

## Investigación

# Obtención de la (R)- y (S)-6-acetiloxi-5-metil-2,3-hexanodiona, ópticamente puras

Jesús Sandoval-Ramírez,\* Socorro Meza-Reyes, F. J. Meléndez y Guadalupe Hernández-Linares

Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Ciudad Universitaria, San Manuel, 72000 Puebla, Puebla, México. Tel.: (2) 229-55-00 Ext. 7382; Fax (2) 229-55-84; E-mail: jsandova@siu.buap.mx

Recibido el 2 de febrero del 2001; aceptado el 27 de marzo del 2001

**Resumen.** Se describe la síntesis enantioselectiva del novedoso par enantiomérico de las  $\alpha$ -dicetonas- $\gamma$ -acetiladas **11** y **12** ópticamente puras, a partir de los compuestos (25*S*)-23-acetil-3 $\beta$ ,26-diacetiloxi-5 $\beta$ -furost-22-eno (**7**) y (25*R*)-23-acetil-3 $\beta$ ,26-diacetiloxi-5 $\alpha$ -furost-22-en-12-ona (**8**), respectivamente, así como su caracterización espectroscópica.

**Palabras claves:** sarsasapogenina, hecogenina, síntesis enantioselectiva,  $\alpha$ -dicetonas quirales.

**Abstract.** Herein we describe the enantioselective synthesis and spectroscopic characterization of the enantiomerically pure  $\gamma$ -acetyl- $\alpha$ -diketones **11** and **12**, from compounds (25*S*)-23-acetyl-3 $\beta$ ,26-diacetyloxy-5 $\beta$ -furost-22-ene (**7**) and (25*R*)-23-acetyl-3 $\beta$ ,26-diacetyloxy-5 $\alpha$ -furost-22-en-12-one (**8**), respectively.

**Keywords:** sarsasapogenin, hecogenin, enantioselective synthesis, chiral  $\alpha$ -diketones.

## Introducción

El esqueleto de la sarsasapogenina (**1**) encontró una gran aplicación en la investigación de nuevas fuentes de materias primas para la síntesis de hormonas sexuales masculinas y femeninas [1-3] y la hecogenina (**2**) en la obtención de análogos de corticosteroides [4]; sin embargo, no se ha hecho mención importante la utilidad de la parte hidrocarbonada (**3**) (Fig. 1) que es eliminada de la cadena lateral, a pesar de presentar una estereoquímica definida pues la quiralidad en C-25 no se altera durante las reacciones de oxidación.

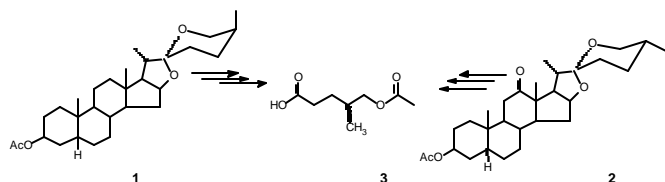


Figura 1

De los trabajos de Marker [5] y de otros investigadores [6-10], se llegó a obtener una buena metodología para preparar las estructuras furosténicas que contienen una doble ligadura entre C-20 y C-22, estructuras denominadas pseudosapogeninas, como la pseudosarsasapogenina (**4**) y la pseudohecogenina (**5**). Otro tipo de estructuras que podrían ser muy útiles en síntesis parcial de esteroides lo son los compuestos furost-22-énicos, también llamados isopseudosapogeninas, como la isopseudohecogenina (**6**); sin embargo, este último tipo de estructuras no han sido aisladas ni caracterizadas satis-

factoriamente, pues son muy lábiles y conducen rápidamente al sistema espirocetálico característico de las sapogeninas. En nuestro laboratorio nos propusimos investigar nuevos caminos de síntesis de cadenas laterales esteroidales modificadas a partir de sapogeninas, mediante la preparación de los derivados furost-22-énicos estables **7** y **8**, los cuales después de una oxidación conducirían a las  $\gamma$ -lactonas 23,24-bisnorcolánicas, **9**, **10** (Fig. 2) y a los sintones **11**, **12** (Fig. 3).

Este tipo de estructuras 23-acetil furost-22-énicas fueron reportadas con anterioridad por Cameron [7] y Zderic [11]. En el primer caso la estructura no pudo de ser caracterizada completamente debido a los bajos rendimientos obtenidos y en el segundo, el rendimiento mejoró a un 25 %.

La quiralidad de los diferentes centros estereogénicos presentes en las sapogeninas esteroidales naturales, sobre todo aquel correspondiente al C-25, ha sido ya informada [12, 13]; es así que se conoce que **1** pertenece a la serie 25*S* y que **2** es un compuesto con quiralidad *R* en C-25. Por tanto, la quiralidad de las fracciones hidrocarbonadas **11** y **12** generadas por la fisión del doble enlace en C-22 presente en **7** y **8** debe conservar la estereoquímica de la materia prima; es decir, la estereoquímica de las dicetonas **11** y **12** en C-5 deberá ser *S* y *R* respectivamente.

Las  $\alpha$ -dicetonas son sintones muy importantes en síntesis química; se les ha utilizado como materias primas en la síntesis de  $\alpha$ -diiminas quirales [14], formación de *exo* heterociclodienos [15], en la síntesis de dioles quirales [14], en la preparación de 1,6-dicetonas [17], en reacciones de ciclación tipo Mukaiyama-aldól [18].

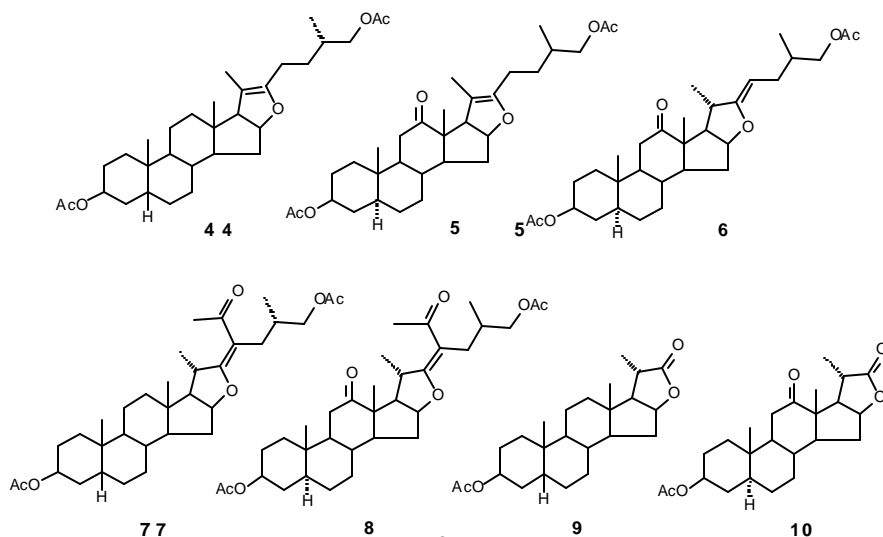


Figura 2

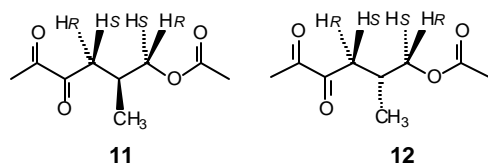


Figura 3

Moléculas quirales como **11** y **12** son estructural y espectroscópicamente sencillas y como toda  $\alpha$ -dicetona quiral puede ser útil en síntesis estereocontroladas.

El presente trabajo es una continuación de nuestra investigación acerca de las transformaciones de cadenas laterales de sapogeninas; en un reporte anterior describimos la obtención de un nuevo tipo de cadena lateral esteroideal: los derivados 23-acetil-22,26-epoxicolest-22-énicos [19].

## Resultados y discusión

El tratamiento de sapogeninas, tanto de las series  $25R$  como de la  $25S$ , con anhídrido acético y trifluoruro de boro, a temperatura ambiente, condujo a los furostenos **7** y **8**, estructuras del tipo isopseudosapogeninas. La nueva isopseudosapogenina **8** es muy estable, en medio ácido y básico, en comparación con la estabilidad de la isopseudosapogenina **6** lo que permitió su purificación por cromatografía en gel de sílice.

La doble ligadura del sistema cetónico  $\alpha,\beta$ -insaturado de **7** y **8** fue oxidada con  $\text{RuO}_4$ , generado *in situ* a partir de  $\text{RuCl}_3$  y  $\text{NaIO}_4$ . La utilización del  $\text{RuCl}_3$  permite efectuar un proceso catalítico en el cual se recuperan totalmente las sales de rutenio una vez efectuada la oxidación. Este tipo de oxidación es muy rápida y permite aislar fácilmente las  $\alpha$ -dicetonas ópticamente puras **11** y **12** con rendimientos cuantitativos. La caracterización estructural de los diferentes productos se llevó a cabo por métodos físicos y espectroscópicos (IR, masas, UV, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ). Los productos **11** y **12** presentan los mismos datos a excepción de aquel del signo del valor de la rotación óptica.

Así, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la (*S*)-6-acetiloxi-5-metil-2,3-hexanodiona (**11**) mostró en 2.34 y 2.03 ppm respectivamente, dos señales simples que corresponden a los metilos del acetilo y acetato, y en 0.98 ppm una señal doble para el metilo en C-5. Entre 4.03 y 2.63 aparecen 4 sistemas ABM correspondientes a los 4 protones diastereotópicos de los dos metilenos en C-4 y C-6; la asignación de los protones proquirales  $\text{H}_\text{S}$  y  $\text{H}_\text{R}$  se realizó en base a los valores de las constantes de acoplamiento. En 4.03 ppm una señal dd corresponde al protón  $\text{H}_{6\text{S}}$  ( $J_{6\text{S},6\text{R}} = 11.0$  y  $J_{6\text{S},5} = 5.5$  Hz), en 3.85 ppm una señal para el protón  $\text{H}_{6\text{R}}$  ( $J_{6\text{R},6\text{S}} = 11.0$  y  $J_{6\text{R},5} = 7.0$  Hz); en 2.82 ppm la señal dd para el protón  $\text{H}_{4\text{R}}$  ( $J_{4\text{R},5} = 6.4$  y  $J_{4\text{R},4\text{S}} = 17.3$  Hz) y finalmente, en 2.63 ppm la señal dd para el protón  $\text{H}_{4\text{S}}$  ( $J_{4\text{S},5} = 7.0$  y  $J_{4\text{R},4\text{S}} = 17.3$  Hz). Adicionalmente, en 2.39 ppm una señal dddd para el protón en C-5 con  $J_{5,4\text{S}} = 7.0$ ,  $J_{5,6\text{R}} = 7.0$ ,  $J_{5,4\text{R}} = 6.4$ ,  $J_{5,6\text{S}} = 5.5$ ,  $J_{5,5} = 7.0$  Hz debida a que el protón está acoplado con los 4 protones diastereotópicos de los metilenos en C-4, C-6 y con el metilo en C-5; El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  muestra las 9 señales correspondientes a cada uno de los carbonos presentes en la molécula; las señales en 198.04, 197.25 y 170.91 ppm corresponden a los 3 carbonos de los 2 carbonilos de cetona y al carbonilo del éster, respectivamente. El espectro de correlación heteronuclear en dos dimensiones (HETCOR) permitió asignar inequívocamente cada una de las señales que presentan las  $\alpha$ -dicetonas **11** y **12**.

Para demostrar la pureza enantiomérica de **11**; se llevó a cabo una reacción con la (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina. A 50 °C, se forma rápidamente la monoimina; esta reacción fue seguida por RMN. El análisis del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  revelan que existe un solo producto. Así, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  muestra en 4.76 una señal cuádruple que se asignó al metino en  $\alpha$  de la imina. La señal de los protones en C-6 está ligeramente desplazada, de 4.03 y 3.85 a 3.98 y 3.92 ppm; por el contrario, la señal de los protones de C-4 sufre un mayor desplazamiento: de 2.82 y 2.63 ppm a 3.01 y 2.84 ppm; la señal del metilo C-1 aparece ahora en 1.96 ppm y la señal de metilo del acetato y del protón en C-5 no presentan una desplazamiento considera-

ble, de 2.03 a 1.96, y de 2.39 a 2.40 ppm. Una señal doble en 0.96 ppm corresponde a los protones del metilo en C-5. La región donde aparece la señal doble del metilo a a la imina (1.47 ppm) y del metilo en C-5 (0.96 ppm) está libre de otras señales, corroborando la presencia de un único producto. En RMN  $^{13}\text{C}$  el espectro sólo nos muestra las 15 señales de la imina correspondiente, entre ellas las señales en 201.71, 171.11 y 163.82 corresponden a los carbonos de carbonilo de cetona, del éster y de la imina, respectivamente. Finalmente, el espectro de correlación heteronuclear en dos dimensiones (HETCOR) permitió asignar correctamente las señales presentes en la imina. Tanto los datos espectroscópicos arriba citados como cálculos *ab-initio* [20] de los orbitales moleculares frontera de **11**, muestran que el grupo cetónico en C-2 es mucho más reactivo que el presente en C-3.

## Parte experimental

Las rotaciones específicas, en soluciones clorofórmicas, se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer Mod. 241, utilizando celdas de 1 dm, y una fuente de luz de sodio (línea D) a 25 °C. Los espectros de UV fueron obtenidos en un equipo BECKMANN DU-7000 empleando soluciones etanólicas al 98 %; las longitudes de onda se expresan en nm. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolet Magna FT-IR 750, los datos se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron en un espectrómetro JEOL eclipse a 400 y 100 MHz respectivamente, utilizando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y TMS como referencia interna. Los espectros de masas se determinaron a 70 eV en un espectrómetro Hewlett Packard 5989A, acoplado a un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 Serie II; los datos se expresan en como relación de  $m/z$ .

### Método general de oxidación de los furostenos 7 y 8

En un matraz de 50 mL se disuelven 500 mg (0.9 mmol) del furosteno (25*S*)-3 o (25*R*)-4 en 6 mL de acetonitrilo. Posteriormente se adiciona una solución acuosa de  $\text{NaIO}_4$  (695 mg en 1 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ ) y una cantidad catalítica de  $\text{RuCl}_3$ ; la solución se mantiene bajo agitación vigorosa y atmósfera inerte. La reacción es seguida por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (3:7). Cuando ya no se observa materia prima (aproximadamente 15 min), la mezcla de reacción se pasa por una capa de sílica gel y se eluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; el filtrado se lava sucesivamente con una solución al 10 % de bisulfito de sodio, solución saturada de cloruro de sodio y finalmente con agua. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se concentra en el rotavapor y se separa por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente acetato de etilo-éter de petróleo (3:7). La reacción es cuantitativa.

**(*E*)-(25*S*)-23-acetil-3b,26-diacetiloxi-5b-furost-22-eno (7).** Polvo amorfo: pf 118-120 °C;  $[\alpha]_D + 45.12$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (ε) 278.4 (16000); IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1733, 1659,

1260  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$ , δ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 5.06 (1H, s-ancha, H-3), 4.95 (1H, m, H-16), 3.94 (1H, dd,  $J_{26a,25} = 5.1$   $J_{26a,26b} = 8.6$  Hz, H-26<sub>a</sub>), 3.90 (1H, dd,  $J_{26b,25} = 5.1$   $J_{26b,26a} = 8.6$  Hz, H-26<sub>b</sub>), 2.21 (3H, s, Me-23"), 2.06 (3H, s, Me-26"), 2.04 (3H, s, Me-3"), 1.17 (3H, d,  $J_{21,20} = 7.2$  Hz, Me-21), 0.96 (3H, s, Me-19), 0.88 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, Me-27), 0.55 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -18); RMN  $^{13}\text{C}$ , ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) δ 198.69, 178.12, 171.33, 170.87, 107.37, 85.23, 70.67, 69.44, 62.52, 55.47, 41.79, 40.15, 38.46, 38.30, 37.29, 35.05, 35.04, 33.54, 33.10, 31.16, 30.78, 30.61, 29.24, 26.43, 26.34, 25.02, 23.88, 21.61, 21.09, 20.48, 19.87, 16.53, 13.36. EM-IE  $m/z$  (int. rel.): 542 ( $\text{M}^+$ ) (30), 482 (35), 439 (50), 379, 315, 205 (90), 161 (100), 43 (22). Anal. C 72.74, H 9.26, O 17.72, calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_6$ , C 73.03, H 9.29, O 17.69.

**(*E*)-(25*R*)-23-acetil-3b,26-diacetiloxi-5a-furost-22-en-12-ona (8).** Aguja cristalina: pf 144-145 °C;  $[\alpha]_D + 83.56$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (ε) 277 (4949) nm; IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1732, 1707, 1665, 1243  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 4.84 (1H, m, H-16), 4.61 (1H, m, H-3), 3.84 (2H, m, H-26), 2.14 (3H, s, Me-23"), 1.99 (3H, s, Me-26"), 1.96 (3H, s, Me-3"), 1.18 (3H, d,  $J_{21,20} = 7.0$  Hz, Me-21), 0.88 (3H, d,  $J_{27,25} = 7.0$  Hz, Me-27), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.85 (3H, s, Me-18); RMN  $^{13}\text{C}$ , ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) δ 212.46, 198.40, 177.85, 171.19, 170.60, 108.11, 84.21, 73.10, 68.93, 55.82, 55.60, 54.68, 54.08, 44.47, 38.87, 37.26, 36.29, 36.17, 34.21, 33.78, 33.28, 32.99, 31.42, 31.30, 29.20, 28.11, 27.21, 21.43, 21.02, 19.31, 17.27, 13.54, 11.88. EM-IE  $m/z$  (int. rel.): 556 ( $\text{M}^+$ ) (24), 496 (30), 453 (52), 205 (48), 163 (33), 43 (100). Anal. C 71.22, H 8.63, O 20.14 calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_7$ , C 71.05, H 8.67, O 20.32.

**(*S*)-6-acetiloxi-5-metil-2,3-hexanodiona (11).** Líquido verde, aceitoso, peb 35 °C (45 mm Hg);  $[\alpha]_D - 9.85$  (c 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ); UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (ε) 418 (25) nm; IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1735, 1716, 1238  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 4.03 (1H, dd,  $J_{6S,6R} = 11.0$ ,  $J_{6S,5} = 5.5$  Hz, H-6<sub>S</sub>), 3.85 (1H, dd,  $J_{6R,5} = 7.0$  y  $J_{6R,6S} = 11.0$  Hz, H-6<sub>R</sub>), 2.82 (1H, dd,  $J_{4R,4S} = 17.3$ ,  $J_{4R,5} = 6.4$  Hz, H-4<sub>R</sub>), 2.63 (1H, dd,  $J_{4S,4R} = 17.3$   $J_{4S,5} = 7.0$  Hz, H-4<sub>S</sub>), 2.39 (1H, dddd,  $J_{5,4S} = 7.0$ ,  $J_{5,6R} = 7.0$ ,  $J_{5,4R} = 6.4$ ,  $J_{5,6S} = 5.5$ ,  $J_{5,5'} = 7.0$  Hz, H-5), 2.34 (3H, s, H-1), 2.03 (3H, s, Me-CO), 0.98 (3H, d,  $H_{5',5} = 7.0$  Hz, Me-5); RMN  $^{13}\text{C}$ , ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) δ 23.60 (C-1), 198.04 (C-2), 197.25 (C-3), 68.33 (C-4), 28.66 (C-5), 39.19 (C-6), 170.91 (Me-CO), 20.84 ( $\text{CH}_3$ -CO), 16.98 ( $\text{CH}_3$ -5); EM-IE  $m/z$  (int. rel.): 185 ( $\text{M}^+ - 1$ ), 143 (10), 101 (30), 83 (15), 59 (12), 55 (18), 43 (100). Anal. C 58.01, H 7.65, O 34.32, calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$  C 58.05, H 7.58, O 34.37.

**(*R*)-6-acetiloxi-5-metil-2,3-hexanodiona (12).** Líquido verde, aceitoso, peb 35 °C (45 mm Hg);  $[\alpha]_D + 9.90$  (c 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 4.03 (1H, dd,  $J_{6S,6R} = 11.0$ ,  $J_{6S,5} = 7.0$  Hz, H-6<sub>S</sub>), 3.85 (1H, dd,  $J_{6R,5} = 5.5$  y  $J_{6R,6S} = 11.0$  Hz, H-6<sub>R</sub>), 2.82 (1H, dd,  $J_{4R,4S} = 17.3$ ,  $J_{4R,5} = 7.0$  Hz, H-4<sub>R</sub>), 2.63 (1H, dd,  $J_{4S,4R} = 17.3$   $J_{4S,5} = 6.4$  Hz, H-4<sub>S</sub>), 2.39 (1H, dddd,  $J_{5,4S} = 6.4$ ,  $J_{5,6R} = 5.5$ ,  $J_{5,4R} = 7.0$ ,  $J_{5,6S} = 7.0$ ,  $J_{5,5'} = 7.0$

Hz, H-5), 2.34 (3H, s, H-1), 2.03 (3H, s, Me-CO), 0.98 (3H, d,  $H_{5',5} = 7.0$  Hz, Me-5). Anal. C 57.99, H 7.66, O 34.39, calculado para  $C_9H_{14}O_4$  C 58.05, H 7.58, O 34.37.

**(20S)-3b-acetoxi-5b-pregnan-20,16b-carbolactona (9).** Polvo amorfo: pf 183-185 °C;  $[\alpha]_D -31.38$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ); IR (pastillas de KBr)  $\nu_{max}$  1768, 1757, 1734, 1254  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$ , ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.07 (1H, m, H-3), 4.94 (1H, m, H-16), 2.57 (1H, c,  $J_{20,21} = 7.3$  Hz, H-20), 2.05 (3H, s, Me-3"), 1.31 (3H, d  $J_{21,20} = 7.3$  Hz, Me-21), 0.99 (3H, s, Me-19), 0.74 (3H, s, Me-18); RMN  $^{13}C$ , (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  181.37, 170.75, 82.88, 70.54, 59.18, 54.72, 41.91, 40.14, 38.55, 37.23, 36.12, 35.12, 35.04, 33.07, 30.78, 30.61, 26.39, 26.29, 25.02, 23.84, 21.55, 20.43, 18.03, 13.90; EM-IE  $m/z$  (int. rel.): 389 ( $M^+ + 1$ ) (2), 328 (100), 313 ((75), 272 (20), 218 (10), 147 (20), 108 (46), 93 (28), 43 ( $CH_3CO$ ). Anal. C 74.45, H 9.41, O 16.76, calculado para  $C_{24}H_{36}O_4$ , C 74.19, H 9.34, O 16.47.

**(20S)-3b-acetoxi-12-oxo-5a-pregnan-20,16b-carbolactona (10).** Polvo amorfo pf 224-226 °C;  $[\alpha]_D + 23.23$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ); IR (pastillas de KBr)  $\nu_{max}$  1773, 1731, 1704, 1240  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$ , ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.90 (1H, m, H-16), 4.67 (1H, m, H-3), 2.59 (2H, m, H-17 y H-20), 2.02 (3H, s, Me-3"), 1.39 (3H, d,  $J_{21,20} = 7.3$  Hz, Me-21), 1.07 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, s,  $CH_3$ -18); RMN  $^{13}C$ , (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  212.48, 180.86, 170.66, 80.93, 73.05, 55.77, 55.55, 53.96, 50.87, 44.43, 37.32, 36.73, 36.29, 36.18, 34.15, 33.74, 32.44, 31.38, 28.02, 27.19, 21.46, 17.32, 13.86, 11.91; EM-IE  $m/z$  (int. rel.): 402 ( $M^+$ ), 342 (96), 288 (39), 283 (18), 246 (30), 173 (29), 147 (74), 107 (63), 93 (84), 43(100). Anal. C 71.46, H 8.61, O 19.65, calculado para  $C_{24}H_{34}O_5$  C 71.61, H 8.51, O 19.87.

## Agradecimientos

Este trabajo se realizó con el apoyo de CONACyT al proyecto (35235) y a S.M.R. y G.H.L. (Becas-tesis Nos. 144955 y 91278). Agradecemos a PROQUINA la donación de muestras de sarsapogenina y al Institut de Chimie des Substances Naturelles por la determinación de los microanálisis.

## Referencias

1. Marker, R. E.; Rohrmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 518-520.
2. Marker, R. E.; Rohrmann, E.; Crooks, H. M.; Wittle, E.L.; Jones, E. M.; Turner, D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 525-527.
3. Marker, R. E.; Jones, E. M.; Krueger, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2532-2536.
4. Schmidlin, J.; Wettstein, A. *Helv. Chim. Acta.* **1953**, 36, 1241-1251.
5. Marker, R. E.; Tsukamoto, T.; Turner, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2525-2532 y referencias ahí citadas.
6. Gould, D. H.; Staudle, H.; Hershberg, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3685-3688.
7. Cameron, A. F. B.; Evans, R. M.; Hamlet, J. C.; Hunt, J. S. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2807-2816.
8. Dauben, W. G.; Fonken, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4618-4619.
9. Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Piatak, D. M. *Synthesis* **1990**, 591-592.
10. Wall, M. E.; Kenney, H. E.; Rothman, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5665-5668.
11. Zderick, J. A.; Cervantes, L.; Galvan, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 102-106.
12. Fieser, L.; Fieser, M. *Steroids*. Reinhold, San Francisco, **1959**.
13. Hill, R. A.; Kirk, D. N.; Makin, H. L. J.; Murphy, G. M. Eds., *Dictionary of Steroids*. Chapman & Hall, London, **1991**.
14. Una nueva aplicación: Martínez-García, M.; Klimova, E.; Vázquez-García, R. A.; Gutiérrez-Pérez, R. *Rev. Mex. Fís.* **2000**, 46 S2, 126-131.
15. Véase ejemplo reciente: Mandal, A. B.; Gómez, A.; Trujillo, G.; Méndez, F.; Jiménez, H. A.; Rosales, M. J.; Martínez, R.; Delgado, F.; Tamariz, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4105-4115.
16. Para una nueva metodología: Ravikumar, K. S.; Sinha, S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5841-5844.
17. Méndez-Andino, J.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1263-1265.
18. Para un caso relevante ver: Larger, P.; Köhler, V. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1597-1599.
19. Sandoval-Ramírez, J.; Castro-Méndez, A.; Meza-Reyes, S.; Reyes-Vázquez, F.; Santillán, R.; Farfán, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5143-5146.
20. Los cálculos se llevaron a cabo empleando el método *ab-initio* Hartree-Fock con base 6-311+g\*\* (base triple Z).