

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA**



**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN QUÍMICA DE 23-piperidin-2-il-5-  
colen-3 $\beta$ -ol y 23-piperidin-3-il-5-colen-3 $\beta$ -ol.**

Trabajo Especial de Grado  
presentado ante la Ilustre  
Universidad Central de  
Venezuela, por la Br.  
Claudia Marianela Semprúm  
Martínez, para optar al título  
de Licenciado en Química.

Caracas, Mayo de 2011

Yo Doctor Gonzalo Visbal, Investigador del Centro de Química del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) y la Profesora Ivette Piña Investigadora de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela.

Certificamos que, el presente Trabajo Especial de Grado, titulado:

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN QUÍMICA DE 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol y 23-piperidin-3-il-5-colen-3 $\beta$ -ol.**

Que presenta la Br. Claudia Marianela Semprúm Martínez, para aspirar al título de Licenciado en Química, ha sido realizado en el Laboratorio ó Centro de Investigación del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), bajo nuestra dirección, durante los años 2009 y 2011, y con esta fecha autorizamos su presentación.

Caracas, Mayo de 2011

---

Ivette Piña  
(Tutor)

---

Gonzalo Visbal  
(Tutor)

Los abajo firmantes asignados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del trabajo Especial de Grado titulado: "SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN QUÍMICA DE 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol y 23-piperidin-3-il-5-colen-3 $\beta$ -ol". Presentado por el Br. Claudia Marianela Semprúm Martínez, certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el título de Licenciado en Química.

---

Ivette Piña  
(Tutor)

---

Gonzalo Visbal  
(Tutor)

---

María Rodríguez  
(Jurado)

---

Jaime Charris  
(Jurado)

## *DEDICATORIA*

*A mi mami y a mi viejo loco (papito) que siempre me han brindado su apoyo incondicional y a los cuales les debo el hecho de ser quien soy y el estar donde estoy.*

*A mi abuelita Emma, mi chucha y mi abuelito, los tres mis segundos padres, mis consentidores, mi apoyo, ellos quienes simplemente siempre encontraron las palabras ideales para darme ánimo y seguir adelante.*

*A mis hermanos, Gerardo y Violeta, quienes siempre fueron fuente de inspiración para mí.*

*Los amo inmensamente*

## AGRADECIMIENTOS

*Primeramente agradezco a Dios y a mi Virgencita del Valle, por darme la fortaleza necesaria para lograr y alcanzar esta meta, y enseñarme que, el tiempo de Dios es perfecto.*

*A mis amados padres por crearme, estar siempre conmigo alentándome y nunca dejarme decaer en los momentos más difíciles de mi carrera y mi vida. A mi coquito siempre exigiendo lo mejor de mí, sé que lo haces porque me amas, yo también te amo. A mi tío Victor por brindarme siempre su apoyo y darme ánimo. A mi tía Daniela, mi tía Milena, tío Anderson y mis primos por alentarme y apoyarme siempre. A mi papi Humphrey, este logro es tuyo!!!!*

*A mis tutores el Dr. Gonzalo Visbal por abrirme las puertas de su laboratorio y brindarme la oportunidad de desarrollar este trabajo de grado, por su apoyo, orientación, dedicación y paciencia. A la profesora Ivette por haber depositado en mí su confianza y recomendarme para llevar a cabo este proyecto. Gracias profe!!!!*

*A mi negra, novia, momi, mi gran amiga, compañera, hermana, por estar allí siempre apoyándome y sobre todo escuchándome pacientemente en los momentos que la necesité durante ésta inolvidable experiencia. Gracias por existir y formar parte de mi vida. Este logro también es tuyo mi negra!!!! Te amo!*

*A mi negrito ya que sin esas noches de estudio hasta tarde, sin sus palabras de aliento e inspirándome a seguir adelante y no rendirme, no lo hubiese logrado. Negrito jamás olvidare la tortura - in the shadows. Te amo!*

*A mi sis, mi amiga, mi cómplice, mi hermana, por aparecer tan repentinamente en mi vida y compartir conmigo momentos tan agradables e inolvidables; gracias por estar en todo momento brindándome tú amistad incondicional. Te amo!*

*A mi Al! Por tenerme tanta paciencia, orientarme, compartir conmigo tus conocimientos no sólo de química, sino de historia, cine, teatro, etc. Me enseñaste a no temer, ser quien soy, pues uno es más feliz de esa manera que, intentando complacer a los demás o simplemente seguir a la sociedad. Eres un gran amigo y sin duda una*

*persona única e inolvidable, un hombre de gran corazón y espíritu. Gracias por abrirme las puertas de tu corazón nunca olvidaré tus enseñanzas. Te amo Al!!!*

*A los amigos que he tenido durante esta gran aventura y que algunos de ellos se han vuelto grandes amigos: Ailid, John, Mariela, Gabriela, Alfonso, Alejandro, Beatriz, Richard, Heyward, Giovanni, Mariana, Ana C, Anamelia, Doris, Mery, Chucho, Dani, Kari y el abuelo. Manuuuuu a ti también. Gracias por esos semestres inolvidables.*

*A mi gordito, que siempre estuvo y está allí para todo. Eres lo máximo gordo! Te amo!!!*

*A mis muchachos de campo: Neo, Walter, Angela, Ross, Ale, MariaK, Alber y por supuesto a mis queridas y adoradas trululu Kharla, Johanna y Omi, que desastre hubiese sido esa experiencia sin la presencia de todos ustedes, me enseñaron que todo en la vida sucede por una razón y siempre es de las buenas. Los amo!!!!*

*A mis amigos del IVIC: Dionisio, Angelito, Yokoy, Iru, Janet, Franklin, Legna, Wilmer, Ligia, Anibal, Heleany, Fátima y Oly todos sumamente inesperados. Nunca pensé llegaría a conocer personas tan especiales como cada una de ustedes. Los Amo!!!!*

*Al Sr. Alberto, Liz y a Ligia por su gran colaboración en la toma de los espectros RMN. Muchísimas gracias!*

*A todo el personal que labora en el IVIC por permitirme realizar mi TEG en sus instalaciones. En especial al Sr. Wilmer ya que sin su valiosa presencia y su grandiosa ayuda esta experiencia no sería la misma. Gracias Will!!!*

*A mi querida y magna UCV por hacerme participe de sus aulas, permitirme adquirir diversos conocimientos y proporcionarme la formación académica y personal necesaria para vencer las sombras. Que viva mi UUCV!!!*

*A todas aquellas personas que estuvieron presentes en algún momento de mi carrera ayudándome y apoyándome todas fueron realmente importantes para mí. Sin ustedes no lo habría logrado. Gracias simplemente por estar!!!  
Lo logré!!!!*

## INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN .....	2
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	4
2.1. <i>Productos naturales o metabolitos secundarios</i> .....	4
2.2. <i>Clasificación de los metabolitos secundarios</i> .....	4
2.3. <i>Esteroles</i> .....	7
2.4. <i>Biosíntesis de esteroles y su inhibición</i> .....	10
2.5. <i>Mecanismo Catalítico de la Esterol Metil Transferasa (EMT)</i> .....	12
3. ANTECEDENTES .....	14
3.1 <i>Efectos de azasteroles en agentes patógenos al hombre</i> .....	14
4. OBJETIVOS .....	23
4.1 <i>Objetivo General</i> .....	23
4.2 <i>Objetivos Específicos</i> .....	23
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	24
5.1 <i>Materiales y reactivos</i> .....	24
5.2 <i>Equipos</i> .....	24
5.3 <i>Métodos</i> .....	25
5.4 <i>Síntesis</i> .....	25
5.4 SÍNTESIS	
5.4.1 <i>Síntesis del 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1) y 3-(trimetilsililmetil)-piridina (2)</i> ...	27
5.4.2 <i>Síntesis del 3<math>\beta</math>-Tetrahidropiraniloxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (6)</i> .....	29
5.4.3 <i>Síntesis de 3<math>\beta</math>-tetrahidropiraniloxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien (7) y 3<math>\beta</math>-tetrahidropiraniloxi-23-piridin-3-il-col-5,22-dien (8)</i> .....	32
5.4.4. <i>Hidrogenación catalítica del compuesto (7) para la obtención de 23-piperidin-2-il-5-colen-3<math>\beta</math>-ol (9)</i> .....	34

6. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	35
6.1 Síntesis de 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1) y 3-(trimetilsililmetil)-piridina (2) .....	35
6.2 Síntesis del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-2,3,24-bisnorcol-5-en-22-al (6).....	38
6.3. Síntesis de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-2,3-piridin-2-il-col-5,22-dien (7) .....	47
6.4. Síntesis de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-2,3-piridin-3-il-col-5,22-dien (8) .....	67
6.5. Hidrogenación catalítica del compuesto (7) para la obtención de 2,3-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol (9).....	72
7. CONCLUSIONES.....	77
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	78

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Inhibidores de la 14 $\alpha$ -demetilasa (A, B) .....	3
Figura 2. Esqueleto básico de un esteroles .....	8
Figura 3. Esteroles típicos en animales, plantas y hongos.....	9
Figura 4. Ruta de la Biosíntesis del Lanosterol, Ergosterol y Colesterol .....	11
Figura 5. Mecanismo Catalítico de la EMT .....	13
Figura 6. Estructura química del Ajoene .....	16
Figura 7. Algunos agentes antiproliferativos.....	17
Figura 8. AZA-1, 20-piperidin-2-il-5 $\alpha$ -colen-3 $\beta$ ,20 (R)-diol.....	18
Figura 9. N-metil-22,26 azasterol .....	19
Figura 10. AZA-2, 22-piperidin-2-il-colen-3 $\beta$ ,22(S)-diol .....	20
Figura 11. Compuestos esteroides análogos sintetizados .....	21
Figura 12. Olefinas obtenidas y rendimientos .....	21
Figura 13. Ruta sintética planteada para la obtención de los compuestos de interés....	26
Figura 14. Síntesis de la 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1) y 3-(trimetilsililmetil)-piridina (2) .....	27
Figura 15. Síntesis del 3 $\beta$ -tetrahidropiranol-23,24-bisnorcol-5-en-22-ol (6).....	29
Figura 16. Síntesis de 3 $\beta$ -tetrahidropiranol-23-piridin-2-il-col-5,22-dien (7) y 3 $\beta$ - tetrahidropiranol-23-piridin-3-il-col-5,22-dien (8) .....	32
Figura 17. Síntesis de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol.....	34
Figura 18. RMN <sup>1</sup> H de la 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1).....	36
Figura 19. Ampliación del RMN <sup>1</sup> H de la 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1).....	36
Figura 20. RMN <sup>1</sup> H de la 3-(trimetilsililmetil)-piridina (2).....	37
Figura 21. Ampliación del RMN <sup>1</sup> H de la 3-(trimetilsililmetil)-piridina (2).....	38
Figura 22. IR del 3 $\beta$ -tetrahidropiranol-23,24-bisnorcol-5-en-22-ol (5) .....	39
Figura 23. RMN <sup>1</sup> H del 3 $\beta$ -tetrahidropiranol-23,24-bisnorcol-5-en-22-ol (5).....	40
Figura 24. Ampliación RMN <sup>1</sup> H del 3 $\beta$ -tetrahidropiranol-23,24-bisnorcol-5-en-22-ol (5) (5,4–3,3ppm) .....	41

Figura 25. Ampliación RMN <sup>1</sup> H del 3β-tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-ol ( <b>5</b> ) (2,4–0,7ppm) .....	41
Figura 26. IR del 3β-tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al ( <b>6</b> ) .....	43
Figura 27. RMN <sup>1</sup> H del 3β-tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al ( <b>6</b> ).....	44
Figura 28. Ampliación RMN <sup>1</sup> H del 3β-tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al ( <b>6</b> ) (9,6–2,3ppm) .....	45
Figura 29. Ampliación RMN <sup>1</sup> H del 3β-tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al ( <b>6</b> ) (2,0–0,7ppm) .....	45
Figura 30. RMN <sup>13</sup> C del 3β-tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al ( <b>6</b> ) (210–10ppm) .....	46
Figura 31. Proyección caballete y Newman de los intermediarios formados en la reacción de eliminación .....	47
Figura 32. Mecanismo de reacción para la obtención de las olefinas .....	48
Figura 33. IR de la mezcla de alquenos .....	49
Figura 34. RMN <sup>1</sup> H de 3β-tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>Z</b> ).....	51
Figura 35. Ampliación RMN <sup>1</sup> H de 3β-tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>Z</b> ) (8,5–5,3ppm) .....	52
Figura 36. Ampliación RMN <sup>1</sup> H de 3β-tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>Z</b> ) (4,7–2,3ppm) .....	52
Figura 37. Ampliación RMN <sup>1</sup> H de 3β-tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>Z</b> ) (2,0–0,6ppm) .....	53
Figura 38. RMN <sup>13</sup> C de 3β-tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>Z</b> ) (160–10ppm) .....	54
Figura 39. COSY de 3β-tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>Z</b> ) (8,9–6,8ppm) .....	55
Figura 40. COSY de 3β-tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>Z</b> ) (6,5–3,0ppm) .....	56
Figura 41. COSY de 3β-tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>Z</b> ) (5,5–0,5ppm) .....	57

Figura 42. HMQC de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23-piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>Z</b> ) (9,0-5ppm; 0-160ppm) .....	58
Figura 43. RMN <sup>1</sup> H de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23-piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>E</b> ) .....	60
Figura 44. Ampliación RMN <sup>1</sup> H de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23-piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>E</b> ) (8,5-6,5ppm) .....	61
Figura 45. Ampliación RMN <sup>1</sup> H de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23-piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>E</b> ) (6,4-3,5ppm) .....	61
Figura 46. Ampliación RMN <sup>1</sup> H de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23-piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>E</b> ) (2,7-0,7ppm) .....	62
Figura 47. RMN <sup>13</sup> C de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23-piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>E</b> ) (160-10ppm) .....	63
Figura 48. COSY de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23-piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>E</b> ) (8,7-6,8ppm) .....	64
Figura 49. COSY de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23-piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>E</b> ) (6,5-2,5ppm) .....	65
Figura 50. HMQC de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23-piridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>E</b> ) (7,9-6,1ppm; 116-114ppm) .....	66
Figura 51. Estructuras de resonancia del carbanión formado de la 3-(trimetilsililmetil)-piridina.....	67
Figura 52. Estructuras de resonancia del carbanión formado de la 2-(trimetilsililmetil)-piridina.....	68
Figura 53. RMN <sup>1</sup> H de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (Epímero).....	70
Figura 54. Ampliación RMN <sup>1</sup> H de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (Epímero) .....	71
Figura 55. Ampliación RMN <sup>1</sup> H de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (Epímero) .....	71
Figura 56. RMN <sup>1</sup> H de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol ( <b>9</b> ) .....	73
Figura 57. Ampliación RMN <sup>1</sup> H de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol ( <b>9</b> ).....	73
Figura 58. RMN <sup>13</sup> C de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol ( <b>9</b> ).....	74

Figura 59. COSY de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol ( <b>9</b> ) (5,5 – 0,5ppm).....	75
Figura 60. HMQC de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol ( <b>9</b> ) (5,5 – 0,5ppm).....	76

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1: RMN <sup>13</sup> C del 3β-tetrahidropirani-2,3,4-trioxi-2,3,4-trisnorcol-5-en-22-al ( <b>6</b> ) (210–10ppm) .....	46
Tabla 2: RMN <sup>13</sup> C del 3β-tetrahidropirani-2,3,4-trioxi-2,3,4-trispiridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>Z</b> ) (160–10ppm) .....	53
Tabla 3: RMN <sup>13</sup> C del 3β-tetrahidropirani-2,3,4-trioxi-2,3,4-trispiridin-2-il-col-5,22-dien ( <b>E</b> ) (160–10ppm) .....	62
Tabla 4: RMN <sup>13</sup> C 2,3-piperidin-2-il-5-colen-3β-ol ( <b>9</b> ) (140–10ppm).....	74

## RESUMEN

La síntesis de azasteroles como posibles inhibidores de la biosíntesis del ergosterol, esteroide fundamental presente en microorganismos como hongos y parásitos, principales causantes de numerosas enfermedades que ocasionan gran número de defunciones a nivel mundial, se ha convertido en los últimos años en un área de investigación importante ya que conforman una novedosa serie de compuestos con los que se podría obtener una mayor especificidad en la inhibición de la enzima  $\Delta^{24(25)}$  Esterol Metil Transferasa (EMT).

Bajo este concepto en el siguiente trabajo de investigación se planteó como objetivo principal la síntesis y caracterización química de los compuestos **23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol (9)** y **23-piperidin-3-il-5-colen-3 $\beta$ -ol (10)**, como posibles inhibidores de la  $\Delta^{24(25)}$  EMT, enzima encargada de la alquilación en el carbono C-24 en la biosíntesis del ergosterol. Con este fin se realizaron transformaciones estructurales, específicamente en la cadena lateral, tomando en cuenta los compuestos sintetizados anteriormente, 22,26 azasterol (AZA 1)<sup>[13][14]</sup>, AZA 2 y AZA 3<sup>[12]</sup>.

Las modificaciones realizadas se basaron en la elongación de la cadena lateral en un átomo de carbono, para ello las estrategias sintéticas de estos productos se fundamentaron en reacciones de sustitución nucleofílica del tipo S<sub>N</sub>2 y reacciones de eliminación principalmente.

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad las enfermedades causadas por agentes patógenos afectan a un gran número de personas alrededor del mundo y en algunos países constituyen los principales problemas de salud, es por ello que la búsqueda de una cura para estas enfermedades ha sido motivo de numerosas investigaciones en los últimos años.

Entre estas enfermedades que son de gran importancia se encuentran las de la familia de *Trypanosomatidae*, las más resaltantes son: la enfermedad de Chagas localizada en Centro y Sur America (trypanosomiasis Americana) y es causada por el *Trypanosoma cruzi*, la enfermedad del sueño que se encuentra en algunos países Africanos (trypanosomiasis Africana) causada por *Trypanosoma brucei*, la leishmaniasis causada por numerosas especies y sub-especies de *Leishmania*.<sup>[1]</sup> Otra enfermedad de gran relevancia es la paraccocidiomicosis (micosis profunda o sistemática) ubicada principalmente en latinoamérica<sup>[2]</sup> donde la mayoría de los casos se presentan en Brasil, seguido por Colombia y por último en Venezuela, esta enfermedad es causada por *Paraccocidioides brasiliensis*.<sup>[3]</sup>

Existe un gran número de compuestos que se han sintetizado con el fin de inhibir ciertos pasos en la biosíntesis del ergosterol, el cual es el principal esteroide encontrado en estos organismos. Dicha biosíntesis requiere la alquilación de la posición del carbono C-24 en la cadena lateral, un paso no encontrado en la biosíntesis del colesterol, el cual es el principal esteroide presente en los mamíferos. La enzima responsable de la alquilación en el carbono C-24 de la cadena lateral del esteroide substrato es la S-adenosil-(L)-metionina:  $\Delta^{24(25)}$  esteroide metil transferasa (EMT) en todos estos organismos.

Entre los inhibidores de la biosíntesis del ergosterol que se han desarrollado terapéuticamente, se encuentran los azoles y las alilaminas. Éstos son inhibidores específicos de la enzima  $14\alpha$ -demetilasa y la epóxido escualeno sintasa. La enzima  $14\alpha$ -demetilasa, se encarga de eliminar el grupo metilo del carbono C-14 del lanosterol, y los azoles actúan interfiriendo este paso específico de la biosíntesis del ergosterol, teniendo de esta manera una amplia aplicación como antimicótico. (Figura 1)

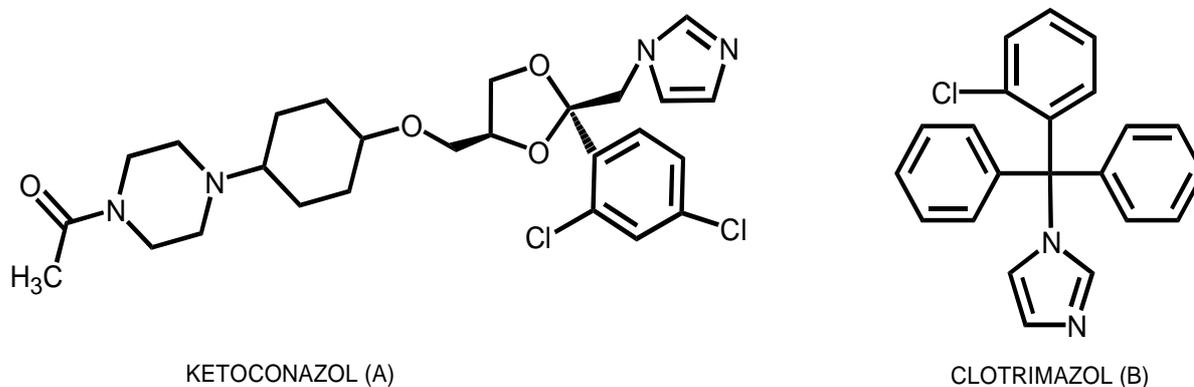


Figura 1: Inhibidores de la  $14\alpha$ -demetilasa (A, B)

La enzima epóxido escualeno sintasa se encarga de epoxidar al escualeno en la posición  $\Delta^2$ . Las alilaminas bloquean este paso biosintético teniendo como consecuencia la acumulación del escualeno e interfiriendo con la síntesis del ergosterol. Al igual que los azoles las alilaminas han mantenido una amplia aplicación como antimicóticos de amplio espectro. Sin embargo, estos compuestos presentan algunos inconvenientes y efectos secundarios en el huésped, así como también la aparición de resistencia de los agentes patógenos a estos antibióticos. Debido a esto se ha continuado la búsqueda de nuevos compuestos que sean más activos y específicos contra estas enfermedades.

## 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Productos naturales o metabolitos secundarios:

Se define como producto natural o metabolito secundario, al producto químico propio de una especie y que no presenta utilidad aparente para el que lo sintetiza. Los seres vivos son capaces de sintetizar una gran variedad de compuestos, entre ellos se encuentran los metabolitos secundarios y los metabolitos primarios o bioquímicos que, a diferencia de los mencionados, presentan una utilidad definida y son comunes para todos los seres vivos como lo son: carbohidratos, lípidos, proteínas, entre otros.<sup>[4]</sup>

### 2.2. Clasificación de los metabolitos secundarios:

Existen diversas maneras de clasificar los metabolitos secundarios, bien sea por su estructura, biogénesis, fuente de producción y su acción biológica. Sin embargo, la biosíntesis es el criterio más utilizado como denominador común y que engloba la formación de los metabolitos primarios y secundarios. Así los metabolitos secundarios se clasifican en:

- Compuestos alifáticos
- Compuestos aromáticos
- Alcaloides
- Antibióticos
- Terpenos

De la clasificación anterior, los terpenos, constituyen una gran familia de compuestos que poseen una amplia diversidad estructural y por lo tanto se dificulta el establecer una única característica común; este grupo engloba una gran variedad de grupos funcionales donde también varía el número de átomos que conforman los diferentes tipos de esqueletos.

La unidad fundamental que define éstos esqueletos contiene cinco átomos de carbono y se le conoce como unidad de "isopreno". De manera general, los terpenos obedecen la llamada "*regla del isopreno*", es decir, la secuencia de los átomos que conforman un terpeno es tal que pueden localizarse varias unidades consecutivas de isopreno. Sin embargo, esto no es siempre cierto por cuanto el número de átomos de carbono puede no ser un múltiplo de cinco, pues son frecuentes las reacciones de degradación, o bien suceden rearrreglos esqueletales que conducen a secuencias anormales de la unidad de C<sub>5</sub>.<sup>[4]</sup>

Los Terpenos, se pueden agrupar de acuerdo al número de unidades de isopreno, en Hemiterpenos (una Unidad); Monoterpenos (dos Unidades); Sesquiterpenos (tres Unidades); Diterpenos (cuatro Unidades); Sesterpenos (cinco Unidades); Triterpenos (seis Unidades); Carotenoides (ocho Unidades) y Politerpenos (Varias unidades de C<sub>5n</sub>, n>9).<sup>[4]</sup>

Los compuestos pertenecientes a la familia de los triterpenos son muy numerosos y su estudio se debe en gran parte, a su relación con los esteroides y a que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza tanto en el reino vegetal como en el reino animal.<sup>[4]</sup>

Dentro de los triterpenos se encuentran los tetracíclicos y pentacíclicos. De los primeros hay dos series de compuestos principales que se diferencian en su estereoquímica y en la fusión de los anillos: Protostanos y Apo-eufanos. Los triterpenos tetracíclicos forman un grupo amplio dentro del cual se encuentra gran variedad de estructuras y actividad biológica. Dentro de la familia de los protostanos, aquellos provenientes de la degradación del lanosterol, se encuentra el grupo más estudiado: los esteroides y junto con ellos, los ácidos cólicos y los glucósidos cardiotónicos. Su origen es esencialmente animal, mientras que los provenientes del cicloartenol y los dammaranos son de origen vegetal.<sup>[4]</sup>

Los esteroides, son un grupo de sustancias que poseen el núcleo del ciclopentano-perhidrofenantreno, que pueden o no presentar una cadena lateral en C-17, así como los metilos angulares en C-10 y C-13. Aunque esta clasificación puede traer confusiones en cuanto al tipo de sustancias presentes, pues no indica diferencias estereoquímicas en la fusión de los anillos, o en la cadena lateral, se designa con este término a los derivados al menos en principio, del lanosterol y por ello es frecuente encontrar incluidos en este grupo los ácidos cólicos, los espirostanoles y estigmastanos. Sin embargo, se prefiere designar como “esteroides” a los derivados de pregnano, androstano, estrano y gonano, y a los restantes como “esteroles”.<sup>[4]</sup>

Debido a la importancia de estos compuestos, ya que comprenden sustancias vitales: hormonas sexuales, vitamina D, hormonas corticoides, compuestos cardiotónicos, antibióticos, toxinas y otros, se han desarrollado un gran número de análogos sintéticos con intenciones, entre otras cosas, de suplantar, modificar, o comprobar las estructuras de aquellos aislados de la naturaleza.<sup>[4]</sup>

Un tipo de esqueleto conformado por unidades isoprenicas y de amplia importancia son los del tipo Esterol.

### **2.3. Esteroles:**

Los esteroles son alcoholes de alto peso molecular ( $3\beta$ -hidroxiesteroides) con una cadena lateral alifática. Son sustancias neutras y estables que se encuentran libres o esterificados. Difieren entre sí por el grado de saturación y por la estructura de la cadena lateral unida a C-17.<sup>[5]</sup>

Los esteroles se encuentran dentro de la clasificación general de los terpenos, son triterpenos tetracíclicos cuya estructura se basa en el sistema tetracíclico de androstano, al igual que los esteroides, éstos pueden o no presentar una cadena lateral en el carbono C-17, así como los metilos angulares en los carbonos C-10 y C-13.<sup>[4]</sup> Los cuatro anillos se identifican como A, B, C Y D (figura 2), comenzando con el anillo a la izquierda inferior; se enumeran los átomos de carbono empezando con el anillo A, y terminando con los dos grupos metilo “angulares” (axiales)<sup>[6]</sup>. A menos que se indique lo contrario, se sobreentiende que la configuración absoluta de las estructuras esteroidales reproduce la del colesterol en la fusión de sus anillos y en la unión con la cadena lateral. Esto se conoce como “serie natural”.

La numeración de los carbonos y de los anillos para un esqueleto del tipo Androstano, se muestra a continuación:

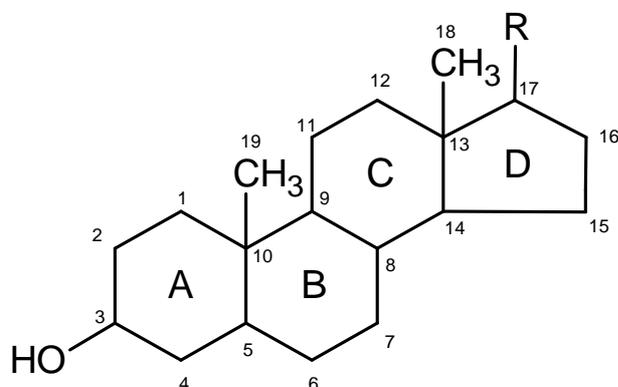


Figura 2. Esqueleto básico de un esteroide

En la estructura anterior, cada una de las uniones entre los anillos del androstano es trans, lo que origina una molécula rígida, casi plana, con los dos grupos metilo axiales perpendiculares al plano. En este tipo de estructura es necesario especificar la estereoquímica del H en el C-5, a menos que un doble enlace ocupe esa posición, en cuyo caso se le nombrará. Los sustituyentes se indican como “ $\alpha$ ” debajo del plano de los anillos, en líneas punteadas, “ $\beta$ ” arriba del plano de los anillos, en líneas gruesas, y cuando se desconoce la estereoquímica “ $\zeta$ ” se representa con líneas punteadas. Los sustituyentes pueden ser designados como prefijos o sufijos (los halógenos, grupos alquilo y grupos nitro, solamente como prefijos) y cuando hay más de un sustituyente se escoge como sufijo al más oxidado. La pérdida o ganancia de un carbono, o la contracción o expansión de los anillos se denominan con los prefijos “nor” y “homo”, respectivamente, precedido del número del carbono o de la letra correspondiente al anillo afectado. El término “abeo” se reserva para indicar la migración de enlaces C-C que conducen a la expansión y/o contracción de los anillos.<sup>[4]</sup>

Los esteroides están presentes en las bicapas lipídicas de membranas celulares, donde su función más conocida es de modular la fluidez de la membrana.<sup>[7]</sup> Todos los eucariotes sintetizan esteroides o bien tienen un requerimiento absoluto en sus dietas. Algunos, pueden ciclar al escualeno, aun cuando no contienen esteroides. Lo que sucede con estos organismos inferiores, es que en algunas de sus rutas biogénicas, logran sintetizar análogos del lanosterol o sustitutos del esteroide, los cuales tienen un papel estructural importante en estos organismos.<sup>[8]</sup>

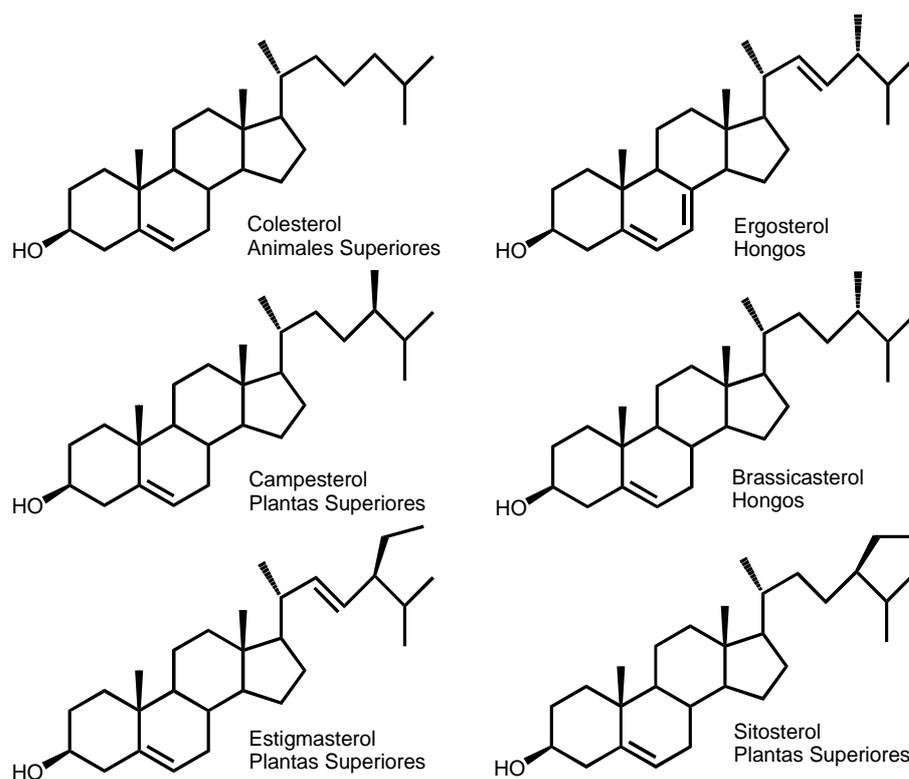


Figura 3. Esteroides típicos en animales, plantas y hongos

En los animales el colesterol es la fuente principal de todos los metabolitos esteroidales, mientras que en las plantas se encuentran el campesterol, sitosterol y el estigmasterol; y en los hongos el ergosterol.<sup>[8]</sup>

#### **2.4. Biosíntesis de esteroides y su inhibición:**

Al menos 20 pasos metabólicos son necesarios para sintetizar esteroides como el colesterol y ergosterol, en estas rutas biogénicas intervienen enzimas específicas en algunos pasos que difieren entre las células de mamíferos y microorganismos como hongos. Es por ello que el estudio de estas rutas biogénicas se ha convertido en un blanco quimioterapéutico para la creación de nuevos compuestos sintéticos que inhiban dichos pasos en la síntesis de los esteroides y sus análogos.

El esqueleto de carbono de la molécula de esteroide se deriva de la acetil-CoA, con la excepción de la presencia del grupo metilo C-24 en la cadena lateral de ergosterol. La primera reacción en el camino biosintético involucra la condensación de dos unidades de acetil-CoA para formar acetoacetil-CoA, seguido por la adición de una tercera unidad para formar la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), que se reduce por el NADPH para dar ácido mevalónico.<sup>[9]</sup> Posteriormente, es transformado por una serie de reacciones en isoprenos, que son los bloques estructurales del escualeno, el precursor inmediato de los esteroides. El escualeno se oxida para poder ciclarse a lanosterol, un esteroide metilado, que por pasos sucesivos de transformación metabólica se llega a ergosterol y colesterol en los casos correspondientes. (Figura 4)

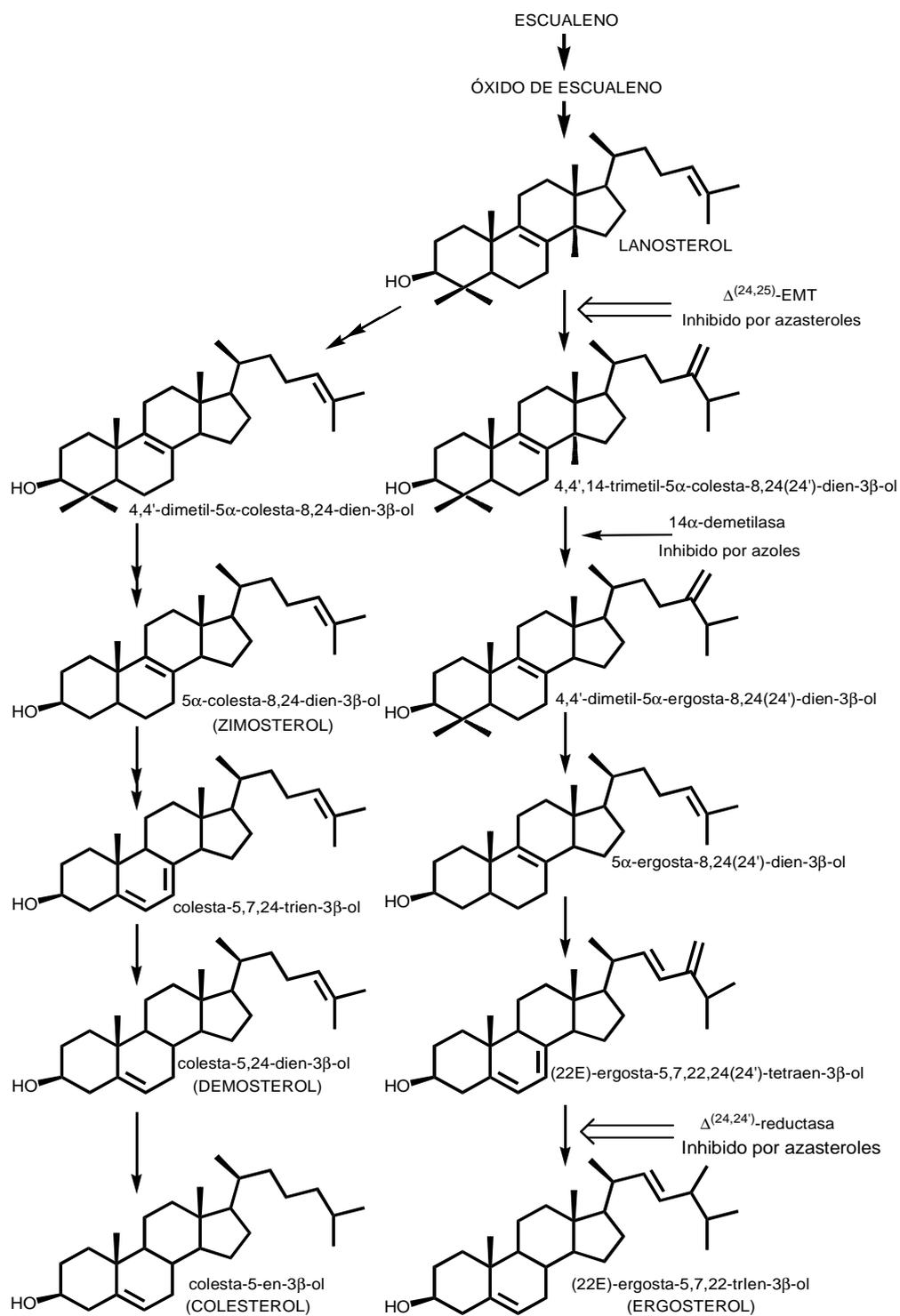


Figura 4. Ruta de la Biosíntesis del Lanosterol, Ergosterol y Colesterol

Es importante resaltar que la diferencia entre los esteroides tipo colesta y ergosta es el grupo alquilo en la posición C-24. La enzima que se encarga de introducir estos grupos alquílicos en la posición antes mencionada del esteroide, es la S-adenosil-(L)-metionina:  $\Delta^{24(25)}$  esteroide metil transferasa (EMT), que se encuentra exclusivamente en hongos, parásitos y plantas.

### 2.5. Mecanismo Catalítico de la Esteroide Metil Transferasa (EMT):

La EMT tiene como función donar un grupo metilo a un esteroide aceptor como sustrato, que posee un doble enlace localizado específicamente en el carbono C-24 de la cadena lateral. Los esteroides aceptores de la  $\Delta^{24(25)}$  esteroide metil transferasa de hongos, levaduras y plantas superiores son lanosterol, zimosterol y cicloartenol respectivamente. Aunque algunas variaciones en el mecanismo de reacción de transmetilación del doble enlace  $\Delta^{24(25)}$  han sido observadas, varias generalizaciones pueden hacerse, estas son (figura 5):

1. La  $\Delta^{24(25)}$  esteroide metil transferasa genera un carbocatión en el carbono C-25 como intermediario.
2. Ocurre una migración de un hidruro del carbono C-24 hacia el carbocatión (C-25), generando ahora un carbocatión en el carbono C-24.
3. Salida de un protón del grupo metilo introducido inicialmente por la  $\Delta^{24(25)}$  esteroide metil transferasa, formando el doble enlace  $\Delta^{24(24')}$ .
4. El doble enlace  $\Delta^{24(24')}$  es reducido por NADPH, para formar el 24-metilesterol tipo ergosta.
5. La  $\Delta^{24'}$  esteroide metil transferasa genera un nuevo carbocatión para generar el grupo etil sobre el carbono C-24.

5.a. Ocurre una migración de un hidruro del carbono C-25 al carbocatión generado anteriormente, dejando así la carga positiva en el C-25.

5.b. La formación de un doble enlace promovido por la carga positiva en el C-25, y reducido posteriormente por asistencia de NADPH para generar el 24 etil esterol, tipo estigmasta o poriferasta.<sup>[4]</sup>

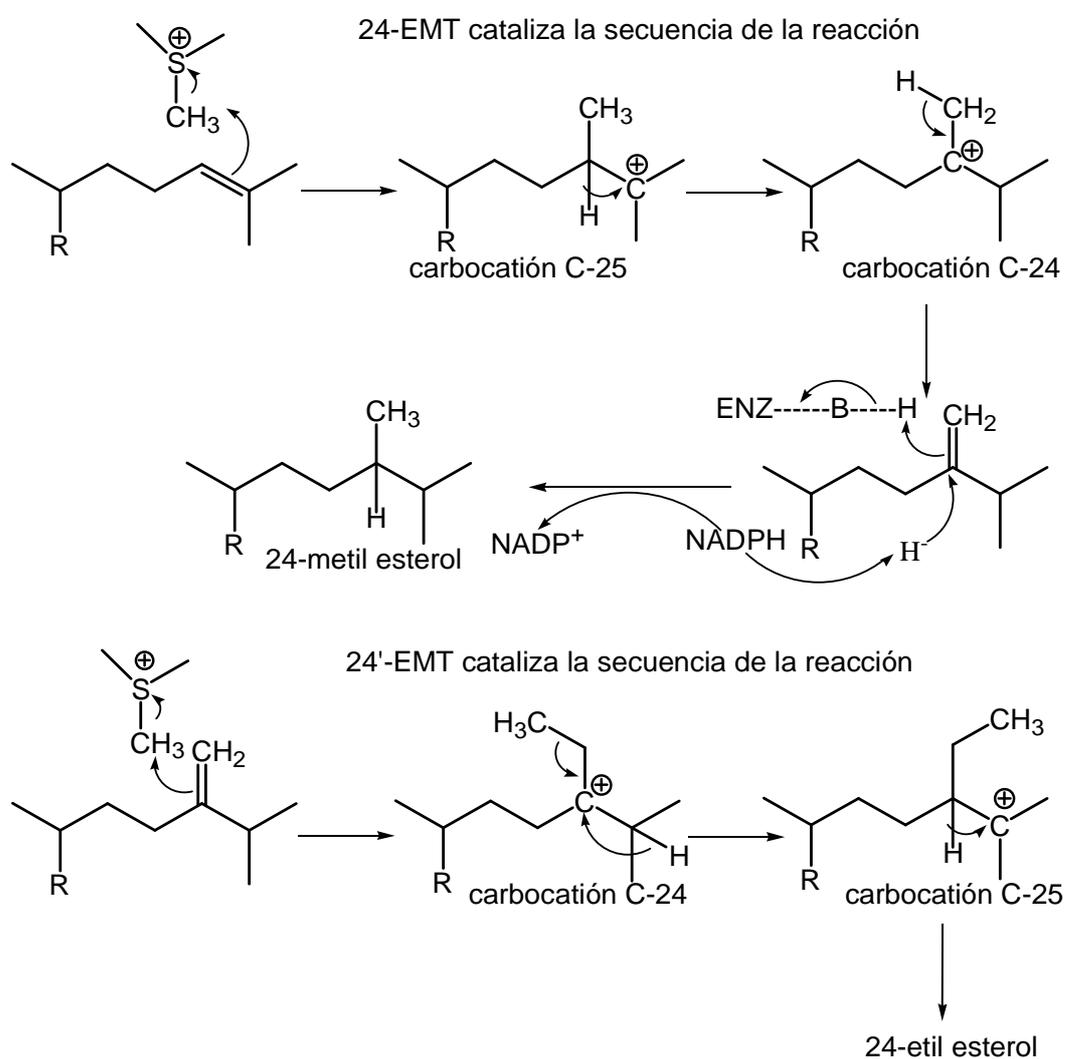


Figura 5. Mecanismo Catalítico de la EMT

Debido a la presencia de los intermediarios catiónicos C-24 y C-25, en el mecanismo de la reacción de alquilación del carbono C-24 catalizada por la enzima EMT, el diseño de inhibidores sintéticos se ha orientado hacia esteroides con algún heteroátomo, usualmente nitrógeno o azufre cargados positivamente, para reemplazar o bien el C-24 o C-25 con la finalidad de imitar estructural y electrónicamente los intermediarios carbocatiónicos y por consiguiente, unirse fuertemente a la enzima, inhibiendo la función de la misma e interfiriendo en la biosíntesis del ergosterol.

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1 Efectos de azasteroles en agentes patógenos al hombre:**

Existen numerosas infecciones parasitarias y micóticas que afectan a un gran número de la población mundial, nos referimos a las enfermedades causadas por la familia de Trypanosomatidae, como la tripanosomiasis africana humana, la enfermedad de Chagas y la Leishmaniasis <sup>[1]</sup>, y las enfermedades causadas por hongos.

Los tripanosomátidos contienen predominantemente esteroides del tipo ergosta, que difieren del colesterol, principalmente por la presencia de un grupo metilo en la posición C-24 en la cadena lateral. La metilación es iniciada por la S-adenosil-(L)-metionina:  $\Delta^{24(25)}$  esteroil metil transferasa. La importancia de esta enzima está acentuada por su potencial como objetivo terapéutico en el tratamiento de las enfermedades causadas por estos microorganismos.<sup>[10]</sup>

Actualmente, el tratamiento disponible para enfermedades causadas por hongos, se basa en el uso de azoles. Su mecanismo de acción radica en la inhibición de la enzima 14 $\alpha$ -demetilasa interfiriendo en la biosíntesis del ergosterol de la membrana del hongo, lo que conduce a deformaciones estructurales y muerte celular.<sup>[11]</sup>

Los azoles incluyen dos familias clínicamente útiles empleadas en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas: imidazoles y triazoles. Los imidazoles (Ketoconazol) y los triazoles (fluconazol, saperconazol, y particularmente itraconazol),<sup>[4]</sup> han sido extensamente usados para el tratamiento de *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, y *Paracoccidioides brasiliensis*.<sup>[9]</sup>

Las alilaminas conforman un grupo de antimicóticos que afecta la síntesis del ergosterol en un paso temprano de la síntesis, bloqueando la actividad de la enzima escualeno epoxidasa, que conduce a la acumulación de escualeno, paso previo a la síntesis de lanosterol, un intermediario clave en la vía metabólica para la síntesis de ergosterol.<sup>[4]</sup>

Otro compuesto utilizado es el Ajoene [(E,Z)-4,5,9-tritriadodeca-1,6,11-trieno-9-oxido] (figura 6), derivado del ajo, se comporta como un agente antifúngico contra la *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Cladosporium carrionii* y *Fonsecaea pedrosoi*. El Ajoene perturba la membrana plasmática de los hongos, este efecto conduce a un deterioro de las estructuras del hongo, entre ellos el de la pared celular, cuya síntesis depende de la correcta ejecución de la maquinaria enzimática situada en la membrana plasmática.<sup>[4]</sup>

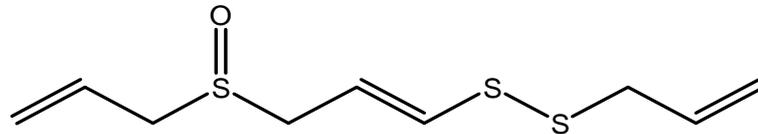


Figura 6. Estructura química del Ajoene

Los antibióticos antifúngicos mencionados anteriormente presentan inconvenientes como la necesidad de largos períodos de medicación, tienen la desventaja que presentan efectos secundarios renales u otros efectos secundarios de aparición de resistencias y de alto costo (azoles, alilaminas, ajoene). Por lo cual, la búsqueda de agentes quimioterapéuticos nuevos y más efectivos contra hongos y otras especies patógenas, con pocos o ningún efecto secundario continúa.<sup>[4]</sup>

Es por ello que algunas investigaciones se han orientado al estudio de la inhibición de la enzima  $\Delta^{24(25)}$  EMT que se encuentra exclusivamente en hongos, parásitos y plantas superiores.<sup>[12]</sup> Los azasteroles actúan en un punto diferencial en la síntesis de los esteroides en estos organismos, por ello la elaboración de los mismos se realiza con la finalidad de obtener una especificidad más acentuada en la inhibición de la enzima, pudiendo de esta manera ejercer mejores y mayores efectos antiproliferativos.

En general, la búsqueda ha sido orientada a esteroides con un heteroátomo en la cadena lateral, usualmente, nitrógeno o sulfuro, cargados positivamente, los cuales tienen como característica principal la imitación de los intermediarios carbocatiónicos del mecanismo de reacción para la alquilación del C-24. La figura 7 muestra una serie de azasteroles que han mostrado ser inhibidores de la  $\Delta^{24(25)}$  EMT en *Saccharomyces cerevisiae*.<sup>[4]</sup>

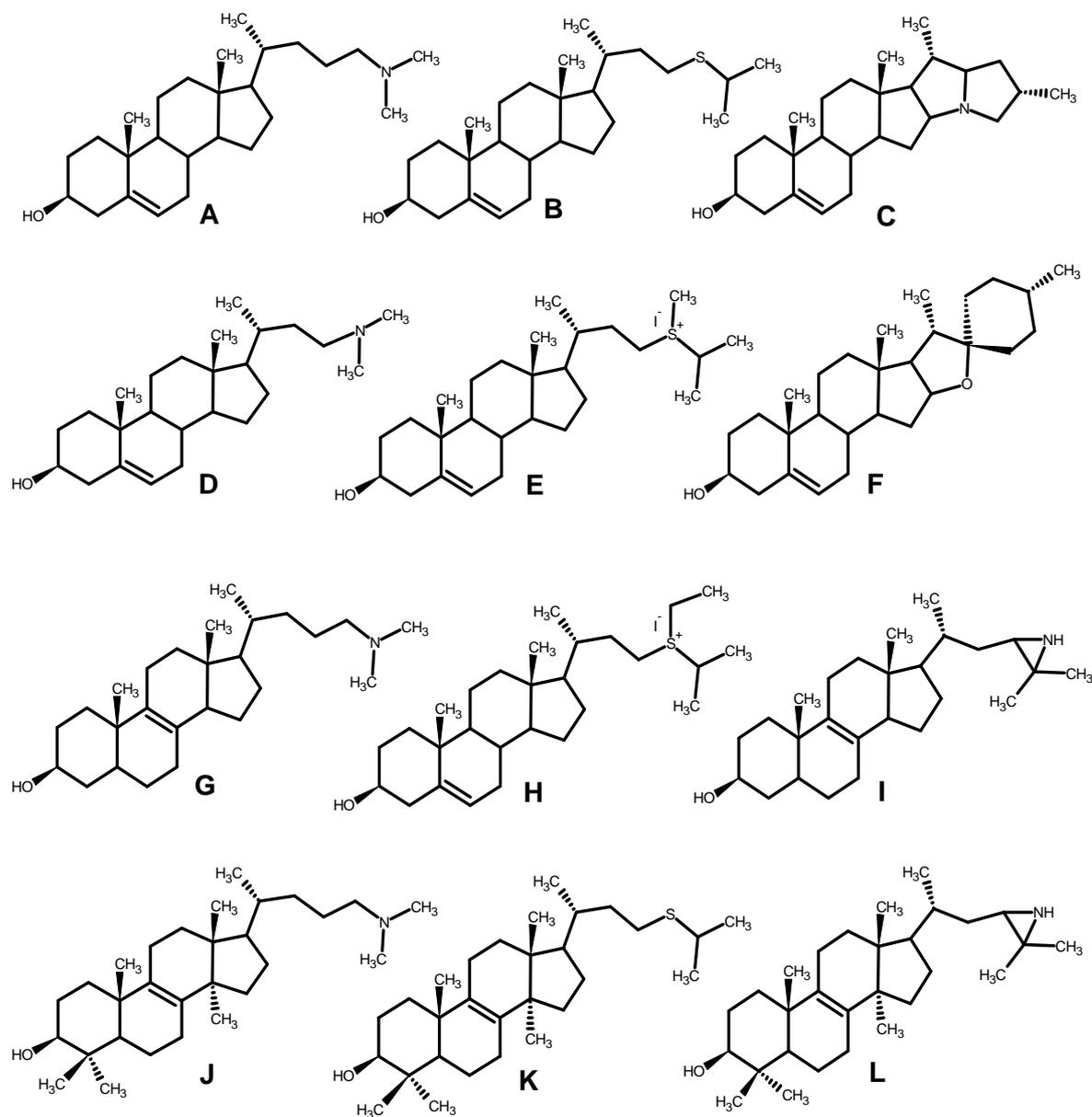


Figura 7. Algunos agentes antiproliferativos:

A. 25-azacolesterol; B. 24-ticolesterol; C. Solanidina; D. 24-azacolesterol; E. Ioduro de 24-metil-24-ticolesterol; F. Solasodina G. 25-aza-24,25-dihidrozimossterol; H. Ioduro de 24-etil-24-ticolesterol; I. 24,25-epiminozimossterol; J. 25-aza-24,25-dihidrolanosterol; K. 24-tio-24,25-dihidrolanosterol; L. 24,25-epiminolanosterol.

Uno de los inhibidores más importantes es el 22,26 azasterol (AZA-1), (Figura 8) análogo del pregnano con un anillo de piperidina como cadena lateral, el cual ha mostrado ser un potente inhibidor del crecimiento contra *Tripanosoma (Schizotrypanum) cruzi*, *Leishmania donovani* y *Pneumocystis carinii*.<sup>[13] [14]</sup> El efecto antiproliferativo del AZA-1, contra estos organismos coincidió con la reducción de los 24-alkil-esteroles y su completa sustitución por el tipo  $\Delta^{24}$ -colesta- esterol.

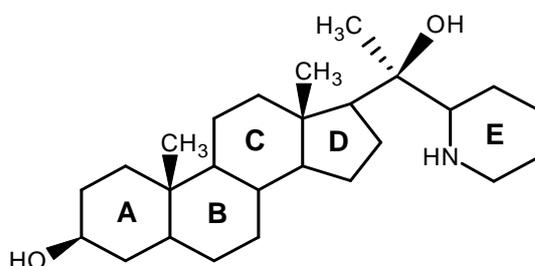


Figura 8. AZA-1, 20-piperidin-2-il-5 $\alpha$ -colen-3 $\beta$ ,20 (R)-diol

Jham Papale,<sup>[15]</sup> realizó la síntesis, caracterización química y biológica del compuesto N-metil-22,26 azasterol (figura 9) sobre epimastigotes de *T. cruzi*, presentando una actividad antiproliferativa menor que el compuesto parental 22,26 azasterol, quedando expuesta la importancia, para el efecto proliferativo la basicidad del anillo de piperidina, la cual disminuye al introducir el grupo metil, y por lo tanto disminuyendo su efecto inhibitorio.

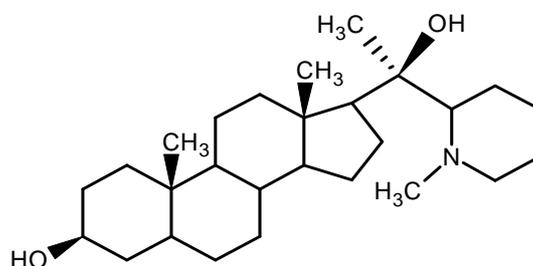


Figura 9. N-metil-22,26 azasterol

Recientemente, estudios de los parámetros moleculares del AZA-1 y sus derivados N-metilicos, establecieron algunas correlaciones importantes estructura-actividad; algo que resaltó en estos resultados fue que el ángulo de torsión entre los carbonos C-17, C-20, C-22 y el átomo de nitrógeno aumenta con la presencia del grupo metil en el anillo de piperidina, lo que disminuye la actividad antiproliferativa de este inhibidor en comparación con el 22,26 azasterol. La información obtenida de este compuesto permitió el diseño y la síntesis de nuevos azasteroles (AZA-2 y AZA-3)<sup>[12]</sup> (Figura 10) los cuales consisten en la elongación de la cadena lateral en un átomo de carbono, a fin de disminuir la barrera rotacional para un mejor acoplamiento del anillo de piperidina en el sitio activo de la enzima, así como también variaciones en la posición espacial de los mismos, para explorar la posibilidad de aumentar la especificidad hacia la enzima EMT.<sup>[16]</sup>

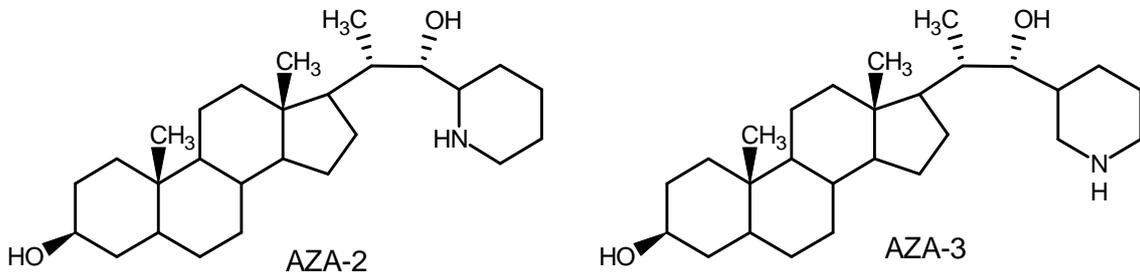


Figura 10. AZA-2, 22-piperidin-2-il-colestan-3 $\beta$ ,22(S)-diol  
AZA-3, 22-piperidin-3-il-colestan-3 $\beta$ ,22(S)-diol

Los estudios realizados por Visbal, et al, sobre los efectos de los análogos de azasteroles (AZA-1, AZA-2 Y AZA-3) en el crecimiento en la fase de levadura de *P. brasiliensis*, mostraron que este hongo fue susceptible a la acción de los azasteroles en la siguiente secuencia: AZA-3 (0,5  $\mu$ M) > AZA-1 (5  $\mu$ M) > AZA-2 (10  $\mu$ M). Una acumulación de lanosterol causada por AZA-3 demostró que su acción antiproliferativa se asocia con la reducción de los 24-metil esteroides. Esta correlación apoya la noción de que la presencia de un sustituyente alquilo en la posición C-24 de la molécula de esteroide es una característica esencial para las funciones fisiológicas de *P. brasiliensis*.<sup>[12]</sup>

Corredor,<sup>[21]</sup> realizó la síntesis de tres nuevos azasteroles análogos a AZA 2 y AZA 3 (figura 11), para ello sus modificaciones en la cadena lateral se basó en la eliminación del grupo hidroxilo del carbono C-22.

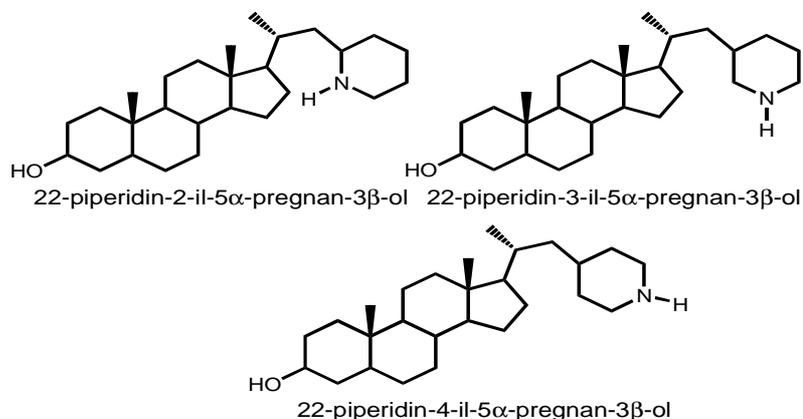


Figura 11. Compuestos esteroides análogos sintetizados

Entre los resultados más relevantes de este trabajo, destaca la reacción de acoplamiento del anillo de piridina al núcleo esteroidal mediante la olefinación de Peterson; donde se obtuvo como resultado experimental que, a medida que el grupo alquilo en el anillo de piridina se aleja del átomo de nitrógeno el rendimiento decrece considerablemente, siendo 93% para la 2-(trimetilsilil)-picolina, 55% para la 3-(trimetilsilil)-picolina y 30% para la 4-(trimetilsilil)-picolina, figura 12.

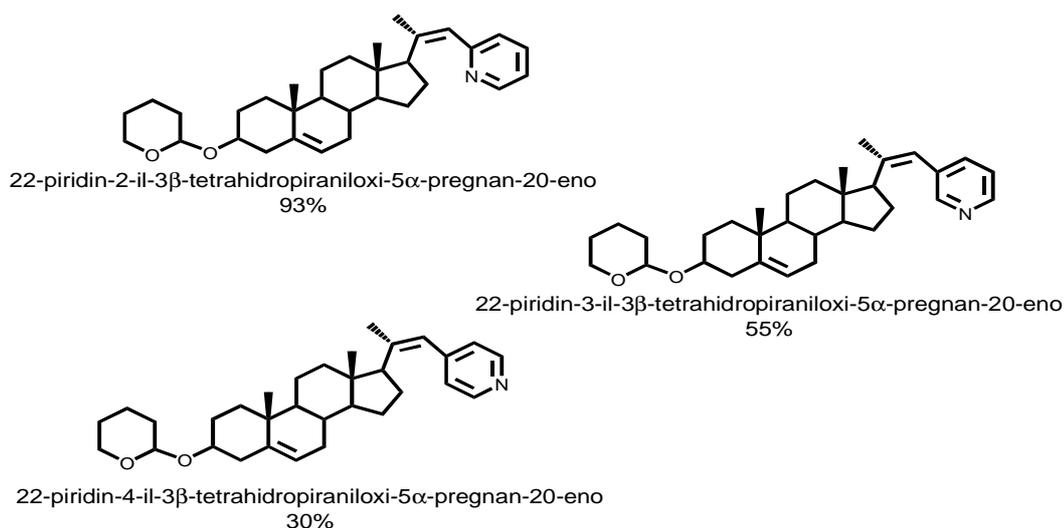


Figura 12. Olefinas obtenidas y rendimientos

En base a estos datos y consideraciones anteriores, se busca profundizar en el diseño, síntesis y estudio de una nueva serie de compuestos que puedan actuar como inhibidores de la  $\Delta^{24(25)}$  esterol metil transferasa (EMT).

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo General:

- Síntesis y caracterización química de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol y 23-piperidin-3-il-5-colen-3 $\beta$ -ol.

### 4.2 Objetivos Específicos:

- Síntesis del 2-(trimetilsililmetil)-piridina y 3-(trimetilsililmetil)-piridina.
- Síntesis del aldehído 3 $\beta$ -Tetrahidropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-al.
- Síntesis de 3 $\beta$ -Tetrahidropirani-23-piridin-2-il-col-5,22-dien.
- Síntesis de 3 $\beta$ -Tetrahidropirani-23-piridin-3-il-col-5,22-dien.
- Síntesis de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol.
- Síntesis de 23-piperidin-3-il-5-colen-3 $\beta$ -ol.
- Caracterización e identificación mediante métodos espectroscópicos moleculares (IR y RMN) de los compuestos sintetizados.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Materiales y reactivos

- Placas cromatográficas de Sílica gel 60 (sin indicador fluorescente) para cromatografía en capa fina. MERCK
- Sílica gel 60A 0.06-0.2mm, para cromatografía en columna (70-230 mesh ASTM). SCHARLAU
- Solventes destilados: Diclorometano sobre Hidruro de Calcio, y Tetrahidrofurano sobre Sodio y benzofenona.
- Reactivos: ácido 23,24-bisnor-5-colénico-3 $\beta$ -ol (Steraloids), 2-picolina (Aldrich), 3-picolina (Aldrich), Butil Litio (Aldrich), Clorotrimetilsilano (Aldrich), Cloruro de Litio (Aldrich), Diisopropilamina (Aldrich), Rodio sobre alúmina (Aldrich), Hidruro de Aluminio y Litio (Aldrich), Dihidropirano (Aldrich).

### 5.2 Equipos

- ⋈ Resonancia Magnética Nuclear: Equipo Bruker 300MHz y 500MHz Ultrashield.
- ⋈ Infrarrojo: Instrumento NICOLET, modelo magna-IR 560 espectrómetro de haz simple.
- ⋈ Fusiómetro modelo Mel-Temp 3.0.
- ⋈ Reactor: modelo Fisher Porter 4967-A02, presión máxima permitida 100psi.

### 5.3 Métodos

- ✓ Purificación de los compuestos por cromatografía de columna.
- ✓ Caracterización de los compuestos mediante:
  - ⤴ Espectroscopia de IR-FT, utilizando muestras pulverizadas con KBr.
  - ⤴ Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HMQC, HMBC. Los desplazamientos químicos fueron medidos en cada caso utilizando como referencia las resonancias residuales  $^1\text{H}$  del solvente deuterado,  $\text{CDCl}_3$  (7,24 ppm);  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$  (77,0 ppm).
  - ⤴ Análisis elemental.

### 5.4 Síntesis

Todos los reactivos y solventes empleados en la síntesis de los compuestos deseados fueron previamente destilados y secados; utilizando para ello en cada caso el método adecuado.

## 5.4 Síntesis

La estrategia sintética planteada para la obtención de los productos de interés es la que se muestra a continuación:

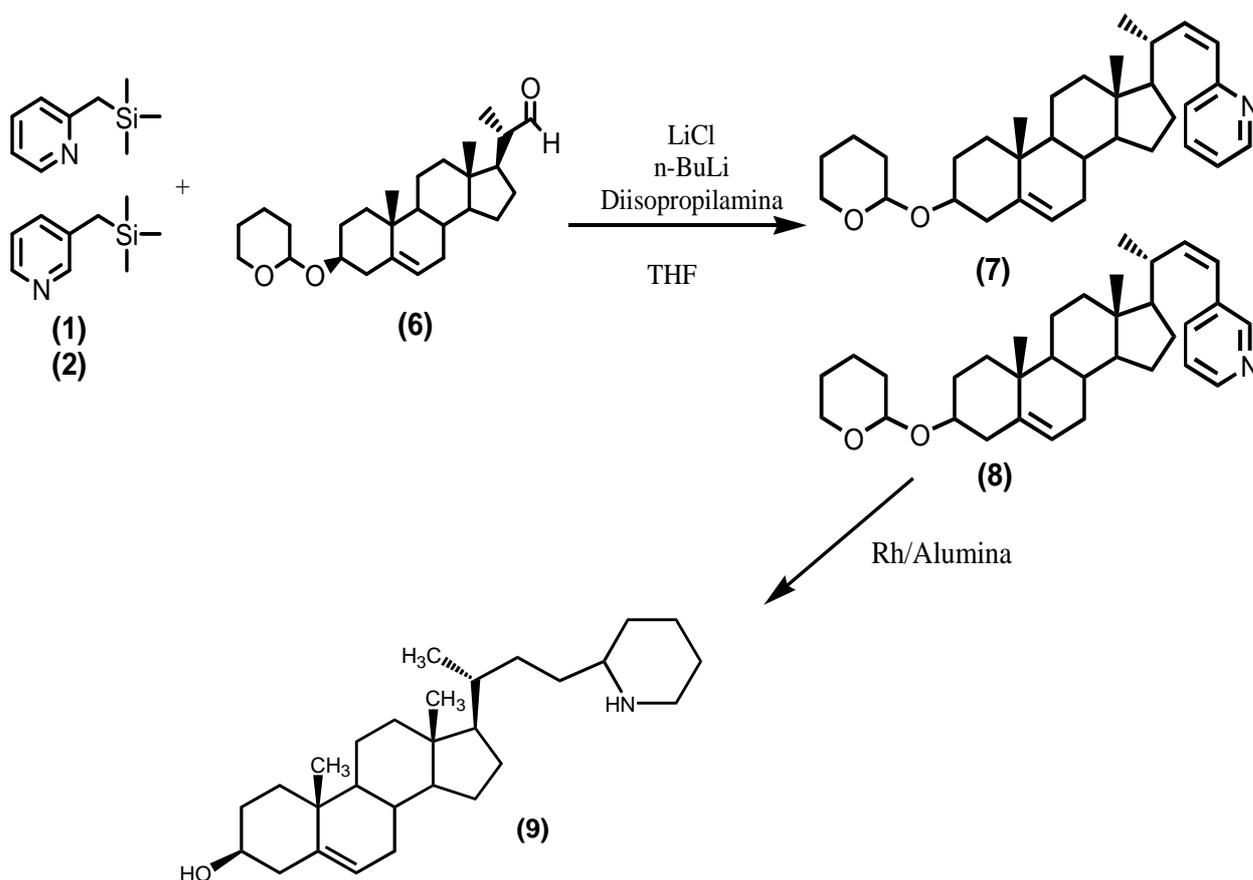


Figura 13. Ruta sintética planteada para la obtención de los compuestos de interés

#### 5.4.1 Síntesis del 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1) y 3-(trimetilsililmetil)-piridina (2)

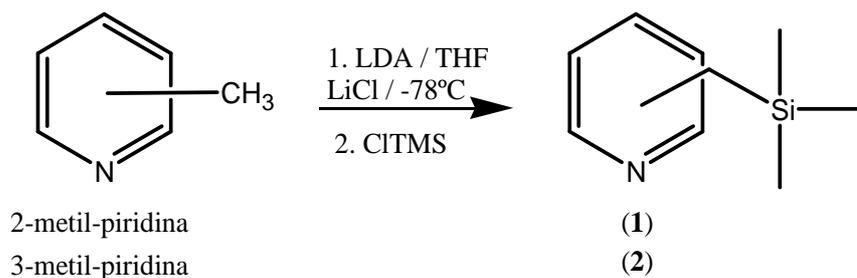


Figura 14. Síntesis de la 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1) y 3-(trimetilsililmetil)-piridina (2)

En un balón de tres bocas se colocó una solución de BuLi (1,6 M) en hexano (31,6 mL; 50,63 mmoles) y cloruro de litio (2,146 g; 50,63 mmoles) en THF seco (20 mL) bajo atmósfera de Argón a  $-78^\circ\text{C}$ , se agregó lentamente mediante un embudo de adición diisopropilamina (7,1 mL; 50,63 mmoles). Finalizada la adición se incrementó la temperatura a  $0^\circ\text{C}$  y se dejó en agitación constante durante 20 minutos. Transcurrido dicho tiempo la temperatura fue disminuida a  $-78^\circ\text{C}$ ; se disolvieron 5 mL (50,63 mmoles) de la picolina respectiva en THF seco (4 mL) y se agregaron gota a gota desde el embudo a la solución anterior y se dejó en agitación durante 45 minutos manteniendo la temperatura a  $-78^\circ\text{C}$ . Se pudo observar la aparición de un color anaranjado a medida que se agregaba la picolina. Luego se agregó rápidamente cloruro de trimetilsilano (6,4 mL; 50,63 mmoles) y se dejó reaccionar durante 1 hora manteniendo la temperatura a  $-78^\circ\text{C}$ . La reacción fue dejada a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 30 minutos más. Al cabo de este tiempo la reacción fue detenida mediante la adición de 20 mL de agua destilada. Se extrajo el producto con 3 porciones de 20 mL de diclorometano. La fase orgánica fue secada con sulfato de magnesio anhidro, luego

se filtró y se concentró por rota-evaporación. Ambos productos fueron purificados mediante cromatografía de columna (Sílica gel, 3:1 Hexano:Acetato de Etilo).

El compuesto (**1**) se obtuvo con un rendimiento de 50% (4,2 g). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 8,4 (d, 1H, H-6,  $J= 4,8\text{Hz}$ ); 7,4 (t, 1H, H-4,  $J= 7,6\text{Hz}; 1,8\text{Hz}$ ); 6,9 (m, 2H, H-3,  $J= 1,9\text{Hz}$  y H-5,  $J= 7,8\text{Hz}; 4,9\text{Hz}$ ); 2,3 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 0,00 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

El compuesto (**2**) se obtuvo con un rendimiento de 55% (4,6 g). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 8,2 (m, 2H, H-2,  $J=2,0\text{Hz}$  y H-6,  $J= 4,7\text{Hz}$ ); 7,0 (m, 1H, H-5,  $J= 7,4\text{Hz}; 4,8\text{Hz}$ ); 1,9 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 0,05 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### 5.4.2 Síntesis del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (6)

Para la síntesis del aldehído 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-al, se realizaron las siguientes síntesis sucesivas:

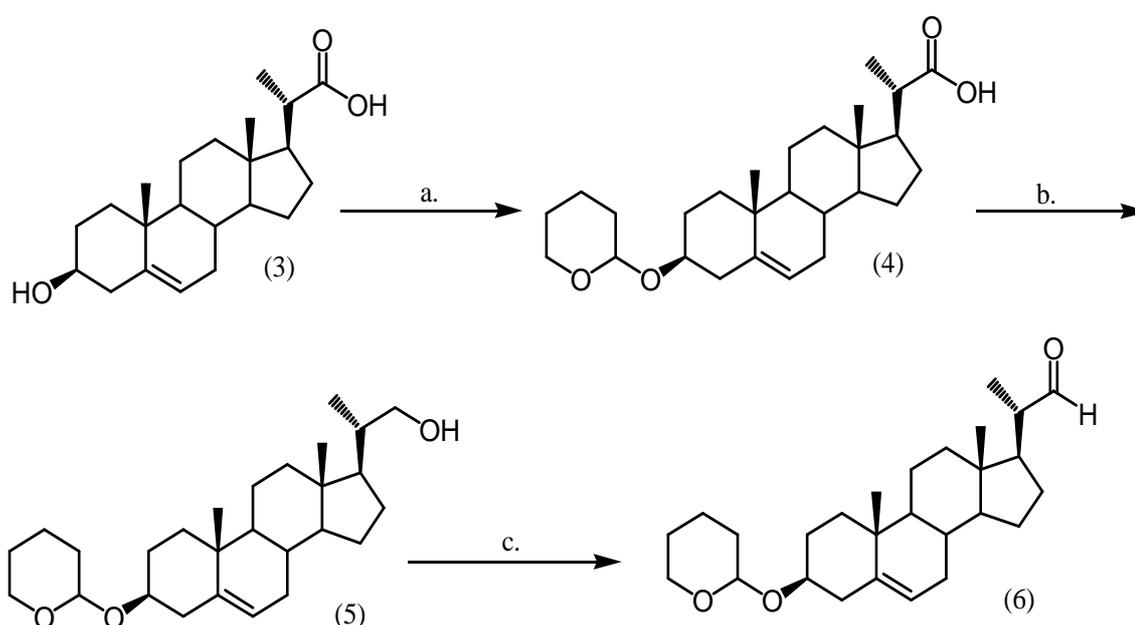


Figura 15. Síntesis del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (6)

a. DHP, THF, Ácido p-toluensulfónico; b. LiAlH<sub>4</sub>/THF/0°C, agitación por 24h; c. Oxidación de Swern, T=-78°C, Me<sub>2</sub>SO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (COCl)<sub>2</sub> (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N

- (3) ácido 3 $\beta$ -hidroxi-23,24-bisnor-5-colénico;
- (4) ácido 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23,24-bisnorcol-5-en;
- (5) 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-ol;
- (6) 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-al.

#### Síntesis del ácido 3 $\beta$ -tetrahidropiraniloxi-23,24-bisnor-5-colénico (4):

En un balón provisto de un agitador magnético fue añadido el ácido 3 $\beta$ -hidroxi-23,24-bisnor-5-colénico (**3**) (500 mg; 1,44 mmoles) y 20 mL de THF seco, bajo atmósfera inerte, luego se añadió gota a gota DHP (0,68 mL; 7,22 mmoles). Finalizada la adición se agregó el ácido p-toluensulfónico (571 mg; 3,31 mmoles). La reacción se mantuvo en agitación durante 24 horas en atmósfera inerte. Se realizó un TLC, con el fin de observar el progreso de la reacción. Se detuvo la misma mediante la adición de 10 mL de una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub>. Se realizaron 3 extracciones consecutivas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 20 mL cada una. La fase orgánica fue acidificada con una solución de ácido acético al 5%, luego fue lavada 3 veces con agua destilada y secada con sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada por rota-evaporación. Se obtuvo un sólido blanco (compuesto **4**). El producto sin purificar fue sometido al siguiente paso de síntesis.

#### Síntesis del 3 $\beta$ -tetrahidropiraniloxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-ol (5):

En un balón de 250 mL se disolvió el compuesto (**4**) en 10 mL de THF seco, bajo atmósfera inerte a la temperatura de 0°C. Fue añadido el LiAlH<sub>4</sub> (0,220 g; 4,64 mmoles), observándose un pequeño burbujeo en la reacción, finalizada la adición, se removió el baño de hielo-agua y se dejó en agitación constante durante 24 horas. El avance de la reacción se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina. La reacción se colocó nuevamente en el baño de hielo-agua y se añadió hielo picado al balón de la reacción con el fin de detener la reacción, luego se añadieron 20 mL de agua destilada y el pH fue ajustado entre 4-5 con una solución al 5% de HCl. Finalmente se dejó alcanzar la temperatura ambiente. El producto de la reacción se extrajo con 3 porciones de 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica fue lavada con agua destilada y secada con sulfato de magnesio anhidro; el solvente se eliminó mediante rota-evaporación y el producto fue

purificado en columna (Sílica gel, 4:1 Hexano:Acetato de Etilo). Se obtuvo un sólido blanco (**5**). Rendimiento: 98%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$ 5,3 (m, 1H, vinílico H-6);  $\delta$ 4,7 (m, 1H, THP H- metino);  $\delta$ 3,8 (m, 1H, THP O- $\text{CH}_2$ );  $\delta$ 3,6 (m, 1H, H-22);  $\delta$ 3,5 (m, 2H, THP O- $\text{CH}_2$  y H-3 $\alpha$ );  $\delta$ 3,3 (m, 1H, H-22');  $\delta$ 2,3 (m, 1H, H-20);  $\delta$ 1,13 (d,  $J= 6,57\text{Hz}$ , 3H, H-21);  $\delta$ 1,04 (s, 3H, H-19);  $\delta$ 0,68 (s, 3H, H-18). IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3333, 2933, 1642, 1262, 1115, 1033.

#### Síntesis del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (**6**):

En un balón de tres bocas provisto de un embudo de adición y un agitador magnético fueron añadidos 5 mL de THF seco y 0,15 mL (1,573 mmoles) de una solución de cloruro de oxalilo a la temperatura de  $-78^\circ\text{C}$ ; a dicha solución se añadió gota a gota mediante el embudo de adición una solución de dimetilsulfóxido (0,22 mL; 3,05 mmoles) en THF (2 mL); se dejó en agitación durante 15 minutos manteniendo la temperatura a  $-78^\circ\text{C}$ . Finalizado dicho tiempo se agregó gota a gota una solución del alcohol **5** (0,437 g; 1,05 mmoles) en THF (3 mL) y se dejó reaccionar bajo agitación constante durante 1 hora manteniendo la temperatura entre  $-70^\circ\text{C}$  y  $-60^\circ\text{C}$ . Al cabo de dicho tiempo se disminuyó la temperatura a  $-78^\circ\text{C}$  y se agregó una solución de trietilamina (0,70 mL; 5,04 mmoles) en THF seco (2 mL) y se dejó reaccionar durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se detuvo la reacción tras la adición de 20 mL de agua destilada. Se extrajo el producto mediante 3 extracciones seguidas de 20 mL cada una con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro, posteriormente se filtró y se concentró a sequedad mediante rota-evaporación. El producto, un sólido blanco (**6**), fue purificado en columna (Sílica gel, 6:1 Hexano:Acetato de Etilo).

Este compuesto (**6**) se obtuvo con un rendimiento de 84%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$ 9,5 (d,  $J=3,27\text{Hz}$ , 1H, H-22);  $\delta$ 5,3 (m, 1H, vinílico H-6);  $\delta$ 4,7 (m, 1H, THP H-metino);  $\delta$ 3,9 (m, 1H, THP O- $\text{CH}_2$ );  $\delta$ 3,5 (m, 2H, THP O- $\text{CH}_2$  y H-3 $\alpha$ );  $\delta$ 2,3 (m, 1H, H-20);  $\delta$ 1,12 (d,  $J=6,84\text{Hz}$ , 3H, H-21);  $\delta$ 0,99 (s, 3H, H-19);  $\delta$ 0,71 (s, 3H, H-18). IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}(\text{cm}^{-1})$  2941, 1724, 1258, 1131, 1033.

**5.4.3** Síntesis de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2,3-diol-5,22-dien (**7**) y 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2,3-diol-5,22-dien (**8**)

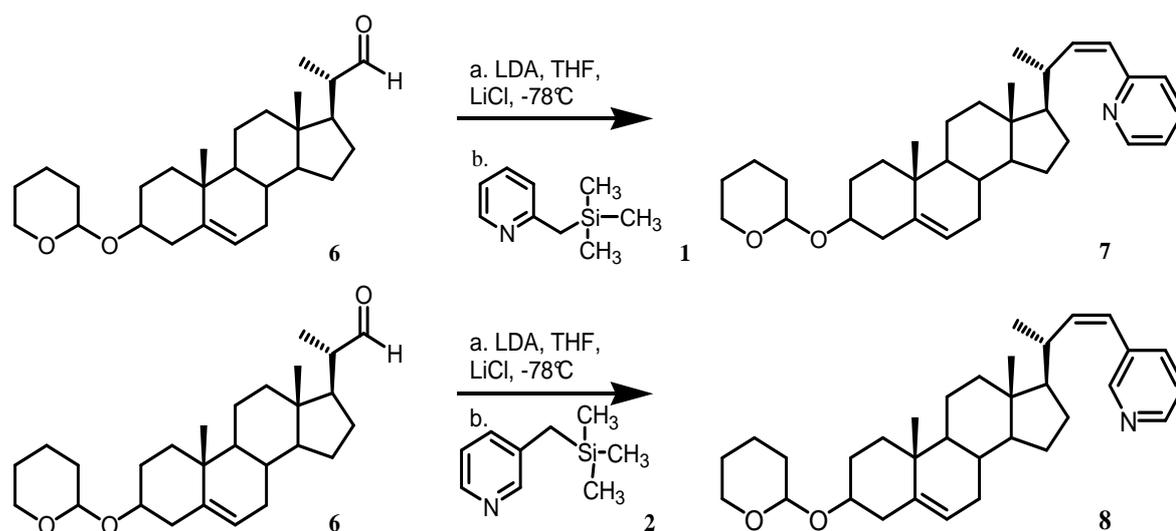


Figura 16. Síntesis de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2,3-diol-5,22-dien (**7**) y 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2,3-diol-5,22-dien (**8**)

En un balón de tres bocas provisto de un embudo de adición y un agitador magnético a la temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera inerte que contenía 123mg de cloruro de litio (2,9 mmoles) se añadieron 5 mL de THF seco y 0,9 mL (1,4 mmoles) de n-Butil Litio en THF. Luego se añadió gota a gota mediante el embudo de adición 0,2

mL (1,4 mmoles) de diisopropilamina en THF, finalizada la adición se elevó la temperatura a 0°C y se dejó reaccionar durante 10 minutos; la temperatura fue disminuida a -78°C y se procedió a añadir la 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1, 240 mg, 1,4 mmoles) en THF seco, esta mezcla de reacción fue puesta en agitación constante por 30 minutos, seguidamente se añadió el aldehído **6** (200 mg, 0,48 mmoles) previamente disuelto en la mínima cantidad de THF seco (2 mL), se dejó reaccionar durante 1 hora a la temperatura de -78°C, al cabo de este tiempo se aumentó la temperatura a -20°C y se dejó reaccionar durante 1 hora. Seguidamente se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se mantuvo la reacción por 3 horas más. La reacción se detuvo mediante la adición de 20 mL de agua destilada. El producto se extrajo con 3 porciones seguidas de 20 mL cada una con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad mediante rota-evaporación. El producto, un sólido blanco (**7**), fue purificado en columna (Sílica gel, 10:1 Hexano:Acetato de Etilo).

El compuesto **7** se obtuvo con un rendimiento de 88% (*Z*=60%; *E*=28%) *Pf*= 54-56 ± 2. IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}(\text{cm}^{-1})$  2937, 1646, 1580, 1245, 1131, 1033. RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm: Olefina *Z*: δ8,6 (d, 1H, H-28, *J*= 4,8Hz;0,9Hz); δ7,6 (t, 1H, H26, *J*= 7,7Hz; 1,8Hz); δ7,1 (d, 1H, H25, *J*= 7,8Hz); δ7,0 (t, 1H, H27, *J*= 4,8Hz; 0,9Hz); δ6,2 (d, 1H, H23, *J*= 11,8Hz), δ5,6 (t, 1H, H22, *J*= 11,7Hz) δ5,3 (m, 1H, vinílico H-6); δ4,7 (m, 1H, THP H-metino); δ3,9 (m, 1H, THP O-CH<sub>2</sub>); δ3,5 (m, 2H, THP O-CH<sub>2</sub> y H-3α); δ3,3 (m, 1H, H-20); δ1,1 (d, *J*= 7,11Hz, 3H, H-21); δ0,9 (s, 3H, H-19); δ0,7 (s, 3H, H-18). Olefina *E*: δ8,4 (d, 1H, H-28, *J*= 4,0Hz); δ7,5 (t, 1H, H26, *J*=7,7Hz; 1,8Hz); δ7,1 (d, 1H, H25, *J*= 7,9Hz); δ7,0 (t, 1H, H27, *J*= 7,4Hz; 4,9Hz; 1,7Hz); δ6,5 (t, 1H, H22, *J*= 15,7Hz), δ6,3 (d, 1H, H23, *J*= 15,7Hz) δ5,3 (m, 1H, vinílico H-6); δ4,7 (m, 1H, THP H-metino); δ3,9 (m, 1H, THP O-CH<sub>2</sub>); δ3,5 (m, 2H, THP O-CH<sub>2</sub> y H-3α); δ2,3 (m, 1H, H-20); δ1,1 (d, *J*= 6,6Hz, 3H, H-21); δ0,9 (s, 3H, H-19); δ0,7 (s, 3H, H-18).

#### 5.4.4. Hidrogenación catalítica del compuesto (7) para la obtención de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol (9)

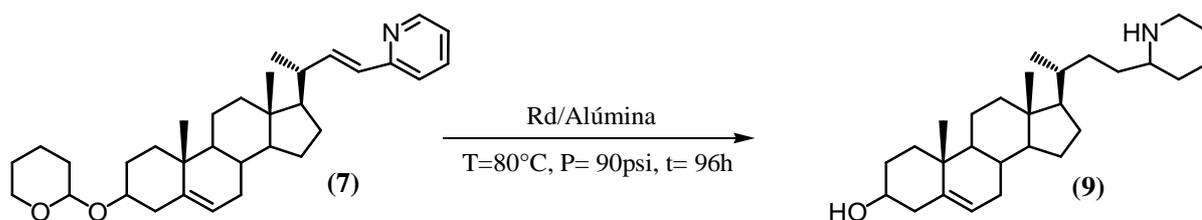


Figura 17. Síntesis de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol

En un reactor provisto de un agitador magnético se añadió el compuesto **7** (281mg, 0,574mmoles) disuelto en 9mL de Etanol y 0,9mL de ácido acético. La reacción de hidrogenación se llevó a cabo utilizando como catalizador Rd/Alúmina (28mg). El sistema se purgó unas 6 veces con gas hidrógeno (H<sub>2</sub>) de alta pureza. Seguidamente se colocó a la temperatura de 80°C y a presión de 90psi de H<sub>2</sub> durante 96h y bajo agitación constante. Transcurrido este tiempo, se dejó alcanzar la temperatura ambiente al sistema y se procedió a liberar la presión. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada. El producto obtenido se recrystalizó utilizando acetonitrilo.

El compuesto (**9**) se obtuvo con un rendimiento de 30%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm:  $\delta$ 5,3 (d, 1H, vinílico H-6);  $\delta$ 3,5 (m, 1H, 3 $\beta$ -OH);  $\delta$ 3,4 (m, 1H, H-28);  $\delta$ 2,4 (m, 2H, H-28 y H-24);  $\delta$ 2,3 (m, 1H, H-20);  $\delta$ 0,98 (s, 3H, H-19);  $\delta$ 0,92 (d,  $J=3,9\text{Hz}$ , 3H, H-21);  $\delta$ 0,6 (s, 3H, H-18).

## 6. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 Síntesis de 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1) y 3-(trimetilsililmetil)-piridina (2):

La síntesis de los compuestos (1) y (2) se llevó a cabo a través de una sustitución nucleofílica del tipo  $S_N2$ , con la finalidad de utilizarlos como reactivos de partida para la síntesis de las olefinas (7) y (8), ya que son éstos compuestos los que aportan el carbono metilénico adicional necesario para lograr la elongación de la cadena lateral del esteroide. Durante la síntesis de estos compuestos se observó la aparición de un color anaranjado intenso, el cual permitió identificar la formación del carbanión respectivo durante la reacción. El color observado se debe a la deslocalización de la carga negativa a través de los orbitales paralelos del sistema  $\pi$  del anillo de piridina.

Por otra parte, es importante señalar que la adición a la reacción de un exceso de cloruro de litio permitió estabilizar el carbanión que se forma en las picolinias, localizando la carga del mismo y evitando que la carga negativa migre hacia el anillo aromático de la piridina. Esto permitió obtener buenos rendimientos en las síntesis mencionadas; así, del compuesto (1) se obtuvieron 4,2 g que conllevan a un rendimiento de 50% y del compuesto (2) se obtuvieron 4,6 g que resultan en un rendimiento del 55%.

El espectro RMN  $^1H$  (Figura 18) de la 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1) muestra señales a campo bajo correspondientes al anillo de piridina; una señal doblete a 8,4ppm y una señal triplete a 7,4ppm que integran ambas para un protón las cuales

corresponden a los protones H-6 ( $J=4,8\text{Hz}$ ) y H-4 ( $J=7,6; 1,8\text{Hz}$ ) respectivamente; luego, se observa una señal multiplete a 6,9ppm que integra para dos protones los cuales corresponden a los protones H-3( $J=1,9\text{Hz}$ ) y H-5 ( $J=7,8\text{Hz}; 4,9\text{Hz}$ ); en 2,3ppm se encuentra una señal singlete que integra para dos protones correspondientes a los protones del carbono metileno. A campo alto (0,00ppm) se presenta la señal correspondiente a los metilos del grupo trimetilsilano la cual integra para nueve protones.

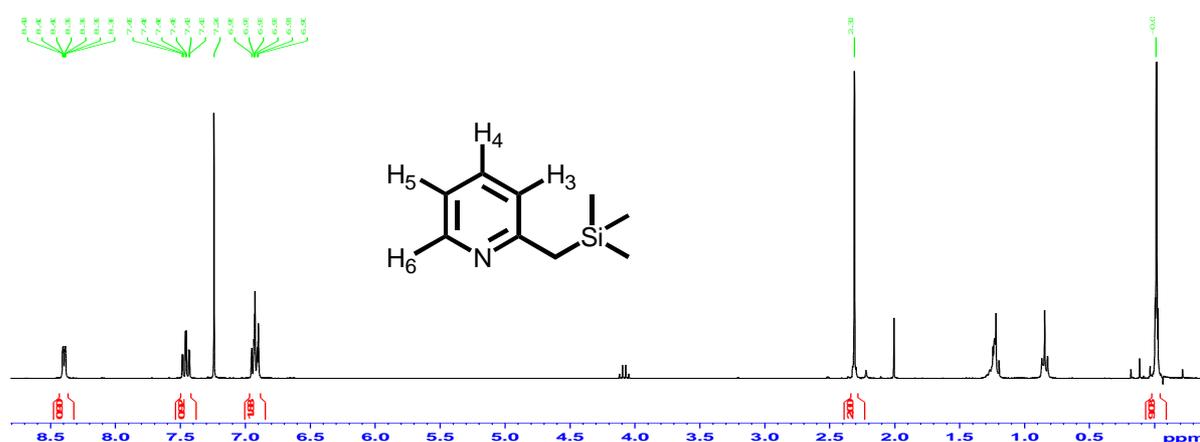


Figura 18. RMN  $^1\text{H}$  de la 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1)

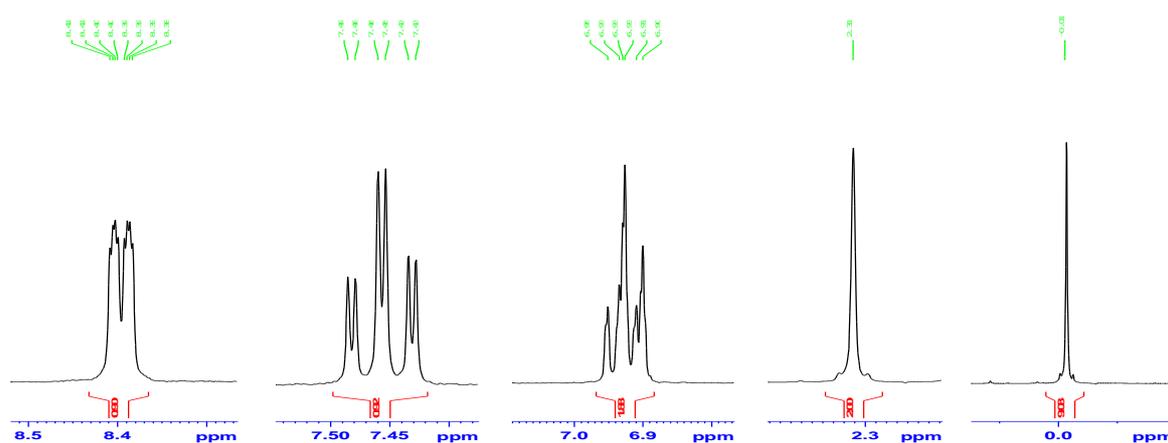


Figura 19. Ampliación del RMN  $^1\text{H}$  de la 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1)

El espectro RMN  $^1\text{H}$  (Figura 20) de la 3-(trimetilsililmetil)-piridina (**2**) muestra las siguientes señales: a campo bajo se observan las señales aromáticas correspondientes al anillo de piridina, alrededor de 8,2ppm una señal multiplete que integra para dos protones correspondientes a los protones H-6 (8,28ppm;  $J=4,7\text{Hz}$ ) y H-2 (8,24ppm;  $J=2\text{Hz}$ ); estos protones se encuentran localizados en posición orto al átomo de nitrógeno. A 7,0ppm se observa otra señal multiplete que integra para un protón el cual corresponde al protón H-5 ( $J=7,4\text{Hz}; 4,8\text{Hz}$ ) que se encuentra en posición meta al nitrógeno; el desplazamiento químico del protón H-4 no se observa en el espectro, esto se debe a que la señal de dicho protón se encuentra bajo la señal del solvente. En 1,9ppm se encuentra una señal singlete que integra para dos protones los cuales corresponden al protón del carbono metileno y finalmente se observa a 0,05ppm una señal singlete que integra para nueve protones equivalentes a los grupos metilos del trimetilsilano.

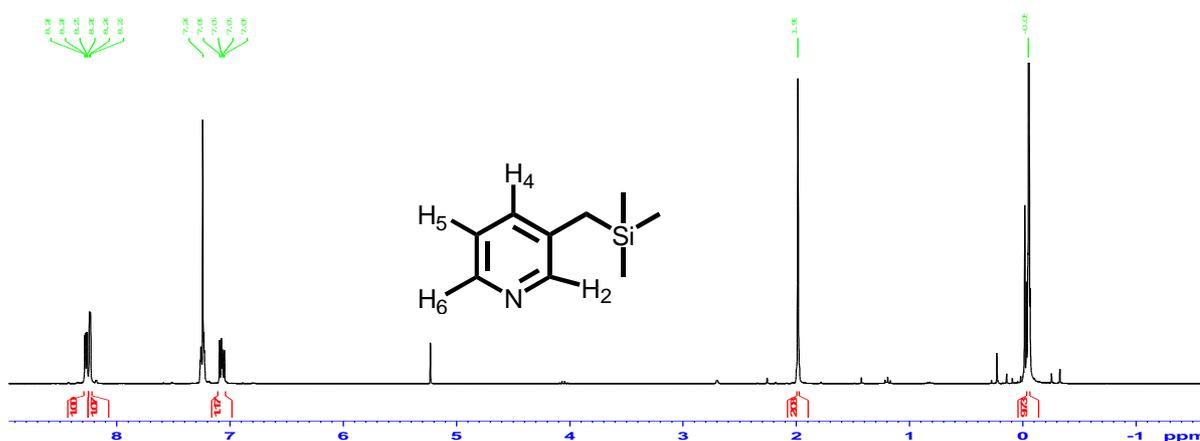


Figura 20. RMN  $^1\text{H}$  de la 3-(trimetilsililmetil)-piridina (**2**)

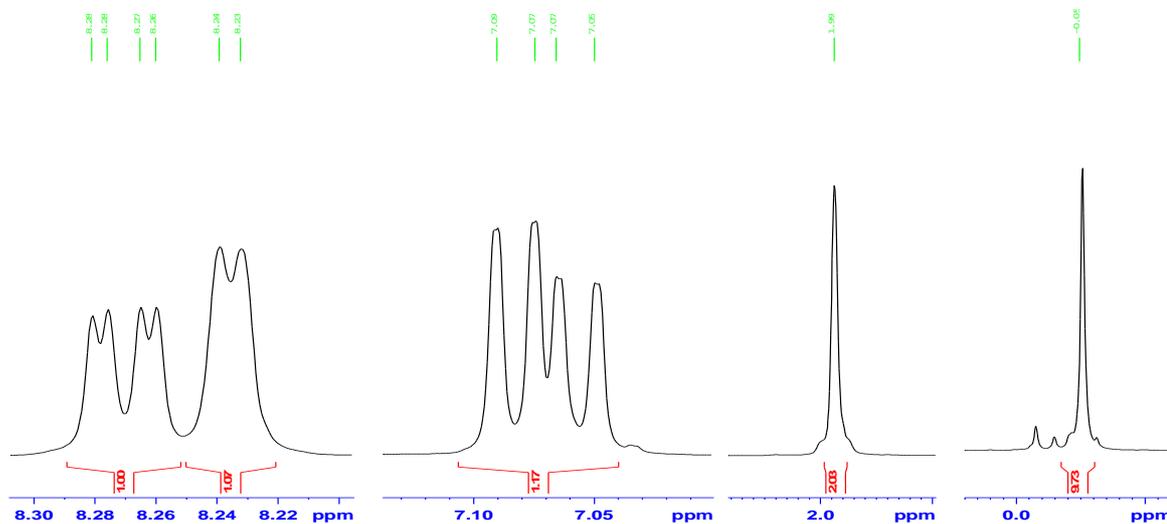


Figura 21. Ampliación del RMN  $^1\text{H}$  de la 3-(trimetilsililmetil)-piridina (**2**)

## 6.2 Síntesis del $3\beta$ -tetrahidropiraniloxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (**6**)

Para la síntesis del compuesto (**5**) se utilizó el ácido  $3\beta$ -hidroxi-23,24-bisnor-5-colénico (**3**) como compuesto de partida, éste fue protegido, utilizando como agente protector del grupo  $3\beta$ -OH, el dihidropirano (DHP), este fue elegido por dos razones principales: es altamente estable en medios muy básicos y fácilmente removible en medios ácidos. Luego, el grupo ácido fue convertido en el alcohol mediante la reducción con el hidruro de Aluminio y Litio; se utilizó este agente reductor por ser el más fuerte y selectivo hacia los grupos funcionales como cetonas, aldehídos, amidas y ácidos carboxílicos (ver figura 15).

Los datos espectroscópicos del alcohol se discuten a continuación: en el espectro de IR (Figura 22), se observa la banda ancha de absorción característica del estiramiento del grupo OH en  $3333\text{cm}^{-1}$ , entre  $2933$   $2843\text{cm}^{-1}$  se observa la banda

intensa de absorción característica de los estiramientos  $C_{sp^3}-H$ , en  $1642\text{cm}^{-1}$  se observa la banda característica del estiramiento  $C=C$ , en  $1262\text{cm}^{-1}$  se observa la señal correspondiente a la flexión en el plano del enlace  $C-O$ ,  $1115\text{cm}^{-1}$  se encuentra la banda atribuida al estiramiento asimétrico  $C-O-C$  del grupo protector (éter) y en  $1033\text{cm}^{-1}$  la banda de absorción característica del estiramiento  $C-O$ .

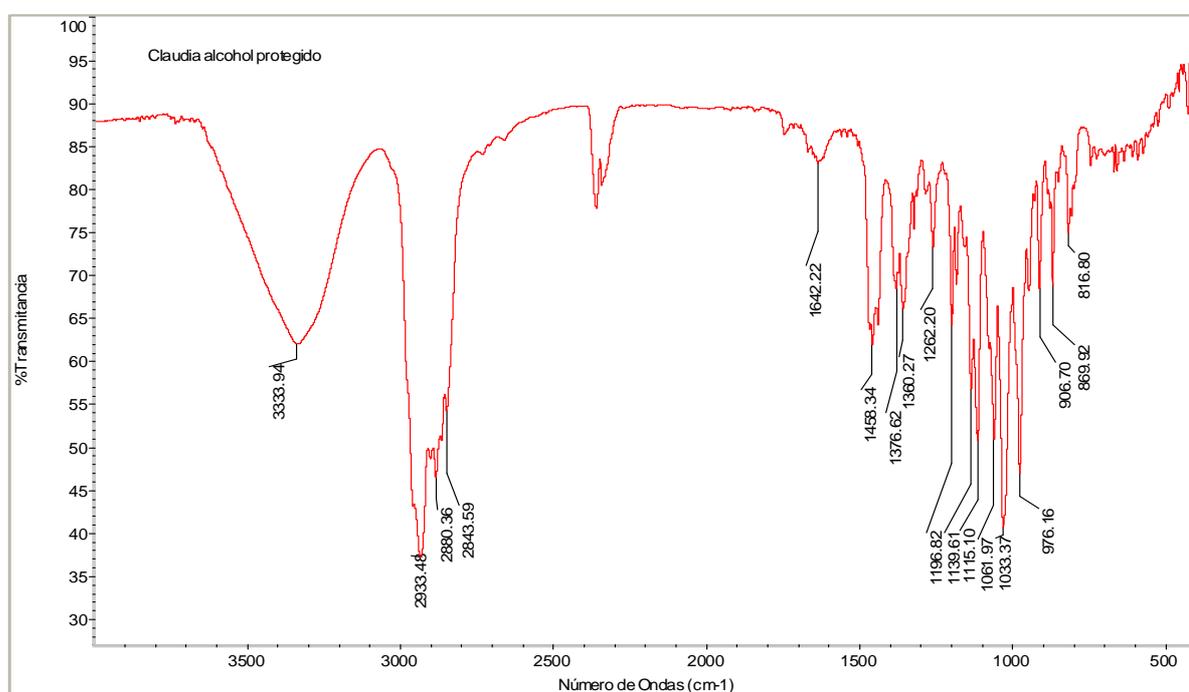


Figura 22. IR del 3 $\beta$ -tetrahidropiranioloxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-ol (**5**)

En el espectro RMN  $^1H$  (Figura 23), se pueden identificar las siguientes señales: en 5,3ppm y 4,7ppm se observan dos señales multipletes que integran cada una para un protón correspondientes a los protones H-6 y al protón H-1' del carbono metino perteneciente al grupo protector (O-CH-O); en 3,9ppm se observa un multiplete que integra para un protón perteneciente al H-5'; en 3,6ppm se observa otro multiplete que

integra para un protón y que fue asignado a un protón H-22; seguidamente en 3,5ppm se observa un multiplete que integra para dos protones H-3 y H-5''; en 3,3ppm se aprecia un multiplete que integra para un protón asignado al otro protón H-22'; en 1,1ppm se observa un doblete que integra para tres protones correspondientes a los protones H-21; luego en 1,04ppm y 0,68ppm se observan dos señales singletes pertenecientes a los protones de los dos metilos angulares H-19 y H-18 respectivamente.

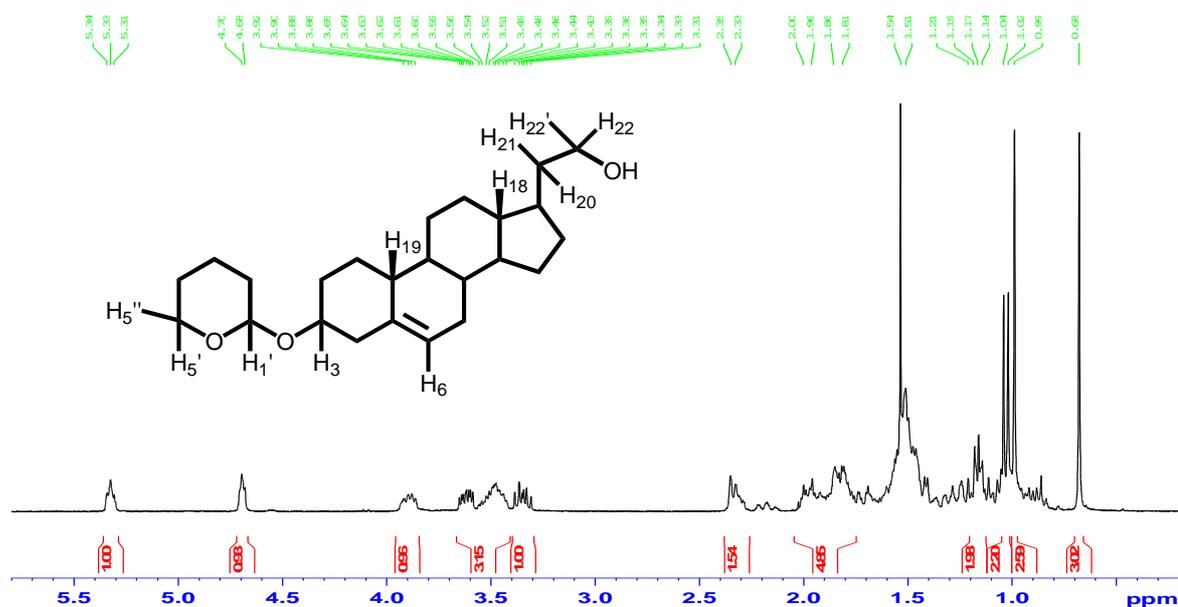


Figura 23. RMN <sup>1</sup>H del 3β-tetrahipirani-2,3-bisnorcol-5-en-22-ol (5)

El desplazamiento químico de los protones H-5', H-5'' y H-22, H-22', exhiben cierta variación debido a que estos protones no son magnéticamente equivalentes, por lo tanto su desplazamiento químico es diferente, lo que se observa claramente en las siguientes ampliaciones del espectro mostrado en la figura anterior.

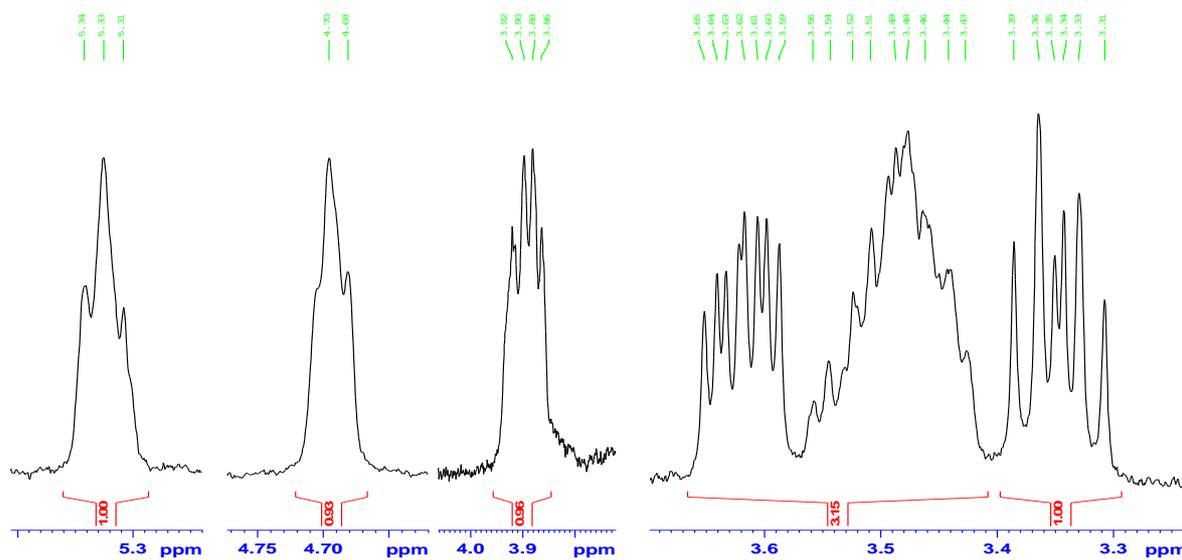


Figura 24. Ampliación RMN  $^1\text{H}$  del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-ol (**5**) (5,4 - 3,3ppm)

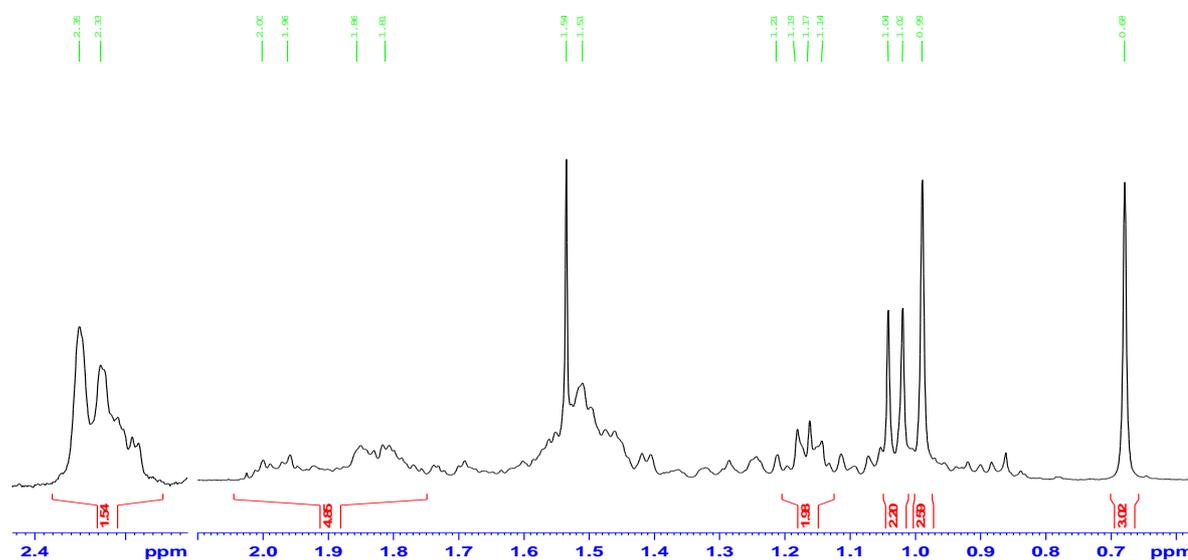


Figura 25. Ampliación RMN  $^1\text{H}$  del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-ol (**5**) (2,4 - 0,7ppm)

Finalmente, mediante la oxidación de Swern se obtuvo el compuesto (**6**), este tipo de oxidación fue seleccionada entre los diversos tipos de reacciones de oxidación que existen, ya que esta reacción se realiza bajo condiciones suaves, permitiendo obtener como único producto el aldehído sin posterior oxidación del mismo hacia el ácido carboxílico como ocurre con algunos agentes oxidantes como son el permanganato de potasio ( $\text{KMnO}_4$ ), Ácido crómico, Dicromato de potasio ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ) y diversos complejos del trióxido de cromo en disolución de ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) y acetona.

En el espectro de infrarrojo Figura (26), se puede observar la conversión del grupo O-H en el grupo carbonilo, ya que no se observa la banda ancha característica del grupo O-H en  $3300\text{ cm}^{-1}$  aprox. y se observa la banda intensa de absorción perteneciente al grupo funcional C=O en  $1723\text{ cm}^{-1}$ . El resto de las bandas observadas en el espectro IR del alcohol de los grupos funcionales identificados se presentan igualmente en este espectro como son: los estiramientos  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  en  $2941\text{ cm}^{-1}$ ; en  $1258\text{ cm}^{-1}$  se observa la banda de absorción correspondiente a la flexión en el plano del enlace C-O,  $1131\text{ cm}^{-1}$  se observa la banda del estiramiento asimétrico C-O-C del grupo protector y en  $1033\text{ cm}^{-1}$  se encuentra la banda de absorción correspondiente al estiramiento C-O.

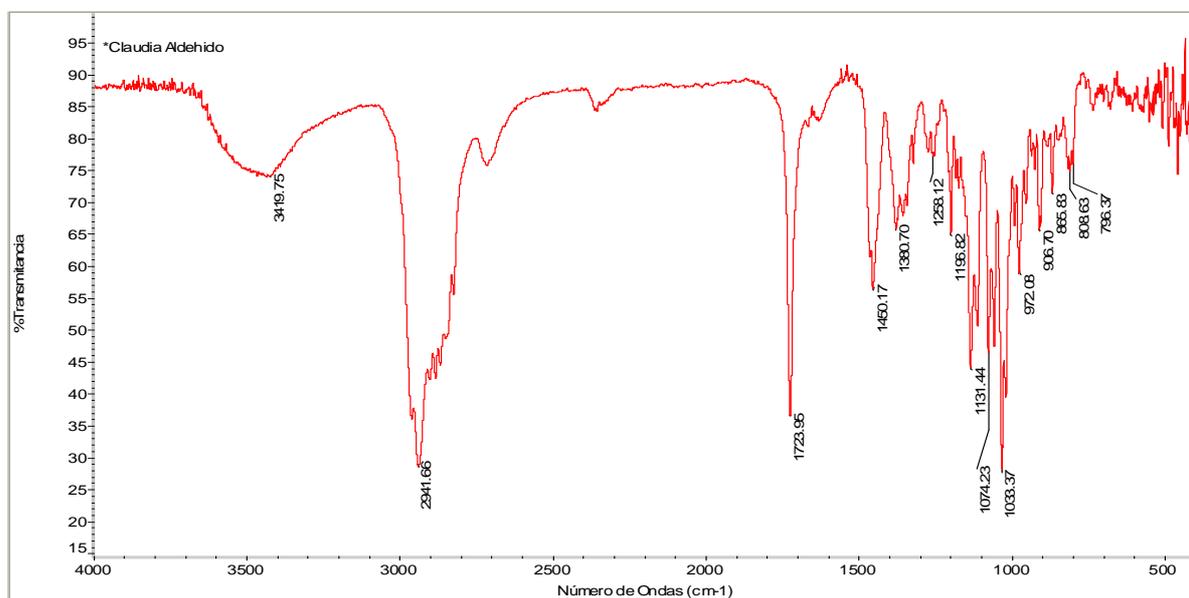


Figura 26. IR del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (6)

La figura (27) que se muestra a continuación corresponde al espectro RMN  $^1\text{H}$ , donde se pueden distinguir las siguientes señales: a 9,5ppm se observa una señal de doblete que integra para un protón asignada al H-22 ( $J=3,27\text{Hz}$ ) perteneciente al aldehído. Luego en 5,3ppm se observa un multiplete que integra para un protón correspondiente al H-6 vinílico. En 4,7ppm se observa otro multiplete que integra también para un protón el cual fue asignado al protón H-1'; en 3,9ppm se distingue un multiplete que integra para un protón correspondiente al protón H-5', en 3,5ppm se observa otro multiplete que integra para dos protones pertenecientes a los protones H-5'' y H-3; hacia campo alto se distinguen las siguientes señales, en 2,3ppm se observa un multiplete que integra para un protón perteneciente al protón H-20, en 1,12ppm se muestra una señal doblete que integra para tres protones correspondientes al protón H-21; los metilos angulares muestran sus señales características de singlete integrando cada una para tres protones en 0,99ppm para el protón H-19 y en 0,71ppm para el protón H-18.

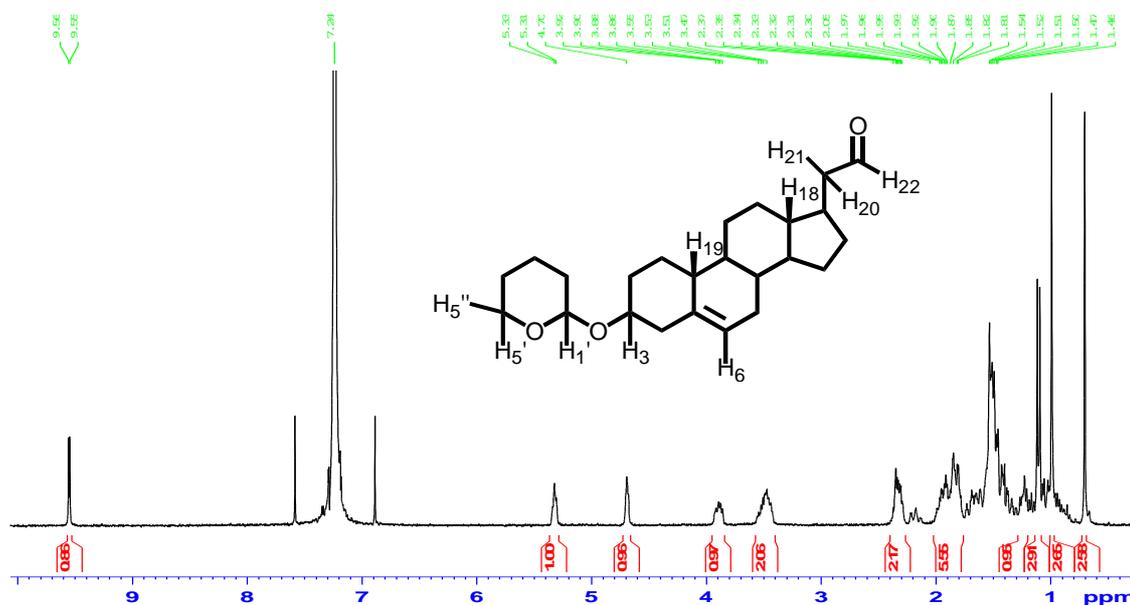


Figura 27. RMN  $^1\text{H}$  del 3 $\beta$ -tetrahydropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (6)

Las siguientes figuras (28 y 29) muestran las ampliaciones del espectro del 3 $\beta$ -tetrahydropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-al en los rangos comprendidos entre 9,6 – 2,3ppm y 2,0 – 0,7ppm, donde pueden observarse con un mayor detalle las multiplicidades de las señales de los protones identificados en este compuesto.

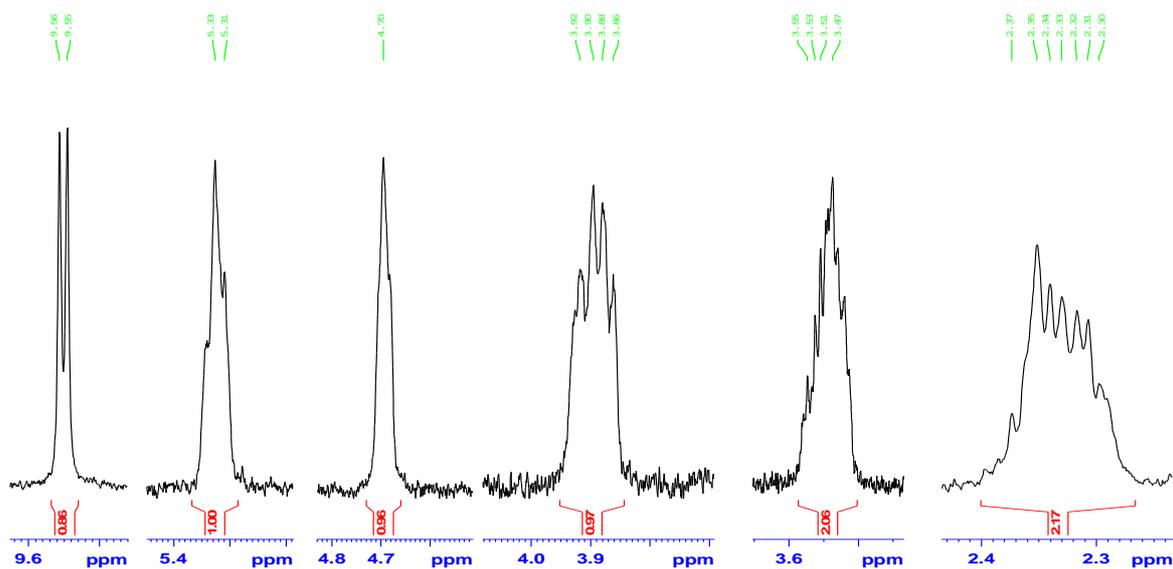


Figura 28. Ampliación RMN  $^1\text{H}$  del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (**6**) (9,6 – 2,3ppm)

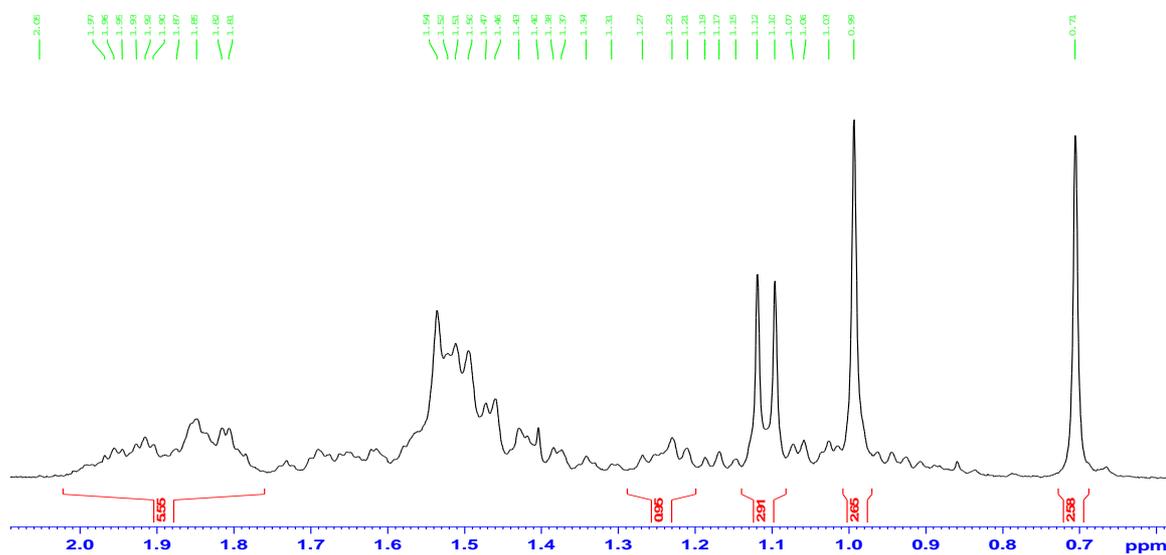


Figura 29. Ampliación RMN  $^1\text{H}$  del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (**6**) (2,0 – 0,7ppm)

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  de acuerdo al desplazamiento químico se identificaron los siguientes carbonos:

C	C-22	C-5	C-6	C-1'	C-3	C-5'	C-20	C-19	C-21	C-18
$\delta$ (ppm)	204,97	140,95	121,30	96,85	75,99	62,85	38,78	19,97	19,36	12,21

Tabla 1: RMN  $^{13}\text{C}$  del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (**6**)  
(210 - 10ppm)

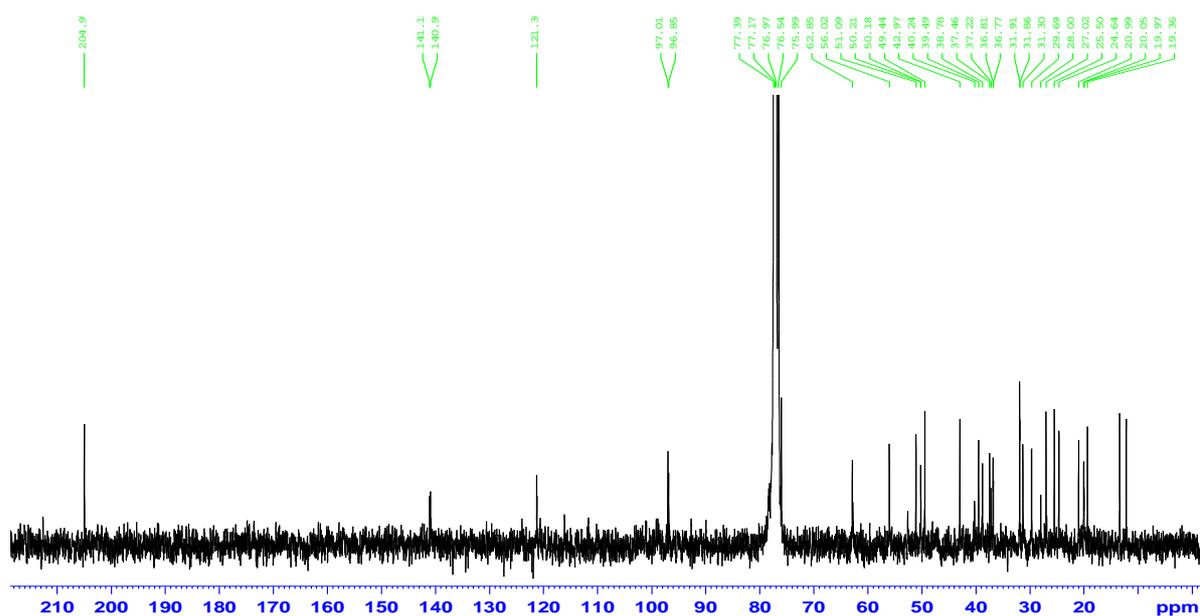


Figura 30. RMN  $^{13}\text{C}$  del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (**6**)  
(210 – 10ppm)

### 6.3. Síntesis de 3β-tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien (7):

La síntesis de alquenos a partir de  $\alpha$ -sililcarbaniones y compuestos carbonilos es conocida como *olefinación de Peterson*; esta reacción representa una metodología muy efectiva ya que es posible controlar el resultado estereoquímico de la reacción, por lo cual la misma se considera estereoselectiva. La obtención de un diastereoisómero en mayor proporción que el otro depende de las condiciones bajo las cuales se lleve a cabo la reacción, si la reacción se realiza en medio básico el isómero *Z* será el producto mayoritario mientras que si es en medio ácido se obtendrá como producto mayoritario el isómero *E*.

En medio básico la reacción de eliminación ocurre vía *syn*, en donde la conformación eclipsada en el ciclo de cuatro miembros formado como intermediario en el estado de transición, representa la conformación más estable, mientras que en medio ácido la eliminación ocurre vía *anti*<sup>[17]</sup> (Figura 31).

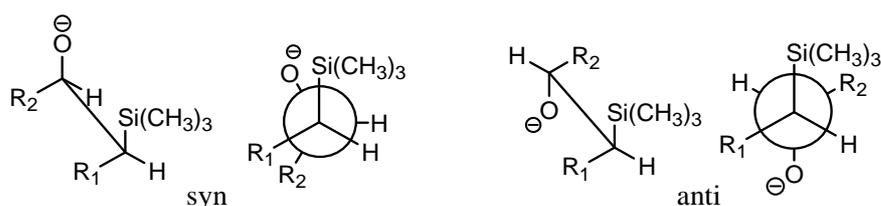


Figura 31. Proyección caballete y Newman de los intermediarios formados en la reacción de eliminación

La mayoría de los mecanismos estudiados para esta reacción sugieren que esta ocurre en dos pasos siendo el primero de ellos la formación de un intermediario pentacoordinado 1,2-oxasiletanuro y posteriormente la eliminación<sup>[18]</sup>. La estrategia de síntesis planteada para esta ruta sintética es el que se muestra a continuación en la figura 32.

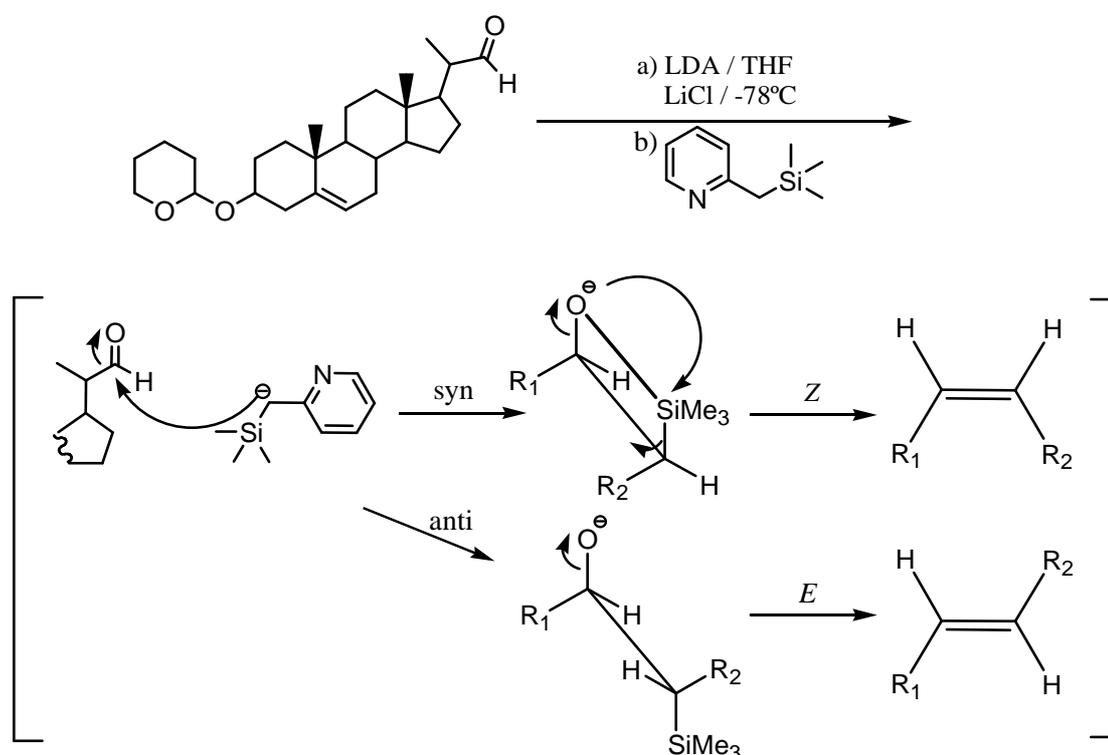


Figura 32. Mecanismo de reacción para la obtención de las olefinas

La siguiente figura muestra el espectro IR tomado para el producto de la olefinación (mezcla de diastereoisómeros); en el espectro se puede notar la ausencia de la banda característica del grupo carbonilo (C=O) alrededor de  $1700\text{ cm}^{-1}$  como aparecía en el espectro anterior, esto nos indica que la reacción tuvo lugar; además puede observarse la señal característica del estiramiento C=C en  $1646\text{ cm}^{-1}$ , otra señal

que puede identificarse es la correspondiente a la tensión C=N en  $1580\text{cm}^{-1}$ , el resto de las señales que se distinguen corresponden a las observadas en espectros anteriores como lo son en  $2937\text{cm}^{-1}$  la banda característica del estiramiento  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ , alrededor de  $1245\text{cm}^{-1}$  la banda correspondiente a la flexión en el plano del enlace C-O, en  $1131\text{cm}^{-1}$  se observa la banda de absorción del enlace C-O-C asimétrico del grupo protector y en  $1033\text{cm}^{-1}$  se observa la banda correspondiente al estiramiento C-O.

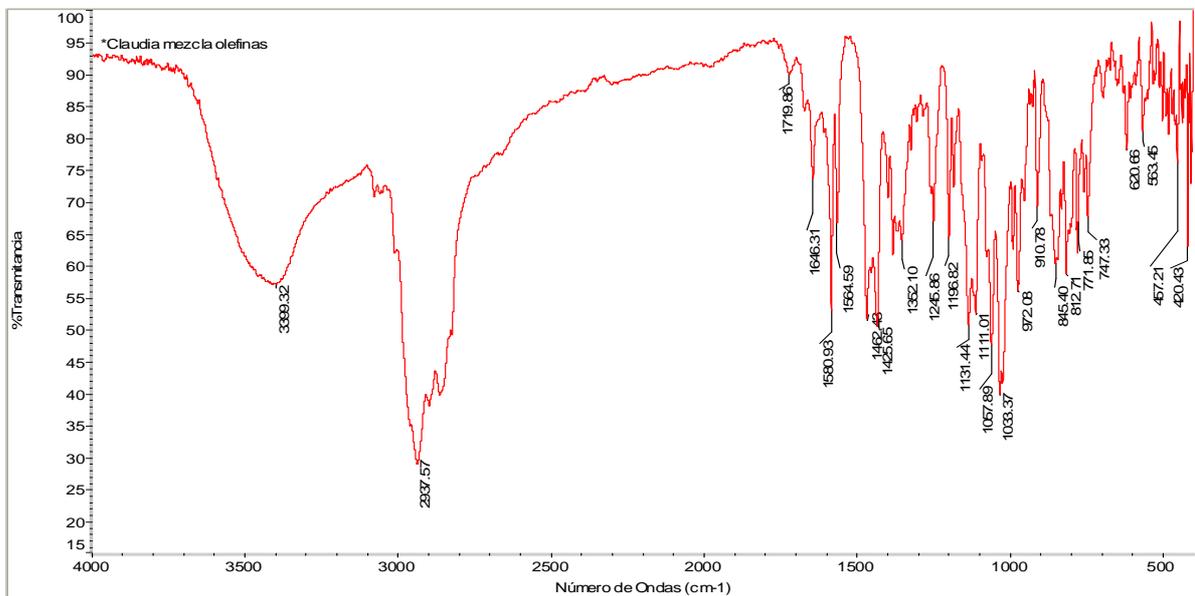


Figura 33. IR de la mezcla de alquenos

Mediante la técnica de cromatografía en columna fue posible separar el producto de olefinación, es decir, obtener ambos diastereómeros por separado. La identificación de los isómeros fue realizada a través de las tablas de elucidación de estructuras<sup>[19]</sup> para el desplazamiento químico de ambas olefinas y posteriormente corroborados por las técnicas espectroscópicas de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY y HMQC. De esta manera los valores de desplazamiento químico obtenidos teóricamente para los protones H-22 y H-

23 en la olefina *Z* son 5,6ppm y 6,3ppm respectivamente y para la olefina *E* se obtuvo que los valores del desplazamiento químico son 6,1ppm para el protón H-22 y 6,3ppm para el protón H-23.

Los datos espectroscópicos obtenidos para ambas olefinas se discute a continuación:

#### OLEFINA Z:

En el espectro RMN  $^1\text{H}$  se pueden distinguir las siguientes señales: hacia campo bajo se observan las señales aromáticas del anillo de piridina, en 8,6ppm se observa un doblete que integra para un protón correspondiente al H-28, siendo este el protón que se encuentra en posición *orto* al nitrógeno, seguidamente se observa una señal triplete a 7,5ppm que integra para un protón que corresponde al protón H-26; a continuación se observa una señal doblete en 7,1ppm asignada al protón H-25 y por último en las señales aromáticas se observa una señal triplete a 7,0ppm que integra para un protón correspondiente al protón H-27. En el rango entre 6,5ppm – 5ppm se encuentran las señales correspondientes a los protones olefínicos, así, en 6,2ppm se aprecia un doblete que integra para un protón asignado al protón H-23, luego se observa en 5,6ppm una señal triplete que integra también para un protón correspondiente al protón H-22; se puede observar que estos valores concuerdan con los valores teóricos calculados mencionados anteriormente. Finalmente en 5,3ppm se observa una señal multiplete que integra para un protón que corresponde al protón H-6. En 4,7ppm se observa una señal multiplete que integra para un protón correspondiente al protón H-1' (protón perteneciente al carbono metino del grupo protector), en 3,9ppm se observa un segundo multiplete que integra para un protón asignado al protón H-5', entre 3,5ppm y

3,3ppm se observan dos señales de multipletes que integra para tres protones, la primera de ellas fue asignada a los protones H-5'' y H-3 y la segunda señal corresponde al H-20. Hacia campo alto se observan las señales correspondientes a los protones H-21 con una señal doblete en 1,0ppm y los protones de los metilos angulares en 0,9ppm para el protón H-19 y 0,65ppm para el protón H-18, ambos exhibiendo una señal singlete.

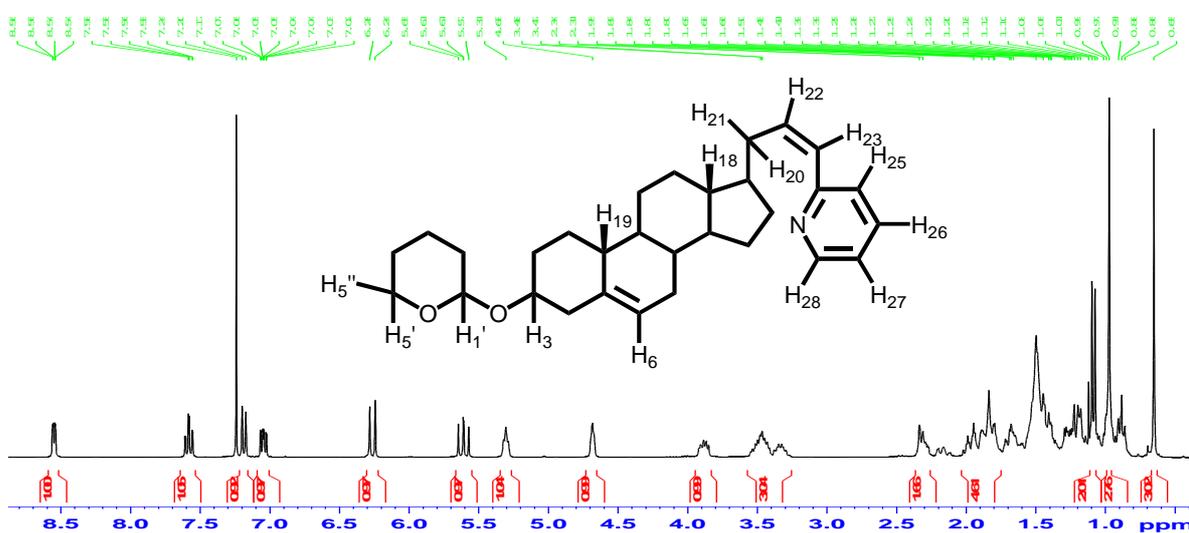


Figura 34. RMN  $^1\text{H}$  de 3 $\beta$ -tetrahydropirani-2-yl-23-pyridin-2-yl-5,22-dien (**Z**)

Las siguientes figuras (35, 36 y 37) muestran las ampliaciones del espectro de 3 $\beta$ -tetrahydropirani-2-yl-23-pyridin-2-yl-5,22-dien para la olefina (**Z**) en los rangos comprendidos entre 8,5 – 5,3ppm, 4,7 – 2,3ppm y 2,0 – 0,6ppm, donde se pueden observar las multiplicidades de las señales de los protones identificados en este compuesto.

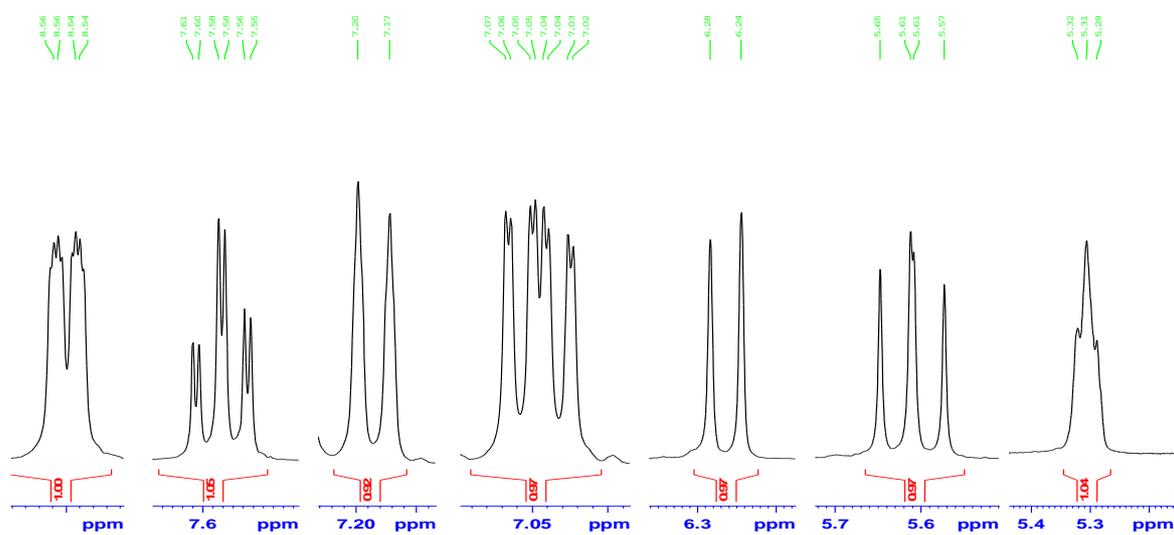


Figura 35. Ampliación RMN  $^1\text{H}$  de 3 $\beta$ -tetrahydropirani-2-yl-23-pyridin-5,22-dien (**Z**) (8,5 – 5,3ppm)

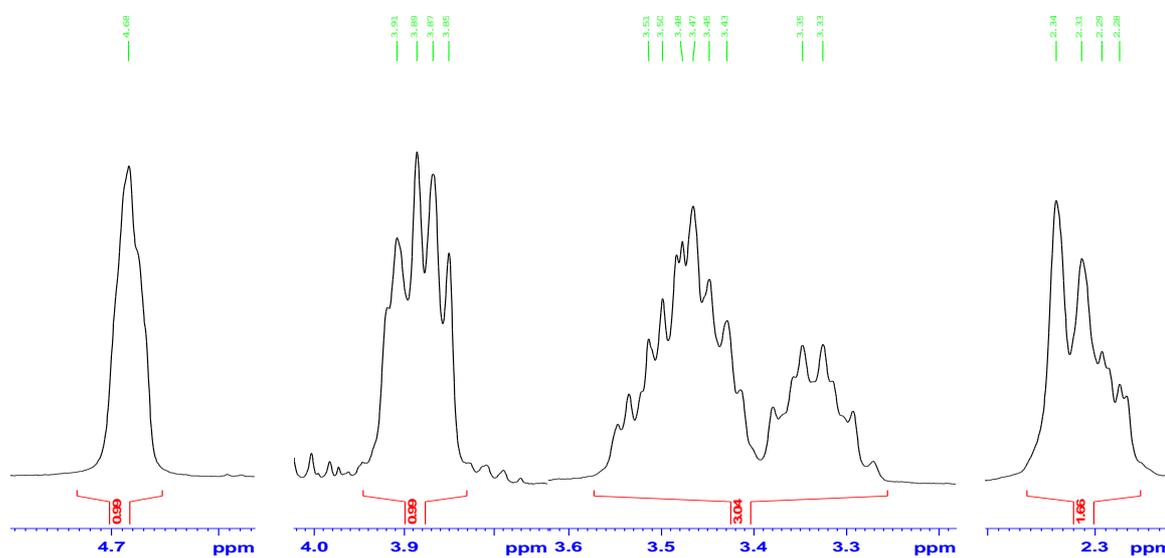


Figura 36. Ampliación RMN  $^1\text{H}$  de 3 $\beta$ -tetrahydropirani-2-yl-23-pyridin-5,22-dien (**Z**) (4,7 – 2,3ppm)

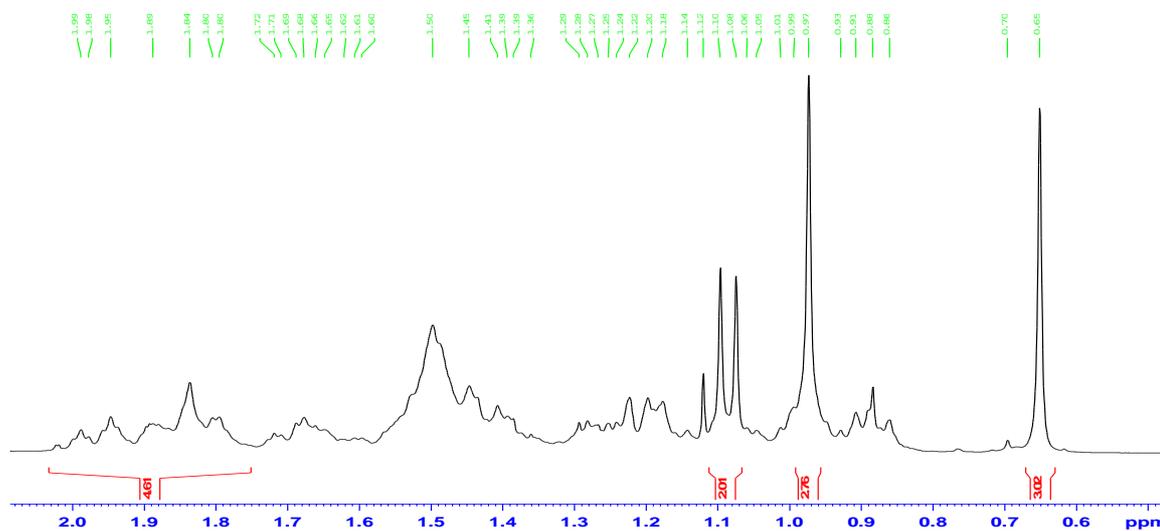


Figura 37. Ampliación RMN  $^1\text{H}$  de 3 $\beta$ -tetrahydropirani-23-pyridin-2-yl-5,22-dien (**Z**) (2,0 – 0,6ppm)

De acuerdo al desplazamiento químico mostrado en el espectro de  $^{13}\text{C}$  fue posible identificar los siguientes carbonos:

$\delta$ (ppm)	C	$\delta$ (ppm)	C
157,10	C-24	120,90	C-27
149,20	C-28	96,82	C-1'
143,38	C-22	76,04	C-3
140,92	C-5	62,73	C-5'
135,81	C-26	34,37	C-20
125,61	C-23	20,13	C-19
123,58	C-25	19,38	C-21
121,42	C-6	12,28	C-18

Tabla 2: RMN  $^{13}\text{C}$  del 3 $\beta$ -tetrahydropirani-23-pyridin-2-yl-5,22-dien (**Z**) (160 - 10ppm)

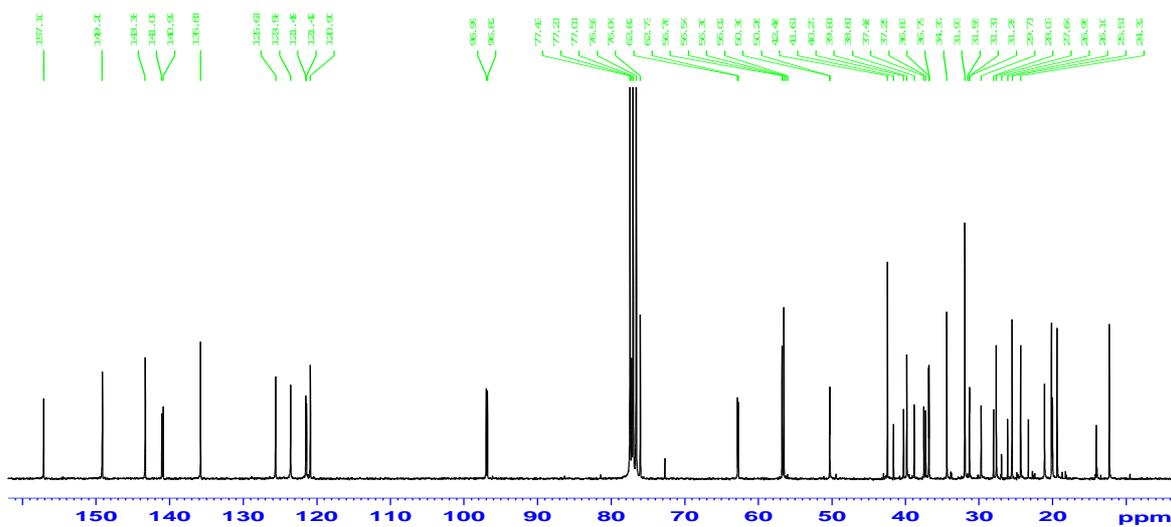


Figura 38. RMN  $^{13}\text{C}$  de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2-oxi-2-(2-piridin-2-yl)propanoato (**Z**)  
(160 – 10ppm)

La siguiente figura (39) muestra una ampliación del espectro COSY en el rango comprendido entre 8,9 – 6,7ppm; donde se puede observar la correlación existente entre los protones correspondientes al anillo aromático de la piridina.

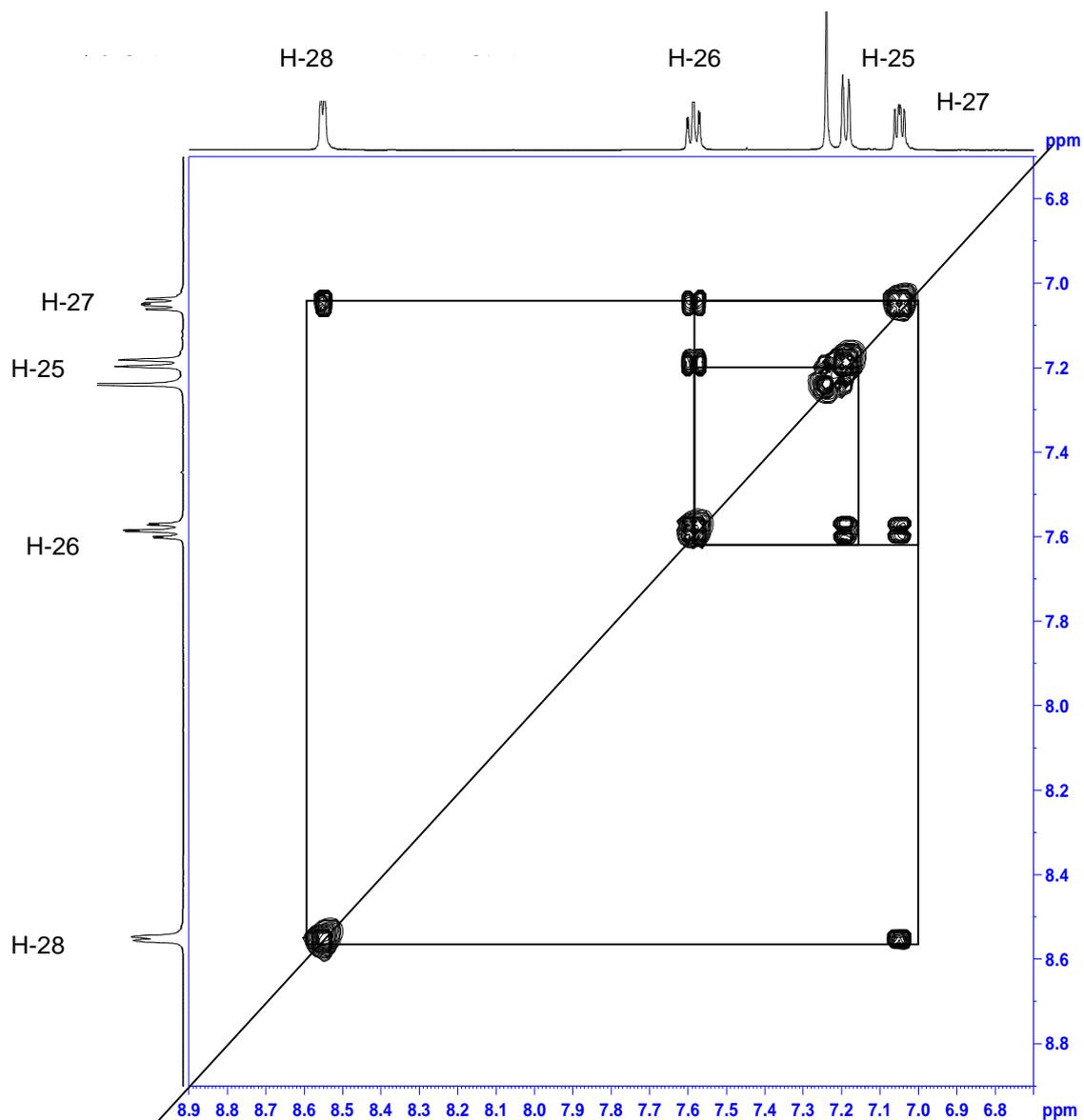


Figura 39. COSY de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2-yl-2-piridinil-5,22-dien (**Z**)  
(8,9 – 6,8ppm)

A continuación se presenta la ampliación del espectro COSY en el rango comprendido entre 6,5 – 3ppm donde se muestra la correlación de los protones olefínicos y los del grupo protector.

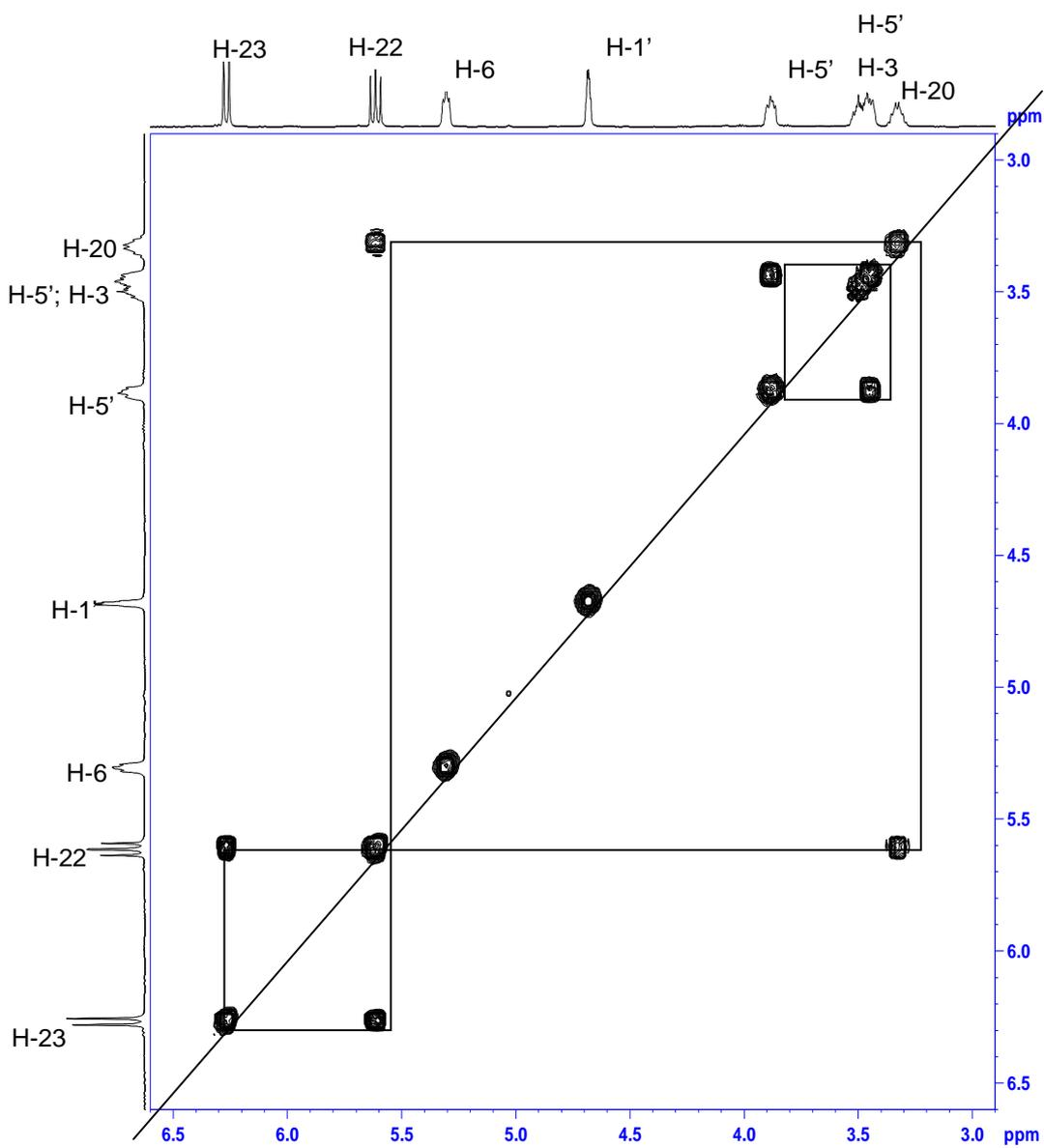


Figura 40. COSY de 3β-tetrahidropirani-2,3-piridin-2-il-col-5,22-dien (**Z**)  
(6,5 – 3,0ppm)

En la siguiente figura (41) se muestra la ampliación del espectro COSY en el rango entre (5,5 – 0,5ppm), en él se puede observar el acoplamiento del protón H-20 con el protón H-21, lo que permitió la asignación inequívoca del mismo.

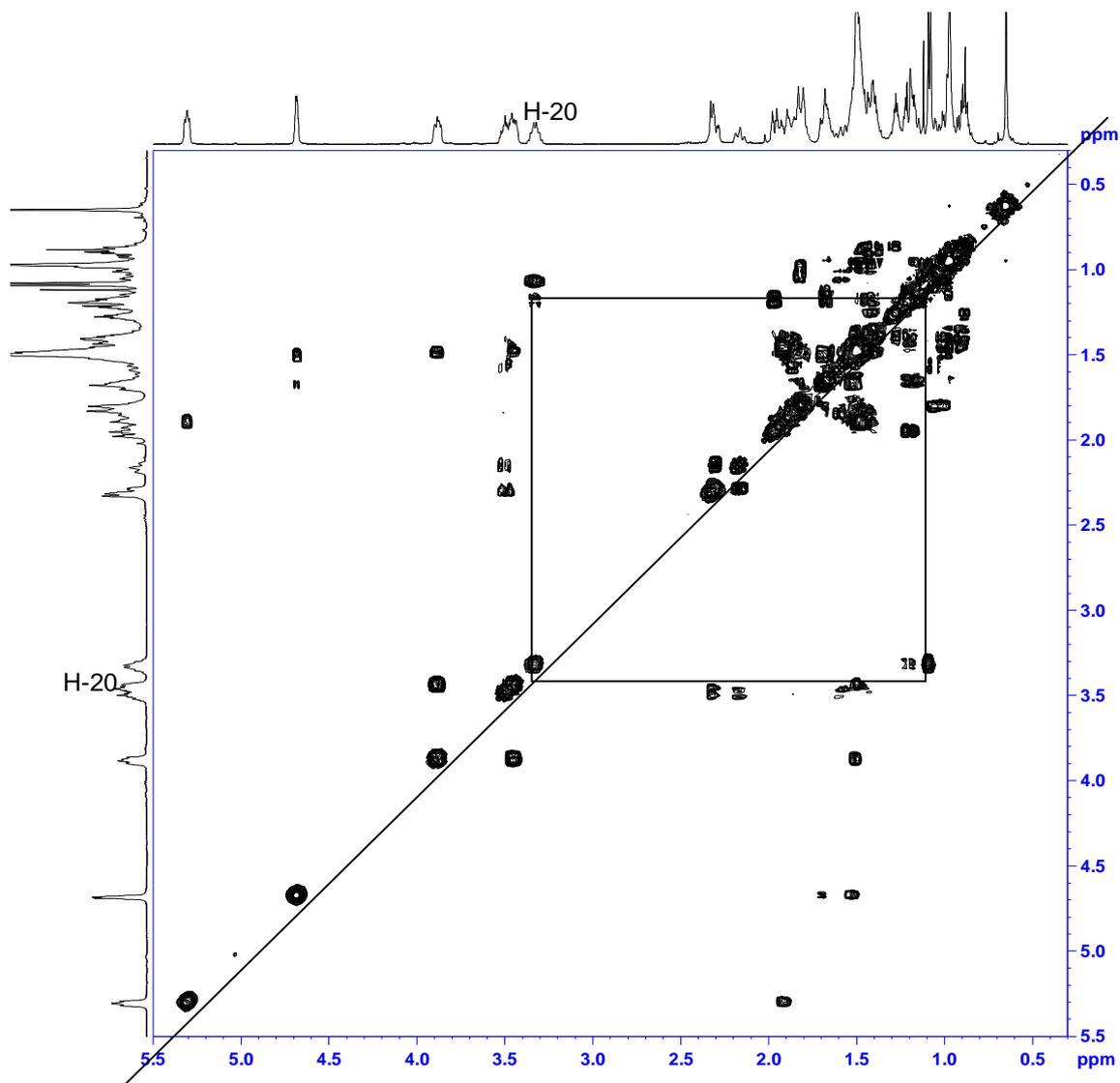


Figura 41. COSY de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23-piridin-2-il-col-5,22-dien (**Z**)  
(5,5 – 0,5ppm)

A continuación se presenta el espectro HMQC de 3 $\beta$ -Tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien, con el cual fue posible corroborar la asignación de los carbonos identificados previamente.

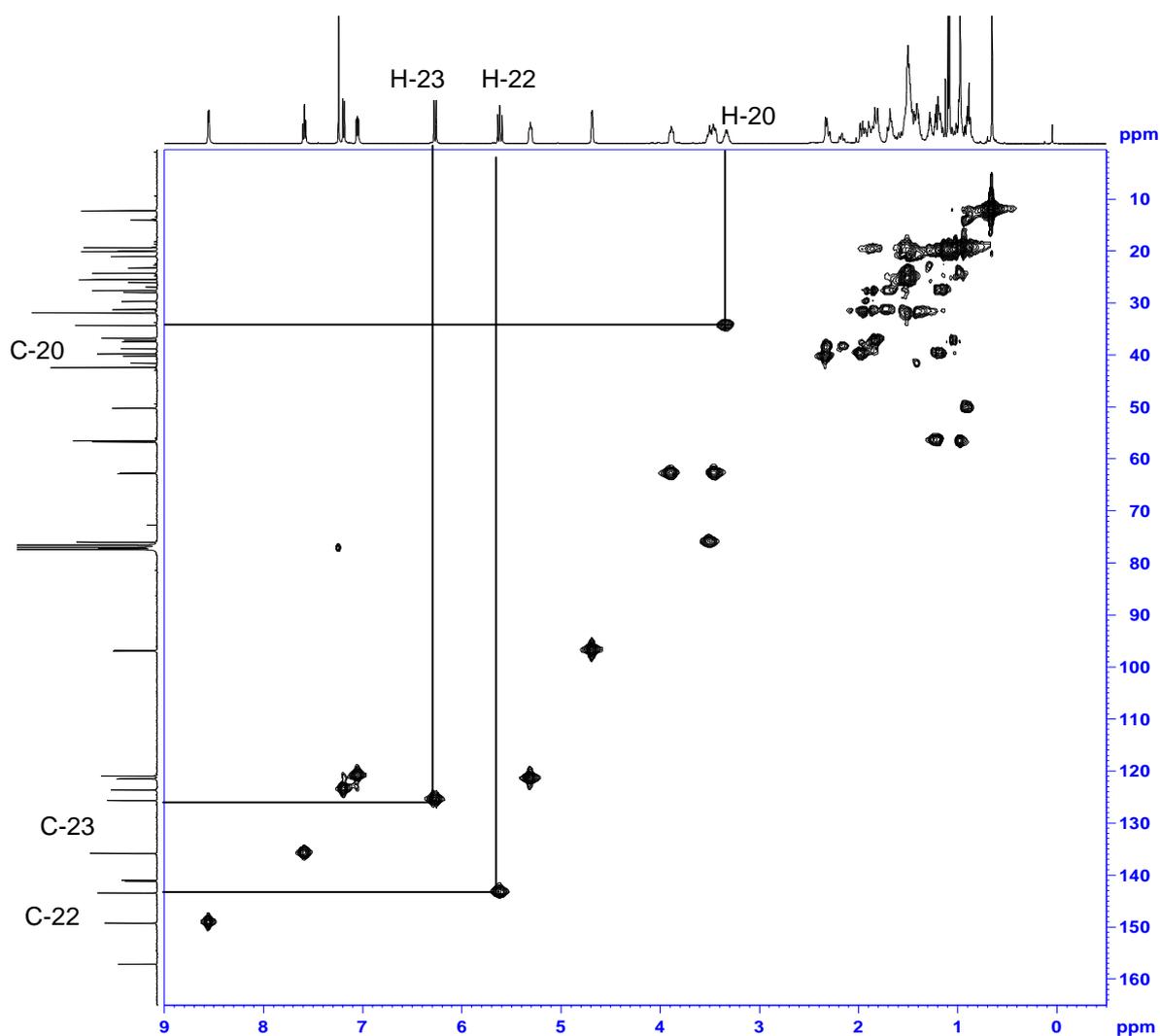


Figura 42. HMQC de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien (**Z**)  
(9 – 0,5ppm; 0 – 160ppm)

En todos los espectros mostrados anteriormente puede observarse el desplazamiento químico hacia campo bajo en 3,3ppm del protón H-20, el cual anteriormente aparecía en el espectro del 3 $\beta$ -tetrahidropiranioloxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al en 2,3ppm, se observa una diferencia de  $\Delta\delta=1$ ppm; esta variación del desplazamiento químico puede atribuirse a la conformación espacial adoptada por este isómero y al importante efecto anisotrópico generado por el anillo de piridina orientado hacia el núcleo esteroidal.

#### OLEFINA E:

En el espectro RMN  $^1\text{H}$  (Figura 43) se pueden distinguir las siguientes señales: hacia campo bajo se observan las señales aromáticas del anillo de piridina, en 8,5ppm se observa un doblete que integra para un protón correspondiente al H-28, siendo este el protón que se encuentra en posición *orto* al nitrógeno, seguidamente se observa una señal triplete a 7,5ppm que integra para un protón que corresponde al protón H-26; a continuación se observa una señal doblete en 7,1ppm asignada al protón H-25 y por último en las señales aromáticas se observa una señal triplete a 7,0ppm que integra para un protón correspondiente al protón H-27. En 6,5ppm se aprecia un triplete que integra para un protón asignado al protón H-22, luego se observa una señal doblete que integra también para un protón correspondiente al protón H-23 en 6,3ppm y finalmente en 5,3ppm se observa una señal multiplete que integra para un protón que corresponde al protón H-6. En 4,7ppm se observa una señal multiplete que integra para un protón correspondiente al protón H-1' (protón perteneciente al carbono metino del grupo protector), en 3,8ppm se observa un segundo multiplete que integra para un protón asignado al protón H-5', en 3,4ppm se observa una señal de multiplete que integra para dos protones, asignada a los protones H-5' y H-3. Hacia campo alto se observan las señales correspondientes a los protones H-20 exhibiendo una señal multiplete que

integra para dos protones en 2,3ppm; H-21 con una señal doblete en 1,0ppm y los protones de los metilos angulares en 0,9ppm para el protón H-19 y 0,65ppm para el protón H-18, ambos mostrando una señal singlete.

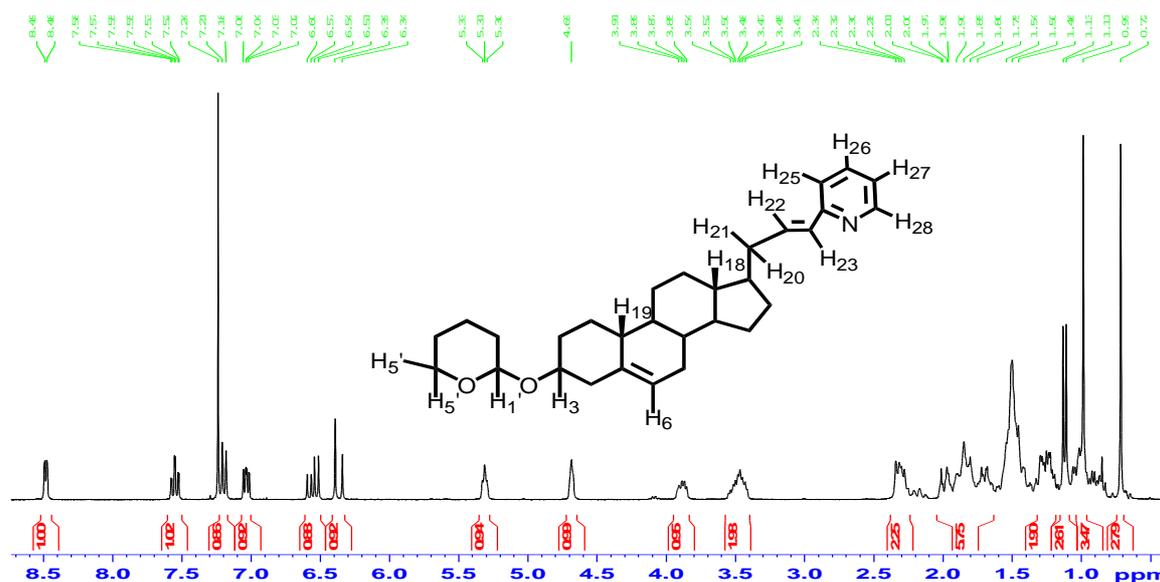


Figura 43. RMN  $^1\text{H}$  de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23-piridin-2-il-col-5,22-dien (*E*)

En las siguientes figuras 44, 45 y 46 se muestran las ampliaciones del espectro RMN  $^1\text{H}$  de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23-piridin-2-il-col-5,22-dien para la olefina (*E*) en los rangos comprendidos entre 8,5 – 6,5ppm, 6,4 – 3,5ppm y 2,4 – 0,7ppm.

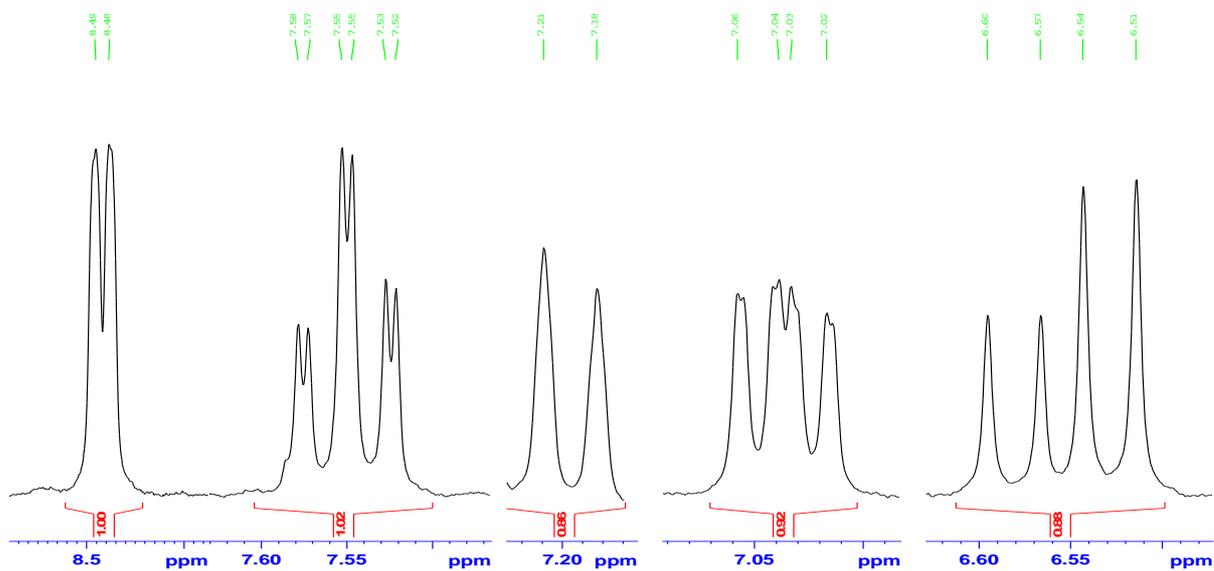


Figura 44. Ampliación RMN  $^1\text{H}$  de 3 $\beta$ -tetrahydropirani-23-pyridin-2-yl-5,22-dien (*E*) (8,5 – 6,5ppm)

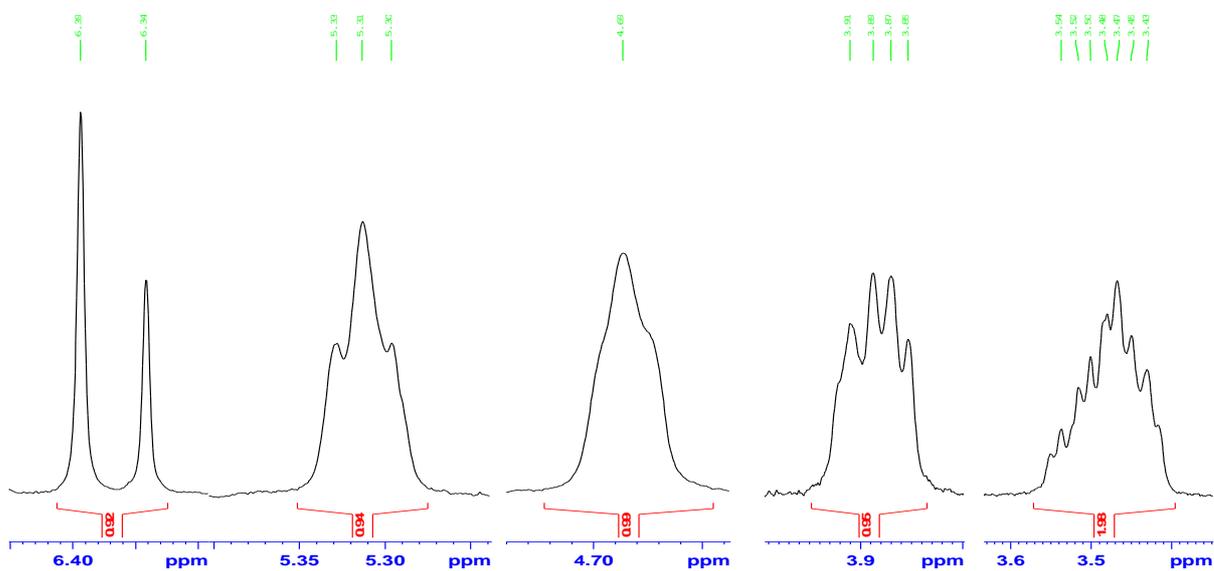


Figura 45. Ampliación RMN  $^1\text{H}$  de 3 $\beta$ -tetrahydropirani-23-pyridin-2-yl-5,22-dien (*E*) (6,4 – 3,5ppm)

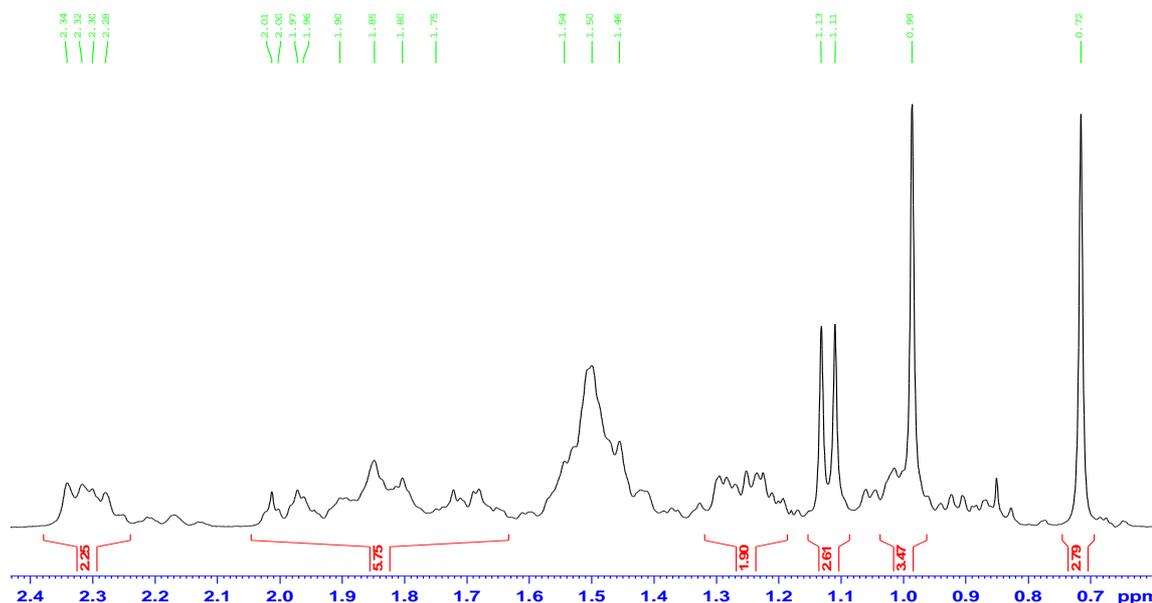


Figura 46. Ampliación RMN  $^1\text{H}$  de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23-piridin-2-il-col-5,22-dien (*E*) (2,4 – 0,7ppm)

En el espectro  $^{13}\text{C}$  de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23-piridin-2-il-col-5,22-dien (*E*) se pudo identificar los siguientes carbonos de acuerdo a su desplazamiento químico:

$\delta$ (ppm)	C	$\delta$ (ppm)	C
156,41	C-24	121,41	C-27
149,31	C-28	96,78	C-1'
141,77	C-22	75,98	C-3
140,92	C-5	62,68	C-5'
136,18	C-26	38,75	C-20
127,52	C-23	19,31	C-19
120,82	C-25	19,99	C-21
121,28	C-6	12,07	C-18

Tabla 3: RMN  $^{13}\text{C}$  del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23-piridin-2-il-col-5,22-dien (*E*) (160 - 10ppm)

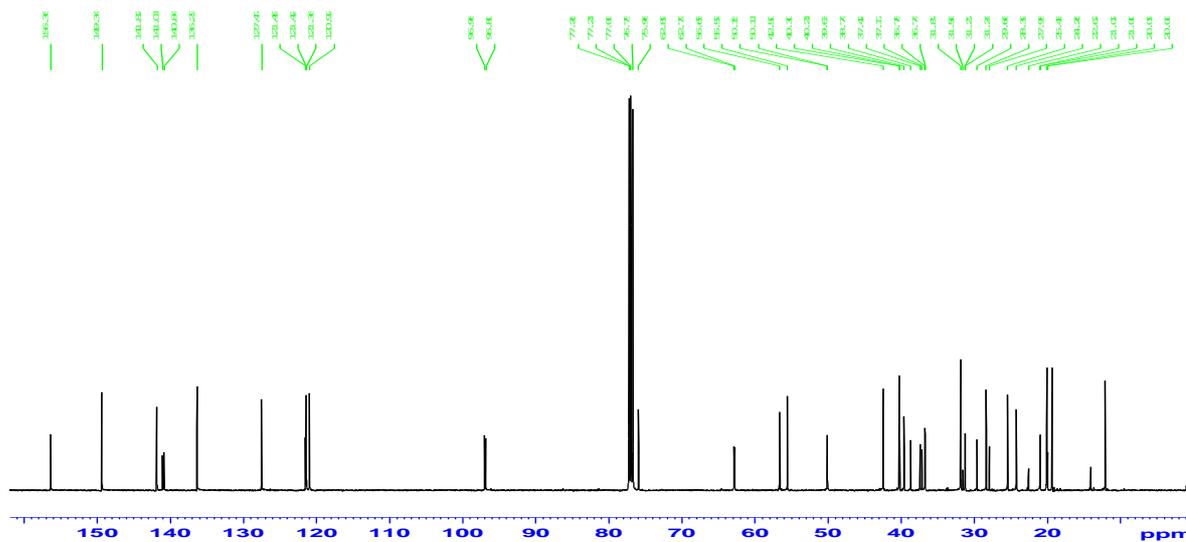


Figura 47. RMN  $^{13}\text{C}$  de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2-oxi-2,3-piridin-5,6-dien (**E**)  
(160 – 10ppm)

En la ampliación del espectro COSY se muestra la correlación de los protones pertenecientes al anillo aromático de la piridina en el rango comprendido entre 8,7 – 6,8ppm, lo que permitió la asignación de cada uno de ellos.

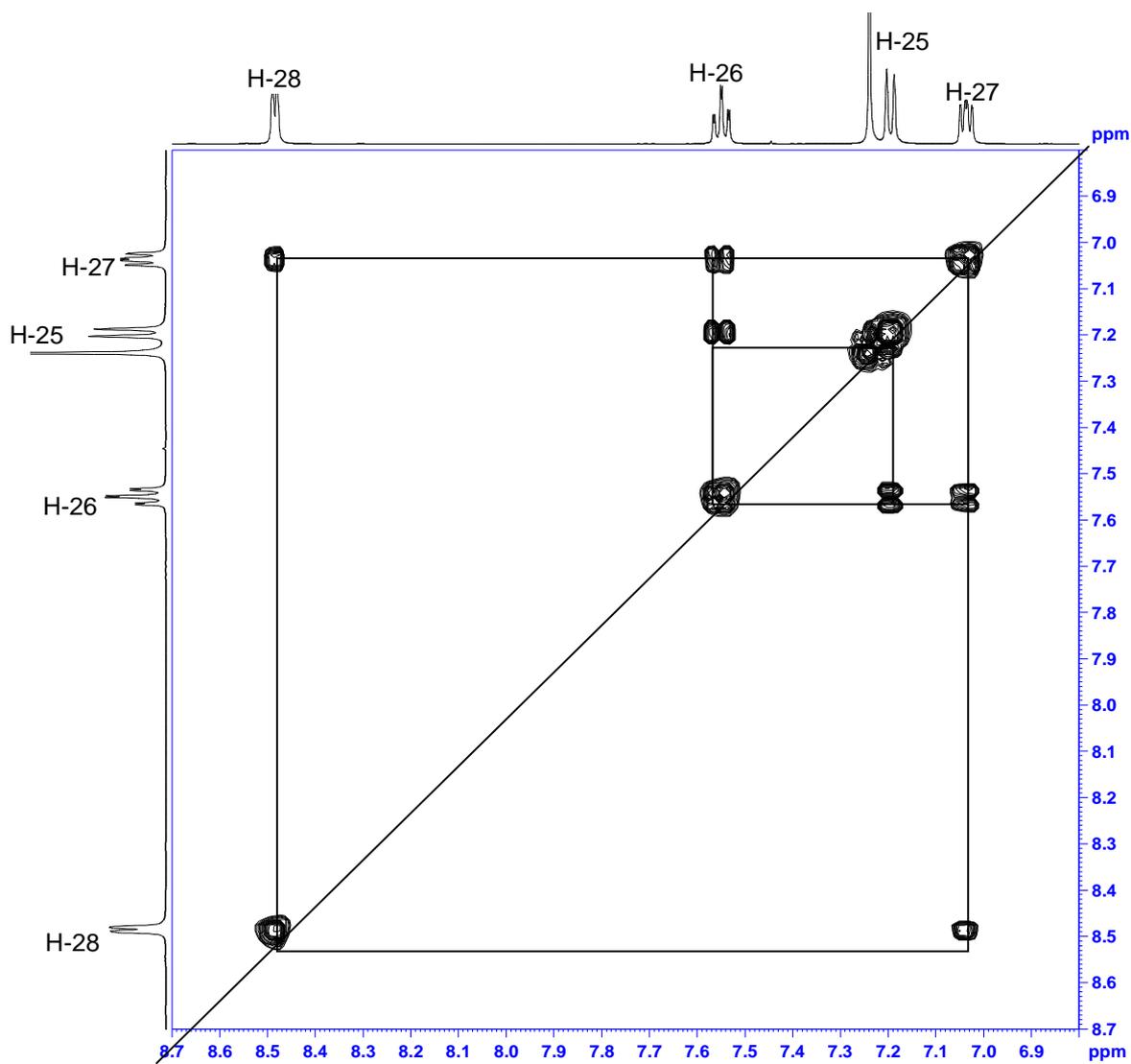


Figura 48. COSY de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2,3-piridin-2-il-col-5,22-dien (*E*)  
(8,7 – 6,8ppm)

A continuación se muestra la correlación de los protones olefínicos y del grupo protector en la ampliación del espectro COSY en el rango entre 6,6 – 2,4ppm.

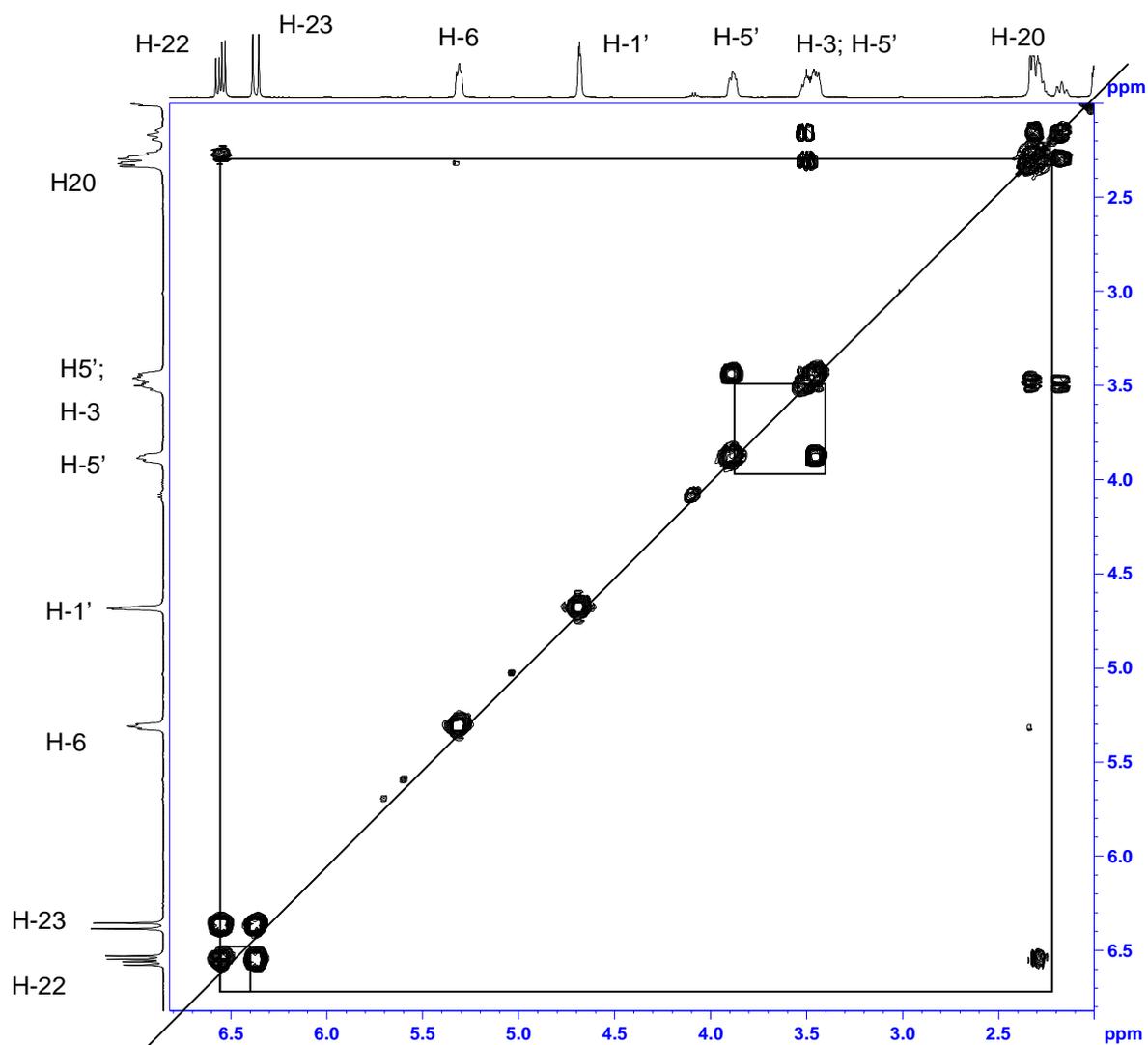


Figura 49. COSY de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-23piridin-2-il-col-5,22-dien (*E*)  
(6,5 – 2,5ppm)

La siguiente figura muestra la correlación heteronuclear a un enlace (HMQC) de  $3\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien (*E*):

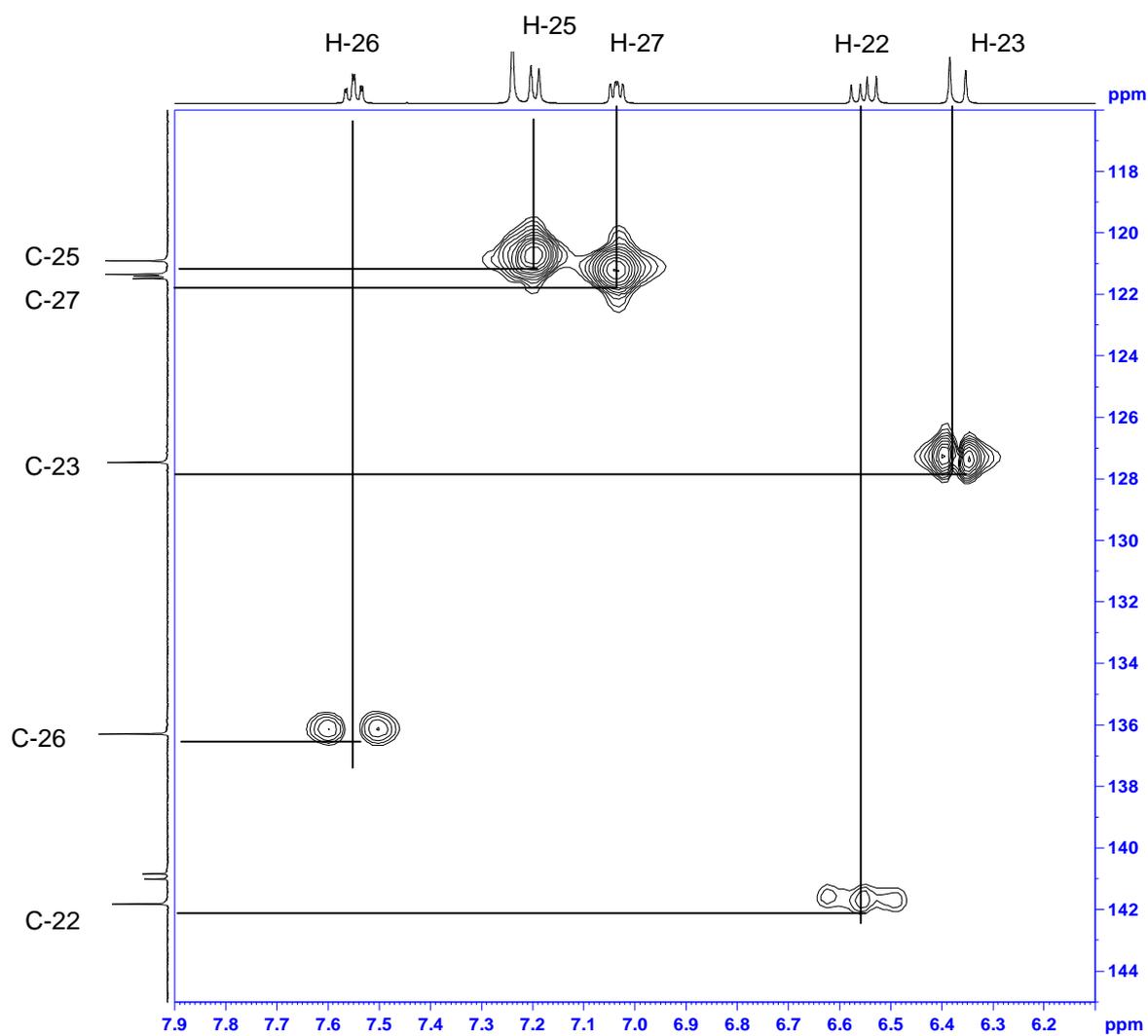


Figura 50. HMQC de  $3\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23piridin-2-il-col-5,22-dien (*E*)  
(7,9 – 6,1ppm; 116 – 144ppm)

#### 6.4. Síntesis de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23piridin-3-il-col-5,22-dien (**8**):

La reacción de la 3-(trimetilsilimetil)-piridina (**2**) con el 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (**6**) para generar el 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23piridin-3-il-col-5,22-dien (**8**) a través de la olefinación de Peterson no tuvo lugar a pesar de que las condiciones de reacción utilizadas fueron exactamente las mismas para la formación del compuesto (**7**), no obstante, se obtuvo una epimerización del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (**6**).

Al observar que no se obtenía el producto (**8**) se procedió a cambiar las condiciones de reacción, variando el número de equivalentes de los reactantes, modificando las condiciones de temperatura, así como los tiempos de reacción de los intermediarios sin obtener cambio alguno. Esto condujo a profundizar en los intermediarios formados durante la reacción; de esta manera se observa que el primer intermediario que se genera es el carbanión de la 3-(trimetilsilimetil)-piridina con la base LDA, donde las estructuras de resonancia son las que se muestran a continuación:

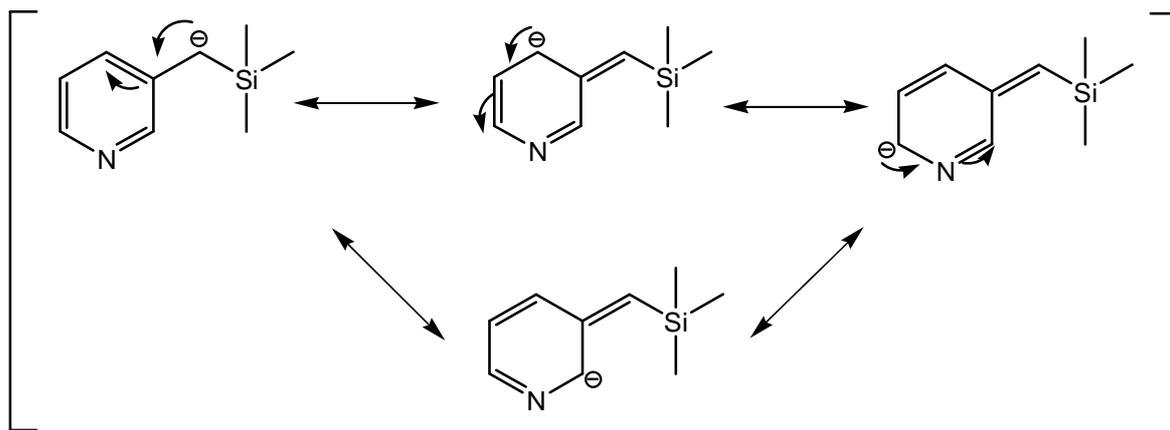


Figura 51. Estructuras de resonancia del carbanión formado de la 3-(trimetilsilimetil)-piridina

Al comparar dichas estructuras con las generadas por el carbanión de la 2-(trimetilsililmetil)-piridina (Figura 52) se puede observar que ambos carbaniones poseen el mismo número de estructuras resonantes, siendo las del carbanión (2-(trimetilsililmetil)-piridina) las más estables, debido a que el par de electrones se encuentra sobre el átomo de nitrógeno estabilizando la deslocalización de la carga negativa.

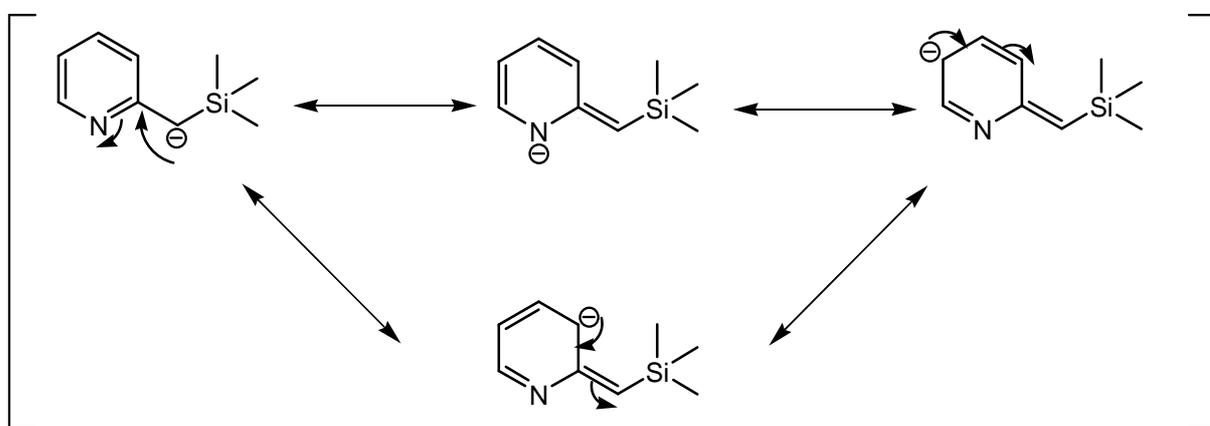


Figura 52. Estructuras de resonancia del carbanión formado de la 2-(trimetilsililmetil)-piridina

Establecer el carácter básico y/o nucleofílico tanto de la 2-(trimetilsililmetil)-piridina como de la 3-(trimetilsililmetil)-piridina, resulta muy difícil, sin embargo de acuerdo a los resultados obtenidos experimentalmente en el caso de la olefinación con el carbanión de la 3-(trimetilsililmetil)-piridina, se presume que el carbanión formado prefiere reaccionar como una base, en lugar de actuar como nucleófilo, al producir la epimerización del aldehído 3 $\beta$ -tetrahidropiranioloxi-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (**6**).

Esta hipótesis puede estar soportada por los resultados obtenidos por Corredor <sup>[21]</sup> en su tesis de grado donde realizó la olefinación de Peterson sobre el compuesto 5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -ol-20-ona (pregnanolona comercial) y tres análogos de la trimetilsilimetilpiridina. La reactividad mostrada por los carbaniones de estos tres compuestos frente a la cetona, fue decreciendo drásticamente a medida que el grupo alquilo se aleja del átomo de nitrógeno. Esta apreciación se ve sustentada por los porcentajes del rendimiento obtenidos en la reacción de olefinación {2-TMSPI (93%); 3-TMSPI (55%) y 4-TMSPI (30%)}

A pesar de que estos resultados fueron obtenidos utilizando como compuesto de partida la 5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -ol-20-ona; éstos podrían relacionarse con los resultados obtenidos en la reacción llevada a cabo con el aldehído, puesto que el protón (H-20) en el aldehído es más ácido ( $pK_a \cong 17$ ) que el protón  $\alpha$  de la cetona el cual que posee un  $pK_a \cong 19$ .

En el siguiente espectro RMN <sup>1</sup>H (figuras 53, 54 y 55) se pueden observar las señales del compuesto (**6**) y la epimerización del mismo. De esta manera, se distingue hacia campo bajo en 9,5ppm una señal que corresponde al protón H-22 ( $J= 3,27\text{Hz}$ ;  $J=5,04\text{Hz}$ ), se puede notar que esta señal se muestra como un doblete de doblete, como consecuencia de la epimerización del compuesto (**6**). En 5,3ppm se observa una señal multiplete asignada al protón H-6; en 3,5ppm se distingue otra señal multiplete atribuida al protón H-3. Hacia campo alto en el rango comprendido entre 1,1ppm y 1,0 ppm se observan dos dobletes consecuencia de la epimerización correspondientes a los protones H-21 ( $J=6,84\text{Hz}$ ;  $6,84\text{Hz}$ ); en 0,9ppm y 0,67ppm se aprecian las señales singletes correspondientes a los metilos angulares.

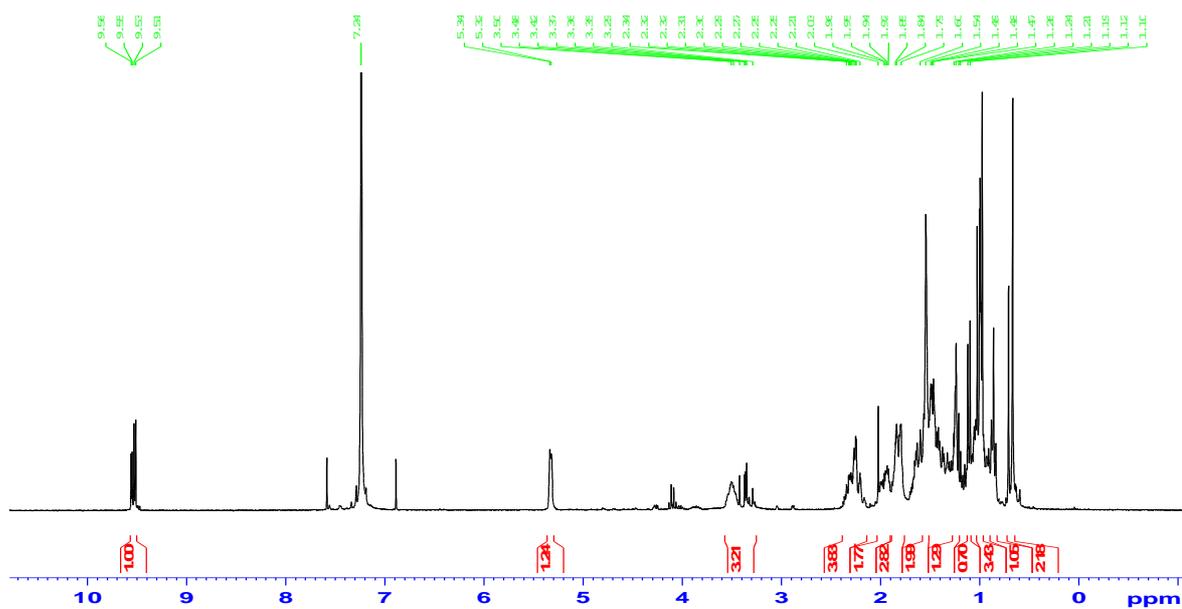


Figura 53. RMN  $^1\text{H}$  de 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2,3-bisnorcol-5-en-22-al (Epímero)

A continuación en la figura 54 se muestra la ampliación del espectro anterior donde puede observarse con mayor detalle la señal que se muestra como doblete de doblete en 9,5ppm correspondiente al H-22, así como el resto de las señales obtenidas de dicho compuesto.

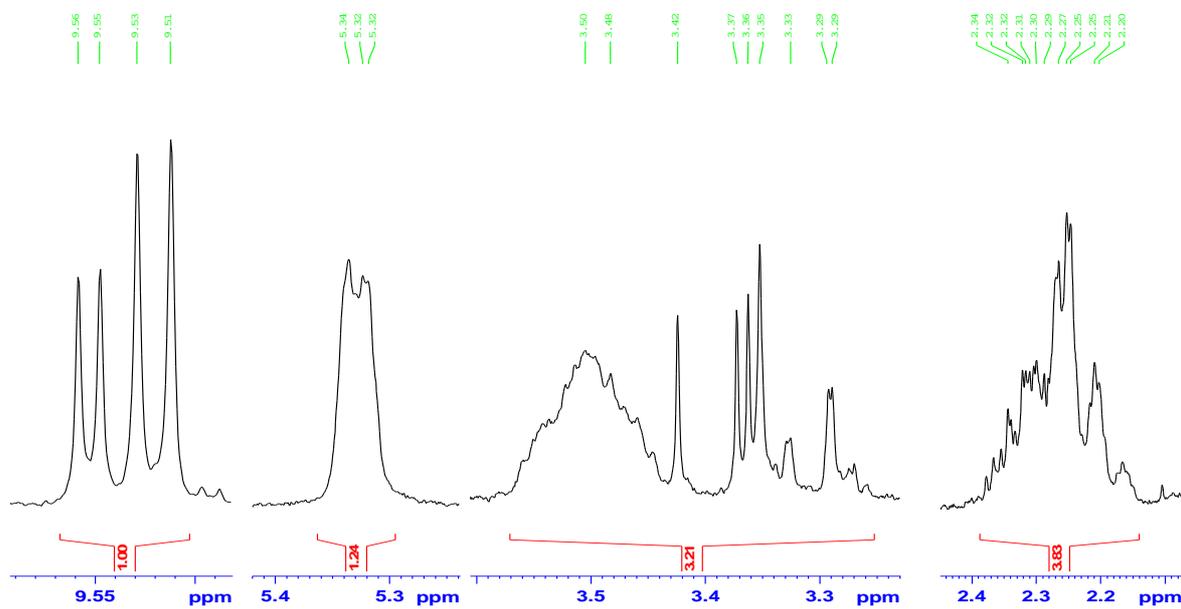


Figura 54. Ampliación RMN  $^1\text{H}$  de  $3\beta$ -tetrahydropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (Epímero)

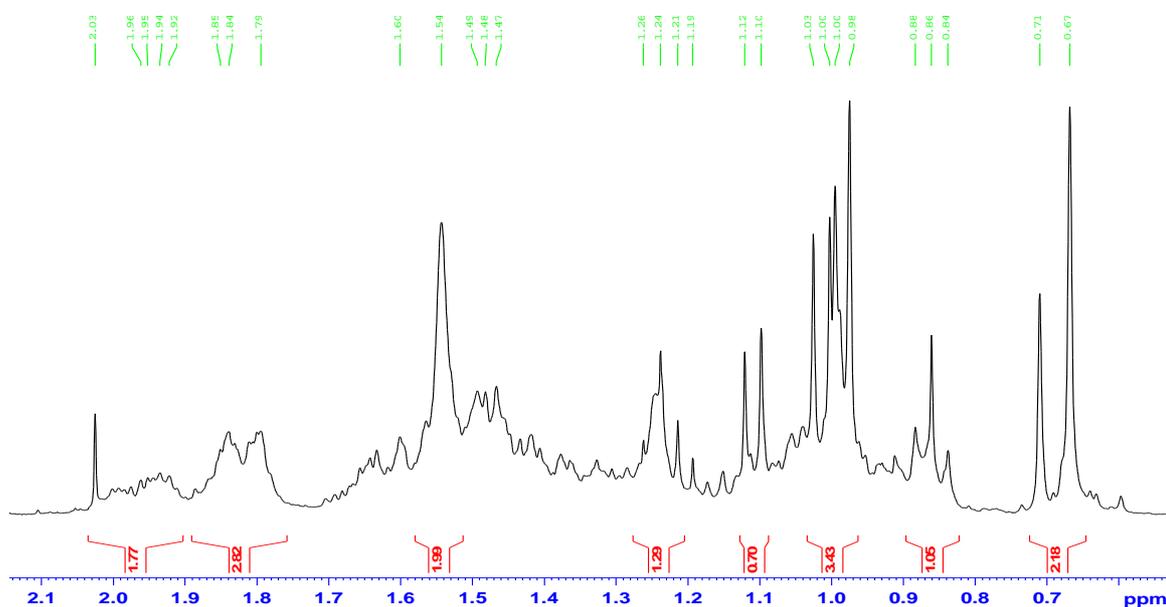


Figura 55. Ampliación RMN  $^1\text{H}$  de  $3\beta$ -tetrahydropirani-23,24-bisnorcol-5-en-22-al (Epímero)

### 6.5. Hidrogenación catalítica del compuesto (7) para la obtención de 23-piperidin-2-il-5-colen-3β-ol (9)

En este último paso de síntesis se procedió a hidrogenar el compuesto (7) empleando para ello como catalizador Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Se escogió este reactivo ya que es el catalizador por excelencia para la hidrogenación de anillos aromáticos bajo condiciones suaves; sumado a ello la adición de ácido acético a la reacción promueve la reducción [20].

El bajo rendimiento obtenido en este paso de síntesis, se debe principalmente a la obtención de productos secundarios parcialmente hidrogenados.

Las siguientes figuras (56-57) muestran el espectro RMN <sup>1</sup>H y su ampliación, donde se pueden identificar las siguientes señales: en 5,3ppm se distingue una señal doblete que integra para un protón asignado al protón H-6; en el rango comprendido entre 3,5ppm y 3,4 ppm se observan dos señales multipletes que integran cada una para un protón correspondientes a los protones 3β-OH (3,5ppm) y H-28 (3,4ppm) perteneciente al anillo de piperidina. Seguidamente en 2,8ppm se distingue otra señal multiplete con una integral para dos protones que fueron asignados a los protones H-24 y H-28; en 2,2ppm se observa una señal multiplete que integra para dos protones correspondiendo uno de ellos al protón H-20; hacia campo alto se pueden distinguir las señales correspondientes a los metilos angulares en 0,98ppm para el protón H-19 y en 0,64ppm para el protón H-18. En 0,95 se observa una señal doblete que integra para un protón asignado al protón H-21.

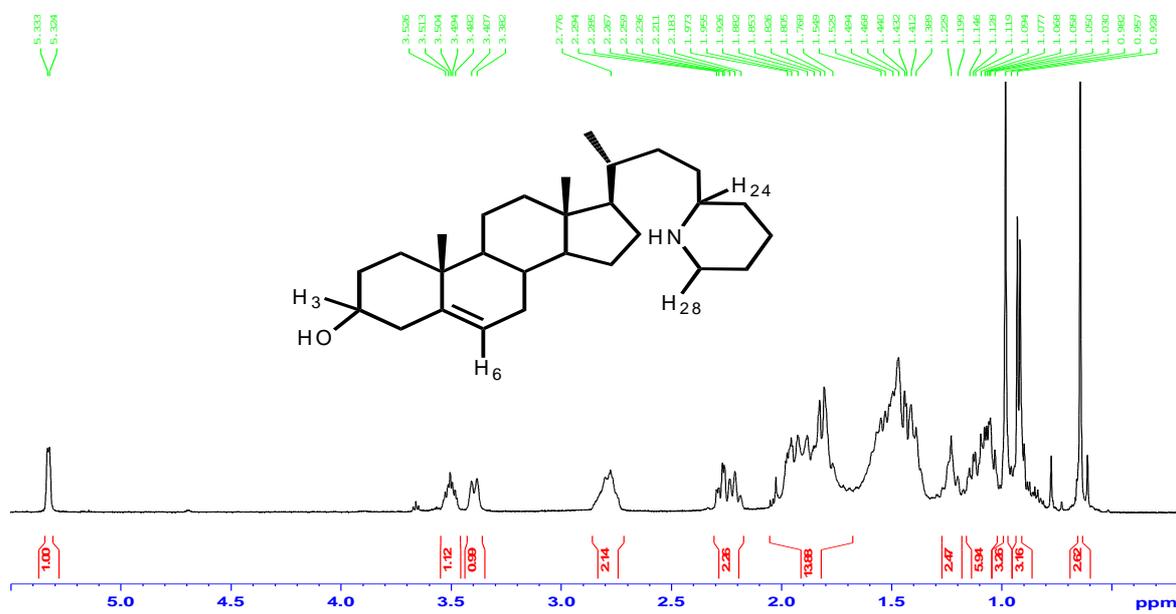


Figura 56. RMN <sup>1</sup>H de 23-piperidin-2-il-5-colen-3β-ol (9)

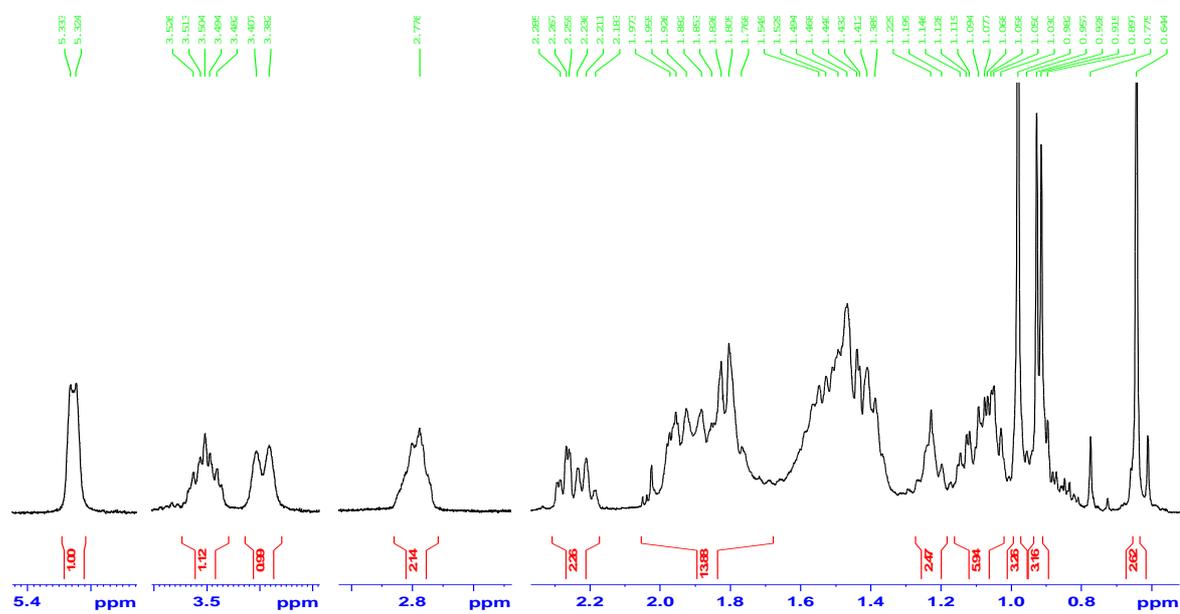


Figura 57. Ampliación RMN <sup>1</sup>H de 23-piperidin-2-il-5-colen-3β-ol (9)

En el espectro  $^{13}\text{C}$  de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol (9) se pudo identificar los siguientes carbonos de acuerdo a su desplazamiento químico:

C	C-5	C-6	C-3	C-24	C-28	C-20	C-19	C-21	C-18
$\delta$ (ppm)	140,75	121,63	71,72	57,55	44,85	39,73	19,37	18,81	12,12

Tabla 4: RMN  $^{13}\text{C}$  23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol (9)  
(140 - 10ppm)

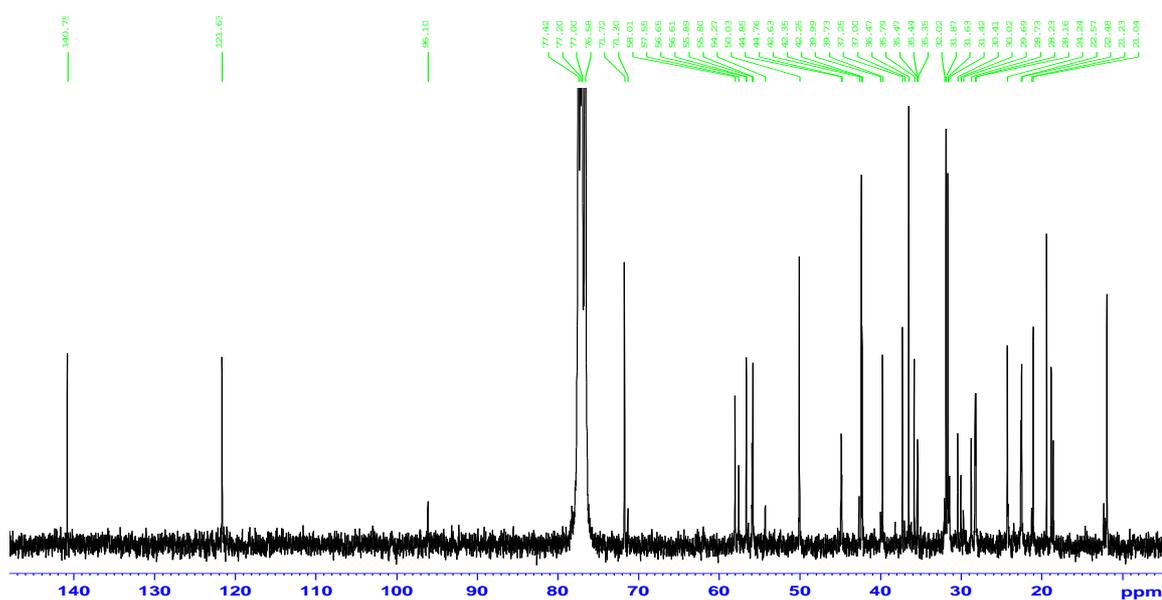


Figura 58. RMN  $^{13}\text{C}$  de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol (9)

En la siguiente figura (59) se presenta una ampliación del espectro COSY en el rango comprendido entre 5,5 – 0,5ppm, donde se puede observar la correlación de los protones H-6, H-3 y H-28.

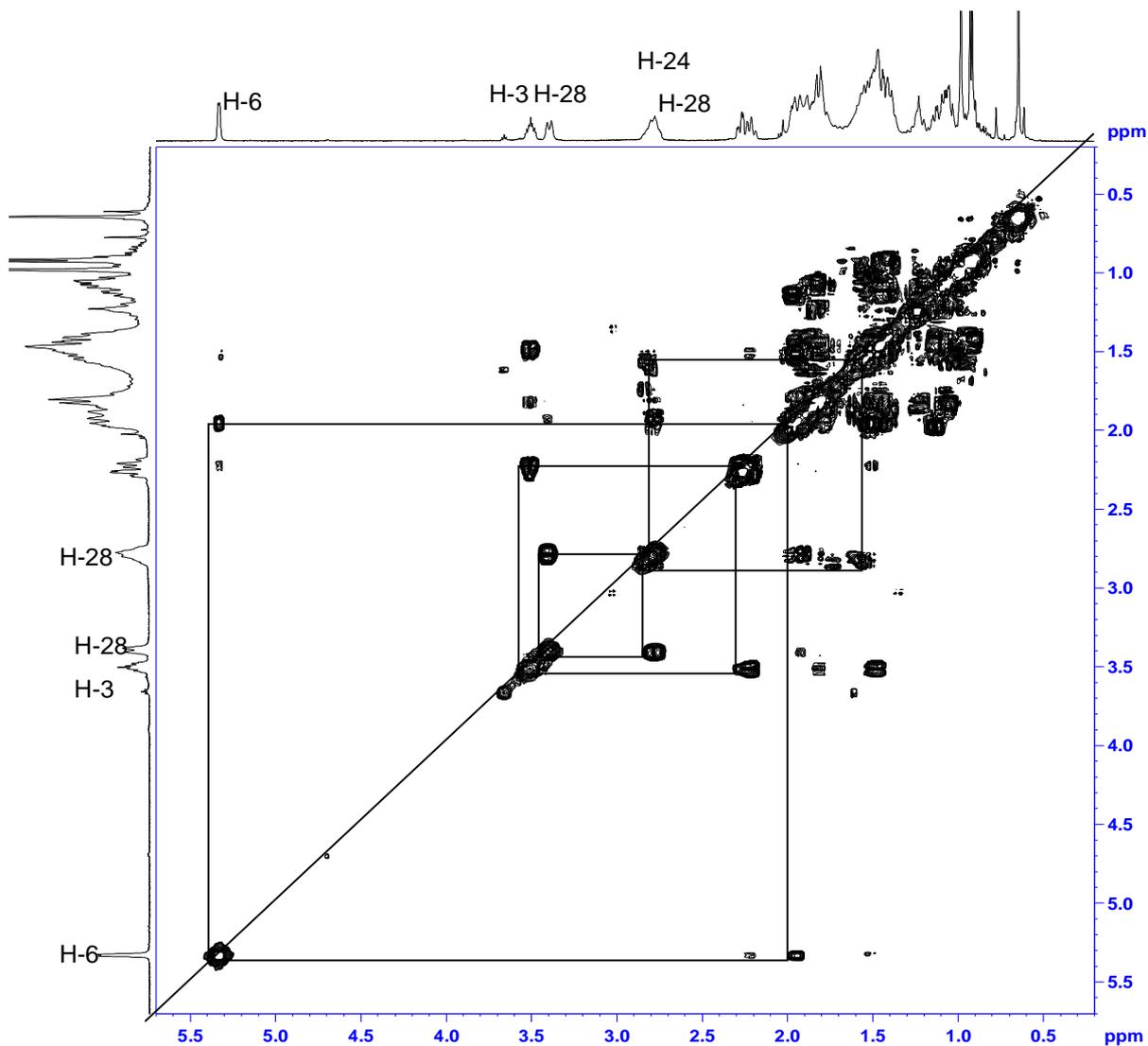


Figura 59. COSY de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol (**9**) (5,5 – 0,5ppm)

A continuación se muestra el espectro HMQC de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol (9), con el cual fue posible comprobar la asignación de los carbonos identificados anteriormente.

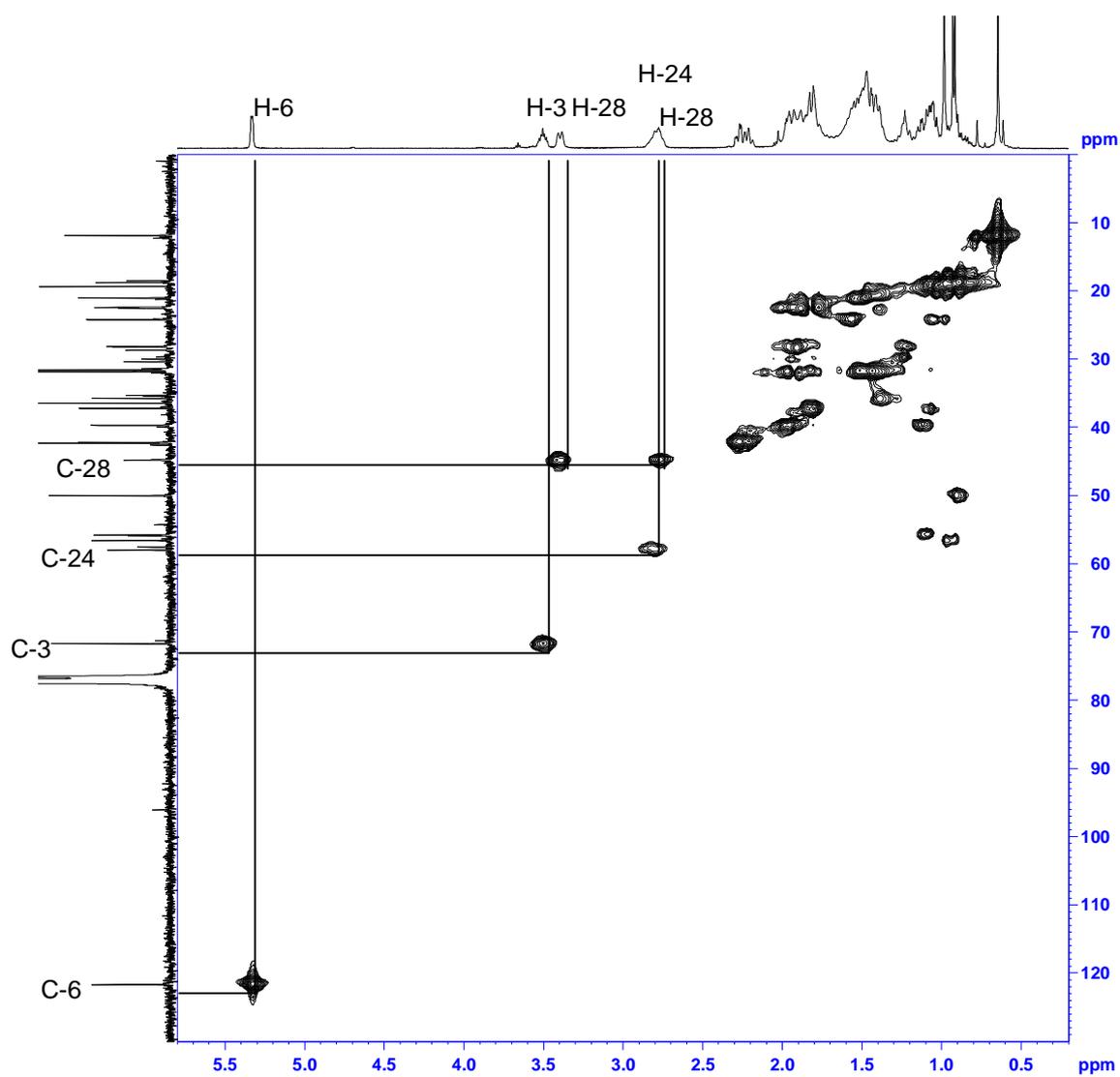


Figura 60. HMQC de 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol (9) (5,5 – 0,5ppm)

## 7. CONCLUSIONES

Se sintetizó la 2-(trimetilsililmetil)-piridina (1) y 3-(trimetilsililmetil)-piridina (2) con rendimientos entre 50-60%.

La síntesis del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2,3,4-trioxo-5-en-22-al (6) se obtuvo con un rendimiento de 84%.

La síntesis del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2,3,4-trioxo-2-piridin-2-il-5,22-dien (7) se obtuvo con un rendimiento de 88% ( $Z=60\%$ ,  $E=28\%$ ).

No se obtuvo el 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2,3,4-trioxo-3-piridin-3-il-5,22-dien (8) debido a la epimerización del 3 $\beta$ -tetrahidropirani-2,3,4-trioxo-5-en-22-al.

La hidrogenación del compuesto (7) para la obtención del 23-piperidin-2-il-5-colen-3 $\beta$ -ol (9) produjo un rendimiento de 30%.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ludovic G., Castillo-Acosta V., Jiménez Jiménez C., Sealy-Cardona M., Vargas S., Estévez A., Yardley V., Rattray L., Croft S., Ruiz L., Urbina J., Gilbert Ian., González-Pacanowska. **New Azasterol against *Trypanosoma brucei*: Role of 24-Sterol Methyltransferase in Inhibitor Action.** Antimicro. Agents and Chem. 2006, 2595-2601.
2. Visbal G., San Blas G, Murgich J., Franco H. ***Paracoccidioides brasiliensis*, Paracoccidioidomycosis and Antifungal Antibiotis.** Infectious Disorders. 2005, 5, 211-226.
3. Brummer, E., Castaneda, E. y Restrepo, A. **Paracoccidioidomycosis an update.** Clin. Microbiol. Rev 1993; 6, 89-117
4. Marcano, D y Hasegawa, M. **Fitoquímica Orgánica.** 2º Edición, Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico - UCV, Cáp. 4 p237-377, 2002.
5. Graciani, E. **Los aceites y grasas: composición y propiedades.** 1<sup>era</sup> Edición. Ediciones Mundi-Prensa, 65, 2006.
6. IUPAC-IBU **Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN), The nomenclature of steroids.** J. Biochem. 1989, 186, 429-458.

7. Visbal G. **Síntesis y Modificación de inhibidores de la  $\Delta^{24(25)}$  Esterol Metil Transferasa en *Tripanosoma (schizotrypanum) cruzi***. Tesis Doctoral. Biblioteca Marcel Roche, IVIC, 1998
  
8. Anaya, A. **Ecología Química**. 1<sup>era</sup> Edición. Plaza y Valdés, S.A de C. V. 54, 2003
  
9. De Souza W., Fernandes J. **Sterol Biosynthesis Pathway as Target for Anti-trypansomatid Drugs**. Inter. Perspect. on Infec. Diseases. 2009, 19.
  
10. Jiménez Jiménez C.  **$\Delta^{24(25)}$ -sterol methenyltransferase: Intracellular localization and azasterol sensitivity in *Leishmania major* promastigotes overexpressing the enzyme**. Mol. and Biochem. Parasit. 2008, 52-59.
  
11. San Blas G., Calcagno M., San Blas F. **A preliminary study of in Vitro antibiotic activity of saperconazole and other azoles on *Paracoccidioides brasiliensis***. J. of Med. and Vet. Myc. 1993, 31, 169-174.
  
12. Visbal G., Alvarez A., Moreno B., San Blas G. **S-Adenosyl-L- Methionine Inhibitors  $\Delta^{24}$ -Sterol Mtehyltranferase and  $\Delta^{24(28)}$ -Sterol Methylreductase as Possible Agents against *Paracoccidioides brasiliensis***. Antimicrob Agents Chemoter. 2003, 47(9), 2966-2970.

13. Haughan P., Chance M., Goad J., **Effects of an azasterol inhibitor of sterol 24-transmethylation on sterol biosynthesis and growth of *Leishmania donovani* promastigotes.** J. Biochem. 1995, 308, 31-38.
14. Urbina J., Visbal G., Contreras L., McLaughlin G., Docampo R. **Inhibitors of  $\Delta^{24(25)}$  Sterol Methyltransferase Block Sterol Synthesis and Cell Proliferation in *Pneumocystis carinii*.** Antimicrob. Agents Chemother. 1997, 1428-1432.
15. Papele J. **Síntesis y caracterización química y biológica de nuevos inhibidores de la síntesis de esteroides en *Trypanosoma cruzi*.** Tesis M. Sc., Biblioteca Marcel Roche, IVIC, 1997.
16. Atencio R., Visbal G., Pekerar S., Urbina J., **Studies of molecular structure parameters of 20-piperidin-2-yl-5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -20-diol and its N-methyl derivate: two inhibitors of  $\Delta^{24(25)}$  Sterol Methyl Transferase and  $\Delta^{24(24')}$  Sterol Methyl Reductase of *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*.** Acta Crystallogr. 2001, B57, 714-721.
17. Houben-Weyl. **Science of Synthesis.** Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. 2010, V.47a, p85-102
18. Kürti L. y Czakó. **Strategic Applications of named reactions in Organic Synthesis. Background and detailed mechanisms.** Elsevier Inc. 2005, p344-345.

19. Silverstein R., Webster F., **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 6<sup>ta</sup> Edición. John Wiley & Sons, Inc. 1998, Cáp. 4 p206.
  
20. Katritzky A., Roberts S., Meth-Cohn O., Wayne C., **Comprehensive Organic Functional Group Transformations**. First Edition, Volume 1, 1995, p88.
  
21. Corredor L., **Síntesis y caracterización química de nuevos azasteroles con posible actividad parasitaria y antifúngica**. Trabajo Especial de Grado. Universidad del Zulia, Maracaibo, 2006.