

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

Síntesis de cetonas policíclicas : I, síntesis, resolución y propiedades quirópticas de cetonas tricíclicas referible a esqueletos esteroidicos, II, síntesis biomimética de cetonas esteroidicas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María Pilar Tarazona Lafarga

DIRECTOR:

Franco Fernández González

Madrid, 2015

TP
1980

101

AUTOR: MARIA PILAR TARAZONA LAFARGA



* 5 3 0 9 8 5 3 6 4 3 *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-041200-X

SINTESIS DE CETONAS POLICICLICAS: I. SINTESIS, RESOLUCION
Y PROPIEDADES QUIROPTICAS DE CETONAS TRICICLICAS REFERIBLES
A ESQUELETOS ESTEROIDICOS. II. SINTESIS BIOMIMETICA DE CE-
TONAS ESTEROIDICAS.

DIRECTOR: FRANCO FERNANDEZ GONZALEZ

Catedrático de Química Orgánica
Facultad de Farmacia de Santiago

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Químicas
Química Orgánica

1980



BIBLIOTECA

© María del Pilar Tarazona Lafarga
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1980
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-23105-1980

El presente trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid y en el Departamento de Química de la Universidad de Stanford, California (Estados Unidos).

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Profesor Dr. Franco Fernández González, actualmente Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago, tanto por la propuesta y dirección del trabajo, como por su constante interés, ayuda y colaboración en la realización del mismo.

Quiero hacer extensivo mi agradecimiento al Profesor Dr. William S. Johnson del Departamento de Química de la Universidad de Stanford, por haberme admitido en su equipo así como por su dirección y ayuda.

Agradezco también, a los Profesores Dr. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio y Dr. Jose Luis Soto Cámara su acogida y atención; al Prof. Dr. David N. Kirk del Departamento de Química del Westfield College de Londres que realizó los espectros de Dicroísmo Circular y prestó una valiosa ayuda en su interpretación.

Deseo también, dar las gracias a todos los compañeros que con su colaboración y estímulo me han ayudado a llevar a cabo este trabajo.

-II-

 Mi reconocimiento al Ministerio de Educación y
Ciencia por la concesión de una Beca del Plan de Formación
de Personal Investigador y al National Science Foundation
por sufragar los gastos de la parte del trabajo efectuada
en el Departamento de Química de la Universidad de Stanford.

INDICE GENERAL

	<u>PAGINA</u>
I. <u>INTRODUCCION</u>	1
II. <u>PARTE TEORICA</u>	15
A. <u>SOBRE SINTESIS, RESOLUCION Y ESTUDIO DE PROPIEDADES QUIROP TICAS DE CETONAS POLICICLICAS</u>	14
A.1. <u>Síntesis de la (±)-<u>trans-anti-trans</u>-perhidrofenan- tren-3-ona (VII)</u>	14
A.1.1. <u>La (±)-<u>trans</u>-1-decalona como material de par- tida</u>	15
A.1.1.1. <u>Hidrogenación del α-naftol</u>	16
A.1.1.2. <u>Oxidación de los 1-decaloles</u>	17
A.1.1.3. <u>Isomerización <u>cis-trans</u>-1-decalona</u> ..	17
A.1.1.4. <u>Ensayo de obtención de <u>trans</u>-1-deca- lona por reducción de Birch del éter metílico del 5,6,7,8-tetrahydro-1- -naftol</u>	18
A.1.2. <u>La secuencia de anelación de Robinson</u>	18
A.1.2.1. <u>Uso de la base de Mannich</u>	20
A.1.2.2. <u>Activación del grupo metileno</u>	20
A.1.2.3. <u>Síntesis de Haworth y Turner</u>	22
A.1.2.4. <u>Uso del t-butóxido potásico como ca- talizador</u>	23

A.1.2.5. Anelaciones con enaminas	24
A.1.3. Síntesis de (±)-1,4bβ,5,6,7,8,8αα,9,10,10aβ-deca hidro-3(2H)-fenantrenona (XVI).	26
A.1.3.1. Ensayo de anelación via enamina	26
A.1.3.2. Anelación por reacción del hidroximeti- lenderivado con el metoyoduro en piridi na	29
A.1.3.3. Anelación por reacción del hidroximeti- lenderivado con metil-vinil-cetona/t- BuOK.	31
A.1.4. Reducción de Birch de cetonas α,β-insaturadas ..	33
A.2. Resolución óptica de la (±)- <u>trans-anti-trans</u> -perhidrofe- nantren-3-ona (VII).....	36
A.2.1. Reducción de la cetona racémica VII.	36
A.2.2. Agente de resolución.	38
A.2.3. Esterificación, separación y purificación de és- teres diastereómeros	40
A.2.4. Alcoholes y cetonas ópticamente resueltos.	40
A.3. Estudio por dicrofismo circular.	42
A.3.1. Aspectos generales.	42
A.3.2. Hipótesis estructurales de Klyne y Kirk	42
A.3.3. Sistema de clasificación estructural de decalonas y cetonas ciclohomólogas.	43
A.3.4. Análisis de las contribuciones de ciertos ragos estructurales a $\Delta\epsilon(n + \pi^*)$	47

A.3.5. Dicroísmo circular ($n \rightarrow \pi^*$) de la <u>trans-anti-trans</u> -perhidrofenantren-3-ona.	47
A.3.6. La transición a corta longitud de onda (185-195 nm).	55
A.3.7. Influencia de la polaridad de disolvente..	57
A.3.8. Dicroísmo circular de alcoholes y acetatos	59
B. SOBRE SINTESIS BIOMINETICAS DE ESTEROIDES.....	62
B.1. Estudios dirigidos a la obtención de progesteronas con sustituyentes oxigenados en C-11.	62
B.1.1. Antecedentes bibliográficos	62
B.1.2. Síntesis del dieninol LXX _a , intermediario común en la síntesis de los sustratos de ciclación LXVIb y LXVIc.	65
B.1.3. Preparación del sustrato de ciclación LXVIb.	69
B.1.4. Estudio de la reacción de ciclación del 2-(5-aliloxi-7-metiltrideca-3,7-dien-11-inil)-1,3-dimetil ciclopent-2-enol (sustrato LXVIb).	71
B.1.5. Transformaciones ulteriores de la 11 α -aliloxi-3-metil-A-norpregn-3-en-20-ona (LXVIIb).	73
B.1.6. Preparación del sustrato de ciclación LXVIc.	73
B.1.7. Estudio de la reacción de ciclación del 1,3-dimetil-2-(5-metoxi-7-metiltrideca-3,7-dien-11-inil) ciclopent-2-énol (sustrato LXVIc).	75
B.1.8. Obtención de la 11 α -metoxi progesterona (LXIXc)..	75
B.2. Síntesis y estudio de la reacción de ciclación del 2-(5-hidroxí-7,11-dimetil-3,7,11-dodecatrienil)-1,3-dimetil	

ciclopent-2-enol (sustrato XCIV).	78
B.2.1. Antecedentes bibliográficos.	78
B.2.2. Síntesis del sustrato de ciclación XCIV.	80
B.2.3. Estudio de la reacción de ciclación del sustrato XCIV.	83
B.3. Síntesis y estudio de la reacción de ciclación del 2-(12-p-fluorfenol-7-metil-3,7,11-dodecatrienil)-1,3-dimetil ciclopent-2-enol (sustrato CXXI).	86
B.3.1. Antecedentes bibliográficos.	86
B.3.2. Síntesis del sustrato de ciclación CXXI.	88
B.3.3. Ciclación del sustrato CXXI.	92
III. <u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	94
1. SÍNTESIS DE (±)- <u>TRANS-ANTI-TRANS</u> -PERHIDROFENANTREN-3-ONA-(VII).	95
1.1. Preparación de la (±)- <u>trans</u> -1-decalona	95
1.1.1. Obtención de mezclas de 1-decaloles	95
1.1.2. Oxidación de las mezclas de 1-decaloles.	96
1.1.3. Isomerización de cis- a trans-1-decalona.	97
1.1.4. Ensayo de la reducción de Birch de un derivado del tetralol.	98
1.2. Obtención de (±)-1,4bβ,5,6,7,8,8α,9,10,10aβ-decahidro-3(2H)-fenantrenona (XVI).	100
1.2.1. Ensayo de anelación <u>vía</u> la enamina de la <u>trans</u> -1-decalona.	100

1.2.2. Preparación del metoyoduro de la base de Robinson-Mannich (XXIII).	101
1.2.3. Obtención de la 2-hidroximetilen- <u>trans</u> -1-decalona (XXIV).	103
1.2.4. Condensación entre el metoyoduro de la base de Robinson-Mannich (XXIII) y el hidroximetilend derivado (XXIV). Ensayos de separación y purificación de los productos principales.	103
1.2.5. Condensación entre la 2-hidroximetilen- <u>trans</u> -1-decalona (XXIV) y metil-vinil-cetona.	105
1.3. Reducción de Birch de la enona XVI.	109
2. OBTENCIÓN DE LOS ENANTIOMEROS PUROS DE <u>TRANS-ANTI-TRANS</u> -PERHIDROFENANTREN-3-ONA.	112
2.1. Obtención de (±)- <u>trans-anti-trans</u> -3-OH _{eq} -perhidrofenantrenol (XLIV) y derivados.	112
2.1.1. Reducción de la (±)- <u>trans-anti-trans</u> -perhidrofenantren-3-ona.	112
2.1.2. 3,5-Dinitrobenzoato de (±)- <u>trans-anti-trans</u> -3 _{eq} -perhidrofenantrilo.	112
2.1.3. Acetato de (±)- <u>trans-anti-trans</u> -3 _{eq} -perhidrofenantrilo.	114
2.2. Preparación del agente de resolución.	114
2.2.1. 3β-Acetoxi-5-pregnen-20-ona.	114
2.2.2. Acido 3β-hidroxi-5-androsteno-17β-carboxílico..	115
2.2.3. Acido 3β-ácetoxi-5-androsteno-17β-carboxílico..	116
2.3. 3β-Acetoxi-5-androsteno-17β-carboxilatos de <u>trans-anti-trans</u> -3 _{eq} -perhidrofenantrilo (diastereómeros XLVII y	

{XLVIII).....	116
2.3.1. Obtención de la mezcla de ésteres diastereómeros	116
2.3.2. Separación de los ésteres diastereómeros por cristalización fraccionada.	118
2.4. Enantiómeros puros de <u>trans-anti-trans-3eq</u> -perhidrofe- nantrol y derivados.	119
2.4.1. (3R, 4aR, 4bR, 8aS, 10aR)-3-perhidrofenantrol (L)	119
2.4.2. (3R, 4aR, 4bR, 8aS, 10aR)-Acetato de 3-perhidro- fenantrilo.	120
2.4.3. (3S, 4aS, 4bS, 8aR, 10aS)-3-perhidrofenantrol (LI)	120
2.4.4. (3S, 4aS, 4bS, 8aR, 10aS)-Acetato de 3-perhidro- fenantrilo (LXII).	121
2.5. (+)-(4aS, 4bS, 8aR, 10aS)-3-Perhidrofenantrenona (LIII).	121
2.6. (-)-(4aR, 4bR, 8aS, 10aR)-3-Perhidrofenantrenona (LII).	121
3. ESPECTROS DE DICROISMO CIRCULAR.	123
4. SINTESIS Y ENSAYOS DE CICLACION DEL 2-(5-ALILOXI-7-METILTRIDE CA-3,7-DIEN-11-INIL)-1,3-DIMETILCICLOPENT-2-ENOL (LXVIb)....	129
4.1. Síntesis del 3-metilnon-3-en-7-inal (LXXI).	129
4.1.1. Preparación del hex-4-in-1-ol. (LXXVI).	129
4.1.2. Preparación del hex-4-inal (LXXVII).	129
4.1.3. Preparación del 2-metiloct-1-en-6-in-3-ol (LXXXIX)	130
4.1.4. Preparación del 1-cloro-2-metiloct-2-en-6-ino (LXXX).	131

4.1.5. Preparación del 3 ^o metil-1,1-(trimetilenditio)non-3- <u>en</u> -7-ino (LXXXI).	132
4.1.6. Preparación del 3-metilnon-3-en-7-inal (LXXI)..	133
4.2. Síntesis del 2,2: 5,5-bis(etilendioxi)dec-9-ino (LXXII).	134
4.2.1. Preparación del 2-(3-cloroproponil)-5-metilfuranol (LXXXIV).	134
4.2.2. Preparación del 8-cloro-2,2: 5,5-bis(etilendioxi)octano (LXXXV).	135
4.2.3. Preparación del 2,2: 5,5-bis(etilendioxi)dec-9-ino (LXXII).	136
4.3. Síntesis del 15,15: 18,18-bis(etilendioxi)-7-metilnonadeca-6,10-dien-2-in-9-ol (LXXa).	137
4.3.1. Preparación del 15,15: 18,18-bis(etilendioxi)-7-metilnonadeca-6-eno-2,10-diin-9-ol (LXXIII)	137
4.3.2. Preparación del 15,15: 18,18-bis(etilendioxi)-7-metilnonadeca-6,10-dien-2-in-9-ol. (LXXa)	138
4.4. Síntesis del 2-(5-aliloxi-7-metiltrideca-3,7-dien-11-inil)-1,3-dimetil-ciclopent-2-enol (LXVIb).	139
4.4.1. Preparación del 11-aliloxi-2,2: 5,5-bis(etilendioxi)-13-metilnonadeca-9,13-dien-17-ino (LXXb).	140
4.4.2. Preparación de la 11-aliloxi-13-metilnonadeca-9,13,-dien-17-ino-2,5-diona (LXXXVIb).	141
4.4.3. Preparación de la 2-(5-aliloxi-7-metiltrideca-3,7-dien-11-inil)-3-metil-2-ciclopentenona (LXXXVIIb).	141

4.4.4. Preparación del 2-(5-aliloxi-7-metiltrideca-3,7-dien-11-inil)-1,3-dimetilciclopent-2-enol (LXVIb).	142
4.5. Ensayos de ciclación catalizada por ácido del sustrato LXVIb. Obtención de la 11 α -aliloxi-3-metil-A-nor-3-pregnen-20-ona (LXVIIb).	143
4.6. Transformaciones ulteriores de la 11 α -aliloxi-3-metil-A-nor-3-pregnen-20-ona (LXVIIb).	144
4.6.1. Ozonólisis de LXVIIb a 11 α -(2-oxoetiloxi)-4,5-seco-pregnano-3,5,20-triona (LXVIIIb).	145
4.6.2. Condensación aldólica de LXVIIIb. Intento de aislamiento de 11 α -hidroxiprogesterona (LXIXa)...	145
4.6.3. Isomerización y ruptura del grupo aliloxi de LXVIIb. Obtención de 11 α -hidroxi-3-metil-A-nor-3-pregnen-20-ona.	146
5. SINTESIS Y ENSAYOS DE CICLACION DEL 1,3-DIMETIL-2-(7-METIL-5-METOXI-TRIDECA-3,7-DIEN-11-INIL)CICLOPENT-2-ENOL (LXVIc) Y TRANSFORMACION ULTERIOR DEL PRODUCTO DE CICLACION.	148
5.1. Síntesis del 1,3-dimetil-2-(7-metil-5-metoxi-trideca-3,7-dien-11-inol)ciclopent-2-enol (LXVIc).	148
5.1.1. Preparación del 2,2: 5,5-bis(etilendioxi)-13-metil-11-metoxinadeca-9,13-dien-17-ino (LXXc).	148
5.1.2. Preparación de la 13-metil-11-metoxinadeca-9,13-dien-17-ino-2,5-diona (LXXXVIc).	148
5.1.3. Preparación de la 3-metil-2-(7-metil-5-metoxi-trideca-3,7-dien-11-inil)-2-ciclopentenona	

(LXVIc).....	149
5.1.4. Preparación del 1,3-dimetil-2-(7-metil-5-metoxi- trideca-3,7-dien-11-inil)ciclopent-2-enol (LXVIc).....	150
5.2. Ensayos de ciclación catalizada por ácido del sustrato	
LXVIc. Obtención de la 3-metil-11 α -metoxi-A-nor-3-preg- nen-20-ona (LXVIIc).....	151
5.3. Transformación ulterior de la 3-metil-11 α -metoxi-A-nor- 3-pregnen-20-ona (LXVIIc).....	152
5.3.1. Ozonólisis de 11 α -metoxi-4,5-seco-pregnano-5,5, 20-triona (LXVIIc).....	153
5.3.2. Condensación aldólica de LXVIIc. Obtención de 11 α -metoxiprogesterona (LXTXc).....	153
6. SINTESIS Y ENSAYOS DE CICLACION DEL 2-(5-HIDROXI-7,11-DIME- TIL-3,7,11-DODECATRIENIL)-1,3-DIMETILCICLOPENT-2-ENOL (XCIV)	155
6.1. Síntesis del 3,7-dimetil-3,7-octadienal (CIII).....	155
6.1.1. Preparación del 4-metilpent-4-en-1-ol (XCVII)...	155
6.1.2. Preparación del 4-metil-4-pentenal (XCVII).....	156
6.1.3. Preparación del 2,6-dimetilhepta-1,6-dien-5-ol (XCIX).....	157
6.1.4. Preparación del 7-cloro-2,6-dimetil-1,5-hepta- dieno (C).....	158
6.1.5. Preparación del 3,7-dimetil-1,1-(trimetilendi- tio)-3,7-octadieno (CII).....	159
6.1.6. Preparación del 3,7-dimetil-3,7-octadienal (CIII).....	160

6.2. Síntesis del 2-(5-hidroxi-7,11-dimetil-3,7,11-dodecatrienil)-1,3-dimetilciclopent-2-enol (XCIV).....	160
6.2.1. Preparación del 14,14:17,17-bis(etilendioxi)-2,6-dimetiloctadeca-1,5-dien-9-in-8-ol (CIV)....	160
6.2.2. Preparación del 14,14:17,17-bis(etilendioxi)-2,6-dimetiloctadeca-1,5,9-trien-8-ol (CV).....	162
6.2.3. Preparación del acetato de 14,14:17,17-bis(etilendioxi)-2,6-dimetiloctadeca-1,5,9-trien-8-ol (CVII).....	163
6.2.4. Preparación de la 11-acetoxidodeca-9,13,17-trieno-2,5-diona (CVIII).....	163
6.2.5. Preparación de la 2-(5-hidroxi-7,11-dimetil-3,7,11-dimetil-3,7,11-dodecatrienil)-3-metil-2-ciclopentenona (CIX).....	164
6.2.6. Preparación del 2-(5-hidroxi-7,11-dimetil-3,7,11-dodecatrienil)-1,3-dimetilciclopent-2-enol (XCIV).....	165
6.3. Ensayos de ciclación catalizada por ácido del sustrato XCIV.....	166
6.3.1. Ensayos preliminares.....	167
6.3.2. Ensayos utilizando ácido trifluoracético como catalizador ácido. Obtención del 3,17-dimetil-A-nor-D-homoandrost-3,16-dien-11-ol (XCV).....	168
7. SINTESIS Y ENSAYO DE CICLACION DEL 2-(12-p-FLUORFENIL-7-METIL-3,7,11-DODECATRIENIL)-1,3-DIMETILCICLOPENT-2-ENOL (CXXI)	171
7.1. Síntesis del <u>E,E</u> -9p-fluorfenil-4-metil-4,8-nonadienal (CXXX).....	171

7.1.1. Preparación del 1-p-fluorfenilprop-2-en-1-ol (CXXVI).....	171
7.1.2. Preparación de la <u>E</u> -7-p-fluorfenil-2-metil-1, 6-heptadien-3-ona (CXXVI).....	172
7.1.3. Preparación del <u>E</u> -7-p-fluorfenil-2-metil-1,6-hep- tadien-3-ol (CXXVII).....	173
7.1.4. Preparación del <u>E</u> , <u>E</u> -9-p-fluorfenil-4-metil-4,8- nonadienoato de etilo (CXXVIII).....	173
7.1.5. Preparación de <u>E</u> , <u>E</u> -9-p-fluorfenil-4-metil-4,8- nonadien-1-ol (CXXIX).....	174
7.1.6. Preparación del <u>E</u> , <u>E</u> -9-p-fluorfenil-4-metil-4,8- nonadienal.....	175
7.2. Síntesis del 2-(12-p-fluorfenil-7-metil-3 <u>E</u> , 7 <u>E</u> , 11 <u>E</u> ,dode- catrienil)-1,3-dimetilciclopent-2-enol (CXXI).....	175
7.2.1. Preparación del 14,14:17,17-bis(etilendioxi)-1-p- fluorfenil-1 <u>E</u> ,5 <u>E</u> ,9 <u>E</u> -octadecatrieno (CXXXII).....	175
7.2.2. Preparación de la 18-p-fluorfenil-13-metil-9 <u>E</u> ,13 <u>E</u> , 17 <u>E</u> -octadecatrieno-2,5-diona (CXXXIII).....	176
7.2.3. Preparación de la 2-(12-p-fluorfenil-7-metil-3 <u>E</u> , 7 <u>E</u> ,11 <u>E</u> ,dodecatrienil)-3-metil-2-ciclopentenona (CXXXIV).....	177
7.2.4. Preparación del 2-(12-p-fluorfenil-7-metil-3 <u>E</u> , 7 <u>E</u> , 11 <u>E</u> ,dodecatrienil)-1,3-dimetil-2-ciclopentenol (CXXI).....	178
7.3. Ensayo de la ciclación catalizada por ácido del sustrato CXXI. Obtención del 17ξ-p-fluorbenzil-3-metil-A-nor-an-	

drost-3-en-20ξ-01 (CXXTI).....	179
IV. <u>RESUMEN Y CONCLUSIONES</u>	181
V. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	186

I . I N T R O D U C C I O N

INTRODUCCION

Los estudios de dispersión óptica rotatoria y dicroísmo circular vienen constituyendo en los últimos años una de las herramientas más útiles para la investigación de la estereoquímica de las moléculas orgánicas. Desde el punto de vista técnico, algunas de sus mayores ventajas radican en el hecho de ser procedimientos no destructivos y de poder operar con cantidades de muestra muy pequeñas (del orden del miligramo), razones por las que han tenido especial aplicación en el estudio de productos naturales.

La base de su aplicación la constituye el hecho de que en las sustancias ópticamente activas, los cromóforos con asimetría intrínseca o asimétricamente perturbados interaccionan de distinta manera con la luz polarizada circularmente a la derecha o a la izquierda. Esta diferencia de comportamiento es función de la longitud de onda de la radiación utilizada; recibe el nombre de efecto Cotton la aparición de regiones de variación no monótona en la representación espectrográfica de tales interacciones. La base física del efecto Cotton se debe a diferencias en la velocidad de transmisión de la luz (o a diferencias en el índice de refracción) y a diferencias en la absorción de la luz (o en el coeficiente de extinción). Los aparatos contruídos para medir las primeras (en la práctica lo que registran es la rotación del plano de la luz polarizada plana en función de la longitud de onda) reciben el nombre de espectropolarímetros, y la representación a que dan origen, curva de dispersión óptica rotatoria (DRO). Los aparatos contruídos para medir las diferencias en el coeficiente de extinción reciben el nombre de dicrógrafos y la representación a que dan origen, curva

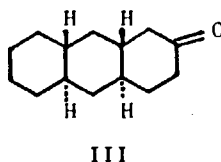
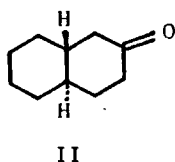
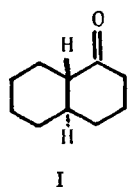
de dicroísmo circular (DC). Estas propiedades, por depender de la interacción de las moléculas quirales con la luz polarizada (otra estructura quiral), reciben el nombre de propiedades quirópticas. Se ha podido establecer correlaciones estructurales entre el sentido, magnitud y longitud de onda del efecto Cotton observado para distintas moléculas y la estereoquímica de los alrededores de sus cromóforos respectivos.

Uno de los cromóforos más estudiados por su ubicuidad en las moléculas orgánicas y por la facilidad con que se han podido establecer reglas empíricas o semiempíricas relativas a sus propiedades quirópticas, es el grupo carbonilo. Hasta hace unos pocos años, su estudio se había circunscrito, por razones de índole instrumental, a la exploración del efecto Cotton debido a la transición $n \rightarrow \pi^*$, que en las cetonas saturadas se sitúa alrededor de los 250 nm. Las propiedades quirópticas de dicha transición, en tales compuestos, han sido profundamente estudiadas, quedando resumidas en la Regla del Octante (1,2). Más recientemente, la aparición de espectropolarímetros y dicrógrafos que pueden alcanzar los 185 nm con buena precisión, esta empezando a permitir el estudio del efecto Cotton correspondiente a la transición próxima de alta energía $n \rightarrow \sigma^*$, tanto o más importante, lo que constituye un campo todavía poco explorado.

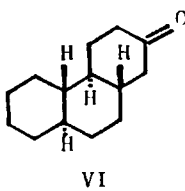
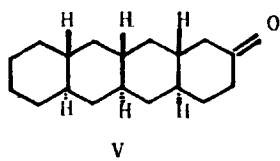
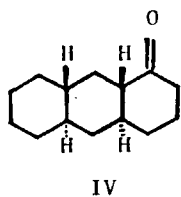
La primera parte de este trabajo se inserta dentro de un plan de investigación programado en colaboración con los profesores W. Klyne y D. N. Kirk del Departamento de Química del Westfield College de Londres. Estos investigadores vienen realizando desde hace algunos años un amplio estudio sobre el dicroísmo circular de cetonas policíclicas quirales, de estructura relacionada con la de oxo-compuestos esteroídicos, en la región espectral correspondiente a longitudes de onda de

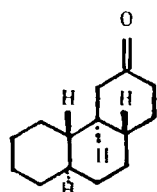
350-185 nm, que permita el establecimiento de correlaciones estructurales entre el signo y magnitud de los efectos Cotton debidos a las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \sigma^*$ que presentan estos compuestos y su estereoquímica. Un primer avance de tales correlaciones (3) se ha publicado estando en curso la parte experimental de esta Tesis.

En este tipo de investigación es necesario, con frecuencia, el estudio de moléculas modelo de estructura simplificada que permitan con mayor facilidad y seguridad la inducción de reglas empíricas. Por ello, una vez estudiadas (4) las cetonas trans-perhidronaftalen-1-ona (I), trans-perhidronaftalen-2-ona (II) y trans-sin-trans-perhidroantracen-2-ona (III) :

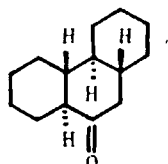


Se programó la ampliación de este estudio a las cetonas trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ona (IV), trans-sin-trans-sin-trans-perhidro-naftacen-2-ona (V), trans-anti-trans-perhidrofenantren-2-ona (VI), trans-anti-trans-perhidrofenantren-3-ona (VII) y trans-anti-trans-perhidrofenantren-9-ona (VIII):





VII



VIII

Todas ellas dentro de la serie de decalona extendida con estereoquímica todo trans.

La síntesis, resolución óptica y estudio de las propiedades quirópticas de las cetonas IV y V, así como la preparación de VI en forma racémica, se han comunicado recientemente (5). Los estudios correspondientes a la cetona VII forman parte de la presente memoria, mientras que el trabajo sobre VIII, por otra parte, esta a punto de ser completado (6).

Teniendo en cuenta estas consideraciones, los objetivos planteados en esta parte de mi trabajo de Tesis Doctoral pueden resumirse en los siguientes puntos :

- a) Síntesis de la trans-anti-trans-perhidrofenantren-3-ona en forma racémica.
- b) Resolución óptica de la misma a fin de disponer de las correspondientes formas enantiómeras puras.
- c) Estudio por dicroísmo circular para, una vez analizados los espectros y comparados con los de sustancias naturales de estructuras referibles (en especial de tipo esteroídico), deducir las oportunas consecuencias que de ello se deriven.

Finalizada esta primera parte, se me presentó la oportunidad de trabajar en los laboratorios del Profesor W. S. Johnson, del Depar-

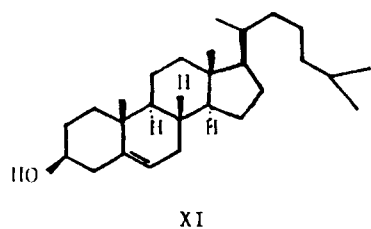
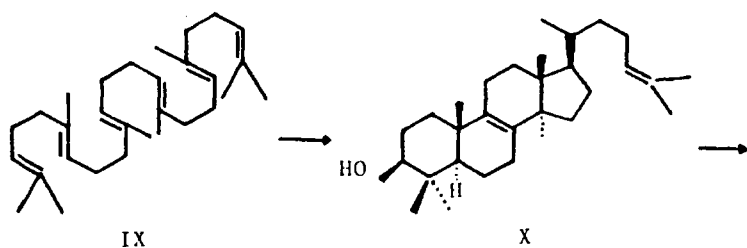
tamento de Química de la Universidad de Stanford (California, Estados Unidos). El Profesor Johnson dirige un importante grupo de trabajo en la investigación sobre síntesis biomiméticas, siendo uno de los líderes mundiales en este campo, por lo que el Profesor Fernández González director de esta Tesis, me animó activamente a que aprovechara tal oportunidad de completar mi formación. El objetivo de esta segunda parte de mi trabajo, a realizar en Stanford, correspondía a la síntesis de compuestos policíclicos, y concretamente de cetonas policíclicas, como en la primera; así pues, se encuadraba perfectamente dentro de una temática común, si bien, al tener un planteamiento y metodología distintos de los de aquella, suponía una experiencia adicionalmente enriquecedora para mi formación.

La síntesis de productos naturales policíclicos, como esteroides y triterpenos policíclicos, se lleva a cabo por lo general mediante sucesivas reacciones de anelación, formando los ciclos que componen la molécula uno tras otro en diferentes secuencias de reacciones. Numerosos ejemplos de este tipo de síntesis se encuentran en la bibliografía (7,8,9). Una estrategia de este tipo es la utilizada en la primera parte de esta Tesis Doctoral, según se describe más adelante (Sección II.A.1).

Más recientemente se ha desarrollado otro tipo de síntesis de compuestos policíclicos, la llamada síntesis biomimética (10, 11) que consiste en formar un determinado número de ciclos en un solo paso a partir de una cadena acíclica, imitando la biógenes enzimática de los esteroides a partir del escualeno (IX).

Uno de los problemas más interesantes de la Química moderna ha sido dilucidar la biosíntesis del colesterol (XI) a partir del acetato

(12,13). El paso clave de esta síntesis es la policiclación catalizada enzimáticamente del escualeno (IX) para producir un compuesto tetracíclico, el lanosterol (X):



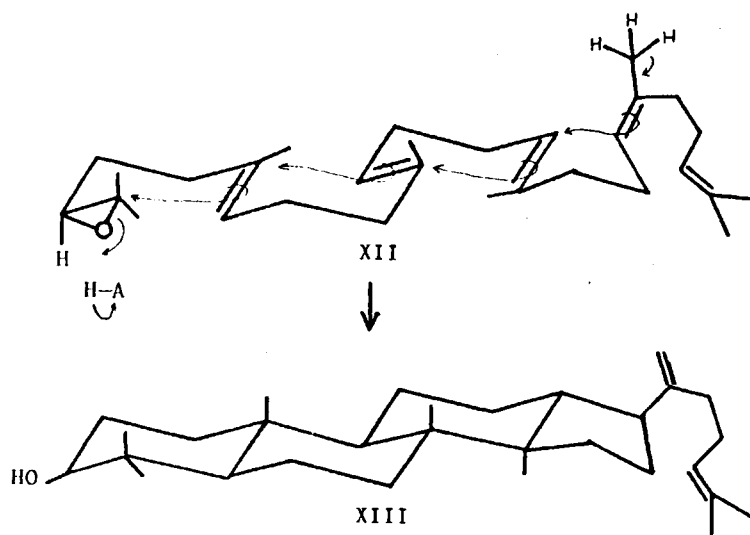
Verdaderamente impresionante es la estereoespecificidad de esta reacción, teniendo en cuenta que un producto sin centros asimétricos, el escualeno, se convierte en un solo isómero de un compuesto teóricamente capaz de existir en no menos de 128 formas estereoquímicas diferentes.

Desde que se demostró la función del escualeno en la síntesis de esteroides y terpenos policíclicos, se ha intentado estudiar la necesidad de la presencia de enzimas para catalizar la reacción.

Las primeras teorías exigían la presencia de la enzima, cuyo

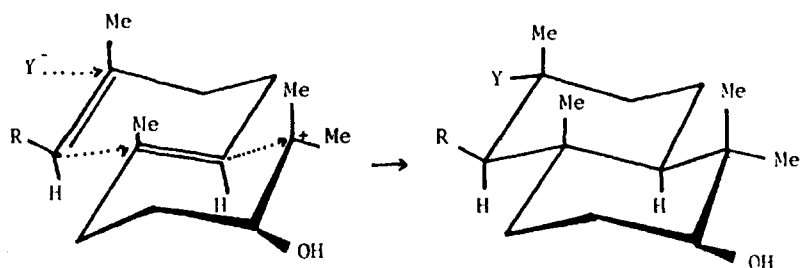
papel sería el de mantener el sustrato en una conformación rígida adecuada para la apropiada yuxtaposición de los enlaces olefínicos. En 1955, Stork (14) y Eschenmoser (15) independientemente, señalaron que la ciclación se podía racionalizar sin necesidad de suponer la presencia de la enzima, basándose únicamente en factores estéricos y electrónicos.

Se sabe que el óxido de escualeno (XII) es un intermediario en la reacción (16) y la hipótesis de Stork y Eschenmoser se puede visualizar estudiando la transformación de dicho óxido de escualeno en el triterpeno dammaradienol (XIII).



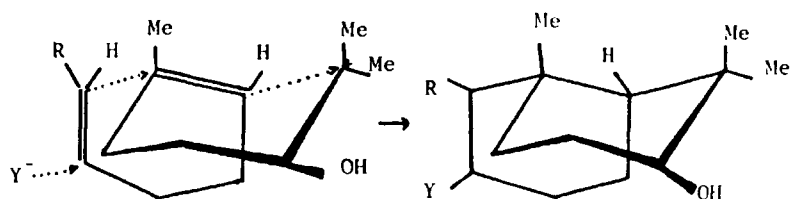
La protonación del oxígeno del óxido de escualeno genera un centro catiónico incipiente en el C-2 (numeración del escualeno) que ataca el enlace olefínico 6-7 iniciando la formación del enlace sigma 2-7 y un centro catiónico en el C-6 que ataca el enlace olefínico 10-11, iniciando la formación del enlace 6-11 y así sucesivamente, de for

ma que la adición al enlace olefínico 6-7 es trans (Esquema 1).



Esquema 1

Como resultado si los enlaces olefínicos tienen configuración trans, como ocurre en el escualeno, el resultado será unión trans de los anillos. Si los enlaces olefínicos tuvieran configuración cis, el resultado sería uniones cis entre los anillos. (Esquema 2).

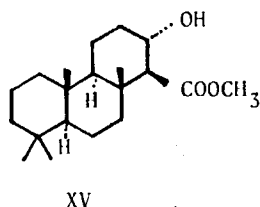
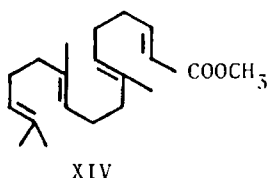


Esquema 2

Los primeros intentos de utilizar este tipo de síntesis, trataban de iniciar la ciclación protonando directamente el enlace olefínico terminal por medio de catalizadores ácidos, pero no fueron demasiado prometedores.

Así, Eschenmoser (17) consiguió la ciclación del compuesto XIV

para dar el trans-anti-trans-XV, pero solo con un 5-10% de rendimiento



Parece ser que el problema de las reacciones de ciclación con sustratos de tipo XIV o del escualeno se puede atribuir a la probabilidad de que la protonación del sustrato ocurra de forma indiscriminada, iniciando, además de la reacción de ciclación deseada, otras reacciones que conduzcan a productos parcialmente ciclados. Además, el medio fuertemente ácido generalmente empleado, puede provocar reacciones de adición o isomerización de los enlaces olefínicos.

En 1960, W. S. Johnson (10,11,18,19) comenzó la investigación de sustratos poliolefinicos conteniendo un grupo funcional adecuado que pueda usarse para generar un centro catiónico que inicie la ciclación en condiciones que de otra forma no afectarían a los enlaces olefínicos.

Los grupos más utilizados son ésteres sulfónicos y más recientemente las funciones acetal y alcohol alílico. Otro grupo efectivo es la función epoxi que ha sido estudiada por Goldsmith (20) y sobre todo por van Tamelen (21,22).

Mediante planteamientos de estos tipos, W. S. Johnson y col. han obtenido éxito al aplicar procesos de ciclación biomiméticos a la

síntesis total de varios esteroides, como la progesterona (23), la testosterona (24) y la 19-norprogesterona (11,25).

El paso siguiente en esta línea de trabajo, lo constituía la consecución de síntesis biomiméticas de esteroides con la posición 11 sustituida, tales como la cortisona.

Así, uno de los objetivos planteados en esta segunda parte de mi trabajo de Tesis Doctoral, se refiere a la búsqueda de sustratos apropiados que lleven un precursor de la función oxigenada en el C-11 del esteroide final, y se ha concretado en los siguientes puntos:

- a) Síntesis de los posibles sustratos.
- b) Ensayo de distintas condiciones de ciclación biomimética.
- c) Transformación ulterior del producto ciclado hasta llegar al esteroide 11-oxigenado previsto.

Los apartados a) y b) se han cumplimentado para tres sustratos de ciclación distintos —de un tipo estructural se estudian dos sustratos con distinta funcionalización precursora del oxígeno en C-11—. El apartado c) se ha continuado en estos dos últimos casos.

Otro aspecto interesante en el estudio de las reacciones de ciclación biomimética, lo constituye la elección del grupo terminal presente en el sustrato de ciclación. Por una parte, dependiendo del grupo terminal elegido se pueden obtener anillos D de 5 ó 6 eslabones y por otra, es importante la influencia del grupo terminal sobre el rendimiento y la estereoquímica de la reacción de ciclación (11).

De acuerdo con estas ideas, el otro objetivo de la segunda parte de este trabajo, ha sido el estudio de un nuevo grupo terminal (hasta aquí no utilizado), el p-fluorestirilo, concretándose en los siguientes puntos:

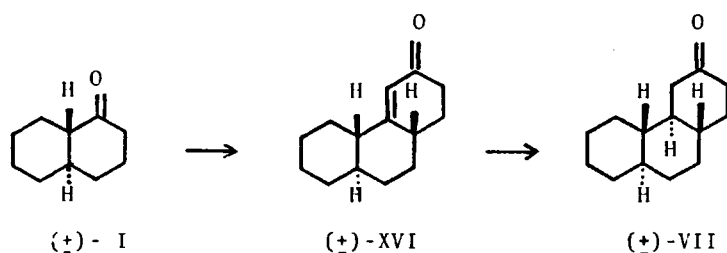
- a) Síntesis del sustrato de ciclación.
- b) Estudio de la ciclación biomimética del mismo.

II. PARTE TEORICA

A. SOBRE SINTESIS, RESOLUCION Y ESTUDIO DE PROPIEDADES QUIROPTICAS DE CETONAS POLICICLICAS.

A.1. SINTESIS DE (\pm)-TRANS-ANTI-TRANS-PERHIDROFENANTREN-3-ONA (VII).

La síntesis de la cetona VII se ha llevado a cabo de acuerdo con el Esquema siguiente:



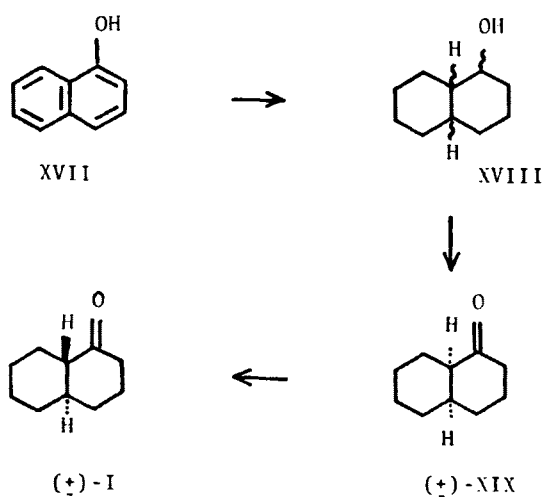
Esquema 3

Las etapas fundamentales de esta secuencia son dos, la formación de un nuevo anillo de ciclohexenona sobre un esqueleto de trans-1-decalona (I) y la reducción de la enona resultante a cetona saturada con la configuración trans-anti-trans deseada. La primera parte se ha realizado siguiendo el método de anelación de Robinson, probando tres procedimientos distintos que se detallaran más adelante. La segunda etapa se ha conseguido utilizando litio en amoníaco líquido como agente reductor.

El compuesto de partida para la síntesis es por lo tanto trans-1-decalona (I) que, si bien es comercial, su elevado precio y dificultad de suministro, nos aconsejaron su preparación a partir del α -naf-tol (XVII), compuesto mucho más económico y accesible.

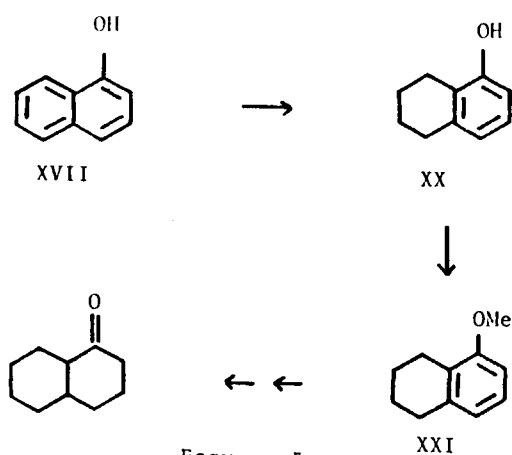
A.1.1. La (\pm)-trans-1-decalona como material de partida.

A continuación se detallan los dos métodos ensayados para la obtención de I. El primero consiste en una hidrogenación catalítica del α -naftol (XVII) a una mezcla de 1-decaloles estereoisómeros (XVIII), oxidación de estos a cis-1-decalona (XIX) y posterior isomerización de esta a VII (Esquema 4).



Esquema 4

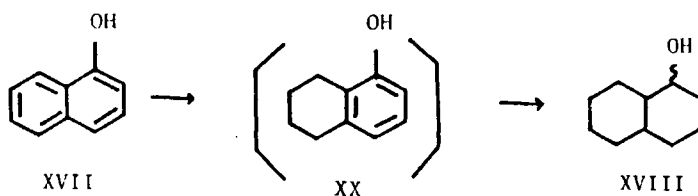
El segundo es la hidrogenación parcial del α -naftol al tetralol XX y su conversión a VII via la reducción de Birch de su éter metílico XXI (Esquema 5).



Esquema 5

A.1.1.1. Hidrogenación del α -naftol

La hidrogenación del α -naftol a 1-decalol (mezcla de isómeros)



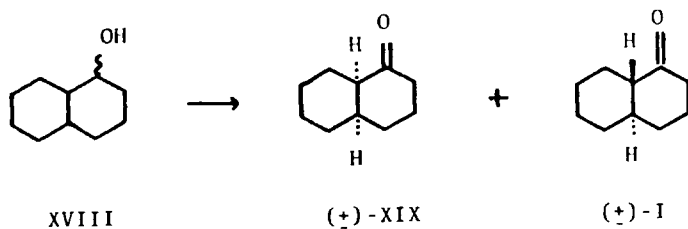
(XVIII), se ha realizado siguiendo el método de Palfray (26), utilizando níquel Raney como catalizador, a una presión de 200 atm. y una temperatura de 100-150°. El primer paso es la hidrogenación al tetralol XX, compuesto que habitualmente no se aísla, pues prolongando el tiempo de reacción y forzando un poco las condiciones iniciales, se produce la hidrogenación de XX a una mezcla de los cuatro isómeros del 1-decalol (XVIII), más decalina y tetralina como subproductos. El rendi-

miento en la mezcla de 1-decaloles es del 50%.

Tratando de evitar el trabajo en autoclave, se ensayó el procedimiento de hidrogenación a presiones próximas a la ambiente. Varias pruebas realizadas utilizando como catalizador rodio sobre carbono (27, 28) no dieron el resultado esperado, obteniéndose en ellas una mezcla con un 10 % aproximadamente de decaloles XVIII y otro 50 % del tetralol XX. Al no haber predominio claro de ninguno de los productos oxigenados y ser un tanto engorrosa su separación, desistimos de este procedimiento de hidrogenación.

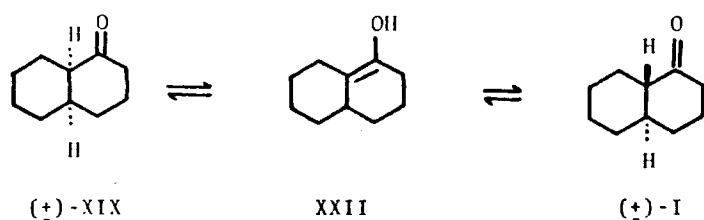
A.1.1.2. Oxidación de los 1-decaloles

La oxidación de la mezcla de isómeros del 1-decalol a 1-decalona se realizó con trióxido de cromo en ácido acético (4, 29), obteniéndose 1-decalona con un rendimiento del 62%. Más del 90% del producto lo constituye el isómero cis.



A.1.1.3. Isomerización cis-trans-1-decalona

El isómero trans de la 1-decalona es aproximadamente 2 Kcal/mol más estable que el cis por lo que la isomerización ocurre fácilmente



en medio ácido o básico (30,31) a través del intermediario enólico XXII. En este trabajo, la isomerización se llevó a cabo refluendo la cis-1-decalona XIX en metanol acidulado con ácido sulfúrico durante 24 horas.

A.1.1.4. Ensayo de obtención de trans-1-decalona por reducción de Birch del éter metílico del 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol (XXI)

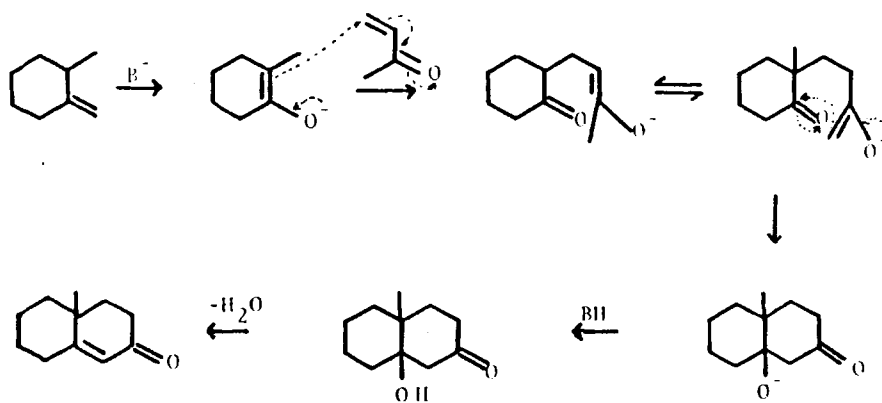
Se ensayó la reducción del éter metílico XXI, (obtenido a partir del 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol (XX) por síntesis de Williamson (32)) con litio en amoníaco líquido y metanol en una clásica reducción de Birch (33,36). Se obtuvo una mezcla de compuestos, entre los cuales se podía detectar la presencia de octalona. La complejidad de la mezcla obtenida y el no muy alto rendimiento de la reacción, desaconsejaron la utilización de la misma con fines preparativos y ya no se intentó siquiera la separación de los productos de reacción.

A.1.2. La secuencia de anelación de Robinson

En la síntesis de compuestos policíclicos, las reacciones de

anelación, que en su sentido mas amplio consisten en la construcción de uno o varios anillos sobre un esqueleto carbonado inicial, han tenido y siguen teniendo considerable importancia (37,38). Dentro del extenso campo incluido en estas reacciones, una de sus variedades, la construcción de un anillo de ciclohexanona sobre una cetona de partida, es de gran interés en la síntesis de productos naturales, principalmente esteroides, terpenos y alcaloides.

El clásico ejemplo de este tipo de reacción es la secuencia de anelación de Robinson (39) que consiste en una adición de Michael (40) en medio básico, de una cetona a otra cetona α,β -insaturada, seguida de una condensación aldólica de la dicetona resultante. (Esquema 6).



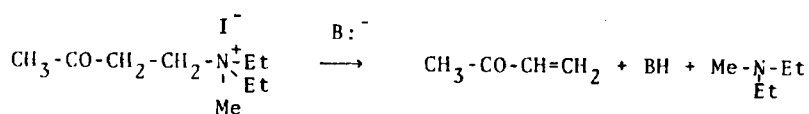
Esquema 6

Una limitación a la utilidad de esta reacción proviene de los bajos rendimientos obtenidos por lo general, debido principalmente a dos causas. La primera es la polimerización de la vinilcetona en el medio básico requerido para la formación del enolato, y la segunda la di

ficultad de controlar el lugar de formación del anión. En la bibliografía se encuentran diversos métodos que tratan de soslayar, con mejor o peor éxito, estas dificultades. No pretendemos aquí mostrar de una forma exhaustiva todas las variaciones y modificaciones de la secuencia de anelación de Robinson que han surgido desde su formulación original; únicamente vamos a señalar aquellas que tienen un especial interés en relación con la síntesis objeto de este trabajo.

A.1.2.1. Uso de la base de Mannich.

La polimerización de la vinilcetona puede evitarse parcialmente preparándola "in situ" a partir de un precursor. El más utilizado (41,42), si bien no el único, es el metoyoduro de la base de Mannich, XXIII, que por tratamiento con una base fuerte origina la metilvinilcetona (Esquema 7).



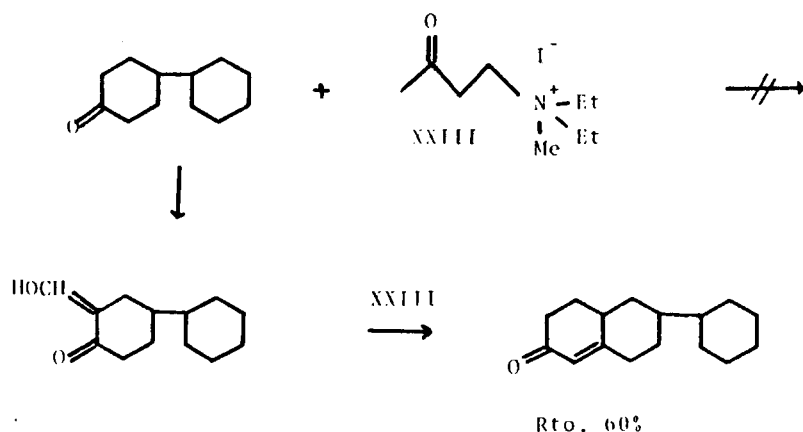
XXIII

Esquema 7

A.1.2.2. Activación del grupo metileno.

El rendimiento de la reacción de anelación mejora sensiblemente si la formación del enolato del sustrato cetónico no exige un fuerte medio básico. Una forma de suavizar las condiciones de la reacción y de incrementar por tanto el rendimiento, es activar el grupo metilén-

nico adyacente al grupo cetónico. Shunk y Wilds (43) han utilizado α -hidroximetilcetonas como sustratos de partida, condensándolos con el metoyoduro de la base de Mannich XXIII. Así han conseguido que la reacción se produzca en casos donde si se utiliza la cetona directamente no ocurre reacción alguna (Esquema 8).



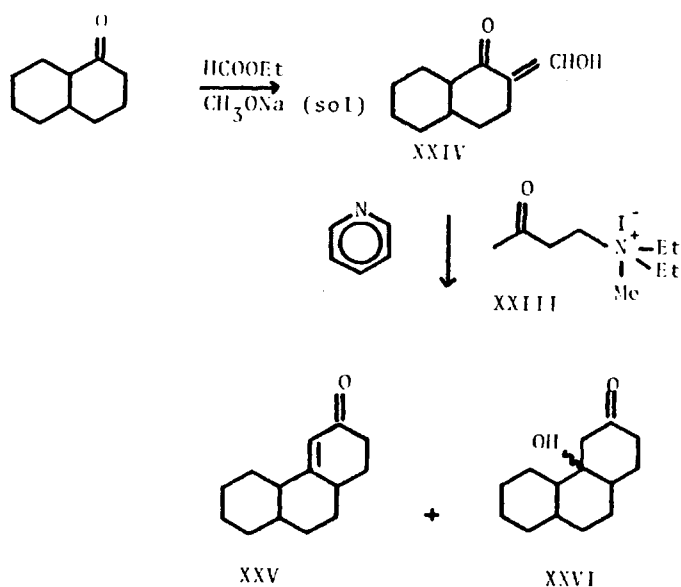
Esquema 8

El grupo hidroximetileno se introduce fácilmente en el sustrato cetónico (44), por condensación de la cetona con formiato de etilo y se elimina en las condiciones de la condensación aldólica siguiente a la condensación de Michael.

Esta técnica ha sido empleada posteriormente por otros investigadores (45-47) con resultados aceptables.

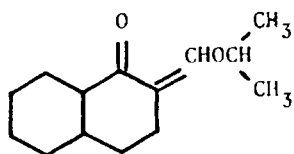
A.1.2.5. Síntesis de Haworth y Turner.

Haworth y Turner (46), por reacción del 2-hidroximetilenderiva do de la 1-decalona (XXIV), (sin especificar isómero cis o trans) con el metoyoduro de la base de Mannich, XXIII, en piridina, obtienen di rectamente una mezcla de la enona XXV y el cetol XXVI con un rendimien to aproximado de 20% (Esquema 9).



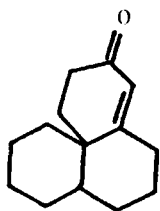
Esquema 9

Los mismos investigadores (46), llevan a cabo una síntesis si milar, utilizando como grupo activante el 2-isopropoximetileno y piri dina como disolvente (el compuesto intermedio es en este caso XXVII), con el mismo rendimiento aproximadamente.

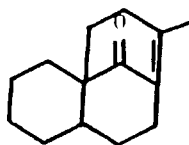


XXVII

En cambio, la 1-decalona tratada con XXIII en las mismas condiciones no reacciona. En ninguno de los casos se detectan los compuestos XXVIII ni XXIX que resultarían de la pérdida de un hidrógeno ácido de la posición 8a del sustrato.



XXVIII

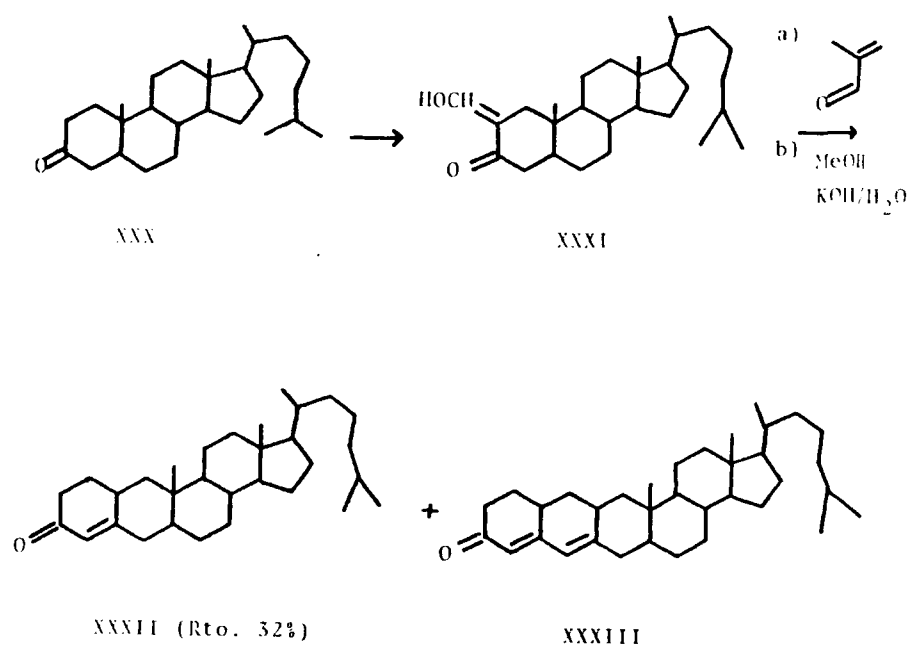


XXIX

A.1.2.4. Uso de t-butóxido potásico como catalizador.

Otra modificación de la anelación de Robinson (5,48) es la condensación directa del hidroximetil derivado de la cetona con metilvinilcetona en alcohol terbutílico empleando como catalizador t-butóxido potásico en proporciones críticas (0,075 mol de potasio por mol de derivado hidroximetilénico). La síntesis se completa con una condensa-

ción aldólica en metanol y potasa acuosa, sin aislamiento de productos intermedios. Así la 3-colestanona (XXX) sometida a este proceso, da la enona XXXII con un rendimiento del 32% (Esquema 10).

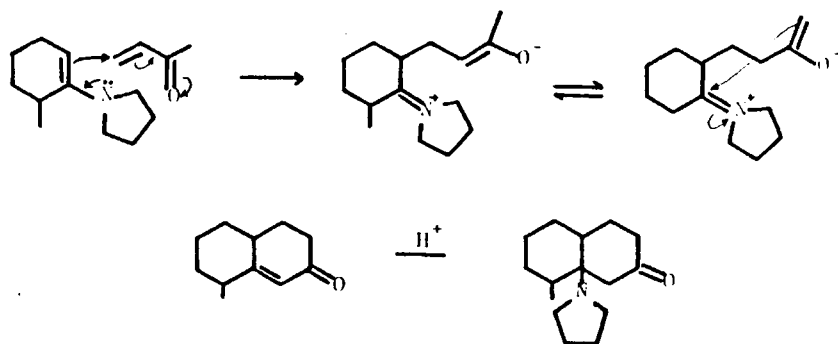


Esquema 10

Se detecta la presencia de pequeñas cantidades del compuesto XXXIII, originado por la condensación de una nueva molécula de metilvinilcetona sobre la cadena oxobutílica primeramente introducida.

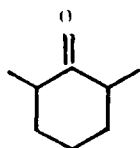
A.1.2.5. Anelaciones con enaminas.

Con frecuencia, la anelación de la enamina del compuesto carbonílico, en la reacción de condensación con metilvinilcetona, da buenos resultados incluso en casos en los que si se utiliza el propio compuesto carbonílico, la reacción no se produce. Esto se debe a que las enaminas son compuestos relativamente poco básicos y muy nucleófilos. Desde su introducción en este tipo de síntesis en 1963, (49) han sido ampliamente utilizadas (50-52), ya que además de mejorar el rendimiento, ofrecen la ventaja de modificar el curso de la reacción; teniendo lugar la adición en la posición menos sustituida (53). (Esquema 11).

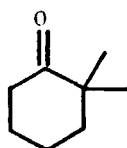


Esquema 11

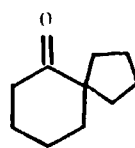
Un hecho que limita las posibilidades de la utilización de las enaminas en la anelación de Robinson, es la dificultad de obtención de enaminas derivadas de ciclohexanonas con sustituyentes en la posición 2 (49,54-56). Así, no se han logrado preparar las enaminas de compuestos tales como XXXIV, XXXV ni XXXVI (50) utilizando el procedimiento normal de destilación azeotrópica de la amina y la cetona en benceno, ni en otro disolvente de mayor punto de ebullición.



XXIV



XXXV



XXXVI

A.1.3. Síntesis de (\pm)-1,4b β ,5,6,7,8,8a α ,9,10,10a β -decahidro-3(2H)-fenantrenona (XVI)

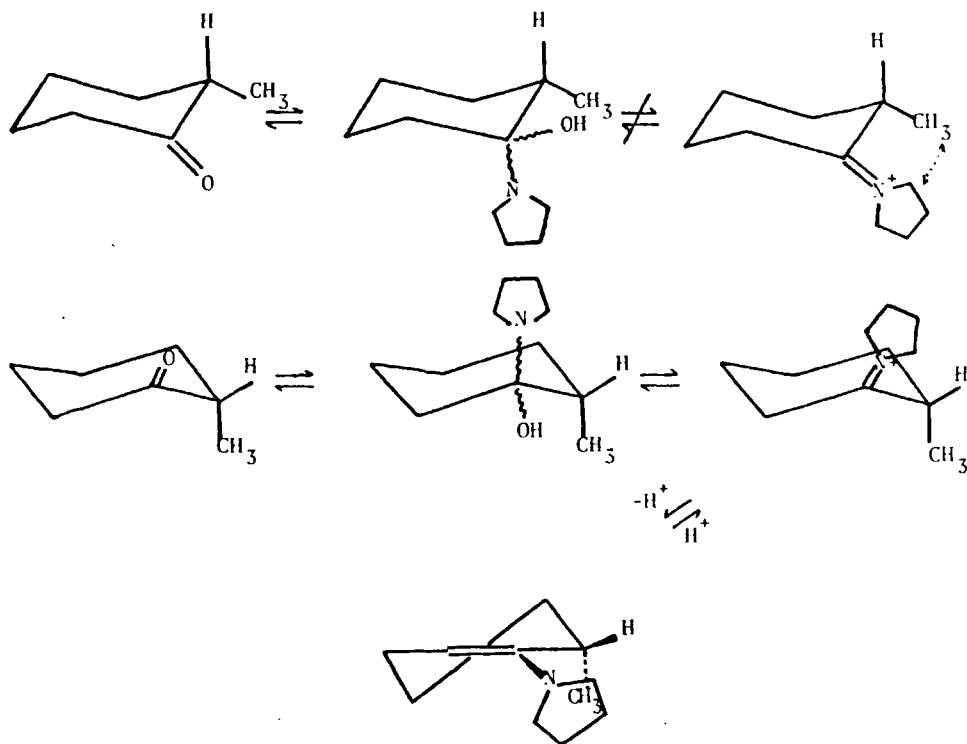
Para la síntesis de la enona XVI a partir de la trans-1-decalona mediante una secuencia de anelación tipo Robinson se han ensayado tres procedimientos diferentes: 1) vía enamina; 2) por reacción entre el hidroximetilén derivado de la trans-1-decalona, XXIV y el metóxido de la base de Mannich, XXIII; y 3) por reacción entre el hidroximetilén derivado ()-trans-XXIV y metilvinilcetona utilizando como catalizador t-butoxido potásico, siendo este último procedimiento el que ha conducido a mejores resultados.

A.1.3.1. Ensayo de anelación vía enamina.

Se ensayó la preparación de la enamina pirrolidínica de trans-1-decalona, por el procedimiento usual de destilación aceotrópica en benceno, sin embargo únicamente se logró un porcentaje de transformación inferior al 40%. A pesar de este rendimiento, se intentó hacer reaccionar la mezcla de enamina-decalona con metilvinilcetona, pero la

reacción no prosperó, obteniéndose únicamente la trans-1-decalona de partida.

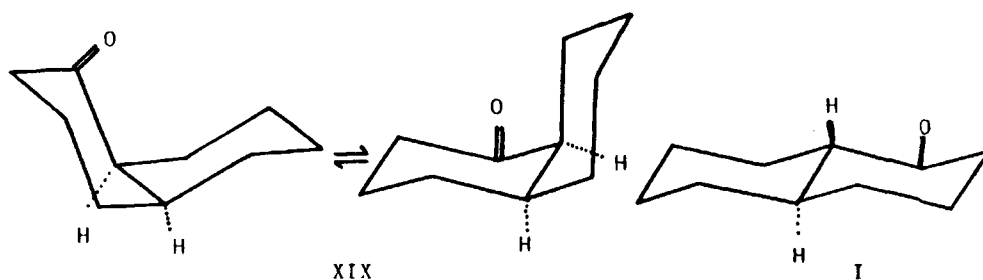
La dificultad de formación de las enaminas de ciclohexanonas sustituidas en la posición 2, se ha expuesto anteriormente (49,54-56). Añadiremos aquí, que la hipótesis de Williamson (54), comprobada posteriormente (55,56) supone que el conformero principal de la enamina, en enaminas 2-alkil-sustituidas, es el que tiene el grupo alquilo en posición axial. (Esquema 12) ya que de esta forma se evita el impedimento estérico entre el grupo alquílico y el grupo imino.



Esquema 12

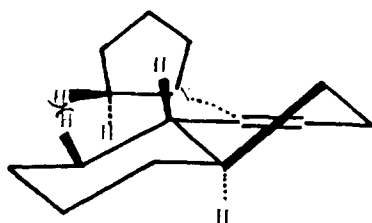
Esto, por un lado obliga a que el doble enlace se forme en la posición menos sustituida, y por el otro, explica la dificultad de formación de enaminas en ciclohexanonas 2-sustituidas.

En la cis-1-decalona (XIX), existe la posibilidad de que los dos anillos pasen de una conformación de silla a la otra, a través de la conformación de bote, de este modo los enlaces C-C que unen los anillos pueden ser axiales o ecuatoriales indistintamente, lo que hace posible la formación de la enamina. La trans-1-decalona, por el contrario, tiene una estructura rígida (I), esto implica que los enlaces C-C que unen los dos anillos son siempre ecuatoriales, lo que dificulta la formación de la enamina (Esquema 13).



Esquema 13

Por otra parte, si se construyen los modelos moleculares, se observa que en la enamina de la trans-1-decalona (XXXVII), existe una fuerte interacción estérica entre los hidrógenos indicados, que impide la coplanaridad requerida para la conjugación del par de electrones del nitrógeno con el doble enlace. Esto podría explicar su poca reactividad frente a la metilvinilcetona.

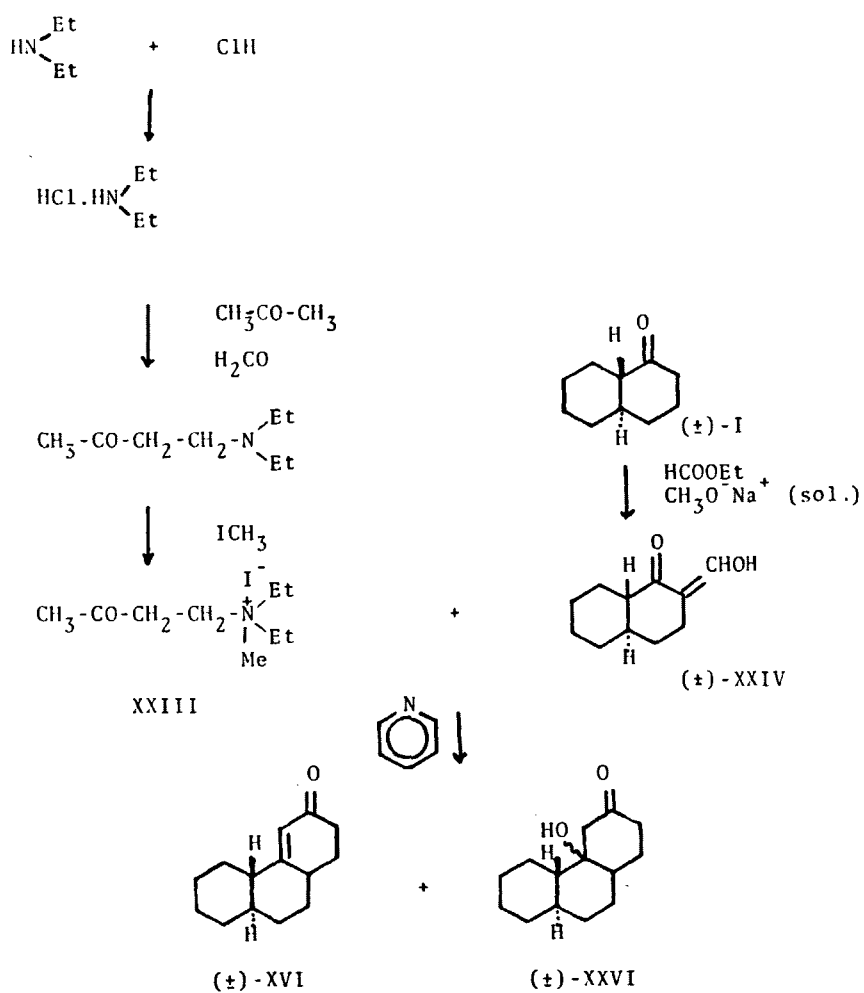


XXXVII

A.1.3.2. Anelación por reacción del hidroximetilenderivado con el meto-
yoduro en piridina.

Se siguió el método de Haworth y Turner (46), descrito anterior-
mente, de acuerdo con el Esquema 14.

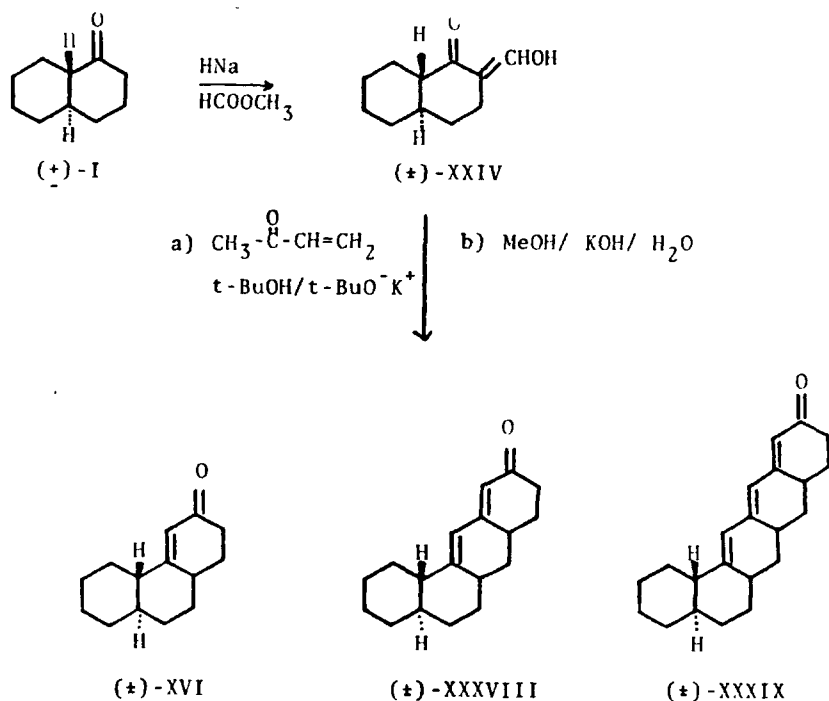
El producto obtenido consistió en una mezcla formada por la
enona XVI y el cetol XXVI entre otros varios productos. Se intentó la
deshidratación de XXVI a XVI en medio básico, así como la separación
cromatográfica de estos compuestos sin conseguirlo, por lo que se tra-
to la mezcla con 2,4-dinitrofenilhidrazina, separando dos hidrazonas
distintas, cuya total purificación tampoco se logró satisfactoriamente.
Debido a que el rendimiento global en productos ciclados no fué muy
elevado, y a estas dificultades de purificación, se pasó a ensayar el
siguiente método.



Esquema 14

A.1.5.3. Anelación por reaccion del hidroximetilenderivado con metilvinilcetona / t-BuOK.

Se ha seguido un procedimiento similar al descrito por Bloch y Ourisson (48) para la anelación de compuestos esteroídicos. (Esquema 15).

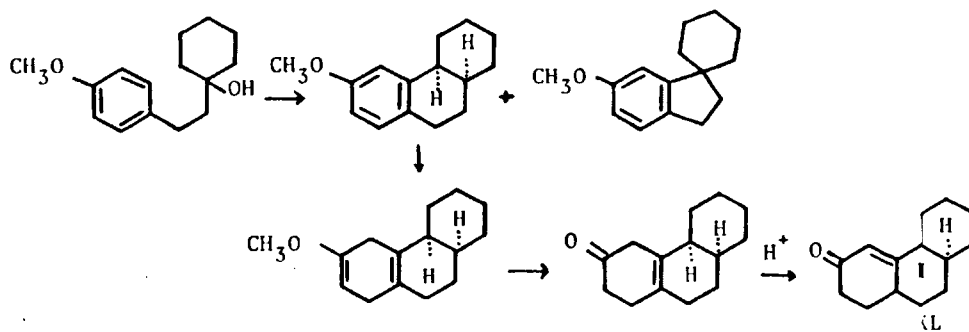


Esquema 15

Para la formilación de la trans -1-decalona se utiliza hidru-ro sódico en lugar de metóxido sódico sólido, cuya preparación es más laboriosa, con similares resultados.

La condensación del hidroximetilderivado XXIV con metilvinil cetona tiene lugar en alcohol terbutílico empleando t-butóxido potásico como catalizador. Se procede a la condensación aldólica en metanol con hidróxido potásico acuoso sin aislar productos intermedios. Se obtiene la enona tricíclica XVI con un rendimiento, una vez purificada, del 25%. Se obtienen además como subproductos la dienona tetracíclica XXXVIII y la trienona pentacíclica XXXIX cuyos datos espectroscópicos confirman su estructura.

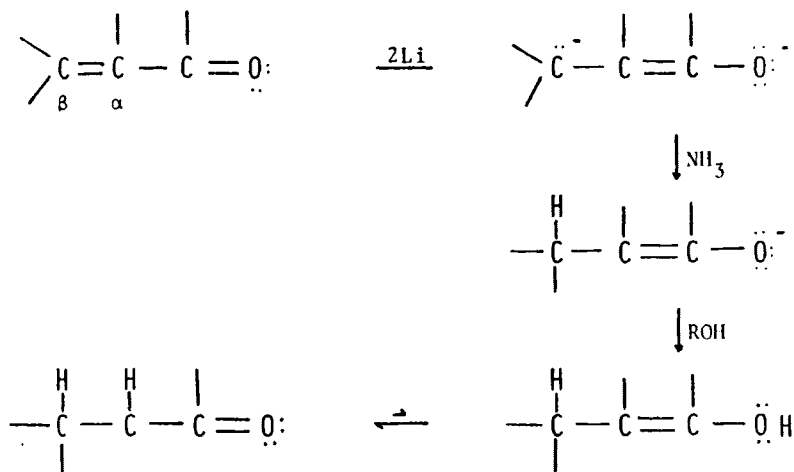
Estos dos últimos compuestos no están descritos en la bibliografía. Respecto a la enona XVI, Haworth y Turner (46) describen la obtención de la misma sin especificar isomería cis-trans del anillo de decalona de partida; los datos dados por estos autores (p.f. 53-54°; $\lambda_{\text{máx}}$ 240 nm ; $\log \epsilon = 4,2$), coinciden prácticamente con los obtenidos por nosotros para XVI (p.f. 53-55°; $\lambda_{\text{máx}}$ 239 nm , $\log \epsilon = 4,21$). El correspondiente isómero cis XL ha sido obtenido por una ruta muy distinta (57), según se indica en el Esquema 16. Los únicos datos de XL que dan los autores son el análisis cuantitativo y el espectro I.R., en el que pueden apreciarse diferencias significativas comparándolo con el de XVI



Esquema 16

A.1.4. Reducción de Birch de cetonas α - β -insaturadas.

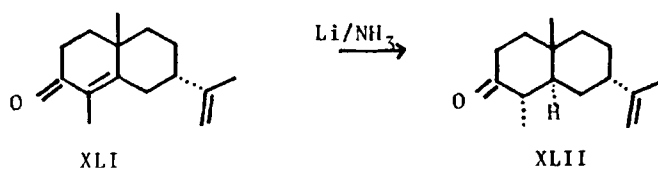
En la reducción de una cetona α - β -insaturada, (Esquema 17),



Esquema 17

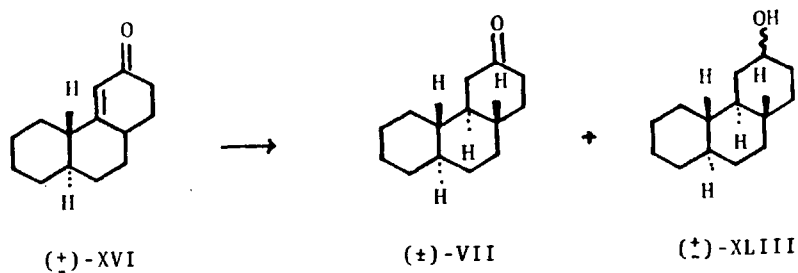
se protona primero la posición β , más básica, dando el anión enolato más estable (35). Stork y col. (58,59) suponen que en la protonación del carbanión en β deben cumplirse unos requerimientos estereoelectrónicos muy rigurosos, debido a que solo son posibles los estados de transición que permiten un máximo solapamiento del orbital p del carbono con los orbitales π del doble enlace. Esto implica que respecto a una cetona cíclica, el protón se adiciona axialmente resultando el isómero trans, incluso aunque el cis sea el más estable como en el caso

de reducción de la enona XLI (60), que conduce al isómero trans XLII, menos estable que el cis.



Más recientemente, (61,62), la suposición de que en el estado de transición la geometría del C β es de tipo tetraédrico, ha sido puesta en duda, proponiéndose que dicha geometría era tetraédrica o triangular dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes de los carbonos α y β . Si los sustituyentes son alquílicos, la geometría del C β es de carácter predominantemente tetraédrico y el producto principal de reducción es el isómero trans. Si alguno de los sustituyentes es un fenilo, el isómero principal obtenido es el cis, probablemente debido a la deslocalización del enolato intermediario por el grupo fenilo.

En nuestro caso, la reducción de la enona XVI se llevó a cabo con litio en amoníaco líquido (4,5) obteniéndose una mezcla de la cetona saturada VII y de uno de sus alcoholes XLIII.



Se obtiene además una pequeña cantidad (6%) de otro producto no identificado.

La mezcla del alcohol XLIII y la cetona VII se oxida con trióxido de cromo y ácido acético, obteniéndose la cetona saturada racémica VII pura con un rendimiento de un 80%. No se han encontrado antecedentes bibliográficos sobre este compuesto.

A.2. RESOLUCION OPTICA DE LA (\pm) - TRANS-ANTI-TRANS-PERHIDRO FENANTREN
-3- ONA (VII)

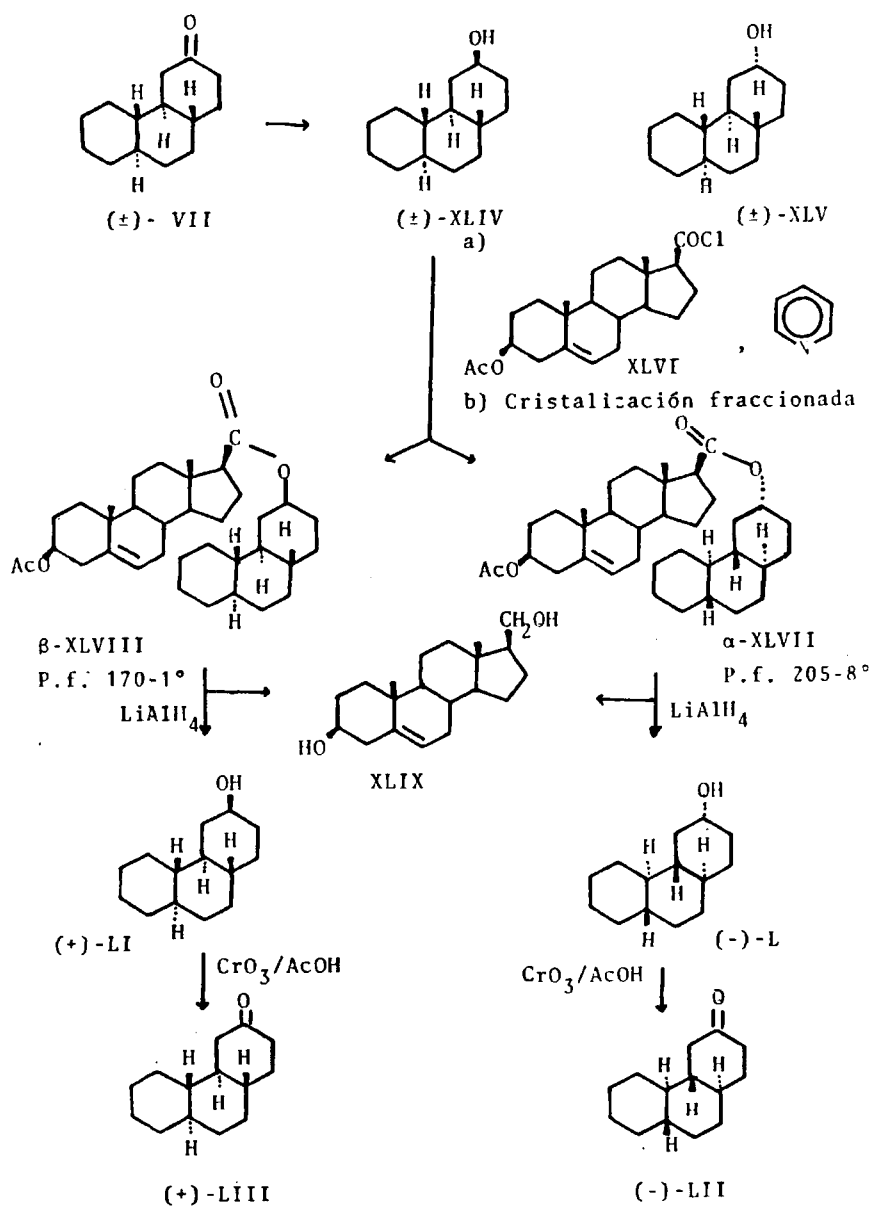
El siguiente paso en nuestro trabajo consistió en la resolución óptica de la cetona VII obtenida por el método descrito anteriormente.

La resolución se llevó a cabo, por una vía indirecta, reduciendo la cetona a su alcohol correspondiente, esterificando este con un ácido ópticamente activo, separando los ésteres diastereómeros por cristalización fraccionada, recuperando los alcoholes enantiómeros de los ésteres respectivos por ruptura reductora y oxidándolos a las correspondientes cetonas ópticamente activas. Esquema 18.

A.2.1. Reducción de la cetona racémica VII

El estudio estereoquímico de la reducción de cetonas cíclicas por hidruros metálicos, ha sido objeto de estudio por parte de varios investigadores, originando los resultados experimentales considerable controversia. (63)

Parece fuera de toda duda, sin embargo, que en las reducciones en las que la aproximación del hidruro metálico por un lado del grupo carbonilo, está mucho más impedida que por el otro, se forma principalmente el producto que deriva de la adición del ión hidruro por el lado menos impedido. Ahora bien, si la diferencia entre los lados del grupo carbonilo es despreciable, el producto principal de la reacción corresponde a la formación del alcohol más estable. Cuando se trata de la reducción de ciclohexanonas no impedidas el producto más estable es el



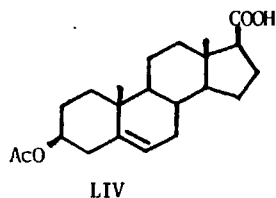
Esquema 18

que tiene el grupo hidroxilo en posición ecuatorial.

En nuestro caso la reducción de la cetona VII se llevó a cabo con borohidruro sódico en etanol, obteniéndose un producto bruto cuya purificación permitió aislar el epímero OH -ecuatorial XLIV, con buen rendimiento. No se detectó la presencia del epímero OH -axial, XLV. La identificación estereoquímica de XLIV se realizó mediante su espectro de R.M.N., ya que en derivados ciclohexánicos rígidos en conformación de silla, la anchura a la mitad de la altura de las señales debidas a los protones varía según la configuración de los mismos sea axial o ecuatorial (64,65). Las señales correspondientes a los protones axiales son más anchas (15-20 Hz) que las de los protones ecuatoriales (3-7 Hz).

A.2.2. Agente de resolución

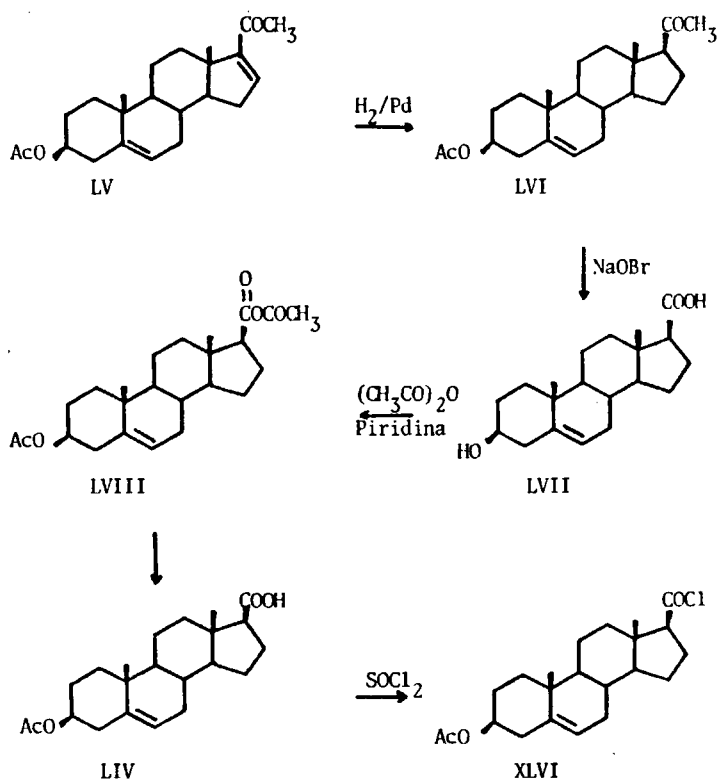
El agente de resolución empleado ha sido el ácido 3 β - acetoxi - Δ^5 - etiánico (LIV)



Su elección se fundó en que este ácido ha sido utilizado como agente de resolución de alcoholes, dando buenos resultados en casos en los que otros agentes de resolución habían fallado (66-69). Djerassi y Staunton (70) han utilizado este ácido en la resolución de cis-cis - 1 - decalol y Fernandez (4) para la resolución de trans

-1-eq-decalol, trans-2eq-decalol y trans-sin-trans-perhidroantracén-2-eq-ol.

Este ácido se ha preparado a partir de la 3 β -acetoxi-5, 16-pregnadien-20-ona (LV) siguiendo el procedimiento de Staunton (71), según se indica en el esquema 19.



Esquema 19

A.2.3. Esterificación y separación y purificación de los ésteres diastereómeros

El 3-perhidrofenantrenol XLIV tratado con el cloruro de ácido XLVI, recientemente preparado a partir del ácido LIV, permite obtener la mezcla de ésteres diastereómeros con la que se procedió a efectuar una separación por cristalización fraccionada.

Después de siete recrystalizaciones en acetato de etilo, dos en acetona y una en etanol, se obtuvo un isómero, al que denominamos α , y del que a posteriori se dedujo que tenía la estructura XLVII. Dejando evaporar las aguas madres de la primera recrystalización se obtuvieron cristales de dos clases, claramente discernibles que se podían separar mecánicamente. Una de las fracciones de cristales, tras seis recrystalizaciones en acetona permitió aislar el otro isómero, al que denominamos β y cuya estructura correspondió a XLVIII.

A.2.4. Alcoholes y cetonas ópticamente resueltos

Para liberar los alcoholes ópticamente activos no se puede realizar la saponificación de los correspondientes etienatos, ya que dicha reacción es tan lenta que resulta inapreciable incluso en conciones bastante forzadas (72). Por ello se llevó a cabo la escisión reductora de los ésteres diastereómeros α (XLVII) y β (XLVIII) por reacción con hidruro de litio y aluminio, obteniendo junto con el diol esteroídico XLIX, producto de la reducción del éster, los correspondientes 3-perhidrofenantrenoles enantiómeros, L y LI, respectivamente.

A continuación los alcoholes L y LI se oxidaron a sus corres-

pondientes cetonas, LII y LIII, con trióxido de cromo en ácido acético.

A.3. ESTUDIO POR DICROISMO CIRCULAR

A.3.1. Aspectos generales

Los primeros estudios sobre la relación entre estructura y propiedades quirópticas de cetonas saturadas, especialmente de ciclohexanonas, decalonas y cetonas policíclicas análogas, dieron como resultado la conocida regla del octante (73). Sin embargo, posteriores observaciones como el anómalo comportamiento de los metilos axiales en β (74-75) o el estudio de Hudec (76-78) sobre la influencia de la posición de los heterosustituyentes en el efecto Cotton de cetonas, indican la insuficiencia de esta regla basada únicamente en la posición geométrica de los sustituyentes.

A.3.2. Hipótesis estructurales de Klyne y Kirk

W. Klyne y D.N. Kirk (3) han llevado a cabo un análisis empírico de datos de dicroísmo circular para la transición $n \rightarrow \pi^*$ de decalonas y cetonas análogas policíclicas, elaborando, a partir del mismo unas hipótesis generalizadoras por las que atribuyen valores numéricos a las contribuciones de los anillos y sustituyentes. Estas contribuciones son aditivas, por lo que se pueden calcular valores de $\Delta\epsilon$ que concuerdan bien con los experimentales.

Según estas hipótesis, el espectro de dicroísmo circular depende principalmente de determinados ordenamientos coplanares de enlaces C-C en zig-zag (denominados zig-zag primarios), que parten del carbono del grupo carbonilo y comprenden el enlace carbono del carbonilo con

C α , enlace C α - C β y los posteriores enlaces C-C paralelos a uno o a otro. (Esquema 20, líneas de trazo grueso). Los átomos o enlaces de la molécula que no se encuentran sobre un zig-zag primario, o adyacentes a él, contribuyen en escasa medida al valor de $\Delta\epsilon$ excepto en el caso de que se encuentren muy próximos al grupo carbonilo o en un octante frontal.

Las dos ideas fundamentales de sus hipótesis son:

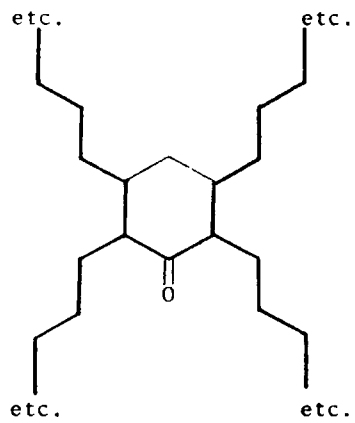
a) Las cetonas derivadas de decalonas de tipo todo-trans tienen un efecto Cotton mayor que la cetona original, cuando los anillos adicionales (en los octantes posteriores) contienen enlaces que aumentan la longitud de un zig-zag primario. Si esto no ocurre, la cetona derivada tiene el mismo efecto Cotton que la original.

b) El efecto de un metilo axial en β es del signo esperado según la regla del octante ("consignado")¹ si este grupo es un sustituyente sobre un zig-zag primario de más de dos eslabones. El efecto es de signo contrario al esperado según la regla del octante ("disignado")¹ y menor en valor absoluto, si el zig-zag primario tiene uno o dos eslabones únicamente.

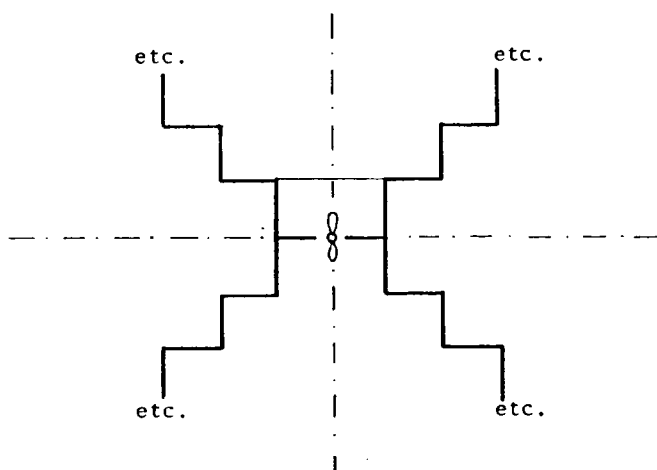
A.3.3. Sistema de clasificación estructural de decalonas y cetonas ciclohomólogas.

Estos autores (3) han ideado un sistema de clasificación de cetonas policíclicas del tipo de decalona extremadamente sencillo, que reproducimos a continuación para una mejor interpretación de las tablas.

1) El anillo de ciclohexanona se numera como se indica en el



Cadenas de enlaces de interés para el D. C. según las hipótesis de Klyne y Kirk.



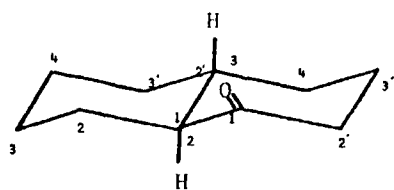
Proyección según la regla de los octantes

Esquema 20

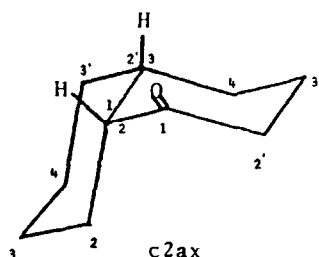
esquema 21.

- 2) Para indicar la configuración cis o trans de las uniones de los anillos se utilizan las abreviaturas c ó t respectivamente.
- 3) La localización del segundo anillo viene dada por el número del átomo de carbono de la unión (2 ó 3) más próximo al grupo carbonilo. Para distinguir entre enantiómeros se utilizan localizadores primados o no primados. Los primados se utilizan cuando la progresión alrededor del anillo de ciclohexanona va en contra de las agujas del reloj.
- 4) La conformación de un enlace del segundo anillo respecto a su unión con el primero se designa como ax (axial) o eq (ecuatorial) cuando es necesario (en uniones cis)
- 5) Una extensión de las reglas anteriores permite definir un tercero y sucesivos anillos. El n-ésimo anillo es numerado por el átomo de carbono del anillo (n-1) a través del cual se efectúa la unión. Este átomo de carbono será entonces el número uno para el anillo n, que se numera entonces secuencialmente de manera análoga al primer anillo. La situación (en este caso 2,3 ó 4) y tipo (ax ó eq) de un nuevo anillo (n+1) se indicaría según las reglas 2-4.

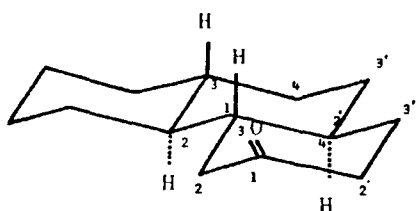
En el esquema 21 se indican algunos ejemplos de aplicación de estas reglas.



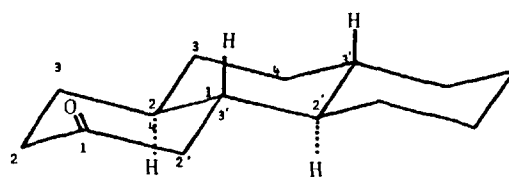
t2



c2ax



t3, t2



t3', t2'

Ejemplos de clasificación estructural de decalonas
y decalonas extendidas.

Esquema 21

A.3.4. Análisis de las contribuciones de ciertos rasgos estructurales a $\Delta\epsilon$ ($n+\pi^*$).

Los valores verdaderos de $\Delta\epsilon$ para las trans-decalonas vienen dados en la Tabla 1. El siguiente paso fué estudiar los valores de $\Delta\epsilon$ en cetonas tricíclicas para calcular la contribución del tercer anillo. Los autores calcularon los valores de $\Delta\epsilon$ de las estructuras patrones, a partir del análisis de cetonas de estructura similar, descontando los valores supuestos de los distintos sustituyentes, y tales valores se reproducen en la Tabla 2².

Otra manera de indicar los datos contenidos en la Tabla 2 es mediante las "contribuciones de anillo", $\delta\Delta\epsilon$. Cada una viene a representar la perturbación que origina la adición de cada nuevo anillo sobre el valor de $\Delta\epsilon$ de la cetona ciclohomóloga inferior, partiendo de la propia ciclohexanona. Se representan en el esquema 22, para todas las estructuras de tipo bicíclico y tricíclico -correspondientes a los enantiómeros de localizadores no primados- en los disolventes analizados.

A.3.5. Dicroísmo circular ($n+\pi^*$) de la trans-anti-trans-perhidrofenantren-3-ona.

Una de las necesidades más acuciantes para la comprobación de las hipótesis en que se basa el trabajo de Klyne y Kirk reside en la obtención de datos experimentales correspondientes a los esqueletos base de las cetonas patrones. Cuando publicaron su trabajo, Klyne y Kirk solo disponían de los datos experimentales correspondientes a las es-

Tabla 1.- Contribuciones de las estructuras bicíclicas al D.C.
(valores reales experimentales para trans-decalonas)

Cetona	Tipo	$\Delta\epsilon$ ($n \rightarrow \pi^*$)			
		n-Hexano	Dioxano	MeCN	MeOH
(9S,10R)-trans-1-decalona	t2	+0,81	+0,86	+0,85	+0,95
(9S,10S)-trans-2-decalona (*)	t3	+1,12	+1,28	+1,36	+1,37

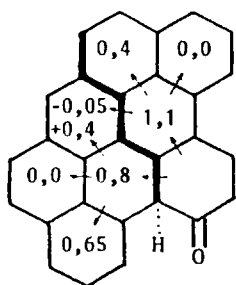
(*) Las medidas se realizaron sobre su enantiómero (9R,10R:t3') que presenta el correspondiente valor de $\Delta\epsilon$ de signo negativo.

Tabla 2.- Contribuciones de estructuras patrones (esqueletos base) al D.C. de ciclohexanonas.

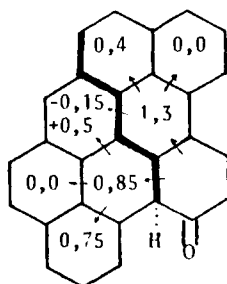
Estructura	Tipo(*)	$\Delta\epsilon$ ($n \rightarrow \pi^*$)			
		n-Hexano	Dioxano	MeCN	MeOH
Bicíclica	t2	+0,80	+0,85	+0,85	+0,95
	t3	+1,10	+1,30	+1,35	+1,40
Tricíclica	t2,t2	+1,45	+1,60	+1,70	+1,95
	t2,t3	+0,75	+0,85	+0,95	+1,00
	t2,t4	+1,20	+1,35	+1,40	+1,60
	t3,t2	+1,05	+1,15	+1,20	+1,35
	t3,t3	+1,50	+1,70	+1,80	+1,90
	t3,t4	+1,10	+1,25	+1,35	+1,40

(*) Las estructuras tabuladas aquí con localizadores no primados dan, como se indica, valores de $\Delta\epsilon$ de signo positivo; las estructuras enantiómeras, que llevarían localizadores primados, dan el mismo valor de $\Delta\epsilon$ pero de signo negativo.

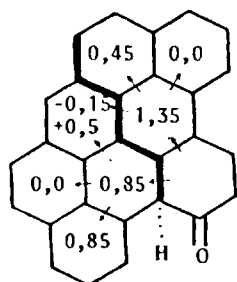
estructuras bicíclicas (t2 y t3, ya reseñados en la Tabla 1) y a la tricyclica t3, t3. B. Alcaide (5) ha preparado recientemente las cetonas patrones de estructura t2, t3 y (t2', t3'). En estos casos, los valores de $\Delta\epsilon$ experimentales coinciden muy bien con los calculados por Klyne y Kirk.



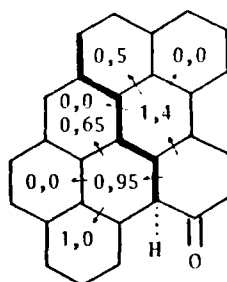
n-Hexano



Dioxano



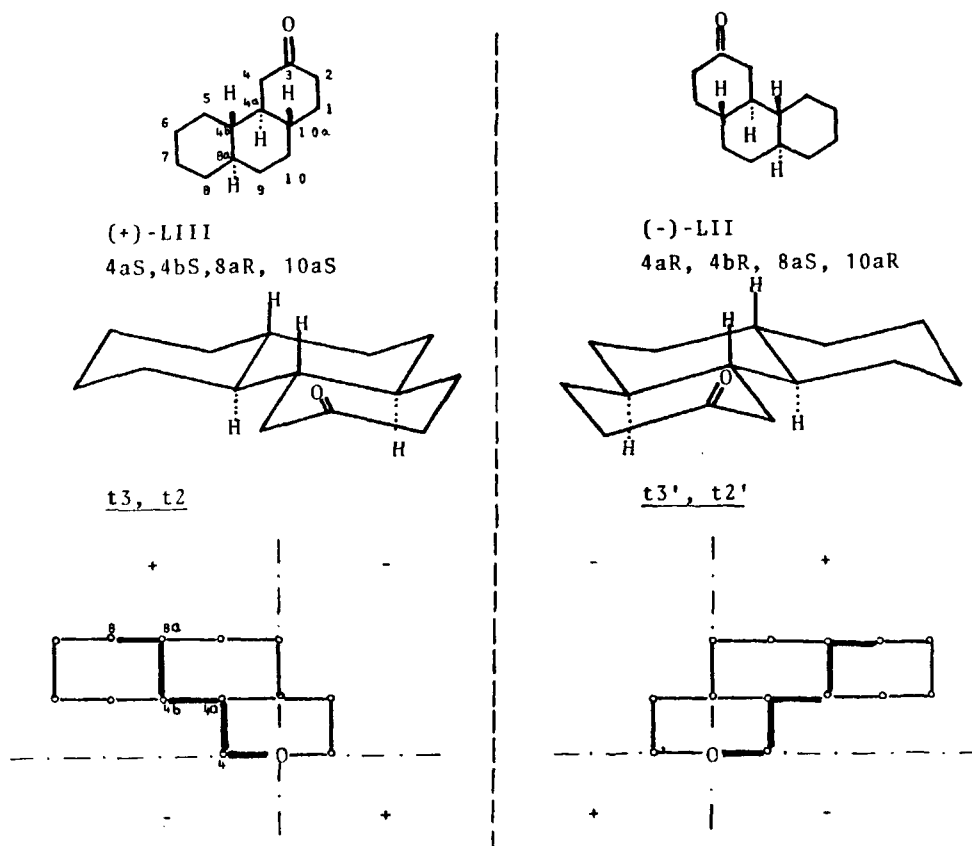
Acetonitrilo



Metanol o etanol

Contribuciones ($\delta\Delta\epsilon$) de anillos individuales en los disolventes que se indican, para sistemas todo-trans; las flechas indican la unión de los sistemas policíclicos.

Por nuestra parte, según hemos indicado anteriormente, en las secciones A.1 y A.2 de esta memoria, hemos sintetizado la (\pm)-trans-anti-trans-perhidrofenantren-3-ona (VII) y resuelto en sus enantiómeros (-)-LII y (+)-LIII, cuya configuración absoluta³ así como el tipo estructural a que corresponden según los descriptores de Klyne y Kirk se indican en el Esquema 23.



Esquema 23

Una vez registrados sus espectros de dicroísmo circular, se obtuvieron los datos que se recogen en la Tabla 3. De su examen se desprende que en el isómero (-), no se logró la pureza óptica total, razón por la cual nos referiremos únicamente al isómero (+).

Tabla 3.

Compuesto	Valores experimentales $\Delta\epsilon(n+\pi^*)$	
	n-Hexano	Metanol
(+)-LIII	+1,39	+1,80
(-)-LII	-1,18	-1,42

En la Tabla 4 se comparan los valores estimados por Klyne y Kirk para la estructura tipo t3,t2 y los ahora encontrados. Puede apreciarse una divergencia considerable, bastante mayor que la aceptada por los propios autores para su método.

Tabla 4. Valores de $\Delta\epsilon(n+\pi^*)$ para la estructura tipo t3,t2 sin sustituyentes.

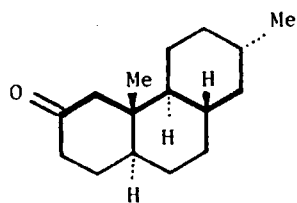
	n-Hexano	Metanol
Estimado*	+1,05	+1,40
Experimental**	+1,39	+1,80

* Klyne y Kirk (3). ** Cetona (+)-LIII

Esta divergencia plantea importantes consecuencias respecto a la validez de dicho método, si no tanto en cuanto a su planteamiento general, si en cuanto a la importancia relativa de algunos rasgos es-

estructurales y a la precisión que aceptan para las contribuciones de los mismos. En definitiva, cabe referirse a los siguientes puntos:

- a) La estimación del valor de $\Delta\epsilon$ para t3,t2 se basó en descontar la contribución ($\delta\Delta\epsilon$) del grupo metilo axial^b en posición β sobre una cadena de zig-zag primario de más de dos enlaces C-C (estimada en +0,45 en n-hexano y +0,60 en metanol), al valor de $\Delta\epsilon$ (+1,50 en n-hexano y +1,95 en metanol) del des-D-2-oxo-5 α -esteroide LIX

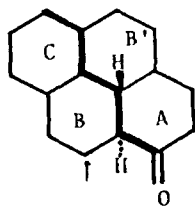


LIX

Esto parece indicar que la contribución del metilo axial en β cuando el zig-zag primario tiene más de dos eslabones es menor que la supuesta. Posiblemente, la distinción tajante y arbitraria que establecen a estos efectos, entre zig-zag de dos eslabones y de más de dos, con notables diferencias en cuanto a los valores asignados a los sustituyentes β axiales respectivos, requiera ulteriores matizaciones.

- b) Los valores que resultan para la "contribución del tercer anillo" ($\delta\Delta\epsilon$), en el caso de la estructura t3,t2, son muy diferentes a los valores estimados previamente por Klyne y Kirk (Tabla 5). Precisamente, la estructura t3,t2 junto con la t2,t4, presentan un especial interés porque en am-

En ambos casos, se añade el mismo tercer anillo, C, sobre el esqueleto de la correspondiente decalona (AB' ó AB, respectivamente, Esquema 24), llegándose en ambos casos a obtener el mismo zig-zag primario (en posición y extensión), si bien, con distintos "agregados laterales".



Esquema 24

Klyne y Kirk compararon entonces, las $\delta\Delta\epsilon$ en los pasos $t_2 \rightarrow t_2, t_4$ y $t_3 \rightarrow t_3, t_2$, justificando las considerables diferencias en los valores por ellos estimados (véase Tabla 5), en función del análisis de los distintos enlaces C-C que se añadían en uno u otro caso, comparando la posible contribución de cada uno con la de enlaces C-CH₃, correspondientes a grupos metilo en una posición espacial equivalente. Los resultados ahora alcanzados, distorsionan totalmente tales planteamientos, toda vez que:

- b₁) O bien los valores admitidos por Klyne y Kirk para las contribuciones de grupos metilo unidos a ciertas posiciones sobre el zig-zag primario necesitan correcciones (y esto representaría una prueba adicional a lo aportado en a).

Tabla 5. Comparación de las contribuciones del tercer anillo.

	δ ($\Delta\epsilon$)	
	n-Hexano	Metanol
t3,t2, observado*	+0,30	+0,40
t3,t2, estimado**	-0,05	-0,0
t2,t4, estimado**	+0,40	+0,65

* A partir de valores experimentales redondeados

** Klyne y Kirk (3)

- b₂) O bien los valores admitidos por Klyne y Kirk para las contribuciones de grupos metilo unidos a ciertas posiciones sobre el zig-zag primario no son aplicables a los grupos metileno -situados en posiciones equivalentes- con los que se construyen anillos adicionales⁵.
- c) En el estado actual de posesión de datos experimentales, tal vez lo mas seguro sea limitarnos a decir que se requiere el estudio de mayor número de cetonas de esqueleto tricíclico sin sustituyentes antes de poder establecer hipótesis seguras que permitan valorar la contribución correspondiente al zig-zag primario frente a la contribución de grupos unidos al mismo.
- Así por ejemplo, si admitimos como válido el valor de $\delta\Delta\epsilon$ del tercer anillo en t2, t4 estimado por Klyne y Kirk, frente al $\delta\Delta\epsilon$ del tercer anillo en t3, t2 ahora observado (Tabla 5) podría aparentemente justificarse sobre la base de que en el primer caso la adición del tercer anillo au-

menta en dos enlaces el zig-zag primario, y el segundo solo añade un enlace. Sin embargo el planteamiento cambia radicalmente de perspectiva, si consideramos que en ambos casos (t2, t4) y (t3, t2) tenemos el mismo zig-zag primario, y que, de todos los grupos unidos al mismo presentes en uno y no en el otro caso, solo tendría importancia el grupo metileno α -eq. presente en t2, t4 (posición marcada en el Esquema 24), y la influencia del mismo, si lo asimilamos a un grupo metilo en la misma posición, es tal que el valor de $\Delta\epsilon$ para t2,t4 debería ser 0,2 unidades mayor que el de t3, t2 (en hexano), cuando resulta precisamente lo contrario.

d) Por último, aunque no menos importante en el contexto del tratamiento empírico de datos, debe notarse que los valores ahora observados para la cetona t3,t2 modifican los valores previstos por Klyne y Kirk para la contribución del cuarto anillo, al menos en aquellas estructuras que tienen una porción estructural tricíclica de t3,t2. El único caso con esta característica es el de la estructura t3,t2,t4 para la que Klyne y Kirk habían estimado unos valores de $\Delta\epsilon$ prácticamente idénticos a los ahora medidos para la tricíclica t3,t2.

A.3.6. La transición a corta longitud de onda (185-195 nm).

Además de su absorción a aproximadamente 290 nm, correspondiente a la transición "prohibida" $n \rightarrow \pi^*$, las cetonas presentan una banda de absorción muy intensa ($\epsilon \sim 10.000$), con el máximo alrededor de

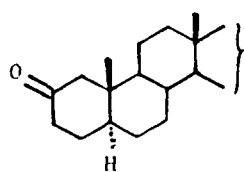
los 190 nm, que tradicionalmente ha sido atribuida a la transición "permitida" $n \rightarrow \sigma^*$ (80).

El estudio del dicroísmo circular asociado a la misma es muy reciente, debido a las previas limitaciones instrumentales (los primeros dicrógrafos no alcanzaban la zona por debajo de 215 nm). Los aparatos modernos llegan hasta los 184 nm, lo que permite abordar su estudio con relativa comodidad. Con todo, los datos publicados sobre el dicroísmo circular de cetonas a baja longitud de onda son muy escasos (4, 5, 81), y no permiten todavía el establecimiento de correlaciones empíricas seguras entre la estereoquímica y el valor (signo y magnitud) de $\Delta\epsilon$.

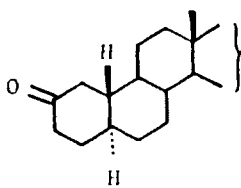
Así F. Fernández y col. (4,5) han podido poner de manifiesto que mientras la trans-2-decalona, II, presenta un valor de $\Delta\epsilon$, -0,54 (190), en hexano, la trans-sin-trans-perhidroantracén-2-ona, V, presentan respectivamente valores de $\Delta\epsilon$, +1,5 (190) y +2,0 (190), en el mismo disolvente, para los enantiómeros de la misma configuración en la parte estructural común. Esto puede ser un indicio de que cambios estructurales en regiones relativamente alejadas del cromóforo pueden originar variaciones importantes, no ya solo en la magnitud, sino incluso en el signo de $\Delta\epsilon$ de esta transición.

Respecto a nuestra cetona LIII, cuya geometría se corresponde con la de los 2-oxo-esteroides de configuración natural, los modelos conocidos más próximos para los que se ha determinado $\Delta\epsilon$ a baja longitud de onda, corresponden precisamente a 2-oxo-5 α -esteroides (LX) y 2-oxo-19-nor-5 α -esteroides (LXI). Para los primeros, se registran valores importantes de $\Delta\epsilon$ positivos (+3,7 a +5,2), en n-hexano, mientras que para los segundos se registran valores próximos a cero (y

por tanto de signo incierto) (81). Una primera conclusión que se había deducido de estas observaciones, era que la presencia de un grupo metilo (o metileno) axial unido al C3 en un anillo de ciclohexanona podía hacer contribuciones importantes.



LX



LXI

En nuestro caso, para la cetona LIII hemos registrado un valor aproximado de $\Delta\epsilon +1,1$ (190), en n-hexano. A la vista de ello, la única conclusión provisional que puede alcanzarse es que otros enlaces más alejados del cromóforo, aún los ecuatoriales, pueden ejercer contribuciones importantes respecto al dicroísmo a baja longitud de onda y en consecuencia, una amplia gama de compuestos modelo debe ser examinada antes de poder emitir reglas definitivas.

A.3.7. Influencia de la polaridad del disolvente.

Otro aspecto interesante es el examen de las curvas de dicroísmo circular en disolventes de distinta polaridad. En general (3,5), un aumento en la polaridad del disolvente, conduce, a través de un mayor grado de interacción soluto-disolvente, a un mayor desdoblamiento vibracional de la molécula sustrato, con la progresiva desaparición de la estructura fina claramente apreciada en n-hexano, y el consiguiente

aumento monotono del máximo absoluto de la curva de dicroísmo. Así los valores de $\Delta\epsilon(n\rightarrow\pi^*)$ son siempre ligeramente superiores en metanol (ó e tanol) respecto a los obtenidos en n-hexano. En un precedente del que poseemos noticia (5), al pasar de metanol a trifluoretanol (TFE) en el caso de la trans-sin-trans-perhidroantracén-1-ona (IV), el aumento de $\Delta\epsilon(n\rightarrow\pi^*)$ fué también relativamente pequeño, del orden del 25%. En nuestro caso, el espectro de dicroísmo circular de la cetona LIII en TFE presenta un valor de +5,24 (283 nm), lo que supone un aumento, respecto al valor registrado en metanol, del orden del 200%, claramente excepcional. El desplazamiento cromico del máximo, en cambio, parece más regular.

Con todo, la influencia de la polaridad del disolvente es mucho más compleja en el caso de la transición a baja longitud de onda. Respecto al precedente anteriormente citado (5), se ha puesto claramente de manifiesto que un aumento en la polaridad del disolvente (serie n-hexano, acetonitrilo, metanol, TFE) cambia el signo de $\Delta\epsilon$ (~ 190 nm) de +3,9 a -1,9, pasando por valores intermedios.

En nuestro caso, hemos observado un fenómeno análogo en el caso de la cetona LIII. En TFE presenta un $\Delta\epsilon$ de -7,1 (193 nm). Estos cambios de signo todavía no tienen una explicación segura. Se ha apuntado (82) que este cambio con la polaridad del disolvente podría concordar mejor con que la transición observada a baja longitud de onda fuese la $\pi\rightarrow\pi^*$ y no la $n\rightarrow\sigma^*$. Obviamente, otra posible explicación podría encontrarse en que, dependiendo de la polaridad del disolvente, se observase una u otra transición, quedando la no observada en la zona no accesible del espectro, (a $\lambda < 185$ nm).

A.3.8. Dicroísmo circular de alcoholes y acetatos.

El máximo de las cruvas de D.C. de alcoholes ocurre también en la región de 185-190 nm. De los pocos datos publicados (83) no cabía esperar una clara predicción para el caso de nuestros alcoholes, dado que para los mismos no parece existir una clara preferencia conformacional respecto al enlace C-O.

Los precedentes estructuralmente más próximos, corresponden al 19-nor-5 α -coleston-2 α -ol, $\Delta\epsilon_{\text{máx}}$ -0,5 (190 nm), y al 5 α -coleston-2 α -ol, $\Delta\epsilon$ + 0,5 (185 nm⁶).

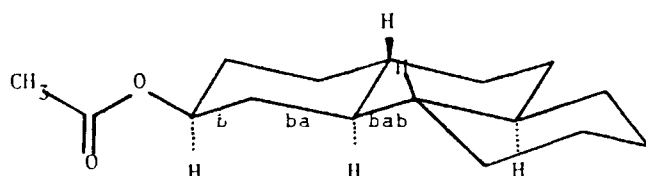
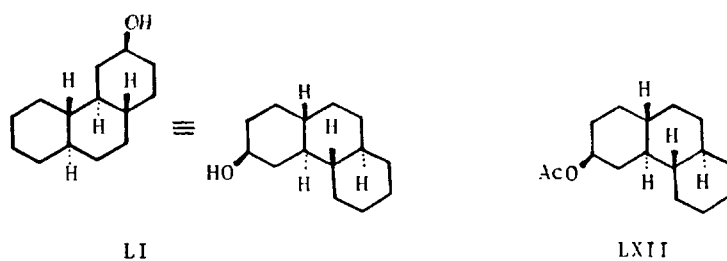
En nuestro caso, se examinó el alcohol L, cuya estructura se corresponde con la de un ent-2 α -hidroxi-18,19-dinor-5 α -esteroide, midiéndose el valor de +0,3 a 190 nm⁶, lo que parece estar en buena armonía con el valor observado en el primero de los antecedentes antes mencionados.

Por lo que respecta a los acetatos, suelen presentar un claro efecto Cotton con máximo en la zona 210-215 nm (en MeOH). El trabajo más reciente sobre los mismos es debido también a Kirk y col. (84), y comprende un análisis empírico de una amplia serie de acetatos, principalmente esteroides que les permite asignar contribuciones específicas de enlaces C-C significativas del resto alquílico, según su disposición espacial.

En nuestro caso, para el acetato examinado LXII, correspondiente al alcohol LI, solo predicen un enlace C-C significativo, el marcado como bab, según su notación (Esquema 25), al que asignan una contribución de -0,1.

El valor registrado para LXII, $\Delta\epsilon$ -0,07 (212 nm, MeOH), coincide

de razonablemente con tal predicción.



NOTAS

1. Se utilizan los términos "consignado" y "designado" según la definición de Klyne y Kirk (79) para los correspondientes términos ingleses. Véase también nota en (5) sobre su traducción.
2. Las pequeñas diferencias existentes entre las tablas 1 y 2 para las estructuras bicíclicas caen dentro del error experimental. Por otra parte, el grado de aproximación que pretenden lograr Klyne y Kirk mediante su tratamiento es que el valor de $\Delta\epsilon$ predicho difiera del experimental en menos de 0,2 en valor absoluto.
3. La configuración absoluta se ha deducido del signo del efecto Cotton $\Delta\epsilon(n+\pi^*)$, aplicando la regla de los octantes.

4. El metilo a que se hace referencia es el situado sobre el C-10 (numeración de esteroides), ya que al situado sobre el C-13 no se le concede un efecto apreciable.
5. Incidentalmente, la validez de los enunciados b_1 y/o b_2 resulta evidente, ya que si fuesen falsos, resultaría posible, utilizando los valores de $\delta\Delta\epsilon$ para los grupos metilo, reconstruir los valores de $\Delta\epsilon$ para las propias decalonas, lo que no se corresponde con la realidad.
6. Mínima longitud de onda alcanzada.

B. SOBRE SINTESIS BIOMIMETICAS DE ESTEROIDES

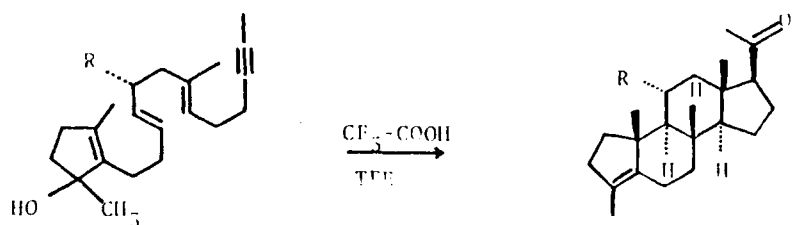
B.1. ESTUDIOS DIRIGIDOS HACIA LA OBTENCION DE PROGESTERONAS CON SUSTITUYENTES OXIGENADOS EN C-11.

B.1.1. Antecedentes bibliográficos

Cuando se despertó el interés por extrapolar las distintas estrategias de síntesis biomiméticas a la consecución de esteroides sustituidos en C-11, uno de los aspectos nuevos, cuyo conocimiento resultó de gran interés, fué la influencia estereoquímica que el sustituyente en la posición pro-C-11 del sustrato pudiese ejercer sobre la generación de los restantes centros quirales que se producían en la etapa de ciclación.

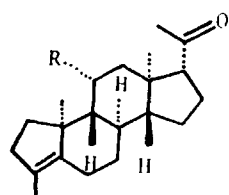
La ciclación del sustrato LXIIIa (85, 86) sin sustituyente en la posición pro-C-11 da un único producto tetracíclico racémico, ya que el ataque del carbono de la posición pro-C-9 al carbono de la posición pro-C-10 puede ser indistintamente, por delante o por detrás del plano del anillo, dando lugar a la mezcla de enantiómeros LXIVa y LXVa respectivamente. La ciclación del sustrato LXIIIb (87), requiere condiciones más enérgicas que su homólogo sin sustituir LXIIIa, y da únicamente el producto tetracíclico LXIVb con un rendimiento mayor del 60%; no se detecta la presencia del otro posible diastereómero LXVb.

Luego la presencia del centro quiral pro-C-11, origina una inducción asimétrica total, produciendo únicamente el diastereómero 11 α -metil, LXIVb.



LXIIIa R = H
LXIIIb R = CH_3

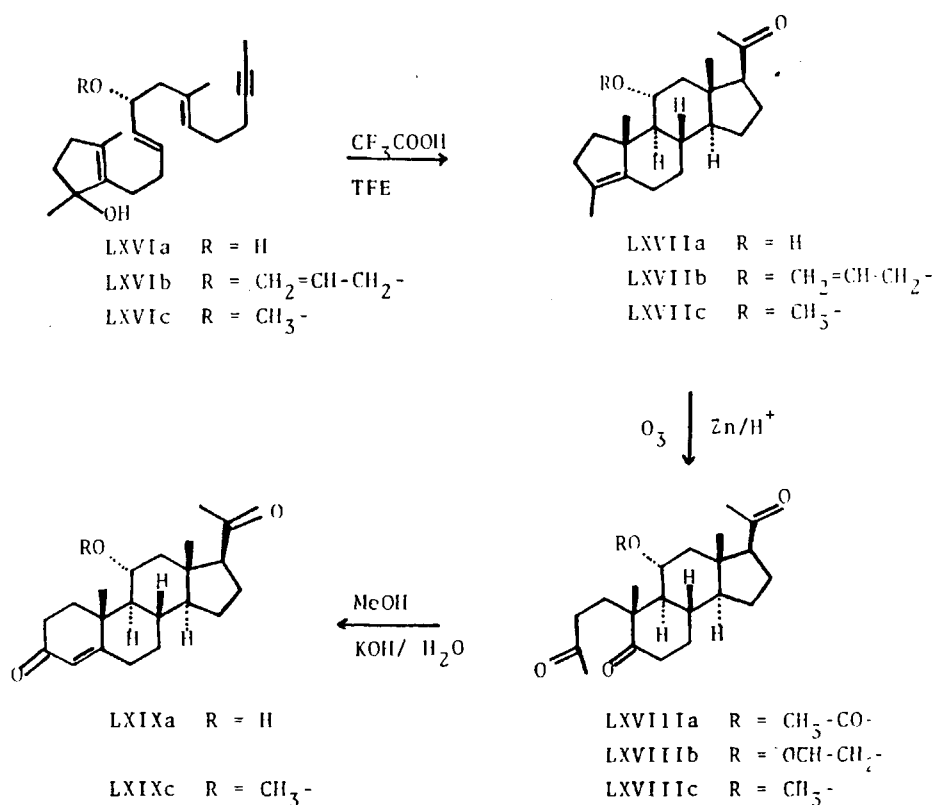
LXIVa R = H
LXIVb R = CH_3



LXVa R = H
LXXVb R = CH_3

La síntesis de un esteroide con un sustituyente oxigenado en la posición 11 fué conseguida tras muchos estudios (88-90) por S. Escher (91) que consiguió la ciclación del sustrato LXVIa obteniendo el compuesto LXVIIa y a partir de él, 11α -hidroxiprogesterona (LXIXa) (Esquema 26). Aunque inicialmente estas síntesis se efectuaron partiendo de sustratos racémicos y llegando en consecuencia, a productos finales también racémicos, recientemente (92), se ha llevado a cabo la ciclación del propio enantiómero LXVIa (el de configuración R en la posi

ción pro-C-11) así como las siguientes reacciones del Esquema 26, sin que se produzcan racemización, lo que ha permitido obtener 11 α -hidroxi progesterona, por medio de una síntesis asimétrica total.



Esquema 26

El bajo rendimiento en la ciclación del sustrato LXVIa (inicialmente 33%, posteriormente 50% (92)) puede deberse a alguno o a

rios de los siguientes motivos:

- a) Impedimento estérico al sustituyente en la posición pro-C-11.
- b) Disminución de la nucleofilia del enlace olefínico disustituido debido al efecto inductivo del oxígeno alílico.
- c) Destrucción prematura de este sistema alílico debido a los agentes de ciclación ácidos.

Por todo ello se consideró de interés examinar el proceso de síntesis biomimética partiendo de sustratos análogos, pero que tuviesen en la posición pro-C-11 otras funciones oxigenadas, tales como los ésteres alílico y metílico.

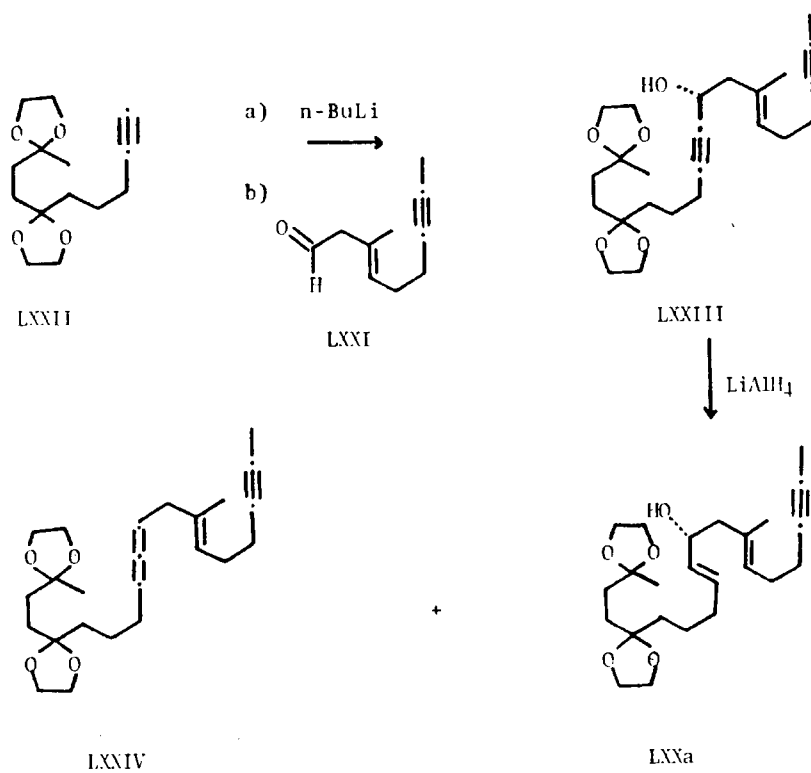
En consecuencia, hemos programado y llevado a cabo la síntesis del 2-(5-alloxi-7-metiltrideca-3,7-dien-11-inil)-1,3-dimetilciclopent-2-enol (LXVIb) y del 1,3-dimetil-2-(5-metoxi-7-metiltrideca-3,7-dien-11-inil) ciclopent-2-enol (LXVIc), estudiando posteriormente sus reacciones de ciclación y la transformación de los productos de ciclación en progesteronas 11-sustituidas.

Siguiendo el antecedente más inmediato (91) se eligió como intermediario sintético común el dieninol dicetálico LXXa, cuya preparación estaba ya relativamente bien estudiada y cuya conversión en los sustratos de ciclación LXVIb y LXVIc era previsible que no plantease mayores dificultades.

B.1.2. Síntesis del dieninol LXXa, intermediario común en las síntesis de los sustratos de ciclación LXVIb y LXVIc.

La síntesis del compuesto LXXa que hemos utilizado, es prácti-

camente análoga a la realizada por S. Escher y B. Metcalf (91) y se indica en el Esquema 27. Se trata de una síntesis convergente cuyo paso clave se lleva a cabo añadiendo el aldehído insaturado LXXI a la sal de litio del dicetal acetilénico LXXII, obteniendo el alcohol propargílico LXXIII, cuya reducción con hidruro de litio y aluminio da lugar al alcohol alílico LXXa. En esta reducción también se obtiene el aleno LXXIV en diversas proporciones (5-10%), que se puede separar por cromatografía en columna.

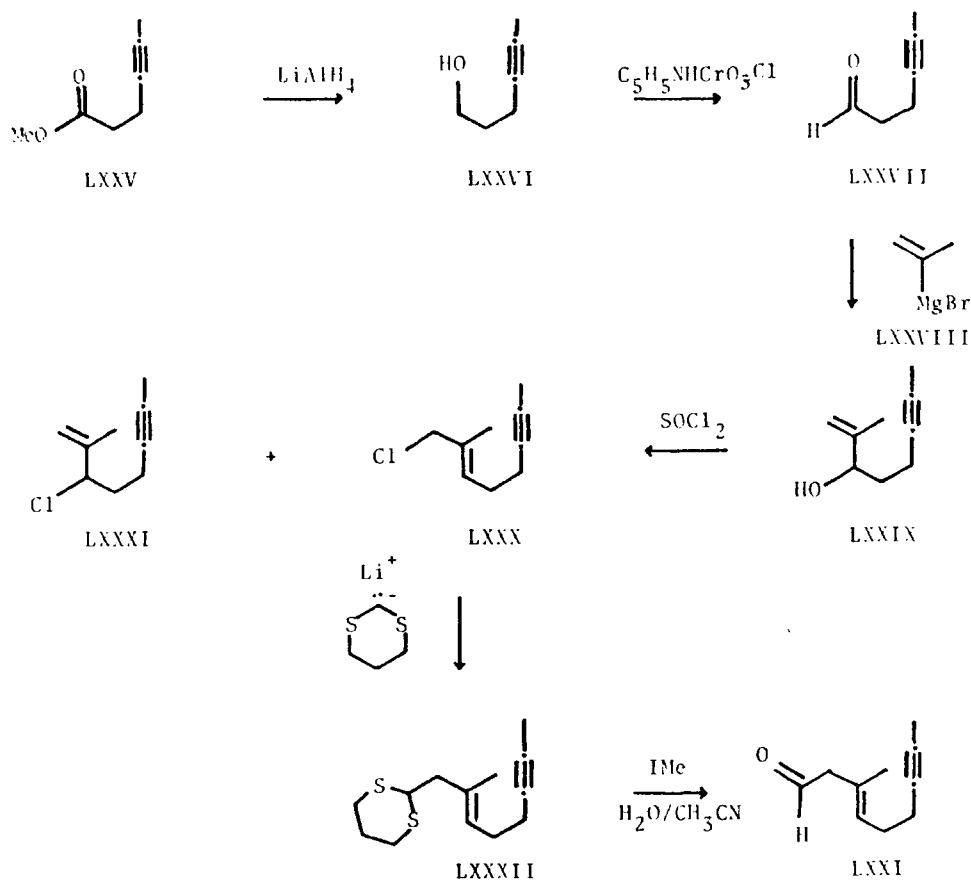


Esquema 27

El 5-metilnon-5-en-7-inal (LXXI) se obtiene a su vez mediante el proceso de síntesis reseñado en el Esquema 28. El 4-hexinoato de metilol¹ (LXXV) (86), se reduce con hidruro de litio y aluminio a 4-hexinol (LXXVI) que se oxida a 4-hexinal (LXXVII) con clorocromato de piridina, utilizando el procedimiento de Corey (95), que da mejores resultados que el oxidante Collins, trióxido de cromo en piridina, usado por Escher (89, 94). Si se aísla y purifica el aldehído LXXVII, los rendimientos disminuyen en más de un 20%, debido a la volatilidad del mismo, por lo que generalmente una solución del aldehído en tetrahydrofurano, obtenida en el proceso de oxidación, es utilizada sin más purificaciones en la reacción de Grignard con el bromuro de isopropenilmagnesio, consiguiéndose así el 2-metiloct-1-en-6-in-3-ol (LXXIX), cuya menor volatilidad permite su purificación sin pérdidas en el rendimiento.

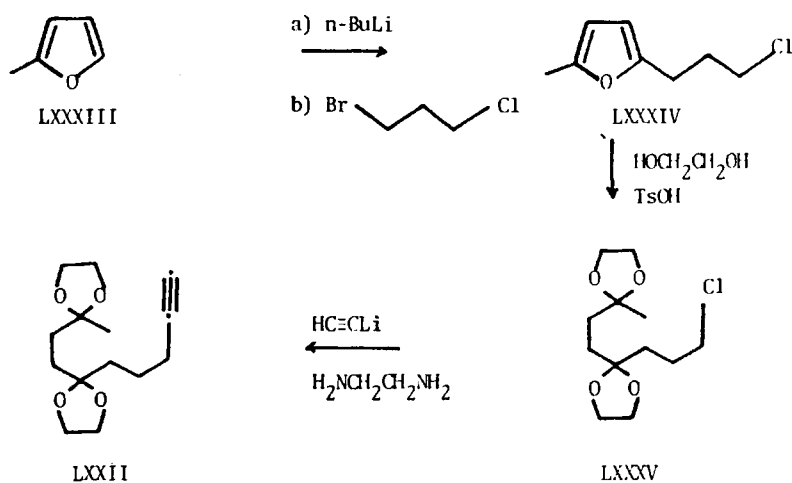
El alcohol alílico LXXIX reacciona con el cloruro de tionilo, en condiciones en las que se produce la reacción estereoselectiva S_N1' (95,96) dando el E-1-cloro-2-metiloct-2-en-6-ino (LXXX). Este cloruro primario LXXX aparece contaminado por un 12-15% del cloruro secundario LXXXI, obtenido por sustitución directa. Aunque la separación de ambos cloruros es posible por destilación, tal paso no es en rigor necesario ya que solamente el cloruro primario reacciona con el anión del 1,3-ditiaciclohexano (97) para dar el tioacetal LXXXII cuya hidrólisis conduce al aldehído insaturado LXXI.

Por su parte el dicetal acetilénico LXXII se ha preparado según el proceso sintético indicado en el Esquema 29, basado en el método de Hendrick (86,98). Se obtiene el 5-litio-2-metilfurano, por metalación en tetrahydrofurano del 2-metilfurano (LXXXIII) con n-butillitio-



Esquema 28

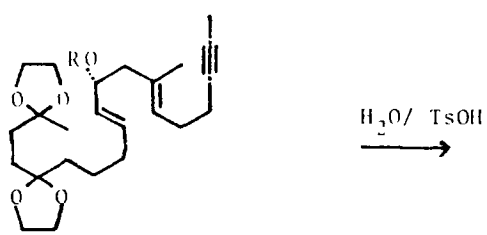
tio y a continuación se hace reaccionar con 1-bromo-3-cloropropano para dar el 2-(3-cloropropil)-5-metilfurano. (LXXXIV). La alcoholisis con etilenglicol del compuesto LXXXIV da el clorodicetal LXXXV, que alquila el acetiluro de litio para obtener el compuesto LXXII.



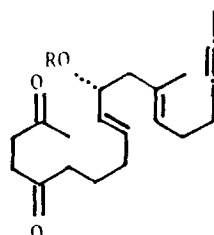
Esquema 29

B.1.3. Preparación del sustrato de ciclación LXVIb

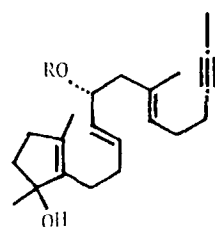
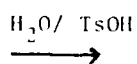
La obtención del sustrato LXVIb se ha realizado, finalmente según se indica en el Esquema 30. El alcohol alílico LXXa reacciona con bromuro de alilo e hidruro sódico en benceno (99) dando lugar al compuesto LXXb, que se hidroliza en acetona conteniendo un 5% de agua y ácido p-toluensulfónico para dar la diona LXXXVib, la cual, sometida a una condensación aldólica en medio básico con metanol y solución acuosa de hidróxido potásico, origina la enona LXXXVIIb. Las proporciones relativas de metanol e hidróxido potásico son las utilizadas en el grupo de Stanford para reacciones de este tipo, ya que se ha comprobado son las que dan lugar a la aparición de menores cantidades de la otra posible enona de origen cinético LXXXVIIb.



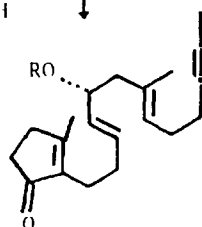
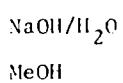
LXXa R = H-
 LXXb R = CH₂=CH-CH₂-
 LXXc R = CH₃-



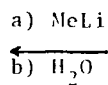
LXXXVIb R = CH₂=CH-CH₂-
 LXXXVIc R = CH₃-



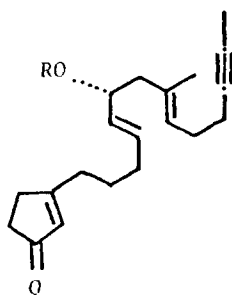
LXVIb R = CH₂=CH-CH₂-
 LXVIc R = CH₃-



LXXXVIIb R = CH₂=CH-CH₂-
 LXXXVIIc R = CH₃-



Esquema 30



LXXXVIIIb R = CH₂=CH-CH₂-
 LXXXVIIIc R = CH₃-

La conversión de la enona LXXXVIIb en el sustrato de ciclación LXVIb se hace siempre inmediatamente antes de la ciclación debido a la poca estabilidad del alcohol terciario. La reacción se lleva a cabo con metillitio en éter etílico y posterior hidrólisis del compuesto lítico formado con agua.

B.1.4. Estudio de la reacción de ciclación del 2-(5-aliloxi-7-metil-trideca-3,7-dien-11-inil)-1,3-dimetilciclopent-2-enol, (sustrato LXVIb).

Los procesos de ciclación se han llevado a cabo usando como catalizador ácido trifluoracético y como disolvente 2,2,2-trifluoretanol, cloruro de metileno, o mezclas de ambos en diferentes proporciones y a distintas temperaturas y tiempos de reacción.

La adición se realiza añadiendo el sustrato LXVIb, disuelto en el disolvente sobre el ácido. Si la adición se hace extremadamente lenta se observa una ligera mejora en el rendimiento.

Las condiciones y resultados de las diversas reacciones de ciclación efectuadas con el sustrato LXVIb se indican en la Tabla 6.

Los rendimientos en la sustancia tetracíclica LXVIb, son del orden del 40%. Además del producto tetracíclico, fácilmente reconocible mediante el Espectro de R.M.N. por las señales de resonancia de los metilos angulares, aparecen como subproductos de las ciclaciones otras sustancias de naturaleza menos polar que no han sido estudiadas. Los rendimientos de las reacciones de ciclación para el sustrato LXVIb son ligeramente inferiores a los obtenidos para la ciclación del sustrato LXVIa (91,92), cuando el sustituyente en la posición 11 es el

Tabla 6

Ensayo N°	Sustrato		Disolvente (composición volumétrica) TFE:CH ₂ Cl ₂	TFA mol/mol sust.	Tiempo de reacción (temperatura)	Rendimiento en i.XVIIb* %
	Cantidad mg	Conc. μmol/ml				
1	25	20,0	100:0	0,25	2h (0°) +15h (25°)	30
2	50	11,3	23:77	0,27	4h (-10°)+15h (25°)	40
3	50	29,4	100:0	0,44	4h (-10°)+15h (25°)	38
4	50	14,7	0:100	0,27	4h (-10°)+15h (25°)	16
5	60	6,8	23:77	0,44	4h (-10°)+15h (25°)	41
6**	50	29,4	100:0	0,27	4h (-10°)+15h (25°)	57***
7**	60	29,3	100:0	0,27	4h (-10°)+15h (25°)	39
8**	100	29,4	100:0	0,27	3h (0°)	35
9**	100	29,4	100:0	0,44	3h (0°)	36
10**	100	11,3	23:77	0,27	3h (-12°)+15h (25°)	45
11**	100	18,3	37:63	0,27	3h (-15°)+17h (25°)	40

* ± 2%. Determinado respecto al producto aislado por cromatografía.

** Adición muy lenta (periodos de una a dos horas)

*** Este rendimiento no se logró reproducir.

hidroxilo. Esto , probablemente, es debido a la menor estabilidad del sustituyente alílico en las condiciones de ciclación, lo que puede conducir a reacciones secundarias indeseables.

B.1.5. Transformaciones ulteriores de la 11 α -aliloxi -3- metil-A-nor-Pregn-3-en-20-ona (LXVIIb).

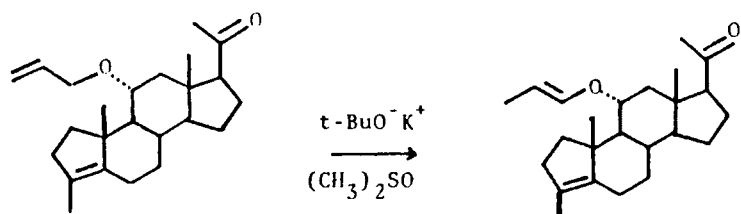
La ozonólisis del compuesto tetracíclico LXVIIb da un producto cuyos datos espectrales están de acuerdo con la estructura LXVIIb (Esquema 26) pero la condensación aldólica en condiciones básicas de esta sustancia, conduce a una mezcla de varios productos. Uno de los que aparecen en menor proporción, tiene un tiempo de retención en cromatografía gas-liquido y un Rf en cromatografía en capa fina similares a los de la 11-hidroxiprogesterona, pero debido a la pequeña proporción en que se encuentra, no se llegó a intentar su aislamiento y purificación.

A la vista de los resultados anteriores, se intentó la ruptura del éter alílico, según se indica en el Esquema 31.

La isomerización del éter alílico LXVIIb al éter 1-propenílico LXXXIX se realiza con t-butóxido potásico en dimetilsulfóxido a 100° (99,100). El compuesto LXXXIX, con óxido mercúrico y cloruro mercúrico, da el alcohol LXVIIa con bajo rendimiento.

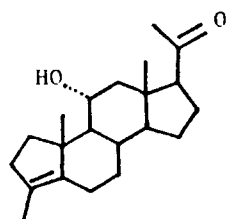
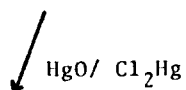
B.1.6. Preparación del sustrato de ciclación LXVIc

El alcohol alílico LXXa reacciona con hidruro sódico y yoduro de metilo para dar el éter metílico LXXc que se somete a hidrólisis seguido de condensación aldólica en las mismas condiciones utilizadas an-



LXVIIb

LXXXIX



LXVIIa

Esquema 31

teriormente para el éter alílico, obteniéndose así la enona LXXXVIc. (Esquema 30).

Cómo en el caso anterior, la transformación de la enona LXXXVIc en el sustrato de la ciclación LXVIc se hace inmediatamente antes de efectuar la ciclación, por tratamiento con metililitio y poste

rior hidrólisis.

B.1.7. Estudio de la reacción de ciclación del 1,3-dimetil-2-(5-metoxi-7-metiltrideca-3,7-dien-11-inil)ciclopent-2-enol (sustrato LXVIc).

La ciclación del sustrato LXVIc había sido intentada sin éxito en trabajos anteriores realizados en el Departamento de Química de la Universidad de Stanford (89).

Por nuestra parte, cambiando las condiciones de reacción, en especial utilizando una mayor concentración de ácido, conseguimos el resultado apetecido.

Las condiciones utilizadas, así como los resultados obtenidos se reflejan en la Tabla 7.

Los rendimientos de las reacciones de ciclación oscilan entre el 30 y el 58%, claramente superiores a los encontrados en la ciclación del sustrato LXVIb, cuando el sustituyente en la posición 11 es el éter alílico en vez del metílico. El rendimiento máximo, 58%, es también superior al encontrado en la ciclación de LXVIa, cuando el sustituyente es el hidroxilo, aunque la diferencia no es demasiado grande.

B.1.8. Obtención de la 11 α -metoxiprogesterona (LXIXc).

La obtención de la 11 α -metoxiprogesterona se efectuó según se ha indicado anteriormente (Esquema 26). La 11 α -metoxi-3-metil-A-nor-preg-3-en-20-ona (LXVIIc), sometida a ozonólisis y posterior ruptura del ozónido formado con cinc en medio ácido da la 11-metoxi-4,5-seco-

Tabla 7

Ensayo N°	Sustrato		Disolvente (composición volumétrica) TFE:CH ₂ Cl ₂	TFA mol/mol sust. TFE:CH ₂ Cl ₂	Tiempo de reacción (temperatura)	Rendimiento en LXVIIĒ* %
	Cantidad mg	Conc. μmol/ml				
1	50	32,0	100:0	0,41	3h (-12°)+15h (25°)	58
2	50	12,3	23:77	0,24	3h (-12°)+15h (25°)	50
3**	50	32,0	100:0	0,41	4h (-20°)+15h (25°)	50
4**	48	4,3	100:0	1,28	3h (-12°)+15h (25°)	38
5**	50	32,0	100:0	0,41	3h (0°) +15h (25°)	30
6**	50	12,3	23:77	0,24	3h (-12°)+15h (25°)	48
7**	200	32,0	100:0	0,41	3h (-12°)+15h (25°)	45
8**	50	32,0	100:0	0,41	5h (0°) +15h (25°)	51
9	45	7,1	50:50	1,82	3h (-12°)+15h (25°)	35
10**	50	8,0	50:50	1,62	3h (-12°)+15h (25°)	46

* ±2%. Determinado respecto al producto aislado por cromatografía.

** Adición muy lenta (periodos de una a dos horas).

3,5,20-pregnanotriona (LXVIIc), cuya condensación aldólica en medio básico permite obtener un compuesto que se identifica con la 11 α -metoxi progesterona (LXIXc) por los datos espectrales y por comparación con una muestra auténtica¹.

NOTAS

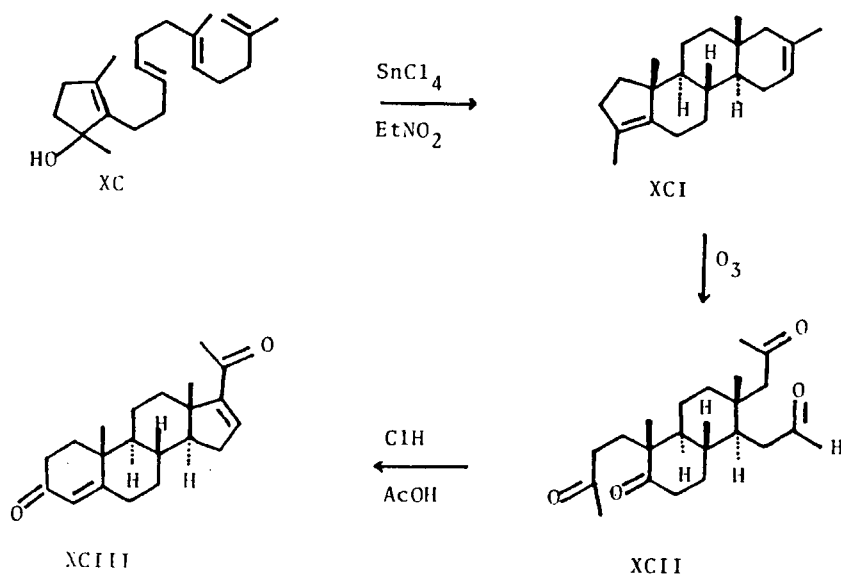
1. Obtenida por T. Egelte a partir de 11 α - hidroxiprogesterona natural.

B.2. SÍNTESIS Y ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE CICLACIÓN DEL 2-(5-HIDROXI-7,11-DIMETIL-3,7,11-DODECATRIENIL)-1,3-DIMETILCICLOPENT-2-ENOL (SUSTRATO XCIV).

B.2.1. Antecedentes bibliográficos.

Otra de las rutas de síntesis biomiméticas de esteroides que Johnson y col. han explotado con gran éxito, se basa en el empleo como sustrato de la ciclación realizada bajo catálisis ácida, del 1,3-dimetil-2-(7,11-dimetil-3,7,11-dodecatrienil)ciclopent-2-enol (XC), lo que permite obtener el hidrocarburo tetracíclico XCI con un rendimiento del 70% (95, 101).

La importancia de este hidrocarburo es clara ya que, según se indica en el Esquema 32, su ozonólisis seguida de una doble condensación

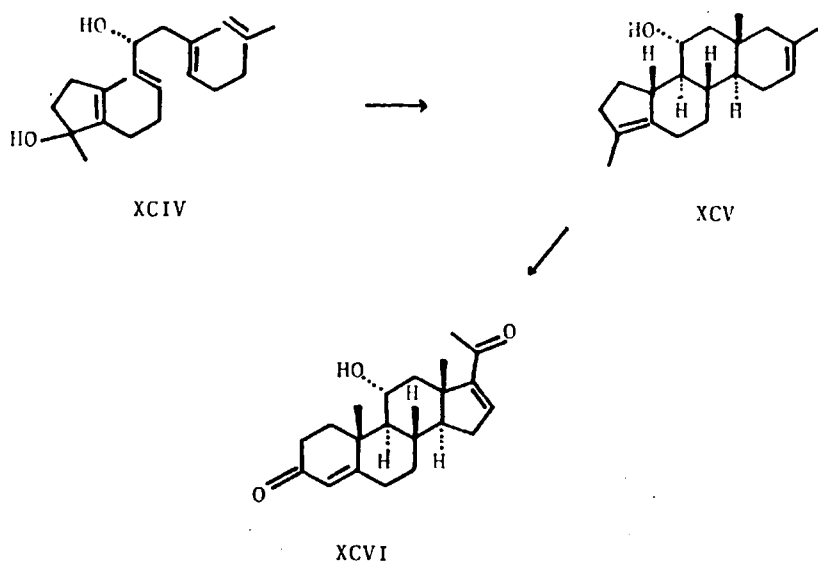


Esquema 32

ción intramolecular, origina la 16,17-deshidroprogesterona racémica (XCIII).

Dentro del marco general de la búsqueda de rutas biomiméticas que condujesen, en último término, a progesteronas 11-oxygenadas, se nos propuso el estudio del efecto que ejerce la presencia de un grupo hidroxilo en la posición pro-C-11 del sustrato, sobre un proceso de ciclación análogo al indicado.

Para ello hubimos de sintetizar el compuesto XCIV y someterlo a diversas condiciones de ciclación que condujesen al dienol tetracíclico XCV, intermediario en la obtención de la 11 α -hidroxi-16,17-deshidroprogesterona XCVI.



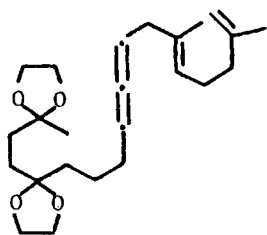
B.2.2. Síntesis del sustrato de ciclación XCIV.

El procedimiento utilizado es una adaptación, con las variaciones pertinentes, del utilizado por Metcalf y Escher para la síntesis del ciclopentenol LXVIa (91) y que nosotros también usamos, según se describe en las Secciones B.1.2, B.1.3 y B.1.6 de esta memoria, para la obtención de los compuestos LXVIb y LXVIc. La secuencia sintética global se representa en el Esquema 33.

El 4-metilpent-4-en-1-ol (XCVII) se prepara por una síntesis de Grignard entre el cloruro de metalilmagnesio y óxido de etileno. Este alcohol es oxidado a su correspondiente aldehído, XCVIII, utilizando el reactivo de Corey, clorocromato de piridina (93). Como en el caso del aldehído LXXVII, este aldehído tampoco se purifica para evitar una disminución del rendimiento, sino que una disolución del producto bruto en tetrahidrofurano se utiliza directamente en la reacción con el bromuro de isopropenilmagnesio para dar el 2,6-dimetilhepta-1,6-dien-3-ol (XCIX). Este alcohol alílico reacciona con cloruro de tionilo, en condiciones de dar una reacción S_N1' (95), rindiendo (como hemos visto anteriormente en un caso semejante) una mezcla de los cloruros alílicos primario, C, y secundario, CI, en una relación 85:15 respectivamente. Esta relación se calcula fácilmente a partir de los datos de R.M.N. y de cromatografía gas-líquido de su mezcla. La mezcla de los cloruros se trata con el carbanión de 1,3-ditiano para dar el ditioacetal CII, contaminado con un 2% de un producto no identificado. La hidrólisis del tioacetal CII da lugar al 3,7-dimetil-3,7-octadienal (CIII), que se usa inmediatamente en la reacción de copulación siguiente, con el fin de evitar la isomerización del coble

enlace de la posición 3-4 a la posición 2-3, conjugado con el grupo aldehído.

La adición del aldehído insaturado (CIII) a la sal de litio del dicetal acetilénico LXXII permite obtener el alcohol propargílico CIV. El paso siguiente de la síntesis es la reducción del triple enlace del alcohol propargílico para dar el alcohol alílico CV. Si esta reducción se hace con tetrahidruroaluminato de litio se obtiene un 10% aproximadamente del aleno CVI. Para evitar esto se utiliza como agente reductor el dihidruro-bis-(β -metoxietoxi)aluminato de sodio¹, con lo cual se disminuye la cantidad de aleno formado a menos del 1%.



CVI

La hidrólisis de los grupos acetal se hace en acetona con ácido p-toluensulfónico como catalizador, pero previamente debe acetilarse el grupo hidroxilo, obteniéndose el acetato CVII, para evitar isomerizaciones u otras reacciones del grupo alcohólico libre. Se obtiene así la diona CVIII, cuyo tratamiento alcalino verifica la condensación y la saponificación permitiendo obtener la ciclopentanona CIX. El otro posible producto de la condensación, la ciclopentanona CX, aparece también, si bien en pequeña proporción, y ambas enonas se pueden separar por cromatografía en columna.

La reacción de la enona CIX con metililitio en éter a 0°, permite obtener el deseado sustrato de ciclación, XCIV. Como en casos análogos antes reseñados, debido a su inestabilidad, su preparación se efectúa inmediatamente antes de ser utilizado en la reacción de ciclación.

B.2.3. Estudio de la reacción de ciclación del sustrato XCIV.

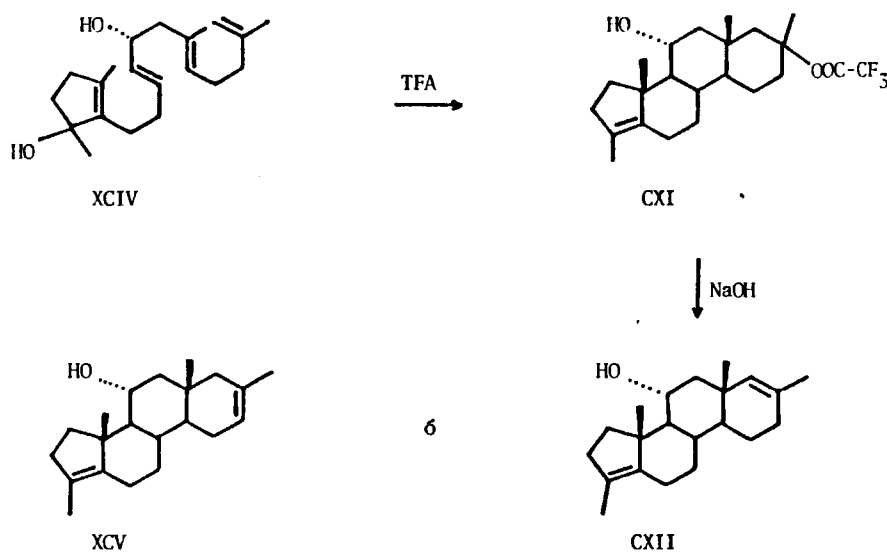
La ciclación del sustrato XCIV resulta ser un difícil problema. En contra de lo esperado, el cloruro estánnico, que es un agente de ciclación excelente para el alcohol XC (95,102), cuando se utiliza como agente ciclante para el sustrato con el grupo hidroxilo en posición pro-C-11, XCIV, conduce a mezclas de gran número de productos, sin que se haya podido poner en evidencia la presencia entre los mismos de sustancias tetracíclicas. Tras probar gran variedad de concentraciones, temperaturas y disolventes sin ningún resultado positivo, este reactivo fué desechado.

Otros intentos de ciclación utilizando como catalizadores ácidos, trifluoruro de boro, ácido fórmico, ácido sulfúrico y dióxido de azufre, dieron también resultados negativos.

Utilizando ácido trifluoroacético como agente ciclante se obtuvo un producto tetracíclico si bien con rendimientos muy bajos. Después de investigar diversas condiciones de reacción, los mejores resultados se obtuvieron adicionando muy lentamente el sustrato XCIV, disuelto en cloruro de metileno, sobre una disolución de ácido trifluoroacético en 2,2,2-trifluoretanol y cloruro de metileno a 0°. El producto de la ciclación es una mezcla de compuestos de los cuales un 10% co-

responde a un producto tetracíclico.

Un estudio de la reacción por cromatografía de gases muestra que la sustancia de partida ha desaparecido después de 30 minutos de reacción a 0°. A temperaturas superiores (22°), la desaparición del sustrato de partida ocurre en periodos de tiempo más cortos, pero se obtienen mayores cantidades de otros productos secundarios, con tiempos de retención mayores en C.G.L.



La identidad del producto tetracíclico no pudo ser comprobada de un modo absoluto, debido a la escasa cantidad obtenida, si bien todos los datos disponibles indican que debe corresponder a la estructura XCV o bien a su isómero CXII.

La espectrometría de masas muestra que la sustancia tetracíclica obtenida da un ión molecular de $M/e = 300$, que se corresponde con las estructuras indicadas, XCV ó CXII.

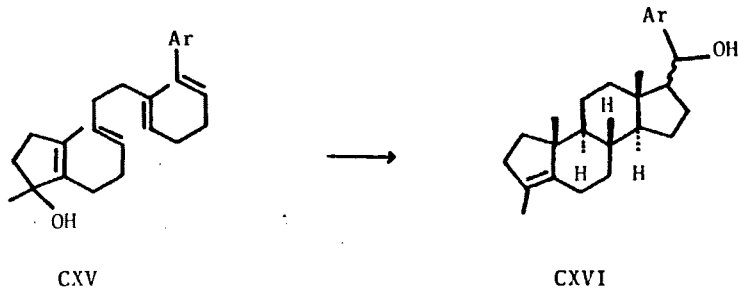
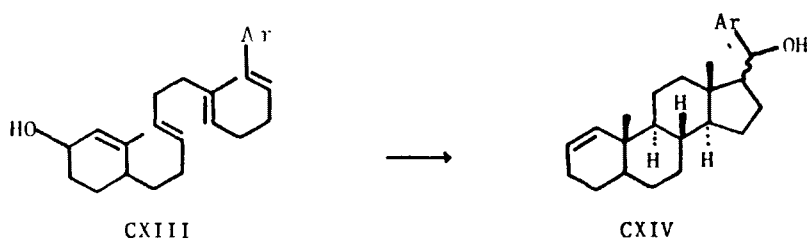
NOTAS

1. Habitualmente conocido por Red-A1, nombre comercial de una disolución suya.

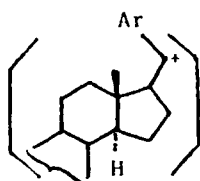
B.3. SINTESIS Y ESTUDIO DE LA REACCION DE CICLACION DEL 2-(12-p-FLUOR-FENIL-7-METIL-3,7,11-DODECATRIENIL)-1,3- DIMETILCICLOPENT-2-ENOL (SUSTRATO CXXI)

B.3.1. Antecedentes bibliográficos

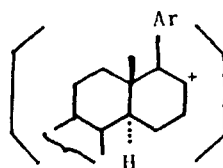
Otro de los aspectos de las reacciones de ciclación biomiméticas en cuyo estudio más extensamente se han distinguido W.S. Johnson y col. se refiere a la utilización del grupo estireno como grupo terminal del sustrato de ciclación. La importancia de este grupo se debe a que su presencia en sustratos del tipo CXIII ó CXV conduce a anillos D de 5 miembros.



Esto se interpreta en el sentido de que en la ciclación se forma preferentemente el catión más estable, de los dos posibles en principio, CXVII y CXVIII. El catión de tipo bencílico CXVII está estabilizado por resonancia, lo que conduce a la formación preferente del anillo D de cinco miembros.



CXVII

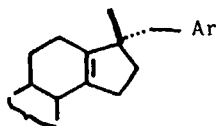


CXVIII

Así el compuesto CXIII, siendo Ar = fenilo conduce a CXIV, Ar = C_6H_5 con un 70% (103).

Buenos rendimientos se obtienen también cuando el sustituyente Ar es p-tolilo (104), o α -naftilo (105).

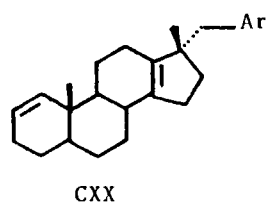
Uno de los problemas del grupo terminal estirilo es la aparición, en algunos casos, del producto de ciclación CXIX que



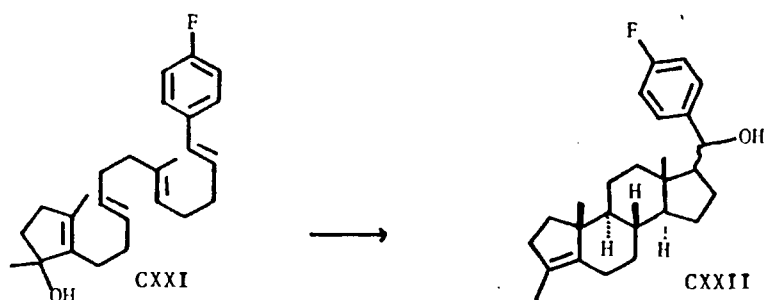
CXIX

se origina a partir del catión CXVII por una migración del H del C-17 al C-20 seguido de una migración del grupo metilo del C-13 al C-17. Así en el caso del compuesto CXIII, Ar = fenilo el producto de transposición CXX aparece en un 10% de rendimiento, (103) mientras que no se encuentra nada de este producto CXX si Ar es p-metoxifenilo ó α -nafti-

10. (105).



Nuestro propósito en esta última parte del trabajo consistió en la síntesis y ensayo de la ciclación del sustrato CXXI, dentro de la serie de estudios sobre grupos estirilo terminales, que realiza el grupo de trabajo dirigido por el Profesor Johnson.



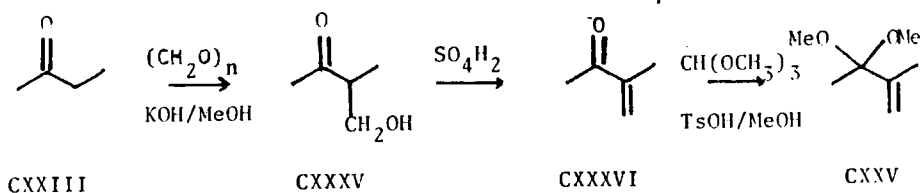
B.3.2. Síntesis del sustrato de ciclación CXXI

La síntesis del sustrato CXXI se ha llevado a cabo por un procedimiento distinto del descrito anteriormente para la preparación de los sustratos LXVIb, LXVIc, LXVIc y XCIV (Secciones B.1.2., B.1.3, B.1.6 y B.2.2).

Se trata también de una síntesis convergente, como puede apre

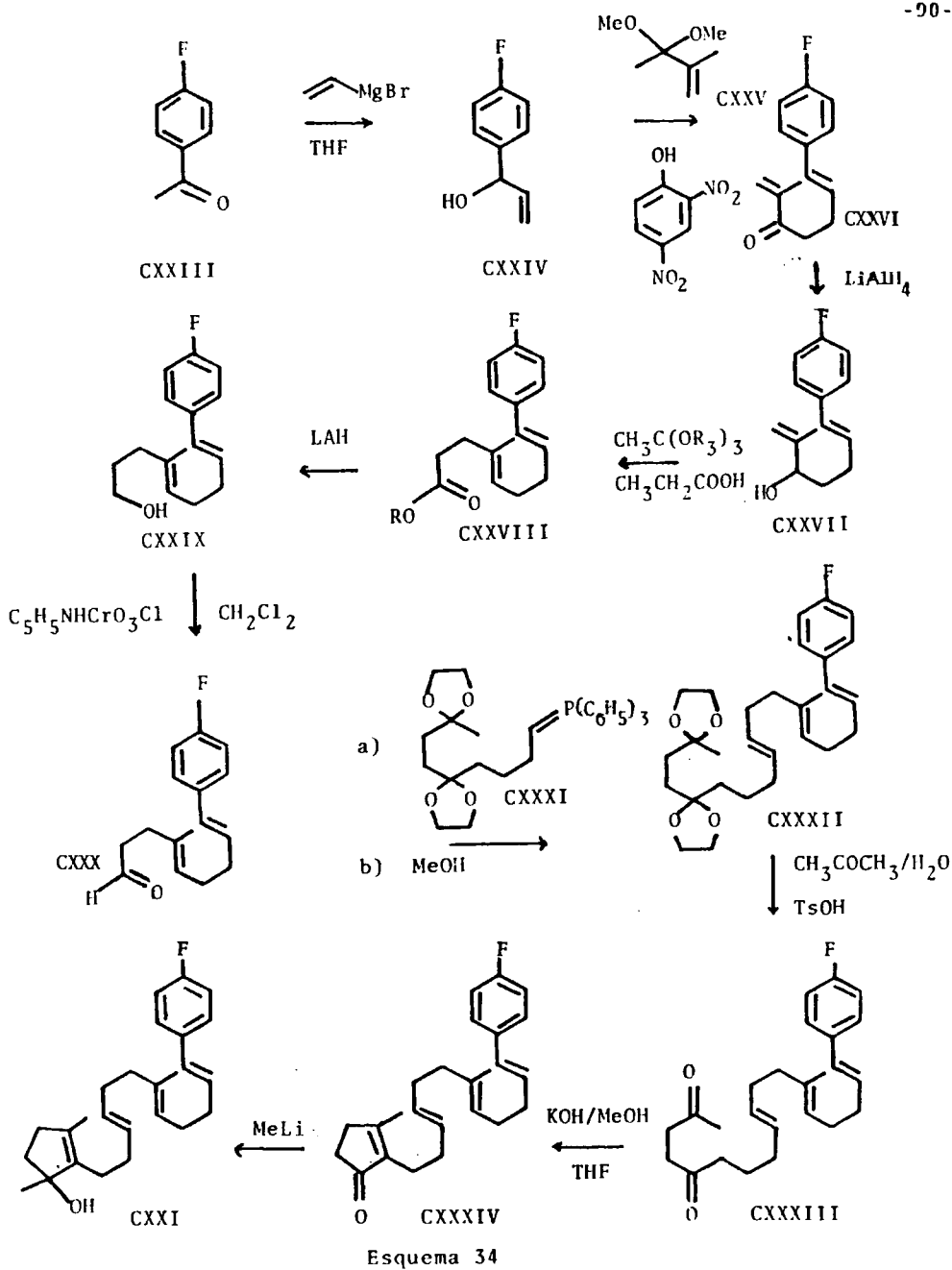
ciarse en el Esquema 34, siendo el paso clave la reacción de Wittig con la modificación de Schlosser (106) entre 9-p-fluorfenil-4-metil-4,8-nonadienal (CXXX) y el fosforano CXXXI.

El p-fluorbenzaldehído (CXXIII), se trata con bromuro de vinilmagnesio (107) en tetrahidrofurano, obteniendo el alcohol alílico CXXIV, que a continuación se hace reaccionar con 3,3-dimetoxi-2-metil-1-buteno (CXXV)¹, en las condiciones usadas por Johnson y col. (105, 108) para dar la enona CXXVI. Este proceso se interpreta (Esquema 36) en el sentido de que el alcohol CXXIV y el cetal CXXV reaccionan, bajo catálisis ácida, para producir el éter enólico CXXXVII, compuesto que no se aísla, sino que en el propio medio de reacción sufre una transposición de Claisen, con lo que se origina de manera estereoespecífica la cetona CXXVI, con el nuevo enlace doble en configuración trans.

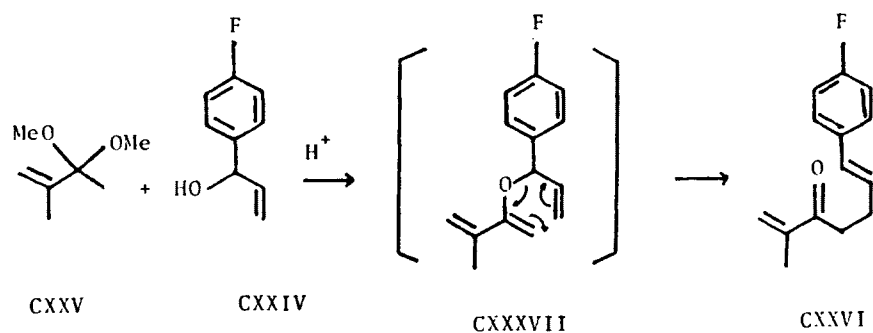


Esquema 35

Esta cetona CXXVI se reduce con hidruro de litio y aluminio al alcohol alílico CXXVII cuya reacción con ortoacetato de metilo o de etilo en medio ácido da lugar al éster CXXVIII, probablemente mediante un proceso análogo al explicado anteriormente; es decir, formación del éster

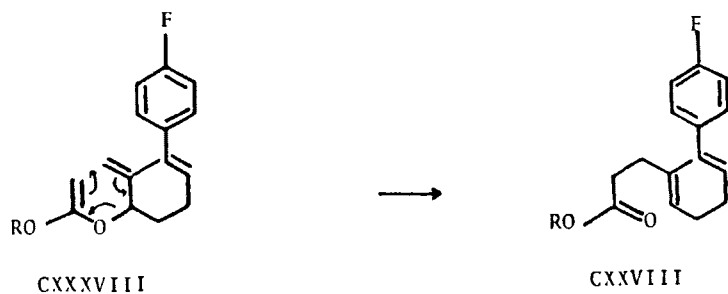


Esquema 34



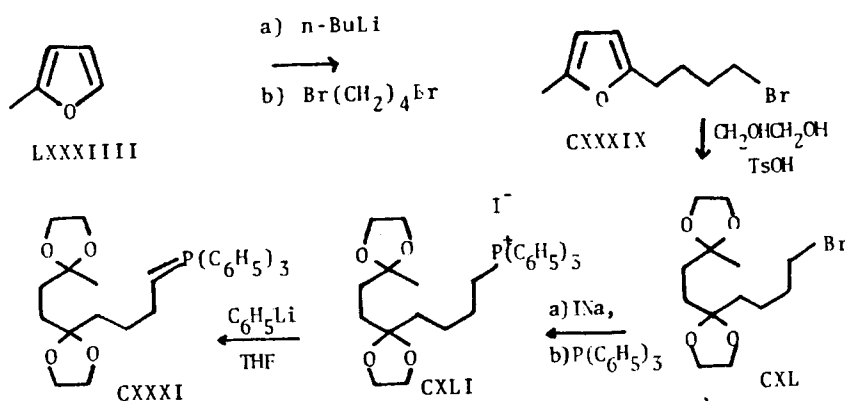
Esquema 36

enólico CXXXVIII, no aislado, que sufre la transposición de Claisen, estereoespecífica, al éster CXXVIII, con el nuevo doble enlace trisus_tituido en configuración trans (110).



La reducción del éster CXXVIII con hidruro de litio y aluminio conduce al alcohol CXXIX, que se oxida con clorocromato de piridina (93) al aldehído CXXX.

La sal de fosfonio²CXLI, necesaria para producir el fosforano CXXXI, se prepara según se indica en el Esquema 37 (compárese con el Esquema 29) (85, 111).



Esquema 37

La reacción de Wittig, siguiendo la modificación Schlosser (106) para obtener el enlace olefínico trans-sustituido, entre el aldehído CXXX, y el fosforano CXXXI conduce al compuesto CXXXII, cuya hidrólisis en medio ácido, seguida de la condensación en medio básico de la diona resultante CXXXIII de la enona CXXXIV, precursora del sustrato de ciclación CXXI, que se obtiene por reacción de la misma con metililitio en éter a 0°.

B.3.3. Ciclación del sustrato CXXI

La ciclación del sustrato CXXI ha sido llevada a cabo con áci-

do trifluoracético en cloruro de metileno a -25° obteniéndose el compuesto CXXII en un 70% de rendimiento.

No se detectó la presencia del otro posible producto de transposición CXX. (Ar = p-fluorfenilo).

NOTAS

1. La preparación del CXXV, realizada según se indica en el Esquema 35 había sido puesta a punto anteriormente (109).
2. Debemos agradecer a F. Hobbs la preparación de esta sal.

III. PARTE EXPERIMENTAL

1. SINTESIS DE (\pm) -TRANS-ANTI-TRANS-PERHIDROFENANTREN-3-ONA (VII)

1.1. Preparación de la (\pm) -trans-1-decalona

1.1.1. Obtención de mezclas de 1-decaloles

1.1.1.1. Por hidrogenación del α -naftol en presencia de níquel Raney

300 g (2,08 mol) de α -naftol se disuelven en 240 ml de metanol, se añaden 40 g de níquel Raney (preparado según (112)) y la mezcla se somete, en el interior de un autoclave, a una presión inicial de hidrógeno de 200 atmósferas, y a una temperatura de 90°. La mezcla se agita a esta temperatura hasta que la absorción de hidrógeno se hace más lenta, subiéndola entonces hasta 150°. Esta temperatura se mantiene unas 20 horas aproximadamente hasta que la absorción de hidrógeno, evidenciada por la velocidad de caída de presión es prácticamente nula.

Se enfría el autoclave y de la mezcla de reacción se separa el catalizador por filtración. Se elimina el disolvente a vacío, y el residuo se fracciona, también a vacío, a través de una columna Vigreux. La mezcla de 1-decaloles destila entre 72-80°, a 0,5-1 mm de Hg, suponiendo un total de 230 g. Los rendimientos en los distintos ensayos efectuados varían entre el 45 y 55%. No se consiguió un fraccionamiento adecuado de isómeros. Los cuatro posibles decaloles se analizan muy bien por C.G.L. (columna de 1m, con BDS al 15%, a 150°). Los picos se identifican como pertenecientes a un decalol con fusión de anillos cis o trans, por comparación con los cromatogramas de los produc

tos de oxidación de diversas fracciones, habiéndose caracterizado previamente las de cis- y trans-1-decalona por comparación con muestras auténticas. La relación cis/trans en las mezclas brutas de hidrogenación estimada de esta manera por C.G.L., es típicamente de 80/20.

Cuando en la hidrogenación se reduce el tiempo de reacción o se efectúa a una temperatura inferior a 150°, la reducción es parcial, pudiéndose aislar, por extracción con sosa y posterior acidificación, el 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol, utilizado en otras reacciones posteriores.

1.1.1.2. Por hidrogenación del α -naftol en presencia de rodio sobre carbono.

1 g (6,93 mmol) de α -naftol sublimado, se disuelve en 100 ml de etanol, se añaden 0,5 g de rodio sobre carbono al 5% y 0,01 ml de ácido acético. Se somete esta mezcla a una presión inicial de hidrógeno de 3,4 atmósferas en un hidrogenador Parr a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas se analiza una muestra por C.G.L., apreciándose una relación de mezclas de 1-decaloles a tetralol de 55/45, aproximadamente, lo que evidencia que la hidrogenación ha sido incompleta.

Se prolonga a 24 el número de horas de hidrogenación sin conseguir mejorar el rendimiento en producto totalmente hidrogenado.

Otra prueba efectuada en las mismas condiciones pero añadiendo además 0,5 g de alúmina da una relación decalol/tetralol de 49/51.

1.1.2. Oxidación de las mezclas de 1-decaloles.

210 g (1,36 mol), mezcla de los cuatro isómeros de 1-decalol, se disuelven en 1200 ml de ácido acético glacial; la disolución se enfría, agitando, a 10° y se añade gota a gota una disolución de 210 g (2,10 mol) de trióxido de cromo en 280 ml de ácido acético y 280 ml de agua, manteniendo la temperatura de la disolución entre 10 y 15°. Terminada la adición que dura tres horas aproximadamente, la mezcla de reacción se deja en reposo a temperatura ambiente durante 15 horas.

Se diluye con agua y extrae con éter de petróleo. Los extractos se lavan con disoluciones concentradas de bicarbonato sódico y cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina a vacío, obteniendo un residuo de 155 g que se destila a vacío, (p. eb. 66-71° a 0,5 mm de Hg), obteniéndose 129,4 g. Rendimiento 62%.

El producto está constituido por la mezcla de cis- y trans-1--decalona, con gran predominio de la primera. El análisis se efectúa cómodamente por C.G.L., sobre columna de UCC, a 130°, mostrando el isómero cis un tiempo de retención superior al trans.

1.1.3. Isomerización de cis- a trans-1-decalona

50 g de 1-decalona, mezcla de isómeros cis-trans, con gran predominio del primero, se disuelven en 650 ml de metanol y se añaden 5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La disolución se lleva a reflujo durante 21 horas, al cabo de las cuales el análisis de una muestra por cromatografía de gases muestra que el isómero cis ha desaparecido prácticamente. Se diluye la mezcla con agua y se extrae con éter de petróleo. Los extractos se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y una vez eliminado el disolvente en

el rotavapor se destila el producto a vacfo (p.eb. 68-72° a 0,5 mm de Hg), obteniendo 46 g de trans-1-decalona. Rendimiento 92%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 2920 , 1710, 1450, 1310, 1200, 1100, 1040
900, 830 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 0,9-2,4 (m, 16H)

1.1.4. Ensayo de la reducción de Birch de un derivado del tetralol.

1.1.4.1. Preparación del 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro naftaleno (XXI)

Sobre 11 g (0,076 mol) de 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol (XX) disueltos en 20 ml de metanol, se añaden 4 g (0,10 mol) de hidróxido sódico disueltos en 10 ml de agua. El metanol y el agua se eliminan a vacfo dejando 14 g de la sal sódica del tetralol XX seca, que se disuelven en 100 ml de etanol. Se añaden 35 ml (0,56 mol) de yoduro de metilo y se calienta a 42° con agitación durante cuatro horas, y luego se deja en reposo a temperatura ambiente toda la noche.

La disolución se diluye con 200 ml de agua, se acidifica con ClH 2N y se extrae con tolueno. Los extractos orgánicos se lavan con hidróxido sódico al 10%, para eliminar los restos del tetralol XX sin reaccionar, y con solución saturada de cloruro sódico; se secan sobre sulfato magnésico y se destilan a vacfo (p.eb. 159-142°, a 30-35 mm de Hg), obteniéndose el éter metílico XXI puro. Rendimiento 60-70%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3000, 2900, 2835, 2850, 1570, 1460, 1440,
1330, 1250, 1100, 1050, 1000, 760 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,5-1,9 (m, 4H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2,4-2,8

(m, 4H, $\begin{matrix} -\text{CH}_2 \\ | \\ -\text{CH}_2 \end{matrix} > \text{Ar}$); 3,60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 6,5-7,2 (m, 3H, H-Ar).

1.1.4.2. Reducción de Birch del 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro naftaleno.

En un matraz de 3 l, de 3 bocas, de fondo redondo, provisto de condensador de nieve carbónica, embudo de adición y agitador magnético, se condensan 1500 ml, aproximadamente, de amoníaco. Se añade lentamente y agitando una disolución de 40 g (0,25 mol) del éter metílico XXI en 500 ml de éter etílico y 600 ml de alcohol terbutílico anhidros, y a continuación 28 g (4,04 mol) de litio en pequeñas porciones, durante un período de 4 horas. La disolución se colorea de azul oscuro. Terminada la adición se continúa agitando dos horas más.

Se añade lentamente metanol hasta que la disolución pierde el color azul adquiriendo una tonalidad blanquecina (250 ml aproximadamente) y se deja evaporar el amoníaco en vitrina. Se diluye con agua y se extrae con éter de petróleo. Los extractos se lavan con agua para eliminar el alcohol terbutílico, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y los disolventes se eliminan a vacfo, quedando un residuo de 32,8 g de un líquido ligeramente amarillo.

Espectro I.R. del producto bruto

$\nu_{\text{máx}}$ = 3010, 2920, 2840, 2820, 1690, 1660, 1440,
1360, 1200, 1165, 1155, 1130, 1050, 840,
780 cm^{-1}

No se intentó la purificación de este producto bruto (presumiblemente mezcla de ésteres enólicos y/o octalonas), ni su transformación química ulterior.

1.2. Obtención de (+)-1,4b8,5,6,7,8,8a α ,9,10,10a β -decahidro-3(2H)-fenantrenona (XVI)

1.2.1. Ensayo de anelación via la enamina de la trans-1-decalona.

En un matraz de 250 ml de fondo redondo provisto de un separador Dean-Stark conectado a un refrigerante, se introducen 19,5 g (0,128 mol) de trans-1-decalona, 12 g (0,17 mol) de pirrolidina y 67 ml de benceno. La mezcla se lleva a reflujo durante 21 horas, al cabo de las cuales, se enfría y se eliminan el benceno y los restos de pirrolidina a vacío, obteniéndose 26,2 g de producto crudo.

Este producto se disuelve en 76 ml de dioxano anhidro, y la disolución se enfría a 0°. Se añaden 14,1 ml (0,15 mol) de metilvinil cetona recién destilada (del material comercial de 90% de pureza), y la disolución se deja en reposo 24 horas, al cabo de las cuales se calienta a 55° durante 30 minutos. Se acidifica con ácido clorhídrico 4 N y se calienta a la temperatura de reflujo durante una hora. Se enfría, se diluye con agua y se extrae con éter etílico, trabajándose en la forma usual. Se obtienen 22,7 g de un residuo líquido naranja que se destila a vacío (p.eb. 133-135° a 39 mm de Hg). Los espectros del líquido incoloro resultante muestran que se trata de trans-1-decalona.

Se repite la obtención de la enamina en las mismas condiciones pero aumentando el tiempo de reflujo a 57 horas, consiguiendo solamente la formación de un 40% de enamina, como muestra el análisis por C.G.L. (columna de UCC, 150°).

1.2.2. Preparación del metoyoduro de la base de Robinson-Mannich
(XXIII)

En un matraz de fondo redondo de 500 ml provisto de condensador, se colocan 19 g (0,19 mol) de hidrocloreuro de dietilamina, 17 g (0,56 mol) de paraformaldehído, 120 ml de acetona y 80 ml de etanol. La mezcla se lleva a la temperatura de reflujo, manteniendo esta temperatura durante 21 horas, al cabo de las cuales se eliminan a vacío los disolventes y el residuo se diluye con 100 ml de agua y 100 ml de hidróxido potásico al 45% en agua y se extrae con éter etílico. Los extractos etéreos, una vez secos con sulfato magnésico anhidro y eliminando el éter, dejan un residuo de 19,6 g que se destila (p.eb. 100-110° a 74 mm de Hg) obteniendo 10,0 g de la base de Mannich (Rendimiento 12 %).

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3400, 2960, 2800, 1710, 1670, 1450,
1380, 1360, 1290, 1200, 1160, 1070 cm^{-1}

Durante el proceso de extracción se aprecia además la existencia de una resina insoluble en agua, disolventes orgánicos o ácido clorhídrico diluido y que deja residuo a la llama.

La base de Mannich obtenida (10 g, 0,046 mol) se enfría a 0°, se añaden 10 g (0,070 mol) de yoduro de metilo y se deja estar media hora a 0° y una hora a temperatura ambiente, obteniéndose así el metoyoduro XXIII que una vez lavado con éter etílico por decantación, para eliminar el exceso de yoduro de metilo, se usa sin purificación ulterior con la condensación con el hidroximetilenderivado de la 1-decalona.

1.2.3. Obtención de la 2-hidroximetilen-trans-1-decalona.

Primer método: Utilizando como base el metóxido sódico.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, provisto de refrigerante, embudo de adición, agitador magnético y un capilar por el que se hace pasar una corriente de nitrógeno, se colocan 2,66 g (0,11 mol) de sodio. Se añaden con cuidado 28 ml de metanol, agitando hasta conseguir la disolución total del sodio, aproximadamente 3 horas. Se destila el metanol que no ha reaccionado y el metóxido sódico formado se seca a vacío (160° y 1 mm de Hg). Se suspende el metóxido en 80 ml de benceno, se destila éste y se repite el proceso de secado a vacío.

El metóxido sódico se suspende en 50 ml de benceno anhidro, libre de tiofeno, y se añaden agitando 16,6 ml (0,2 mol) de formiato de etilo; la agitación se continúa 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría a 0° y se añaden 6 g (39 mmol) de trans-1-decalona disueltos en 100 ml de benceno anhidro; la disolución se agita a temperatura ambiente durante 7 horas y después se deja reposar 15 horas. Se añaden 100 ml de agua y se separan las fases orgánica y alcalina. La fase orgánica se extrae con solución acuosa de hidróxido sódico al 10%; se reúnen todas las fases alcalinas acidulándolas con ácido clorhídrico 2 N y se extrae el aceite naranja que aparece con éter etílico en la forma usual. Se obtiene finalmente 5,1 g del hidroximetilenderivado XXIV. (Rendimiento 70%).

Segundo método: Utilizando como base el hidruro sódico.

En un matraz de 2 l de tres bocas, provisto de refrigerante, agitador magnético y embudo de adición se disuelven 46 g (0,30 mol) de trans-1-decalona en 1100 ml de benceno anhidro, bajo atmósfera de

nitrógeno. Se añaden 95 g (1,58 mol) de formiato de metilo y a continuación, lentamente y con agitación, 39 g (0,88 mol) de hidruro sódico (en dispersión en aceite al 55%) obteniéndose una masa tan viscosa que resulta imposible continuar la agitación, momento en el que se deja en reposo toda la noche.

Se añade metanol, sin que se observe reacción fuerte y se diluye con un volúmen igual de agua. Se separa la capa alcalina, y la fase orgánica se extrae con solución acuosa de hidróxido sódico al 2% los extractos alcalinos reunidos se acidifican con ácido clorhídrico 2 N y se extraen con cloroformo. Los extractos orgánicos resultantes de la extracción con cloroformo se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente, obteniendo 50 g del hidroximetilenderivado XXIV en forma de un líquido naranja que se utiliza sin más purificación.

1.2.4. Condensación entre el metoyoduro de la base de Robinson-Mannich (XXIII) y el hidroximetilenderivado (XXIV). Ensayos de separación y purificación de los productos principales.

5 g (0,027 mol) del 2-hidroximetilen-trans-1-decalona (XXIV), obtenidos según el primer método, se disuelven en 20 ml de metanol y se añaden, a temperatura ambiente, sobre una disolución de 8 g (0,35 mol) de sodio en 70 ml de metanol, con agitación. Seguidamente se añade el metoyoduro de la base de Robinson-Mannich preparado anteriormente (XXIII), disuelto en 40 ml de piridina. La mezcla se deja a temperatura ambiente, agitando ocasionalmente durante 120 horas. Al cabo de este tiempo la disolución que se ha coloreado de rojo oscuro, se

diluye con dos volúmenes de agua y se extrae con éter etílico en la forma usual, obteniendo 7,2 g de un aceite que todavía está impurificado con restos de piridina. Para eliminarla, así como para deshidratar el probable cetol XXVI formado, se disuelve el aceite en 40 ml de etanol y se trata con 2,1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se diluye con agua y se extrae con éter etílico en la forma usual. Se obtienen 6,5 g de un aceite rojizo que se cromatografía a través de 180 g de alúmina activada. Con éter etílico y éter etílico/acetato de etilo (90/10) se eluyen 0,5 g de restos de trans-1-decalona sin reaccionar. Con éter etílico/acetato de etilo (80/20 y 50/50) y acetato de etilo puro, se eluyen 2,1 g de un aceite amarillo en cuyo espectro I. R. se aprecian bandas de cetona saturada, cetona α,β -insaturada y alcohol.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3400, 2920, 2850, 1705, 1680, 1630, 1450
1370, 1245, 1200, 1100, 900, 890, 840,
830 cm^{-1}

Cromatografía en capa fina. (Adsorbente gel de sílice, eluyen te benceno/éter etílico (80/20)).

Manchas a R_f = 0,5; 0,4; 0,2.

En un intento de conseguir la deshidratación del componente cetólico, este aceite (2,1 g) se disuelve en 84 ml de metanol y se trata con 12 g de hidróxido potásico disuelto en 2,6 ml de metanol y 24 ml de agua. La mezcla se agita en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Se diluye con agua y se extrae con éter etílico en la forma usual, obteniendo 1,5 g de un aceite cuyo espectro I.R. y cromatograma en capa fina son similares a los de partida.

A continuación se intenta la separación de enona y cetol vía

la formación de derivados sólidos de ambos. Se tratan los 1,5 g del aceite anterior con 75 ml de una disolución de 2,4-dinitrofenilhidrazina, preparada disolviendo 5 g de la hidrazina en una mezcla de 75 ml de metanol, 10 ml de ácido sulfúrico concentrado y 25 ml de agua.

Precipita la mezcla bruta de 2,4-dinitrofenilhidrazonas consistente en un aceite mezclado con una forma cristalina que se separa del mismo, por disolución en una cantidad mínima de etanol; concentrado y recrystalizado varias veces en etanol, se obtiene una hidrazona de p.f. 185-190°. El aceite se recrystaliza en etanol (empleando gran cantidad) dando lugar a otra hidrazona de p.f. 165-175° cuya purificación total no se ha conseguido. De las aguas madres de la recrystalización se recupera una mezcla de ambas hidrazonas.

Espectro I.R. de la 2,4-dinitrofenilhidrazona de p.f. 165-175°

$$\nu_{\text{máx}} = 3300, 3100, 2920, 2840, 1610, 1590, 1500, \\ 1330, 1130, 830, 740 \text{ cm}^{-1}$$

Espectro I.R. de la 2,4-dinitrofenilhidrazona de p.f. 185-190°

$$\nu_{\text{máx}} = 3320, 3100, 2920, 2840, 1615, 1585, 1530, \\ 1120, 830, 740 \text{ cm}^{-1}$$

1.2.5. Condensación entre la 2-hidroximetilén-1-decalona (XXIV) y metilvinilcetona.

En un matraz de 1 l provisto de refrigerante, embudo de adición y agitador magnético, se disuelven 50 g del hidroximetiléndérivado XXIV (obtenidos por el segundo método), en 700 ml de alcohol terbutílico, destilado sobre hidruro de litio y aluminio; la disolución se enfría hasta una temperatura ligeramente superior al punto de congela-

ción, bajo atmósfera de nitrógeno y se añaden rápidamente y agitando, en primer lugar la disolución obtenida disolviendo 1 g de potasio en 120 ml de alcohol terbutílico anhidro y a continuación 30 ml (0,33 mol) de metilvinilcetona, recién destilada del material de 90% de pureza.

La solución toma un color amarillo-anaranjado y se deja en reposo 42 horas, al cabo de las cuales se acidifica con ácido acético del 10%. Se elimina el alcohol terbutílico a vacío, obteniendo un aceite rojizo que se disuelve en 600 ml de metanol y se trata con 300 ml de disolución acuosa de hidróxido potásico al 45%, agitando bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lleva a la temperatura de reflujo durante 4,5 horas, se enfría y se elimina la mayor parte del metanol a vacío. El residuo se diluye con agua y se extrae con éter etílico en la forma usual, obteniendo 34 g del producto bruto en forma de aceite naranja que cristaliza lentamente.

Se cromatografía este producto bruto a través de alúmina desactivada con agua al 2%. Los productos obtenidos con los distintos eluyentes se reflejan en la Tabla 8.

La separación entre los distintos productos no es demasiado buena, obteniéndose fracciones intermedias con mezclas de productos. La composición aproximada de las distintas fracciones se siguió por cromatografía en capa fina.

Las fracciones que contienen la enona XVI totalizan 24,7 g, que se recrystalizan de éter de petróleo hasta obtener finalmente 14 g de la enona XVI, en forma de un sólido incoloro de p.f. constante (53-55°). Rendimiento neto 23%.

Tabla 8

Eluyente	Componente principal	Peso (g)	Rendimiento
Eter de petróleo	1-decalona (sin reaccionar)	0,5	--
Eter de petróleo/ benceno (50/50) Benceno	Enona XVI	24,7	40%
Benceno/éter etílico (80/20)			
Benceno/éter etílico (50/50)	Dienona XXXVIII	3,8	6%
	Trienona XXXIX	2,0	2%

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3040d, 2920F, 2850F, 1670m, 1610m, 1450m,
1420d, 1345m, 1320m, 1280d, 1260m, 1250m,
1205m, 1185d, 1160d, 1135d, 1090d, 1070d,
1020d, 990d, 955d, 925d, 900d, 890m,
855d cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,0-2,4 (m, 19H); 2,2 (t, $-\text{CH}_2-\text{CO}$);
5,7 (s, 1H, C=CH).

Espectro U.V. (Etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ = 239 nm, ϵ = 16.300

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$	%C = 82,30	%H = 9,86
Hallado	%C = 82,03	%H = 10,15

El siguiente producto eluido en la cromatografía es la (\pm)-1,
2,3,4,4a β ,5,6,6a β ,7,7a α ,8,12b α -dodecahidrobenzo (a) antracen-10(9H)-

ona (XXXVIII), que se forma con subproducto en la reacción de condensación con metilvinilcetona. Se recristaliza de éter de petróleo, dando un sólido amarillo pálido de p.f. 148-150°.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3010, 2910, 2840, 1650, 1605, 1450, 1320, 1250, 1200, 915, 900 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CCl_3D) δ = 0,8 - 2,6 (m, 22H); 2,4 (t, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$); 5,8 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{C}$); 6,0 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-$).

Espectro U.V. (Etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ = 293 nm, ϵ = 30.700

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$	%C = 84,32	%H = 9,45
Hallado	%C = 84,14	%H = 9,40

En las últimas fracciones de la cromatografía se eluye una tercera sustancia, también subproducto de la reacción de condensación la (\pm)-1,2,3,4,4a β ,5,6,6a α ,7,7a α ,8,8a α ,9,14b α -tetradecahidro-benzo-(a) naftaceno-11(10H)-ona (XXXIX); se recristaliza de etanol dando un sólido amarillo de p.f. 223-229°.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3010, 2910, 2840, 1640, 1580, 1450, 1375, 1320, 1250, 1200, 910 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CCl_3D) δ = 1,0-2,6 (m, 25H); 2,4 (t distorsionado, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$); 5,8 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{C}$); 6,0 (s, 2H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-$).

Espectro U.V. (Etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ = 345 nm, ϵ = 34.600

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}$	%C = 85,44	%H = 9,41
Hallado	%C = 85,71	%H = 9,09

1.3. Reducción de Birch de la enona XVI

En un matraz de fondo redondo de 1 l de capacidad, provisto de embudo de adición, agitador magnético y condensador de nieve carbónica, se condensan 350 ml de amoníaco, y en él se disuelven 3,5 g (0,50 mol) de litio. Se añaden 22,0 g (0,11 mol) de la enona XVI disuelta en 350 ml de tetrahidrofurano anhidro, mientras se agita la disolución. A continuación se añade el suficiente cloruro amónico para que la mezcla de reacción azul, se decolore, añadiendo un exceso de 15 g más. Se permite la evaporación del amoníaco en vitrina durante toda la noche.

Se diluye con agua y se extrae con éter etílico en la forma usual, obteniendo un aceite que cristaliza con el tiempo.

Un análisis por C.G.L. (goma de silicona, 200°) muestra la presencia de tres picos que, en orden sucesivo de elución, son: el producto principal (88%), un subproducto minoritario (6%) y enona sin reducir (6%). (Los porcentajes se refieren a áreas de picos). Un análisis más cuidadoso del pico correspondiente al "producto principal" indica que esta formado por el solapamiento de otros dos.

El espectro I.R. del producto bruto muestra las siguientes bandas:

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}} = 3420, 2920, 2850, 1710, 1670, 1450, 1060$
 cm^{-1} .

La mezcla obtenida se recristaliza de éter etílico a -78° obteniendo 11,4 g de un sólido blanco de p.f. 50-70°. La C.G.L. (goma de silicona, 200°) muestra que está formado únicamente por los dos picos solapados que corresponden al "producto principal" de la reacción.

Su espectro I.R. $\nu_{\text{máx}} = 3300, 2910, 2850, 1710, 1430, 1046, 1010 \text{ cm}^{-1}$ nos indica que se trata de una mezcla de la cetona VII y de su correspondiente alcohol XLIII, que se utiliza como tal más adelante.

De las aguas madres de la recristalización, se obtienen 9,5 g de un aceite, que se disuelve en 130 ml de ácido acético, se enfría a 0° y se añaden 7 g (0,07 moles) de trióxido de cromo disueltos en 7 ml de agua y 7 ml de ácido acético. Se lleva la mezcla a temperatura ambiente, agitándola durante cinco horas, al cabo de las cuales se diluye con agua y se extrae con éter de petróleo en la forma usual, obteniendo 9,5 g de un aceite que cristaliza con el tiempo. Este aceite se cromatografía a través de 270 g de alúmina desactivada con agua al 2%.

Eluyendo con éter de petróleo/benceno (95/5) y (90/10) se obtienen 7,4 g de la cetona (\pm)-VII; y con benceno/éter etílico (80/20) se recuperan 0,4 g de enona que no ha reaccionado.

Una muestra analítica de la (\pm)-trans-anti-trans-perhidrofenantren-3-ona, obtenida por sublimación presenta las siguientes características: p.f. 58,5-59°.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}} = 2910, 2850, 1705, 1440, 1410, 1320, 1290, 1230, 1205, 1170, 1070 \text{ cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. (CCl_4) $\delta = 0,8-2,1$ (m, 18H); $2-2,8$ (m, 4H- CH_2 - CO-CH_2)

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ %C = 81,49 %H = 10,74

Hallado %C = 81,42 %H = 10,73

2,4-dinitrofenilhidrazona (Recristalizada de metanol)

P.f. 175-176°

Análisis elemental:

Calculado para $C_{20}H_{26}N_4O_4$ %C = 62,15 %H = 6,78 %N = 14,49

Hallado %C = 62,41 %H = 6,73 %N = 14,55

NOTA

1. Para la enona XL, similar a la XVI excepto en que la fusión de anillos es *cis*, se ha descrito (57) un espectro I.R. notablemente diferente: 3030d, 2899F, 2840F, 2667d, 1660F, 1610F, 1443F, 1416m, 1342m, 1321F, 1282m, 1250m, 1203m, 1183m, 1160m, 1156m, 1095d, 1066d, 1062d, 985d, 952d, 925d, 900d, 885m, 854m, 835m cm^{-1}



2. OBTENCION DE LOS ENANTIOMEROS PUROS DE TRANS-ANTI-TRANS-PERHIDROFENANTREN-3-ONA.

2.1. Obtención de (±)-trans-anti-trans-3-OHeq-perhidrofenantrenol (XLIV) y derivados.

2.1.1. Reducción de la trans-anti-trans-perhidrofenantren-3-ona

11,4 g (55 mmol) de la mezcla de la cetona VII y el alcohol XLIII se disuelven en 140 ml de etanol anhidro y se añaden agitando 1,38 g (35 mmol) de borohidruro sódico, continuando la agitación dos horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales, se diluye con agua y se extrae con cloroformo. Los extractos se lavan con solución acuosa de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y los disolventes se eliminan a vacío, obteniéndose 9,0 g (80%) del alcohol XLIV que se recrystaliza de acetato de etilo (p.f. 107,5-109°). Por C. G.L. (goma de silicona al 5%, 2m, 200°) se aprecia un solo componente.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3320, 2910, 1840, 1440, 1120, 1075, 1060, 1040, 1030, 1015, 940, 890 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl_3D) δ = 0,5-2,5 (m.c., 23H); 3,5 (m.c., 1H, $W_{h/2}$ 20 Hz, -CHOH).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$	%C = 80,70	%H = 11,61
Hallado	%C = 81,01	%H = 11,46

2.1.2. 3,5-Dinitrobenzoato de (±)-trans-anti-trans-3eq-perhidrofenantrenol.

Una mezcla de 2,06 g (9,9 mmol) del alcohol XLIV, 2,31 g

(10,0 mmol) del cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo (recientemente obtenido por ebullición, durante dos horas, del ácido con un exceso de cloruro de tionilo, tras eliminar el reactivo en exceso y recrystalizar de tetracloruro de carbono, p.f. 67-68°) y 3,6 g de piridina, se calientan a la temperatura de reflujo durante dos horas, al cabo de las cuales se deja enfriar y se vierten sobre 100 ml de ácido sulfúrico 2N a 0°. Aparece un sólido que se separa por filtración y que se lava con disolución acuosa de bicarbonato sódico para eliminar los restos del ácido. Los líquidos acuosos filtrados se extraen con éter y cloroformo para recuperar más producto; los extractos orgánicos se lavan con disolución saturada de bicarbonato sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a vacío. Todo el material sólido reunido se recrystaliza de acetato de metilo, obteniendo finalmente 3,2 g de 3,5-dinitrobenzoato puro, p.f. 165-168°. Rendimiento 80%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3110, 3090, 2900, 2840, 1710, 1620, 1530,
1450, 1340, 1280, 1170, 1070, 960, 860,
730, 720, 715 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CCl_3D) δ = 0,5-2,6 (m, 22H); 5,05 (s ancho, 1H,
-CH-O-CO-Ar); 9,22 (m, 3H, H-Ar)

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2$ %C = 62,67 %H = 6,51 %N = 6,96

Hallado %C = 62,92 %H = 6,55 %N = 7,06

Saponificación

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante, se calienta a reflujo durante catorce horas, una mezcla formada por 2,2 g (5,4 mmol) del 3,5-dinitrobenzoato anterior, 216 mg (5,4 mmol) de hidróxido sódico, 3,02 mg (5,4 mmol) de hidróxido potásico, 4 ml de

agua y 4 ml de metanol. La disolución pardo-rojiza resultante, se enfría, se diluye con agua y se extrae con éter en la forma usual. Se obtiene un sólido blanco cuyo datos físicos y espectrográficos coinciden con los del mismo alcohol XLIV obtenido anteriormente.

2.1.3. Acetato de (\pm) -trans-anti-trans-3eq-perhidrofenantrilo.

300 mg (1,44 mmol) de alcohol racémico XLIV se disuelve en 20 ml de piridina y se añaden 10 ml de anhídrido acético. La disolución se deja 48 horas a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con éter de petróleo. Los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10% y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen un aceite que se cromatografía a través de 10 g de alúmina activada. Eluyendo con éter de petróleo/éter etílico (50/50) se obtienen 302 mg del acetato de (\pm)-trans-anti-trans-3-eq-perhidrofenantrilo (p.f. 49-50,5°).

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 2910, 2840, 1730, 1440, 1355, 1240, 1140, 1120, 1050, 1030, 970, 880 cm^{-1} .

2.2. Preparación del agente de resolución

2.2.1. 3 β -Acetoxi-5-pregnen-20-ona

50 g (0,14 moles) de 3 β -acetoxi-5,17-pregnadien-20-ona¹ se disuelven en 500 ml de acetato de etilo, se añaden 5,0 g de Pd/C al 5% y la mezcla se somete a una presión inicial de hidrógeno de 2 atm en un

hidrogenador Parr, agitando y a temperatura ambiente, hasta que la velocidad de absorción de hidrógeno cae bruscamente, haciéndose nula aparentemente. Se filtra para separar el catalizador y se elimina el disolvente a vacío, obteniendo 50 g (99%) de la cetona del título, en forma de aceite. Este producto bruto se utilizó como tal para la transformación posterior.

2.2.2. Acido 3 β -hidroxi-5-androsteno-17 β -carboxílico.

Una disolución de 73 g (1,83 mol) de hidróxido sódico en 625 ml de agua se enfría a -4° y se añaden, gota a gota y agitando, 100 g (0,625 mol) de bromo, manteniendo la temperatura de la disolución entre -6° y -4°.

Terminada la adición, sobre la solución amarilla del hipobromito sódico resultante, se añaden 420 ml de diglime² y se conserva a -4° hasta su utilización.

50 g (0,14 mol) de la cetona bruta anterior se disuelven en 1950 ml de diglime² y 550 ml de agua. La disolución se enfría a 4° y se añade gota a gota y agitando sobre la disolución del hipobromito preparada anteriormente, manteniendo la temperatura de la masa de reacción por debajo de 4°. Terminada la adición la disolución se deja en reposo a 4°(nevera) toda la noche.

Se añade disolución acuosa saturada de sulfito sódico y se lleva a la temperatura de ebullición; se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se deja enfriar con lo que precipita un sólido blancuzco de aspecto gelatinoso que se filtra y seca dando 48 g del hidroxiaácido del título bruto, que se utiliza como tal para la transformación si-

guiente.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3320, 2940, 2895, 2850, 1700, 1450, 1380,
1190, 1050, 950 cm^{-1}

2.2.3. Acido 3 β -acetoxi-5-androsteno-17 β -carboxílico.

48 g del hidroxiaácido bruto anterior se disuelven en 300 ml de piridina y se añaden 300 ml de anhídrido acético con agitación. Se deja en reposo toda la noche. Aparece un precipitado pulvurulento grisáceo que se diluye con 40 ml de agua, se lleva a ebullición, con lo que se disuelve, y se deja enfriar a temperatura ambiente. Cristaliza un sólido blanco que se separa por filtración y se recristaliza de ácido acético, obteniendo finalmente 25 g del ácido 3 β -acetoxi-5-androsteno-17 β -carboxílico, puro, p.f. 238-242°. Rendimiento global a partir de la dienona inicial, 48%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3000 (ancha), 2940, 2880, 1730, 1700,
1370, 1260, 1040 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl_3D) δ = 0,5-2,6(m, 20H, $-\text{CH}_2-$ y $>\text{CH}-$); 0,75 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{C}-18)$); 1,05(s, 3H, $\text{CH}_3(\text{C}-19)$); 2,05(s, 3H, $\text{CH}_3-\text{COO}-$); 4,65(m.c., 1H, $-\text{CH}(\text{OCOCH}_3)-$); 5,45 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$); 12,0 (s, 1H, $-\text{COOH}$).

2.3. 3 β -Acetoxi-5-androsteno-17 β -carboxilato de trans-anti-trans-3 eq-perhidrofenatrilo (diastereómeros XLVII y XLVIII)

2.3.1. Obtención de la mezcla de ésteres distereómeros.

22 g (0.061 mol) del ácido 3 β -acetoxi-5-androsteno-17 β -carboxílico se disuelven en 80 ml de cloruro de tionilo y se agitan durante 4 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales, se destila a vacío el cloruro de tionilo residual y el cloruro de ácido sólido resultante XLVI, se seca también a vacío. (0,5 mm de Hg y 80°)

El cloruro de ácido seco se suspende en 130 ml de piridina, previamente destilada sobre hidróxido potásico; la suspensión se enfría, agitando a 0° y se añade una disolución, previamente enfriada a 0° de 11 g (53 mmol) del 3-perhidrofenantrenol XLIV en 60 ml de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, al cabo de las cuales, se vierte sobre una disolución formada por 300 ml de ácido clorhídrico concentrado en 600 ml de hielo y agua, agitando durante un tiempo. Aparece un precipitado marrón claro y la mezcla se extrae repetidamente con cloroformo. Una porción del precipitado resulta ser poco soluble en los disolventes orgánicos comunes, e insoluble en disoluciones acuosas básicas o ácidas. Su espectro I.R. es el siguiente.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3400, 2940, 1780, 1730, 1250, 1060, 1040, 1030, 1020, 940 cm^{-1} .

De los extractos clorofórmicos se obtienen en conjunto 34 g de producto bruto (incluido los 10 g aproximadamente del sólido menos soluble en el cloroformo). Una pequeña muestra de este producto se disuelve en éter etílico y se extrae con sosa. Las fases alcalinas se acidifican con ácido clorhídrico, pero la cantidad de ácido recuperado es despreciable, por lo que el producto bruto se cromatografía a través de 800 g de alúmina desactivada con agua al 2%.

Con éter de petróleo/benceno (50/50) se eluyen 14 g de la mez-

cla de ésteres diastereómeros, (0,024 mol, 45%), de p.f. 135-174°.

Espectro I.R. de la mezcla de ésteres

$$\nu_{\text{máx}} = 2940, 2840, 1720(\text{ancha}), 1450, 1370, 1060, \\ 1230, 1190, 1025 \text{ cm}^{-1}.$$

Con éter etílico/acetato de etilo (50/50) se eluyen 5,1 g del alcohol XLIV que no ha reaccionado. Con eluyentes de mayor polaridad, mezclas de acetato de etilo/etanol y acetato de etilo/ácido acético en diferentes proporciones, se obtienen unos subproductos sólidos que se desechan.

2.3.2. Separación de los ésteres diastereómeros por cristalización fraccionada.

14,0 g de la mezcla de ésteres diastereómeros (de p.f. 135-174°) se recrystalizan 150 ml de acetato de etilo obteniendo 4,6 g de un éster de p.f. 180-194° el cual tras 6 recrystalizaciones en el mínimo volumen necesario de acetato de etilo, 2 recrystalizaciones de acetona y una de alcohol etílico da 1,3 g de uno de los diastereómeros de 3 -acetoxi-5-androsteno-17 -carboxilato de trans-anti-trans-3eq-perhidrofenantrilo de p.f. 205-208°, al que convencionalmente denominamos "isómero α ".

Las aguas madres de la primera cristalización en acetato de etilo se concentran a unos 40 ml aproximadamente y se deja estar. Se aprecia la aparición de dos tipos de cristales claramente diferenciados unos en forma de aguja suelta y otros agrupados formando masas de forma arborescente; se separan manualmente estos últimos y, tras una recrystalización en acetato de etilo y 4 en acetona se aislan 1,5 g del

otro diastereómero de 3 β -acetoxi-t-androsteno-17 β -carboxilato de trans anti-trans-3 β eq-perhidrofenantrilo, de p.f. 170-171°, al que convencionalmente denominamos "isómero β ".

Por recristalización fraccionada de los productos contenidos en las aguas madres de las líneas de cristalización anteriores de ambos diastereómeros se obtienen, por procedimientos similares a los descritos, nuevas cantidades de ambos.

Diastereoisómero α

Análisis elemental

Calculado para C ₃₅ H ₅₆ O ₄	%C = 78,21	%H = 10,21
Hallado	%C = 78,34	%H = 10,00

Diastereoisómero β

Análisis elemental

Hallado	%C = 78,48	%H = 9,96
---------	------------	-----------

2.4. Enantiómeros puros de trans-anti-trans-3 β eq-perhidrofenantrol y derivados

2.4.1. (3R, 4aR, 4bR, 8aS, 10aR,)-3-perhidrofenantrenol (L)³

1,3 g (2,3 mmol) del isómero antes mencionado (XLVII) se disuelven en 300 ml de éter etílico anhidro y se trata con 0,5 g (0,13 mol) de hidruro de litio y aluminio, agitando a temperatura ambiente durante 4 horas. Se destruye el exceso de hidruro con metanol, se diluye con agua y se extrae con éter etílico en la forma usual. Se obtienen 1,2 g de la mezcla del alcohol Lydel diol XLIX que se separan por cromatografía en columna, a través de 25 g de gel de sílice.

El alcohol L se eluye con benceno/éter etílico (80/20), obteniéndose 0,48 g (95%). A continuación se eluyen 0,65 g del diol XLIX p.f. 196-198° con éter etílico.

Espectro I.R. del diol XLIX

$\nu_{\text{máx}} = 3320$ (ancha), 2920, 2890, 2850, 1460, 1440, 1430, 1375, 1360, 1050, 1040, 1000, 950 cm^{-1}

El poder rotatorio del alcohol L: $(\alpha)_{\text{Na}}^{23^\circ} = -38,9$

2.4.2. (3R, 4aR, 4bR, 8aS, 10aR)-Acetato de 3-perhidrofenantrilo.

Una mezcla de 48 mg (0,23 mmol) de alcohol L, 2,5 ml de anhídrido acético y 5 ml de piridina se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas, al cabo de las cuales, se extrae en la misma forma utilizada para el acetato racémico. Se cromatografía el aceite obtenido a través de 8 g de alúmina activada; eluyendo con éter de petróleo/éter etílico (80:20) se obtienen 45 mg del acetato de L en forma de aceite que cristaliza lentamente. P.f. 47-48. Rendimiento 78%.

2.4.3. (3S, 4aS, 4bS, 8aR, 10aS)-3-perhidrofenantrenol (LI)

1,02 g (1,85 mmol del isómero β (XLVIII)) se disuelven en 250 ml de éter etílico anhidro y se tratan con 0,5 g (0,13 mol) de hidruro de litio y aluminio según el mismo procedimiento utilizado en la reducción del isómero α . En la cromatografía del producto resultante de la reducción se obtienen 0,36 g (98%) del alcohol LI y 0,49 g del diol XLIX.

El poder rotatorio del alcohol LI es el siguiente:

$$(\alpha)_{\text{Na}}^{23^\circ} = +35,7$$

2.4.4. (3S, 4aS, 4bS, 8aR, 10aS)-Acetato de 3-perhidrofenantrilo (LXII)

Se repite el mismo procedimiento descrito para su enantiómero partiendo ahora de 47 mg (0,22 mmol) del alcohol LI, aislando finalmente 45 mg del acetato LXII; p.f. 47-48°. Rendimiento 81%.

2.5. (+)-(4aS, 4bS, 8aR, 10aS)-3-perhidrofenantrenona (LIII).

180 mg (0,87 mmol) del alcohol LI se disuelven en 10 ml de ácido acético. La disolución se enfría a 5° y se añaden lentamente y agitando, 0,2 g (2,0 mmol) de trióxido de cromo disueltos en 2 ml de una mezcla de ácido acético /agua (50:50). La agitación se continúa durante 18 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales, la mezcla se diluye con agua y se extrae con éter de petróleo. Las fases orgánicas se lavan con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se secan sobre sulfato magnésico anhidro y los disolventes se eliminan a vacío, quedando un residuo que se purifica por sublimación (50° a 20 mm de Hg), para aislar finalmente 133 mg de la cetona LIII, p.f. 88-88,5. El poder rotatorio de este compuesto a diferentes longitudes de onda es:

$$\begin{array}{lll} (\alpha)_{589}^{\text{Na}} = +59,4 & (\alpha)_{578}^{\text{Hg}} = +65,1 & (\alpha)_{546}^{\text{Hg}} = +73,6 \\ (\alpha)_{436}^{\text{Hg}} = +148 & (\alpha)_{365}^{\text{Hg}} = +320 & \end{array}$$

2.6. (-)-(4aR, 4bR, 8aS, 10aR)-3-Perhidrofenantrenona (LII).

280 mg (0,96 mmol) del alcohol L se disuelven en 10 ml de ácido acético y se tratan con 0,2 g (2,0 mmol) de trióxido de cromo en las mismas condiciones utilizadas para su enantiómero. Tras un aislamiento y purificación análogos se obtienen 160 mg de la cetona LII sublimada, p.f.88-88,5°. Los valores del poder rotatorio obtenidos a diferentes longitudes de onda son:

$$\begin{aligned} (\alpha)_{589}^{\text{Na}} &= -59,0 & (\alpha)_{578}^{\text{Hg}} &= -61,2 & (\alpha)_{546}^{\text{Hg}} &= -72,2 \\ (\alpha)_{436}^{\text{Hg}} &= -149 & (\alpha)_{365}^{\text{Hg}} &= -331 \end{aligned}$$

NOTAS

1. Debemos agradecer al Prof. D. N. Kirk, del Westfield College, Universidad de Londres, el generoso suministro de esta sustancia.
2. Bis(2-metoxietil)eter
3. Su configuración absoluta se deduce a posteriori al conocer la de la cetona correspondiente.

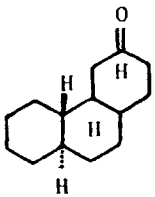
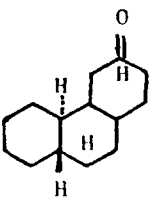
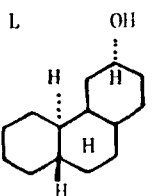
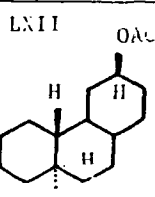
3. ESPECTROS DE DICROISMO CIRCULAR

Los espectros de dicroísmo circular han sido registrados en diacrógrafos Roussel-Jouan 185 y/o Cary 61 pertenecientes al Departamento de Química del Westfield College de la Universidad de Londres en colaboración con el cual el ha realizado esta parte de la investigación.

Los disolventes empleados han sido metano, n-hexano y trifluorétanol, todos ellos de grado espectroscópico; las concentraciones utilizadas varían entre 0,15 y 0,25 g/l.

En la tabla 9 se recogen los valores de $\Delta\epsilon$ obtenidos para las dos cetonas ópticamente activas preparadas, así como también para el alcohol LI y el acetato LXII. Las curvas de dicroísmo circular correspondientes se representan en las Figuras 1-5.

Tabla 9

Compuesto	$\Delta\epsilon$ ($\lambda_{\text{máx}}$)		
	n-Hexano	Metanol	Trifluoretanol
LIII 	$+1,2^a$ (190i) $+1,25^d$ (291) $+1,40^d$ (298) $+1,20^d$ (307) $+0,60^d$ (317)	$+1,80^d$ (290)	$-7,16^b$ (193) $+5,25^d$ (283)
LII 	$-1,8^a$ (190i) $-1,05^d$ (291) $-1,20^d$ (298) $-1,10^d$ (307) $-0,60^d$ (317)	$-1,45^d$ (290)	
L 	$+0,3^c$ (190i) $+0,17^e$ (215)		
LXII 		$-0,07^e$ (212)	

i Mínima longitud de onda alcanzada

Errores máximos estimados: a $\pm 0,4$; b $\pm 0,3$; c $\pm 0,1$; d $\pm 0,05$; e $\pm 0,02$

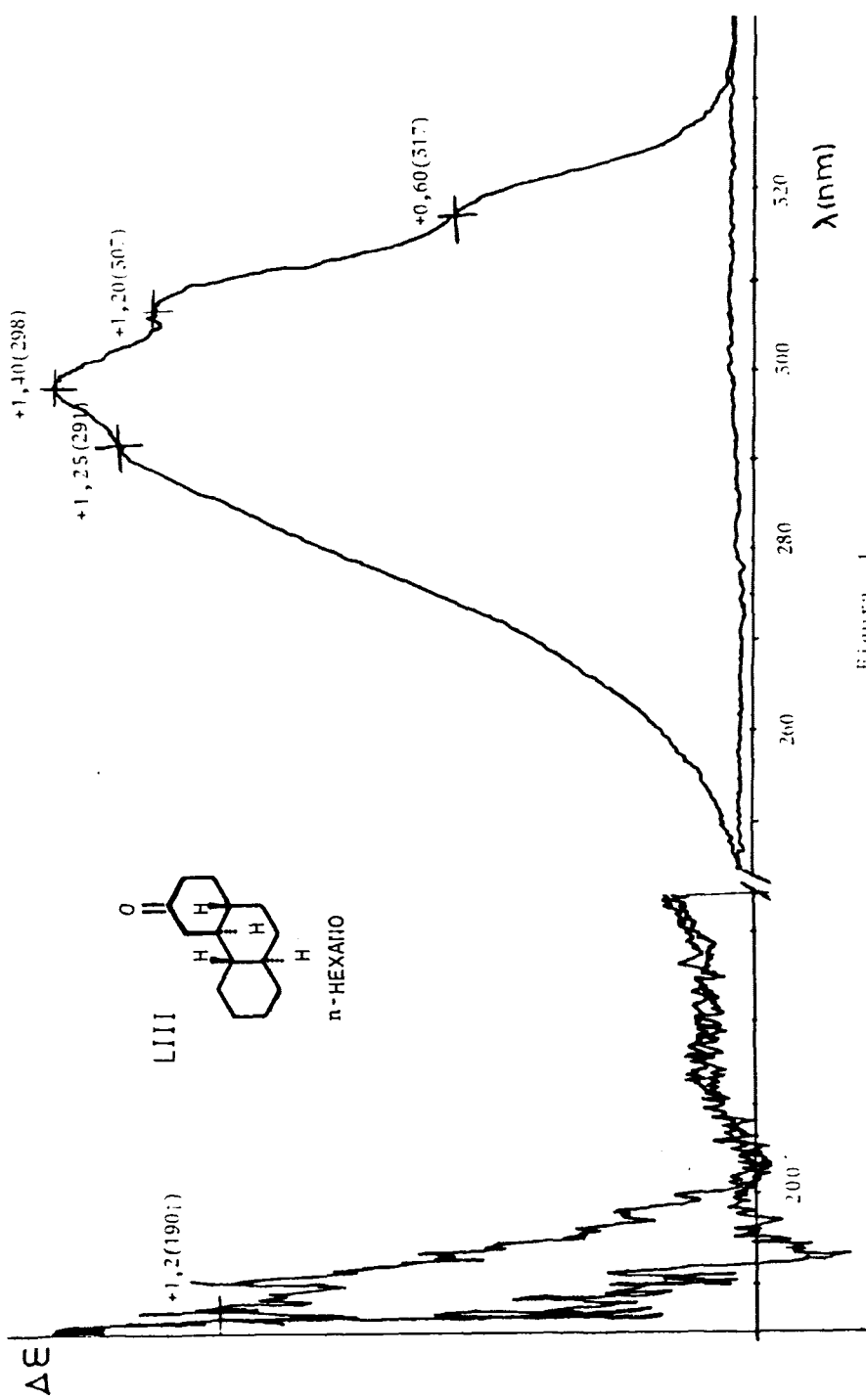


Figure 1

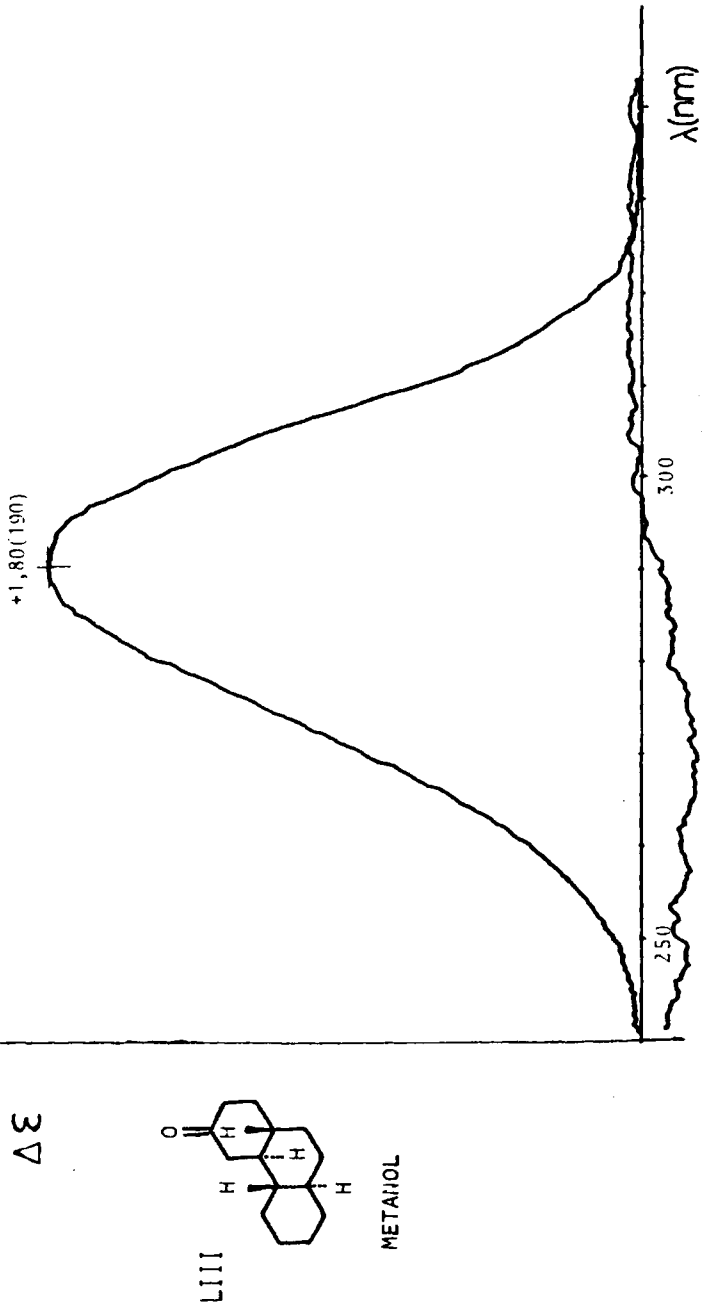


Figura 2

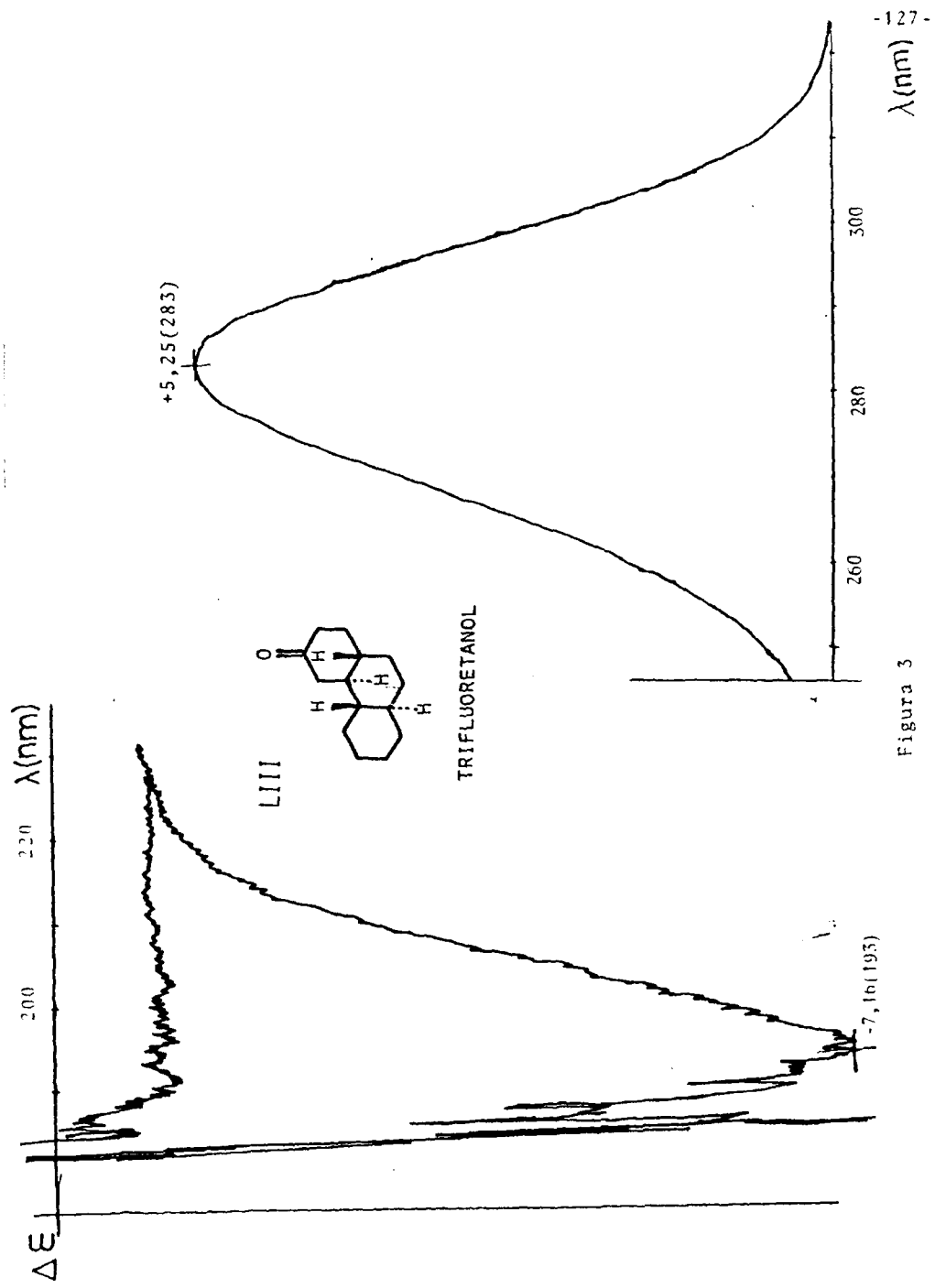


Figura 3

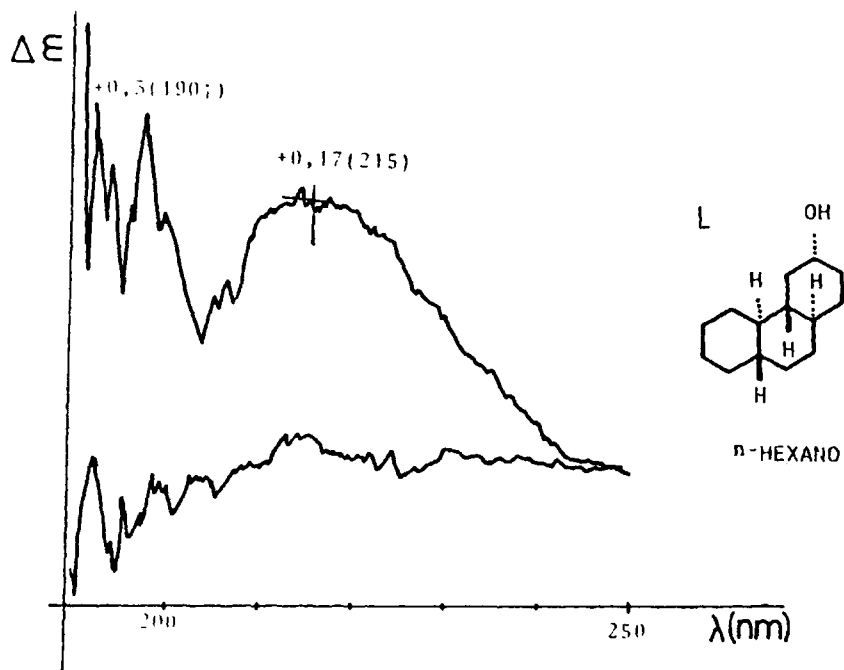


Figura 4

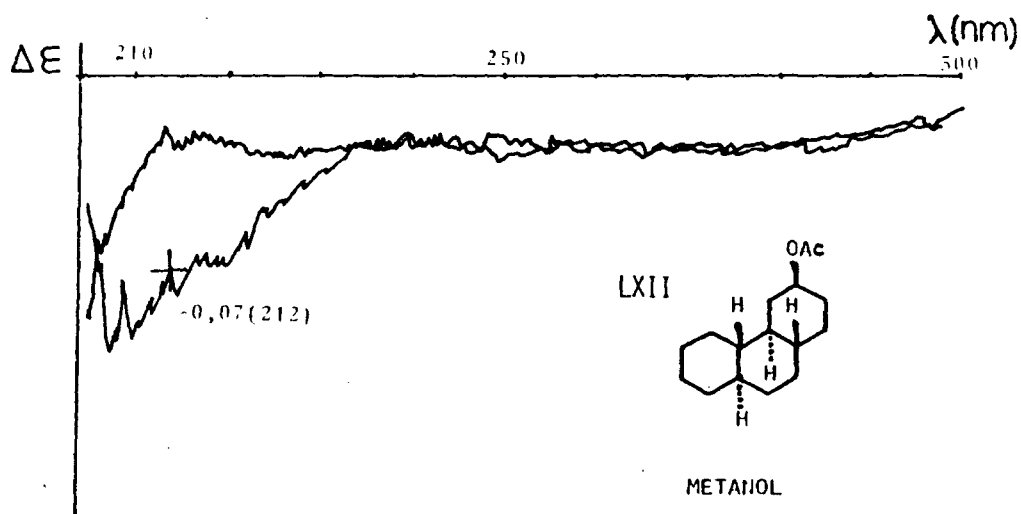


Figura 5

4. SINTESIS Y ENSAYOS DE CICLACION DEL 2-(5-ALILOXI-7-METILTRIDECA-3,7-DIEN-11-IL)-1,3-DIMETILCICLOPENT-2-ENOL (LXVIb).

4.1. Síntesis del 3-metilnon-3-en-7-inal (LXXI).

4.1.1. Preparación del hex-4-in-1-ol (LXXVI).

15,0 g (115 mmol) de 4-hexinoato de metilo* disueltos en 50 ml de éter etílico anhidro, recién destilado sobre sodio y benzofenona, se añaden lentamente y con agitación, sobre una suspensión de 4,57 g (115 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 120 ml de éter etílico anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno. Terminada la adición, la mezcla se agita durante seis horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se enfría a -10° y se destruye el exceso de hidruro añadiendo lentamente una disolución de metanol y éter etílico al 50%. Se diluye la mezcla con 150 ml de disolución acuosa saturada de cloruro amónico; se separa la fase orgánica de la acuosa y esta última se extrae con tres porciones de 100 ml de éter etílico. Los extractos orgánicos, se lavan con solución acuosa saturada de cloruro amónico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se eliminan los disolventes a vacfo, obteniendo un líquido amarillento que se destila evaporativamente en un horno de bolas, dando 10,45 g de hex-4-in-1-ol (LXXVI). (P.e. (temperatura del horno) $115-120^{\circ}$ a 17 mm de Hg). Rendimiento 90%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}} = 3400, 2950, 1440, 1050, 930, 900 \text{ cm}^{-1}$.

4.1.2. Preparación del 4-hexinal (LXXVII).

8,1 g (82 mmol) de hex-4-in-1-ol (LXXVI) disueltos en 40 ml de cloruro de metileno anhidro, se añaden de una vez sobre una suspensión de 26,3 g (122 mmol) de clorocromato de piridina en 150 ml de cloruro de metileno anhidro, agitando vigorosamente y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla, que se oscurece rápidamente se agita durante cinco horas más, al cabo de las cuales se añaden 300 ml de éter etílico anhidro. La parte que sobrenada se decanta y se filtra a través de una columna corta de florisil. La resina negra que queda en el matraz se lava con varias porciones de éter etílico que se filtran también a través de la columna de florisil.

Se añaden 100 ml de tetrahidrofurano al filtrado y los disolventes se destilan hasta dejar el aldehído disuelto en unos 30 ml de tetrahidrofurano, empleándose esta disolución en la reacción de Grignard siguiente.

Una muestra del aldehído se destila en un horno de bolas (65-70° a 17 mm de Hg) con fines analíticos.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 2900, 2800, 2700, 1725, 1440, 1400, 1370, 1350, 1160, 1050 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl_3D) δ = 1,85 (s ancho, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C}$); 2,52 (s ancho, 4H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$); 9,80 (s, 1H, $-\text{CHO}$).

4.1.5. Preparación del 2-metiloct-1-en-6-in-3-ol (LXXIX).

En un matraz provisto de agitador mecánico, embudo de adición y condensador, se colocan 4,5 g (190 mmol) de virutas de magnesio, se flamea el conjunto y se deja enfriar en atmósfera de nitrógeno. Se añ

den 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, recién destilado sobre sodio y benzofenona; la reacción se inicia añadiendo 12 g (99 mmol) de bromuro de isopropenilo, agitando y a la velocidad necesaria para mantener la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo. Terminada la adición, la mezcla se agita durante una hora más y se enfría a -23° . Alcanzada esta temperatura, se añade lentamente y agitando la disolución del aldehído LXXVII, preparada según el apartado anterior, y se deja en reposo toda la noche.

Se añade, con precaución, disolución saturada de cloruro amónico y a continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y agua extrayendo con éter etílico. Los extractos orgánicos se lavan con solución saturada de cloruro amónico y de cloruro sódico, y se secan con sulfato magnésico. Una vez eliminados los disolventes a vacío, se obtiene un líquido algo amarillento (9,63 g) que se destila en un horno de bolas ($70-75^{\circ}$ a 0,5 mm de Hg) dando el alcohol LXXIX. Rendimiento a partir del hex-4-in-1-ol 75%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}} = 3400, 2950, 1440, 1050, 900 \text{ cm}^{-1}$.

4.1.4. Preparación del 1-cloro-2-metiloct-2-en-6-ino (LXXX).

Una disolución de 6,9 g (50 mmol) del alcohol alílico LXXIX en 15 ml de tetracloruro de carbono, se añade gota a gota, por medio de un embudo (desprovisto de tubuladura lateral, para evitar el ataque de los vapores de cloruro de tionilo al alcohol alílico antes de la adición) sobre una solución de 4,42 ml (60 mmol) del cloruro de tionilo en 100 ml de tetracloruro de carbono, agitando y pasando al mismo tiempo una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas aproximadamente, obteniéndose una disolución de color marrón

oscuro. Se añaden 125 ml de éter etílico y los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2×50 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (1×75 ml); se secan sobre sulfato magnésico anhidro y una vez eliminados los disolventes a vacío se obtiene un líquido oscuro (8,0 g) que se somete a una cromatografía en columna a través de 100 g de florisil. Los cloruros LXXX y LXXXI se eluyen con éter de petróleo obteniendo, una vez eliminado el disolvente, 6,45 g de la mezcla de ambos. Rendimiento 83%. La proporción entre el cloruro primario y el secundario es del orden de 88:12, apreciándose por cromatografía de gases y resonancia magnética nuclear, si bien varía ligeramente en las diversas reacciones de este tipo realizadas (entre 88:12 y 82:18).

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}} = 2930, 1440, 1260, 1020 \text{ cm}^{-1}$.

Espectro R.M.N. (CCl_3D) $\delta = 1,75$ (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C}$ y $\text{CH}_3\text{-C=C}$);
2,10 (m.c., 4H, $\text{C=C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$); 4,00
(s, 2H, $\text{Cl-CH}_2\text{-C=C}$); 5,55 (t ancho, 1H,
 -CH=C<).

Se aprecian también: A 4,95 (d, $\text{CH}_2=\text{C}$) y a 4,45 (t, ClCH=C=C)
ambos del cloruro secundario LXXXI.

4.1.5. Preparación del 3-metil-1,1-(trimetilenditio)non-3-en-7-ino (LXXXII).

Una disolución de 8,2 g (68 mmol) de 1,3-ditiano en 250 ml de tetrahidrofurano anhidro, se enfría a -20° en atmósfera de argón. Se añaden, a través de una jeringa, 40,75 ml de disolución 1,0 M de n-butil litio en hexano (65 ml) agitando. La agitación se continua durante 90

minutos a -23° , enfriando a continuación la mezcla a -78° . Alcanzada esta temperatura, se añade gota a gota 10,7 g de la mezcla de 82% del cloruro primario LXXX y 12% del secundario LXXXI, disuelta en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro. Terminada la adición, se permite subir la temperatura de la mezcla de reacción hasta 0° , manteniendo esta temperatura durante 18 horas. Después de dos horas más a temperatura ambiente, se destruye la sal de litio con agua, se elimina la mayor parte del tetrahidrofurano a vacío y se extrae con éter etílico en la forma usual. El aceite así obtenido se cromatografía a través de una columna con 300 g de gel de sílice. Eluyendo con éter de petróleo se recupera el cloruro secundario que no reacciona con el 1,3-ditiano. La fracción que contiene el tioacetal LXXXII se eluye con éter de petróleo: éter etílico 95/5.

Se obtienen 13,7 g del compuesto LXXXII impurificados por restos de 1,3-ditiano. La purificación se lleva a cabo destilando la mezcla en un horno de bolas; el 1,3-ditiano destila primero (50° a 0,006 mm de Hg) y el compuesto LXXXII lo hace en segundo lugar ($145-150^{\circ}$ a 0,006 mm de Hg). Peso 11,92 g. Rendimiento 88%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 2950, 1700, 1440, 1370, 1270, 1240, 1170
1050, 910 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl_3D) δ = 1,65 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C}$); 1,75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C}$); 1,8-2,3 (m, 6H, $-\text{CH}_2-$); 2,42 (d, 2H, $\overset{\text{S}}{\text{>CH-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}}$); 2,6-3,0 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{-S}$); 4,1 (t, 1H, $\overset{\text{S}}{\text{>CH-}}$); 5,35 (t ancho, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$).

4.1.6. Preparación del 3-metilnon-3-en-7-inal (LXXI).

Sobre una mezcla de 2,0 g (8,3 mmol) de LXXXII, 3,55 g de carbonato cálcico en polvo y 40 ml de acetonitrilo: agua 80/20, se añaden gota a gota 5 ml de yoduro de metilo, agitandovigorosamente, en atmósfera denitrógeno y a temperatura ambiente. La agitación se mantiene durante 17 horas al cabo de las cuales se diluye la mezcla con 200 ml de éter etílico y se lava tres veces con hielo y agua (100, 50, 50 ml). Las capas acuosas se extraen con más éter etílico (150 ml); los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro y los disolventes se eliminan a vacío, obteniéndose el eninal LXXI como un líquido ligeramente amarillo (1,07 g , 86%) que se utiliza inmediatamente y sin más purificación en la reacción de adición siguiente.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3000, 1750, 1450, 1400, 1320, 1050, 750 cm^{-1} .

Espectro R.N.N. (CCl_4) δ = 1,65 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$); 1,70 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C}$); 2,15 (s ancho, 4H, $\text{C=C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$); 3,0 (s ancho, 2H, $\text{C=C-CH}_2\text{-C}\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\parallel}}$); 5,25 (t ancho, 1H, CH=C); 9,5 (t, 1H, O=C-H).



4.2. Síntesis del 2,2:5,5-bis(etilendioxi)dec-9-ino (LXXII)

4.2.1. Preparación del 2-(3-cloropropil)-5-metilfurano (LXXXIV).

38 ml (421 mmol) de 2-metilfurano (recién destilado sobre hidruro cálcico) se disuelven en 350 ml de tetrahydrofurano anhidro; la disolución se enfría a -78° y se añaden, agitando y en atmósfera de nitrógeno 265 ml (422 mmol) de una disolución 1,6 M de n-butillitio en

hexano. Terminada la adición, se continua agitando durante dos horas a -20° y una hora a 0° . La mezcla de reacción se enfría a -78° y se añaden 41,3 ml (386 mmol) de 1-bromo-3-cloropropano (recién destilado sobre pentóxido de fósforo) con agitación y en atmósfera de nitrógeno. La agitación se continua durante 20 horas a temperatura ambiente.

Se añaden unos 10 ml de agua, se eliminan la mayor parte de los disolventes por destilación y el residuo se diluye con 250 ml de agua, extrayendo con éter etílico en la forma usual. Se destila a vacío, obteniendo 57,5 g del compuesto LXXXIV (p.e. $100-110^{\circ}$ a 2 mm de Hg). Rendimiento 90%.

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,7-2,3 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2,20 (s, 3H, CH_3-); 2,65 (t, 2H, $-\text{CH}_2-$ ); 3,4 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Cl}$); 5,7 (s, 2H, ).

4.2.2. Preparación del 8-cloro-2,2:5,5-bis(etilendioxi)octano (LXXXV).

57,3 g (362 mmol) del cloderivado LXXXIV se disuelven en 350 ml de benceno y se añaden 210 ml de etilenglicol y 15,4 g de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo, en un matraz provisto de separador Dean-Stark, en atmósfera de nitrógeno y agitando vigorosamente; estas condiciones se mantienen hasta que todo el compuesto LXXXIV ha reaccionado (lo que se aprecia muy bien por el espectro R.M.N.), aproximadamente 65 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con benceno (5×200 ml). Los extractos se lavan con agua, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (para eliminar los restos del ácido) y solu-

ción acuosa saturada de cloruro sódico; se secan sobre sulfato magnésico y los disolventes se destilan a vacío. El residuo se destila obteniendo 35 g del compuesto LXXXV (p.e. 110-115° a 0,022 mm de Hg). Rendimiento 37%.

Espectro R.M.N. (CCl₄) δ = 1,25 (s, 3H, CH₃-); 1,60 (s, 4H, O-C(=O)-CH₂-CH₂-C(=O)-); 1,6-2,1 (m, 4H, -CH₂-); 3,50 (t, 2H, -CH₂-Cl); 3,83 (s, 4H, -O-CH₂-CH₂-O-); 3,85 (s, 4H, -O-CH₂-CH₂-O-).

4.2.5. Preparación del 2,2:5,5-bis(etilendioxi)dec-9-ino (LXXII)

Un matraz de 1 l de capacidad, provisto de embudo de adición, condensador, termómetro y agitador magnético, se flamea y se deja enfriar en atmósfera de argón. Se introducen 26,91 g (345 mmol) del complejo acetiluro de litio- etilendiamina y 400 ml de dimetilsulfóxido anhidro (recién destilado sobre hidruro sódico); la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, siempre bajo atmósfera de argón. Se añade, de una vez, una disolución de 38,2 g (144 mmol) del dicetal LXXXV en 30 ml de dimetilsulfóxido anhidro, enfriando el matraz exteriormente para que la temperatura de la mezcla de reacción no sobrepase los 20°. La agitación se continua durante una hora, al cabo de la cual, se detiene la reacción añadiendo, con precaución, unos mililitros de agua; la mezcla se vierte sobre 1 y 1/2 l de hielo y agua y se extrae con éter etílico. Los extractos se lavan con agua para eliminar cualquier resto de dimetilsulfóxido y con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se secan con sulfato magnésico anhidro y una vez elimi

nados los disolventes a vacío, se obtienen 35,1 g de un aceite amarillo que se destila dando 30,2 g del compuesto LXXII (p.e. 103° a 0,01 mm de Hg). Rendimiento 82%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 2990, 2900, 1450, 1375, 1300, 1250, 1220, 1170, 1090, 1060, 1040, 950, 915, 860 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,25 (s, 3H, CH_3 -); 1,6-1,8 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1,65 (s, 4H, $\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}$); 1,95 (t, 1H, $\text{HC}\equiv\text{C}$ -); 2,1-2,3 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$); 3,95 (s, 8H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$).

4.3. Síntesis del 15,15:18,18-bis(etilendioxi)-7-metilnonadeca-6,10-dien-2-in-9-ol (LXXa).

4.3.1. Preparación del 15,15:18,18-bis(etilendioxi)-7-metilnonadec-6-eno-2,10-diin-9-ol (LXXIII).

A una disolución de 2,37 g (9,3 mmol) del dicetal LXXII en 26 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro, recién destilado sobre sodio y benzofenona, enfriada a -20°, en atmósfera de nitrógeno y con agitación, se adicionan, por medio de una jeringa, 5,78 ml (9,25 mmol) de una disolución 1,6 M de n-butillitio en hexano. La agitación se continua durante 30 minutos y a continuación se añaden 1,07 g (7,1 mmol) del aldehído LXXI, recién preparado, disuelto en 8 ml de 1,2-dimetoxietano. Terminada la adición se permite a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente, agitando durante otros 30 minutos a esta temperatura. Se añade disolución acuosa saturada y fría (a 0°) de cloruro amónico y a continuación se extrae con éter en la forma usual. Los extractos etéreos se

secan sobre carbonato potásico, obteniendo, una vez eliminados los disolventes a vacío, 4,3 g de un aceite amarillo que se cromatografía a través de 100 g de alúmina neutra de actividad III.

Eluyendo con éter de petróleo: éter etílico 80/20 se obtiene el resto de dicetal LXXII sin reaccionar; con éter de petróleo: éter etílico 50/50 se obtienen 2,7 g del producto LXXIII. Rendimiento 94%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3450, 2900, 1440, 1370, 1210, 1125, 1050, 950, 910, 860 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl_3D) δ = 1,20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{smallmatrix}$); 1,35-1,90 (m con s a 1,60, 14H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C}$ y $-\text{CH}_2-$); 2,0-2,5 (m, 9H, $-\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$, $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$ y $-\text{OH}$); 3,90 (s, 8H, $-\text{CH}_2\text{-O-}$); 4,40 (m, 1H, $-\text{CHOH}$); 5,32 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$).

4.3.2. Preparación del 15,15:18,18-bis(etilendioxi)-7-metilnonadeca-6,10-dien-2-in-9-ol (LXXa).

Una disolución de 2,69 g (6,6 mmol) del alcohol propargílico LXXIII en 20 ml de tetrahydrofurano anhidro, se añade sobre una suspensión de 504 mg (13,3 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 55 ml de tetrahydrofurano anhidro (recién destilado sobre sodio y benzofenona) agitando, a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. Terminada la adición la suspensión se lleva a la temperatura de reflujo, manteniendo esta temperatura durante 4 horas, al cabo de las cuales, se enfría a 0° y se destruye el exceso de hidruro con éter etílico húmedo. La mezcla se filtra a través de celita para separar las sales aluminicas y los disolventes se eliminan a vacío, dando un aceite ligeramente

amarillo (2,65 g) que se cromatografía a través de 100 g de alúmina neutra de actividad III. Eluyendo con éter de petróleo: éter etílico 80/20 se obtienen 0,12 g del aleno LXXIV y con éter de petróleo: éter etílico 50/50 se obtiene el alcohol alílico LXXa como un líquido incoloro. Peso 2,39 g. Rendimiento 88%.

Las proporciones relativas de aleno y alcohol alílico varían ligeramente en las distintas reacciones efectuadas.

El dieninol LXXa presenta las siguientes características:

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3500, 2950, 1450, 1360, 1220, 1050, 960, 940, 900, 850 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl_3D) δ = 1,25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}<^{\text{O}}_0$); 1,4-1,8 (m con s a 1,6, 14H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C}$, $-\text{CH}_2-$); 2,0-2,2 (m, 9H, $-\text{CH}_2\text{-C=C}$, $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$ y OH); 3,92 (s, 8H, $-\text{CH}_2\text{-O-}$); 4,0 (m, 1H, $-\text{CHOH}$); 5,1 (t, 1H, $-\text{CH=C-}$); 5,5 (m, 2H, CH=CH-C-O).

El aleno LXXIV presenta las siguientes características:

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 2900, 2000, 1140, 1060, 1040 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl_3D) δ = 1,25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}<^{\text{O}}_0$); 1,60 (m, $\text{CH}_3\text{-C=C}$); 1,66 (s, $-\text{CH}_2\text{-C}<^{\text{O}}_0$); 1,76 (m, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C}$); 1,4-2,0 (14H); 2,0-2,3 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{-C=C}$); 2,67 (m, 2H, $\text{C=C-CH}_2\text{-C=C}$); 3,93 (8H, s, $-\text{CH}_2\text{-O-}$); 4,9-5,4 (m, 3H, HC=C).

4.4. Síntesis del 2-(5-aliloxi-7-metiltrideca-3,7-dien-11-inil)-1,5-dimetilciclopent-2-enol (LXVIb)

4.4.1. Preparación del 11-aliloxi-2,2:5,5-bis(etilendioxi)-15-metilnonadeca-9,13-dien-17-ino (LXXb)

Una disolución de 2,0 g (5 mmol) del alcohol alílico LXXa en 10 ml de benceno anhidro se añade gota a gota sobre una suspensión de 0,25 g (10 mmol) de hidruro sódico lavado con pentano y 0,6 ml (0,8 g 6,6 mmol) de 3-bromopropeno en 10 ml de benceno anhidro. La mezcla de reacción se lleva a la temperatura de reflujo y se mantiene a esta temperatura durante 9 horas, al cabo de las cuales, por cromatografía en capa fina se comprueba que la reacción ha terminado, por lo que se deja enfriar y se destruye el exceso de hidruro con metanol. Se extrae con éter etílico en la forma usual y se obtiene un aceite que se cromatografía sobre alúmina neutra de actividad III. Eluyendo con éter de petróleo:éter etílico 90/10 se obtiene el compuesto deseado en forma de líquido incoloro. Peso 1,98 g . Rendimiento 90%.

La C.G.L. (columna de OV17 al 3%, 240°) mostró la existencia de un solo componente.

Espectro de I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3050, 2900, 1450, 1370, 1060, 940, 900 850 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,3 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\overset{\text{O}}{\text{C}}$); 1,4-1,8 (m con s a 1,6, 14H); 1,9-2,4 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$ y $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$); 3,9 (s, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 3,6-4,1 (m, $\text{-O-CH}_2\text{-C}=\text{C}$ y $\text{-O-CH-C}=\text{C}$); 3,6-4,1 (11H); 5,0-6,0 (m, 6H, $\text{C}=\text{CH}$).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_5$	%C = 72,60	%H = 9,48
Hallado	%C = 72,42	%H = 9,53

4.4.2. Preparación de la 11-aliloxi-13-metilnonadeca-9,13-dien-17-ino-2,5-diona (LXXXVIb).

130 mg de ácido p-toluensulfónico se añaden sobre una disolución de 2,2 g (6,2 mmol) del dicetal LXXb en 50 ml de acetona y 0,75 ml de agua, agitando y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche en atmósfera de argón. Se añade suficiente disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico para neutralizar el ácido, y se elimina la mayor parte de la acetona a vacío. El residuo se disuelve en éter, se lava con disolución saturada de bicarbonato y disolución acuosa saturada de cloruro sódico y, por último se seca sobre sulfato sódico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a vacío, se obtienen 1,96 g de la dicetona LXXXVIb. Rendimiento 78%

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,6 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$); 1,75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C}$); 2,15 (s, $\text{CH}_3\text{-C=O}$); 1,9-2,7 (m, 15H); 2,65 (s, 4H, $\text{-CH}_2\text{-C=O}$); 3,5-4,3 (m, 3H, C=C-CH-O-); 5,0-6,2 (6H, m C=CH y C=CH_2).

Esta diona bruta se utiliza sin más purificación en la siguiente reacción.

4.4.3. Preparación de la 2-(5-aliloxi-7-metiltrideca-3,7-dien-11-inil)-3-metil-2-ciclopentenona (LXXXVIIb).

Una disolución de 1,80 g (5,0 mmol) de la dicetona LXXXVIb en 65 ml de metanol y 39 ml de disolución acuosa de hidróxido potásico al 5%, se desgasifica con argón y se calienta a 70° durante 5 horas.

Transcurrido este tiempo, la disolución se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae con éter en la forma usual. El aceite amarillo que se obtiene se cromatografía a través de una columna con 75 g de gel de sílice. Eluyendo con éter de petróleo / éter etílico 2:1 se obtiene la enona LXXXVIIb en forma de líquido ligeramente amarillo. Rendimiento 75-80% (varía ligeramente en las distintas reacciones de este tipo efectuadas).

La C.G.L. (columna de OV17 al 3%, 230°) mostró la existencia de un solo componente.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3000, 1750, 1670, 1450, 1410, 1075, 980, 920 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$); 1,73 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C}$); 1,9-2,8 (m, 17H) 2,05 (s, $\text{CH}_3\text{-C=C-C=O}$); 3,3-4,1 (m, 3H, O-CH-C=C); 4,8-6,2 (m, 6H, $-\text{CH=C}$ y C=CH_2).

4.4.4. Preparación del 2-(5-ailoxi-7-metiltrideca-3,7-dien-11-inil)-1,3-dimetilciclopent-2-enol (LXVIIb)

Una disolución de 50 mg (147 μmol) de la enona LXXXVIIb en 5 ml de éter etílico anhidro (recién destilado sobre sodio y benzofenona) se enfría a 0° y se trata con 0,25 ml de disolución 2 M de metillitio en éter etílico (0,5 μmol), agitando en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla durante 10 minutos al cabo de los cuales, se añaden 9 μl de agua (0,5 μmol) y se continúa la agitación durante 15 minutos. Se añaden 0,5 ml de la disolución de metillitio (0,1 μmol) y se agi-

ta la mezcla otros 10 minutos transcurridos los cuales se añade disolución acuosa de sulfato sódico para destruir el metilitio. Se diluye la mezcla de reacción con 10 ml de éter etílico, se lava con disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el éter etílico a vacío. El alcohol terciario LXVIb, aislado de esta manera se utiliza inmediatamente en la reacción de ciclación.

4.5. Ensayos de ciclación catalizada por ácido del sustrato LXVIb. Obtención de la 11 α -aliloxi-3-metil-A-nor-5-pregnen-20-ona (LXVIb).

En una experiencia típica (ensayo N° 2, Tabla 6, Sección II.B.1.4.), el alcohol terciario LXVIb, obtenido a partir de 147 μ mol de la enona LXXXVIIb, se disuelve en 2 ml de una mezcla 1:1 de 2,2,2-trifluoretanol y cloruro de metileno; la disolución se desgasifica con argón y se añade gota a gota muy lentamente (en un periodo de 90 minutos), sobre una disolución, muy bien agitada, de 3 ml de ácido trifluoracético en 10 ml de cloruro de metileno y 3 ml de 2,2,2-trifluoretanol, previamente desgasificada con argón y enfriada a -10°. Es necesario mantener una presión positiva de argón o de nitrógeno sobre la disolución, así como distanciar suficientemente la gota del sustrato que se forma en el extremo de la aguja o del embudo, de la superficie del ácido, para evitar que los vapores del ácido la alcancen y comience la reacción, lo que se nota porque la gota se oscurece.

Terminada la adición, la agitación se continúa durante 4 horas a -10° y 15 horas a temperatura ambiente. La solución pardo-rojiza resultante se vierte sobre 30 ml de una disolución 5 M de hidróxido po-

tásico, previamente desgasificada con argón y enfriada a 0°, con lo que cambia de color a un tono amarillo claro. Extracción con éter etílico en la forma usual da lugar a un aceite que se cromatografía a través de una columna de 5 g de gel de sílice. El producto tetracíclico LXVIIb se eluye con éter de petróleo/ acetato de etilo 90:10 y se cromatografía de nuevo sobre una placa preparativa de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/ acetato de etilo 80:20. Se obtiene así el producto LXVIIb como mezcla de sus isómeros 17 β (mancha principal a R_f = 0,50) y 17 α (mancha secundaria a R_f = 0,53).

La mezcla de isómeros se analiza fácilmente por C.G.L. (3% OV17 250°). Razón de tiempos de retención de pico secundario(17 α)/pico principal (17 β) = 0,88; proporción (áreas de picos) 17 β /17 α = 55:15.

Las asignaciones 17 β y 17 α se hicieron por comparación con el producto tetracíclico LXVIIa.

Los datos espectrales para el compuesto LXVIIb (mezcla de los isómeros citados) son los siguientes:

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3000, 1750, 1450, 1390, 1090, 1000, 950, 780 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl₄) δ = 0,68 (s, CH₃-C18); 0,95 (s, CH₃-C-19); 1,6 (s, CH₃-C=C); 2,1 (s, CH₃-C=O); 3,8-4,2 (m, -O-CH₂-C=C); 5,0-5,5 (m, C=CH).

Este procedimiento se ha seguido de manera análoga en la realización de los demás ensayos reseñados en la Tabla 6, Sección II.B.1.4.

4.6. Transformaciones posteriores de la 11 α -aliloxi-5-metil- Δ^4 -nor-5-pregnen-20-ona (LXVIIb).

4.6.1. Ozonólisis de LXVIIb a 11 α -(2-oxoetiloxi)-4,5-seco-pregnano-3,5,20-triona (LXVIIIb).

28 mg (78 μ mol) del producto tetracíclico LXVIIb se disuelven en 2 ml de cloruro de metileno y 2 ml de metanol. La disolución se enfría a -78° y se trata con ozono hasta que la aparición de un color azul indica saturación. El exceso de ozono se hace desaparecer burbujando nitrógeno a través de la disolución. La disolución se calienta a 0° y se añaden 0,1 g de cinc en polvo y 2 ml de ácido acético agitando la mezcla 4 horas a temperatura ambiente para destruir el ozónido. Extracción con éter etílico en la forma usual permite obtener 25 mg de un aceite ligeramente amarillo cuyos datos espectrales están en consonancia con la estructura del compuesto tetracarbonílico LXVIIIb asignada.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$: 3000, 1750, 1480, 1400, 1175, 1125, 800 cm^{-1}

Espectro de R.M.N. (CCl_4) δ = 0,68 (s, CH_3 , C-18); 0,95 (s, CH_3 -C-19); 2,1 (s, CH_3 -C=O); δ = 9,5 (s, -CHO)

4.6.2. Condensación aldólica de LXVIIIb. Intento de aislamiento de 11 α -hidroxiprogesterona.

El compuesto tetracarbonílico LXVIIIb aislado de la reacción anterior se utiliza a continuación sin ulterior purificación. Para ello los 25 mg se disuelven en 5 ml de metanol acuoso al 80%. La solución se desgasifica con argón y se añaden 2 ml de disolución acuosa de

hidróxido potásico al 2%. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora y a 70° durante dos horas, al cabo de las cuales se enfría a temperatura ambiente y se extrae con éter etílico en la forma usual, obteniendo 5 mg de un aceite.

Este aceite es una mezcla de varios productos como demuestran la cromatografía gas-líquido y la cromatografía en capa fina. Uno de los productos en menor proporción tiene un valor de R_f y un tiempo de retención en C.G.L. similares a los de una muestra auténtica de 11 α -hidroxiprogesterona, pero la cantidad relativa de este producto es tan pequeña que se acuerda no intentar siquiera su aislamiento ni posterior purificación.

4.6.3. Isomerización y ruptura del grupo aliloxi de LXVIIb. Obtención de 11 α -hidroxi-3-metil-A-nor-3-pregnen-20-ona.

15 mg (45 μ mol) del producto tetracíclico LXVIIb se disuelven en 1 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se añaden 2,52 mg (0,23 mmol) de terbutóxido potásico. La mezcla se calienta a 100°, en atmósfera de argón, durante 30 minutos; se enfría a temperatura ambiente y se extrae con éter etílico en la forma usual. Se obtienen 6 mg (40%) de un aceite, correspondiente al compuesto LXXXIX, que se disuelven en 0,3 ml de acetona / agua 99:1. Se añaden 6 mg de óxido mercuríco amarillo y a continuación una disolución de 6 mg de cloruro mercuríco en 0,1 ml de acetona/ agua 99:1. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, se filtra y se obtienen sus cromatogramas gas-líquido y en capa fina. Se comprueba, por comparación con una muestra auténtica, que el producto obtenido es la hidroxiketona LXVIIa esperada, contaminada

con algo de la sustancia de partida.

5. SINTESIS Y ENSAYOS DE CICLACION DEL 1,3-DIMETIL-2-(7-METIL-5-METOXI
TRIDECA-3,7-DIEN-11-IL)CICLOPENT-2-ENOL (LXVIc) Y TRANSFORMACION
ULTERIOR DEL PRODUCTO DE CICLACION.

5.1. Síntesis del 1,3-dimetil-2-(7-metil-5-metoxitrideca-3,7-dien-11-
inil)ciclopent-2-enol (LXVIc).

5.1.1. Preparación del 2,2:5,5- bis(etilendioxi)-13-metil-11-metoxi-
nonadeca-9,13-dien-17-ino (LXXc)

Se añaden 0,46 ml (7,42 mmol) de yoduro de metilo a una suspen-
sión a 0° de 1,4 g (3,44 mmol) del alcohol alílico LXXa, 312 mg (7,42
mmol) de dispersión en aceite de hidruro sódico al 57% (previamente la-
vado con pentano y secado en atmósfera de nitrógeno) y 15 ml de 1,2-di-
metoxietano anhidro (recién destilado sobre sodio y bezofenona), con
agitación y bajo atmósfera de nitrógeno.

La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a temperatura
ambiente; se destruye el exceso de hidruro sódico con metanol y se ex-
trae con éter etílico en la forma usual. Se obtiene el compuesto LXXc
como un líquido incoloro. Peso 1,3 g. Rendimiento 90%.

El producto bruto se utiliza como tal en la reacción siguien-
te.

5.1.2. Preparación de la 13-metil-11-metoxinonadeca-9,13-dien-17-ino-
2,5-diona (LXXXVIc)

1,3 g (3,1 mmol) del dicetal LXXc se disuelven en 30 ml de ace

tona y 0,5 ml de agua y se añaden 75 mg de ácido p-toluensulfónico. La mezcla de reacción se agita durante 17 horas a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón.

Una vez neutralizado el ácido, con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y eliminada la acetona a vacío, se extrae con éter etílico en la forma usual, obteniéndose 1,09 g de la dicetona LXXXVIc, que se utiliza sin purificación ulterior en la condensación aldólica siguiente.

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,6 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$); 1,73 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C}$); 1,73-2,6 (m con s a 2,1, $\text{CH}_3\text{-C=O}$, 15 H); 2,65 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{-C=O}$); 3,15 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 3,85 (m, 1H, O-CH-C=C); 4,9-5,6 (m, 3H, C=CH).

5.1.3. Preparación de la 3-metil-2-(7-metil-5-metoxitrideca-3,7-dien-11-inil)-2-ciclopentenona (LXXXVIIc)

A una disolución de 1,09 g de la dicetona LXXXVIc en 35 ml de metanol, se añaden 21 ml de disolución de hidróxido sódico al 5%, se desgasifica con nitrógeno y se calienta a 70°, agitando, durante cinco horas.

Se enfría a temperatura ambiente y la disolución se vierte sobre solución saturada acuosa de cloruro amónico y se extrae con éter etílico en la forma usual. El aceite obtenido se cromatografía a través de una columna con 100 g de gel de sílice. Eluyendo con éter de petró-

leo/éter etílico 50:50 se obtienen 0,93 g de la enona LXXXVIc. Rendimiento 90%. La c.G.L. (OV17 al 3% 235°) mostró que el componente mayoritario se encontraba en proporción superior al 95%.

Espectro de R.M.N. (CCl₄) = 1,60 (s, 3H, CH₃-C=C); 1,78 (s ancho, 3H, CH₃-C≡C); 1,95-2,8 (17 H); 2,15 (s, CH₃-C=C-C=O); 3,10 (s, 3H, CH₃-O); 3,15 (m, 1H, -CH-O-); 5,0-5,8 (m, 3H, CH=CH).

Análisis elemental:

Calculado para C ₂₁ H ₃₀ O ₂	%C = 80,21	%H = 9,62
Hallado	%C = 79,74	%H = 9,99

5.1.4. Preparación del 1,3 dimetil-2-(7-metil-5-metoxitrideca-3,7-dien-11-inil)ciclopent-2-enol.

57 mg (170 μmol) de la enona LXXXVIc se disuelven en 5 ml de éter etílico anhidro (recién destilado sobre sodio y benzofenona) y la disolución se enfría a 0° bajo atmósfera de nitrógeno y agitando. Se añaden 0,25 ml de disolución 2 M de metililitio (0,5 mmol) en éter y la mezcla se agita diez minutos. Se añaden 9 μl (0,05 mmol) de agua y se continúa la agitación quince minutos. Se añaden otros 0,5 ml de disolución 2 M de metililitio y se continúa la agitación durante diez minutos, al cabo de los cuales, se destruye el organolítico con solución acuosa de sulfato sódico, se diluye con 10 ml de éter etílico y se lava con solución saturada de cloruro sódico. Los extractos lavados se secan sobre carbonato potásico y el éter se elimina a vacío. El alcohol terciario LXVIc obtenido, una vez comprobado por cromatografía gas

-líquido o espectrometría I.R. que no queda enona sin reaccionar, se utiliza inmediatamente para los ensayos de ciclación.

5.2.. Ensayos de ciclación catalizada por ácidos del sustrato LXVIc.
Obtención de la 3-metil-11 β -metoxi-A-nor-3-pregnen-20-ona
(LXVIIc)

En una experiencia típica (ensayo N° 3, Tabla 7, Sección II-B. 1.7), el alcohol terciario LXVIc (obtenido a partir de 170 μ mol de enona LXXXVIIc) se disuelve en 2 ml de 2,2,2-trifluoretanol y se desgasifica con nitrógeno. Esta disolución se añade muy lentamente, en un período de unas dos horas, sobre una disolución de 5,2 ml de ácido trifluoroacético en 5,8 ml de 2,2,2-trifluoretanol, previamente desgasificado, en atmósfera de nitrógeno y a -20°C. Cuando la adición termina, la mezcla de reacción se agita 1 hora a -20°, se permite subir la temperatura, y se continua la agitación durante 15 horas a temperatura ambiente.

La solución pardo-rojiza resultante, se vierte lentamente gota a gota sobre unos 30 ml de disolución 5 M de hidróxido potásico, a 0°, cambiando su color a una tonalidad amarilla. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar completamente el trifluoroacetato, una extracción con éter etílico en la forma usual permite obtener un aceite amarillo, que se cromatografía sobre una placa preparativa de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 80:20.

Se aíslan así 28 mg de material tetracíclico.

La cromatografía en capa fina analítica (hexano/acetato de etilo 80:20) del producto aislado, muestra una mancha principal y otras

dos secundarias. La principal, $R_f = 0,46$, corresponde posiblemente al isómero 17 β mientras que una de las otras dos manchas (a $R_f = 0,50$ y $R_f = 0,55$) debe corresponder al isómero 17 α .

La mezcla de isómeros se analiza fácilmente por C.G.L. (3% OV17 240°). En algunas fracciones se detecta un solo pico. En otras aparecen otros dos picos secundarios, uno a una razón de tiempo de retención respecto al pico principal de 0,86 que probablemente corresponda al isómero 17 α y otro a una razón de tiempo de retención respecto al principal de 0,71. La proporción relativa de estos picos respecto al principal no sobrepasa nunca el 20%.

Espectro de R.M.N. (CCl_4) $\delta = 0,60$ (s, CH_3 C-18); 0,88 (s, CH_3 C-19); 1,60 (s, CH_3 -C=C); 2,10 (s, CH_3 -C=O); 3,20 (s, CH_3 -O-).

Este procedimiento operatorio se ha seguido de manera análoga en la realización de los demás ensayos reseñados en la Tabla 7. Sección II-B.1.7.

5.3. Transformación ulterior de la 3-metil-11 α -metoxi-A-nor-3-pregnen 20-ona (LXVIIc)

5.3.1. Ozonólisis a 4,5-seco-11 α -metoxi-3,5,20-pregnanotriona (LXVIIc)

50 mg (160 μ mol) del producto tetracíclico LXVIIc se disuelven en 3 ml de una mezcla al 50% de metanol y cloruro de metileno y la disolución se enfría a -78° en atmósfera de nitrógeno. Se pasa ozono a través de la solución hasta que aparece un color azul que indica saturación. El exceso de ozono se elimina con una corriente de nitrógeno.

La solución se calienta a 0° y se añaden 0,2 g de cinc y 4 ml de ácido acético agitando la mezcla durante cuatro horas a temperatura ambiente. La extracción con éter en la forma usual, permite obtener 54,7 mg de un aceite amarillo cuyos espectros están en consonancia con la estructura de la tricetona LXVIIIc asignada.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}} = 3000, 1750, 1450, 1375, 1180, 1100 \text{ cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. (CCl₄) $\delta = 0,68$ (s, CH₃ C-18); 1,1 (s, CH₃ C-19); 2,1 (s, CH₃-CO); 1,6-2,8 (m); 3,20 (s, CH₃-O-)

5.3.2. Condensación aldólica de LXVIIIc. Obtención de 11 α -metoxiprogesterona (LXIXc)

50 mg (138 μmol) de la tricetona LXVIIIc se disuelven en 10 ml de metanol/agua 80:20, la solución se desgasifica con nitrógeno y se trata en disolución de hidróxido potásico al 2%. La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente y dos horas más a 70°, se enfría a temperatura ambiente y se extrae con éter en la forma usual.

Se obtienen 48 mg de un aceite que se cromatografía en una placa preparativa de gel de sílice, eluyendo con éter. Se obtiene un aceite (12,6 mg, Rto 34% a partir del producto tetracíclico LXIVc) que se identifica como 11 α -metoxiprogesterona. Los datos espectroscópicos y de C.G.L. (3% OV17, 260°) son idénticos a los de una muestra auténtica de 11 α -metoxiprogesterona. Se detecta una pequeña impureza, a un tiempo de retención 0,90 del correspondiente al producto principal.

Espectro R.M.N. (CCl₄) $\delta = 0,65$ (s, CH₃ C-18); 1,10 (s, CH₃ C-19); 2,05 (s, CH₃-C=O); 3,15 (s,

CH₃-OJ.

6. SINTESIS Y ENSAYOS DE CICLACION DEL 2-(5-HIDROXI-7,11-DIMETIL-3,7,11-DODECATRIENIL)-1,3-DIMETILCICLOPENT-2-ENOL (XCIV).

6.1. Síntesis del 3,7-dimetil-3,7-octadienal (CIII)

6.1.1. Preparación del 4-metilpent-4-en-1-ol (XCVII)

Se introducen 304 g (12,5 mol) de virutas de magnesio en un matraz de tres bocas provisto de condensador, embudo de adición y agitador mecánico; el conjunto se flamea y se deja enfriar en atmósfera de nitrógeno. Se añade 1 l de tetrahidrofurano anhidro, recientemente destilado sobre sodio y benzofenona, y a continuación y con agitación fuerte, se añade una solución de 300 g (3,31 mol) de cloruro de metalilo en 300 ml de tetrahidrofurano anhidro, a la velocidad necesaria para mantener el matraz templado (aproximadamente a unos 40°). La adición dura unas cuatro horas. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 minutos, enfriándose después a 0°.

Posteriormente, se añade gota a gota sobre el magnesiano a 0° y agitando, una disolución, también a 0°, de 185 g (4,20 mol) de óxido de etileno, redestilado sobre hidróxido potásico, en 150 ml de éter etílico anhidro. Terminada la adición la mezcla de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente.

Se añade suficiente disolución acuosa saturada de cloruro amónico para que precipiten las sales de magnesio, decantando la fase orgánica clara que sobrenada que se concentra a presión reducida. El alcohol bruto XCVII se destila a través de una columna Vigreux. (p.eb.

65° a 20 mm). Rendimiento 70%.

El análisis por C.G.L. (3% OV17, 50°) indica la presencia de un pico principal que supone el 95% de la muestra.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}} = 3350, 1650, 1450, 1070, 900, \text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. (CCl_4) $\delta = 1,4-2,3(\text{m}, 7\text{H con s a } 1,62, \text{CH}_3-\text{C}=\text{C}); 3,6(\text{t}, 2\text{H}, -\text{CH}_2-\text{O}-); 4,15(\text{s}, 1\text{H}, \text{O}-\text{H}); 4,65(\text{s ancho}, 2\text{H}, \text{C}=\text{CH}_2)$

6.1.2. Preparación del 4-metil-4-pentenal (XCVIII)

Se añaden 25,0 g (0,25 mol) del alcohol XCVII disueltos en 50 ml de cloruro de metileno, a una suspensión de 81,7 g (0,38 mol) de clorocromato de piridina en 500 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla que se oscurece rápidamente se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añaden 200 ml de éter etílico anhidro y la fase orgánica se decanta separándola de la resina negra, que a su vez se lava con 5 porciones sucesivas de 250 ml de éter etílico. A continuación 200 ml de tetrahidrofurano anhidro se añaden a los extractos orgánicos y se destilan los disolventes hasta dejar el aldehído XCVII disuelto en aproximadamente 35 ó 40 ml de tetrahidrofurano. Esta disolución, excepto una pequeña parte que se destila con fines analíticos, fué utilizada inmediatamente en la reacción de Grignard siguiente.

P.eb. del aldehído 68-70° a 75 mm de Hg.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}} = 3040, 2900, 2730, 1740, 900 \text{cm}^{-1}$.

Espectro R.M.N. (CCl_4) $\delta = 1,7(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3-\text{C}=\text{C}); 2,1-2,9(\text{m}, 4\text{H}, -\text{CH}_2-); 4,6(\text{s ancho}, 2\text{H}, \text{CH}_2=\text{C}); 9,8(\text{s}, 1\text{H}, \text{H}-\text{C}=\text{O})$.

6.1.3. Preparación del 2,6-dimetilhepta-1,6-dien-3-ol (XCIX)

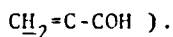
Un matraz provisto de condensador, embudo de adición, agitador mecánico y 14,6 g (0,60 mol) de magnesio en virutas, se flamea y se deja enfriar bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 240 ml de tetrahydrofurano anhidro, recientemente destilado sobre sodio y benzofenona, y a continuación 0,5 ml de 1,2-dibromoetano, para iniciar la reacción. Iniciada esta se añaden 36,4 g (0,30 mol) de bromuro de isopropenilo a la velocidad necesaria para mantener un suave reflujo. Terminada la adición, se continúa la agitación durante una hora a temperatura ambiente, enfriando a continuación hasta -20° , momento en el que se comienza a añadir, sobre el magnesiano, la disolución del aldehído XCVIII en tetrahydrofurano preparada anteriormente y con agitación.

Posteriormente se añade disolución saturada de cloruro amónico en cantidad suficiente para precipitar las sales de magnesio, se decanta la fase líquida que sobrenada y el precipitado se lava con mas éter etílico.

Las fases orgánicas reunidas se concentran a presión reducida y el alcohol alílico XCIX bruto se destila a través de una columna de Vigreux. P.eb. $113-115^{\circ}$ a 75 mm de Hg. Rendimiento 65% a partir de alcohol XCVII.

El análisis por C.G.L. (3% OV17, 50°) indica la presencia de un solo pico.

Espectro R.M.N. (CCl_4) $\delta = 1,4-2,4$ (m, 10H, con s a 1,7, $CH_3-C=C$); 3,2(s ancho, 1H, OH); 3,9 (t, 1H, $>CH-O$); 4,6(s ancho, 2H, $CH_2=C$); 4,8(d ancho, 2H,



6.1.4. Preparación del 7-cloro-2,6-dimetil-1,5-heptadieno (C)

Una disolución de 18,5 g (0,13 mol) del alcohol XCIX en 25 ml de tetracloruro de carbono se añade muy lentamente y agitando sobre una disolución de 12 ml de cloruro de tionilo en 250 ml de tetracloruro de carbono, pasando al mismo tiempo una corriente de nitrógeno sobre la disolución. Se continúa la agitación durante 15 horas a temperatura ambiente, tomando la solución un color naranja oscuro. Luego se añaden 300 ml de éter etílico, y la disolución se lava con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre carbonato potásico anhidro y los disolventes se eliminan a vacío. La mezcla de los dos cloruros C y CI se separa y purifica por cromatografía a través de 220 g de Florisil, eluyendo con éter de petróleo. Peso 17,4 g. Rendimiento 85%.

La C.G.L. (XE-60 al 3%, 45°) indica la presencia de dos componentes, en la proporción de 85:15. Razón de tiempos de retención de componente principal / componente secundario = 1,8. El Espectro R.M.N. muestra que el componente principal es el cloruro primario C.

Espectro R.M.N. (CCl₄) δ = 1,7 (s, 6H, CH₃-C=C); 2,1 (s ancho 4H, -CH₂-C=C); 3,93 (s, 2H, Cl-CH₂-C=C); 4,7 (s, 2H, -CH₂=C); 5,5 (t, 1H, C=CH).

Se aprecian también : A 4,95 (d, CH₂=C) y a 4,45 (t, ClCH=C), ambos del cloruro secundario CI.

6.1.5. Preparación del 3,7-dimetil -1,1-(trimetilenditio)-3,7-octadieno (CII)

Una disolución de 4,5 g (38 mmol) de 1,3-ditiano recién sublimado (5 mm, 40°C) en 80 ml de tetrahidrofurano anhidro, destilado sobre sodio y benzofenona, se trata con 25 ml de una disolución 1,6 M de n-butillitio (40 mmol) en hexano, a -22°C, con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno. Se continúa la agitación durante 1 hora a -22° y se enfría luego la disolución hasta -78°C. A continuación se añade una disolución de 6 g (38 mmol) de una mezcla 85:15 de los cloruros alílicos C y CI (respectivamente) en 35 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se deja subir la temperatura hasta -2°, conservándose la mezcla de reacción 16 horas a esta temperatura y 2 horas más a temperatura ambiente. Se añade agua y se extrae con éter etílico en la forma usual, obteniéndose un aceite amarillo que se cromatografía a través de 250 g de gel de sílice. Eluyendo con hexano se recupera el cloruro alílico secundario CI sin reaccionar y con éter de petróleo / éter etílico 95:5 se eluye el tioacetal CII impurificado con restos de 1,3-ditiano, que se separa por destilación. Rendimiento 65%. P.eb. 121-125° a 0,04 mm de Hg.

El análisis por C.G.L. (3% XE-60, 150°) indica la presencia de un pico principal que supone el 98% de la muestra.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3050, 1680, 1420, 880 cm^{-1}

Espectro R.M.N.: (CCl_4) δ = 1,65 (s, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$); 1,70 (s, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$); 1,6-1,8 (6H); 1,8-2,5 (m, 8H con doblete a 2,35, S_S -CH-CH₂-C=C); 2,65-3,0 (m, 4H, -CH₂-S-); 4,1 (t, 1H, S_S >CH); 4,68 (s, 2H, CH_2 =); 5,3 (t, 1H, CH=C).

Análisis elemental:

Calculado para C ₁₃ H ₂₂ S ₂	%C = 64,40	%H = 9,15	%S = 26,45
Hallado	%C = 64,13	%H = 9,19	%S = 26,13

6.1.6. Preparación del 3,7-dimetil-3,7-octadienal(CIII)

Se añaden gota a gota 30 ml (0,5 moles) de yoduro de metilo sobre una mezcla de 11,5 g (47 mmol) del tioacetal CII, 20 g (0,2 mol) de carbonato cálcico y 250 ml de una solución de acetonitrilo/agua 80:20, fuertemente agitada y bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla durante 17 horas a temperatura ambiente se diluye con éter etílico y se lava con agua a 0°. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y los disolventes se eliminan a presión reducida para dar el aldehído bruto CIII que es usado de inmediato en la reacción siguiente. Peso 6,8 g. Rendimiento 93%.

El análisis por C.G.L. (3% XE-60, 70°) indica la presencia de un pico principal que supone más del 95% de la muestra.

Espectro R.M.N. del aldehído crudo (CCl₄)

δ = 1,67(s ancho, 6H, CH₃-C=C); 1,9-2,4(m, 4H, CH₂-C=C); 2,9(d, 2H, OCH-CH₂-C=C); 4,6(s, 2H, CH₂=C); 5,25(m, 1H, CH=C); 9,5(t, 1H, HC=O).

6.2. Síntesis del 2-(5-hidroxi-7,11-dimetil-3,7,11-dodecatrienil)-1,3-dimetilciclopent-2-enol (XCIV).

6.2.1. Preparación del 14,14:17,17-bis(etilendioxi)-2,6-dimetiloctade-

ca-1,5-dien-9-in-8-ol (CIV).

Sobre una disolución de 13,7 g (54 mmol) de 2,2:5,5-bis(etilen dioxo) dec-9-ino (LXXII, obtenido anteriormente según se indica en la Sección III.4.2.) en 140 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro, recién destilado sobre sodio y benzofenona, a -20° , con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 32,5 ml de una disolución 1,6 M en hexano de n-butililitio (52 mmol) por medio de jeringa. Se agita durante 30 minutos y se añaden 6,8 g (44 mmol) del aldehído CIII recién sintetizado, disuelto en 40 ml de 1,2-dimetoxietano, en un periodo aproximado de una hora. La mezcla se eleva a temperatura ambiente, se añade disolución acuosa de cloruro amónico y se extrae con éter en la forma usual. Una vez eliminados los disolventes a presión reducida el alcohol CIV bruto se cromatografía a través de 500 g de alúmina neutra, de actividad III. Con éter de petróleo/éter etílico 90:10 se eluyen las impurezas menos polares; con la mezcla 80:20, el resto del diacetal y con la mezcla 66:33 el alcohol propargílico CIV puro. Peso 14,5 g. Rendimiento 77% a partir del tioacetal CII. El análisis por C.G.L. (3% OV17, 250°) indica la presencia de un pico principal que supone el 98% de la muestra.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3400, 2900, 2000, 1400, 1360, 1050

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,3(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}^{\text{O}}$); 1,5-1,9(m, 14H con s a 1,6 $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$); 1,9-2,3(m, 9H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$ y OH); 3,9 (s, 8H, $-\text{CH}_2\text{-O}$) 4,3(m, 1H, $\text{HO-CH-C}\equiv\text{C}$); 4,65 (s, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$) 5,2(m, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$).

6.2.2. Preparación del 14,14:17,17-bis(etilendioxi)-2,6-dimetildodeca-1,5,9-trien-8-ol (CV)

Se añaden, bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, 24,8 ml de una solución de $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ en benceno al 70%, sobre otra de 11,5 g (28 mmol) del alcohol propargílico CIV en 300 ml de tetrahidrofurano anhidro, recién destilado sobre sodio y benzofenona. La mezcla se calienta a reflujo durante seis horas, se enfría a 0° y se destruye el exceso de reactivo con agua. Una extracción etílica en la forma usual da lugar a 14 g de un aceite que se cromatografía sobre 400 g de alúmina neutra de actividad III. Eluyendo con éter de petróleo/éter etílico 90:10 se obtienen 0,1 g (0,25 moles, 1%) del aleno CVI y con éter de petróleo/éter etílico 66:33 se eluyen 10,02 g del alcohol alifático CV. Rendimiento 87%.

Razón de tiempos de retención en C.G.L. (3% OV17, 250°) alcohol CV/aleno CVI=1,7.

Espectro R.M.N. (CCl_4) del alcohol CV.

$\delta = 1,3$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{smallmatrix}$); 1,4-1,9(m, 14H con s a 1,6 $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$); 2,0-2,3(m, 9H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$ y O-H); 3,9(s, 9H, $-\text{CH}_2\text{-O}$ y $\text{C}=\text{C}-\text{CH}-\text{O}$); 4,65(s, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$); 5,1(m, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 5,4(m, 2H, $\text{O}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$)

Espectro R.M.N. (CCl_4) del aleno CV.

$\delta = 1,3$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{smallmatrix}$); 1,4-1,8(m, 14H); 1,9-2,3(m, 6H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$); 2,6(t, 2H, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$); 3,85(s, 8H, $-\text{CH}_2\text{-O}$); 4,6(s, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$); 4,8-5,3(m, 3H, $-\text{CH}=\text{C}$).

6.2.3. Preparación del acetato de 14,14:17,17-bis(etilendioxi)-2,6 dimetiloctadeca-1,5,9-trien-8-ol (CVII)

Se añaden 8 ml de anhídrido acético a una disolución de 6,8 g (16,6 mmol) del alcohol alílico CV en 32 ml de piridina. La disolución se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y el exceso de anhídrido acético se destruye con ácido láctico y se vierte sobre una disolución saturada de bicarbonato sódico a 0°C. Se extrae con éter, los extractos se lavan con solución saturada de bicarbonato sódico, agua, solución saturada de sulfato cúprico y salmuera; se secan sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente a presión reducida. El acetato CVII bruto se cromatografía sobre alúmina neutra de actividad III, eluyendo 2,2 g con éter de petróleo/éter etílico 80:20. Rendimiento 90%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3400, 2900, 1720, 1440, 1360, 1220, 1050 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,3(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\overset{\text{O}}{\text{C}}$); 1,4-1,9(m, 14H con s a 1,6 $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$); 1,9-2,3(m, 11H, con s a 1,95 $\text{CH}_3\text{-COO-}$); 3,9(s, 8H, $\text{-CH}_2\text{-O}$); 4,7(s, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$); 5,0-5,7(m, 4H, $\text{C}=\text{C-CH-OCOCH}_3$ y $\text{CH}=\text{C}$)

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_6$	%C = 69,30	%H = 9,39
Hallado	%C = 69,60	%H = 9,30

6.2.4. Preparación de la 11-acetoxidodeca-9,13,17-trieno-2,5-diona (CVIII)

A una disolución de 2,1 g (4,5 mmol) del acetato CVII 36 ml de acetona y 0,6 ml de agua, se añaden 90 mg de ácido p-toluensulfónico y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se neutraliza el ácido con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con éter etílico de la forma usual. La dicetona CVII obtenida se utiliza directamente sin purificar en la condensación aldólica subsiguiente. Peso 1,7 g. Rendimiento bruto 98%.

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,55(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$); 1,60(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$); 1,9-2,6(m, 19H, con s a 1,95 $\text{CH}_3\text{-COO-}$ y s a 2,05 $\text{CH}_3\text{-C=O}$); 4,55(s, 2H, $\text{CH}_2\text{=C}$); 4,8-5,5(m, 4H, C=C-CH-OCOCH_3 y -CH=C)

6.2.5. Preparación de la 2-(5-hidroxi-7,11-dimetil-3,7,11-dodecatrienil)-3-metil-2-ciclopentenona (CIX).

1,3 g (3,6 mmol) de la dicetona CVII se disuelven en una mezcla de 32,5 ml de metanol y 19,5 ml de disolución acuosa de hidróxido sódico al 5%, previamente degasificada con nitrógeno. Se agita durante 5 horas a 70°, se enfría y se vierte sobre solución saturada de cloruro amónico, extrayendo con éter etílico en la forma usual. El residuo obtenido, 1,1 g, se cromatografía a través de 60 g de gel de sílice. La enona CIX se eluye con éter de petróleo/éter etílico 50:50. Rendimiento 75%.

El análisis por C.G.L. (3% XE-60, 190°) indica la presencia de un pico principal que supone más del 98% de la muestra.

Espectro I.R. máx = 3400, 3020, 2900, 1680, 1430, 1380, 960, 870 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl_4) = 1,55(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$) 1,60(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$); 1,9-2,6(m, 18H, con s a 2,15 $\text{CH}_3\text{-C=C-C=O}$); 4,0(m, 1H, CH-O-); 4,6 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{=C}$); 5,1(m, 1H, -CH=C-); 5,4(m, 2H, CH=CH-C-O)

En las últimas fracciones aparece la enona, producto de control cinético CX, cuyo espectro de resonancia es similar al de la enona CIX excepto que aparece un singlete a 5,85 ppm correspondiente a -C=CH-C=O .

6.2.6. Preparación del 2-(5-hidroxi-7,11-dimetil-3,7,11-dodecatrienil)-1,3-dimetilciclopent-2-enol (XCIV).

50 mg (157 μmol) de la enona CIX se disuelven en 5 ml de éter anhidro, recién destilado sobre sodio y benzofenona, se enfrían a 0° y se tratan con 0,5 ml de disolución 1,67 M de metililitio (0,83 mmol) en éter agitando durante 5 ó 10 minutos. Se añaden 16 μl (0,8 mmol) de agua para destruir el compuesto organolítico y se agita durante 10 minutos, al cabo de los cuales se añade 1 ml de la disolución de metililitio (1,6 mmol). Se continúa la agitación durante 5 minutos y se destruye el reactivo con solución saturada de sulfato sódico. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y los disolventes se eliminan a vacío y a temperatura ambiente para dar el ciclopentenol XCIV que se usa inmediatamente de preparado para los ensayos de ciclación.

El análisis por C.G.L. (3% XE-60, 190°) y (3% OV17, 220°) indica que el pico principal supone más del 98% de la muestra.

Espectro R.M.N. (CCl₄) δ = 1,1(s, 3H, CH₃-C-O-); 1,5-1,8 (9H, CH₃-C=C); 1,8-2,8(m, 16H, -CH₂-y O-H); 4,0(m, 1H, O-CH-C=C); 4,65(s, 2H, CH₂=C); 5,15(m, 1H, CH=C); 5,55(m, 2H, O-C-CH=CH).

6.3. Ensayos de ciclación catalizada por ácido del sustrato XCIV

6.3.1. Ensayos preliminares

Con cloruro estánnico

El alcohol terciario XCIV recién obtenido a partir de 50 mg (157 μ mol) de la enona CIV, se disuelve en 9 ml de nitroetano anhidro; la disolución se enfría a -78° y se añaden con agitación y bajo atmósfera de argón, 178 mg (0,683 mmol) de cloruro estánnico disueltos en 0,8 ml de nitroetano. Se continua la agitación durante 2 horas a -78° y 10 horas a -20°, al cabo de las cuales se añade disolución acuosa 5M de hidróxido potásico y se extrae con éter etílico.

El producto crudo obtenido no contiene material tetracíclico como se ve claramente por el espectro R.M.N. (no se aprecian señales correspondientes a los metilos angulares que son muy visibles en los productos tetracíclicos).

Se realizaron diversos ensayos, expuestos en la Tabla 9,

variando ligeramente la proporción del catalizador, el disolvente, la temperatura y el tiempo de la reacción, pero no condujeron a ningún resultado positivo.

Tabla 10

Moles SnCl ₄ /Mol sustrato	Disolvente	Temperatura (tiempo)
5,4	CH ₂ Cl ₂	0° (16h)
5,4	CH ₂ Cl ₂	-17°(4h) y 25°(15h)
5,4	NO ₂ Et	-17°(4h) y 25°(15h)
5,4	NO ₂ Et	-20°(3h)
10,8	CH ₂ Cl ₂	0° (5 min)
0,54	CH ₂ Cl ₂	-15°(30 min)
5,4	CH ₂ Cl ₂	0° (15 min)
54	CH ₂ Cl ₂	0° (5 min)
5,4	CH ₂ Cl ₂	0° (5 min)*
5,4	NO ₂ Me	0° (15 min)
54	CH ₂ Cl ₂	0° (5 min)*

* Adición inversa

Con trifluoruro de boro

El alcohol terciario XCIV obtenido a partir de 45 mg (0,141 mmol) de la enona CIX, se disuelve en 5 ml de cloruro de metileno y se trata con 0,074 ml (0,6 mmol) del complejo BF₃.Et₂O, bajo atmósfera de nitrógeno, a -20° y agitando. Esta temperatura se mantiene durante 15 horas al cabo de las cuales se obtiene trabajando

de la forma usual un producto que no contiene material tetracíclico como se comprueba por su espectro R.M.N.

Con ácido fórmico

El alcohol terciario XCIV obtenido a partir de 50 mg (0,157 mmol) de la enona CIX, se trata con 5 ml de ácido fórmico durante 20 minutos a temperatura ambiente. El trabajo usual no indica la presencia de material tetracíclico.

Con dióxido de azufre-ácido sulfúrico

30 mg (94 mmol) del alcohol terciario XCIV se disuelven en 30 ml de SO_2 a -78° ; la disolución se calienta a -10° y se añaden gota a gota 0,1 ml de ácido sulfúrico puro, agitando y bajo atmósfera de nitrógeno. La agitación se continúa durante 1 hora a -10° al cabo de la cual se neutraliza el ácido en la forma usual y se comprueba que no hay indicios de material tetracíclico.

La misma prueba se efectuó utilizando únicamente dióxido de azufre sin ácido sulfúrico con resultado también negativo.

6.3.2. Ensayos utilizando ácido trifluoroacético como catalizador ácido. Obtención del 3,17-dimetil-A-nor-D-homoandrosta-3,16-dien-11-ol (XCV)

Se efectuaron más de 20 ensayos en los que se variaron sistemáticamente la proporción molar de agente de ciclación, la composición de la mezcla disolvente, la temperatura y el tiempo de adición y reacción. Se estudió la presencia de material tetracíclico por el espectro R.M.N. y la cromatografía en capa fina del producto bruto

obtenido. En algunos ensayos no se detectó el deseado producto o productos tetracíclicos, en otros sí, pero siempre en proporciones muy pequeñas.

El mejor rendimiento se obtuvo con el procedimiento que se describe a continuación.

El alcohol terciario XCIV, recién sintetizado a partir de 50 mg (157 μ mol) de la enona CIX se disuelven en 10 ml de cloruro de metileno, (lavado con sulfúrico concentrado, agua, solución saturada de bicarbonato sódico, solución saturada de cloruro sódico, secado sobre cloruro cálcico, destilado sobre pentóxido de fosforo y conservado sobre tamices moleculares). La solución se degasifica y se añade gota a gota sobre una solución de 3 ml de ácido trifluoroacético en 3 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y 10 ml de cloruro de metileno previamente degasificada, bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 0° y con agitación. Después de 90 minutos a 0° el material de partida ha desaparecido casi completamente, lo que se comprueba por C.G.L. (3% OV17, 220°), y el ácido se destruye con disolución 5M de hidróxido potásico. El color de la mezcla de reacción pasa de rojo-pardo oscuro a un amarillo anaranjado. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con éter etílico, dando lugar a un aceite que se cromatografía en una placa preparativa de gel de sílice, desarrollándola con éter de petróleo/éter etílico 60:40. La fracción que corresponde a un $R_f=0,4$ es el producto tetracíclico. Otras fracciones con R_f mayores y menores son mezclas de productos, como indica la cromatografía gas-líquido y la cromatografía en capa fina. Rendimiento en material tetracíclico 6mg (10%).

La C.G.L. (3% OV17, 220°) indica la presencia de tres componentes en este material tetracíclico, de los cuales el más abundante representa, aproximadamente, el 80%. Su espectro de masas se realizó con un espectrógrafo de masas acoplado al cromatógrafo de gases, determinándose la masa molecular del componente principal.

Debido al pequeño rendimiento obtenido, no se pudo intentar la purificación y plena caracterización del compuesto mayoritario.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3400, 2900, 1440, 1270, 1150, 1100 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 0,82 (s, CH_3 C-18); 0,98 (s, CH_3 C-19); 1,57 (s ancho, CH_3 -C=C);
3,7 (m, $-\text{CH}-\text{OH}$); 5,3 (m, CH=C).

Espectro de Masas M^+ 300.

7. SINTESIS Y ENSAYO DE CICLACION DEL 2-(12-p-FLUORFENIL-7-METIL-3,7,
11-DODECATRIENIL)-1,3-DIMETILCICLOPENT-2-ENOL (CXXI)

7.1. Síntesis del E,E-9-p-fluorfenil-4-metil-4,8-nonadienal (CXXX)

7.1.1. Preparación del 1-p-fluorfenilprop-2-en-1-ol (CXXIV)

Un matraz provisto de embudo de adición, condensador de nieve carbónica, agitador mecánico y 6,0 g (0,24 mol) de magnesio en virutas se flamea y se deja enfriar bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 50 ml de tetrahidrofurano anhidro (destilado sobre sodio y benzofenona) y 0,25 ml de 1,2 dibromoetano (para iniciar la reacción). A continuación se añaden 21,4 g (0,2 mol) de bromuro de vinilo disueltos en 25 ml de tetrahidrofurano, a la velocidad necesaria para mantener la temperatura del matraz entre 40 y 50° (1,5 horas). Completada la reacción, el matraz se calienta a 75° durante 30 minutos y se enfría a -15°, añadiendo 10 ml de tetrahidrofurano para evitar la precipitación del bromuro de vinil magnesio; se obtiene así una suspensión que se puede agitar fácilmente. Se añaden gota a gota 20,0 g (0,16 mol) de p-fluorbenzaldehído disueltos en 40 ml de tetrahidrofurano, durante un periodo de una hora aproximadamente; la mezcla se lleva a temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 14 horas. Sobre la solución marrón oscura resultante, se añade suficiente disolución saturada de cloruro amónico para precipitar las sales magnésicas (aproximadamente 40 ml) y la parte que sobrenada se decanta separándola del precipitado que se lava con 8 porciones de 250 ml de éter anhidro. Una vez eliminados los disolventes a vacío se obtiene un aceite amarillo cuya destilación a pre

si6n reducida (p.eb. 59-60°a (06mm de Hg) permite obtener 17,6 g del alcohol LXXI en forma de liquido incoloro. Rendimiento 72%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{m}ax}$ = 3400, 3060, 2860, 1600, 1500, 1220, 1000, 920, 830 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 2,7(s, 1H, O-H), 4,6-6,4(m, 4H, $\overset{\text{Ar}}{\text{HO}} > \text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,7-7,4(m, 4H, F- C_6H_4)

7.1.2. Preparaci6n de la E-7-p-fluorfenil-2-metil-1,6-heptadien-3-ona (CXXVI)

Una mezcla de 9,1 g (0,06 mol) del alcohol CXXIV; 16,0 g (0,12 mol) de 3,3-dimetoxi-2-metil-1-buteno (CXXV)¹ y 5,5 g (0,03 mol) de 2,4-dinitrofenol en 120 ml de tolueno, se calienta a 105° durante 23 horas. Al cabo de este tiempo, la cromatografia en capa fina (gel de s6lice, n-hexano/6ter etilico 50:50) indica que el alcohol de partida, CXXIV, no ha reaccionado completamente, por lo que se a6aden 5,0 g del acetal CXXV y se mantiene la mezcla a la temperatura de 105° durante otras 5 horas. Transcurrido este tiempo, se elimina la mayor parte del disolvente a vac6o y la mezcla se cromatografa a trav6s de 600 g de Florisil.

La enona CXXVI se eluye con 6ter de petr6leo/6ter etilico 90:10 obteni6ndose 7,5 g. Rendimiento 60%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{m}ax}$ = 2900, 1720, 1600, 1500, 1220 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,92(s, 3H, $\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\text{C}}-\text{C}=\text{O}$); 2,3-3,2(m, 4H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$); 5,8(d, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$); 6,0-7,2(m, 6H, F- $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}$ -).

Con 6ter de petr6leo/6ter etilico 50:50 se eluyen restos del alcohol

de partida impurificado con 2,4-dinitrofenol.

7.1.3. Preparación del E-7-p-Fluorfenil-2-metil-1,6-heptadien-3-ol
(CXXVII)

Se añaden 2,8 g (12,8 mmol) de la enona CXXVI sobre una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,65 g, 17,1 mmol) en éter anhidro (recién destilado sobre sodio y benzofenona), a 0° y con agitación. Transcurrida una hora el exceso de hidruro se destruye con éter etílico húmedo y se filtra la mezcla a través de Celita. La eliminación del disolvente a vacío permite obtener 9,51 g del alcohol CXXVII. Rendimiento 90%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3500, 1600, 1500, 1220, 960, 900,
850 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,5-1,9(m, 6H, $-\text{CH}_2-$ y OH, con s a
1,85 CH_3-); 2,1-2,5(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$);
4,1(t, 1H, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 4,9(d, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$);
6,0-7,5(m, 6H, $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-$).

7.1.4. Preparación del E,E-9-p-fluorfenil-4-metil-4,8-nonadienoato de etilo (CXXVIII)

En un matraz, provisto de un separador Dean-Stark con un condensador acoplado, se añaden 2,5 g (11,35 mmol) del alcohol alílico CXXVII, 80 ml de ortoacetato de trietilo y 1 ml de ácido propiónico. La mezcla se calienta a 95°-100° durante 45 horas). Una vez enfriada la mezcla, se destila el ortoacetato de etilo a vacío y a temperatura

ambiente, recogiénolo en un matraz a -78°C . El residuo se disuelve en éter etílico y se trata con ácido clorhídrico del 10% para destruir cualquier resto del ortoéster. La fracción etérea se lava con solución saturada de bicarbonato sódico, solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre carbonato potásico y el disolvente se elimina a presión reducida para dar un aceite amarillo que se cromatografía a través de 200 g de Florisil. El éster CXXVIII (R, etilo) se eluye con éter de petróleo/éter etílico 95:5 en forma de líquido incoloro, aislando 2,4 g. Rendimiento 73%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}} = 1730, 1600, 1500, 1220, 1160 \text{ cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. (CCl_4) $\delta = 1,1(\text{t}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-})$; $1,6(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-C=C})$; $2,1\text{-}2,5(\text{m}, 8\text{H}, \text{-CH}_2\text{-})$; $4,1(\text{c}, 2\text{H}, \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OCO})$; $5,1(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH=C})$; $6,0\text{-}7,5(\text{m}, 6\text{H}, \text{F-C}_6\text{H}_4\text{-CH=CH-})$

7.1.5. Preparación del E,E-9-p-fluorfenil-4-metil-4,8-nonadien-1-ol (CXXXIX)

1,5 g (5,16 mmol) de éster CXXVIII disueltos en 2 ml de éter anhidro, se añaden a una suspensión de 0,2 g (5,2 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 25 ml de éter anhidro a 0° y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita durante 1 hora a 0° y se destruye el exceso de hidruro con éter húmedo. Se filtra la mezcla resultante a través de Celita para eliminar los hidróxidos aluminicos y el éter se elimina a vacío. El aceite resultante se cromatografía en una columna de Florisil. Se recupera algo del éster CXXVIII sin reducir (0,15g) eluyendo con hexano/éter etílico 95:5. Eluyendo con hexano/éter etílico 90:10

se obtienen 0,75 g del alcohol esperado CXXIX. Rendimiento 65%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}} = 3400, 1000, 1500, 1230, 970, 850 \text{ cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. (CCL_4) $\delta = 1,4-2,3(\text{m}, 1\text{H}, -\text{CH}_2-, \text{con s a } 1,6, \text{CH}_3-\text{C}=\text{C})$; $2,9(\text{s}, 1\text{H}, \text{O}-\text{H})$; $3,5(\text{t}, 2\text{H}, -\text{CH}_2-\text{O}-)$; $5,2(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}=\text{C})$; $6,0-7,5(6\text{H}, \text{m}, \text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-)$.

7.1.6. Preparación del E,E-9-p-fluorfenil-4-metil-4,8-nonadienal (CXXX)

Sobre una suspensión de 3,3 g (15,3 mmol) de clorocromato de piridina en 20 ml de cloruro de metileno se añaden de una vez 0,7 g (2,8 mmol) del alcohol CXXIX disueltos en 2 ml de cloruro de metileno.

La mezcla oscura resultante, se agita durante 10 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se añaden 50 ml de éter etílico y la parte que sobrenada se decanta, separándola de la resina negra del fondo del matraz. Esta resina se lava con sucesivas porciones de éter etílico hasta conseguir su disgregación. Las fases orgánicas se reúnen y pasan a través de una columna corta con Florisil. El líquido incoloro resultante, una vez eliminados los disolventes a vacío da 0,6 g del aldehído CXXX que se usa inmediatamente en la reacción de Schlosser-Wittig. Rendimiento 85%.

7.2. Síntesis del 2-(12-p-fluorfenil-7-metil-3E,7E,11E-dodecatrienil)-1,3-dimetilciclopent-2-enol. (CXXI)

7.2.1. Preparación del 14,14:17,17-bis(etilendioxi)-1-p-fluorfenil-6-metil-1E,5E,9E-octadecatrieno (CXXXII).

En un matraz, conteniendo un agitador magnético, se introducen 1,65 g (2,6 mmol) del yoduro de 5,5:8,8-bis(etilendioxi)nonil-trifenil-fosfonio (CXLI) y se desplaza el aire del matraz con argón. Se añaden 6 ml de tetrahidrofurano anhidro (recién destilado sobre sodio y benzofenona) y a continuación se añade, agitando, fenillitio (2,1 M, en solución de tetrahidrofurano) hasta la aparición de un color amarillo pálido que indica la presencia del iluro de fósforo. Seguidamente se añaden 1,24 ml de disolución 2,1 M de fenillitio (2,6 mmol), por medio de una jeringa, resultando una solución roja del iluro de fósforo que se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente.

La solución se enfría a -78° y se agita durante 15 minutos añadiendo a continuación 0,6 g (2,3 mmol) del aldehído CXXX en 5 ml de THF muy lentamente de forma que baje por las paredes del matraz. La disolución amarilla resultante se agita durante 15 minutos al cabo de los cuales, se añaden muy lentamente 1,43 ml de solución 2,1 M de fenillitio (3,0 mmol). La disolución toma un color rojo oscuro debido al iluro de betaina y se agita durante otros 15 minutos a -78° . Se añaden 15 ml de éter anhidro lentamente bajando por las paredes del matraz. Se deja elevar la temperatura hasta -25° y se agita una hora más la disolución, al cabo de la cual, se destruye el exceso de organofítico con metanol. Se agita la solución toda la noche a temperatura ambiente y se extrae con éter en la forma usual, obteniendo un aceite oscuro que se disgrega con hexano varias veces, con el fin de eliminar parte de la trifenilfosfina que es parcialmente soluble en él. Las fracciones orgánicas se concentran a vacío y el aceite amarillo resultante, se cromatografía a través de 50 g de Florisil. Así se obtienen 0,7 g del compuesto CXXXII (Rendimiento 60%), contaminado con una impureza menos polar, como se ve

por cromatografía en capa fina, por lo que se cromatografía de nuevo.

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,25(s, 3H $\text{CH}_3\text{-C}^{\text{O}}$); 1,3-1,8(m, 11H, con singlete a 1,6, $\text{CH}_3\text{-C=C}$); 1,9-2,3(m, 10H, $\text{-CH}_2\text{-C=C}$); 3,9(s, 8H, $\text{-CH}_2\text{-O-}$); 5,0-5,5(m, 3H, CH=C); 6,0-7,5(m, 6H, $\text{F-C}_6\text{H}_4\text{-CH=CH-}$)

7.2.2. Preparación de la 18p-fluorfenil-13-metil-9E,13E,17E-Octadecatrieno-2,5-diona (CXXXIII)

0,4 g (3,4 mmol) del dicetal CXXXII se disuelven en 20 ml de cetona, se añade 1 ml de ácido clorhídrico al 50% y se agita la disolución durante 15 horas. Se neutraliza el ácido con solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se concentra a vacío. El residuo se disuelve en éter y se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y después de eliminar los disolventes a vacío, se obtiene la diona CXXXIII impurificada por 3-metil-hidroxi-2-butanona (procedente de la autoadición de dos moléculas de acetona). Este compuesto es relativamente volátil (p.eb. 160° a 760 mm de Hg) y se separa fácilmente de la diona CXXXIII por desdilación a vacío (temperatura ambiente, 0,06 mm de Hg). La diona CXXXIII resultante se utiliza sin más purificación para la siguiente reacción.

7.2.3. Obtención de la 2-(12-p-fluorfenil-7-metil-3E,7E,11E-dodecatrienil)-3-metil-2-ciclopentenona (CXXXIV).

Se disuelven 0,26 g (6,8 mmol) de la diona CXXXIII en 10,8 ml

de metanol y se añaden 6,5 ml de hidróxido potásico acuoso al 5%, a continuación se añade el suficiente tetrahidrofurano para conseguir una disolución homogénea. La disolución se calienta a 70° y se mantiene agitando a esta temperatura durante cinco horas. Se enfría la disolución y se extrae con éter en la forma usual, obteniendo la enona CXXXIV que se cromatografía a través de una columna de Florisil y se eluye con éter de petróleo/éter etílico 95:5 obteniendo 135 mg. Rendimiento a partir del dicetal CXXXII, 50%.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx}}$ = 3020, 2900, 2850, 1700, 1650, 1500, 1230
970, 850 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CCl_4) δ = 1,6(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$); 1,8-2,5(m, 19H,
5,0-5,5(m, 3H, CH=C); 6,0-7,5(m, 6H,
 $\text{F-C}_6\text{H}_4\text{-CH=CH}$).

7.2.4. Obtención del 2-(12-p-fluorfenil-7-metil-3E,7E,11E-dodecatrienil) -3,7-dimetil-2-ciclopentenol (CXXI)

25 mg (0,68 mmol) de la enona CXXXIV se disuelven en 5 ml de éter etílico y se tratan con 0,5 ml de disolución 1,77 M de metillitio en éter etílico (0,88 mmol) a 0°, bajo atmósfera de nitrógeno y agitando. La agitación se continúa durante 10 minutos, al cabo de los cuales y siempre a 0°, se añaden 15,8 ml de agua y se continúa la agitación durante 15 minutos; se añaden 0,7 ml de disolución 1,77 M de metillitio en éter etílico (1,2 mmol) y la mezcla se agita durante otros 10 minutos a 0°. Transcurrido este tiempo se destruye el reactivo con disolución acuosa saturada de sulfato sódico y se extrae con éter etílico en la forma usual, obteniendo 24 mg del ciclopentenol CXXI que se

usa inmediatamente en la reacción de ciclación siguiente.

7.3. Ensayo de la ciclación catalizada por ácido del sustrato CXXI. Ob
tención del 17- ξ -p-fluorobencil-3-metil-A-nor-androst-3-en-20 ξ -ol
(CXXII).

Sobre una solución del alcohol terciario CXXI, obtenido a par
tir de 100 mg (2,7 mmol) de la enona CXXIV en 28 ml de cloruro de meti
leno bajo atmósfera de argón y enfriada a -25° , se añade gota a gota
y agitando, una disolución de ácido trifluoracético (0,22 ml) en 60 ml
de cloruro de metileno. Después de continuar la agitación a -20° duran
te 11 horas, se vierte sobre disolución de bicarbonato sódico y se ex
trae con éter en la forma usual. El aceite así obtenido se disuelve en
20 ml de tetrahidrofurano y se añaden 30 ml de disolución de hidróxido
sódico al 5%. Después de continuar la agitación durante una hora a tem
peratura ambiente, se extrae con éter en la forma usual.

El análisis por cromatografía en capa fina (hexanos/cloruro
de metileno/éter metílico 4:1:1) muestra tres manchas, una poco polar
 $R_f = 0,9$ y otras dos más polares que corresponden a los isómeros 17 α y
17 β ($R_f = 0,5$ y $R_f = 0,3$). El producto se cromatografía sobre una placa
preparativa de gel de sílice separando 44 mg del componente más retenido
el producto tetracíclico CXXII, posiblemente el isómero 17 β . El análi
sis por C.G.L. (3% XE-60, 220°) de este producto indica la presencia de
un componente mayoritario que supone más del 98% del total.

Espectro R.M.N. (CCl_4) $\delta = 0,68$ (s, CH_3 , C-18); $0,92$ (s CH_3
C-19); $1,55$ (s, CH_3 -C=C); $4,35$ (m,
11, p-F- ϕ - $\underline{C}H$); $6,7-7,4$ (m, 4H,

F-C₆H₄).

NOTA.

1. Obtenido por T. Eggelte.

IV. RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En el trabajo que hemos realizado, podemos diferenciar dos partes que, aunque dentro de una línea común de síntesis de compuestos policíclicos, presentan distinto enfoque y desarrollo. La primera de estas dos partes, ha consistido en la síntesis, resolución y posterior estudio por Dicroísmo Circular de la trans-anti-trans-perhidrofenantren-3-ona (VII), dentro de la serie de cetonas con configuración de decalona extendida tipo todo trans. En la segunda parte, se ha llevado a cabo la obtención de algunas cetonas y otros compuestos con esqueleto esteroidico, por medio de síntesis biomiméticas, estudiando las condiciones de ciclación más idóneas en cada caso y la influencia de los sustituyentes y grupos terminales.

Como resultado final de nuestro trabajo proponemos las siguientes conclusiones :

1. Se ha sintetizado por primera vez la siguiente cetona racémica
(±)-Trans-anti-trans-perhidrofenantren-3-ona (VII)
2. En la síntesis de esta cetona se ha preparado, como producto intermedio, la enona
(±)- 1, 4b β , 5, 6, 7, 8, 8a α , 9, 10, 10a β -decahidro-3(2H)-fenantrenona (XVI)
Para la que se han ensayado tres procedimientos de síntesis diferentes.
3. Así mismo en la síntesis de la cetona VII se han aislado la dieno-
na tetracíclica
(±)- 1, 2, 3, 4, 4a β , 5, 6, 6a α , 7, 7a α , 8, 12b α -dodecahidrobenzo-(a)-antra-
cen-10(9H)-ona (XXXVIII)

Y la trienona pentacíclica

(±)-1,2,3,4,4aβ,5,6,6aα,7,7aα,8,8aα,9,14bα-tetradecahidrobenc-(a)
-naftacen-11(10H)-ona (XXXIX)

4. La resolución de la cetona VII se ha efectuado por via indirecta, a través de su OH-eq alcohol correspondiente, por recristalización fraccionada de la mezcla de ésteres diastereómeros obtenidos con ácido 3β-acetoxi-5-androsteno-17β-carboxílico. La ruptura reductora de estos ésteres nos ha permitido obtener en estado de pureza óptica los siguientes compuestos

(+)-(3S, 4aS, 4bS, 8aR, 10aS)-3-perhidrofenantrenol (LI)

(-)-(3R, 4aR, 4bR, 8aS, 10aR)-3-perhidrofenantrenol (L)

Cuya oxidación ha conducido a las cetonas en estado de pureza óptica

(+)-(4aS, 4bS, 8aR, 10aS)-3-perhidrofenantrenona (LIII)

(-)-(4aR, 4bR, 8aS, 10aR)-3-perhidrofenantrenona (LII)

Estos compuestos así como los acetatos de los alcoholes L y LI, han sido descritos por primera vez.

5. La cetona LIII presenta un valor de $\Delta\epsilon$, para la transición $n \rightarrow \pi^*$, superior al estimado según los cálculos empíricos de Klyne y Kirk lo que plantea la necesidad de revisar algunas de las premisas de dicho cálculo.
6. Para la cetona LIII se observa, como en un precedente conocido, un cambio del signo del efecto Cotton a longitud de onda corta, al pasar de un disolvente apolar (hexano) a otro muy polar (TFE).
7. Se ha sintetizado con el objeto de utilizarlo como sustrato en la reacción de ciclación biomimética, el siguiente compuesto:
- 2-(5-aliloxi-7-metiltrideca-3,7-dien-11-inil)-1,3-dimetilciclopent

-2-enol (LXVIb)

Para el que se han ensayado diversas condiciones de ciclación, obteniendo finalmente la

11 α -aliloxi-3-metil-A-nor-preg-3-en-20-ona (LXVIIb).

8. Los intentos de transformación directa del compuesto LXVIIb en 11 α -hidroxiprogesterona a través de ozonólisis y condensación aldólica no han conducido al resultado apetecido. Si se ha conseguido, en cambio, la ruptura del grupo aliloxi de LXVIIb para dar el 11 α hidroxicompuento correspondiente.

9. Se ha sintetizado, también como sustrato de ciclación, 1,3-dimetil-2-(7-metil-5-metoxitrideca-3,7-dien-11-inil)ciclopent-2-enol (LXVIc)

Cuya ciclación, efectuada en diversas condiciones, ha conducido a la 3-metil-11 α -metoxi-A-nor-pregn-3-en-20-ona (LXVIc)

10. El compuesto LXVIc se ha transformado en 11 α -metoxiprogesterona (LXIXc) por ozonólisis y posterior condensación aldólica.

11. Con el propósito de estudiar la influencia sobre la ciclación biomimética de un grupo hidroxilo en la posición pro-C-11 del sustrato, se ha sintetizado

2-(5-hidroxi-7,11-dimetil-3,7,11-dodecatrienil)-1,3-dimetilciclopent-2-enol (XCIV)

La ciclación de este compuesto ha probado ser más difícil de lo esperado, lográndose, tras repetidos intentos, si bien con un rendimiento muy pequeño. La identidad del producto tetracíclico obtenido no ha sido comprobada de un modo absoluto.

12. Se ha sintetizado el sustrato de ciclación

2-(12p-fluorfenil-7-metil-3,7,11-dodecatrienil)-1,3-dimetilciclopent-

-2-enol (CXXI)

Que sometido a condiciones de ciclación biomimética ha permitido obtener con buen rendimiento el compuesto

17ξ-fluorbencil-3-metil-A-nor-androst-3-en-20ξ-ol (CXXII).

V . B I B L I O G R A F I A

BIBLIOGRAFIA

1. P. CRABBE, "Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry", Holden-Day Inc., San Francisco, 1965.
2. G. SNATZKE, "Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry", Heyden and Sons, London, 1967.
3. D. N. KIRK and W. KLYNE, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1076, (1974).
4. F. FERNANDEZ, D. N. KIRK and M. SCOPES, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 18, (1974).
5. B. ALCAIDE ALAÑON, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, 1978.
6. B. ALCAIDE ALAÑON, F. FERNANDEZ GONZALEZ y M^a P. TARAZONA LAFARGA, resultados por publicar.
7. K. NAKANISHI, T. GOTO, S. ITO, S. NOTORE and S. NOZOE, "Natural Products Chemistry", Vols. 1 y 2, Academic Press, New York, 1974.
8. J. APSIMON, "The Total Synthesis of Natural Products", Vols. 1 y 2 John Wiley and Sons, New York, 1973.
9. N. ANAND, J. S. BINDRA and S. RANGANATHAN, "Art in Organic Synthesis", Holden-Day Inc., San Francisco, 1970.
10. W. S. JOHNSON, Accounts Chem. Res., 1, 1, (1968).
11. W. S. JOHNSON, J. Biorg. Chem., 5, 51, (1976).
12. L. F. FIESER and M. FIESER, "Steroids", Reinhold Publishing Co., 1959.
13. R. B. CLAYTON, Quart. Rev. (London), 19, 168, (1965).
14. G. STORK and A. W. BURGSTÄHLER, J. Am. Chem. Soc., 77, 5068,

- (1955).
15. A. ESCHENMOSER, L. RUZICKA, O. JEGER and D. ARIGONI, *Helv. Chim. Acta*, 38, 1890, (1955).
 16. E. E. VAN TAMELEN, J. D. WINET, R. B. CLAYTON and K. E. LORD, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 4752, (1966).
 17. A. ESCHENMOSER, D. FELIX, M. GUT, J. MEIER and P. STADLER "Ciba Foundation Symposium on the Biosynthesis of Terpenes and Sterols".
 18. W. S. JOHNSON, *Trans. N. Y. Acad. Sciences, Sec II*, 29, 1001, (1972).
 19. W. S. JOHNSON, *Angew. Chemie Eng. Ed.*, 88, 33, (1976).
 20. D. J. GOLDSMITH and B. C. CLARK, *Tet. Letters*, 1212, (1967).
 21. E. E. VAN TAMELEN, *Accounts Chem. Res.*, 3, 361, (1970).
 22. E. E. VAN TAMELEN, *Accounts Chem. Res.*, 8, 152, (1975).
 23. B. E. Mc.CARRY, R. L. MARKEZITCH and W. S. JOHNSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 4416, (1973).
 24. D. R. MORTON and W. S. JOHNSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 4419, (1973).
 25. W. S. JOHNSON and W. F. HUFFMAN, observaciones no publicadas.
 26. L. PALFRAY, *Compt. Rend.*, 206, 1976, (1938).
 27. A. I. MEYERS, W. N. BEVERUNG and G. GARCIA MUÑOZ, *J. Org. Chem.*, 29, 3427, (1964).
 28. A. I. MEYERS, W. N. BEVERUNG and R. GAULT, *Org. Syn.*, 51, 103, (1971).
 29. K. WIBERG, "Oxidations in Organic Chemistry", (Organic Chemistry. A Series of Monographs), Academic Press, New York, 1965.
 30. P. MAYO, "Molecular Rearrangements", John Wiley and Sons, New York, 1963.

31. H. E. ZIMMERMAN and A. MAIS, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4305, (1959).
32. N. KORNBLUM, S. SELTZER and HABERFIELD, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1148, (1963).
33. H. L. DRYDEN, G. M. WEBBER, R. R. BURTNER and J. H. CELLA, *J. Org. Chem.*, 26, 3237, (1961).
34. E. M. KAISER, *Synthesis*, 391, (1972).
35. A. J. BIRCH and G. SUBBA RAO, "Advances in Organic Chemistry", Vol. 8, 1-65, Interscience Publishers, New York, 1972.
36. A. L. WILDS and N. A. NELSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5360, (1953)
37. M. E. JUNG, *Tetrahedron*, 32, 3, (1976).
38. B. P. MUNDY, *J. Chem. Educ.*, 50, 110, (1973).
39. W. S. RAPSON and R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1285, (1935) .
40. E. D. BERGMANN, D. GINSBURG and R. PAPPO, *Organic Reactions*, 10, 179, (1959).
41. E. C. DU FEU, F. J. McQUILLIN and R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 53, (1937).
42. J. H. BREWSTER and E. L. ELIEL, *Organic Reactions*, 7, 99, (1953).
43. C. H. SHUNK and A. L. WILDS. *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3946, (1949).
44. W. S. JOHNSON and H. POSVIC, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1361, (1949).
45. R. B. TURNER, D. E. NETTLETON Jr. and R. FEREBEE, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 5923, (1956).
46. R. D. HAWORTH and A. F. TURNER, *J. Chem. Soc.*, 1240, (1958).
47. E. J. COREY and S. NOOZE, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5728, (1965).
48. J. C. BLOCH et G. OURISSON, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3011, (1964).
49. G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSEKOVIC and R. TERRELL, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 207, (1963).
50. A. G. COOK, "Enamines: Synthesis, Structure and Reactions",

Marcel Dekker, New York, 1969.

51. R. L. AGUSTINE, *J. Org. Chem.*, 23, 1853, (1958).
52. J. L. JOHNSON, M. E. HERR, J. E. BABCOCK, A. FONKEN, J. E. STAFFORD and F. W. HEYL, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 434, (1956).
53. W. D. GUROWITZ and M. A. JOSEPH, *Tet. Letters*, 4433, (1965).
54. W. R. N. WILLIAMSON, *Tetrahedron*, 3, 314, (1958).
55. F. JOHNSON, *Chem. Rev.*, 68, 375, (1968).
56. S. K. MALHOTRA and F. JOHNSON, *Tet. Letters*, 4027, (1965).
57. H. CHRISTOL, A. GAVEN, Y. PIETRASANTA et J. L. VERNET, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4510, (1971).
58. G. STORK and S. DARLING, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1761, (1964).
59. G. STORK and T. TSUJI, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 2783, (1961).
60. R. HOWE and F. J. McQUILLIN *J. Chem. Soc.*, 2670, (1956).
61. M. J. T. ROBINSON, *Tetrahedron*, 21, 2475, (1965).
62. S. K. MALHOTRA, D. F. MOAKLEY and F. JOHNSON, *Tet. Letters*, 1089, (1967).
63. H. O. HOUSE, "Modern Synthetic Reactions", 2^a Ed., Benjamin Inc., Menlo Park, 1972.
64. L. M. JACKMAN and S. STERNIHELL, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2^a Ed., Pergamon Press, Oxford, 1972.
65. A. HASSNER and C. HEATHCOCK, *J. Org. Chem.*, 29, 1350, (1964).
66. R. B. WOODWARD and T. J. KATZ, *Tetrahedron*, 5, 70, (1959).
67. D. M. FEIGL and H. S. MOSHER, *J. Org. Chem.*, 33, 4242, (1968).
68. C. DJERASSI, E. J. WARAVA, R. E. WOLF and E. J. EISENBRAUM, *J. Org. Chem.*, 25, 917, (1960).
69. S. H. WILEN, "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, 107, John Wiley

and Sons, New York, 1971.

70. C. DJERASSI and J. STAUNTON, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 736, (1961).
 71. J. STAUNTON and E. J. EISENBRAUM, *Org. Syn.*, 42, 4, (1962).
 72. F. FERNANDEZ GONZALEZ, comunicaci6n personal.
 73. W. MOFFIT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE and C. DJERASSI
J. Am. Chem. Soc., 83, 4013, (1961).
 74. G. SNATZKE , B. EHRIG and H. KLEIN, *Tetrahedron*, 25, 5601, (1969).
 75. M. J. C. JACOBS and E. HAVINGA, *Tetrahedron*, 28, 135, (1972).
 76. J. HUDEC, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 805, (1971).
 77. M. T. HUGHES and J. HUDEC, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 805, (1971)
 78. G. P. POWELL and J. HUDEC, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 806, (1971)
 79. D. N. KIRK and W. KLYNE, *Tet. Letters*, 1483, (1973).
 80. P. G. WILKINSON, *J. Mol. Spectroscopy*, 2, 387, (1958).
 81. D. N. KIRK, W. KLYNE, W. P. MOSE and E. OTTO, *J. Chem. Soc., Chem.
Comm.*, 35, (1972).
 82. D. N. KIRK, comunicaci6n personal.
 83. D. N. KIRK, W. P. MOSE and P. M. SCOPES, *J. Chem. Soc. Chem.
Comm.*, 81, (1972).
 84. L. BARTLETT, D. N. KIRK and P. M. SCOPES, *J. Chem. Soc., Perkin
Trans. I*, 2219, (1974).
 85. W. S. JOHNSON, M. B. GRAVESTOCK and B. E. McCARRY, *J. Am. Chem.
Soc.*, 93, 4332, (1971).
 86. M. B. GRAVESTOCK, W. S. JOHNSON, B. E. McCARRY, R. J. PARRY and
B. E. RATCLIFFE, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 4274, (1978).
 87. W. S. JOHNSON and G. E. DUBOIS, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1036,
(1976).
 88. T. A. BRYSON, Research Report, Stanford University, 1971.
-

89. B. METCALF, Research Report, Stanford University, 1971.
90. G. E. DUBOIS, Research Report, Stanford University, 1971.
91. W. S. JOHNSON, S. ESCHER and B. W. METCALF, J. Am. Chem. Soc., 98, 1039, (1976).
92. W. S. JOHNSON, R. S. BRINKMEYER, V. M. KAPOOR and T. M. YARNELL, J. Am. Chem. Soc., 99, 8341, (1977).
93. E. J. COREY and J. W. GRIGGS, Tet. Letters, 31, 2647, (1975).
94. S. ESCHER, Research Report, Stanford University, 1974.
95. W. S. JOHNSON, T. LI, C. A. HARBERT, W. R. BARTLETT, T. R. HERRIN, B. STASKUN and D. H. RICH, J. Am. Chem. Soc., 92, 4461, (1970).
96. G. O. STELLING, Ph. D. Dissertation, Stanford University, 1970.
97. V. M. KAPOOR and R. BRINKMEYER, observaciones no publicadas.
98. J. HENDRICK, Research Report, Stanford University, 1974.
99. J. GIGG and R. GIGG, J. Chem. Soc., 82, (1966).
100. J. GIGG and R. GIGG, J. Chem. Soc. (C), 1903, (1968).
101. W. S. JOHNSON, M. F. SEMMELHACK, M. U. S. SULTANBAWA and L. A. DOLAK, J. Am. Chem. Soc., 90, 2994, (1968).
102. C. A. HARBERT, Research Report, Stanford University, 1964.
103. L. A. BUNES, Ph.D. Dissertation, Stanford University, 1974.
104. M. E. GARST, Research Report, Stanford University, 1977.
105. C. E. WARD, Ph. D. Dissertation, Stanford University, 1977.
106. M. SCHLOSSER, "Topics in Stereochemistry", Vol. 5, 1, John Wiley and Sons, New York, 1970.
107. H. NORMANT, "Advances in Organic Chemistry", Vol. 2, 1, Interscience Publishers, New York, 1966.
108. W. S. JOHNSON; T. J. BROCKSON, P. LOEW, D. H. RICH, L. WERTHEMANN R. A. ARNOLD, T. LI and D. J. FAULKNER, J. Am. Chem. Soc., 92,

4463, (1970) .

109. L. WERTHEMANN, Research Report, Stanford University, 1970.

110. T. LI, D.J. FAULKNER, M.R. PETERSEN, J. Am. Chem. Soc., 92,
1741, (1970)

111. F. HOBBS, Note Book, Stanford University, 1977.

112. Org. Syn. Vol 21, 19, (1941).



BIBLIOTECA