

INSTITUTO DE PRODUCTOS  
NATURALES ORGANICOS  
C.S.I.C.

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
QUIMICAS

REACCIONES DE ABSTRACCION INTRAMOLECULAR DE HIDROGENO  
PROMOVIDAS POR RADICALES AMINO NEUTRO Y RADICALES ALCOXIDO.

MEMORIA presentada  
para aspirar al grado  
de Doctor en Ciencias  
Químicas por:

JOSE IMELDO CONCEPCION ACOSTA

La Laguna, Septiembre 1985



Esta tesis ha sido realizada en el Instituto de Productos Naturales Orgánicos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, durante los años 1982-1985, bajo la dirección de los Doctores Ernesto Suárez López y Rosendo Hernández González, a quienes expreso mi mas sincero agradecimiento.

Asimismo quiero expresar mi agradecimiento a las Unidades de Esteroides y Servicios por su colaboración.

JOSE MANUEL ARTEAGA DARIAS, Profesor Titular de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad de La Laguna, como profesor ponente.

HACE CONSTAR: que ha revisado el presente trabajo considerando que cumple los requisitos necesarios para que pueda ser presentada como Tesis Doctoral.

La Laguna a 1 de Septiembre de mil novecientos ochenta y cinco.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. M. Arteaga Darías', written in a cursive style.

fdo. José Manuel Arteaga Darías

ERNESTO SUAREZ LOPEZ, Doctor en Ciencias Químicas, Investigador Científico del C.S.I.C.

CERTIFICA: que Don José Imeldo Concepción Acosta, licenciado en Ciencias Químicas, ha realizado los trabajos que han conducido a la Memoria:

"REACCIONES DE ABSTRACCION INTRAMOLECULAR DE HIDROGENO PROMOVIDAS POR RADICALES AMINO NEUTRO Y RADICALES ALCOXIDO", en el Instituto de Productos Naturales Orgánicos.

Para que conste, expido el presente certificado en La Laguna a uno de Septiembre de mil novecientos ochenta y cinco.



fdo. Ernesto Suárez López

Doctor en Ciencias Químicas

## INDICE

INTRODUCCION.....	1
PARTE TEORICA	
Capitulo 1º	
1.1.- Introducci3n.....	11
1.2.- S3ntesis de 5a-colestan-3β-ol-6β,19-epimino-dietilfosfato.....	19
1.3.- S3ntesis del acetato de 5a-colestan-3β-ol-6β,19-epimino- difenilfosfato.....	27
1.4.- S3ntesis del acetato de 5a-colestan-3β-ol-6β,19-epimino- dibencilfosfato.....	34
1.5.- S3ntesis de los acetatos de pregn-5-en-3β-ol-18,20R y 18,20S-epimino-dietilfosfato.....	38
1.6.- S3ntesis del acetato de pregn-5-en-3β-ol-18,20S-epimino- dibencilfosfato.....	46
1.7.- S3ntesis del acetato de 3β,24-epimino-dietilfosfato- friedelan-29-ol.....	49
1.8.- S3ntesis de 5-dietil y dibencil-fosforamida-4-metil- pentanoato de 20 ξ-yodo-5a-pregnan-16β-ol.....	56
Capitulo 2º	
2.1.- Introducci3n.....	65
2.2.- S3ntesis del acetato de 6β,19-epoxi-5a-colestan-3β-ol.....	77

2.3.- Síntesis de los acetatos de 18,20R y 18,20S-epoxi-pregn-5-en-3 $\beta$ -ol.....	79
2.4.- Síntesis del acetato de tigogenina.....	84
2.5.- Ciclacion del ácido labdanolico.....	86
2.6.- Síntesis y ciclacion de 8 $\alpha$ -15-labdanodiol.....	86
2.7.- Síntesis del metil ester del 3 $\beta$ ,24-epoxi-friedelan-29-oico.....	88
2.8.- Síntesis del acetato de 3 $\beta$ ,24-epoxi-friedelan-30-ol.....	92
2.9.- Síntesis y funcionalizacion del 4 $\beta$ -colestanol.....	97
2.10.-Tratamiento del acetato de 5 $\alpha$ -colestan-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dietil y dibencil-fosforamida con IBDA-yodo; y con IBTF-yodo.....	107
2.11.-Reacción de los acetatos de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20S-dietil y 20R-dibencilfosforamida con IBDA-yodo.....	107

### Capitulo 3º

3.1.- Introducción.....	109
3.2.- Reacción de 8 $\alpha$ ,12-epoxi-labdan-15-oico con IBDA-yodo.....	113
3.3.- Síntesis de los acetatos de androst-5-en-3 $\beta$ -ol-17 $\alpha$ y 17 $\beta$ -yodo...	115
3.4.- Síntesis del acetato de 24-nor-5 $\beta$ -colan-3 $\alpha$ -ol-23-yodo.....	118
3.5.- Síntesis y reacción del acetato de (25R)-5 $\alpha$ -furostan-3 $\beta$ -ol-26-oico con IBDA-yodo, y con IBTF-yodo.....	120
3.6.- Síntesis del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20-yodo.....	122
3.7.- Síntesis y descarboxilacion del 3-oxo-friedelan-29-oico.....	123
TECNICAS GENERALES UTILIZADAS.....	124

### PARTE EXPERIMENTAL

#### Capitulo 1º

1.2.-.....	127
1.3.-.....	133

1.4.-.....	137
1.5.-.....	141
1.6.-.....	148
1.7.-.....	152
1.8.-.....	157

### Capitulo 2º

2.2.-.....	165
2.3.-.....	169
2.4.-.....	175
2.5.-.....	177
2.6.-.....	178
2.7.-.....	180
2.8.-.....	184
2.9.-.....	187
2.10.-.....	198
2.11.-.....	199

### Capitulo 3º

3.2.-.....	201
3.3.-.....	203
3.4.-.....	205
3.5.-.....	208
3.6.-.....	212
3.7.-.....	213

CONCLUSIONES.....	215
-------------------	-----

BIBLIOGRAFIA.....	216
-------------------	-----

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

## INTRODUCCION

La sustitución de un átomo de hidrógeno en carbono alifático de una molécula saturada, por un grupo funcional, requiere el debilitamiento previo del enlace que los une. En reacciones iónicas este requisito se consigue con la asistencia de un grupo activante adyacente como nitro ( $\text{NO}_2$ ), carbonilo ( $\text{COR}$ ), sulfona ( $\text{SO}_2\text{R}$ ), ester ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), ciano ( $\text{CN}$ ), aminio ( $\text{NH}_3^+$ ), amido ( $\text{CONH}_2$ ), etc. No ocurre lo mismo con los compuestos insaturados en los que se observa una marcada pérdida de fuerza del enlace carbono-hidrógeno en las posiciones adyacentes a la insaturación. Tampoco se necesita una activación previa en las reacciones por radicales libres, ya que dichos radicales pueden ser generados con la energía suficiente para romper enlaces carbono-hidrógeno no activados. Sin embargo las reacciones radicalarias intermoleculares tienen poca aplicación práctica en síntesis orgánica debido a su bajo control regioquímico, ya que la especie radicalaria generada, aún en condiciones suaves, no muestra prácticamente selectividad, por lo que en general, se obtienen mezclas indeseadas.

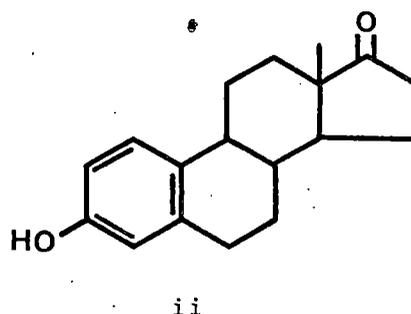
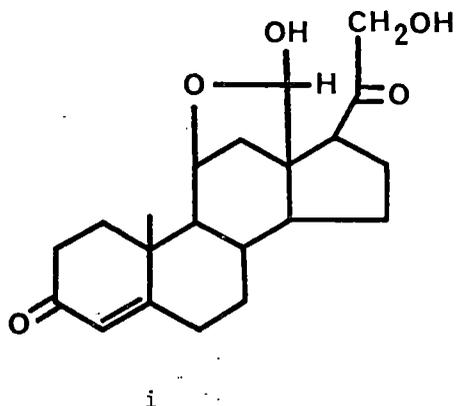
Recientemente se ha visto que en ciertas moléculas, que reúnen determinados requerimientos estructurales y geométricos, se pueden conseguir ataques muy específicos a enlaces C-H, por especies radicalarias generadas en la propia molécula.

Estas reacciones radicalarias intramoleculares, al contrario que las intermoleculares, muestran en general una selectividad muy pronunciada de ahí que hayan adquirido un importante valor sintético, máxime si se tiene en cuenta que es la única forma de funcionalizar algunas posiciones concretas de una molécula.

Es el caso, p. ej. de los metilos 18 y 19 del esqueleto esteroideal que

durante muchos años se consideraron centros inaccesibles ya que los carbonos cuaternarios C-10 y C-13 impedían cualquier ataque desde posiciones contiguas, a pesar de que la química de estos compuestos había evolucionado considerablemente hasta el punto que se podían hacer migrar ó incluso eliminar dichos metilos aunque siempre por métodos pirolíticos drásticos.

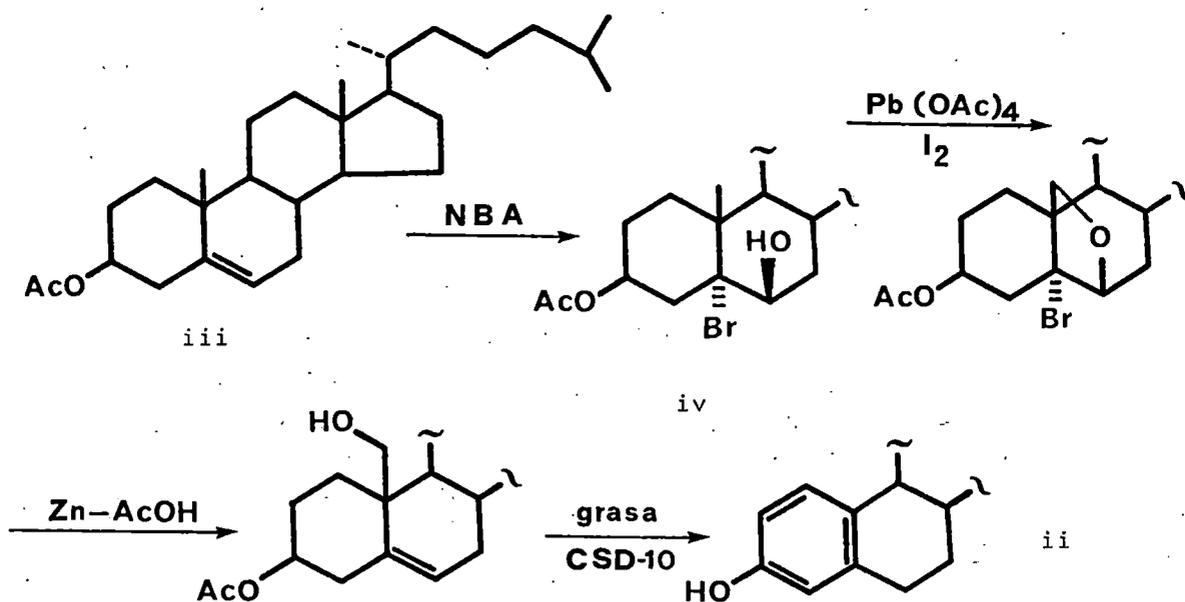
En los años 60, se planteó el problema de poder atacar, de forma controlada y suave estos metilos habida cuenta de la importancia que estaban adquiriendo ciertas hormonas esteroidales como la aldosterona (i), estrona (ii) y otros 19-noresteroides, que requerían la funcionalización previa de estos carbonos.



En el esquema 1 mostramos un elegante proceso químico-biológico, desarrollado por Sih y colaboradores<sup>1</sup> que permitió transformar el acetato de colesterol (iii) en estrona (ii). El producto funcionalizado en C-19, necesario para el proceso biológico se obtuvo por fotólisis del correspondiente  $\delta\beta$ -hipoyodito generado a partir de la bromohidrina (iv).

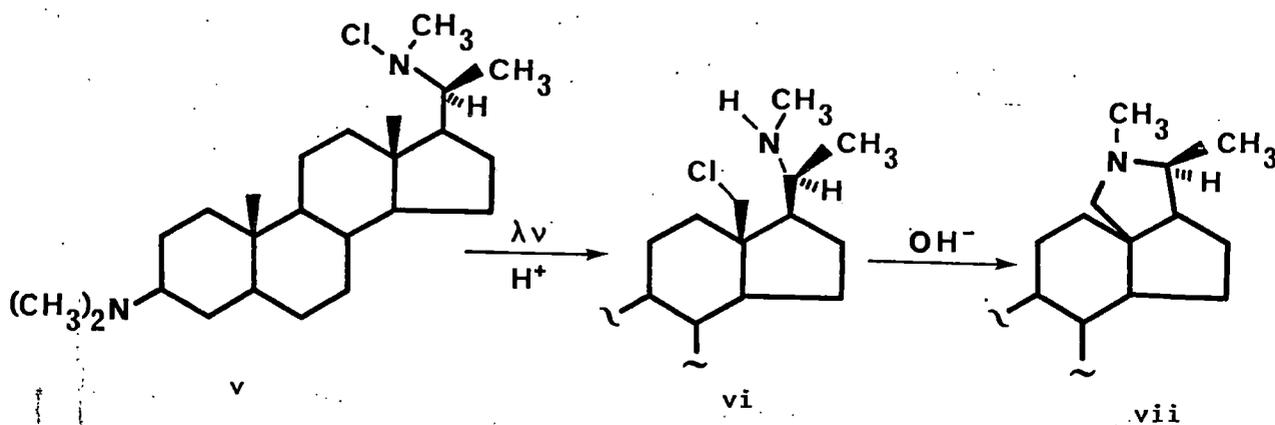
El reto sintético planteado de funcionalizar los metilos angulares en esteroides fue resuelto por primera vez, de forma independiente, por Corey y Jeger en 1958<sup>2,3</sup>, quienes funcionalizan el metilo 18 de compuestos pregnánicos usando los principios que ya se venían aplicando desde hacia muchos años en otras parcelas de la química.

Esquema 1



Así Corey utilizando la reacción de Hofmann-Loeffler-Freytag<sup>4</sup>, reacción que se sabe es efectiva para preparación de pirrolidinas, sintetizó la dihidroconesina (vii), vease esquema 2, por irradiación de la adecuada N-cloro-20a-amina (v) en solución ácida y posterior tratamiento alcalino del intermedio (vi), en el que ya ha habido la transferencia de un átomo de cloro. Dicha transferencia es promovida bien por irradiación o bien por iones ferroso. Para ella Corey<sup>5</sup> propone un

Esquema 2



mecanismo radicalario, aunque otros autores<sup>6</sup> postulan un mecanismo de intercambio intramolecular de cloro e hidrógeno a través de un estado de transición de cuatro centros.

Dos factores parecen ser indispensables en estas reacciones de intercambio:

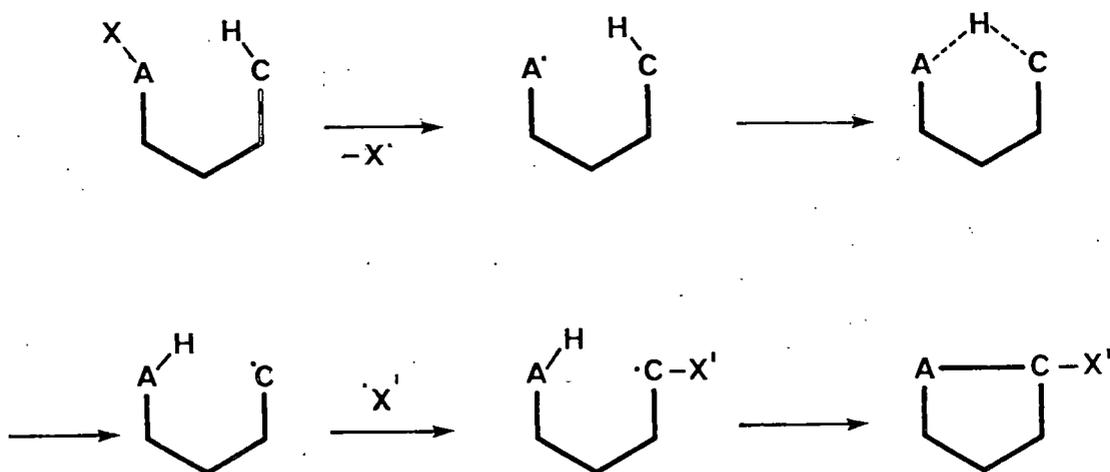
1.- La proximidad de los centros interaccionantes que no debe superar los 2.7 Å.

2.- Que el estado de transición, asumiendo un mecanismo por radicales libres, corresponda a un ciclo de seis miembros en forma de silla.

Consecuentemente, los hidrógenos se transfieren de los carbonos. Estas reacciones de funcionalización remota se conocen en el argot químico como "reacciones de abstracción intramolecular de hidrógeno".

Como mostramos en el esquema 3, la reacción se inicia por homólisis del enlace A-X, seguida de un desplazamiento de hidrógeno al radical en A. El nuevo radical originado en el átomo de carbono se estabiliza atrapando un nuevo radical libre X' que puede ser el propio X.

Esquema 3



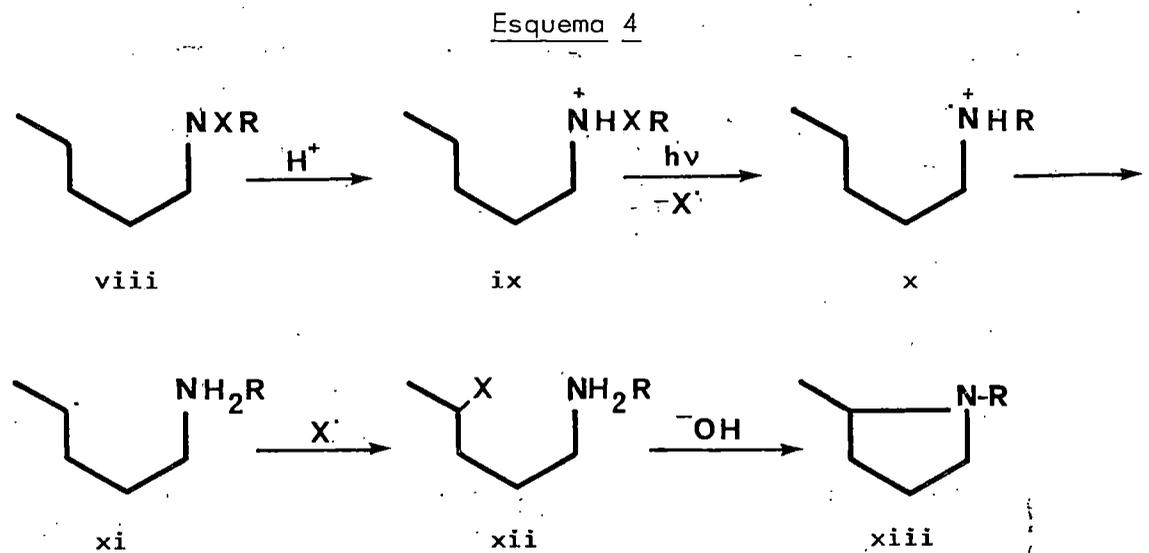
Los estados de transición cíclicos de mas o menos átomos parecen ser demasiado forzados para permitir que la reacción transcurra.

Hasta el momento la reacción de abstracción de hidrógeno se ha realizado solo con radicales en el nitrógeno y el oxígeno (A=O ó N) aunque preferentemente en el caso del oxígeno, y se aplica de forma general en la funcionalización de grupos metilos, metilenos ó metinos de distintos esqueletos carbonados orgánicos que en algunos casos son inaccesibles por otro tipo de reacción. Aún hoy la reacción de funcionalización remota sigue constituyendo un importante objetivo sintético para los químicos orgánicos<sup>7,8,9</sup>.

La única reacción de este tipo en la que se usan radicales en el nitrógeno es la de Hofmann-Loeffler-Freytag<sup>4</sup>, que proporciona un buen método para la síntesis de derivados pirrolidínicos a partir de las correspondientes N-haloaminas<sup>10</sup>.

En esta reacción, la abstracción de hidrógeno se realiza por el radical aminio (x) que se genera a partir de la cloramina protonada (ix) (X=Cl) para lo cual es necesario un tratamiento previo fuertemente ácido.<sup>11</sup>

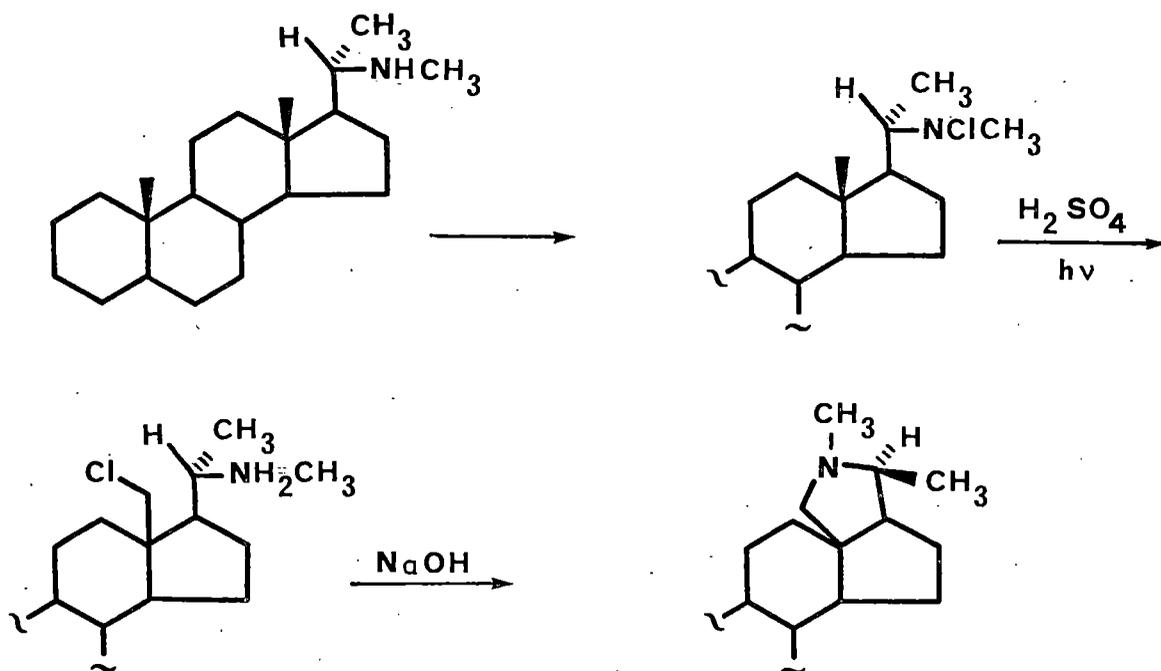
Como mostramos en el esquema 4, la pirrolidina (xiii) resultante del proceso, requiere el tratamiento básico de la correspondiente  $\delta$ -cloramina (xi).



Esta reacción, aunque ampliamente usada en la síntesis de

pirrolidinas con esqueletos carbonados sencillos, ha tenido una aplicación mucho mas limitada en el campo de los esteroides, estando casi exclusivamente utilizada en la funcionalización del metilo 18 a partir de las 20 $\alpha$  ó 20 $\beta$  N-cloro-N-metilaminas pregnánicas. Otra limitación de la reacción es su incompatibilidad con los posibles grupos carbonilos alifáticos presentes en la molécula ya que se produce preferentemente a - cloración<sup>11</sup> frente a la abstracción de hidrógeno. No ocurre lo mismo con las cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -no saturadas que permanecen inalteradas. La ya citada síntesis de la dehidroconesina, realizada por Corey<sup>2</sup>, y la síntesis de la conanina<sup>3,12</sup> que mostramos en el esquema 5, son quizás los ejemplos mas representativos de aplicación de esta reacción a la síntesis de pirrolidinas esteroidales.

Esquema 5

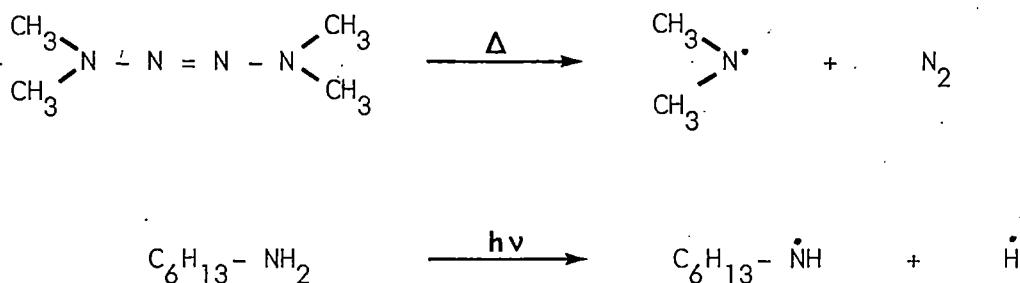


Aunque durante mucho tiempo se pensó que solo las haloaminas secundarias daban esta reacción, se ha visto que en medio ácido muy fuerte y usando iones ferrosos como iniciadores, las haloaminas primarias<sup>13</sup> pueden dar las correspondientes pirrolidinas con rendimientos que van de

moderados a buenos.

A diferencia de los radicales aminio, generados en la reacción de Hofmann-Loeffler-Freytag, los radicales amino neutros no han sido prácticamente usados en síntesis de compuestos epimínicos. La estabilidad y reactividad de estos radicales depende, en gran medida, de la extensión en que el par de electrones en el nitrógeno esté asociado con grupos atractores ó donores de electrones. Así los radicales amino en cadenas lineales, que se pueden generar a partir de tetracenos<sup>14</sup> (los de cadenas pequeñas) o por fotólisis de las propias aminas<sup>15</sup> (los de cadenas largas), esquema 6, son muy reactivos y tienden a estabilizarse dimerizandose ó desproporcionandose a iminas, hidracinas, etc.

Esquema 6



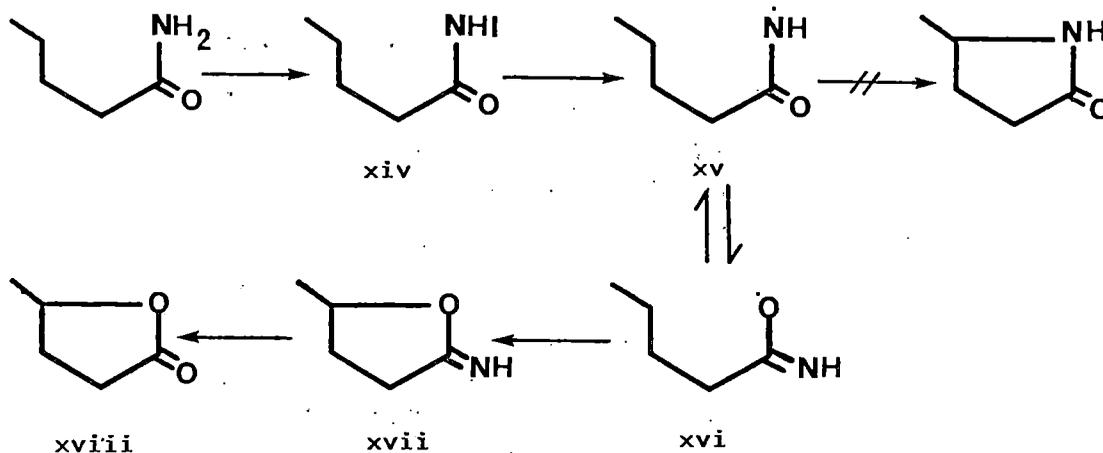
En presencia de insaturaciones se produce la abstracción de hidrógenos alílicos<sup>14,16</sup>. Estas desventajas han limitado considerablemente la utilidad sintética de los radicales amino neutros.

A diferencia de los radicales amino, los radicales amido, que son generados a partir de las correspondientes N-haloamidas, producen funcionalización remota con buenos rendimientos. Se pueden utilizar tanto las N-bromo<sup>17</sup> como las N-cloro<sup>17,18</sup> o las N-yodo-amidas<sup>19</sup>, aunque son estas últimas las que se usan mas frecuentemente, toda vez que no requieren preparación previa, sino que se generan "in situ" por tratamiento de la correspondiente amida con un agente oxidante como el tetraacetato de plomo,

óxido de mercurio, acetato de mercurio, etc, en presencia de yodo. Sin embargo, como Barton indica la reacción no conduce a la esperada lactama sino que conduce a la correspondiente lactona. Este inesperado hallazgo resolvió el problema planteado de la síntesis de lactonas que se había intentado realizar sin éxito a partir de los ácidos carboxílicos<sup>20</sup>. Esta reacción, desarrollada por Barton, ha sido muy usada en la síntesis de diferentes productos naturales<sup>21</sup>.

En el esquema 7, mostramos la reacción para las amidas vía las N-yodoamidas (xiv), intermedio este aceptado aunque no se ha podido aislar, y cuya fotólisis produce el radical amido (xv).

Esquema 7



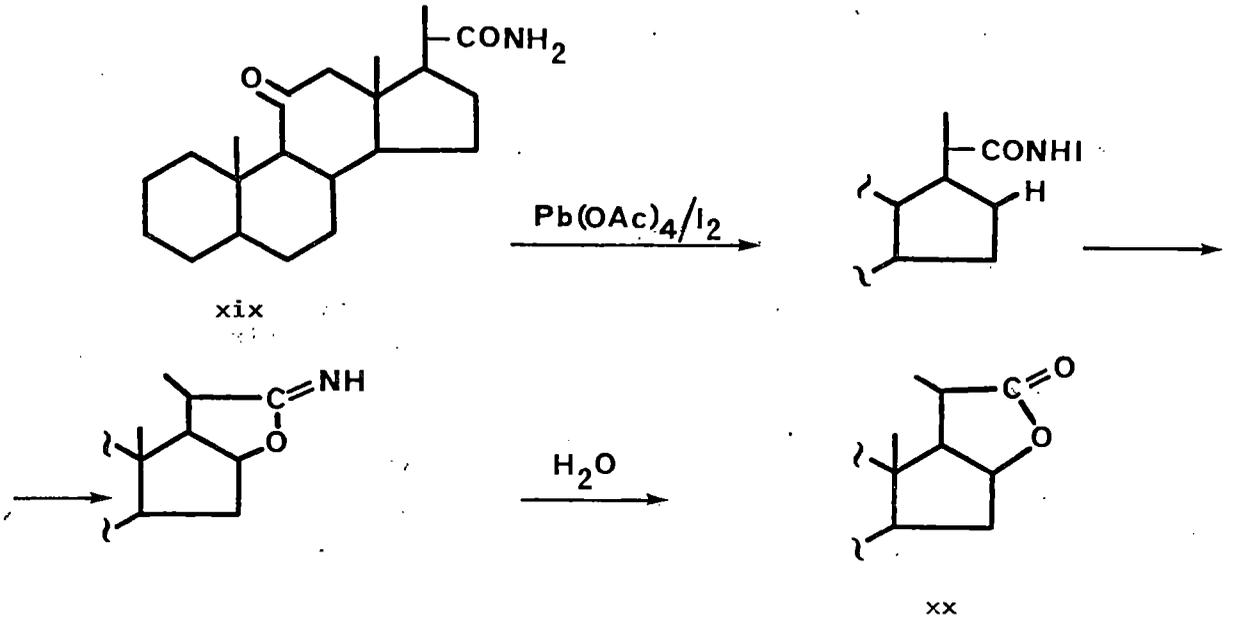
De los resultados obtenidos se deduce que el radical amido no produce la abstracción de hidrógeno sino que se isomeriza a un radical imino alcoxido y es este el que realiza la funcionalización. El imino-tetrahidrofurano resultante (xvii) se hidroliza fácilmente en el medio de reacción, dando como producto final la lactona (xviii).

También se obtienen, aunque minoritariamente,  $\delta$ -lactonas como consecuencia de la abstracción de hidrógeno del carbono  $\delta$ .

La síntesis de la lactona (xx) realizada por Barton<sup>20</sup>, esquema 8, a partir de la amida (xix) pone de manifiesto, entre otros muchos ejemplos,

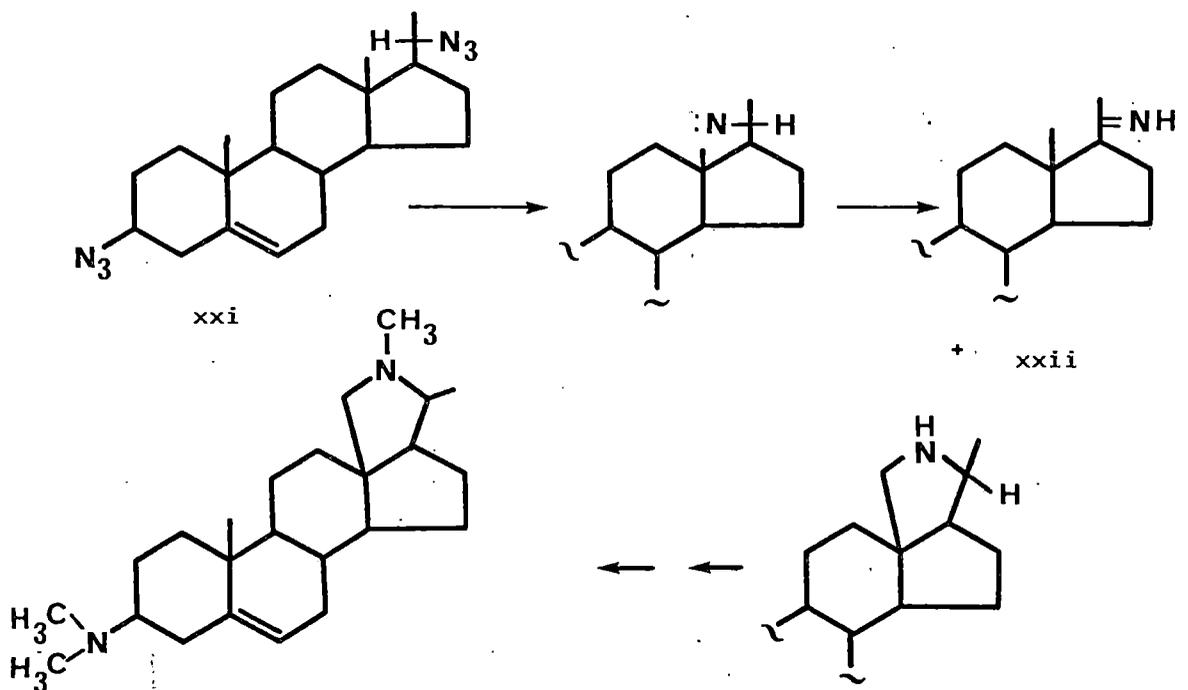
la utilidad sintética de esta reacción.

Esquema 8



Otro tipo de funcionalización remota descrita es a partir de nitrenos que son obtenidos por fotólisis de las correspondientes azidas. No obstante aunque Barton, esquema 9, describe la síntesis de la conesina<sup>22</sup>

Esquema 9



por fotólisis del  $3\beta,20\alpha$ -diazido pregn-5-en (xxi), el propio autor<sup>23</sup>, entre otros<sup>24</sup>, cuestiona esta reacción de inserción aunque posteriormente se ha descrito la síntesis de un  $6\beta,19$ -epimino compuesto esteroideal<sup>25</sup> a partir de la  $6\beta$ -azida pero solo con un 6% de rendimiento.

Parece que la formación de la imina (xxii) es la reacción general y que el proceso de inserción requiere condiciones específicas que aún no están correctamente definidas.

PARTE TEORICA

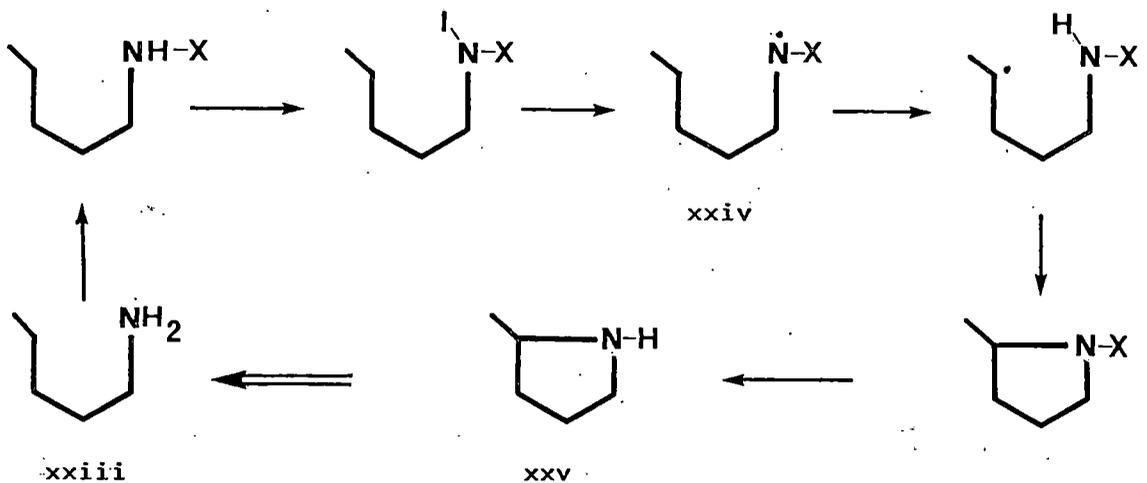
CAPITULO 1º

### 1.1.-INTRODUCCION

Como hemos visto el nitrógeno radicalario, bien sea protonado (aminio), bien neutro (amino), se ha usado relativamente poco en la funcionalización de carbonos no activados. Si tenemos en cuenta que existe un número considerable de productos naturales que tienen en su estructura un anillo pirrolidínico, se justifica el interés de buscar métodos alternativos a los pocos ya existentes y a ser posible que mejoren no solo rendimientos sino condiciones de reacción.

Desde hace algún tiempo estamos trabajando en nuestro laboratorio para conseguir tal objetivo. La idea fundamental consiste en sustituir convenientemente la amina (xxiii) con un grupo funcional X que le de unas características especiales al radical en el nitrógeno (xxiv) de modo que sea capaz de producir la abstracción de hidrógeno. Como mostramos en el esquema 10, una vez realizada la funcionalización desplazariamos el sustituyente X, con lo que el resultado global de la reacción sería la obtención de un compuesto epimínico (xxv) a partir de la amina (xxiii).

Esquema 10



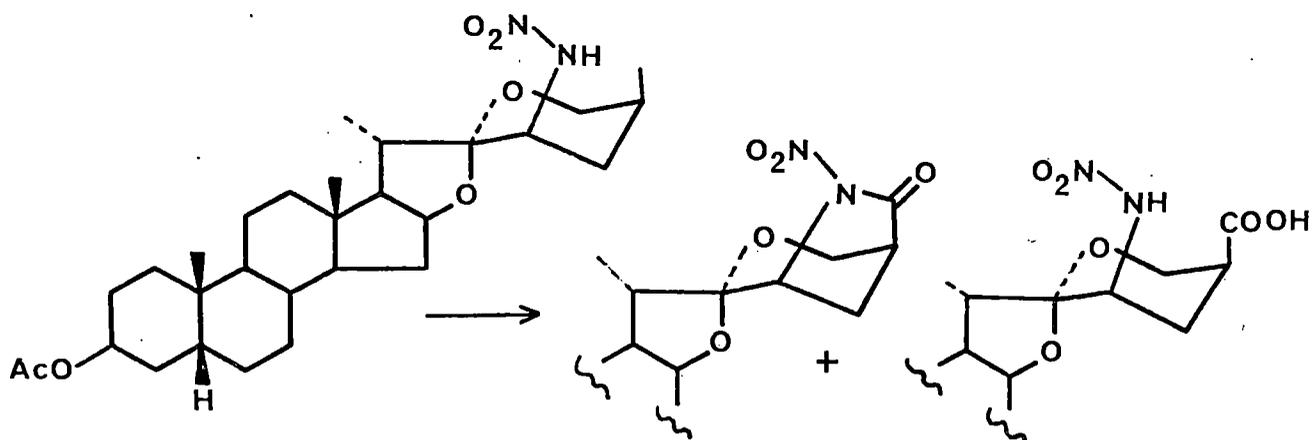
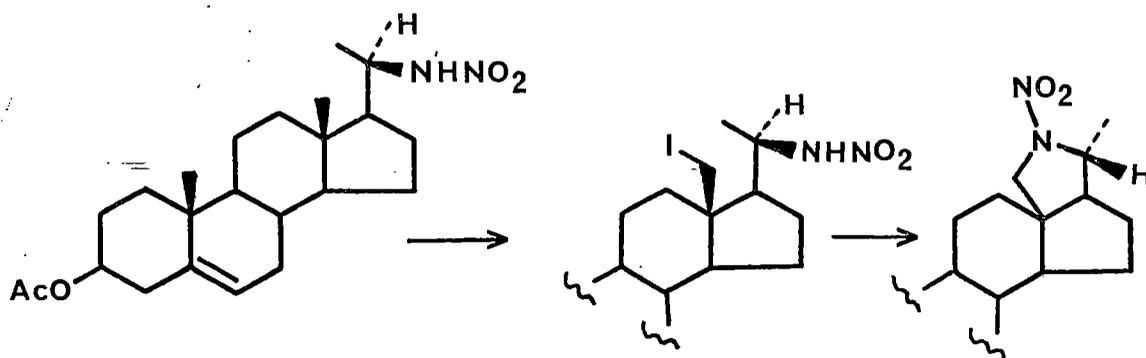
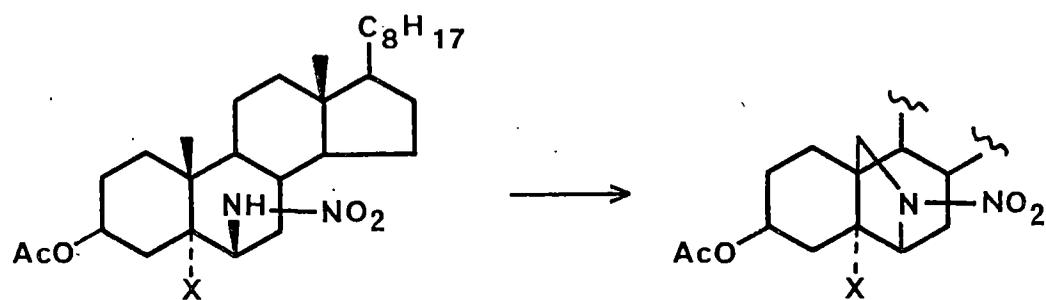
En las reacciones iónicas se ha llegado a establecer una relación entre un grupo funcional unido a un átomo de carbono y la acidez de un hidrógeno en dicho carbono, que depende no solo del efecto inductivo atractor de dicho grupo funcional sino además de la estabilización por resonancia del anión resultante. Así, la efectividad como agente activante para los grupos funcionales mas conocidos está en el siguiente orden:  $-\text{NO}_2 > -\text{COR} > -\text{SO}_2\text{R} > -\text{CO}_2\text{R} > -\text{CN} > -\text{C}_6\text{H}_5$ <sup>26</sup>. Por el contrario no hemos encontrado ninguna relación lógica en el caso de que sea el átomo de nitrógeno la especie portadora del grupo funcional. Posiblemente, intervienen otros factores además de los anteriormente expuestos. Así, mientras que la reacción de funcionalización remota se realiza facilmente en el caso de las N-nitroaminas<sup>27,28</sup> ( $\text{X}=\text{NO}_2$ ), algunos de los ejemplos realizados se muestran en el esquema 11, no se han obtenido resultados positivos con los N-uretanos<sup>27</sup> ( $\text{X}=\text{COOEt}$ ), ni N-trifluoracetamidas<sup>28</sup> ( $\text{X}=\text{COCF}_3$ ).

Tambien, las N-cianaminas<sup>28</sup> ( $\text{X}=\text{CN}$ ) originan la abstracción de hidrógeno, aún cuando pueden participar otras reacciones laterales. En el esquema 12, vemos algunos ejemplos en los que se aplica esta reacción y los productos resultantes.

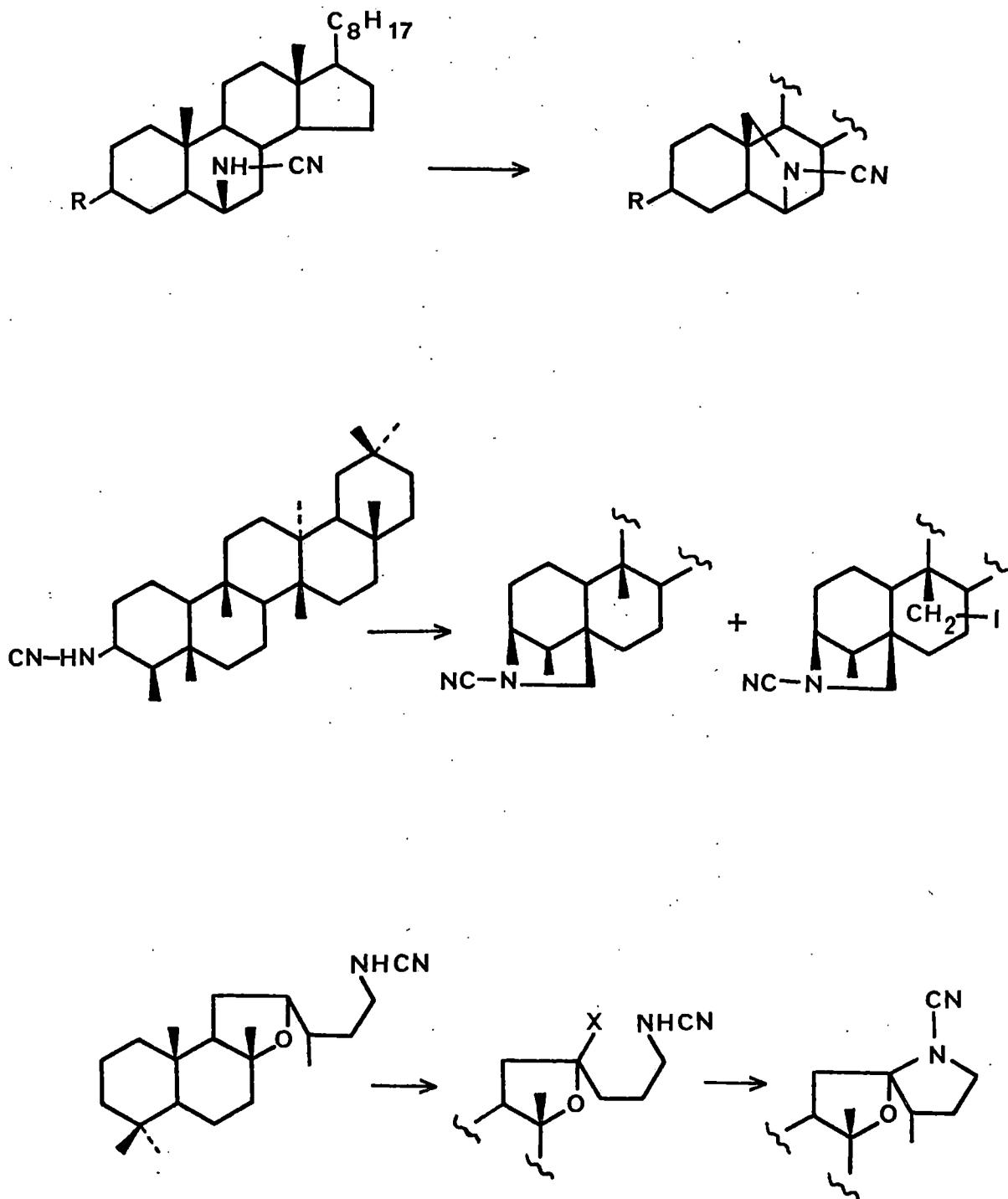
En todos los casos descritos las reacciones se realizan en condiciones suaves como es temperatura (20-80°C), los disolventes empleados (apróticos como el ciclohexano), y la fotólisis del correspondiente N-yodo N-derivado para la que se usa luz visible. Este se prepara "in situ" por tratamiento del derivado de la amina con yodo y un agente oxidante como puede ser el tetraacetato de plomo, el acetato u oxido de mercurio, etc.

Ya hemos destacado la importancia que tiene la funcionalización remota con radicales amino neutro, puesto que nos permitiría la síntesis de diversos compuestos pirrolidinícos en particular alcaloides esteroidales como las conaninas, etc.

Esquema 11



Esquema 12



Hemos indicado también, que no existe una relación directa entre la acidez del protón amínico y la facilidad con que transcurre la reacción de abstracción de hidrógeno, y así por ejemplo cuando intentamos la reacción con las trifluoracetamidas ( $X=\text{COCF}_3$ ) no obtuvimos resultados positivos. Otros grupos seleccionados son derivados de fósforo como los dialquil o diarilfosforamidas, entre ellos la dietilfosforamida ( $X=\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ ), difenilfosforamida ( $X=\text{P}(\text{O})(\text{OPh})_2$ ) y dibencilfosforamida ( $X=\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$ ). También se pensó en algunas dialquilfosfinaminas ( $X=\text{P}(\text{O}-\text{alquil})_2$ ) y diarilfosfinaminas ( $X=\text{P}(\text{O}-\text{aril})_2$ ).

Esta selección se ha hecho en base a los siguientes argumentos:

1.- Propiedades moderadamente atractoras del grupo fosforilo que le comunica cierta acidez al enlace N-H adyacente.

2.- Fácil preparación de estos derivados de aminas mediante métodos y reactivos que son compatibles con diversas funcionalidades de la molécula que podría esperarse fueran atacadas como grupo alcoholico, insaturaciones, etc.

3.- Asimismo fácil desprotección de la amina una vez realizada la reacción que puede hacerse, según los casos, bien en medio ácido y/o alcalino o por hidrogenación.

Los resultados, que comentamos en el capítulo 1, de esta memoria y que de forma global se muestran en el esquema 13, se pueden resumir en los siguientes puntos.

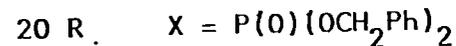
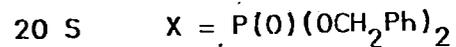
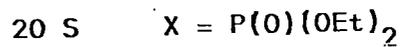
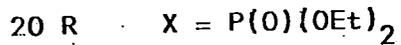
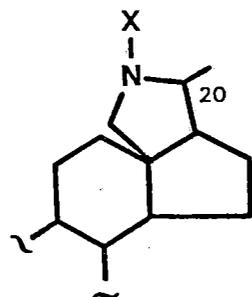
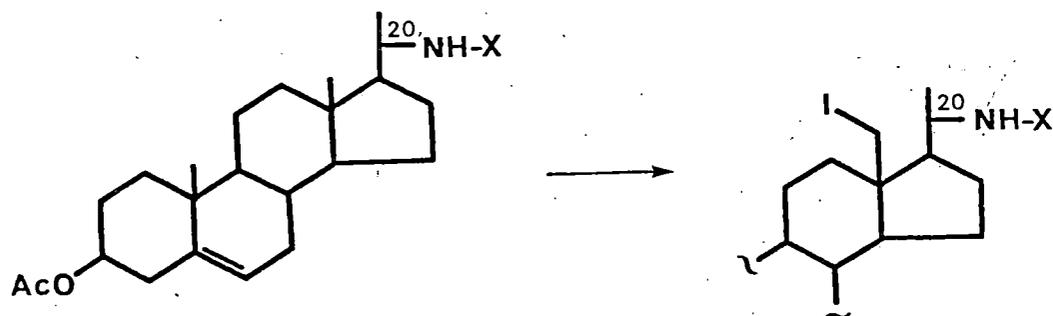
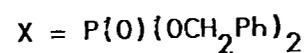
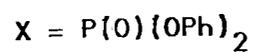
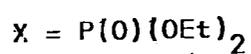
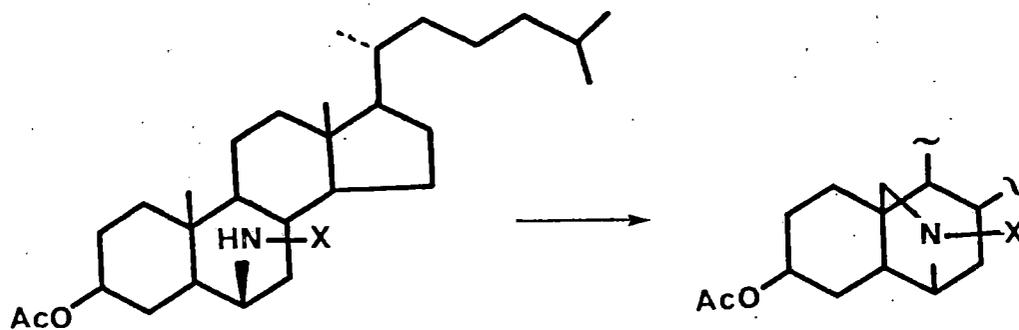
Las aminas empleadas 3, 15 y 30 son preparadas a partir de las correspondientes cetonas via reducción de su oxima. La amina 38 se obtuvo de la amida que a su vez se obtuvo del (25R) espiroetano.

Las fosforamidas se obtuvieron por tratamiento de la amina, disueta en cloroformo seco, con el cloruro del fosfato correspondiente, usando trietilamina para eliminar el ácido clorhídrico formado.

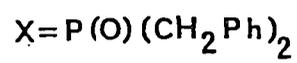
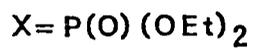
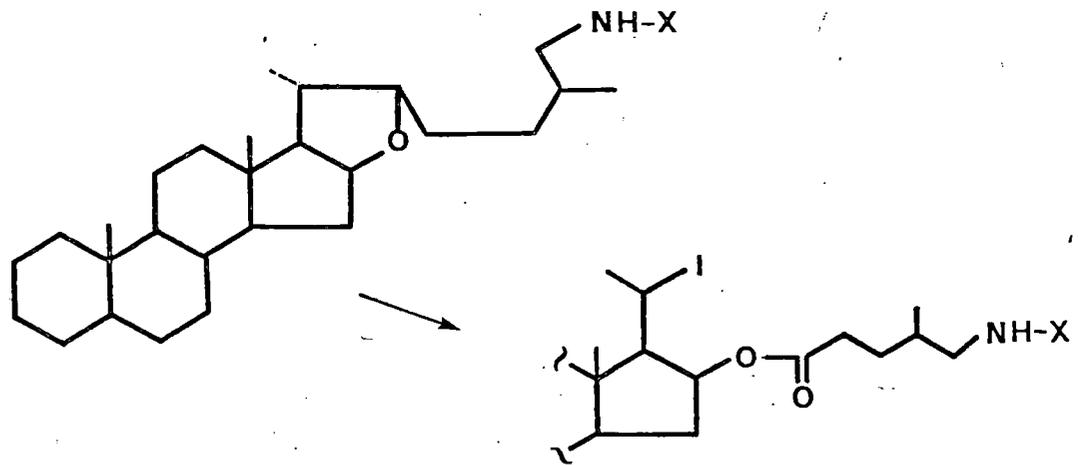
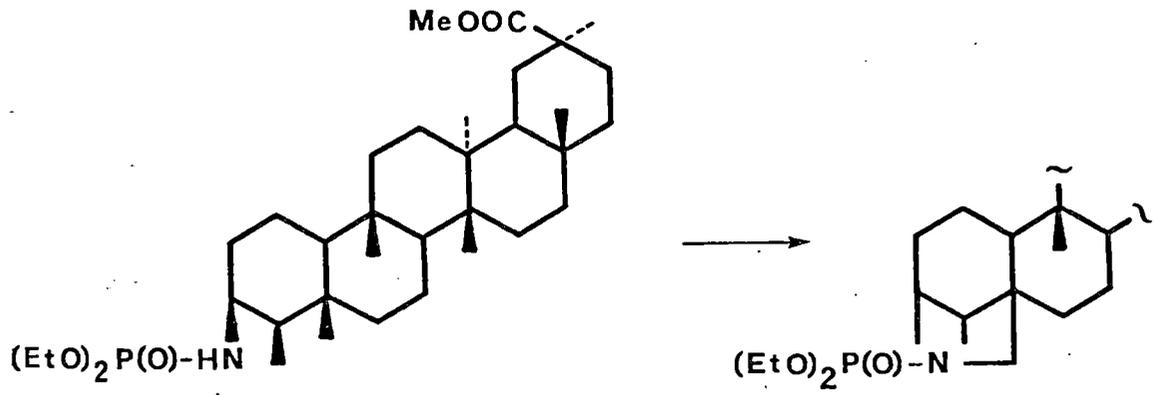
Las funcionalizaciones se han realizado por fotólisis con luz visible

de la correspondiente iodofosforamida que a su vez se obtuvieron por tratamiento de la fosforamida con tetraacetato de plomo ó iodosobenceno, diacetato y yodo.

Esquema 13



Esquema 13 (Cont.)



## 1.2.- Síntesis de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19-epimino

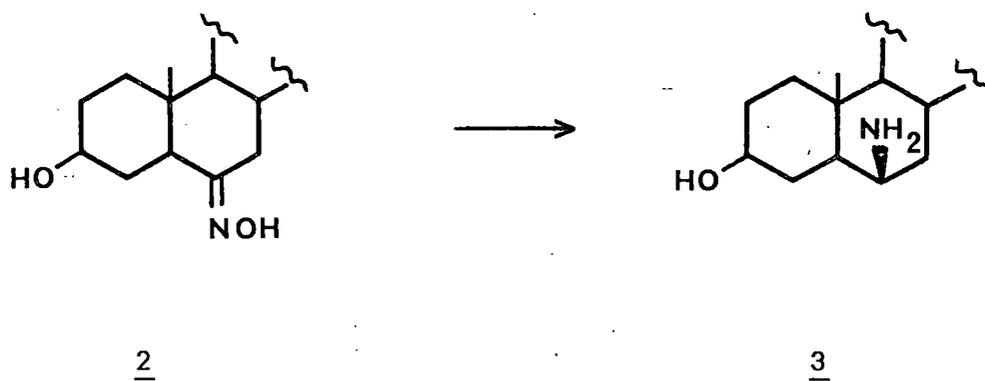
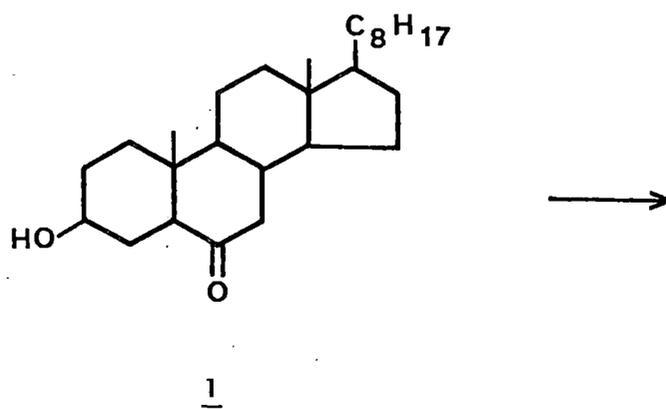
### 1.2.1.- Síntesis del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dietilfosforamida (4b).

Como se muestra en los esquemas 14 y 15, el compuesto 4b fue sintetizado a partir de 5 $\alpha$ -coleston-6-ona (1). En primer lugar se formó la oxima (2) con clorhidrato de hidroxilamina, como se confirma espectroscópicamente: absorciones a 3580 y 970  $\text{cm}^{-1}$  características de los grupos OH y NO respectivamente, e iones en su espectro de masas a m/e 417 ( $\text{M}^+$ ), 386 ( $\text{M}^+-\text{NOH}$ ) y 384 ( $\text{M}^+-\text{NH}_2\text{OH}$ ).

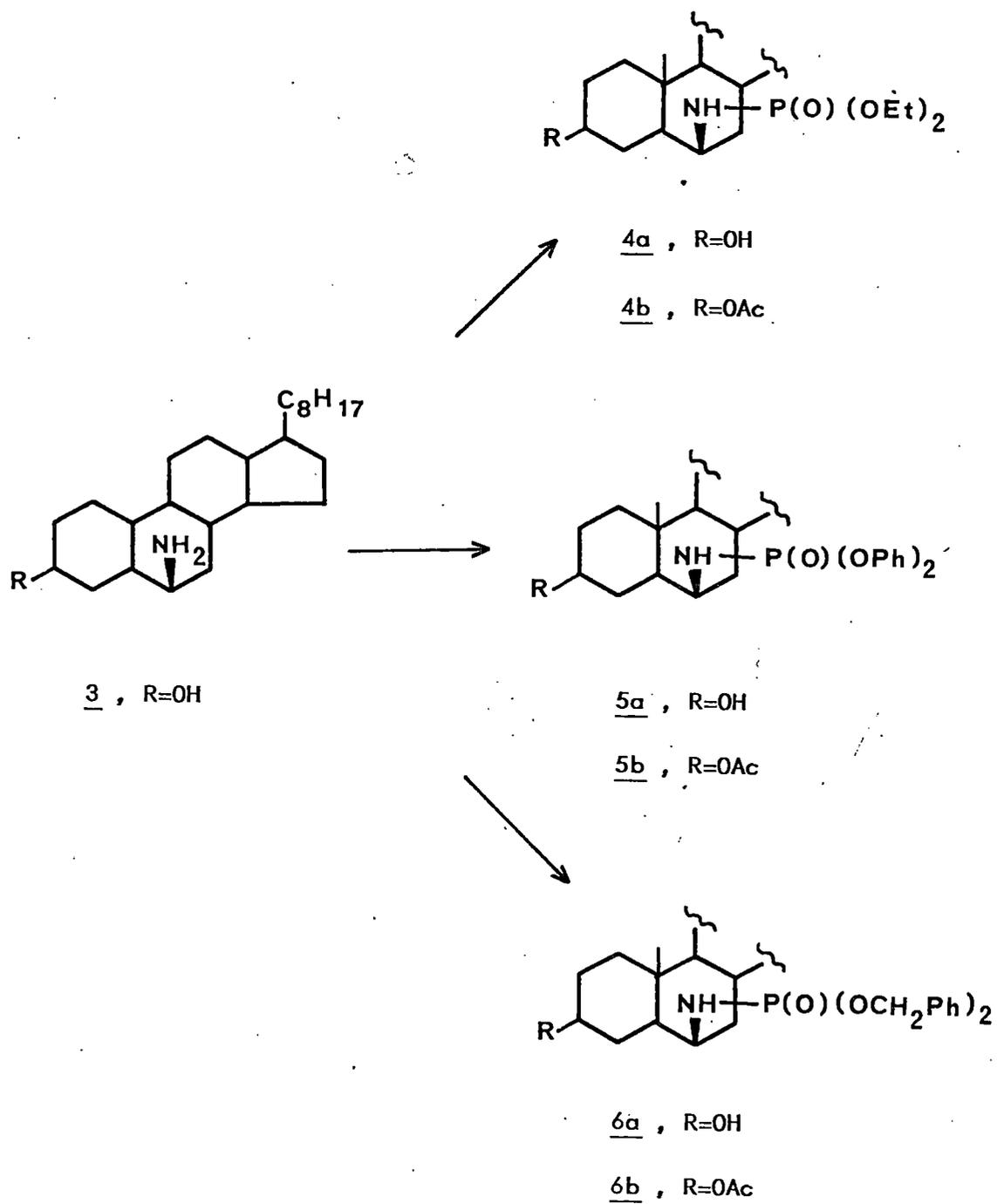
Reducción de 2 con hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (THF) seco dió 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -amina (3)<sup>29</sup>. Su derivado dietilfosfato (4a) se preparó disolviendo 3 en cloroformo seco y añadiéndole a 0°C dos equivalentes de trietilamina y un equivalente de cloruro de dietilfosfato<sup>30</sup>. La estructura de la dietilfosforamida (4a), que cristalizó de acetato de etilo, p.f. 170-173°C, se confirmó por métodos espectroscópicos: absorciones a 3420, 1160 1020 y 965  $\text{cm}^{-1}$  en su espectro de infrarrojo son características de los grupos amino y dietilfosfato, mientras que en su espectro de masas iones a m/e 539, 402 y 368 corresponden al ión molecular, y pérdidas sucesivas de los grupos dietilfosfato y dietilfosforamida mas agua. Su espectro de resonancia magnética nuclear muestra un quintuplete a 4.0 $\delta$  y un triplete a 1.31 $\delta$  que integran para cuatro y seis protones respectivamente que corresponden a los grupos metilenos y metilos respectivamente del grupo dietilfosfato.

En un ensayo con el compuesto 4a se observó que la reacción de

Esquema 14



Esquema 15



funcionalización es positiva, pero debido a que esta es lenta y el grupo hidroxilo consume reactivo este fue acetilado como es usual obteniéndose 4b.

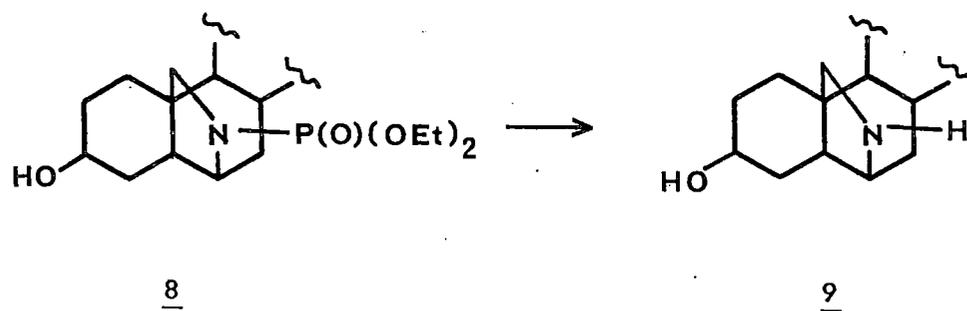
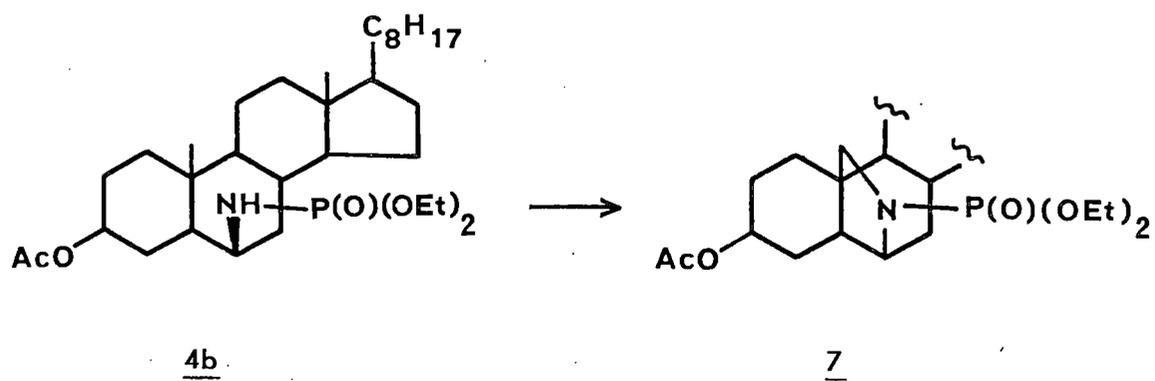
La estructura del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dietilfosforamida (4b) fue establecida por espectroscopía. Así en el espectro de infrarrojo, se observan las señales características de los grupos amino, acetato y dietilfosfato: absorciones a 3420, 1725, 1160, 1040 y 965  $\text{cm}^{-1}$ . En su espectro de masas, hay iones a 581 que corresponde al ión molecular y está de acuerdo con la fórmula empírica  $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{NP}$  (espectro de masas de alta resolución), y a 444 y 368 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{N}$  y  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}$ ) que corresponden a pérdidas de dietilfosfato y dietilfosforamida más ácido acético, respectivamente. El espectro de R.M.N. en  $\text{C}_6\text{D}_6$  completa el realizado en deuterocloroformo, pues hace visible las señales del protón amínico y el geminal a la dietilfosforamida en  $\text{C}_6$ .

### 1.2.2.- Ciclación del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dietilfosforamida.

La generación del radical en el nitrógeno, necesario para la abstracción de hidrógeno, se realizó por fotólisis de la correspondiente N-yodo-dietilfosforamida, esquema 16, que se generó "in situ" por tratamiento de 4b con adiciones sucesivas de yodo y tetraacetato de plomo con el fin de disminuir el tiempo de reacción. Este radical, toma un átomo de hidrógeno del carbono 19, y el supuesto 19-yodo derivado, que no se detecta, se cicla al derivado pirrolidínico 7. Es de destacar que la reacción es cuantitativa no siendo necesaria ulterior purificación al proceso de extracción.

La estructura del compuesto epimínico 7, fue inequívocamente establecida por sus datos espectroscópicos. Así en su espectro de I.R.,

Esquema 16



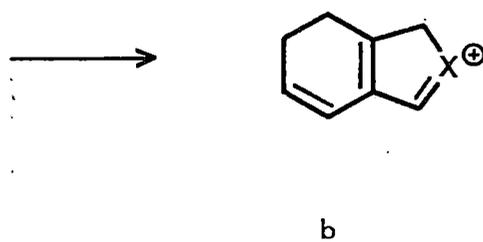
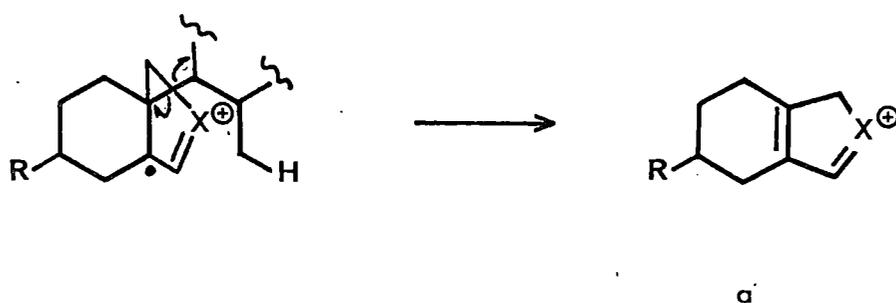
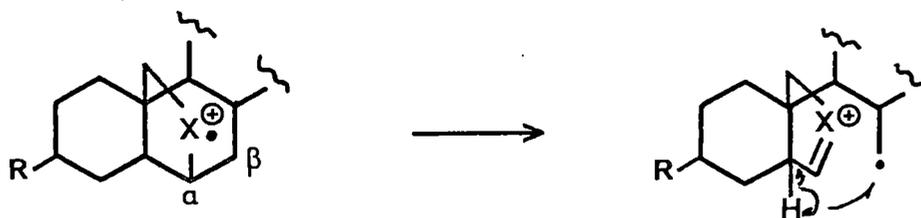
se observa la desaparición de la absorción correspondiente al grupo amino N-H, mientras permanecen las absorciones correspondientes al grupo dietilfosfato 1160, 1060 y  $965\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de masas, tabla 1, tiene su ión molecular a m/e 579, que corresponde a la fórmula empírica  $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{NP}$  en el espectro de masas de alta resolución. Iones a m/e 442 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{N}$ ), 382 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}$ ) corresponden a las pérdidas de dietilfosfato, y dietilfosfato mas ácido acético, mientras que un ión a m/e 316 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{NP}$ ) corresponde al fragmento a que se forma<sup>31</sup> por una ruptura  $\alpha$ - $\beta$  al heteroátomo seguida por desplazamiento (1,5) para estabilizar el radical formado. Este nuevo radical se estabiliza por otra ruptura  $\alpha$ - $\beta$  con pérdida del resto de la molécula formando un doble enlace que aumenta la estabilidad del catión original. En el esquema 17, mostramos de forma general la formación de este fragmento. Como veremos posteriormente este fragmento es común a todos los compuestos funcionalizados en  $\text{C}_{19}$  desde la posición  $6\beta$ . Este fragmento a pierde fácilmente RH dando lugar al fragmento b. Estos fragmentos muy intensos en los espectros de masas son una evidente e inmediata prueba de la ciclación.

El espectro de R.M.N. confirma la estructura de 7; en efecto, no se observa el metilo 19 que en su precursor se ve a  $0.98\delta$ , mientras aparece una nueva señal mucho mas desapantallada que integra para dos protones a 3.05 que corresponde a dos hidrógenos en  $\text{C}_{19}$ .

### 1.2.3.- 5 $\alpha$ -colestano-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19-epimino (9).-

La eliminación del protector se realizó por tratamiento de 7 en medio ácido<sup>32</sup>. En primer lugar se obtiene el 5 $\alpha$ -colestano-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19-epimino dietilfosfato (8) que al ser disuelto en etanol y tratado con clorhídrico concentrado dió como resultado la desprotección de la amina, obteniéndose el compuesto epiminico 9. La estructura de este compuesto fue

Esquema 17



R=OAc ; X=O, NP(O)(OEt)<sub>2</sub>, NP(O)(OPh)<sub>2</sub>, NP(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>

establecida por sus datos espectroscópicos. En su espectro de I.R. se observa una absorción a  $3420\text{ cm}^{-1}$  (banda ancha) debida a la asociación de los grupos alcohol y amino. El espectro de masas muestra un ión a m/e 403 ( $M^+ + 2H$ ) dos unidades por encima de su ión molecular que corresponde a la fórmula empírica, en el espectro de masas de alta resolución, ( $C_{27}H_{49}ON$ ). Iones a m/e 402 ( $M^+ + H$ ) ( $C_{27}H_{48}ON$ ), 401 ( $M^+$ ) ( $C_{27}H_{47}ON$ ) corresponden al ión molecular mas un protón y al ión molecular respectivamente, mientras que iones a m/e 138 y 120 son asignados a los fragmentos a, esquema 17, y fragmento b del mismo esquema.

**1.3.-Síntesis del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-  
6 $\beta$ ,19-epimino-difenilfosfato**

1.3.1.- Síntesis del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -difenilfosforamida (5b)

Para la preparación de este producto se partió de la amina 3, esquema 15, la cual fue tratada en condiciones similares que en 1.2.1 utilizando como reactivo un equivalente de cloruro de difenilfosfato. La estructura de la difenilfosforamida 5a, que cristalizó de metanol, p.f. 121-122°C, se confirmó por métodos espectroscópicos: absorciones a 3590, 3420, 1485 y 1190 cm<sup>-1</sup> en su espectro de I.R. son características de los grupos hidroxilo, amino, fenilo y difenilfosfato. El espectro de masas tiene su ión molecular a m/e 635, que corresponde a la fórmula empírica (C<sub>39</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>NP) en el espectro de masas de alta resolución, tabla 1. Iones a m/e 402 (C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>ON), 386 (C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O) corresponden a la pérdida de difenilfosfato, y difenilfosforamida; mientras que un ión m/e 250 (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>NP) corresponde al fragmento (H<sub>3</sub>N-P(O)(OPh)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>. El espectro de R.M.N. confirma la protección de la amina, en el se observa un singlete ancho a 7.28  $\delta$  que integra para diez protones que corresponde a los dos grupos fenilo.

Los datos espectroscópicos del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -difenilfosforamida (5b), preparado de la manera habitual, están de acuerdo con su estructura. Así, en su espectro de I.R., figura 1a, se observan absorciones a 3420, 1725, 1585, 1485, 1250 y 1185 cm<sup>-1</sup> características de los grupos amino, acetato y difenilfosfato. El espectro de masas, figura 2a, tiene su ión molecular a 677 que corresponde a la fórmula empírica (C<sub>41</sub>H<sub>60</sub>O<sub>5</sub>NP) en su espectro de masas de alta resolución, tabla 1.

TABLA 1

3-OAc-6 $\beta$ -dietilfosforamida (4b)

581.4193 ( $M^+$ ,  $C_{33}H_{60}O_5NP$ )  
 521.3993 ( $M^+ - AcOH$ ,  $C_{31}H_{56}O_3NP$ )  
 444.3774 ( $M^+ - P(O)(OEt)_2$ ,  $C_{29}H_{50}O_2N$ )  
 368.3375 ( $M^+ - AcOH - NH_2P(O)(OEt)_2$ ,  $C_{27}H_{44}$ )

3-OAc-6 $\beta$ -difenilfosforamida (5b)

677.4204 ( $M^+$ ,  $C_{41}H_{60}O_5NP$ )  
 617.3962 ( $M^+ - AcOH$ ,  $C_{39}H_{56}O_3NP$ )  
 444.3846 ( $M^+ - P(O)(OPh)_2$ ,  $C_{29}H_{50}O_2N$ )  
 368.1421 ( $M^+ - AcOH - NH_2P(O)(OPh)_2$ )  
 250.0608 ( $NH_3^+P(O)(OPh)_2$ ,  $C_{12}H_{13}O_3NP$ )

3-OAc-6 $\beta$ -dibencilfosforamida (6b)

614 ( $M^+ - CH_2Ph$ )  
 444 ( $M^+ - P(O)(OCH_2Ph)_2$ )  
 428 ( $M^+ - NH_2P(O)(OCH_2Ph)_2$ )  
 277 ( $NH_2P(O)(OCH_2Ph)_2$ )

3-OAc-6 $\beta$ ,19-epimino-dietilfosfato (8)

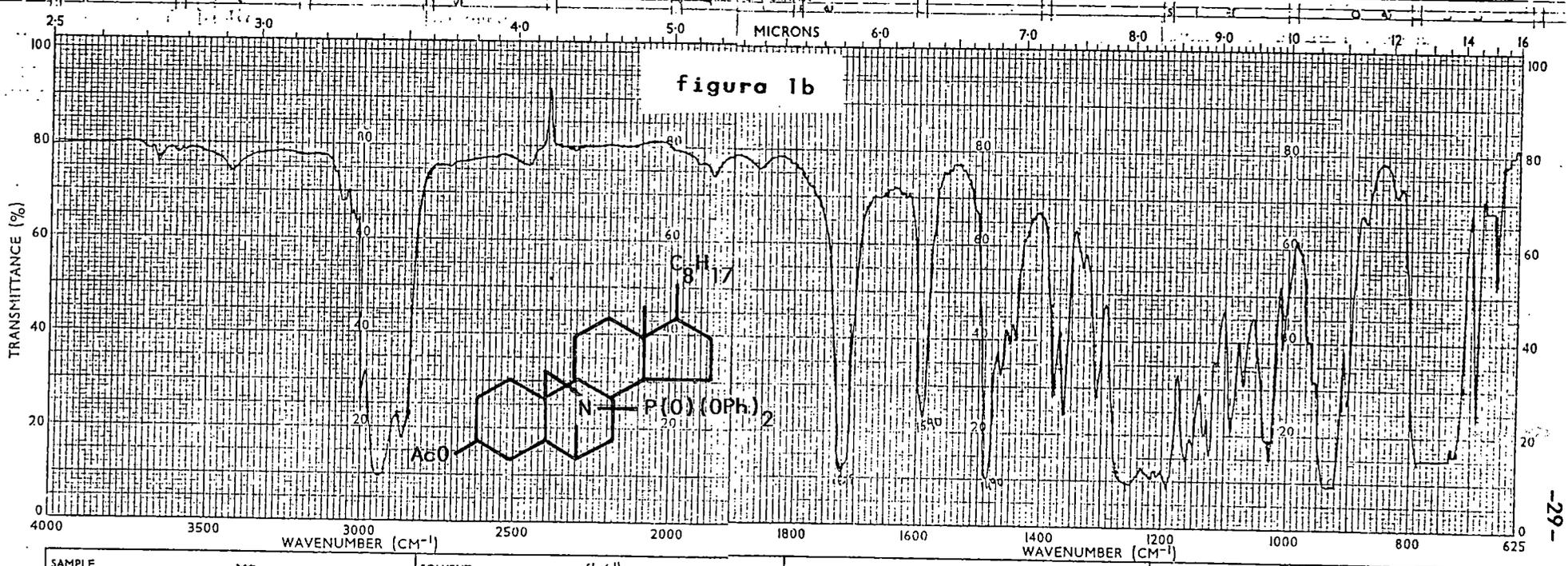
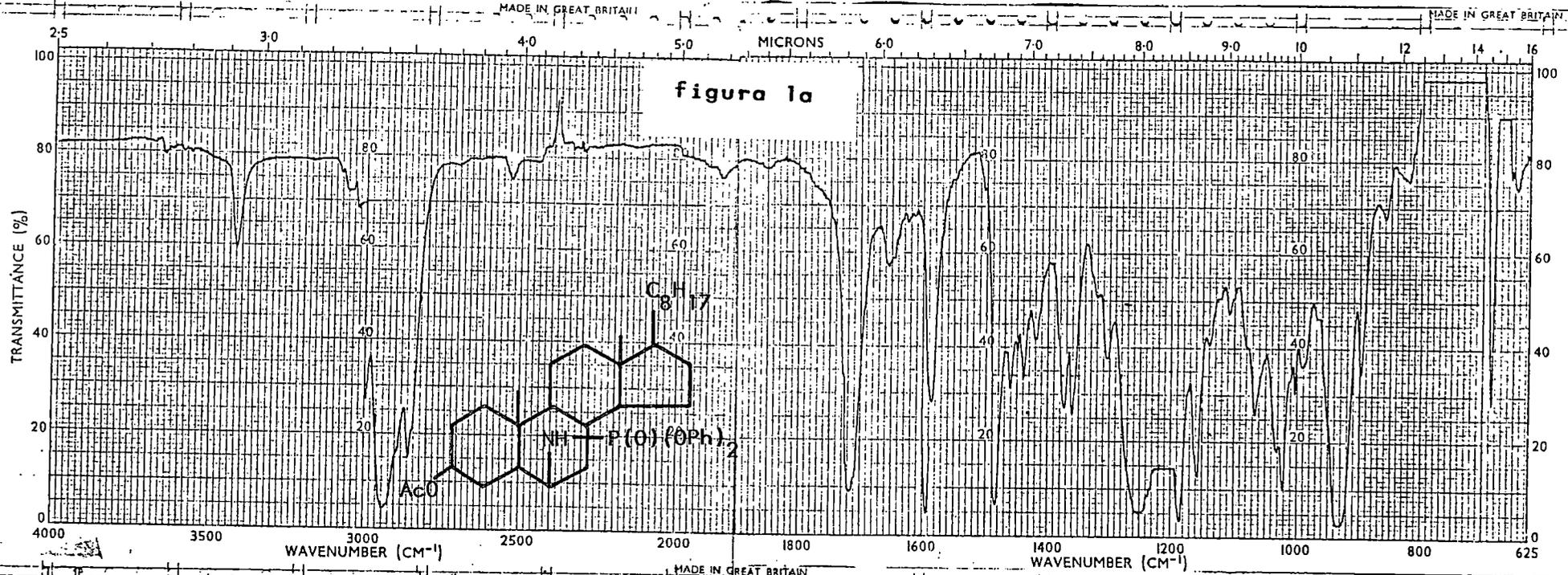
579.4016 ( $M^+$ ,  $C_{33}H_{58}O_5NP$ )  
 519.3839 ( $M^+ - AcOH$ ,  $C_{31}H_{54}O_3NP$ )  
 442.3701 ( $M^+ - P(O)(OEt)_2$ ,  $C_{29}H_{48}O_2N$ )  
 316.1309 (a,  $C_{14}H_{23}O_5NP$ )  
 256.1157 (b,  $C_{12}H_{19}O_3NP$ )

3-OAc-6 $\beta$ ,19-epimino-difenilfosfato (10)

675.4086 ( $M^+ - C_{41}H_{58}O_5NP$ )  
 615.3829 ( $M^+ - AcOH$ ,  $C_{39}H_{54}O_3NP$ )  
 442.3704 ( $M^+ - P(O)(OPh)_2$ ,  $C_{29}H_{48}O_2N$ )  
 412.1290 (a,  $C_{22}H_{23}O_5NP$ )  
 352.1129 (b,  $C_{20}H_{19}O_3NP$ )

3-OAc-6 $\beta$ ,19-epimino-dibencilfosfato (11)

612.3798 ( $M^+ - CH_2Ph$ ,  $C_{36}H_{55}O_5NP$ )  
 440.1675 (a,  $C_{24}H_{27}O_5NP$ )  
 380.1367 (b,  $C_{22}H_{23}O_3NP$ )



SAMPLE		SOLVENT <u>CH<sub>2</sub>Cl</u>	REMARKS	SCAN SPEED _____	OPERATOR _____
ORIGIN		CONCENTRATION _____		SLIT _____	DATE _____
		CELL PATH <u>0.2 mm</u>		PERKIN-ELMER	REF. NO. _____
		REFERENCE _____		PART NO. 472-5089	

En el espectro de R.M.N., figura 3a, se observan multipletes a 7.2, 4.6 y 3.4  $\delta$  que integran diez, uno y un protón respectivamente que corresponden a los protones de los dos grupos fenilo, el protón 3 geminal al acetato en C<sub>3</sub> y el protón 6 geminal a la difenilfosforamida en C<sub>6</sub>. También muestra este espectro un singlete a 1.97 $\delta$  que integra tres protones y que son los asignados al acetato.

1.3.2.- Ciclación del acetato de 5 $\alpha$ -colestano-3 $\beta$ -ol-6 difenilfosforamida.

La funcionalización remota del carbono 19 desde la posición 6 se realizó de manera análoga a la descrita en 1.2.2. por tratamiento de 5b con adiciones sucesivas de yodo y tetraacetato de plomo (TAP). En este caso la reacción es mas lenta (3 horas) que para la dietilfosforamida pero su rendimiento sigue siendo cuantitativo.

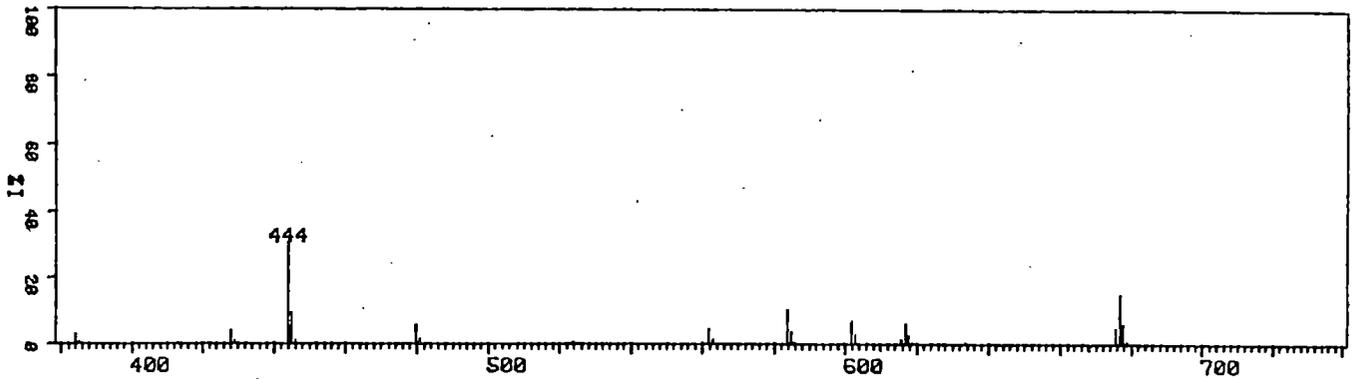
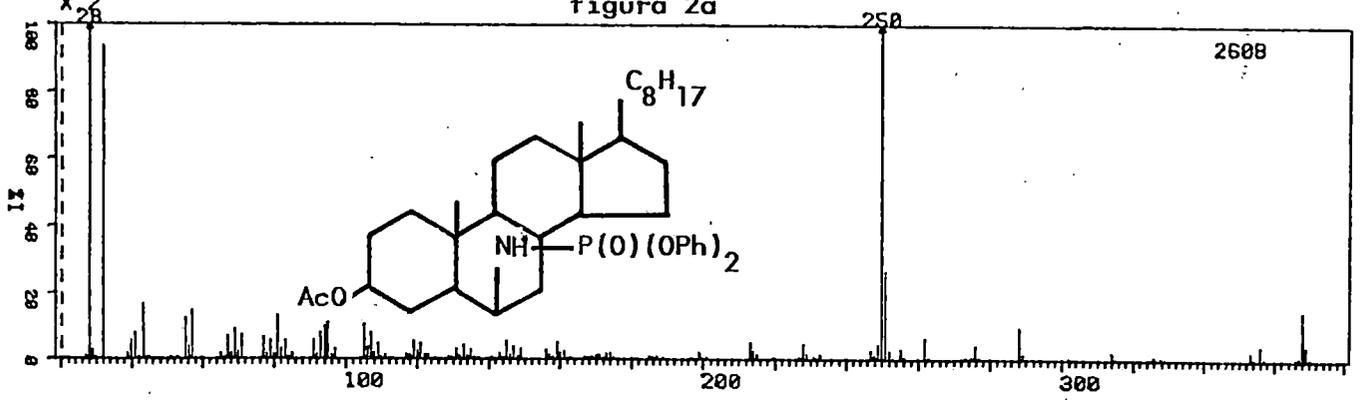
La estructura del producto ciclado 10, esquema 18, fue establecida por espectroscopía. En su espectro de I.R., figura 1b, no se observa la absorción correspondiente al grupo amino que mostraba su precursor a 3420 cm<sup>-1</sup>, mientras permanecen las absorciones características de los grupos acetato y difenilfosfato 1725, 1590, 1490, 1260, 1185 y 1160 cm<sup>-1</sup>.

El espectro de masas, figura 2b, tiene su ión molecular a m/e 675, dos unidades menos que su precursor, que corresponde a la fórmula empírica (C<sub>41</sub>H<sub>58</sub>O<sub>5</sub>NP) en su espectro de masas de alta resolución, tabla 1. Ión a m/e 442 (C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>N) corresponde a la pérdida de difenilfosfato, mientras que iones a m/e 412 (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>NP) y 352 (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>NP) corresponden respectivamente al fragmento a, característico de estos compuestos ciclados, y la pérdida de ácido acético por parte de este fragmento a.

El espectro de R.M.N., figura 3b, corrobora la estructura de 10, en el no se observa la señal del metilo 19 que en su predecesor 5b se ve a 0.92 $\delta$

CAL:BAJA1

figura 2a



CAL:BAJA1

figura 2b

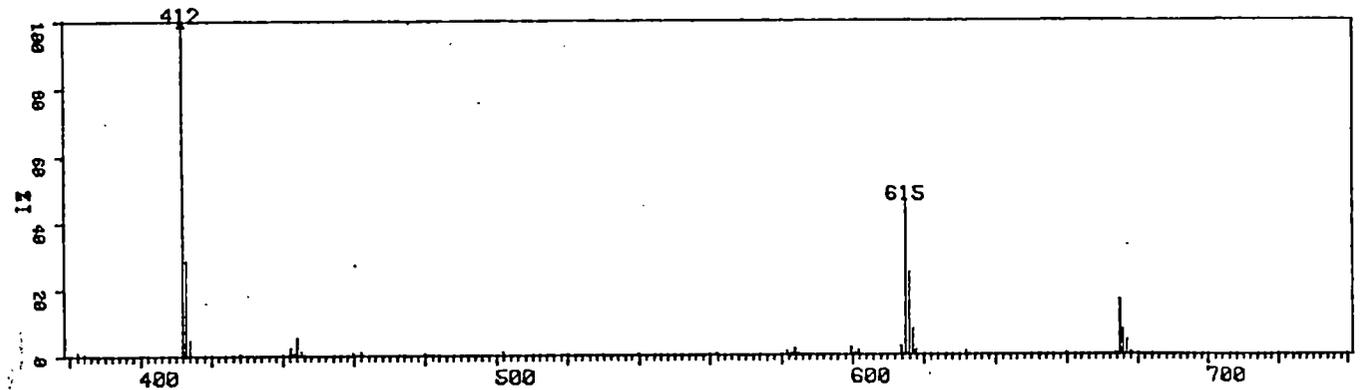
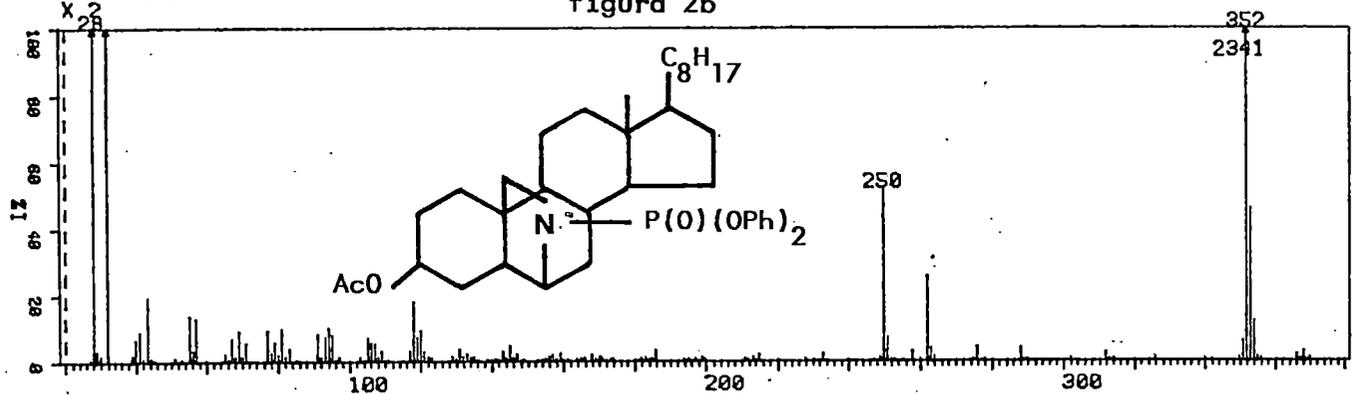


figura 3a

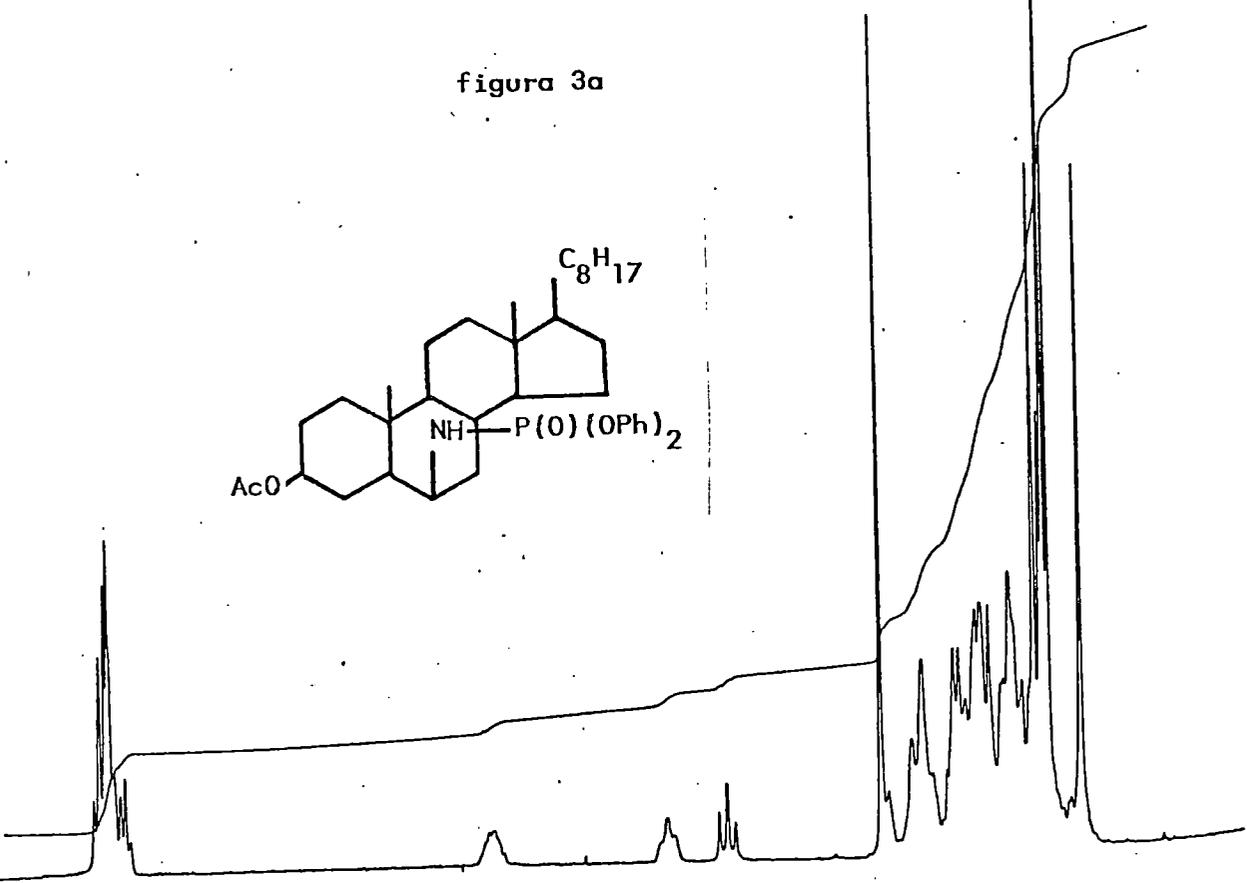
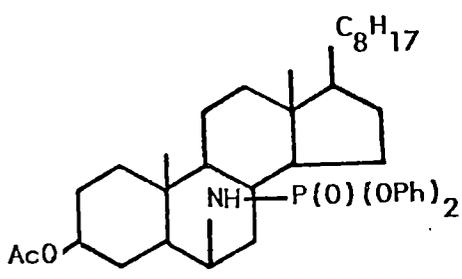
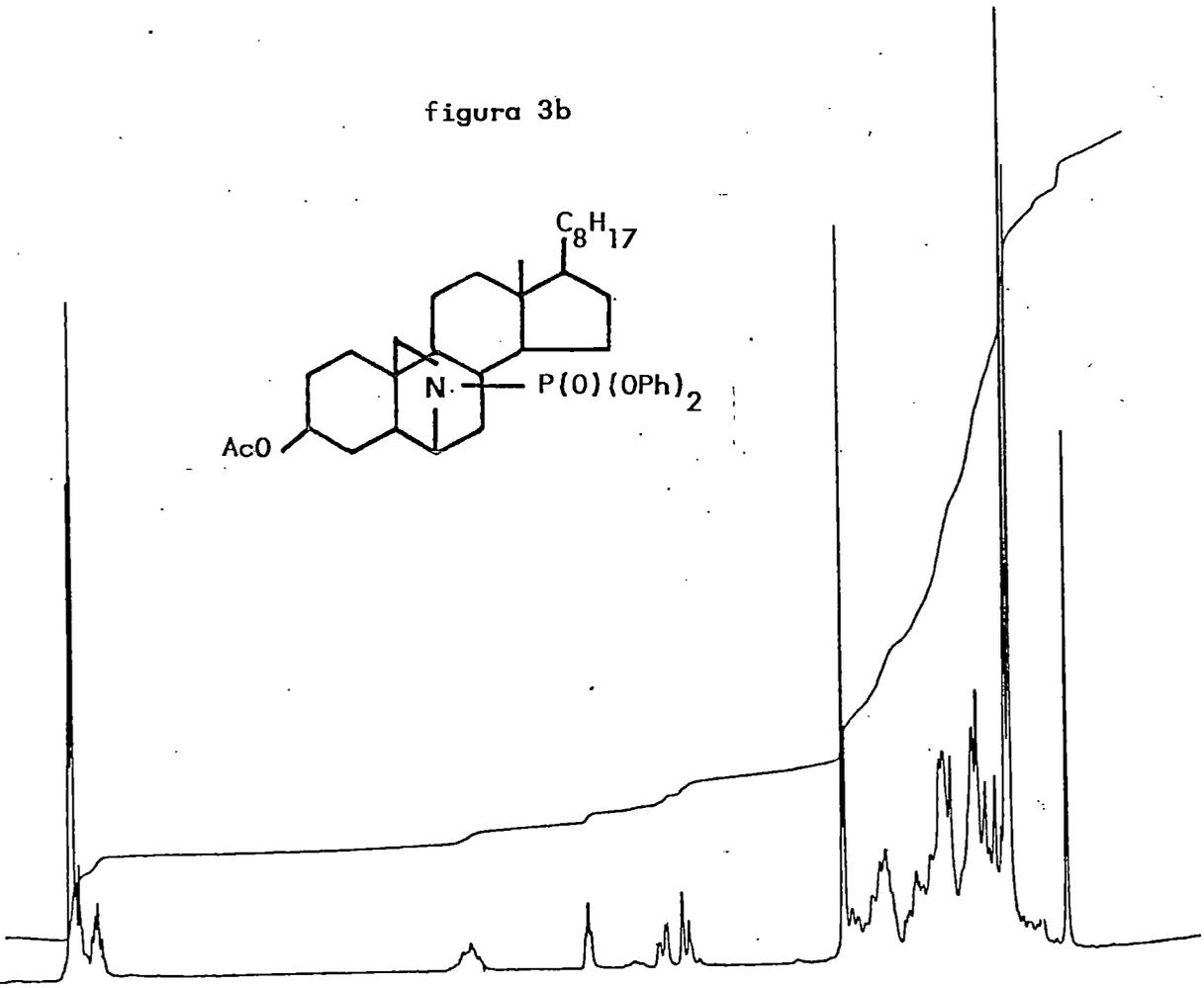
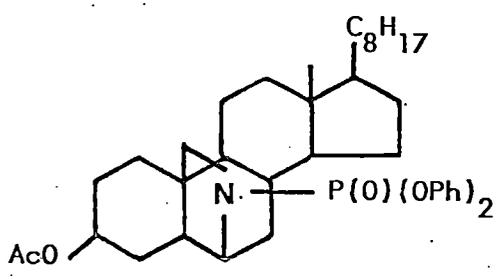


figura 3b



en tanto aparece un nuevo sistema AB, a 3.08, 3.22 $\delta$ , que integra dos protones y corresponde a los dos hidrógenos en C<sub>19</sub>.

#### 1.4.-Síntesis del acetato de 5 $\alpha$ -colestano-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19-epimino

##### 1.4.1.-Síntesis del acetato de 5 $\alpha$ -colestano-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dibencilfosforamida (6b).

De la misma forma que en los apartados 1.2.1. y 1.3.1., para la formación de 5 $\alpha$ -colestano-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dibencilfosforamida (6a) se partió de la amina 3, esquema 15. El derivado 6a se preparó disolviendo la amina 3 en cloroformo seco y añadiendo a 0°C dos equivalentes de trietilamina y un equivalente de cloruro de dibencilfosfato. Este último reactivo se preparó por reacción, a temperatura ambiente, de dibencilfosfito en benceno seco con N-clorosuccinimida durante dos horas<sup>33</sup>.

Los datos espectroscópicos de 6a, que cristalizó de metanol p.f. 149-151°C,  $[\alpha]_D = -10^\circ$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.2), ratifican la estructura asignada a dicho producto. Así, absorciones a 3600, 3420, 1490 y 1170 cm<sup>-1</sup> en su espectro de I.R. son características de los grupos hidroxilo, amino, aromático y P-O.

Su espectro de masas muestra iones a m/e 572 y 402 que corresponden a la pérdida de radical tórpilio y dibencilfosfato por parte de su ión molecular.

En su espectro de R.M.N. se observa un singlete ancho a 7.32  $\delta$ , un doblete a 5.01  $\delta$ , y un triplete centrado a 2.65  $\delta$  que integran para diez, cuatro y un protón, y corresponden respectivamente a los grupos fenilo, metileno y protón de la amina del grupo dibencilfosfato.

El acetato de 6a fue preparado como es usual con anhídrido acético y piridina obteniéndose 6b. Los datos espectroscópicos de este producto confirman la estructura asignada. En su espectro de I.R. absorciones a 3420, 1720 y 1490 cm<sup>-1</sup> son características de los grupos amino, acetato y aromático respectivamente, mientras en su espectro de masas iones a m/e

614 y 368 corresponden a pérdidas de radical tropilio y dibencilfosforamida+ácido acético respectivamente por parte del ión molecular. En su espectro de R.M.N. permanecen las señales características de la dibencilfosforamida como en el producto 6a y se observan nuevas señales, un singlete a 1.98  $\delta$ , y un multiplete a 4.65  $\delta$  que integran para tres y un protón y corresponden respectivamente a los tres protones del grupo acetato y al protón en C<sub>3</sub> geminal a dicho grupo.

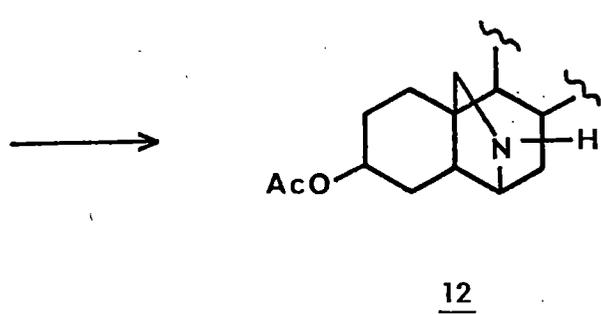
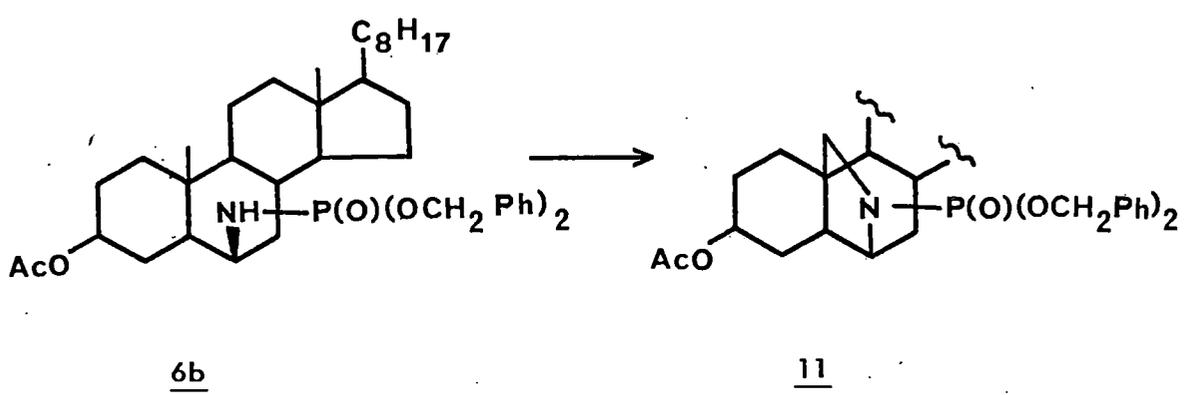
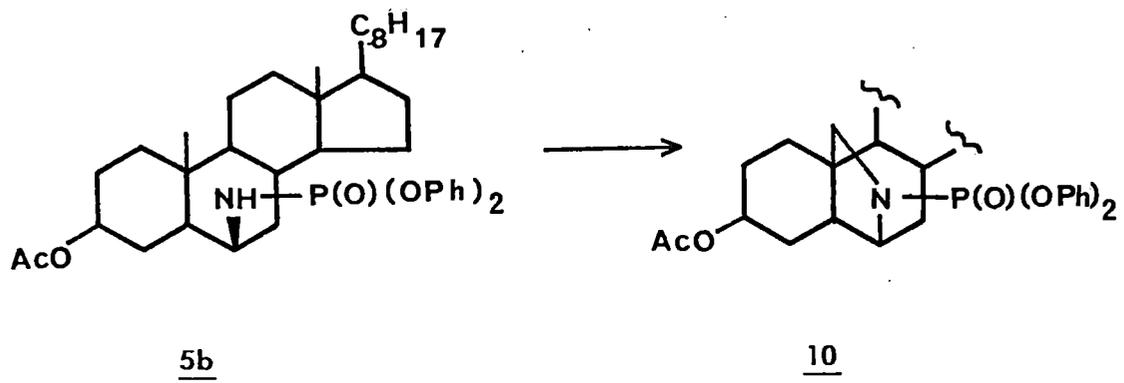
1.4.2.- Ciclación del acetato de 5 $\alpha$ -colestán-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dibencilfosforamida.

La generación del radical en el nitrógeno, necesaria para la abstracción de hidrógeno, se realizó por fotólisis de forma similar a la descrita en el apartado 1.2.2. El radical formado toma un átomo de hidrógeno del carbono 19, y el supuesto 19-yodo derivado, que como hemos dicho no se detecta, se cicla para dar el acetato de 5 $\alpha$ -colestán-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19-epimino-dibencilfosforamida (11) con rendimiento cuantitativo. Esquema 18.

Los datos espectroscópicos del producto 11, que cristalizó de metanol p.f. 138-141°C,  $[\alpha]_D = -13.2^\circ$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.30), ratifican la estructura dada a este compuesto epimínico.

En su espectro de I.R. se observa la desaparición de la absorción correspondiente al grupo amino, que mostraba su precursor a 3420 cm<sup>-1</sup>, en tanto permanecen las absorciones pertenecientes a los grupos acetato y dibencilfosfato 1720, 1490, 1300 cm<sup>-1</sup>. Su espectro de masas muestra su ión molecular a m/e 703. Un ión a 612 (C<sub>36</sub>H<sub>55</sub>O<sub>5</sub>NP) corresponde a la pérdida de radical tropilio del ión molecular, mientras que iones a 440 (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>NP) y 380 (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>NP) corresponden al fragmento a, esquema 17, y fragmento b, que corresponde a la pérdida de ácido acético de dicho

Esquema 18



fragmento a.

Su espectro de R.M.N. reafirma la estructura de 11, en el que no se observa la señal del metilo 19, mientras que se ve un nuevo singlete ancho a  $3.06 \delta$  que integra para dos protones y que corresponde a los dos hidrógenos en  $C_{19}$ .

1.4.3.- Acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19-epimino (12).-

La eliminación del protector de la amina se realizó por hidrogenación y posterior tratamiento ácido (pH=4) del correspondiente derivado dibencilfosforamida<sup>34</sup>. Esquema 18.

La estructura de este compuesto 12 se asignó en base a las siguientes consideraciones.

Su espectro de masas presenta el ión molecular a m/e 443 y en el espectro de masas de alta resolución se observa una masa de 443.3755 a la que corresponde una fórmula empírica ( $C_{29}H_{49}O_2N$ ). Este espectro también presenta iones característicos de los productos ciclados a m/e 180 ( $C_{10}H_{14}O_2N$ ) y 120 ( $C_8H_{10}N$ ) que corresponden, respectivamente a los fragmentos a y b del esquema 17. En su espectro de I.R. se observan absorciones a  $3400 \text{ cm}^{-1}$  del grupo amino y bandas a  $1720$  y  $1250 \text{ cm}^{-1}$  del grupo acetato. Su espectro de R.M.N. no presenta las señales del grupo fenilo y metileno de la dibencilfosforamida que en su precursor se observaban a  $7.36 \delta$  (singlete ancho) y a  $5.07 \delta$  (doblete) respectivamente.

1.5.- Síntesis de los acetatos de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-18,20R y  
18,20S-epimino-dietilfosfato.

1.5.1.- Síntesis de los acetatos de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20R y 20S-  
dietilfosforamida (17) y (18).

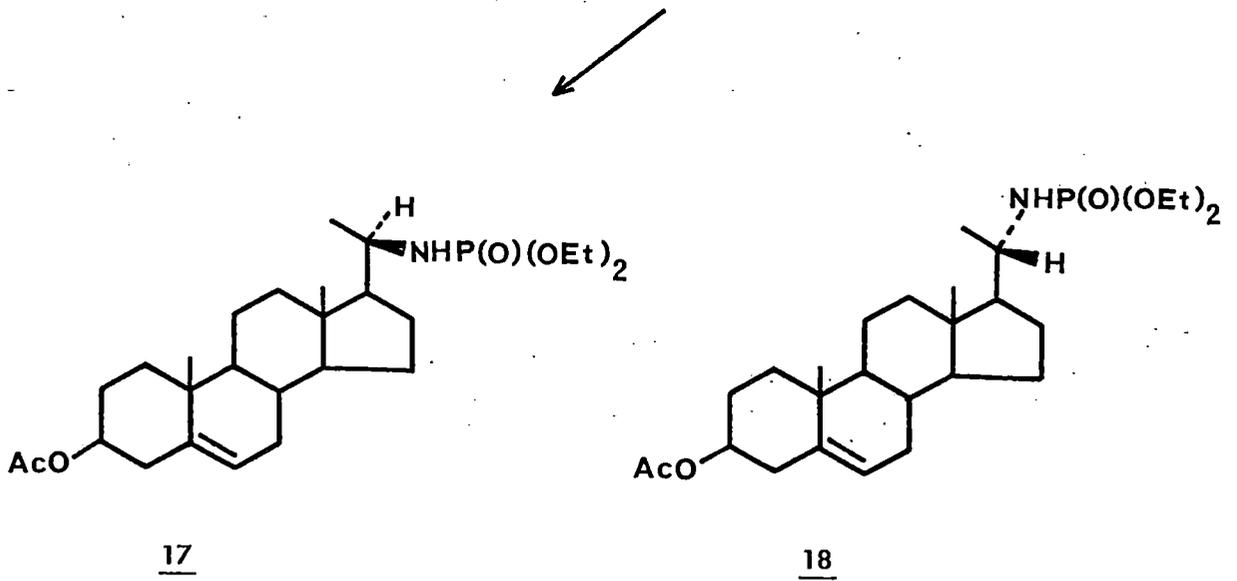
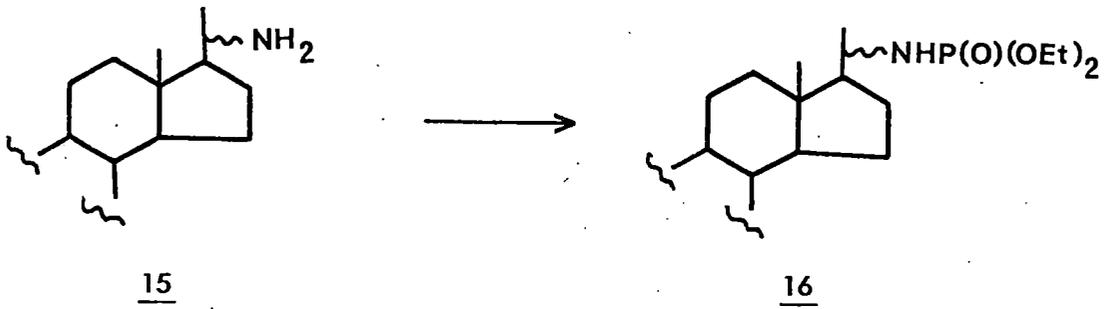
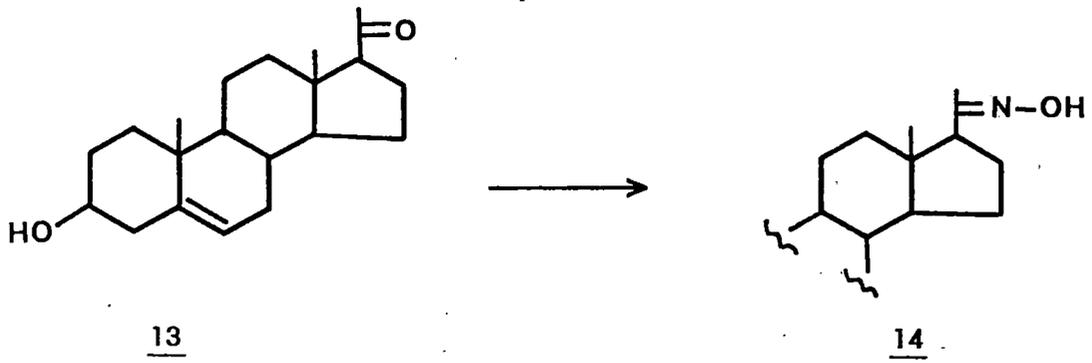
Utilizamos como materia prima el producto comercial pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20-ona (pregnenolona) (13), esquema 19, el cual fue tratado con clorhidrato de hidroxilamina en piridina para obtener la correspondiente 20-oxima (14) que cristalizó de etanol p.f. 218-220°C, confirmandose su estructura por espectroscopía.

Su espectro de I.R. muestra entre otras, bandas a 3585 y 3300  $\text{cm}^{-1}$  del grupo hidroxilo y a 1045 y 950  $\text{cm}^{-1}$  de los grupos (C-O) y (N-O) respectivamente. Su espectro de masas presenta el ión molecular a 331 que coincide con el calculado para dicha oxima, mientras en su espectro de R.M.N. se observa un multiplete a 8.3 $\delta$  y un singlete a 1.87 $\delta$  que integran para uno y tres protones respectivamente y corresponden al protón de la oxima y al metilo 21.

Reducción de la oxima 14 con sodio en n-propanol conduce a una mezcla de 20R y 20S-aminas (15) que dada su poca estabilidad usamos sin separar en la formación de los acetatos de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20R y 20S-dietilfosforamidas. Así por tratamiento de estas aminas con cloruro de dietilfosfato en cloroformo-trietilamina<sup>35</sup>, como fue descrito en el apartado 1.2.1., se obtuvo 16, que a su vez fue acetilado como es usual dando una mezcla 1:1 de los isómeros 20R-dietilfosforamida (17) y 20S-dietilfosforamida (18) que fueron separados por cromatografía en columna de media presión.

La reducción de la oxima se realizó con sodio en n-propanol con el fin de obtener las dos aminas isoméricas en el carbono 20, puesto que como

Esquema 19



es sabido la reducción con hidruros metálicos da preferentemente el isómero (20R).

Las estructuras de estos isómeros fueron establecidas por sus datos espectroscópicos. Así, la 20R-dietilfosforamida, que cristalizó de n-pentano p.f. 158-159°C,  $[\alpha]_D = -38^\circ$  (c, 0.16), en su espectro de masas, figura 4a, presenta un ión a m/e 435 que corresponde a la pérdida de ácido acético de su ión molecular y en su espectro de masas de alta resolución se le asigna la fórmula empírica ( $C_{25}H_{42}O_3NP$ ); un ión a 282 ( $C_{21}H_{30}$ ) que corresponde a la pérdida de ácido acético y dietilfosforamida del ión molecular. Su espectro de I.R. presenta absorciones a  $3410\text{ cm}^{-1}$  del grupo amino y a  $1720$ ,  $1250$ ,  $1030$  y  $965\text{ cm}^{-1}$  características de los grupos acetato y dietilfosfato. El espectro de R.M.N., figura 5a, no solo confirma su estructura, sino que nos permite establecer la estereoquímica 20R<sup>36</sup> puesto que los desplazamientos químicos del metilo 18 ( $0.78\delta$ ) del metilo 21 (doblete,  $J=7\text{Hz}$ , a  $1.14\delta$ ) son los esperados para el isómero 20- (R).

La 20S-dietilfosforamida, que cristalizó de n-pentano p.f. 184-186°C,  $[\alpha]_D = -45^\circ$  (c, 0.15) tiene espectros de I.R. y masas análogos al isómero 20R, el espectro de R.M.N. muestra el metilo 18 a  $0.72\delta$  y el metilo 21 a  $1.22\delta$  (d,  $J=7\text{Hz}$ ).

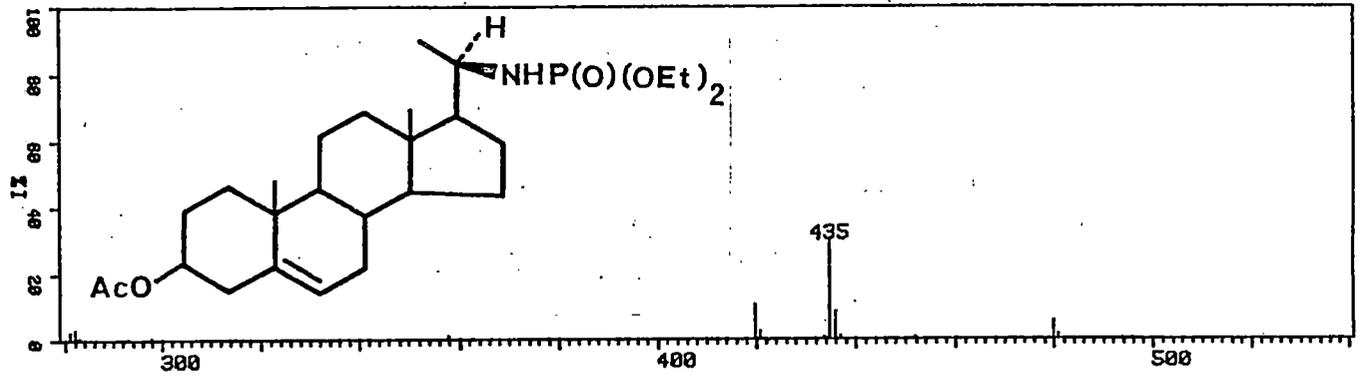
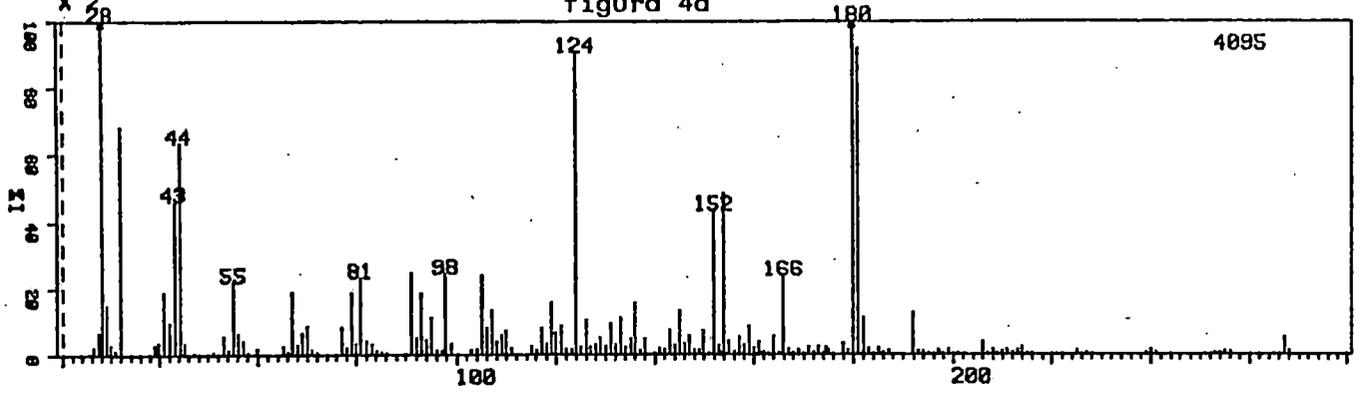
#### 1.5.2.- Ciclación del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20R-dietilfosforamida.

La generación del N-radical se efectuó por descomposición fotoquímica de la 20R N-yododietilfosforamida, formada "in situ" por reacción de la dietilfosforamida con tetraacetato de plomo y yodo.

Se obtuvo como producto principal de la reacción el acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-18-yodo-20R-dietilfosforamida (19). Su espectro de I.R. muestra absorciones a  $3400\text{ cm}^{-1}$  (N-H),  $1720$  (acetato) y  $965\text{ cm}^{-1}$  (P-O-C).

CAL:BAJAS

figura 4a



CAL:BAJAS

figura 4b

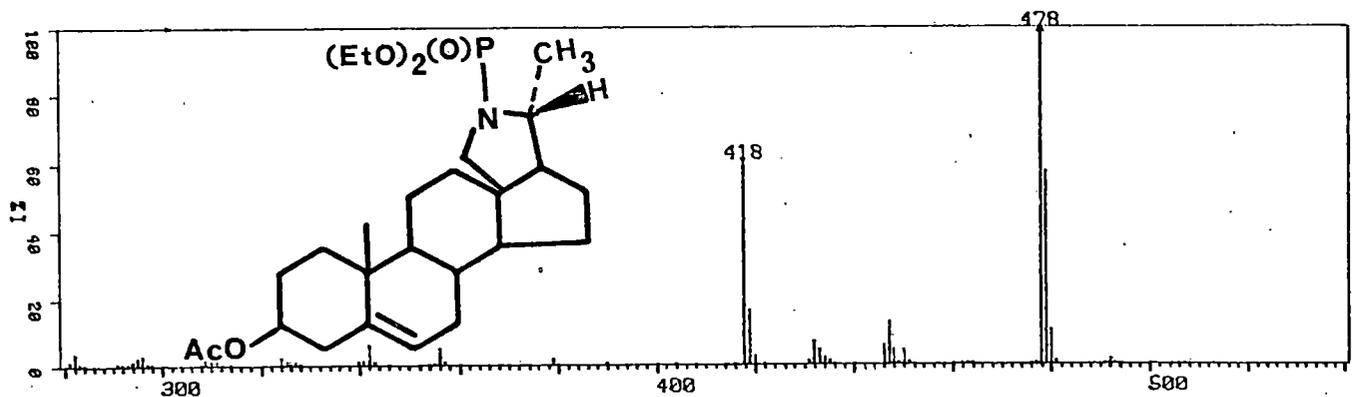
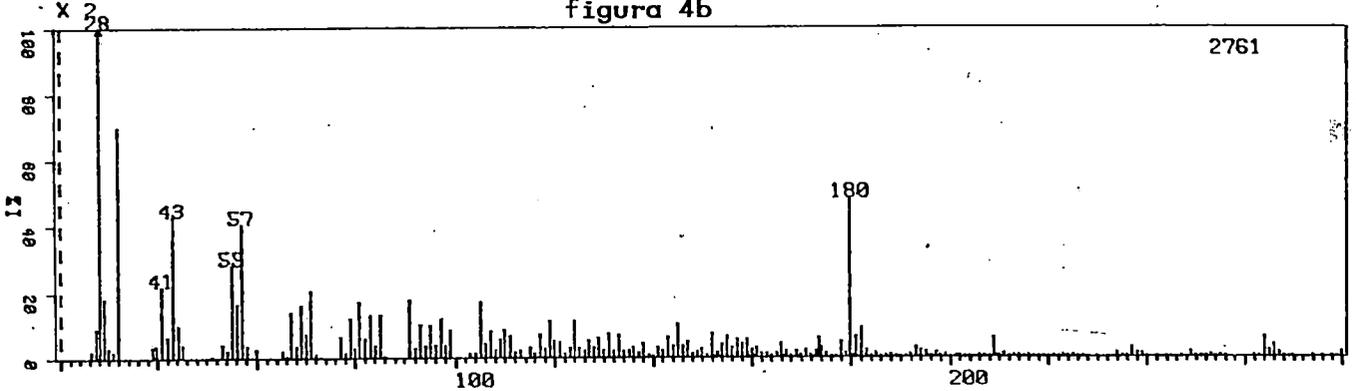
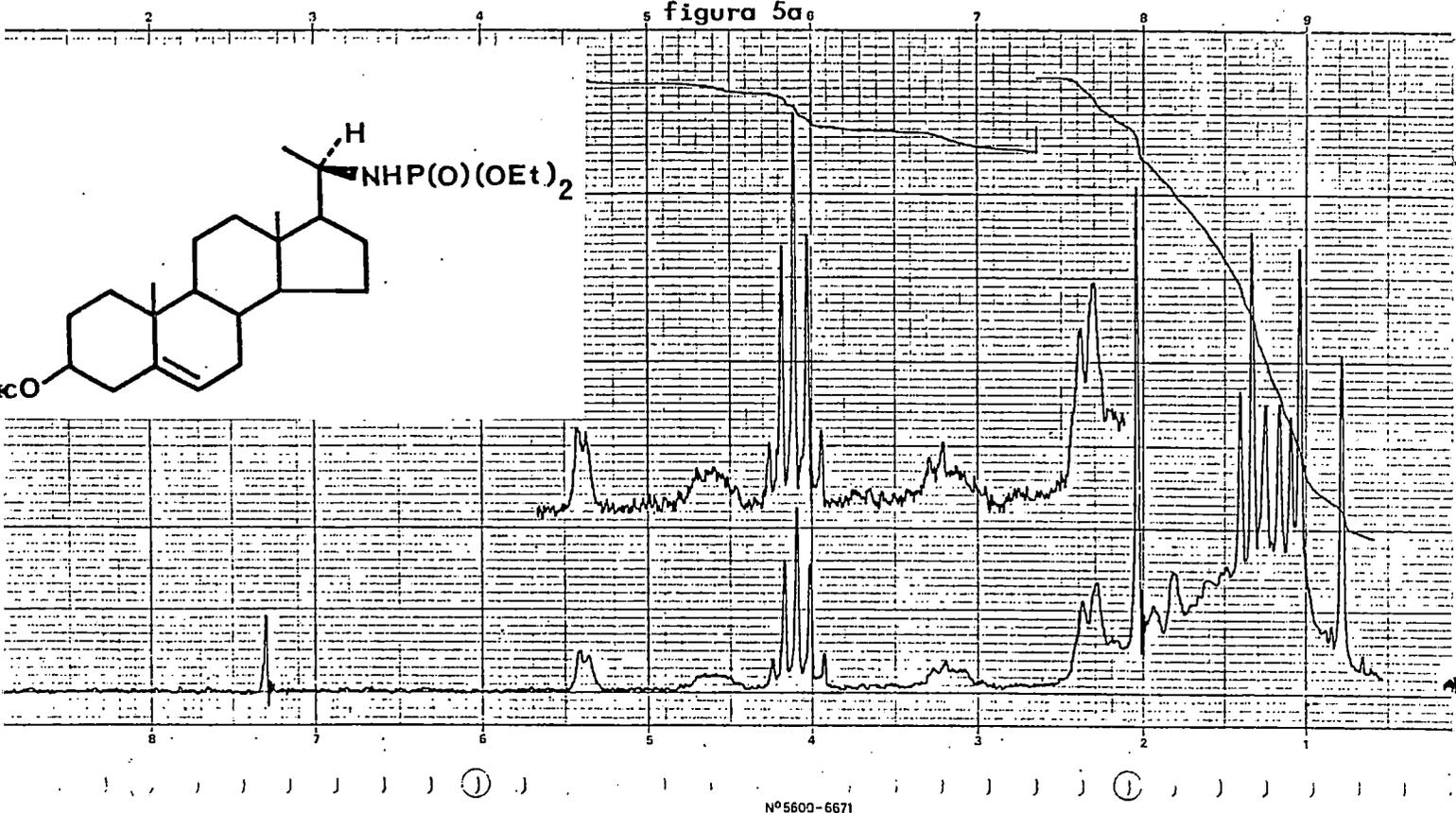
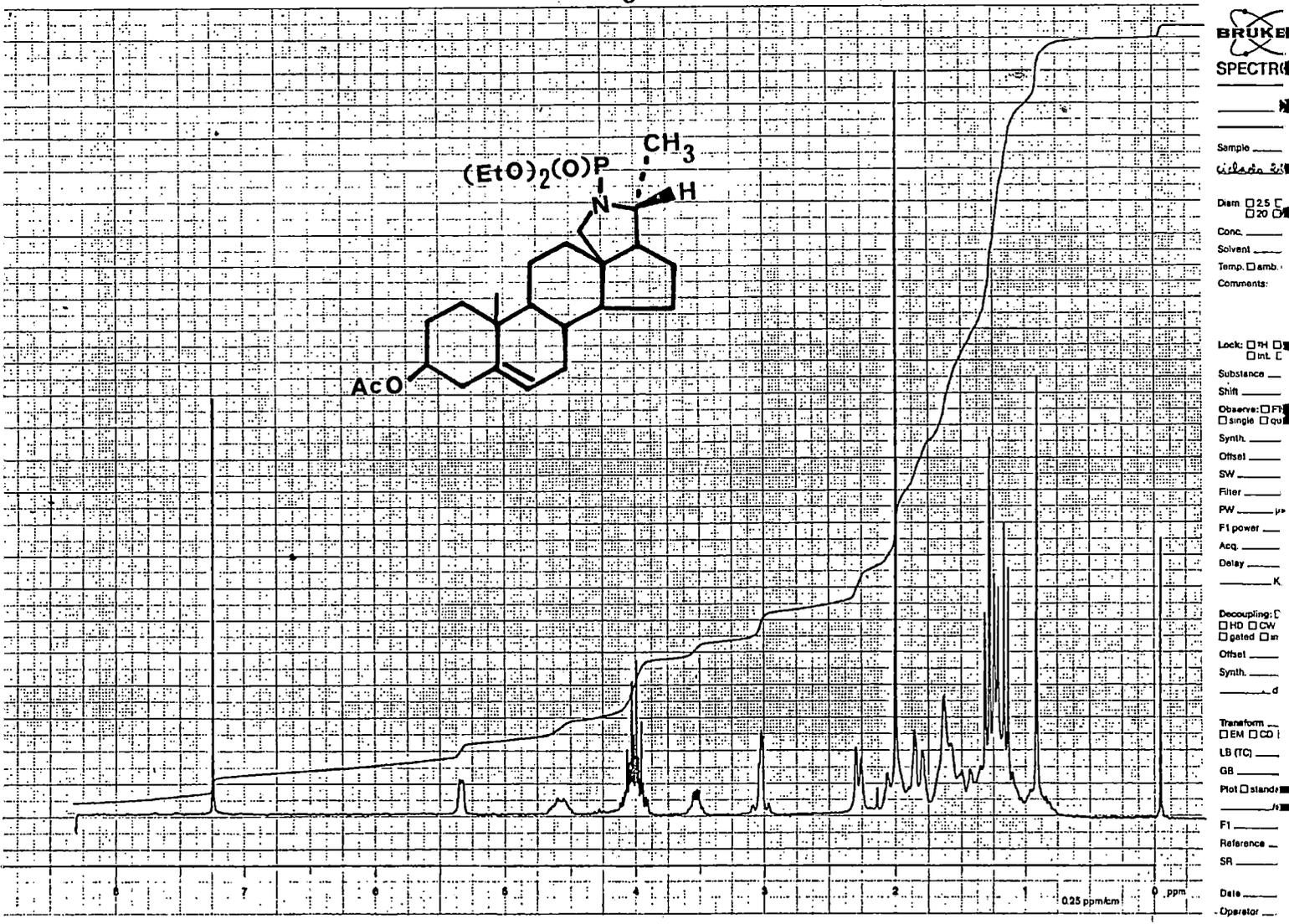


figura 5a



Nº5600-6671

figura 5b



**BRUKER SPECTRO**

Sample \_\_\_\_\_  
 Wt. % \_\_\_\_\_  
 Diam.  25  20  15  
 Conc. \_\_\_\_\_  
 Solvent \_\_\_\_\_  
 Temp.  amb. \_\_\_\_\_  
 Comments: \_\_\_\_\_

Lock:  PH  INT  \_\_\_\_\_  
 Substance \_\_\_\_\_  
 Shift \_\_\_\_\_  
 Observe:  F1  F2  F3  F4  
 single  coupl  
 Synth. \_\_\_\_\_  
 Offset \_\_\_\_\_  
 SW \_\_\_\_\_  
 Filter \_\_\_\_\_  
 PW \_\_\_\_\_  
 F1 power \_\_\_\_\_  
 Acq. \_\_\_\_\_  
 Delay \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ K

Decoupling:  HD  CW  gated  an  
 Offset \_\_\_\_\_  
 Synth. \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ d

Transform \_\_\_\_\_  
 EM  CD  \_\_\_\_\_  
 LB (TC) \_\_\_\_\_  
 GB \_\_\_\_\_  
 Plot  stand/ \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

F1 \_\_\_\_\_  
 Reference \_\_\_\_\_  
 SR \_\_\_\_\_  
 Date \_\_\_\_\_  
 Operator \_\_\_\_\_

En su espectro de R.M.N. desaparece un metilo angular transformandose en un singlete ancho a  $3.25\delta$  perfectamente asignable a los protones sobre el carbono 18.

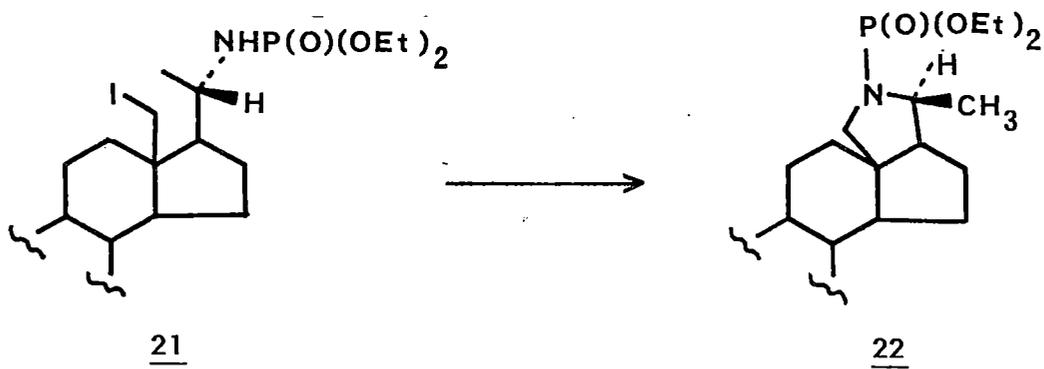
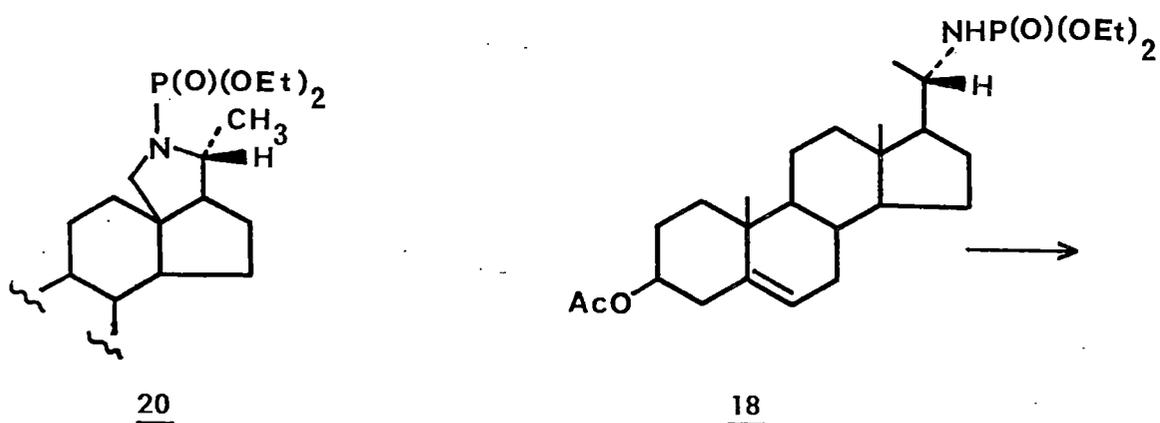
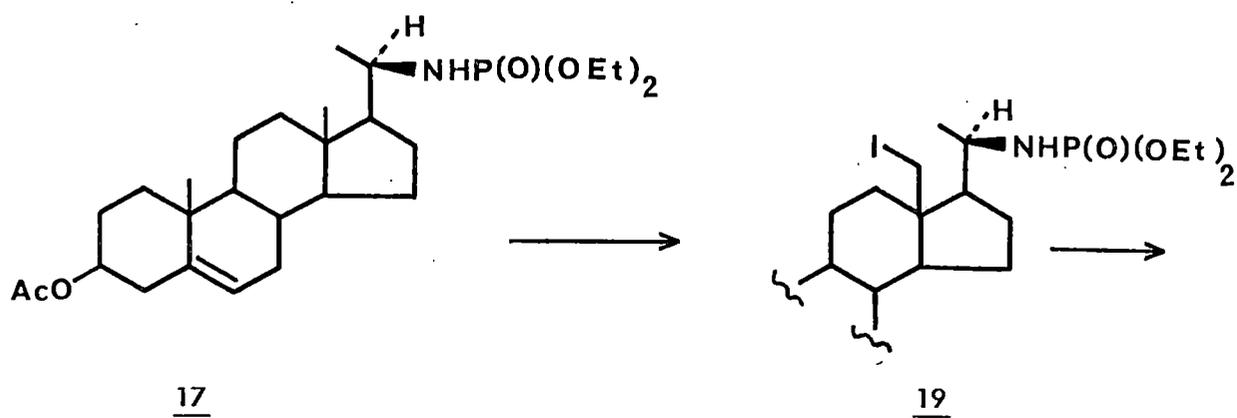
La ciclación de 19 al derivado N-dietilfosforamida pirrolidina se realizó con acetato de plata en acetona obteniéndose así el acetato de pregn-5-en-3-ol-18,20R-epiminodietilfosfato (20). El espectro de masas, figura 4b, tiene su ión molecular a m/e 493, también se observan entre otros iones a m/e 478 ( $C_{26}H_{41}O_5NP$ ) y 356 ( $C_{23}H_{34}O_2N$ ) que corresponden a las pérdidas respectivas de metilo y dietilfosfato del ión molecular. Su espectro de I.R., no presenta absorciones del grupo amino, apareciendo a 1130 y 965  $cm^{-1}$  las bandas características del grupo dietilfosfato. Los dos protones del  $C_{18}$  en el espectro de R.M.N., figura 5b, se apantallan hasta  $3.05\delta$  respecto al yodo derivado (19) en el que se observan a  $3.25\delta$ .

### 1.5.3.- Ciclación del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20S-dietilfosforamida.

De igual manera que en apartado anterior la generación del radical sobre el nitrógeno se realizó por fotólisis de la N-yodo-dietilfosforamida que se formó "in situ" por tratamiento de 18 con tetraacetato de plomo y yodo. Es de destacar que el rendimiento de la reacción de funcionalización para el isómero 20S es mucho mejor que para el isómero 20R.

El principal producto de la reacción fue el acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-18-yodo-20S-dietilfosforamida (21). Su espectro de I.R. muestra absorciones a 3400, 1720 y 960  $cm^{-1}$  características de los grupos amino, acetato y dietilfosfato respectivamente. En su espectro de R.M.N., no se observa la señal del metilo 18 que en su precursor se ve a  $0.72\delta$ , mientras aparece un singlete ancho a  $3.22\delta$  que corresponde a los dos protones en el

Esquema 20



carbono 18. La confirmación de esta estructura obtenida de los datos espectroscópicos se realizó al tratar 21 con acetato de plata en acetona durante 18 horas a temperatura ambiente en ausencia de luz que dió lugar al compuesto pirrolidínico 22.

La estructura del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-18,20S-epimino-dietilfosfato (22) fue establecida de forma inequívoca por espectroscopía. Así, en el espectro de I.R. no se observa la señal característica del grupo amino, mientras permanecen las absorciones correspondientes a los grupos acetato y dietilfosfato 1720, 1030 y 960  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro de masas tiene su ión molecular a m/e 493 correspondiente a la fórmula empírica  $(\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{NP})$  en el espectro de masas de alta resolución. Iones a m/e 356  $(\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N})$  y 296  $(\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N})$  corresponden a las pérdidas de dietilfosfato y dietilfosfato más ácido acético.

En el espectro de R.M.N., los dos protones del carbono 18 que en el yodo derivado se observaban a 3.22 $\delta$  aparecen como un multiplete a 3.06 $\delta$ .

**1.6.- Síntesis del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-  
18,20S-epimino-dibencilfosfato**

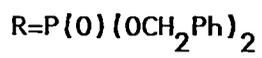
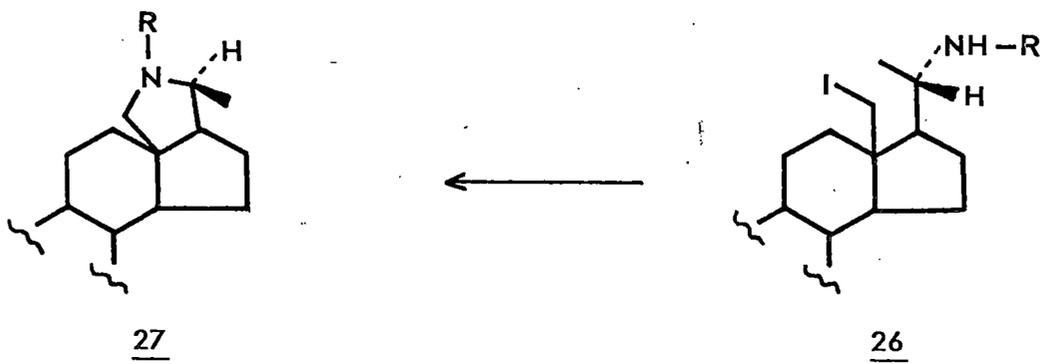
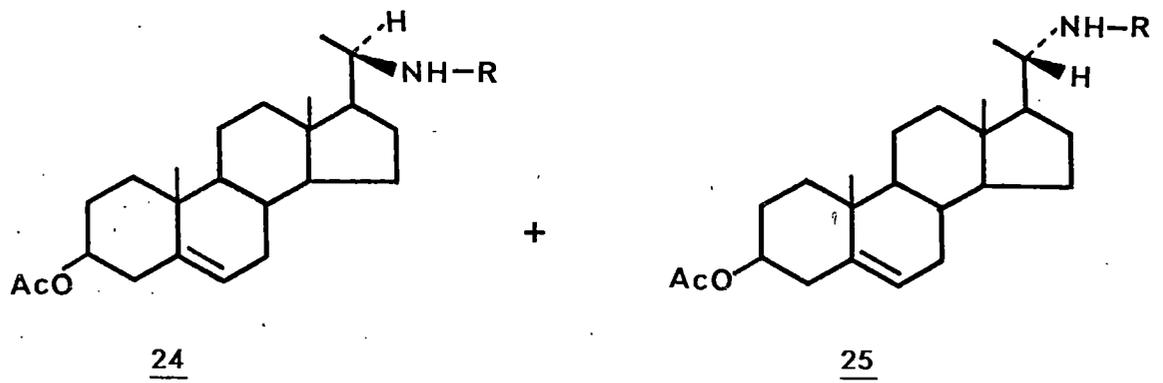
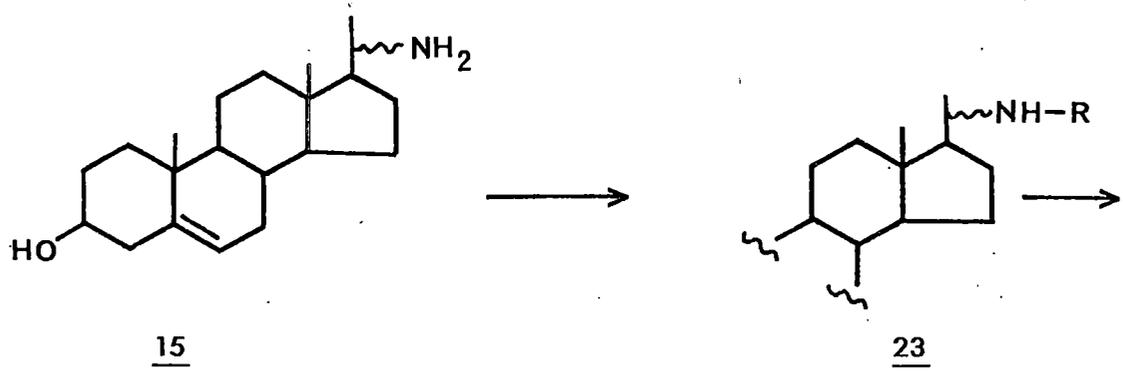
1.6.1.- Síntesis de los acetatos de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20R y 20S-dibencilfosforamidas (24) y (25).

Para la preparación de estos dos derivados se partió de la mezcla isomérica de las aminas 15 la cual por tratamiento con cloruro de dibencilfosfato y TEA a 0°C dió lugar a 23, esquema 21. La mezcla así obtenida fue acetilada dando lugar a los productos 24 y 25 los cuales fueron separados por cromatografía en columna de media presión. Las estructuras de ambos isómeros fueron establecidas por espectroscopía. En sus espectros de I.R. se observan las absorciones características de los grupos amino, acetato y dibencilfosfato. Los espectros de R.M.N. confirman las estructuras de estos compuestos y nos permiten establecer su estereoquímica. Así para el isómero 20R los desplazamientos químicos del metilo 18 (0.68 $\delta$ ) y del metilo 21 (doblete J=7Hz a 1.07 $\delta$ ) son las señales esperadas para este isómero, mientras que para el isómero 20S las señales respectivas de dichos metilos se observan a 0.64 $\delta$  para el metilo 18 y a 1.18 $\delta$  para el metilo 21.

1.6.2.-Ciclación del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20S-dibencilfosforamida.

La reacción de fotólisis se realizó por tratamiento de 25 con tetraacetato de plomo y yodo a 56°C. El producto mayoritario de la reacción fue el acetato de pregn-5-en-3  $\beta$  -ol-18-yodo-20S-dibencilfosforamida (26). Su espectro de I.R. muestra las absorciones

Esquema 21



características de los grupos amino, acetato y dibencilfosfato. En su espectro de R.M.N. no se observa la señal del metilo 18 que en su precursor se observaba a  $0.68\delta$ , mientras aparece un sistema AB a  $3.03, 3.20\delta$  que integra para dos protones que es asignado a los dos hidrógenos en el carbono 18.

El posterior tratamiento de 26 con acetato de plata dió como resultado la ciclación intramolecular de éste, obteniéndose el compuesto epimínico acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-18,20S-dibencilfosfato (27).

La estructura de 27 fue establecida en base a sus datos espectroscópicos. Así, en su espectro de I.R. no se observa la absorción del grupo amino, mientras se mantienen las bandas características de los grupos acetato y dibencilfosfato. Su espectro de masas muestra su ión molecular a  $m/e 617$ , un ión a  $m/e 526$ , que es el pico base del espectro, corresponde a la pérdida de tropilio.

En el espectro de R.M.N. el sistema AB a  $3.03, 3.20\delta$  del yodo derivado 26 se ha transformado en un multiplete ( $W_{1/2}=10\text{Hz}$ ) a  $2.99\delta$ .

1.7.- Síntesis del acetato de 3 $\beta$ ,24-epimino-dietilfosfato-friedelan-29-ol.

1.7.1.- Síntesis del acetato de 3 $\beta$ -dietilfosforamida-friedelan-29-ol (32).

Para la síntesis de 32, esquema 22, se partió del producto natural 3-oxo-friedelan-29-oico (28), que una vez metilado fue tratado con clorhidrato de hidroxilamina en piridina a reflujo dando lugar a la oxima 29. Los datos espectroscópicos de este producto están de acuerdo con la estructura asignada al mismo.

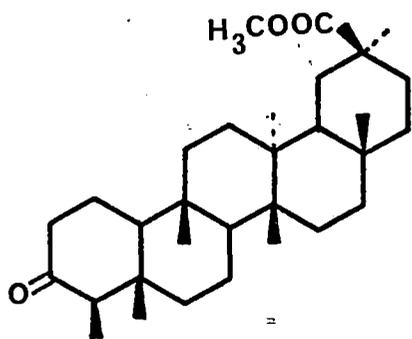
La reducción de la oxima con hidruro de aluminio y litio en THF a reflujo dió 3 $\beta$ -amino-friedelan-29-ol (30). Su derivado dietilfosfato (31) se preparó disolviendo 30 en cloroformo seco y añadiendo a 0 °C dos equivalentes de TEA y uno de cloruro de dietilfosfato. La estructura de la dietilfosforamida 31, que cristalizó de metanol p.f. 119-121 °C, se confirmó por métodos espectroscópicos.

En su espectro de I.R. se observan absorciones características de los grupos hidroxilo, amino y dietilfosfato. Su espectro de masas muestra su ión molecular a m/e 579 que corresponde a la fórmula empírica (C<sub>34</sub>H<sub>62</sub>O<sub>4</sub>NP) en su espectro de masas de alta resolución.

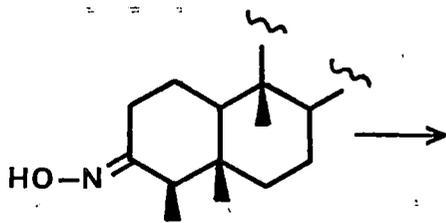
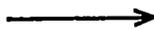
En su espectro de R.M.N. se observa un quintuplete a 4.02  $\delta$  y un triplete a 1.28  $\delta$  que integran para cuatro y seis protones que corresponden a los grupos metilenos y metilos respectivamente del grupo dietilfosfato.

El producto 31 fue acetilado de la forma habitual obteniéndose el acetato de 3 $\beta$ -dietilfosforamida-friedelan-29-ol (32) que se utilizó posteriormente para la funcionalización remota del metilo 24 desde la posición 3 $\beta$ . La estructura de 32 fue asignada de acuerdo con sus datos

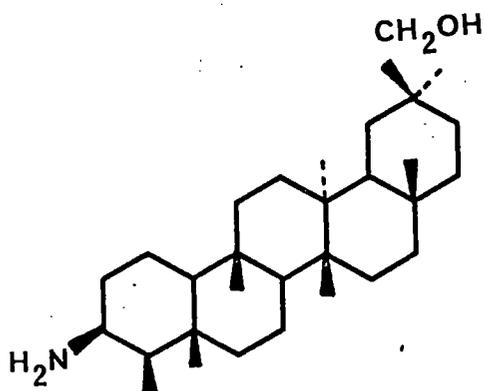
Esquema 22



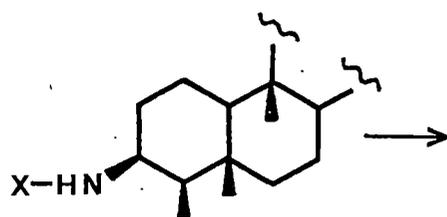
28



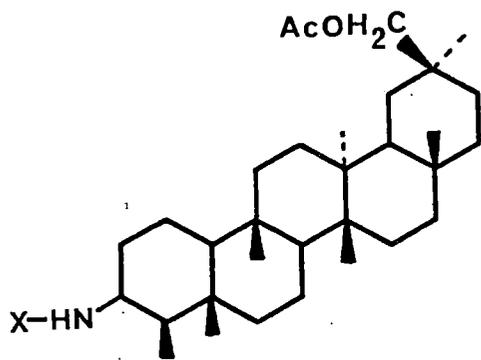
29



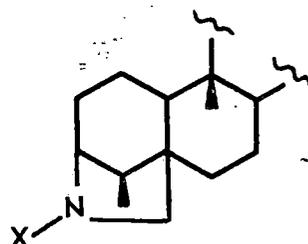
30



31



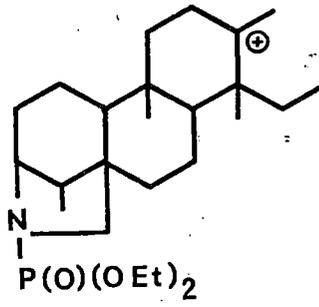
32



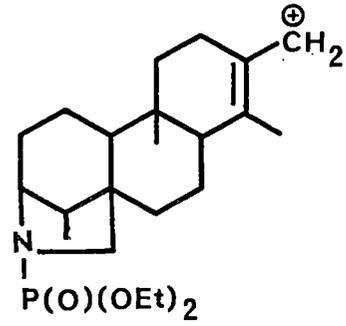
33

X=P(O)(OEt)<sub>2</sub>

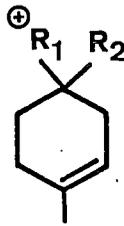
Esquema 23



a



b



e

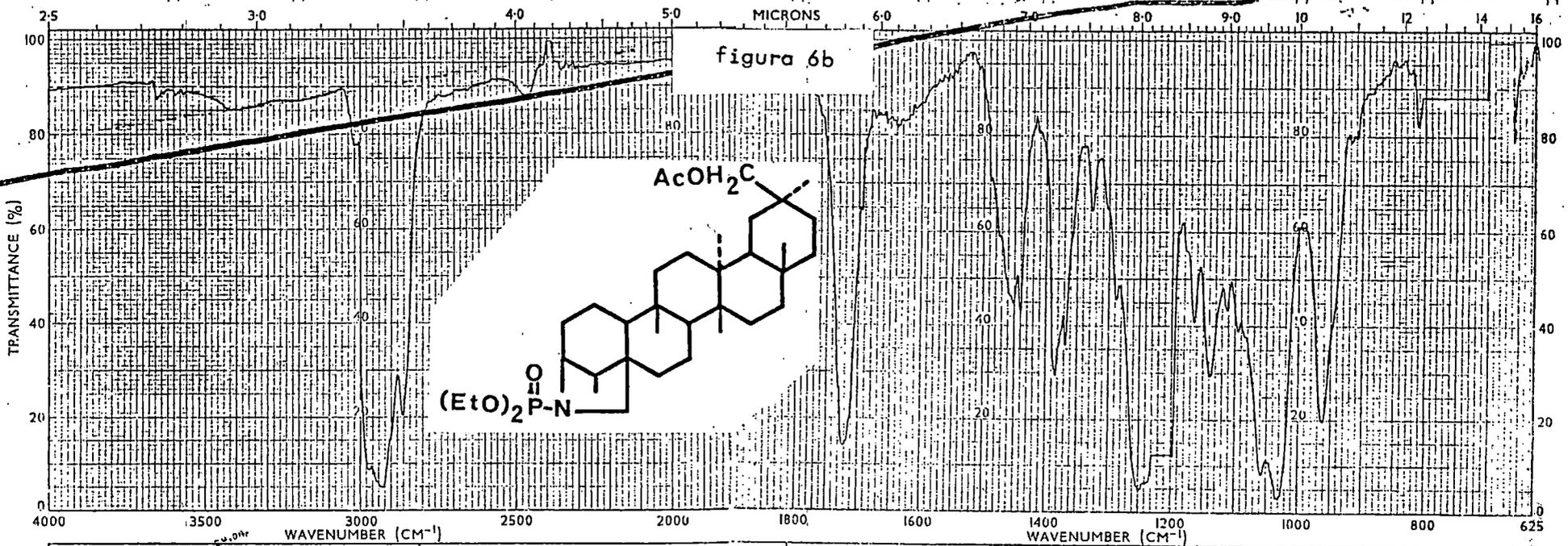
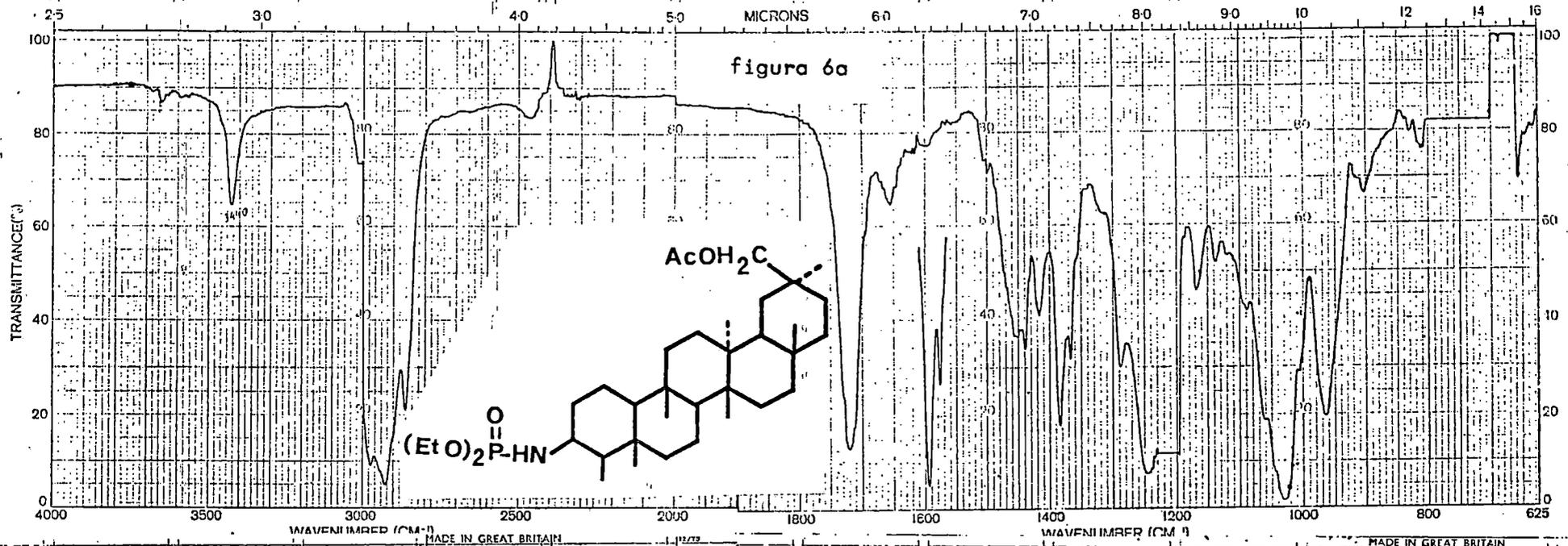
espectroscópicos: absorciones a 3425 y 1165  $\text{cm}^{-1}$  en su espectro de I.R., figura 6a, son características de los grupos amino y dietilfosfato respectivamente. El espectro de masas, figura 7a, presenta el ión molecular a m/e 621 y en su espectro de masas de alta resolución se observa una masa de 612.4512 a la que corresponde la fórmula empírica ( $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{NP}$ ). En el espectro de masas de 32 también se observan todos los fragmentos característicos de los friedelanos<sup>37</sup>.

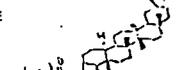
El espectro de R.M.N., figura 8a, presenta las señales características de los protones metilénicos y metílicos del grupo dietilfosfato, los protones del acetato y un triplete a 2.61  $\delta$  que integra un protón y corresponde al hidrógeno de la amina.

#### 1.7.2.-Ciclación del acetato de 3 $\beta$ -dietilfosforamida-friedelan-29-ol.

La reacción de ciclación se realizó por fotólisis de 32 en presencia de TAP y yodo. De igual forma que en el apartado 1.2.2. estos dos reactivos fueron añadidos en porciones a la disolución de 32 en ciclohexano. El producto de la reacción fue el compuesto epimínico 33 que cristalizó de n-pentano p.f. 154-156 °C.

Los datos espectroscópicos confirman la ciclación de 32. Así, en el espectro de I.R., figura 6b, no se observa la absorción característica del grupo amino, mientras se mantienen las del grupo acetato y del dietilfosfato. Su espectro de masas, figura 7b, presenta el ión molecular a m/e 619, esquema 23, dos unidades menos que en su precursor, que corresponde a una fórmula empírica ( $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{NP}$ ) en su espectro de masas de alta resolución. En su espectro de R.M.N., figura 8b, no aparece una de las señales de los grupos metilo de 32, tampoco se observa la señal del protón de la amina, mientras aparece un nuevo sistema AB que integra dos protones a 2.76, 3.56  $\delta$  que corresponde a los dos hidrógenos en el carbono 24.

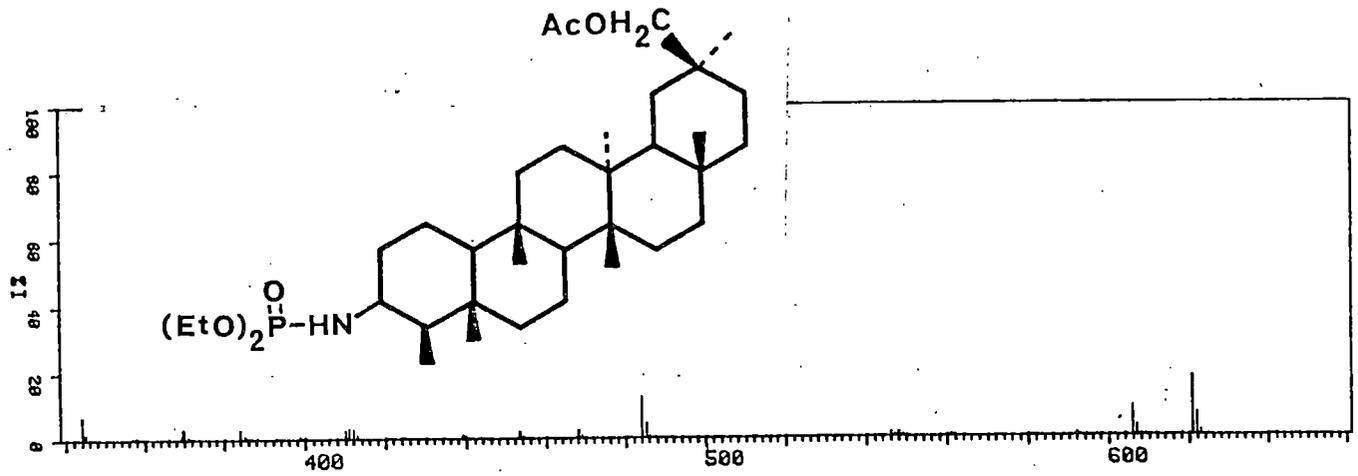
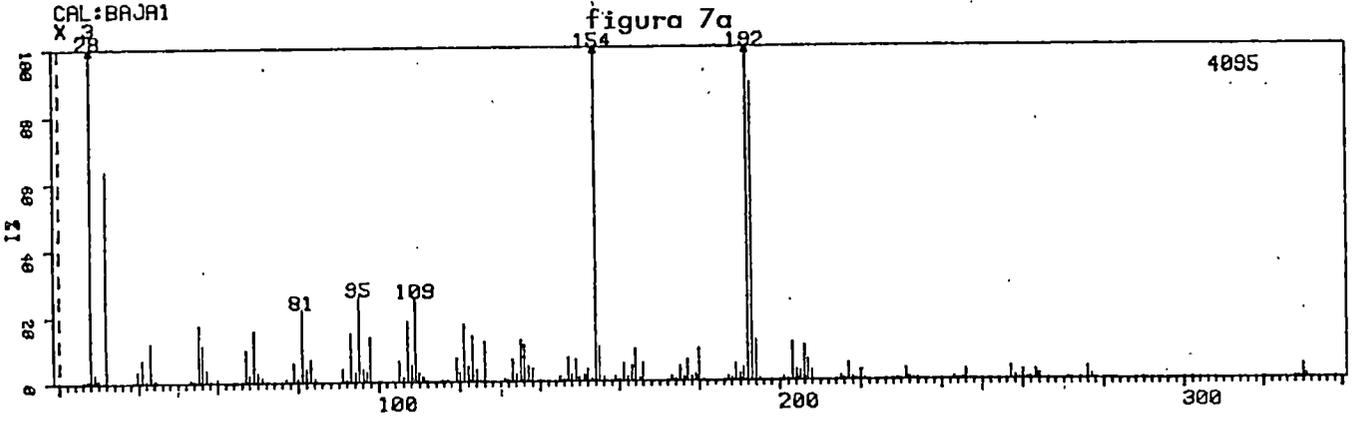


SAMPLE 	SOLVENT _____	REMARKS _____	SCAN SPEED _____	OPERATOR _____
	CONCENTRATION _____		SLIT _____	DATE _____
	CELL PATH _____		PERKIN-ELMER	REF. NO. _____
	REFERENCE _____		PART NO. 472-5089	

B2088 26  
CAL:BAJA1

(29 OAC 3-FOSF.)E/1.70E.V. TEMP.F. 180C

09-FEB-83



B 15  
CAL:BAJA4

(C 29 OAC. 3P(O)(OET)2)E/1.70E.V. T.F.1

29-APR-83

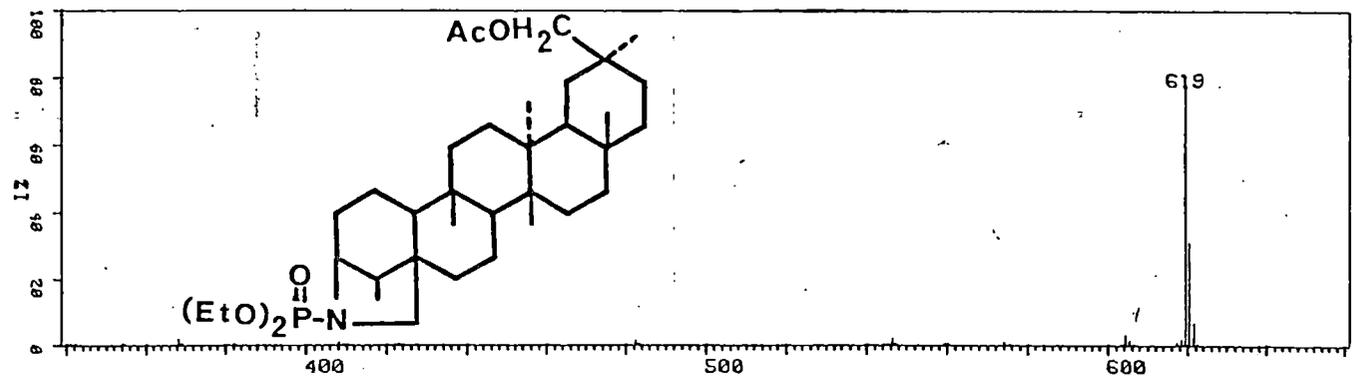
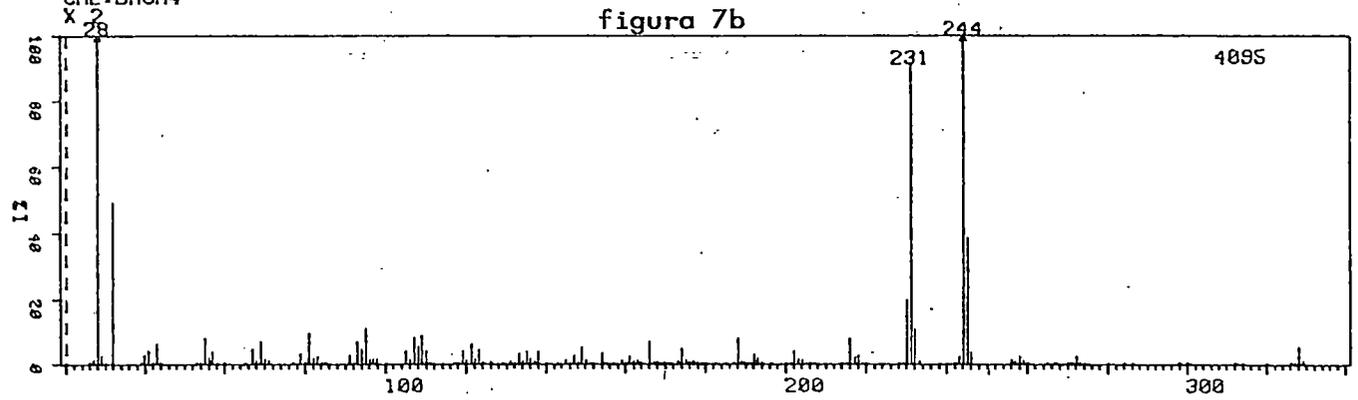


figura 8a

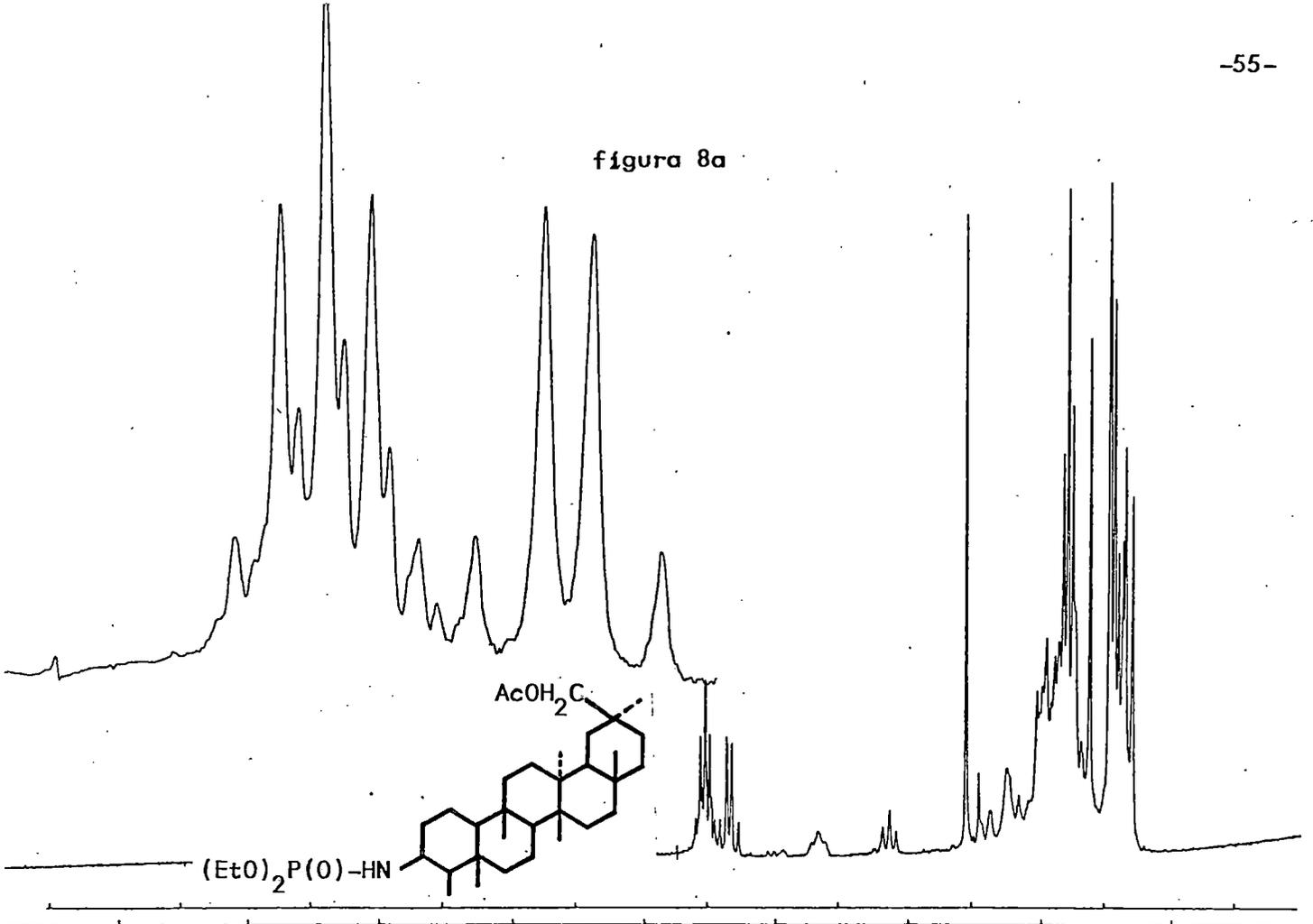
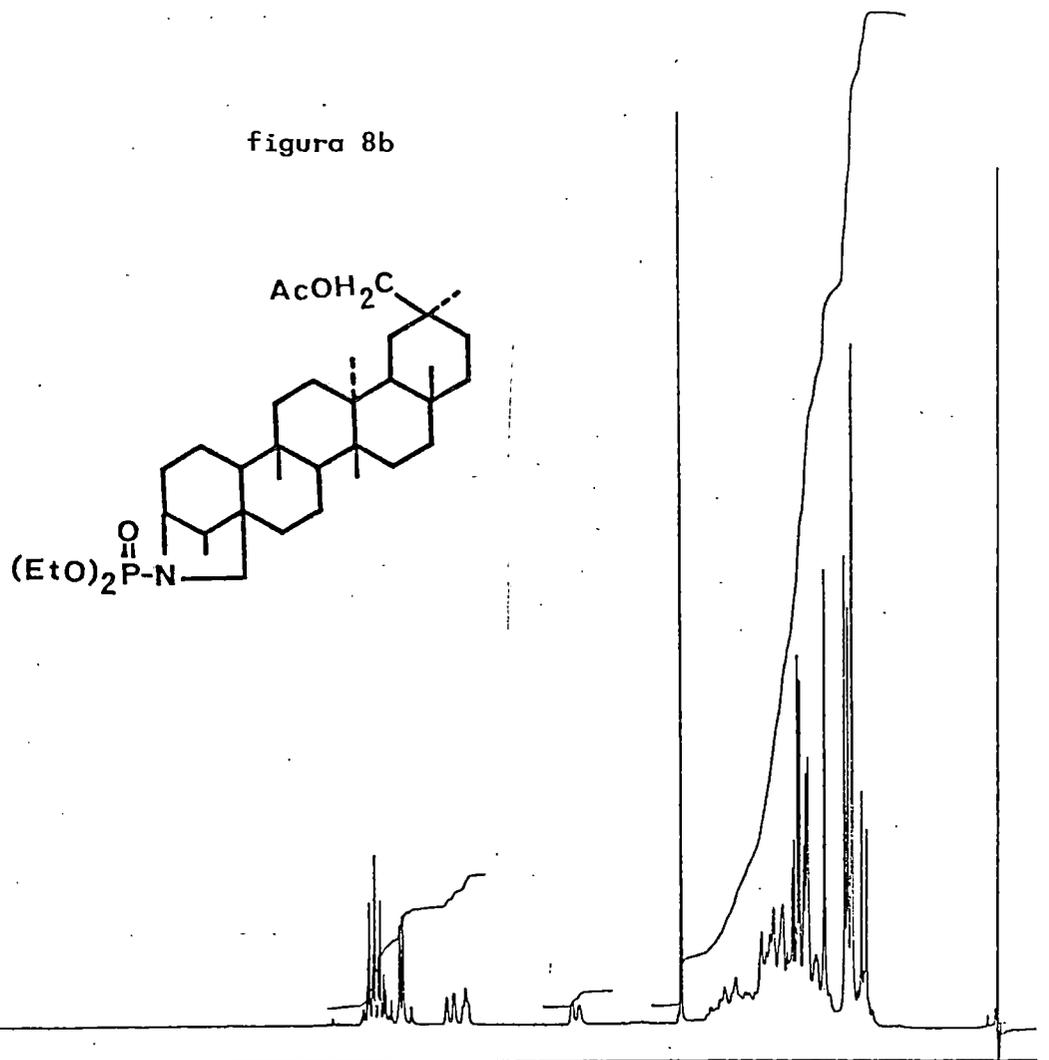


figura 8b



1.8.- Síntesis de 5-dietil y dibencil-fosforamida-4-metil-pentanoato  
de 20  $\xi$ -yodo-5 $\alpha$ -pregnan-16 $\beta$ -ol

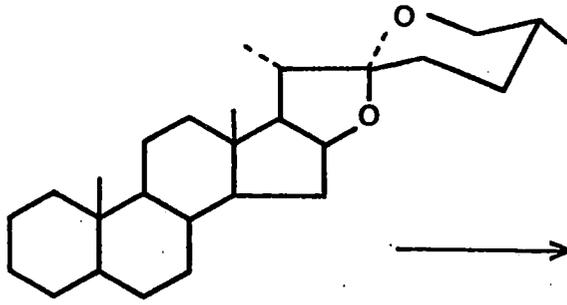
1.8.1.- Síntesis de (25R)-5 $\alpha$ -furostan-26-amino (38).-

Para la síntesis de la amina 38 se partió de (25R)-5 $\alpha$ -espirostanano (34), esquema 24. El tratamiento con hidruro de aluminio y litio del compuesto 34 dió lugar a la apertura del anillo espiroestánico obteniéndose el alcohol 35, que cristalizó de acetona p.f. 110-111 °C. Posterior oxidación con reactivo de Jones dió como resultado la obtención de (25R)-5 $\alpha$ -furostan-26-oico (36) que cristalizó de acetona, p.f. 146-148 °C, cuya estructura quedó determinada por sus datos espectroscópicos. Su espectro de I.R. muestra absorciones (3600-2500) y 1705  $\text{cm}^{-1}$  características del ácido, mientras su espectro de masas presenta su ión molecular a m/e 416. En su espectro de R.M.N. se observa a 9.8  $\delta$  un multiplete que integra para un protón y que corresponde al hidrógeno del ácido.

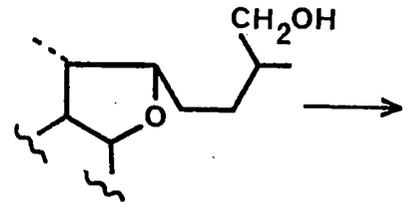
Por tratamiento del ácido 36 con cloruro de tionilo se obtuvo el cloruro de ácido que se utilizó sin purificar para la preparación de la amida 37 por tratamiento de este con hidróxido amónico concentrado. Así, en el espectro de I.R. se observan las absorciones características del grupo (CONH<sub>2</sub>). El espectro de masas presenta su ion molecular a m/e 415 que esta de acuerdo con el calculado para dicho producto, y en su espectro de R.M.N. se observan dos multipletes a 5.7 y 6.1  $\delta$  que integra cada uno para un protón y que corresponde a los hidrógenos sobre el nitrógeno.

La amida 37 se redujo con hidruro de aluminio y litio obteniéndose el (25R)-5 $\alpha$ -furostan-26-amino (38) cuya estructura fue confirmada por sus datos espectroscópicos. En su espectro de I.R. una absorción a 3540-3000

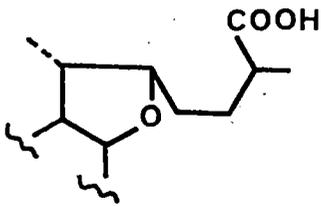
Esquema 24



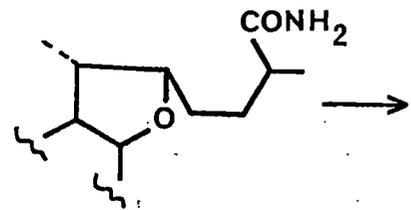
34



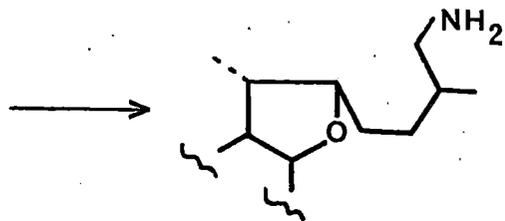
35



36



37



38

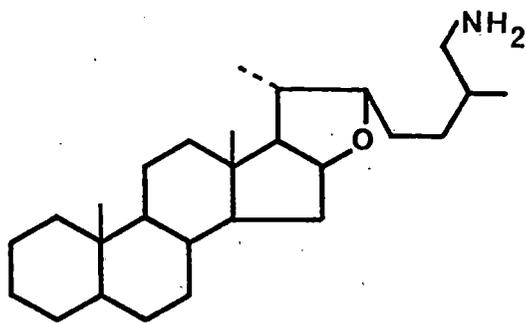
$\text{cm}^{-1}$  es característica del grupo amino. El espectro de masas presenta su ion molecular a  $m/e$  401 e iones a  $m/e$  386 y 384 corresponden a las pérdidas respectivas de metilo y amoniaco.

1.8.2.- Síntesis y funcionalización de (25R)-5 $\alpha$ -furostan-26-dietilfosforamida.

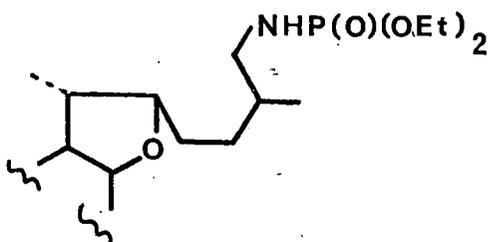
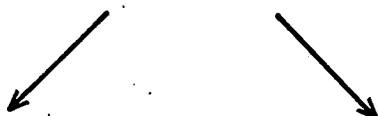
La formación de la 26-dietilfosforamida 39 se realizó disolviendo la 26-amina 38 en cloroformo seco y añadiendo a 0 °C TEA y cloruro de dietilfosfato. El resultado de la reacción fue como hemos dicho la (25R)-5 $\alpha$ -furostan-26-dietilfosforamida (39), esquema 25. La estructura de este producto fue dada de acuerdo con sus datos espectroscópicos. Así, una absorción a  $3420 \text{ cm}^{-1}$  en su espectro de I.R. es característica del grupo amino. Su espectro de masas, presenta el ión molecular a  $m/e$  537 que corresponde a la fórmula empírica  $(\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{NP})$  en su espectro de masas de alta resolución, otros fragmentos a-e se muestran en el esquema 26. Su espectro de R.M.N. muestra las señales características de los grupos metilénicos y metilos de la dietilfosforamida; a 3.25 y 4.26 $\delta$  se observan dos multipletes que integran para un protón y que corresponden a los hidrógenos en los carbonos 22 y 16.

La fotólisis de la 26-dietilfosforamida se realizó en presencia de yodo y TAP a 40°C durante dos horas y media. Como producto mayoritario de la reacción se obtuvo 40 cuya estructura fue dada de acuerdo con sus datos espectroscópicos. Para la formación de 40 se propone el mecanismo expuesto en el esquema 27. De los datos espectroscópicos de 40 destacamos las absorciones a  $3410$  y  $1720 \text{ cm}^{-1}$  en su espectro de I.R. que corresponden a los grupos amino y carboniló; en su espectro de masas, iones a  $m/e$  552 y 285 corresponden a pérdidas del peso molecular de yodo y yodo + cadena lateral sobre  $\text{C}_{16} + \text{H}$ , mientras que el ión a  $m/e$  266 corresponde a la

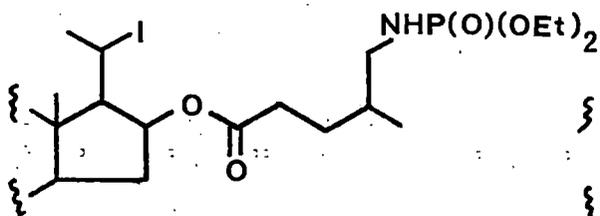
Esquema 25



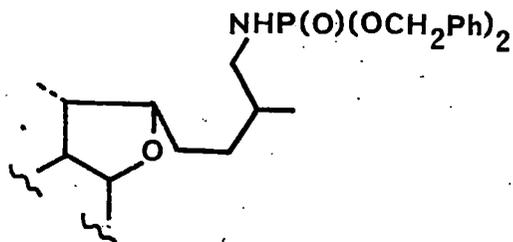
38



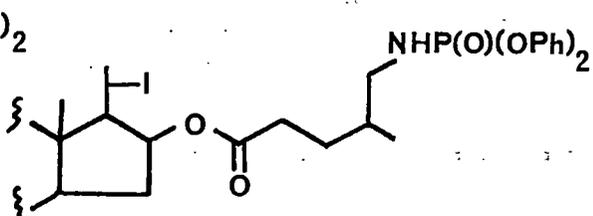
39



40

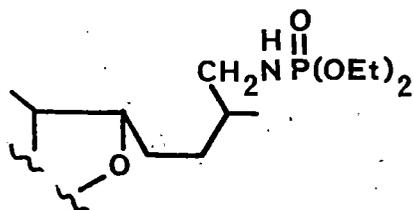


41

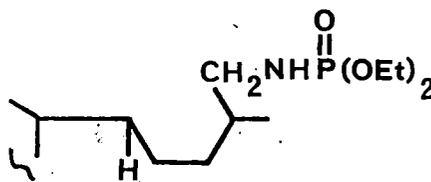


42

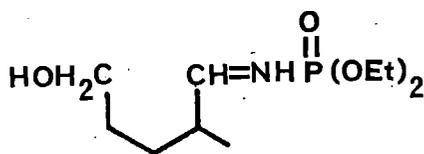
Esquema 26



a



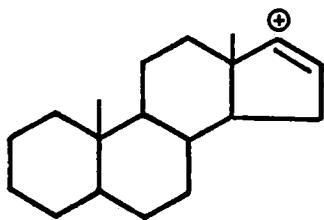
b



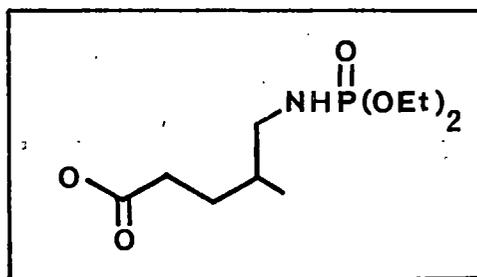
c



d

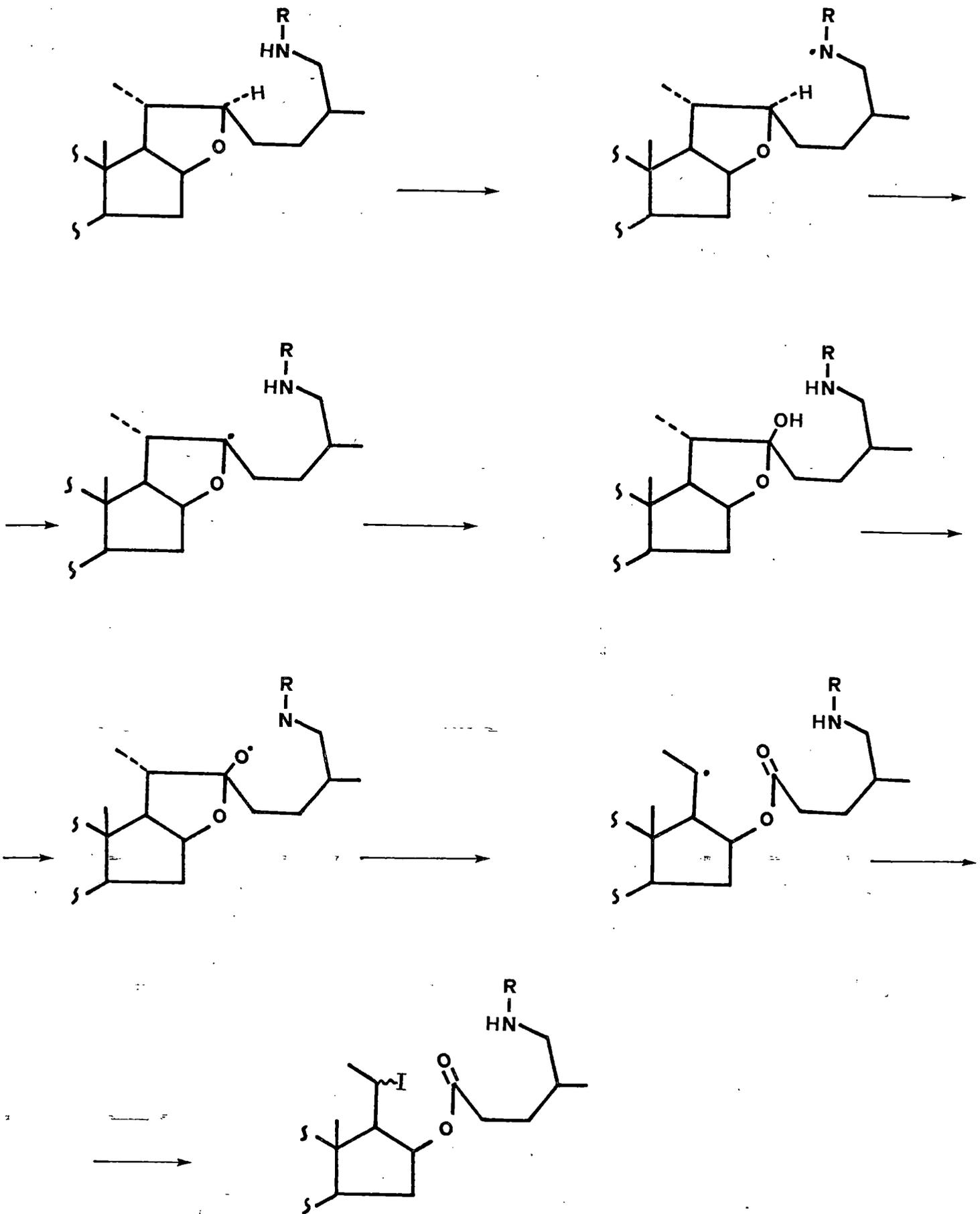


e



x

Esquema 27



cadena lateral sobre  $C_{16}$ , fragmento  $x$  (esquema 26). En su espectro de R.M.N. se observa el desapantallamiento del doblete correspondiente al metilo 21 que aparece ahora a  $2.08\delta$ ; mientras que un multiplete que integra para un protón a  $4.4\delta$  corresponde al hidrógeno en  $C_{20}$ , también la señal del hidrógeno en el carbono 16 sufre un desapantallamiento y se ve a  $5.1\delta$  mientras en su precursor se observaba a  $4.26\delta$ .

### 1.8.3.- Síntesis y funcionalización de (25R)-5 $\alpha$ -furostan-26-dibencilfosforamida.

Para la preparación de 26-dibencilfosforamida (41) se partió de la 26-amina, esquema 25, disolviendo esta en cloroformo y posterior adición de TEA y cloruro de dibencilfosfato. El producto de la reacción fue la (25R)-5 $\alpha$ -furostan-26-dibencilfosforamida (41) como se comprobó por espectroscopía.

En su espectro de I.R. se observan absorciones características de los grupos amino y dibencilfosfato. Su espectro de masas muestra a  $m/e$  661 el ión molecular que corresponde a la fórmula empírica ( $C_{41}H_{60}O_4NP$ ) en su espectro de masas de alta resolución, iones a  $m/e$  570 ( $C_{34}H_{53}O_4NP$ ) y 400 ( $C_{27}H_{46}ON$ ) corresponden a pérdidas respectivas de radical tropilio y dibencilfosfato del ión molecular. En el espectro de R.M.N., figura 9a, señales a  $5.00$  y  $7.32\delta$  corresponden respectivamente a los protones metilénicos y aromáticos de la dibencilfosforamida, mientras que los protones en  $C_{22}$  y  $C_{16}$  son los multipletes a  $3.2$  y  $4.2\delta$  respectivamente.

La fotólisis de 41 se hizo de manera similar a la realizada en el apartado 1.8.2; el producto principal de la reacción fue 42 cuya estructura fue determinada por sus datos espectroscópicos. Así, absorciones a  $3400$ ,  $1490$  y  $1720\text{ cm}^{-1}$  en su espectro de I.R. corresponden a los grupos amino, aromático y carbonilo respectivamente.

figura 9a

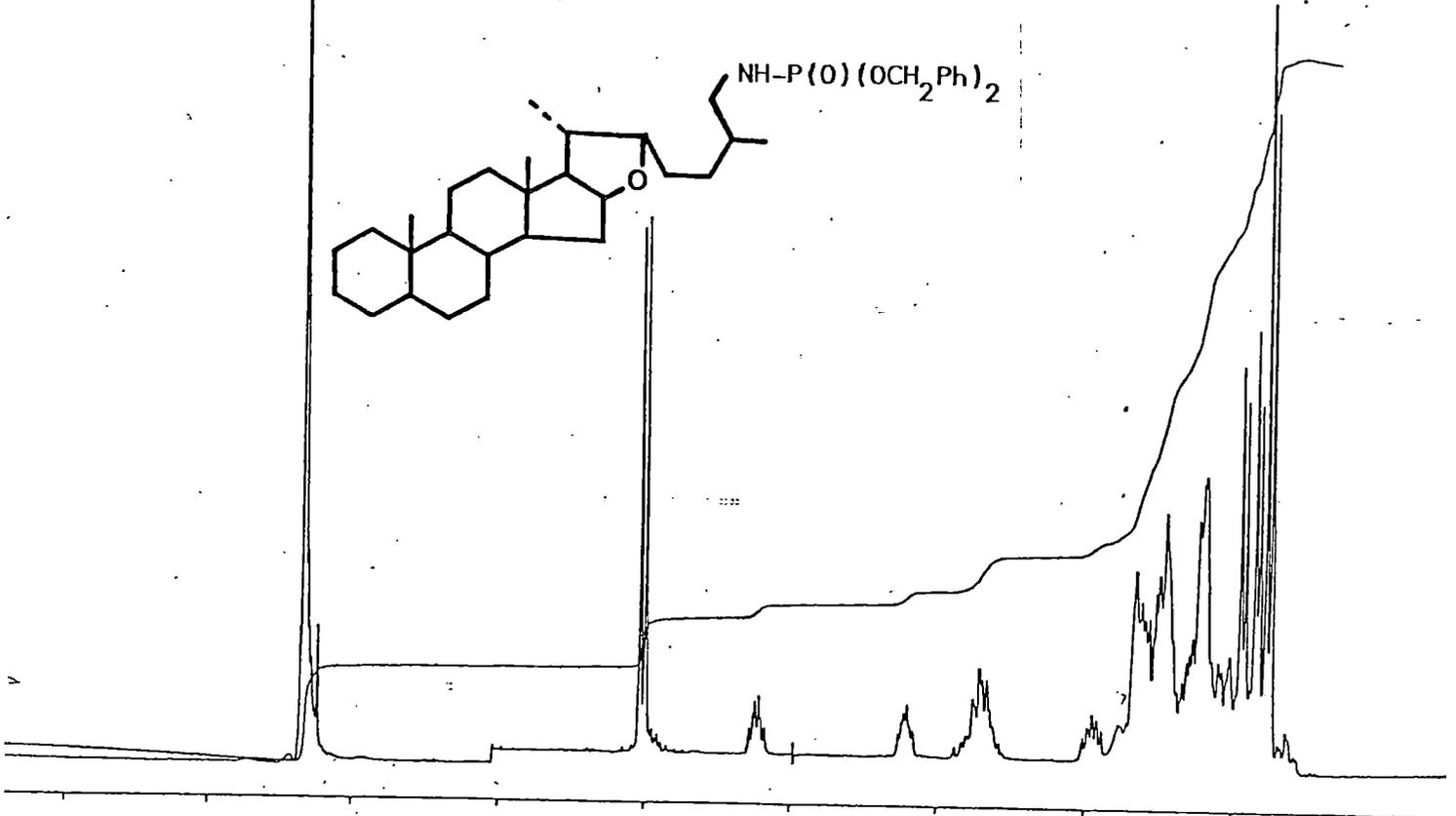
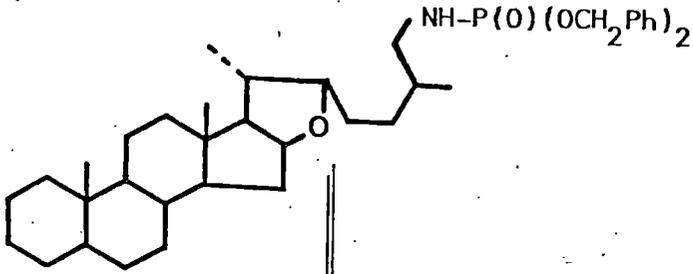
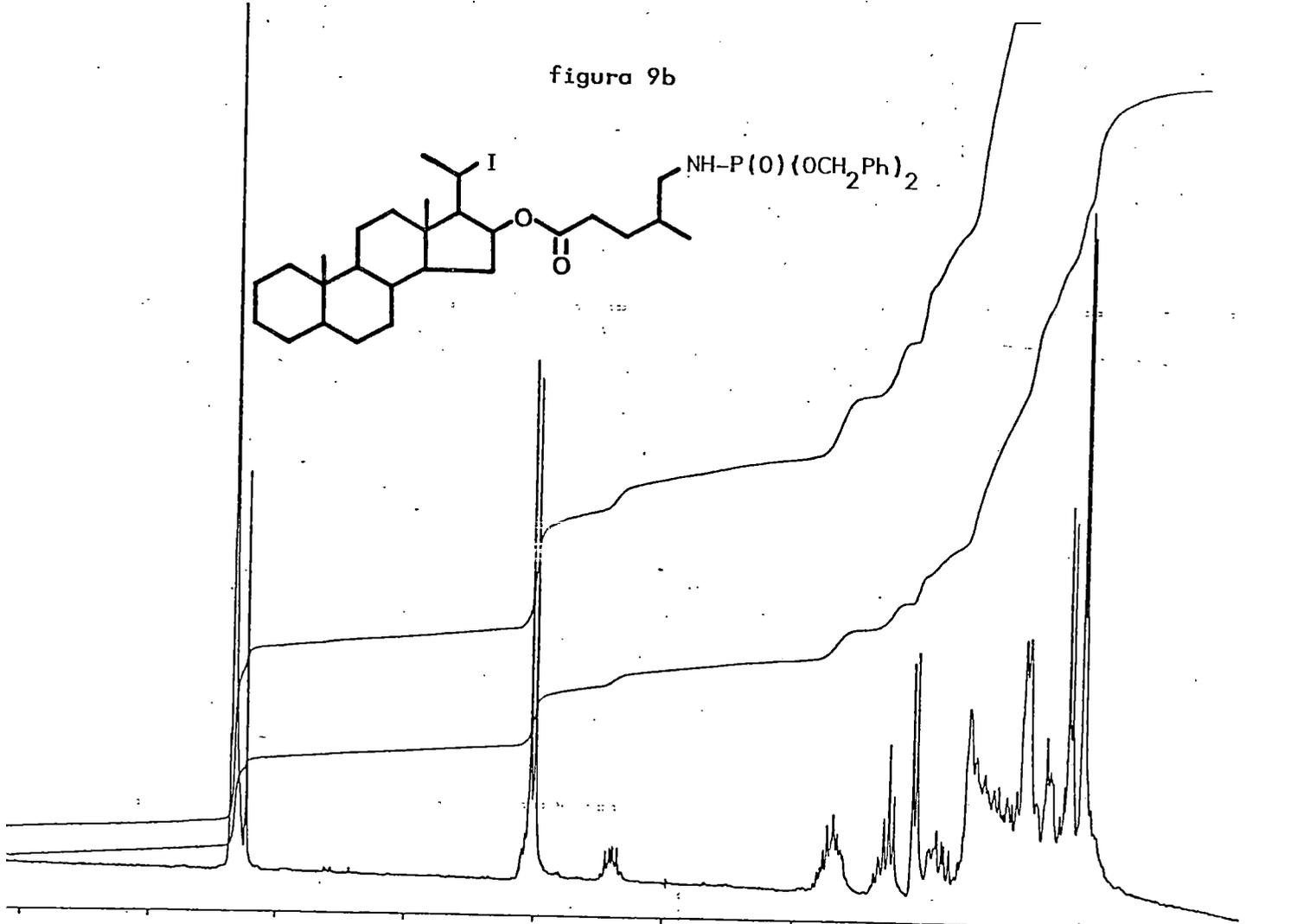
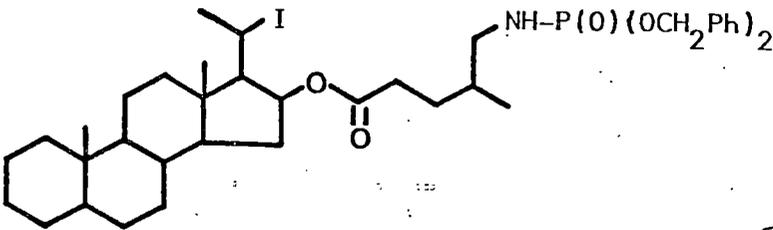


figura 9b



El espectro de R.M.N. de protón, figura 9b, esta de acuerdo con la estructura propuesta observandose el Me-21 como un doblete a  $2.05 \delta$  ( $J=7\text{Hz}$ ) desapantallamiento debido a la existencia de un átomo de yodo geminal en C-20, mientras que el protón en C-20 se observa como un multiplete a  $4.4\delta$  ( $W_{1/2}=21 \text{ Hz}$ ). En efecto al irradiar en  $2.05 \delta$ , el multiplete en  $4.4$  colapsa a un doblete ( $J=10\text{Hz}$ ) mientras que al irradiar en  $4.4 \delta$  el doblete en  $2.05\delta$  colapsa a un singulete.

CAPITULO 2º

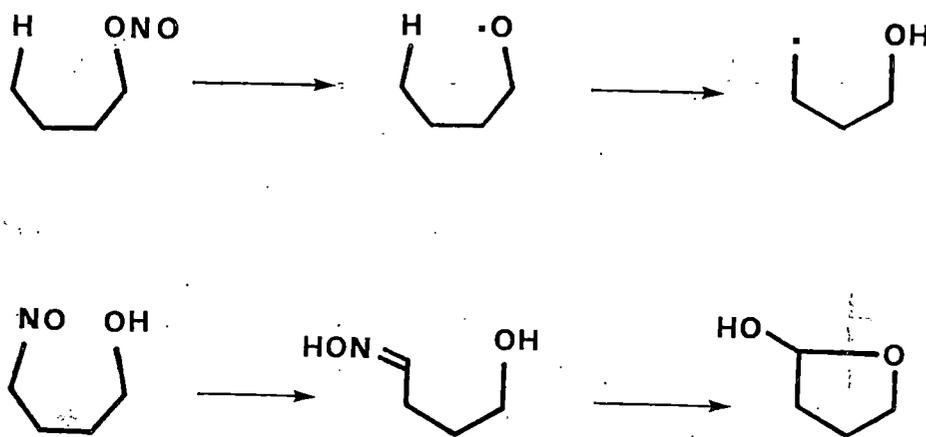
## 2.1. INTRODUCCION

La funcionalización remota promovida por radicales alcóxidos se realiza, casi exclusivamente por uno de los métodos siguientes:

- 1.- Fotólisis de nitritos
- 2.- Reacción de alcoholes con tetraacetato de plomo
- 3.- Homólisis de hipohalitos.

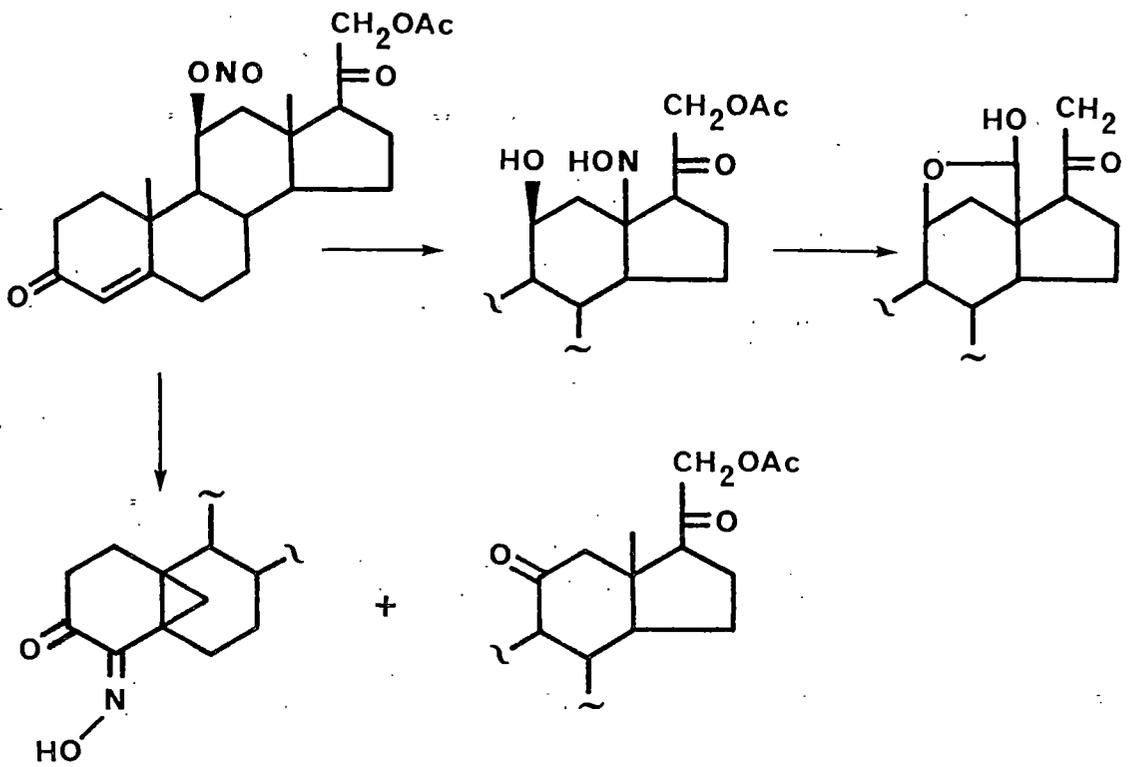
La fotólisis de nitritos, más conocida como "reacción de Barton"<sup>38,39</sup>, es uno de los métodos que más se ha utilizado para la funcionalizar posiciones inactivadas del esqueleto esteroide. El producto de la reacción es el derivado nitroso que se tautomeriza a la correspondiente oxima, que a su vez se puede hidrolizar con el ácido nitroso del medio con la consiguiente formación del hemiacetal. Esquema 28.

Esquema 28



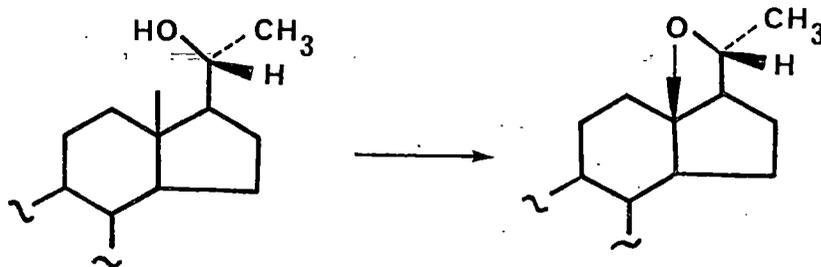
Esta particularidad se ha aprovechado en la síntesis de la aldosterona<sup>40,41</sup> a partir de la corticosterona, aunque como mostramos en el esquema 29, la reacción puede dar dos productos secundarios aún en cantidades superiores a las deseadas.

Esquema 29



La funcionalización promovida por tetraacetato de plomo (TAP) fue utilizada por Geger y colaboradores<sup>42</sup> en la síntesis de un 18,20R -epoxi-pregnano a partir del correspondiente 20R -hidroxi-pregnano, siendo este el

Esquema 30

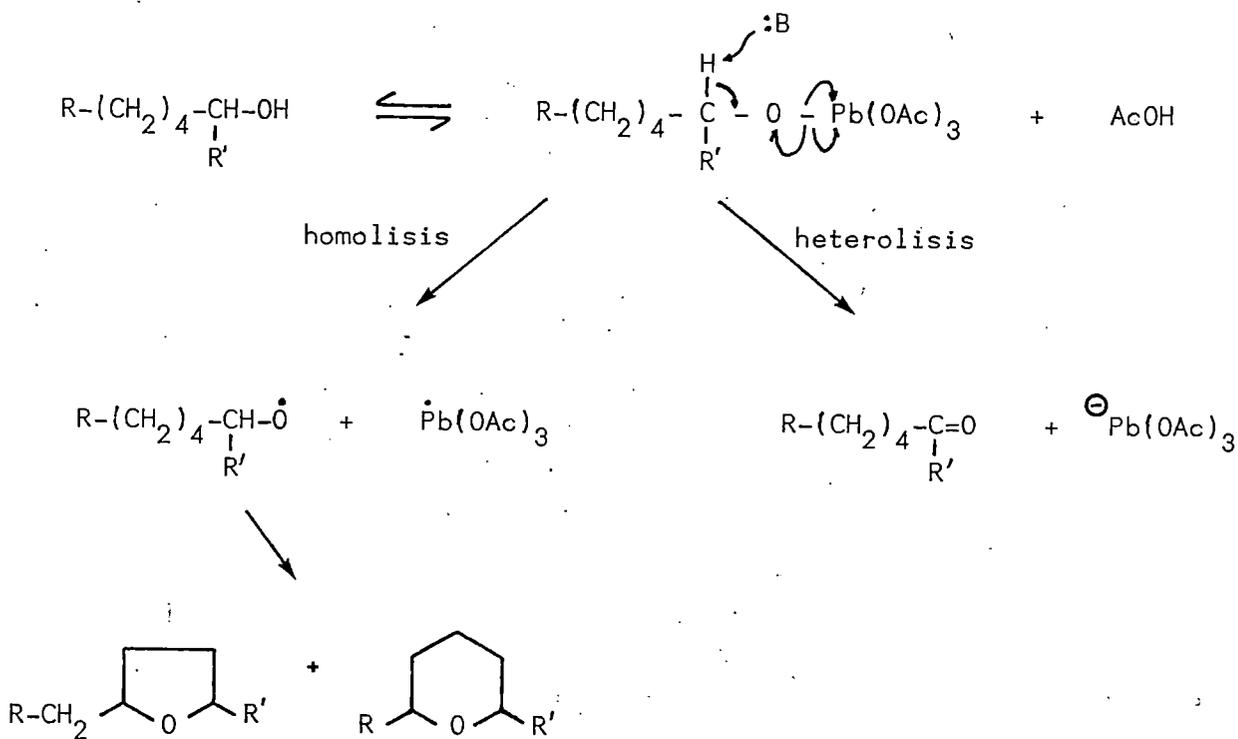


primer ejemplo descrito en la literatura de funcionalización remota por un radical alcoxi.

En alcoholes alifáticos<sup>43</sup> se ha visto que la proporción compuesto cíclico a compuesto carbonílico depende marcadamente del disolvente. En disolventes neutros predominan los éteres cíclicos mientras que en disolventes polares o básicos, particularmente piridina, se favorece la formación de los compuestos carbonílicos. Los resultados se explican en cada caso en términos de procesos homolíticos ó heterolíticos.

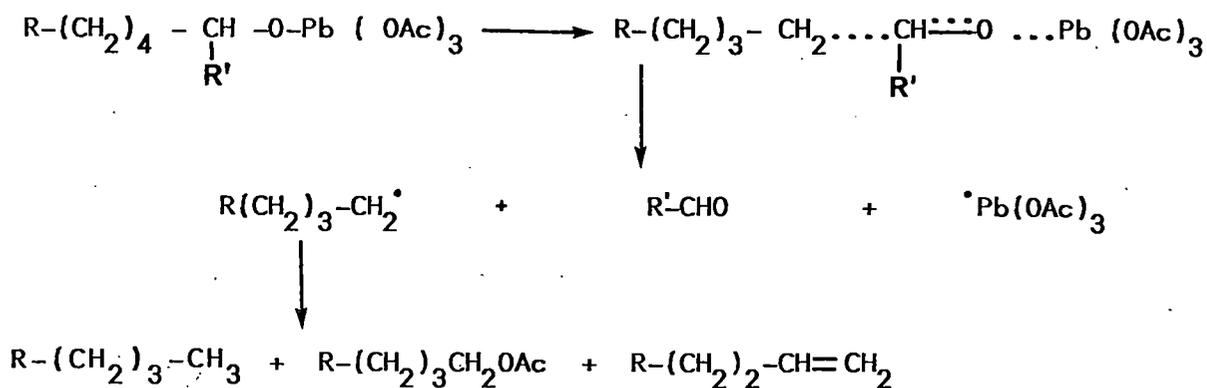
En el siguiente esquema se muestran los dos procesos alternativos, ya que el alcoxi triacetato de plomo puede sufrir una rápida eliminación polar de H<sup>+</sup> y Pb(OAc)<sub>3</sub><sup>-</sup> por la acción de la piridina para dar un compuesto carbonílico ó una homólisis, en un proceso mas lento, del enlace alcoxi-plomo para dar un alcoxi radical que puede producir la abstracción de hidrógeno de un carbono convenientemente situado.

Esquema 31



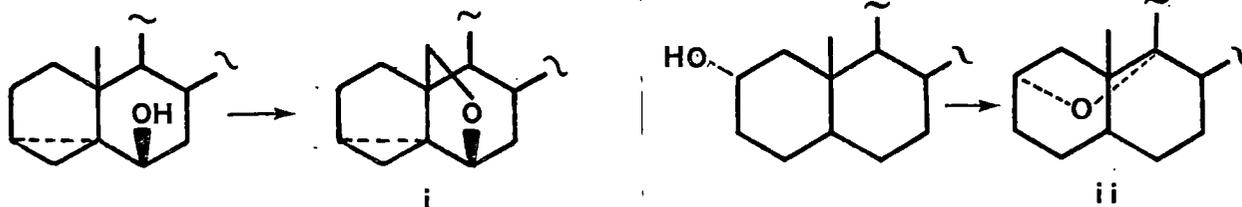
Alternativamente a la ciclación, en el proceso homolítico, se puede producir la ruptura C-O y O-Pb, para dar un compuesto carbonilo y un radical que tiende a estabilizarse.

Esquema 32



Esta reacción ha sido ampliamente usada en la preparación de 18,20R y 6β,19-epóxidos<sup>44-46</sup> y este método es particularmente útil en la síntesis de sistemas tensos como el compuesto i<sup>47</sup> o el ii<sup>48</sup>.

Esquema 33

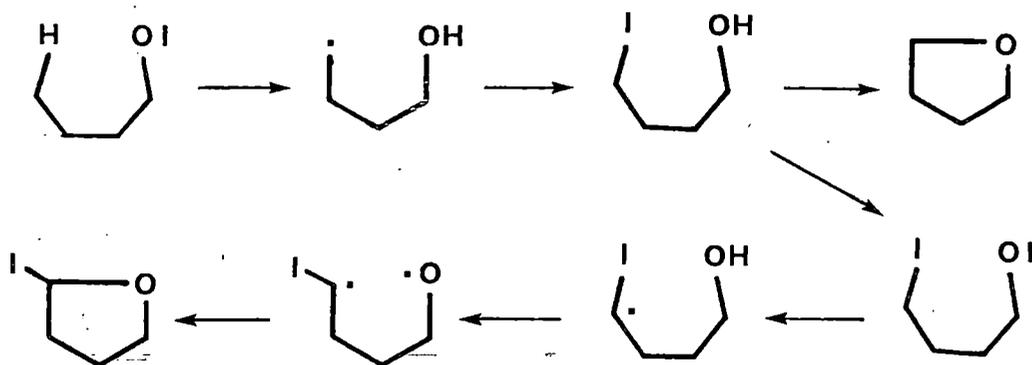


Los alcoxi-radicales generados por homólisis de hipohalitos atacan a enlaces C-H no activados y llevan a derivados tetrahidrofuros después de tratamiento básico del intermedio haloalcohol. De ellas se prefiere la reacción del hipoyodito frente a las de hipocloritos<sup>49</sup>, que hay que prepararlos previamente, e hipobromitos<sup>50</sup> pues en ambos casos los radicales haluros pueden intervenir en otras funciones de la molécula.

Los hipoyoditos<sup>51,52</sup> se generan "in situ" tratando el alcohol con NIS<sup>53</sup>

6 con yodo y óxido de mercurio<sup>49</sup>, 6 t-butilhipoclorito<sup>49</sup>, 6 acetyl hipoyodito<sup>53</sup>. Estos a su vez se preparan con yodo y acetato de plata o mercurio o mas eficazmente con acetato de plomo (IV). Esta reacción de los hipoyoditos, a diferencia de cuando se usa el tetraacetato de plomo, puede dar en ausencia de yodo productos resultantes de una segunda abstracción de hidrógeno. En el esquema 34 se muestra el mecanismo aceptado para la reacción del hipoyodito<sup>54</sup>.

Esquema 34

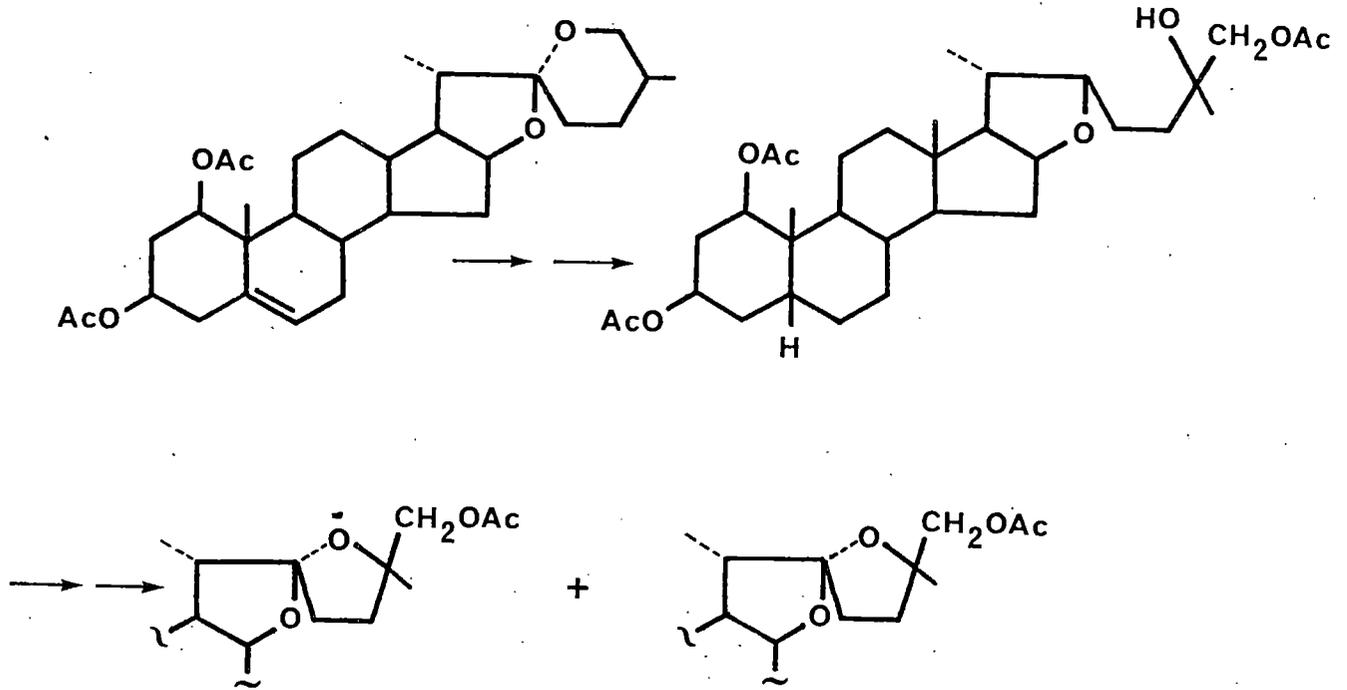


El que la reacción vaya por uno u otro camino depende marcadamente de las posiciones desde donde se realiza la funcionalización y ha sido explicada en términos de efectos estéricos y conformacionales<sup>54,55,56</sup>. Así para los esteres se requiere el ataque del oxígeno en el  $\text{CH}_2\text{-I}$  por el lado opuesto al átomo de yodo lo que conduce a un estado de trasiición lineal  $\text{O}\text{-----C}\text{-----I}$ , y por tanto su formación va a depender de la rapidez con que el  $\text{CH}_2\text{-I}$  asuma la conformación requerida.

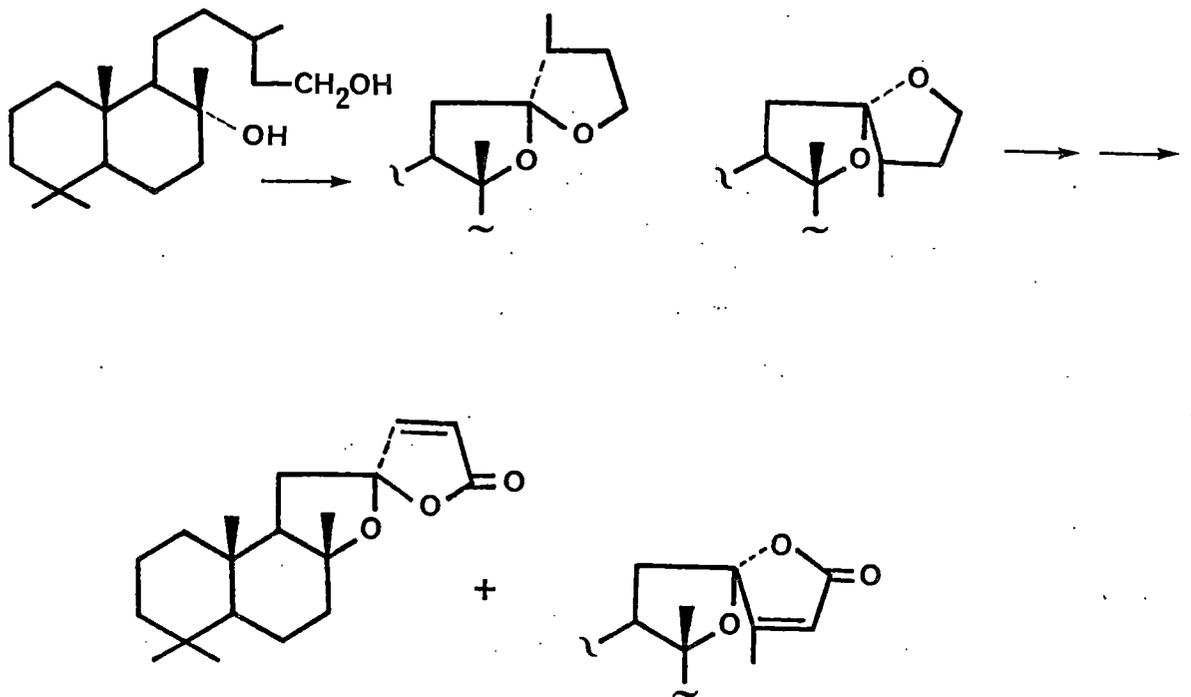
En nuestro laboratorio se ha aplicado la reacción del hipoyodito en pasos claves en la síntesis de varios productos naturales, como es la obtención de 22,25 epoxi-furostanos<sup>57,58</sup> intermedios en la síntesis de la reineckiagenina e isoreineckiagenina<sup>59</sup>, esquema 35, o en la síntesis de

$\alpha$ - y  $\beta$ -levantenolides<sup>60</sup>, esquema 36, en las que es necesario una doble funcionalización en el C-12.

Esquema 35

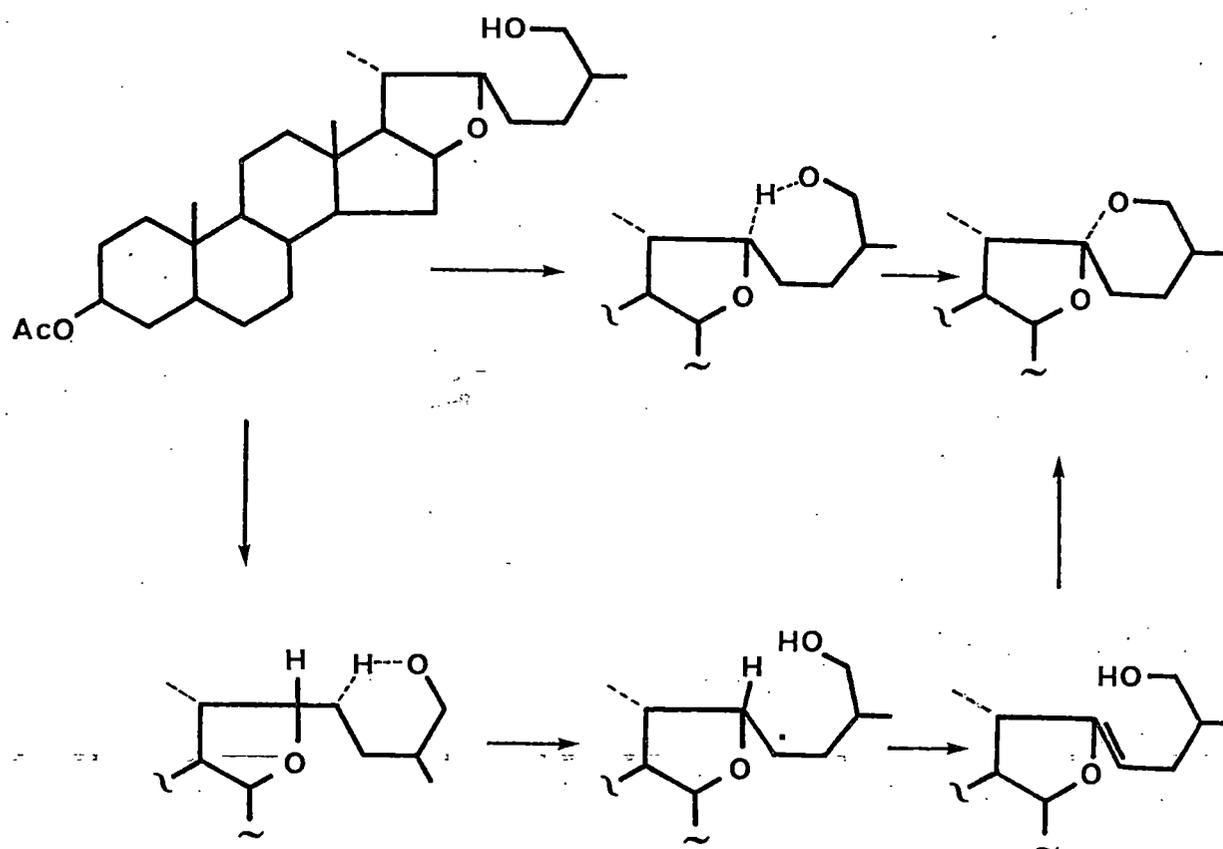


Esquema 36



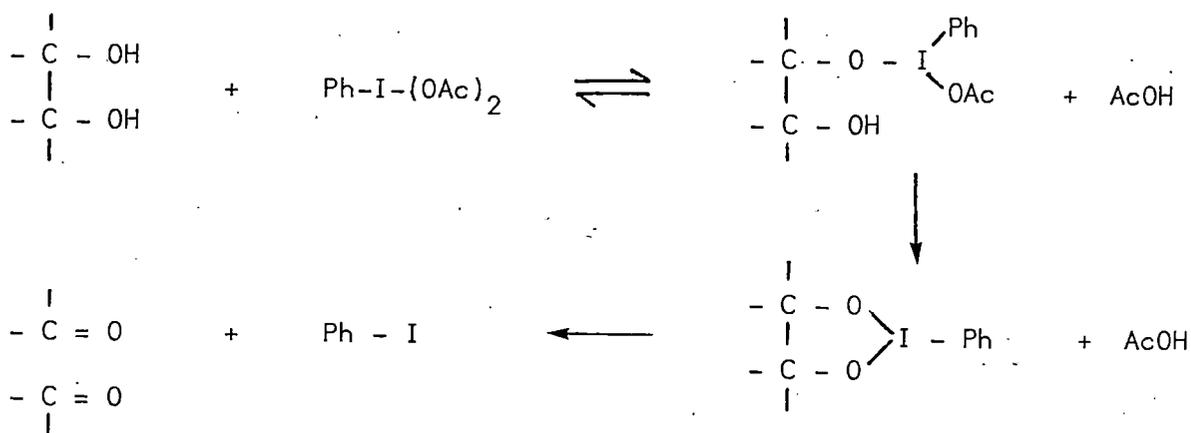
Recientemente se ha demostrado, en la síntesis del acetato de tigogenina<sup>61</sup>, que la reacción va via un estado de transición de siete miembros, esquema 37, situación anómala pues siempre se ha descrito para la reacción un estado de transición de seis miembros, que conduciría a un anillo de cinco eslabones.

Esquema 37



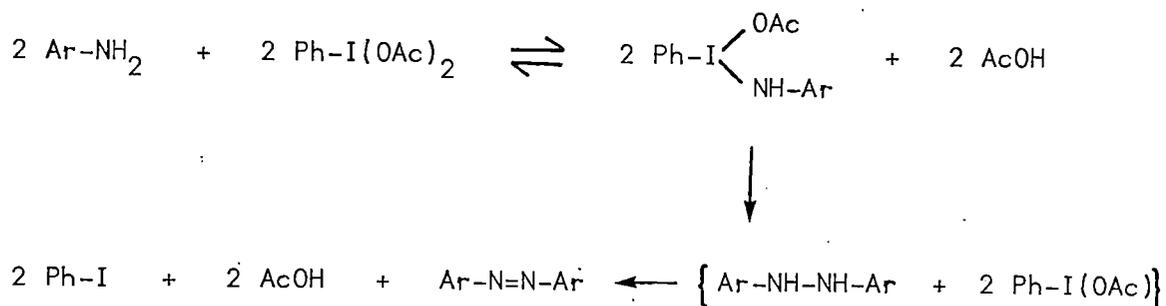
El yodosobenceno diacetato (IBDA) muestra con los compuestos orgánicos algunas reacciones similares al tetraacetato de plomo<sup>62</sup>, entre las que destacan sus propiedades oxidantes, metilantes y acetoxilantes. Así, origina la ruptura de 1,2 dioles para producir aldehidos o cetonas según un mecanismo similar al tetraacetato de plomo<sup>63</sup>, esquema 38.

Esquema 38



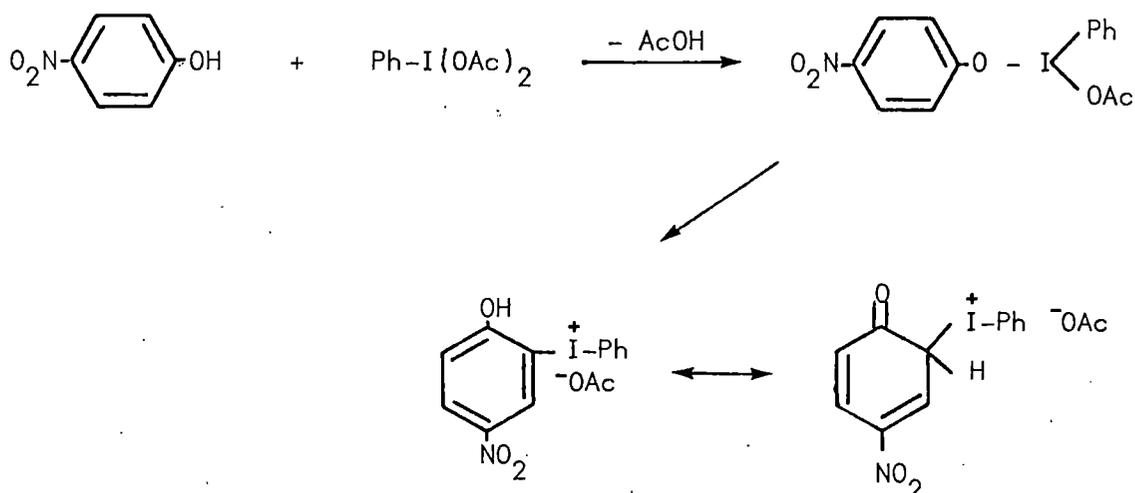
Otra reacción característica es la oxidación de aminas primarias alifáticas, esquema 39, para dar los correspondientes derivados azo<sup>64</sup>.

Esquema 39



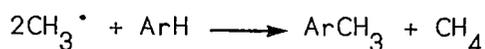
Con los fenoles da principalmente productos resinosos, aunque se han encontrado como productos secundarios algunas sales de o-yodonio<sup>65,66</sup>, esquema 40.

## Esquema 40



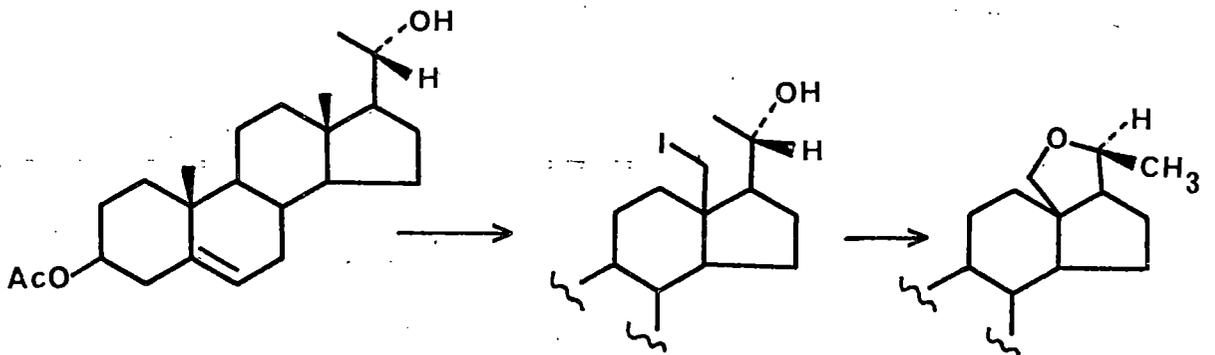
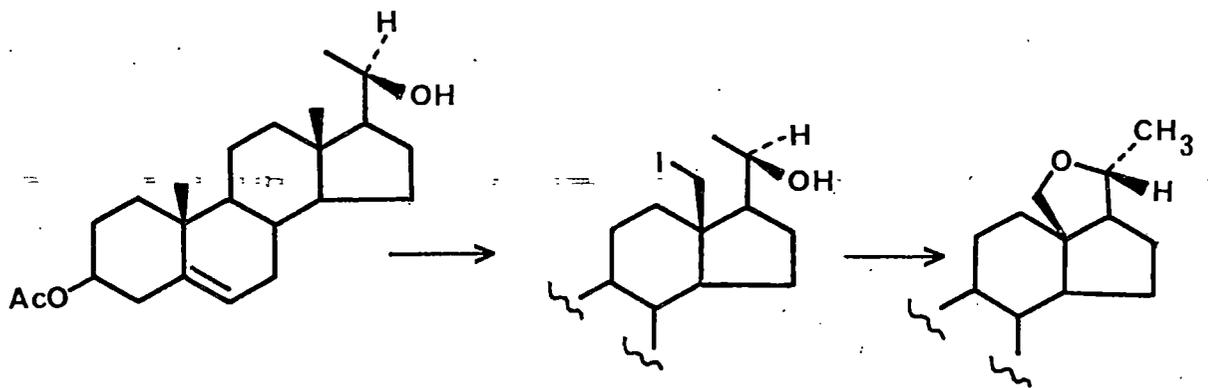
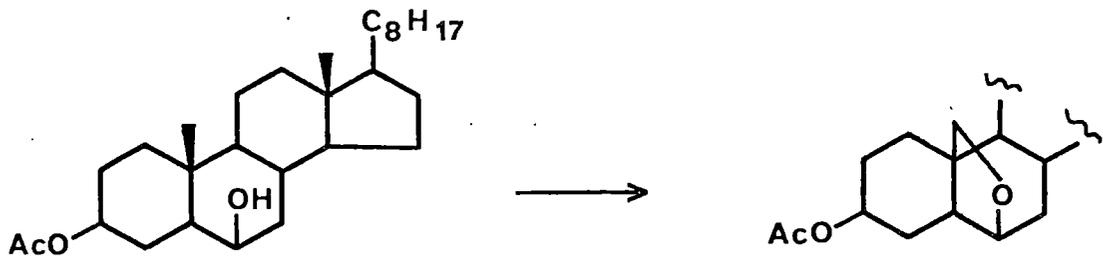
Asimismo y de forma similar al tetraacetato de plomo es un buen agente metilante<sup>67</sup> ó acetoxilante<sup>68,69</sup>, según se realice la reacción en ácido acético caliente o a temperatura ambiente. Ambos procesos se explican por un mecanismo via radicales libres, en que los radicales acetoxilos son atrapados antes de que se puedan disociar, esquema 41.

## Esquema 41

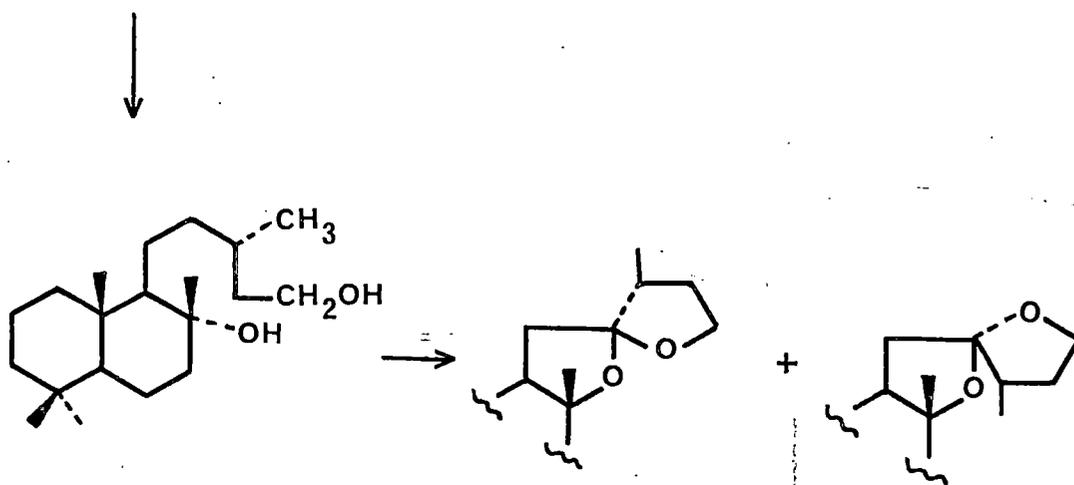
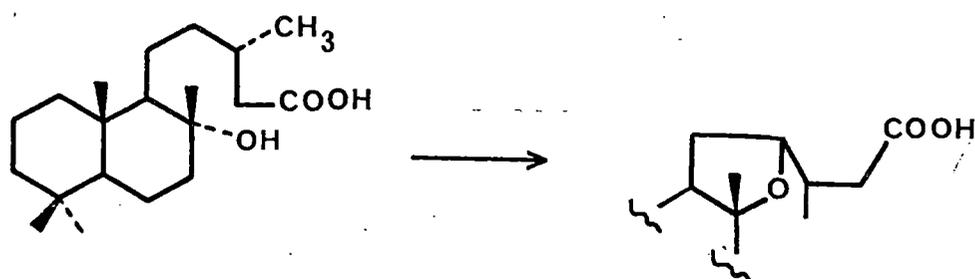
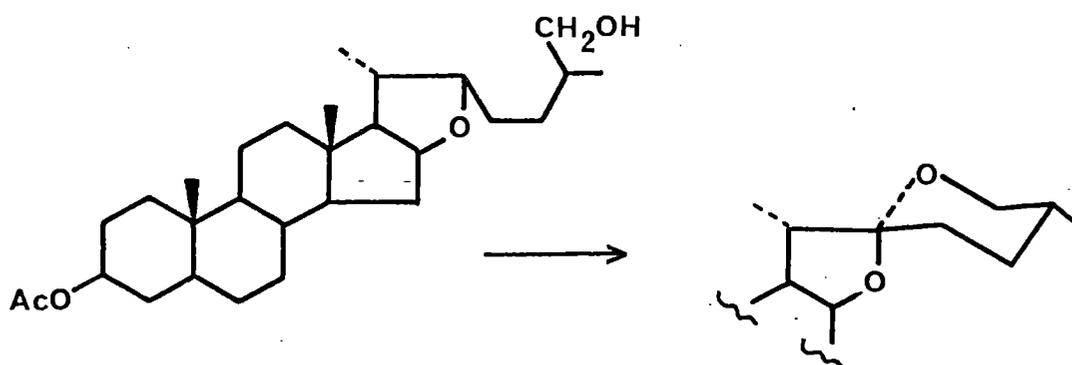


Debido a estas características hemos ensayado la reacción de funcionalización remota con yodosobenceno diacetato (IBDA) y con yodosobenceno bis(trifluoroacetato) en un sustrato que reúne las condiciones óptimas para realizar la abstracción de hidrógeno. Debido al resultado positivo la reacción se generalizó en los siguientes sustratos, esquemas 42,43 y 44.

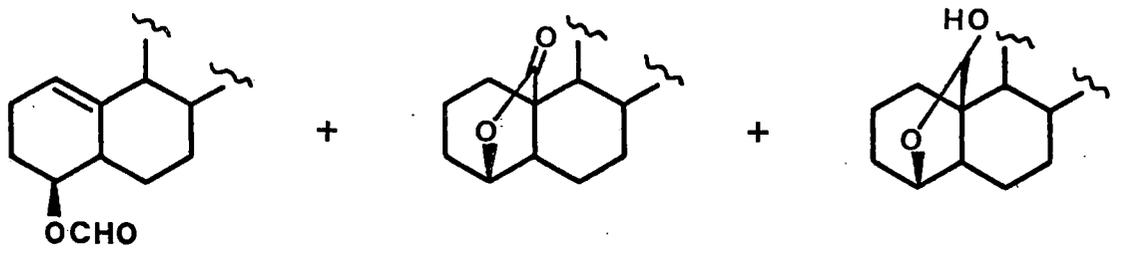
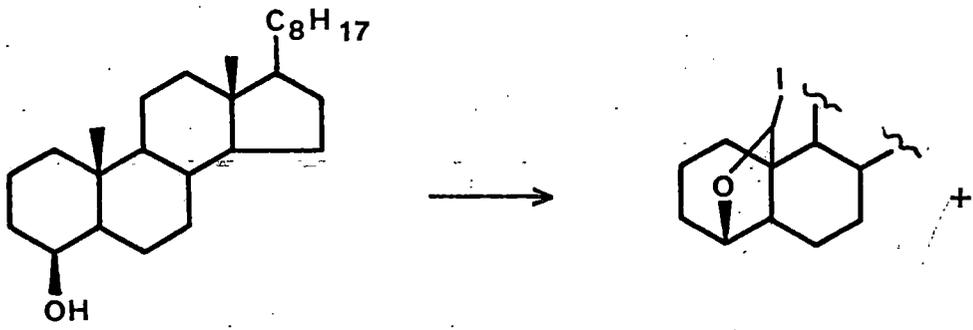
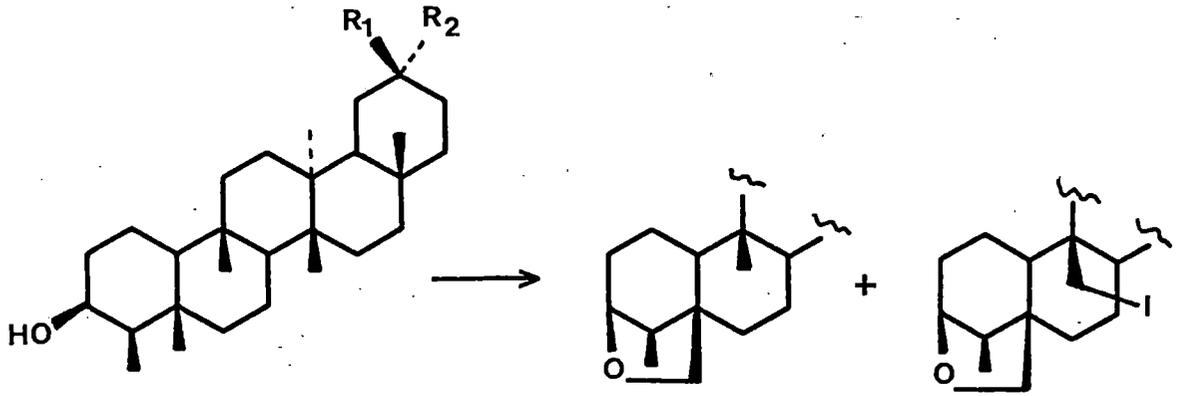
Esquema 42



Esquema 43



Esquema 44



## 2.2.- Síntesis del acetato de 6 $\beta$ ,19-epoxi-5 $\alpha$ -colestano-3 $\beta$ -ol.

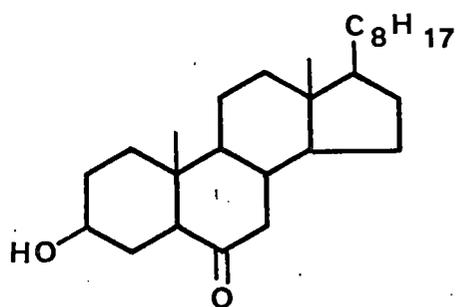
### 2.2.1.-Síntesis y ciclación del 3-acetato de 5 $\alpha$ -colestano-3 $\beta$ -6 $\beta$ -diol.

Como se muestra en el esquema 45, el compuesto 44 fue sintetizado a partir del 6-ceto-colestanol (1). Previa acetilación, el compuesto 1 fue reducido con borohidruro sódico en etanol obteniéndose 43.

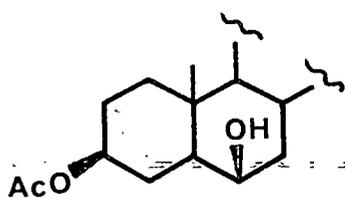
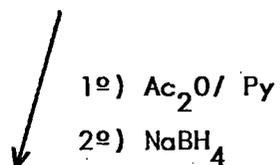
La funcionalización de 43 se realizó con IBDA y yodo en ciclohexano mientras era irradiada, la suspensión resultante, con dos lámparas de 100 W de filamento tungsteno. De las diferentes pruebas realizadas para esta reacción, condiciones y rendimiento óptimos se obtienen cuando se utilizo 1 mol-equivalente de IBDA y 1 mol-equivalente de yodo manteniéndose la temperatura a 40°C. El producto obtenido 44<sup>70</sup> cristalizó de MeOH p.f. 114-115°C. La estructura de 44 fue confirmada por sus datos espectroscópicos; así un singlete a 3.69  $\delta$  que integra dos protones en su espectro de R.M.N. indica la funcionalización del Me-19, confirmada por su espectro de masas que muestra el ión molecular a m/e 444, dos unidades menos que su precursor, así como fragmentos a 181 y 121 que corresponden los fragmentos característicos de los compuestos con puente 6 $\beta$ ,19 a y b, esquema 17 (X=0, 100%). Un triplete a 69.02 ppm en su espectro de R.M.N. de <sup>13</sup>C confirma la funcionalización.

Es de destacar que cuando se sustituye el IBDA por yodosobenceno bis(trifluoroacetato) (IBTF) en la reacción de funcionalización de 43 no solo disminuye el tiempo de reacción de 50 a 40 minutos sino que su rendimiento pasa a ser del 96% frente al 90%.

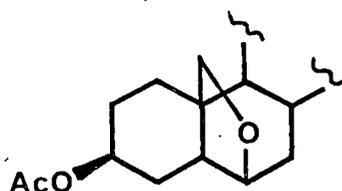
Esquema 45



1



43



44

### 2.3.- Síntesis de los acetatos de 18,20R y 18,20S-epoxi-pregn-5-en-3 $\beta$ -ol.

Como se muestra en el esquema 46, se partió del producto comercial pregnenolona (13). En primer lugar fue acetilado y el producto resultante hidrogenado con Ni-Raney<sup>71</sup>, obteniéndose los alcoholes isómeros 20R (45) y 20S (46)<sup>72</sup> en relación 1/1.

La funcionalización del metilo 18 en los alcoholes 45 y 46 se realizó en ambos casos utilizando 1 mol-equivalente de IBDA y 1 mol-equivalente de yodo. Para el isómero 20R la temperatura de la reacción se mantuvo a 35 °C, mientras se irradió con dos lámparas de 100 W obteniéndose el 18-yodo derivado 47 con un rendimiento del 61%. En el caso del isómero 20S la funcionalización se realizó a 25 °C, obteniéndose 49 con un rendimiento del 53%.

La estructura de 47 fue dada en base a sus datos espectrocópicos: así en su espectro de R.M.N. se observa un sistema AB a 3.12, 3.28  $\delta$  que integra para dos protones que corresponden a los dos hidrógenos en C-18. El pico base de su espectro de masas, a m/e 298, corresponde a la pérdida de ácido acético y yoduro de hidrógeno del ión molecular. La estructura es confirmada por su espectro de R.M.N. de <sup>13</sup>C (tabla 2) en el que se observa un triplete muy apantallado a 10.78  $\delta$  que corresponde al C<sub>18</sub>.

Para el isómero 18-yodo 20S 49 el sistema AB de su espectro de R.M.N. se observa a 3.21, 3.28  $\delta$ . Como en el isómero anterior el pico base de su espectro de masas aparece a m/e 298. En el espectro de R.M.N. de <sup>13</sup>C el C<sub>18</sub> se observa como un triplete a 11.87  $\delta$  (tabla 2).

Las ciclaciones de los 18-yodo derivados se realizaron en ambos casos con acetato de plata en acetona en ausencia de luz. La única diferencia entre éstas fue el tiempo de reacción siendo para el isómero 20R de 30 horas mientras que para el isómero 20S fue de 20 horas.

En los espectros de I.R. de ambos compuestos ciclados no se observa la

Esquema 46

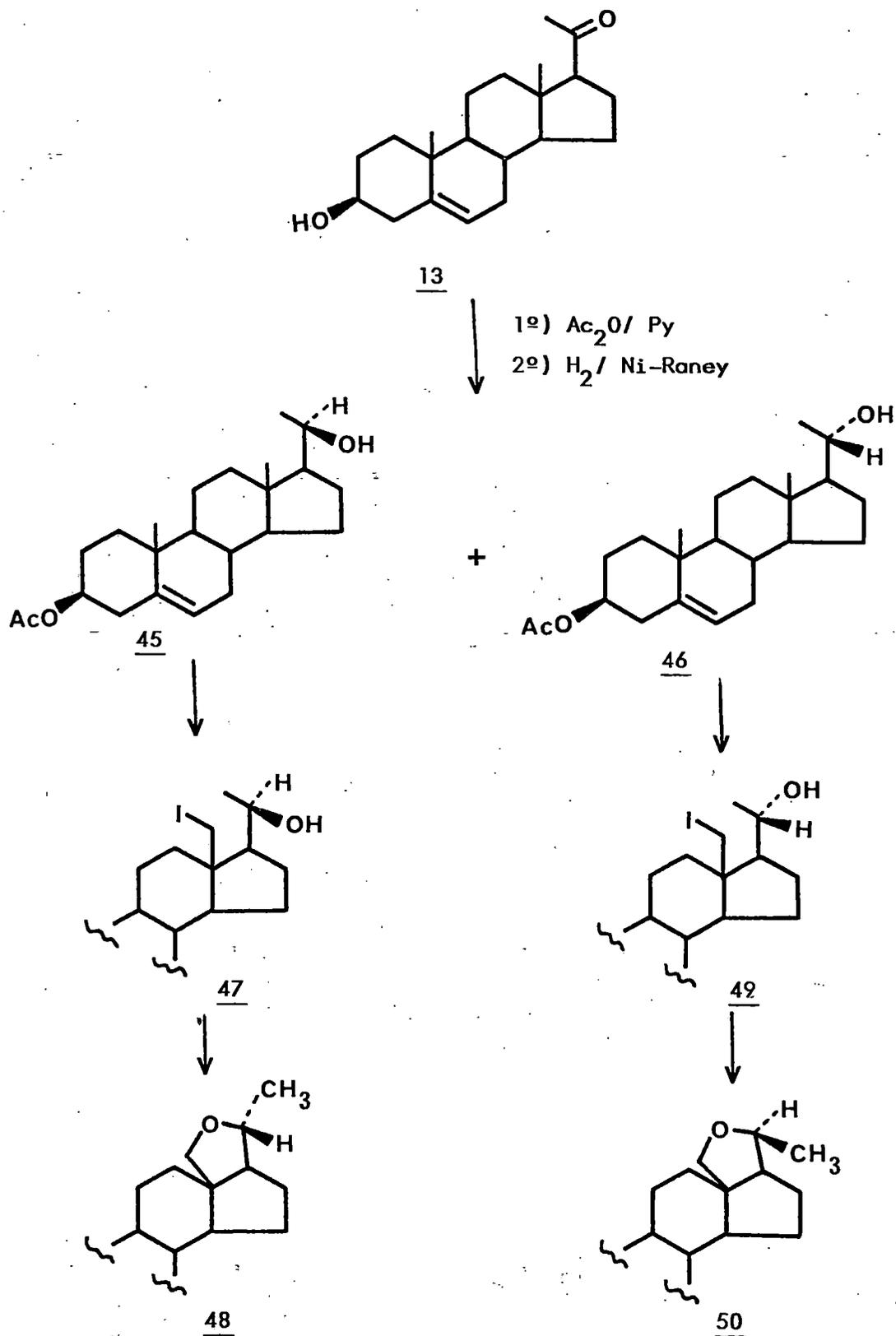


TABLA 2

	<u>45</u>	<u>46</u>	*	<u>47</u>	<u>49</u>	<u>50</u>	<u>48</u>
1	37.12 (t)	37.13 (t)	37.1 (t)	37.03 (t)	37.08 (t)	37.22 (t)	37.14 (t)
2	27.87 (t)	27.89 (t)	27.7 (t)	27.81 (t)	27.86 (t)	27.91 (t)	27.90 (t)
3	74.06 (d)	74.05 (d)	74.2 (d)	73.91 (d)	73.95 (d)	74.03 (d)	73.99 (d)
4	38.23 (t)	38.23 (t)	38.0 (t)	38.19 (t)	38.21 (t)	38.26 (t)	38.26 (t)
5	139.87 (s)	139.79 (s)	139.8 (s)	140.02 (s)	140.03 (s)	139.75 (s)	139.83 (s)
6	122.57 (d)	122.64 (d)	122.3 (d)	122.06 (d)	122.19 (d)	122.52 (d)	122.38 (d)
7	32.02 (t)	31.98 (t)	31.8 (t)	31.82 (t)	31.87 (t)	32.14 (t)	32.29 (t)
8	31.83 (d)	31.65 (d)	31.8 (d)	32.43 (d)	32.19 (d)	34.01 (d)	33.65 (d)
9	50.16 (d)	50.13 (d)	50.0 (d)	49.79 (d)	50.02 (d)	49.79 (d)	49.75 (d)
10	36.75 (s)	36.74 (s)	36.6 (s)	36.71 (s)	36.79 (s)	36.77 (s)	36.78 (s)
11	21.01 (t)	20.88 (t)	20.9 (t)	20.53 (t)	20.47 (t)	22.48 (t)	23.22 (t)
12	39.93 (t)	38.88 (t)	38.9 (t)	40.38 (t)	39.56 (t)	36.63 (t)	36.97 (t)

TABLA 2 (continuación)

	<u>45</u>	<u>46</u>	*	<u>47</u>	<u>49</u>	<u>50</u>	<u>48</u>
13	42.38 (s)	41.72 (s)	42.2 (s)	44.31 (s)	43.32 (s)	55.03 (s)	55.19 (s)
14	56.28 (d)	56.63 (d)	55.9 (d)	56.29 (d)	56.63 (d)	55.58 (d)	55.48 (d)
15	24.67 (t)	24.32 (t)	24.1 (t)	24.51 (t)	24.28 (t)	23.44 (t)	26.27 (t)
16	25.76 (t)	25.79 (t)	26.7 (t)	25.46 (t)	22.60 (t)	27.07 (t)	29.86 (t)
17	58.58 (d)	58.53 (d)	53.5 (d)	58.74 (d)	58.26 (d)	52.97 (d)	55.19 (d)
18	12.44 (c)	12.57 (c)	12.4 (c)	10.81 (t)	11.91 (t)	73.57 (t)	71.64 (t)
19	19.43 (c)	19.43 (c)	19.3 (c)	19.42 (c)	19.43 (c)	19.50 (c)	19.48 (c)
20	70.59 (d)	70.34 (d)	54.5 (d)	69.42 (d)	65.95 (d)	76.90 (d)	84.57 (d)
21	23.80 (c)	23.67 (c)	18.7 (c)	22.42 (c)	24.56 (c)	16.27 (c)	21.55 (c)
<u>C=O</u>	170.61 (s)	170.62 (s)	171.4 (s)	170.61 (s)	170.65 (s)	170.69 (s)	170.65 (s)
<u>MeCO</u>	21.52 (c)	21.54 (c)	21.5 (c)	21.53 (c)	21.55 (c)	21.53 (c)	21.55 (c)

\*= Acetato de pregn-5-en-3  $\beta$  -ol-20R-nitroamina.

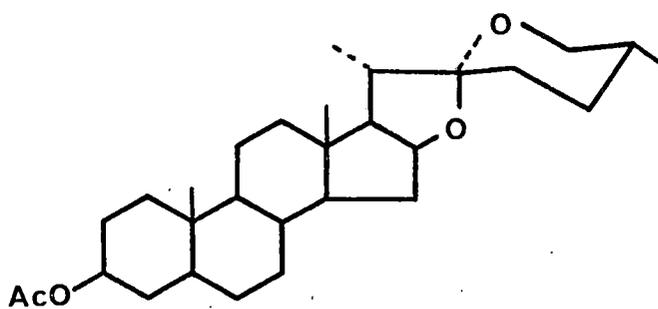
banda característica de los alcoholes que en sus predecesores se ven respectivamente a 3540 y 3600  $\text{cm}^{-1}$ . Sus espectros de masas tienen como pico base del espectro un ión a  $m/e$  298 que corresponde a la pérdida de ácido acético de los iones moleculares. En el espectro de R.M.N. del isómero 20R 48<sup>73</sup> es de destacar el sistema AB a 3.43, 3.70  $\delta$  que corresponde a los dos hidrógenos en  $\text{C}_{18}$  y un multiplete centrado a 3.7 que integra para el protón  $\text{H-C}_{20}$ . En el espectro de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  un cuarteto a 21.54  $\delta$  corresponde al  $\text{C}_{21}$  mientras el  $\text{C}_{18}$  se observa como un triplete a 71.63  $\delta$  (tabla 2). En el espectro de R.M.N. del isómero 20S 50 se observa un sistema AB (3.39, 3.67  $\delta$ ) correspondiente a los dos hidrógenos en  $\text{C}_{18}$ , mientras que un multiplete a 3.9  $\delta$  corresponde al hidrógeno en  $\text{C}_{20}$ .

#### 2.4.- Síntesis del acetato de tigogenina

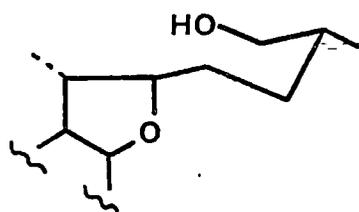
Como se muestra en el esquema 47, partimos del acetato de tigogenina (51), el cual fue hidrogenado en ácido acético glacial utilizando como catalizador óxido de platino. Se obtuvo el 3-acetato 26-dihidrotigogenina (52) como se confirma por sus datos espectroscópicos. En su espectro de I.R. se observan absorciones a 3600 y 3420  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes al grupo (OH). Su espectro de masas presenta el ión molecular a m/e 460, dos unidades mas que su precursor.

Para la funcionalización de 52 se realizaron diferentes pruebas variando las cantidades de IBDA y de yodo dando lugar en todos los casos al acetato de tigogenina (51)<sup>61</sup>. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizó un mol-equivalente de IBDA y 0.5 moles-equivalentes de yodo a 40 °C, mientras era irradiada de la forma usual, durante 40 minutos. El rendimiento para este caso fue del 92%. Cuando en la reacción anterior se sustituyó el IBDA por IBTF el rendimiento bajó a un 74%.

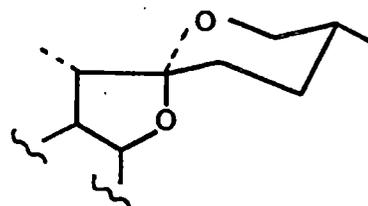
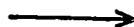
Esquema 47



51



52



51

### 2.5.- Ciclación del ácido labdanólico

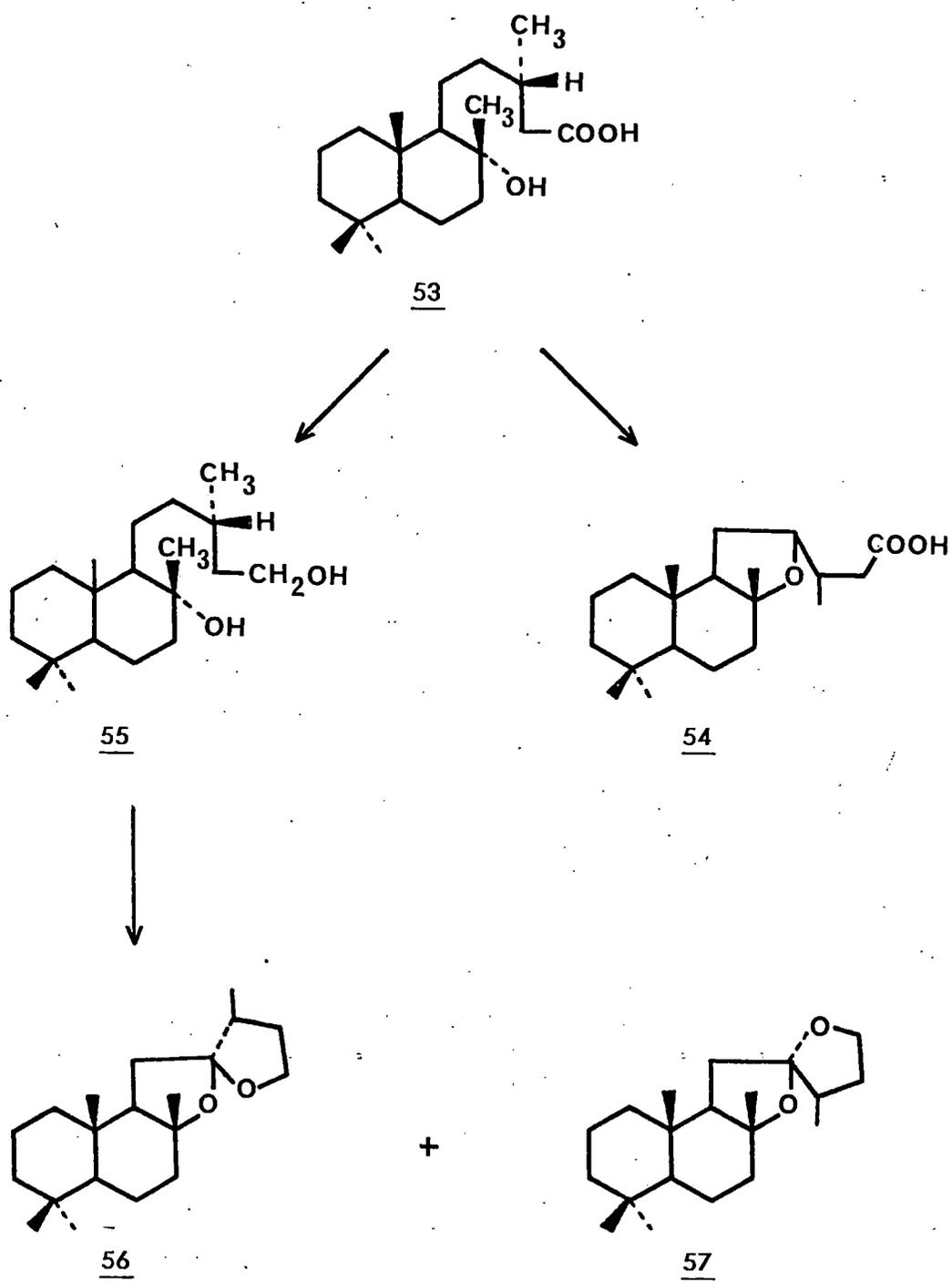
Utilizamos como producto de partida el producto natural ácido labdanólico 53<sup>74</sup>, esquema 48, el cual al ser irradiado de la forma usual en presencia de 1 mol-equivalente de IBDA y 1 mol-equivalente de yodo en ciclohexano durante 30 minutos a 30°C da el producto 54 con rendimiento cuantitativo. La estructura de 54 fue confirmada por sus datos espectroscópicos: así en espectro de I.R. no se observan absorciones características de grupo hidroxilo y en su espectro de masas el ión molecular a m/e 322 tiene dos unidades menos que su predecesor. Mediante su espectro de R.M.N. se pone de manifiesto la presencia de una mezcla en C<sub>12</sub>.

### 2.6.- Síntesis y ciclación de 8a-15-labdanodiol.

Como en el apartado 2.5. se partió del ácido labdanólico (53), el cual fue reducido con hidruro de aluminio y litio en éter para obtener, como se muestra en el esquema 48, el 8a,15-labdanodiol (55)<sup>74</sup>.

La doble funcionalización de 55 se realizó de la misma forma que en los apartados anteriores pero utilizando 2 equivalentes de IBDA y 2 equivalentes de yodo, la reacción se realizó a 40°C y el tiempo de reacción fue de 45 minutos. Se obtuvieron los dos isómeros en C<sub>12</sub>. El isómero 12R 56<sup>75</sup>, que cristalizó de acetona p.f. 94-95°C, se obtuvo con un rendimiento del 60%, mientras que el rendimiento para el 12S 57<sup>75</sup>, que cristalizó de acetona p.f. 158-160°C, fue del 25%.

Esquema 48



## 2.7.- Síntesis del metilester del 3 $\beta$ ,24-epoxi-friedelan-29-oico.

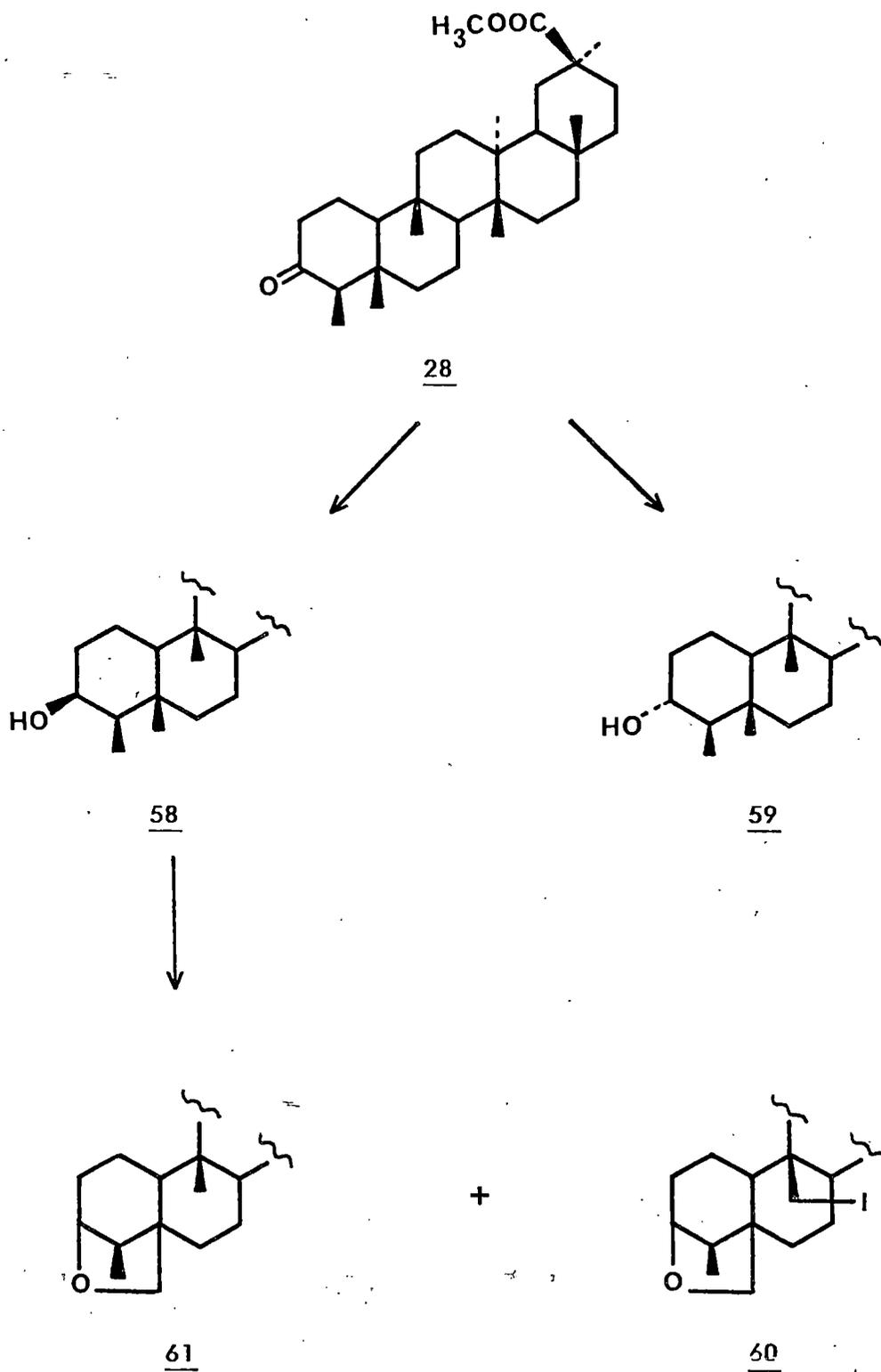
Como se muestra en el esquema 49, partimos del producto natural 28<sup>37</sup> el cual fue reducido con un exceso de borohidruro sódico en etanol a temperatura ambiente. Se obtiene mayoritariamente el isómero 3 $\beta$ -ol 58 y en una proporción menor al 10% el isómero 3 $\alpha$ -ol 59. Sus estructuras están de acuerdo con los datos espectroscópicos. En los espectros de I.R. de ambos compuestos se observa la absorción característica de los alcoholes a 3600 cm<sup>-1</sup>, mientras que sus espectros de masas tienen el ión molecular a m/e 472 (C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub>) dos unidades mas que su precursor, observandose además los fragmentos a - e característicos de los compuestos friedelanos, esquema 50. En sus espectros de R.M.N. un multiplete a 3.70  $\delta$ , para el isómero 3 $\beta$ -ol 58, y a 3.30  $\delta$ , para el compuesto 59 son asignados al protón geminal al grupo hidroxilo en C<sub>3</sub>.

La funcionalización del compuesto 58, esquema 49, se realizó de manera similar a los apartados anteriores, y en ella se obtienen el producto 60 (31%) resultante de la funcionalización del metilo 25 además del metilo 24, y el producto 61 (39%).

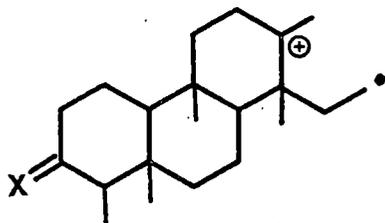
Esta funcionalización múltiple ya se había observado para el 3 $\beta$ -friedenol 76, compuesto que presenta el mismo esqueleto carbonado, utilizando TAP, pero el rendimiento de la reacción mejora con IBDA.

Los datos espectroscópicos de los dos compuestos obtenidos de la funcionalización de 58 están de acuerdo con la estructuras asignadas. En sus espectros de masas se observan los fragmentos característicos de los friedelanos, esquema 51, aunque para el producto 60 aquellos fragmentos que tienen el anillo C como el a y b tienen dos unidades de masa inferior a los correspondientes del compuesto 61 como consecuencia de la pérdida de yoduro de hidrógeno, como se confirma por sus espectros de alta

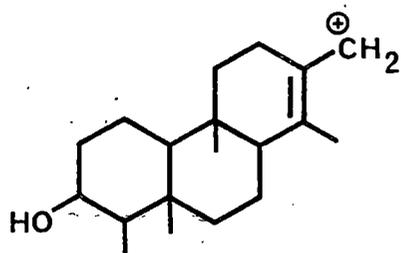
Esquema 49



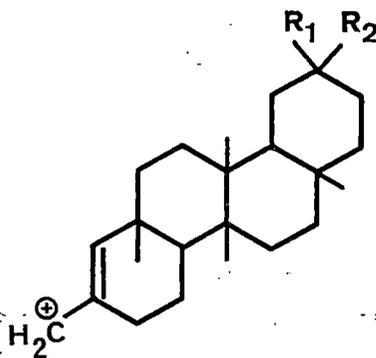
Esquema 50



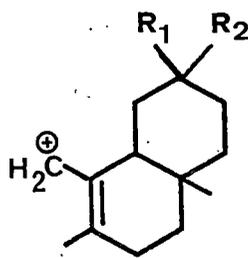
a



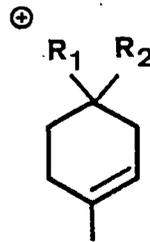
b



c

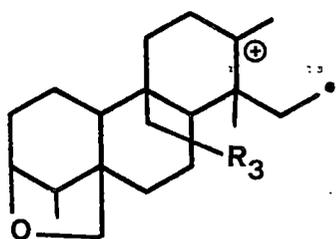


d

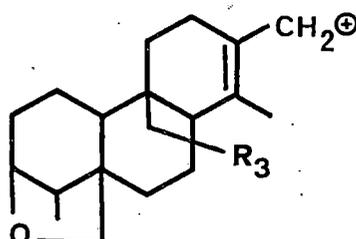


e

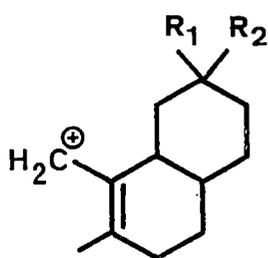
Esquema 51



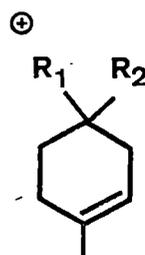
a



b



d



e

resolución: 468.3586 ( $C_{31}H_{48}O_3$ ) y 470.3738 ( $C_{31}H_{50}O_3$ ) para los de masas mayor e ión molecular respectivamente. En el espectro de R.M.N. de  $\delta$  60 (figura 10a) los dos protones en C-24 y en C-25 se observan como sistemas AB a 3.50, 4.30  $\delta$  y 3.63, 3.81  $\delta$  respectivamente, mientras que en  $\delta$  61, solo se observa un sistema AB a 3.33, 4.20  $\delta$  asignable a los dos protones en C-24 (figura 10b). Los espectros de R.M.N. de  $^{13}C$  (tabla 3) confirman las estructuras de  $\delta$  60 y  $\delta$  61 y en ellos se observan sendos tripletes 74.46 y 73.79  $\delta$  para el C-24, mientras que en  $\delta$  60 un triplete fuertemente apantallado a 12.76  $\delta$ , como corresponde a un carbono portador de yodo, se asigna a C-25.

### 2.8.- Síntesis del acetato de 3 $\beta$ ,24-epoxi-friedelan-30-ol.

Como mostramos en el esquema 52, cuando se realizó la funcionalización con un isómero en el carbono 20  $\delta$  64, el rendimiento de esta reacción disminuye sensiblemente obteniéndose  $\delta$  65 (26%) y  $\delta$  66 (30%). En el esquema 50 ( $R_1=H$ ,  $R_2=CH_2OAc$ ) se muestran los principales fragmentos del producto de partida  $\delta$  64 y en el esquema 51 los de los productos funcionalizados  $\delta$  65 y  $\delta$  66. En el espectro de R.M.N. de  $\delta$  65 la señal de los dos hidrógenos en  $C_{24}$  aparece como un sistema AB a 3.50, 4.31  $\delta$ , mientras que otro sistema AB a 3.62, 3.83  $\delta$  corresponde a los dos protones en  $C_{25}$ . En el producto  $\delta$  66 los dos hidrógenos en  $C_{24}$  se observan como un sistema AB a 3.39, 4.20  $\delta$ .

Esquema 52

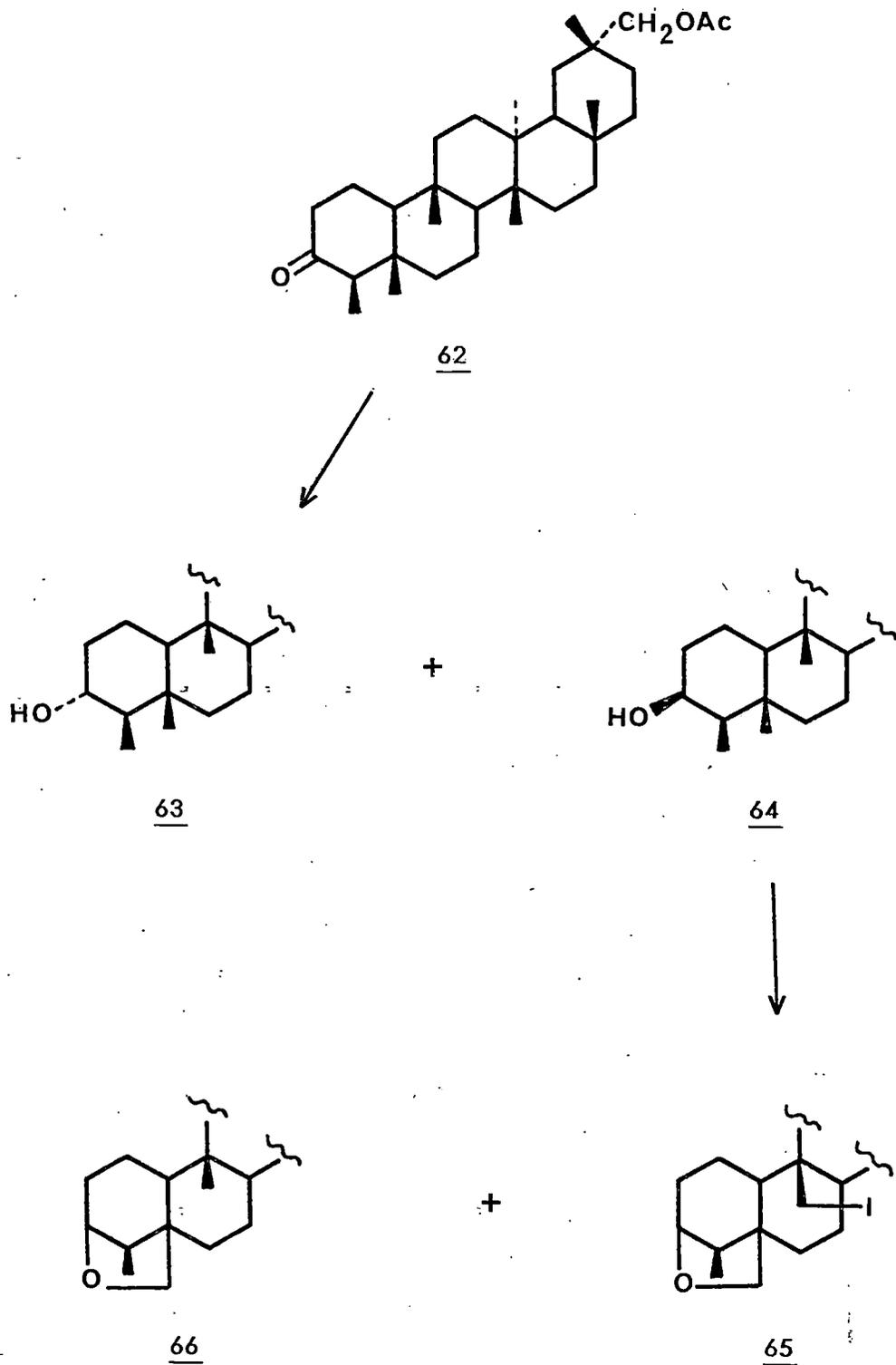


figura 10a

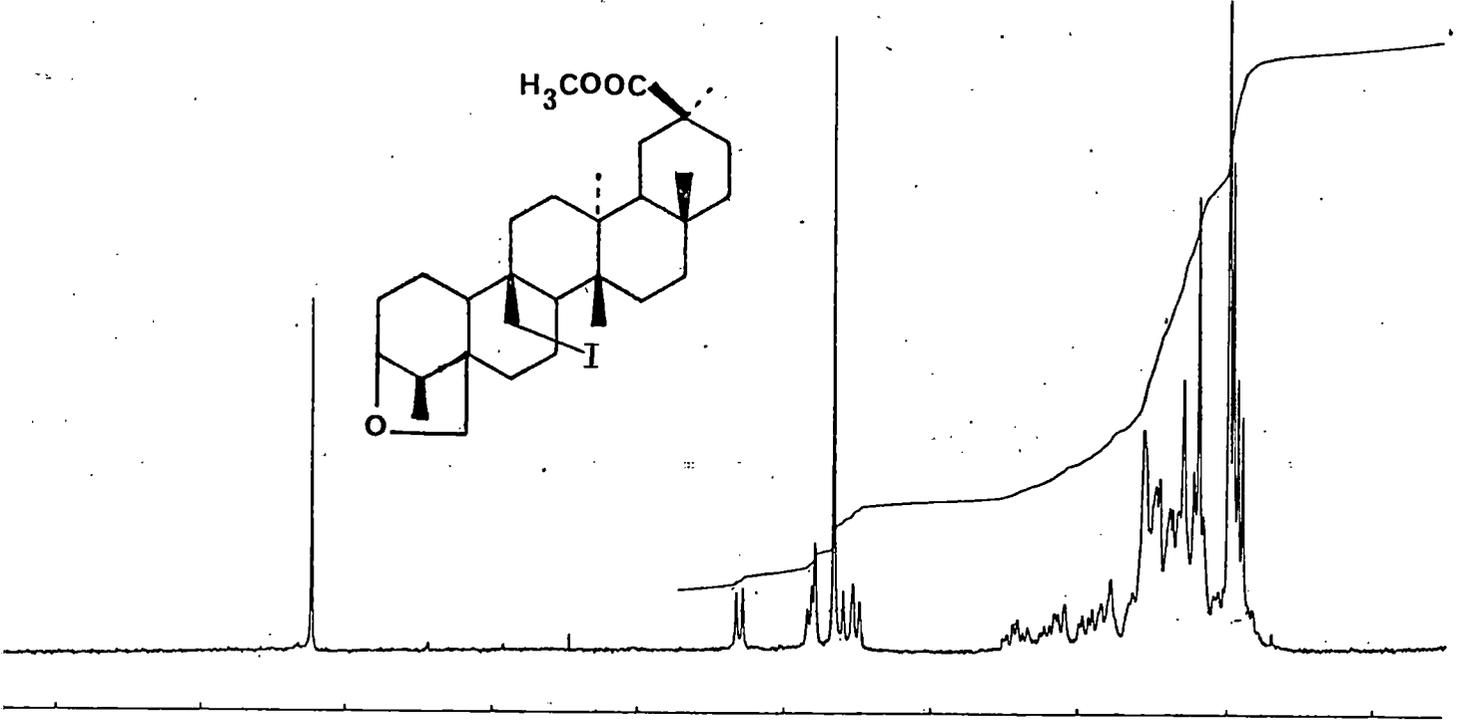
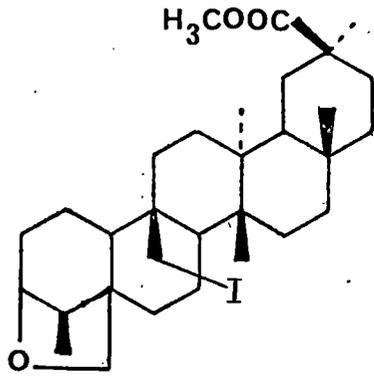


figura 10b

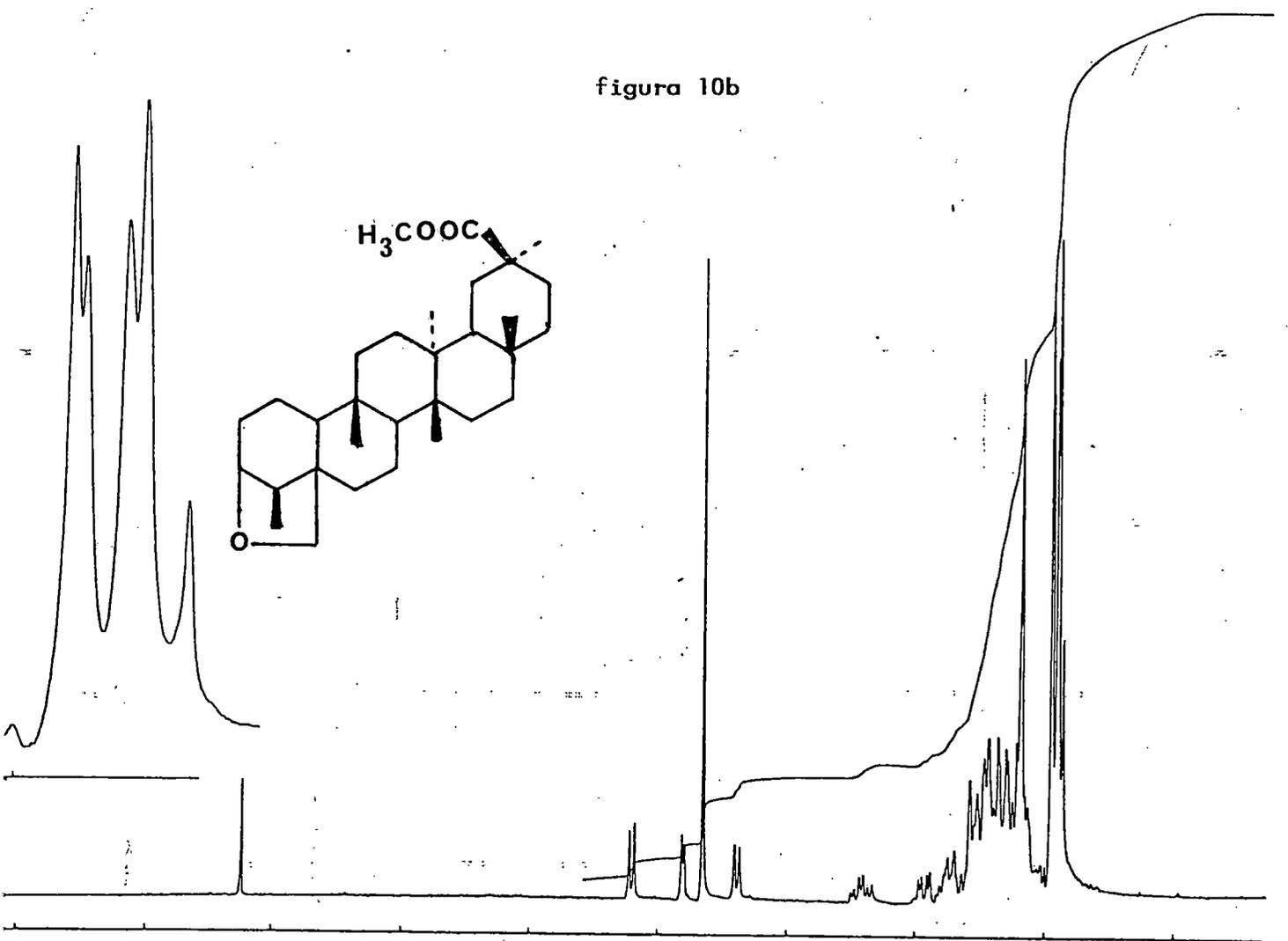
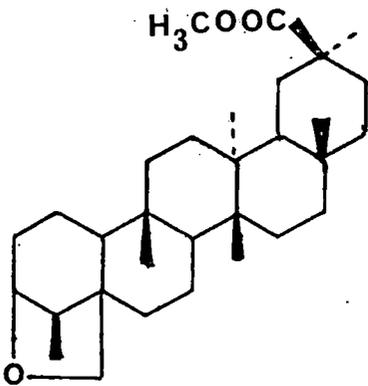


TABLA 3

	*	<u>28</u>	**	<u>58</u>	<u>59</u>	<u>61</u>	<u>60</u>
1	22.3 (t)	22.3 (t)	16.3 (t)	16.0 (t)	19.8 (t)	20.08 (t)	20.99 (t)
2	41.5 (t)	41.5 (t)	32.1 (t)	35.7 (t)	36.9 (t)	33.65 (t)	33.82 (t)
3	213.0 (s)	212.6 (s)	74.5 (d)	72.8 (d)	72.4 (d)	81.5 (d)	81.34 (d)
4	58.2 (d)	58.2 (d)	48.0 (d)	49.4 (d)	53.2 (d)	52.41 (d)	52.97 (d)
5	42.1 (s)	42.1 (s)	37.8 (s)	38.0 (s)	—	37.64 (s)	37.97 (s)
6	41.3 (t)	41.3 (t)	41.6 (t)	41.9 (t)	41.6 (t)	32.66 (t)	32.87 (t)
7	18.2 (t)	18.2 (t)	17.6 (t)	17.7 (t)	18.0 (t)	18.79 (t)	20.99 (t)
8	53.1 (d)	53.2 (d)	53.1 (d)	53.4 (d)	53.4 (d)	53.01 (d)	53.20 (d)
9	37.4 (s)	37.5 (s)	37.0 (s)	37.3 (s)	37.3 (s)	46.41 (s)	46.37 (s)
10	59.5 (d)	59.5 (d)	60.9 (d)	61.5 (d)	60.3 (d)	57.81 (d)	59.44 (d)
11	35.6 (t)	35.5 (t)	35.3 (t)	35.4 (t)	35.6 (t)	34.99 (t)	36.57 (t)
12	30.5 (t)	30.3 (t)	30.5 (t)	30.6 (t)	30.6 (t)	30.14 (t)	29.67 (t)
13	38.3 (s)	38.1 (s)	38.3 (s)	38.3 (s)	38.3 (s)	38.05 (s)	38.37 (s)
14	39.7 (s)	39.7 (s)	39.6 (s)	39.8 (s)	39.8 (s)	39.73 (s)	39.43 (s)
15	32.4 (t)	32.8 (t)	32.3 (t)	32.8 (t)	32.9 (t)	33.23 (t)	32.91 (t)

\*= Friedelina , \*\*= Acetato de 3 $\beta$ -friedenol

TABLA 3 (Continuación)

	*	<u>28</u>	**	<u>58</u>	<u>59</u>	<u>61</u>	<u>60</u>
16	36.0 (t)	35.5 (t)	36.0 (t)	35.7 (t)	35.6 (t)	35.66 (t)	35.44 (t)
17	30.0 (s)	29.5 (s)	29.9 (s)	29.7 (s)	29.7 (s)	26.69 (s)	29.50 (s)
18	42.8 (d)	42.5 (d)	42.8 (d)	42.7 (d)	42.7 (d)	42.62 (d)	42.29 (d)
19	35.3 (t)	32.4 (t)	35.5 (t)	31.6 (t)	31.6 (t)	31.56 (t)	31.55 (t)
20	28.1 (s)	40.5 (s)	28.1 (s)	40.7 (s)	40.7 (s)	40.68 (s)	40.53 (s)
21	32.8 (t)	28.6 (t)	32.8 (t)	28.7 (t)	28.7 (t)	28.71 (t)	28.74 (t)
22	39.2 (t)	38.2 (t)	39.2 (t)	38.5 (t)	38.5 (t)	38.47 (t)	38.61 (t)
23	6.8 (c)	6.8 (c)	11.2 (c)	11.7 (c)	10.1 (c)	13.78 (c)	13.81 (c)
24	14.6 (c)	14.6 (c)	15.7 (c)	16.5 (c)	14.7 (c)	73.79 (t)	74.46 (t)
25	17.9 (c)	17.6 (c)	18.1 (c)	18.1 (c)	18.0 (c)	16.35 (c)	12.76 (t)
26	18.6 (c)	17.6 (c)	18.5 (c)	17.8 (c)	17.8 (c)	17.75 (c)	17.94 (c)
27	20.3 (c)	20.9 (c)	20.0 (c)	20.9 (c)	20.9 (c)	21.35 (c)	22.12 (c)
28	32.1 (c)	31.8 (c)	32.0 (c)	31.9 (c)	32.1 (c)	32.10 (c)	32.40 (c)
29	35.0 (c)	179.4 (s)	34.9 (c)	179.8 (s)	179.8 (s)	179.8 (s)	179.7 (s)
30	31.8 (c)	31.9 (c)	31.7 (c)	32.1 (c)	32.0 (c)	31.9 (c)	32.1 (c)
O-Me-	-	51.8 (c)	-	52.0 (c)	52.0 (c)	51.99 (c)	52.08 (c)

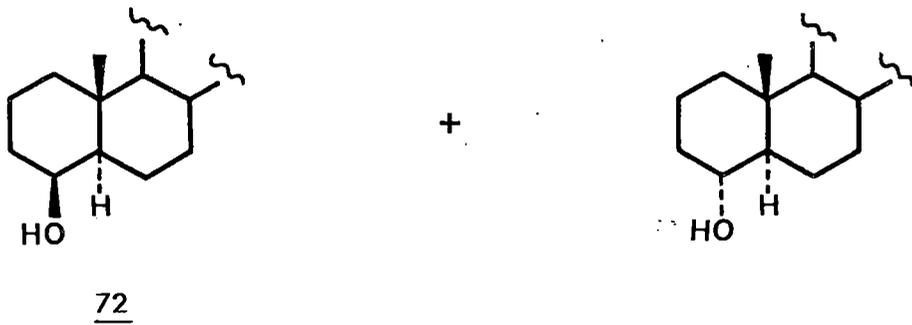
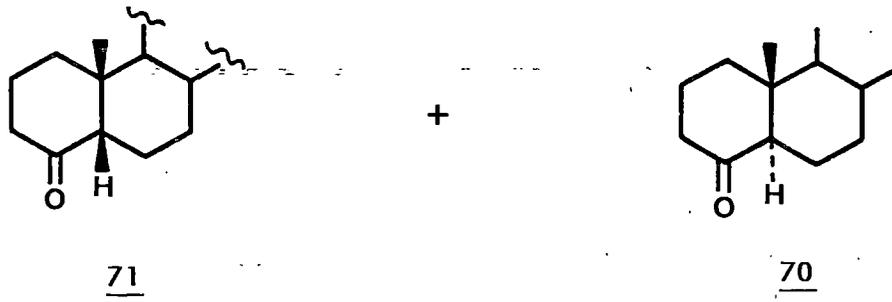
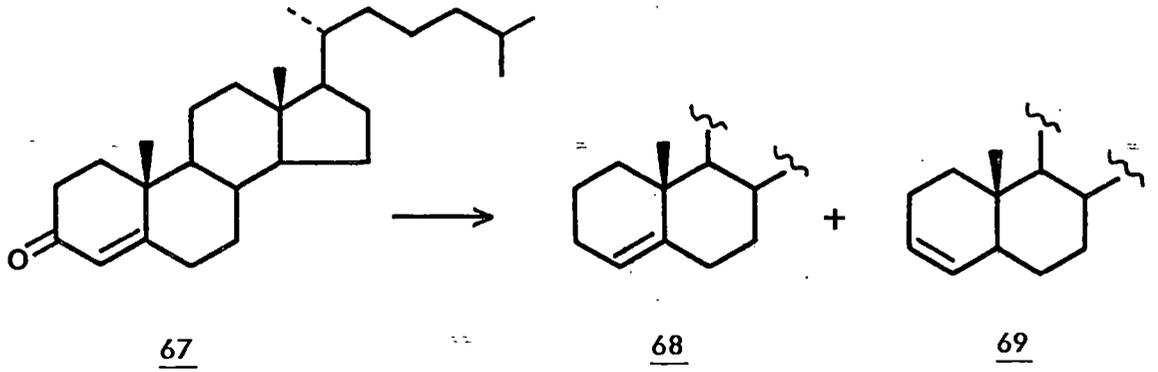
## 2.9.- Síntesis y funcionalización del 4 $\beta$ -colestanol

El compuesto 4 $\beta$ -ol 72, esquema 53, fue obtenido de la  $\Delta^4$  colestenoona que a su vez se obtuvo del colesterol por oxidación Oppenauer<sup>77</sup>, cuyo grupo carbonilo fue reducido con hidruro de aluminio y litio y tricloruro de aluminio<sup>78</sup> para obtener colest-4-en (68). Hidroboración de 68<sup>79</sup>, oxidación con reactivo de Jones y tratamiento con potasa metanólica conduce a 4-ceto-5 $\alpha$ -colestano (70) y 4-ceto-5 $\beta$ -colestano (71) en la relación 14/1. Reducción de 70 con borohidruro sódico proporciona 5 $\alpha$ -colestano-4 $\beta$ -ol (72) y 5 $\alpha$ -colestano-4 $\alpha$ -ol en la relación 5/1.

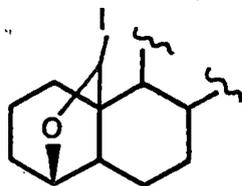
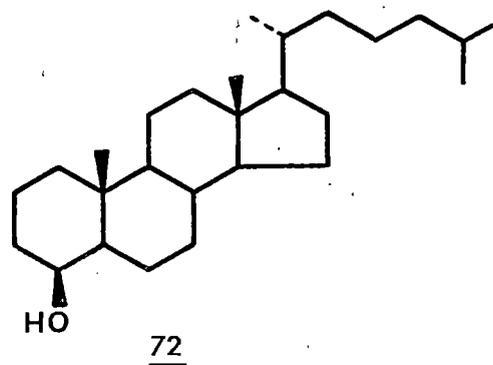
La funcionalización del Me-19 en 72 se realizó con IBDA-yodo como se ha descrito en los apartados anteriores, obteniéndose una mezcla que fue separada por cromatografía rotativa de 73 19%, 74 8%, 75 17% y 76 11%, vease esquema 54.

La estructura del 19-yodo derivado 73, se establece por sus características espectroscópicas observándose en su espectro de R.M.N., figura 11a, el protón en C<sub>19</sub> como un singlete a 5.60  $\delta$ , mientras que el C-19 resuena a 104.62  $\delta$  en el espectro de R.M.N. de <sup>13</sup>C (tabla 4), y en su espectro de masas se observa el pico base a m/e 385, que corresponde a M<sup>+</sup>-I, no observándose el ión molecular. Los intentos de desplazar el átomo de yodo con acetato de plata, bien en frío (acetona, 24 horas) ó refluendo (MeOH, 4 horas), con acetato sódico en DMF (150 °C, 4 horas), con hidróxido potásico (MeOH/H<sub>2</sub>O: 1/1, reflujo, 12 horas), no dieron resultado positivo. Tampoco se pudo reducir el yodo con hidruro de tributil estaño-AIBN. Reducción de 73 con Zn/AcOH a reflujo condujo a 77, junto a una pequeña proporción de los 19-OAc 78. El compuesto 77, de fórmula empírica C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O (M<sup>+</sup> 386.3542), muestra un sistema AB a 3.64, 3.86  $\delta$  (J<sub>AB</sub> = 8.1Hz) asignable a los 2H-C<sub>19</sub> en su espectro de R.M.N. (figura 11b),

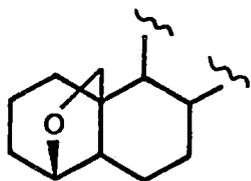
Esquema 53



Esquema 54

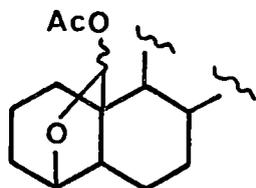


73

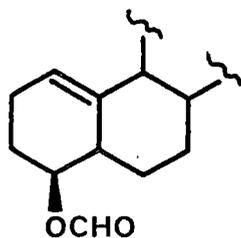


77

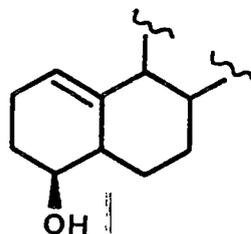
+



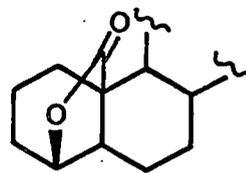
78



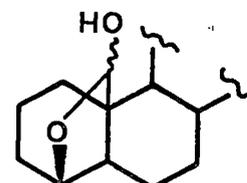
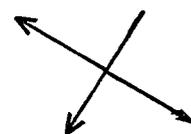
74



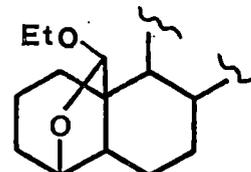
79



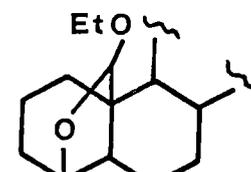
75



76



80



81

figura 11a

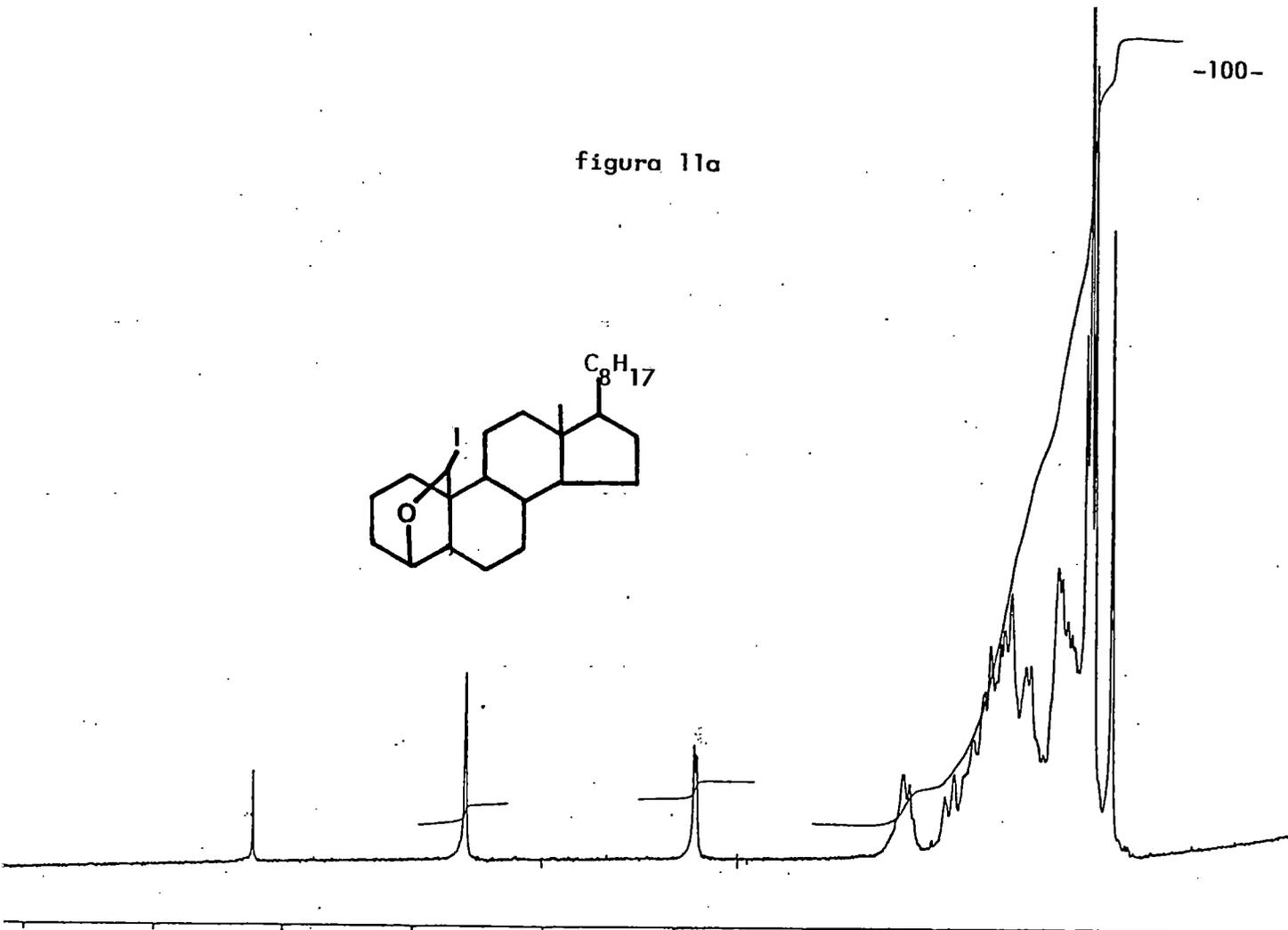
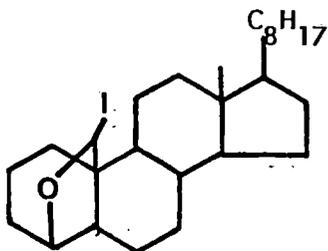


figura 11b

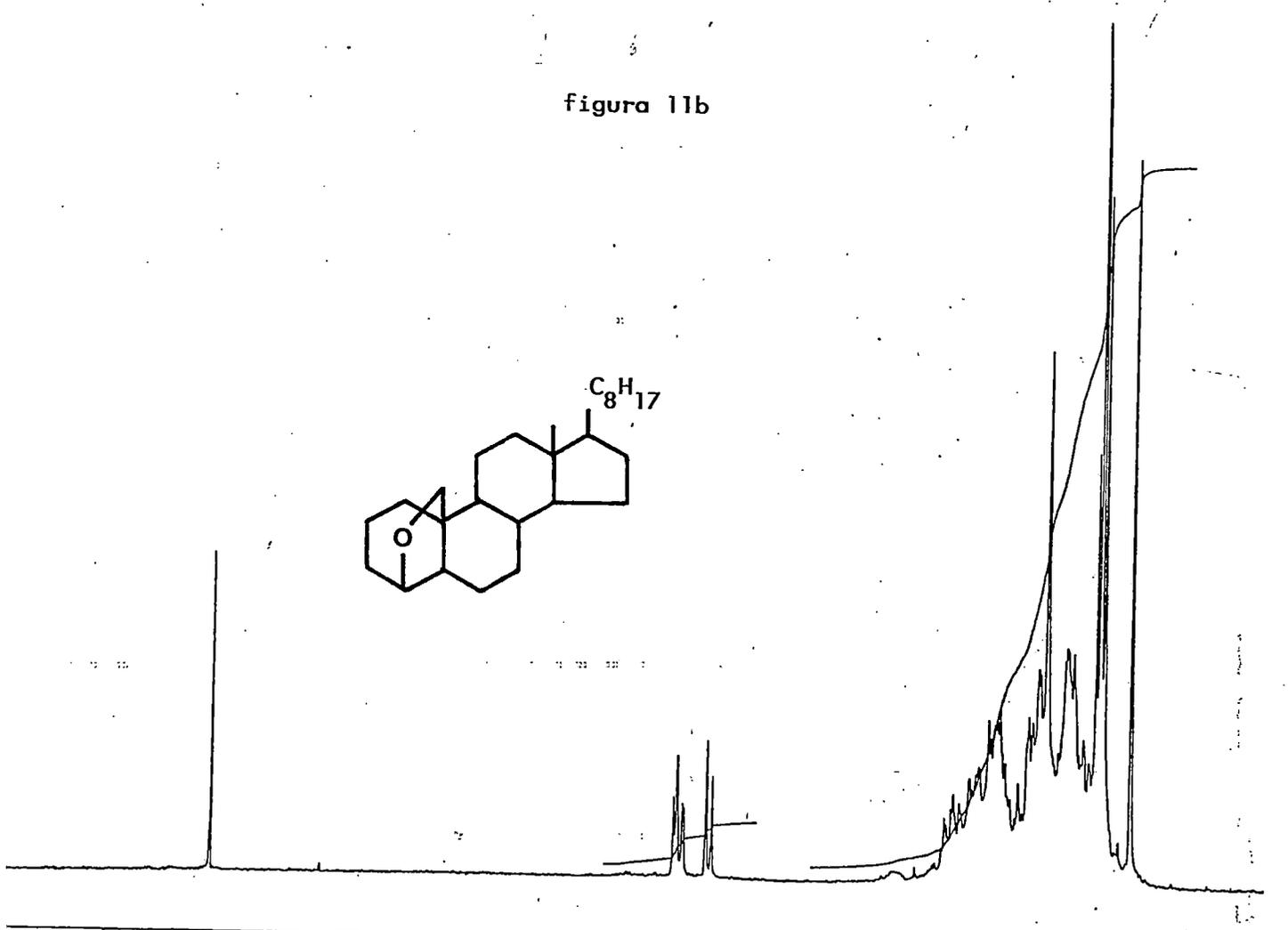
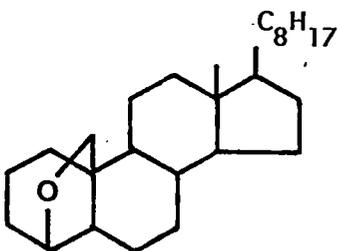


TABLA 4

	<u>*</u>	<u>**</u>	<u>72*</u>	<u>72</u>	<u>75</u>	<u>73</u>	<u>74</u>	<u>77</u>
1	37.9 (t)	38.11 (t)	38.6 (t)	38.77 (t)	29.81 (t)	30.24 (t)	114.95(d)	36.36(t)
2	20.4 (t)	20.57 (t)	17.0 (t)	17.17 (t)	18.81 (t)	18.90 (t)	22.78(t)	19.58(t)
3	36.2 (t)	36.46 (t)	33.8 (t)	34.06 (t)	31.73 (t)	33.00 (t)	25.32(t)	32.82(t)
4	70.3 (d)	70.61 (d)	72.4 (d)	72.71 (d)	79.97 (d)	81.14 (d)	72.79(d)	81.47(d)
5	54.0 (d)	54.30 (d)	50.0 (d)	50.29 (d)	50.98 (d)	52.38 (d)	48.10(d)	48.22(d)
6	22.7 (t)	22.90 (t)	26.0 (t)	26.19 (t)	27.96 (t)	26.92 (t)	28.12(t)	26.89(t)
7	31.6 (t)	31.77 (t)	32.4 (t)	32.60 (t)	27.21 (t)	31.73 (t)	31.04(t)	29.80(t)
8	35.1 (d)	35.33 (d)	35.6 (d)	35.77 (d)	37.73 (d)	36.70 (d)	41.55(d)	36.69(d)
9	54.6 (d)	54.83 (d)	55.6 (d)	55.81 (d)	46.86 (d)	48.56 (d)	43.29(d)	51.61(d)
10	37.5 (s)	37.68 (s)	36.2 (s)	36.42 (s)	49.32 (s)	47.01 (s)	141.85(s)	46.13(s)
11	20.9 (t)	21.07 (t)	20.0 (t)	20.43 (t)	20.71 (t)	23.06 (t)	23.98(t)	23.95(t)
12	40.1 (t)	40.23 (t)	40.0 (t)	40.21 (t)	40.27 (t)	40.89 (t)	39.76(t)	40.55(t)
13	42.4 (s)	42.64 (s)	42.6 (s)	42.83 (s)	42.80 (s)	43.03 (s)	43.12(s)	43.05(s)

\*= Valores bibliograficos de 5a-colestan 4a-ol

\*\*= Valores encontrados por nosotros de 5a-colestan 4a-ol

72\*= Valores bibliograficos del producto 72

TABLA 4 (Continuación)

	*	**	<u>72*</u>	<u>72</u>	<u>75</u>	<u>73</u>	<u>74</u>	<u>77</u>
14	56.5 (d)	56.72 (d)	56.7 (d)	56.94 (d)	56.05 (d)	56.60 (d)	56.56(d)	55.91(d)
15	24.2 (t)	24.32 (t)	24.2 (t)	24.39 (t)	24.30 (t)	24.37 (t)	24.67(t)	24.25(t)
16	28.3 (t)	28.40 (t)	28.2 (t)	28.38 (t)	28.35 (t)	28.41 (t)	28.64(t)	28.42(t)
17	56.3 (d)	56.48 (d)	56.3 (d)	56.56 (d)	56.46 (d)	56.25 (d)	56.30(d)	56.66(d)
18	12.1 (c)	12.23 (c)	12.1 (c)	12.26 (c)	12.07 (c)	12.39 (c)	12.23(c)	12.36(c)
19	13.5 (c)	13.61 (c)	14.7 (c)	14.87 (c)	178.55 (s)	104.52 (d)	161.02(d)	71.43(t)
20	35.8 (d)	35.96 (d)	35.8 (d)	35.98 (d)	35.89 (d)	35.90 (d)	35.95(d)	35.94(d)
21	18.7 (c)	18.84 (c)	18.7 (c)	18.87 (c)	18.89 (c)	18.90 (c)	18.86(c)	18.84(c)
22	36.2 (t)	36.36 (t)	36.1 (t)	36.42 (t)	36.38 (t)	36.38 (t)	36.34(t)	36.36(t)
23	23.9 (t)	24.01 (t)	23.9 (t)	24.05 (t)	24.01 (t)	24.04 (t)	24.13(t)	24.03(t)
24	39.5 (t)	39.69 (t)	39.5 (t)	39.76 (t)	39.70 (t)	39.72 (t)	39.71(t)	39.70(t)
25	28.0 (d)	28.16 (d)	28.0 (d)	28.18 (d)	28.18 (d)	28.18 (d)	28.18(d)	28.18(d)
26	22.5 (c)	22.70 (c)	22.6 (c)	22.70 (c)	22.72 (c)	22.73 (c)	22.73(c)	22.72(c)
27	22.7 (c)	22.94 (c)	22.8 (c)	22.94 (c)	22.96 (c)	22.98 (c)	22.99(c)	22.98(c)

observándose en su espectro de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  el C-19 a  $71.43\ \delta$ . (Tabla 4).

Los datos espectroscópicos de 78, confirman su estructura y el espectro de R.M.N. pone de manifiesto la mezcla de isómeros en C-19 ( $0.61$  y  $0.64\ \delta$ , Me-18;  $2.09$  y  $2.10\ \delta$ , OAc;  $3.98$  y  $4.18\ \delta$ , H-C<sub>4</sub>; y  $5.92$  y  $6.29\ \delta$ , H-C<sub>19</sub>).

La estructura del compuesto 74 se establece asimismo por espectroscopía. Así un grupo carbonilo a  $1710\ \text{cm}^{-1}$  en su espectro de I.R. se asigna al grupo formiato; su espectro de R.M.N. (figura 12a) presenta señales a  $5.19\ \delta$ , a  $5.34\ \delta$  y  $8.10\ \delta$  que integra cada una para un protón y que se asignan a los hidrógenos en C-4, C-1 y formiato respectivamente. Dichos carbonos (4, 1 y 19) se observan como dobletes a  $72.79$ ,  $114.95$  y  $161.02\ \delta$ . (Tabla 4).

La saponificación del producto 74 con potasa metanólica condujo a 79 lo que nos permitió confirmar su estructura. En efecto en su espectro de I.R. se observa la señal característica de grupos hidroxilos a  $3600\ \text{cm}^{-1}$ , mientras que en su espectro de masas el ión molecular, a m/e 372, corresponde a la fórmula empírica  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}$ . El espectro de R.M.N. (figura 12b), está de acuerdo con la estructura propuesta observándose los protones en C-1 y C-4 a  $5.33$  y  $3.94\ \delta$  respectivamente.

La estructura del compuesto 75 queda de la misma manera confirmada por sus datos espectroscópicos: absorción a  $1760\ \text{cm}^{-1}$  en su espectro I.R., corresponde a una lactona pentagonal, mientras que el C-19 resueña como un singlete a  $178.55\ \delta$  en su espectro de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$ , (Tabla 4).

El compuesto 76 se encuentra en equilibrio entre las dos formas hemiacetálicas (relación 2/1) como se pone de manifiesto por R.M.N., lo que se confirmó por tratamiento de 76 con HCl/EtOH que conduce a los acetales 80 y 81, cuya estereoquímica en C-19 se asigna tentativamente (vease esquema 54). Por otro lado el tratamiento de 76 con reactivo de Jones conduce a la lactona 75.

En el esquema 55, se muestra el posible mecanismo para la formación

figura 12a

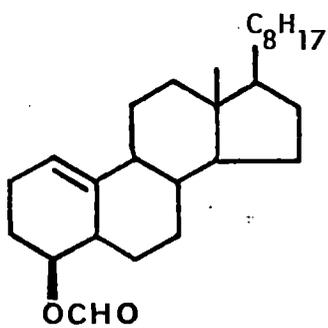
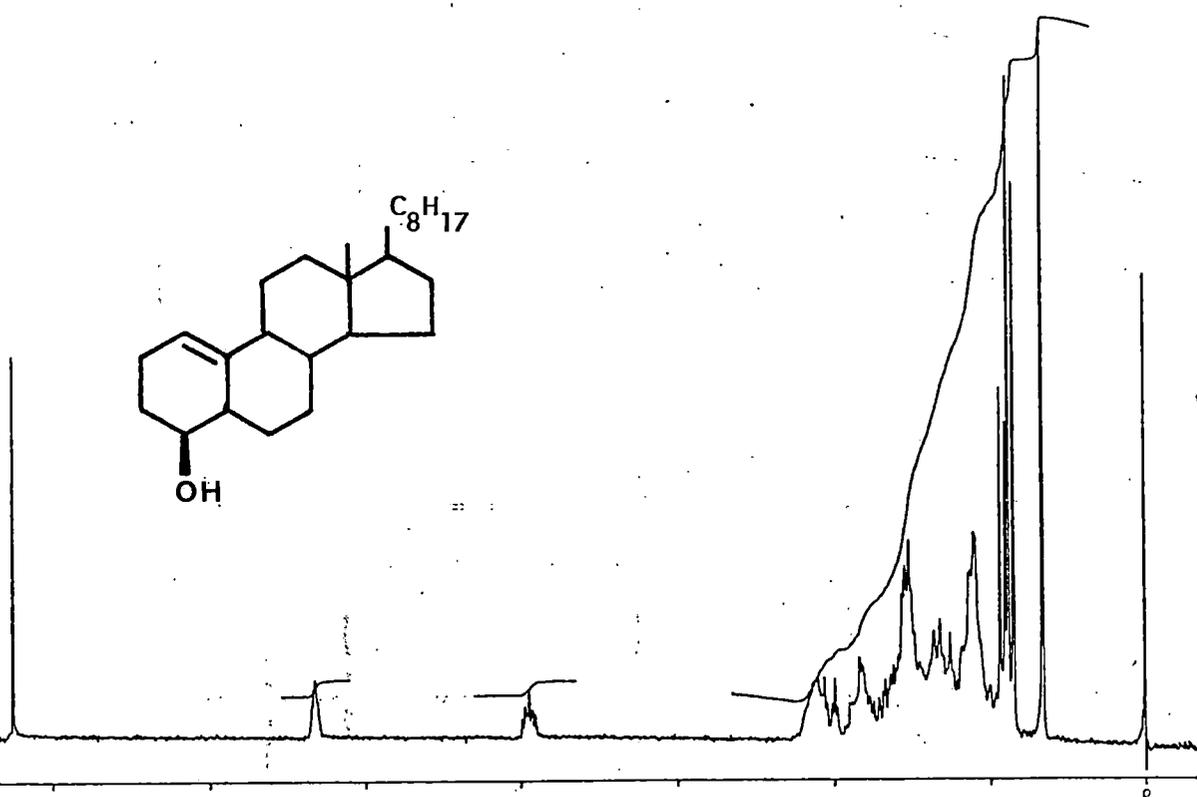
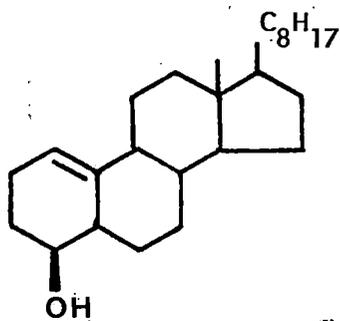
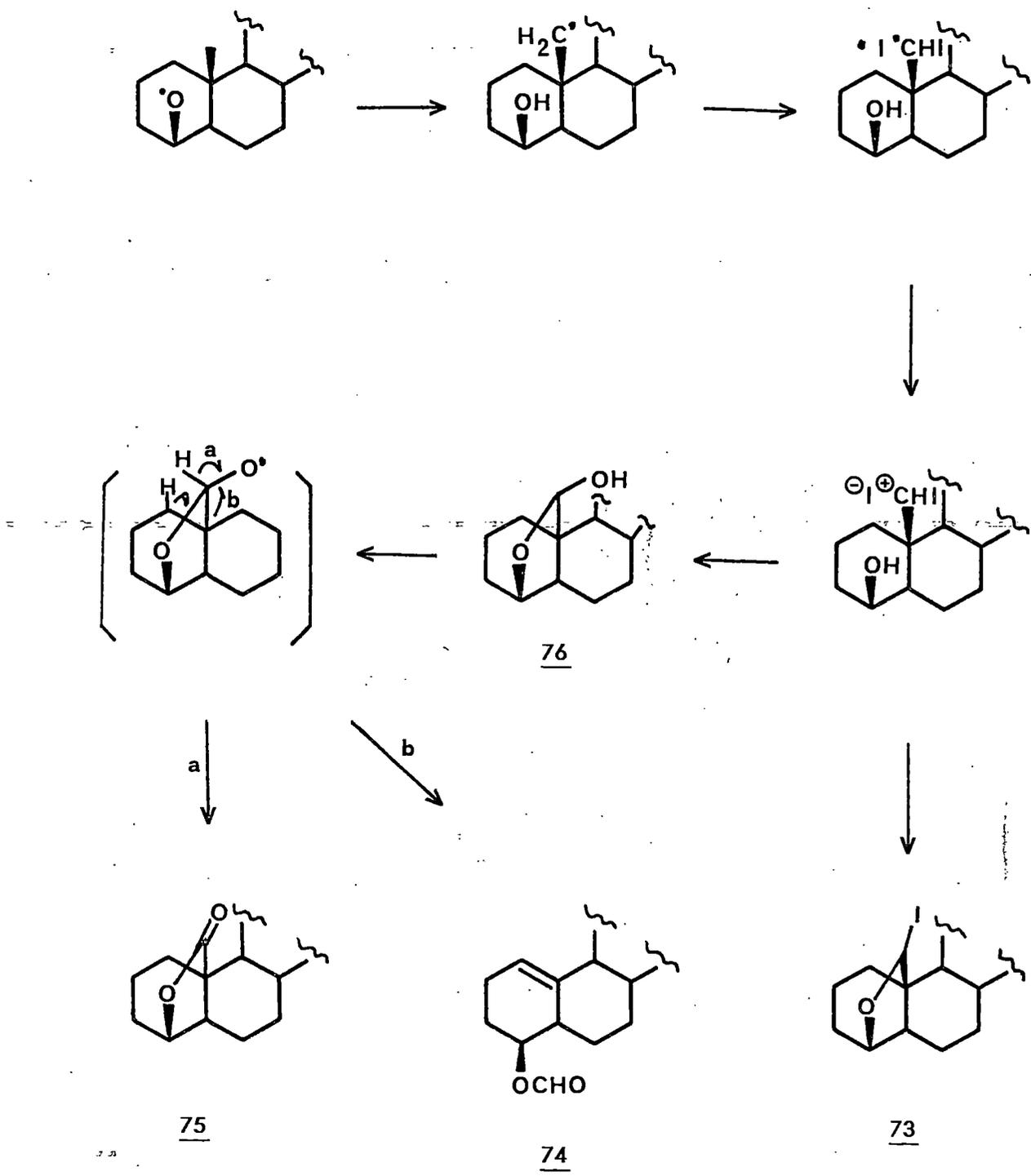


figura 12b



Esquema 55



de los productos de reacción. Así los productos 74 y 75 se pueden formar a partir del hemiacetal 76 por reacción con otra molécula de oxidante. El radical hemiacetálico puede estabilizarse bien por ruptura del enlace H-C<sub>19</sub> (ruta a) originando la lactona 75, o bien por fragmentación del enlace C<sub>10</sub>-C<sub>19</sub> (ruta b) y el nuevo radical generado en C<sub>10</sub> se estabiliza por pérdida de un radical hidrógeno en C<sub>1</sub> para dar la olefina 74.

Hemos de destacar el comportamiento diferente del alcoxi radical generado en C-4 con IBDA respecto al tetraacetato de plomo que lleva al acetato 78, ó cuando se utiliza acetato de mercurio, N-yodo succinimida ó acetato de plata que conducen al 4 $\beta$ ,19-epoxi derivado 77<sup>54</sup>.

**2.10.- Tratamiento del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dietil y dibencilfosforamida con IBDA-yodo; y con IBTF-yodo.**

El observar que la sustitución del tetraacetato de plomo por IBDA en las reacciones de funcionalización remota con radicales alcoxi mejoraba considerablemente los rendimientos de estas reacciones nos llevó a probar éste último reactivo en la funcionalización con radicales N-fosforamídicos. En primer lugar tomamos como producto de partida la 6 $\beta$ -dietilfosforamida 4b, la cual al ser tratada en las mismas condiciones que habíamos realizado la reacción con TAP se observó que la reacción no transcurría recuperándose inalterado el producto de partida. Lo mismo ocurrió cuando se usó como producto de partida la 6 $\beta$ -dibencilfosforamida 6b.

El IBTF, que fue preparado por reacción del IBDA con ácido trifluoroacético<sup>80</sup>, otro reactivo que hemos utilizado en la funcionalización con radicales alcoxi se utilizó a continuación para la funcionalización del compuesto 4b. La reacción realizada en las mismas condiciones que con TAP y yodo dió como resultado la obtención de una mezcla 2/1, como se deduce del espectro de R.M.N., entre el producto de partida 4b y el compuesto funcionalizado 7.

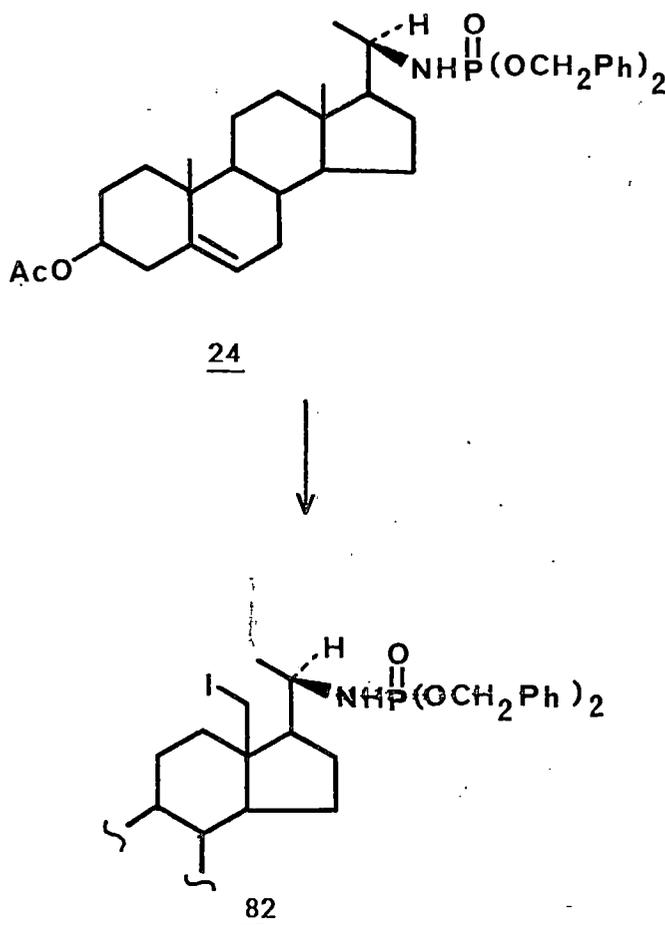
**2.11.- Reacción de los acetatos de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20S-dietil y 20R-dibencilfosforamida con IBDA y yodo.**

Tomamos como producto de partida para realizar esta funcionalización sobre C-18 el derivado pregnánico 18, el cual en primer lugar fue irradiado de la forma usual con IBDA y yodo, y posteriormente el resultado de la reacción tratado con acetato de plata en acetona obteniéndose 22

con un 63% de rendimiento y recuperándose un 23% del producto de partida.

Otro pregnano con el se probó la funcionalización con IBDA fue el pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20R-dibencilfosforamida (24), esquema 56, que al ser tratado condiciones usuales durante 3 horas a 50°C se obtuvo un 35% de producto de partida 24 y el 18-yodo derivado 82 con un 13% de rendimiento. De los datos espectroscópicos de 82 destacamos las absorciones a 3380, 1720 y 1495  $\text{cm}^{-1}$  de su espectro de I.R. que corresponden a los grupos NH, OAc y Ph respectivamente; un sistema AB a 3.06, 3.21  $\delta$  que pertenecen a los dos protones en C-18 y un multiplete centrado a 3.5  $\delta$  que corresponde al H-C<sub>20</sub>.

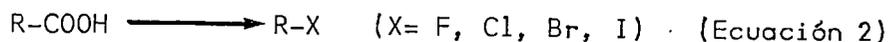
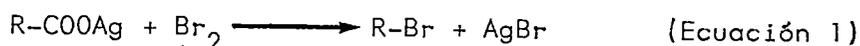
Esquema 56



CAPITULO 3º

### 3.1.-INTRODUCCION

La descarboxilación oxidativa de ácidos orgánicos con reemplazamiento de un halógeno ( halodescarboxilación, se realiza mediante la reacción de Hunsdiecker<sup>81</sup>, ecuación 1) ó modificaciones de esta<sup>82</sup> (ecuación 2) siendo este un procedimiento altamente selectivo para la síntesis de sustancias orgánicas halogenadas. Específicamente la yododescarboxilación de ácidos carboxílicos para dar yoduros de alquilo ha sido efectuada usando una combinación de tetracetato plomo<sup>82b,c</sup>, óxido de mercurio<sup>82a</sup> ó carboxilato de plata<sup>82f</sup> con yodo ó bien empleando hipoyodito de t-butilo<sup>82b</sup>.



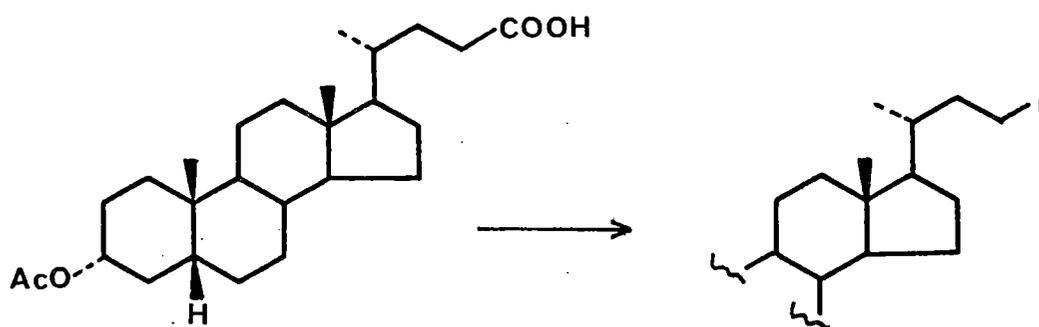
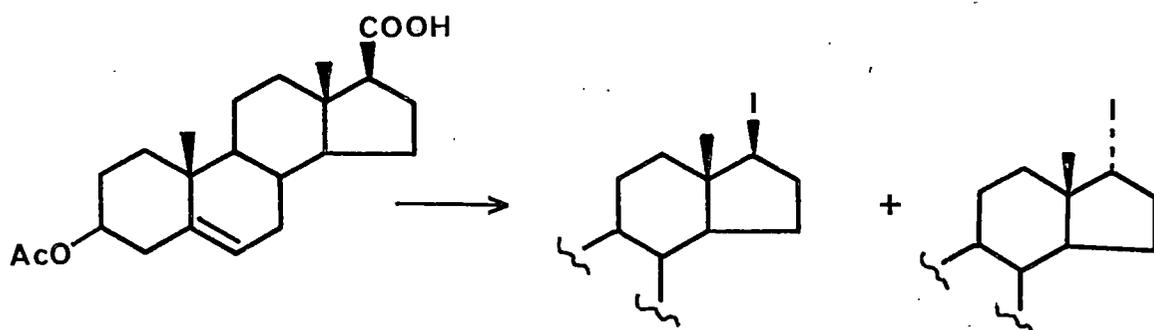
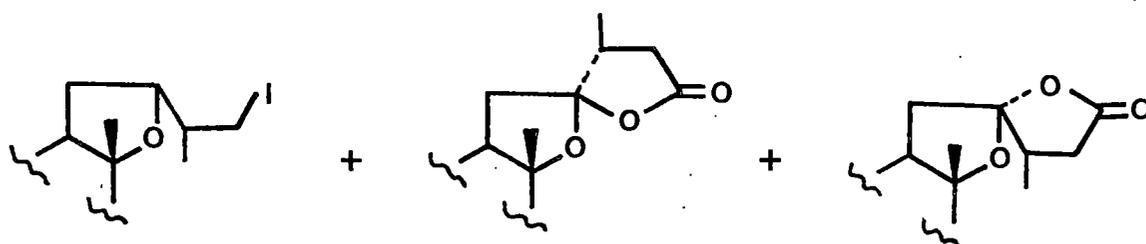
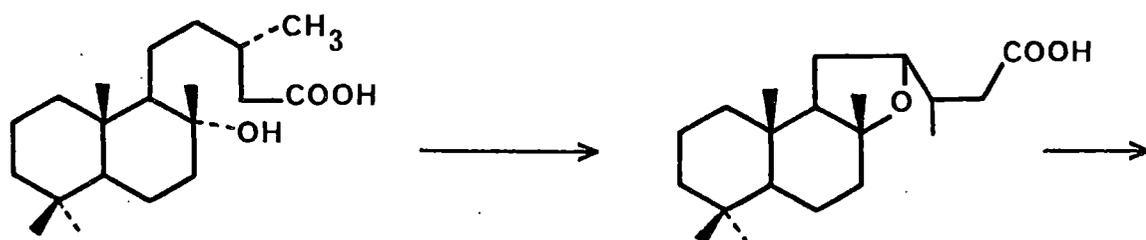
Hemos descrito en el capítulo anterior la funcionalización intramolecular de carbonos no-activados por radicales alcoxi generados por fotólisis de los alcoholes correspondientes en presencia de yodobenceno diacetato y yodo. Como suponemos que un alquil hipoyodito ha de estar presente como intermediato en esta reacción, decidimos comprobar si este reactivo es capaz de reaccionar con ácidos carboxílicos para generar acil hipoyoditos. Estos, al igual que en la reacción de Hunsdiecker, pueden por descomposición térmica ó fotoquímica producir una yododescarboxilación.

En este capítulo presentamos los resultados obtenidos que muestran al reactivo IBDA-yodo como una buena alternativa a los métodos citados

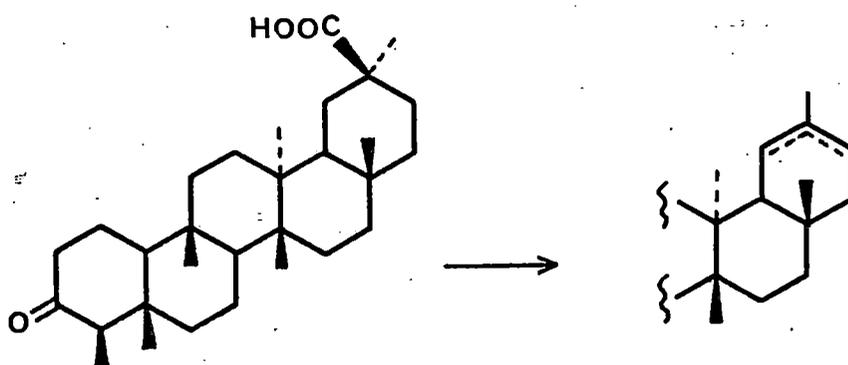
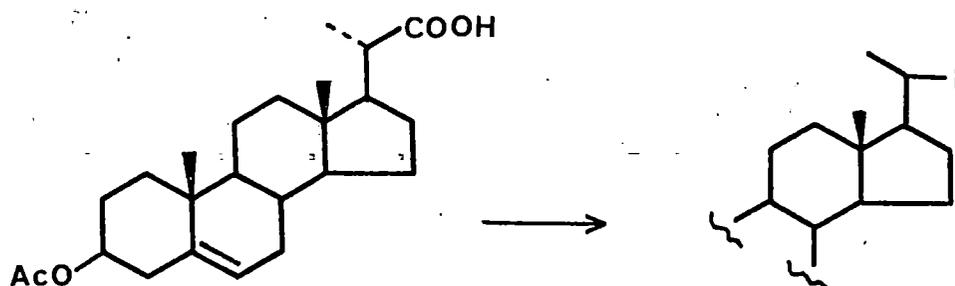
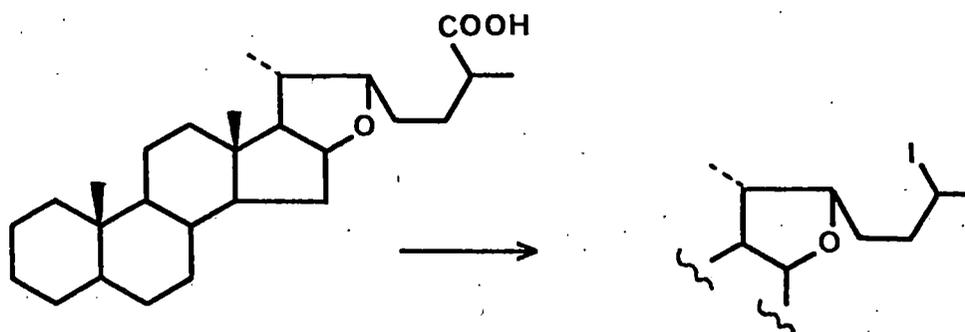
anteriormente. El reactivo evita una serie de dificultades encontradas cuando se usan derivados de metales pesados, especialmente en reacciones a gran escala, tales como toxicidad, complicadas extracciones y purificaciones de los crudos de reacción y la necesidad de usar un exceso de agente oxidante.

Los sustratos ensayados han sido elegidos de manera que los tres tipos de ácidos carboxílicos posibles sobre carbonos primarios, secundarios y terciarios estén representados, y se especifican junto a los productos de reacción en los esquemas 57 y 58.

Esquema 57



Esquema 58



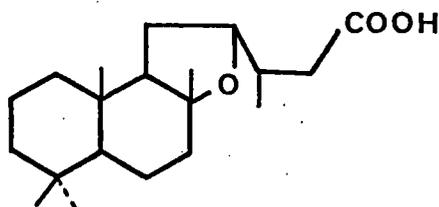
### 3.2.-Reacción de 8a,12-epoxi-labdan-15-oico con IBDA y yodo

Como se muestra en el esquema 59, cuando irradiamos el ácido labdanóico 54 en presencia de un equivalente de  $I_2$  y un equivalente de IBDA en ciclohexano durante una hora a reflujo se observó la formación de un producto mayoritario, el 14-yodo derivado 83 56%, y una mezcla de dos lactonas 84 y 85 10% que se pueden separar por cromatografía rápida pero que se interconvierten con relativa facilidad. De la literatura consultada es el primer caso en que se obtienen productos directos de la funcionalización remota originada por radicales carboxílicos.

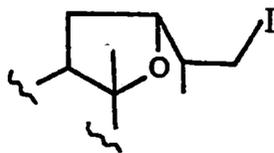
En el espectro de masas del 14-yodo derivado 83 se observa el ión molecular a  $m/e$  404 así como los fragmentos a y b (esquema 59) que confirman su estructura. Las señales correspondientes a los Me-16 y Me-17 en su espectro de R.M.N. indican que el producto es una mezcla de isómeros en el carbono 12.

Los compuestos 84  $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$  y 85  $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$  muestran en su espectro de I.R. una absorción a  $1765\text{ cm}^{-1}$  como se espera para lactonas pentagonales, mientras que en su espectro de masas el ión molecular se observa a  $m/e$  320 que corresponde a la fórmula empírica  $C_{20}H_{30}O_2$ . En los espectros de R.M.N. de 84 y 85 se observa el Me-17 a 1.28 y 1.12  $\delta$  respectivamente.

Esquema 59

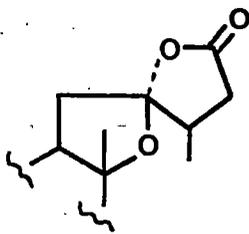


54



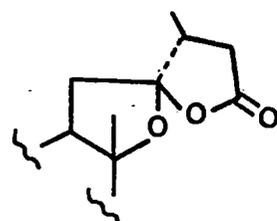
83

+

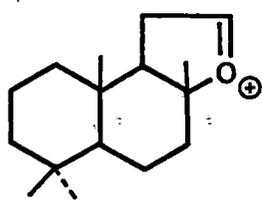


85

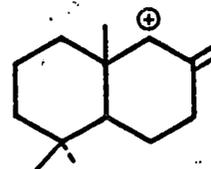
+



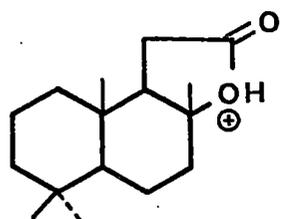
84



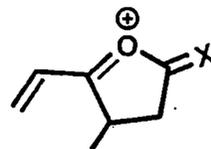
a



b



c



d

X=H<sub>2</sub>

X=O

### 3.3.- Síntesis de los acetatos de androst-5-en-3 $\beta$ -ol-17 $\alpha$ y 17 $\beta$ -yodo.

Como se muestra en el esquema 60, para la obtención del ácido 86 se partió de la pregnenolona 13, la cual se hizo reaccionar con una solución de hipobromito, posteriormente se trató con sulfito sódico anhidro en agua y finalmente se le añadió HCl concentrado<sup>83</sup>. El producto obtenido una vez acetilado 86 se utilizó para la siguiente reacción de yodo descarboxilación. Así por tratamiento de este ácido, disuelto en ciclohexano-cloroformo, con IBDA/ yodo durante una hora 45 minutos se obtuvieron los compuestos 17-yodo androstanos 87 (16.5%) y 88 (51%), que fueron identificados por sus constantes físicas y datos espectroscópicos, y se recuperó un 24% del producto de partida sin reaccionar. El espectro de R.M.N. (figura 13a) de 87 muestra un triplete a 3.74  $\delta$  que integra para un protón y es asignado al hidrógeno en C<sub>17</sub>, mientras que para su isómero 88 un doblete a 4.35  $\delta$  en su espectro de R.M.N. (figura 13b) es asignado al hidrógeno sobre el mismo carbono. Cuando se sustituyó el disolvente por tetracloruro de carbono se disminuyó el tiempo de reacción a 1 hora 15 minutos, reaccionó todo el producto de partida y se mejoraron los rendimientos obteniéndose 88 (61%) y 87 (21%).

Esquema 60

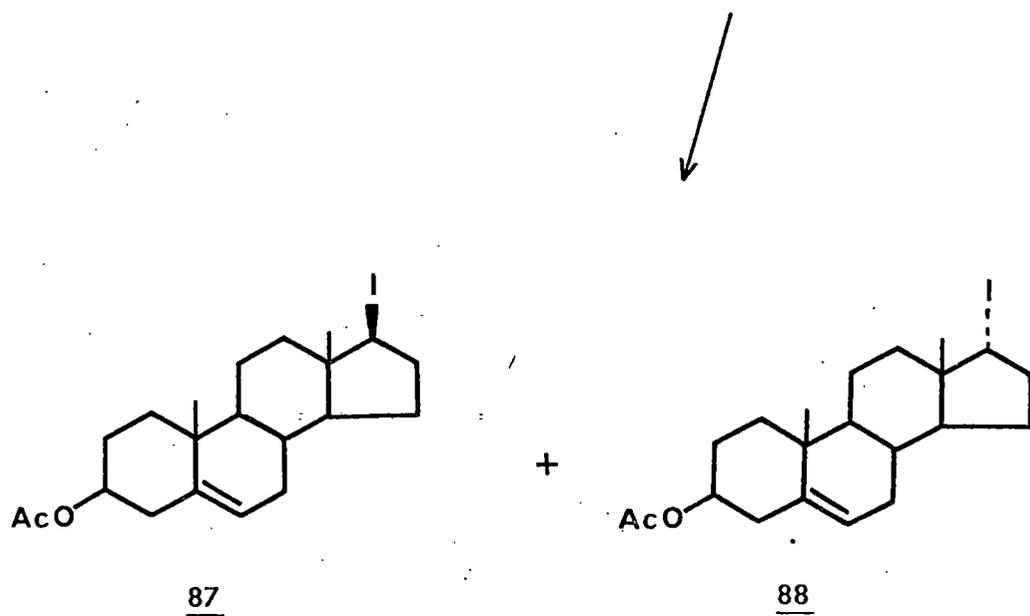
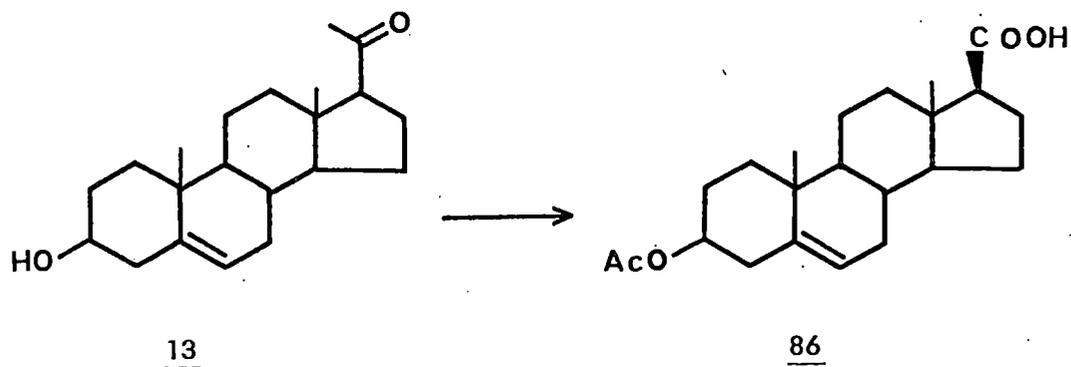


figura 13a

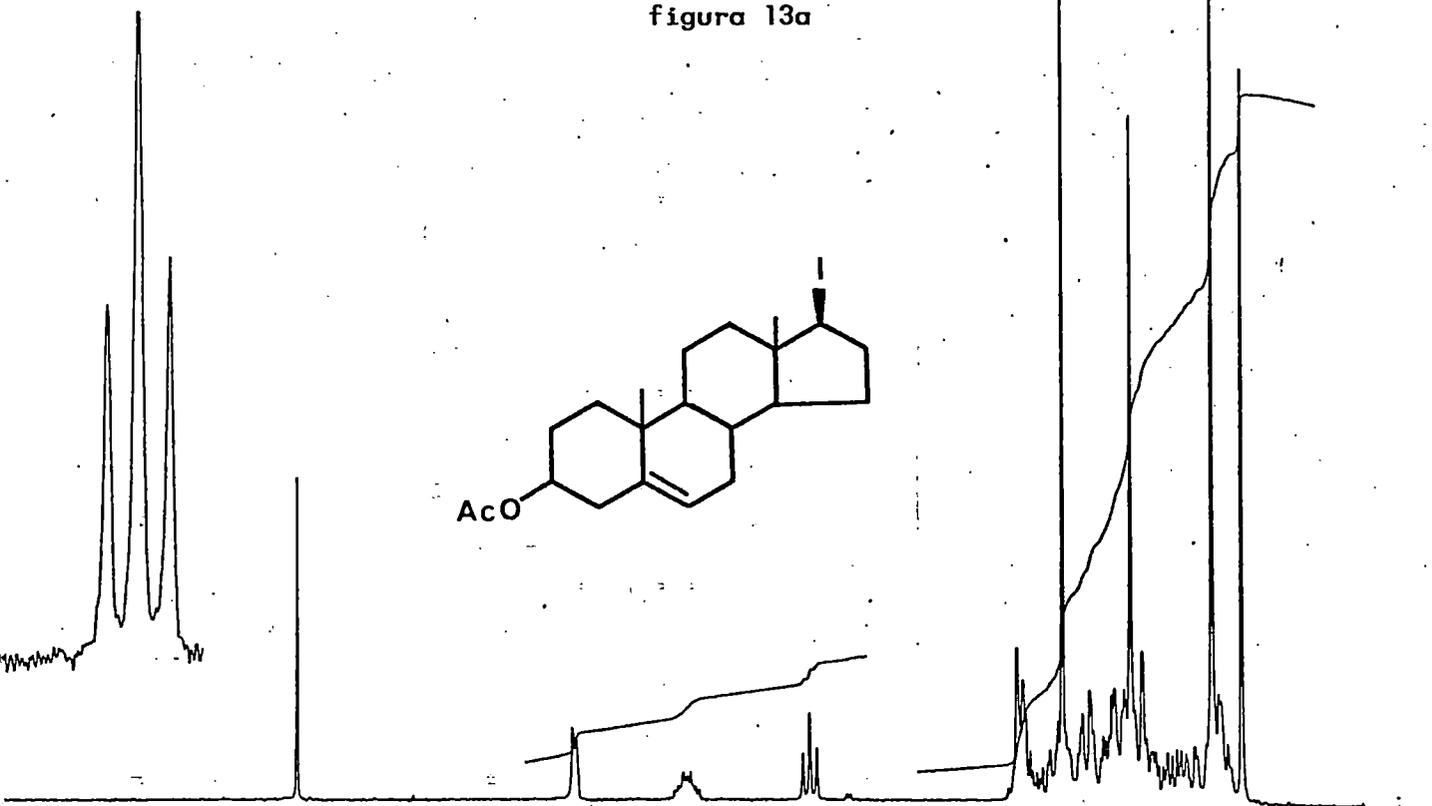
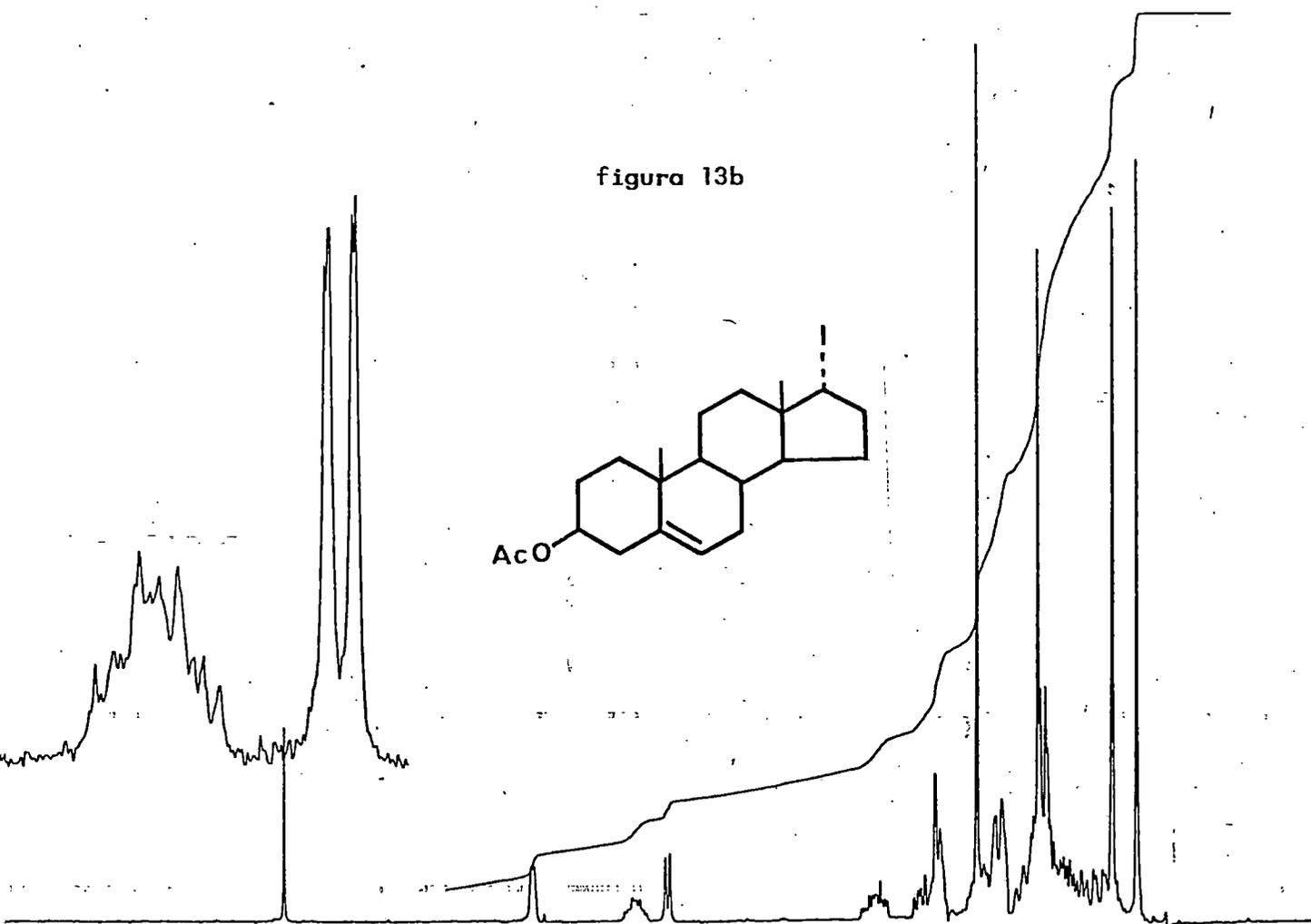


figura 13b



### 3.4.- Síntesis del acetato de 24-nor-5 $\beta$ -colan-3 $\alpha$ -ol-23-yodo (90).-

Para la síntesis del producto 90, partimos del ácido litocólico 89a el cual una vez acetilado, esquema 61, fue utilizado para la fotólisis en presencia de IBDA y yodo. En una primera prueba la reacción se realizó a reflujo durante 1.5 horas utilizándose como disolvente ciclohexano, obteniéndose el 23-yodo derivado 90 con un rendimiento del 67% y recuperándose un 14% del ácido de partida. El espectro de masas de 90 muestra entre otros su ión molecular a m/e 500.2176 (C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub>I) y un fragmento a m/e 440.1897 (M<sup>+</sup>-AcOH) que es el pico base del mismo. Los dos protones en el carbono 23 aparecen en el espectro de R.M.N. como dos multipletes a 3.1 y 3.3  $\delta$ , figura 14. La reacción anterior realizada en diclorometano y añadiéndole el IBDA y el yodo de dos veces aumentó el rendimiento de 90 a un 79%. Una última prueba realizada en tetracloruro de carbono dió como resultado la obtención de 90 con un 93.6% de rendimiento.

Esquema 61

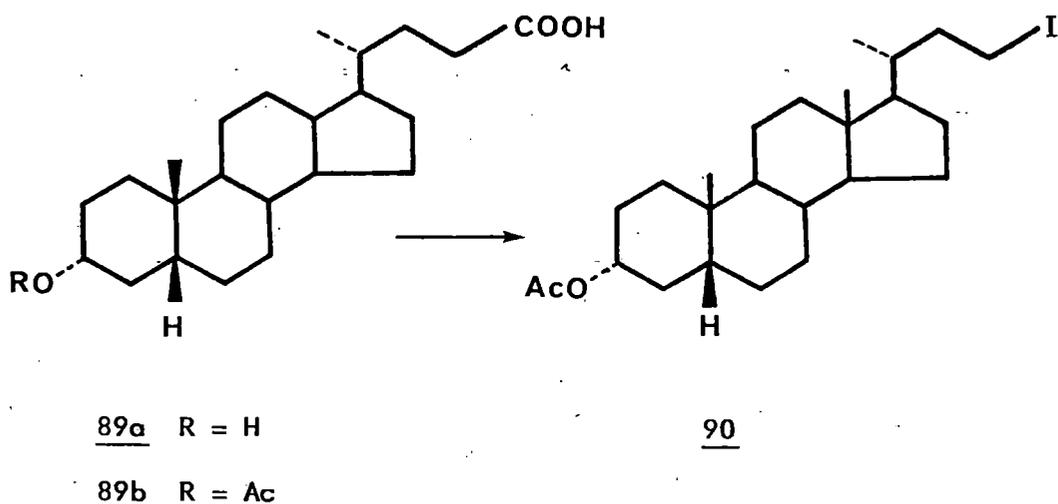
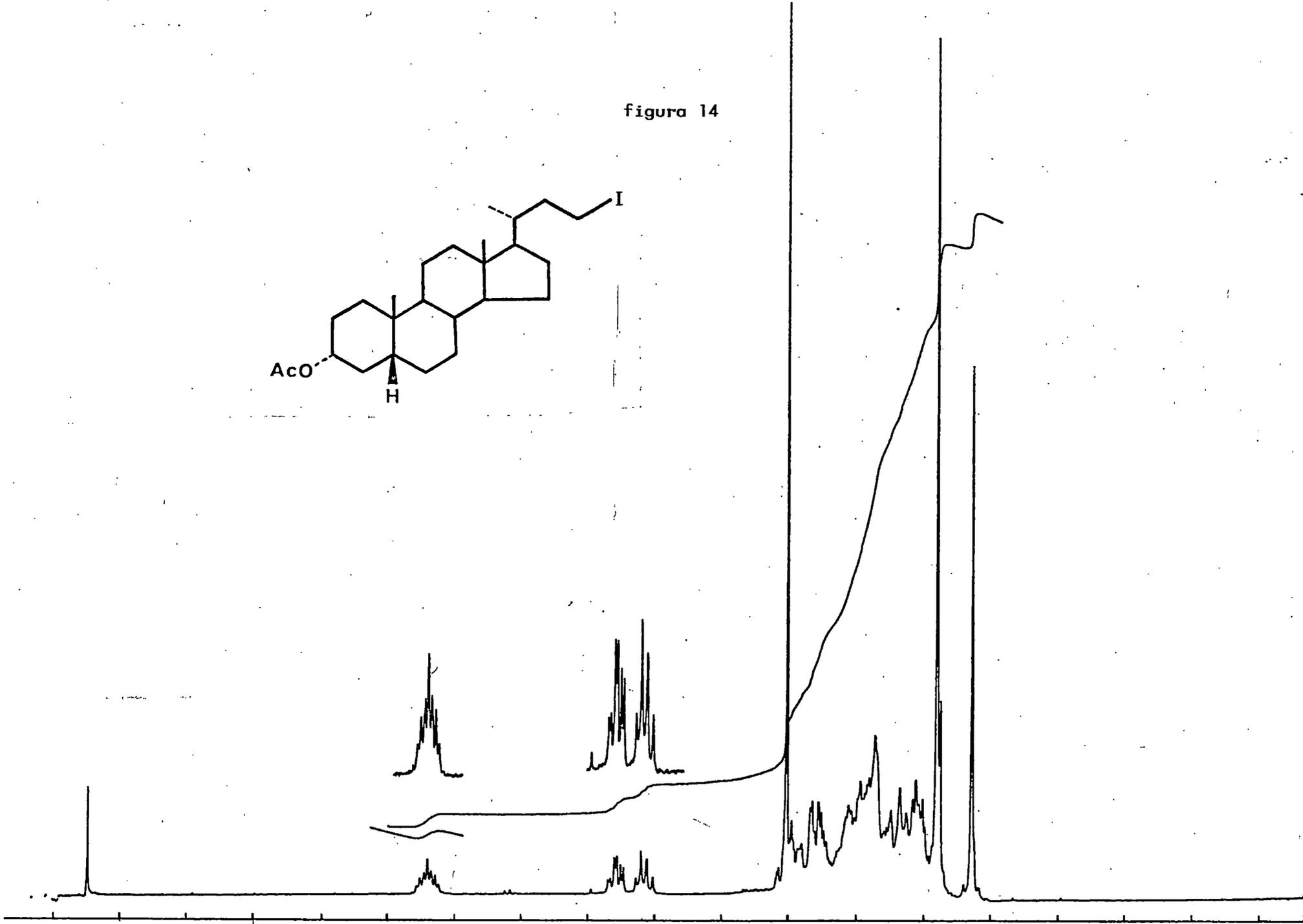
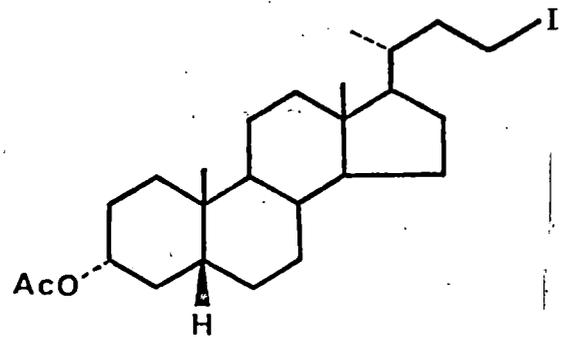


figura 14

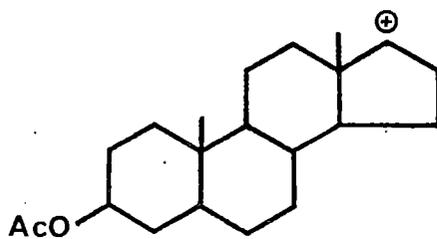
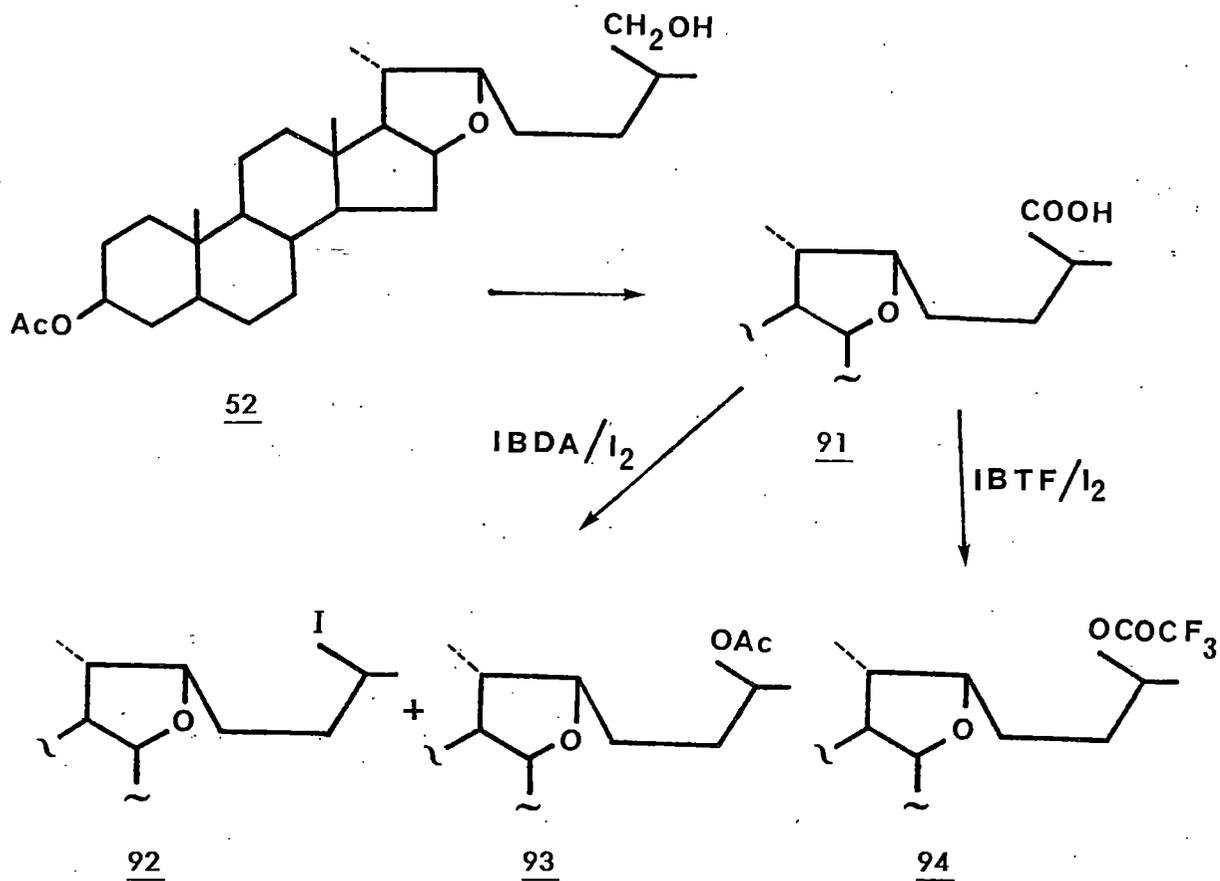


3.5.- Síntesis y reacción del acetato de (25R)-5 $\alpha$ -furostan-3  $\beta$ -ol-26-oico  
con IBDA y yodo, y con IBTF y yodo.

El ácido furostánico 91 fue obtenido por oxidación con reactivo de Jones de la dihidrotigogenina 52 (esquema 62). Tratamiento con IBDA-I<sub>2</sub> en ciclohexano como se describe en apartados anteriores dió como productos de reacción el 25-yodo derivado 92 (78 %) y su 25-acetato 93 (20 %). La estructura del compuesto 92, de peso molecular 556.2392 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>O<sub>3</sub>I), queda confirmada por otros fragmentos característicos en su espectro de masas a m/e 428.3285 (M<sup>+</sup>-IH) y 315.2341 (a), mientras que el Me-27 aparece como un doblete a 1.91  $\delta$  en su espectro de R.M.N. como se espera para un metilo geminal a un átomo de yodo. La estructura del compuesto 93 queda establecida fundamentalmente por R.M.N. en la que se observa una señal a 2.00  $\delta$  que integra para seis protones y el Me-27 como un doblete a 1.17  $\delta$ .

Cuando reemplazamos el agente oxidante por IBTF se obtiene con rendimiento del 32 % el 25-trifluoracetato 94. En efecto, en su espectro de I.R. se observan absorciones a 1770 y 1720 cm<sup>-1</sup> que corresponden al grupo trifluoracetato y acetato respectivamente. Su espectro de masas muestra el ión molecular a m/e 542.3274 que corresponde a la fórmula empírica C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>. El espectro de R.M.N. confirma su estructura observándose el Me-27 a 1.31  $\delta$ , mientras que el protón en C-25 aparece como un multiplete a 5.1  $\delta$ .

Esquema 62

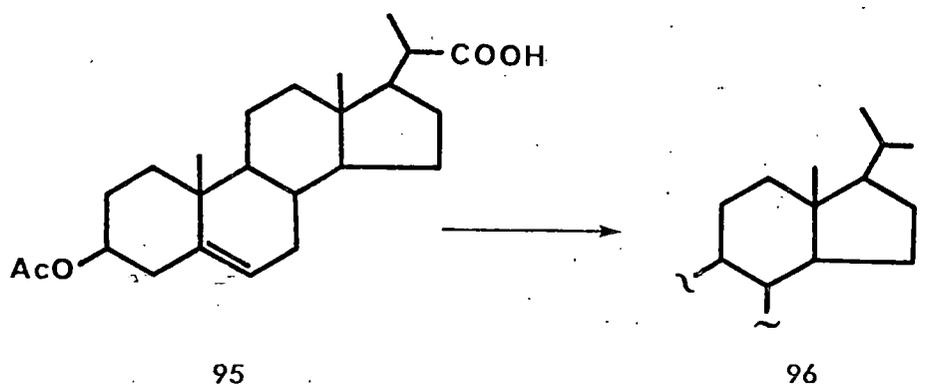


a

### 3.6.- Síntesis del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20-yodo (96).-

Para la obtención del 20-yodo pregnano 96 se partió del compuesto comercial acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20-ácido carboxílico 95 como se muestra en el esquema 63. Al ser irradiado 95 en las mismas condiciones que en apartados anteriores, utilizando como disolvente ciclohexano/cloroformo en la proporción 6/1 se obtuvo como producto de la reacción el 20-yodo derivado 96 con un 88% de rendimiento. La estructura del producto obtenido se confirmó por sus datos espectroscópicos: así un ión a m/e 410.1488 ( $M^+ - \text{AcOH}$ ) corresponde a la fórmula empírica  $C_{21}H_{31}I$  y otro fragmento a 342.2487 se debe a la pérdida por parte del ión molecular de yoduro de hidrógeno. En el espectro de R.M.N. señales a 1.96 y 2.04 $\delta$  corresponden al Me-21, mientras que los multipletes a 4.05 y 4.30 $\delta$  son debidas al protón en el carbono 20, indicando una mezcla de isómeros en C-20 irresoluble por los métodos cromatográficos habituales.

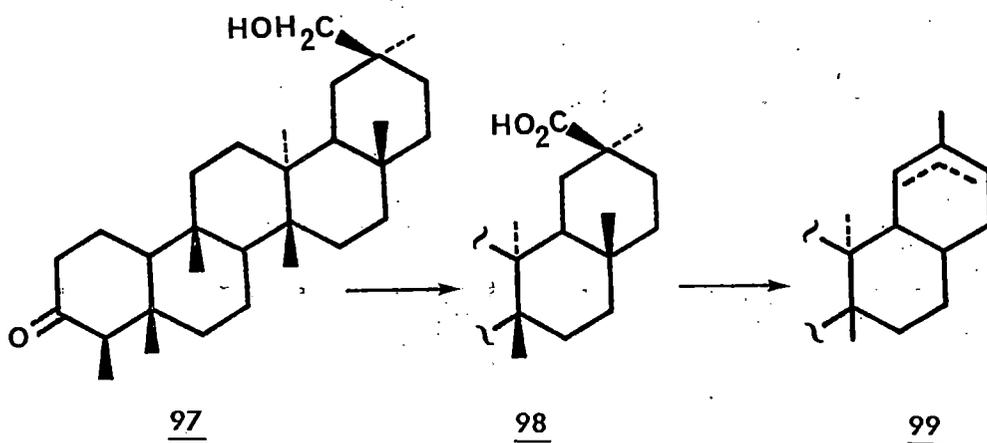
Esquema 63



### 3.7.- Síntesis y descarboxilación del 3-oxo-friedelan-29-oico.

Para la obtención del ácido 98 se partió del producto natural 29-hidroxi-friedelan-3-ona (97)<sup>37</sup>, que fue oxidado con reactivo de Jones obteniéndose el ceto ácido 98, esquema 64. El producto resultante de la descarboxilación es el compuesto eliminado 99 como se establece por su espectro de masas que muestra el ión molecular a m/e 410.3597 que corresponde a la fórmula empírica  $C_{29}H_{46}O$ . Su espectro de R.M.N. indica que es una mezcla de  $\Delta^{19}$  y  $\Delta^{20}$  observándose el Me-30 a 1.60 y 1.65 $\delta$  y los protones en C-19 y C-21 a 5.28 y 5.31 $\delta$  respectivamente. Esta mezcla resultó irresoluble a todos los métodos cromatográficos usuales.

Esquema 64



TECNICAS GENERALES UTILIZADAS

## TECNICAS GENERALES UTILIZADAS

### Espectros de infrarrojos:

Fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 681 en células de 0.2 mm., y salvo que se indique lo contrario, en cloroformo previamente secado con sílica gel con indicador de humedad.

### Espectros de resonancia magnética nuclear

Los espectros de R.M.N. se realizaron en espectrógrafos Perkin-Elmer modelos R-12B de 60 MHz, R-32 de 90 MHz y Bruker modelo WP 200 SY de 200 MHz usando deuterocloroformo como disolvente, salvo que se indique lo contrario, y tetrametilsilano como referencia interna en el caso de los dos primeros modelos.

Los espectros de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  se determinaron en un espectrógrafo Bruker modelo WP 200 SY de 50.32 MHz.

### Espectros de masas

Se registraron en un espectrómetro Micromass Zab 2F model Vg ó Hewlett-Packard modelo 5930 A.

### Cromatografías en capa fina

Se hicieron en gel de sílice Merck 60G en capas de 0.25 mm. de espesor o en placas preparadas de gel de sílice Schleicher y Schull F1500/LS254. Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. El revelado de las mismas se realizó pulverizandolas con una mezcla de ácido sulfúrico (4%), ácido acético (80%) y agua (16%) ó solución de vainillina (0.5 gr.) en etanol (20 ml.) y sulfúrico (80 ml.), y calentandolas hasta que desarrollen color.

### Cromatografías en columna

Para cromatografías en columna seca se utilizó gel de sílice Merck 0.063-0.2 mm. como soporte. Para las cromatografías en columna de media presión se utilizó como soporte gel de sílice Merck con tamaño de partícula inferior a 0.063 mm., indicándose en cada caso el eluyente utilizado.

### Cromatografías rotativas

El cromatotrón es un aparato para cromatografía preparativa y que utiliza un sistema de placas radiales en las que el problema a resolver se separa por un mecanismo de cromatografía centrífuga. Se utilizan placas circulares de 1 mm. de grosor de gel de sílice Merck 60 PF 254 con yeso.

### Puntos de fusión

Se determinaron en un aparato Kofler y están sin corregir.

Rotaciones específicas

Se efectuaron en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 41 en solución clorofórmica en células de 1 dm. de longitud y las concentraciones están dadas en gr/100 ml.

Análisis cuantitativo

Se efectuaron en el laboratorio de microanálisis del Centro Nacional de Química Orgánica del C.S.I.C.

PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO 1º

## 1.2.- Síntesis de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19 epimino

### 1.2.1.- Síntesis del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dietilfosforamida (4b).

#### 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6-oxima (2).-

A una solución de 5 $\alpha$ -coleston-6-ona (1) (2.5 gr.) en piridina seca (50 ml.) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1.05 gr.) y a continuación se calentó a 90 °C, con agitación durante 2 1/2 horas. A su término se vertió sobre agua, se aciduló con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, solución saturada de bicarbonato sódico y agua; se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad a vacío. Se obtuvo 2 (2.45 gr.) que cristalizó de metanol p.f.200-203 °C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$  : 3580, 3270 (OH), 1045 (CO), 970  $\text{cm}^{-1}$  (N-O).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 417 ( $M^+$ ,42), 400 ( $M^+$ -OH,100), 399 ( $M^+$ -H<sub>2</sub>O,42), 386 ( $M^+$ -NOH,84), 384 ( $M^+$ -NH<sub>2</sub>OH,40), 382 ( $M^+$ -OH-H<sub>2</sub>O,42), 371 ( $M^+$ -Me-NOH,4), 368 ( $M^+$ -NOH-H<sub>2</sub>O,10), 304 ( $M^+$ -C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>,8), 289 ( $M^+$ -C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>-Me,2), 287 ( $M^+$ -C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>-OH,4), 273 ( $M^+$ -C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>-NOH,2), 258 ( $M^+$ -C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>-Me-NOH,10).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.67 (3H,s,Me-18), 0.76 (3H,s,Me-19), 0.87 (6H,d,J=6Hz,Me-26 y Me-27), 0.90 (3H,d,J=6Hz,Me-21), 3.6 (1H,m,W 1/2=22Hz,H-C<sub>3</sub>).

5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -amina (3).-

Una suspensión de 2 (2.45 gr.) e hidruro de aluminio y litio (1.35 gr.) en tetrahidrofurano seco (75 ml.) fue reflujaada durante dos horas. A su término el exceso de reactivo fue destruido añadiendo gota a gota una solución saturada de sulfato sódico; el precipitado blanco formado se filtra y se lava repetidamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos despues de secados sobre sulfato sódico fueron concentrados a vacío. El residuo (2.2 gr.) fue purificado en columna seca (AcOEt:MeOH 95/5) obteniéndose 3 (1.8 gr.).

5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dietilfosforamida (4a).-

A una solución de 3 (430 mgr.) en cloroformo seco (1 ml.) se le añadió, a 0 °C y con agitación, cloruro de dietilfosfato (0.15 ml.) y trietilamina (0.25 ml.). La reacción transcurrió en 15 minutos y a su término se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos, despues de secados sobre sulfato sódico, fueron concentrados a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna seca (AcOEt:MeOH 97/3) obteniéndose 4a (424 mgr.) que cristalizó de acetato de etilo, p.f. 170-173 °C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ : 3590 (OH), 3420 (NH), 1220 (P=O), 1160 (P-O-Et), 1040, 965  $\text{cm}^{-1}$  (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%): 539 ( $M^+$ , 2), 521 ( $M^+ - H_2O$ , 1), 510 ( $M^+ - Et$ , 2), 506 ( $M^+ - H_2O - Me$ , 1), 402 ( $M^+ - C_4H_{10}O_3P$ , 54), 384 ( $M^+ - C_4H_{10}O_3P - H_2O$ , 12), 368 ( $M^+ - C_4H_{10}O_3NP - H_2O$ , 3), 154 (100).

Espectro de R.M.N. (60 MHz)  $\delta$ : 0.68 (3H, s, Me-18), 0.86 (6H, d, J=6Hz, Me-

26 y Me-27), 0.98 (3H, s, Me-19), 1.31 (6H, t, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.06 (4H, q, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dietilfosforamida (4b).-

A una solución de 4a (300 mgr.) en piridina seca (1.08 ml.) se le añadió anhídrido acético (0.27 ml.) y se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente se vertió sobre hielo-agua, se extrajo con cloroformo y los extractos orgánicos se lavaron tres veces con ácido clorhídrico diluido, solución saturada de bicarbonato sódico y agua. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro se concentró a vacío y el residuo (293.4 mgr.) fue purificado por cromatografía en columna seca (n-hexano:AcOEt 1/1) obteniéndose 4b que no cristalizó.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ . : 3420 (NH), 1725, 1230 y 1025 (OAc), 1230 (P=O), 1160 (POEt), 1040 y 965 cm<sup>-1</sup> (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 581 (M<sup>+</sup>, 5), 552 (M<sup>+</sup>-Et, 1), 538 (M<sup>+</sup>-COCH<sub>3</sub>, 1), 521 (M<sup>+</sup>-AcOH, 4), 506 (M<sup>+</sup>-AcOH-Me, 6), 444 (M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>P, 54), 368 (M<sup>+</sup>-AcOH-NH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>, 8), 154 (100).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)

581.4193	(C <sub>33</sub> H <sub>60</sub> O <sub>5</sub> NP),	552.3829	(C <sub>31</sub> H <sub>55</sub> O <sub>5</sub> NP),	538.3988	(C <sub>31</sub> H <sub>57</sub> O <sub>4</sub> NP),
521.3993	(C <sub>31</sub> H <sub>56</sub> O <sub>3</sub> NP),	506.3762	(C <sub>30</sub> H <sub>53</sub> O <sub>3</sub> NP),	444.3774	(C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub> N),
368.3375	(C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> ).				

Espectro de R.M.N. (60 MHz)  $\delta$ : 0.68 (3H, s, Me-18), 0.85 (6H, d, J=6Hz, Me-26 y Me-27), 0.98 (3H, s, Me-19), 1.31 (6H, t, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.01 (3H, s, OAc), 4.06 (4H, q, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.7 (1H, m, W 1/2=22Hz, H-C<sub>3</sub>).

Espectro de R.M.N. (90 MHz,  $C_6D_6$ ) : 0.73 (3H,s,Me-18); 0.91 (3H,s,Me-19), 0.95 (6H,d,J=7Hz,Me-26 y Me-27), 1.18 (6H,t,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.80 (3H,s,OAc), 3.35 (2H,m,NH,H-C<sub>6</sub>), 4.04 (4H,q,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.85 (1H,m,W 1/2=22Hz,H-C<sub>3</sub>).

1.2.2.- Ciclación del acetato de 5a -coleston-3β -ol-6β dietilfosforamida.

Acetato de 5a-coleston-3β-ol-6β,19-epimino-dietilfosfato (7).-

Una suspensión de 4b (80 mgr.), yodo (52.2 mgr.) y tetraacetato de plomo (182 mgr.) en ciclohexano (12 ml.), fue agitada a reflujo mientras era irradiada con dos lámparas de 100 W de filamento tungsteno, cada 15 minutos se le añadió yodo (17.4 mgr.) y tetraacetato de plomo (60 mgr.) hasta las dos horas. A continuación se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron tres veces con solución saturada de tiosulfato sódico y agua. El residuo se concentró a vacío obteniéndose 7 puro con rendimiento cuantitativo (80 mgr.), que no cristalizó.

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$  : 1720, 1245, 1025 (OAc), 1160 (P-O-Et), 1060, 965  $cm^{-1}$  (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 579 ( $M^+$ ,8), 519 ( $M^+$ -AcOH,13), 442 ( $M^+$ -C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>P,2), 382 ( $M^+$ -C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>P-AcOH,1), 316 (a,100), 256 (b,78), 228 (b-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>,5), 200 (b-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>,9). Para los fragmentos a y b vease esquema 17 (R=OAc, X=N-P(O)(OEt)<sub>2</sub>).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)

579.4016 ( $C_{33}H_{58}O_5NP$ ), 519.3839 ( $C_{31}H_{54}O_3NP$ ), 442.3701 ( $C_{29}H_{48}O_2N$ ), 382.3440 ( $C_{29}H_{48}O_2N$ ), 382.3440 ( $C_{27}H_{44}N$ ), 316.1309 ( $C_{14}H_{23}O_5NP$ ), 256.1157 ( $C_{12}H_{19}O_3NP$ ), 228.0773 ( $C_{10}H_{15}O_3NP$ ), 200.0488 ( $C_8H_{11}O_3NP$ ).

Espectro de ionización química ( $CH_4$ ) iones a m/e (%): 580 ( $M^+H$ , 20), 520 ( $M^+AcOH+H$ , 10), 442 ( $M^+C_4H_{10}O_3P$ , 1), 382 ( $M^+C_4H_{10}O_3AcOH$ , 1), 316 ( $\alpha=M^+C_{19}H_{35}$ , 39), 256 ( $M^+C_{19}H_{35}AcOH$ , 64), 228 ( $M^+C_{19}H_{35}AcOH-C_2H_4$ , 7), 200 ( $M^+C_{19}H_{35}AcOH-C_4H_8$ , 8).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.69 (3H, s, Me-18), 0.86 (6H, d, J=6Hz, Me-26 y Me-27), 0.90 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 1.31 (6H, t, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.01 (3H, s, OAc), 3.05 (2H, s-ancho, W 1/2=5Hz, 2H-C<sub>19</sub>), 3.54 (1H, m, W 1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>), 4.07 (4H, q, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.6 (1H, m, W 1/2=22Hz, H-C<sub>3</sub>).

1.2.3.- 5 $\alpha$ -colestano-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ , 19 epimino (9).-

5 $\alpha$ -colestano-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ , 19-epimino-dietilfosfato (8).-

Una solución de 7 en THF a 0°C se saturó con cloruro de hidrógeno y se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas. A su término se vertió en agua y se extrajo como es usual. El residuo fue cromatografiado en columna seca con AcOEt, obteniéndose 8.

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.71 (3H, s, Me-18), 0.87 (6H, d, J=6Hz, Me-26 y Me-27), 0.91 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 1.32 (6H, t, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.04 (2H, s-ancho, W 1/2=5Hz, 2H-C<sub>19</sub>), 3.5-3.7 (2H, m, H-C<sub>3</sub> y H-C<sub>6</sub>), 4.07 (4H, q, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19-epimino (9).-

A una solución de 8 (30 mgr.) en etanol (10 ml.) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1.8 ml.) y se dejó a temperatura ambiente 32 horas. Se vertió sobre agua y se lavó con cloroformo. La capa acuosa una vez alcalinizada se extrajo con AcOEt. El residuo se cromatografió en columna seca (Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>:MeOH 90/10), obteniéndose 9.

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$  : 3420 (banda ancha OH, NH).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 403 (M<sup>+</sup>+2H, 20), 402 (M<sup>+</sup>+H, 15), 401 (M<sup>+</sup>, 4), 386 (M<sup>+</sup>-Me, 21), 383 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 1), 368 (M<sup>+</sup>-Me-H<sub>2</sub>O, 5), 290 (M<sup>+</sup>+2H-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, 12), 248 (100), 140 (a+2H, 55), 138 (a, 43), 120 (b, 27). Para los fragmentos a y b vease esquema 17 (R=OH, X=NH).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
 403.3793 (C<sub>27</sub>H<sub>49</sub>ON), 402.3660 (C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>ON), 401.3694 (C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>ON), 386.3499 (C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>ON), 368.3375 (C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>N).

1.3.- Síntesis del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-  
6 $\beta$ ,19-epimino-difenilfosfato

1.3.1.- Síntesis del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -difenilfosforamida (5b).

5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -difenilfosforamida (5a).-

A una solución de la amina 3 (290 mgr.) en cloroformo seco se le añadió a 0°C y con agitación trietilamina (0.223 ml.) y cloruro de difenilfosfato (0.156 ml.). Posteriormente se dejó a temperatura ambiente una hora, tiempo en que la reacción transcurrió totalmente, luego se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos después de secados sobre sulfato sódico, fueron concentrados a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna seca (n-hexano:AcOEt 60/40) obteniéndose 5a (416 mgr.) que cristalizó de metanol, p.f. 121-122°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ . : 3590 (OH), 3420 (NH), 1485 (Ph), 1260 (P=O), 1190  $\text{cm}^{-1}$  (P-O-Ph).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 635 ( $M^+$ , 8), 617 ( $M^+ - H_2O$ , 3), 542 ( $M^+ - OPh$ , 12), 402 ( $M^+ - P(O)(OPh)_2$ , 27), 386 ( $M^+ - NH_2P(O)(OPh)_2$ , 5), 384 ( $M^+ - P(O)(OPh)_2 - H_2O$ , 2), 368 ( $M^+ - NH_2P(O)(OPh)_2 - H_2$ , 5), 250 ( $H_3N^+ - P(O)(OPh)_2$ , 100).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
635.4065 ( $C_{39}H_{58}O_4NP$ ), 617.3977 ( $C_{39}H_{56}O_3NP$ ), 542.3734 ( $C_{33}H_{53}O_3NP$ ),  
402.3802 ( $C_{27}H_{48}ON$ ), 386.3528 ( $C_{27}H_{46}O$ ), 368.3483 ( $C_{27}H_{44}$ ), 250.0613  
( $C_{12}H_{13}O_3NP$ ).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.62 (3H,s,Me-18), 0.86 (6H,d,J=7Hz,Me-26 y Me-27), 0.92 (3H,s,Me-19), 3.13 (1H,t,J=11Hz,NH), 3.50 (2H,m,W1/2=24Hz,H-C<sub>3</sub>,H-C<sub>6</sub>), 7.28 (10H,s-ancho,Ph).

Acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -difenilfosforamida (5b).--

Una solución de 5a (211 mgr.) en piridina seca (0.13 ml.) fue acetilada con anhídrido acético (0.032 ml.) de la manera usual. El residuo obtenido (230 mgr.) fue purificado por cromatografía en columna seca (n-hexano:AcOEt 60/40) obteniéndose 5b (210 mgr.) que cristalizó de metanol p.f.165-168°C,  $[\alpha]_D = -16.8$  (Cl<sub>3</sub>CH,c,0.19).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ : 3420 (NH), 1725(OAc), 1585,1485 (Ph), 1250 (P(O),OAc), 1185 (P-O-Ph), 1160 (P-O).

Espectro de masas iones a m/e (%): 677 (M<sup>+</sup>,8), 617 (M<sup>+</sup>-AcOH,3), 602 (M<sup>+</sup>-AcOH-Me,4), 584 (M<sup>+</sup>-OPh,5), 444 (M<sup>+</sup>-P(O)(OPh)<sub>2</sub>,15), 428 (M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>P(O)(OPh)<sub>2</sub>,2), 368 (M<sup>+</sup>-AcOH-NH<sub>2</sub>P(O)(OPh)<sub>2</sub>,7), 250 (H<sub>3</sub>N<sup>+</sup>-P(O)(OPh)<sub>2</sub>,100).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
677.4204 (C<sub>41</sub>H<sub>60</sub>O<sub>5</sub>NP), 617.3962 ((C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>O<sub>3</sub>NP), 602.3750 (C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>O<sub>3</sub>NP),  
444.3846 (C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub>N), 250.0608 (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>NP).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.60 (3H,s,Me-18), 0.84 (6H,d,J=7Hz,Me-26 y Me-27), 0.86 (3H,d,J=7Hz,Me-21), 0.92 (3H,s,Me-19), 1.97 (3H,s,OAc), 3.01 (1H,t,J=11Hz,NH), 3.4 (1H,m,W1/2=24Hz,H-C<sub>6</sub>), 4.6 (1H,m,W1/2=22Hz,H-C<sub>3</sub>), 7.2 (10H,m,W1/2=28Hz,Ph).

1.3.2.- Ciclación del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -difenilfosforamida.

Acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19-epimino-difenilfosfato (10).-

Una suspensión de 5b (110 mgr.), yodo (114 mgr.) y tetraacetato de plomo (TAP) (199.3 mgr.) en ciclohexano (30 ml.), fue agitada a reflujo mientras era irradiada con dos lámparas de 100 W de filamento tungsteno; cada 15 minutos se le añadió yodo (38 mgr.) y TAP (66.4 mgr.) hasta las 3 horas. A continuación se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron tres veces con solución saturada de tiosulfato sódico y agua, después se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna seca (n-hexano:AcOEt 75/25) obteniéndose 10 (104 mgr.) que cristalizó de n-pentano p.f. 123-126 °C,  $[\alpha]_D = -24.1$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.12).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ : 1725 (OAc), 1590, 1490 (Ph), 1260 (P=O, OAc), 1160 cm<sup>-1</sup> (P-O).

Espectro de masas iones a m/e (%): 675 (M<sup>+</sup>, 8), 615 M<sup>+</sup>-AcOH, 25), 600 M<sup>+</sup>-AcOH-Me, 2), 582 (M<sup>+</sup>-OPh, 1), 442 (M<sup>+</sup>-P(O)(OPh)<sub>2</sub>, 2), 412 (a, 65), 352 (b, 100). Para los fragmentos a y b vease el esquema 17 (R=OAc, X=NP(O)(OPh)<sub>2</sub>).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
675.4086 (C<sub>41</sub>H<sub>58</sub>O<sub>5</sub>NP), 615.3829 (C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>O<sub>3</sub>NP), 442.3704 (C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>N),  
412.1290 (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>NP), 352.1129 (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>NP).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.43 (3H, s, Me-18), 0.83 (9H, d, J=7Hz,

Me-21, Me-26 y Me-27), 1.98 (3H, s, OAc), 3.08, 3.22 (2H, AB, J=9.3Hz, 2H-C<sub>19</sub>),  
3.7 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=25Hz, H-C<sub>3</sub>), 7.3 (10H, m, W1/2=12Hz,  
Ph).

#### 1.4.-Síntesis del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19-epimino

##### 1.4.1.-Síntesis del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dibencilfosforamida (6b).

###### 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dibencilfosforamida (6a).-

A una solución de 3 (280 mgr.) en cloroformo seco (1 ml.) se le añadió a 0 °C y con agitación trietilamina (TEA) (0.2 ml) y una solución de cloruro de dibencilfosfato\* dejándola a continuación durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se vertió sobre hielo-agua, se le añadió solución saturada de cloruro sódico y se extrajo con cloroformo. Después de lavar con agua, los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato sódico y concentrados a vacío. El residuo (407 mgr.) fue cromatografiado en columna seca (n-hexano:AcOH 1/1) obteniéndose 6a (377 mgr.) que cristalizó de metanol p.f.149-151 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -10$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.2).

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$ . : 3600 (OH), 3420 (NH), 1490 (Ph), 1300 (P=O), 1170 (P-O).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 572 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Ph, 45), 554 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Ph-H<sub>2</sub>O, 3), 402 (M<sup>+</sup>-P(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, 5), 386 (M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>-P(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, 10), 368 (M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O, 13), 278 (H<sub>3</sub>N<sup>+</sup>-P(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, 5), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 100).

\* La solución de cloruro de dibencilfosfato se obtiene por reacción de dibencilfosfito (194 mgr.) en benceno seco (5 ml.) con N-clorosuccinimida (97mgr.) durante dos horas a temperatura ambiente y separado el precipitado por filtración.

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.62 (3H, s, Me-18), 0.83 (6H, d, J=7Hz, Me-26 y Me-27), 0.87 (3H, s, Me-19), 2.65 (1H, t, J=7Hz, NH), 3.23 (1H, m, W1/2=24Hz, H-C<sub>6</sub>), 3.53 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.01 (4H, d, J=7Hz, 2-CH<sub>2</sub>Ph), 7.32 (10H, s-ancho, Ph).

Acetato de 5 $\alpha$ -colestano-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dibencilfosforamida (6b).-

A una solución de 6a (110 mgr.) en piridina seca (0.08 ml.) se le añadió anhídrido acético (0.017 ml.) y se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se extrajo de la forma habitual y los extractos orgánicos una vez lavados se concentraron a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna seca (n-hexano:AcOEt 1/1), obteniéndose 6b (112.3 mgr.) que no cristalizó.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ : 3420 (NH), 1720 (OAc), 1490 (Ph), 1300 (P=O), 1230 (P=O, OAc), 1160 cm<sup>-1</sup> (P-O).

Espectro de masas iones a m/e (%): 614 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Ph, 1), 554 (M<sup>+</sup>-AcOH-CH<sub>2</sub>Ph, 1), 444 (M<sup>+</sup>-P(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, 3), 428 (M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, 2), 384 (M<sup>+</sup>-AcOH-P(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, 3), 368 (M<sup>+</sup>-AcOH-NH<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, 5), 277 (NH<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, 87), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 100).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.66 (3H, s, Me-18), 0.86 (6H, d, J=7Hz, Me-26 y Me-27), 0.91 (3H, s, Me-19), 1.98 (3H, s, OAc), 2.67 (1H, t, J=10Hz, NH), 3.25 (1H, m, W1/2=24Hz, H-C<sub>6</sub>), 4.65 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.04 (4H, d, J=7Hz, 2-CH<sub>2</sub>Ph), 7.33 (10H, s-ancho, Ph).

1.4.2.- Ciclación del acetato de 5 $\alpha$ -colestán-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19-epimino-dibencilfosforamida.

Acetato de 5 $\alpha$ -colestán-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19-epimino-dibencilfosfato (11).-

Una suspensión de 6b (80 mgr.), yodo (16.8 mgr.) y TAP (177.2 mgr.) en ciclohexano (14 ml.) fue agitada a reflujo mientras era irradiada con dos lámparas de 100 W de filamento tungsten; cada 20 minutos se le añadió yodo (16.8 mgr.) y TAP (59 mgr.) hasta las 3 horas. A continuación se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de tiosulfato sódico y agua, posteriormente se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna seca (n-hexano:AcOEt 70/30) y se obtuvo 11 (77 mgr.) que cristalizó de metanol p.f. 138-141 °C,  $[\alpha]_D = -13.2$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.30).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ : 1720 (OAc), 1490 (Ph), 1300 (P=O), 1230 (P=O, OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 703 (M<sup>+</sup>, 2), 612 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Ph, 15), 552 (M<sup>+</sup>-AcOH-CH<sub>2</sub>Ph, 5), 464 (40), 443 (M<sup>+</sup>-P(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>+H, 16), 440 (a, 100), 380 (b, 20). Para los fragmentos a y b vease el esquema 17 (R=OAc, X=P(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
612.3798 (C<sub>36</sub>H<sub>55</sub>O<sub>5</sub>NP), 440.1675 (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>NP), 380.1367 (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>NP).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.53 (3H, s, Me-18), 0.86 (6H, d, J=7Hz, Me-26 y Me-27), 2.02 (3H, s, OAc), 3.06 (2H, s-ancho, 2H-C<sub>19</sub>), 3.61 (1H, m, W1/2=10 Hz, H-C<sub>6</sub>), 4.65 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.07 (4H, d, J=8Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 7.36 (10H, s-

ancho, Ph).

1.4.3.- Acetato de 5 $\alpha$ -coleston- 3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ ,19-epimino (12).-

A una solución de 11 (40 mgr.) en etanol (10 ml.) se le añadió óxido de platino (40 mgr.); la suspensión resultante fue hidrogenada a temperatura ambiente y con agitación durante 3 horas. Posteriormente se filtró el catalizador y se le añadió a la solución ácido clorhídrico diluido (10%) (0.3 ml.) y se mantuvo con agitación a temperatura ambiente 30 minutos. La reacción se vertió sobre agua, se llevó hasta pH ligeramente alcalino con hidróxido potásico acuoso y se extrajo con AcOEt. El residuo fue con-centrado a vacío obteniéndose 12 (20 mgr.).

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$  : 3400 (NH), 1720, 1250  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 443 ( $\text{M}^+$ , 17), 428 ( $\text{M}^+$ -Me, 8), 400 ( $\text{M}^+$ - $\text{CH}_3\text{CO}$ , 3), 384 ( $\text{M}^+$ -AcOH+H, 12), 383 ( $\text{M}^+$ -AcOH, 6), 180 (a, 100), 120 (b, 100). Para los fragmentos a y b ver el esquema 17 (R=OAc, X=NH).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
443.3755 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{N}$ ), 428.3541 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}$ ), 400.3571 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{ON}$ ), 384.3599 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}$ ), 180.1012 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}$ ), 120.0825 ( $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.67 (3H, s, Me-18), 0.83 (6H, d, J=7Hz, Me-26 y Me-27), 1.98 (3H, s, OAc), 3.00 (2H, s-ancho, 2H-C<sub>19</sub>), 3.45 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>), 4.60 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>3</sub>).

1.5.- Síntesis de los acetatos de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-18,20R y  
20S-epimino-dietilfosfato.

1.5.1.- Síntesis de los acetatos de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20R y 20S  
dietilfosforamida (17) y (18).

Pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20-oxima (14).-

A una solución de pregn-5-en-3-ol-20-ona (pregnenolona) (13) (5 gr.) en piridina seca (125 ml.) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (2.4 gr.) y a continuación se calentó a 90 °C con agitación durante 2 1/2 horas. Se vertió sobre agua, se aciduló con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, solución saturada de bicarbonato sódico y agua; se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad a vacío. El residuo (5 gr.) formado exclusivamente por 14 cristalizó de etanol p.f. 218-220 °C. Este residuo sin purificar se usó en la siguiente reacción.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$  : 3585, 3300 (OH), 1045 (C-O), 950  $\text{cm}^{-1}$  (N-O).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 331 ( $M^+$ , 30), 316 ( $M^+$ -Me, 100), 314 ( $M^+$ -OH, 94), 300 ( $M^+$ -NOH, 19), 298 ( $M^+$ -NH<sub>2</sub>OH, 17), 296 ( $M^+$ -OH-H<sub>2</sub>, 14).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.62 (3H, s, Me-18), 0.99 (3H, s, Me-19), 1.87 (3H, s, Me-21), 3.5 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.3 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>), 8.3 (1H, m, W1/2=16Hz, NOH).

Pregn 5-en-3 $\beta$ -ol-20R y 20S-amina (15).-

Una solución de 14 (2 gr.) en n-propanol (110 ml.) se calentó a reflujo, y a la solución agitada se le añadió en pequeñas porciones sodio (6 gr.); tiempo de adición 2 horas. Se vertió sobre una solución saturada de cloruro sódico y después de ser agitados los extractos propanólicos se decantaron; la capa acuosa fue lavada con n-propanol. Después de un nuevo lavado con solución saturada de cloruro sódico, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. Se obtuvo una mezcla de las dos aminas 20R y 20S (15).

Acetatos de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20R y 20S dietilfosforamida (17) y (18).-

A una solución de la mezcla de las aminas (15) (1.9 gr.) en cloroformo seco (1 ml.) se le añadió a 0°C y con agitación TEA (1.7 ml.) y cloruro de dietilfosfato (0.9 ml.). La reacción transcurrió en 15 minutos; a su término se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con cloroformo. Se obtuvo una mezcla de la 20R y 20S-dietilfosforamida 16 (1.9 gr.). El residuo de la reacción anterior se acetiló con anhídrido acético (1.8 ml.) y piridina seca (7 ml.) a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se extrajo de la manera usual y el residuo resultante (1.7 gr.) fue purificado por cromatografía en columna de media presión (n-hexano-AcOEt 1/1), obteniéndose 17 (780 mgr.) y 18 (740 mgr.).

Acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20R-dietilfosforamida (17).- Cristalizó de n-pentano p.f. 158-159°C,  $[\alpha]_D = -38$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.16).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ : 3410 (NH), 1720, 1250 (OAc), 1030 (OAc, P-O-C), 965 cm<sup>-1</sup> (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 496 ( $M^+ + H$ , 1), 480 ( $M^+ - Me$ , 3), 435 ( $M^+ - AcOH$ , 15), 420 ( $M^+ - AcOH - Me$ , 5), 358 ( $M^+ - P(O)(OEt)_2$ , 1), 282 ( $M^+ - AcOH - NH_2P(O)(OEt)_2$ , 2), 267 ( $M^+ - AcOH - NH_2P(O)(OEt)_2 - Me$ , 3), 180 ( $CH_3CH=N^+H - P(O)(OEt)_2$ , 100).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
480.2842 ( $C_{26}H_{43}O_5NP$ ), 435.2880 ( $C_{25}H_{42}O_3NP$ ), 420.2640 ( $C_{24}H_{39}O_3NP$ ),  
282.2301 ( $C_{21}H_{30}$ ).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  : 0.78 (3H, s, Me-18), 1.03 (3H, s, Me-19),  
1.14 (3H, d, J=7Hz, Me-21), 1.33 (6H, t, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.04 (3H, s, OAc), 3.2  
(1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>20</sub>), 4.10 (4H, q, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=22Hz, H-  
C<sub>3</sub>), 5.4 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>).

Acetato de pregn-5-en-3-ol-20S-dietilfosforamida (18).- Cristalizó  
de n-pentano p.f. 184-186 °C,  $[\alpha]_D = -45$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.15).

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$  : 3390 (NH), 1720 (OAc), 1250 (OAc, P=O), 1030  
(OAc, P-O-C), 960 cm<sup>-1</sup> (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 494 ( $M^+ - H$ , 1), 480 ( $M^+ - Me$ , 3), 435  
( $M^+ - AcOH$ , 8), 420 ( $M^+ - AcOH - Me$ , 3), 358 ( $M^+ - P(O)(OEt)_2$ , 1), 341 (7), 282 ( $M^+ -$   
 $AcOH - NH_2P(O)(OEt)_2$ , 5), 267 ( $M^+ - AcOH - Me - NH_2P(O)(OEt)_2$ , 4), 180 ( $CH_3CH=N^+HP(O) -$   
(OEt)<sub>2</sub>), 100).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
494.3011 ( $C_{27}H_{45}O_5NP$ ), 480.2906 ( $C_{26}H_{43}O_5NP$ ), 435.2914 ( $C_{25}H_{42}O_3NP$ ),  
420.2710 ( $C_{24}H_{39}O_3NP$ ), 358.2722 ( $C_{23}H_{36}O_2N$ ), 282.2352 ( $C_{21}H_{30}$ ), 267.2136  
( $C_{20}H_{27}$ ).

Espectro de masas de ionización química ( $\text{CH}_4$ ) iones a m/e (%) : 496 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 11), 480 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 2), 436 ( $\text{M}^+ - \text{AcOH} + \text{H}$ , 3), 420 ( $\text{M}^+ - \text{AcOH} - \text{Me}$ , 2), 283 ( $\text{M}^+ - \text{AcOH} - \text{NH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2 + \text{H}$ , 2), 267 ( $\text{M}^+ - \text{AcOH} - \text{Me} - \text{NH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ , 1), 180 ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{N}^+\text{HP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ , 100).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.72 (3H, s, Me-18), 1.03 (3H, s, Me-19), 1.22 (3H, d, J=7Hz, Me-21), 1.32 (6H, t, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.04 (3H, s, OAc), 3.1 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>20</sub>), 4.10 (4H, q, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.65 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.40 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>).

1.5.2.- Ciclación del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20R-dietilfosforamida.

Acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-18-yodo-20R-dietilfosforamida (19).-

Una suspensión de 17 (140 mgr.), yodo (36 mgr.) y TAP (375 mgr.) en ciclohexano (33 ml.) se agitó manteniendo la temperatura a 55 °C durante 2.30 horas mientras era irradiada de la forma usual. A continuación se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de tiosulfato sódico y agua, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en cromatotrón (n-hexano: AcOEt 80/20) y se obtuvo 17 (35 mgr.), 19 (37 mgr.) y 20 (10 mgr.).

El producto 19 muestra los siguientes datos espectroscópicos:

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$ : 3400 (NH), 1720 (OAc), 1250 (OAc, P=O), 1030 (OAc, P-O-C), 965  $\text{cm}^{-1}$  (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 478 ( $\text{M}^+ - \text{IH} - \text{Me}$ , 95), 418 ( $\text{M}^+ - \text{IH} - \text{Me} - \text{AcOH}$ , 39), 356 ( $\text{M}^+ - \text{IH} - \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ , 3), 296 ( $\text{M}^+ - \text{IH} - \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2 - \text{AcOH}$ , 2), 180

$(\text{CH}_3\text{CH}=\text{N}^+\text{HP}(\text{O})(\text{OEt})_2, 100)$ .

Espectro de R.M.N. (60 MHz)  $\delta$ : 1.01 (3H, s, Me-19), 1.31 (6H, t, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.02 (3H, s, OAc), 3.25 (2H, s-ancho, W1/2=7Hz, 2H-C<sub>18</sub>), 4.1 (4H, q, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.4 (1H, m, W1/2=11Hz, H-C<sub>6</sub>).

Acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-18,20R-epimino-dietilfosfato (20).-

A una solución de 19 (35 mgr.) en acetona (5 ml.) se le añadió acetato de plata (35 mgr.) y se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas en ausencia de luz. A continuación el precipitado fue separado por filtración y la solución se concentró a sequedad obteniéndose 20 (26.4 mgr.).

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$ : 1720 (OAc), 1250 (OAc, P=O), 1040 (OAc, P-O-C), 1130 (P-O-Et), 965  $\text{cm}^{-1}$  (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%): 493 ( $\text{M}^+$ , 1), 478 ( $\text{M}^+$ -Me, 100), 447 ( $\text{M}^+$ -EtOH, 6), 433 ( $\text{M}^+$ -AcOH, 3), 418 ( $\text{M}^+$ -AcOH-Me, 30), 356 ( $\text{M}^+$ -P(O)(OEt)<sub>2</sub>, 3), 296 ( $\text{M}^+$ -P(O)(OEt)<sub>2</sub>-AcOH, 2).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
478.2738 (C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>O<sub>5</sub>NP), 447.2526 (C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>NP), 418.2520 (C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>NP),  
356.2498 (C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>N).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.95 (3H, s, Me-19), 1.19 (3H, d, J=7Hz, Me-21), 1.32 (6H, t, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.02 (3H, s, OAc), 3.05 (4H, q, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.36 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>).

1.5.3.- Ciclación del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20S-dietilfosforamida.

Acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-18-yodo-20S-dietilfosforamida (21).-

Una suspensión de 18 (50 mgr.), yodo (12.7 mgr.) y TAP (133 mgr.) en ciclohexano (12 ml.) fue agitada a 55°C durante 1 hora mientras era irradiada con dos lámparas de 100 W. La reacción se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de tiosulfato sódico y agua, y fueron concentrados a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna seca (n-hexano:AcOEt 65/35), obteniéndose 21 (41 mgr.) y 22 (5 mgr.). El producto 21 cristalizó de AcOEt y funde con descomposición por encima de los 200°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$  : 3400 (NH), 1720 (OAc), 1250 (OAc,P=O), 1030 (OAc,P-O-C), 960  $\text{cm}^{-1}$  (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 492 ( $M^+$ -IH-H,3), 478 ( $M^+$ -IH-Me,55), 418 ( $M^+$ -IH-Me-AcOH,100), 356 ( $M^+$ -IH-P(O)(OEt)<sub>2</sub>,15), 296 ( $M^+$ -IH-AcOH-P(O)(OEt)<sub>2</sub>,20).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
478.2715 (C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>O<sub>5</sub>NP), 418.2468 (C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>NP), 356.2554 (C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>N),  
296.2334 (C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  : 1.01 (3H,s,Me-19), 1.28 (3H,d,J=7Hz,Me-21), 1.33 (6H,t,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.03 (3H,s,OAc), 3.22 (2H,s-ancho, W1/2=6Hz,2H-C<sub>18</sub>), 3.6 (1H,m,W1/2=22Hz,H-C<sub>20</sub>), 4.08 (4H,q,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.6 (1H,m,W1/2=22Hz,H-C<sub>3</sub>), 5.4 (1H,m,W1/2=10Hz,H-C<sub>6</sub>).

Acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-18,20S-epimino-dietilfosforamida (22).-

A una solución de 21 (25 mgr.) en acetona (5 ml.) se le añadió acetato de plata (30 mgr.). La suspensión resultante se mantuvo con agitación en ausencia de luz durante 18 horas. La reacción se filtró, el precipitado se lavó con acetona, y el filtrado se concentró a sequedad a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna seca (n-hexano:AcOEt 60/40) obteniéndose 22 (18 mgr.) que cristalizó de n-pentano p.f. 116-118°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max.}$  : 1720 (OAc), 1250 (OAc,P=O), 1030 (OAc,P-O-C), 960  $\text{cm}^{-1}$  (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 493 ( $M^+$ , 2), 478 ( $M^+$ -Me, 65), 433 ( $M^+$ -AcOH, 15), 418 ( $M^+$ -AcOH-Me, 100), 404 ( $M^+$ -AcOH-Et, 2), 356 ( $M^+$ -P(O)(OEt)<sub>2</sub>, 15), 296 ( $M^+$ -AcOH-P(O)(OEt)<sub>2</sub>, 20).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)

493.2927	(C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O <sub>5</sub> NP),	478.2753	(C <sub>26</sub> H <sub>41</sub> O <sub>5</sub> NP),	433.2739	(C <sub>25</sub> H <sub>40</sub> O <sub>3</sub> NP),
418.2484	(C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> O <sub>3</sub> NP),	404.2319	(C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> O <sub>3</sub> NP),	356.2594	(C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> N),
296.2389	(C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N).				

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.95 (3H, s, Me-19), 1.23 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 1.31 (6H, t, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.03 (3H, s, OAc), 3.06 (2H, m, W1/2=7Hz, 2H-C<sub>18</sub>), 3.7 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>20</sub>), 4.06 (4H, q, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.4 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>).

1.6.- Síntesis del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-  
18,20S-epimino-dibencilfosfato.

1.6.1.- Síntesis de los acetatos de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20R y 20S-diben-  
cilfosforamidas (24) y (25).

A una solución de la mezcla de las aminas isoméricas 20R y 20S 15 (1gr.) en cloroformo seco (3 ml.) se le añadió TEA (0.87 ml.) y cloruro de dibencilfosfato (1.1 eq.), preparado como se indicó en el apartado 1.4.1. La reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante una hora al cabo de la cual se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con cloroformo. El residuo 23 (1.62 gr.) fue acetilado de la manera usual. Después de extraer y concentrar, el residuo obtenido (1.7 gr.) fue cromatografiado utilizando columna de media presión (n-hexano:AcOEt 70/30), obteniéndose 24 (483 mgr.) y 25 (541 mgr.).

El producto 24, que no cristalizó, presenta los siguientes datos espectroscópicos:

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$  : 3400 (NH), 1720 (OAc), 1490 (Ph), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (P=O, OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 604 ( $\text{M}^+$ -Me, 1), 559 ( $\text{M}^+$ -AcOH, 2), 544 ( $\text{M}^+$ -AcOH-Me, 1), 528 ( $\text{M}^+$ -CH<sub>2</sub>Ph), 304 (CH<sub>3</sub>CH=N<sup>+</sup>HP(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, 100).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.68 (3H, s, Me-18), 0.97 (3H, s, Me-19), 1.07 (3H, d, J=7Hz, Me-21), 2.00 (3H, s, OAc), 3.2 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>20</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=24Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.01 (4H, d, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>Ph), 5.32 (1H, m, W1/2=11Hz, H-C<sub>6</sub>), 7.31 (10H, s, Ph).

Los datos espectroscópicos del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20S-dibencilfosforamida (25) son los que se indican a continuación:

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$  : 3400 (NH), 1720 (OAc), 1490 (Ph), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (P=O, OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 604 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 2), 559 ( $\text{M}^+ - \text{AcOH}$ , 1), 544 ( $\text{M}^+ - \text{AcOH} - \text{Me}$ , 1), 528 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$ , 1), 342 ( $\text{M}^+ - \text{NH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$ , 1), 304 ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{N}^+\text{HP}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$ , 100).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  : 0.64 (3H, s, Me-18), 1.00 (3H, s, Me-19), 1.18 (3H, d, J=7Hz, Me-21), 2.01 (3H, s, OAc), 3.15 (1H, m, W1/2=27Hz, H-C<sub>20</sub>), 4.65 (1H, m, W1/2=24Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.05 (4H, d, J=7Hz, 2-OCH<sub>2</sub>Ph), 5.38 (1H, m, W1/2=11Hz, H-C<sub>6</sub>), 7.34 (10H, s, Ph).

#### 1.6.2.-Ciclación del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20S-dibencilfosforamida.

Acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-18-yodo-20S-dibencilfosforamida (26).-

Una suspensión de 25 (125 mgr.), yodo (25.8 mgr.), y TAP (271.5 mgr.) en ciclohexano (26 ml.) fue agitada a 56°C durante 75 minutos mientras era irradiada con dos lámparas de 100 W. La reacción se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de tiosulfato sódico y agua, después de secarlos con sulfato sódico anhidro se concentraron a sequedad. El residuo fue cromatografiado en columna seca (n-hexano:AcOEt 60/40), obteniéndose 26 (68.5 mgr.) y 27 (10 mgr.). El producto 26 cristalizó de acetona y funde con descomposición.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max.}$  : 3400 (NH), 1720 (OAc), 1495 (Ph), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (P=O, OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 617 ( $\text{M}^+$ -IH, 2), 602 ( $\text{M}^+$ -IH-Me, 44), 542 ( $\text{M}^+$ -IH-Me-AcOH, 23), 526 ( $\text{M}^+$ -IH- $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 100), 466 ( $\text{M}^+$ -IH- $\text{CH}_2\text{Ph}$ -AcOH, 60), 432 (60), 356 ( $\text{M}^+$ -IH-P(O)( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ )<sub>2</sub>, 7), 342 (70).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 1.00 (3H, s, Me-19), 1.33 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 2.02 (3H, s, OAc), 3.03, 3.20 (2H, AB, J=11Hz, 2H-C<sub>18</sub>), 3.6 (1H, m, W1/2=27 Hz, H-C<sub>20</sub>), 4.65 (1H, m, W1/2=25Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.07 (4H, d, J=7Hz, 2-O $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.38 (1H, m, W1/2=11Hz, H-C<sub>6</sub>), 7.36 (10H, s, Ph).

Acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-18,20S-epimino-dibencilfosfato (27).-

A una solución de 26 (43 mgr.) en acetona (7 ml.) se le añadió acetato de plata (50 mgr.), la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 48 horas en la oscuridad. A continuación el precipitado fue separado por filtración y se concentró a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna seca (n-hexano:AcOEt 60/40) y se obtuvo 27 (31.5 mgr.) que no cristalizó.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max.}$  : 1720 (OAc), 1490 (Ph), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (P=O, OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 617 ( $\text{M}^+$ , 2), 602 ( $\text{M}^+$ -Me, 40), 542 ( $\text{M}^+$ -Me-AcOH, 20), 526 ( $\text{M}^+$ - $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 100), 466 ( $\text{M}^+$ -AcOH- $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 50), 356 ( $\text{M}^+$ -P(O)( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ )<sub>2</sub>, 2).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.92 (3H, s, Me-19), 1.22 (3H, d, J=7Hz, Me-21), 2.03 (3H, s, OAc), 2.99 (2H, m, W1/2=10Hz, 2H-C<sub>18</sub>), 3.65 (1H, m, W1/2=22Hz,

H-C<sub>20</sub>), 4.6 (1H,m,W1/2=25Hz,H-C<sub>3</sub>), 5.06 (4H,d,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>Ph), 5.36  
(1H,m,W1/2=11Hz,H-C<sub>6</sub>), 7.36 (10H,s,Ph).

1.7.- Síntesis del acetato de 3 $\beta$ ,24-epimino-dietilfosfato-friedelan-29-ol.

1.7.1.- Síntesis del acetato de 3 $\beta$ -dietilfosforamida-friedelan-29-ol (32).

Metil ester de 3-oxima-friedelan-29-oico (29).-

El producto de partida fue el producto natural 3-oxo-friedelan-29-oico que una vez metilado fue utilizado para la preparación de la 3-oxima. A una solución del metil ester del ácido 3-oxo-friedelan-29-oico (28) (500 mgr.) en piridina seca (20 ml.) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (250 mgr.) y a continuación se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con ácido clorhídrico diluido y agua; se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad. El re-siduo obtenido, la oxima 29 (494 mgr.) cristalizó de cloroformo-metanol p.f.244-246 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +56$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.25).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$  (KBr) : 3280 (OH), 1720 (C=O).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 485 (M<sup>+</sup>, 45), 470 (M<sup>+</sup>-Me, 39), 454 (M<sup>+</sup>-X, 100), 426 (M<sup>+</sup>-R<sub>1</sub>, 9), 385 ( c , 19), 317 ( a , 8), 288 ( b , 5), 249 ( d , 48). Para los fragmentos vease el esquema 50 (R<sub>1</sub>=COOMe, R<sub>2</sub>=Me, X=NOH).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.70 (3H, s, Me-24), 0.80 (3H, s, Me-25), 0.90 (3H, d, J=7Hz, Me-23) 0.93 (3H, s, Me-30), 0.95 (3H, s, Me-26), 0.98

(3H, s, Me-27), 1.19 (3H, s, Me-28), 3.65 (3H, s, COOMe), 7.83  
 (1H, m, W1/2=16Hz, NO-H).

3 $\beta$ -amino-friedelan-29-ol (30).-

Una suspensión de 29 (285 mgr.) e hidruro de aluminio y litio en THF seco (50 ml.) fue reflujaada durante 8.5 horas mientras era agitada. Al cabo de este tiempo el exceso de reactivo fue destruido añadiendo gota a gota una solución saturada de sulfato sódico; se formó un precipitado blanco, se filtró y el precipitado se lavó con cloroformo y AcOEt. Los extractos orgánicos, después de secados sobre sulfato sódico anhidro, fueron concentrados a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna seca (cloroformo : MeOH 95/5) y posteriormente (80/20). Se obtuvieron 90 mgr. de producto de partida y 30 (100 mgr.).

3 $\beta$ -dietilfosforamida-friedelan-29-ol (31).-

A una solución de 30 (100 mgr.) en cloroformo seco (15 ml.) se le añadió a 0°C y con agitación TEA (0.05 ml.) y cloruro de dietilfosfato (0.04 ml.). La reacción transcurrió en 90 minutos; a su término se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con cloroformo y AcOEt. Los extractos orgánicos, después de secados sobre sulfato sódico anhidro, fueron concentrados a vacío. El residuo (100 mgr.) fue cromatografiado en columna seca (benceno:AcOEt 1/1) se obtuvo 31 (50 mgr.) que cristalizó MeOH p.f. 119-121°C,  $[\alpha]_D^{25} = +26.8$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.19) y se recuperó producto de partida (40 mgr.)

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$  : 3610 (OH), 3420 (NH), 1165 (P-O-Et), 1030, 965 cm<sup>-1</sup> (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 579 ( $M^+$ ,5), 564 ( $M^+ - Me$ ,3), 548 ( $M^+ - R_2$ ,2), 442 ( $M^+ P(O)(OEt)_2$ ,5), 439 (a,1), 426 ( $M^+ - X$ ,2), 410 (b,2), 357 (c,1), 257 (b -X,2), 221 (d,3), 192 (100), 154 ( $N^+ H_3 P(O)(OEt)_2$ ,74), 141 (e,1). Para los fragmentos ver esquema 50 ( $R_1 = CH_2 OH$ ,  $R_2 = Me$ ,  $X = \beta - NHP(O)(OEt)_2$ ,  $\alpha - H$ ).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
579.4407 ( $C_{34}H_{62}O_4NP$ ), 564.4156 ( $C_{33}H_{59}O_4NP$ ), 442.4011 ( $C_{30}H_{52}ON$ ), 426.3848 ( $C_{30}H_{50}O$ ), 410.2834 ( $C_{23}H_{41}O_3NP$ ), 357.3309 ( $C_{25}H_{41}O$ ), 154.0634 ( $C_4H_{13}O_3NP$ ), 141.1241 ( $C_9H_{17}O$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.78 (3H,s,Me-25), 0.84 (3H,s,Me-24), 0.88 (3H,d,J=7Hz,Me-23), 0.92 (3H,s,Me-30), 0.95 (3H,s,Me-26), 0.98 (3H,s,Me-27), 1.10 (3H,s,Me-28), 1.28 (6H,t,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.62 (1H,t,J=10Hz,NH), 3.1 (1H,m,W1/2=27Hz,H-C<sub>3</sub>), 3.3 (2H,m,W1/2=16Hz,2H-C<sub>29</sub>), 4.02 (4H,q,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Acetato de 3 $\beta$ -dietilfosforamida-friedelan-29-ol (32).-

El producto 31 fue acetilado de la forma habitual. Después de extraer el resultado de la reacción fue concentrado a sequedad a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna seca (benceno:AcOEt 1/1) obteniéndose 32 que cristalizó de acetona p.f. 195-196.5°C,  $[\alpha]_D^{+35}$  (Cl<sub>3</sub>CH,c,0.23).

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$  : 3425 (NH), 1730 (OAc), 1250 (P=O,OAc), 1165 (P-O-Et), 1030 (P-O-C,OAc), 965 cm<sup>-1</sup> (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 621 ( $M^+$ ,6), 606 ( $M^+ - Me$ ,4), 548 ( $M^+ - R_1$ ,1), 484 ( $M^+ - P(O)(OEt)_2$ ,5), 468 ( $M^+ - X$ ,1), 439 (a,1), 410 (b,1), 399 (c,1), 263 (d,2), 192 (100), 154 ( $N^+ H_3 P(O)(OEt)_2$ ,74). Para los

fragmentos ver esquema 50 ( $R_1=CH_2OAc$ ,  $R_2=Me$ ,  $X=\beta-NHP(O)(OEt)_2$ ,  $\alpha-H$ ).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)

621.4512 ( $C_{36}H_{64}O_5NP$ ), 606.4288 ( $C_{35}H_{61}O_5NP$ ), 484.4255 ( $C_{32}H_{54}O_2N$ ),  
468.3877 ( $C_{32}H_{52}O_2$ ), 410.2804 ( $C_{23}H_{41}O_3NP$ ), 263.1971 ( $C_{17}H_{27}O_2$ ), 154.0662  
( $C_4H_{13}O_3NP$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.78 (3H,s,Me-25), 0.83 (3H,s,Me-24),  
0.87 (3H,d,J=7Hz,Me-23), 0.92 (3H,s,Me-30), 0.95 (3H,s,Me-26), 0.96  
(3H,s,Me-27), 1.10 (3H,s,Me-28), 1.27 (6H,t,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.03  
(3H,s,OAc), 2.61 (1H,t,J=10Hz,NH), 3.15 (1H,m,W1/2=27Hz,H-C<sub>3</sub>), 3.79, 3.87  
(2H,AB,J=10.5Hz,2H-C<sub>29</sub>), 4.05 (4H,q,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 1.7.2.-Ciclación del acetato de 3 $\beta$ -dietilfosforamida-friedelan-29-ol.

Acetato de 3 $\beta$ ,24-epimino-dietilfosfato-friedelan-29-ol (33).-

Una suspensión de 32 (35 mgr.), yodo (30.5 mgr.) y TAP (79.7 mgr.) en ciclohexano (15 ml.) fue irradiada a reflujo de la forma habitual, cada 15 minutos se le añadió yodo (22.9 mgr.) y TAP (39.9 mgr.) hasta los 90 minutos. A continuación se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo de la manera usual. Los extractos clorofórmicos una vez lavados y posteriormente secados sobre sulfato sódico anhidro se concentraron a sequedad utilizando vacío. El residuo se cromatografió en columna seca (benceno:AcOEt 80/20) obteniéndose 32 (14 mgr.) y 33 (17 mgr.). El producto 33 cristalizó de n-pentano p.f. 154-156 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +18$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.14)

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$  : 1720 (OAc), 1250 (P=O,OAc), 1030 (P-O-C,OAc)  
, 965 cm<sup>-1</sup> (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 619 ( $M^+$ ,40), 604 ( $M^+-Me$ ,2), 546 ( $M^+-R_1$ ,2), 482 ( $M^+-P(O)(OEt)_2$ ,1), 408 (b,1), 300 (a- $P(O)(OEt)_2$ ,1), 272 (b- $P(O)(OEt)_2+H$ ,2), 244 (100), 183 (e,1). Para los fragmentos vease esquema 23 ( $R_1=CH_2OAc$ ,  $R_2=Me$ ).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
619.4375 ( $C_{36}H_{62}O_5NP$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.87 (3H,d,J=7Hz,Me-23), 0.91 (3H,s,Me-25), 0.93 (3H,s,Me-30), 0.97 (3H,s,Me-27), 1.00 (3H,s,Me-26), 1.11 (3H,s,Me-28), 1.32 (6H,t,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.05 (3H,s,OAc), 3.45 (1H,m,W1/2=11Hz,H-C<sub>3</sub>), 2.76, 3.56 (2H,AB,J=11Hz,2H-C<sub>24</sub>), 3.83, 3.91 (2H,AB,J=11Hz,2H-C<sub>29</sub>), 4.05 (4H,q,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

1.8.- Síntesis de 5-dietil y dibencil-fosforamida-4-metil-pentanoato  
de 20  $\xi$ -yodo-5 $\alpha$ -pregnan-16 $\beta$ -ol

1.8.1.- Síntesis de (25R)-5 $\alpha$ -furostan-26-amino (38).

(25R)-5 $\alpha$ -furostan-26-ol (35).-

A una solución de (25R)-5 $\alpha$ -espirostan-26-ol (34) (1 gr.) en eter seco (100 ml.), se le añadió en porciones pequeñas hidruro de aluminio y litio (0.6 gr.). A esta suspensión se le añadió lentamente una solución, preparada en baño de hielo, de cloruro de aluminio (6 gr.) en eter (30 ml.). La suspensión resultante se reflujo durante 1 hora, el exceso de reactivo se destruyó añadiendo con precaución solución saturada de sulfato sódico. La capa acuosa se extrajo con eter, se secó sobre sulfato sódico y se llevó a sequedad a vacío. El residuo (0.86 gr.) formado exclusivamente de 35, cristalizó de acetona, p.f. 110-111°C,  $[\alpha]_D^{25} = +1$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.25).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ . (S<sub>2</sub>C) : 3625, 3470 (OH), 1050 cm<sup>-1</sup> (C-O).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 402 (M<sup>+</sup>, 2), 387 (M<sup>+</sup>-Me, 1), 384 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 1), 369 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-Me, 1), 315 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O, 23), 271 (15), 257 (100).

Espectro de R.M.N. (60 MHz)  $\delta$  : 0.76 (6H, s, Me-18 y Me-19), 0.87 (3H, d, J=6Hz, Me-27), 0.95 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 3.35 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>22</sub>), 3.44 (2H, d, J=6Hz, 2H-C<sub>26</sub>), 4.28 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>16</sub>).

Análisis

Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> : C, 80.54; H, 11.51%

Encontrado: C, 80.50; H, 11.64%

## (25R)-5a-furostan-26-oico (36).-

A una solución de 35 (0.8 gr.) en acetona (20 ml.) se le añadió, gota a gota, un exceso de reactivo de Jones hasta que se mantuvo el color naranja de la solución. A continuación se vertió en agua y se extrajo repetidamente con cloroformo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a vacío y el residuo (0.8 gr.) fue purificado por cromatografía en columna seca (benceno:AcOEt 80/20) obteniéndose 36, que cristalizó de acetona, p.f. 146-148 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -24$  ( $\text{Cl}_3\text{CH}, c, 0.26$ ).

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$ . (KBr) : 3600-2500, 1705 (COOH), 1100  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro de masas iones a m/e (%) : 416 ( $\text{M}^+$ , 5), 398 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 4), 383 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{Me}$ , 3), 370 ( $\text{M}^+ - \text{HCOOH}$ , 1), 315 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$ , 25), 271 (35), 257 (100).

Espectro de R.M.N. (60 MHz)  $\delta$  : 0.75 (6H, s, Me-18 y Me-19), 0.95 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 1.15 (3H, d, J=6Hz, Me-27), 3.3 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>22</sub>), 4.28 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>16</sub>), 9.8 (1H, m, W1/2=24Hz, COOH).

## Análisis

Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$  : C, 77.84; H, 10.64%

Encontrado: C, 78.14; H, 10.70%

## (25R)-5a-furostan-26-amida (37).-

A una solución de 36 (0.5 gr.) en eter seco (12.5 ml.), se le añadió piridina seca (1 gota) y a continuación poco a poco y con agitación cloruro de tionilo (0.23 ml.). La solución resultante se agitó a tempera-

tura ambiente 5 horas. A su término se evaporó el eter y se añadió, con precaución, hidróxido amónico concentrado (10 ml.) y se agitó de nuevo 1 hora. Se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt como es usual. El residuo se cromatografió en columna seca (benceno:AcOEt 80/20 y 1/1), obteniéndose 37 (424 mgr.), que cristalizó de acetona, p.f. 145-148 °C,  $[\alpha]_D = -24$  ( $\text{Cl}_3\text{CH}, c, 0.41$ ).

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$  : 3515, 3490, 3400, 3320, 3180, 1670, 1590 ( $\text{CONH}_2$ ), 1100  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 415 ( $\text{M}^+$ , 8), 398 ( $\text{M}^+ - \text{NH}_3$ , 3), 383 ( $\text{M}^+ - \text{NH}_3 - \text{Me}$ , 3), 370 ( $\text{M}^+ - \text{HCONH}_2$ , 2), 328 (13), 315 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{ON}$ , 7), 271 (18), 257 (100).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  : 0.74 (3H, s, Me-18 ó Me-19), 0.77 (3H, s, Me-19 ó Me-18), -0.95 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ , Me-21), 3.3 (1H, m,  $W_{1/2}=22\text{Hz}$ , H-C<sub>22</sub>), 4.3 (1H, m,  $W_{1/2}=22\text{Hz}$ , H-C<sub>16</sub>), 5.7 y 6.1 (2H, m, m,  $\text{CONH}_2$ ).

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{N}$ : C, 78.02; H, 10.91; N, 3.37%

Encontrado: C, 78.31; H, 10.80; N, 3.42%

(25R)-5 $\alpha$ -furostan-26-amino (38).-

A una solución de 37 (320 mgr.) en eter seco (50 ml.) se le añadió un exceso de hidruro de aluminio y litio (200 mgr.) y la suspensión resultante se reflujo durante 3 horas. A su término se añadió, gota a gota, una solución saturada de sulfato sódico y se decantó la capa etérea. El precipitado se lavó sucesivamente con eter y los extractos orgánicos una vez secados sobre sulfato sódico se concentraron a vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna seca (cloroformo:acetona 1/1), obteniéndose el compuesto 38 (300 mgr.) amorfo.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ : 3540-3000 (NH<sub>2</sub>), 1095 cm<sup>-1</sup> (C=O).

Espectro de masas iones a m/e (%): 401 (M<sup>+</sup>, 15), 386 (M<sup>+</sup>-Me, 12), 384 (M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>, 12), 315 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N, 6), 271 (16), 257 (100).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.78 (6H, s, Me-18 y Me-19), 0.90 (3H, d, J=6Hz, Me-27), 0.97 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 3.2 (3H, m, NH<sub>2</sub>, H-C<sub>22</sub>), 4.25 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>16</sub>).

1.8.2.-Síntesis y funcionalización de (25R)-5 a -furostan-26-dietilfosforamida.

(25R)-5a-furostan-26-dietilfosforamida (39).-

A una solución de 38 (85 mgr.) en cloroformo seco, se le añadió a 0°C y con agitación, TEA (0.05 ml.) y cloruro de dietilfosfato (0.04 ml.). Se dejó subir la temperatura hasta la ambiente y se continuó agitando durante 2 horas. A su término se extrajo con cloroformo como es usual, y se lavaron los extractos con ClH diluido y agua. El residuo (120 mgr.) se purificó por cromatografía en columna seca (benceno:AcOEt 1/1), obteniéndose 39 (59 mgr.), que cristalizó a sequedad en n-hexano, p.f. 104-106°C,  $[\alpha]_D = -2$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.214).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ : 3420 (NH), 1095 cm<sup>-1</sup> (C=O).

Espectro de masas iones a m/e (%): 537 (M<sup>+</sup>, 7), 522 (M<sup>+</sup>-Me, 4), 400 (M<sup>+</sup>-

$P(O)(OEt)_2$ , 2), 279 (a,25), 264 (b,49), 257 (e,23), 252 (c,14), 222 (c- $CH_2O$ ,6), 208 (c- $C_2H_4O$ ,6), 195 (c- $C_3H_5O$ ,24), 166 (d,100), 154 ( $N^+H_3P(O)(OEt)_2$ ,12). Para los fragmentos ver esquema 26.

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
 537.3943 ( $C_{31}H_{56}O_4NP$ ), 522.3717 ( $C_{30}H_{53}O_4NP$ ), 400.3546 ( $C_{27}H_{46}ON$ ), 328.2751 ( $C_{23}H_{36}O$ ), 279.1602 ( $C_{12}H_{26}O_4NP$ ), 264.1733 ( $C_{12}H_{27}O_3NP$ ), 252.1329 ( $C_{10}H_{23}O_4NP$ ), 222.1172 ( $C_9H_{21}O_3NP$ ), 208.1093 ( $C_8H_{19}O_3NP$ ), 195.1013 ( $C_7H_{18}O_3NP$ ), 166.0648 ( $C_5H_{13}O_3NP$ ), 154.0582 ( $C_4H_{13}O_3NP$ ).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.81 (6H,s,Me-18 y Me-19), 0.91 (3H,d, J=6Hz,Me-21 ó Me-27), 0.98 (3H,d, J=6Hz,Me-27 ó Me-21), 1.33 (6H,t, J=7Hz, 2-O $\underline{CH_2CH_3}$ ), 3.25 (1H,m, W1/2=22Hz, H-C<sub>22</sub>), 4.08 (4H,q, J=7Hz, 2-O $\underline{CH_2CH_3}$ ), 4.26 (1H,m, W1/2=22Hz, H-C<sub>16</sub>).

5-dietilfosfordamida-4-metil-pentanoato de 20  $\xi$ -yodo-5  $\alpha$ -pregnan-16 $\beta$ -ol (40).-

Una suspensión de 39 (40 mgr.), yodo (40 mgr.) y TAP (160 mgr.) en ciclohexano (10 ml.) fue calentada a 40°C con agitación, mientras era irradiada de la forma usual. A las 2.5 horas la reacción se vertió sobre agua y se extrajo de la manera habitual. El residuo fue cromatografiado en (benceno:AcOEt 70/30), obteniéndose 40 (15 mgr.).

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$ : 3410 (NH), 1720 (C=O), 1165 (P-O-Et), 1025, 965  $cm^{-1}$  (P-O-C).

Espectro de masas iones a m/e (%): 552 ( $M^+-I$ ,3), 551 ( $M^+-IH$ ,1), 536 ( $M^+-I-Me$ ,2), 535 ( $M^+-IH-Me$ ,3), 285 ( $M^+-I-XH$ ,11), 284 ( $M^+-IH-XH$ ,12), 268

( X +2H,100), 266 ( X ,17), 250 ( X -0,90). Para fragmento X vease esquema 26.

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.73 (3H,s,Me-18 ó Me-19), 0.75 (3H,s, Me-19 ó Me-18), 0.88 (3H,d,J=7Hz,Me-27), 1.28 (6H,t,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.08 (3H,d,J=7Hz,Me-21), 4.04 (4H,q,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.4 (1H,m,W1/2=21Hz,H-C<sub>20</sub>), 5.1 (1H,m,W1/2=20Hz,H-C<sub>16</sub>).

1.8.3.- Síntesis y funcionalización de (25R)-5 a -furostan-26-dibencilfosforamida.

(25R)-5a-furostan-26-dibencilfosforamida (41).-

A una solución de la amina 38 (300 mgr.) en cloroformo seco (2 ml.) se le añadió a 0°C y con agitación una solución de cloruro de dibencilfosfato (1.1 eq), preparada como se indicó en 1.4.1, y se dejó a continuación 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se vertió sobre hielo-agua, se le añadió solución saturada de cloruro sódico y se extrajo con cloroformo. Después de lavados con agua y secados, los extractos orgánicos fueron concentrados a sequedad. El residuo fue cromatografiado en columna seca (n-hexano:AcOEt 1/1) de donde se obtuvo 41 (384 mgr.) que cristalizó de n-hexano, p.f. 93-95°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$ : 3405 (NH), 3080, 3050, 1490, 690 (Ph), 1250 cm<sup>-1</sup> (P=O).

Espectro de masas iones a m/e (%): 661 (M<sup>+</sup>,1), 570 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Ph,7), 400 (M<sup>+</sup>-P(O)(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>,5), 257 (e,100). Para el fragmento e vease el esquema 26.

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)

661.4310 ( $C_{41}H_{60}O_4NP$ ), 570.3740 ( $C_{34}H_{53}O_4NP$ ), 400.3574 ( $C_{27}H_{46}ON$ ), 257.2258 ( $C_{19}H_{27}$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.72 (3H,s,Me-18 ó Me-19), 0.75 (3H,s,Me-19 ó Me-18), 0.81 (3H,d,J=7Hz,Me-21 ó Me-27), 0.92 (3H,d,J=7Hz,Me-27 ó Me-21), 3.2 (1H,m,W1/2=22Hz,H-C<sub>22</sub>), 4.2 (1H,m,W1/2=22Hz,H-C<sub>16</sub>), 5.00 (4H,d,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>Ph), 7.32 (10H,s,2-OCH<sub>2</sub>Ph).

Espectro de R.M.N. <sup>13</sup>C (asignación, multiplicidad)  $\delta$ : 12.44 (19,c), 16.81 (18,c), 17.46 (27,c), 19.04 (21,c), 20.61 (11,t), 22.36 (2,t), 26.97 (3,t), 29.15 (4 ó 6,t), 29.21 (6 ó 4,t), 30.71 (23,t), 31.14 (24,t), 32.3 (7,t), 32.48 (15,t), 34.79 (25,d), 34.92 (13,s), 35.49 (8,d), 36.53 (10,s), 38.08 (20,d), 38.88 (1,t), 39.97 (12,t), 47.26 (5,d), 47.51 (26,t), 55.01 (9,d), 57.1 (14,d), 65.47 (17,d), 67.99 (CH<sub>2</sub>Ph,t), 68.11 (CH<sub>2</sub>Ph,t), 83.44 (16,d), 90.21 (22,d), 127.88 (Ph,d), 128.34 (Ph,d), 128.65 (Ph,d).

5 $\alpha$ -dibencilfosforamida-4-metil-pentanoato de 20  $\xi$ -yodo-5 $\alpha$ -pregnan-16 $\beta$ -ol (42).-

Una suspensión de 41 (150 mgr.), yodo (57 mgr.) y TAP (584 mgr.) en ciclohexano (10 ml.), fue irradiada de la manera usual mientras era agitada a reflujo durante 3 horas. La reacción se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos clorofórmicos una vez lavados con tiosulfato sódico y agua fueron concentrados a vacío. El residuo fue cromatografiado en cromatotrón (benceno:AcOEt 70/30 y 80/20) obteniéndose 42 (33 mgr.).

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$ : 3400 (NH), 3030, 1490, 690 (Ph), 1720 (C=O), 1250 cm<sup>-1</sup> (P=O).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.73 (3H,s,Me-18 ó Me-19), 0.75 (3H,s,Me-19 ó Me-18), 0.84 (3H,d,J=7Hz,Me-27), 2.05 (3H,d,J=7Hz,Me-21), 4.4 (1H,m,W1/2=21Hz,H-C<sub>20</sub>), 5.01 (4H,d,J=7Hz,2-OCH<sub>2</sub>Ph), 5.1 (1H,m,W1/2=20Hz,H-C<sub>16</sub>), 7.32 (10H,s,2-OCH<sub>2</sub>Ph).

Espectro de doble resonancia :

Irradiación a  $\delta$  =2.05 ----- 4.4 (doblete,J=10Hz)

Irradiación a  $\delta$  =4.4 ----- 2.05 (singlete)

CAPITULO 2º

## 2.2.- Síntesis del acetato de 6 $\beta$ ,19-epoxi-5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol.

### 2.2.1.-Síntesis y ciclación del 3-acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -6 $\beta$ -diol.

#### 3-acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -6 $\beta$ -diol (43).-

A una solución de 6-ceto-colestanol (1) (1 gr.) en piridina seca (4 ml.) se le añadió anhídrido acético (1.27 ml.) y se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente la reacción se vertió sobre hielo-agua, se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos se lavaron con ClH diluido, solución saturada de bicarbonato sódico y agua. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron a vacío y el residuo (1.1 gr.) formado exclusivamente por 1b se utilizó sin cromatografiar en la siguiente reacción.

A una solución de 1b (1 gr.) en etanol (100 ml.) se le añadió borohidruro sódico (1.1 gr.) y se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. La reacción se vertió sobre una solución saturada de cloruro sódico y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna seca (n-hexano:AcOEt 80/20) obteniéndose 43 (826.7 mgr.).

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max.}}$  : 3610 (OH), 1720, 1250, 1025  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 446 ( $\text{M}^+$ , 4), 428 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 96), 413

( $M^+ - H_2O - Me$ , 6), 386 ( $M^+ - AcOH$ , 56), 368 ( $M^+ - AcOH - H_2O$ , 100).

Espectro de R.M.N. (60 MHz)  $\delta$ : 0.69 (3H, s, Me-18), 0.85 (6H, d, J=6Hz, Me-26 y Me-27); 0.92 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 1.04 (3H, s, Me-19), 2.03 (3H, s, OAc) 3.8 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>), 4.7 (1H, m, W1/2=27Hz, H-C<sub>3</sub>).

Espectro de R.M.N. de  $^{13}C$  (asignación, multiplicidad)  $\delta$ : 12.26 (18, c) 15.81 (19, c), 18.84 (21, c), 21.16 (11, t), 21.55 (OCOCH<sub>3</sub>, c), 22.70 (26, c), 22.95 (27, c), 23.99 (15 & 23, t), 24.37 (23 & 15, t), 27.57 (2, t), 28.15 (25, d), 28.34 (16, t), 30.50 (8, d), 31.48 (4, t), 35.57 (10, s), 35.93 (20, d), 36.32 (22, t), 38.44 (1H, t), 39.66 (24, t), 39.86 (7, t), 40.04 (12, t), 42.82 (13, s), 47.32 (5, d), 54.30 (9, d), 56.27 (14 & 17), 56.46 (17 & 14, d), 71.97 (6, d), 74.13 (3, d), 170.84 (OCOCH<sub>3</sub>, s).

Acetato de 6 $\beta$ ,19-epoxi-5 $\alpha$ -colestano-3 $\beta$ -ol (44).-

Prueba a:

Una suspensión de 43 (50 mgr.), yodo (27.9 mgr.) y yodosobenceno diacetato (IBDA) (46.4 mgr.) en ciclohexano (10 ml.) fue agitada a 40 °C mientras era irradiada con dos lámparas de 100 W de filamento tungsten durante 50 minutos. A continuación la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de tiosulfato sódico y agua, y fueron concentrados a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna seca (n-hexano:AcOEt 85/15), obteniéndose 44 (44.8 mgr.) que cristalizó de metanol, p.f. 114-115°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$ : 1720, 1250, 1030  $cm^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%): 444 ( $M^+$ , 5), 384 ( $M^+ - AcOH$ , 90), 369

(M<sup>+</sup>-AcOH-Me, 19), 366 (M<sup>+</sup>-AcOH-H<sub>2</sub>O, 20), 271 (M<sup>+</sup>-AcOH-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, 35), 181 (a, 25), 121 (a-AcOH, 100).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)- $\delta$ : 0.68 (3H, s, Me-18); 0.83 (6H, d, J=7Hz, Me-26 y Me-27), 0.86 (3H, d, J=7Hz, Me-21), 2.00 (3H, s, OAc), 3.69 (2H, s, 2H-C<sub>19</sub>), 3.93 (1H, m, W1/2=8Hz, H-C<sub>6</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>3</sub>).

Espectro de R.M.N. de <sup>13</sup>C (asignación, multiplicidad)  $\delta$ : 12.58 (18, c), 18.77 (21, c), 21.53 (OCOCH<sub>3</sub>, c), 22.70 (26, c), 22.78 (11, t), 22.94 (27, c), 23.76 (15, t), 23.98 (23, t), 26.65 (4, t), 27.72 (2, t), 28.16 (25, d), 28.43 (16, t), 32.07 (1, t), 34.82 (8, d), 35.92 (20, d), 36.33 (22, t), 37.65 (7 & 12, t), 39.66 (24, t), 40.14 (12 & 7, t), 43.36 (10 & 13, s), 44.04 (13 & 10, s), 50.98 (5, d), 54.38 (9, d), 55.52 (14 & 17, d), 56.37 (17 & 14, d), 69.02 (19, t), 72.34 (3, d), 81.20 (6, d), 170.79 (OCOCH<sub>3</sub>, s).

Prueba b:

Una suspensión de 43 (100 mgr.), yodo (55.8 mgr.) y IBDA (212.5 mgr.) en ciclohexano (20 ml.) a reflujo durante 20 minutos, irradiada de la misma forma que en la prueba a dió 44 con un 90% de rendimiento.

Prueba c:

Una suspensión de 43 (50 mgr.) y IBDA (46.4 mgr.) en ciclohexano a (10 ml.) a 40°C durante 120 minutos, irradiada igual que en la prueba a, no dió reacción recuperandose el producto de partida 43.

Prueba d:

Una suspensión de 43 (50 mgr.), yodo (46.4 mgr.) y IBDA (8.38 mgr.) en ciclohexano (10 ml.), irradiada de igual forma que en la prueba a a 40°C durante 180 minutos, rindió 44 (85%).

2.2.2.-Ciclación del 3 acetato de 5 $\alpha$ -colestán-3 $\beta$ -6 $\beta$ -diol con yodoso-benceno bis(trifluoracetato) (IBTF).-

-- A una solución de 43 (50 mgr.) en ciclohexano (10 ml.) se le añadió yodo (28 mgr.) y IBTF (51 mgr.), la suspensión resultante fue irradiada con dos lámparas de 100 W durante 40 minutos a 40°C. La reacción se extrajo como es usual y el residuo se purificó por cromatografía en columna seca (n-hexano:AcOEt 85/15) obteniéndose 44 (48 mgr.).

## 2.3.- Síntesis de los acetatos de 18,20R y 18,20S-epoxi-pregn-5-en-3 $\beta$ -ol.

### 2.3.1.- Síntesis de los 3 acetatos de pregn-5-en-3 $\beta$ -20R y 20S-diol (45) y (46).-

Se partió del producto comercial pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20-ona (pregnenolona) (13) (1.5 gr.) que fue acetilado de la manera habitual obteniéndose 13b (1.42 gr.).

Una solución de 13b (1.4 gr.) en etanol (200 ml.) se le añadió Ni-Raney catalizador (30 gr.) y fue hidrogenado durante 77 horas. La reacción se extrae con etanol (para destruir el exceso de reactivo) y se filtra sobre celita. El residuo de la reacción (1.45 gr.) se cromatografía en columna seca (benceno:AcOEt 90/10), obteniéndose los isómeros 20R (45) (566 mgr.) y 20S (46) (562 mgr.).

El isómero 20R (45) cristalizó de MeOH, p.f. 163.5-165.5°C,  $[\alpha]_D = -74$  (Cl<sub>3</sub>CH, c, 0.286).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$  (KBr) : 3550 (OH), 1720, 1250, 1030 cm<sup>-1</sup> (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 300 (M<sup>+</sup>-AcOH, 100), 285 (M<sup>+</sup>-AcOH-Me, 17), 282 (M<sup>+</sup>-AcOH-H<sub>2</sub>O, 23), 255 (M<sup>+</sup>-AcOH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 7).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.77 (3H, s, Me-18), 1.03 (3H, s, Me-19), 1.14 (3H, d, J=7Hz, Me-21), 2.03 (3H, s, OAc), 3.75 (1H, m, W1/2=20Hz, H-C<sub>20</sub>), 4.60 (1H, m, W1/2=27Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.39 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>).

Espectro de R.M.N. de <sup>13</sup>C (asignación, multiplicidad)  $\delta$ : 12.42 (18, c), 19.41 (19, c), 20.99 (11, t), 21.50 (OCOCH<sub>3</sub>, c), 23.78 (21, c), 24.65 (15, t), 25.74 (16, t), 27.85 (2, t), 31.81 (8, d), 32.00 (7, t), 36.73 (10, s), 37.10

(1,t), 38.21 (4,t), 39.91 (12,t), 42.36 (13,s), 50.14 (9,d), 56.26 (14 & 17,d), 58.56 (17 & 14,d), 70.57 (20,d), 74.04 (3,d), 122.55 (6,d), 139.85 (5,s), 170.59 (OCOCH<sub>3</sub>,s).

El isómero 20S (46) cristalizó de MeOH, p.f. 139-141 °C,  $[\alpha]_D = -62$  (Cl<sub>3</sub>CH,c,0.21).

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$  : 3370 (OH), 1720, 1250, 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones  $m/e$  (%) : 300 ( $M^+ - \text{AcOH}$ ,100), 285 ( $M^+ - \text{AcOH} - \text{Me}$ ,13), 282 ( $M^+ - \text{AcOH} - \text{H}_2\text{O}$ ,28), 255 ( $M^+ - \text{AcOH} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ,10).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.68 (3H,s,Me-18), 1.03 (3H,s,Me-19), 1.23 (3H,d,J=7Hz,Me-21), 2.03 (3H,s,OAc), 3.72 (1H,m,W1/2=20Hz,H-C<sub>20</sub>), 4.60 (1H,m,W1/2=27Hz,H-C<sub>3</sub>), 5.39 (1H,m,W1/2=10Hz,H-C<sub>6</sub>).

Espectro de R.M.N. de <sup>13</sup>C (asignacion, multiplicidad)  $\delta$ : 12.57 (18,c), 19.43 (19,c), 20.88 (11,t), 21.54 (OCOCH<sub>3</sub>,c), 23.69 (21,c), 24.32 (15,t), 25.80 (16,t), 27.89 (2,t), 31.65 (8,d), 31.98 (7,t), 36.74 (10,s), 37.13 (1,t), 38.23 (4,t), 38.88 (12,t), 41.72 (13,s), 50.13 (9,d), 56.63 (14,d), 58.53 (17,d), 70.34 (20,d), 74.05 (3,d), 122.64 (6,d), 139.79 (5,s), 170.62 (OCOCH<sub>3</sub>,s).

### 2.3.2.- Síntesis y ciclación del 3 acetato de 18-yodo-pregn-5-en-3 $\beta$ -20R-diol.-

3 acetato de 18-yodo-pregn-5-en-3 $\beta$ -20R-diol (47).-

Una suspensión de 45 (200 mgr.), yodo (139.7 mgr.) y IBDA (194.8

mgr.) fue irradiada de la manera habitual a 35°C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos una vez lavados con solución saturada de tiosulfato sódico y agua fueron concentrados a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna seca (benceno:AcOEt 97/3), obteniéndose 47 (163 mgr.).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ : 3540 (OH), 1720, 1250, 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 426 ( $\text{M}^+$ -AcOH, 6), 408 ( $\text{M}^+$ -AcOH- $\text{H}_2\text{O}$ , 2), 340 ( $\text{M}^+$ -IH- $\text{H}_2\text{O}$ , 13), 298 ( $\text{M}^+$ -AcOH-IH, 100), 283 ( $\text{M}^+$ -AcOH-IH-Me, 9), 280 ( $\text{M}^+$ -AcOH-IH- $\text{H}_2$ , 50), 265 ( $\text{M}^+$ -AcOH-IH- $\text{H}_2\text{O}$ -Me, 27), 253 ( $\text{M}^+$ -AcOH-IH- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ , 11).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.99 (3H, s, Me-19), 1.10 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 2.00 (3H, s, OAc), 3.12, 3.28 (2H, AB, J=10.6Hz, 2H-C<sub>18</sub>), 4.0 (1H, m, W1/2=20Hz, H-C<sub>20</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=27Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.3 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>).

Espectro de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  (asignación, multiplicidad)  $\delta$ : 10.78 (18, t), 19.39 (19, c), 20.50 (11, t), 21.50 (OCOCH<sub>3</sub>, c), 22.39 (21, c), 24.48 (15 & 16, t), 25.43 (16 & 15, t), 27.78 (2, t), 31.79 (7, t), 32.41 (8, d), 36.68 (10, s), 37.00 (1, t), 38.16 (4, t), 40.35 (12, t), 44.28 (13, s), 49.76 (9, d), 56.26 (14 & 17, d), 58.71 (17 & 14, d), 68.39 (20, d), 73.88 (3, d), 122.04 (6, d), 139.99 (5, s), 170.58 (OCOCH<sub>3</sub>, s).

Acetato de 18,20R-epoxi-pregn-5-en-3 $\beta$ -ol (48).-

Al producto 47 (25 mgr.) disuelto en acetona (5 ml.), se le añadió acetato de plata (35 mgr.) y la suspensión resultante se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 30 horas en ausencia de luz. Una

vez separado el precipitado por filtración se llevó a sequedad a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna seca (benceno:AcOEt 90/10), obteniéndose 48 (16.5 mgr.) que cristalizó de MeOH, p.f. 133-135°C

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$  : 1720, 1250, 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 298 ( $\text{M}^+$ -AcOH, 100), 283 ( $\text{M}^+$ -AcOH-Me, 20).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.93 (3H, s, Me-19), 1.19 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 2.00 (3H, s, OAc), 3.43, 3.70 (2H, AB, J=9.3Hz, 2H-C<sub>18</sub>), 3.7 (1H, m, H-C<sub>20</sub>) 4.6 (1H, m, W1/2=27Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.3 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>).

Espectro de R.M.N. de <sup>13</sup>C (asignación, multiplicidad)  $\delta$ : 19.47 (19, c) 21.54 (21, c), 23.21 (11, t), 26.26 (15, t), 27.89 (2, t), 32.28 (16, t), 33.64 (8, d), 36.77 (10, s), 36.96 (1 & 12, t), 37.13 (12 & 1, t), 38.25 (4, t), 49.74 (9, d), 55.18 (14 & 17, d), 55.47 (17 & 14, d), 71.63 (18, t), 73.98 (3, d), 84.56 (20, d), 122.37 (6, d), 139.82 (5, s), 170.64 (OCOCH<sub>3</sub>, s).

### 2.3.3.- Síntesis y ciclación del 3 acetato 18-yodo-pregn-5-en-3 $\beta$ -20S-diol.-

3 acetato de 18-yodo-pregn-5-en-3 $\beta$ -20S-diol (49).-

Una suspensión de 46 (118 mgr.), yodo (83.7 mgr.) y IBDA (115.8 mgr.) en ciclohexano (11 ml.) fue irradiada con dos lámparas de 100 W durante 30 minutos a 25°C. La reacción se extrajo de la misma forma que para el isómero 20R y el residuo fue cromatografiado en columna seca (benceno:AcOEt

90/10) obteniéndose 49 (83.5 mgr.).

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$  : 3600 (OH), 1720, 1250, 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 426 ( $\text{M}^+$ -AcOH, 5), 408 ( $\text{M}^+$ -AcOH- $\text{H}_2\text{O}$ , 2), 298 ( $\text{M}^+$ -AcOH-IH, 100), 283 ( $\text{M}^+$ -AcOH-IH-Me, 13), 280 ( $\text{M}^+$ -AcOH-IH- $\text{H}_2\text{O}$ , 7), 253 ( $\text{M}^+$ -AcOH-IH- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ , 9).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.99 (3H, s, Me-19), 1.27 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 2.00 (3H, s, OAc), 3.21, 3.28 (2H, AB, J=10Hz, 2H-C<sub>18</sub>), 4.2 (1H, m, W1/2=17Hz, H-C<sub>20</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=27Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.3 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>).

Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (asignación, multiplicidad)  $\delta$  : 11.87 (18, t), 19.39 (19, c), 20.43 (11, t), 21.51 (OCOCH<sub>3</sub>, c), 22.56 (15 ó 16, t), 24.24 (16 ó 15), 24.52 (21, c), 27.82 (2, t), 31.83 (7, t), 32.15 (8, d), 36.75 (10, s), 37.04 (1, t), 38.17 (4, t), 39.52 (12, t), 43.28 (13, s), 49.98 (9, d), 56.59 (14, d), 58.22 (17, d), 65.91 (20, d), 73.91 (3, d), 122.15 (6, d), 139.99 (5, s), 170.61 (OCCH<sub>3</sub>, s).

Acetato de 18,20S-epoxi-pregn-5-en-3 $\beta$ -ol (50).-

El producto 49 (25 mgr.) se disolvió en acetona (5 ml.), se le añadió acetato de plata (35 mgr.), y se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 20 horas en ausencia de luz. Una vez separado el precipitado por filtración la solución resultante se concentró a sequedad a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna seca (benceno:AcOEt 90/10), obteniéndose 50 (17.2 mgr.) que cristalizó de MeOH, p.f. 164-166°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max.}}$  : 1720, 1250, 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 298 ( $\text{M}^+$ -AcOH, 100), 283 ( $\text{M}^+$ -AcOH-Me, 6).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.92 (3H, s, Me-19), 1.18 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 2.00 (3H, s, OAc), 3.39, 3.67 (2H, AB, J=9.1Hz, 2H-C<sub>18</sub>), 3.9 (1H, m, W1/2=18Hz, H-C<sub>20</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=27Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.35 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>).

Espectro de R.M.N. <sup>13</sup>C (asignación, multiplicidad)  $\delta$  : 16.27 (21, c), 19.50 (19, c), 21.56 (OCOCH<sub>3</sub>, c), 22.48 (15 & 16, t), 23.44 (11, t), 27.07 (16 & 15, t), 27.91 (2, t), 29.86 (13, s), 32.14 (7, t), 34.01 (8, d), 36.63 (12, t), 36.77 (10, s), 37.22 (1, t), 38.26 (4, t), 49.79 (9, d), 52.97 (14 & 17, d), 55.58 (17 & 14, d), 73.57 (18, t), 74.03 (3, d), 76.90 (20, d), 122.52 (6, d), 139.75 (5, s), 170.69 (OCOCH<sub>3</sub>, s).

## 2.4.- Síntesis del acetato de tigogenina

### 2.4.2.- Síntesis y ciclación de 26-dihidrotigogenina.-

#### 3-acetato 26-dihidrotigogenina (52).-

A una disolución de tigogenina (51) (100 mgr.) en ácido acético glacial (10 ml.) se le añadió óxido de platino (50 mgr.) y se hidrogenó a temperatura ambiente durante 14 horas. A su término se filtró el catalizador y el filtrado se vertió en agua, se neutralizó con hidróxido sódico (2 N) y se extrajo como es usual. El residuo se purificó por cromatografía en columna seca usando (benceno:AcOEt 80/20) como eluyente obteniéndose 52 (95 mgr.).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max.}$ : 3600, 3420 (OH), 1720, 1250 y 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc)

Espectro de masas iones a m/e (%): 460 ( $\text{M}^+$ , 3), 445 ( $\text{M}^+$ -Me, 1), 442 ( $\text{M}^+$ - $\text{H}_2\text{O}$ , 2), 373 ( $\text{M}^+$ - $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$ , 25), 315 ( $\text{M}^+$ - $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$ , 100), 255 ( $\text{M}^+$ - $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$ -AcOH, 18).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.80, 0.85 (6H, s, Me-18 y Me-19), 0.92, 1.00 (6H, d, J=7Hz, Me-21 y Me-27), 2.03 (3H, s, OAc), 3.20 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>22</sub>), 3.45 (2H, m, W1/2=9Hz, 2H-C<sub>26</sub>), 4.25 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>16</sub>), 4.65 (1H, m, W1/2=27Hz, H-C<sub>3</sub>).

#### 3-acetato de tigogenina (51).-

Prueba a:

Una solución de 52 (100 mgr.) en ciclohexano (20 ml.) que contenía

yodo (27.6 mgr.) y IBDA (76.8 mgr.) fue irradiada de la forma habitual durante 40 minutos mientras era agitada a 40°C. La reacción se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de tiosulfato sódico y agua y posteriormente fueron concentrados a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna seca (benceno:AcOEt 98/2) obteniéndose 51 (91.6 mgr.) que fue identificada con una muestra auténtica.

Prueba b:

Una suspensión de 52 (20 mgr.), yodo (3.3 mgr.) y IBDA (17.8 mgr.) en ciclohexano (4 ml.) a 40°C durante 90 minutos, irradiada de la forma usual, dió 51 con un rendimiento del 90%.

Prueba c:

Una suspensión de 52 (100 mgr.), yodo (11 mgr.) y IBDA (76.8 mgr.) en ciclohexano (20 ml.) a 40°C durante 150 minutos, irradiada de la forma usual, dió 51 con un 80% de rendimiento y se recuperó un 10% de producto de partida.

#### 2.4.2.- Ciclación del 3-acetato de 26-dihidrotigogenina con IBTF y yodo.-

Una suspensión de 52 (50 mgr.), yodo (13.9 mgr.) y IBTF (54.2 mgr.) en ciclohexano (10 ml.) fue irradiada en las mismas condiciones que se describen en la prueba a del apartado anterior, obteniéndose 51 (37 mgr.).

## 2.5.- Ciclación del ácido labdanólico

Una suspensión de 53 (430 mgr.), yodo (337 mgr.) y IBDA (427 mgr.) en ciclohexano (43 ml.) fue agitada a 30°C mientras era irradiada con dos lámparas de 100 W de filamento tungsten. Al cabo de 30 minutos la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano de la forma habitual. El residuo obtenido (420.3 mgr.) está formado exclusivamente por 54.

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max.}}$ : 3500-2400, 1705  $\text{cm}^{-1}$  (COOH).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 322 ( $\text{M}^+$ , 3), 307 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 48), 235 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6 - \text{COOH}$ , 18), 191 (100).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.80x2, 0.85 (9H, s, Me-18, Me-19 y Me-20), 0.83 (3H, d, J=6Hz, Me-16), 1.12 y 1.23 (3H, s, s, Me-17), 3.6 y 4.1 (1H, m, m, H-C<sub>12</sub>), 8.2 (1H, m, W1/2=40Hz, COOH).

## 2.6.- Síntesis y ciclación de 8a,15-labdanodiol.

### 2.6.1.- Síntesis de 8a,15-labdanodiol (55).-

A una suspensión de ácido labdanólico (53) (150 mgr.) en eter (20 ml.) se le añadió un exceso de hidruro de aluminio y litio (100 mgr.) y la suspensión resultante se reflujo durante una hora. Al cabo de este tiempo el exceso de reactivo fue destruido añadiendo gota a gota solución saturada de sulfato sódico; se formó un precipitado blanco que fue filtrado, se lavó con eter y el filtrado se concentró a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna seca (benceno:AcOEt 80/20), obteniéndose 55 (134 mgr.).

### 2.6.2.- Ciclación del 8a,15-labdanodiol.-

Una suspensión de 55 (100 mgr.), yodo (81.9 mgr.) y IBDA (228.5 mgr.) en ciclohexano (10 ml.) fue irradiada con dos lámparas de 100 W durante 45 minutos manteniendo la temperatura a 40°C. Al cabo de este tiempo la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavaron tres veces con tiosulfato sódico y agua. La fase orgánica una vez secada sobre sulfato sódico anhidro se concentró a sequedad a vacío. El residuo se cromatografió en columna seca (benceno: AcOEt 95/5) obteniéndose 56 (60 mgr.) y 57 (25 mgr.).

El compuesto 56 cristalizó de acetona p.f. 94-95°C,  $[\alpha]_D^{25} = +47$

Espectro de masas iones a m/e (%): 306 ( $M^+$ , 20), 291 ( $M^+ - Me$ , 55), 251 (c, 7), 191 (b+H, 27), 190 (b, 18), 111 (d, 100). Para los fragmentos vease esquema 59 (X=H<sub>2</sub>).

Espectro de R.M.N. (60 MHz)  $\delta$  : 0.81, 0.85x2 (9H,s,Me-18, Me-19 y Me-20), 1.01 (3H,d,J=7Hz,Me-16), 1.27 (3H,s,Me-17), 3.84 (2H,m,W1/2=18Hz, 2H-C<sub>15</sub>).

Espectro de R.M.N. <sup>13</sup>C (asignación, multiplicidad)  $\delta$ : 13.5 (16,c), 14.9 (20,c), 18.4 (2,t), 20.5 (6,t), 21.1 (19,c), 23.0 (17,c), 32.2 (11,t), 32.8 (13,d), 33.1 (4,s), 33.5 (18,c), 36.2 (10,s), 39.9 (1 6 7,t), 40.0 (7 6 1,t), 42.6 (3,t), 42.6 (14,t), 57.2 (5,d), 61.3 (9,d), 65.6 (15,t), 81.6 (8,s), 114.3 (12,s).

El compuesto 57 cristalizó de acetona p.f. 158-160 °C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -42

Espectro de masas iones a m/e (%) : 306 (M<sup>+</sup>,17), 291 (M<sup>+</sup>-Me,49), 251 (c,4), 191 (b+H,21), 190 (b,10), 111 (d,100). Para los fragmentos ver esquema 59 (X=H<sub>2</sub>).

Espectro de R.M.N. (60 MHz)  $\delta$  : 0.82 (9H,s,Me-18, Me-19 y Me-20), 0.95 (3H,d,J=7Hz,Me-16), 1.07 (3H,s,Me-17), 3.85 (2H,m,W1/2=18Hz,2H-C<sub>15</sub>).

Espectro de R.M.N. <sup>13</sup>C (asignación, multiplicidad)  $\delta$ : 15.4 (20,c), 16.6 (16,c), 18.4 (2,t), 21.0 (6,t), 21.0 (19,c), 23.0 (17,c), 30.0 (13,d), 32.1 (11,t), 33.1 (4,s), 33.5 (18,c), 36.1 (10,s), 39.9 (1 6 7,t), 40.6 (7 6 1,t), 41.9 (14,t), 42.5 (3,t), 56.8 (5,d), 58.8 (9,d), 65.1 (15,t), 81.9 (8,s), 116.4 (12,s).

## 2.7.- Síntesis del metil ester del 3 $\beta$ ,24-epoxi-friedelan-29-oico

### 2.7.1.-Síntesis del metil ester de 3 $\beta$ -hidroxi-friedelan-29-oico (58).

Una solución de 28 (120 mgr.) en etanol (40 ml.) fue reducida con un exceso de boro hidruro sódico (130 mgr.) a temperatura ambiente durante dos horas. A su término se vertió sobre agua, el exceso de reactivo se destruyó con ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con clorofórmico de la forma habitual. El residuo fue cromatografiado en cromatotrón (benceno:AcOEt 98/2), obteniéndose 58 (87 mgr.) y 59 (16 mgr.).

El isómero 3 $\beta$  58 cristalizó de MeOH p.f. 238-240°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max.}$  : 3610 (OH), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 472 ( $M^+$ , 11), 457 ( $M^+ - \text{Me}$ , 12), 454 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 7), 439 ( $M^+ - \text{Me} - \text{H}_2\text{O}$ , 8), 413 ( $M^+ - \text{COOMe}$ , 3), 385 (c, 3), 304 (a, 2), 275 (b, 21), 249 (d, 33), 169 (e, 100). Para los fragmentos ver esquema 50 (X= $\beta$ -OH, a-H, R<sub>1</sub>=COOMe, R<sub>2</sub>=Me).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
472.3906 (C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub>), 457.3683 (C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>O<sub>3</sub>), 454.3811 (C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub>), 439.3575 (C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>O<sub>2</sub>), 413.3749 (C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>O), 385.3125 (C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub>), 275.2332 (C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O), 169.1237 (C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.81, 0.92x2, 0.95x2, 1.19 (18H, s, 6 grupos Me), 0.90 (3H, d, J=7Hz, Me-23), 3.65 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.70 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>3</sub>).

Espectro de R.M.N. de <sup>13</sup>C (multiplicidad)  $\delta$  : 11.75 (c), 15.98 (t),

16.51 (c), 17.66 (t), 17.79 (c), 18.09 (c), 20.86 (c), 28.69 (t), 29.69 (s), 30.55 (t), 31.59 (t), 31.94 (c), 32.06 (c), 32.84 (t), 35.41 (t), 35.69 (tx2), 37.31 (s), 38.00 (s), 38.27 (s), 38.47 (t), 39.80 (s), 40.68 (s), 41.86 (t), 42.69 (d), 49.38 (d), 51.97 (c), 53.38 (d), 61.53 (d), 72.86 (d), 179.81 (s).

El isómero 3a 59 cristalizó de MeOH, p.f. 263-264°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$  : 3600 (OH), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 472 ( $\text{M}^+$ , 7), 457 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 10), 454 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 35), 439 ( $\text{M}^+ - \text{Me} - \text{H}_2\text{O}$ , 27), 413 ( $\text{M}^+ - \text{COOMe}$ , 3), 385 (c, 8), 304 (a, 3), 275 (b, 17), 249 (d, 28), 169 (e, 100). Para los fragmentos ver esquema 50 (X= $\alpha$ -OH,  $\beta$ -H,  $\text{R}_1 = \text{COOMe}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Me}$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.73, 0.77, 0.92, 0.96x2, 1.19 (18H, s, 6 grupos Me), 0.86 (3H, d, J=6Hz, Me-23), 3.3 (1H, m, W1/2=27Hz, H-C<sub>3</sub>), 3.65 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>).

Espectro de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  (multiplicidad)  $\delta$  : 10.06 (c), 14.74 (c), 17.81 (c), 17.90 (t), 18.00 (c), 19.77 (t), 20.94 (c), 28.71 (t), 29.71 (s), 30.55 (t), 31.61 (t), 31.96 (c), 32.09 (c), 32.91 (t), 35.69 (tx2), 36.89 (t), 37.28 (s), 38.28 (s), 38.49 (t), 39.85 (s), 40.70 (s), 41.55 (t), 42.72 (d), 51.98 (c), 53.19 (d), 53.39 (d), 60.27 (d), 72.35 (d), 179.84 (s).

2.7.2.- Funcionalización del metil ester de 3 $\beta$ -hidroxi-friedelan-29-oico.-

A una solución de 58 (87 mgr.) en ciclohexano (29 ml.) se le añadió IBDA (142 mgr.) y yodo (36 mgr.), se irradió de la forma usual, mientras era agitada, durante 2.5 horas manteniendo la temperatura a 40°C. A su término la reacción se vertió sobre agua, se extrajo con cloroformo y se lavó con tiosulfato sódico y agua. El residuo se cromatografió en cromatotrón usando (benceno:AcOEt 99/1), obteniéndose 60 (43 mgr.), y 61 (30 mgr.).

El producto 60 cristalizó de Cl<sub>3</sub>CH/MeOH, p.f. 198°C (descomposición)

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max.}}$  : 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 468 (M<sup>+</sup>-IH, 16), 453 (M<sup>+</sup>-IH-Me, 18), 409 (M<sup>+</sup>-IH-COOMe, 26), 300 ( a -IH, 3), 271 ( b -IH, 12), 249 ( d , 100), 169 ( e , 48). Para los fragmentos ver esquema 51. (R<sub>1</sub>=COOMe, R<sub>2</sub>=Me, R<sub>3</sub>=I).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
468.3586 (C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>), 453.3394 (C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>O<sub>3</sub>), 409.3479 (C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>O), 249.1854 (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>), 169.1134 (C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.91 (3H, d, J=7Hz, Me-23), 0.96, 0.99x2, 1.19 (12H, s, 4 grupos Me), 3.50, 4.30 (2H, AB, J=8.5Hz, 2H-C<sub>24</sub>), 3.63, 3.81 (2H, AB, J=10.3Hz, 2H-C<sub>25</sub>), 3.66 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.8 (1H, m, W1/2=5Hz, H-C<sub>3</sub>).

Espectro de R.M.N. de <sup>13</sup>C (multiplicidad)  $\delta$ : 12.76 (t), 13.81 (c), 17.94 (c), 20.32 (t), 20.99 (t), 22.12 (c), 28.74 (t), 29.50 (s), 29.67

(t), 31.57 (t), 32.06 (c), 32.39 (c), 32.87 (t), 32.91 (t), 33.82 (t), 35.44 (t), 36.57 (t), 37.97 (s), 38.39 (s), 38.61 (t), 39.43 (s), 40.53 (s), 42.28 (d), 42.37 (s), 52.08 (c), 52.97 (d), 53.20 (d), 59.44 (d), 74.46 (t), 81.34 (d), 179.69 (s).

El metil ester 3 $\beta$ ,24-epoxi-friedelan-29-oico (61) cristalizó de MeOH p.f. 216-218°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$  : 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 470 ( $M^+$ , 16), 455 ( $M^+ - \text{Me}$ , 8), 411 ( $M^+ - \text{COOMe}$ , 5), 302 (a, 3), 273 (b, 22), 249 (d, 26), 169 (e, 100). Para los fragmentos ver esquema 51 ( $R_1 = \text{COOMe}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica) 470.3738 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_3$ ), 455.3520 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{O}_3$ ), 411.3613 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}$ ), 302.2593 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$ ), 273.2225 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}$ ), 249.1818 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_2$ ), 169.1202 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.88 (3H, d, J=7Hz, Me-23), 0.90, 0.91, 0.95, 0.96, 1.18 (15H, s, 5 grupos Me), 3.39, 4.20 (2H, AB, J=8.1Hz, 2H-C<sub>24</sub>), 3.65 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.8 (1H, m, W1/2=5Hz, H-C<sub>3</sub>).

Espectro de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  (multiplicidad)  $\delta$ : 13.75 (c), 16.29 (c), 17.72 (c), 18.76 (t), 20.05 (t), 21.32 (c), 28.68 (t), 29.66 (s), 30.11 (t), 31.55 (t), 31.91 (c), 32.08 (c), 32.63 (t), 33.20 (t), 33.62 (t), 34.96 (t), 35.63 (t), 37.64 (s), 38.02 (s), 38.44 (t), 39.70 (s), 40.65 (s), 42.59 (d), 46.38 (s), 51.96 (c), 52.38 (d), 52.98 (d), 57.78 (d), 73.76 (t), 81.47 (d), 179.76 (s).

## 2.8.- Síntesis del acetato de 3 $\beta$ ,24-epoxi-30-ol.

### 2.8.1.- Síntesis del 30-acetato-friedelan-3 $\beta$ -30-diol (64).-

Una solución de acetato de 3-oxo-friedelan-30-ol (62) (90 mgr.) en etanol fue tratada con un exceso de boro hidruro sódico (200 mgr.) a temperatura ambiente durante 4 horas. A su término la reacción se vertió en agua, se aciduló con HCl diluido y se extrajo con cloroformo. El residuo, compuesto de los isómeros 3-ol y 3-ol fue cromatografiado en cromatografía usando como eluyente (benceno:AcOEt 99/1) obteniéndose 3 $\beta$ -ol 64 (25 mgr.) y 3 $\alpha$ -ol 63 (5 mgr.).

El isómero 3 $\beta$ -ol cristalizó de MeOH, p.f. 257-259°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ : 3610 (OH), 1720, 1250 y 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%): 486 ( $M^+$ , 6), 471 ( $M^+ - \text{Me}$ , 35), 468 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 19), 453 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{Me}$ , 31), 413 ( $M^+ - \text{OAc}$ , 4), 399 (c, 3), 304 (a, 5), 275 (b, 100), 263 (d, 9), 183 (e, 38). Para los fragmentos ver esquema 50 (X= $\beta$ -OH,  $\alpha$ -H; R<sub>1</sub>=Me; R<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>OAc).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
 486.4060 (C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>O<sub>3</sub>), 471.3872 (C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>O<sub>3</sub>), 468.3939 (C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub>), 453.3745 (C<sub>31</sub>H<sub>49</sub>O<sub>2</sub>), 399.3309 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>O<sub>2</sub>), 275.2349 (C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O), 263.1983 (C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>), 183.1367 (C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.82, 0.92, 0.94, 0.97, 1.00 y 1.16 (18H, s, 6 grupos metilos), 0.92 (3H, d, J=7Hz, Me-23), 2.04 (3H, s, OAc), 3.70 (3H, s-ancho, 2H-C<sub>30</sub>, H-C<sub>3</sub>).

El isómero 3a 63 cristalizó de MeOH, p.f. 286-288°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max.}}$  : 3600 (OH), 1720, 1250 y 1020  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%): 486 ( $M^+$ , 5), 471 ( $M^+ - \text{Me}$ , 14), 468 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 65), 453 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{Me}$ , 100), 399 (c, 10), 304 (a, 6), 275 (b, 90), 263 (d, 19), 183 (e, 45). Para los fragmentos ver esquema 50 ( $X = \alpha\text{-OH}$ ,  $\beta\text{-H}$ ;  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{OAc}$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.75, 0.78, 0.96, 0.97, 1.01 y 1.17 (18H, s, 6 grupos metilo), 0.86 (3H, d,  $J = 7\text{Hz}$ , Me-23), 2.04 (3H, s, OAc), 3.3 (1H, m,  $W_{1/2} = 30\text{Hz}$ , H-C<sub>3</sub>), 3.71 (2H, s, 2H-C<sub>30</sub>).

#### 2.8.2.- Funcionalización del 30-acetato-friedelan-3 $\beta$ -30-diol.-

A una solución de 64 (22 mgr.) en ciclohexano (8 ml.) se le añadió yodo (9 mgr.) y IBDA (36 mgr.). La suspensión resultante se mantuvo a 40°C mientras era irradiada con dos lámparas de 100 W durante 2.5 horas. Al cabo de este tiempo se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos una vez lavados con solución saturada de tiosulfato sódico y agua se llevaron a sequedad. El residuo se cromatografió en cromatotrón (benceno:AcOEt 99/1) obteniéndose 65 (7 mgr.) y 66 (5 mgr.).

El acetato de 25-yodo-3 $\beta$ ,24-epoxi-friedelan-30-ol (65) cristalizó de  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{MeOH}$  p.f. 180°C (con descomposición).

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max.}}$  : 1720, 1250 y 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%): 482 ( $M^+ - \text{IH}$ , 60), 467 ( $M^+ - \text{IH} - \text{Me}$ , 9),

300 (a -IH,9), 271 (b -IH,58), 263 (d ,100), 183 (e ,35). Para los fragmentos ver esquema 51 ( $R_1=Me$ ,  $R_2=CH_2OAc$ ,  $R_3=I$ ).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
 482.3766 ( $C_{32}H_{50}O_3$ ), 467.3496 ( $C_{31}H_{47}O_3$ ), 300.2444 ( $C_{21}H_{32}O$ ), 263.2007 ( $C_{17}H_{27}O_2$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.98, 1.02, 1.05, 1.18 (12H,s, 4 grupos metilo), 0.91 (3H,d,J=7Hz,Me-23), 2.05 (3H,s,OAc), 3.50, 4.31 (2H,AB,J=8.4Hz,2H-C<sub>24</sub>), 3.62, 3.83 (2H,AB,J=11.6Hz,2H-C<sub>25</sub>), 3.70 (2H,s, 2H-C<sub>30</sub>), 3.8 (1H,m,W1/2=5Hz,H-C<sub>3</sub>).

El acetato de 3 $\beta$ ,24-epoxi-friedelan-30-ol (66) cristalizó de MeOH, p.f. 193-195°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$ : 1720, 1250 y 1030  $cm^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 484 ( $M^+$ ,18), 469 ( $M^+-Me$ ,30), 399 (c ,1), 302 (a ,12), 273 (b ,100), 263 (d ,13), 183 (e ,48). Para los fragmentos ver esquema 51 ( $R_1=Me$ ,  $R_2=CH_2OAc$ ,  $R_3=I$ ).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
 484.3888 ( $C_{32}H_{52}O_3$ ), 469.3651 ( $C_{31}H_{49}O_3$ ), 183.1387 ( $C_{11}H_{19}O_2$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.89 (3H,d,J=7Hz,Me-23), 0.92, 0.95, 0.97, 1.00, 1.16 (15H,s, 5 grupos metilo), 2.04 (3H,s,OAc), 3.39, 4.20 (2H,AB,J=8.1Hz,2H-C<sub>24</sub>), 3.70 (2H,s,2H-C<sub>30</sub>), 3.8 (1H,m,W1/2=5Hz,H-C<sub>3</sub>).

## 2.9.-Síntesis y funcionalización 4 $\beta$ -colestanol

### 2.9.1.-Síntesis 4 $\beta$ -colestanol.

#### Colest-4-en (68).-

A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (12.7 gr.) en eter etílico (150 ml.) se le añadió una solución de colestanona (67) (12.7 gr.) en eter (150 ml.) y después de enfriar el conjunto a 0 °C se le añadió otra solución de tricloruro de aluminio (12.7 gr.) en eter (150 ml.) preparada previamente por adición cuidadosa del  $\text{Cl}_3\text{Al}$  al eter enfriado en baño de hielo. La mezcla resultante se reflujo durante 6 horas. A su término, y una vez enfriada a 0 °C, se destruyó el exceso de reactivo con una solución saturada de sulfato sódico en agua. Una vez decantada la capa etérea, se lavó el precipitado con acetato de etilo. Los extractos orgánicos concentrados a vacío, se cromatografiaron en columna seca de gel de sílice-nitrato de plata al 8% obteniéndose colest-4-en (68) (5.04 gr.) y colest-3-en (69) (3.2 gr.).

#### 4-ceto-5 $\alpha$ -colestano (70).-

A una solución de colest-4-en (2.05 gr.) en THF (70 ml.), bajo atmósfera inerte (argón) y a 0 °C, se le añadió una solución de diborano en THF (5 ml., 1M) y se dejó subir la temperatura a 20 °C, después de 24 horas se añadió hidróxido sódico 3N (10 ml.) y peróxido de hidrógeno del 30% (10 ml.) y se aumentó la temperatura a 50 °C durante 1 hora. Después de verter en agua y acidular con ácido clorhídrico diluido se

extrajo con cloroformo. El residuo, sin purificar, se disolvió en acetona y trató con reactivo de Jones. El exceso de reactivo se destruyó con MeOH y la reacción se extrajo como es usual. El residuo se trató con potasa metanólica al 3% durante 24 h. y después de extraer y concentrar se cromatografió en columna seca (benceno) obteniéndose 4-ceto-5 $\beta$ -colestano (71) (0.109 gr.) y 4-ceto-5 $\alpha$ -colestano (70) (1.42 gr.).

El 4-ceto-5 $\beta$ -colestano (71) cristalizó de MeOH p.f. 107-109°C,  $[\alpha]_D^{25} = +39$  (c, 0.242).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max.}$ : 1710  $\text{cm}^{-1}$  (CO).

Espectro de masas iones a m/e (%): 386 ( $M^+$ , 59), 371 ( $M^+ - \text{Me}$ , 19), 368 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 6), 353 ( $M^+ - \text{Me} - \text{H}_2\text{O}$ , 7), 273 ( $M^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}$ , 4), 246 ( $M^+ - \text{C}_8\text{H}_{17} - \text{CO} + \text{H}$ , 20), 231 ( $M^+ - \text{C}_8\text{H}_{17} - \text{CO} - \text{Me} + \text{H}$ , 75), 111 (100).

Espectro de R.M.N. (200 MHz.)  $\delta$ : 0.61 (3H, s, Me-18), 0.83 (6H, d, J=6.9Hz, Me-26 y Me-27), 0.85 (3H, d, J=6.6Hz, Me-21), 1.08 (3H, s, Me-19).

Espectro de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  (asignación y multiplicidad)  $\delta$ : 12.12 (18, c) 18.85 (21, c), 20.29 (6, t), 20.47 (2, t), 21.08 (11, t), 22.71 (26, c), 22.95 (27, c), 23.31 (19, c), 24.03 (23, t), 24.33 (15, t), 27.73 (7, t), 28.16 (25, d), 28.41 (16, t), 35.41 (8, d), 35.95 (20, d), 36.34 (22, t), 36.68 (1, t), 39.69 (24, t), 40.07 (12, t), 40.75 (10, s), 41.69 (3, t), 42.66 (13, s), 56.47 (14, d), 56.47 (17, d), 57.33 (5, d), 212.48 (4, s).

El 4-ceto-5 $\alpha$ -colestano cristalizó de MeOH, p.f. 99-101°C,  $[\alpha]_D^{25} = +30$  (c, 0.314).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max.}$ : 1705  $\text{cm}^{-1}$  (CO).

Espectro de masas iones a m/e (%): 386 ( $M^+$ , 71), 371 ( $M^+ - Me$ , 17), 368 ( $M^+ - H_2O$ , 4), 353 ( $M^+ - Me - H_2O$ , 7), 273 ( $M^+ - C_8H_{17}$ , 4), 246 ( $M^+ - C_8H_{17} - CO + 1H$ , 19), 231 ( $M^+ - C_8H_{17} - CO - Me + 1H$ , 100).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.62 (3H, s, Me-18), 0.71 (3H, s, Me-19), 0.84 (6H, d, J=7.1Hz, Me-26 y Me-27), 0.87 (3H, d, J=7.2Hz, Me-21).

Espectro de R.M.N. de  $^{13}C$  (asignación y multiplicidad)  $\delta$ : 12.25 (18, c) 13.93 (19, c), 18.85 (21, c), 20.65 (2, t), 21.85 (11, t), 22.72 (26, c), 22.89 (6, t), 24.03 (23, t), 24.29 (15, t), 28.18 (25, d), 28.37 (16, t), 30.63 (7, t), 35.21 (8, d), 35.94 (20, d), 36.35 (22, t), 37.79 (16, t), 39.69 (24, t), 40.19 (12, t), 41.40 (3, t), 42.71 (10, s), 54.64 (9, d), 56.52 (14, d), 56.52 (17, d), 59.40 (5, d), 213.40 (4, s).

5  $\alpha$ -colestán-4 $\beta$ -ol (72).-

A una solución de 70 (1.5 gr.) en etanol (150 ml.) se le añadió borohidruro sódico (0.7 gr.) y la suspensión resultante se mantuvo a temperatura ambiente, mientras era agitada, durante 105 minutos. A su término se vertió sobre agua, se aciduló con ácido clorhídrico diluido y se extrajo como es usual. El residuo se cromatografió en columna seca (benceno-AcOEt 97/3) obteniéndose 5 $\alpha$ -colestán-4 $\beta$ -ol (72) (1.21 gr.) y 5 $\alpha$ -colestán-4 $\alpha$ -ol (0.27 gr.).

El producto 72 cristalizó de acetona, p.f. 128-130°C,  $[\alpha]_D^{25} = +30$  (c, 0.280).

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$ : 3610  $cm^{-1}$  (OH).

Espectro de masas iones a  $m/e$  (%): 388 ( $M^+$ ,52), 373 ( $M^+-Me$ ,36); 370 ( $M^+-H_2O$ ,30), 355 ( $M^+-Me-H_2O$ ,26), 233 (100), 215 (77), 201 (18).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.62 (3H,s,Me-18), 0.84 (6H,d,J=7.0Hz,Me-26 y Me-27), 0.88 (3H,d,J=6.7Hz,Me-21), 1.00 (3H,s,Me-19), 3.77 (1H,m,W1/2= Hz,H-C<sub>4</sub>).

Espectro de R.M.N. de  $^{13}C$  (asignación, multiplicidad)  $\delta$  : 12.26 (18,c), 14.87 (19,c), 17.17 (2,t), 18.87 (21,c), 20.43 (11,t), 22,70 (26,c), 22.94 (27,c), 24.04 (23,t), 24.39 (15,t), 26.19 (6,t), 28.18 (25,d), 28.38 (16,t), 32.60 (7,t), 34.06 (3,t), 35.77 (8,d), 35.98 (20,d), 36.42 (10,s), 36.42 (22,t), 38.77 (1,t), 39.76 (24,t), 40.21 (12,t), 42.83 (13,s), 55.81 (9,d), 56.56 (17,d), 59.29 (5,d), 59.94 (14,d), 72.71 (4,d).

El 5 $\alpha$ -coleston-4 $\alpha$ -ol cristalizó de acetona, p.f. 186-188 °C,  $[\alpha]_D^{+5}$  (c,0.291).

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$  : 3605  $cm^{-1}$  (OH).

Espectro de masas iones a  $m/e$  (%) : 388 ( $M^+$ ,49), 373 ( $M^+-Me$ ,37), 370 ( $M^+-H_2O$ ,25), 355 ( $M^+-Me-H_2O$ ,14), 233 (100), 215 (65), 201 (11).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.62 (3H,s,Me-18), 0.77 (3H,s,Me-19), 0.84 (6H,d,J=6.6Hz,Me-26 y Me-27), 0.87 (3H,d,J=6.7Hz,Me-21), 3.42 (1H,m,W1/2=30Hz,H-C<sub>4</sub>).

Espectro de R.M.N. de  $^{13}C$  (asignación, multiplicidad)  $\delta$  : 12.23 (18,c) 13.62 (19,c), 18.84 (21,c), 20.57 (2,t), 21.07 (11,t), 22.70 (26,c), 22.90 (6,t), 22.94 (27,c), 24.01 (23,t), 24.32 (15,t), 28.16 (25,d), 28.40

(16,t), 31.77 (7,t), 35.33 (8,d), 35.96 (20,d), 36.36 (22,t), 36.46 (3,t), 37.68 (10,s), 38.11 (1,t), 39.69 (24,t), 40.23 (12,t), 42.64 (13,s), 54.30 (5,d), 54.83 (9,d), 56.48 (17,d), 56.72 (14,d), 70.61 (4,d).

### 2.9.2.- Funcionalización del 4 $\beta$ -colestanol.

A una solución de 72 (410 mgr.) en ciclohexano (50 ml.) se le añadió IBDA (680 mgr.) y yodo (400 mgr.), la suspensión resultante se mantuvo a 35°C mientras era irradiada, durante 90 minutos. A su término la reacción se vertió sobre agua y se extrajo como es usual. El residuo se cromatografió en cromatotrón (n-hexano:AcOEt 98/2, benceno), obteniéndose el 19-yodo derivado 73 (104 mgr.), 74 (34 mgr.), la lactona 75 (70 mgr.) y 76 (46 mgr.).

El 19-yodo-4 $\beta$ ,19-epoxi-5 $\alpha$ -colestano 73 cristalizó de cloroformo-metanol, p.f. 230-233°C,  $[\alpha]_D^{25} = +96$  (c, 0.304).

Espectro de masas (15 e.V.) iones a m/e (%): 385 (M<sup>+</sup>-I, 100), 367 (M<sup>+</sup>-I-H<sub>2</sub>O, 20), 355 (M<sup>+</sup>-I-CH<sub>2</sub>O, 19), 341 (8), 201 (19).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.67 (3H,s, Me-18), 0.83 (6H,d, J=6.6Hz, Me-26 y Me-27), 0.86 (3H,d, J=6.7Hz, Me-21), 3.84 (1H,m, W1/2=10Hz, H-C<sub>4</sub>), 5.60 (1H,s, H-C<sub>19</sub>).

Espectro de R.M.N. de <sup>13</sup>C (asignación, multiplicidad)  $\delta$ : 12.38 (18,c), 18.90 (21,c), 22.73 (26,c), 22.98 (27,c), 23.06 (11,t), 24.04 (23,t), 24.37 (15,t), 26.92 (6,t), 28.19 (25,d), 28.41 (16,t), 30.24 (1,t), 31.73 (7,t), 33.00 (3,t), 35.90 (20,d), 36.38 (22,t), 36.70 (8,d), 39.72 (24,t), 40.89 (12,t), 43.03 (13,s), 47.01 (10,s), 48.56 (9,d), 52.58 (5,d), 56.25 (17,d),

56.60 (14,d), 81.14 (4,d), 104.52 (19,d).

El producto 74 cristalizó de MeOH, p.f. 90-92°C,  $[\alpha]_D = -68$  (c, 0.096).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max.}$  : 1710  $\text{cm}^{-1}$  (OCHO).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 400 ( $M^+$ , 0.5), 385 ( $M^+ - \text{Me}$ , 0.8), 370 ( $M^+ - 2\text{Me}$ , 0.7), 354 ( $M^+ - \text{HCO}_2\text{H}$ , 100), 339 ( $M^+ - \text{HCO}_2\text{H} - \text{Me}$ , 6), 241 ( $M^+ - \text{HCO}_2\text{H} - \text{C}_8\text{H}_{17}$ , 21), 199 (27).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.64 (3H, s, Me-18), 0.84 (6H, d, J=6.9Hz, Me-26 y Me-27), 0.89 (3H, d, J=6.4Hz, Me-21), 5.19 (1H, m, W1/2=20Hz, H-C<sub>4</sub>), 5.34 (3H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>1</sub>), 8.10 (1H, s, OCHO).

Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (asignación, multiplicidad)  $\delta$  : 12.23 (18, c), 18.86 (21, c), 22.73 (26, c), 22.78 (26 11, t), 22.99 (27, c), 23.98 (11 6 2, t), 24.13 (23, t), 24.64 (15, t), 25.32 (3 6 6, t), 28.12 (6 6 3, t), 28.18 (25, d), 28.44 (16, t), 31.04 (7, t), 35.95 (20, d), 36.34 (22, t), 39.71 (24, t), 39.76 (12, t), 41.55 (8 6 9, d), 43.12 (13, s), 43.29 (9 6 8, d), 48.10 (5, d), 56.30 (17, d), 56.56 (14, d), 72.79 (4, d), 114.95 (1, d), 141.85 (10, s), 161.02 (19, d).

El producto 74 (12 mgr.) fue tratado con KOH/MeOH (3%) a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación se vertió sobre agua, se aciduló con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con cloroformo. El residuo purificado en cromatotrón (benceno) condujo al alcohol 79 (9 mgrs.) que cristalizó de MeOH, p.f. 111-112°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max.}$  : 3600  $\text{cm}^{-1}$  (OH).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 372 ( $M^+$ , 4), 370 ( $M^+ - H_2$ , 13), 354 ( $M^+ - H_2O$ , 100), 259 ( $M^+ - C_8H_{17}$ , 4), 241 ( $M^+ - H_2O - C_8H_{17}$ , 28).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
372.3527 ( $C_{26}H_{44}O$ ), 370.3279 ( $C_{26}H_{42}O$ ), 354.3616 ( $C_{26}H_{42}$ ), 259.2463 ( $C_{19}H_{32}$ ), 241.1931 ( $C_{18}H_{25}$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.66 (3H, s, Me-18), 0.87 (6H, d, J=6.6Hz, Me-26 y Me-27), 0.92 (3H, d, J=6.5Hz, Me-21), 3.94 (1H, m, W1/2=20Hz, H-C<sub>4</sub>), 5.33 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>1</sub>).

La lactona 75 cristalizó de MeOH, p.f. 161-163°C,  $[\alpha]_D^{25} = +5$  (c, 0.328).

Espectro de I.R.  $\nu_{max.}$  : 1760  $cm^{-1}$  (lactona pentagonal).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 400 ( $M^+$ , 48), 385 ( $M^+ - Me$ , 4), 372 ( $M^+ - CO$ , 3), 356 ( $M^+ - CO_2$ , 15), 355 (22), 246 (53), 245 (52), 101 (100).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.70 (3H, s, Me-18), 0.83 (6H, d, J=6.6Hz, Me-26 y Me-27), 0.88 (3H, d, J=6.9Hz, Me-21), 4.22 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>4</sub>).

Espectro de R.M.N. de  $^{13}C$  (asignación, multiplicidad)  $\delta$  : 12.07 (18, c)  
18.81 (2, t), 18.89 (21, c), 20.71 (11, t), 22.72 (26, c), 22.96 (27, c), 24.01 (23, t), 24.30 (15, t), 27.21 (7, t), 27.96 (6, t), 28.18 (25, d), 28.35 (16, t), 29.81 (1, t), 31.73 (3, t), 35.89 (20, d), 36.38 (22, t), 37.73 (8, d), 39.70 (24, t), 40.27 (12, t), 42.80 (13, s), 46.86 (9, d), 49.32 (10, s), 50.98 (5, d), 56.05 (14, d), 56.46 (17, d), 79.97 (4, d), 178.55 (19, s).

Los datos espectroscópicos siguientes corresponden al producto 76, amorfo, equilibrio 4/2 entre las dos formas hemiacetálicas.

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max.}}$  : 3600  $\text{cm}^{-1}$  (OH).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 402 ( $\text{M}^+$ , 1), 400 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2$ , 4), 356 ( $\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{H}$ , 100), 341 ( $\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{H} - \text{Me}$ , 65), 343 ( $\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{H} - \text{C}_8\text{H}_{17}$ , 71), 217 (46), 201 (87).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.64 y 0.67 (3H, s, s, Me-18), 0.83 (6H, d, J=6.5Hz, Me-26 y Me-27), 0.86 (3H, d, J=6.4Hz, Me-21), 3.91 y 4.13 (1H, d, d, J=10Hz, H-C<sub>4</sub>), 5.11 y 5.57 (1H, m, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>19</sub>).

Tratamiento de 76 con EtOH/ ácido clorhídrico.-

Una solución de 76 (20 mgr.) en EtOH con trazas de ácido clorhídrico (5 ml.), se dejó a temperatura ambiente 1 hora. A su término se vertió sobre agua y se extrajo como es usual. El residuo se purificó en cromatotrón (n-hexano:AcOEt 98/2) obteniéndose (80, 13 mgr.) y (81, 6 mgr.).

El producto 80 es amorfo.

Espectro de masas iones a m/e (%) : 385 ( $\text{M}^+ - \text{OEt}$ , 4), 384 ( $\text{M}^+ - \text{EtOH}$ , 3), 369 ( $\text{M}^+ - \text{EtOH} - \text{Me}$ , 5), 356 ( $\text{M}^+ - \text{EtOH} - \text{CO}$ , 100), 353 ( $\text{M}^+ - \text{EtOH} - \text{MeO}$ , 10), 341 ( $\text{M}^+ - \text{EtOH} - \text{CO} - \text{Me}$ , 37), 243 (40), 217 (12), 201 (46).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.67 (3H, s, Me-18), 0.84 (6H, d, J=6.7Hz, Me-26 y Me-27), 0.87 (3H, d, J=6.9Hz, Me-21), 1.21 (3H, t, J=7Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.35, 3.82 (2H, m, m, W1/2=19Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.06 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>4</sub>)

4.68 (1H, s, H-C<sub>19</sub>).

Irradiación a 1.21  $\delta$  sistema AB a 3.43 y 3.89  $\delta$ ,  $J_{AB}=9.7\text{Hz}$ .

El producto 81 es amorfo.

Espectro de masas iones a m/e (%): 385 (M<sup>+</sup>-OEt, 3), 384 (M<sup>+</sup>-EtOH, 1), 356 (M<sup>+</sup>-EtOH-CO, 100), 341 (M<sup>+</sup>-EtOH-CO-Me, 44), 243 (49), 217 (29), 201 (50).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.64 (3H, s, Me-18), 0.84 (6H, d, J=6.7Hz Me-26 y Me-27), 0.87 (3H, d, J=7Hz, Me-21), 1.21 (3H, t, J=7Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.51, 3.80 (2H, m, m, W1/2=19Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.88 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>4</sub>), 5.16 (1H, s, H-C<sub>19</sub>).

Tratamiento de 76 con reactivo de Jones.-

A una solución de 76 (10 mgr.) en acetona (2 ml.), se le añadió reactivo de Jones hasta que esta se puso naranja. El exceso de reactivo se destruyó con MeOH, y después de extraer, se purificó en cromatotrón (Be:AcOEt 95/5) obteniéndose 75 con rendimiento cuantitativo.

Tratamiento de 73 con Zn/ ácido acético.-

A una solución de 73 (28 mgr.) en ácido acético glacial (5 ml.) se le añadió Zn en polvo y la mezcla resultante se reflujo durante 2.5 horas. Separado el precipitado por filtración, se diluyó con agua, se neutralizó con bicarbonato sódico y se extrajo como es usual. El residuo se cromatografió en cromatotrón (benceno) obteniéndose (77 13 mgr.) y (78 6 mgr.).

El producto 77 cristalizó de acetona p.f. 202-204 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +45$  (c, 0.186).

Espectro de masas iones a m/e (%): 386 ( $M^+$ , 36), 371 ( $M^+ - Me$ , 5), 368 ( $M^+ - H_2O$ , 4), 343 ( $M^+ - C_3H_7$ , 25), 273 ( $M^+ - C_8H_{17}$ , 4), 255 ( $M^+ - C_8H_{17} - H_2O$ , 5), 246 (21), 232 (50), 215 (22), 201 (100).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
 386.3542 ( $C_{27}H_{46}O$ ), 371.3369 ( $C_{26}H_{43}O$ ), 368.3422 ( $C_{27}H_{44}$ ), 355.3404 ( $C_{26}H_{43}$ ), 273.2203 ( $C_{19}H_{29}O$ ), 255.2070 ( $C_{19}H_{27}$ ), 246.1975 ( $C_{17}H_{26}O$ ), 232.1784 ( $C_{16}H_{24}O$ ), 215.1769 ( $C_{16}H_{23}$ ), 201.1630 ( $C_{15}H_{21}$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.62 (3H, s, Me-18), 0.84 (6H, d, J=6.3Hz, Me-26 y Me-27), 0.86 (3H, d, J=5.1Hz, Me-21), 3.64, 3.86 (2H, AB,  $J_{AB} = 8.1$ Hz, 2H- $C_{19}$ ), 3.89 (1H, m, W1/2=5Hz, H- $C_4$ ).

Espectro de R.M.N. de  $^{13}C$  (asignación y multiplicidad)  $\delta$ : 12.36 (18, c), 18.84 (21, c), 19.58 (2, t), 22.72 (26, c), 22.98 (27, c), 23.95 (11, t), 24.03 (23, t), 24.25 (15, t), 26.89 (6, t), 28.18 (25, d), 28.42 (16, t), 29.80 (7, t), 32.82 (3, t), 35.94 (20, d), 36.36 (22, t), 36.36 (1, t), 36.69 (8, d), 39.70 (24, t), 40.55 (12, t), 43.05 (13, s), 46.13 (10, s), 48.22 (5, d), 51.61 (9, d), 55.91 (14, d), 56.66 (17, d), 71.43 (19, t), 81.47 (4, d).

El producto 78 es amorfo, mezcla 1/1 de acetatos de los hemiacetales.

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$ : 1730, 1240  $cm^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas, 15 e.V., iones a m/e (%): 444 ( $M^+$ , 1).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 401 ( $M^+ - OAc$ , 1), 384 ( $M^+ - AcOH$ , 28), 369 ( $M^+ - AcOH - Me$ , 6), 366 ( $M^+ - AcOH - H_2O$ , 3), 356 ( $M^+ - AcOH - CO$ , 100), 355 ( $M^+ - AcOH - COH$ , 79), 341 ( $M^+ - AcOH - CO - Me$ , 25), 243 ( $M^+ - AcOH - CO - C_8H_{17}$ , 34), 201 (51).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.61 y 0.64 (3H, s, s, Me-18), 0.83 (6H, d, J=6.4Hz, Me-26 y Me-27), 0.86 (3H, d, J=5.6Hz, Me-21), 2.09 y 2.10 (3H, s, s, OAc), 3.98 y 4.18 (1H, m, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>4</sub>), 5.92 y 6.26 (1H, s, s, H-C<sub>19</sub>).

**2.10.-Tratamiento de acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dietil y dibencilfosforamida con IBDA y yodo; y con IBTF y yodo**

2.10.1.-Tratamiento del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dietilfosforamida con IBDA y yodo.-

Una suspensión de 4b (70 mgr.), yodo (197.7 mgr.) y IBDA (502 mgr.) en ciclohexano (10 ml.) fue tratada en las mismas condiciones que para la reacción con TAP y yodo. En estas condiciones no se observó reacción recuperándose en su totalidad el producto de partida.

2.10.2.-Tratamiento del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dibencilfosforamida con IBDA y yodo.-

Una suspensión de 6b (100 mgr.), yodo (195.5 mgr.) y IBDA (595.3 mgr.) en ciclohexano (12 ml.) fue tratada en las mismas condiciones que para la reacción con TAP y yodo. En estas condiciones no se observó reacción recuperándose en su totalidad el producto de partida.

2.10.3.-Tratamiento del acetato de 5 $\alpha$ -coleston-3 $\beta$ -ol-6 $\beta$ -dietilfosforamida con IBTF y yodo.-

Una suspensión de 4b (65 mgr.), yodo (84 mgr.) y IBTF (473 mgr.) en ciclohexano (8 ml.) fue tratada en las mismas condiciones que para la reacción con TAP y yodo. La reacción se extrajo de la forma habitual, se cromatografió en columna seca (n-hexano:AcOEt 1/1) y el producto obtenido resultó ser una mezcla de 4b/7 2/1.

2.11.- Reacción de los acetatos de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20S-dietil y  
20R-dibencilfosforamida con IBDA y yodo.

2.11.1.-Reacción del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20S-dietilfosforamida con IBDA y yodo.-

Una suspensión de 18 (30 mgr.), yodo (8 mgr.) y IBDA (21 mgr.) en ciclohexano (3 ml.) y diclorometano (1 ml.) fue irradiada de la forma usual durante 1 hora 20 minutos a 50°C. La reacción se extrajo de la manera habitual y el residuo una vez disuelto en acetona (3 ml.) fue tratado con acetato de plata (30 mgr.) en ausencia de luz a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción fue filtrada y el filtrado concentrado a vacío. El nuevo residuo se cromatografió en columna seca (n-hexano:AcOEt 60/40) obteniéndose 22 (19 mgr.) y recuperándose 18 (7 mgr.).

2.11.2.- Reacción del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20R-dibencilfosforamida con IBDA y yodo.

Una suspensión de 24 (100 mgr.), yodo (40.9 mgr.) y IBDA (57 mgr.) en ciclohexano fue irradiada con dos lámparas de 100 W mientras era agitada a 50°C durante 3 horas. La reacción se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de tiosulfato sódico y agua, y una vez secada sobre sulfato sódico anhidro se concentró a sequedad a vacío. El residuo se cromatografió en columna seca (n-hexano:AcOEt 80/20) obteniéndose producto de partida 24 (35 mgr.) y el 18-yodo derivado 82 (15.6 mgr.).

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$  : 3380 (NH), 1720 (OAc), 1495 (Ph), 1250  $\text{cm}^{-1}$

(P=O, OAc):

Espectro de masas iones a m/e (%): 602 ( $M^+$ -IH-Me, 27), 542 ( $M^+$ -IH-Me-AcOH, 4), 432 (21), 342 (100).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)

602.3077 ( $C_{36}H_{45}O_5NP$ ), 542.2626 ( $C_{34}H_{41}O_3NP$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.97 (3H, s, Me-19), 1.20 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 2.00 (3H, s, OAc), 3.06, 3.21 (2H, AB, J=11.8Hz, 2H-C<sub>18</sub>), 3.5 (1H, m, W1/2=27Hz, H-C<sub>20</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=25Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.02 (4H, m, W1/2=16Hz, OCH<sub>2</sub>-Ph), 5.34 (1H, m, W1/2=11Hz, H-C<sub>6</sub>), 7.32 (10H, s-ancho, Ph).

CAPITULO 3º

### 3.2.-Reacción de 8a,12-epoxi-labdan-15-oico con IBDA y yodo.

Una suspensión de 54 (370 mgr.), yodo (292 mgr.) y IBDA (370 mgr.) en ciclohexano (35 ml.) fue irradiada con dos lámparas de 100 W de filamento tungsten durante 1 hora a reflújo. A su término la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de tiosulfato sódico y agua, y se concentraron a sequedad. El residuo se cromatografió en cromatotrón utilizando como eluyente (n-hexano:AcOEt 95/5) obteniéndose 83 (258 mgr.) y una mezcla de las dos lactonas 84 y 85 (36 mgr.).

Los datos espectroscópicos del producto 83 son los siguientes:

Espectro de masas iones a m/e (%) : 404 ( $M^+$ , 2), 389 ( $M^+ - Me$ , 28), 235 ( $a$ , 51), 217 ( $a - H_2O$ , 18), 191 ( $b$ , 100). Para los fragmentos ver esquema 59.

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
 404.1595 ( $C_{19}H_{33}OI$ ), 389.1258 ( $C_{18}H_{30}OI$ ), 235.2093 ( $C_{16}H_{27}O$ ), 217.1955 ( $C_{16}H_{25}$ ), 191.1808 ( $C_{14}H_{23}$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.79x2, 0.84 (9H, s, Me-18, Me-19 y Me-20), 0.91, 1.01 (3H, d, d, J=6.5Hz, Me-16), 1.07, 1.10 (3H, s, s, Me-17), 2.8-4.3 (3H, m, H-C<sub>12</sub>, 2H-C<sub>14</sub>).

La lactona 84 cristalizó de n-hexano, p.f. 145-149 °C,  $[\alpha]_D^{+20}$  (c, 0.150).

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$ : 1770  $cm^{-1}$  (lactona pentagonal).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 320 ( $M^+$ , 2), 305 ( $M^+ - Me$ , 100), 251 ( $c$ , 27), 191 ( $b$ , 48), 125 ( $d$ , 24). Para los fragmentos ver esquema 59 (X=0).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
 320.2367 ( $C_{20}H_{32}O_3$ ), 305.2126 ( $C_{19}H_{29}O_3$ ), 251.1985 ( $C_{16}H_{27}O_2$ ), 191.1743 ( $C_{14}H_{23}$ ), 125.0592 ( $C_7H_9O_2$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.81, 0.85x2 (9H, s, Me-18, Me-19 y Me-20)  
 1.07 (3H, d, J=6.4Hz, Me-16), 1.28 (3H, s, Me-17).

La lactona 85 cristalizó de n-hexano, p.f. 196-198 °C,  $[\alpha]_D = -34$   
 (c, 0.106).

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$  : 1770  $cm^{-1}$  (lactona pentagonal).

Espectro de masas iones m/e (%) : 320 ( $M^+$ , 15), 305 ( $M^+ - Me$ , 100), 251 ( $c$ , 16), 191 ( $b$ , 49), 125 ( $d$ , 21).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
 320.2012 ( $C_{20}H_{32}O_3$ ), 305.2184 ( $C_{19}H_{29}O_3$ ), 251.2012 ( $C_{16}H_{27}O_2$ ), 191.1807 ( $C_{14}H_{23}$ ), 125.0601 ( $C_7H_9O_2$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.80, 0.83, 0.85 (9H, s, Me-18, Me-19 y Me-20), 1.07 (3H, d, J=7.1Hz, Me-16), 1.12 (3H, s, Me-17).

### 3.3.- Síntesis de los acetatos de androst-5-en-3 $\beta$ -ol-17 $\alpha$ y 17 $\beta$ -yodo.

#### 3.3.1.-Acetato de 21-nor-pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20-oico (86).-

A una solución de pregnenolona 13 (7.2 gr.) en dioxano (275 ml.) y agua (80 ml.) se le añadió a 5°C una solución de hipobromito preparada con hidróxido sódico (10.5 gr.) en agua (90 ml.) mas bromo (3.46 ml.) y dioxano (60 ml.). La solución resultante se agitó durante 3 horas, al cabo de este tiempo se le añadió sulfito sódico anhidro (2.5 gr.) en agua (25 ml.) y se reflujo durante 15 minutos. Posteriormente a 90°C se le añadió HCl concentrado (12.5 ml.). La reacción se dejó enfriar y se extrajo con AcOEt de la manera habitual. Una vez concentrado a vacío el residuo fue disuelto en piridina (47 ml.) y agua (5 ml.), se le añadió anhídrido acético y se reflujo durante una hora. Se vertió sobre agua y se extrajo de la manera usual. El residuo fue purificado por cromatografía en columna seca (benceno:AcOEt 1/1) obteniéndose 86 (5.5 gr.).

#### 3.3.2.-Acetatos de androst-5-en-3 $\beta$ -ol, 17 $\alpha$ -yodo (88) y 17 $\beta$ -yodo (87).-

Prueba a: En ciclohexano-cloroformo.

A una solución de acetato de 21-nor-pregn-5-en-3 -ol-20-oico (86) (90 mgr.) en ciclohexano-cloroformo (12-3 ml.) se le añadió IBDA (89 mgr.) y se reflujo hasta que se homogeneizó la mezcla. A continuación se le añadió yodo (63.5 mgr.) y la suspensión resultante fue irradiada con dos lámparas de 100 W durante 1 hora 45 minutos. La reacción se extrajo de la manera habitual y el residuo se cromatografió en cromatotrón utilizando como eluyente (n-hexano:AcOEt 98/2). Se obtuvo el isómero 17 -yodo 88 (56

mgr.), el 17 -yodo 87 (18 mgr.) y producto de partida 86 (22 mgr.).

El isómero 17 88 cristalizó de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2/\text{MeOH}$ , p.f. 160-163°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max.}}$  : 1720, 1250 y 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 382 ( $\text{M}^+-\text{AcOH}$ , 34), 367 ( $\text{M}^+-\text{AcOH-Me}$ , 2), 254 ( $\text{M}^+-\text{AcOH-IH}$ , 100), 239 ( $\text{M}^+-\text{AcOH-IH-Me}$ , 41).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.92 (3H, s, Me-18), 1.01 (3H, s, Me-19), 2.02 (3H, s, OAc), 4.35 (1H, d, J=7Hz, H-C<sub>17</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=25Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.35 (1H, m, W1/2=11Hz, H-C<sub>6</sub>).

El isómero 17 87 cristalizó de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ , p.f. 180-182°C.

Espectro I.R.  $\nu_{\text{max.}}$  : 1720, 1250 y 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 382 ( $\text{M}^+-\text{AcOH}$ , 100), 367 ( $\text{M}^+-\text{AcOH-Me}$ , 2), 255 ( $\text{M}^+-\text{AcOH-I}$ , 78), 239 ( $\text{M}^+-\text{AcOH-IH-Me}$ , 11).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.81 (3H, s, Me-18), 1.01 (3H, s, Me-19), 2.01 (3H, s, OAc), 3.74 (1H, t, J=9Hz, H-C<sub>17</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=25Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.35 (1H, m, W1/2=11Hz, H-C<sub>6</sub>).

Prueba b: En tetracloruro de carbono.

A una solución de 86 (40 mgr.) en tetracloruro de carbono (10 ml.) se le añadió IBDA (39 mgr.) y yodo (28 mgr.), la suspensión resultante se trató en las mismas condiciones del apartado a disminuyendo el tiempo de

reacción a 1 hora y 15 minutos, y mejorándose el rendimiento. Se obtuvo de 88 (30 mgr.) y de 87 (10 mgr.).

### 3.4. Síntesis del acetato de 24-nor-5 $\beta$ -colan-3 $\alpha$ -ol-23-yodo (90).

#### 3.4.1.-Acetato de 5 $\beta$ -colan-3 $\alpha$ -ol-24-oico (89b).-

A una solución de ácido litocólico 89a (10 gr.) en piridina seca (12 ml.) se le añadió anhídrido acético (6.5 ml.) y se dejó a temperatura ambiente con agitación durante 18 horas. A continuación la reacción se vertió sobre hielo-agua y se extrajo de la manera habitual con cloroformo. El residuo se cromatografió en columna seca (n-hexano:AcOEt 80/20), obteniéndose 89b (7.61 gr.).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.61 (3H, s, Me-18), 0.88 (3H, d, J=4Hz, Me-21), 0.89 (3H, s, Me-19), 1.99 (3H, s, OAc), 4.7 (1H, m, W1/2=25Hz, H-C<sub>3</sub>).

#### 3.4.2.-Acetato de 24-nor-5 $\beta$ -colan-3 $\alpha$ -ol-23-yodo (85).-

Prueba a: En ciclohexano.

Una solución de 89b (50 mgr.), en ciclohexano (9 ml.) fue calentada hasta que se disolvió todo el ácido, a continuación se le añadió IBDA (42 mgr.) y yodo (30 mgr.), y fue reflujaada mientras era irradiada de la manera usual durante 1.5 horas. La reacción se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavaron con solución saturada de tiosulfato sódico y agua, y se concentraron a sequedad. El residuo resultante fue cromatografiado en columna seca (n-hexano:AcOEt 90/10), obteniéndose el 23-yodo derivado 90 (40.2 mgr.) y

producto de partida 89b (6.8 mgr.).

El producto 90 cristalizó de AcOEt-MeOH.

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$  : 1720, 1250 y 1025  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 500 ( $\text{M}^+$ , 2), 440 ( $\text{M}^+$ -AcOH, 100), 425 ( $\text{M}^+$ -AcOH-Me, 22), 372 ( $\text{M}^+$ -IH, 1), 313 ( $\text{M}^+$ -AcOH-I, 13).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
500.2176 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{I}$ ), 440.1897 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{I}$ ), 372.2896 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_2$ ), 313.2965 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{37}$ ), 312.2854 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{36}$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.64 (3H, s, Me-18), 0.89 (3H, d, J=6Hz, Me-21), 0.90 (3H, s, Me-19), 2.01 (3H, s, OAc), 3.1, 3.3 (2H, m, m, W1/2=29Hz, W1/2=26Hz, 2H-C<sub>23</sub>), 4.7 (1H, m, W1/2=25Hz, H-C<sub>3</sub>).

Prueba b: En diclorometano.

A una solución de 89b (50 mgr.) en diclorometano (7 ml.) se le añadió IBDA (20.5 mgr.) y yodo (15 mgr.), la suspensión resultante se trató en las mismas condiciones del apartado anterior durante 45 minutos. Al cabo de este tiempo se le añadieron las mismas cantidades de IBDA y yodo, y se mantuvo en las mismas condiciones otros 45 minutos, obteniéndose 90 (47.4 mgr.).

Prueba c: En tetracloruro de carbono.

A una solución de 89b en tetracloruro de carbono (9 ml.) se le añadió IBDA (42 mgr.), la suspensión resultante se calentó hasta que se homogeneizó la mezcla. A continuación se le añadió yodo (10.4 mgr.), y la suspensión resultante fue irradiada de la manera usual durante 1.5 horas mientras era refluja. Durante este tiempo se le añadió dos veces yodo (10 mgr.). La reacción se extrajo de la forma usual obteniéndose 90 (56 mgr.).

### 3.5.-Síntesis y reacción del acetato de (25R)-5a-furostan-3 $\beta$ -ol-26-oico.-

#### 3.5.1.- Síntesis del acetato de (25R)-5a-furostan-3 $\beta$ -ol-26-oico (91).-

A una solución de 52 (100 mgr.) en acetona (10 ml.), se le añadió, gota a gota, reactivo de Jones hasta la oxidación del producto de partida. El exceso de reactivo se destruyó añadiendo MeOH, posteriormente se ~~vertió~~ sobre agua y se extrajo como es usual. El residuo fue cromatografiado en columna seca (benceno:AcOEt 80/20) dió 91 (90 mgr.) amorfo.

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$ : 3300-2400 (COOH), 1700 (OAc, C=O), 1250 y 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.76 (3H, s, Me-18 ó Me-19), 0.82 (3H, s, Me-19 ó Me-18), 0.97 (3H, d, J=7Hz, Me-21), 1.16 (3H, d, J=7Hz, Me-27), 2.00 (3H, s, OAc), 3.34 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>22</sub>), 4.3 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>16</sub>), 4.7 (1H, m, W1/2=25Hz, H-C<sub>3</sub>), 8.5 (1H, m, W1/2=30Hz, COOH).

#### 3.5.2.- Reacción del acetato de (25R)-5a-furostan-3 $\beta$ -ol 26-oico con IBDA y yodo.-

A una solución de 91 (200 mgr.) en ciclohexano (20 ml.) se le añadió IBDA (136 mgr.) y yodo (106.7 mgr.), la suspensión resultante fue reflujaada mientras era irradiada con dos lámparas de 100 W. Al cabo de 2 horas la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de tiosulfato

sódico y agua, se concentraron a sequedad y el residuo resultante fue cromatografiado en columna seca (n-hexano:AcOEt 95/5) obteniéndose 92 (183.6 mgr.) y 93 (42.4 mgr.).

Los datos espectroscópicos del producto 92 son los siguientes:

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$  : 1720, 1250 y 1020  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 556 ( $M^+$ ,1), 481 ( $M^+$ -AcOH-Me,1), 429 ( $M^+$ -I,11), 428 ( $M^+$ -IH,4), 386 ( $M^+$ -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>I,22), 373 ( $M^+$ -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>I,25), 315 (a,100), 255 (a-AcOH,75). Para fragmento a vease esquema 62.

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
556.2392 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>O<sub>3</sub>I), 481.2022 (C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>OI), 429.3317 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>O<sub>3</sub>), 428.3285 (C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>), 386.2845 (C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>), 373.2745 (C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>), 315.2341 (C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.76 (3H,s,Me-18), 0.81 (3H,s,Me-19), 0.98 (3H,d,J=7Hz,Me-21), 1.91 (3H,d,J=7Hz,Me-27), 2.00 (3H,s,OAc), 3.3 (1H,m,W1/2=20Hz,H-C<sub>22</sub>), 4.2 (2H,m,W1/2=35Hz,H-C<sub>16</sub> y H-C<sub>25</sub>), 4.6 (1H,m,W1/2=26Hz,H-C<sub>3</sub>).

Los datos espectroscópicos del producto 93 son los siguientes:

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$  : 1720, 1250 y 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 428 ( $M^+$ -AcOH,10), 386 ( $M^+$ -AcOH-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>,49), 373 ( $M^+$ -AcOH-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>,11), 344 ( $M^+$ -AcOH-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O,32), 315 (a,100), 255 (a-AcOH,73).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
428.3308 ( $C_{28}H_{44}O_3$ ), 386.2799 ( $C_{25}H_{38}O_3$ ), 373.2726 ( $C_{24}H_{37}O_3$ ), 344.2659  
( $C_{23}H_{36}O_2$ ), 315.2334 ( $C_{21}H_{31}O_2$ ), 255.2070 ( $C_{19}H_{27}$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.75 (3H, s, Me-18), 0.81 (3H, s, Me-19),  
0.96 (3H, d, J=7Hz, Me-21), 1.17 (3H, d, J=6Hz, Me-27), 2.00 (6H, s, OAc), 3.3  
(1H, m, W1/2=20Hz, H-C<sub>22</sub>), 4.2 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>16</sub>), 4.7 (2H, m, W1/2=26Hz, H-  
C<sub>3</sub> y H-C<sub>25</sub>).

3.5.3.- Reacción del acetato de (25R)-5 $\alpha$ -furostan-3 $\beta$ -ol-26-oico con  
IBTF y yodo.-

A una solución de 91 (50 mgr.) en ciclohexano (5 ml.) a reflujo se le  
añadió con agitación IBTF (45.5 mgr.) y yodo (26.7 mgr.) mientras era  
irradiada con 2 lámparas de 100 W. Pasada 1/2 hora se le añadió IBTF  
(13.3 mgr.) y se dejó en las mismas condiciones 1/2 hora mas. La reacción  
se vertió sobre agua y se extrajo de la forma habitual. Una vez concentra-  
do a vació el residuo resultante fue cromatografiado en columna seca (n-  
hexano:AcOEt 90/10), obteniéndose 94 (18.5 mgr.).

Espectro de I.R.  $\nu_{max}$  : 1770 (OCOCF<sub>3</sub>), 1720, 1250 y 1020 cm<sup>-1</sup> (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 542 (M<sup>+</sup>, 2); 482 (M<sup>+</sup>-AcOH, 2), 386  
(M<sup>+</sup>+H-COCF<sub>3</sub>, 17), 373 (M<sup>+</sup>-cadena lateral, 26), 315 (fragmento a, 100), 255 (a-  
AcOH, 28).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
542.3274 ( $C_{30}H_{45}O_5F_3$ ), 482.2848 ( $C_{28}H_{41}O_3F_3$ ), 315.2364 ( $C_{21}H_{31}O_2$ ), 255.2124  
( $C_{19}H_{27}$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$ : 0.72, 0.73 (3H, s, s, Me-18), 0.80 (3H, s, Me-19), 0.93, 0.94 (3H, d, d, J=7Hz, Me-21), 1.31, 1.32 (3H, d, d, J=6Hz, Me-27), 1.99 (3H, s, OAc), 3.3 (1H, m, W1/2=20Hz, H-C<sub>22</sub>), 4.2 (1H, m, W1/2=22Hz, H-C<sub>16</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=26Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.1 (1H, m, W1/2=21Hz, H-C<sub>25</sub>).

### 3.6.- Síntesis del acetato de pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20-yodo (96).-

A una solución del acetato de pregn-5-en-3-ol-20-ácido carboxílico (95) (50 mgr.) en ciclohexano-cloroformo (6-1 ml.) se le añadió IBDA (45.6 mgr.) y yodo (32.7 mgr.), la solución resultante fue refluada durante 55 minutos mientras era irradiada de la forma usual. La reacción se vertió sobre agua, y extrajo de la manera habitual. Los extractos orgánicos una vez secados sobre sulfato sódico anhidro fueron concentrados a sequedad. El residuo fue purificado por cromatografía en columna seca (n-hexano:AcOEt 80/20), obteniéndose 96 (53.6 mgr.).

Espectro de I.R.  $\nu_{\max}$  : 1720, 1250 y 1030  $\text{cm}^{-1}$  (OAc).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 410 ( $\text{M}^+$ -AcOH, 19), 342 ( $\text{M}^+$ -IH, 1), 283 ( $\text{M}^+$ -AcOH-I, 100), 282 ( $\text{M}^+$ -AcOH-IH, 89).

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)

410.1488 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{I}$ ), 342.2487 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2$ ), 283.2465 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{31}$ ), 282.2303 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{30}$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.65, 0.68 (3H, s, s, Me-18), 0.98, 0.99 (3H, s, s, Me-19), 1.96, 2.04 (3H, d, d, J=7Hz, Me-21), 2.01 (3H, s, OAc), 4.05, 4.30 (1H, m, m, W1/2=20Hz, H-C<sub>20</sub>), 4.6 (1H, m, W1/2=24Hz, H-C<sub>3</sub>), 5.35 (1H, m, W1/2=10Hz, H-C<sub>6</sub>).

### 3.7.- Síntesis y descarboxilación del 3-oxo-friedelan-29-oico.

#### 3.7.1.- Síntesis del 3-oxo-friedelan-29-oico (98).-

Una solución de 29-hidroxi-friedelan-3-ona (97) (103 mgr.) en acetona (10 ml.) fue oxidada con un exceso de reactivo de Jones que se añadió gota a gota y a 0°C. Una vez terminada la reacción el exceso de reactivo se destruyó con MeOH, luego se vertió sobre agua y se extrajo de la manera usual. El residuo de la reacción fue purificado por cromatografía en columna seca (n-hexano:AcOEt 80/20), obteniéndose 98 (86.5 mgr.).

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max}}$ : 3500, 3200-2500 (COOH), 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Espectro de masas iones a m/e (%): 456 ( $M^+$ , 14), 411 ( $M^+ - \text{COOH}$ , 4), 371 ( $c$ , 5), 302 ( $a$ , 8), 273 ( $b$ , 40), 235 ( $d$ , 80), 155 ( $e$ , 100). Para los fragmentos ver esquema 50 ( $X=O$ ,  $R_1=\text{COOH}$ ,  $R_2=\text{Me}$ ).

Espectro de R.M.N. (90 MHz)  $\delta$ : 0.72, 0.87, 1.00, 1.05x2, 1.25 (18H, s, 6 grupos Me), 0.87 (3H, d, J=7Hz, Me-23), 2.20-2.40 (3H, m, 2-C<sub>2</sub>, H-C<sub>4</sub>).

#### 3.7.2.- Reacción del 3-oxo-friedelan-29-oico con IBDA y yodo.-

A una solución de 98 (40 mgr.) en ciclohexano (6 ml.) se le añadió con agitación IBDA (31.1 mgr.) y yodo (22.3 mgr.), la suspensión resultante fue refluja durante 1 hora mientras era irradiada con 2 lámparas de 100 W. Al cabo de este tiempo la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos cloroformicos fueron lavados con solución saturada de tiosulfato sódico y agua. Una vez concentrados a vacío el residuo de la reacción fue purificado por

cromatografía en columna seca (n-hexano:AcOEt 80/20) obteniéndose 99, que cristalizó de  $\text{Cl}_3\text{CH-MeOH}$ , p.f. 218-220°C.

Espectro de I.R.  $\nu_{\text{max.}}$  : 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Espectro de masas iones a m/e (%) : 410 ( $\text{M}^+$ , 9), 395 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 8), 325 (c, 1), 302 (a, 1), 273 (b, 64), 189 (d, 9), 109 (e, 100). Para los fragmentos ver esquema 50 (X=O,  $\text{R}_2 = \text{Me}$ ,  $\Delta^{20}$ )

Espectro de masas de alta resolución iones a m/e (fórmula empírica)  
410.3597 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}$ ), 395.3232 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}$ ), 273.2191 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}$ ).

Espectro de R.M.N. (200 MHz)  $\delta$  : 0.69, 0.86, 0.90x3 (15H, s, 5 grupos Me), 0.85 (3H, d, J=7Hz, Me-23), 1.60, 1.65 (3H, s-ancho, s-ancho, J=5Hz, Me-30), 5.28, 5.31 (1H, m, m, H-C<sub>19</sub> y H-C<sub>21</sub>).

## CONCLUSIONES

### CONCLUSIONES

1.- Se desarrolla una nueva síntesis de 1,4-epimino compuestos por abstracción intramolecular de hidrógeno, originada por radicales amino neutros. La estabilización del radical se realiza por grupos dietil amino fosfato, difenil amino fosfato y dibencil amino fosfato. Por este procedimiento se ha logrado la funcionalización intramolecular de los metilos 18 y 19 del esqueleto esteroideal, así como el metilo 24 del esqueleto del friedelano.

2.- La abstracción intramolecular de hidrógeno, iniciada por radicales alcoxidos, se realiza de manera mucho mas conveniente con compuestos de yodo (III) tales como IBDA y IBTF en lugar de las sales de metales pesados usadas hasta el momento.

3.- Por fotólisis de diversos fosforamidatos en presencia de IBDA se ha logrado la generación de radicales amino neutros, que se han usado en la síntesis de 1,4-epimino compuestos.

4.- Se realiza la yodo descarboxilación de ácidos orgánicos por fotólisis con IBDA en presencia de yodo. Se observa por primera vez la abstracción intramolecular de hidrógeno promovida por radicales carboxílicos.

## BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- C.J.Sih, S.S. Lee, Y.Y. Tsong, K.C. Wang y F.N. Chang, J. Am. Chem. Soc. 87, 2765 (1965).
- 2.- E.J. Corey y W.R. Hertler, J. Am. Chem. Soc. 81, 5209 (1959).
- 3.- P. Buchschacher, J. Kalvoda, D. Aragoni y O. Jeger, J. Am. Chem. Soc. 80, 2905 (1958).
- 4.- A.W. Hofmann, Chem. Ber. 16, 558 (1883); *ibid*, 18, 109 (1885); K. Loeffler, H. Kaim, Chem. Ber. 42, 94 (1909); K. Loeffler, C. Freytag, Chem. Ber. 42, 3427 (1909); K. Loeffler, S. Kober, Chem. Ber. 42, 3431 (1909).
- 5.- E.J. Corey y W.R. Hertler, J. Am. Chem. Soc. 82, 1637 (1960).
- 6.- H.L. Wendler, en P. de Mayo (Ed.), "Molecular Rearrangements, Interscience", New York, vol. 2, pag. 1046 (1964).
- 7.- K. Heusler, J. Kalvoda, "Organic Reactions in Steroid Chemistry", vol. 2, pag. 237 (1971); D.N. Kirk, M.P. Hartshorn, "Steroid Reaction Mechanisms", Elsevier, Amsterdam, pag. 394 (1971).
- 8.- J. Kalvoda, K. Heusler, Synthesis, 501 (1971); K. Heusler, J. Kalvoda, J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 3, 525 (1964).
- 9.- R.S. Neale, Synthesis, 1 (1971); A. Schonberg, "Preparative Organic Photochemistry", Springer-Verlag, West Berlin, pag. 242 (1968); M.E. Wolff, Chem. Rev. 63, 55 (1963).
- 10.- M.E. Wolff, Chem. Rev. 63, 55 (1963).
- 11.- J.F. Kerwin, M.E. Wolff, F.F. Owings, B.B. Lewis, B. Blank, A. Magnani, C. Karash y V. Georgian, J. Org. Chem. 27, 3628 (1962).
- 12.- Dissertation, P. Buchschacher ETH Zurich, Prom. Nr. 2959 (1959).
- 13.- B.G. Gowenlock, D.R. Snelling, "Free Radicals in Inorganic Chemistry",

Adv. Chem. Ser. N 26, Am. Chem. Soc., pag. 152 y referencias citadas:

(1962)

- 14.- J.V. Michael, W.A. Noyes, J. Am. Chem. Soc. 85, 1228 (1963); C.H. Bamford, J. Chem. Soc. 17 (1939); G.H. Both, R.G.W. Norrish, J. Chem. Soc. 188 (1952).
- 15.- D.H.R. Barton y L.R. Morgan, J. Chem. Soc. 662 (1962).
- 16.- Schmitz y Murawski, 1966 (Carruthers).
- 17.- J.V. Michael, W.A. Noyes, J. Am. Chem. Soc. 85, 1228 (1963).; C.H. Bamford, J. Chem. Soc. 17 (1939); G.H. Both, R.G.W. Norrish, J. Chem. Soc. 188 (1952).
- 18.- R.S. Neale, N.L. Marcus, R.G. Schepers, J. Am. Chem. Soc. 88, 3051 (1966); Y.L. Crow, T.C. Joseph, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 490 (1969).
- 19.- A.L.J. Beckwith, J.E. Goodrich, Aust. J. Chem. 18, 747 (1965).
- 20.- D.H.R. Barton, A.L.J. Beckwith, A. Goosen, J. Chem. Soc. 181 (1965).
- 21.- K. Mori, M. Matsui, N. Fujisawa, Tetrahedron, 24, 3113 (1968); E.L. Ghisalberti, B.R. Jefferies, W.A. Mincham, Tetrahedron 23, 4463 (1967); B.E. Cross, I.L. Gatfield, J. Chem. Soc., c, 1539 (1971); J. Allen, R.B. Boar, J.F. McGhie, D.R.H. Barton, J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 2994 (1972).
- 22.- D.H.R. Barton, E.P. Serehyakov, Proc. Chem. Soc., 309 (1962).
- 23.- D.H.R. Barton, A.N. Starrat, J. Chem. Soc. 2444 (1962).
- 24.- A.M. Farid, J. McKenna, J.M. McKenna, E.N. Wall, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1222 (1969). J. Kalvoda, comunicación personal.
- 25.- A. Pancrazi, Khuong-Huu, R. Goutarel, Tetrahedron Lett. 5015 (1972).
- 26.- "Some Modern Methods of Organic Synthesis", W. Carruther, eds. William Clover and Sons Limited London (1978).
- 27.- A. Rivera, Tesis Doctoral, Universidad de La Laguna, (1979). R. Hernández, A. Rivera, J.A. Salazar y E. Suárez, J. Chem. Soc., 958 (1980)

- 28.- Resultados sin publicar.
- 29.- C.W. Shoppe, D.E. Evans, G.H.R. Summer, J. Chem. Soc. 97 (1957).
- 30.- S.O. Li, J. Am. Chem. Soc, 74, 5959 (1952).
- 31.- M.H. Campbell, O. Runquist, J. Chem. Education 49, 104 (1972).
- 32.- N.N. Preobrazhenskaya, Russ. Chem. Rev. 41, 52 (1972).
- 33.- G.W. Kenner, A.R. Todd y F.J. Weymouth, J. Chem. Soc. 3675 (1952).
- 34.- S.O. Li y R.E. Eakin, J. Am. Chem. Soc. 77, 1866 (1955); L. Zervas y P.G. Katsoyannis, *ibid* 77, 5351 (1955).
- 35.- Si-Oh Li, J. Am. Chem. Soc. 74, 5959 (1952).
- 36.- Robert Goutarel, Henry R. Mahler, Gerald Green, Qui Khoung-Huu, André Cavé, M<sup>me</sup> Christiane Conreur, Francois-Xavier Jarreau et Jean Hannart, Bull. Soc. Chim. 4575 (1967).
- 37.- C. Betancor, R. freire, A.G. González, J.A. Salazar, C. Pascard y T. Prange, Phytochemistry 19, 1989 (1980).
- 38.- D.H.R. Barton, J.M. Beaton, L.E. Geller y M.M. Pechet, J. Am. Chem. Soc. 82, 2640 (1960).
- 39.- D.H.R. Barton y J.M. Beaton, J. Am. Chem. Soc. 82, 2641 (1960).
- 40.- D.H.R. Barton y J.M. Beaton, J. Am. Chem. Soc. 83, 4083 (1961).
- 41.- *Ibid* 84, 199 (1962).
- 42.- G. Cainelli, M.Lj. Mihailovic, D. Arigoni y O. Jeger, Helv. Chim. Acta 42, 1124 (1959).
- 43.- M.Lj. Mihailovic, J. Bosnjak, Z. Maksimovic, Z. Cekovic y Lj. Lorenc, Tetrahedron 22, 955 (1966).
- 44.- A. Bowers, L.C. Ibáñez, M.E. Cabezas y H.J. Ringold, J. Org. Chem. 27, 1862 (1962).
- 45.- A. Bowers, E. Donot, L.C. Ibáñez, M.E. Cabezas y H.J. Ringold, J. Org. Chem. 27, 1862 (1962).
- 46.- J.F. Bagli, P.F. Morand y R. Gaudhry, J. Org. Chem. 28, 1207 (1963).
- 47.- J. Tadanier, J. Org. Chem. 28, 1744 (1963); R.M. Moriarty y T.D.

- D'Silva, *ibid*, 28, 2445 (1963); A.B. Sollman, *ibid* 28, 3559 (1963).
- 48.- M. Tomoeda y T. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 3231 (1965).
- 49.- M. Akhtar y D.H.R. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1528 (1964); J.S. Mills y V. Petrow, *Chem. Ind. (London)* 946 (1961).
- 50.- M. Akhtar, P. Hunt y P.B. Dewhurst, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1807 (1965).
- 51.- K. Heusler y J. Kalvoda, *Angew. Chemie, Intern. Ed.*, 3, 525 (1964).
- 52.- M. Akhtar, *Advan. Photochem.*, 2, 2575 (1964).
- 53.- Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner y A. Wettstein, *Experientia* 17, 475 (1961).
- 54.- K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner y A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, 45, 2575 (1962).
- 55.- K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, G. Anner y A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, 45, 2161 (1962).
- 56.- D. Hauser, K. Heusler, J. Kalvoda, K. Schaffner y O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* 47, 1961 (1964).
- 57.- A.G. González, C.G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, J.A. Salazar y E. Suárez, *Tetrahedron Letters* 2681 (1974).
- 58.- A.G. González, C.G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, J.A. Salazar y E. Suárez, *Rev. Latinoamer. Quim.* 184 (1975).
- 59.- K. Takeda, T. Okanishi, H. Hinato y H. Simaoka, *Tetrahedron* 19, 759 (1963).
- 60.- A.G. González, C.G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, J.A. Salazar y E. Suárez, *Tetrahedron Letters* 2725 (1976).
- 61.- C.G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, M.C. Medina y E. Suárez, *Tetrahedron Letters* 24, 4621 (1983).
- 62.- Andrews L.J., and Keefer R.M., *J. Am. Chem. Soc.* 80, 1723 (1958).
- 63.- Cregee R., and Beucker H., *Ann. Chem.*, 541, 218 (1939).
- 64.- Pausacker K.H., *J. Chem. Soc.*, 1989 (1953).
- 65.- Fox A.R., and Pausacker K.H., *J. Chem. Soc.*, 295 (1957).

- 66.- Siegel A., and Antony F., *Monatsh*, 86, 292 (1955).
- 67.- Sandin R.B., and McCormack W.B., *J. Am. Chem. Soc.* 67, 205 (1945).
- 68.- Barlin G.B., and Rigg N.V., *J. Chem. Soc.* 3125 (1954).
- 69.- Garvey B.S., Halley L.F., and Allen C.F.H., *J. Am. Chem. Soc.* 59, 1827 (1937).
- 70.- M. Akhtar, and D.H.R. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1528 (1964).
- 71.- D.M. Glick, and H. Hirschmann, *J. Org. Chem.* 27, 3212 (1962).
- 72.- R. Goutarel, C. Conrreur, L. Djakouré, M. Leboeuf, et A. Cavé, *Tetrahedron* 24, 7013 (1968). P. Wieland, and K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* 32, 1922 (1949). Cosme G. Francisco, Raimundo Freire, Rosendo Hernández, Daniel Melian, José A. Salazar, and Ernesto Suárez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2325 (1983).
- 73.- M. Ram, D.D. Godse, and P.K. Bhattacharyya, *Tetrahedron* 18, 1457 (1962).
- 74.- A.J. Braker, G. Eglinton, A.G. González, R.J. Hamilton, and R.A. Raphael, *J. Chem. Soc.* 4705 (1962).
- 75.- A.G. González, C.G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, J.A. Salazar, and E. Suarez, *Tetrahedron Letters* 1897 (1976). A.G. González, C.G. Francisco, R. Hernández, J.A. Salazar, and E. Suárez, *Tetrahedron Letters* 2725 (1976).
- 76.- E. Wenkert, B.L. Mylari, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 174 (1967).
- 77.- J.F. Eastham, and R. Teranishi, *Org. Syntheses Coll. vol.IV*, pp.192.
- 78.- J. Broome, B.R. Brown, A. Roberts, and A.M.S. White, *J. Chem. Soc.* 1406 (1960).
- 79.- H.C. Brown, and C.P. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 2951 (1961).
- 80.- S. Spyroudis, and A. Varvoglis, *Synthesis* 445 (1975).
- 81.- R.G. Johnson, R.K. Ingham, *Chem. Rev.* 56, 219 (1956). C.V. Wilson, *Org. Reactions*, 9, 332 (1957).
- 82.- a) J.S. Cristol, W.C. Firth, *J. Org. Chem.* 26, 280 (1961). b) D.H.R.

Barton, H.P. Faro, E.P. Serebryakov, N.F. Woolsey, J.Chem. Soc., 2438 (1965). c) J.K. Kochi, J. Am. Chem. Soc. 87, 2500 (1965). d) A. McKillop, D. Brownley, E.C. Taylor, J. Org. Chem. 34, 1172 (1979). e) T.B. Patrick, K.K. Johri, D.H. White, J. Org. Chem. 48, 4158 (1983). f) J.W.H. Oldhann, A.R. Ubbelohde, J. Chem. Soc., 368 (1941).

83.- J. Staunton and E.J. Eisenbraun, Org. Syntheses Coll. vol. V pp.8.

84.- M. Biollaz und J. Kalvoda, Helv. Chim. Acta 55, 366 (1972).

La presente Tesis fué leída en La Laguna ante el Tribunal formado por D. Federico Díaz Rodríguez, D. Manuel Dabrio Bañuls, D. Manuel Martín Lomas, D. Javier Gutiérrez Luis y Doña Carmen Betancort Espino

mereciendo la calificación de Apto "Cum laude"

La Laguna, 23 de Septiembre de 1985