

I. INTRODUCCIÓN

Los productos naturales encontrados en organismos marinos han sido una fuente importante de metabolitos secundarios biológicamente activos. De esponjas marinas se aislaron las oximas esteroidales **1** y **2** (Figura 1). Este tipo de metabolitos llamaron la atención porque **1** se reportó como citotóxico contra líneas celulares de leucemia (P-388), cáncer de pulmón (A-549), colorrectal (H-29) y mieloma (MEL-28). Más adelante, se reportó el aislamiento de **3** el cual fue reportado como antiviral contra la hepatitis. En este proyecto se describe una ruta alternativa para obtener **1** que tiene la ventaja de llevarse a cabo en tiempos más cortos de reacción y empleando reacciones más selectivas con respecto a la ruta más corta reportada en la literatura.

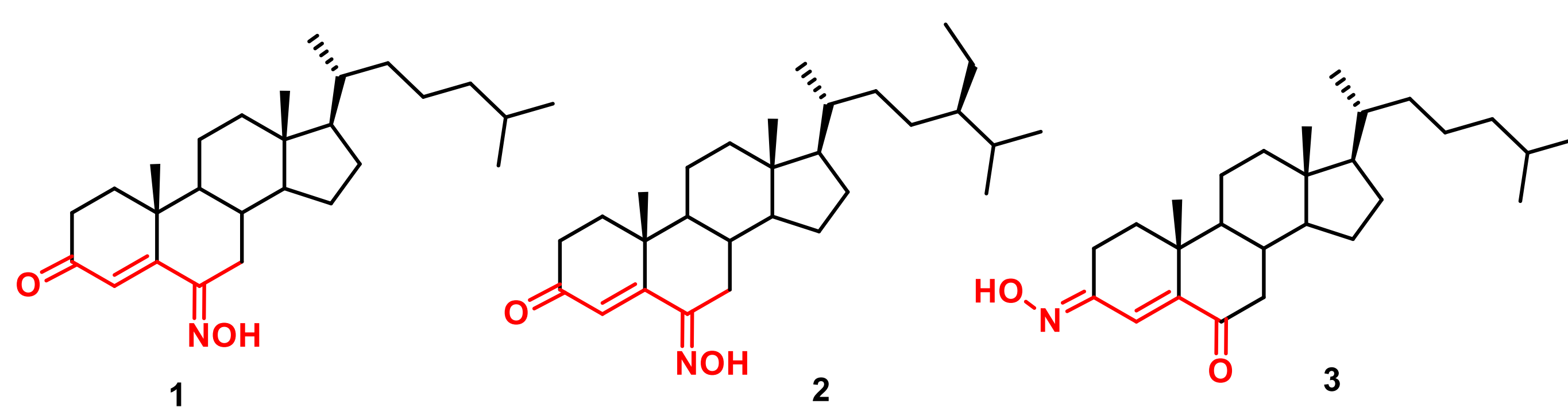
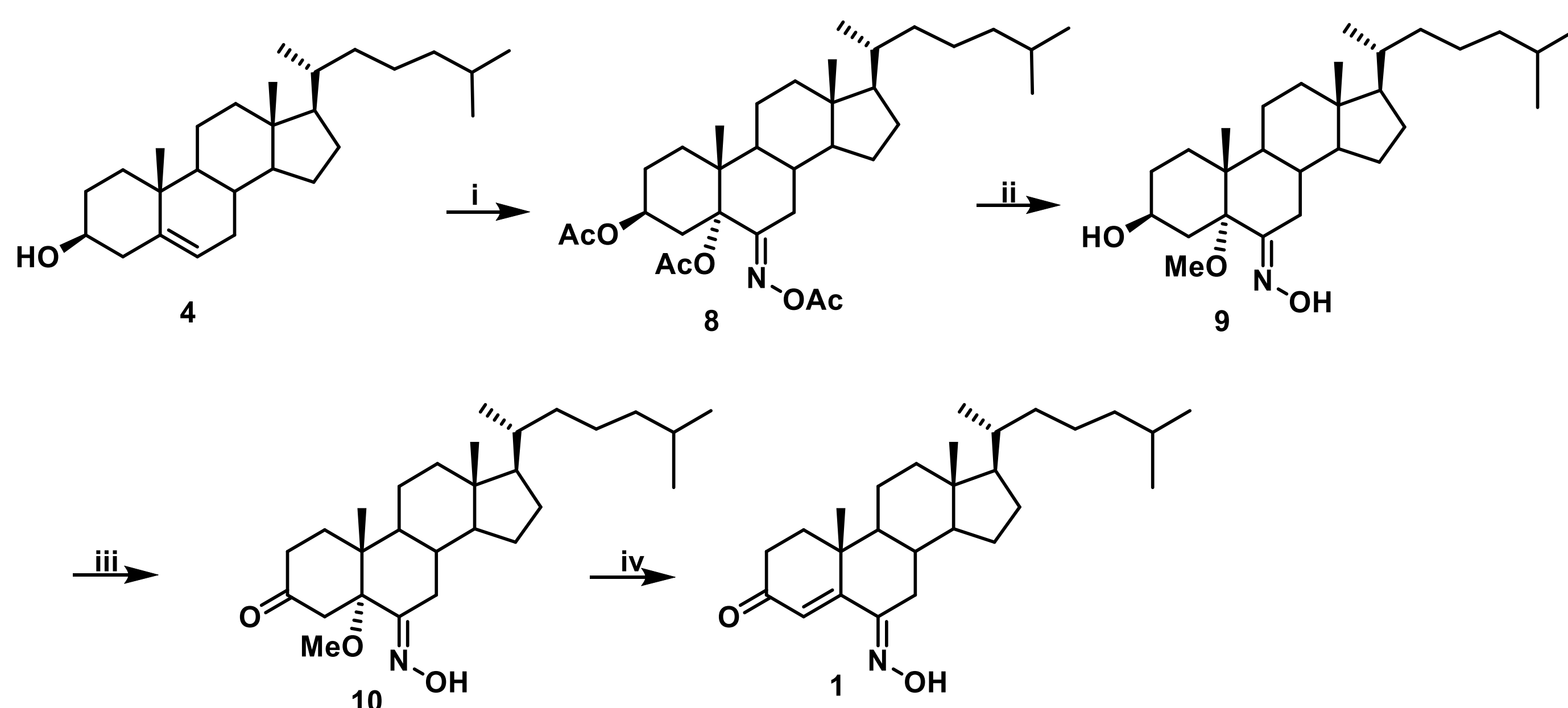


Fig. 1

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la síntesis de **1**, primero se empleó un novedoso protocolo para introducir un grupo acetoxima en el carbono 6 del colesterol (**4**) formándose el compuesto **8** (Esquema 1). Luego de ello, se realizó una hidrólisis usando NaOMe en MeOH-CH₂Cl₂ a reflujo obteniéndose el derivado 3-hidroxi-5-metoxi-6-hidroximino **9**. Por último, se efectuó una oxidación con PCC sobre **9** y subsecuente eliminación del grupo metoxi del C-5 usando *p*-TsOH lo que condujo al producto final (**1**).



i) NaNO₂, BF₃·OEt₂, AcOH, Ac₂O ii) NaOMe, MeOH-CH₂Cl₂, reflujo ii) PCC, CaCO₃, CH₂Cl₂ iii) TsOH, EtOH-CH₂Cl₂, reflujo

Esquema 1

Referencias

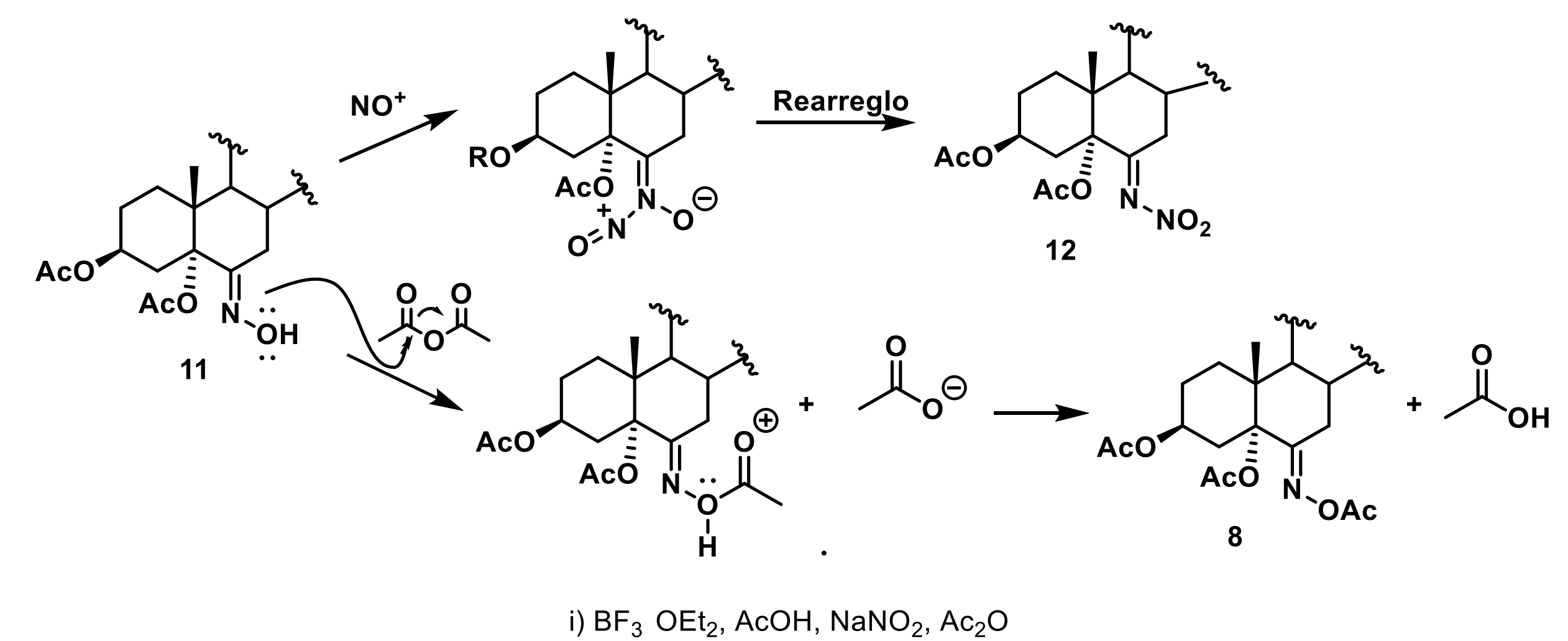
- . J. Rodríguez, L. Nuñez, S. Peixinho, C. Jiménez, Isolation and synthesis of the first natural 6-hydroximinocolest-4-en-3-one-steroids from the sponges *Cinachyrella* spp., *Tetrahedron Lett.* 38 (1997) 1833-1836.
- . D. J. Xiao, X. D. Peng, S. Z. Deng, W. J. Ma, H. M. Wu, Structure elucidation of (3E)-colest-4-en-3,6-dione-3-oxime in marine sponge *Cinachyrella australiensis* from the south China sea, *Chin. J. of Org. Chem.* 25 (2005) 1606-1609.
- . J. G. Cui, L. Fan, L. L. Huang, H. L. Liu, A. M. Zhou, Synthesis and evaluation of some steroidal oximes as cytotoxic agents: Structure/activity studies (I), *Steroids* 74 (2009) 62-72.
- . Y. López, K. M. Ruiz-Pérez, R. Yépez, R. Santillán, M. Flores-Álamo, M. A. Iglesias-Arteaga, Mechanistic insights and new products of the reaction of steroids sapogenins with NaNO₂ and BF₃·Et₂O in acetic acid, *Steroids* 73 (2008) 657-668.

Agradecimientos

Agradecimientos: Al Dr. Angel Mendoza por la realización de la difracción de RX, al CONACYT por la beca nacional a RMP y por los fondos del proyecto 240329 de SMS

III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La transformación del colesterol (**4**) en 3β,5α-diacetoxi-6-acetoximino (**8**) se logró efectuando una modificación de la reacción de nitrosación del colesterol reportada por Iglesias y colaboradores. En este protocolo se utilizó la mezcla de NaNO₂, BF₃·OEt₂ y AcOH para obtener un derivado 6-nitroimino (**12**) (Esquema 2), cuya formación se explicó a través de formación de una oxima intermediaria en el C-6 (**11**). Deducimos que para atrapar la oxima transitoria podíamos agregar Ac₂O al medio de reacción generando el derivado **8**. La hipótesis fue correcta ya que al usar NaNO₂, BF₃·OEt₂ en una mezcla AcOH/Ac₂O se pudo sintetizar **8** en 65% de rendimiento. Una vez introducido el grupo acetoxima en el C-6, se continuó con la metodología anteriormente descrita hasta el producto final **1**.



i) BF₃·OEt₂, AcOH, NaNO₂, Ac₂O

Esquema 2

En la Tabla 1 se muestran los datos más relevantes de los desplazamientos químicos de ¹H y ¹³C de los productos y los intermediarios de reacción. Del compuesto **8** destacan las tres señales alrededor de 170 ppm correspondientes a los tres carbonilos de éster que contiene la molécula y en 165.8 ppm la señal asignada al C=N. Del compuesto **9** sobresale una señal simple que integra para tres protones en 3.0 ppm y la señal en 160.1 ppm característica de del C=N. Se observó la desprotección de la señal del protón del C-3 en comparación de la materia prima (4.85 ppm vs. 3.80 ppm) debido al cambio en el sustituyente de C-3. Del compuesto **10** sobresale la señal de 213.8 ppm característica del carbonilo de cetona. Del producto, compuesto **1**, destaca el pico en 201.4 ppm, propio de carbonilo α,β-insaturado.

Tabla 1. Desplazamientos químicos δ (ppm) seleccionados para intermediarios y producto

	¹ H			¹³ C				
	H-3	H-4α	H-7β	C-6	C=O (éster)	C-3	C-5	C-4
8	4.85	2.68	3.10	165.8	170.4, 169.6, 169.2	69.5	86.0	29.7
9	3.80	2.25	3.11	160.1	-	67.2	82.1	31.3
10	-	3.16	3.20	157.7	-	213.8	84.3	40.4
1	-	6.48	3.42	162.5	-	201.4	162.6	6.48

Se obtuvo satisfactoriamente un cristal idóneo para realizar una difracción de rayos X del producto final con lo cual se corroboró la estructura propuesta (Fig. 2)

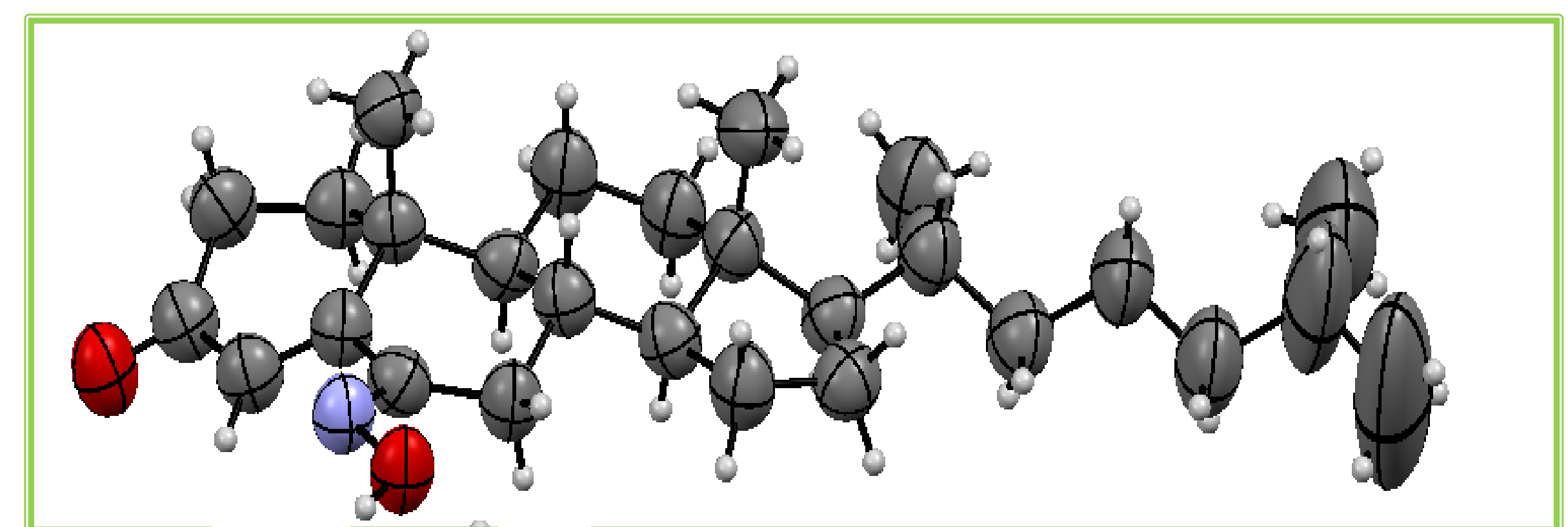


Fig. 2

IV. CONCLUSIONES

Se diseñó una ruta novedosa para la obtención de (6E)-6-hidroxiiminocolest-4-en-3-ona utilizando un nuevo protocolo para introducir el grupo hidroximino en la posición 6 de forma selectiva. Esta secuencia disminuye los tiempos y los subproductos de reacción en cada paso.