REVISION BIBLIOGRAFICA

ASPECTOS DE INTERES SOBRE LA CADENA LATERAL DE LAS SAPOGENINAS ESTEROIDALES

M. A. Iglesias Arteaga, R. Pérez Gil y F. Coll Manchado.

Laboratorio de Productos Naturales, Facultad de Química, Universidad de la Habana, Calzada de Zapata y Calle G, Vedado, Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Habana 10400, Cuba.

Recibido: 8 de octubre de 1996.

RESUMEN. Se resumen los elementos fundamentales que caracterizan a las sapogeninas esteroidales en cuanto a la reactividad, vías para la transformación de la cadena lateral y características espectroscópicas en IR, RMN ^{1}H, o RMN ^{13}C y Espectrometría de Masas, derivadas de la agrupación espirocetálica.

ABSTRACT. The principal elements dealing with the reactivity, ways of transformation of the side chain of steroidal sapogenins, and spectroscopic characteristics on IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and Mass Spectrometry derived from the spiroketal moiety are reviewed.

INTRODUCION

Las sapogeninas esteroidales constituyen una fuente inagotable de materias primas para la síntesis de sustancias esteroidales con diversa actividad farmacológica. Las características de la reactividad química de estos compuestos han sido tratadas ampliamente. No obstante, el hecho de que en la síntesis de fármacos a partir de estas fuentes, un paso común sea la degradación y eliminación de la cadena lateral espirocetálica, ha hecho que determinados detalles relacionados con las vías para la transformación y posibilidades sintéticas de este fragmento, hallan sido perdidos de vista o se encuentren dispersos. Esta revisión cumple el objetivo de resumir algunos aspectos de particular interés relacionados con la cadena lateral de las sapogeninas esteroidales.

Sapogeninas esteroidales. Origen y distribución en la naturaleza

Las sapogeninas esteroidales son compuestos que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza; suelen estar presentes en representantes del género vegetal marino y terrestre, en forma de glicósidos denominados saponinas, que están constituidas por una o varias unidades de diferentes sacáridos condensados con la unidad esteroidal y que al ser sometidos a hidrólisis producen la sapogenina y el glicósido en sus formas libres. Aunque hasta la fecha no se conoce en detalle el proceso que da origen a estas sustancias, varios reportes sitúan al colesterol como intermedio en la cadena biosintética de varias sapogeninas Se ha demostrado que la *Dioscorea floribunda* yl a *Digitalis samen* incorporan colesterol a la diosgenina[1] y a la tigogenina[2] respectivamente. Tomita y col. sugieren que en la *Dioscorea tokoro* la biosíntesis de la diosgenina, yonogenina y tokorogenina se efectúa a partir del ácido mevalónico a través del camino siguiente:[3]

Acido mevalónico → cicloartenol → colesterol → (25R)-colest-5-en-3β,16β,26-triol → (25R)-colest-5-en-3β,16β,22ξ, 26-tetraol → diosgenina → yonogenina → tokorogenina.

Características estructurales

Las sapogeninas esteroidales, según el tipo de esqueleto carbonado, pueden ser clasificadas como espirostanos, furostanos y furoespirostanos.[4] Las de tipo espirostánico, que son las más comunes, constan de un esqueleto de tipo ciclopentanoperhidrofenantreno unido a una cadena lateral constituida por dos anillos oxigenados fundidos a través de un puente cetálico que involucra las posiciones C_{16}, C_{22} y C_{26}. Esta agrupación conforma el **sistema espirocetálico,** característica distintiva del núcleo básico **espirostano** ye sr esponsable de un grupo de reacciones específicas y características de este tipo de compuestos.

El término espirostano tiene su origen en la especial disposición espacial que ocupa el anillo **F** de tipo **tetrahidropiránico** con respecto al **E** de tipo **tetrahidrofuránico**. Estos dos anillos debido a la hibridación sp_3 del C_{22} quee sc omún a ambos, quedan dispuestos en planos perpendiculares. Este hecho, postulado por Marker[5] en 1942, ha quedado debidamente establecido por estudios de Difracción de Rayos X;[6] la inspección de gráficos moleculares[7] de estos compuestos evidencia la especial disposición de los anillos **E** y **F** yd el os átomos de oxígeno integrantes del puente cetálico (Fig. 1).

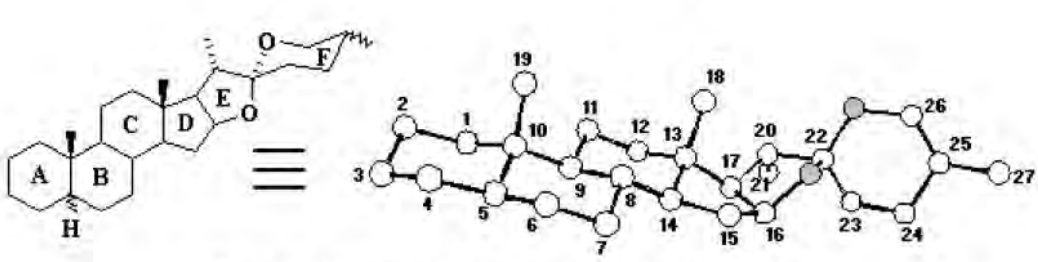

Fig. 1. Núcleo básico espirostano (átomos de hidrógeno implícitos).

La presencia de los centros quirales **C_{20}**, **C_{22}** y **C_{25}** en la cadena lateral espirocetálica constituye también un elemento responsable de determinadas características físicas y de reactividad química de estos compuestos. Hasta la fecha, todas las sapogeninas esteroidales aisladas presentan con una sola excepción,[8] configuraciones **20S, 22R** para las no sustituidas en C_{23} y **20S, 22S** para las sustituidas en este átomo. Esto implica orientación **a pseudoecuatorial** para el grupo metilo **21** directamente enlazado a **C_{20}** y **a pseudoaxial** para el átomo de oxígeno integrante del anillo **E**. Por otra parte, han sido aisladas numerosas sapogeninas esteroidales tanto con configuración **25R** como **25S** que implican orientaciones **ecuatorial** y **axial** respectivamente para el grupo metilo **27** enlazado a **C_{25}**. En este caso, la orientación axial introduce un factor de desestabilización que justifica que los compuestos de la serie **25S** sean menos numerosos que los de la serie **25R**.[9a]

Los restantes anillos **A**, **B**, **C** y **D** constituyentes del núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno característico de los esteroides en general, confieren a las sapogeninas esteroidales las propiedades físicas y de reactividad química derivadas de la estructura y funcionalidad del núcleo esteroidal. Así, son válidas para estos compuestos las generalizaciones hechas acerca de la reactividad[9b] y características espectroscópicas[10,11] para los esteroides. Las sapogeninas esteroidales quedan clasificadas, al igual que los esteroides en general, en integrantes de las series **5**α o **5**β según sea **trans** o **cis** la fusión de los anillos **A** y **B**,o Δ^5 las que presentan un doble enlace en las posiciones **C_5** y **C_6**.

La amplia gama de posibilidades de sustitución en el núcleo esteroidal, de posiciones en que pueden estar situadas una o varias insaturaciones y la combinación de estos factores, hace que el número de compuestos posibles sea considerablemente grande. Blunden realizó una compilación de las propiedades físicas, principales señales en RMN ^{1}Hy fuentes de aislamiento de 204 sapogeninas esteroidales que aparecen organizadas según el patrón de sustitución presente en cada uno de los anillos.[12] En general, se observa que los sustituyentes más comunes son las funciones alcohólica y carbonílica; siendo frecuentes las sustituciones en el anillo **A**, especialmente la **3**β por un grupo hidroxilo. Se reporta además, la presencia de sustituyentes e insaturaciones en los anillos restantes. Han sido aislados además, compuestos que presentan sustituyentes oxigenados en la cadena lateral, mayormente en la posición **C_{23}**, que se consideran poco comunes tomándose en cuenta que de las 204 sapogeninas esteroidales incluidas en la revisión, sólo 16 corresponden a compuestos 23-hidroxilados, mientras que sólo ha sido aislado un compuesto portador de una función carbonílica[13] en **C_{23}**.

Reacciones características de las sapogeninas esteroidales

Como se ha planteado, en la sapogeninas esteroidales las propiedades químicas derivadas de las funciones presentes en los anillos A,B ,CyD ,s on similaresal as descritas para los esteroides en general. La presencia de una agrupación cetálica sobre **C_{22}** confiere a los compuestos espirostánicos un grupo de características particulares. Existen numerosas evidencias de que en disolución se presenta un proceso de tautomerismo que implica la apertura momentánea del anillo **F** (Fig. 2). Este proceso, que incluye dos formas enólicas posibles, **(d)** y **(e)**, está desplazado hacia la forma espirocetálica **(a)** de forma que la cantidad presente de las especies **(d)** y **(e)** en el equilibrio es muy pequeña, pero suficiente para justificar determinadas reacciones de la cadena lateral. La presencia de un ácido fuerte capaz de protonar el oxígeno sobre **C_{26}** desplaza dicho equilibrio hacia las formas enólicas.

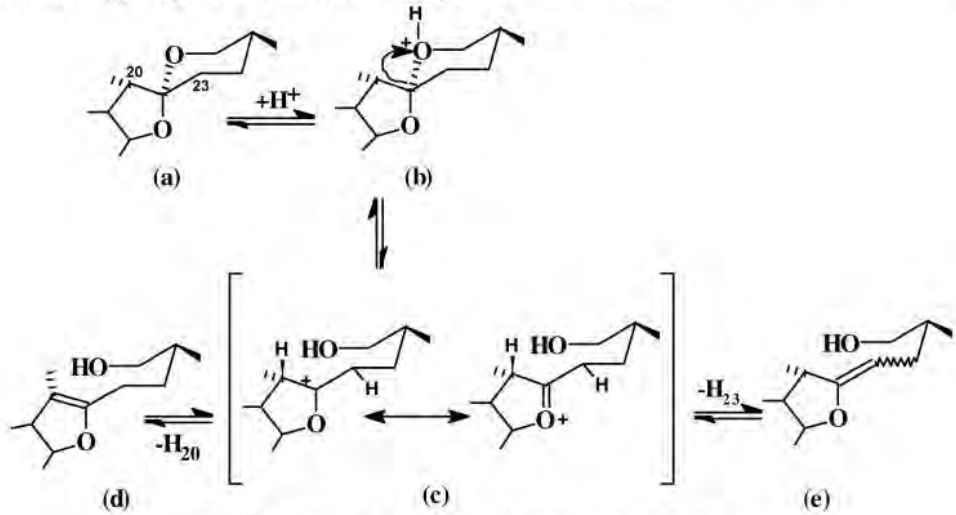

Fig. 2. Tautomerismo ceto-enólico de las sapogeninas esteroidales.

Reacciones de sustitución en la cadena lateral y su utilidad sintética

La existencia de un equilibrio en que el sistema espirocetálico coexiste con sus formas enólicas sugiere que estas pueden ser atacadas por un electrófilo lo suficientemente fuerte produciendo diferentes reacciones donde pueden, en principio, incorporarse sustituyentes a la posición C_{23} yq ue constituye la llave para la transformación de la cadena lateral (Fig. 3). El hecho de que en estas reacciones sólo esté involucrada la posición **C_{23}** sugiere que la especie predominante en el tautomerismo ceto-enólico característico de las sapogeninas esteroidales es la portadora de un doble enlace entre las posiciones **C_{22}** y **C_{23}**.

El tratamiento con bromo de soluciones de sapogeninas esteroidales conduce a la formación de compuestos bromados en **C_{23}** en los que se detecta la presencia de los epímeros **23S (1) ecuatorial y 23R (1a) axial**, cuyas identidades han sido establecidas utilizando técnicas de **IR, RMN ^{1}H** [14] y **RMN ^{13}C.**[15] Djerassi y col. tras producir la deshidrohalogenación de una 23-bromosapogenina realizaron la epoxidación de la olefina resultante **(2)**. La separación y el tratamiento con **$LiAlH_4$** de los epóxidos α y β producidos con-

duce a compuestos 23 ó 24 hidroxilados.[16] El hecho de que sólo es posible producir la deshidrohalogenación del isómero **23R** (axial), que sólo se produce en la reacción de bromación en un **35-40 %,** limita las posibilidades de este método para ser utilizado como alternativa con fines sintéticos. Callow y col. reportan además que la reacción con cloruro de yodo produce un compuesto 23 yodado **(3)**[14] cuya configuración **23S** se determinó con la espectroscopia **IR** y fue corroborada mediante técnicas de **RMN** bidimensional homonuclear y heteronuclear.[17] El tratamiento del acetato de 23-iodotigogenina con ácido metacloroperoxibenzoico produce la lactona bisnorcolánica **(4)** y la 23-cetosapogenina **(5)**.[17] Estos compuestos habían sido previamente obtenidos[18] por tratamiento de una sapogenina esteroidal con CrO_3. Ambos métodos deben ser considerados alternativas de poca utilidad sintética dado los pobres rendimientos que originan.

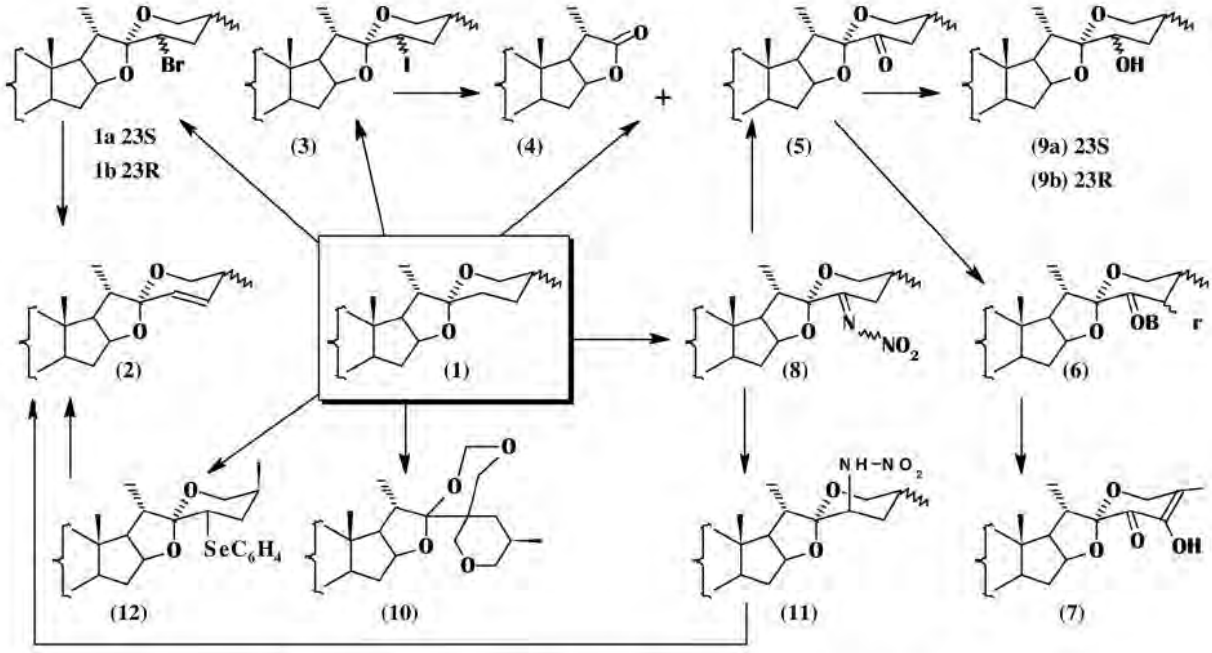

Fig. 3. Reacciones de sustitución en C_{23}. Transformación de la cadena lateral.

Barton y col. reportaron que la reacción del acetato de $\Delta^{9\text{-}11}$**-hecogenina** disuelto en ácido acético glacial con nitrito de sodio y trifluoruro de boroeterato produce la nitrosación de la posición C_{23} dando lugar a un compuesto de tipo 23-oximino, como resultado de la protonación y reordenamiento del grupo nitroso introducido en C_{23}[19] que da lugar a la 23-cetosapogenina **(5)** al ser tratado en columna de alúmina de actividad Brockman III. La bromación de estas 23-cetosapogeninas y la hidrólisis del compuesto bromado en C_{24} **(6)** produce el cetol **(7).**[19] Suárez y col. han extendido la reacción de nitrosación a otras sapogeninas[20] y demostraron que el producto de ella es realmente un compuesto de tipo 23-nitroimino **(8)** y que en efecto, da lugar a las 23-cetosapogeninas **(5)** al ser tratado en columna de gel de sílice o de alúmina de actividad Brockman III.[21]

La hidrogenación catalítica sobre PtO_2 o la reducción de los compuestos carbonílicos con borohidruro de sodio da lugar a los epímeros 23-hidroxilados con **23S (9a) ecuatorial** y **23R (9b) axial** respectivamente.[21] El tratamiento de una sapogenina con formaldehído produce el aducto **(10)** que ha sido trasformado en diferentes compuestos.[19] Se reporta además que el tratamiento del acetato de sarsapogenina con cloruro de fenilselenio da lugar al acetato de 23S-fenilselenilsarsapogenina **(12)** que al ser tratado con un exceso de peróxido de hidrógeno en tetrahidrofurano produce el 23-fenilselenóxido que por eliminación pirrolítica da lugar a la sapogenina 23-24 insaturada **(2)**[22] La reducción con borohidruro de sodio de compuestos 23-nitroimino **(8)** pertenecientes a la serie 25S y el tratamiento de la 23-nitroamina producida **(11)** con anhidrido acético y piridina produce la sapogenina 23-24 insaturada **(2).**[23] El tratamiento de la olefina **(2)** con terbutóxido de potasio en medio básico provoca la migración del doble enlace hacia la posición C_{24}-C_{25}[16] lo que abre la posibilidad de funcionalización de C_{25}.

Reacción de intercambio en medio ácido. Reacción Iso. En 1939, Marker reportó que cuando una solución etanólica de una sapogenina esteroidal de la serie **25R** se calienta en presencia de **HCl**, se produce una mezcla de dos compuestos identificados como el compuesto original **25R** y su isómero **25S.**[24] Posteriormente, Wall demostró que la reacción ocurre en ambos sentidos y que una vez establecido el equilibrio, la composición de la mezcla es de un **80 %** del compuesto **25R** yu n **20 %** del compuesto **25S.**[25] Años más tarde, Woodward postuló un mecanismo de autooxidación-reducción reversible[26] que explica la inversión de la configuración en C_{25} (Fig. 4).

El proceso consiste en una sucesión de pasos de equilibrio que son; la protonación del oxígeno sobre C_{26} para producir la especie **(f)** y su isomerización a **(g)** en la que la carga positiva sobre C_{22} puede deslocalizarse contribuyendo a su estabilización. El paso clave es la migración de un hidruro de C_{26} a C_{22} produciéndose sobre C_{25} el aldehído protonado **(h)** cuya forma enólica **(i)** involucra la posición C_{25} y es responsable de la pérdida momentánea de la configuración. El proceso contrario produce ambas configuraciones sobre C_{25} en relación 4/1 favorable a la configuración **25R**.L am ás baja proporción en que se produce el compuesto **25S (j)** puede atribuirse a que la disposición axial resultante para el metilo **27** constituye un factor de desestabilización que reprime la formación de este tipo de compuestos.

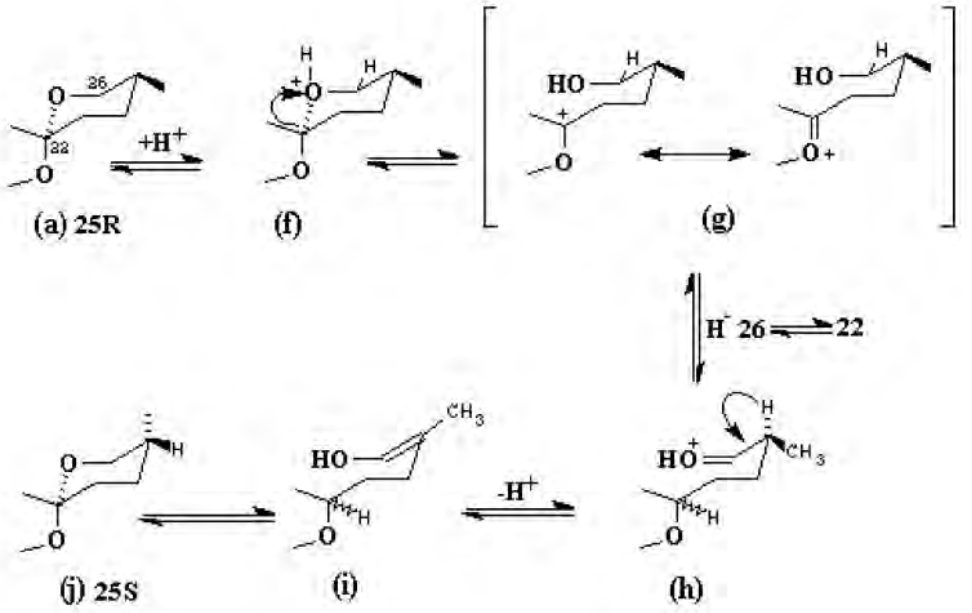

Fig. 4. Mecanismo de la reacción Iso.

Numerosas evidencias que sustentan el mecanismo propuesto por Woodward han sido acumuladas sobre. Experimentos de intercambio en medio ácido realizados en solventes próticos deuterados demuestran la incorporación de deuterio a **C_{23}** después de un corto período de reflujo que al extenderse, produce la incorporación de deuterio a **C_{20}** y posteriormente a **C_{25}**.[16] La incorporación de deuterio a **C_{25}** evidencia el intercambio en esta posición **(h↔i).** El orden en que se incorpora deuterio a cada una de las posiciones **C_{23}** y **C_{20}** constituye además una evidencia de que la forma enólica que involucra a **C_{23}** predomina sobre la que involucra a **C_{20}**.L a formación del 26-tiocetal reportada por Djerassi[27] demuestra la existencia de la especie **(h)** portadora de una función carbonílica en **C_{26}**. Seo y col.[28] han reportado que el tratamiento en medio ácido de un compuesto furos-tánico deuterado en **C_{22}** yp ortadord eu na Idehídoe n **C_{26}** produce, en proporciones semejantes a las producidas en la reacción Iso, la mezcla de sapogeninas esteroidales **25R** y **25S** deuteradas en **C_{26}**. Este último hecho constituye un argumento que puede considerarse concluyente en favor del mecanismo propuesto por Woodward y al carácter reversible de la migración de hidruro de **C_{22}** a **C_{26} (g↔h)**, paso clave en este proceso.

Reacciones de apertura del sistema espirocetálico

Han sido reportadas varias reacciones que producen la apertura del sistema espirocetálico **(Fig. 5)**. Barton encontró que el tratamiento de una sapogenina esteroidal disuelta en ácido acético con trióxido de cromo produce el correspondiente ácido sapogenoico **(13)**[29] y que la reacción del benzoato de diosgenina con tetrafluorborato de tritilo da lugar después de la benzoilación al dibenzoato de kriptogenina **(14)**.[30] Miner y Wall encontraron que al pasar una corriente de ácido clorhídrico a través de una solución de acetato de diosgenina en anhídrido acético se producía el 3,26-diacetato de 26α-cloro-22-oxo-colesterol **(15)**.[31] Se conoce que el tratamiento de una sapogenina esteroidal con ácido acético a reflujo en presencia de un ácido de Lewis da lugar a las pseudosapogeninas,[32] compuestos furostánicos portadores de insaturaciones de tipo $\Delta^{20\text{-}22}$ **(16)** predominantemente[33] o Δ^{22} **(16a)** en menor escala.[34] Djerassi encontró que la reacción de una sapogenina esteroidal con etanoditiol o propanoditiol en presencia de trifluoruro de boro eterato produce el 26-tiocetal **(17)**.[29] Se reporta que la reducción de Clemensen de la diosgenina produce el 16β,27-dihidroxicolesterol **(18)**[35] yq ue el tratamiento con $LiAlH_4/AlCl_3$[36] en éter etílico o la reducción catalítica sobre PtO_2 en medio ácido[28,37] produce la correspondiente dihidrosapogenina(19), estructura furostánica saturada cuya configuración en **C_{22}** fue inferida en base a una secuencia de reacciones[38] y corroborada con la ayuda de un experimento NOE diferencial.[39]

Características espectroscópicas fundamentales de las sapogeninas esteroidales

Espectroscopia Infrarroja

Además de las características derivadas de la absorción **IR** del núcleo esteroidal que coinciden con las de los esteroides y reportan en la mayoría de los casos sólo información sobre las funciones presentes en el esqueleto esteroidal, el espectro **IR** de las sapogeninas esteroidales muestra un sistema de bandas en la zona de **135 0** a **850 cm^{-1}** debido a vibraciones propias de la cadena lateral espirocetálica y que están asociadas con los estrechamientos de los enlaces **C-C** y **C-O**. Las bandas que aparecen en **920-915** y **899-894 cm^{-1}**, son de especial interés para la determinación de la configuración de **C_{25}**, por la característica de que en sapogeninas de la serie **25S** la de mayor frecuencia es aproximadamente cuatro veces más intensa que la de menor frecuencia;mientrasque en compuestos de la serie **25R** la banda en **899-894 cm^{-1}** es aproximadamente dos veces más intensa que la de 920-915 cm^{-1}. Adicionalmente, las bandas en **987-984** y **857 cm^{-1}** en compuestos **25S** y **981-976** y **863 cm^{-1}** en los **25R** permiten también la diferenciación.[40,9c] La sustituciónen los anillos E y F causa una marcada alteracióndel sistema de bandas característicode esta familia de compuestos. El carácter de las alteraciones producidas está estrechamente ligado a la naturaleza, posición y orientación del sustituyente.[41] Estas bandas han sido empleadas con éxito en la diferenciaciónde pares de isómeros de compuestos sustituidos en la cadena lateral.

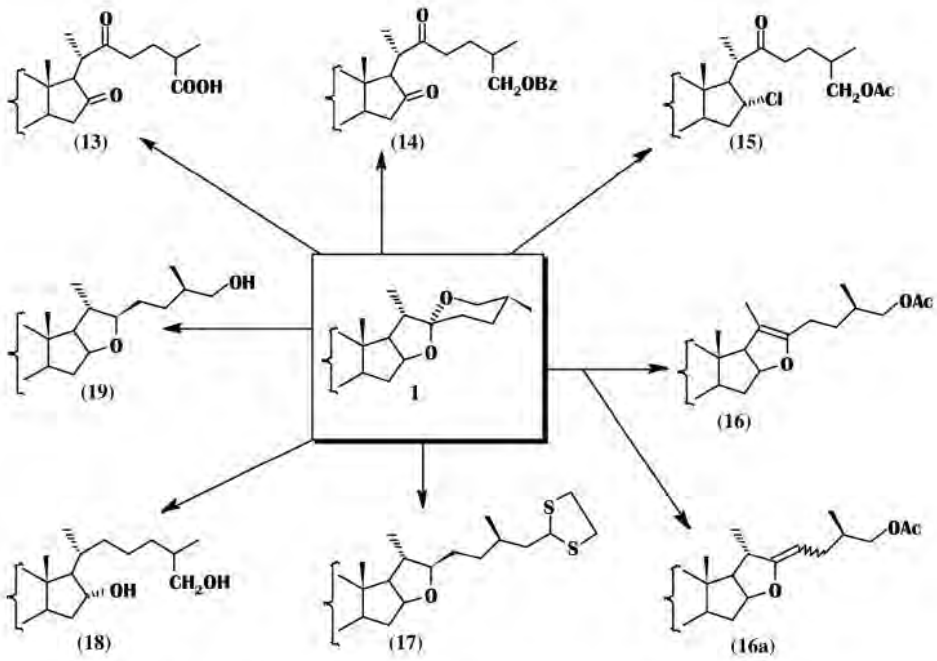

Fig. 5. Cadenas laterales que se forman por la apertura del anillo F.

Resonancia Magnética Nuclear ^{1}H

Los espectros **RMN ^{1}H** de estos compuestos han sido detalladamente estudiados. Entre las características derivadas de la cadena lateral espirocetálica se destaca la señal correspondiente a **H-16** que aparece entre **4,20** y **4,60** ppm en forma de multiplete como resultado de acoplamientos con los protones vecinos **15**α, **15**β y **17**α. Otra señal de interés es la correspondiente a **H-26 (3,20-4,45 ppm)** quee nc ompuestos de la serie **25R** aparece desdoblada en dos señales asociadas a los protones axial (triplete) y ecuatorial (doble doblete) debido al acoplamiento geminal entre éstos y vecinal con el protón axial sobre **C_{25}**. En algunos casos es posible observar acoplamientos a larga distancia ***"en W"*** entre los protones ecuatoriales **H-24** y **H-26** que confieren a la señal de este último apariencia de doble doblete de dobletes. Otras señales de interés son los dobletes correspondientes a los grupos metilo **21** y **27** que aparecen en **0,95-1,05** y **0,78-0,80 ppm** respectivamente en compuestos de la serie **25R**. Las señales de los grupos metilo **18** y **19** no manifiestan marcada dependencia de la sustitución en la cadena, apareciendo como singletes a **0,95-0,98** y **0,81-0,83 ppm** respectivamente. Ha sido reportada la asignación total de las señales del espectro de **RMN ^{1}H** del acetato de hecogenina utilizando técnicas de **RMN bidimensional**[42]. En general, los corrimientos químicos de los protones situados en la cadena lateral muestran diversos grados de dependencia de la sustitución, naturaleza y orientación de los sustituyentes presentes en los anillosD ,EyF .

Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C

Las características mostradas por las sapogeninas esteroidales en **RMN ^{13}C** han sido detalladas en varios trabajos.[4,43,44] Una vez más, se observa que las generalizaciones hechas en el campo de las aplicaciones de la **RMN ^{13}C** al os esteroides[10,11] pueden ser empleadas para la determinación de los patrones de sustitución y la estereoquímica en los anillos **A**, **B**, **C** y **D**. Tres señales fundamentales que caracterizan la agrupación espirocetálica, son las correspondientes a **C_{16} (78-82 ppm,** moderadamente sensible a la sustitución en los anillos **C, D** y **E**), la de **C_{22} (105-111 ppm)** yl ad e **C_{26} (65-68 ppm).** Es de especial utilidad para la determinación de la configuración en **C_{25}** la señal perteneciente a **C_{23}** dado el blindaje **(~4p pm)** que se observa en la respectiva señal de los compuestos de la serie **25S** con respecto a la posición de esta en compuestos de la serie **25R (31pp m).** En general, las señales correspondientes a los átomos de carbono integrantes de la cadena lateral muestran diverso grado de dependencia de la sustitución, naturaleza y orientación del sustituyente en dichac adenaoe ne la nillo **D**.

Espectrometría de Masas

Varios son los trabajos que han sido dedicados al estudio de las fragmentaciones inducidas por impacto electrónico en la sapogeninas esteroidales.[45] En general, los espectros de masas de estas sustancias son mucho menos complejos que los correspondientes a los núcleos esteroidales, colestano y androstano, pero algo más complejos que los correspondientes a los etilencetales de la colestan-3-ona y la androstan-3-ona. Este aspecto tiene su explicación en la gran capacidad de localización de la carga que tienen las agrupaciones cetálicas, hecho que produce que las fragmentaciones fundamentales estén relacionadas con las citadas agrupaciones perdiendo importancia las relacionadas con el núcleo esteroidal. En el caso de las sapogeninas esteroidales, como consecuencia de que los anillos E y F ocupan planos perpendiculares, se favorece, debido a sobrelapamientos orbitales, sólo determinadas fisiones en iones moleculares con la carga localizada en uno u otro oxígeno. Así pues, el espectro de masas (12 eV) del (25R)-5α-espirostano presenta importantes picos correspondientes a fragmentos en los que están involucrados losa nillos A, B, CyD(m/c 122, 257, 271, 286) yq ue en general, son alterados por las sustituciones en el núcleo esteroidal de la misma forma que en los esteroides.

Son de particular interés los picos correspondientes a las fragmentos del núcleo esteroidal en los que está involucrado el anillo E (m/c 328, 331, 341) y fragmentos correspondientes puramente al anillo F (m/c 112, 126, 139 pico base). La susti-

tución en la cadena lateral produce cambios notables en los caminos de fragmentación asociados a los anillos E y F lo que da lugar a la desaparición del pico base en m/c 139, hecho que permite conocer si el compuesto presenta o no sustitución en la cadena lateral. La Espectrometría de Masas constituye una herramienta ineludible cuando se trata de la identificación de nuevas sustancias en general y en particular de sapogeninas esteroidales aisladas del medio natural.

BIBLIOGRAFIA

1. Joly R. **Phytochemistry, 8,** 1709, 1969.
2. Varma K.R., Wickramasinghe J.A.F. and Caspi E. **J Biol Chem., 244,** 3951, 1969.
3. Tomita Y. and Uomori A. **Chem. Commun.,** 284, 1971.
4. Agrawal P.K., Jain D.C., Gupta R.K.; Thakur R.S. **Phytochemistry, 24**, 11, 2479, 1985.
5. Marker R.E. and Shabica A.C. **J. Am. Chem. Soc., 64**, 147, 1942.
6. Callow R.K., James V.H.T., Kennard O. and Paton P.N. **J. Chem. Soc. (C),** 288, 1966.
7. Gonzalez R., Iglesias M., Montero L.A. y Coll F. Gráficos y Modelos moleculares de sapogeninas esteroidales. XIII Conf. Química Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, 1990.
8. Chakravarty A.K., Dahr T.K. and Pakrashi S.C. **Tetrahedron. Lett. 40**, 3835, 1978.
9. Fieser L. and Fieser M. Steroids. Reinhold New York. N.Y. a) Cap 21, 824; b) Cap. 6-9, 189-329; c) Cap. 21, 830, 1959.
10. Blunt J.W. and Stothers J.B. **Org. Magn. Resonance, 9**, 439, 1977.
11. Eggert H., Van Antwerp C.L., Bhaca N.S. and Djerassi C.**J . Org. Chem., 41,** 71, 1976.
12. Patel A.V., Blunden G., Crabb T.A., Sauvaire Y.,Baccou Y.C. **Fitoterapia, 58**, 67, 1987.
13. González A.G., Freire R., Hernández R., Salazar J.A. and Suárez E. **Phytochemistry, 14,** 2483, 1975.
14. Calow R.K., James V.H.T., Kennard O. and Paton P.N. **J. Chem Soc., (C)**, 288, 1966.
15. Iglesias M., Pérez C. y Coll. F. Síntesis de bromosapogeninas esteroidales epiméricas. XIII Conferencia de Química, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, 1990.
16. Faul W.**H.**, Failli A. and Djerassi C. **J. Org. Chem., 35,** 8, 2571, 1970.
17. Iglesias M., Pérez C., Alvarez R.**y** Coll F. Reacción del acetato de 23-iodotigogenina y el ácido metacloroperoxibenzoico. XIV Conf. Química, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, 1994.
18. Callow R.K. and Massy-Beresford P.N. **J. Chem. Soc.**, 4482, 1957.
19. Barton D.H.R., Sammes P.G., Taylor M.V. and Werstiuk E. **J Chem Soc. (C)**, 1977, 1970.
20. González A.G., Freire R., García-Estrada J.A. and Suárez E. **Ann. Quim., 67**, 903, 1971.
21. González A.G., Freire R., García-Estrada J.A. and Suárez E. **Tetrahedron, 28,** 1289, 1972.
22. González A.G., Betancor C., Francisco C.G., Hernández R., Salasar J.A. and Suárez E. **Tetrahedron Lett., 26**, 2959, 1977.
23. Cosme G.F., Freire R., Hernández R., Melián D., Salasar J.A. and Suárez E. **J. Chem. Soc. Perkin Trans., I,** 287, 1983.
24. Marker R.E. and Rorhmann E. **J. Am. Chem. Soc., 61**, 486, 1939.
25. Wall M.E., Serota S. and Witnauer L.P. **J. Am. Chem. Soc., 77**, 3086, 1955.
26. Woodward R.B., Sondheimer F. and Mazur Y. **J. Am. Chem. Soc., 80**, 6693, 1958.
27. Djerassi C., Halpern O., Pettit G.R. and Thomas G.H. **J. Org. Chem., 24**, 1, 1959.
28. Seo S., Uomori A. and Takeda K. **J. Org. Chem., 51**, 3823, 1986.
29. Barton D.H.R., Kulkarni Y.D. and Sammes P.G. **J. Chem. Soc. (C),** 1149, 1971.
30. Barton D.H.R., Magnus P.D., Smith G. and Zurr D. **Chem. Comm.**, 861, 1971.
31. Miner R.S. and Wallis E.E. **J. Org. Chem., 21**, 715, 1956.
32. Wall M.E., Kenney H.E. and Rothman E.S. **J. Am. Chem. Soc., 72**, 5665, 1955.
33. Iglesias M., Coll. F.**y** Pérez C. Características espectroscópicas de pseudosapogeninas esteroidales. XIII Conf. de Química, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, 1990.
34. Iglesias M., Coll. F.**y** Pérez C. **Revista de Quimica Universidad de Yucatán, 2**, 1, 1994.
35. Marker R.E., Turner D.L. **J. Am. Chem. Soc., 63**, 767, 1941.
36. Pettit G.R. and Bowyer W. J. **J. Org. Chem., 25**, 84, 1960.
37. Pérez R., Iglesias M., Pérez C. y Coll F. Síntesis y caracterización de estructuras espirostánicas y furostánicas polihidroxiladas. XIV Conf. de Química, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, 1994.
38. González A.G., Francisco C.G., Freire R., Hernández R, Salasar J.A. and Suárez E. **Tetrahedron Lett., 49-50**, 4289, 1974.
39. Iglesias Arteaga M.A., Pérez Gil R., Leliebre V., Pérez Martínez C. S. and Coll F. **Journal of Chem. Res., 1996.** En prensa. Número de referencia: 6/05336J/JES.
40. Jones N., Katzenenellenbogen E., and Dobriner K. **J. Am. Chem. Soc., 75**, 158, 1953.
41. Takeda K., Minato H., Shimaoka A. and Matsui Y. **J. Chem. Soc.,** 4815, 1963.
42. Kirk D.N., Toms H.C., Douglas C. and White K.A. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.**, 1567, 1990.
43. Eggert H., and Djerassi C. **Tetrahedron Lett., 42**, 3655, 1975.
44. Tori K., Seo S., Terui Y., Nishikawa J. and Yasuda F. **Tetrahedron Lett., 22**, 2405, 1981.
45. Faul W.H. and Djerassi C. **Org. Mass. Spectrom., 3, 1187, 1970.**