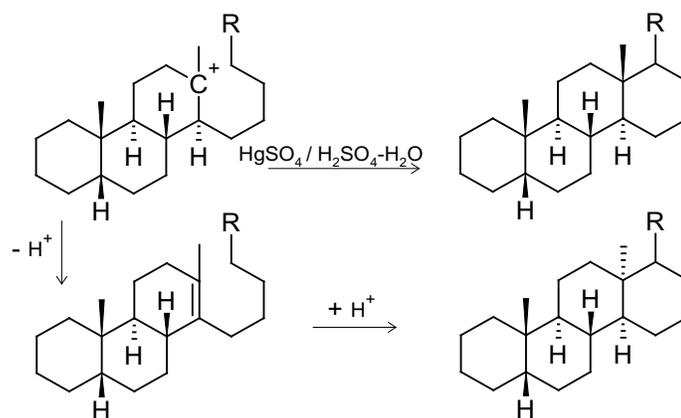
Estas ciclaciones dan lugar a diversos productos. Así, la acción del anhídrido fórmico origina sistemas tetracíclicos: alcoholes e hidrocarburos, junto con compuestos tricíclicos, siendo la proporción de cada componente variable según las condiciones de la reacción.

En la ciclación de olefinas como las indicadas en el esquema anterior, se ha encontrado que un grupo trimetilsililacetileno al final del sistema olefínico facilita las anelaciones ácido-catalizadas.<sup>30,31</sup> Tal comportamiento se observa también con grupos alquilacetilénicos. Sin embargo, si bien el derivado de trimetilsililo conduce a la formación de sistemas D-homoesteroidales, un grupo metilo induce preferentemente la construcción de esqueletos de pregnano.

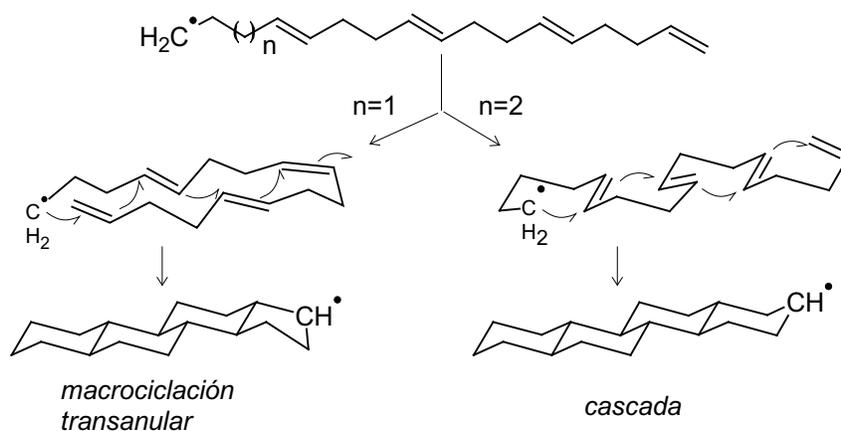


La diferencia de este comportamiento se atribuyó a la mayor tendencia que tienen el átomo de silicio para estabilizar una carga en posición beta y a las preferencias estéricas durante el ataque electrofílico, sobre un átomo de carbono *sp* alejado del grupo abultado.<sup>32,29</sup>

En las ciclaciones de polienos de los tipos mencionados, se encuentran algunos procesos altamente estereoselectivos que conducen a productos 13 $\beta$ -Me (unión *trans* C/D), cuando se cuenta con terminales olefínicos que hagan estos enlaces suficientemente nucleofílicos y reaccionen rápidamente con el centro catiónico incipiente de una especie tricíclica intermediaria, antes de sufrir la desprotonación. Si lo último ocurre, la olefina resultante tricíclica producirá el epímero 13 $\alpha$ -Me (unión *cis* C/D) por reprotonación. El grupo estirilo es particularmente útil como inductor de la ciclación *trans*.<sup>33,34</sup>



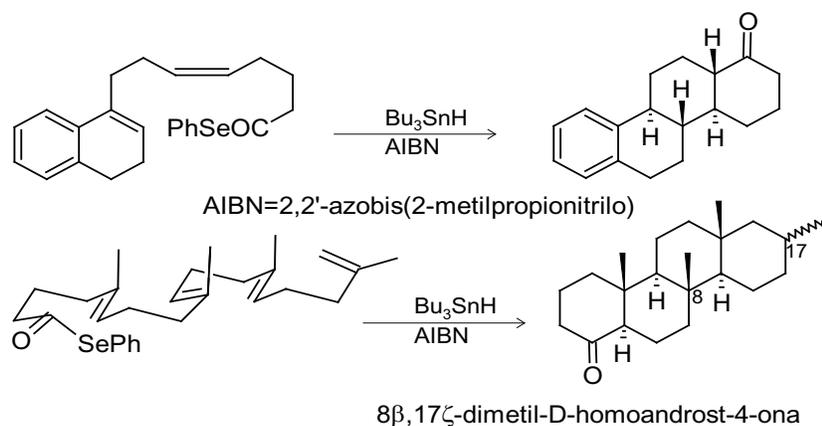
Los procesos de radicales libres también tienen participación en las ciclaciones de este tipo. Hace más de 30 años que Breslow y Julia examinaron la posibilidad de la oxidación del escualeno vía radical libre, y el peróxido de benzoilo se utilizó como promotor de la reacción radical. Siendo las poliolefinas moléculas lineales pueden doblarse de varias maneras. Una de ellas es la que conduce a reacciones de *trans*-anelación, al doblarse imitando la secuencia de los anillos. Esta macrociclación es análoga a la ciclación del escualeno.<sup>37,38</sup> En la figura se ilustra las dos maneras de cómo se doblaría la molécula escualeno para lograr la ciclación con la esteoquímica “todo *trans*”. Dos alternativas se presentan: una de ellas conduce al esqueleto de ciclopentanoperhidrofenantreno, (esteroides de la serie normal) por el método denominado por los autores como *macrociclación trans-anular*, y la otra potencialmente productora de D-homo esteroides, es lo que se denomina *ciclación en cascada*.



Para la primera se ha demostrado (con moléculas más pequeñas) que es necesario un polialqueno deficiente de electrones (por ejemplo una enona conjugada), para promover la macrociclación con centros radicales nucleofílicos. La ciclación en cascada también denominada *reacción tándem* o *reacción dominó*, consiste en una serie de reacciones moleculares interactivas consecutivas. También requieren de precursores altamente reactivos.

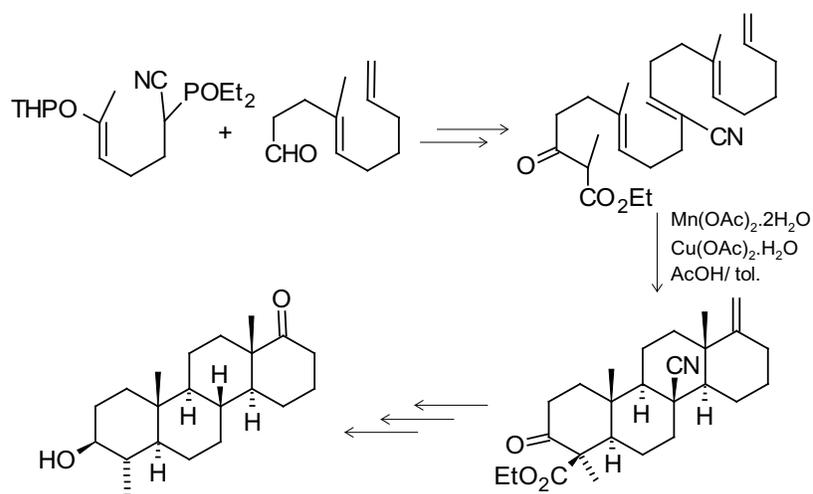
Tal como en las macrociclaciones, puede prepararse moléculas policíclicas complejas, a partir de iniciadores acíclicos, con un grupo funcional generado *in situ*, mediante una transformación química previa. La característica general es que se trata de reacciones rápidas, limpias que no implican la separación o el aislamiento e intermediarios. Es decir, es lo que se conoce como “*one-pot reaction*”.

Ambas vías han sido intentadas para la obtención de esteroides de la serie normal con cierto éxito.<sup>38</sup> La construcción de estructuras policíclicas fusionadas mediante ciclaciones en secuencia, a partir de un radical alquilo está bien documentada. Con pocas excepciones, las ciclaciones que conducen a anillos de cinco miembros proceden más fácilmente que la construcción de anillos de seis miembros.<sup>38</sup> Sin embargo, existe una tendencia hacia la formación de los anillo de 6 miembros<sup>38</sup> si se utilizan ésteres de fenilselenio como promotores de los radicales.



La ciclación de la olefina precursora, en la configuración Z o E, produce una mezcla 1:1 de los diastereoisómeros del D-homoesteroide con rendimientos hasta del 78%. Adicionalmente, y para probar la influencia de la estereoquímica de los grupos alquilo en la olefina, Pattenden<sup>37</sup> intentó la ciclación en cascada de “todo E”-polienil-fenilselenil-éster y encontró de nuevo, la formación de anillos de seis miembros, pero además fue regio y estereoselectiva lo que originó 8 $\beta$ ,17 $\zeta$ -dimetil-D-homoandrost-4-ona con rendimientos entre el 50-70%, como una mezcla de epímeros en C-17.

Los enormes beneficios asociados a las reacciones en cascada aseguran un continuo desarrollo en la química orgánica. Sin embargo, la preparación de los precursores puede requerir de enorme experiencia.



3 $\beta$ -Hidroxi-4 $\alpha$ -metil-D-homoandrost-17a-ona

En un ejemplo de la preparación del intermediario acíclico para la síntesis de D-homoesteroide racémicos, descrita por Zoretic,<sup>39</sup> el polieno se cicló en un proceso de radicales libres hasta el compuesto tetracíclico, el cual fue convertido posteriormente, a 3 $\beta$ -hidroxi-4 $\alpha$ -metil-D-homoandrost-17a-cetona.

## Referencias

1. D. Taub, en *The Total Synthesis of Natural Products*, vol. 2, Ed. J. ApSimon, Wiley-Interscience, 1973, pag. 652.
2. a) S.N. Ananchenko, Y.Ye. Limanov, V. N. Lonov, V.N. Rzhiznikov, e I.V. Torgov, Syntheses of derivatives of oestrane and 19-norsteroids from 6-methoxytetralone and 6-hydroxytetralone, *Tetrahedron*, 1962, **18**:1355, 1367.
3. G.H. Douglas, J.M.H. Graves, D. Hartley, G.A. Hughes, B.J. McLoughlin, J. Siddall y H.S. Smith, Totally synthetic steroid hormones. Part I. Oestrone and related oestrapolyenes, *J. Chem. Soc.*, 1963, 5072-5094.
4. a) Referencia 1 pag 698 y siguientes. b) Japan Pat. N°76,29150, cf. CA, 86, 90132x.
5. R.V. Coombs y R.P. Danna, Total synthesis of 12-methyl-19-nor-steroids, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1976, 1643.
6. Referencia 1 pag . 692 y sig.
7. A. Horeau, L. Ménager, H. Kagan, Synthèses totales de stéroïdes.- III. Synthèse dans la série de l'oestrone, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 3571.
8. S. Danishefsky y A. Nagel, A ready synthesis of ( $\pm$ )-D-homoestrone, *J.C.S. Chem Comm.*, 1972, 373.
9. J. Gutzwieller, W. Meier y A. Fürst, Total synthesis von (+)-D-Homoöstron-3-methyläther, *Helv. Chim. Acta*, 1977, **60**: 2258-2269.
10. W.L. Meyer, D.D. Cameron, y S.W. Johnson, Total synthesis of dl-18-norestrone, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**(4): 1130-1134.
11. K.E. Ireland, S.W. Baldwin, y S.C. Welch, Experiments directed toward the total synthesis of terpenes. XVII. Development of methods for the synthesis of pentacyclic triterpenes based on a mechanistic interpretation of the stereochemical outcome of the Friedel-Crafts cycloalkylation reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94** (6): 2056-2066.
12. KH. Overton, Terpenoids and Steroids, The Chemical Society Specialists Reports, 1975, **6**: 284.
13. a) D.J. France, J.J. Hand, J.M. Los, Total synthesis of modified steroids. II. 8 beta-Methyl-D-homoestrane, *J. Org. Chem.*, 1970, **35**: 468-3473. b) D.L. Snitman, Mey Yuan Tsai, y D.S. Watt, "Robinson annulation of sterically hindered agr-carbomethoxy cyclohexanones, *Synt. Comm.*, 1978, **8**: 195.
14. L.F. Tietze y S. Petersen, Stereoselective total synthesis of a novel D-homosteroid by a twofold Heck reaction, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000,

- 1827-1830, DOI: 10.1002/(SICI)1099-0690(200005)2000:9<1827::AID-EJOC1827>3.0.CO;2-V
15. K.H. Overton (ed.), *Terpenoids and Steroids*, The Chemical Society Specialists Reports, 1976, **6**, pag. 277 y sig.
  16. R.B. Boeckmann, Regiospecificity in enolate reactions with alpha-silyl vinyl ketones. Application to steroid total synthesis, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **96**: 6179-6181.
  17. Z.G. Hajos y D.R. Parrish, Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**(12): 1615–1621.
  18. W.S. Johnson, J.C. Collins, R. Pappo, M.R. Bubin, Total synthesis of aldosterone, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80**(10): 2585-2586.
  19. K.H. Overton (ed.), *Terpenoids and Steroids*, The Chemical Society Specialists Reports, 1971, **1**, pág. 471 y sig.
  20. Referencia 1, pag. 688.
  21. R. A. Dickinson, R. Kubela, G.A. McAlpine, Z. Stepianac y Z. Valenta, A stereospecific synthesis of ring A-aromatic steroids, *Canad. J. Chem.*, 1972, **50**: 2377-2380.
  22. a) U.S. Pat. **3,920,748**, c.f. CA, 84 P122144e. b) N. Cohen, B.L. Baumer. W.L. Eichel, Z. Valenta, y R. Dichinson, An asymmetric total synthesis of D-homo steroids involving a Lewis acid directed Diels-Alder reaction, *Synthetic Comm.*, 1978, **8**: 427-436.
  23. J. Gutzwiller, P. Buchscharche, A. Fürst, *Synthesis*, 1977, 167.
  24. T.Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama y K. Fukumoto, A formal regio- and stereoselective synthesis of estrone. A convenient synthesis of D-homoestrone, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, **98**: 3378-3382.
  25. T. Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama, H. Matsumoto y K. Fukumoto, A stereoselective total synthesis of estrone by an intramolecular cycloaddition reaction of olefinic o-quinodimethane, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99** (10): 3461–3466
  26. W. Bartlett y W.S.Johnson, The biomimetic cyclization of 1,3-dimethyl-2-(trans-trans-7,11-dimethyl-3,7,11-dodecatrienyl)-2-cyclohexenol to give the D-homosteroid nucleus (I), *Bioorganic Chem.*, 1975, **4**: 342-362.
  27. a)R.L. Carney, W.S. Johnson, Nonenzymic biogenetic-like olefinic cyclizations. Cyclization of 1-methyl-6-(trans, trans-7,11-dimethyl-3,7,11-dodecatrienyl)-2-cyclohexen-1-ol, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**(8): 2549–2556. b)K.L. Harding, E. J. Leopold, A.M. Hudlik, y W.S. Johnson, Nonenzymic biogenetic-like olefinic cyclizations. Cyclization of 4-(trans-3,7-octadienyl)-3-methyl-2-cyclohexen-1-ol and 4-(trans, trans-7-methyl-3-

- ,7,11-dodecatrienyl)-3-methyl-2-cyclohexen-1-ol, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**(8): 2540–2549.
28. J. ApSimon Ed, The total synthesis of natural products, John Wiley and Sons, vol 6, pag 17, 1984,
29. b)W.S. Johnson, Biomimetic polyene cyclizations, *Angw Chemie, Int. Ed.*, 1976, **15**(1): 9-17,
30. W.S. Johnson, T.M. Yarnell, R.F. Myers, y D.R. Morton, Biomimetic polyene cyclizations. Participation of the trimethylsilylacetylenic group as a terminator and the total synthesis of a D-homosteroid, *Tetrahedron Lett.*, 1978, **19**: 2549-2552.
31. J. Gutzwiller, L. Labler, M. Meier, A. Fürst, U. Eder G. Sauer, y R. Wiechart, Totalsynthese von (+)-D-Homo-19-nortestosteron, *Helv. Chim. Acta*, 1978, **61**: 2397-2406.
32. a) W.S. Johnson, Biomimetic polyene cyclizations: A review, *Bioorganic Chemistry*, 1976, **5**: 51-98.
33. W.S. Johnson, L.R. Huges, S.C. Carlson, Biomimetic polyene cyclizations. A comparison of the phenylacetylenic and styryl terminators in influencing the stereoselectivity of processes leading to steroidal products, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**(5): 1281–1282.
34. W.S. Johnson, L. R. Hughes, J.A. Kloek, T. Niem, A. Shenvi, Biomimetic polyene cyclizations. Participation of the phenylacetylenic group as a terminator and the formation of C/D cis steroidal products, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**(5): 1279–1281.
35. M. Essers y G. Haufe, Chemical consequences of fluorine substitution. Part 4. Diels–Alder reactions of fluorinated p-benzoquinones with Dane’s diene. Synthesis of fluorinated D-homosteroids, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 2719-2718.
36. W.S. Johnson, K. Wiedhaup, S.F. Brady, G.L. Olson, Nonenzymic, biogenetic-like cyclization of a tetraenic acetal to produce the D-homosteroid nucleus, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96** (12): 3979–3984.
37. G. Pattendem, University of Nottingham [http://: www.ch.ic.ac.uk/ectoc/papers/05/](http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/papers/05/)
38. K.C. Nicolau, D.J. Edmond, y P.G. Bulger, Cascade reactions in total synthesis, *Angew. Chem. Intl. Ed.*, 2006, **45**: 7134-7186.
39. P.A. Zoretic, Z. Chen, e Y. Zhang, A radical prototype to steroids: Synthesis of d,l-5 $\alpha$ -D-homoandrostane-4 $\alpha$ -methyl-3,17 $\alpha$ -dione, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**: 7907-7912.
40. F.C.E. Sáraber y A. Groot, A New flexible synthesis of (D-homo) steroids,

- Tetrahedron*, 2004, **45**: 9431-9433,
41. F.C.E. Sáraber, A. Baranovsky, B.J.M. Jansen, M.A. Posthumus, y A. Groot, New approaches toward the synthesis of (D-homo) steroid skeletons using Mukaiyama reactions, *Tetrahedron*, 2006, **62**: 1726-1742.
  42. A. Sobolev, M. Vos, H.T. Zuilhof, F.C.E. Sáraber, B.J.M. Jansen, y A. Groot, Annelation of cyclic b-cyanoketones in the synthesis of functionalized polycyclic compounds and steroids, *Arkivoc*, 2005, xiv: 29-38.



## Sección IV

### Derivados Oxigenados de D-Homoandrostano

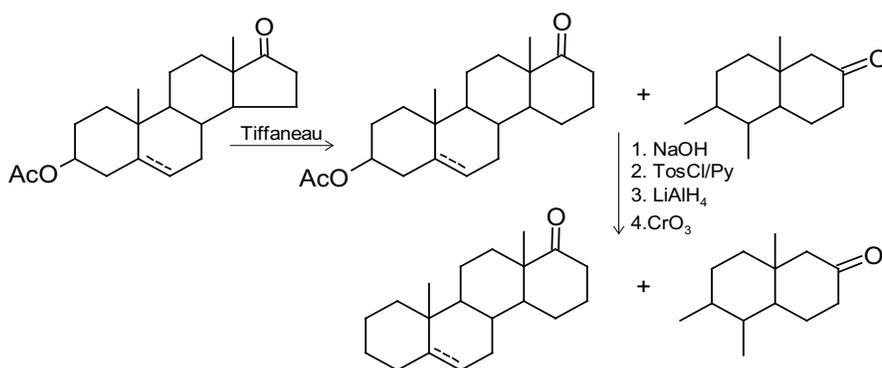
La introducción de grupos funcionales en el esqueleto tetracíclico puede producirse antes o después de la formación del sistema perhidrocriseno. El enfoque principal en esta sección se dedica a grupos oxigenados ya que ellos son núcleos para subsecuentes transformaciones a grupos funcionales con heteroátomos (O, N, P, S, halógenos, etc.), formando parte del sistema anular o como sustituyentes, así como la introducción de grupos alquilo, acilo o arilo o para obtener derivados de pregnano o de estrano, que han sido objeto de muchas patentes dedicadas a la preparación de fármacos con actividades específicas. Por otra parte, el interés de disponer de cetona y alcoholes está motivado en las hidroxilaciones microbiológicas de estos esqueletos, pues representan los grupos enlazantes a los sistemas enzimáticos, que tienen lugar principalmente con cetonas y alcoholes, como sustratos en las conversiones enzimáticas provocadas por microorganismos (ver Sección VII).

La introducción de oxigenaciones se agrupan en dos vertientes: mono y dioxygenados. Se incluyen algunos ejemplos de troxigenación. Estos últimos se obtienen preferentemente, combinando métodos químicos y enzimáticos.

#### **Monooxygenados**

La funcionalización del esqueleto de D-homoandrostano comenzó con la mono-oxigenación del anillo D lograda a través de los procesos de expansión

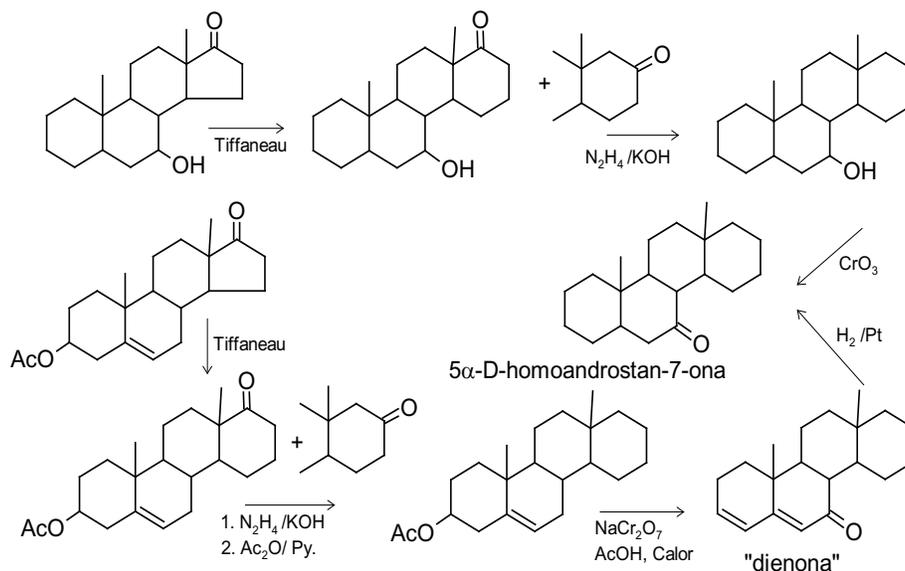
de 3  $\beta$ -acetoxi-androst-5-en-17-ona, o de su análogo saturado.<sup>1</sup> Ello permitió la preparación simultánea de 17a y 17-cetonas las cuales fueron liberadas del sustituyente en C-3 por hidrogenólisis con  $\text{LiAlH}_4$  del éster p-toluensulfonato y oxidación del alcohol monofuncional. Es de notar que la expansión por el método de Tiffaneau (Sección II), del anillo D en androstanos monosustituidos como 17-androstanona o androst-5-en-17-ona, que producirían directamente las cetonas en 17 y 17a, sin ulteriores transformaciones, tiene muy bajos rendimientos, probablemente debido a problemas asociados a la baja solubilidad del sustrato.



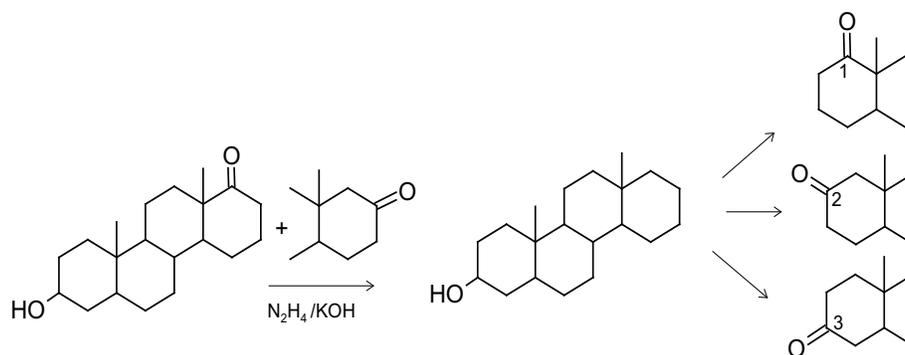
La D-homo-5 $\alpha$ -androstan-16-ona, fue preparada con muy baja conversión a partir de la 17a-cetona isomérica, mediante un proceso de transposición del grupo carbonilo al carbono  $\beta$ , por una vía semejante a la empleada para la obtención de la 1-cetona a partir de 3-cetona (ver más adelante).

La introducción de un grupo oxigenado en C-7 dio resultados particularmente bajos empleando las dos vías alternas indicadas en la figura que sigue.<sup>2</sup> La 7 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androastan-17-ona se usó como material de partida en la expansión del anillo D. La reducción Huang-Millon provee el D-homoandrostanano mono-funcionalizado en C-7. El alcohol D-homologado fue oxidado a la D-homo-7-cetona. Esta última también fue obtenida por oxidación alílica del 3 $\beta$ -acetoxi-D-homoandrost-5-eno seguido por eliminación del acetato y saturación de los enlaces olefinicos de la "dienona". Por ambos procesos los rendimientos totales a partir de precursor de la serie normal fue del orden del 4%, en muestras puras cristalinas. Rendimientos análogos han sido reportados

anteriormente<sup>3</sup> para la formación de 7-cetonas de la serie normal.

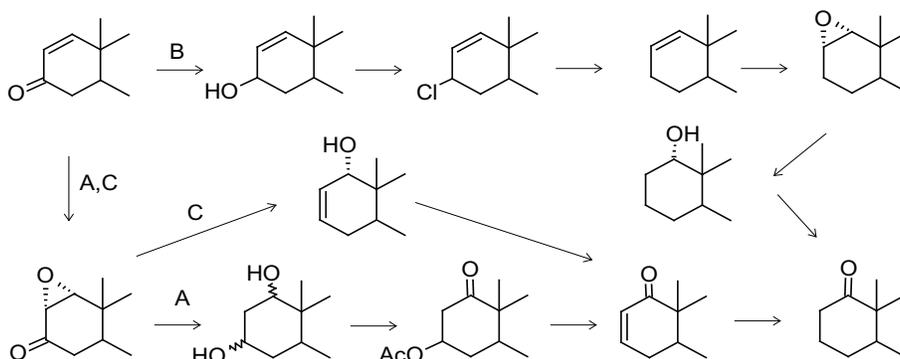


En la preparación de derivados monofuncionales en el anillo A se partió de los sustratos homologados, de los cuales el grupo carbonilo en el anillo D había sido suprimido por reducción con hidrato de hidrazina.<sup>2</sup>



A partir del esteroide saturado oxigenado en C-3 es posible obtener las 1, 2 y 3-cetonas. Para la 4-cetona se requiere del análogo  $\Delta^5$ . La transposición del grupo carbonilo de C-3 a C-1 se ha logrado mediante diferentes métodos de los cuales los más importantes están esquematizados a continuación<sup>4,5</sup> y

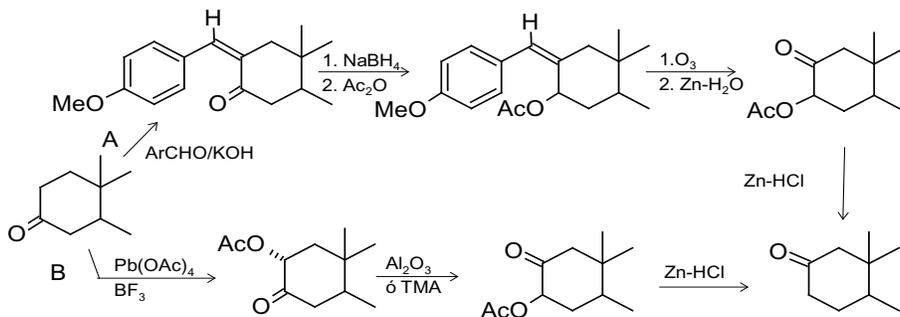
parten de la  $\Delta^1$ -3-cetona, que se obtiene por la secuencia bromación–desbromación de la 3-cetona.<sup>5,6</sup>



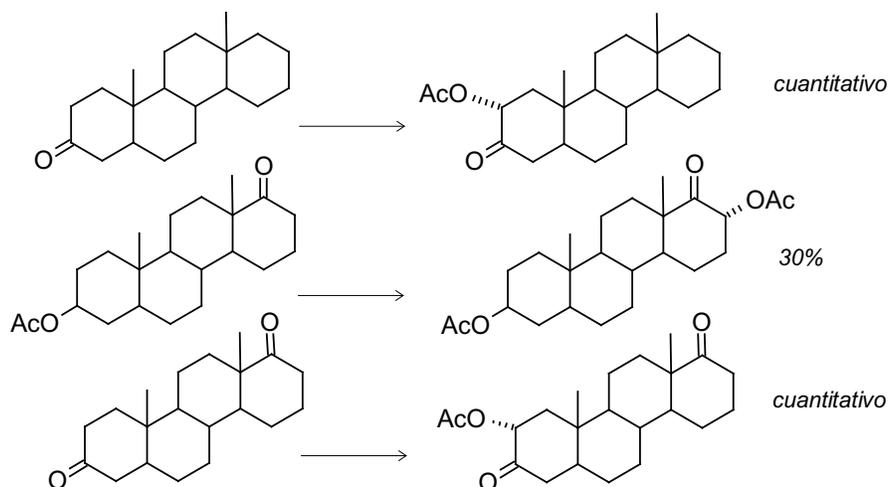
La síntesis de D-homo-5 $\alpha$ -androstano-1-ona insaturada se logró mediante la ruta C. El alcohol ( $\Delta^2$ 1 $\alpha$ -OH) y la enona correspondiente ( $\Delta^2$ 1-cetona) no se saturan en presencia de hidrógeno y Pd/10% sobre carbón, mientras que con catalizador Además se produce una mezcla 1:1 de 1-cetona y 1 $\beta$ -ol.<sup>6</sup>

Los métodos de conversión de 3-cetona a 2-cetona han sido resumidos en 1970 y desde entonces sólo se reportaron modificaciones menores.<sup>7</sup>

Dos métodos dieron resultados razonablemente buenos. El primero consistió en la transposición del grupo carbonilo a través de la formación inicial del derivado bencilideno de la D-homoandrostano-3-ona (condensación aldólica con p-metoxibenzaldehído, ruta A)<sup>5</sup> que implica la ozonólisis de la olefina y la hidrogenólisis del grupo acetato en C-3. El segundo (a través de la ruta B de la figura a continuación) no fue inicialmente considerada como apropiada para esqueletos androstránicos, pues el carbono metilénico en C-4 podría simultáneamente, sufrir el ataque del ion acetato.

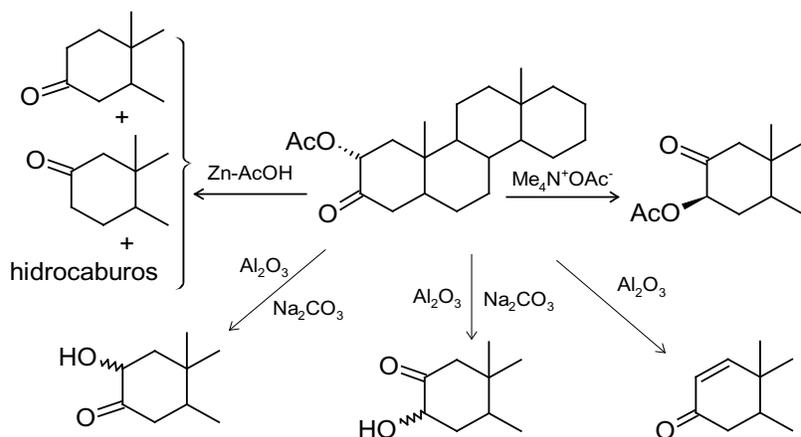


En efecto, cuando la 3-cetona de la serie normal y su  $17\beta$ -hidroxi derivado se someten a acetilación con  $\text{Pb}(\text{OAc})_4\text{-BF}_3$  en  $\text{Ac}_2\text{O}$  por 3 h, se obtiene una mezcla de ambos isómeros: 2-acetoxi y 4-acetoxi-3-cetona, en una relación 4:1, respectivamente. Sin embargo, la misma reacción para la D-homo  $5\alpha$ -androstan-3-ona produce el 2-acetoxi-compuesto, casi cuantitativamente. En contraste, en esta secuencia aplicada al anillo D de cetona expandida, la alfa acetoxilación del carbono 17 en 17a cetonas es un proceso más lento bajo las mismas condiciones y sólo se transforma en un 30%, después de un tiempo prolongado de reacción.<sup>8</sup>

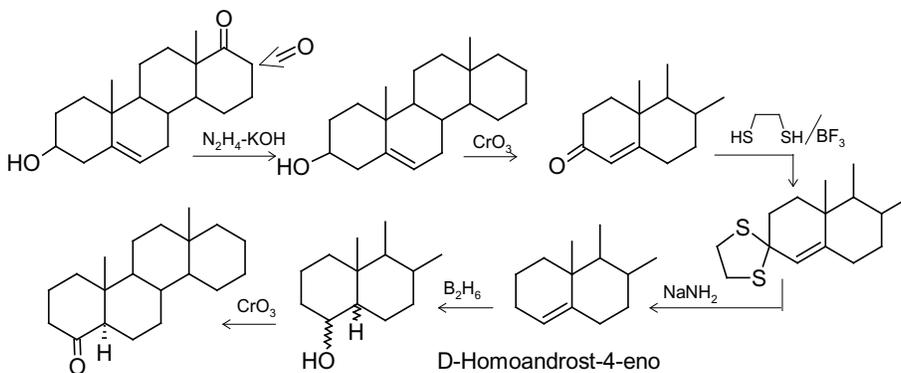


La interconversión de los grupos carbonilo y acetato se llevó a cabo con acetato de tetrametilamonio (TMA) en acetona seca, siguiendo lo sugerido para la preparación de la 2-colestanona.<sup>9</sup> El intercambio que procede rápidamente durante las primeras cuatro horas con 30% de conversión, al alcanzar el equilibrio a las 65 horas, la proporción de los productos 1:1 dificulta la separación de los isómeros que tienen prácticamente igual comportamiento cromatográfico. La acción de la alúmina básica origina además de los productos de hidrólisis, en proporción 1:1, la enona. Los mismos cetoles se obtuvieron con carbonato de sodio acuoso.

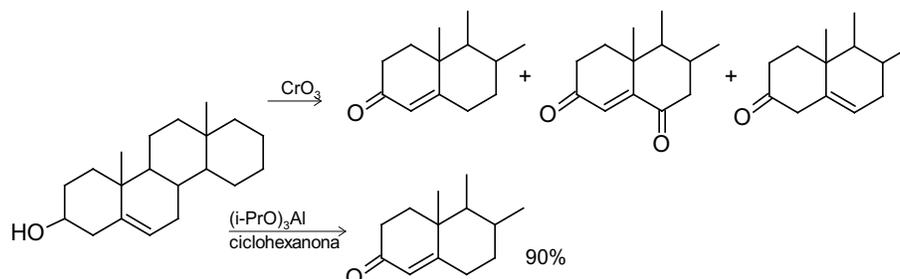
La interconversión de los grupos carbonilo y acetato tiene lugar a través de un enol orto-éster. La reducción de la  $3\beta$ -acetoxi-2-cetona con cinc en ácido acético, produce la 2-cetona esperada, la 3-cetona y una mezcla de hidrocarburos, como productos colaterales.



La síntesis de D-homo 5 $\alpha$ -androsta-4-ona se llevó a cabo mediante hidrobioración del D-homoandrost-5-eno, obtenido a partir de los productos de expansión según las reacciones mostradas.



La oxidación con sales de cromo (reactivos de Jones y de Sarrett) se ha usado para convertir satisfactoriamente 3 $\beta$ -hidroxiandrosta-5-eno en androsta-4-en-3-ona. Sin embargo, con el homólogo superior se origina una mezcla compleja en la cual se detectaron  $\Delta^4$  y  $\Delta^5$ -3-cetonas y  $\Delta^4$ -3,6-diona. La oxidación de Oppenauer (isopropóxido de aluminio en ciclohexanona) fue mucho más eficaz y la enona deseada se obtuvo como producto cristalino con un rendimiento del 90%.<sup>5,27</sup>



En la transformación catalizada por ácido de  $\Delta^5$ -3-oxo a  $\Delta^4$ -3-oxo esteroides, se ha demostrado que la enolización es el paso determinante de la velocidad de reacción, mientras que bajo condiciones básicas la protonación del enolato se convierte en el paso lento.<sup>10</sup>

Aunque la reducción-hidrogenólisis del sistema  $\Delta^4$ -3-cetona con hidruros-ácidos Lewis (e.g.  $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ ) origina cantidades variables de olefinas, dependiendo de la naturaleza y proporción del agente reductor, la reacción puede controlarse con androsta-4-en-3-ona. Sin embargo, para el homólogo superior estas condiciones rindieron una mezcla compleja constituida por D-homoandrostano ( $5\alpha$  y  $5\beta$ ), D-homo androstenos ( $\Delta^4$  y  $\Delta^5$ ) y D-homoandrosta-4-en-3 $\beta$ -ol.

La desulfuración del tiocetal insaturado con  $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3$  (l) produce el alqueno el cual al ser tratado con  $\text{B}_2\text{H}_6$  seguido de ácido crómico produce  $5\alpha$ -H y  $5\beta$ -H, 4-cetonas<sup>5, 27</sup> en una relación 1:1, aproximadamente. Aunque estos resultados son citados para la serie normal por algunos autores<sup>11</sup>, otros reportan el ataque por la cara beta como predominante.<sup>12</sup>

En la hidrobioración de D-homoandrosta-4-eno, seguida de oxidación incompleta (con reactivo de Jones a baja temperatura por 5 minutos) del compuesto organoboro. La proporción de productos  $5\beta$ -H (4-OH y 4-CO) fue mayor que aquella de  $5\alpha$ -lo que indica un ataque preferencial por la cara beta de la molécula. La epimerización del C-5 puede tener lugar por las condiciones ácidas del medio, una vez oxidado el alcohol en C-4. De hecho, la epimerización de 4-oxo- $5\beta$ -H a 4-oxo- $5\alpha$ -H, se logra rápidamente por reflujo en metanol que contiene gotas de HCl.

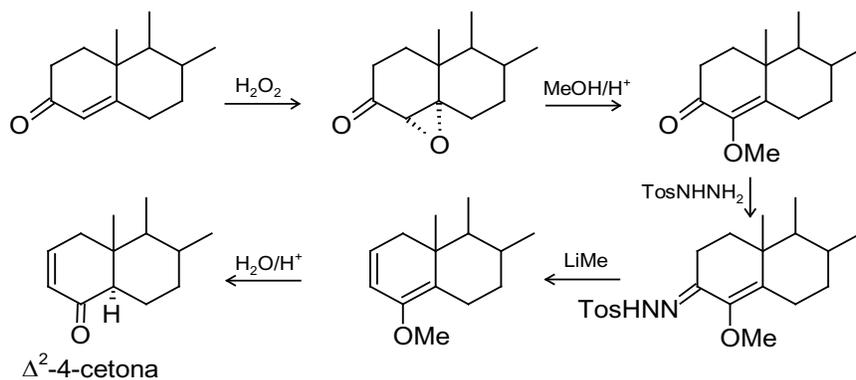
El estudio de la estereoquímica de las adiciones *cis* al doble enlace 4-5 en sistemas esteroidales ha originado conclusiones contradictorias, especial-

mente aquellas que tienen lugar en sustratos sin sustituyentes en los anillo A o B.

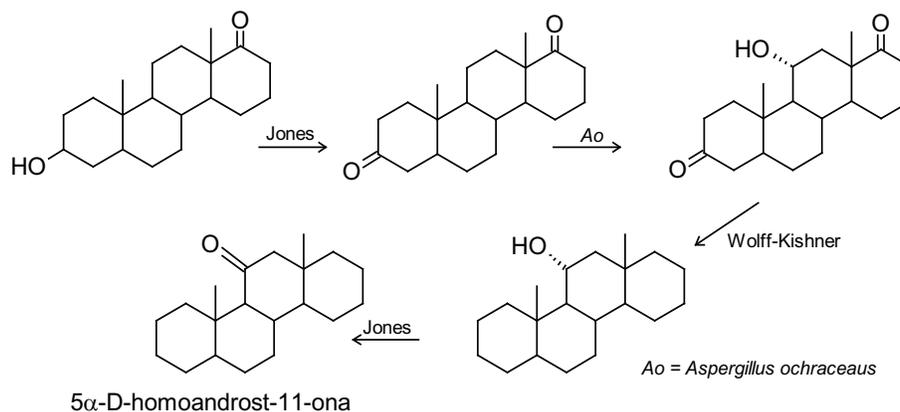
La hidroxilación con tetróxido de osmio del colesteno-4-eno<sup>13</sup> se produce preferentemente por la cara beta, en analogía a la hidrogenación catalítica. Ello presupone un estado de transición con menores interferencias estéricas, puesto que las interacciones entre el grupo entrante C-5 y los protones axiales en C-7 y C-9 para el ataque por la cara alfa, son mayores que aquellas generadas durante el estado de transición que conduce al compuesto derivado del ataque por la cara beta de la molécula. Esta suposición puede extenderse a las hidroborationes, aunque los requerimientos estéricos de los reactantes difieran en las hidrogenaciones catalíticas, oxidaciones con OsO<sub>4</sub> e hidroborationes.<sup>17</sup>

Pequeñas cantidades de productos de adición *trans* se obtiene como colaterales de la reacción. Su estereoquímica fue asignada por comparación directa con los alcoholes obtenidos por reducción de la 5 $\alpha$ -D-homandrostan-4-ona.

La 5 $\alpha$ -androstan-4-ona también puede prepararse por saturación del enlace olefínico en la olefina  $\Delta^2$ -4-cetona la cual se logra según la secuencia indicada.<sup>14</sup>



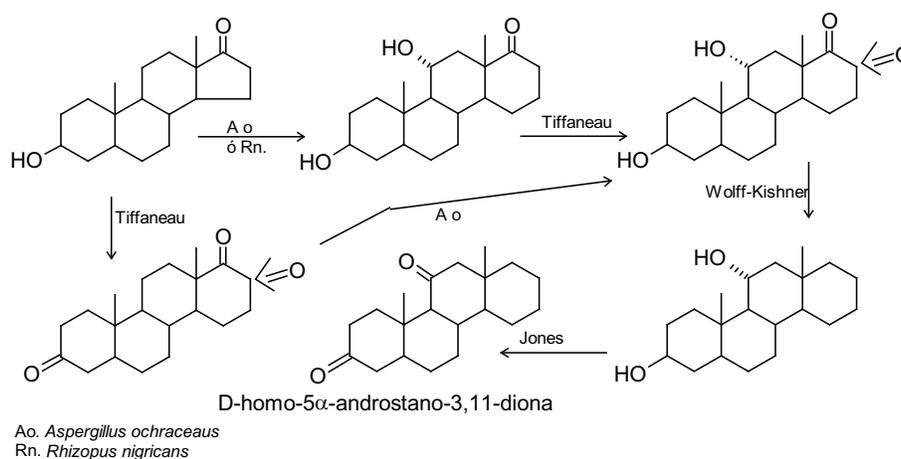
En la síntesis de la 11-cetona se buscó la ayuda de microorganismos. Es bien conocida la acción 11 $\alpha$ -hidroxilante de *Aspergillus ochraceus* y ésta fue aprovechada para convertir a la D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3, 17 $\alpha$ -diona en 11 $\alpha$ -hidroxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3,17 $\alpha$ -diona, la cual fue sometida a la reducción Wolff-Kishner seguida de oxidación para obtener la 11-cetona.<sup>30</sup>



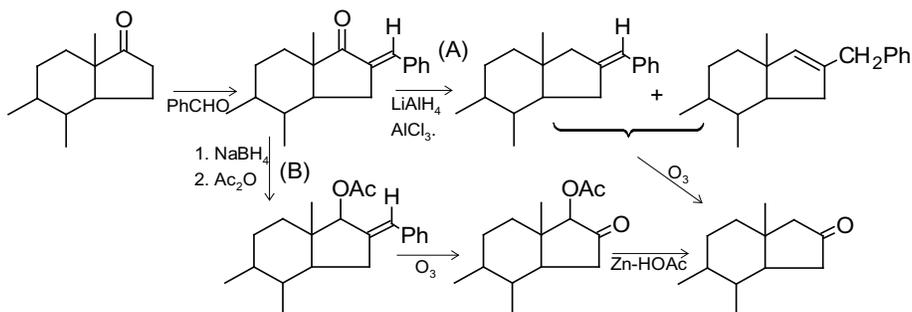
### Dioxigenados y Trioxigenados

La preparación de D-homoandrostanos dioxigenados requiere, como para muchas síntesis orgánicas, de la combinación de reacciones selectivas y de la alteración de la secuencia de los pasos sintéticos para la transposición de las funciones oxigenadas y la expansión del anillo D.

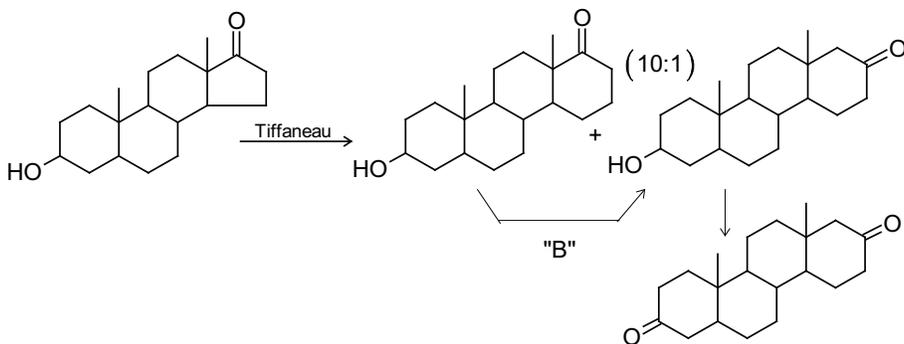
Los casos más simples son aquellos que preservan inalterada la oxigenación en C-3. La preparación del 3,11-diol o su dicetona, necesita del menor trabajo químico, pues la oxidación de C-11 se logra, como se indicó antes, por vías microbiológicas, antes o después de la homologación del anillo D.



La 3,17a-dicetona<sup>16</sup> se obtiene por oxidación de la 3β-hidroxi-D-homo-5α-androstan-17a-ona como producto principal de la homologación del anillo D y no precisa de otras indicaciones. En su lugar, la baja proporción de la 3,17 dicetona requiere de alternativas sintéticas, a partir de su isómero abundante, el 17a. La transposición del grupo carbonilo de C-17a al carbono vecino, es un problema análogo a la conversión de la 3-cetona a la 2-cetona. Los métodos aplicados al anillo D de la serie normal,<sup>15</sup> involucran la condensación de la cetona en C-17 con un aldehído aromático y a continuación se sigue la ruta (A) o (B) de la figura próxima. Se ha notado que la formación de olefinas isoméricas y de complejos insolubles, hace la ruta (A) menos recomendable que la ruta (B).



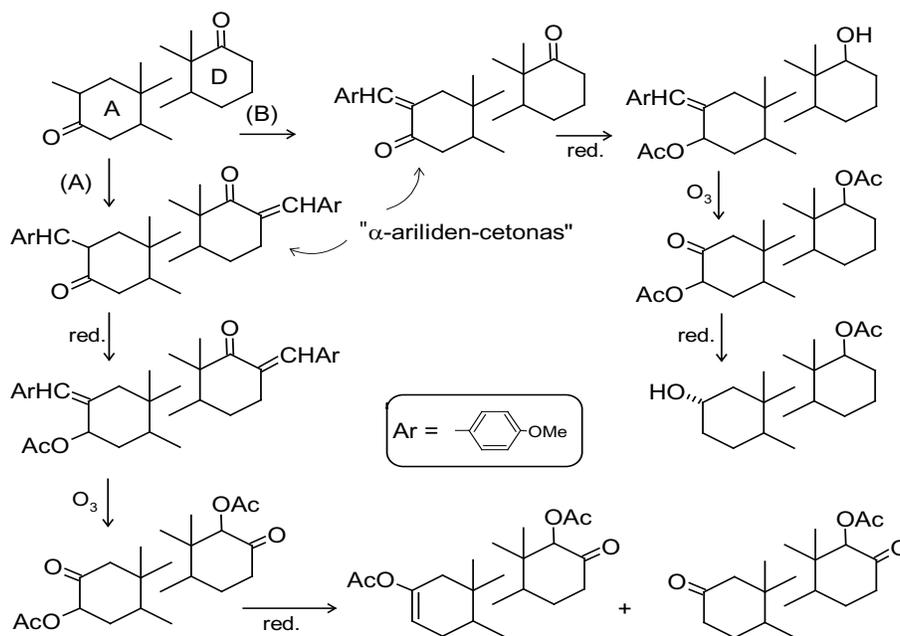
Ya que la diferencia de flexibilidad entre los anillos A y D (6 y 5 miembros, respectivamente), sirvió para explicar los rendimientos desiguales en las transposiciones 3→2 y 17→16,<sup>7</sup> se pensó que la homologación serviría para solventar el problema asociado a la tensión de los anillos. En efecto, la transformación de 3β-hidroxi-D-homo-5α-androstan-17a-ona a 3, 17-dicetona se llevó a cabo por la ruta (B) con buenos resultados.<sup>16</sup>



La diferencia en el tamaño de los anillos D no parece ser la razón primordial, ya que los mismos autores, años más tarde, reconocen excelentes rendimientos en la transformación de la 17-androstanona.<sup>15</sup>

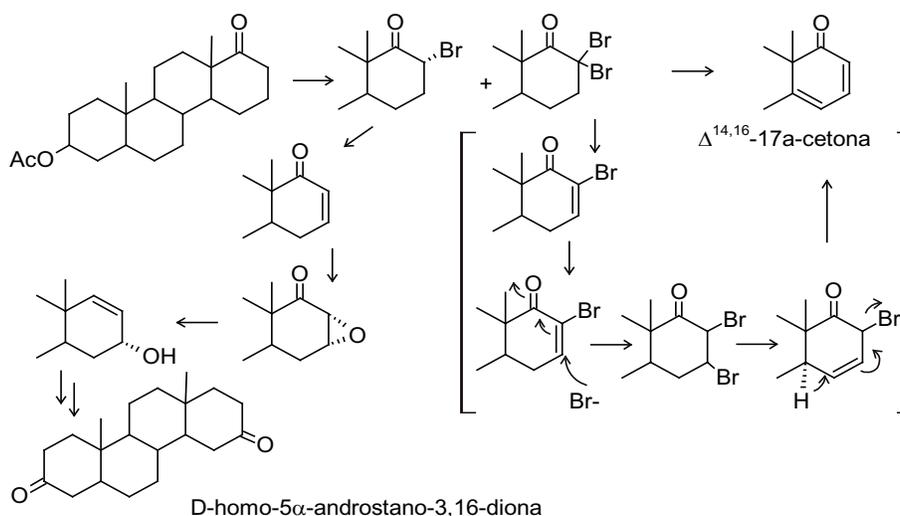
La transposición simultánea 3→2, 17→16, ha dado bajos rendimientos en la serie normal (24%). En este caso pareciera evidente que el efecto operante es la diferencia en las tensiones de ambos anillos. Sin embargo, esa diferencia también se refleja en la serie D-homo cuyo anillo D de seis miembros se asemeja en flexibilidad al anillo A, pero la capacidad de enolización como paso previo al ataque en la posición 17, se ve restringida por cuanto el carbono 17a, no puede alcanzar la óptima planaridad de la estructura enólica, por estar unido a C-13, carbono cuaternario que a su vez forma parte del anillo C.

La condensación con benzaldehído en C-17 resultó muy lenta, y el empleo de un condensante más eficiente, el anisaldehído, mejoró ligeramente los rendimientos para el ataque en el anillo D, ruta (A). En todo caso la condensación preferencial sigue siendo en el anillo A, ruta (B), (ambas rutas tienen lugar durante la condensación), pero también aumentaron los productos poliméricos y de Cannizzaro, que dificultaron enormemente la purificación de las  $\alpha$ -ariliden-cetonas.



La reducción de los grupos carbonilo no presentó dificultades, pero en la ozonólisis y en la desacetoxilación de nuevo, se pone de manifiesto la diferencia de reactividad de los anillos terminales. Entre los productos finales aislados de esta reacción se obtiene el 2 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -acetato que debe tener su origen en la condensación selectiva del anillo A, seguido por la reducción del grupo carbonilo en C-2 durante la desacetoxilación del sistema 3 $\beta$ -acetoxi-2-cetona. La formación de un alcohol es propuesta como el intermediario en la reducción de Clemmensen<sup>18</sup> que se lleva a cabo en esas condiciones. Entre los productos se obtiene también la 17 $\alpha$ -acetoxi-D-homo-5 $\alpha$ -androst-2,17-diona y su enol-acetato en pequeñas cantidades. Es evidente que la desacetoxilación de C-17a confronta problemas estéricos considerables, lo cual implica la necesidad de un tratamiento prolongado. Ello origina los productos de reducción de Clemmensen que disminuye el rendimiento en la dicetona deseada.

En la preparación de la D-homo-5 $\alpha$ -androatan-3,16-diona<sup>16,17</sup> se requiere de la transposición del grupo carbonilo a una posición beta y para ello se empleó el método usado en la conversión 3-ona $\rightarrow$ 1-ona. La bromación en C-17 de 3 $\beta$ -acetoxi-D-homo-5 $\alpha$ -andostan-17 $\alpha$ -ona<sup>25</sup> presentó algunos inconvenientes obteniéndose, junto con el producto monobromado (17 $\alpha$ -Br, 53%) el 17,17-dibromo-17 $\alpha$ -cetona, de la cual la cetona original pudo ser regenerada por deshidrobromación e hidrogenólisis-hidrogenación. Si con este sustrato la reacción de deshidrobromación se prolonga por 18 horas, se obtiene la dienona  $\Delta^{14,16}$ -17 $\alpha$ -ona (83%), que debe provenir de reacciones de bromación

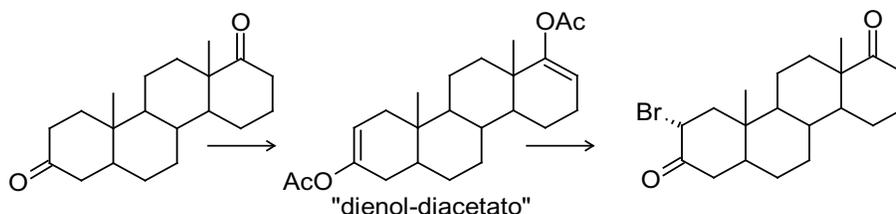


deshidrobromación, consecutivas a partir de la enona bromada, en procesos análogos a la transformación 3,3-dibromocolestan-2-ona a  $\Delta^{3,5}$ -2-cetona.<sup>19, 22</sup>

La obtención de la  $\Delta^{14,16}$ -17a-ona puede significar una ruta sintética provechosa para la aromatización del anillo D en 18-nor-D-homoandrostano(\*). La dienona ( $\Delta^{14,16}$ -17a-ona) fue preparada por un método más laborioso por Nembara *et al*,<sup>20</sup> para ser utilizada como precursor de 14 $\beta$ H-D-homopregnanos.

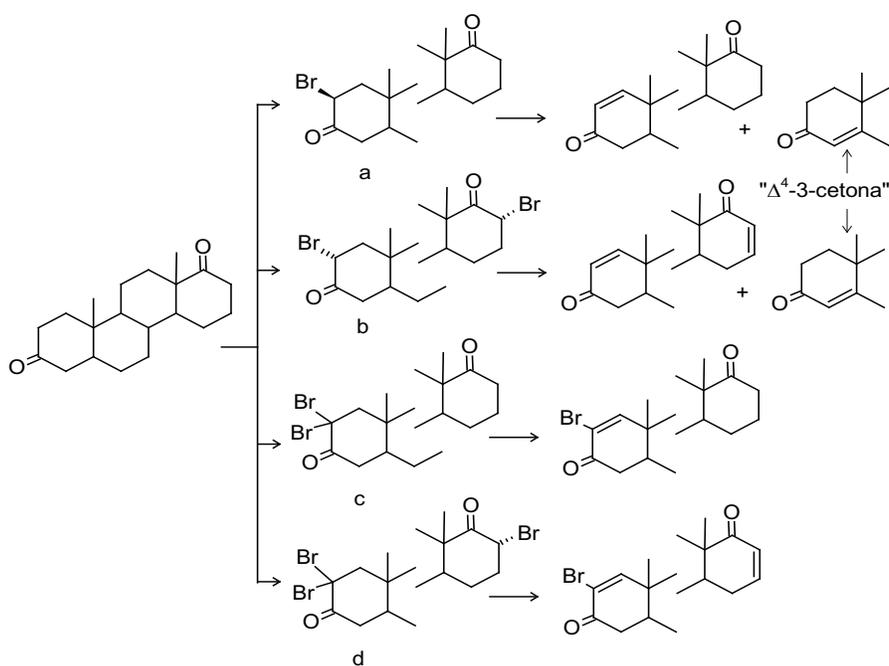
La transposición simultánea 3  $\rightarrow$  1 y 17a  $\rightarrow$  16 cetonas presenta problemas de competencia. A pesar de las técnicas mejoradas para el reordenamiento de  $\alpha$ -epoxicetonas, cualquier conjunto de reacciones requiere de una enona como material de partida y mientras muchos métodos están disponibles para introducir un doble enlace en un esqueleto esteroidal, el método general más favorecido es preparar cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a través de una reacción de deshidrohalogenación de  $\alpha$ -bromocetonas.<sup>21</sup> Es bien conocido que la bromación del anillo A en (5 $\alpha$ -H)-3-cetoesteroides ocurre en C-2, ya que la enolización hacia ese carbono es preferida sobre la enolización que involucra C-4. La 2 $\alpha$ -bromo cetona se forma como único producto resultante del ataque axial del átomo de bromo sobre la forma enólica. Sin embargo, la  $\alpha$ -bromación de la cetona en C-17a debe ser un proceso más complicado ya que la enolización es parcialmente prevenida debido al átomo de carbono cuaternario C-13, que no permite la coplanaridad del sistema, en una situación similar para la bromación de colestano-1-ona.

La preparación previa del dienol-diacetato asegura un sustrato apropiado para obtener la dibromodiketona, pero el tratamiento de dienol-diacetato con la mezcla bromante ( $\text{Br}_2$  al 5% en ácido acético glacial, catalizado con HBr) sólo produce el 2 $\alpha$ -bromo-3,17a-diketona.<sup>25</sup>



(\*)La aromatización del anillo D se obtiene durante el reordenamiento esquelético "back-bone rearrangement" de 17a,17a-dimetil-D-homoandrost-4,13-dien-3,17-diona.<sup>32</sup>

Es así como como la bromación ocurre en mayor proporción en C-2, tanto si se usa dicetona como material de partida, como si se congela el dienol a través de acetilación: hay mayor tendencia hacia la polibromación del anillo A, más que al ataque en C-17.<sup>25</sup> La selección del solvente es importante en este proceso. Si se usa cloroformo solamente, la 2 $\alpha$ -bromo-cetona precipita, deteniendo la reacción en esta etapa. Por el contrario, el ácido acético solubiliza la monobromocetona, la reacción continua y procura la epimerización de C-2, junto con la dibromación en C-2 y la monobromación en C-17. En este carbono el bromo ocupa la posición ecuatorial (orientado alfa). En la figura que sigue se reseñan los productos del tratamiento de la 3,17a-dicetona con exceso de bromo en ácido acético/cloroformo y sus productos de deshidrobromación, para lo cual se utilizó LiBr/Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF, bajo nitrógeno, 80-90°C.<sup>25</sup>

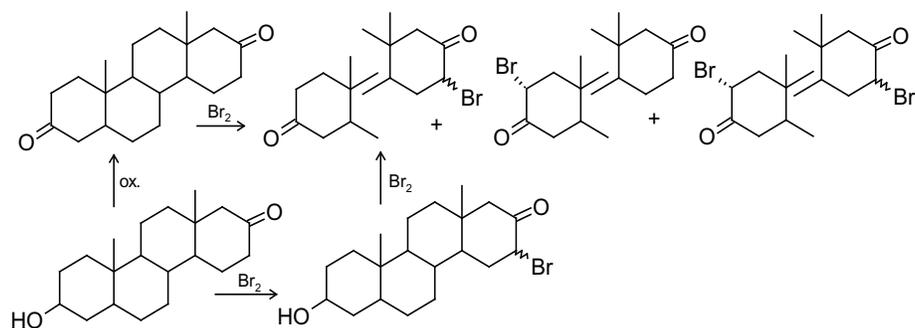


La concentración de los compuesto dibromados en el anillo A (c y d de la figura anterior) aumenta a expensas de la concentración de las monobromo-cetonas del anillo A (a y b), siendo la relación de productos después de 46 horas de reacción, con bromo en exceso en AcOH-CHCl<sub>3</sub>, de 3:1:2:1.5 para a:b:c:d, respectivamente. La proporción del epímero 2 $\beta$ -bromo podría resultar de la menor facilidad para enolizar el enlace C-2-C-3, cuando el hidrógeno en C-2 ocupa la posición ecuatorial, y por tanto previene la dibromación en C-2.

La formación de la  $\Delta^4$ -3-cetonas proviene de la eliminación 1,4 del 2-bromo-derivado, para lo cual se requiere de la enolización hacia C-4 de la cetona.

La eliminación de HBr a partir de los productos de bromación de 17 $\beta$ -hidroxi-(o acetoxi)-5 $\alpha$ -androstan-3-ona produce, además de las enonas  $\Delta^1$  y  $\Delta^4$ , la  $\Delta^{1,4}$ -dienona<sup>26</sup> como derivado de la cetona dibromada. La dienona no fue detectada entre los productos de deshidrobromación que resultan de la D-homo-dicetona. Nótese que la formación de la dienona es característica de la deshidrogenación de las 3-cetonas con DDQ. También se han logrado mediante la oxidación acetato de Tl(III), a partir de  $\Delta^1$  ó  $\Delta^4$ -3-cetonas, pero el acetato de talio no altera la cetona saturada.<sup>23</sup>

La bromación preferencial del anillo A es menos notoria en la D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3,17-diona. En las condiciones anteriores, se obtiene el epímero alfa en el ataque a C-2, pero una cantidad equimolar de ataque alfa y beta en C-16.<sup>25</sup> Como producto principal, bajo control cinético, se aísla 16 $\beta$ -bromo-3,17-dicetona en una relación aproximada 10 veces mayor que el resto de los productos bromados. Esto contradice los resultados reportados<sup>24</sup> para colestan-2-ona, de la cual se cita que el 3 $\alpha$ -bromo-derivado es el único producto, si la reacción se lleva a cabo bajo control cinético.

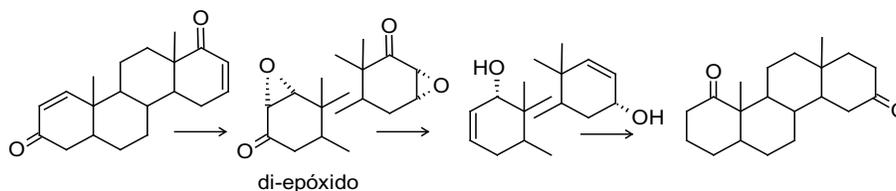


En el equilibrio, la misma proporción de productos, 16 $\alpha$  y 16 $\beta$  (1:1), se obtiene en la bromación de la 3 $\beta$ -hidroxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-17-ona. La estereoquímica de los productos de bromación y deshidrobromación fue detectada por métodos espectroscópicos (IR, UV y RMN).<sup>25</sup>

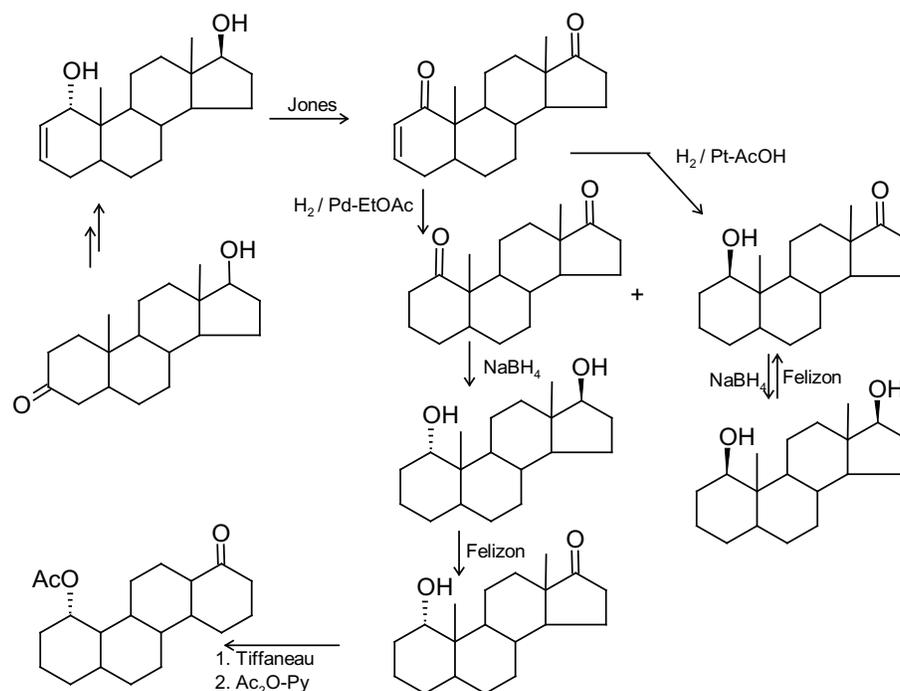
El curso estereoquímico de la reacción viene determinado por la facilidad de aproximación del bromo al doble enlace enólico. La 2-cetona y 3-cetona deben reaccionar como sus enoles, y el grupo metilo angular en C-10 impedirá la aproximación del átomo de bromo por la cara beta en C-2 más más eficientemente que en C-3, lo cual está de acuerdo con el mayor ataque en beta en C-16, que es la posición equivalente en el anillo D, a C-3 del anillo A.

En una reacción incompleta (el material de partida se recuperó en 75%) se obtienen ambos productos cinético (16 $\alpha$ -Br) y termodinámico (16 $\beta$ -Br), por tanto podemos esperar que la epimerización en C-16<sup>24</sup> debe ocurrir durante el proceso, además de un ataque beta sustancial a la forma enólica C-16–C-17, sobre el carbono no impedido C-16. Un comportamiento similar se espera para 2-oxoesteroides. Esta observación impone una revisión del curso estereoquímico de las bromaciones de 2-oxo-esteroides.

La transposición simultánea 3 $\rightarrow$ 1, 17a $\rightarrow$ 16 se emprendió por epoxidación de la  $\Delta^{1,16}$ -3,17a-dien-dionas, lo que produjo una mezcla compleja de la cual se aisló el di-epóxido (50%), que por reordenamiento, oxidación, hidrogenación y de nuevo oxidación (en esta secuencia), produce la 1,16-dicetona. Si bien la estereoquímica de la epoxidación en el anillo A esta bien establecida, la probabilidad de un ataque beta en  $\Delta^{16}$ -17a-cetona no puede descartarse, más aun después de los resultados de la reacción de bromación.



La síntesis de 1,17a y 4,17a-dicetonas requiere de la transposición del grupo carbonilo en el anillo A previa a la homologación del anillo D. Ello implicó la preparación de 1- y 4-hidroxi-5 $\alpha$ -androstan-17-onas, como materiales para ser sometidos a los procesos de expansión. La preparación de 1-hidroxi-17-cetona necesita de reacciones selectivas, al igual que la síntesis de la 4-hidroxi-17-cetona isomérica. Para la primera se esquematiza a continuación, la ruta sintética:

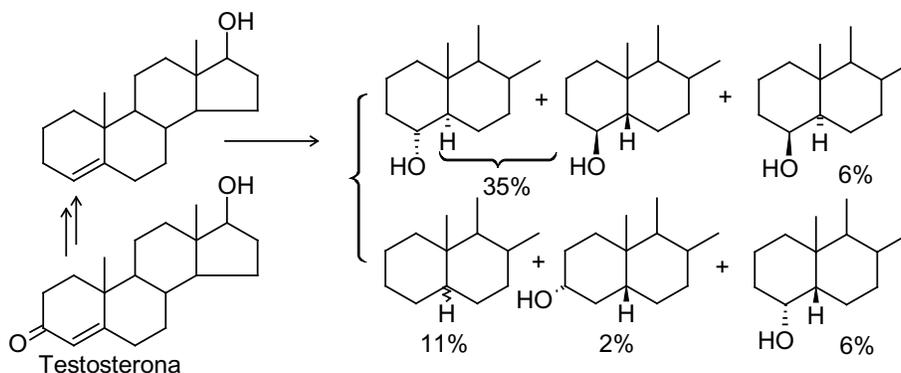


Por hidrogenación de la 5 $\alpha$ -androsta-2-en-17-dicetona con catalizador Adams (Pt-AcOH) se produce una mezcla de 1 $\beta$ -hidroxi-17-cetona y la dicetona saturada. La reacción es controlada mejor al emplear Pd/C al 10% en EtOAc, que satura exclusivamente el doble enlace olefínico y la dicetona saturada es entonces reducida con hidruro de boro y sodio lo cual produce el 1 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol. La reducción con NaBH<sub>4</sub> es estereoespecífica en C-17: solamente se obtiene el 17 $\beta$ -hidroxiderivado.<sup>26</sup>

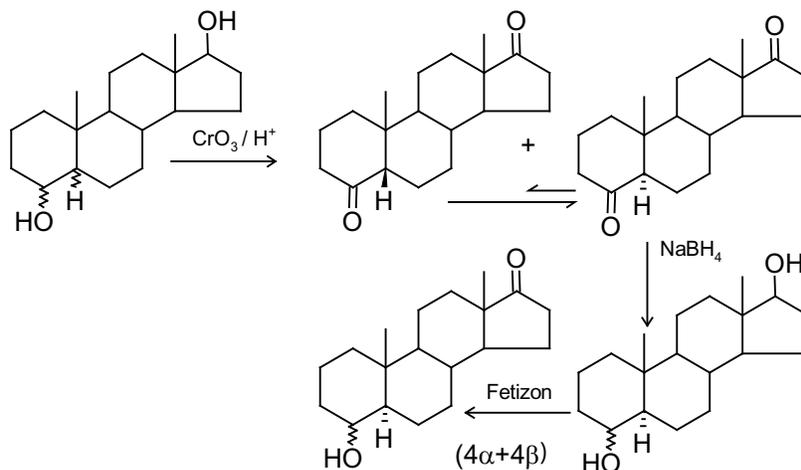
La oxidación selectiva del grupo OH en C-17 se logra mediante el empleo de carbonato de plata sobre Celita, recién preparado (reactivo de Felizon)<sup>26</sup> y la expansión anillo D ocurre por el método ya descrito y después de la acetilación se dispone de 1 $\alpha$ -acetoxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-17a-ona.

En la síntesis de 4-hidroxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-17a-ona,<sup>29</sup> se utiliza testosterona como material de partida de la cual los 4 $\zeta$ -OH,5 $\zeta$ -H se obtienen con la secuencia: tiocetalización, desulfuración e hidroborcación. Durante la hidroborcación del 17 $\beta$ -hidroxi-androst-4-eno, se produce una mezcla comple-

ja. Los productos de adición *anti*, así como los hidrocarburos saturados y el  $3\alpha,17\beta$ -diol, deben provenir de la presencia de radicales libres.<sup>28</sup> La oxidación selectiva de los dioles se logra mediante el reactivo de Fetizon.<sup>27</sup>

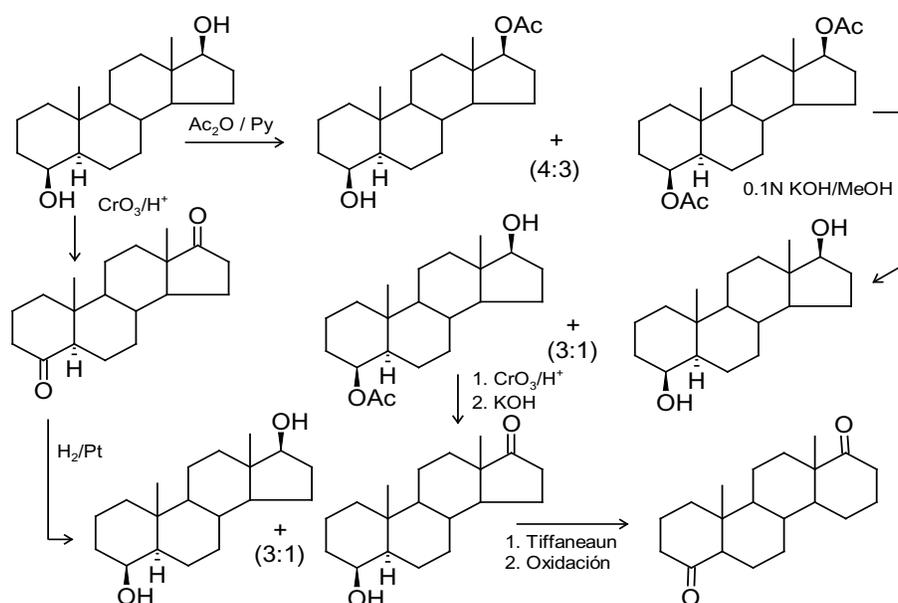


Mejores conversiones a la  $4\zeta$ -OH,  $5\alpha$ H, 17-cetona requerida como sustrato para la homologación, se alcanzan si se sigue la ruta indicada abajo. El aumento en la proporción del epímero  $5\alpha$ -H se logra por tratamiento con ácido de las mezcla de  $5\alpha$ - y  $5\beta$ -H 4,17-dicetonas, seguido por reducción con  $\text{NaBH}_4$  y la oxidación selectiva del OH en C-17. Los alcoholes epiméricos en C-4 son separables por métodos cromatográficos.



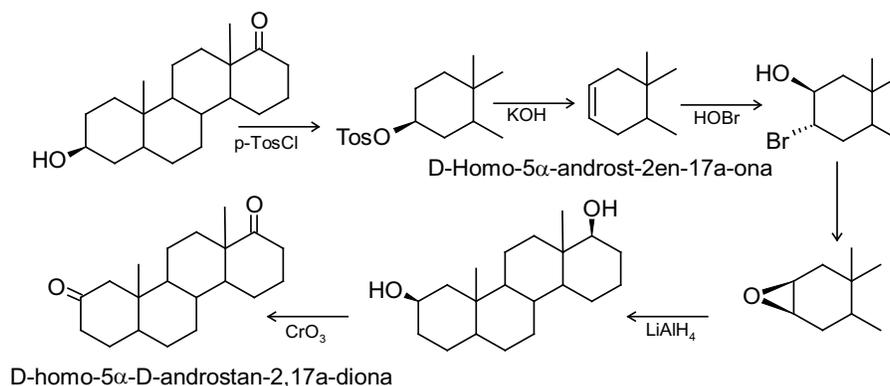
El grupo hidroxilo en C-17 se acetila selectivamente en el  $4\beta,17\beta$ -diol,

gracias a la mayor reactividad de los grupos hidroxilo ecuatoriales. La misma razón es válida para la hidrólisis selectiva (75%) del grupo éster en C-17 del 4 $\beta$ ,17 $\beta$ -diacetato. Ello permite preparar la 17-cetona-necesaria para la expansión. Nótese que la velocidad de hidrólisis para acetatos, propionatos y butiratos de C-17 hidroxisteroides es influenciada por los sustituyentes del anillo A. Se ha propuesto que tal efecto puede ser de origen electrónico, siendo las transmisiones conformacionales poco importantes.<sup>29</sup>



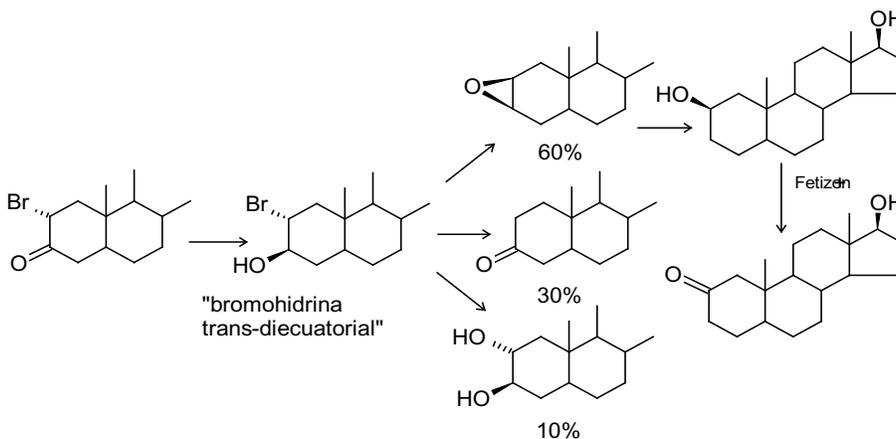
Para la obtención de 17-cetonas oxigenadas en C-4 se emplea la hidrogenación catalítica (Adams-AcOH) de la 5 $\alpha$ -H-4,17-diona. Ello produce 4 $\beta$ -OH-17-cetona con 75% de rendimiento en los productos hidrogenados. El carácter regioselectivo y estereoespecífico de esta reacción la convierte en la alternativa más aprovechable.

La preparación de la 2,17a-dicetona,<sup>17</sup> se logra a partir del 3 $\beta$ -hidroxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-17a-ona a través de la secuencia de reacciones indicadas a continuación.



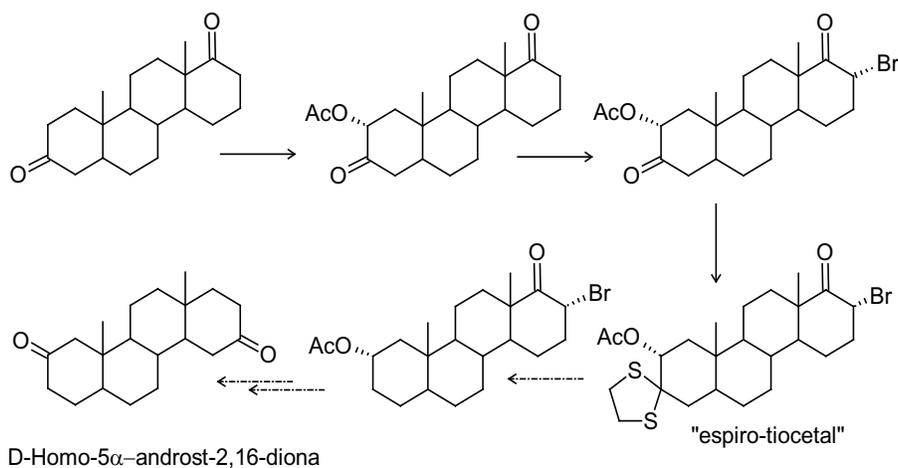
El paso que controla el rendimiento del producto deseado es la síntesis de D-homo-5 $\alpha$ -androst-2-en-17a-ona, por ello se pensó sustituir la formación de la bromohidrina expandida por la preparación del 2 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol de la serie normal, que sería selectivamente transformado a la 17-cetona, sustrato para la expansión del anillo D.

Así, la bromocetona obtenida a partir de 17 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androstan-3-ona se reduce con NaBH<sub>4</sub> lo que produce casi exclusivamente el alcohol ecuatorial.<sup>26</sup> Las bromohidrinas *trans*-diecuatoriales, aunque no representan los precursores estéricos óptimos para la formación de epóxidos, pueden ser sustratos apropiados si se somete la reacción a la catálisis electrofílica de sales de plata. En el presente caso, la reacción procede con buena conversión; sin embargo, la recuperación de los productos se dificulta debido a la formación de sales de plata insolubles.

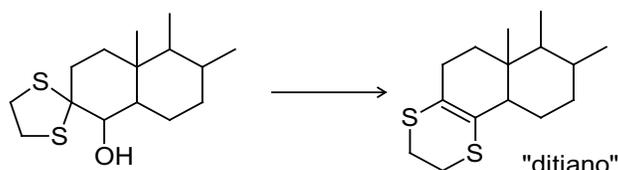


La eliminación de HBr catalizada por bases como KOH en metanol a reflujo, permite el aislamiento fácil de los productos, entre los cuales el epóxido deseado se obtiene con buen rendimiento, y junto con él, el 2,3-diol, su producto de hidrólisis y la 3-cetona proveniente de la beta-eliminación de HBr. La última puede ser reciclada. Si el calentamiento y/o el tiempo de reacción se reducen, el epóxido se obtiene casi cuantitativamente. Aunque no se dispone de datos completos, la oxidación selectiva del grupo hidroxilo en C-2 en el sistema 2 $\beta$ ,17 $\beta$ -dioles procede con relativa facilidad,<sup>26</sup> convirtiendo esta ruta en una alternativa para la obtención de la 2,17a-dicetona, a través de la protección del carbonilo en C-2, oxidación del OH en C-17 y la expansión del anillo D seguido por desprotección de la cetona en C-2.

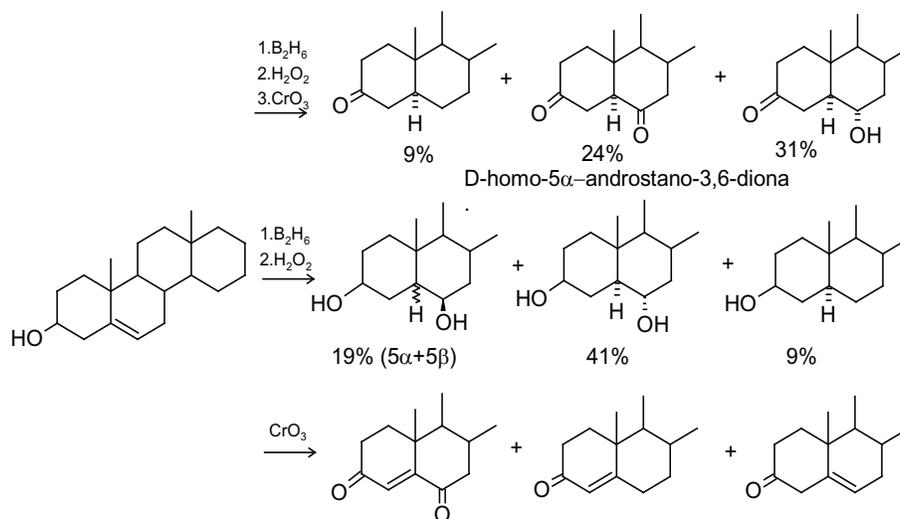
Apoyados en los experimentos de Nembara, en 1970, se intentó la preparación de la D-homo-5 $\alpha$ -androst-2,16-diona y para ello se la planificó de acuerdo al siguiente esquema:



La diferencia de reactividad de las cetonas 3 y 17a permitió la acetoxilación cuantitativa del carbono 2, y así el C-17 está disponible para la alfa bromación de la cetona en el anillo D. La mono-tiocetalización del carbonilo en C-3, también es resultado de la mayor reactividad de la cetona en C-3 cuando se trata con etanoditiol y BF<sub>3</sub>. La secuencia se completó hasta el espiro-tiocetal con éxito. Sin embargo, la desulfuración con amida de sodio produce una mezcla compleja, en la cual se detecta la presencia de un compuesto ditiano, que debe formarse en una reacción análoga a la observada en para los 4-hidroxi-3-tiocetales.



La oxigenación en C-6 se ha llevado a cabo por varios métodos<sup>31</sup> los cuales requieren de un doble enlace 5,6 ó 4,5 en el sustrato. De todos ellos, la hidrobioración conduce a los mejores rendimientos. De esta manera la D-homo-5 $\alpha$ -androstano-3,6-diona es preparada por hidrobioración seguido de oxidación, del producto Huang-Millon de la mezcla 3 $\beta$ -hidroxi-D-homoandrost-5-en-17a y 17-ona.<sup>16</sup>



El 6 $\alpha$ -hidroxiderivado es el producto principal de la hidrobioración (41%),<sup>33</sup> proveniente de la adición *cis* al doble enlace 5-6, por al cara alfa. El ataque por la cara beta de la molécula se manifiesta al aislar el 3 $\beta$ ,6 $\beta$ di-OH,5 $\beta$ -H, el cual fue recuperado de la mezcla de reacción junto con su epímero en C-5 (19%) como una muestra no separable por métodos cromatográficos y que contiene ambos dioles en relación 1:1. Los dioles son separables, como sus acetatos, por cromatografía y corresponde al epímero 5 $\alpha$ -H la mayor polaridad.

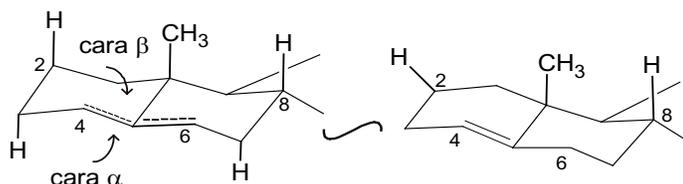
La oxidación incompleta de la mezcla de dioles originó D-homo-5 $\alpha$ -

androstan-3,6-diona, (24%), 6 $\alpha$ -hidroxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3-ona (31%) y D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3-ona (9%), que representa la proporción del alcohol correspondiente (3-OH), en la mezcla de los alcoholes, resultante de la saturación del doble enlace.

La oxidación directa del sustrato D-homoandrost-5-en-3 $\beta$ -ol, con el reactivo de Sarret produce la D-homoandrost- $\Delta^4$ -3,6-diona junto con la  $\Delta^4$ -3-cetona. El sistema  $\Delta^4$ -3,6-diona ha sido preparado por oxidación de la  $\Delta^4$ -3-cetona en presencia del acetato de potasio,<sup>34</sup> o de cloruro cuproso.<sup>35</sup> Con reactivo de Jones se obtiene una pequeña cantidad de  $\Delta^5$ -3-cetona. Ello sugiere que la isomerización del doble enlace debe proceder durante el paso oxidativo y no previo a él. La formación de un epóxido puede proponerse como intermediaria ya que la epoxidación del doble enlace ha sido postulada en las oxidaciones con trióxido de cromo.<sup>36</sup>

La estereoquímica de los productos hidroxilados se estableció de manera inequívoca, por comparación con los provenientes de la reducción de la D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3,6-diona, la cual fue obtenida por oxidación con reactivo de Jones, de la mezcla de los alcoholes originados por hidroborcación. Los productos de adición *trans*, así como aquellos que implican la saturación de doble enlace 5,6 sugieren la presencia de radicales libres durante el proceso de oxidación. Tales productos han sido detectados con el empleo de solventes neutros, y en soluciones alcalinas de peróxido de hidrógeno.<sup>28,32</sup>

La reacción de hidroborcación para el sistema  $\Delta^5$  es más estereoespecífica *cis*-alfa que en  $\Delta^4$ -esteroides (ver Tabla). Aunque la situación estérica parece equivalente, por lo menos en los que se refiere el metilo angular en C-10, que impide el acceso por el lado beta de la molécula, tanto en el ataque al doble 4,5 como al 5,6, el hidrógeno axial en C-8 afectará a C-6 por su cercanía, más que el equivalente, 2 $\beta$ -H a C-4, debido a la mayor flexibilidad conformacional del anillo A terminal.

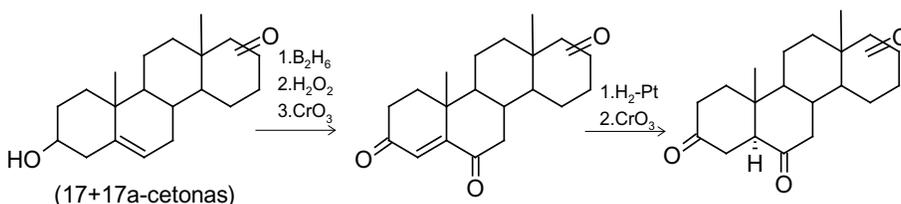


**Tabla.** Relación estereoquímica de productos de hidroborcación de  $\Delta^4$  y  $\Delta^5$  D-homoesteroides.

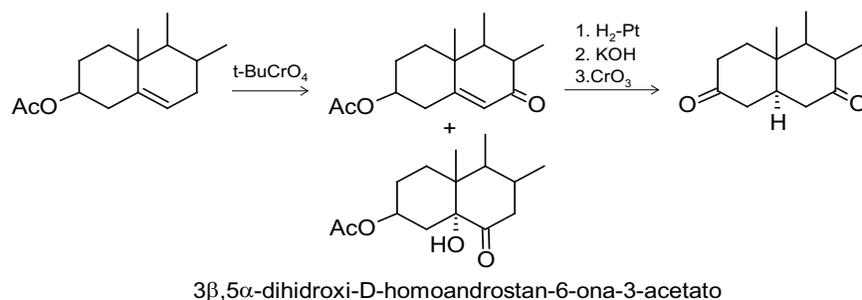
C5-H	C4 (ó C6)-OH	% OH en C4	% OH en C6
$\alpha$	$\alpha$	24	42
$\alpha$	$\beta$	6	10
$\beta$	$\alpha$	6	--
$\beta$	$\beta$	16	10

En un intento de obtener D-homoandrostano trioxigenados en 3,6,17 y 3,6,17a, sin recurrir a hidroxilaciones enzimáticas, y con la experiencia de la formación de las 3,6-dicetona, la mezcla de D-homo-hidroxicetonas provenientes de la expansión del anillo D del  $3\beta$ -hidroxiandrosta-5-en-17ona, se trató con diborano generado en el seno de la reacción seguido por oxidación con peróxido de hidrógeno, y luego con reactivo de Jones. Las enonas resultantes indican que el doble enlace no fue afectado por la acción del diborano, y sólo ocurrió la oxidación de C-6 junto con la migración del doble enlace.

La reacción incompleta de hidroborcación se debió probablemente a la formación de una suspensión de los reactantes cuando el diborano se genera en presencia del sustrato, lo que dificulta la incorporación de los reactantes debido al gel del borato-ester. Si el diborano es generado externamente las tricetonas deseadas se obtienen con buenos rendimientos. La hidrogenación seguida por oxidación con trióxido de cromo en medio ácido, produjo las tricetonas deseadas que fueron separadas por métodos cromatográficos.

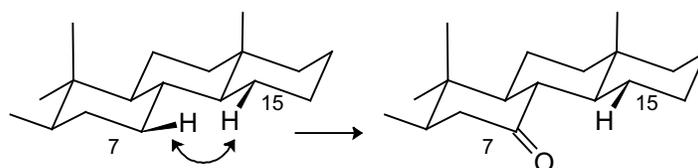


La funcionalización de C-7 en  $\Delta^5$ -esteroides ha sido considerada como un proceso dificultoso, ya que las oxidaciones alílicas en posiciones estéricamente impedidas son muy lentas<sup>37</sup>, y esa sería la situación de C-7 debido a la proximidad de C-15.<sup>3</sup> Sin embargo, y a pesar del aumento en la proximidad de C-7 y C-15 en el homólogo superior, la oxidación alílica del acetato de D-homo-androsta-5-en- $3\beta$ -ol con cromato de t-butilo<sup>16</sup> se produjo con un rendimiento del 70%.



La saturación del doble enlace seguido por hidrólisis y oxidación de la  $\Delta^5$ -7-cetona son los pasos siguientes en la síntesis de la 3,7-dicetona. Las tricetonas, D-homo-5 $\alpha$ -androst-3,7,17- y 3,7,17a-ona se obtuvieron con rendimientos similares bajo las mismas condiciones.

Del examen de los modelos puede tentativamente concluirse que el cambio de hibridación  $sp^3 \rightarrow sp^2$  del carbono 7 durante la formación de la cetona, disminuye las interacciones entre los protones ecuatoriales 7 $\beta$  y 15 $\alpha$ , lo cual implica para la reacción, un caso de aceleración estérica.<sup>16, 38</sup>



La ausencia de 4-oxo-derivados es tentativamente atribuible a la naturaleza exocíclica de C-4 respecto al doble enlace en el sustrato, pero menos al impedimento estérico para el ataque que ofrece el acetato en C-3.

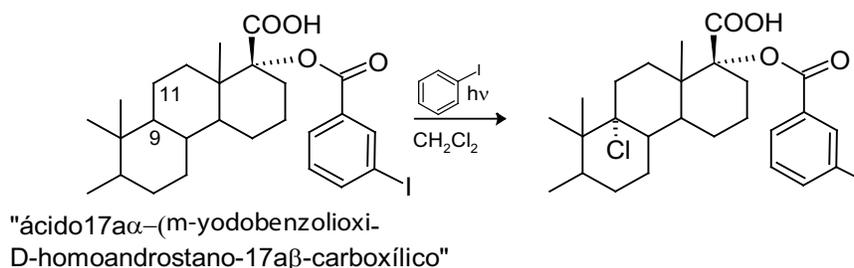
Durante la oxidación con cromato de t-butilo, se obtuvo como producto colateral el 3β,5α-dihidroxi-D-homoandrostan-6-ona 3-acetato. Este compuesto puede provenir de la formación de un epóxido intermediario el cuál es abierto y el alcohol secundario es oxidado en el medio de la reacción. El mismo sistema se obtuvo por hidroxilación con  $OsO_4$  en piridina de  $\Delta^5$ -3β-acetoxi androstanos, seguido por oxidación con carbonato de plata sobre celita. En esta secuencia, la hidroxi-dicetona sufrió deshidratación a la  $\Delta^4$ -3,6-dicetona y es probable entonces, que sea ésta la ruta de descomposición oxidativa de los

epóxidos en la formación de las trionas insaturadas  $\Delta^4$ -3,6,17 y  $\Delta^4$ -3,6,17a y de la diona  $\Delta^4$ -3,6, que se obtienen en la preparación de los sustratos oxigenados en C-6 (*vide supra*).

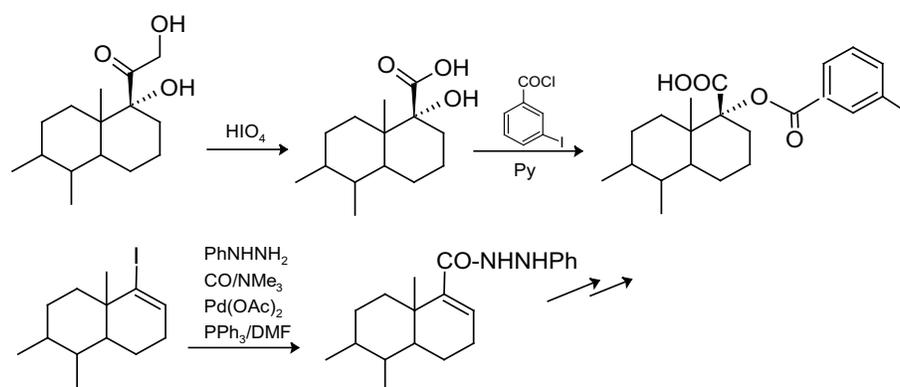
La preparación de 11-D-homocetonas<sup>30</sup> implica el uso de medios microbiológicos que permiten introducir el OH en C-11. La síntesis de polihidroxlados que involucran los carbonos 6, 7 además de 3 y 17a, se logró por incubación de las moncetonas en C-3, C-2, C-1 y C-17a con *Rhizopus nigricans* o *Aspergillus ochraceus*, (ver Sección VII). Las mono o dicetonas se obtuvieron por combinación de métodos microbiológicos y químicos sobre los productos 11-hidroxlados (*vide supra*).

La introducción de un halógeno en C-9 ó en C-6 ha sido largamente explotada en patentes, principalmente, por el interés en nuevos antiinflamatorios que incluyen esteroides de la serie normal. En este contexto se han preparado varios derivados del ácido D-homoandrostano-17a $\beta$ -carboxílico y 17a $\alpha$ -hidroxi-D-homoandrostano-17a $\beta$ -carboxílico, que incluyen esteres m-yodobenzoiloxi del alcohol y que están sustituidos en C-9 por halógenos (F, Cl, Br), gracias a su interés farmacológico como agentes progestacionales y como inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, *in vitro*.<sup>39</sup>

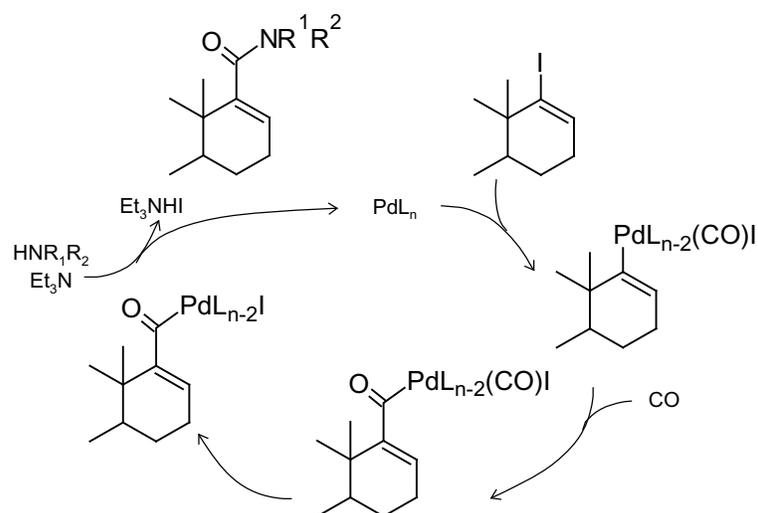
La introducción de halógeno en C-9 se cumple tradicionalmente, a través de la vía de adición del halógeno a la olefina 9-11 que se prepara por deshidratación de 11 $\beta$ -hidroxiesteroides<sup>40</sup>. Sin embargo, la oxidación remota el carbono 9 se logra por vía fotoquímica a partir esteroides que contienen el fragmento "ácido 17a $\alpha$ -(m-yodobenzoiloxi)-D-homoandrostano-17a $\beta$ -carboxílico", gracias a la activación del átomo de yodo en el anillo aromático, sobre la posición remota (C-9).<sup>40</sup> Ello es posible si la cadena del éster está orientada alfa (debajo del plano de los anillos) que permite la cercanía espacial del yodo y C-9.



Hay varias maneras para obtener el grupo anterior, el método clásico corresponde a la oxidación con ácido periódico de la aciloína 21-OH,20-CO del sistema 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-20-cetona y a continuación la esterificación con cloruro de *m*-yodobenzoilo. Por otra parte, la carbonilación (CO/NMe<sub>3</sub>) catalizada por acetato de Pd(II) en medio homogéneo (PPh<sub>3</sub>/DMF) con derivados de hidroxilamina o de hidracina sobre enol-triflatos o yoduros de vinilo,<sup>41</sup> seguido por hidroxilación el doble enlace, ofrece una vía alterna muy productiva.

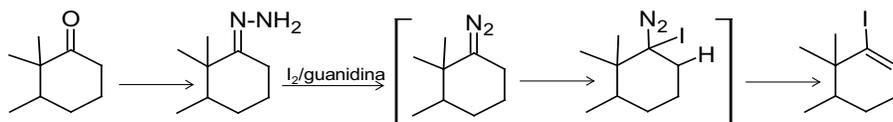


En el esquema a continuación se ilustra el mecanismo simplificado de la aminocarbonilación de D-homo esteroides.



La reacción depende de factores estéricos y conformacionales. Así el epímero 13 $\alpha$ -Me reacciona más lentamente que el 13 $\beta$ -Me. La fusión *cis* de los anillos C/D en el epímero 13 $\alpha$ -Me, y la congestión estérica que impone el metileno C-11 y el hidrógeno axial en C-8, hace que la adición del complejo de Pd<sup>0</sup>, al yoduro vinílico en C-17a, para formar el complejo-esteroide-paladio que va a sufrir el ataque de CO, sea más estéricamente desfavorecida que para el epímero 13 $\beta$ -Me, en el cual la fusión *trans* C/D está menos congestionada y por tanto la reacción procede más rápidamente.<sup>42</sup>

La formación del yoduro de vinilo que formará el complejo con Pd, procede a través de radicales libres en la cual una hidrazona, en presencia de I<sub>2</sub> y una base fuerte (guanidina), pasa por un intermediario diazo el cual es atacado por la molécula de yodo con la salida de una molécula de nitrógeno y un átomo de hidrógeno.<sup>43</sup>



## Referencias

1. a) S. Popov, G. Eadon, y C. Djerassi, Mass spectrometry in structural and stereochemical problems. CCXIII. Effect of ring size upon the electron impact induced behavior of steroidal ketones, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**:155-165. b) N.D. Kirk, W. Klyne, C.M. Peach, y M.A. Wilson, D-Homo-steroids. Part I. Derivatives monosubstituted in ring A, *J. Chem. Soc. C.*, 1970, 1454-1460.
2. N.D. Kirk y M.A. Wilson, D-homo-steroids. Part III. The preparation of D-homoandrostane derivatives: a study of the reactions of steroidal C(17)-spiro-oxirans and their derivatives, *J. Chem. Soc. C.*, 1971, 414-424.
3. M. Moilloy, J. Weinamm, y S. Wienamm, Synthesis and infrared spectra in the region 3650-3600 reciprocal centimeters for some 7-hydroxy androstanos, *Bull. Soc. Chim.*, France, 1969, 617.
4. a) P. Striebel y Ch. Tamm, 1-Keto-cholestan. Steroide, 8. Mitteilung, *Helv. Chim. Acta*, 1954, **37**: 1094-1012. b) C. Djerassi, D. H. Williams, y B. Berkoz, A new route to 1-oxygenated steroids, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**: 2205-2256. c) P.S. Wharton, D. H. Bohlen, Hydrazine reduction of  $\alpha$ ,  $\beta$ -epoxy ketones to allylic alcohols, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**: 3615-3616. d) H. Powell, D.H. Williams, H. Budzikewicz y C. Djerassi, Mass spectrometry in structural and stereochemical problems. XLVIII. A study of the hydrogen transfer reactions accompanying fragmentation processes of 1-keto steroids. Synthesis of deuterated 5 $\alpha$ -androstan-1-ones, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, **86**: 2623-2628.
5. L. Contreras, J.M. Evans, D. Marcano, L. Márquez, M. Molina y L. Tempes-tini, D-Homoandrostanes I, preparation and properties of D-homo-5 $\alpha$ -androstan-1,-2,-3, and -4-ones, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**: 1550-1554.
6. J. M. Evans, D. Marcano, y L. Márquez, A convenient synthesis of the epi-meric 1-hydroxy-5 $\alpha$ -androstan-17-ones, *Acta Cient. Venezolana*, 1972, **22**: 172-173.
7. a) E. Bridgman, C.E. Butcher, E.R.H. Jones, A. Kasal, G.D. Meakins, y P.D. Woodgate, Studies in the steroid group. Part LXXX. Preparation of 2- and 16-oxo-, and 3,16- and 2,16-dioxo-5 $\alpha$ -androstan-17-ones, and 2-oxo-5 $\alpha$ -cholestane, *J. Chem. Soc. C*, 1970, 244-250. b) R. Cambie, G.A. Plotter, P. S. Rutledge, y P. D. Woodgate, The Prévost reaction with 5 $\alpha$ -androstan-2-ene, *J. Chem Soc, Perkin I*, 1977, 531.
8. L. Contreras, J.M. Evans, D. Marcano, The conversion of D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3-one to the 2-ketone, *Acta Cient. Venezolana*, 1972, **23**: 89-90.

9. K.L. Williamson y F. Johnson, Ring-a  $\alpha$ -acetoxy ketones in the cholestane series *J. Org. Chem.*, 1961, **26**: 4563-4569.
10. J.R. Hanson, "Terpenoid and Steroids, The Chemical Society Specialists Reports, vol 9, 1979 .
11. Gutzwieller y C. Djerassi, Massenspektrometrie und ihre anwendung auf strukturelle und stereochemische probleme 121 - Fragmentierungen und wasserstoffverschiebungen in 4-keto-androstanenm, *Helv. Chim. Acta*, 1966, **49**: 2108.
12. H. Wolfson, D. Phil. Thesis, Oxford, 1971.
13. J.R. Bull, J. Floor, Hydroxylation of  $\Delta^4$ -steroids by osmium tetroxide; stereochemistry and substituent effects, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1977, 724-730.
14. K.M. Patel, y W. Reusch, A new functional metathesis of conjugates cyclohexenones, *Synthetic Comm.*, 1975, **5**: 27-32.
15. I. Ghilezan, E.R.H. Jones, G.M. Meakins, Preparation of 3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstan-16-one, *J. Chem. Soc, Perkin I*, 1976, 1350-1351.
16. a) D. Marcano, J. M. Evans, L. Kohout, Y. Ludovic, M. Nárvaez, O. Salas, y C. Vallejos, D-homoandrostanes 2. Preparation of some dioxygenated D-homo- -androstanes, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**: 1221-1225. b) D. Marcano, D-homoesteroides. Síntesis de algunas D-homo-5 $\alpha$ -androstano-dionas con oxigenación en los anillos A y D, XII Congreso Latinoamericano de Química, Quito, Ecuador, 1976.
17. a) Miriam Gomez, Algunos aspectos de la síntesis de D-homo-esteroides II, Trabajo Especial de Grado, UCV, 1978. b) J.M. Evans, F. Del Giorgio, E. Hurtado, D. Marcano y O. Salas, Hidroxilación microbiológica de varias D-homo-monocetonas y dicetonas, Convención Anual de AsoVAC, 1973,
18. H.O. House, *Modern Synthetic Organic Chemistry*, 2ª Ed., Benjamin, 1972.
19. C.W. Schoppee y J. Bell, Steroids and Walden inversion. Part LII. The bromination of 5 $\alpha$ -cholestan-2-one, *J. Chem Soc.*, 1963, 3366-3371.
20. J.R. Hanson, Terpenoids and Steroids, The Chemical Society Specialists Reports, **7**, 298, pag 304, 1977.
21. J. Fried, y J. A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Van Nostrand , 1972, vol **1**, pag. 256.
22. D.Marcano, E. Osorio, H. Rojas y O. Salas yJ.M. Evans, Síntesis y propiedades de D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3,16-diona, Convención Anual de AsoVAC, 1973.
23. A. Romeo y G. Ortar, Thallium in organic synthesis preparation of steroidal 1,4-dien-3-ones, *Tetrahedron*, 1972, **28**: 5337-5339.

24. T. Nakano, M. Hasegawa, y C. Djerassi, Bromination of 2-oxosteroids, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) 1963, **11**: 465-469.
25. D. Marcano, y E. Canestari, Bromination of D-homo-5 $\alpha$ -androstane-3,17 and 3,17a-diones, *Acta Cient. Venezolana*, 1977, **28**: 207-209.
26. Lisette Hernández, Síntesis de 1- $\xi$ -acetoxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-17a-ona", Trabajo Especial de Grado UCV, 1978.
27. D. Marcano y H. Rojas, 4,17-Di-oxygenated androstanes, *Acta Cient. Venezolana*, 1974, **25**: 195-196. b) D. Marcano y H. Rojas, Síntesis y propiedades de 4- $\xi$ -hidroxi-5 $\xi$ -androstan-17-ona, *Convención Anual de AsoVAC*, 1974.
28. G. M. Gragg, *Organoboranes in Organic Synthesis*, Marcell-Dekker, 1973.
29. Hugo Rojas, Síntesis y propiedades de D-homo-5 $\alpha$ -androtano-4,17a-diona, Trabajo Especial de Gado, UCV, 1974.
30. Ernesto Osorio, Síntesis y propiedades de D-homo-5 $\alpha$ -androstando-3,11-diona y 11 $\alpha$ -hidroxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3-ona, Trabajo Especial de Gado, UCV, 1976.
31. a) U.L. Garmise, C. W. Schoppee, Potential carcinogens. Part I.  $\Delta^6$ -steroids, *J. Chem. Soc.*, 1953, 245. b) H.K. Overton, Terpenoids and Steroids, The Chemical Society Specialists Reports, Vo 6, pag 304, 1976. c) R.H. Lenhard, y S. Berstein, Steroidal Cyclic Ketals. XIX.<sup>1</sup> The Synthesis of 7-Keto-desoxycorticosterone, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**: 989-992. d) B.R. Davis, G.W. Rewcstle y P.D. Woodgate, Dienone-phenol type rearrangements. Part 5. Confirmation of a rearrangement pathway using carbon-13 labelling, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1978, 735-738. e) E.R.H. Jones, G.D. Meakins, J. Pragnell, W.E. Muller y A.L. Wilkins, Studies in the steroid group. Part LXXXV. Convenient preparations of 3,6- and 6,17-dioxygenated 5 $\alpha$ -androstanes, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1974, 2376-2380.
32. a) H.C. Brown y R.L. Sharp, Hydroboration. XXIV. Directive effects in the hydroboration of some substituted styrenes, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, **88**: 5851-5854. b) D.B. Bidley, D. W. Payling, Reaction of organoboranes with neutral hydrogen peroxide, *J. Chem. Soc., B*, 1970: **1811-1815**.
33. María Narváez, Síntesis y propiedades de D-homo-5 $\alpha$ -androstando-3,6-diona", Trabajo Especial de Grado, UCV, 1975.
34. H. Hofmeister, H. Laurent, y R. Wiechert, Identification of 1,3,5(10)-Estratriene-6-ones, *Chem Ber* 1973; **106**(2): 723-726.
35. V. van Rheenen, Coppe-catalysed oxygenation of enamines, *Chem. Comm.*, 1969, 314.

36. E. Glotter, S. Greenfield y D. Lavie, Studies on epoxides. Part III. Epoxidation of allylic alcohols with chromium trioxide, *J. Chem. Soc., C*, 1968, 1646-1453. b) I. Iriarte, N. J. Schoolery, C. Djerassi, Steroids. CXCI. some reactions of a 6-methyl- $\Delta^5$ -3 $\beta$ -hydroxy steroid system, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**: 1139.
37. Sh O Badanyan, T T Minasyan and S K Vardapetyan, Reactions of unsaturated systems with hexavalent chromium (review), *Russian Chemical Reviews*, 1987, 56(8):740 (<http://dx.doi.org/10.1070/RC1987v056n08ABEH003302>).
38. Yvonne Romero, Síntesis y propiedades de D-homo-5 $\alpha$ -androstano-3,7-diona. Trabajo Especial de Grado, UCV, 1974.
39. Patentes USA- **4029629**, **4033995**, 1980,
40. R. Breslow, .R.J. Corcoran, B.B. Snider, Remote functionalization of steroids by a radical relay mechanism, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, **96**: 6791-6792.
41. Z. Szarka, R. Skoda-Folders, L. Kollar, Berente, J. Horcath y Z. Tuba, Highly efficient synthesis of steroidal hydroxamic acid derivatives via homogeneous catalytic carbonylation reaction, *Tetrahedron*, 2000, **56**: 5253, 2000.
42. A. Takacs, P. Acs, Z. Berente, J. Wolfing, G. Schneider y L. Kollar, Novel 13 $\beta$ - and 13 $\alpha$ -D-d-homo steroids: 17 $\alpha$ -carboxamido-D-homoestra-1,3,5(10),17-tetraene derivatives via palladium-catalyzed aminocarbonylations, *Steroids*, 2010, **75**: 1075-1081.
43. H.R. Barton, G. Bashiardes, y J.L. Fourrier, An improved preparation of vinyl iodides *Tetrahedron Letters* 1983, **24**(15): 1605-1608.

## Sección V

### Análogos Naturales de D-Homoesteroides

Aunque los D-homoesteroides son materiales sintéticos, existen en la naturaleza estructuras que poseen el esqueleto tetracíclico con el anillo D constituido por seis átomos de carbono. Las fuentes naturales principales para su aislamiento son plantas y organismos marinos.

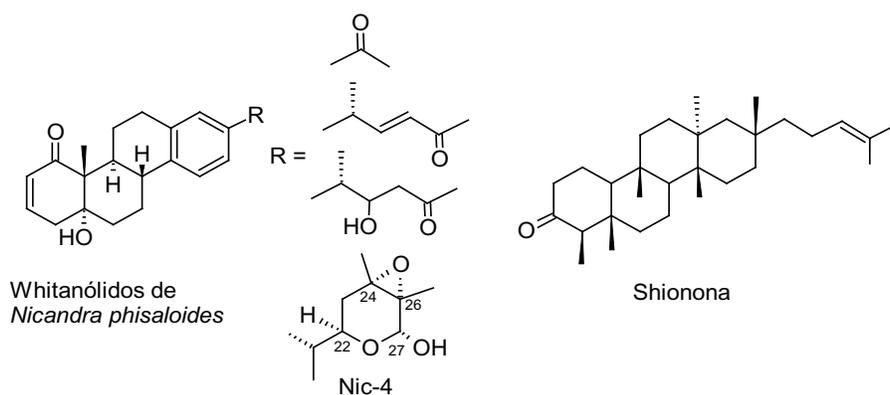
Si consideramos reordenamientos posteriores de los sistemas anulares, de entre los triterpenos (C-30), los hay de cinco anillos y de cuatro anillos, provenientes todos de ciclaciones primarias del escualeno, su precursor biogénico. No se considerarán aquí las estructuras parciales de los triterpenos pentacíclicos. Los esteroides, estructuras que constituyen un grupo de hormonas, son triterpenos tetracíclicos degradados, que contienen 19 (androstano) o 21 (pregnano) átomos de carbono. Su ascendente biogénico es el lanosterol (esterol típico de los animales), que se diferencia en las uniones de los anillos de otros esteroides que provienen de ciclaciones alternas del escualeno, y que con ellas, también se producen esqueletos tetracíclicos, tales como los conocidos: dammarano, eufano, tirucalano y protostano,<sup>1</sup> que representan los antecesores de esteroides fundamentalmente de origen vegetal.

El término "esterol" se acuña a compuestos cuyo sistema de cuatro ciclos condensados se asemeja a los esteroides, sin considerar la estereoquímica en las uniones de los anillos y de ahí, las diferentes disposiciones de los enlaces, en las fusiones de los ciclos que presentan los esteroides, de acuerdo a su origen.

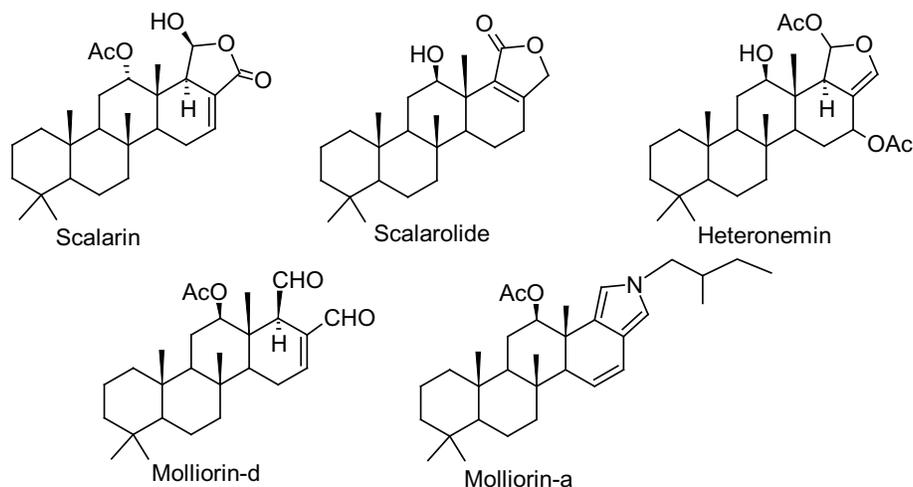
Dado a los diferentes predecesores tetracíclicos, con distinta estereoquímica en la unión de los anillos, los sistemas análogos a los D-homo esteroides

que se presentan de forma natural en sistemas biológicos, pueden variar en la disposición estérica de las uniones de los ciclos.

Se considerarán entonces, en esta sección, compuestos que ocurren en la naturaleza, diferentes a los triterpenos pentacíclicos, con estructuras parciales que reproducen aquellas de los D-homoesteroides. Ejemplo de ellos son, la shionona  $C_{30}H_{52}O$ , aislada de *Aster tartaricus*,<sup>2</sup> siendo su origen triterpenoidal, al igual que ciertos whitanólidos como la nicandrona, compuesto aislado junto con otros derivados análogos, de *Nicandra phisaloides*, una Solanaceae de origen peruano, reputada como repelente de moscas. La nicandrona, o *nic-4*, inhibe la alimentación de las larvas de varios insectos. Ha sido aislada de la misma planta por dos grupos de trabajo independientes, quienes difieren en la asignación de la estereoquímica de los carbonos 22, 24, 26 y 27.<sup>3</sup>



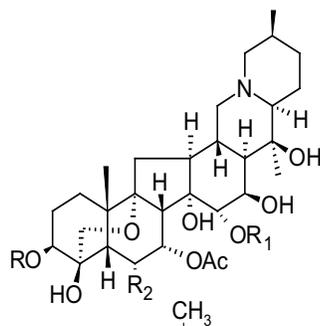
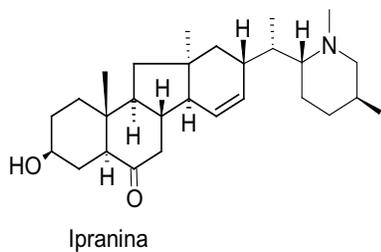
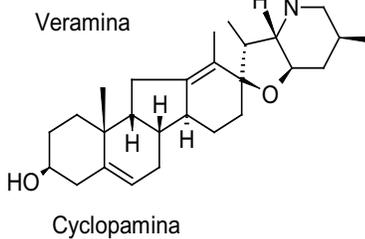
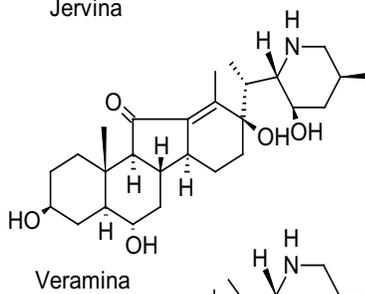
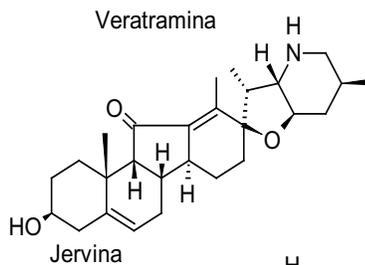
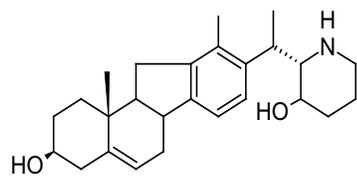
También se ha encontrado el esqueleto tetracíclico en otros terpenoides como parte de los sesterterpenos (C-25), y este arreglo es usualmente raro en la naturaleza. Estos compuestos son aislados de varias esponjas marinas, en especial de los géneros *Cacospongia* e *Ircinia*.<sup>4</sup> Algunos ejemplos clásicos se ilustran en la figura a continuación.



Los triterpenos pentacíclicos (C-30) también presentan parcialmente los cuatro anillos del perhidrocriseno, unido a un quinto anillo a 5 o 6 miembros. La variedad estructural es muy abundante (sin considerar aquellos esqueletos rearrreglados) y depende del modo de ciclación del precursor escualeno.<sup>1</sup>

Otra clase de metabolitos con esta estructura parcial: el anillo D de seis miembros, y que fueron de los primeros compuestos naturales aislados con estas características, son alcaloides típicos del género *Veratrum*, (y algunos en el género *Fritillaria*), los cuales tienen además, otra modificación del sistema anular: el anillo C es de cinco miembros. Al anillo D se une un fragmento etilpiperidínico.

De estos alcaloides se encuentran dos tipos de anillos: aquellos donde el sistema etilpiperidínico forma parte de una cadena lateral como son veratrina (que presenta el anillo D aromático), jervina, veramina, ipranina, ciclopamina, y otro grupo cuya estructura se caracteriza por la fusión de dos anillos adicionales de seis miembros sobre el esqueleto C-nor-D-homoesteroide. Estos últimos son altamente oxigenados como protoveratrina, imperazina y germinina.<sup>5</sup>



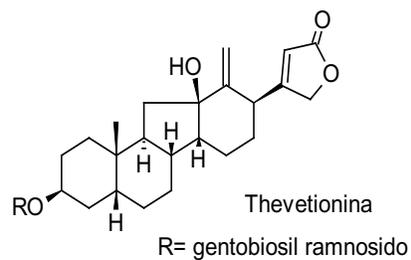
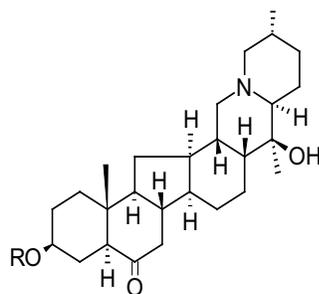
R =  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{OH})\text{CO}-$  Protoveratrina-B

R<sub>1</sub> =  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}-$

R<sub>2</sub> = OAc

R = R<sub>1</sub> =  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}-$  Germinina

R<sub>2</sub> = H



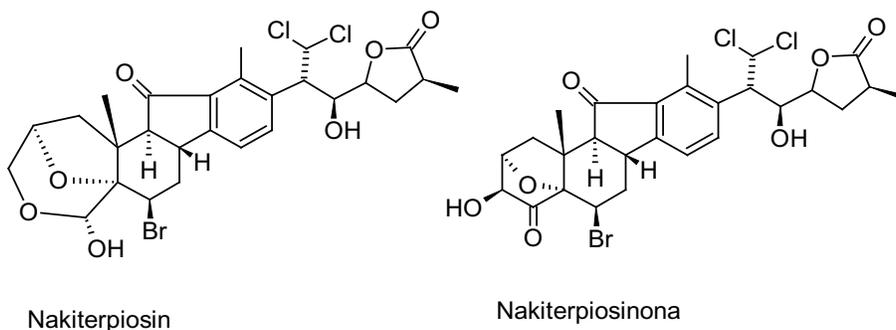
Los alcaloides de *veratrum* han sido empleados como agentes hipotensores, además de varias otras propiedades fisiológicas: actividad antitrombótica, inhibidora de la pigmentación (interfiriendo en la formación de melanina), insecticida, anestésicos locales, espasmolíticos y otras.<sup>8</sup>

Algunos de estos alcaloides han sido utilizados en la síntesis de D-homoesteroides.<sup>6</sup> Hay otras estructura triterpénicas no alcaloidales, C-nor-D-homo, y es el caso del cardenólido thevetionina aislados de *Thevetia ahouai*.<sup>7</sup>

Particularmente interesante ha resultado la cyclopamina (11-desoxojervine), un compuesto teratogénico aislado de un lirio: *Veratrum californicum*, y el principal responsable de defectos de nacimiento, de cráneo y cara (holoprosencefalia) de corderos, en la zona montañosa de Idaho (USA), donde abunda el lirio, el cual es consumido por ovejas en pastoreo por esas zonas. Este defecto, que origina el desarrollo de un solo ojo (ciclopia), en los años '50 afectaba más del 25% de los corderos recién nacidos y de ahí el interés y el avance en el estudio químico y fisiológico, que fuera iniciado por la intervención del Departamento de Agricultura de USA.

La historia de la cyclopamina comienza en los años 50 y actualmente, está siendo investigada, en fase clínica, para el tratamiento de varios tipos de carcinomas y tumores como meduloblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple y otros. Paralelamente, se ha desarrollado una gran actividad en su síntesis química, así como de otras moléculas con el sistema C-nor-D-homo, particularmente asociados a los alcaloides de *Veratrum*.<sup>9</sup>

Otra molécula interesante es la nakiterpiosin que presenta la estructura de los anillo C y D, típicos de los alcaloides de *Veratrum*, pero en este caso es más complicado asociar la estructura de la molécula completa a un C-nor-D-homo-esteroide. Ambos se aislaron de la esponja *Terpios hoshinota*. La primera, por su potente toxicidad contra células con leucemia linfocítica (P388) ha sido objeto de extensos estudios químicos y farmacológicos. El reto químico principal lo constituyó su síntesis total que permitió esclarecer completamente la estereoquímica.



La nakiterpiosin induce el detenimiento de la mitosis y, a concentraciones altas, altera la interfase de la red de microtúbulos, suprimiendo la dinámica de los mismos durante la mitosis, inhibiendo el arreglo centrosomal de los microtúbulos después de la despolarización.

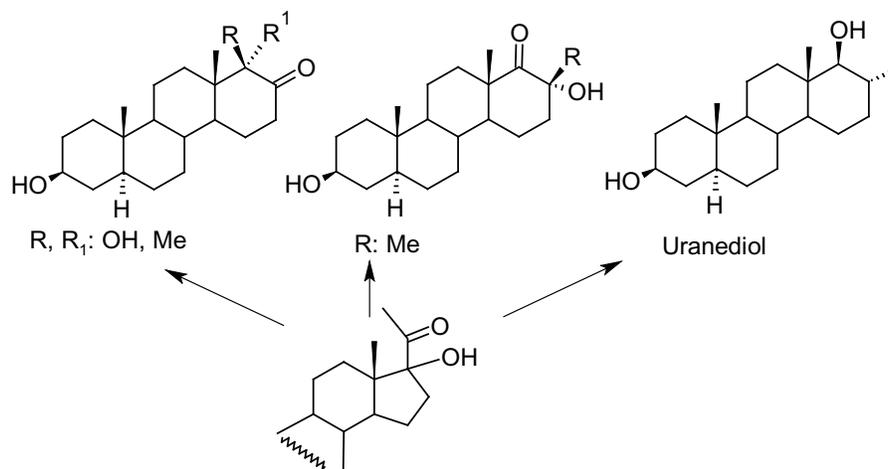
In vitro, las células tratadas con nakiterpiosin comprometen la formación de los cilios primarios, un organelo que funciona como punto de partida para armar los componentes del camino de transducción de la señal "hedgehog". Tal acción es una evidencia de que sus efectos biológicos son mecánicamente diferentes de aquellos asociados a antimitóticos como el taxol. Estos hallazgos sugieren el uso potencial de nakiterpiosin como agente quimioterapéutico, para aquellos tumores resistentes a paclitaxel.<sup>9c</sup>

Con relación a derivados propiamente esteroidales, la detección de D-homoesteroides en sistemas naturales data de la primera mitad del siglo pasado, aunque el número de compuestos citados hasta la fecha es dramáticamente pequeño.

Es así como, en 1938 Marker y colaboradores,<sup>10,11</sup> aislaron de la orina de yeguas embarazadas un diol y un triol (urantediol y uranetriol) y ambos produjeron el mismo hidrocarburo:  $C_{21}H_{36}$ , por oxidación seguido de la reducción de Clemmensen. Diez años más tarde, Klyne aisló de la misma fuente el diol como éster sulfato, lo cual sugirió la posibilidad de que el urantediol fuera un producto metabólico. Varios trabajos químicos consecutivos de Ruzicka y colaboradores, acerca de urantediol, demostraron que se trataba de  $17\alpha$ -metil-D-homondrostano- $3\beta,17\alpha$ -diol. Sin embargo, persiste la discusión de ser un artificio ya que el urantediol fue obtenido por reordenamiento en medio ácido a

partir del metabolito urinario: el sulfato de  $3\beta,20$ -pregnanadiol,<sup>12</sup> y es conocido el reordenamiento del sistema de pregnalona al de D-homoandrostano (ver Sección II). Miller y Dorfman 1950<sup>12</sup>, aislaron tres D-homoandrostanos de orina humana cuya identidad fue determinada 8 años más tarde por Fukushima *et al.*,<sup>13</sup> todos contienen un metilo en 17 ó en 17a.

Estos tres últimos compuestos se encontraron tanto en pacientes como en individuos sanos, y se aislaron después de la hidrólisis enzimática (con  $\beta$ -glucuronidasa) de los conjugados urinarios. Debido al tratamiento químico necesario para el aislamiento de estos D-homoandrostanos, los autores concluyen que en todo caso, probablemente se trate de artificios provienen de 3,17-dihidroxipregnan-20-ona, compuesto casi omnipresente en la orina.



## Referencias

1. D. Marcano y M. Hasegawa, Fitoquímica Orgánica, Ediciones del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, Universidad Central de Venezuela, 2ª Edición, 2002.
2. J.R. Hanson, Terpenoid and Steroids, *The Chemical Society Specialits Reports*, vol 6, 129, 1976.
3. a) M. Bagdley, L. Crombie, P. J. Ham y D. A. Whiting, Structures of three oxygenated 24-methyl-steroids (Nic-3, -7, and -11) from the insect repellent plant *Nicandra physaloides* (Solanaceae): X-ray analysis of Nic-3 acetate and Nic-11 ethyl ether, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1976, 296. b) *ibid*, 1976,304. c) M. Bagdley, L. Crombie, P. J. Ham, y D.A. Whiting, Constitution of four novel methyl steroids relatives (ring D aromatic) from the insect repellent *Nicandra physaloides*: X-ray analysis of Nidc-10, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1972, 1250. d) E. Glotter, P. Krinsky, e I. Kirson, Reactions of Nic-1 (nicandrenone), a naturally occurring ring-D-aromatic steroid, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1976, 669-672 y referencias citadas.
4. a) F. Caffieri, L. De Napoli, A. Iengo y C. Santacroce, Molliorin-B, a second scalarin-like pyrroloterpene from the sponge *Cacospongia mollior* *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1978. **33**(8): 994-995, DOI: 10.1007/BF01945926. b) R.C. Cambie, C.E.F. Rickards, P.S.Rutledge y X-S Yang, Scalarolide and scalarin, sesterterpenes from *Cacospongia* and *Ircinia* sponges, *Acta Cryst.*, **C55**, 112-114, 1999. c) T.G. Cimino, S. Di Stefano, L. Minale, y E. Trivellone, 12-epi-Scalarin and 12-epi-deoxoscalarin, sesterterpenes from the sponge *Spongia nitens*, *J. Chem.Soc.*, Perkin I, 1977, 1587-1593.
5. a) K.H. Overton, Terpenoids and Steroids, The Chemical Society Specialists Reports vol. 3, 1973, pag.268, b) M. Harrison, The Alkaloids, The Chemical Society Specialists Reports 1977, vol. 7, pag. 295, d) M.N. Akhtar, Atta-ur-Rahman, M.I. Choudhary, B. Sener, I. Erdogan, Y. Tsuda, New class of steroidal alkaloids from *Fritillaria imperialis*, *Phytochemistry*, 2003, **63**(1): 115-122.
6. T. Masamune y T. Orito, The Synthesis of an Etiojervane Analog of Corticosterone, *Bull. Chem. Soc., Japan*, 1972, **45**: 1888-1892.
7. J. Wolfling, Recent developments in the isolation and synthesis of D-homosteroids and relatd compounds, *Arkivoc*, 2007, (v), 210-230.
8. W. Wen, W. Zha y S. Wang, Recent progress in steroidal alkaloids from

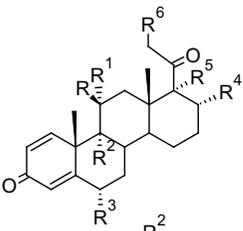
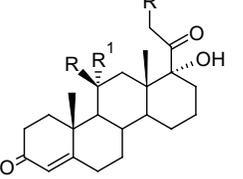
- Veratrum, *Proceeding de la 3rd International Conference on Functional Molecules*, Dalian, China, 2005.
9. a) P. Heretsch, L. Tzagkaroulaki, and A. Giannis, Cyclopamine and hedgehog signaling: chemistry, biology, medical perspectives, *Angw. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**: 3418-3427. b) S. Gao, Q. Wang, L. Jun-Shen Huang, L. Lum, and C. Chen, Chemical and biological studies on nakiterpiosin and nakiterpiosinine, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**(1): 371-383. DOI: 10.1021/ja908626k. c) J-H. Wei y J. Seemann, Nakiterpiosin targets tubulin and triggers mitotic catastrophe in human cancer cells, *Molecular Cancer Therapeutics*, 2010; **9**(12):3375-3385.. d) D. F. Taber, *Org. Chem. Highlights* 2010, Dic. 6. URL: <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2010/06December.htm>.e)
  10. L.F. Fieser y M. Fieser, *Steroids*, Reinhold Pbls. Co., NY, 1950, pp 584.
  11. H. Hirschmann y J.S. Williams, The Isolation of 5 $\alpha$ -Pregnane-3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diol 20-Sulfate and Its Hydrolysis to uranediol (17 $\alpha$ -methyl-d-homo-5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol), *J. Biol. Chem.*, 1963, **238**: 2305-2308.
  12. A.M. Miller y R.I. Dorfman, Metabolism of the steroid hormones: isolation of 13 steroid metabolites from a patient with (probable) adrenal hyperplasia, *Endocrinology*, 1950, **46**: 514-525,
  13. D.K. Fukushima y T.F. Gallagher, Identification of D-homosteroids in extracts of human urine, *J. Biol. Chem.*, 1956, **220**: 951-956.



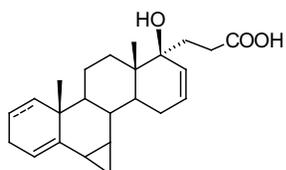
## Sección VI

## Actividad de los D-Homoesteroides

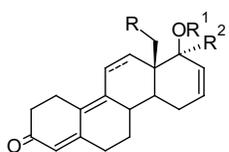
En los comienzos, los D-homopregnanos fueron las moléculas “diana” de las investigaciones. Así, la preparación de D-homopregnanos ha tomado cierto auge por la industria farmacéutica, y especialmente el grupo de Hoffman-La Roche, ha desarrollado la síntesis de varios compuestos patentados. Para algunos de estos compuestos se reporta, sin datos específicos, la actividad biológica la cual es aparentemente análoga a aquellas de las estructuras equivalentes en homólogos inferiores, de la serie natural. A continuación, están indicados algunos de estos compuestos.

Estructura	Sustituyentes	Actividad	Ref.
	R: OH, F, Br R <sub>1</sub> : H RR <sub>1</sub> : O R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> : H, F, Cl, Br, R <sub>4</sub> : H, Me R <sub>5</sub> : H, OH R <sub>6</sub> : H, OH, Cl, Br,	Antiinflamatoria	1,2,3,4,13
	R: OH, F, Br R <sub>1</sub> : H RR <sub>1</sub> : O R <sub>2</sub> : H, OH, Cl, Br, OX (X: fosfato, succinato, sulfato....)	Antiinflamatoria	13

	Espasmolítica	5
	Progestacional	6
<p>R: Me, H  R<sub>1</sub>: H, Cl, F, Me  R<sub>2</sub>: Me, OAc, OEt, Et, Bu  R<sub>3</sub>: H, F, Cl</p>		
	Progestacional	7
<p>R: H, C≡CH</p>		
	Progestacional	8,12
<p>R: Ac, H</p>		
	Depresora del sistema nervioso y anestésica	9
<p>R: OH, OAc, MeSO<sub>3</sub>  R<sub>1</sub>: H  R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: O  R<sub>2</sub>: OH, R<sub>3</sub>: H  R<sub>4</sub>: H, OAc, CO<sub>2</sub>Pr</p>		
	Anestésica y narcótica	10
<p>R: Me, H  R<sub>1</sub>: H, halo, OMe, OEt  OBU, Me, Bu, N<sub>3</sub>, OH  R<sub>2</sub>: H, CN, SH, N<sub>3</sub>,  NEt<sub>2</sub>, SCN  R<sub>3</sub>: CO<sub>2</sub>H</p>		

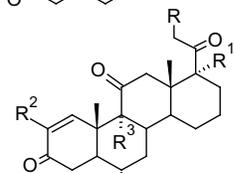


Antagonista de  
aldosterona y  
diurética 11



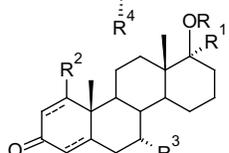
R: H, CH<sub>3</sub>  
R¹: H, COR  
R²: H, alq.inferior, vinilo

Progestacional 7



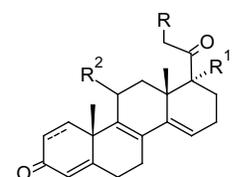
R: H, Cl, Br  
R¹: H, OH, OCOR  
R²: H, Cl  
R³: Cl, F  
R⁴: F, Cl, Br

Progestacional 8,12



R: H, alquilo  
R¹: H, alquilo, cicloalquilo  
R²: H, CH<sub>3</sub>  
R³: H, CH<sub>3</sub>

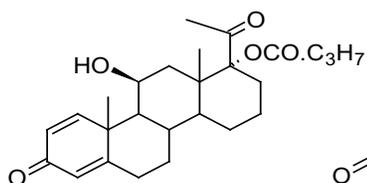
Depresora del  
sistema nervioso  
y anestésica 9



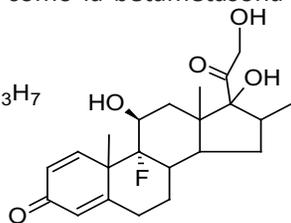
R: F, Cl, Br, I  
R¹: OH, OCOR  
R²: CH<sub>2</sub>OH, C=O

Antagonista de  
aldosterona y  
diurética 10

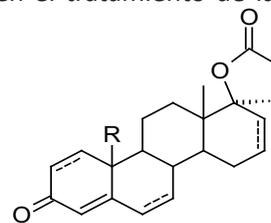
Como ejemplo particular, el Domoprednato (un D-homopreganano sin fluor) es tan eficiente como la betametasona en el tratamiento de la dermatosis.<sup>19</sup>



Domoprednato



Betametasona

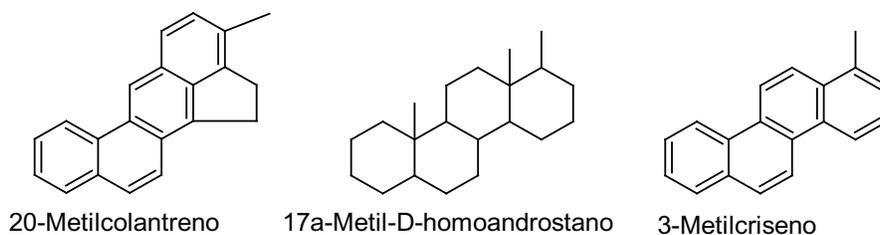


"D-homolactona"  
R = H, Me

Estructuras D-homoesteroidales con un anillo lactónico (en la estructura D-homolactona indicada en la figura anterior, las moléculas pueden o no, contener los dobles enlaces punteados) han sido patentadas y se les asigna su participación en el control del balance mineral del organismo, pudiendo así ser empleadas como anti-inflamatorios en el tratamiento de edemas.<sup>20</sup>

Los D-homoandrostano también fueron objeto de estudios. Así a finales de los años 60 se encuentra que la D-homotestosterona posee significativa actividad anabólica, con poca actividad androgénica y para los D-homoestrógenos se citó un efecto antitumoral con poca actividad estrogénica.

Por otra parte, el potencial carcinogénico de 20-metilcolantreno y su cercana relación estructural con los esteroides, sugieren la hipótesis de que los hidrocarburos carcinogénicos pueden originarse a partir de esteroides endógenos bajo condiciones anormales del metabolismo. Además, hay una serie de evidencias de que la corteza adrenal puede estar implicada en la tumorigénesis, y se ha observado que la producción de hormonas adrenocorticales está en cierta forma involucrada en eventos neoplásicos. La analogía estructural es aún más notoria en los D-homoesteroides, como en el caso del 17a-metil-D-homoandrostano que se lo relaciona al hidrocarburo carcinogénico 3-metilcriseno.<sup>18</sup> Nótese que no se ha citado acción carcinogénica para el criseno.



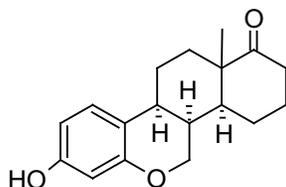
Aparte del estudio de las propiedades fisiológicas de los esteroides, como las mencionadas arriba, las investigaciones han tomado rumbos que requieren del conocimiento de bases bioquímicas. Una de ellas es el intenso trabajo desarrollado para conocer de los inhibidores específicos de enzimas responsables del metabolismo de las hormonas esteroidales.

Ejemplo de estas investigaciones son el diseño de inhibidores de:

5 $\alpha$ -reductasa, estrona-sulfatasa, 17 $\beta$ -hidroxiesteroides-deshidrogenasa y aromatasas. Uno de los requisitos para la selección de nuevas preparaciones medicinales, están basadas en la estructura de esos inhibidores, pero como condición para su empleo es que tales inhibidores no deben tener acción hormonal.

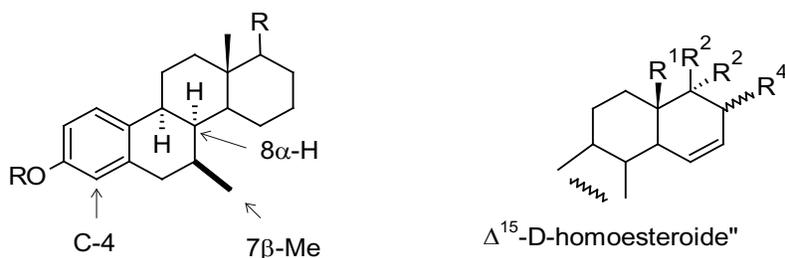
Adicionalmente, están los estudios de “conjugados esteroidales” (ver Sección I) en los cuales un compuesto esteroide, o de estructura análoga, se une covalentemente a otra clase de moléculas biológicamente activas, de modo que el conjunto pueda ser transportado al órgano al cual va destinado el compuesto esteroide y/o proteger tal sustancia frente a la destrucción causada por enzimas endógenas.

A diferencia de los 8 $\beta$ -estrógenos naturales, los 8 $\alpha$ -estrógenos, sus epímeros, exhiben un efecto antiestrogénico ligero, pero además pueden ser sustratos para los 17 $\beta$ -hidroxiesteroides deshidrogenasa. Por otra parte los D-homo-6-oxa-8 $\alpha$ -estrógenos parecen reducir el colesterol sanguíneo en animales de experimentación y no presentan actividad estrogénica.<sup>14</sup>



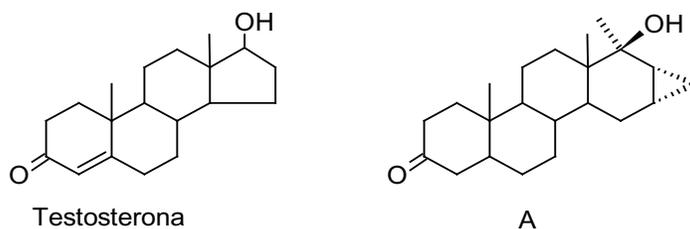
6-Oxa-8 $\alpha$ -D-homoestrone

El modelaje de enlace para varios estrógenos de configuración no natural en C-8 (8 $\alpha$ -H), con sus  $\alpha$ -receptores, indica que la introducción de un grupo metilo en las posiciones 7 $\beta$  o en el carbono 4 de 8 $\alpha$ -D-homoesteroides, reduce considerablemente la afinidad con el receptor, porque el enlace productivo requiere de una fuerte deformación del anillo B. Sin embargo, en una patente<sup>21</sup> se reivindica que D-homo androstanos con un doble enlace entre 15 y 16 ( $\Delta^{15}$ -esteroides) tienen mayor afinidad por el receptor androgénico que los análogos saturados.



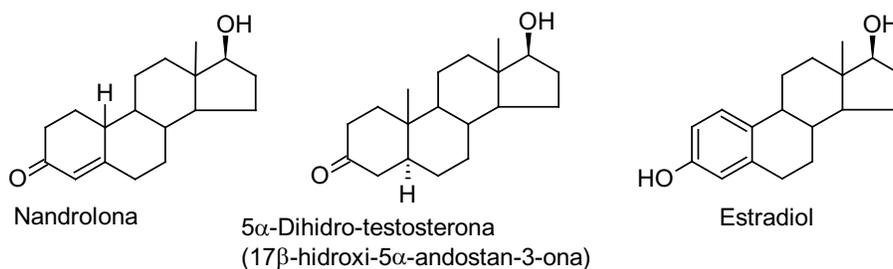
La actividad anti-gonadotrópica en conejos, de la 17 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -metileno-D-homo-5 $\alpha$ -androstano-3-ona, (**A**, siguiente figura) es más pronunciada que la de la testosterona. En conejos, la D-homocetona **A** disminuye la concentración de testosterona y la movilidad de los espermatozoides, mientras que la actividad sexual, el volumen del semen y las concentraciones de fructosa y zinc en el plasma seminal, no cambian, pero el peso testicular y la concentración de testosterona intratesticular disminuyen considerablemente. El peso de las glándulas sexuales accesorias aumenta.

En conclusión, la D-homocetona **A** suprime la espermatogénesis y aumenta las glándulas accesorias a la dosis a la cual la testosterona no tiene efecto. Parece que este compuesto es un andrógeno más potente que la testosterona, pero la disociación entre las propiedades anti-gonadotrópica y androgénica no son observables.<sup>15</sup>



Las sustancias anabólicas, como nandrolona, (19-nortestosterona) provocan el incremento de la musculatura esquelética y el desarrollo de características sexuales masculinas. Por ello, el término "anabólico-androgénico" se acuña estas sustancias. Estas sustancias fueron desarrolladas en la primera mitad del siglo XX, para tratar la deficiencia en la producción de testosterona (hipogonadismo) y por tanto, la deficiencia en el crecimiento, desarrollo y fun-

cionamiento sexual normal. Pero, al mismo tiempo, causan atrofia testicular, restringen la formación de espermatozoides y la síntesis de testosterona. Al límite, provocan la esterilidad en el varón. Son populares entre los fisiculturistas y atletas de otros deportes.



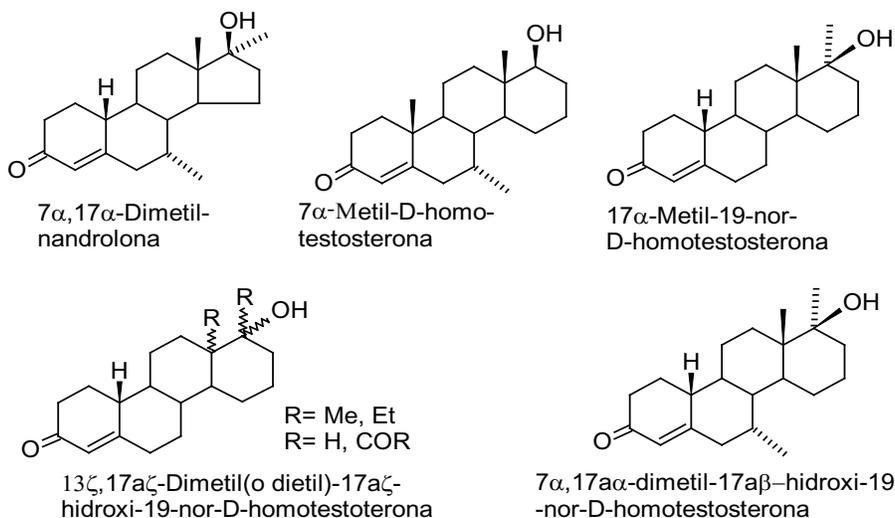
La formación de la 5α-dihidrotestosterona, resultado de la acción de la 5α-reductasa sobre la testosterona, y del estrógeno: estradiol, producto de la acción de la enzima aromatasas, causan serios problemas de salud. La dihidrotestosterona es el metabolito responsable de la hipertrofia prostática benigna, alopecia, acné y agresividad, mientras que el estradiol en exceso, es responsable del crecimiento mamario, retención de líquido, hipertensión arterial, acumulación de grasas y atrofia testicular.

Los varones sometidos a tratamiento con estrógenos pueden desarrollar ginecomastia (crecimiento mamario), patología frecuente en obesos. Algunos derivados del ácido 3-oxo-D-homo-androst-4-ene-17α-carboxílico inhiben la acción de la 5α reductasa y pueden ser empleados en el tratamiento acné, hirsutismo e hipertrofia de la próstata.<sup>22</sup>

Los anticonceptivos masculinos están orientados hacia la disminución (o eliminación) de la espermatogénesis, a través de su interferencia en la segregación de la gonadotropina y de la hormona folículo-estimulante (FSH). Los anticonceptivos masculinos se describen con frecuencia, como un compromiso en el régimen de la administración de hormonas, de las cuales los prostagénicos sirven para alcanzar el efecto anticonceptivo y los andrógenos para contrarrestar el decrecimiento en la producción de testosterona, especialmente en varones de edad avanzada. Para compensar la disminución de testosterona se requiere del suministro de andrógenos externos, en terapias de remplazo hormonal, que no afecten el crecimiento prostático.

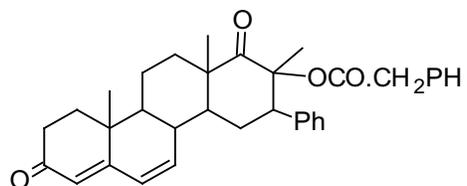
Es por ello interesante contar con una sustancia que reúna las características de un anticonceptivo masculino y el tratamiento hormonal de remplazo, es decir un compuesto con actividad combinada progestagénica-androgénica, oralmente activo y con mínimos riesgos de toxicidad al hígado y a la pérdida de calcio en los huesos.

La 7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetilnandrolona (19-nor-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetiltestosterona) sintetizada y probada por Ananchenko en 1962, y registrada en varias patentes, cumple con las primeras dos características, pero es altamente tóxica al hígado. Lo mismo ocurre con la 7 $\alpha$ -metil-D-homo testosterona. Por otra parte, ciertos D-homoestranoes, como 17 $\alpha$  (o $\beta$ )-metil (o etil)-13 $\beta$ -metil(o etil)-17 $\alpha\beta$ -(ó $\alpha$ )-hidroxi-19-nor-D-homotestosterona, además de su elevada toxicidad al hígado, son oralmente inactivos.<sup>16</sup>



Sin embargo, en una patente europea,<sup>17</sup> se cita los derivados de metilados en 7 $\alpha$ -de 19-nor-D-homotestosterona presentan actividad androgénica / progestagénica, previene la pérdida de densidad ósea, no son tóxicos al hígado y son oralmente activos, en animales de laboratorio. La molécula modelo es 7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetil-17 $\beta$ -hidroxi-19-nor-D-homotestosterona, sobre la cual se ha variado el sustituyente en el grupo OH.

Estructuras derivadas de D-homoandrost-4,6-dien 3-ona, como el indicado a continuación, muestran actividad antiprogestacional in vivo, pero no decrecen el número de corpus lúteo en los ovarios de las ratas tratadas.<sup>23</sup>



## Referencias

1. Ger. Off. 2442615 c.f. CA **85**, P4698y.
2. Ger. Off. 2442616 c.f. CA **85**, P46950t.
3. Ger. Off. 2738363, c.f. CA **89**, 43972z.
4. Swiss Pat. 57956, c.f. CA, **86**, 106901k.
5. Ger. Off. 2547737. c.f. CA **85**, P94612f.
6. Ger. Of fen, 2544701, c.f. CA **85**, P78265q.
7. Ger. Off. 2546613, c.f. CA, **85**, P46957a.
8. Ger. Off. 2349024, c.f. CA **83** P59163x.
9. Ger. Off. 2360443, c.f. CA **83**, P97729u.
10. Ger. Off. 24-61312, c.f. CA **85** P143360h.
11. Ger. Off. 2756654 c.f. CA **89** I80235z.
12. [www.patentgenius.com/patent/3965128.html](http://www.patentgenius.com/patent/3965128.html)
13. [www.patentgenius.com/patent/4137269.html](http://www.patentgenius.com/patent/4137269.html)
14. A.G. Shavva, S. N. Morozkina, I. V. Ishchenko, I. I. Eliseev, S. I. Selivanov, Sh. N. Abusalimov, S. S. Selivanov, I. Yu. Kameneva and N. D. Eshchenko, Synthesis and biological properties of D-homo-6-oxa-8 $\alpha$ -analogues of steroid estrogens, *Russian J. Bioorganic Chemistry*, 2007, **33**(3): 288-292. (DOI:10:1134/S106816200703003X).
15. K. Didolkar, H.P. Bertrami, P. Zaidi, F. Neumann, y E. Nieschlag, Comparison of the antispermatogenic effects of a new D-homo-steroid and testosterone in rabbits, *Intl. J. of Andrology*, 1982, **5**: 413-424, (DOI: 10.1111/j.1365-2605.1982.tb00271.x).
16. a) L. Markiewicz et al., Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 1997, **19**(4): 215-222. b) US Patente 7582622 B2.
17. Patente EP-001720895-B1, 2007.
18. N. Gough y C.W. Shoppee, Investigation of D-homosteroids as potential carcinogens, *Biochem. J.*, 1953, **54**(4): 630-633.
19. H. Schmidt y N. Hjorth, y y P.holm, A randomized trial on the D-homosteroid Domoprednate (Ro 2-7024) in the treatment of dermatoses, *Dermatologica*, 1984, **168**: 127-130.
20. Patente US-3920703, 1975.
21. WO/2005/021573
22. Patente US 4361578, 1982

23. M. Cabeza, M. García-Lorenzana, M. Garcés, I. Heuze, N. Teran, y E. Bratoeff, New-D-homoandrost-4,6-diene derivatives as potent progesterone receptor antagonist, *Steroids*, 2010, **75**(1).101-108.
24. N. Al'Safar, A. V. Zakharychev, S. N. Ananchenko and I. V. Torgov, Synthesis of some 16,18-dimethyl-D-homosteroids, *Russ. Bull. Chem.*, 1968, **17**(10): 2196-2200. (DOI 10.1007/BF00904046)



## Sección VII

### Hidroxilación Microbiológica de D-Homoesteroides

El empleo de métodos microbiológicos en la preparación de esteroides polifuncionales comenzó en 1937 y proliferó ampliamente en la década de los años cincuenta. Durante ese tiempo los procesos principalmente explotados fueron los de hidroxilación y deshidrogenación que se destinaron a la síntesis de hormonas esteroidales y compuestos análogos. Desde entonces se ha podido contar con una extensa información bibliográfica que incluyen textos enciclopédicos<sup>1</sup>, monografías, artículos de revisión, así como de innumerables referencias individuales y procesos patentados.

El interés académico ha sido en parte, responsable del desarrollo de las técnicas microbiológicas para el estudio de metabolismos y biosíntesis de diferentes compuestos. En el último aspecto existe una gran cantidad de literatura referente a pasos biosintéticos particulares de sustratos esteroidales, nominalmente endógenos, o de sus productos metabólicos.

En los estudios microbiológicos se han utilizado fuentes enzimáticas diferentes: microorganismos vivos particulares y bien definidos, cultivos microbiales no definidos (e.g. flora intestinal), homogeneizados celulares y en algunos casos, cultivos de tejidos de vegetales superiores.

El uso de transformaciones microbiológicas en la preparación de agentes farmacológicamente activos ha sido objeto de varios trabajos. El fácil acceso a  $11\alpha$ -hidroxi- $5\alpha$ - $\Delta^1$ -3-cetonas utilizando *Aspergillus ochraceus*,<sup>19</sup> así como la preparación de androstanos oxigenados en C-15 por medio de *Penicillium*

*urticae*,<sup>14</sup> constituyen buenos ejemplos clásicos de la combinación de métodos químicos y microbiológicos.

Uno de los primeros motivos para el desarrollo de las técnicas microbiológicas fue el interés en moléculas hidroxiladas en C-11, gracias a las propiedades antiinflamatorias de esteroides oxigenados en ese carbono. La información ha sido aprovechada por la industria farmacéutica y los logros en este campo fueron protegidos mediante numerosas patentes. Como 11 hidroxilantes pueden ser usados diferentes grupos de hongos y Schizomycetos, especialmente de los subgrupos Ascomycetes, Phycomycetes, Basidiomycetes y Actinomycetos, o también mutantes producidos de manera química (por ejemplo, por tratamiento con nitritos, o de manera física (por irradiación), así como enzimas libres de células, obtenidas de los microorganismos. La selección del microorganismo toma en cuenta también la estereoquímica del (o los) carbono(s) afectados.

De acuerdo a varios estudios patentados, para la 11 $\alpha$  hidroxilación, el microorganismo por excelencia es *Aspergillus chreaceus*, mientras que para la 11 $\beta$ -hidroxilación son apropiados varios géneros: *Curvularia* (e.g., *C. lunata* NRRL2380 and NRRL 2178; ATCC 13633, 13432, 14678, IMJ 77007, IFO 2811), *Absidia* (e.g. *A. coerulea* IFO 4435), *Colletotrichum* (e.g. *C. pisi* ATCC 12520), *Pellicularia* (e.g. *P. filamentosa* IFO 6675), *Streptomyces* (e.g. *S. fradiae* ATCC 10745), *Cunninghamella* (e.g. *C. bainieri* ATCC 9244, *C. verticillata* ATCC 8983, *C. elegans* NRRL 1392 and ATCC 9245, *C. blakesleeana* ATCC 8688, 8688a, 8688b, 8983 and *C. echinulata* ATCC 8984), *Pycnosporium* (e.g. *sp.* ATCC 12231), *Verticillium* (e.g. *V. theobromae* CBS 39858), *Aspergillus* (e.g. *A. quadrilineatus* IAM 2763), *Trichothecium* (e.g. *T. roseum* ATCC 12519) and *Phoma* (e.g. *sp.* ATCC 13145).<sup>12b,12c</sup>

Es así como el verdadero auge de estos estudios tiene su origen en un interés netamente comercial y muchos de los trabajos recientes están dedicados a mejorar el rendimiento de los procesos industriales para la fabricación de drogas y hormonas.

Las transformaciones que han recibido mayor atención son la deshidrogenación, la resolución de racematos provenientes de las síntesis totales de esteroides, las transformaciones de esteroides abundantes de origen vegetal en estrógenos, y finalmente, las hidroxilaciones de posiciones claves de difi-

cil acceso químico, para la preparación de moléculas con una determinada actividad, considerando que la introducción de una oxigenación permite el intercambio de grupos funcionales y sustituyentes. La mayoría de estos procesos incluyen patentes, con la dificultad implícita de la reproducción de experimentos y resultados.

Si bien se dispone de una gran cantidad de información para esteroides de la serie normal, existen muy pocos ejemplos que usan D-homoesteroides como sustratos, y en la Tabla I (página 155) se recopila las transformaciones microbiológicas más representativas citadas en la literatura.

La naturaleza enzimática de las reacciones microbiológicas permite, mediante la escogencia del microorganismo adecuado (\*), hacer una transformación particular<sup>1</sup>. Las condiciones óptimas para la producción de enzimas (e.g. pH, temperatura, etc.) que efectuarán la transformación del sustrato, no son necesariamente las óptimas para el crecimiento de los microorganismos, de modo que conocer el momento de incorporación del esteroide en función del ciclo de crecimiento del microorganismo, es fundamental. Para ello, es generalmente suficiente disponer de un medio apropiado, que provea los niveles adecuados de enzimas y cofactores.

Los sustratos esteroidales deben tener al menos una función oxigenada (carbonilo, hidroxilo) que actúe como punto de anclaje sobre la superficie de la enzima. Ello proporcionará reacciones regioespecíficas sobre el núcleo esteroideal. Generalmente, las cetonas cumplen con esta función más eficazmente que los alcoholes correspondientes.

Muchos microorganismos producen más de una enzima transformante, y por ello a partir de un mismo sustrato, pueden obtenerse varias modificaciones simultáneas, bien sobre una misma molécula o en varias de ellas.

Ello dificulta los procesos de aislamiento e identificación de los productos de incubación. Su análisis requiere de una gran cantidad de trabajo cromatográfico y espectral así como de algunas interconversiones químicas que permitan hacer comparaciones con muestras auténticas.

---

(\*) Para la clasificación de microorganismos de acuerdo a la reacción producida, ver referencia 1.

Para esteroides de la serie normal se han llevado a cabo estudios sistemáticos que incluyen UV<sup>15b</sup>, IR<sup>16</sup> y RMN-H<sup>17</sup> y en D-homoandrostano RMN-H<sup>13,18</sup>, que han facilitado la identificación de estructuras provenientes de la incubación de sustratos esteroidales. Los estudios de RMN-<sup>13</sup>C en D-homoandrostano, confirmaron las estructuras propuestas para los productos de incubación y sus sustratos, así como de otros derivados.<sup>29</sup>

Las reacciones que pueden ocurrir por vía microbiológica han sido agrupados arbitrariamente en 8 clases principales: hidroxilaciones, oxidoreducciones ( $\text{CO} \leftrightarrow \text{CHOH}$ ), deshidrogenaciones-hidrogenaciones ( $\text{C}=\text{C} \leftrightarrow \text{CH}-\text{CH}$ ), isomerizaciones de dobles enlaces olefínicos, hidrólisis, degradaciones, reacciones que implican la participación de un heteroátomo y reacciones misceláneas. Las más frecuentes son las hidroxilaciones, sin embargo, su mecanismo, por la falta de estudios adecuados, permanece sin aclararse completamente.

Entre las reacciones misceláneas se encuentran ejemplos de expansión del anillo D para 17-hidroxiprogesterona<sup>6</sup> al usar *Aspergillus niger*, considerado como un microorganismo netamente hidroxilante. La D-homo anelación ocurre a través de un reordenamiento aciloínico típico (ver Sección II).

El efecto que tiene la estructura del sustrato en la determinación del sitio de hidroxilación, han sido objeto de numerosos estudios que emplean esteroides de la serie normal con los esqueletos de androstano, pregnano y estrano, en los cuales se ha cambiado sistemáticamente la naturaleza, el número y la ubicación o de la(s) función(es) oxigenada(s).

El grupo de Oxford encabezado por Jones y Meakins ha trabajado activamente en esteroides de la serie normal y los resultados están recopilados en *J.Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1972, (2081, 2759 y 2930), 1973, (1493, 1500, 2131 y 2137), 1974, (312 y 1658), 1975, (55,357, 1552, 2040 y 2308), y 1976, 1842.

Los D-homoandrostano como sustratos de incubación son apropiados para detectar la influencia del cambio de tamaño, flexibilidad conformacional y "simetría molecular", cuando se los compara con los homólogos inferiores. Para estos experimentos se han empleados microorganismos enteros, enfocando la atención en los sitios, estereoquímica y porcentajes de las conversiones.

*Aspergillus ochraceus* y *Rhizopus nigricans*, son microorganismos hidroxilantes por excelencia y fueron empleados como fuentes enzimáticas en las transformaciones de varios D-homoandrostano. A consecuencia de la diversidad enzimática para diferentes microorganismos, un mismo sustrato puede sufrir diferentes cambios frente a una variedad de ellos. Algunos, ejemplos se ilustran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Ejemplos de transformaciones de D-homoesteroides con diferentes microorganismos.

Sustrato	Microorganismo	Productos	Ref
5 $\alpha$ -D-homoandrostan-17-ona	<i>Calonectria decora</i>	a) 1 $\beta$ , 7 $\beta$ , 15 $\alpha$ -triOH, 17-CO b) 6 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -diOH-17-CO c) 7 $\beta$ , 12 $\beta$ , 15 $\alpha$ -triOH, 17-CO	5
17 $\alpha$ -hidroxi-18, C-bisnor-D-homoandrost-4-en-3-ona	<i>Athrobacter simplex</i>	17 $\alpha$ -OH, $\Delta^{1,4}$ -3-CO	7
Ácido 11 $\beta$ , 17 $\alpha\alpha$ -dihidroxi-D-homoandrost-4-en-3-ona 17 $\alpha\beta$ -carboxílico	<i>Athrobacter simplex</i>	11 $\beta$ , 17 $\alpha\alpha$ -diOH-17 $\alpha\beta$ -COOH- $\Delta^{1,4}$ -3-CO	7
21-acetoxi-11 $\beta$ , 17 $\alpha\alpha$ -dihidroxi-D-homopregn-4-en-3, 20-diona-21-acetato	<i>Athrobacter simplex</i>	11 $\beta$ , 17 $\alpha\alpha$ , 21-triOH- $\Delta^{1,4}$ -3, 20-diCO	8
21-acetoxi-6, 9-difluor-17 $\alpha\alpha$ -metil-D-homopregn-4-en-3, 20-diona	<i>Curvularia lunata</i>	11 $\alpha$ , 21-diOH-6, 9-diF-17 $\alpha\alpha$ -Me- $\Delta^4$ -3, 20-diCO	9
Ídem	<i>Bacillus lentus</i>	11 $\alpha$ , 21-diOH-6, 9-diF-17 $\alpha\alpha$ -Me- $\Delta^{1,4}$ -3, 20-diCO	9

Continúa

Tabla 1. Continuación

21-acetoxi-17 $\alpha$ -metil-D-homopregn-4-en-3,20-diona	<i>Curvularia lunata</i> <i>Bacillus lentus</i>	11 $\alpha$ ,21-diOH-17 $\alpha$ -Me- $\Delta^{1,4}$ -3,20-diCO	10
3-metoxi-14-hidroxi-D-homoestra-17a-ona	<i>Rhizopus nigricans</i>	Resolución del racemato	11
D-homogon-4-en-2-ona	<i>Calonectria decora</i>	12 $\beta$ ,15 $\alpha$ -diOH, $\Delta^4$ -3-CO,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ ,15 $\alpha$ -triOH, $\Delta^4$ -3-CO	12
Idem	<i>Rhizopus nigricans</i>	a) 12 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diOH, $\Delta^4$ -3-CO b) 6 $\alpha$ (67 $\alpha$ ),12 $\beta$ ,17 $\alpha$ -triOH, $\Delta^4$ -3-CO	12
12 $\beta$ -hidroxi-D-homogon-5(10)-en-3-ona	<i>Calonectria decora</i>	12 $\beta$ ,15 $\alpha$ -diOH, $\Delta^4$ -3-CO	12
D-homogon-4-eno-3,12-diona	<i>Calonectria decora</i>	3 $\alpha$ -OH, $\Delta^4$ -12-CO	12
D-homo-5 $\alpha$ -gon-4,12-diona	<i>Calonectria decora</i>	15 $\alpha$ -OH,4,12-diCO	12
12 $\beta$ -hidroxi-3-metoxi-D-homogon-12a2,5(10)-dieno	<i>Calonectria decora</i>	12 $\beta$ ,15 $\alpha$ -diOH, $\Delta^4$ -3-CO	12
éster metílico de 17 $\alpha$ -acetoxi-D-homogon-4,16-dien-3-ona-17 $\beta$ -carboxílico	<i>Phoma ps.</i>	11 $\beta$ -OH,17 $\alpha$ -OAc, $\Delta^{4,16}$ -3-CO,17 $\beta$ -CO <sub>2</sub> Me	12a
éster metílico de 17 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-D-homoong-4,16-dien-3-ona-17 $\beta$ -carboxílico	<i>Bacillus lentus</i>	11 $\beta$ -OH,17 $\alpha$ -OAc, $\Delta^{1,4,16}$ -3-CO,17 $\beta$ -CO <sub>2</sub> Me	12a

Existe una extensa información sobre la capacidad 11 $\alpha$ -hidroxilante de *Aspergillus ochraceus*, para una gran variedad de sustratos esteroidales.<sup>1</sup> Si la posición 11 $\alpha$  está impedida, o si aumenta el tamaño del grupo alquílico en C-13, o en C-17, la hidroxilación ocurre en sitios alternos. De esta manera se explicó la 1 $\beta$ -hidroxilación simultánea con la 11 $\alpha$ , de la 3 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona.<sup>19</sup> Ocasionalmente, tienen lugar las hidroxilaciones en C-6 y en C-7 junto con la primaria en C-11. Para explicarlo se ha propuesto la existencia de dos sistemas enzimáticos: 11 $\alpha$ -hidroxilasa y 6 $\beta$ -hidroxilasa (ó C-7 hidroxilasa), la segunda de las cuales sólo actúa en presencia del sustrato 11 $\alpha$ -hidroxilado.

La tabla 2<sup>21</sup> recopila la información acerca de la transformación de D-homoandrostano con *Aspergillus ochraceus*, en los experimentos desarrollados en la Escuela de Química de la UCV. Es evidente que los D-homoandrostano siguen el patrón 11 $\alpha$ -hidroxilación, independientemente del aumento en el tamaño del anillo D. En sustratos dioxigenados los porcentajes de conversión son mayores, y la diferencia puede interpretarse en función de las mayores interacciones con los sitios hidrofílicos activos de las enzimas, o más simplemente, como atribuible a la mayor solubilidad de los sustratos dioxigenados en el medio hidroxilante, o a la mayor solubilidad en agua de los sustratos trioxigenados resultantes, que facilita su desprendimiento de la superficie enzimática lipofílica en este estado de oxidación.

Aunque la D-homo-5 $\alpha$ -andostan-3-ona, permanece inalterada, su análogo insaturado  $\Delta^4$ , origina dos productos principales que contienen ambos el 11 $\alpha$ -OH. El grupo carbonilo en C-6 puede resultar de un proceso oxidativo enzimático posterior a la dioxigenación 6 $\beta$ ,11 $\alpha$ , junto con la saturación del doble enlace. Por su parte, la 3,11-dicetona ha sido metabolizada por el microorganismo (10% de recuperación en material de partida); sin embargo, no pudieron aislarse productos de hidroxilación. Esto podría sugerir que el sistema hidroxilante actúa simultáneamente en las dos posiciones y no como dos procesos individuales.

Este comportamiento fue observado con la dicetona homóloga inferior,<sup>20</sup> y para explicar la baja reactividad de ese sustrato se asumió que el microorganismo era incapaz de reducir el grupo carbonilo en C-11 (en ese caso

**Tabla 2.** Incubación de D-homoandrostanos en *Aspergillus ochraceus*.<sup>a</sup>

Sustrato	Días de incubación <sup>b</sup>	Sustrato recuperado(%) <sup>c</sup>	Productos de conversión(%) <sup>d</sup>
3-oxo	4	90	0
$\Delta^4$ -3-oxo	4	8	a) 11 $\alpha$ ,6 $\beta$ -diOH (14) b) 11 $\alpha$ -OH,6CO,5 $\alpha$ -H (19)
3,6-dioxo	4,5	50	11 $\alpha$ -OH (29)
3,7-dioxo	6	24	11 $\alpha$ -OH (20)
3,11-dioxo	4	10	0
3-oxo,11 $\alpha$ OH	4	85	0
3,17a-dioxo	4	0	11 $\alpha$ -OH (73)
3,17-dioxo	4,5	24	11 $\alpha$ -OH (79)
2,17a-dioxo	6	61	11 $\alpha$ -OH (65)
3 $\beta$ OH,17a-oxo	5	38	a) 9 11 $\alpha$ -OH (49) b) 11 $\alpha$ -OH, 3CO (43)
$\Delta^5$ -3 $\beta$ OH,17a-oxo	5	43	11 $\alpha$ -OH (63)
3 $\alpha$ OH,17a-oxo	5	33	11 $\alpha$ -OH (48)

<sup>a</sup> Las técnicas de incubación, recuperación y análisis de productos están especificados en referencia 21. Los sustituyentes no indicados en los productos permanecen iguales a los del sustrato incubado.

<sup>b</sup> El solvente de incubación es dimetilsulfóxido.

<sup>c</sup> Porcentaje calculado a partir de la cantidad incubada.

<sup>d</sup> Porcentajes calculados a partir del material recuperado de la incubación, al cual se sustrajo el peso del material de partida recuperado.

se recuperó el 85% del material de partida), y ello previene la hidroxilación en C-6. Sin embargo, aun con sustratos 11 $\alpha$ -hidroxilados, el ataque en C-6 es bastante escaso: 30% en la serie normal con recuperación del 79% del material de partida, y no se observa ningún producto de conversión en el homólogo superior, del cual se recupera el 85% del material incubado. (Para calcular los porcentajes de conversión y de recuperación de material de partida ver notas 1 y 2 de la Tabla 2).

Varios ejemplos de di-hidroxilaciones son difíciles de explicar, asumiendo la existencia de monohidroxilasas que operan de manera secuencial. Tal es el caso de las di-hidroxilaciones provocadas por *Rhizopus nigricans*. Aunque

básicamente este microorganismo se ha utilizado como 11  $\alpha$ -hidroxilante, se sugiere la participación de procesos que involucran complejos sustrato-enzima con tres puntos activos de contacto y fue denominado *triangulo de actividad*.<sup>22</sup> Los tres puntos activos que son vistos como sitios de doble acción, corresponden a los vértices de dos triángulos y se localizan en C-3, C-16, C-7 (ó C-6) y C-11. Ellos sirven como sitios sujetos a la hidroxilación o como sitios enlazantes del sustrato de la serie normal sobre la superficie de la enzima (Fig.1), y el esteroide se orientará del “modo normal” o del “modo reverso” para producir la hidroxilación en C-11 o en C-7 para sustratos 3, 16 disustituidos. Estos “modos” de orientación también aplicarían las oxigenaciones en los sitios restantes dependiendo del patrón de oxigenación del sustrato.

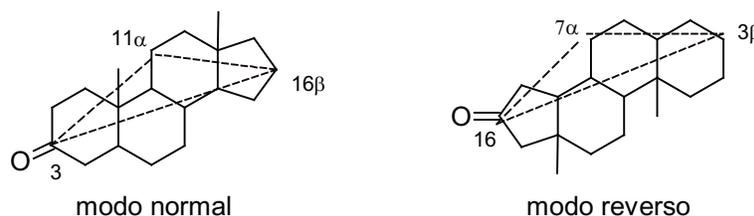


Figura 1

Situaciones análogas han sido propuestas para otros microorganismos: *Calonectria decora*,<sup>23</sup> *Wojnowicia graminis*, *Ophiobolus herpotricus*<sup>24</sup> y *Daedalea rufensces*.<sup>25</sup>

Los sustratos dioxigenados se orientarán para tener el mayor contacto hidrofílico entre sus dos sustituyentes y dos sitios de la superficie enzimática: el tercer sitio del esteroide será entonces hidroxilado.

Los esqueletos de D-homoandrostano permiten explorar el modo de orientación en incubaciones con *Rhizopus nigricans* de sustratos más simétricos que los homólogos inferiores. En la Tabla 3 se indican los productos principales de las incubaciones de tales sustratos.

La posición equivalente a C-16 de la serie normal, corresponde en la serie expandida, a C-17, y es allí donde ocurren las hidroxilaciones de sustratos, como por ejemplo, las 3,6 y 3,7 D-homodicetonas, que contienen los sustituyentes oxigenados en dos vértices de uno de los triángulos de actividad (Fig. 2). Ello representa el ataque en el modo reverso. Tal modo de orientación es más frecuente en sustratos D-homologados que en los equivalentes de la

serie normal, en los cuales la 11 $\alpha$ -hidroxilación proveniente de orientación en el modo normal es más común.<sup>26,27</sup>

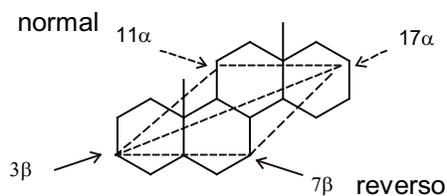


Figura 2

**Tabla 3.** Incubación de D-homoandrostano con *Rhizopus nigricans*.<sup>a</sup>

Sustrato	Solvente /días	Sustrato recuperado (%)	Productos de conversión (%)
3,17a-dioxo	DMSO/4	23	3 $\alpha$ -OH (<10) 3 $\beta$ -OH (<10) 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -diOH (10)
idem	EtOH/5	40	3 $\alpha$ -OH (15)
3 $\alpha$ -OH,17a-oxo	DMSO/6	30	11 $\alpha$ -OH (60)
idem	EtOH/6	83	0
3 $\beta$ -OH,17a-oxo	DMSO/4	80	7 $\beta$ -OH (50) 7-CO (25) 17a $\beta$ -OH (10) 3-CO,17a $\beta$ -OH (2)
3-oxo,11 $\alpha$ -OH	DMSO/4	39	3 $\beta$ -OH (11)
3,7-dioxo	DMSO/4,5	7	3 $\alpha$ -OH (4) 3 $\beta$ -OH (8) 17 $\alpha$ -OH (5) 3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diOH (23)
3,6-dioxo	DMSO/4	40	3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diOH (10) 3 $\alpha$ -OH (7)
3,17-dioxo	DMSO/4	0	3 $\alpha$ -OH (40) 3 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diOH (20) 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -diOH (18)
3 $\beta$ -OH,17-oxo	DMSO/4	15	17 $\alpha$ -OH (20)
2,17a-dioxo	DMSO/6	14	2 $\alpha$ -OH (20) 6 $\alpha$ -OH (10) 7 $\beta$ -OH (14)

<sup>a</sup> Ver notas de la Tabla 2.

A diferencia de sustratos de la serie normal, todos los productos de hidroxilación encontrados provienen del ataque ecuatorial sobre D-homoandrostano.

Es notorio que la D-homo dicetona simétrica 3,17 produzca igual cantidad de 7 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -D-homoandrostano-3,17-diona y 11 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -D-homoandrostano-3,17-diona, indicando la misma probabilidad de orientación en ambos modos y la equivalencia de las posiciones ecuatoriales 11 y 7.

Para la máxima conversión, las dos funciones oxigenadas del sustrato deben localizarse sobre los vértices del triángulo. Así, mientras la 3,7-diona origina un 28% de hidroxilación en C-17, la 3,6-dicetona sólo produce un 10%.

Aparentemente, la expansión del anillo D inhibe la hidroxilación proveniente de la orientación en el modo normal,<sup>26,27</sup> pues de la incubación de 3CO,11 $\alpha$ -OH sólo se aísla el producto de reducción 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -diol. Sin embargo, la incubación de D-homo-5 $\alpha$ -androstano-3,6- y 3,7-dionas origina además de los productos de reducción de los grupo cetónicos, la hidroxilación en la otra punta del triángulo: C-17.

Junto con los productos de hidroxilación se forma una cantidad apreciable de productos de oxidación y de reducción. Aunque en la reducción del grupo carbonilo en C-3 se forman ambos alcoholes epiméricos, normalmente se encuentra preferencia para el epímero ecuatorial el cual, a su vez, puede servir como punto de anclaje más apropiado en el sustrato, para las reacciones de hidroxilación que su epímero axial, según puede verse de los porcentaje de conversión de 3 $\alpha$  y 3 $\beta$ -D-homo-5 $\alpha$ -andróstan-17 $\alpha$ -ona. El epímero ecuatorial es por su parte, el único producto de reducción de los grupos carbonilo en C-17, C-17a, C-7 y C-2.

Otros microorganismos como *Fusarium oxysporum* y *Alternaria sp.* se emplearon para evaluar el comportamiento de esas moléculas y compararlo con los equivalentes de la serie normal. En estos medios hidroxilantes la conversión fue relativamente baja.<sup>28</sup>

Como observación general, la homologación del anillo D causa menor conversión total comparada con los análogos de la serie normal. Este efecto puede tentativamente ser atribuido a diferencias en solubilidades (los homólo-

gos superiores son menos solubles en los medios de cultivos) y/o consecuencia de los efectos combinados de flexibilidad y geometría molecular, que dificultan el anclaje de los sustratos sobre el sistema enzimático hidroxilante.

## Referencias

1. R. Charney y H.L. Herzog, *Microbial Transformations of Steroids*, Academic Press, 1967.
2. H. Iizuka y A. Naito, *Microbial Transformation of Steroids and Alkaloids*, University of Tokio Press-Tokio, and University Park-Press, State College, 1967.
3. G.S. Fonken y R. A. Johnson, *Chemical Oxidation with Microorganisms*, Marcell Dekker N.Y. 1972.
4. K.H. Overton, "Terpenoids and Steroids", *The Chemical Society Specialists Reports*, 1974, vol. 4, pag. 394.
5. M.A. Bell, P.C. Cherry, I.M. Clark, W.W. Denny, E.R.H. Jones, & G.D. Meakins, Microbiological hydroxylation of Steroids. Part IV. The pattern of dihydroxylation of mono-oxygenate 5 $\alpha$ -androstanes with cultures of fungus *Calonectria decora*. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1972, 2081-2095. b) V.E. Chambers, W.A. Denny, E.R.H. Jones, G.D. Meakins, J.O. Miners, J.T. Pinhey, and A.L. Wilkins, Microbiological hydroxylation. Part XVII. C-19 hydroxylation of 17-oxo-5 $\alpha$ -androstanes and 17-oxo-3 $\alpha$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -androstanes by the fungus *Calonectria decora*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1975, 1359-1363.
6. Referencia 1, pág 71.
7. *Ger. Off.* 261407, c.f. CA, **86**,73001m.
8. *Ger. Off.* 2349022, c.f. CA, **83**, P59165z.
9. *Ger. Off.* 2349023, c.f. CA, **83**, P 59164y.
10. *Ger. Off.* 2442615, c.f. CA, **85**, 46948y.
11. a) K.H. Overton, "Terpenoids and Steroids", *The Chemical Society Specialists Reports*, 1976, vol. 6, pag. 244 (K.H L. Eignerova, Z. Prochazka, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1974, 22, 2828). b) H.K. Thoa, V. Šašek, M. Buděšínský, I. Jablonský, L. Eignerová, N. Gia Chan and Ž. Procházka, Biological transformation of 3 $\beta$ -hydroxy-5-androsten-17-one with the mushroom *Pleurotus ostreatus* (JACQ. ex FR.) KUMM, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1978, **43** (1): 336-343
12. a) M.J. Ashton, A.W.S. Bailey, & E.R.H. Jones, Microbiological hydroxylation. Part XII. Comparative behaviour of D-homogonane (perhydrochrysene) ketones and steroids, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1974, 1658-1665. b) Patente 4272630, 1980. c) Patente 4026918, 1977.
13. D. Marcano y J. Costa, D-homo-5 $\alpha$ -androstano. II, estudio de los desplazamientos químicos de los protones metílicos, *Acta Cient Venezolana*,

- 1975, **26**: 189-190.
14. I.M. Clark, W.A. Denny, E.R.H. Jones, G D. Meakins, A. Pendlebury, y T.J. Pinhey, Studies in Steroid group. Part LXXXIV. Preparation and reactions of 15-oxygenated androstanes, *J. Chem. Soc. Perkin Trrans. I*, 1972, 2765-2760.
  15. a) K. Tori y E. Kondo, Structure determination of microbiologically hydroxylated  $\Delta^4$ -3-oxosteroids by NMR spectroscopy and its applications, *Steroids*, 1964, **4(4)**: 713-727. b) L.L. Smith, Recognition of structure in hydroxy steroids. II. Nuclear magnetic resonance spectra, *Steroids*, 1964, **4(3)**: 395-414.
  16. A.D. Boulton, J.W. Blunt, J.W. Browne, V. Kumar, G.D. Meakins, T.J. Pinhey, y V A. Thomas, Microbiological hydroxylation of steroids. Part II. Structural information and infrared spectrometry: carbonyl, perturbed methylene and hydroxy-vibration of steroidal ketones and alcohols, *J. Chem. Soc., C*, 1971, 1130-1136.
  17. J. E. Bridgeman, P.C. Cherry, J.M. Evans, E.R.H. Jones, A. Kasal, V. Kumar, G.D. Meakins, Y. Morisawa, E.E. Richard, & P.D. Woodgate, Microbiological hydroxylation of steroids. Part I. Proton magnetic resonance spectra of ketones, alcohols, and acetates in the androstane, pregnane, and oestrane series, *J. Chem. Soc. C*, 1970, 250-257.
  18. a) J. Costa, J.M. Evans, D. Marcano, y O. Salas, Estudio de los desplazamientos químicos de los grupo metilo de D-homo-5 $\alpha$ -androstano en deuterocloroformo y benceno, *Acta Cient. Venezolana*, 1973, **24**: 161-163, 1973.
  19. A.S. Clegg, E.R.H. Jones, G.D. Mekins, T.J. Pinhey, The preparation of 1 $\beta$ ,11 $\alpha$ -hydroxysteroids by microbiological hydroxylation, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1970, 1029.
  20. a) A.M. Bell, J.W. Browne, W.A. Denny, E.R.H. Jones, A. Kasal, y G.D. Meakins, Microbial hydroxylation of steroids. Part VI. Hydroxylation of simple mono and dioxygenated 5 $\alpha$ -androstanes and of 3-oxoestrane with the fungus *Aspergillus ochraceus*, *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I*, 1972, 2930-2936. b) J.M. Evans, E.R.H. Jones, D. Meakins, J.O. Miners, A. Pendlebury, and A.L. Wilkins, Microbiological hydroxylation. Part XVI. Incubation of derivatives (mainly acetals) of 5 $\alpha$ -androstane ketones with the fungi *Calonectria decorata*, *Aspergillus ochraceus*, and *Rhizopus nigricans*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1975, 1356-1359.
  21. D. Marcano, J.F. Del Giorgio, J.M. Evans, E. Hurtado, L. Kohout, E. Osorio y J. Vitolo, D-Homoandrostanes.3. Incubation of some D-homo-5 $\alpha$ -

- androstanes with *Aspergillus ochraceus*, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**: 3960-3963.
22. a) J.W. Browne, W.A. Denny, E.R.H. Jones, G.D. Meakins, Y. Morisawa, A. Pendlebury, y T. Pragnell, Microbiological hydroxylation of steroids. Part VII. The pattern of dihydroxylation of mono-oxo-5 $\alpha$ -androstanes and -5 $\alpha$ -estranses with the fungus *Rhizopus nigricans*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1973, 1493-1499.
23. A. M. Bell, A.D. Boul, E.R.H. Jones, G.D. Mealins, J.O. Miners, A. L. Wilkins, Microbiological hydroxylation. Part XVIII. Introduction of 16 $\alpha$ -, 9 $\alpha$ -, and 3 $\alpha$ -hydroxy-groups into dioxygenated 5 $\alpha$ -androstanes by the fungus *Diaporthe celastrina*, *J. Chem.Soc. Perkin Trans. I*, 1975, 1364.
24. V. Chambers, E.R.H. Jones, G.D. Meakins, J.O. Miners, A.L. Wilkins, Microbiological hydroxylation. Part XIV. Hydroxylation in the terminal rings of dioxygenated 5 $\alpha$ -androstanes with the fungi *Wojnowicia graminis* and *Ophiobolus herpotrichus*, *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I*, 1975, 55-58.
25. A.M. Bell, E.R.H. Jones, G.D. Meakins, A. Pendlebury, Microbiological hydroxylation. Part XV. Hydroxylation in the terminal rings of mono- and di-oxygenated 5 $\alpha$ -androstanes with the fungus *Daedalea rufescens*, *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I*, 1975, 357-360.
26. D. Marcano, J. M. Evans, J.F. del Giorgio, Hidroxilaciones de D-homoesteroides por el hongo *Rhizopus nigricans*, *Acta Cient. Venezolana*, 1980, **31**: 76-77.
27. D. Marcano, J.F. del Giorgio. J.M. Evans, E. García, L. Kohout, I. Ludovic, y M. Narváez, D-Homoandrostanes. 4. The incubation of some D-homo-5 $\alpha$  androstanes with *Rhizopus nigricans*, *Steroids*, 1983, **41**(1): 2853-2860.
28. D. Marcano, M. Gómez y L. Hernández, Transformaciones de algunos androstanos con cultivos de *Fusarium oxysporum* y *Alternaria s.p.*, *Revista de la Fundación Vargas*, 1982, **2**(8): 17-20.
29. D. Marcano, A. Rojas, J. Méndez y B. Méndez, C-13 NMR spectra of D-homoandrostanes, *Org. Mag. Reson.*, 1981, **16**: 205-206.



## Índice General

### A

Acetato de talio 111  
acetato de tatramilamonio 101  
1 $\alpha$ -acetoxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-17 $\alpha$ -ona 113  
3 $\beta$ -acetoxi-androst-5-en-17-ona 98  
3 $\beta$ -acetoxi-D-homoandrost-5-eno 98  
17 $\alpha$ -acetoxi-D-homo-5 $\alpha$ -androst-2,17-diona 108  
17 $\alpha$ -acetoxi-17 $\beta$ -metil-16-metilen-17 $\alpha$ -oxo-D-homoandrostanos 42  
16-acetoximetil-16-deshidro-17-metil-17 $\alpha$ -oxo-D-homoandrostanos 42  
ácido cólico 15  
ácido de Meldrum 60  
ácido D-homo-3-metoxi-18-norestra-1,3,5(10)-trieno-17 $\alpha$ ,18-dicarbóxílico 77  
ácidos biliares 18  
actividad anti-gonadotrópica 144  
alcaloides de *Veratrum* 24, 33  
alquilación Friedel-Craft 58, 78  
*Alternaria* 161  
aminocarbonilación 123  
 $\beta$ -aminohidrasas 45  
  
anabólico-androgénico 144  
análogos naturales 129  
androstanona 34, 54  
anelación de Robinson 77  
anticonceptivos masculinos 145  
*Aspergillus ochraceus* 104, 122, 151, 155  
*Aster tartaricus* 130  
*Athrobacter simplex* 155  
16 $\beta$ -azido-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -cetona 43

### B

Baccatin-III/colesterol 22  
baccatin-III/esteroide 21  
*Bacillus lentus* 155, 156  
back-bone rearrangement 25, 53, 109  
benzoquinona 81  
betametasona 141  
biosensores 21  
bis-homologación 55  
bromuro de 4-metoxifenacilo 76  
bufalitoxina 18

### C

C-60-fullereno 21  
*Cacospongia e Ircinia* 130  
*Calonectria decora* 155, 156, 159  
cetona Miescher-Wieland 75, 80, 83  
cianocarvona 74  
ciclación biomimética 86  
ciclación en cascada 89  
ciclocolamidas 20  
ciclopamina 33, 131  
17,18-ciclopropil-11,20-dicetona 54  
ciclopentanoperhidrofenantreno 24, 30, 31  
C-nor-D-homo esteroides 24, 31  
colafanos 20  
colapod 20  
colesterol 15, 53  
condensación de Darzen 54  
condensaciones aldólica 74  
condensación Michael-Mukaiyama 73  
conjugados esteroidales 18, 143  
conjugados esteroides-quinolina 19  
conjugado esteroides-tetrahidroquinolina, 57  
coprostanol 15  
cortisona 16, 34  
*Curvularia lunata* 155, 156

**D**

*Daedalea rufensces* 159  
 DDQ 111  
 3,17 dicetona 106  
 decal-5-en-1,7-diona 80  
 derivados oxigenados de D-homoandro-  
 drostano 97  
 5 $\alpha$ -D-homandrostan-4-ona 104  
 D-homo-5 $\alpha$ -androatan-3,16-diona 108  
 D-homo-5 $\alpha$ -andro-2-en-17a-ona 116  
 D-homo-5 $\alpha$ -androstan-2,16-diona 117  
 D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3,6-diona 118  
 D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3,17-diona 111  
 D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3,17a-diona 101  
 D-homo-5 $\alpha$ -androstano-1-ona 100  
 D-homo-5 $\alpha$ -androstano-17a-diona 104  
 D-homo-6-oxa-8 $\alpha$ -estrógenos 143  
 D-homo-17 $\beta$ -acetoxi-17 $\alpha$ -metilo 52  
 D-homo-19-nortestosterona 79  
 D-homoandros-4-eno 103  
 D-homoandrost-4,6-dien-3-ona 147  
 D-homoandrost-5-eno 25  
 D-homoandrostano 23, 25  
 D-homoandrostanos trioxigenados 120  
 D-homo aza-, oxa-, o tía-esteroides 29  
 D-homo-C-nor-androstano 23  
 D-homo-C-noresteroides 80  
 D-homoesteroides monooxigenados 97  
 D-homoesteroides síntesis parciales 29  
 D-homoesteroides síntesis totales 67  
 D-homoestrano 23  
 D-homo estrógenos 74  
 D-homoestrana 23, 24, 71, 76, 84  
 D-homohidroxilactona 59  
 D-homopregnano 23, 25  
 D-homotestosterona 23, 24  
 diadas esteroidales 21  
 Diels-Alder 22, 81  
 digitoxina 16  
 5 $\alpha$ -dihidrotestoterona 145  
 17a,17a-dimetil-D-homoandrost-4,13-

dien-3,17-diona 109  
 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-D-homoandrostan-6-  
 ona 3-acetato 121  
 3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxipregn-5-en-20-ona 40  
 17,20-dihidroxipregnanos 43  
 2,6-dimetil-benzoquinona 81  
 8 $\beta$ ,17 $\zeta$ -dimetil-D-homoandrost-4-ona  
 91  
 7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetil-17 $\beta$ -hidroxi-19-nor-D-  
 homo-testosterona 146  
 7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetilnandrolona 146  
 13 $\zeta$ ,17 $\alpha$  $\zeta$ -Dimetil(o dietil)-17az-hidroxi-  
 19-nor-D-homotestoterona 146  
 19-nor-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetiltestoterona 146  
 D-homoesteroides dioxigenados y trioxi-  
 genados 105  
 Domoprednato 141

**E**

Ecogenina tosilihidrazona 32  
 equilenina 68, 70  
 equivalencia de funcionalidad 41  
 ergosterol 16  
 escualeno 129  
 16-epoxi -17 $\alpha$ -hidroxipregnan-20-ona  
 38  
 esterol 129  
 estradiol 16, 70, 145  
 estrona 70  
 estrona, éter metílico 84  
 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxilo 41  
 expansión del anillo D 30  
 5,6-epoxicolestano 49

**F**

16-fenil-4,6-dien-D-homoandrost-3,17a-  
 diona 42  
 16-fenil-D-homoandrostano 41  
 fotosensibilizadores 21  
 $\Delta^{16}$ -17-fluoro-D-homo-17a-cetonas 56  
 fragmentación de Grob 60

*Fritillaria* 131

*Fusarium oxysporum* 161

## G

Germinina 131

glucósidos cardioactivos 18

gonadotropina 145

grupos latentes 41

grupos protectores 41

## H

Hecogenina 32

12 $\beta$ -hidroxi-conanina 32

3 $\beta$ -hidroxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-17 $\alpha$ -ona 106, 115

7 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androstan-17-ona 98

11 $\alpha$ -hidroxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3,17 $\alpha$ -diona 104

3 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androstan-16-ona 45

3 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -hidroximetil-17 $\beta$ -metil-18-norandrost-13-eno 50

17 $\alpha\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ - $\beta$ -metil-D-homo-17-cetona 37

17 $\alpha\beta$ -hidroxi-17 $\alpha\alpha$ -metil-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -metileno-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3-ona 144

17 $\alpha\beta$ -hidroxi-17 $\alpha\alpha$ -metil-D-homo-17-cetona 38

17-hidroxi-20-ceto-esteroides 34

17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -formil derivado 41

17 $\beta$ -hidroxi-androst-4-eno 113

17 $\beta$ -hidroxi-pregn-20-ona 42

3 $\beta$ -hidroxi-4 $\alpha$ -metil-D-homoandrostan-17 $\alpha$ -cetona 91

4-hidroxi-5 $\alpha$ -androstan-17-ona 112

4-hidroxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-17 $\alpha$ -ona 113

6 $\alpha$ -hidroxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3-ona 119

homo-esteroides 23

homólogos esteroidales 15

hormona folículo-estimulante 145

hormonas adrenocorticales 16

hormonas sexuales 16

17 $\alpha$ -hidroxipregnananos 40

## I

Imperazina 131

incubación *Rhizopus nigricans* 160

Intermediarios bicíclicos 81

Intermediarios monocíclicos y acíclicos 86

Intermediarios seco-8,14 70

Intermediarios seco-9,10 74

Intermediarios seco-12,13 73

Intermediarios tricíclicos 69

ipranina 131

isoequilenina 68

## J

Jervina 131

## K

Köhler 55

## L

Lanosterol 129

## M

Macro ciclación trans-anular 89

1-metilcriseno 34

3-metilcriseno 142

7 $\alpha$ -metil-D-homotestosterona 146

8-metil-D-homo-3-metoxiestrona 76

8-metil-hidrindan-1-ona 69

17 $\alpha$ -metil-19-nor-D-homo-

testosterona 146

17 $\alpha$ -metil-D-homoandrost-4,17-dien-3-ona 79

17 $\alpha$ -metil-D-homoandrostanos 142

17-metil-D-homo-5 $\alpha$ -androst-16-en-4-ona 86  
 17 $\alpha$ -metil-D-homondrostano-3 $\beta$ ,17 $\alpha\beta$ -diol 134  
 20-metilcolantreno 142  
 16-metilen-17-hidroxi-20-oxo-esteroides 42  
 2-metil-3-vinilciclohexanona 84  
 3-metoxifenilacetileno 78  
 3 $\beta$ -metoxi-D-homoandrost-5-eno 48  
 6-metoxi-tetralona 71, 85  
 molécula híbrida 18  
 molliorin-a 131

**N**

Nakiterpinosinona 133  
 nakiterpiosin 33, 133  
 nandrolona 144  
 naxolona-azina-estrone 18  
 nic-4 130  
*Nicandra phisaloides* 130  
 nicandrona 130  
 nor-esteroides 23  
 19-nor-D-homoandrost-4,9-dieno-3,17a-diona 76  
 19-noresteroides 75  
 19-nortestotona 144

**O**

$\Delta^{14,16}$ -17a-ona 109  
 one-pot reaction 90  
*Ophiobolus herpotricus* 159  
 otros reordenamientos esteroidales 53  
 oxa, aza y tia-esteroides 23  
 oxidaciones de Baeyer-Villinger 33  
 oxidación Oppenauer 40, 102  
 oxidación remota 122  
 3-oxo-D-homo-androst-4-ene-17 $\alpha\beta$ -carboxílico 145

**P**

Paclitaxel 22, 134  
*Penicillium urticae* 151  
 perhidrocriseno 30, 31  
*Phoma ps.* 156  
 porfirinas–fullarenos 21  
 5 $\alpha$ -pregnan-3,20-diona 83  
 principio de Corey 41  
 progesterona 16, 34, 79  
 $\Delta^{16}$ -progesterona 86  
 protoveratrina 131

**Q**

Química supramolecular 19

**R**

Reacción de Demjanov, 45  
 reacción de Prins 58  
 reacción de Simmons-Smith 56  
 reacción dominó 90  
 reacción hetero-Diels-Alder 59  
 reacción tándem 90  
 reactivo de Fetizon 113  
 rearreglo de Cope 85  
 reducción de Clemmensen 108, 134  
 reducción Huang-Millon 98  
 reordenamiento aciloínico 33, 34  
 reordenamiento bencílico 59  
 reordenamiento pinacólico 33, 43  
 reordenamientos de tipo Beckmann 33  
 reordenamientos Wagner-Meerwein 33, 50  
*Rhizopus nigricans* 122, 155, 156, 158, 159  
 Robinson-Birch 68  
 Rockstanon® 19

**S**

Saponinas 18  
seco prefijo 70  
seco-4,5 78  
serie natural 24  
serie normal 24  
shionona 130  
sulfato de 3 $\beta$ ,20-preganadiol 135  
supramolécula 19

**T**

Taxoesteroides 22  
taxol 22  
taxostere 22  
*Terpios hoshinota* 133  
testosterona 16, 24  
tetróxido de osmio 104  
thevetionina 133  
Tiffaneau-Demjanov 46, 98  
Torgov 71  
tosilao de 12-hidroxiconanina 32  
triángulo de actividad 159  
trimetilsulfonio 46  
triterpenos 129

**U**

Uranediol 51, 134  
uranetriol 134

**V**

Veramina 131  
veratramina 131  
*Veratrum* 131  
*Veratrum californicum* 133  
6-vinil- $\alpha$ -picolina 76  
vitamina D2 16

**W**

Wagner-Meerwein 44  
whitanolido 42  
Wittig 40  
*Wojnowicia graminis* 159  
Wolff-Kishner 104

**Y**

20-R-yodopregn-4-en-3-ona 53  
yoduro de trimetiloxosulfonio 46, 47  
yoduro de trimetilsulfonio 48





**Deanna Della Casa de Marcano, Profesor Titular Jubilado de la UCV, Doctor of Philosophy Universidad de Oxford-Inglaterra, Miembro de Número de la Academia de Ciencias Físicas Matemáticas y Naturales. Docencia universitaria en Química Orgánica e investigación en síntesis orgánica, fitoquímica, productos naturales. Fundadora del grupo de Productos Naturales de la Escuela de Química. Recipiente de cuatro Premios al Libro Universitario APUC-UCV. Distinguida con las Ordenes al Mérito, Andrés Bello, José María Vargas, y Francisco De Venanzi. Miembro de varios comités académicos en CyT, asesor del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV, Vicepresidente de la Sociedad Venezolana de Química hasta 2009, asesor industrial y de bufetes legales, Autor de 70 publicaciones científicas en revistas nacionales e internacionales, folletos técnicos y otros. Autor de siete libros. Editor-autor de 8 Monografías de Química, Editor de las Memoria de cinco Congresos Venezolanos de Química, de 11 Informes de Gestión e igual número de Anuarios de investigación del CDCH-UCV. Director del Instituto Experimental Jardín Botánico-UCV .**



**ACADEMIA DE  
CIENCIAS FÍSICAS,  
MATEMÁTICAS Y NATURALES**