



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO
BIOLÓGICAS

**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE
NUEVOS HETERO-ESTEROIDES A PARTIR DE
SAPOGENINAS ESPIROSTÁNICAS”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

M.C.Q. CRISTHIAN OVIDIO PÉREZ GÓMEZ

DIRECTORA

D.C. YLIANA LÓPEZ CASTRO

CO-DIRECTORA

D.C. ROSA LUISA SANTILLAN BACA



MORELIA, MICHOACÁN. NOVIEMBRE 2022.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi esposa Mireya Yazmín Cornelio Guíllén a quien amo profundamente y agradezco por tenerla en mi vida, el apoyo incondicional que me ha brindado ha sido fundamental para poder concluir esta tesis juntos, gracias por estar a mi lado en todo momento, por tu paciencia, comprensión y tolerancia incluso en las situaciones más difíciles. Eres mi amor, mi fuerza y mi tesoro.



A mi madre Rosalía Gómez Chávez por su apoyo incasable en todas las etapas de mi vida, logrando guiarme por el buen camino hasta llegar a lo que ahora soy.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y ayudarme a forjar mi camino, quien me ha dirigido por el sendero correcto, dándome su amor, apoyo, comprensión y brindándome salud para lograr terminar este proyecto en compañía de todas las personas que aprecio y quiero mucho.

Agradezco a mi amada amiga, novia y ahora esposa Mireya por su apoyo incondicional a lo largo de nuestra mi vida juntos, su apoyo es la luz para iluminar mi camino, lo que me ha permitido tener fortaleza para seguir adelante y no darme por vencido. A mi precioso Piwo por todas las noches de desvelo y saberme distraer cuando era necesario.

A mi madre Rosalia, así como mis hermanas Adriana y Mayte que siempre me han brindado su apoyo, además de impulsarme y darme los consejos en los tiempos necesarios, a mi sobrino Sebastián por su cariño, amor y grandes manifestaciones de afecto, a mi cuñado Alberto por su gran amistad y por cuidar de mis seres queridos cuando estuve lejos de casa.

Con todo mi cariño, doy gracias a mis suegros Vasco y Georgina así como a mi cuñada Monserrat quienes nunca dudaron que lograría culminar este proyecto. No existen palabras para expresar lo profundamente agradecido y feliz que soy por tenerlos.

A la D.C. Rosa Luisa Santillan Baca por aceptar en segunda ocasión ser mi co-directora, sus preguntas siempre me ayudaron a investigar más afondo sobre lo que yo daba por hecho. Muchas gracias por facilitar el procesamiento de las muestras para los análisis espectroscópicos incluidos en esta tesis, además de su apoyo y tiempo invaluable en la publicación de los resultados que generó el presente trabajo.

A mis sinodales D.C. Rosa E. Norma del Río Torres, D.C. Janett Betzabe González Campos y D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco por su revisión y consejos aportados a esta tesis.

Al D.Q. Juan Pablo García Merinos primero por su amistad, sus explicaciones y consejos siempre oportunos fueron fundamentales para la realización de este trabajo.

A la M.C. María E. Ochoa Becerra, al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos y a la D.C. Concepción Armenta Salinas, por las masas de alta resolución y adquisición de los espectros de RMN.

Agradezco de manera especial al Prof. Jacek W. Morzycki por aceptarme para realizar una estancia de investigación en su laboratorio, su amabilidad, disponibilidad y consejos durante mi estancia en su grupo. Muchas gracias por su gran amistad.

A la Dra. Dorota Czajkowska por apoyarme en el trabajo de laboratorio durante la estancia de investigación, y sobre todo por su gran amistad.

A mis amigos de laboratorio Alejandro, Juan Luis, Daniela, Juan Antonio, Roció, Isaí, Estefanía, Abel y Juan porque de cada uno de ellos aprendí algo importante que me ha ayudado a superarme día a día. Gracias por su amistad y apoyo, esas charlas y convivencias serán inolvidables.

A mis compañeros del Instituto en Polonia, Gabriela, Przemyslaw, Iza, Pawel, Damian; a Filip con quien tuve buenas conversaciones y enseñanzas de la cultura de Polonia. Sin dejar de mencionar a los mexicanos en Bialystok Ricardo, Gio, Sergio, Javier y Felipe gracias a todos por hacer más amena la estancia en Polonia.

Al Dr. Hugo y Dr. Pedro por compartir su conocimiento y brindarme sus consejos que fueron siempre bien recibidos. Muchas gracias por su amistad.

De manera muy especial y sincera quiero agradecer a mi directora de tesis, la D.C. Yliana López Castro por aceptarme para realizar esta tesis doctoral. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiarme ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación académica. Su conocimiento, orientación, persistencia, paciencia, motivación y ayuda han sido imprescindibles para llevar a término el presente trabajo. Gracias por brindarme la confianza de pertenecer a su grupo de trabajo por 12 años.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH, bajo la dirección de la D.C. Yliana López Castro y la Co-dirección de la Dra. Rosa Luisa Santillan Baca; con el apoyo de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de registro: 279031 y con apoyo financiero de los proyectos CONACYT (286638) y CIC de la UMSNH. Parte de los resultados de este trabajo se realizaron durante una estancia de investigación en el laboratorio de Química de Productos Naturales de la Universidad de Białystok, Polonia, bajo la supervisión del Dr. Jacek W. Morzycki con el apoyo de una beca mixta CONACYT de movilidad internacional (462529) de agosto de 2019 a septiembre de 2020.

Parte de los resultados de este trabajo han sido presentados en los siguientes foros:

- **Cristhian O. Pérez-Gómez**, J. Pablo García-Merinos, Ramón Guzmán-Mejía, Rosa E. del Río, Norberto Farfán, Rosa Santillan, Yliana López. **“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS AZAESTEROIDALES”** en el 1er Foro del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, celebrado del 31 de julio al 4 de agosto de 2017 en Morelia, Michoacán, México.
- **Cristhian O. Pérez-Gómez**, J. Pablo García-Merinos, Gabriela Rodríguez-García, Mario A. Gómez-Hurtado, Rosa E. del Río, Rosa Santillan, Yliana López. **“SÍNTESIS DE NUEVAS 6-OXIMAS A PARTIR DE DIOSGENINA Y BOTOGENINA”** en la 2° Foro del Posgrado en Ciencias Químicas, celebrada en el Centro de Información Arte y Cultura (CIAC-UMSNH) del 2 al 6 de julio de 2018 en Morelia, Michoacán, México.
- **Cristhian O. Pérez-Gómez**, J. Pablo García-Merinos, Rosa E. del Río, Mario A. Gómez-Hurtado, Judit A. Aviña-Verduzco, Yliana López. **“SÍNTESIS DE NUEVAS OXIMAS ESPIROSTÁNICAS”** presentado en el marco de las actividades del 13° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Séptimo Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, celebrado del 18 al 19 de octubre de 2018 en Morelia, Michoacán, México.
- **Cristhian O. Pérez-Gómez**, J. Pablo García-Merinos, Rosa E. del Río, Ramón Guzmán-Mejía, Judit A. Aviña-Verduzco, Rosa Santillan, Yliana López. **“SÍNTESIS DE OXIMAS ESPIROSTÁNICAS DE DIOSGENINA Y BOTOGENINA”** en el marco de la XV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica celebrada los días 11 y 12 de abril de 2019 en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, México.
- **Cristhian O. Pérez-Gómez**, J. Pablo García-Merinos, Rosa E. del Río, Gabriela Rodríguez-García, Judit A. Aviña-Verduzco, Rosa Santillan, Yliana López. **“MODIFICACIONES EN EL ANILLO B DE LA DIOSGENINA”** durante la 15ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, celebrada del 22 al 25 de mayo de 2019 en San Luis Potosí, SLP., México.
- **Cristhian O. Pérez-Gómez**, J. Pablo García-Merinos, Rosa E. del Río, Mario A. Gómez-Hurtado, Judit A. Aviña Verduzco, Yliana López. **“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE UNA 6-LACTAMA DE**

DIOSGENINA” presentado en el 15° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Noveno Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, celebrado los días 28, 29 y 30 de octubre de 2020 en el Campus Instituto Tecnológico de Morelia en la ciudad de Morelia, Michoacán, México.

- **Cristhian Ovidio Pérez-Gómez**, Juan Pablo García-Merinos, Rosa Elva Norma del Río Torres, María Eugenia Ochoa Becerra, Judit Araceli Aviña Verduzco, Rosa Luisa Santillán Baca, Yliana López Castro. **“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE DOS NUEVOS OXOESTEROIDES DE DIOSGENINA”** presentado en las actividades del XV Coloquio Internacional Multidisciplinario 2020, celebrado del 23 al 26 noviembre de 2020.

Parte de los resultados obtenidos en este trabajado han generado la siguiente publicación:

C.O. Pérez-Gómez, J. Vazquez-Chavez, R. Yepéz, J.P. García-Merinos, M.I. Ramírez-Díaz, R.E. del Río, R. Santillan, Y. López, Synthesis and structural characterization of an oxaziridine derived from 6-azadiosgenin, J. Mol. Struct. 1255 (2022) 132386, doi:10.1016/j.molstruc.2022.132386

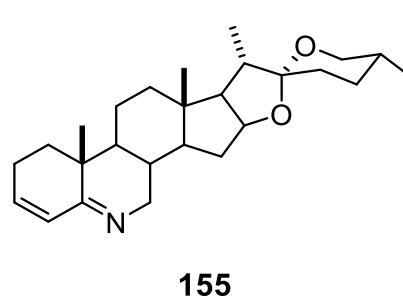
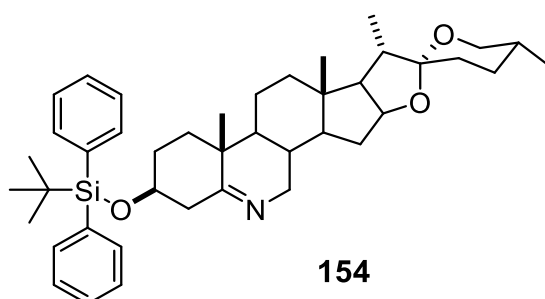
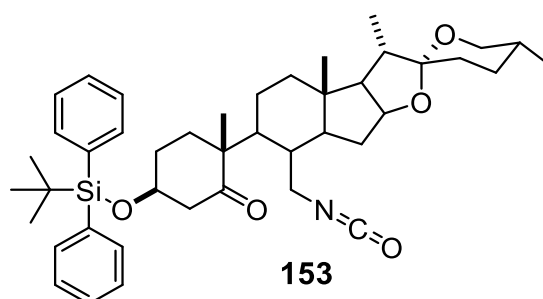
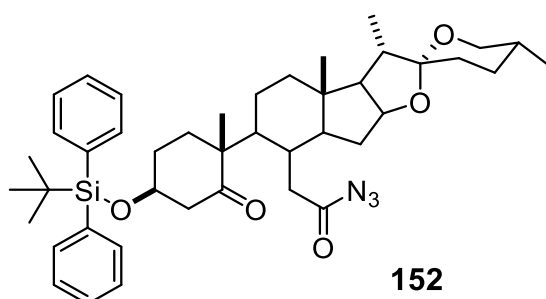
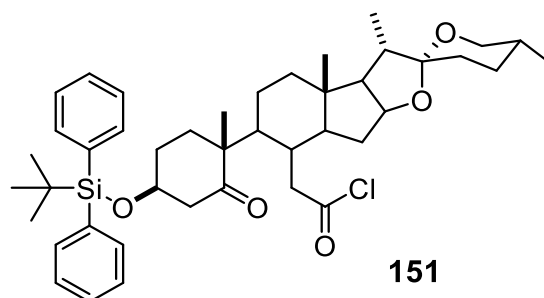
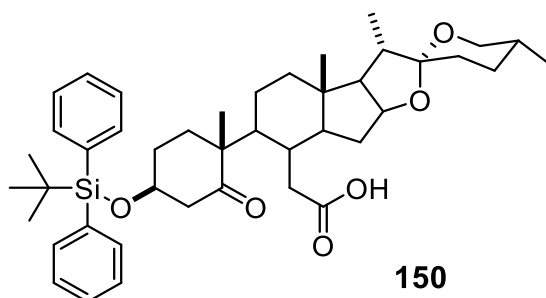
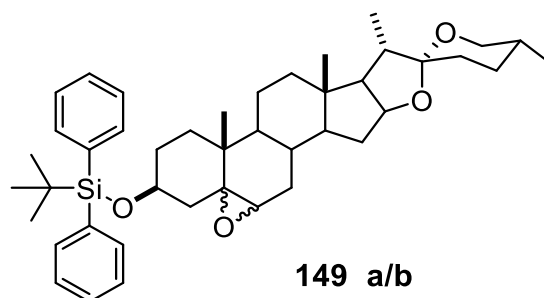
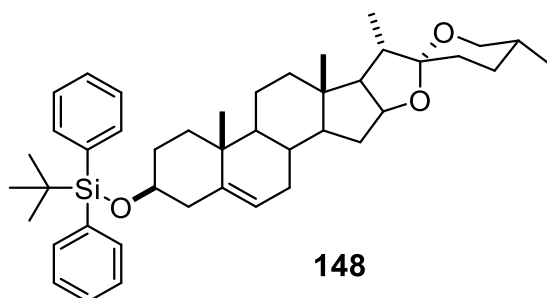
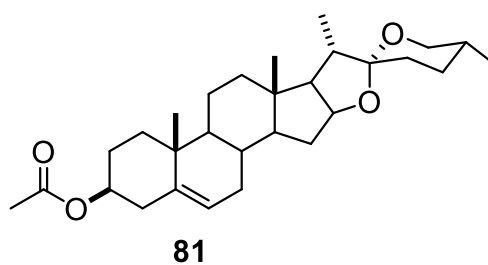
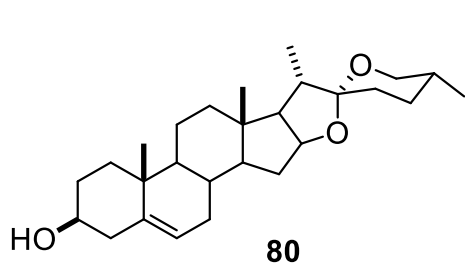
ÍNDICE GENERAL

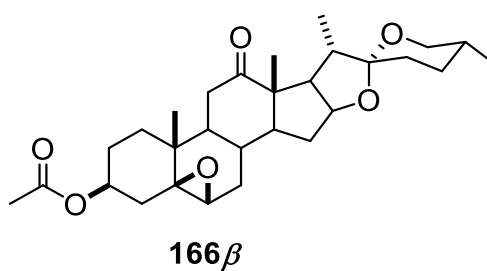
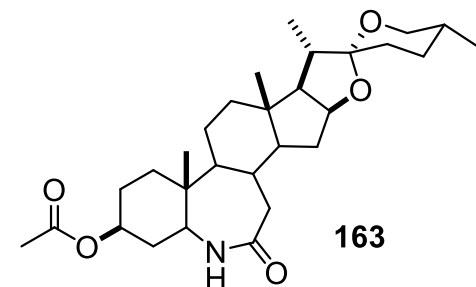
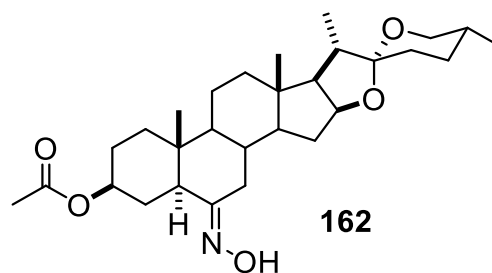
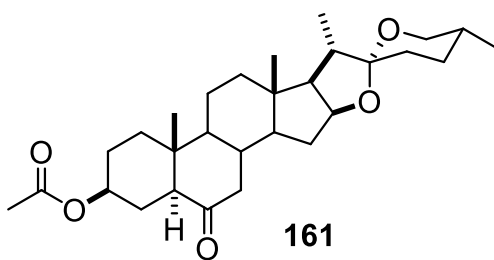
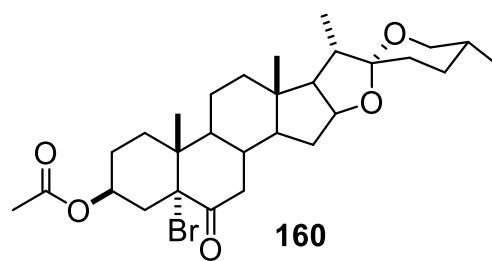
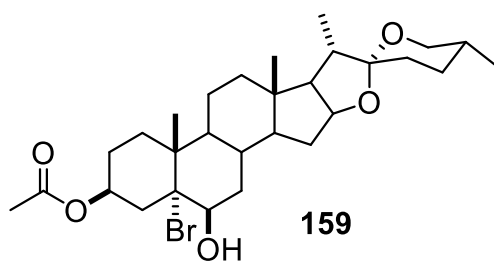
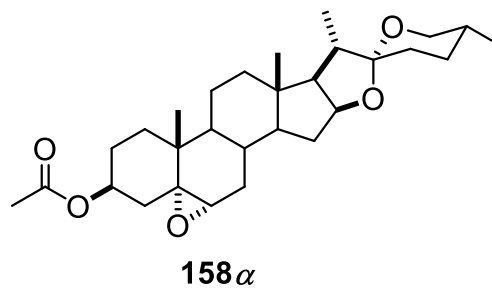
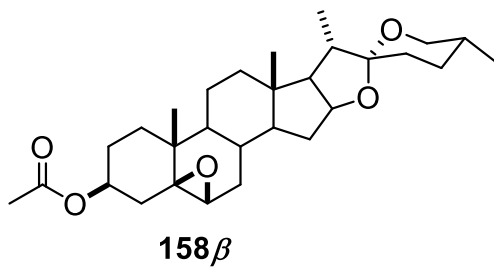
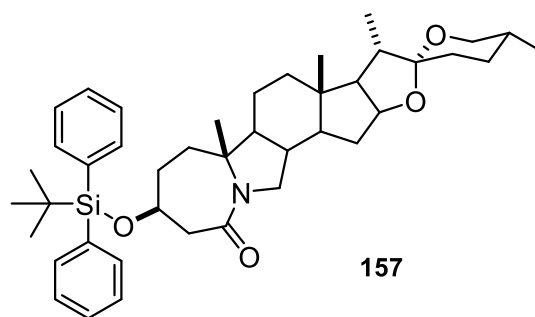
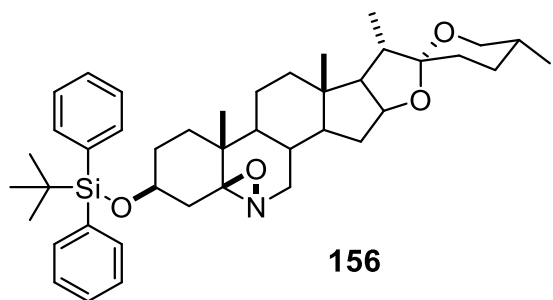
ÍNDICE GENERAL	XI
ÍNDICE DE COMPUESTOS	XIV
ÍNDICE DE FIGURAS	XVIII
ÍNDICE DE TABLAS	XXII
ÍNDICE DE ESQUEMAS	XXIII
ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS	XXV
RESUMEN	XXIX
ABSTRACT	XXXI
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	8
2.1. Síntesis de azaesteroides	8
2.1.1. Síntesis de lactamas esteroidales	10
2.1.2. Síntesis de lactamas a partir de sapogeninas espirostánicas	14
2.2. Síntesis de oxaesteroides	15
2.3. Síntesis de fosfoesteroides	19
3. OBJETIVOS	24
3.1. Objetivo general	24
3.2. Objetivos específicos	24
4. HIPÓTESIS	27
5. PARTE EXPERIMENTAL	28
5.1. Instrumentación y equipo	28
5.2. Para la síntesis de la oxaziridina 156	29
5.3. (25 <i>R</i>)-ácido-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-secoespirostan-6-oico (150)	29
5.4. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-6-azaespirostan-5-eno (154)	30
5.5. (25 <i>R</i>)-6-azaespirostan-3,5-dieno (155)	31
5.6. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-6-aza-5,6 β -oxo-espirostan-3-eno (156)	32

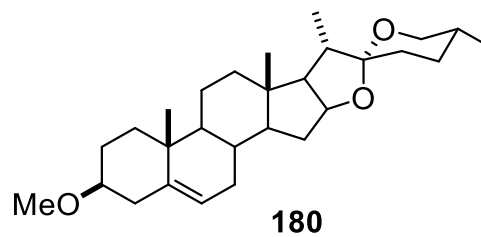
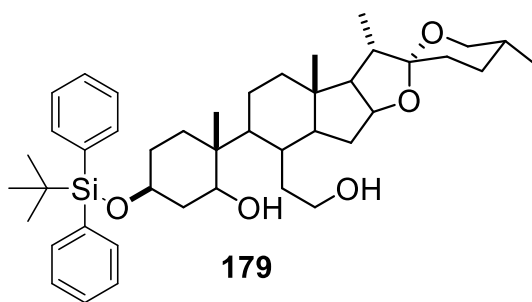
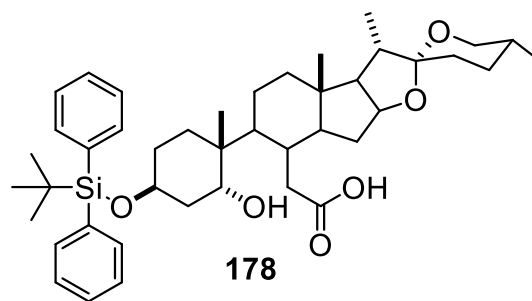
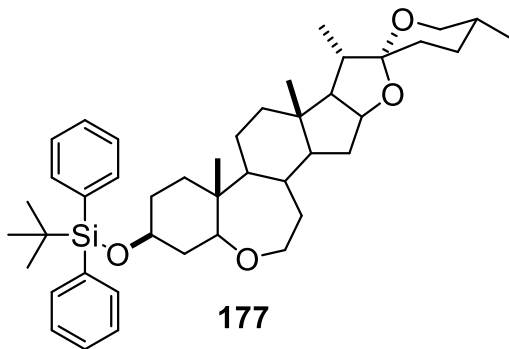
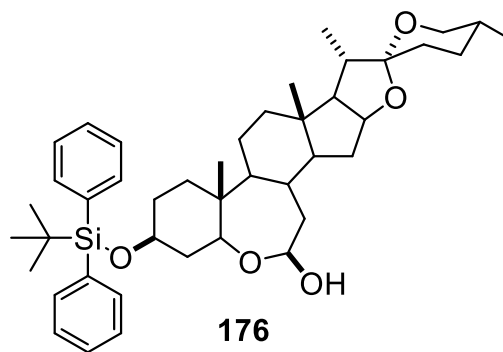
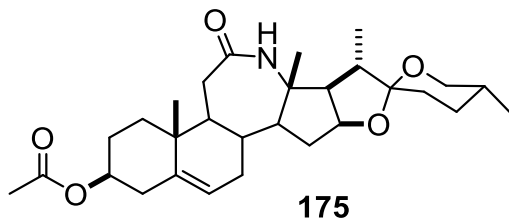
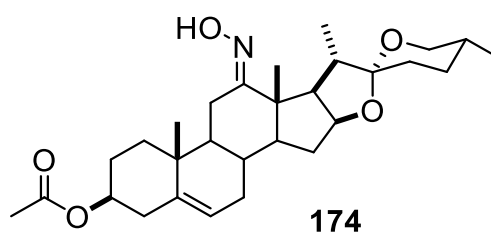
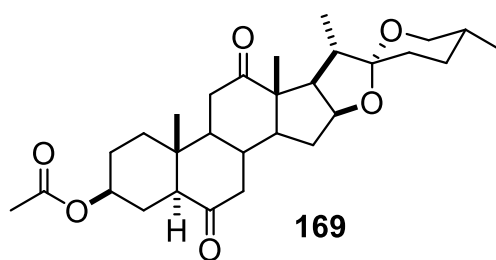
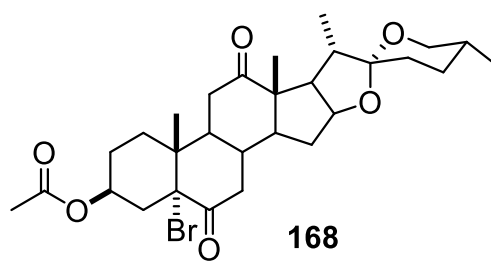
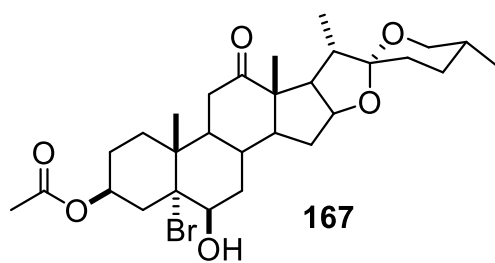
5.7. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-4a-homo-7-nor-5-azaespirostan-4a-ona (157).....	33
5.8. Obtención del acetato de diosgenina 81	34
5.9. Procedimiento general para la síntesis de los 5 β ,6 β -epoxi-espirostanos 158 y 166	34
5.9.1. (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-5 β ,6 β -epoxi-5 β -espirostan-12-ona (158).....	34
5.9.2. (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-5 β ,6 β -epoxi-5 β -espirostan-12-ona (166).....	35
5.10. Procedimiento general para la síntesis de las halohidrininas 159 y 167	36
5.10.1. (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-5 α -bromo-6 β -hidroxiespirostan-12-ona (159).....	36
5.10.2. (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-5 α -bromo-6 β -hidroxiespirostan-12-ona (167).....	37
5.11. Procedimiento general para la síntesis de la bromocetona 160 y la bromodiketona 168	37
5.11.1. (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-5 α -bromo-espirostan-6-ona (160).....	38
5.11.2. (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-5 α -bromo-espirostan-6,12-diona (168).....	39
5.12. Procedimiento general para la síntesis de la cetona 161 y la diketona 169	39
5.12.1. (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-5 α -espirostan-6-ona (161).....	40
5.12.2. (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-5 α -espirostan-6,12-diona (169).....	40
5.13. Procedimiento general para la síntesis de las oximas 162 y 174	41
5.13.1. (6 <i>E</i> ,25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-5 α -6-hidroxiiminoespirostan-6-ona (162).....	41
5.13.2. (12 <i>E</i> ,25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-12-hidroxiiminoespirostan-6-eno (174).....	42
5.14. Procedimiento general para la síntesis de las lactamas 163 y 175	43
5.14.1. (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-5a-aza-B-homo-5 α -espirostan-6-ona (163).....	43
5.14.2. (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-12a-aza-C-homo-espirostan-5-en-12-ona (175).....	44
5.15. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5a-oxa-B-homo-espirostan-6-ona (176) y (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5a-oxa-6 β -hidroxi-B-homo-espirostan-6-ona (177).....	45
5.15.1. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5a-oxa-B-homo-espirostan-6-ona (176).....	45
5.15.2. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5a-oxa-6 β -hidroxi-B-homo-espirostan-6-ona (177).....	46
5.16. (25 <i>R</i>)-Ácido-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5 α -ol-5,6-seco-espirostan-6-oico (178) y (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5,6-diol-5,6-seco-espirostan-6-oico (179).....	47

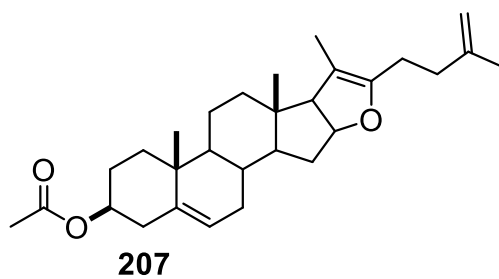
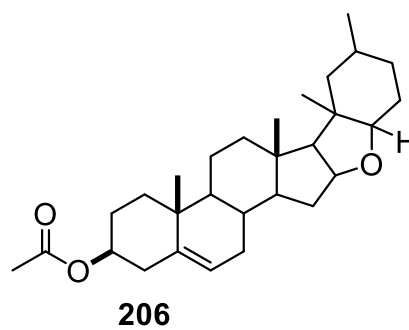
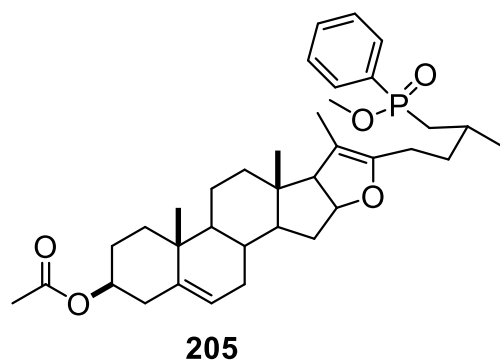
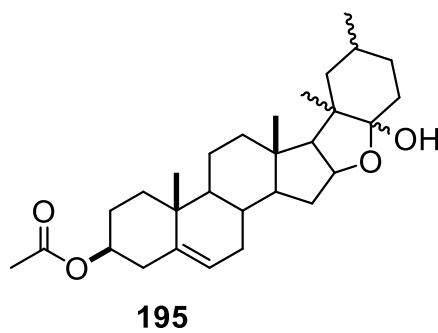
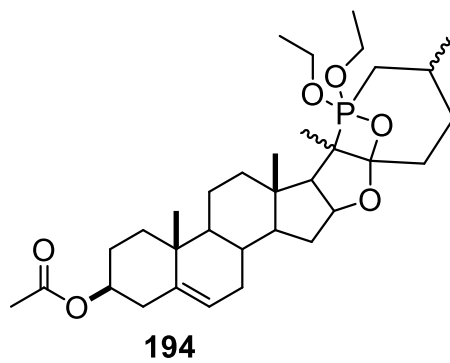
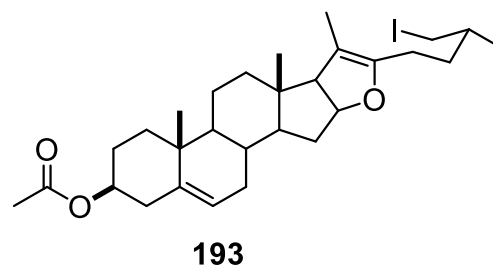
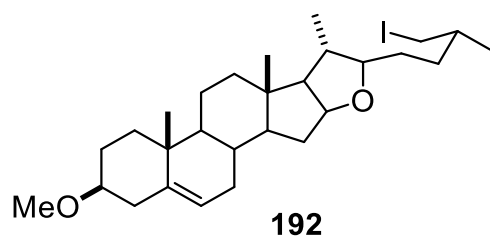
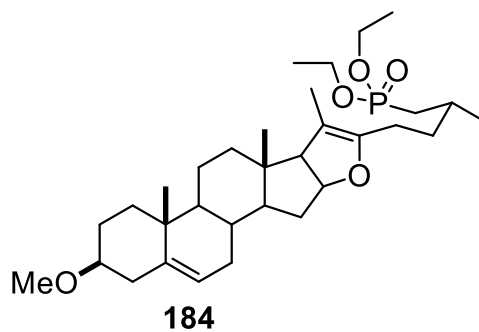
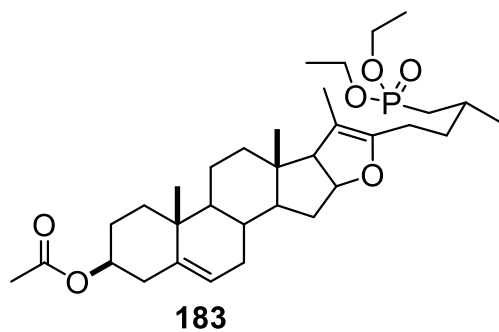
5.16.1. (25 <i>R</i>)-Ácido-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5 α -ol-5,6- <i>seco</i> -espirostan-6-oico (178).....	47
5.16.2. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5,6-diol-5,6- <i>seco</i> -espirostan (179). ...	48
5.17. (25 <i>R</i>)-3 β -metoxi-espirostan-5-eno (180).	48
5.18. Procedimiento general para la síntesis de los compuestos yodados 192 y 193.....	49
5.18.1. (25 <i>R</i>)-3 β -metoxi-26-yodo-espirost-5,20-dieno (192).	50
5.18.2. (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-26-yodo-espirost-5,20-dieno (193).	50
5.19. Procedimiento general para la síntesis de los fosfonatos 183, 184 y 205. .	51
Método A.....	51
Método B.....	51
5.19.1. (25 <i>R</i>)-3 β -metoxi-26-dietil-fosfona-colest-5,20-dieno (184).....	52
5.19.2. (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-26-dietil-fosfona-colest-5,20-dieno (183).	52
5.19.3. Compuesto (194).....	53
5.19.4. Compuesto (195).....	54
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	55
6.1. Síntesis de los compuestos 154 y 156.....	55
6.2. Síntesis de la 6-aza-B-homo-diosgenina 163.	65
6.3. Síntesis de la 6-aza-B-homo-botogenina 173.	81
6.4. Síntesis de la 12-aza-C-homo-botogenina 175.....	92
6.5. Síntesis de los oxaesteroides 176 y 177.....	100
6.6. Reducción del 5,6- <i>seco</i> esteroide 150 con LiAlH ₄	117
6.7. Síntesis del fosfinato de diosgenina 187-188.	122
7. CONCLUSIONES	144
8. REFERENCIAS.....	148
9. APÉNDICE.....	159

ÍNDICE DE COMPUESTOS









ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplo de azaesteroides bioactivos.	1
Figura 2. Ejemplos de aza-homoesteroides con actividad biológica.	2
Figura 3. Ejemplo de secoesteroides.	3
Figura 4. Secoesteroides naturales en el anillo B.....	4
Figura 5. Ejemplos de 5,6-secoesteroides naturales.....	4
Figura 6. Ejemplos de oxaesteroides obtenidos vía secoesteroides.	5
Figura 7. Ejemplos de lactamas esteroidales vía oximas.	11
Figura 8. Lactamas esteroidales reportadas por Cui y colaboradores.....	13
Figura 9. Ejemplos de lactamas sintetizadas a partir de sapogeninas espirostánicas.	14
Figura 10. Primeros ejemplos de fosfoesteroides cíclicos.	19
Figura 11. a) Espectro de RMN de ^1H del isocianato 153 y b) RMN de ^1H de la 6- azadiosgenina 154	62
Figura 12. Comparación de los espectros de RMN de ^1H del β -epóxido (superior) con el α -epóxido (inferior) a 400 MHz en CDCl_3	66
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción de la halohidrina 159	68
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción de la halohidrina 159	68
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la bromocetona 160	69
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la bromocetona 160	70
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del compuesto 161	71
Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del compuesto 161	72
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la 6-oxima espirostánica 162	74
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la 6-oxima 162	75
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la lactama 163	77
Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la lactama 163	78
Figura 23. Fragmentos del espectro HMBC (400 MHz) en CDCl_3 de la lactama 163	79
Figura 24. Estructura de la botogenina (164).	81
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del β -epóxido 166	82
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la halohidrina 167 ...	83
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la halohidrina 167 . 84	
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la bromocetona 168	85

Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la bromocetona 168 .	86
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la dicetona 169	87
Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del compuesto 169	88
Figura 32. Comparación de los espectros de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de los ensayos 1-5.	91
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la 12-oxima 174	94
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la 12-oxima 174	95
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la lactama 175	97
Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la lactama 175	98
Figura 37. Experimento NOESY del compuesto 175	99
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del compuesto 176	102
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del compuesto 176 . .	102
Figura 40. Experimento DEPT para 176	103
Figura 41. Experimento COSY para el compuesto 176	105
Figura 42. Experimento HETCOR para el compuesto 176	106
Figura 43. Correlaciones NOESY del compuesto 176	107
Figura 44. Experimento NOESY del compuesto 176	107
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del compuesto 177	108
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del compuesto 177 . .	109
Figura 47. Experimento DEPT para 177	110
Figura 48. Experimento COSY para el compuesto 177	112
Figura 49. Experimento HSQC para el compuesto 177	113
Figura 50. Experimento NOESY del compuesto 177	115
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del compuesto 178	118
Figura 52. Experimento NOESY del compuesto 178	119
Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del compuesto 178 . .	120
Figura 54. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la propuesta estructural del compuesto 179	121
Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la propuesta estructural del compuesto 179	122
Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del compuesto 180	125
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del compuesto 192	127
Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del fosfonato 184	129
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del fosfonato 183	133
Figura 60. Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz) en CDCl_3 del compuesto 183 ...	134
Figura 61. Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz) en CDCl_3 de la reducción de 183 con LiAlH_4	139
Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 148 en CDCl_3	159
Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 148 en CDCl_3 . .	159
Figura 64. Espectro de IR del compuesto 148	160

Figura 65. Espectro de HRMS (ESI-TOF ⁺) del compuesto 148	161
Figura 66. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) del compuesto 149 a/b en CDCl ₃	162
Figura 67. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) del compuesto 149 a/b en CDCl ₃	162
Figura 68. Espectro de IR del compuesto 148	163
Figura 69. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) del compuesto 150 en CDCl ₃	164
Figura 70. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) del compuesto 150 en CDCl ₃ . .	164
Figura 71. Espectro de IR del compuesto 150	165
Figura 72. Espectro de HRMS (ESI-TOF ⁺) del compuesto 150	166
Figura 73. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) del compuesto 151 en CDCl ₃	167
Figura 74. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) del compuesto 151 en CDCl ₃ . .	167
Figura 75. Espectro de IR del compuesto 151	168
Figura 76. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) del compuesto 152 en CDCl ₃	169
Figura 77. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) del compuesto 152 en CDCl ₃ . .	169
Figura 78. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) del compuesto 153 en CDCl ₃	170
Figura 79. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) del compuesto 153 en CDCl ₃ . .	170
Figura 80. Espectro de IR del compuesto 153	171
Figura 81. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) del compuesto 154 en CDCl ₃	172
Figura 82. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) del compuesto 154 en CDCl ₃ . .	172
Figura 83. Espectro de IR del compuesto 154	173
Figura 84. Espectro de HRMS (ESI-TOF ⁺) del compuesto 154	174
Figura 85. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) del compuesto 155 en CDCl ₃	175
Figura 86. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) del compuesto 155 en CDCl ₃ . .	175
Figura 87. Espectro de masas del compuesto 155	176
Figura 88. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) del compuesto 156 en CDCl ₃	177
Figura 89. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) del compuesto 156 en CDCl ₃ . .	177
Figura 90. Espectro COSY del compuesto 156	178
Figura 91. Espectro NOESY del compuesto 156	179
Figura 92. Espectro de IR del compuesto 156	180
Figura 93. Espectro de HRMS (ESI-TOF ⁺) del compuesto 156	181
Figura 94. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) del compuesto 157 en CDCl ₃	182
Figura 95. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) del compuesto 157 en CDCl ₃ . .	182
Figura 96. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) del compuesto 81 en CDCl ₃	183
Figura 97. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) del compuesto 81 en CDCl ₃	183
Figura 98. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) del compuesto 158β en CDCl ₃ .184	
Figura 99. Espectro de IR del compuesto 158β	185
Figura 100. Espectro de IR del compuesto 160	186
Figura 101. Espectro de IR del compuesto 161	187
Figura 102. Espectro de IR del compuesto 162	188
Figura 103. Espectro de masas del compuesto 162	189

Figura 104. Espectro COSY del compuesto 163	190
Figura 105. Espectro de IR del compuesto 163	191
Figura 106. Espectro de masas del compuesto 163	192
Figura 107. Espectro de IR del compuesto 166	193
Figura 108. Espectro de IR del compuesto 169	194
Figura 109. Espectro de IR del compuesto 174	195
Figura 110. Espectro HETCOR del compuesto 175	196
Figura 111. Espectro de IR del compuesto 175	197
Figura 112. Espectro de IR del compuesto 176	198
Figura 113. Espectro de masas del compuesto 176	199
Figura 114. Espectro de IR del compuesto 177	200
Figura 115. Espectro de masas del compuesto 177	201
Figura 116. Espectro HETCOR del compuesto 178	202

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ensayos de ciclación del isocianato 153 utilizando una columna cromatográfica.....	60
Tabla 2. Comparación de datos espectroscópicos (^1H , ^{13}C , IR) de las lactamas 163 y 61	80
Tabla 3. Ensayos para la obtención de oximas a partir de 169	90
Tabla 4. Ensayos de adición del agente reductor para obtener los oxaesteroides 176 y 177	116
Tabla 5. Condiciones de reacción utilizadas para obtener 192	126
Tabla 6. Condiciones de reacción para la obtención del compuesto 183	131
Tabla 7. Condiciones para la reacción del fosfonato 183 con LiAlH_4	140
Tabla 8. Reactividad de 183 frente a LiAlH_4	141

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Metodología para la obtención de la 6-azaesteroide 21	8
Esquema 2. Síntesis de la oxaziridinas 24 y 25 a partir de las iminas 22 y 23	9
Esquema 3. Preparación de (<i>R</i>)-lansoprazol (31) a partir de la sal de oxaziridinio esteroidal 29	10
Esquema 4. Metodología sintética para la preparación de la β -cetoamida 36	10
Esquema 5. Síntesis de la lactama esteroidal 48	12
Esquema 6. Síntesis de la lactama espirostánica 84	15
Esquema 7. Síntesis del 5,6-secoesteroide 11	16
Esquema 8. Metodología para la obtención del 5,6-seco ácido 88	17
Esquema 9. Síntesis del 6-oxaesteroide 98	18
Esquema 10. Síntesis del 2-oxaesteroide 13	18
Esquema 11. Síntesis de derivados oxazafosforinanos de esterano.	20
Esquema 12. Síntesis de androst-4-eno P-heterociclos.....	21
Esquema 13. Síntesis del fosfonato insaturado 143	21
Esquema 14. Síntesis de las fosfinas 145 y 147	22
Esquema 15. Síntesis del secoesteroide 150	57
Esquema 16. Síntesis del isocianato espirostánico 153	58
Esquema 17. Ciclación del isocianato 153	59
Esquema 18. Condiciones para la obtención de 6-azadiosgenina (154).....	60
Esquema 19. Ciclación del isocianato 153	62
Esquema 20. Oxidación de la 6-azadiosgenina (154).	63
Esquema 21. Acetilación de la diosgenina (80).....	65
Esquema 22. Condiciones de reacción para la obtención de los epóxidos 158a/b	66
Esquema 23. Apertura del β -epóxido 158 con HBr.	67
Esquema 24. Oxidación de la bromohidrina 159	69
Esquema 25. Deshalogenación de la bromocetona 160	70
Esquema 26. Síntesis de la 6-oxima espirostánica 162	72
Esquema 27. Condiciones de reacción para la obtención de la lactama 163	76
Esquema 28. Condiciones de reacción para la obtención del β -epóxido 166	81
Esquema 29. Obtención de la bromohidrina 167	82
Esquema 30. Oxidación de la bromocetona 168	84
Esquema 31. Deshalogenación de la dicetona 169 de botogenina.	86
Esquema 32. Metodología para la obtención de oximas a partir de 169	89
Esquema 33. Reacción del reordenamiento de Beckmann de la oxima 170	92
Esquema 34. Condiciones para la obtención de la 12-oxima espirostánica 174 . .	93
Esquema 35. Condiciones de reacción para obtener la 12-lactama 175	95
Esquema 36. Obtención de los oxaesteroides 176 y 177	100

Esquema 37.	Propuesta para la formación de los oxaesteroides 176 y 177 .	116
Esquema 38.	Reducción del secoesteroide 150 con LiAlH_4 .	117
Esquema 39.	Síntesis de fosfoesteroides espirostánicos 187-188 .	123
Esquema 40.	Condiciones de reacción para obtener el compuesto 191 .	123
Esquema 41.	Reacción del compuesto 191 con <i>p</i> TSA para obtener 180 .	124
Esquema 42.	Condiciones empleadas para la obtención del compuesto 192 .	125
Esquema 43.	Reacción de 192 con $\text{P}(\text{OEt})_3$.	128
Esquema 44.	Condiciones de reacción para la obtención del compuesto 193 .	129
Esquema 45.	Reacción del compuesto yodado 193 con $\text{P}(\text{OEt})_3$.	130
Esquema 46.	Reacción de 183 con KOH.	135
Esquema 47.	Reacción de 183 con <i>p</i> TSA.	135
Esquema 48.	Reacción de 183 con $(\text{CH}_3)_3\text{SiH}$.	135
Esquema 49.	Reducción de 183 para la obtención del fosfinato 187 .	136
Esquema 50.	Reacción de 183 con HCl.	137
Esquema 51.	Reacción de 183 con el reactivo de Lawesson.	137
Esquema 52.	Reacción de 183 con AcOH.	138
Esquema 53.	Reacción de 183 con LiAlH_4 .	138
Esquema 54.	Reacción del compuesto yodado 193 con dimetil fenilfosfonito.	141

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Al ₂ O ₃	Óxido de aluminio, Alúmina
AMCPB	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
pTSA	Ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
ax	Axial
BF ₃ ·OEt ₂	Trifluoruro de boro eterato
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno, diclorometano
COSY	COrelated SpectroscopY (Espectroscopía de Correlación)
CrO ₃	Trióxido de cromo
CuSO ₄ ·5H ₂ O	Sulfato de cobre pentahidratado
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (Mejoramiento sin Distorsión por Transferencia de Polarización)
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
ec	Ecuatorial
EI	Impacto Electrónico (Electron Impact)
EM	Espectrometría de masas
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
eq	Equivalente
Et ₂ O	Éter etílico, dietiléter
EtOH	Etanol

eV	Electrón-Volt
g	Gramos
h	Horas
H ₂ O	Agua
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HBr	Ácido bromhídrico
HClO	Ácido hipocloroso
HETCOR	HETeronuclear CORrelation (Correlación de Desplazamientos Químicos Heteronuclear)
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (Conectividad Heteronuclear a Enlaces Múltiples)
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation (Coherencia Heteronuclear Cuántica Simple)
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KF	Fluoruro de potasio
KMnO ₄	Permanganato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
LiAlH ₄	Hidruro de Litio y Aluminio
LiI	Yoduro de litio
m	Múltiple
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
MDA-MB-231	Línea celular de cáncer de mama hormono-independiente
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmHg	Milímetros de Mercurio

mmol	Milimol
MMPP	Monoperoxifitalato de Magnesio
MO	Microondas
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaAcO·3H ₂ O	Acetato de sodio trihidratado
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaN ₃	Azida de sodio
NH ₂ OH·HCl	Clorhidrato de hidroxilamina
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (Espectroscopia de Mejoramiento Nuclear Overhauser)
P(OEt) ₃	Fosfito de trietilo
Pf	Punto de fusión
PhPCI	Clorodifenilfosfina
ppm	Partes por millón
<i>R_f</i>	Retention factor (factor de retardo)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Simple
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
t	Triple
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDPSCI	Cloruro de <i>ter</i> -butildifenilsilano
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
CCF	Cromatografía en capa fina
TMS	Tetrametilsilano
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo
v/v	Volumen sobre volumen
W	Watts

Zn	Zinc
α	Alfa, por debajo del plano
β	Beta, por arriba del plano
δ	Desplazamiento químico
ν	Frecuencia
$(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	<i>Ter</i> -butanol
$[\text{M}^+]$	Ión molecular
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
^{13}C	Carbono 13
^1H	Protón

RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis y caracterización estructural de nuevos derivados esteroidales conteniendo diferentes heteroátomos como son, nitrógeno (azaesteroide), oxígeno (oxaesteroide) y fósforo (fosfoesteroide). La incorporación o sustitución de los heteroátomos se realizó en los anillos B, C y F del esqueleto esteroideal.

En la primera parte de este trabajo se describe y amplían los datos de la primer síntesis de la oxaziridina espirostánica **156** a partir de diosgenina (**80**), previamente reportada como parte del trabajo de maestría [89]. La síntesis de **156** es de gran interés por su potencial aplicación en la química de oxaziridinas, este compuesto se obtuvo a partir del nuevo 5,6-secoesteroide **150** que después de cuatro etapas de reacción produce la 6-azadiosgenina **154**. Adicionalmente, se determinó que dependiendo de las condiciones de ciclización, se puede obtener la 6-azadiosgenina **154** como producto principal o favorecer la obtención del 6-azadieno **155** procedente de la pérdida del grupo protector TBDPS. Junto con estos resultados se propuso un mecanismo que justifica la ciclación del isocianato **153** a la 6-azadiosgenina **154**.

También se realizó la síntesis de la lactama esteroideal (aza-homo-esteroide) **163** a partir de diosgenina (**80**), esto se llevó a cabo mediante una serie de 7 etapas, en la que uno de los intermediarios principales fue la obtención del compuesto 6-oxima **162**, que mediante un reordenamiento de Beckmann, dio lugar a la formación de la 6-lactama **163**. Esta ruta sintética se intentó realizar con la materia prima acetato de botogenina (**165**), aislando e identificando los precursores **166**, **167**, **168** y la 6,12-dicetona **169**, sin embargo, debido a problemas relacionados con el bajo rendimiento y aislamiento del producto deseado, no fue posible concluir la obtención del compuesto con la función lactama en el anillo B, por lo que con este antecedente se procedió a realizar la síntesis del compuesto **175** (con el grupo funcional lactama en el anillo C) a partir de **165**; el producto se obtuvo en buenos rendimientos y cabe señalar que esta metodología aún no se ha descrito.

Adicionalmente, el 5,6-secoesteroide **150** obtenido a partir de diosgenina (**80**) se hizo reaccionar con SOCl_2 seguido de tratamiento con NaN_3 , obteniendo el compuesto **152**; en nuestro interés por obtener azaesteroides modificados a partir de este compuesto, cuando se realizó el tratamiento reductivo con LiAlH_4 , se observó que bajo estas condiciones se promueve la obtención de los nuevos oxaesteroides espirostánicos de estructura poco común, **176** y **177** en rendimientos del 29% y 22% respectivamente. Derivado de estos últimos datos se procedió a explorar de manera directa la reducción de **150**, encontrando que el 5,6-secoesteroide además de dar lugar a la formación de los compuestos **176** y **177**, también forma los derivados seco-esteroides **178** y **179**, resultantes de la reducción de los grupos funcionales cetona en C-5 y ácido carboxílico en C-6.

Una serie de derivados fosfoesteroides también fueron sintetizados y forman parte de los resultados obtenidos durante la realización de una estancia de investigación, resultado de nuestra colaboración con el grupo de trabajo del Dr. J.W. Morzycki. Con el objetivo de obtener análogos de fosfoesteroides espirostánicos **187**, los compuestos **183**, **184** y **194** se sintetizaron a partir de la diosgenina (**80**) mediante tres etapas de reacción. La obtención de los fosfonatos se realizó empleando calentamiento convencional o microondas (MO), los rendimientos fueron similares con ambos métodos de calentamiento, sin embargo, difieren en los tiempos de reacción, siendo más cortos en el caso de MO. Adicionalmente se encontró que el compuesto **194** corresponde al isómero estructural del fosfonato **183**, debido a la ciclación con C-20. Es preciso señalar que se realizaron varios ensayos en medio ácido y/o básico con el objetivo de promover la ciclación intramolecular en el carbono espirostánico de C-22 del fosfonato **183**; sin embargo, después de diversos ensayos no fue posible encontrar las condiciones de reacción que promovieran el cierre de la cadena lateral, a pesar de esto, la síntesis y estructura de estos nuevos fosfoesteroides resulta muy interesante y específicamente el derivado **183** que es el intermediario clave para la obtención de nuevos esteroides fosfoespirostánicos de tipo **187**.

Palabras clave: Diosgenina, azaesteroide, oxaesteroide, fosfoesteroide, esteroide.

ABSTRACT

This work describes the synthesis and structural characterization of new steroid derivatives containing different heteroatoms such as, nitrogen (azasteroid), oxygen (oxasteroid) and phosphorus (phosphosteroid). The incorporation or substitution of the heteroatoms was carried out in rings B, C and F of the steroidal frameworks.

The first part of this work consisted in expanding and completing the data related to the synthesis of the first spirostane oxaziridine **156** from diosgenin (**80**) previously developed as part of the master's work [89]. The synthesis of **156** is of great interest due to its potential application in oxaziridine chemistry. This compound was obtained from the new 5,6-secosteroid **150**, which after four reaction steps produces the new 6-azadiosgenin **154**. Additionally, it was determined that depending on the cyclization conditions, 6-azadiosgenin **154** can be obtained as the main product or the 6-azadiene **155** coming from the loss of the TBDPS protecting group can also be obtained. Along with these results, a tentative mechanism for the cyclization of isocyanate **153** and formation of 6-azadiosgenin **154** was proposed.

The synthesis of the steroidal lactam (aza-homo-steroid) **163** from diosgenin (**80**) was also carried out through seven reaction stages, in which one of the main intermediates was the 6-oxime **162**, that followed by a Beckmann rearrangement leads to formation of 6-lactam **163**. This synthetic route was attempted with the starting material botogenin acetate (**165**), isolating and identifying the precursors **166**, **167**, **168** and 6,12-diketone **169**. However, due to problems related to the low yield and isolation of desired product from it, it was not possible to conclude the synthesis of the product containing the lactam group on ring B. Therefore, with this background, the synthesis of compound **175** (with the lactam functional group on the ring C) was carried out from **165**, the product was obtained in good yields and it should be noted that this methodology has not been described yet.

Additionally, 5,6-secosteroid **150** obtained from diosgenin (**80**) was reacted with SOCl_2 followed by treatment with NaN_3 to obtain compound **152**; with the aim to prepare modified azasteroids from this compound, the product was treated with LiAlH_4 giving, under these conditions the new spirostane oxasteroids contain unusual structure **176** and **177** in 22% and 29% of yields respectively. Derived from these last data, the reduction of **150** was directly explored; finding that the 5,6-secosteroid leads to formation of compounds **176**, **177**, as well as, the seco-steroid derivatives **178** and **179**, these latter coming from the reduction of the functional groups, ketone at C-5 and carboxylic acid at C-6.

A series of phosphosteroid derivatives were also synthesized and are part of the results obtained during a research stay, as part of our collaboration with the University of Białystok. With the goal to obtain analogs of spirostane phosphosteroids **187**, the compounds **183**, **184** and **194** were synthesized from diosgenin (**80**) after three reaction steps. The phosphonates were obtained using conventional heating or microwave (MW), the yields were similar with both heating methods, however, they differ in the reaction times, being shorter in the case of MW. Additionally, it was found that compound **194** corresponds to the structural isomer of phosphonate **183**, due to cyclization with C-20. It should be noted that several tests were carried out in acidic and/or basic media with the aim of promoting the intramolecular cyclization on the spirostane carbon at C-22 of the phosphonate **183**; however, after several trials it was not possible to find the reaction conditions that promoted the ring closure of the side chain, in spite of this, the synthesis and structure of these new phosphosteroids is very interesting, specifically derivative **183**, which is the key intermediate for obtaining a new type of phosphospirostane steroids **187**.

1. INTRODUCCIÓN

Si bien la importancia de la química de los esteroides surgió en los años 30's, no fue hasta la década de los 40 que los esteroides despertaron gran interés de la comunidad científica, como consecuencia de la transformación de productos naturales a progesterona, descubrimiento que propició una revolución en la síntesis de hormonas esteroideas [1-4]. Desde esos años a la fecha se ha descrito un gran número de estudios sobre modificación estructural de estos compuestos, algunas de estas con aplicación como fármacos, mientras que otras han encontrado aplicación en otros campos, como la química de materiales [5,6], promotores del crecimiento vegetal [7], marcadores tumorales [8], además de su uso como reactivos no organometálicos en reacciones de oxidación asimétrica [9].

El amplio número de aplicaciones y la notable bioactividad de los esteroides ha conllevado al desarrollo de nuevas metodologías que implican la funcionalización del núcleo esteroideo con otras moléculas bioactivas [10,11], o la modificación del esqueleto mediante la inserción o sustitución de heteroátomos en el núcleo tetracíclico esteroideal. Por otra parte, en la búsqueda de compuestos más activos con buenas actividades biológicas, se han reportado diferentes modificaciones estructurales. En este sentido, la síntesis de azaesteroides y su actividad biológica ha sido bien documentada (Figura 1) [12-15] y actualmente continúa siendo objeto de estudio, ya que se ha investigado que la incorporación de nitrógeno, ya sea como parte del núcleo esteroideo o en la cadena lateral, es crucial para la preparación de análogos activos contra diferentes tipos de células cancerosas [15].

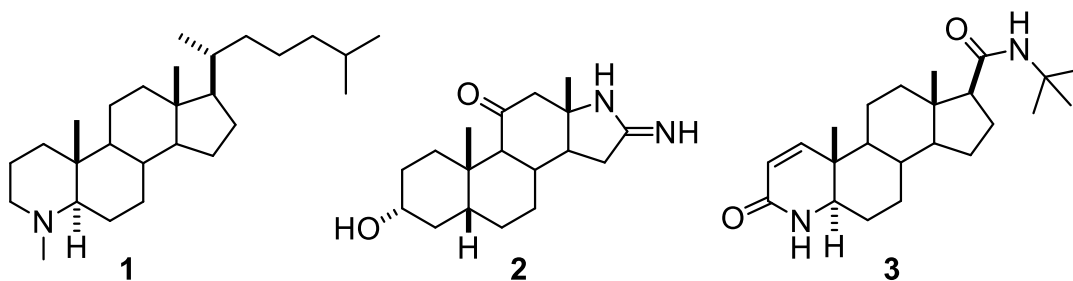


Figura 1. Ejemplo de azaesteroides bioactivos.

En relación con la química de los azaesteroides que contienen un grupo imino [16], su reactividad química ha sido menos estudiada que la de otros esteroides nitrogenados. Estos compuestos son importantes dianas sintéticas con una doble reactividad: nucleofílica sobre el átomo de nitrógeno y electrofílica sobre el átomo de carbono. Estos últimos pueden utilizarse para generar nuevos compuestos esteroidales modificados, por ejemplo, oxaziridinas, las cuales presentan varios reportes en relación a su química [17,18] como catalizadores no metálicos versátiles de transferencia de átomos para la oxidación de alquenos, arenos, aminas, sulfuros, fosfinas y alcóxidos, entre otros; sin embargo, los reportes de oxaziridinas esteroidales actualmente son escasas.

Otra clase de azaesteroides de gran importancia son las lactamas (aza-homoesteroides), las cuales pueden ser obtenidas a partir de oximas en medio ácido [19], por reordenamiento o transposición de Beckmann; esta clase de compuestos que se sintetizan y modifican para aumentar la actividad biológica de los esteroides [20]. En los últimos años se han descrito diversas metodologías para la síntesis de compuestos aza-homoesteroides [21-26]. Los compuestos que se muestran en la figura 2 exhibieron actividades citotóxicas, antibacterianas, antileucémicas y antiandrogénicas.

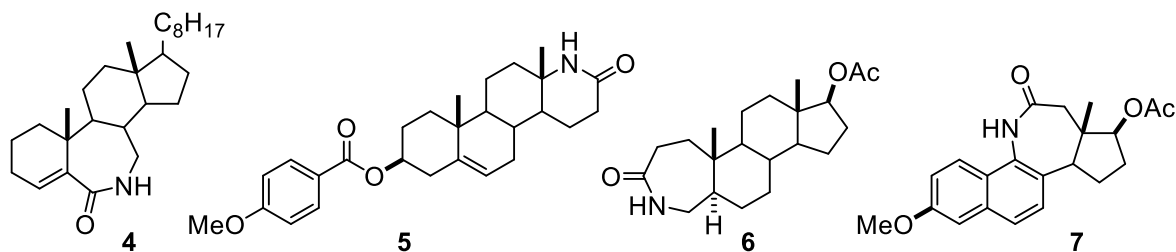


Figura 2. Ejemplos de aza-homoesteroides con actividad biológica.

Los esteroides y sus derivados han despertado el interés científico en las últimas décadas, debido a su amplia gama de propiedades farmacológicas [27].

Otros compuestos interesantes son los secoesteroides, sintones de fácil acceso y de gran importancia por su uso como intermediarios clave para la

síntesis de heteroesteroides [28-30]. Estos derivados se denominan de esta manera ya que presentan la escisión en uno o varios enlaces C-C del núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno, propiciando su clasificación de acuerdo a la posición en la que presenten esta escisión, [31] de tal forma se pueden dividir en los siguientes grupos principales: 5,6-, 8,9-, 8,14-, 9,10-, 9,11- y 13,17-secoesteroides (Figura 3) [32].

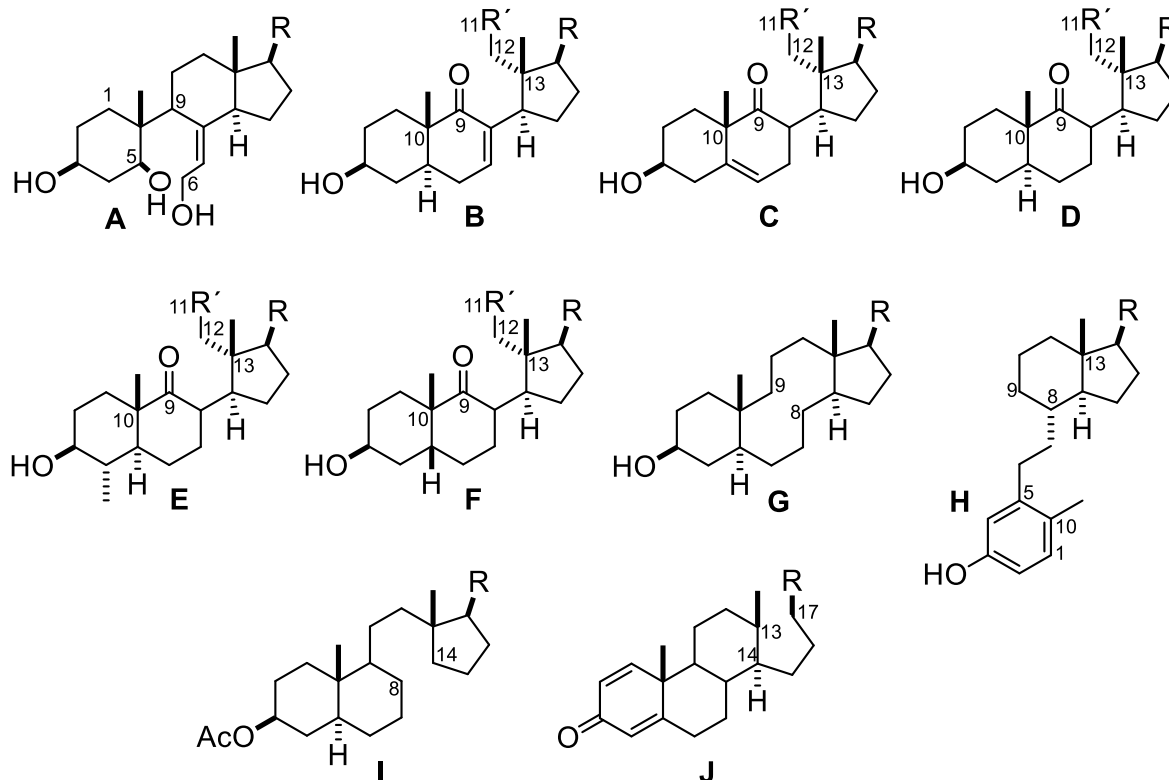


Figura 3. Ejemplo de secoesteroides.

Los secoesteroides naturales están presentes en los ambientes terrestres y marinos pero no son abundantes [33]; se ha reportado que pueden presentar importante actividad biológica (por ejemplo, antiproliferativa, antiincrustante, antiinflamatoria, antimicrobiana, ictiotóxica y antiviral) [29]. En consecuencia, se han descrito síntesis totales o parciales de este tipo de compuestos [34], en la mayoría de los casos motivadas por una importante actividad biológica [33]. En relación a los B-secoesteroides, los más destacados son la familia de la vitamina D₂₋₅ (**8**) [35] y las hormonas vegetales de tipo brasinólido (**9**) [36], que se indican como 9,10- y 6,7-secoesteroides, respectivamente (Figura 4).

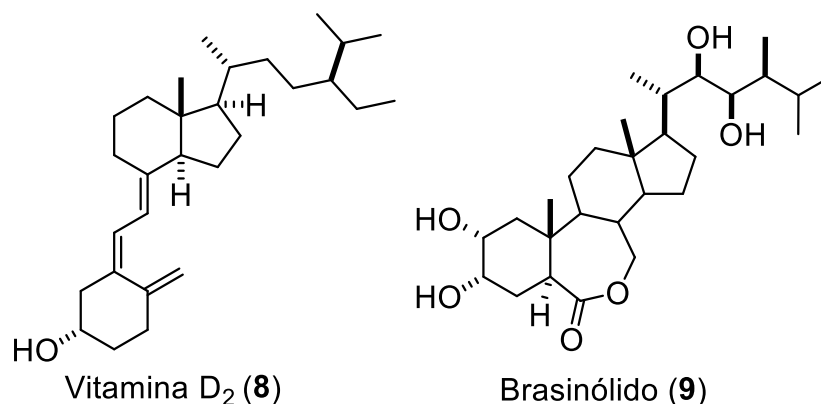


Figura 4. Secoesteroides naturales en el anillo B.

Específicamente la obtención de secoesteroides naturales de tipo 5,6-seco (Figura 5), ha sido reportada a partir de plantas del género *Selaginella*, como el derivado **10** que presentó actividad inhibidora contra la colinesterasa y la monoaminooxidasa de los glucósidos esteroideos [33]. El primer 5,6-secoesteroide de una fuente marina, corresponde al hiposterol (**11**), que se encuentra en la esponja *Hippospongia communis* [37], mientras que el secoesteroide **12** se obtuvo del arbusto *Frankenia foliosa* [38].

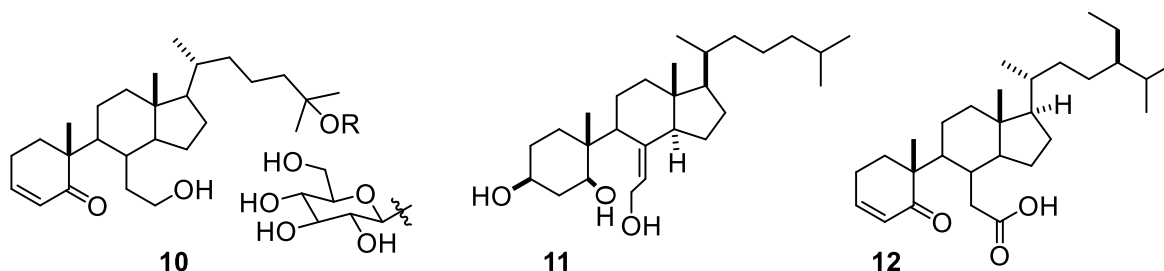


Figura 5. Ejemplos de 5,6-secoesteroides naturales.

Las características estructurales interesantes y estereoquímica de los secoesteroides han llevado al diseño y síntesis de nuevas entidades químicas como los heteroesteroides. En este sentido, una clase de heteroesteroides de gran importancia son los oxaesteroides, compuestos esteroideos que contienen oxígeno o varios átomos de este en las posiciones C-1 a C-17 del ciclopentanofenantreno [39]; estos son de gran interés debido a los aspectos fascinantes asociados con sus características estereoquímicas peculiares y su

actividad biológica prometedora y, a veces, inesperadas [40]. La síntesis de estos compuestos vía secoesteroides se encuentra ampliamente documentada, algunos de ellos con actividad biológica importante (Figura 6) [41].

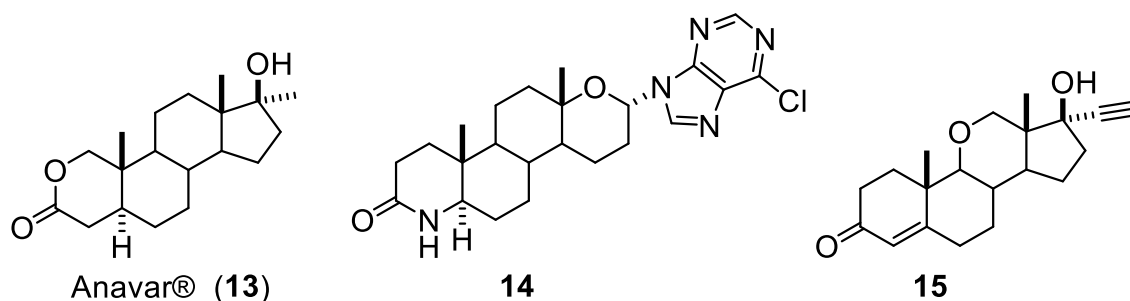


Figura 6. Ejemplos de oxaesteroides obtenidos vía secoesteroides.

Otra clase interesante de heteroesteroides son los que contienen fósforo; también atractivos por sus diversas actividades biológicas [42] y propiedades catalíticas [43]. Una de las vías para la obtención de compuestos fosforados es mediante el reordenamiento de Michaelis-Arbuzov, también conocido como reordenamiento de Arbuzov, reacción de Arbuzov o transformación de Arbuzov, la cual es una de los más versátiles para la formación de enlaces carbono-fósforo e implica la reacción de un éster de fósforo trivalente (fosfito) con haluros de alquilo. El reordenamiento es uno de los más investigados para la obtención de organofosforados y se emplea ampliamente para la síntesis de fosfonatos, ésteres de ácido fosfínico y óxidos de fosfina [44].

Hasta el momento, los heterociclos fosforilados y compuestos relacionados han demostrado su predominio y ya se utilizan ampliamente en el campo de la agroquímica y productos farmacéuticos como pesticidas, insecticidas, fungicidas, bactericidas y reguladores del crecimiento [45]. Los fosfonatos tienen una mejor estabilidad fisiológica porque el enlace carbono-fósforo no es susceptible a la degradación enzimática por las fosfatasa, y tienen una mejor permeabilidad celular debido a la naturaleza más lipofílica de los ésteres de fosfonato [46].

En las investigaciones académicas, los compuestos organofosforados encuentran aplicaciones importantes en síntesis orgánica (Wittig, Mitsunobu,

Staudinger, organocatálisis, etc.) [47]. El uso de compuestos organofosforados como ligandos aquirales o quirales para transformaciones catalizadas por metales de transición también está creciendo rápidamente tanto en la síntesis de laboratorio como en la producción industrial [48]. Además, los compuestos organofosforados se pueden utilizar como retardantes de llama para tejidos y plásticos, agentes plastificantes y estabilizadores en la industria del plástico, extractantes selectivos para sales metálicas de minerales, aditivos para productos derivados del petróleo e inhibidores de la corrosión [49]. Sin embargo, a pesar de esto, existen pocos reportes relacionados con la síntesis de fosfoesteroides.

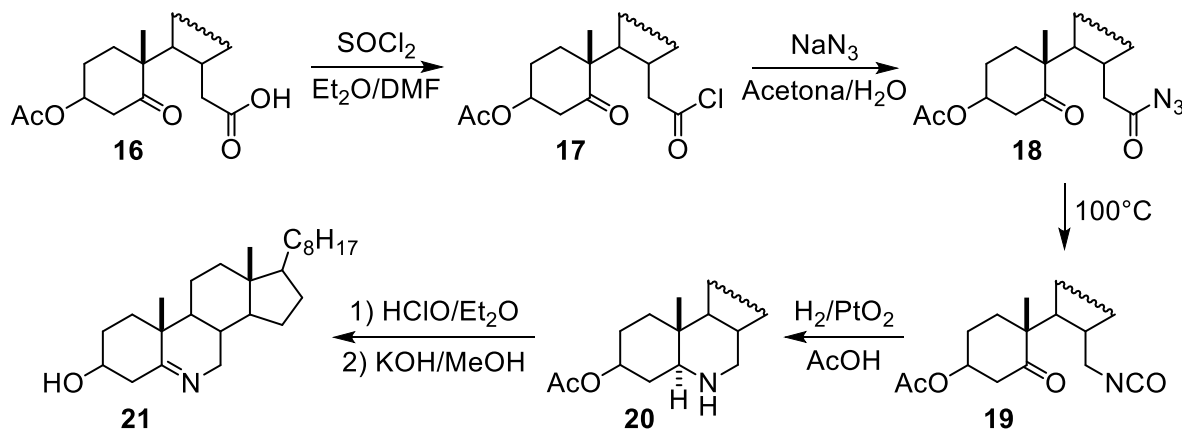
En este contexto es de resaltar el gran interés científico por el diseño de nuevas estrategias sintéticas para la obtención de heteroesteroides a través de metodologías simples, eficientes, de alta diversidad y fácil acceso a los nuevos compuestos modificados. En este sentido y continuando con nuestros estudios sobre la reactividad química de las sapogeninas espirostánicas y síntesis de análogos de productos naturales a partir de estos sustratos [50-54], en el presente proyecto se trabajó en la síntesis y caracterización estructural de nuevos compuestos de tipo azaesteroides, oxaesteroides y fosfoesteroides, a partir de las sapogeninas espirostánicas, diosgenina (**80**) y acetato de botogenina (**165**), comúnmente utilizadas como materia prima para la síntesis industrial de fármacos esteroideos. Los resultados encontrados durante el desarrollo de este proyecto, abren nuevas perspectivas al estudio de la reactividad de los sistemas espirostánicos como precursores de una gran diversidad de heteroesteroides.

2. ANTECEDENTES

2.1. Síntesis de azaesteroides

Existen varios enfoques descritos para la síntesis de 6-azaesteroides, sin embargo, son muy pocos los relacionados a la síntesis de azaesteroides conteniendo en su estructura un doble enlace imínico y más aún en conjunto con un fragmento espiroestánico.

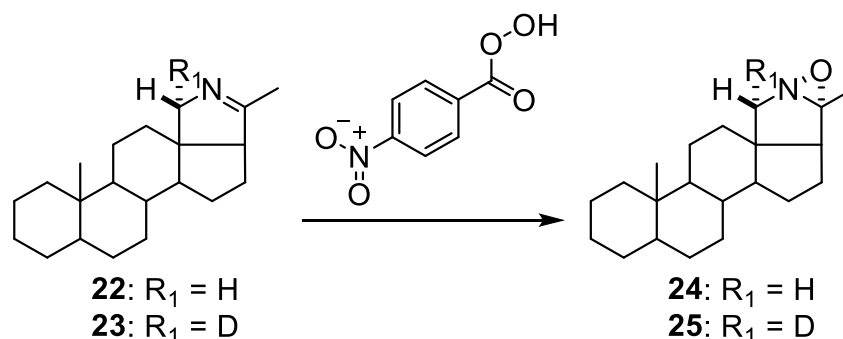
En 1960 Lettré y colaboradores [55] reportaron la síntesis del 6-azaesteroide **21** a partir del compuesto **16**, la metodología consistía en una síntesis de 5 etapas de reacción logrando la reconstrucción del anillo B y posterior oxidación para obtener la imina con el grupo hidroxilo en C-3 (Esquema 1).



Esquema 1. Metodología para la obtención de la 6-azaesteroide **21**.

Estos compuestos son importantes precursores para la preparación de oxaziridinas. En 1971 Jeanniot y colaboradores [56] describieron la preparación de las oxaziridinas **24** y **25** a partir de la imina análoga de la conanina **22** y **23** mediante el tratamiento con ácido *p*-nitroperbenzoico (Esquema 2), el objetivo de los autores era demostrar que el tratamiento de la oxaziridina monodeuterada en posición 18 α en medio alcalino, produce una reacción cuyo primer paso es una eliminación concertada de tipo *trans*, E2. Este experimento se realizó para respaldar la hipótesis propuesta por Emmons de que “las oxaziridinas que llevan

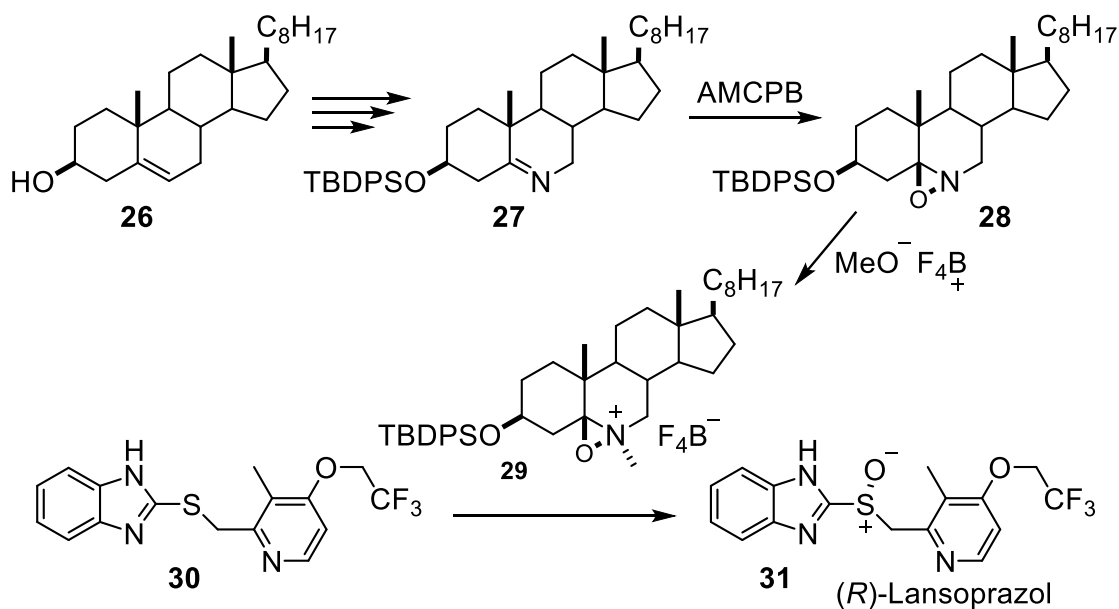
un hidrógeno en el carbono alfa a nitrógeno, sufren eliminación e hidrólisis (formación de derivados de amoníaco y carbonilo)".



Esquema 2. Síntesis de la oxaziridinas **24** y **25** a partir de las iminas **22** y **23**.

Diez años después, el mismo grupo [57], estudió el efecto del ácido *p*-nitroperbenzoico y el peróxido de hidrógeno sobre la imina **22** y la oxaziridina **24** derivadas de la conina, para dar nitronas α -hidroxiladas, α -peroxiiminas, hidroxilactonas o ácidos hidroxámicos. Las analogías y diferencias entre la reactividad de ambos oxidantes se han discutido a detalle, y se sabe que un perácido oxida tanto nitronas como oxaziridinas, mientras que el peróxido de hidrógeno que oxida una nitrona, por el contrario, desoxigena una oxaziridina.

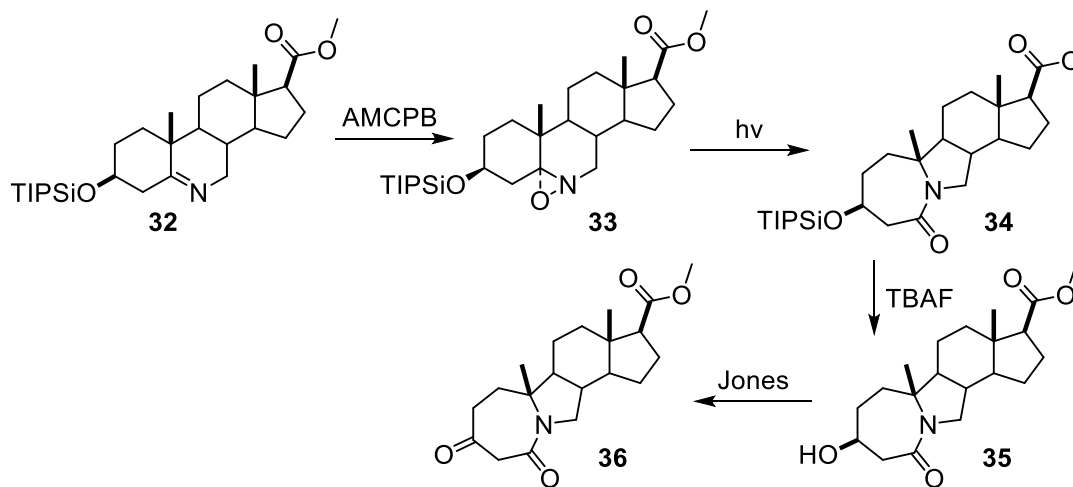
En el 2007 del Río y colaboradores [9] reportaron la síntesis de la primer oxaziridina **28** a partir del 6-azacolesterol **27**. En este estudio, la oxaziridina **28** se transformó en la correspondiente sal de oxaziridinio **29**, que posteriormente fue probada de manera exitosa como agente de transferencia de oxígeno en la oxidación del compuesto **30**, demostrando ser un reactivo eficaz para la oxidación altamente enantioselectiva de sulfuros a sulfóxidos en ee >99% y excelentes rendimientos (Esquema 3).



Esquema 3. Preparación de (R)-lansoprazol (**31**) a partir de la sal de oxaziridinio esteroideal **29**.

2.1.1. Síntesis de lactamas esteroidales

En 2009, Frye informó la síntesis de la oxaziridina **33** mediante la oxidación del 17 β -carbometoxi-3 β -triisopropilsililoxi-6-azaandrost-5-eno (**32**) (Esquema 4), la fotólisis de **33** proporcionó un novedoso sistema de anillos fusionados de 5 y 7 miembros. Los rendimientos de los compuestos **33**, **34** y **35** fueron buenos, sin embargo, el compuesto **36** se obtuvo en bajo rendimiento. Los productos **34** y **35** se evaluaron como inhibidores de la enzima 5 α -reductasa humana de tipo 1 y 2, sin mostrar actividad [58].



Esquema 4. Metodología sintética para la preparación de la β -cetoamida **36**.

Mediante el uso de diferentes sustratos esteroidales se ha descrito la síntesis de lactamas esteroidales (aza-homoesteroides), estos compuestos han sido usados como precursores de compuestos biológicamente activos [59,60]. Por ello, la obtención de estos derivados ha llamado el interés de diferentes grupos de investigación desarrollando diversas metodologías, una de ellas vía oximas, la cual ha llevado a la descripción de diversas estructuras interesantes conteniendo el grupo lactama (Figura 7). En 1951 Kaufmann [61] dio a conocer el primer ejemplo de una lactama esteroideal a partir de una oxima mediante un proceso regio y estereoselectivo del reordenamiento de Beckmann con cloruro de *p*-toluenosulfonilo. Huffman en 1954 [62] reportó la obtención del compuesto **38** en rendimiento moderado usando una mezcla de AcOH/H₂SO₄/H₂O. En los 90's Jindal y colaboradores [63] sintetizaron la lactama **39** usando anhídrido acético. Por su parte, Covey en el 2000 y Schönecker en el 2003 realizaron la síntesis de los compuestos **40** y **41** respectivamente, empleando las mismas condiciones descritas por Kaufmann [21].

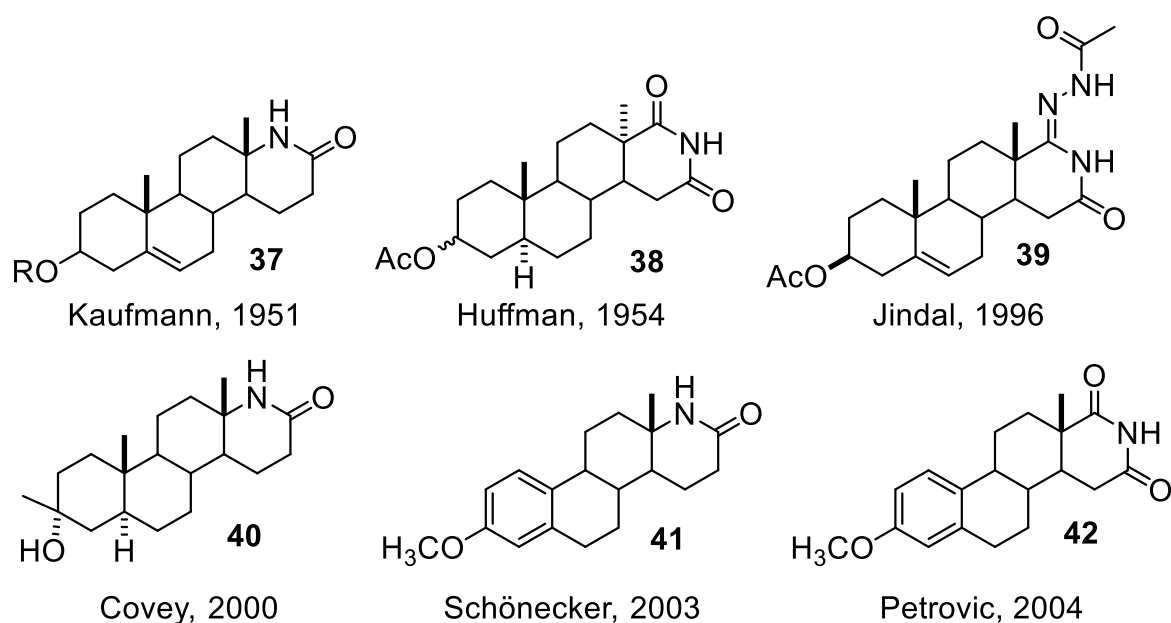
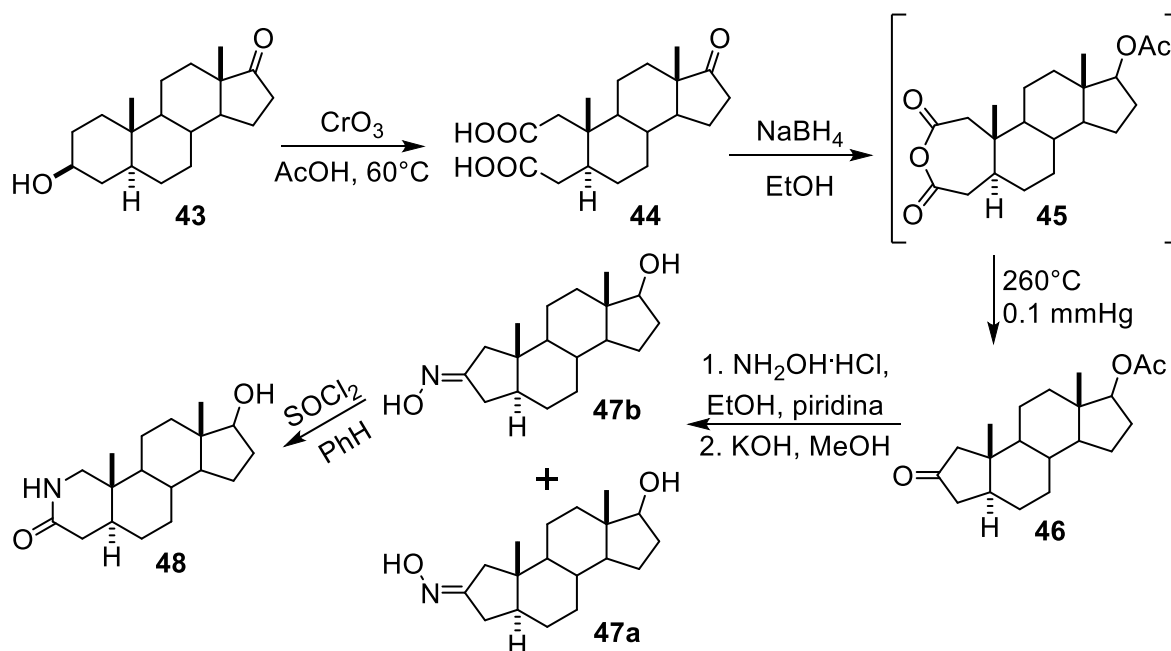


Figura 7. Ejemplos de lactamas esteroidales vía oximas.

En 2003 Robinson y colaboradores [64] realizaron la síntesis de la lactama esteroideal **48** usando una estrategia secuencial de contracción-expansión de anillo a partir de epiandrosterona **43** en ocho etapas de reacción (Esquema 5). El anillo

A se escindió inicialmente por oxidación con CrO_3 para producir el seco-ácido **44**, posteriormente se llevó la reducción seguida de la pirólisis y después **46** se trató con clorhidrato de hidroxilamina obteniendo la mezcla inseparable de *Z*- y *E*-17b-acetoxioximas, las cuales se llevaron a hidrólisis obteniendo las *Z*- y *E*-17b-hidroxioximas **47a** y **47b** en una relación 1:1. A continuación la *E*-oxima **47b** se sometió a un reordenamiento de Beckmann para proporcionar la lactama **48**, la cual mostró inhibición de la enzima 5α -reductasa humana (isoenzima tipo II).



Esquema 5. Síntesis de la lactama esteroideal **48**.

Cui y colaboradores [65-67] han reportado la síntesis de un gran número de lactamas (Figura 8) a partir de colesterol, todas ellas fueron obtenidas mediante el reordenamiento de Beckmann de las oximas correspondientes. Los compuestos sintetizados han sido evaluados por su actividad antiproliferativa contra diversas líneas de células cancerosas, todos mostraron un grado de citotoxicidad distinto, además los resultados revelaron que los productos que poseían la estructura de 6-aza-B-homocolest-7-ona sustituidos en la posición C-3 tenían mejor actividad antiproliferativa.

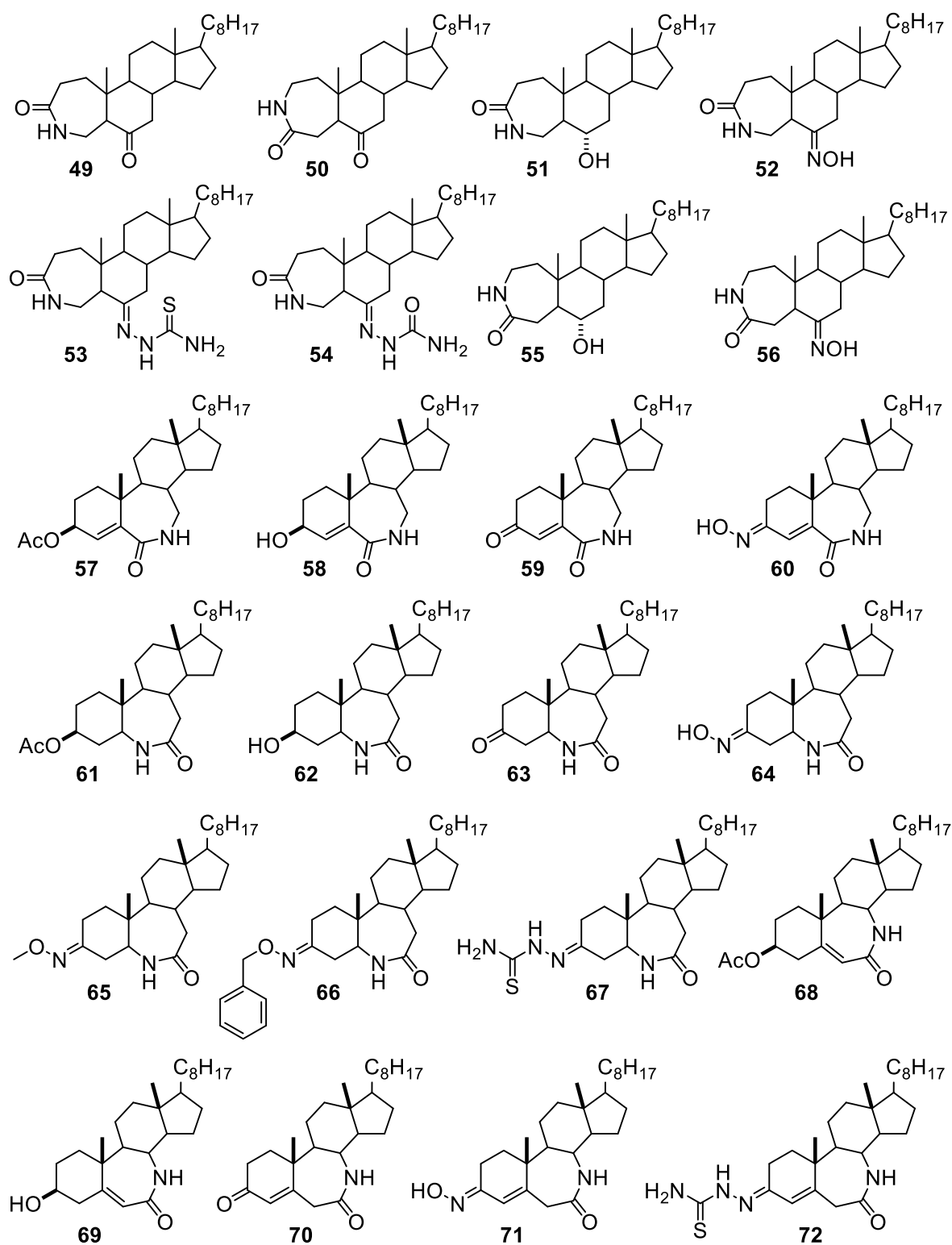


Figura 8. Lactamas esteroidales reportadas por Cui y colaboradores.

2.1.2. Síntesis de lactamas a partir de sapogeninas espirostánicas

La síntesis de lactamas a partir de sapogeninas espirostánicas vía oximas ha sido poco explorada. Hecogenina, tigogenina y diosgenina son las materias primas empleadas para la obtención de las lactamas **73-79** (Figura 9) [68-71].

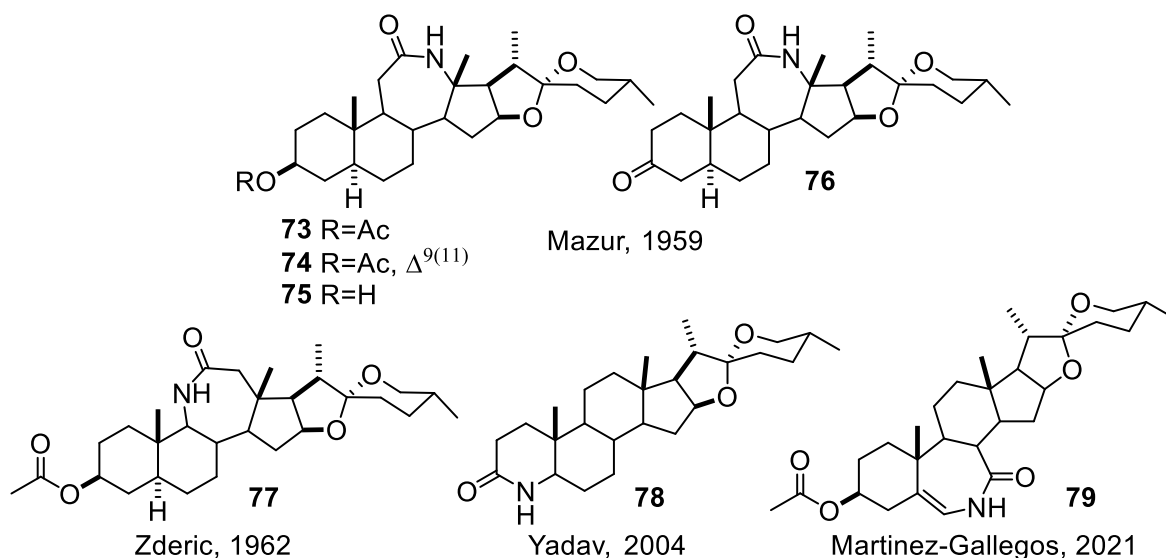
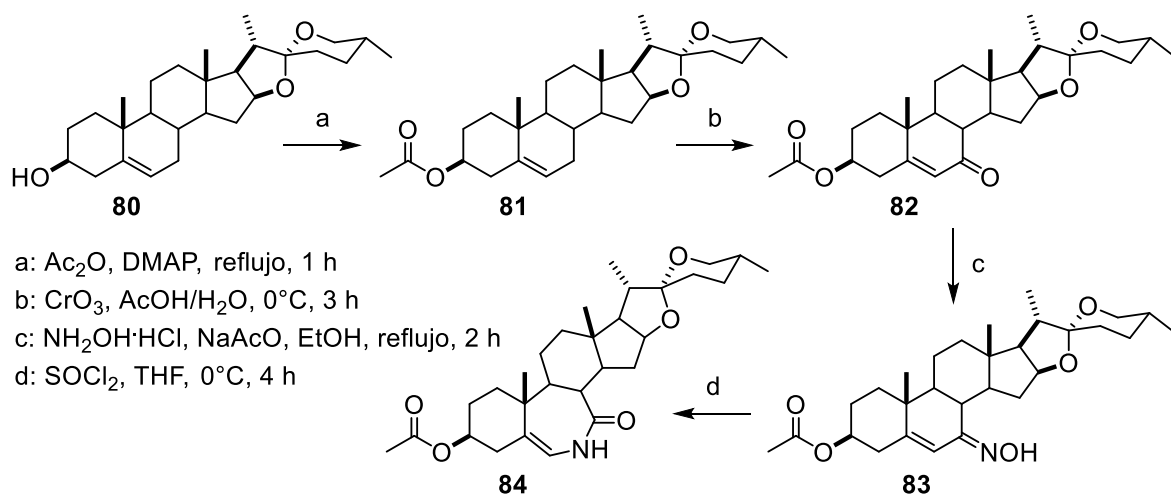


Figura 9. Ejemplos de lactamas sintetizadas a partir de sapogeninas espirostánicas.

La síntesis de las primeras lactamas empleando una sapogenina espirostánica fueron reportadas por Mazur [68], pocos años más tarde la estructura de la lactama **73** fue confirmada por Zderic e Iriarte [69] al comparar los datos espectroscópicos de los productos de reducción de las lactamas **73** y **77**. Adicionalmente Zderic e Iriarte observaron que la reducción de **73** es muy lenta (10 días), la lactama **77** demostró ser aún más resistente (23 días) para efectuar la conversión parcial; confirmando con estos reportes la diferencia muy marcada en términos de reactividad de acuerdo al tipo de sapogenina espirostánica utilizada.

Recientemente Martínez-Gallegos y colaboradores [71] describieron la síntesis de la lactama **84** a través de la modificación del anillo B de la diosgenina (**80**) (Esquema 6), este compuesto mostró actividad inhibitoria en líneas celulares MDA-MB-231 (cáncer de mama).

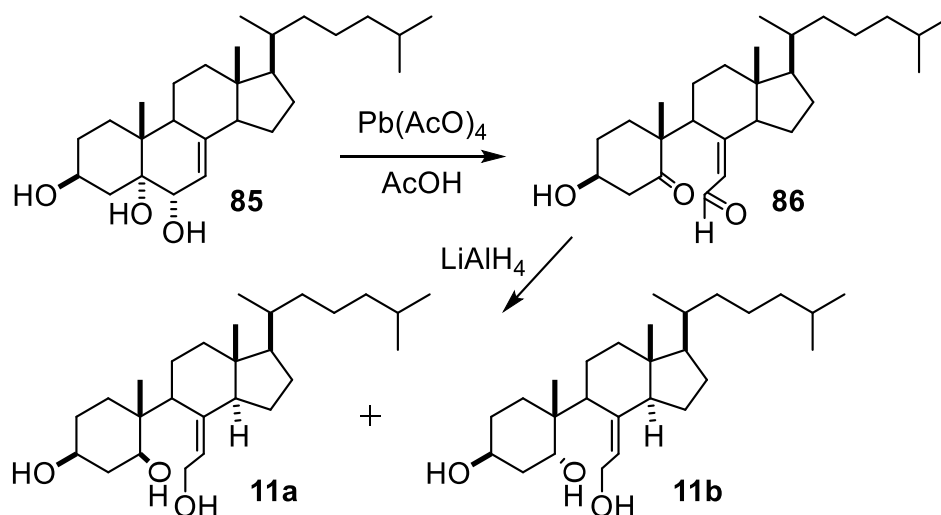


Esquema 6. Síntesis de la lactama espiroestánica **84**.

2.2. Síntesis de oxaesteroides

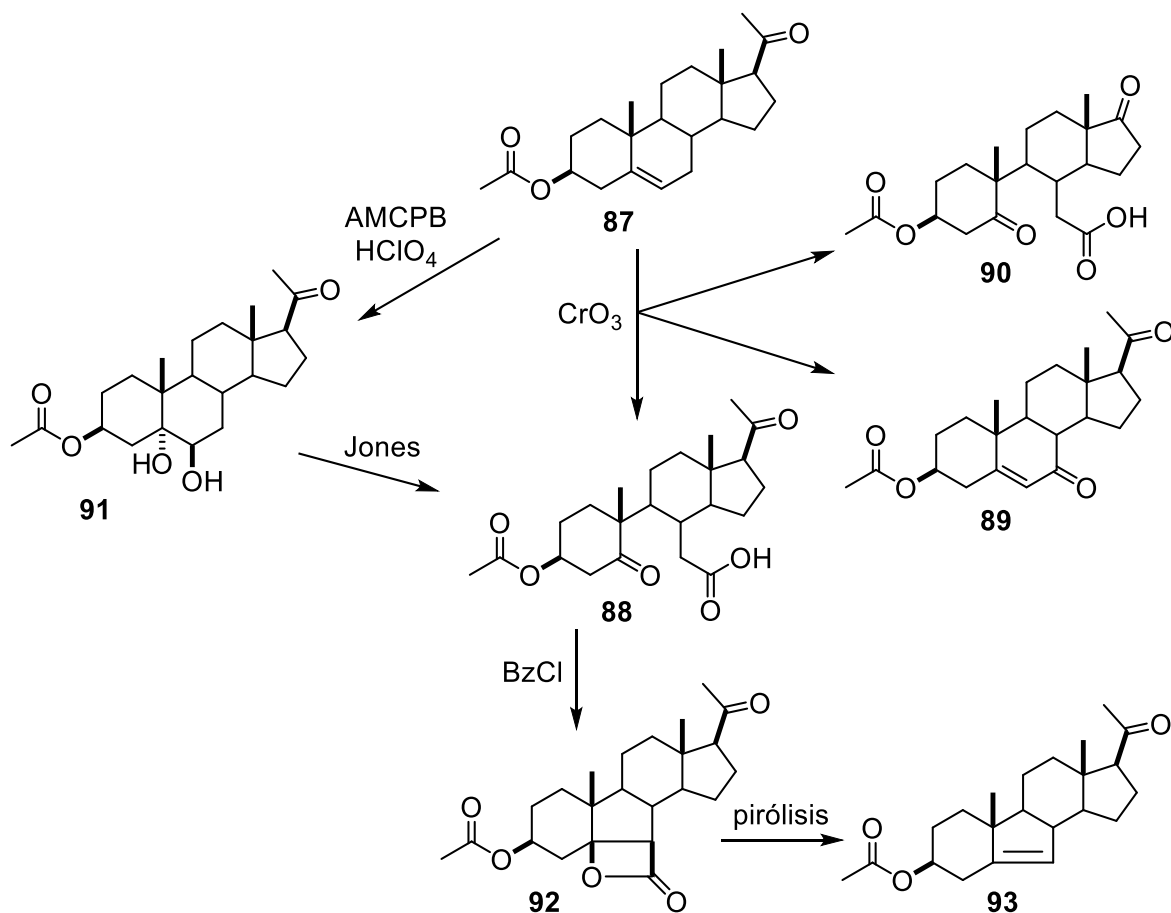
Los secoesteroides son sintones de suma importancia en la investigación de esteroides semisintéticos, ya que constituyen una pieza fundamental para la modificación del núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno original [29]. Algunos secoesteroides son intermediarios en la síntesis de heteroesteroides (tioesteroides, oxaesteroides y azaesteroides) [21,40,72-73], mientras que otros son el objetivo principal de síntesis planificadas. En la literatura están reportados más de 20 posibles combinaciones de secoesteroides. Sin embargo, los más estudiados son los 5,6-, 8,9-, 8,14-, 9,10-, 9,11- y 13,17- secoesteroides.

Los 5,6-secoesteroides son esteroides con un anillo B (ver ejemplo A, Figura 3). El primer secoesteroide del anillo B fue reportado por Sica y colaboradores [37,74], el 5,6-secoesteroide **11a** fue aislado de una fuente marina, la estructura se confirmó mediante su síntesis a partir de 5α -colest-7-ene-3,5,6-triol (**85**) (Esquema 7). La reacción se realizó mediante el tratamiento de **85** con tetraacetato de plomo para obtener el compuesto **86**. La reducción de este producto con LiAlH_4 conduce a la formación del compuesto **11** y su epímero.



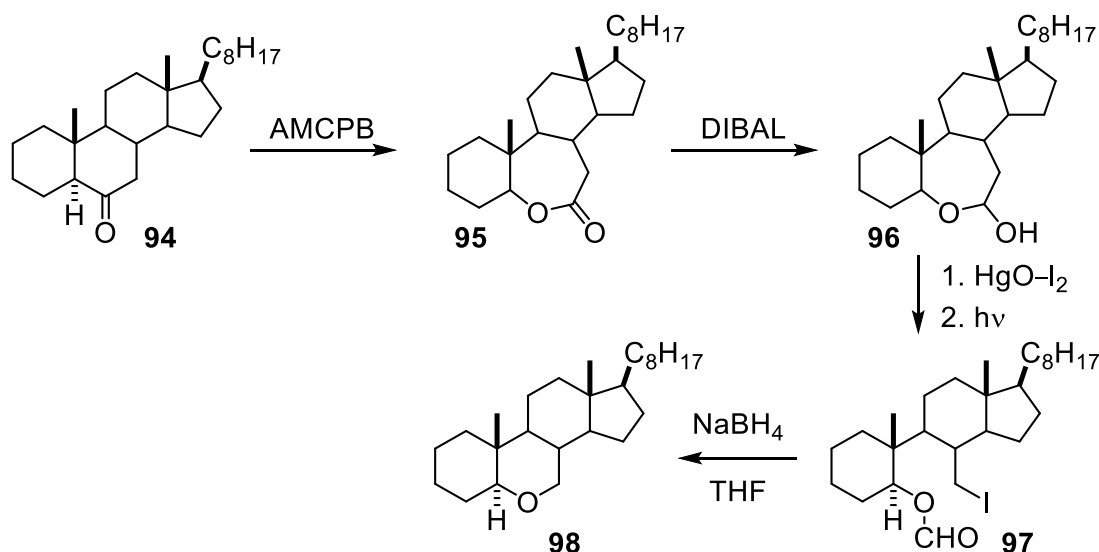
Esquema 7. Síntesis del 5,6-secoesteroide **11**.

En el 2000 Kasal [75] sintetizó una serie de derivados de 7-norepialopregnanolona. Un compuesto clave en estas síntesis fue el ácido 3-acetoxi-5,20-dioxo-5,6-secopregnan-6-oico (**88**). El 5,6-seco ácido **88** se obtuvo a partir del acetato de 20-oxopregn-5 β -en-3-ilo (**87**) de dos formas (Esquema 8). La oxidación de **87** con CrO_3 dio como resultado la obtención de 3 compuestos, el producto de la oxidación alílica **89** y una mezcla inseparable del secoesteroide **88** y el ácido 20,21-dinor **90** (producto de la escisión del enlace entre C-17 y C-20). Sin embargo, si el alqueno **87** se convierte primero en diol **91**, la obtención del 5,6-seco **88** procede directamente y en condiciones de reacción suaves. Tras el tratamiento del **88** con cloruro de benzoílo en piridina y posterior pirólisis del compuesto **92**, obtuvieron el acetato de 20-oxo-7-norpregn-5-en-3-ilo (**93**). El compuesto **93** se utilizó para la síntesis de otras 7-norepialopregnanolonas.



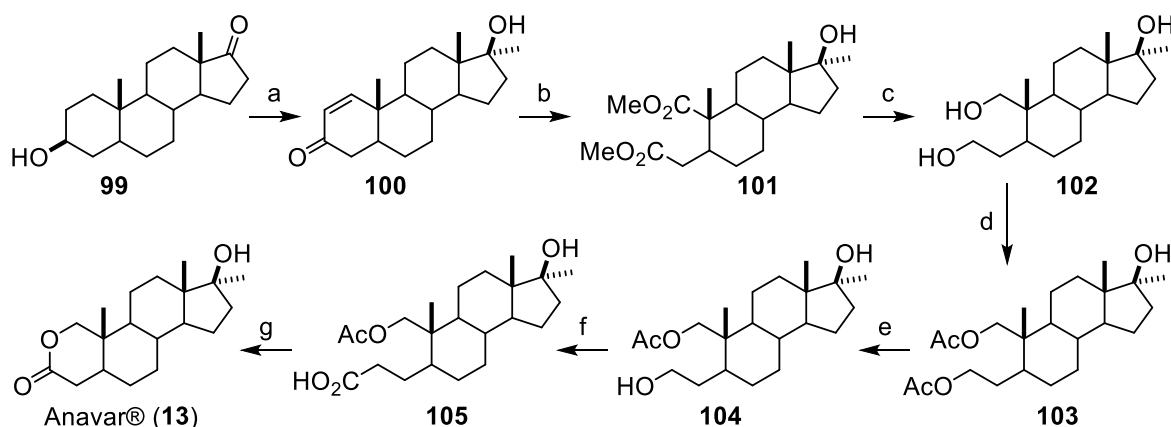
Esquema 8. Metodología para la obtención del 5,6-seco ácido **88**.

Suginome y Yamada [76-77] sintetizaron el derivado 6-oxa-5 α -colestano **98** (Esquema 9). La síntesis inició con la oxidación de 5 α -colestano-6-ona **94** con AMCPB obteniendo el B-homo-6-oxa-5 α -colestano-7-ona **95**. La reducción de la lactona **95** con DIBAL dio el lactol **96** que posteriormente se irradió en benceno conteniendo óxido de mercurio (II)-yodo y piridina en un recipiente de Pyrex con un arco de mercurio de alta presión de 100 W para producir el formiato 6-yodo-5,6-seco-B-nor-5 α -colestano-5 β -ol **97**. El calentamiento de **97** en THF que contenía NaBH₄ a reflujo dio el 6-oxa-5-colestano **98** (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis del 6-oxaesteroide **98**.

Un ejemplo destacable de la importancia de los secoesteroides es en la síntesis del Anavar® (**13**), descrito por primera vez en 1962 y comercializado en 1964 en el mercado estadounidense con el nombre de Anavar® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica, el síndrome de Turner y osteoporosis [41a]. En 2003 Ferraboschi y colaboradores [78] informaron un nuevo enfoque para la síntesis del 2-oxaesteroide (17 β -hidroxi-17 α -metil-2-oxa-5 α -androst-3-ona) **13** a partir del androstano **99** sin poder dejar de mencionar el intermediario clave oxaesteroide **103** (Esquema 10).



(a) (i) MeMgBr; (ii) CrO₃/H₂SO₄; (iii) Py·HBr·Br₂; (iv) Li₂CO₃, LiBr; (b) (i) KMnO₄, NaIO₄; (ii) CH₂N₂; (c) LiAlH₄; (d) Ac₂O/Py; (e) etanol/THF, CAL B, 24 h; (f) CrO₃/H₂SO₄; (g) (i) NaOH, (ii) HCl.

Esquema 10. Síntesis del 2-oxaesteroide **13**.

2. Síntesis de fosfoesteroides

Durante las últimas décadas, la síntesis de fosfatos, fosfonatos y fosfinatos cíclicos ha atraído una atención considerable [79-80]. Aunque los estudios sintéticos sobre nuevos derivados de esteroides se han centrado en el desarrollo de compuestos heterocíclicos potencialmente efectivos, hasta ahora solo se han sintetizado escasos sistemas de anillo P [81-83]. Los análogos de fósforo de las sapogeninas esteroidales se han descrito en mucho menor proporción, mientras que con sapogeninas espirostánicas no existen reportes.

Los primeros intentos de sintetizar fosfoesteroides se dieron en diferentes partes del esqueleto esteroideal, por ejemplo, el 11-fosfaesteroide (**106**), el 17-fosfaesteroide (**107** y **108**) y el 12-fosfaesteroide (**109**) (Figura 10). La utilidad de los heterofenantrenos como precursores y compuestos modelo para la síntesis de heteroesteroides ha sido bien reconocida, por ejemplo, para la síntesis de posibles antagonistas reguladores del metabolismo [84].

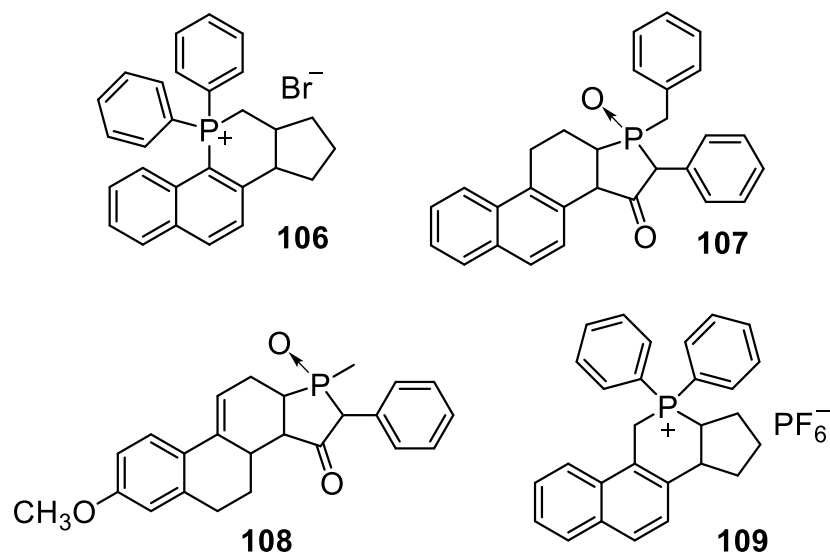
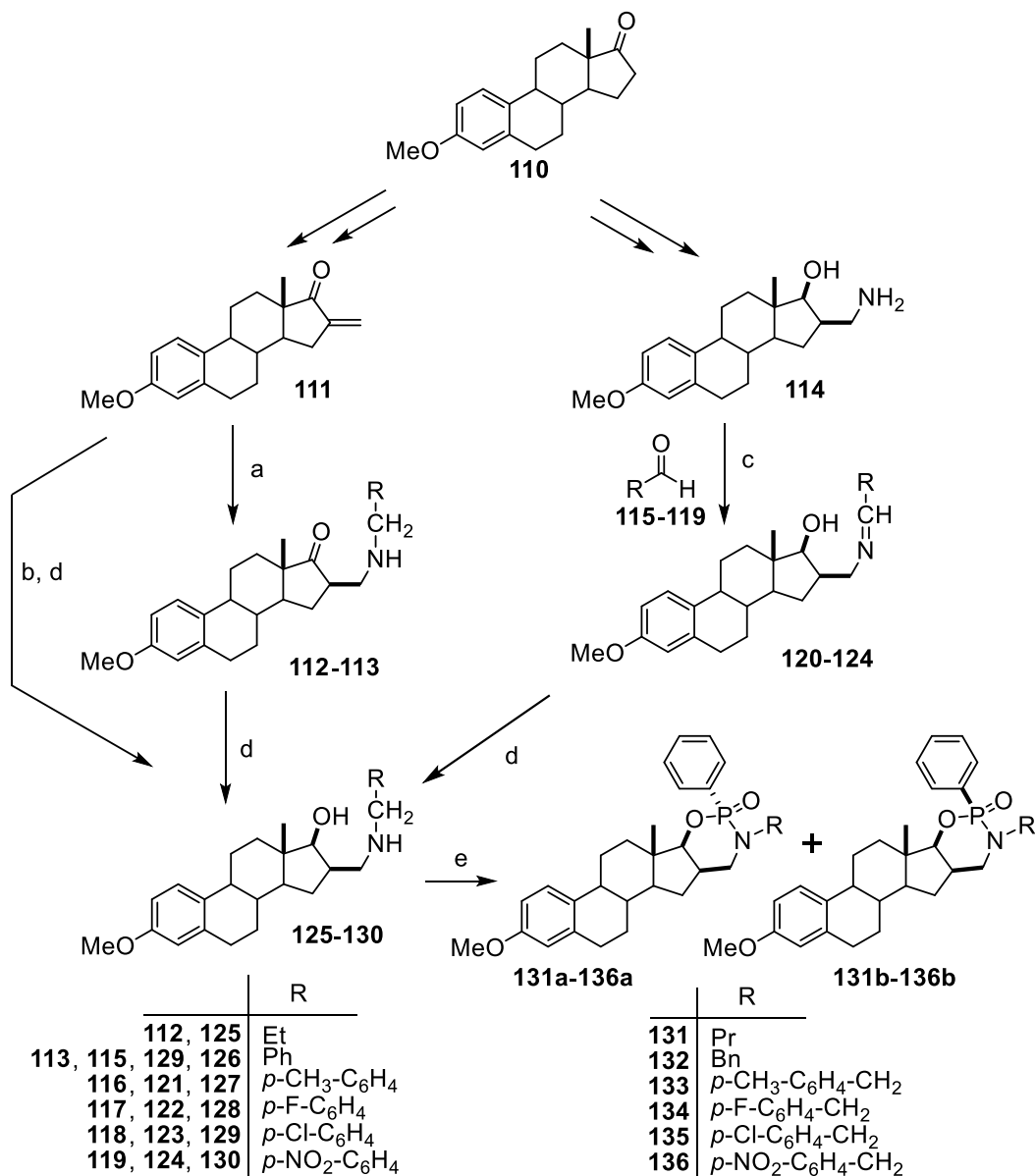


Figura 10. Primeros ejemplos de fosfoesteroides cíclicos.

En 2007 Frank y colaboradores [81] sometieron a una serie de derivados esteroidales conteniendo aminoalcoholes a reacciones de fosforilación, estas resultaron en la ciclación y obtención de los compuestos fosforilados. En la

mayoría de los casos, se obtienen los dos epímeros (a y b), que difieren en la configuración del átomo de fósforo (Esquema 11).

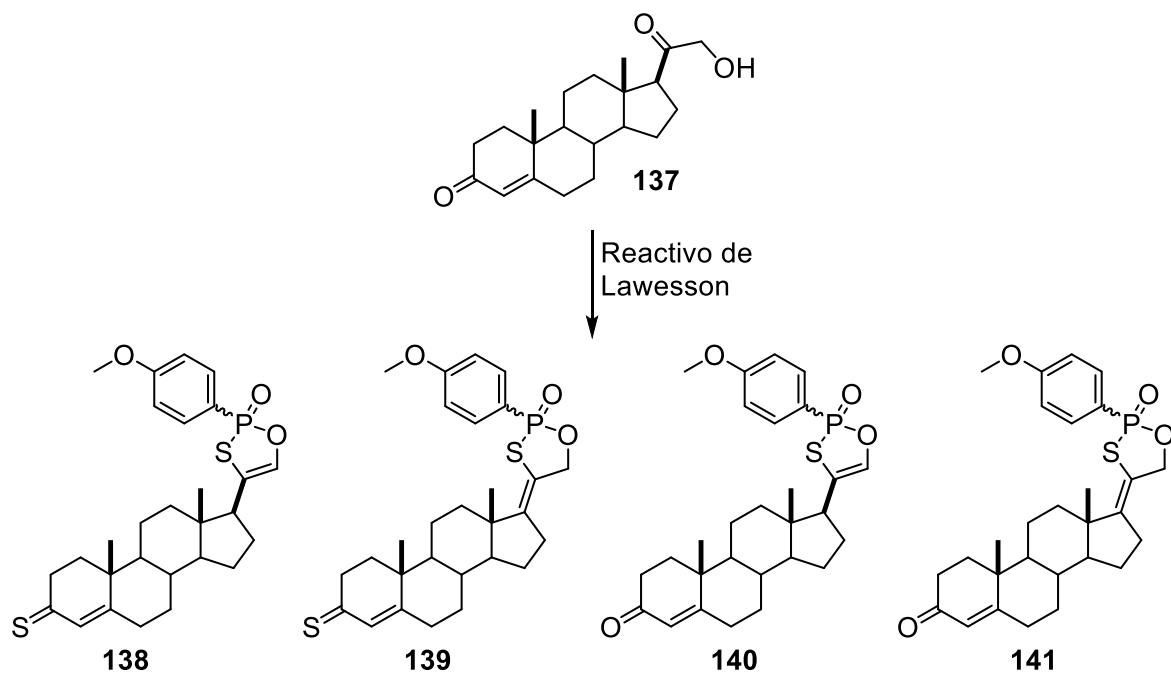


(a) BnNH₂, KOH, t.a., 1 h; (b) PrNH₂, KOH, t.a., 30 min; (c) EtOH abs., 78°C, 2 h, N₂; (d) NaBH₄, THF/MeOH, t.a., 2 h; (e) PhP(O)Cl₂, Et₃N/CH₂Cl₂, t.a., N₂→40°C, 6 h→t.a., 24 h.

Esquema 11. Síntesis de derivados oxazafosforinanos de esterano.

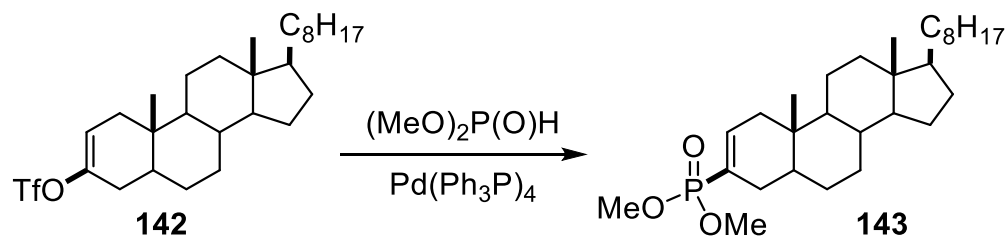
En 2013, Krstić y colaboradores [82] reportaron que la reacción de la 21-hidroxiprogesterona (**137**) con el reactivo de Lawesson (Esquema 12) en tolueno o CH₂Cl₂ resultó en cuatro productos sustituidos en el anillo D (dos pares tautoméricos): 2-(4-metoxifenil)-4-(3-tioxoandrost-4-en-17β-il)-1,3,2-oxatiafosfol-2-

sulfuro (**138**), 2-(4-metoxifenil)-4-(3-tioxoandrost-4-en)-17-ilideno)-1,3,2-oxatiafosfolano-2-sulfuro (**139**), 2-(4-metoxifenil)-4-(3-oxoandrost-4-en-17 β -il)-1,3,2-oxatiafosfol-2-sulfuro (**140**) y 2-(4-metoxifenil)-4-(3-oxoandrost-4-en-17-ilideno)-1,3,2-oxatiafosfolano-2-sulfuro (**141**).



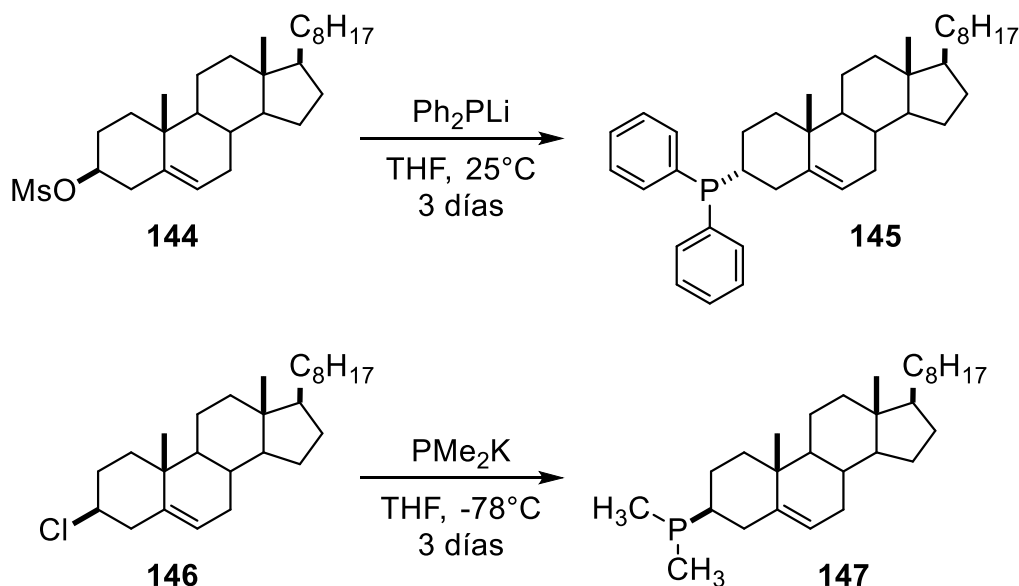
Esquema 12. Síntesis de androst-4-eno P-heterociclos.

Otro ejemplo relacionado con reacciones que involucran el átomo de fósforo con esteroides, es el mostrado en el esquema 13. El triflato esteroideo **142** se sometió a un acoplamiento catalizado por Paladio (0) de manera muy fácil y eficiente con dimetilfosfito para proporcionar el dimetil fosfinato **143** en menos de 1 h a temperatura ambiente y buenos rendimientos después de ser purificado por cromatografía en columna [85].



Esquema 13. Síntesis del fosfonato insaturado **143**.

En 1999 Ziessel y colaboradores [86] reportaron la síntesis de dos ligandos de colesteril-fosfina (**145** y **147**) sustituidos en el átomo de carbono C-3 con grupos fosfino (PPh_2 y PMe_2) (Esquema 14). El compuesto **145** se sintetizó a través de una reacción $\text{S}_\text{N}2$ en el mesilato **144** con PPh_2Li , mientras que la reacción de **146** con PMe_2K produjo una mezcla de productos a partir de la cual se pudo aislar el compuesto de fosfina **147** como producto principal.



Esquema 14. Síntesis de las fosfinas **145** y **147**.

Con base en los antecedentes, podemos notar que los métodos para la síntesis de compuestos esteroideos conteniendo heteroátomos a la fecha son numerosos y diversos. Sin embargo, muchos de estos resultan en procedimientos complejos y/o condiciones drásticas de reacción, así como tiempos largos. En este sentido las modificaciones de los esteroides es un desafío estimulante para el químico orgánico, que a menudo exige el desarrollo de nuevas metodologías que impliquen procedimientos más accesibles, de fácil manejo y económicos. Aunado a esto, muchos heteroesteroides sintetizados han mostrado actividades potencialmente útiles contra la proliferación de células tumorales y otros trastornos relacionados con hormonas, por lo que la síntesis de estos es de continuo interés para la comunidad científica [87].

En los últimos años, ha habido un desarrollo creciente en la síntesis de azaesteroides, ya que estos presentan una amplia gama de aplicaciones debido a la variedad de propiedades biológicas. Así mismo, las lactamas esteroidales son compuestos con interesantes propiedades químicas y biológicas. En este contexto la síntesis de azaesteroides a partir de las sapogeninas espirostánicas constituye una herramienta clave para el desarrollo de nuevas rutas sintéticas, además de que existen pocos reportes a partir de estas materias primas. Adicionalmente los secoesteroides, por su estructura química representan un abanico amplio de posibles modificaciones en diversas partes del núcleo esteroideal y aunque existen reportes de la síntesis de secoesteroides utilizando sapogeninas espirostánicas como materia prima, estos son escasos comparados con otras síntesis, por lo que la obtención de un 5,6-secoesteroide no solo contribuye con un nuevo compuesto, también aporta una nueva metodología para la síntesis de precursores de heteroesteroides espirostánicos.

Por último, los heterociclos de fósforo de seis miembros han sido objeto de una basta investigación durante las últimas décadas, también como consecuencia de su actividad farmacológica y su comportamiento conformacional único. En este contexto el uso de estos heteroanillos como fármacos anticancerosos, por ejemplo, la ciclofosfamida y sus análogos ha dado lugar al estudio de una serie de compuestos similares con el fin de adquirir más información sobre el modo de acción de estos agentes y revelar ciertas relaciones estructura-actividad [81].

Por lo antes mencionado en el presente trabajo se plantearon los siguientes objetivos.

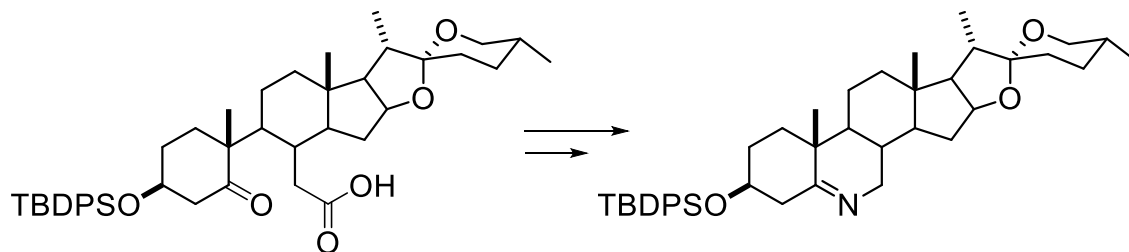
3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

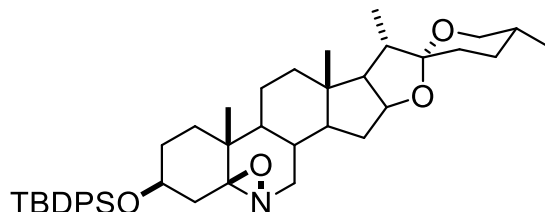
Sintetizar y caracterizar nuevos hetero-esteroides de tipo aza, oxa y fosforilados a partir de las sapogeninas espiroestánicas diosgenina y botogenina.

3.2. Objetivos específicos

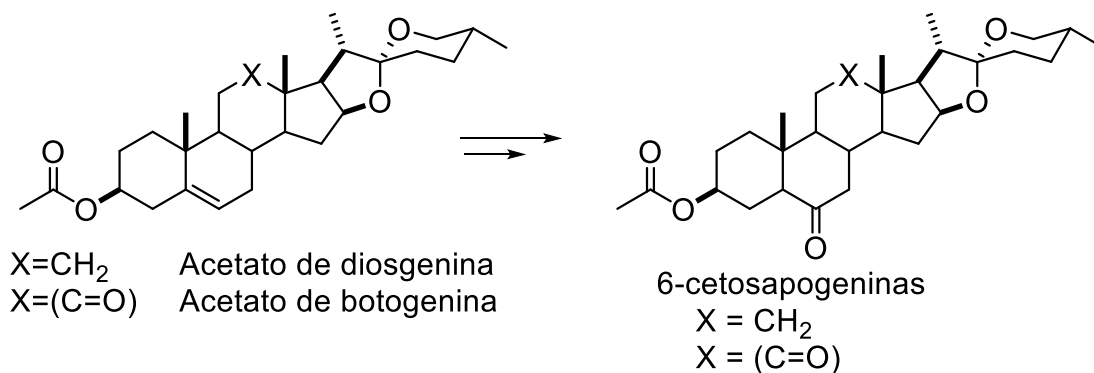
- Explorar las condiciones de ciclización del 5,6-secoesteroide hacia la obtención de la 6-azadiosgenina y proponer un mecanismo de reacción que justifique la formación de este compuesto.



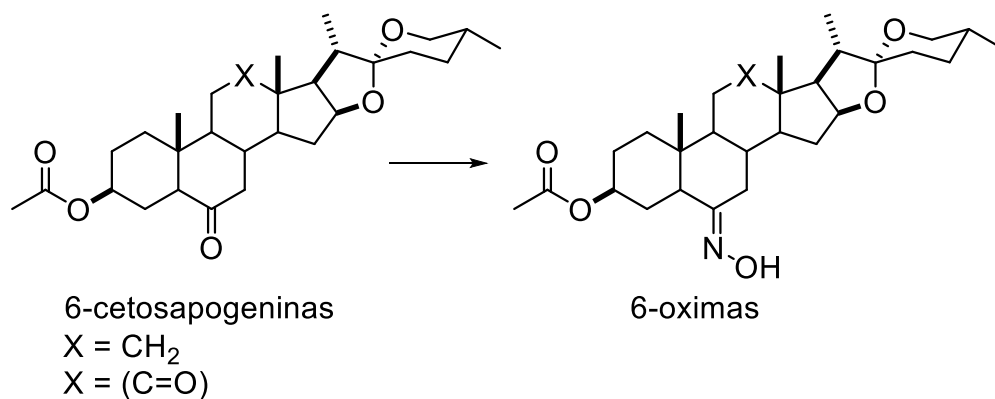
- Completar los datos espectroscópicos y físicos de todos los compuestos involucrados en la síntesis de la oxaziridina espiroestánica y llevar a cabo la redacción y publicación de estos resultados.



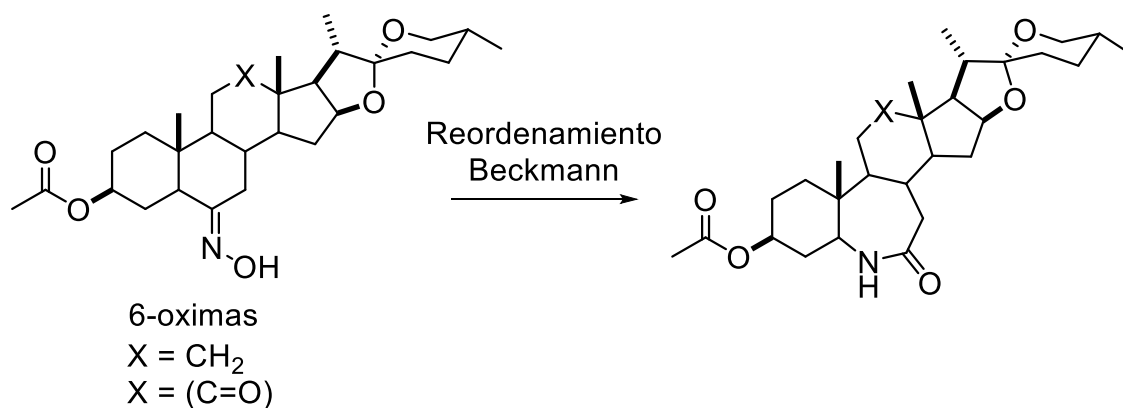
- Obtener 6-cetosapogeninas a partir de las sapogeninas espiroestánicas acetato de diosgenina y acetato de botogenina.



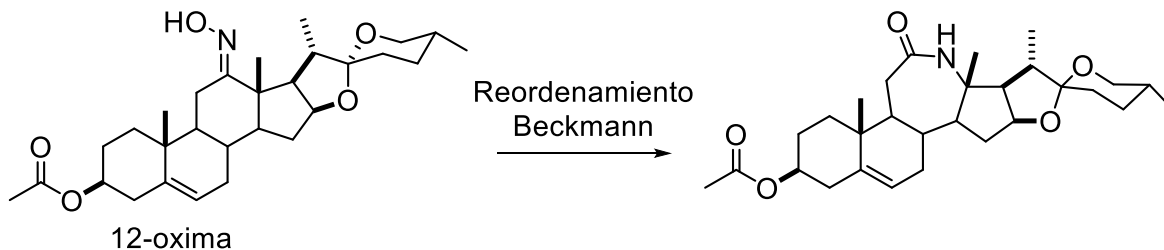
- Explorar la formación de las 6-oximas a partir de las 6-cetosapogeninas.



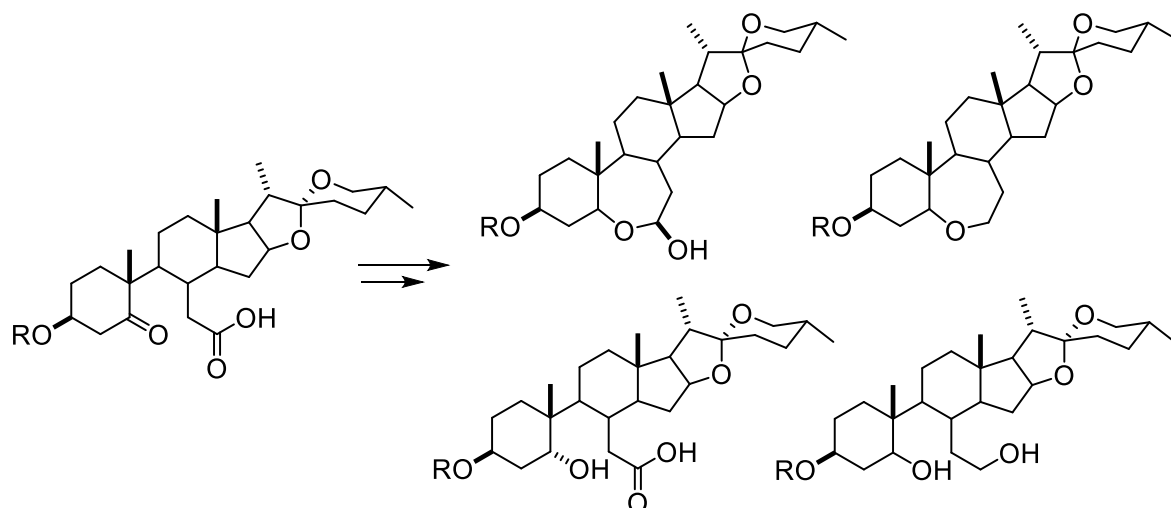
- Explorar la reactividad de las 6-oximas hacia el reordenamiento de Beckmann.



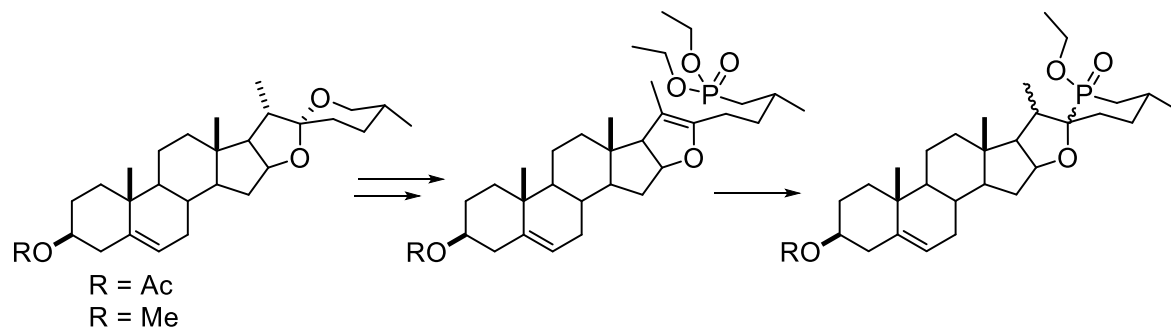
- Explorar la reactividad hacia el reordenamiento de Beckmann de la 12-oxima de botogenina.



- Determinar la reactividad del 5,6-secoesteroide hacia la obtención de oxaesteroides bajo diferentes condiciones de reacción.



- Llevar a cabo la modificación de la cadena lateral de la diosgenina, con el interés de realizar la síntesis de fosfoesteroides.



4. HIPÓTESIS

La reactividad de las sapogeninas espirostánicas frente a diferentes condiciones ácidas, así como los dobles enlaces presentes en los C-5 y C-6 en el caso de diosgenina y botogenina, permitirá la obtención de esteroides con modificaciones en posiciones específicas del núcleo y/o cadena lateral; facilitando la inserción de heteroátomos de tipo nitrógeno, oxígeno y fósforo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Instrumentación y equipo

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HSQC, NOESY y HMBC) se determinaron en los espectrofotómetros VARIAN MERCURY PLUS 400 y JEOL ECA 500, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están descritas en unidades de Hertz (Hz).

Los espectros infrarrojos (IR) se determinaron en un espectrómetro Thermo Scientific Nicolet iS10 usando reflectancia total atenuada FT (ν , cm^{-1}). Los puntos de fusión no corregidos se determinaron en un aparato Fisher-Johns.

Los espectros de masas (EM) se obtuvieron a 70 eV con un espectrómetro Hewlett Packard modelo 5989B y Thermo Scientific Trace 1310 / ISQ LT. Los datos se expresan como relación masa/carga (m/z) de los correspondientes iones. El ión molecular se designó como $[\text{M}^+]$.

Los disolventes y reactivos utilizados fueron adquiridos de la casa comercial Sigma-Aldrich. La sapogenina esteroideal diosgenina (**80**) fue donada por la compañía PROQUINA S.A de C.V (Productos Químicos Naturales, México).

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplasmas (4 cm x 3 cm) de gel de sílice de 0.2 mm de espesor soportado en placas de aluminio, provistos además de un factor de revelado F_{254} , usando como fase móvil Hexanos/AcOEt en diferentes proporciones. Para el revelado de las cromatoplasmas se emplearon una lámpara de luz ultravioleta (254 nm), así como una solución de H_2SO_4 /agua (30% v/v). La purificación de los compuestos se realizó utilizando columnas cromatográficas de distintos tamaños empacadas con gel de sílice (malla 70-230), empleando mezclas de Hexanos/AcOEt como eluyente. El secado de los disolventes Et_2O y

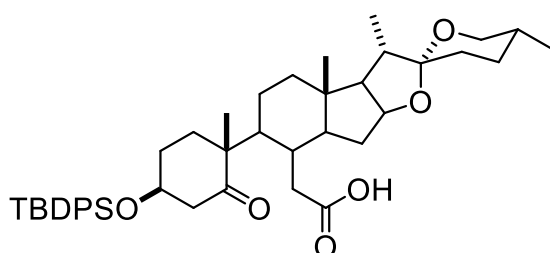
THF se realizó en un sistema de destilación, usando sodio metálico y benzofenona como indicador.

Para la preparación del reactivo de Jones; el CrO_3 se disolvió en agua, posteriormente esta mezcla se llevó a baño de hielo y a continuación se agregó H_2SO_4 concentrado gota a gota, la mezcla se agitó con precaución y se dejó enfriar para ser utilizada.

5.2. Para la síntesis de la oxaziridina **156**

La obtención de los compuestos **148**, **149**, **151**, **152** y **153** se realizó vía la metodología reportada en nuestro grupo de trabajo [88-89].

5.3. (25*R*)-ácido-3 β -*ter*-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-secoespirostan-6-oico (**150**)

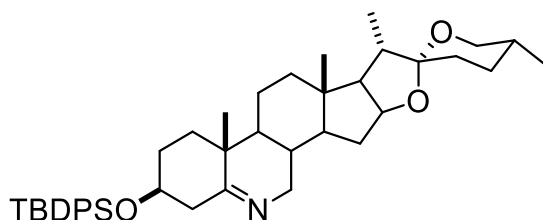


$\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Si}$
Sólido amorfo
 R_f : 0.45 (4:1 Hexanos/AcOEt)

A una solución de los epóxidos **149a/b** (2.00 g, 2.98 mmol) en una mezcla de acetona/ CH_2Cl_2 (3:2, 26 mL), se añadió el reactivo de Jones recién preparado (0.68 g, 6.87 mmol de CrO_3 , 2.0 mL de H_2O y 0.59 mL de H_2SO_4) durante 45 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó 2-propanol hasta que la mezcla de reacción se tornó color azul, luego se adicionó NaHCO_3 y se agitó durante 10 minutos, se filtró sobre gel de sílice y el solvente se evaporó a presión reducida. El crudo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, agua, se secó sobre Na_2SO_4 y la fase orgánica se evaporó. El producto de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con Hexanos/AcOEt (4:1) para dar 1.63 g (78% de rendimiento) del 5,6-seco-cetoácido **150**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (ATR): 3208, 3071, 3050, 2949, 2930, 2857, 1960, 1894, 1822, 1731, 1703, 1455, 1426, 1104, 1071, 1053, 980, 701. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (4H, m, TBDPS), 7.38 (6H, m, TBDPS), 4.37 (2H, m, H-16, H-3), 3.45 (1H, dd, J = 10.8, 3.3 Hz, H-26eq), 3.34 (1H, dd, J = 10.8, 10.8 Hz,

H-26ax), 2.91 (1H, dd, $J = 13.2, 3.7$ Hz, H-4eq), 2.37 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H-4ax), 1.10 (3H, s, CH₃-19), 1.03 (9H, s, CH₃-*t*Bu), 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH₃-21), 0.80 (3H, s, CH₃-18), 0.77 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, CH₃-27). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 216.8 (C-5), 177.6 (C-6), 135.8-127.5 (C-TBDPS), 109.3 (C-22), 80.3 (C-16), 72.4 (C-3), 66.8 (C-26), 61.6 (C-17), 55.2 (C-14), 52.5 (C-10), 46.5 (C-4), 42.2 (C-9), 41.7 (C-20), 40.5 (C-13), 39.9 (C-12), 35.0 (C-8/C-7), 34.0 (C-1), 32.0 (C-15), 31.2 (C-2), 30.2 (C-25), 28.6 (C-24), 28.5 (C-23), 26.8 (-C-(CH₃)₃), 22.9 (C-11), 19.2 (-C-(CH₃)₃), 17.9 (C-19), 17.1 (C-27), 16.1 (C-18), 14.4 (C-21). MS (EI) m/z (%): 444 (2) [M-TBDPSO]⁺, 335 (9), 312 (9), 199 (100), 181 (11), 139 (39), 121 (11), 110 (19), 105 (11), 77 (29), 68 (58), 55 (39). HRMS (APCI-TOF) calculado para [C₄₃H₅₉O₆Si+H]⁺ m/z : 701.4245; encontrado: 701.4236. Error -1.32 ppm.

5.4.(25*R*)-3 β -*ter*-butildifenilsililoxi-6-azaespirostan-5-eno (**154**)

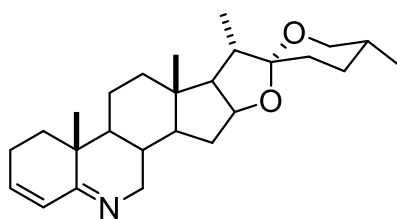


C₄₂H₅₉NO₃Si
Sólido blanco
R_f: 0.28 (4:1 Hexanos/AcOEt)
p.f. 137-140°C

Se añadió alúmina neutra (13,2 g, 129,6 mmol) a una solución de isocianato **153** (1.51 g, 2.16 mmol) en hexano (19 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después la mezcla se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con Hexanos/AcOEt (4:1) para proporcionar 694 mg (49% de rendimiento) del 6-azadiosgenina (**154**). IR $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹ (ATR): 3070, 3048, 2929, 2904, 2856, 1958, 1888, 1827, 1654, 1454, 1427, 1377, 1105, 1080, 1051, 980, 700. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.66 (4H, m, TBDPS), 7.37 (6H, m, TBDPS), 4.39 (1H, m, H-16), 3.71 (1H, m, H-3), 3.63 (1H, ddd, $J = 17.7, 5.1$ y 2.2 , H-7 β), 3.46 (1H, dd, $J = 10.9, 3.8$ Hz, H-26eq), 3.35 (1H, dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, H-26ax), 2.85 (1H, ddd, $J = 17.7, 10.5$ y 3.1 Hz, H-7 α), 2.64 (1H, m, H-4ax), 2.54 (1H, dd, $J = 13.6, 5.3$ Hz, H-4eq), 1.10 (3H, s, CH₃-19), 1.05 (9H, s, CH₃-*t*Bu), 0.95 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃-21), 0.78 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH₃-27), 0.77

(3H, s, CH₃-18). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 173.4 (C-5), 135.7-127.5 (C-TBDPS), 109.2 (C-22), 80.8 (C-16), 72.1 (C-3), 66.8 (C-26), 61.7 (C-17), 55.3 (C-7), 53.8 (C-14), 47.1 (C-9), 45.6 (C-4), 41.5 (C-20), 40.3 (C-13), 39.4 (C-12), 38.4 (C-10), 35.2 (C-1), 31.4 (C-15/C-23), 31.1 (C-2), 30.8 (C-8), 30.2 (C-25), 28.7 (C-24), 26.9 (-C-(CH₃)₃), 19.9 (C-11), 19.1 (-C-(CH₃)₃), 19.0 (C-19), 17.1 (C-27), 16.3 (C-18), 14.5 (C-21). HRMS (APCI-TOF) calculado para [C₄₂H₅₉NO₃Si+H]⁺ *m/z*: 654.4337; encontrado: 654.4341. Error 0.5483 ppm.

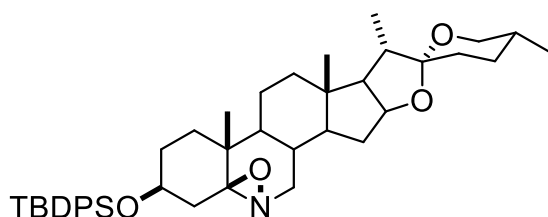
5.5.(25*R*)-6-azaespirostan-3,5-dieno (**155**)



C₂₆H₃₉NO₂
 Sólido blanco
R_f: 0.26 (4:1 Hexanos/AcOEt)
 p.f. 160–163°C

Una columna empacada con alúmina neutra se impregnó con isocianato **153** (87 mg) y se mantuvo en reposo durante 9 h. Después de este tiempo, se hicieron pasar mezclas de disolventes de polaridad ascendente a través de la columna hasta que la elución con una mezcla de Hexanos/AcOEt 4:1 proporcionó 9.6 mg (11.7% de rendimiento) del compuesto 6-azadiosgenina **154** seguido de 24 mg (48.4% de rendimiento) correspondiente al producto (25*R*)-6-azaespirostan-3,5-dieno (**155**). IR *v*_{máx} cm⁻¹ (ATR): 3032, 2944, 2921, 2872, 2836, 1634, 1614, 1452, 1067, 1052, 996. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.20 (1H, dd br, *J* = 10.1, 3.9 Hz, H-3), 5.96 (1H, dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, H-4), 4.43 (1H, m, H-16), 3.86 (1H, dd, *J* = 18.4, 5.5 Hz, H-7β), 3.10 (1H, dd, *J* = 18.4, 10.4 Hz, H-7α), 1.06 (3H, s, CH₃-19), 0.98 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃-21), 0.82 (3H, s, CH₃-18), 0.79 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃-27). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.5 (C-5), 135.6 (C-3), 129.6 (C-4), 109.2 (C-22), 80.9 (C-16), 66.8 (C-26), 61.8 (C-17), 55.4 (C-7), 54.2 (C-14), 45.7 (C-9), 41.5 (C-20), 40.4 (C-13), 39.5 (C-12), 36.7 (C-10), 33.5 (C-1), 31.4 (C-15), 31.3 (C-23), 31.2 (C-8), 30.3 (C-25), 28.8 (C-24), 22.9 (C-2), 19.7 (C-11), 17.4 (C-19), 17.1 (C-27), 16.5 (C-18), 14.5 (C-21). EM (EI) *m/z* (%): 397 (12), 325 (8), 284 (27), 283 (100), 282 (9), 268 (48).

5.6. (25*R*)-3β-ter-butildifenilsililoxi-6-aza-5,6β-oxo-espiroetano (**156**)



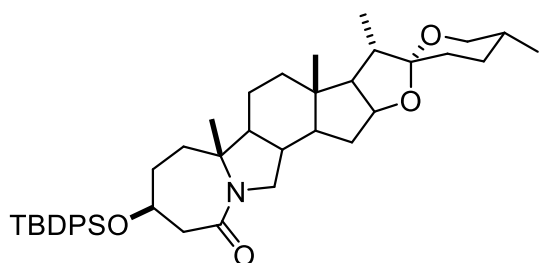
C₄₂H₅₉NO₄Si

Sólido amorfo

R_f: 0.39 (8:2 Hexanos/AcOEt)

A una solución de 6-azadiosgenina (**154**) (0.2 g, 0.30 mmol) en Hexanos (11.3 ml) con agitación a 0°C se añadió (la adición se realizó durante un período de 3 h) ácido *m*-cloroperbenzoico (0.079 g, 0.45 mmol) en metanol (9.6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0°C y luego se evaporó el disolvente. El crudo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución de NaHCO₃ y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con Hexanos/AcOEt (4:1) proporcionando 162 mg (79% de rendimiento) del compuesto **156**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹ (ATR): 3070, 3048, 2931, 2856, 1955, 1894, 1822, 1754, 1455, 1427, 1374, 1240, 1106, 1077, 1053, 980, 899, 700. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.63 (4H, m, TBDPS), 7.36 (6H, m, TBDPS), 4.35 (1H, m, H-16), 3.82 (1H, m, H-3), 3.45 (1H, m H-7β/H-26eq), 3.43 (1H, dd, *J* = 17.0, 7.5 Hz, H-7β), 3.33 (1H, dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, H-26ax), 2.88 (1H, dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, H-7α), 2.31 (1H, dd, *J* = 12.6, 11.2 Hz, H-4ax), 1.40 (1H, dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, H-4eq), 1.16 (3H, s, CH₃-19), 1.03 (9H, s, CH₃-*t*Bu), 0.93 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃-21), 0.78 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃-27), 0.70 (3H, s, CH₃-18). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 135.7-127.5 (C-TBDPS), 109.3 (C-22), 87.5 (C-5), 80.7 (C-16), 69.9 (C-3), 66.8 (C-26), 61.5 (C-17), 54.6 (C-14), 53.8 (C-7), 41.4 (C-20), 41.1 (C-4), 40.7 (C-9), 40.5 (C-13), 39.2 (C-12), 34.8 (C-10), 32.3 (C-1), 31.3 (C-23), 31.0 (C-2), 30.9 (C-15), 30.2 (C-25), 30.0 (C-8), 28.7 (C-24), 26.9 (-C-(CH₃)₃), 19.8 (C-11), 19.1 (-C-(CH₃)₃), 17.1 (C-27), 16.4 (C-18), 15.5 (C-19), 14.4 (C-21). HRMS (APCI-TOF) calculado para [C₄₂H₅₉NO₄Si+H]⁺ *m/z*: 670.4286; encontrado: 670.4293. Error 1.08 ppm.

5.7. (25R)-3 β -ter-butildifenilsililoxi-4a-homo-7-nor-5-azaespirostan-4a-ona (157**)**



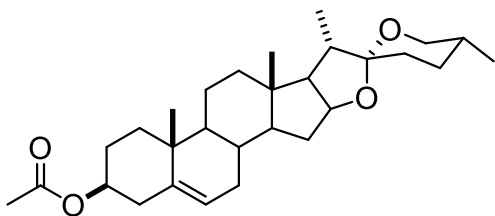
C₄₂H₅₉NO₄Si

Sólido amorfo

R_f: 0.36 (96:4 CH₂Cl₂/MeOH)

A una solución de 6-azadiosgenina (**154**) (0.46 g, 0.70 mmol) en Hexanos (26 ml) a -78°C se le añadió (adición durante 4.7 h) ácido *m*-cloroperbenzoico (0.17 g, 0.045 mmol) en metanol (22 ml). La reacción se agitó durante 5 minutos a -78°C y luego se llevó a temperatura ambiente, después se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución de NaHCO₃ y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (99:1) para dar 274 mg (58% de rendimiento) del compuesto **156** y 53 mg (11% de rendimiento) del compuesto **157**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹ (ATR): 3071, 3047, 2928, 2858, 1750, 1455, 1427, 1374, 1147, 1105, 1054, 980, 899, 700. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.72 (4H, m, TBDPS), 7.40 (6H, m, TBDPS), 4.39 (1H, m, H-16), 4.15 (1H, m, H-3), 3.46 (1H, dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, H-26eq), 3.35 (1H, dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, H-26ax), 3.09 (3H, m, H-4, 2H-6), 2.43 (1H, dd, *J* = 11.4, 5.7 Hz, H-4'), 2.24 (1H, m, H-8), 1.08 (12H, s, CH₃-19, *t*Bu), 0.96 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃-21), 0.80 (3H, s, CH₃-18), 0.78 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH₃-27). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 177.3 (C-4a), 136.9-128.3 (C-TBDPS), 110.0 (C-22), 81.4 (C-16), 70.9 (C-3), 67.6 (C-10), 67.3 (C-26), 61.9 (C-17), 54.5 (C-14), 54.3 (C-6), 50.4 (C-9), 42.7 (C-13), 41.5 (C-20), 40.5 (C-4), 39.9 (C-12), 36.9 (C-8), 32.3 (C-15), 31.5 (C-23), 30.4 (C-25), 29.9 (C-2), 28.9 (C-24), 28.5 (C-1), 27.1 (-C-(CH₃)₃), 21.1 (C-11), 19.4 (-C-(CH₃)₃), 17.2 (C-27), 17.0 (C-18), 15.6 (C-19), 14.5 (C-21).

5.8. Obtención del acetato de diosgenina **81**.

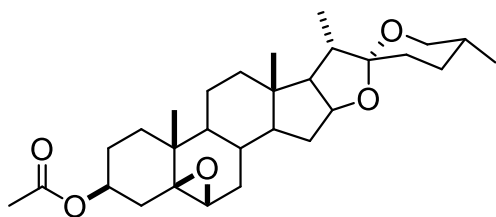


La obtención del acetato de diosgenina se realizó mediante la metodología previamente estandarizada en nuestro grupo de trabajo, la confirmación del compuesto se llevó a cabo por comparación con los datos de RMN reportados [90]

5.9. Procedimiento general para la síntesis de los 5 β ,6 β -epoxi-espirostanos **158** y **166**.

En un mortero se molieron finamente una mezcla de KMnO_4 y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, se le adicionó H_2O , posteriormente la mezcla se colocó en un matraz de fondo redondo que contenía CH_2Cl_2 . Una solución de acetato esteroidal (**81** o **165**) en CH_2Cl_2 se añadió al matraz y finalmente se agregó *ter*-butanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreo por CCF hasta observar ausencia de materia prima (6 h para **81** y 11 h para **165**), después se filtró sobre celita y se eluyó con CH_2Cl_2 , el filtrado se evaporó a presión reducida y luego el crudo de reacción se reconstituyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La fase orgánica se filtró sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente fue evaporado, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando como disolvente una mezcla de Hexanos/ AcOEt .

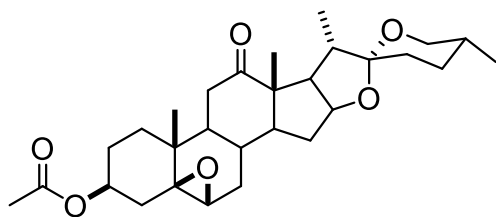
5.9.1. (25*R*)-3 β -acetoxi-5 β ,6 β -epoxi-5 β -espiroetano (**158**).



$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_5$
Sólido blanco
 R_f : 0.41 (8:2 Hexanos/ AcOEt)
p.f. 188-190°C

A la mezcla de KMnO_4 (3.92 g, 24.94 mmol) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1.97 g, 7.89 mmol) se le adicionaron 0.2 mL de H_2O y 9.95 mL de CH_2Cl_2 , posteriormente se adicionó el acetato de diosgenina (**81**) (0.9 g, 1.97 mmol), finalmente se agregaron 0.9 mL de *ter*-butanol. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna y utilizando Hexanos/AcOEt (9:1) obteniendo 418.5 mg (45% de rendimiento) correspondiente al β -epóxido **158**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (ATR): 3444, 2951, 2937, 2869, 1727, 1456, 1375, 1241, 1047, 1034, 976, 895. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.76 (1H, m, H-3), 4.39 (1H, m, H-16), 3.47 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.7$, $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 4.7$ Hz, H-26ec), 3.37 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{26\text{ax}-25\text{ax}} = 10.9$ Hz, H-26ax), 3.09 (1H, d, $J_{6-7} = 2.6$ Hz, H-6), 2.03 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-COO-3}$), 1.02 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-19}$), 0.95 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-21}$), 0.79 (3H, d, $J_{27-25\text{ax}} = 6.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-27}$), 0.75 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-18}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.5 ($\text{CH}_3\text{COO-3}$), 109.3 (C-22), 80.6 (C-16), 71.2 (C-3), 66.8 (C-26), 63.4 (C-6), 62.5 (C-5), 62.1 (C-17), 55.9 (C-9), 50.9 (C-14), 41.6 (C-20), 40.2 (C-13), 39.8 (C-12), 37.9 (C-4), 36.6 (C-7), 35.1 (C-10), 32.6 (C-8), 31.7 (C-15), 31.3 (C-23), 30.3 (C-25), 29.2 (C-1), 28.7 (C-24), 27.2 (C-2), 21.7 (C-11), 21.3 ($\text{CH}_3\text{COO-3}$), 17.1 (C-19, C-27), 16.2 (C-18), 14.5 (C-21).

5.9.2. (25*R*)-3 β -acetoxi-5 β ,6 β -epoxi-5 β -espirostan-12-ona (**166**).



$\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_6$
 Sólido blanco
 R_f : 0.38 (8.5:1.5 Hexanos/AcOEt)
 p.f. 179-180°C

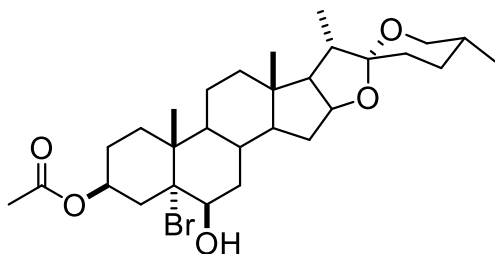
A la mezcla de KMnO_4 (10.62 g, 67.20 mmol) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5.30 g, 21.24 mmol) se le adicionaron 0.5 mL de H_2O y 26.8 mL de CH_2Cl_2 , posteriormente se adicionó el acetato de botogenina (**165**) (2.5 g, 5.31 mmol). Finalmente se agregaron 2.6 mL de *ter*-butanol. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna y utilizando Hexanos/AcOEt (8.5:1.5), se obtuvieron 1.06 g (41% de rendimiento) correspondiente al β -epóxido **166**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (ATR): 3452, 3385, 2956, 2932, 2875, 1731, 1705, 1454, 1366, 1236, 1038, 980, 899. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.76 (1H, m, H-3), 4.34 (1H, m, H-16), 3.49 (1H, dd,

$J_{gem} = 10.8$, $J_{26ec-25ax} = 4.5$ Hz, H-26ec), 3.34 (1H, dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz, H-26ax), 3.16 (1H, d, $J_{6-7} = 2.6$ Hz, H-6), 2.03 (3H, s, $\underline{\text{CH}_3\text{-COO-3}}$), 1.09 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-19}$), 1.05 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-21}$), 1.05 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-18}$), 0.79 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-27}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 212.8 (C-12), 170.4 ($\text{CH}_3\text{COO-3}$), 109.3 (C-22), 79.0 (C-16), 70.8 (C-3), 66.9 (C-26), 63.3 (C-6), 62.4 (C-5), 55.3 (C-17), 54.6 (C-9), 53.2 (C-11), 52.6 (C-14), 42.2 (C-13), 37.7 (C-4), 37.6 (C-20), 36.2 (C-7), 35.5 (C-10), 32.1 (C-8), 31.3 (C-15), 31.2 (C-23), 30.1 (C-25), 29.7 (C-1), 28.7 (C-24), 27.0 (C-2), 21.2 ($\text{CH}_3\text{COO-3}$), 17.1 (C-27), 16.9 (C-19), 15.8 (C-18), 13.2 (C-21).

5.10. Procedimiento general para la síntesis de las halohidrinas **159** y **167**.

A una solución del β -epóxido (**158** o **166**) en CH_2Cl_2 se adicionó lentamente HBr al 48%, la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar ausencia de materia prima por CCF (2 horas para **158** y 4 horas para **166**). Pasado este tiempo a la reacción se añadió hielo, se realizó su extracción con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó primero con solución saturada de NaCl y después con solución saturada de NaHCO_3 , se filtró sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se utilizó sin purificar para la siguiente reacción.

5.10.1. (25R)-3 β -acetoxi-5 α -bromo-6 β -hidroxiespirostando (**159**).

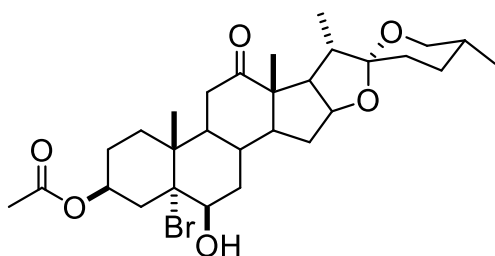


$\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{BrO}_5$
Sólido amorfo
 R_f : 0.21 (8:2 Hexanos/ AcOEt)

Al β -epóxido **158** (815 mg, 1.72 mmol) en CH_2Cl_2 (26.7 mL) se adicionó HBr (8.6 mL, 158.74 mmol). Después de evaporar el disolvente se obtuvo 932.3 mg (97.8% de rendimiento) correspondiente a la bromohidrina **159**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.47 (1H, m, H-3), 4.41 (1H, m, H-16), 4.19 (1H, s, H-6) 3.48 (1H, dd, $J_{gem} = 10.9$, $J_{26ec-25ax} = 4.6$ Hz, H-26ec), 3.36 (1H, dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz,

H-26ax), 2.04 (3H, s, CH₃-COO-3), 1.34 (3H, s, CH₃-19), 0.97 (3H, d, $J_{21-20\beta}$ = 6.8 Hz, CH₃-21), 0.79 (3H, d, $J_{27-25ax}$ = 6.4 Hz, CH₃-27), 0.79 (3H, s, CH₃-18). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 170.5 (CH₃-COO-3), 109.3 (C-22), 86.6 (C-5), 80.7 (C-16), 75.5 (C-6), 72.1, 66.8, 62.0, 55.5, 47.4, 41.6, 40.6, 40.4, 39.6, 38.4, 35.0, 34.7, 31.6, 31.3, 30.2, 30.2, 29.7, 28.7, 26.3, 21.3, 21.1, 17.9, 17.1, 16.6, 14.4.

5.10.2. (25R)-3 β -acetoxi-5 α -bromo-6 β -hidroxiespirostan-12-ona (**167**).



C₂₉H₄₃BrO₆

Sólido amorfo

R_f: 0.47 (7:3 Hexanos/AcOEt)

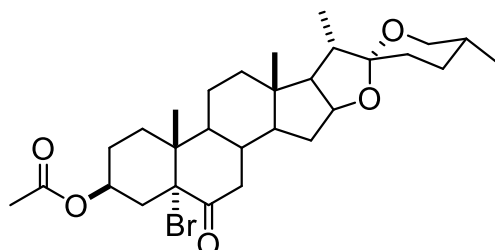
Al β -epóxido **166** (450 mg, 0.92 mmol) en CH₂Cl₂ (14.8 mL) se adicionó HBr (4.62 mL, 85.13 mmol). Después de evaporar el disolvente se obtuvo 522.3 mg (99% de rendimiento) de la bromohidrina **167**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.45 (1H, m, H-3), 4.36 (1H, m, H-16), 4.24 (1H, s, H-6) 3.50 (1H, dd, J_{gem} = 10.9, $J_{26ec-25ax}$ = 4.3 Hz, H-26ec), 3.35 (1H, dd, J_{gem} = $J_{26ax-25ax}$ = 10.9 Hz, H-26ax), 2.04 (3H, s, CH₃-COO-3), 1.42 (3H, s, CH₃-19), 1.07 (3H, d, $J_{21-20\beta}$ = 7.1 Hz, CH₃-21), 1.07 (3H, s, CH₃-18), 0.79 (3H, d, $J_{27-25ax}$ = 6.3 Hz, CH₃-27). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 212.8 (C-12), 170.4 (CH₃-COO-3), 109.3 (C-22), 85.0 (C-5), 79.1 (C-16), 75.3 (C-6), 71.7 (C-3), 66.9 (C-26), 55.2, 55.0, 53.5, 48.7, 42.2, 40.7, 38.2, 37.7, 34.7, 34.3, 31.4, 31.0, 30.2, 29.6, 28.7, 26.1, 21.3, 17.3, 17.1, 16.1, 13.2.

5.11. Procedimiento general para la síntesis de la bromocetona **160** y la bromodicetona **168**.

La bromohidrina (**159** o **167**) fue disuelta en CH₂Cl₂ y a continuación se adicionó gota a gota el reactivo de Jones previamente preparado. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente (1 hora para **159** y 2 horas para **167**) después de la adición del reactivo de Jones. Una vez finalizada la reacción el disolvente se evaporó y el crudo de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, agua, se filtró sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a sequedad en

rotavapor. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil Hexanos/AcOEt (9:1).

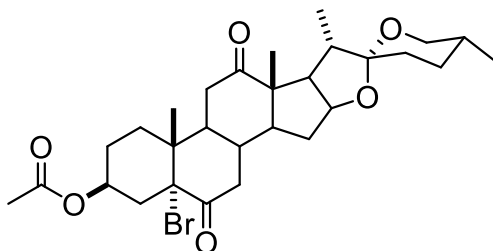
5.11.1. (25R)-3 β -acetoxi-5 α -bromo-espirostan-6-ona (160**).**



C₂₉H₄₃BrO₅
 Sólido blanco
 R_f: 0.34 (9:1 Hexanos/AcOEt)
 p.f. 227-230°C

A la solución de la bromohidrina **159** (317.6 mg, 0.57 mmol) en 9 mL de CH₂Cl₂ se adicionó el reactivo de Jones (CrO₃ 229.8 mg, 2.30 mmol / H₂O 0.67 mL / H₂SO₄ 0.19 mL). Después de la purificación por columna del crudo de reacción se obtuvieron 212.2 mg (67% de rendimiento) que corresponde a la bromocetona **160**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹ (ATR): 2938, 2900, 2877, 2858, 1731, 1710, 1438, 1370, 1233, 1154, 1047, 982, 967, 898. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.32 (1H, m, H-3), 4.42 (1H, m, H-16), 3.48 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.9$, $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 4.6$ Hz, H-26ec), 3.36 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{26\text{ax}-25\text{ax}} = 10.9$ Hz, H-26ax), 3.18 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 14.8$, $J_{7\text{ax}-8\text{ax}} = 11.6$ Hz, H-7 β), 2.40 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 14.5$, $J_{4\beta-3\alpha} = 5.1$, H-4 β), 2.31 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 14.8$, $J_{7\text{eq}-8\text{ax}} = 4.7$ Hz, H-7 α), 2.03 (3H, s, CH₃-COO-3), 1.01 (3H, s, CH₃-19), 0.97 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 6.7$ Hz, CH₃-21), 0.79 (3H, d, $J_{27-25\text{ax}} = 6.4$ Hz, CH₃-27), 0.76 (3H, s, CH₃-18). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 203.5 (C-6), 170.3 (CH₃-COO-3), 109.3 (C-22), 80.4 (C-16), 79.4 (C-5), 70.8 (C-3), 66.9 (C-26), 61.9 (C-17), 55.9 (C-14), 47.3 (C-9), 42.6 (C-10), 41.6 (C-20), 41.0 (C-13), 40.5 (C-7), 39.2 (C-12), 35.7 (C-8), 34.8 (C-4), 31.4 (C-23), 31.3 (C-15), 30.3 (C-1), 30.2 (C-25), 28.7 (C-24), 26.0 (C-2), 21.5 (C-11), 21.2 (CH₃-COO-3), 17.1 (C-27), 16.4 (C-18), 14.6 (C-19), 14.4 (C-21).

5.11.2. (25R)-3 β -acetoxi-5 α -bromo-espirostan-6,12-diona (168**).**



C₂₉H₄₁BrO₆

Sólido blanco

R_f: 0.57 (8:2 Hexanos/AcOEt)

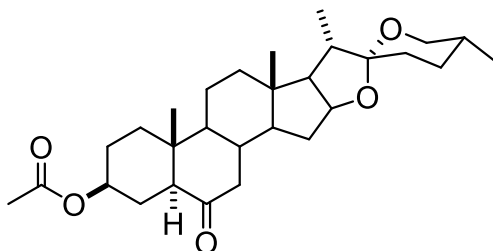
p.f. 234–236°C

A la solución de la bromohidrina **167** (1083 mg, 1.91 mmol) en 30 mL de CH₂Cl₂ se adicionó el reactivo de Jones (CrO₃ 764.3 mg, 7.65 mmol / H₂O 2.25 mL / H₂SO₄ 0.62 mL). Después de la purificación por columna del crudo de reacción se obtuvieron 384.3 mg (35% de rendimiento) de un sólido que corresponde a la bromocetona **168**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.30 (1H, m, H-3), 4.37 (1H, m, H-16), 3.50 (1H, dd, *J*_{gem} = 11.0, *J*_{26ec-25ax} = 4.4 Hz, H-26ec), 3.34 (1H, dd, *J*_{gem} = *J*_{26ax-25ax} = 11.0 Hz, H-26ax), 3.23 (1H, dd, *J*_{gem} = 14.5, *J*_{7ax-8ax} = 12.0 Hz, H-7 β), 2.39 (1H, dd, *J*_{gem} = 14.5, *J*_{4eq-3ax} = 5.9, H-7 α), 2.03 (3H, s, CH₃-COO-3), 1.09 (3H, s, CH₃-19), 1.07 (3H, d, *J*_{21-20 β} = 7.2 Hz, CH₃-21), 1.04 (3H, s, CH₃-18), 0.79 (3H, d, *J*_{27-25ax} = 6.4 Hz, CH₃-27). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 211.2 (C-12) 202.2 (C-6), 170.2 (CH₃COO-3), 109.3 (C-22), 78.8 (C-16), 78.1 (C-5), 70.4 (C-3), 66.9 (C-26), 55.2 (C-13), 54.7 (C-14), 53.6 (C-17), 48.1 (C-9), 42.3 (C-10), 42.2 (C-20), 39.7 (C-7), 37.7 (C-11), 34.7 (C-4), 34.6 (C-8), 31.3 (C-23), 30.7 (C-15), 30.1 (C-25), 30.0 (C-1), 28.7 (C-24), 25.8 (C-2), 21.2 (CH₃COO-3), 17.1 (C-27), 16.0 (C-18), 14.3 (C-19), 13.2 (C-21).

5.12. Procedimiento general para la síntesis de la cetona **161 y la dicetona **169**.**

A una solución de la bromocetona (**160** o **168**) en ácido acético se adicionó polvo de zinc y se llevó a reflujo por 2 horas. Después la reacción se extrajo con AcOEt y se lavó primero con solución saturada de NaCl, después con solución saturada de NaHCO₃ y finalmente con agua. La fase orgánica se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica empacada con gel de sílice y utilizando como disolvente una mezcla de Hexanos/AcOEt.

5.12.1. (25R)-3 β -acetoxi-5 α -espirostan-6-ona (161**).**



C₂₉H₄₄O₅

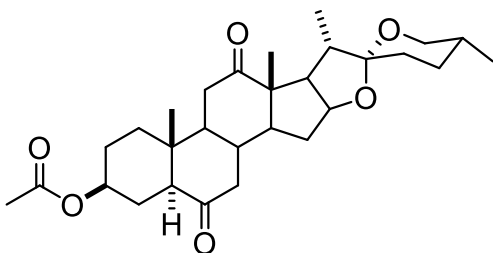
Sólido blanco

R_f: 0.30 (8.5:1.5 Hexanos/AcOEt)

p.f. 221-223°C

A la solución de la bromocetona **160** (581 mg, 1.056 mmol) en 11.5 mL de AcOH se adicionó el polvo de zinc (276.1 mg, 4.22 mmol). En la fase 8.5:1.5 (Hexanos/AcOEt) se obtuvieron 420 mg (79% de rendimiento) de un sólido que corresponde a la 6-cetona **161**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹ (ATR): 2944, 2902, 2890, 1726, 1713, 1447, 1379, 1234, 1052, 1040, 981, 900. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.66 (1H, m, H-3), 4.42 (1H, m, H-16), 3.47 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.9$, $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 4.6$ Hz, H-26ec), 3.36 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{26\text{ax}-25\text{ax}} = 10.9$ Hz, H-26ax), 2.34 (1H, m, H-7), 2.26 (1H, dd, ($J_{5\alpha-4\alpha} = 12.7$, $J_{5\alpha-4\beta} = 3.1$ Hz, H-5 α), 2.03 (3H, s, CH₃-COO-3), 0.97 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 6.8$ Hz, CH₃-21), 0.79 (3H, d, $J_{27-25\text{ax}} = 6.4$ Hz, CH₃-27), 0.79 (3H, s, CH₃-19), 0.78 (3H, s, CH₃-18). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 210.0 (C-6), 170.6 (CH₃-COO-3), 109.3 (C-22), 80.4 (C-16), 72.3 (C-3), 66.9 (C-26), 62.0 (C-17), 56.5 (C-5/C-14), 53.8 (C-9), 46.7 (C-7), 41.6 (C-20), 40.9 (C-10/C-13), 39.4 (C-12), 37.4 (C-8), 36.3 (C-1), 31.5 (C-23), 31.3 (C-15), 30.2 (C-25), 28.7 (C-24), 26.8 (C-2), 26.1 (C-4), 21.3 (C-11/CH₃COO-3), 17.1 (C-27), 16.4 (C-18), 14.4 (C-21), 13.1 (C-19).

5.12.2. (25R)-3 β -acetoxi-5 α -espirostan-6,12-diona (169**).**



C₂₉H₄₂O₆

Sólido blanco

R_f: 0.57 (8:2 Hexanos/AcOEt)

p.f. 229-232°C

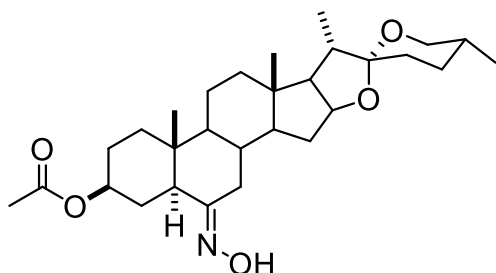
A la solución de la bromocetona **168** (350 mg, 0.62 mmol) en 17.1 mL de AcOH se adicionó el polvo de zinc (162.2 mg, 2.48 mmol). Después de la purificación por columna del crudo de reacción se obtuvieron 244.2 mg (81% de rendimiento) de la correspondiente 6,12-dicetona **169**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹ (ATR): 3388,

2928, 2873, 1737, 1702, 1469, 1374, 1238, 1039, 982, 901. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.66 (1H, m, H-3), 4.37 (1H, m, H-16), 3.49 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 11.0$, $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 4.4$ Hz, H-26ec), 3.34 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{26\text{ax}-25\text{ax}} = 11.0$ Hz, H-26ax), 2.53 (1H, m, H-17), 2.29 (1H, dd, $J_{5\alpha-4\alpha} = 12.8$, $J_{5\alpha-4\beta} = 3.2$ Hz, H-5 α) 2.03 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-COO-3}$), 1.08 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-21}$), 1.07 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-19}$), 0.88 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-18}$), 0.79 (3H, d, $J_{27-25\text{ax}} = 6.4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-27}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 211.7 (C-12), 208.5 (C-6), 170.5 ($\text{CH}_3\text{COO-3}$), 109.3 (C-22), 78.8 (C-16), 72.2 (C-3), 66.9 (C-26), 56.0 (C-5), 55.1 (C-14/C-13), 54.3 (C-9), 53.8 (C-17), 45.8 (C-7), 42.1 (C-20), 40.4 (C-10), 37.5 (C-11), 36.2 (C-8), 35.8 (C-4), 31.3 (C-23), 30.9 (C-15), 30.1 (C-25), 28.7 (C-1), 26.6 (C-2), 26.1 (C-24), 21.3 ($\text{CH}_3\text{COO-3}$), 17.1 (C-27), 16.0 (C-18), 13.2 (C-19), 12.8 (C-21).

5.13. Procedimiento general para la síntesis de las oximas **162** y **174**.

La 6-cetona (**161**) o acetato de botogenina (**165**) se disolvió en etanol y se agregó clorhidrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) y acetato de sodio trihidratado ($\text{NaAcO}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$). La reacción se calentó a 55°C durante 3 horas, posteriormente la reacción se extrajo con AcOEt y se lavó con salmuera. La fase orgánica se filtró sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica empacada con gel de sílice y utilizando como disolvente una mezcla de Hexanos/ AcOEt .

5.13.1. (6*E*,25*R*)-3 β -acetoxi-5 α -6-hidroxiiminoespirostando (**162**).

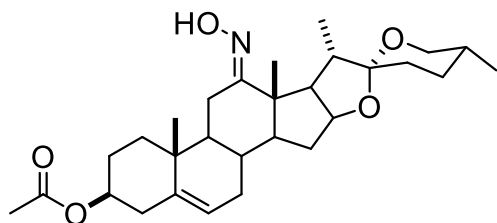


$\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_5$
 Sólido blanco
 R_f : 0.35 (7:3 Hexanos/ AcOEt)
 p.f. $215\text{-}218^\circ\text{C}$

A la 6-cetona **161** (420 mg, 0.88 mmol) en 40 mL de etanol se agregó $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (123.6 mg, 1.77 mmol) y $\text{CH}_3\text{COONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (121.0 mg, 0.88 mmol). Después de su purificación se obtuvo en la fase 8:2 (Hexanos/ AcOEt) 403 mg

(93% de rendimiento) de un sólido que corresponde a la oxima espiroestánica **162**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (ATR): 3443, 2945, 2895, 2846, 2834, 1719, 1657, 1407, 1367, 1280, 1240, 1048, 974, 890, 868, 697. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.88 (1H, s “ancha”, NOH), 4.68 (1H, m, H-3), 4.42 (1H, m, H-16), 3.48 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.9$, $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 4.7$ Hz, H-26ec), 3.37 (2H, m, H-26ax/H-7 β), 2.03 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-COO-3}$), 1.25 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-19}$), 0.97 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-21}$), 0.78 (6H, m, $\text{CH}_3\text{-27/CH}_3\text{-18}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.6 ($\text{CH}_3\text{C=O-3}$), 159.1 (C-6), 109.2 (C-22), 80.6 (C-16), 73.1 (C-3), 66.8 (C-26), 62.0 (C-17), 56.4 (C-14), 54.2 (C-9), 49.3 (C-5), 41.6 (C-20), 40.8 (C-13), 39.7 (C-12), 38.9 (C-10), 35.9 (C-1), 35.3 (C-8), 31.6 (C-15), 31.3 (C-23), 30.3 (C-25), 29.6 (C-7), 28.8 (C-24), 27.5 (C-2), 27.1 (C-4), 21.4 ($\text{CH}_3\text{COO-3}$), 21.3 (C-11), 17.1 (C-27), 16.5 (C-18), 14.5 (C-21), 12.6 (C-19). MS calculada para: $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487.4. Encontrado 488.4.

5.13.2. (12*E*,25*R*)-3 β -acetoxi-12-hidroximinoespirostan-6-eno (**174**).



$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_5$
Sólido blanco
 R_f : 0.32 (8.5:1.5 Hexanos/AcOEt)
p.f. 218-222°C

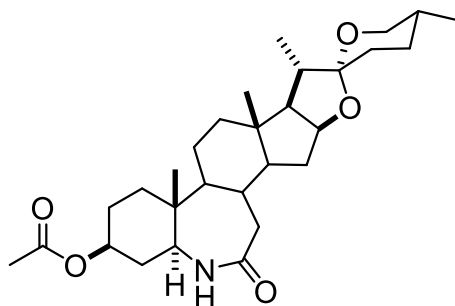
El acetato de botogenina (**165**) (300 mg, 0.637 mmol) en 35 mL de etanol se agregó $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (88.6 mg, 1.27 mmol) y $\text{CH}_3\text{COONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (86.7 mg, 0.637 mmol). De la fase 8.5:1.5 (Hexanos/AcOEt) se obtuvieron 255 mg (82% de rendimiento) de la correspondiente oxima espiroestánica **174**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (ATR): 3530, 2963, 2936, 2903, 2852, 2826, 1729, 1690, 1626, 1366, 1245, 1035, 901. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (1H, s “ancha”, NOH), 5.39 (1H, d, $J_{6-7} = 5.3$ Hz, H-6), 4.61 (1H, m, H-3), 4.41 (1H, m, H-16), 3.50 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.9$, $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 4.4$ Hz, H-26ec), 3.39 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{26\text{ax}-25\text{ax}} = 10.9$ Hz, H-26ax), 2.60 (1H, m, H-17), 2.04 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-COO-3}$), 1.11 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-19}$), 1.06 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-21}$), 0.99 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-18}$), 0.79 (3H, d, $J_{27-25\text{ax}} = 6.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-27}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.6 ($\text{CH}_3\text{C=O-3}$), 164.4 (C-12), 139.5 (C-5), 122.1 (C-6), 109.3 (C-22), 80.0 (C-16), 73.6 (C-3), 66.8 (C-26), 56.4 (C-14), 54.8 (C-17), 49.7

(C-9), 46.8 (C-13), 42.2 (C-20), 37.9 (C-4), 37.1 (C-10), 36.7 (C-1), 31.6 (C-7), 31.4 (C-23), 31.1 (C-8), 31.0 (C-15), 30.2 (C-25), 28.7 (C-24), 27.5 (C-2), 21.4 ($\underline{\text{CH}_3\text{COO-3}}$), 19.7 (C-11), 18.8 (C-19), 17.1 (C-27), 17.0 (C-18), 13.4 (C-21).

5.14. Procedimiento general para la síntesis de las lactamas **163** y **175**.

A una solución de la oxima (**162** o **174**) en THF anhidro a 0°C se adicionó lentamente la solución previamente preparada de SOCl_2 en THF anhidro, la reacción se dejó en agitación durante 10 minutos. Una vez transcurrido el tiempo se agregó hielo a la reacción y después se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó primero con solución de amonio, después solución de NaHCO_3 y finalmente con salmuera. La fase orgánica se filtró sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica empacada con gel de sílice y utilizando como disolvente una mezcla de Hexanos/AcOEt.

5.14.1. (25*R*)-3 β -acetoxi-5a-aza-B-homo-5 α -espirostan-6-ona (**163**).



$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_5$

Sólido blanco

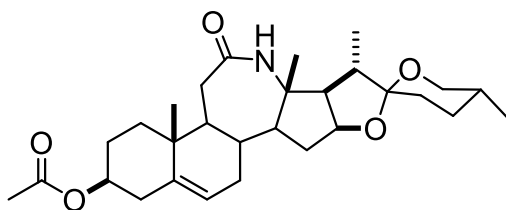
R_f : 0.35 (1:1 Hexanos/AcOEt)

p.f. 269-272°C

A la oxima **162** (100 mg, 0.20 mmol) en 3.4 mL de THF anhidro se agregó la mezcla de SOCl_2 (0.52 mL, 7.13 mmol) en 1.0 mL de THF anhidro. Posterior a su purificación con fase móvil Hexanos/AcOEt (5:5) se obtuvieron 77.4 mg (77% de rendimiento) de un sólido que corresponde a la 5a-aza-B-homo-diosgenina **163**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (ATR): 2957, 2944, 2924, 2874, 1723, 1670, 1450, 1367, 1238, 1036, 978, 898, 864. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.80 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, N-H), 4.64 (1H, m, H-3), 4.37 (1H, m, H-16), 3.39 (3H, m, H-26/H-5), 2.29 (2H, m, H-7), 2.04 (3H, s, $\underline{\text{CH}_3\text{-COO-3}}$), 0.96 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 6.8$ Hz, CH_3 -21), 0.87 (3H, s, CH_3 -19), 0.79 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.4$ Hz, CH_3 -27), 0.78 (3H, s, CH_3 -18). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 175.8 (C-6), 170.5 ($\text{CH}_3\text{-COO-3}$), 109.0 (C-22), 79.7 (C-16), 70.9 (C-3),

66.9 (C-26), 62.5 (C-17), 58.7 (C-9), 56.7 (C-5), 55.5 (C-14), 41.8 (C-20), 40.4 (C-7), 40.4 (C-13), 39.9 (C-12), 38.8 (C-10), 35.4 (C-1), 34.5 (C-4), 34.1 (C-8), 32.9 (C-15), 31.3 (C-23), 30.3 (C-25), 28.7 (C-24), 27.0 (C-2), 22.7 (C-11), 21.3 ($\underline{\text{CH}_3\text{COO-3}}$), 17.1 (C-27), 16.1 (C-18), 14.5 (C-21), 12.4 (C-19). MS calculada para: $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487.4. Encontrado 488.4.

5.14.2. (25*R*)-3 β -acetoxi-12a-aza-C-homo-espirostan-5-en-12-ona (175**).**



$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_5$

Sólido blanco

R_f : 0.18 (1:1 Hexanos/AcOEt)

p.f. 274-277°C

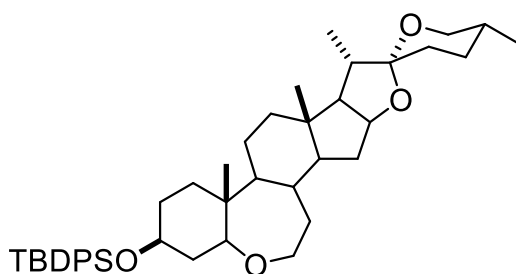
A la oxima **174** (100 mg, 0.20 mmol) en 3.4 mL de THF anhidro se agregó la mezcla de SOCl_2 (0.52 mL, 7.15 mmol) en 1.0 mL de THF anhidro. Posterior a su purificación con fase móvil Hexanos/AcOEt (5:5) se obtuvieron 55.5 mg (55% de rendimiento) de la correspondiente 12a-aza-C-homo-botogenina **175**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (ATR): 3203, 2937, 2875, 1735, 1650, 1455, 1377, 1239, 1056, 1034, 976, 922, 896. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.01 (1H, s, NH), 5.40 (1H, d, $J_{6-7} = 5.3$ Hz, H-6), 4.61 (1H, m, H-3), 4.43 (1H, m, H-16), 3.48 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 11.0$, $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 4.4$ Hz, H-26ec), 3.33 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{26\text{ax}-25\text{ax}} = 11.0$ Hz, H-26ax), 2.69 (1H, t, $J = 13.2$ Hz, H-11 β), 2.47 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H-11 α), 2.39 (1H, ddd, $J = 13.2, 5.2$, Hz, H-4), 2.03 (3H, s, $\underline{\text{CH}_3\text{-COO-3}}$), 1.36 (3H, s, CH_3 -19), 1.02 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.2$ Hz, CH_3 -21), 1.01 (3H, s, CH_3 -18), 0.79 (3H, d, $J_{27-25\text{ax}} = 6.3$ Hz, CH_3 -27). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.5 (C-12), 170.9 ($\underline{\text{CH}_3\text{COO-3}}$), 138.6 (C-5), 122.2 (C-6), 109.2 (C-22), 77.4 (C-16), 73.6 (C-3), 67.2 (C-26), 64.9 (C-17), 59.0 (C-13), 58.8 (C-14), 46.6 (C-9), 42.4 (C-8), 38.1 (C-4), 37.9 (C-10), 37.4 (C-11), 36.6 (C-1), 35.1 (C-15/C-20), 32.9 (C-7), 31.4 (C-23), 30.3 (C-25), 28.9 (C-24), 27.8 (C-2), 21.6 ($\underline{\text{CH}_3\text{COO-3}}$), 19.0 (C-19), 18.6 (C-18), 17.3 (C-27), 14.6 (C-21).

5.15. (25*R*)-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-5a-oxa-B-homo-espirostano (**176**) y (25*R*)-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-5a-oxa-6-hidroxi-B-homo-espirostano (**177**).

En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera inerte se pesó LiAlH₄ (40.6 mg, 1.07 mmol) y después se adicionó éter anhidro (19.8 mL), la suspensión se llevó a 0 °C.

A una solución de la acil-azida (**152**) (517.9 mg, 0.71 mmol) en éter anhidro (39.6 mL) en atmósfera inerte a 0°C se adicionó gota a gota mediante jeringa la suspensión previamente preparada del LiAlH₄, la mezcla se dejó en agitación vigorosa durante 1.5 h. Pasado este tiempo la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con AcOEt y salmuera, la fase orgánica se filtró sobre Na₂SO₄ y el disolvente fue evaporado. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice, logrando obtener en la polaridad Hexanos/AcOEt (8:2) dos compuestos, el primero correspondiente al compuesto **176** en 140.3 mg (29% de rendimiento) y el segundo al compuesto **177** en 109.6 mg (22% de rendimiento).

5.15.1. (25*R*)-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-5a-oxa-B-homo-espirostano (**176**).

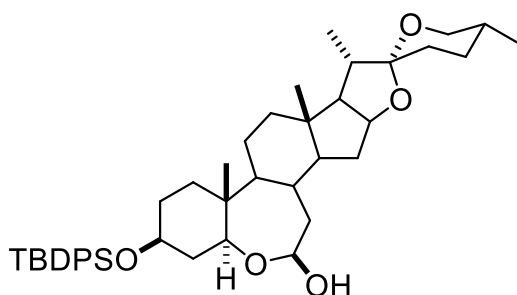


C₄₃H₆₂O₄Si
Sólido blanco
R_f: 0.15 (8:2 Hexanos/AcOEt)
p.f. 171-174°C

IR ν_{máx} cm⁻¹(ATR): 3450, 2928, 2856, 1957, 1887, 1827, 1458, 1427, 1373, 1240, 1108, 1077, 1053, 980, 700. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.69-7.33 (10H, m, difenilo del TBDPS), 4.39-4.32 (1H, m, H-16), 3.98 (1H, d, J_{5α-4} = 3.6 Hz, H-5α), 3.97-3.90 (1H, m, H-3), 3.73 (1H, m, H-6α), 3.57 (1H, m, H-6β), 3.46 (1H, dd, J_{gem} = 10.6, J_{26ec-25ax} = 2.9 Hz, H-26ec), 3.35 (1H, dd, J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9 Hz, H-26ax), 1.94 (1H, ddd, J_{15α-15β} = 11.8, J_{15α-16α} = 7.5, J_{15α-14} = 4.4 Hz, H-15α), 1.05 (9H, s, *ter*-butilo), 0.94 (3H, d, J_{21-20β} = 6.8 Hz, CH₃-21), 0.93 (3H, s, CH₃-19), 0.78

(3H, d, $J_{27-25ax} = 6.3$ Hz, CH₃-27), 0.73 (3H, s, CH₃-18). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 135.7-127.4 (C-Aromáticos del TBDPS), 109.1 (C-22), 80.2 (C-16), 73.1 (C-5), 67.4 (C-3), 66.8 (C-26), 62.0 (C-17), 59.6 (C-6), 53.4 (C-14), 41.8 (C-20), 41.1 (C-8), 40.3 (C-13), 40.1 (C-12), 39.8 (C-10), 39.1 (C-4), 34.9 (C-9), 33.5 (C-1), 32.8 (C-15), 31.7 (C-7), 31.3 (C-23), 30.5 (C-2), 30.2 (C-25), 28.8 (C-24), 27.0 (-C-(CH₃)₃), 23.6 (C-11), 19.1 (-C-(CH₃)₃), 17.1 (C-27), 15.9 (C-19), 15.7 (C-21), 14.5 (C-18). MS calculado para [C₄₃H₆₂O₄Si+H]⁺ m/z : 670.4. Encontrado 671.4.

5.15.2. (25R)-3 β -ter-butildifenilsiloxi-5 α -oxa-6 β -hidroxi-B-homo-espirostanos (177).



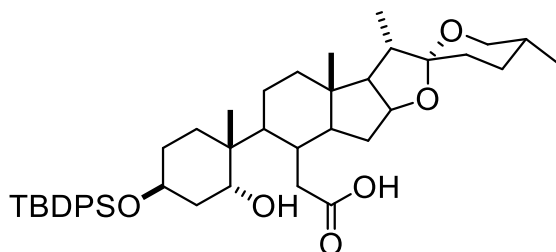
C₄₃H₆₂O₅Si
Sólido blanco
R_f: 0.35 (8:2 Hexanos/AcOEt)
p.f. 187-189°C

IR $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹(ATR): 2948, 2931, 2856, 1455, 1427, 1377, 1176, 1109, 1081, 1055, 982, 897, 741, 703. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.69-7.35 (10H, m, difenilo del TBDPS), 5.06 (1H, ddd, $J_{6\alpha-7a} = 8.5$, $J_{6\alpha-7b} = 5.4$, $J_{6-OH} = 2.8$ Hz, H-6 α), 4.42 – 4.33 (1H, m, H-16), 3.67 (1H, dd, $J_{5\alpha-4\alpha} = 11.6$, $J_{5\alpha-4\beta} = 5.0$ Hz, H-5 α), 3.57 (1H, m, H-3), 3.48 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.8$, $J_{26ec-25ax} = 2.7$ Hz, H-26ec), 3.38 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz, H-26ax), 2.38 (1H, d, $J_{OH-6\alpha} = 2.8$ Hz, HO-6), 2.11 (1H, ddd, $J_{15\alpha-15\beta} = 12.3$, $J_{15\alpha-16\alpha} = 7.6$, $J_{15\alpha-14} = 5.1$ Hz, H15 α), 1.95 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 14.9$, $J_{7b-6} = 5.5$ Hz, H-7 α), 1.74 (1H, m, H-4), 1.42 (1H, m, H-7 β), 1.07 (9H, s, *ter*-butilo), 0.97 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz, CH₃-21), 0.90 (3H, s, CH₃-19), 0.81 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.3$ Hz, CH₃-27), 0.77 (3H, s, CH₃-18). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 135.8-127.5 (C-Aromáticos del TBDPS), 109.1 (C-22), 94.7 (C-6), 79.8 (C-16), 71.4 (C-5), 70.7 (C-3), 66.9 (C-26), 62.4 (C-17), 57.3 (C-9), 54.9 (C-14), 41.8 (C-20), 40.1 (C-12), 40.0 (C-10), 39.9 (C-13), 39.8 (C-1), 39.7 (C-7), 34.8 (C-4), 33.1 (C-8), 33.0 (C-15), 31.4 (C-23), 30.9 (C-2), 30.3 (C-25), 28.8 (C-24), 27.0 (-C-(CH₃)₃), 22.3 (C-11), 19.1 (-C-(CH₃)₃), 17.1 (C-27), 16.0 (C-19), 14.6 (C-21), 13.4 (C-18). MS calculado para [C₄₃H₆₂O₅Si+H]⁺ m/z : 686.4. Encontrado 687.4

5.16. (25*R*)-Ácido-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-5α-ol-5,6-seco-espirostan-6-oico (**178**) y (25*R*)-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-5,6-diol-5,6-seco-espirostan-6-oico (**179**).

A una solución del seco-ácido (**150**) (500 mg, 0.71 mmol) en THF anhidro (35 mL) a 0°C bajo atmósfera inerte, se adicionó lentamente una suspensión previamente preparada de LiAlH₄ (40.6 mg, 1.06 mmol) en THF (19 mL), la mezcla de reacción se agitó y se mantuvo a 0°C por 20 minutos. Posteriormente se agregó hielo a la reacción y después se extrajo con AcOEt y salmuera, la fase orgánica se filtró sobre Na₂SO₄ y el disolvente fue evaporado a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil ascendente de Hexanos/AcOEt, obteniendo 47.8 mg (10%) del oxaesteroide **176**, 39.2 mg (8%) del oxaesteroide **177**, 210.3 mg (42%) correspondiente al (25*R*)-Ácido-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-5α-ol-5,6-seco-espirostan-6-oico (**178**) y 151 mg del posible compuesto **179**.

5.16.1. (25*R*)-Ácido-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-5α-ol-5,6-seco-espirostan-6-oico (**178**).

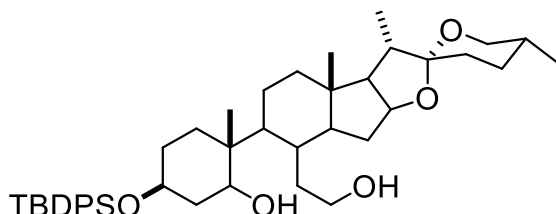


C₄₃H₆₂O₆Si
Sólido amorfo
R_f: 0.23 (7:3 Hexanos/AcOEt)

IR ν_{máx} cm⁻¹(ATR): 3426, 3070, 3046, 2928, 2856, 1956, 1887, 1827, 1731, 1457, 1427, 1373, 1240, 1175, 1107, 1077, 1053, 980, 898, 700. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.69-7.33 (10H, m, difenilo del TBDPS), 4.34 (1H, m, H-16), 4.00 (1H, dd, J_{5β-4} = 11.6, J_{5β-4} = 5.2 Hz, H-5β), 3.47 (2H, m, H-3, H-26ec), 3.35 (1H, dd, J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9 Hz, H-26ax), 2.47 (1H, d, J_{gem} = 13.6 Hz, H-7a), 2.31 (1H, dd, J_{gem} = J_{7b-8} = 13.6 Hz, H-7b), 2.05 (2H, m, H-4β, H-15α), 1.04 (9H, s, *ter*-butilo), 0.94 (3H, d, J_{21-20β} = 6.9 Hz, CH₃-21), 0.91 (3H, s, CH₃-19), 0.78 (3H, d, J_{27-25ax} = 6.3 Hz, CH₃-27), 0.76 (3H, s, CH₃-18). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 174.1 (C-6), 135.7-127.6 (C-Aromáticos del TBDPS), 109.0 (C-22), 81.6 (C-5), 79.6 (C-16), 69.8 (C-3), 66.9 (C-26), 62.5 (C-17), 58.1 (C-9), 55.5 (C-14), 41.8 (C-20), 40.6 (C-

13), 39.8 (C-12), 39.4 (C-10), 38.6 (C-4), 38.4 (C-7), 35.0 (C-8), 34.3 (C-1), 32.6 (C-15), 31.4 (C-23), 30.8 (C-2), 30.3 (C-25), 28.8 (C-24), 26.9 (-C-(CH₃)₃), 22.5 (C-11), 19.1 (-C-(CH₃)₃), 17.1 (C-27), 16.1 (C-18), 14.4 (C-21), 12.2 (C-19).

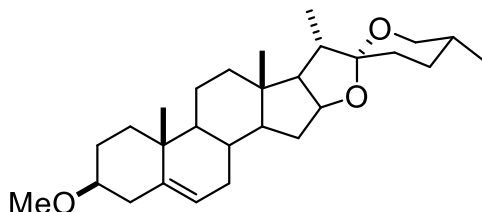
5.16.2. (25*R*)-3β-ter-butildifenilsiloxi-5,6-diol-5,6-seco-espirostan-5-eno (179).



C₄₃H₆₄O₅Si
Sólido amorfo
R_f: 0.37 (7:3 Hexanos/AcOEt)

IR ν_{máx} cm⁻¹(ATR): 3073, 3049, 2932, 2854, 1957, 1893, 1821, 1462, 1421, 1381, 1245, 1101, 1071, 1062, 978, 708. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.68-7.33 (10H, m, difenilo del TBDPS), 4.36 (1H, m, H-16), 4.22 (1H, s, H-5), 4.03 (1H, s, H-3), 3.46 (1H, dd, *J*_{gem} 10.9 Hz = *J*_{26ax-25ax} = 4.1 Hz, H-26ec), 3.34 (1H, dd, *J*_{gem} = *J*_{26ax-25ax} = 10.9 Hz, H-26ax), 1.05 (9H, s, *ter*-butilo), 0.97 (3H, s, CH₃-19), 0.94 (3H, d, *J*_{21-20β} = 6.9 Hz, CH₃-21), 0.78 (3H, d, *J*_{27-25ax} = 6.3 Hz, CH₃-27), 0.73 (3H, s, CH₃-18). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 135.6-127.5 (C-Aromáticos del TBDPS), 109.0 (C-22), 81.5 (C-5), 79.4 (C-16), 67.6 (C-3), 66.8 (C-26), 62.0 (C-17), 55.5 (CH), 48.2 (CH), 41.6 (CH), 40.3 (C), 39.7 (CH₂), 39.5 (C-10), 38.8 (CH₂), 38.2 (CH₂), 36.8 (CH₂), 36.4 (CH₂), 34.6 (CH₂), 32.6 (CH₂), 32.0 (CH₂), 31.3 (CH₂), 30.2 (CH), 28.7 (CH₂), 27.0 (-C-(CH₃)₃), 25.2 (C), 22.5 (CH₂), 21.6 (CH₂), 19.1 (-C-(CH₃)₃), 17.1 (CH₃), 15.9 (CH₃), 14.5 (CH₃), 12.2 (CH₃).

5.17. (25*R*)-3β-metoxi-espirostan-5-eno (180).



C₂₈H₄₄O₃
Sólido blanco
R_f: 0.38 (9:1 Hexanos/AcOEt)

Una suspensión de diosgenina (**80**) (5.0 g, 12.05 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (4.59 g, 24.11 mmol) en 30 mL de piridina anhidra se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte por 42 horas. Transcurrido el tiempo

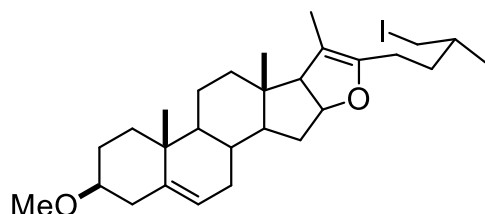
la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con solución de HCl al 10%, después con agua, se filtró sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a sequedad en rotavapor. El crudo de reacción sin purificar se colocó en atmósfera inerte y se agregó metanol anhidro (100 mL) y después ácido *p*-toluenosulfónico (2.66 g, 14.03 mmol), la mezcla se agitó por 23.5 horas a 50°C. Posteriormente se adicionaron más metanol (30 mL) y PTSA (1.21 g, 7.01 mmol) y se dejó reaccionar otras 20 horas. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua, se filtró sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad en rotavapor. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil Hexanos/AcOEt (9:1), obteniendo 4.13 g (80%) de un sólido blanco correspondiente al (25*R*)-3β-metoxi-espirostan-5-eno (**180**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.36 (1H, d, *J*₆₋₇ = 5.4 Hz, H-6), 4.42 (1H, m, H-16), 3.48 (1H, dd, *J*_{gem} = 10.9, *J*_{26ec-25ax} = 4.6 Hz, H-26ec), 3.38 (1H, dd, *J*_{gem} = *J*_{26ax-25ax} = 10.9 Hz, H-26ax), 3.36 (3H, s, Me-3'), 3.06 (1H, m, H-3), 2.40 (1H, dd, *J*_{gem} = 13.1, *J*_{4ec-3ax} = 4.7 Hz, H-4a), 1.02 (3H, s, CH₃-19), 0.98 (3H, d, *J*_{21-20β} = 6.9 Hz, CH₃-21), 0.80 (3H, d, *J*_{27-25ax} = 6.3 Hz, CH₃-27), 0.79 (3H, s, CH₃-18). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 151.3, 139.6, 120.8, 109.2, 80.8, 73.2, 66.8, 62.0, 56.5, 49.9, 42.4, 41.5, 40.2, 39.7, 37.1, 36.6, 32.0, 31.8, 31.8, 31.3, 30.3, 28.8, 20.8, 19.4, 17.1, 16.2, 14.5.

5.18. Procedimiento general para la síntesis de los compuestos yodados **192** y **193**.

A una solución de la diosgenina protegida (**81** o **180**) y yoduro de litio en CH₂Cl₂ y MeCN se añadió BF₃·OEt₂ gota a gota bajo una atmósfera inerte, la reacción se agitó a 30°C (1 hora para **81** y 30 minutos para **180**). Después la reacción se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y una solución saturada de K₂SO₄, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera, se filtró sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMF y se calentó a 65°C bajo atmósfera de argón durante 1 hora, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera, se filtró sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El

crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con Hexanos/AcOEt (98:2) para proporcionar los compuestos puros **192** y **193**.

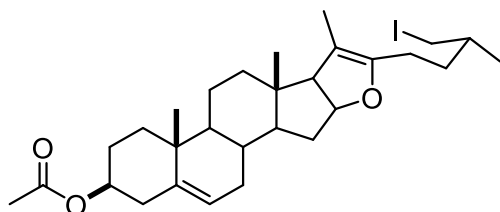
5.18.1. (25R)-3β-metoxi-26-yodo-espirost-5,20-dieno (192**).**



C₂₈H₄₃IO₂
Sólido blanco
R_f: 0.60 (95:5 Hexanos/AcOEt (3))

El compuesto **180** (50 mg, 0.11 mmol) y yoduro de litio (46.1 mg, 0.34 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (4 mL) y MeCN (1 mL) se agregó BF₃·OEt₂ (0.08 mL, 0.69 mmol). Después del proceso de extracción el producto crudo se disolvió en DMF (1 mL) y continuó la reacción, finalmente se obtuvieron 20.6 mg (32.6% de rendimiento) correspondiente al compuesto yodado **192**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.37 (1H, d, J₆₋₇ = 5.3 Hz, H-6), 4.75 (1H, m, H-16), 3.37 (3H, s, Me-3'), 3.26 (1H, dd, J_{gem} = 9.6 Hz, J_{26ec-25ax} = 4.1 Hz, H-26ec), 3.16 (1H, dd, J_{gem} = 9.6 Hz, J_{26ax-25ax} = 5.9 Hz, H-26ax), 3.07 (1H, m, H-3), 1.61 (3H, s, CH₃-21), 1.03 (3H, s, CH₃-19), 1.00 (3H, d, J_{27-25ax} = 6.3 Hz, CH₃-27), 0.70 (3H, s, CH₃-18). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 151.1, 140.9, 121.3, 104.1, 84.4, 80.2, 64.2, 55.6, 55.0, 50.1, 43.3, 39.5, 38.6, 37.2, 37.0, 34.1, 33.7, 32.2, 31.2, 28.0, 23.2, 21.0, 20.5, 19.4, 17.5, 14.0, 11.7.

5.18.2. (25R)-3β-acetoxi-26-yodo-espirost-5,20-dieno (193**).**



C₂₈H₄₃IO₂
Sólido amorfo
R_f: 0.45 (95:5 Hexanos/AcOEt (3))

El compuesto **81** (300 mg, 0.65 mmol) y yoduro de litio (259.8 mg, 1.97 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5.6 mL) y MeCN (1.4 mL) se agregó BF₃·OEt₂ (0.48 mL, 3.94 mmol). Después del proceso de extracción el producto crudo se disolvió en DMF (5 mL) y continuó la reacción, finalmente se obtuvieron 280 mg (75% de

rendimiento) de un cristal amorfo correspondiente al compuesto yodado **193**. IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (ATR): 2945, 2902, 2869, 2850, 1731, 1451, 1439, 1363, 1237, 1033. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.77 – 4.68 (m, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 9.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 9.6, 5.8$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 151.1, 139.6, 122.2, 103.9, 84.2, 73.7, 64.1, 54.8, 49.9, 43.1, 39.4, 38.0, 36.9, 36.6, 34.0, 33.9, 33.6, 32.1, 31.1, 27.6, 23.1, 21.3, 20.9, 20.4, 19.2, 17.3, 13.9, 11.6; ESI-MS (m/z): 567.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{IO}_3$, encontrado 567.2.

5.19. Procedimiento general para la síntesis de los fosfonatos **183**, **184** y **205**.

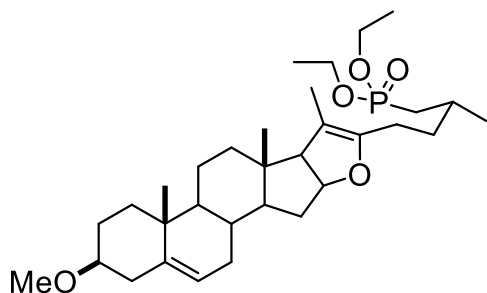
Método A

Al compuesto yodado (**192** o **193**) en atmósfera inerte se le agregó fosfito de trietilo ($\text{P}(\text{OEt})_3$) y posteriormente se calentó a 120°C por 2 días (mínimo). Después el disolvente se evaporó a presión reducida hasta sequedad, el crudo de reacción se impregnó en gel de sílice para llevar a su purificación por cromatografía en columna con Hexanos/ AcOEt en gradiente de concentración.

Método B

En un tubo de reacción provisto de una barra de agitación se colocó el compuesto yodado (**192** o **193**) en atmósfera inerte y se añadió fosfito de trietilo, enseguida el tubo se selló y se llevó a microondas (MO) a 200°C , con 100W de potencia durante 2 horas. Pasado este tiempo el crudo se extrajo del tubo de reacción con tolueno y se evaporó a presión reducida hasta sequedad, posteriormente se purificó de la misma manera que el método A.

5.19.1. (25R)-3 β -metoxi-26-dietil-fosfona-colest-5,20-dieno (184**).**



C₃₂H₅₃O₅P

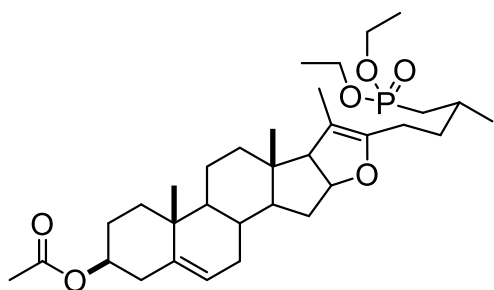
Sólido blanco

R_f: 0.10 (1:1 Hexanos/AcOEt)

R_f: 0.32 (1:1 Hexanos/AcOEt (3))

Al compuesto yodado **192** (50 mg, 0.09 mmol) se le añadió el P(OEt)₃ (3.94 mL, 23.04 mmol), posteriormente se llevó a cabo el procedimiento del método A por 90 horas. Después de su purificación se obtuvieron 21 mg (41%) de un sólido blanco correspondiente al compuesto **184**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.36 (1H, d, J₆₋₇ = 5.3 Hz, H-6), 4.73 (1H, m, H-16), 4.10 (6H, m, H-26/H-27), 3.36 (3H, s, Me-3'), 3.06 (1H, m, H-3), 1.59 (3H, s, CH₃-21), 1.33 (6H, m, CH₃-28), 1.07 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH₃-27), 1.02 (3H, s, CH₃-19), 0.69 (3H, s, CH₃-18). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 151.3, 140.9, 121.4, 103.7, 84.2, 80.2, 64.2, 61.3-61.1 (P-C), 55.6, 55.0, 50.1, 43.2, 39.5, 38.6, 37.1, 37.0, 35.8, 35.7, 34.1, 33.3, 32.2, 32.0, 31.2, 29.7, 28.1-28.0 (P-C), 23.2, 21.0, 20.5-20.4 (P-C), 19.4, 16.5-16.4 (P-C), 16.1-16.0 (P-C), 13.9, 11.6.

5.19.2. (25R)-3 β -acetoxi-26-dietil-fosfona-colest-5,20-dieno (183**).**



C₃₃H₅₃O₆P

Sólido amorfo

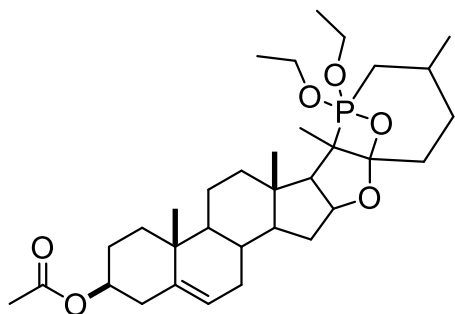
R_f: 0.27 (7.5:2.5 Hexanos/AcOEt)

Método A: El compuesto yodado **193** (721 mg, 1.27 mmol) se disolvió en P(OEt)₃ (43.6 mL, 254.51 mmol), luego de la purificación en columna se obtuvieron 705 mg (95% de rendimiento) de un sólido amorfo con aspecto cristalino correspondiente al compuesto **183**.

Método B: El compuesto yodado **193** (350 mg, 0.61 mmol) se disolvió en $\text{P}(\text{OEt})_3$ (3.17 mL, 18.53 mmol), después de la purificación se obtuvieron 256 mg (71.9% de rendimiento) del compuesto **183**.

IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (ATR): 2957, 2936, 2906, 2869, 2848, 1731, 1448, 1375, 1365, 1239, 1016, 938. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.31 (1H, d, $J_{6-7} = 5.1$ Hz, H-6), 4.66 (1H, m, H-16), 4.53 (1H, m, H-3), 4.01 (6H, m, H-26/H-27), 1.96 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-COO-3}$), 1.51 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-21}$), 1.30 (6H, t, $J = 7.1$ Hz, H-28), 1.00 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-27), 0.96 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-19}$), 0.61 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-18}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.6, 151.4, 139.7, 122.3, 103.7, 84.3, 73.9, 64.2, 61.3-61.2 (P-C), 54.9, 50.0, 43.2, 39.4, 38.1, 37.0, 36.7, 35.9, 35.6, 34.1, 33.4, 32.1, 32.0, 31.2, 28.1-28.0 (P-C), 27.7, 23.2, 21.4, 20.9, 20.6-20.5 (P-C), 19.3, 16.5-16.4 (P-C), 13.9, 11.6; ESI-MS (m/z): 599.3477 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{O}_6\text{P}$, encontrado 577.3633.

5.19.3. Compuesto (**194**).



$\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{O}_6\text{P}$
Sólido amorfo
 R_f : 0.56 (7:3 Hexanos/AcOEt)

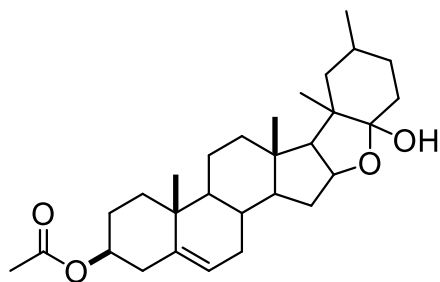
Método A: El compuesto yodado **193** (770 mg, 1.35 mmol) se disolvió en $\text{P}(\text{OEt})_3$ (4.60 mL, 27.18 mmol), posterior a la purificación se obtuvieron 57 mg (7.2%) de un sólido amorfo con aspecto cristalino correspondiente al compuesto **194**.

Método B: El compuesto yodado **193** (350 mg, 0.61 mmol) en $\text{P}(\text{OEt})_3$ (3.17 mL, 18.53 mmol), dio lugar a la formación de 5 mg (1.4%) del compuesto **194**.

IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (ATR): 3443, 2933, 2898, 2866, 2842, 1730, 1439, 1233, 1020, 950. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.36 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.64 – 4.52 (m, 2H), 4.22 –

4.08 (m, 4H), 2.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.32 (td, $J = 7.1$, 4.4 Hz, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 139.6, 122.2, 89.7, 88.1, 80.7, 80.6, 73.8, 71.5-71.4 (P-C), 58.0, 49.7, 48.8-48.7 (P-C), 47.9-47.8 (P-C), 42.3, 40.5, 38.0, 36.9, 36.6, 31.7-31.6 (P-C), 31.0, 27.7; TOF-MS (m/z): 599.4543 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{O}_6\text{P}$, encontrado 576.3580.

5.19.4. Compuesto (195).



$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4$
 Sólido blanco
 R_f : 0.58 (4:1 Hexanos/AcOEt (2))
 p.f. 154-156 °C

Método A: El compuesto yodado **193** (150 mg, 0.26 mmol) y $\text{P}(\text{OEt})_3$ (1.36 mL, 7.94 mmol), formaron 12 mg (9.9%) de un sólido blanco correspondiente al compuesto **195**.

Método B: El compuesto yodado **193** (322 mg, 0.56 mmol) en $\text{P}(\text{OEt})_3$ (2.90 mL, 17.05 mmol), formó 30 mg (11%) del compuesto **195**.

IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (ATR): 3367, 2931, 2904, 2871, 2850, 1727, 1454, 1433, 1360, 1238, 1035, 1025. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.37 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.67 – 4.55 (m, 2H), 2.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 139.7, 122.3, 107.3, 82.4, 73.9, 69.1, 55.3, 51.4, 50.0, 47.5, 42.0, 41.8, 38.1, 36.9, 36.7, 36.0, 34.2, 32.1, 31.8, 30.1, 27.7, 27.4, 21.8, 21.4, 20.6, 19.3, 16.5, 16.2; TOF MS (m/z): 479.3544 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4$, encontrado 456.3240.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1. Síntesis de los compuestos **154** y **156**.

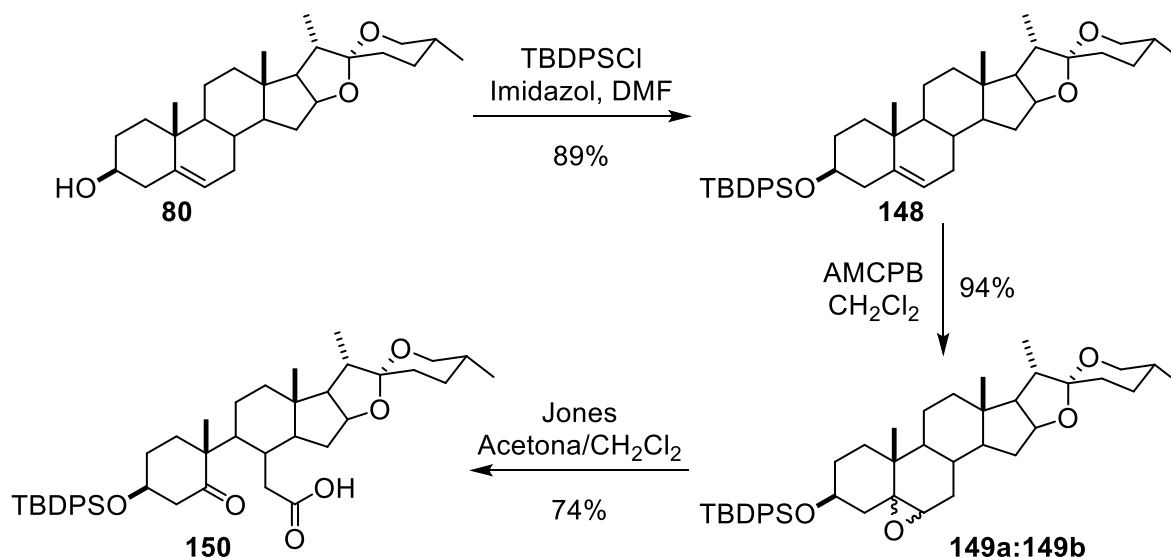
Hay varios enfoques descritos para la síntesis de 6-azaesteroides, la mayoría de ellos posicionando el átomo de nitrógeno como un grupo funcional lactama [39,91-92]. En el caso de esteroides 6-imina solo existen dos reportes relacionados con esta síntesis; el colesterol [9,55] y el derivado del éster metílico del ácido 3 β -hidroxietiénico [58,93]. En este contexto en nuestro grupo de trabajo decidimos extrapolar la síntesis de la oxaziridina del colesterol descrita por del Río y colaboradores a la preparación de una oxaziridina espirostánica a partir de diosgenina, esto también teniendo como base el extenso historial relacionado con la importancia de esta sapogenina en el desarrollo y uso de fármacos esteroidales [51].

La síntesis de la primera 6-azasapogenina a partir de diosgenina se propuso a través del intermediario 5,6-secoesteroide **150** (Esquema 15), es así que teniendo en consideración la obtención de este último en condiciones de Jones, decidimos realizar desde el inicio la protección del grupo 3-OH de **80** con el reactivo cloro-*t*-butildifenilsilano, ya que este grupo protector al ser voluminoso es más estable a la hora de realizar la posterior apertura oxidativa en el anillo B, así como, durante la ciclación del seco-isocianato [93,9]; por experiencia previa se sabe que el grupo acetato se elimina fácilmente en estos pasos de la síntesis [94]. Por lo tanto, el compuesto **80** se hizo reaccionar con el cloruro de *ter*-butildifenilsililo en presencia de imidazol y DMF para obtener el *ter*-butildifenil éter **148** como un sólido blanco en rendimiento del 89% (Esquema 15). La posterior epoxidación del doble enlace 5,6 con ácido *meta*-cloroperbenzoico (AMCPB) permitió obtener la mezcla diastereoisómera α/β de epóxidos **149a/b** en una proporción 3:1 con un rendimiento del 94%, esto se confirmó en el espectro de RMN ^1H en el que se observaron dos señales dobles en 2.75 y 2.73 ppm asignadas a los protones α y β respectivamente del epóxido (H-6), estos datos coinciden con los descritos anteriormente en nuestro grupo de investigación [89].

Cabe mencionar que la estructura del compuesto **149a**, anteriormente había sido confirmada mediante el análisis por difracción de rayos-X de monocristal [88].

Inicialmente, la mezcla de epóxidos se sometió a oxidación utilizando el reactivo de Jones en las condiciones de reacción descritas por del Río y colaboradores [9] para la oxidación de 5,6-epoxi-colesterol (Jones, acetona:H₂O, 3 h 50°C), sin embargo, como era de esperar, el cambio de materia prima, también supone una reactividad diferente, por lo que después de algunos ensayos se observó que a 1 h y 50°C, el compuesto **149** conduce a la formación de dos compuestos, identificados como 5,6-seco-cetoácido **150** y el subproducto derivado de la pérdida del grupo protector TBDPS. Con el objetivo de mejorar el rendimiento de **150**, se exploraron otras condiciones de reacción, por ejemplo, variando la temperatura, encontrando que cuando la reacción se realizaba a 0°C durante 1 h, solo se obtenían trazas de **150**, mientras que el intermedio α -hidroxicetona era el producto principal. Finalmente se determinó que cuando la reacción transcurre durante 1 h a temperatura ambiente se obtiene el 5,6-seco-cetoácido **150** en un rendimiento del 78%. La formación del producto deseado se confirmó mediante RMN de ¹³C que mostró señales a 216,8 ppm y 177,6 ppm asignadas al grupo carbonilo en C-5 y al ácido carboxílico en C-6. El análisis de espectrometría de masas de alta resolución de **150** mostró un ion molecular en 701,4236 (M+H)⁺. También se observaron dos bandas de absorción de carbonilo en el espectro IR a 1731 cm⁻¹ y 1703 cm⁻¹ dando evidencia de la presencia de estos dos grupos funcionales. Cabe destacar que bajo estas condiciones de oxidación el fragmento espirocetálico (anillo E/F) se mantiene sin cambio aparente. Haciendo una búsqueda de la literatura encontramos que el 5,6-seco-cetoácido acetilado en C-3, recientemente ha sido reportado en un rendimiento del 61% a partir del tratamiento de acetato de diosgenina (**81**) con trióxido de cromo en ácido acético (2 h, temperatura ambiente), en este artículo los autores también lo reportan como subproducto (20%) cuando la oxidación con CrO₃/ácido acético se lleva a 0°C durante 3 h [71]. En nuestro caso, aunque la oxidación del compuesto **148** se llevó a cabo en dos pasos, la epoxidación de **148** con AMCPB procede en 10 minutos a temperatura ambiente y rendimiento casi cuantitativo,

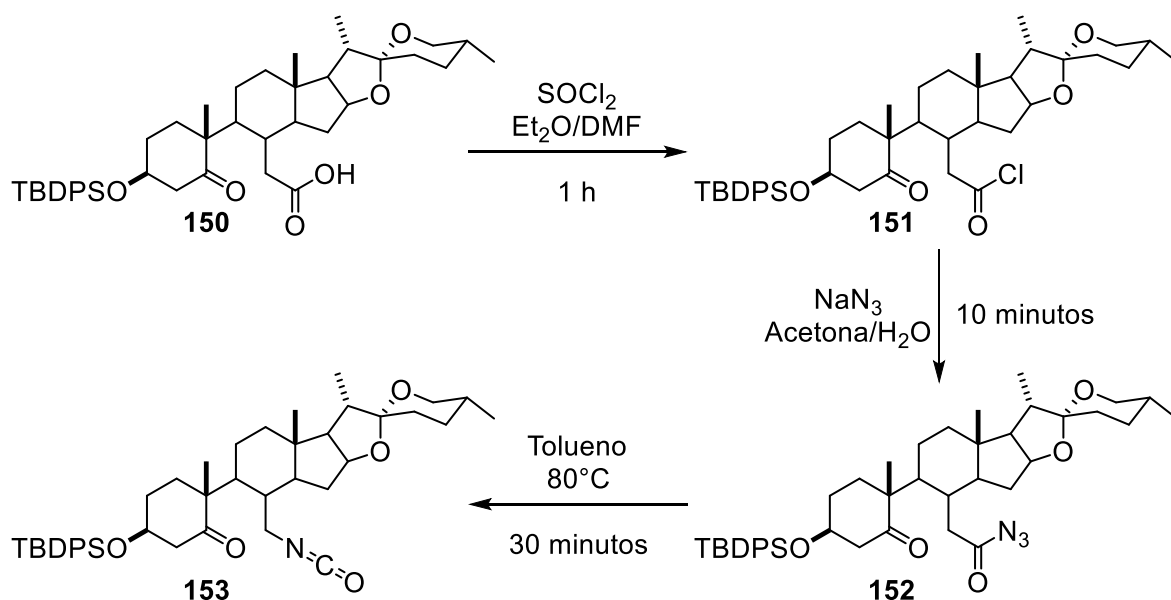
adicionalmente la reacción de Jones procede en menor tiempo y sin calentamiento.



Esquema 15. Síntesis del secoesteroide **150**.

Continuando con la síntesis de la oxaziridina, posteriormente se realizó la preparación del haluro de ácido **151** con cloruro de tionilo en presencia de éter etílico/DMF. El espectro IR para **151** mostró una nueva banda de absorción en 1793 cm^{-1} , confirmando la formación del haluro de acilo, que absorbe a frecuencias más altas. Posteriormente, la transformación en la acil-azida **152** mediante tratamiento con azida de sodio en una mezcla de agua/acetona a temperatura ambiente durante 10 minutos, permitió obtener la acil-azida **152** en una mezcla con isocianato **153**, en una proporción (4:1) según lo confirmado por RMN de ^1H del crudo de reacción, que mostró en una proporción mucho menor las señales desplazadas a mayor frecuencia para H-7a y H-7b adyacentes al átomo de nitrógeno para el isocianato, en comparación con la señal a 2.89 ppm para el protón de H-4eq de la acil-azida **152**. A diferencia del colesterol [9], la reacción del análogo espirocetal **151** se lleva a cabo rápidamente; 10 minutos en comparación con los 30 minutos requeridos para el análogo del colesterol (Esquema 16). La mezcla de acil-azida-isocianato **152:153** se transformó en el isocianato **153** en condiciones de transposición de Curtius. La formación de **153** fue confirmada por el análisis de RMN de ^1H del crudo de reacción que mostró dos nuevas señales

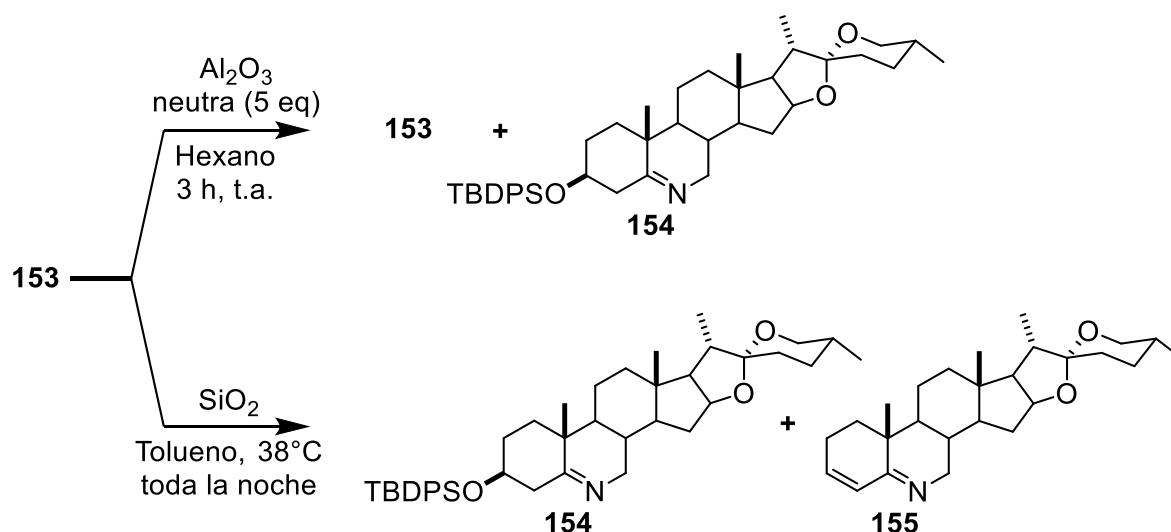
para los protones en C-7 en 3.39 ppm y 3.21 ppm que se desplazan a una frecuencia más alta en comparación con la acil-azida evidenciando la presencia del átomo de nitrógeno adyacente en esta posición. Además, en el espectro de RMN de ^{13}C la señal cambia a una frecuencia más baja (121.9 ppm) característica del -NCO en comparación con el grupo acil-azida (179.9 ppm), lo que confirma la obtención del producto **153**. El fragmento espirocetálico permanece sin cambio aparente bajo la secuencia de estas reacciones, esto se confirmó por la presencia de la señal característica de C-22 a 109.1 ppm en la RMN de ^{13}C .



Esquema 16. Síntesis del isocianato espiroestánico **153**.

Una de las etapas cruciales en el desarrollo de esta síntesis es la ciclación del compuesto **153**, para esto una vez confirmada la formación de éste, fue necesario realizar varios ensayos para el cierre del anillo B, al inicio se comenzó utilizando las condiciones descritas para el 6-azacolesterol [9], que consistió en la reacción del isocianato **153** con 5 equivalentes de alúmina neutra bajo agitación a temperatura ambiente en hexano durante 3 h; estas condiciones proporcionaron la 6-azadiosgenina (**154**) con bajo rendimiento y materia prima sin consumir como compuesto principal, esto se confirmó por CCF y análisis de RMN de ^1H del crudo de reacción (Esquema 17). Con el objetivo de incrementar el rendimiento de la reacción, se procedió a intentar la ciclación del anillo B, utilizando la metodología

descrita por Frye [93], que consiste en el tratamiento del isocianato **153** con gel de sílice y calentamiento en tolueno a 38°C durante toda la noche, como resultado de este ensayo se observó la formación de la 6-azadiosgenina (**154**) además del producto **155** conteniendo un doble enlace en C-3 y C-4 proveniente de la pérdida del grupo protector TBDPS (Esquema 17), esto también se confirmó mediante el análisis de RMN de ^1H , en el cual no se observaron protones aromáticos y en su lugar aparecieron dos nuevas señales dobles de dobles en la región de hidrógenos vinílicos a 6.20 ppm ($J_{cis} = 10.1$ Hz, $J_{3-2} = 3.9$ Hz) y 5.96 ppm ($J_{cis} = 10.1$ Hz, $J_{4-2} = 1.9$ Hz), asignados a H-3 y H-4 respectivamente del 6-azadieno **155** (Ver apéndice, Figura 85). El análisis de espectrometría de masas para **155** mostró un ion molecular en 397 (M) $^+$ y confirmó la pérdida del grupo *ter*-butildifenilsililo.



Esquema 17. Ciclación del isocianato **153**.

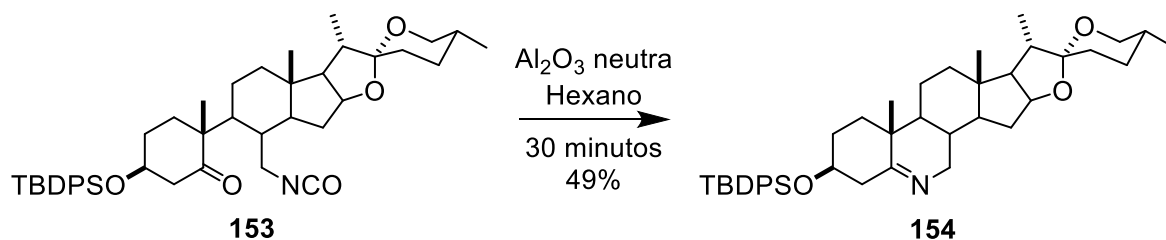
Teniendo como antecedente que los isocianatos se pueden ciclar a imina mediante soporte cromatográfico empacado con alúmina neutra, se procedió a dejar reposar el compuesto **153** en una columna empacada con alúmina neutra, los resultados de los ensayos variando el tiempo, se muestran en la tabla 1. Cabe destacar que, por ejemplo, en el caso de los ensayos 3-6; cuando ambos compuestos **154/155** están presentes, la CCF se corrió al menos cuatro veces en una mezcla de Hexanos/acetato de etilo 4:1, debido al cercano factor de retención

entre ambos compuestos (**154/155**), siendo esto necesario para poder identificar la presencia de ambos compuestos.

Tabla 1. Ensayos de ciclación del isocianato **153** utilizando una columna cromatográfica.

Ensayo	Tiempo	Producto
1	30 min	154
2	1 h	154
3	2 h	154*/155
4	3 h	154/155 (1:1)
5	9 h	154/155*
6	14 h	154/155*
* Producto Mayoritario		

Del resultado obtenido en el ensayo 1, se decidió extrapolar las condiciones de reacción utilizando un matraz de reacción provisto de agitador magnético, variando la cantidad de alúmina y utilizando hexano como disolvente, encontrando que con un exceso de alúmina (60 equivalentes) y agitando por 30 minutos a temperatura ambiente, se obtiene la 6-azadiosgenina (**154**) como un sólido blanco, y punto de fusión de 137-140°C, en un rendimiento del 49% después de la purificación por cromatografía en columna (Esquema 18).



Esquema 18. Condiciones para la obtención de 6-azadiosgenina (**154**).

La formación del compuesto **154** se confirmó mediante análisis espectroscópico y espectrométrico, de tal forma que el espectro de masas APCI-TOF mostró el ion molecular calculado en 654.4341 (M+H)⁺ correspondiente al peso de la estructura propuesta. El espectro infrarrojo mostró una banda a 1654 cm⁻¹ característica de la frecuencia de estiramiento del grupo C=N. En el espectro de RMN de ¹H (Figura 11) se observaron diferencias significativas con respecto al isocianato **153**, por ejemplo, las señales múltiples para H-3 y H-16 aparecen separadas en 3.71 ppm y 4.39 ppm para la 6-azadiosgenina, también los hidrógenos diastereotópicos en la posición siete mostraron cambios significativos. Así, H-7 β y H-7 α aparecieron como señales ddd en 3.63 ppm ($J_{gem} = 17.7$ Hz, $J_{7\beta-8\beta} = 5.1$ Hz y $J_{7\beta-9\alpha} = 2.2$ Hz) y 2.85 ppm ($J_{gem} = 17.7$ Hz, $J_{7\alpha-8\beta} = 10.5$ Hz y $J_{7\alpha-9\alpha} = 3.1$ Hz) respectivamente. Las señales en 3.46 ppm (dd, $J_{gem} = 10.9$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 3.8$ Hz, H-26ec) y 3.35 ppm (dd, $J_{gem} = 10.9$ Hz, $J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz, H-26ax) correspondientes a los hidrógenos diastereotópicos H-26ec y H-26ax, confirmaron que el fragmento espirocetálico permanece sin cambios. En el espectro de RMN de ¹³C de **154** la nueva señal a 173.4 ppm y la desaparición de las señales de C=O (216.3 ppm) y NCO (121.9 ppm) confirmaron la ciclación del anillo B y la presencia del grupo imina C=N en 173.4 ppm.

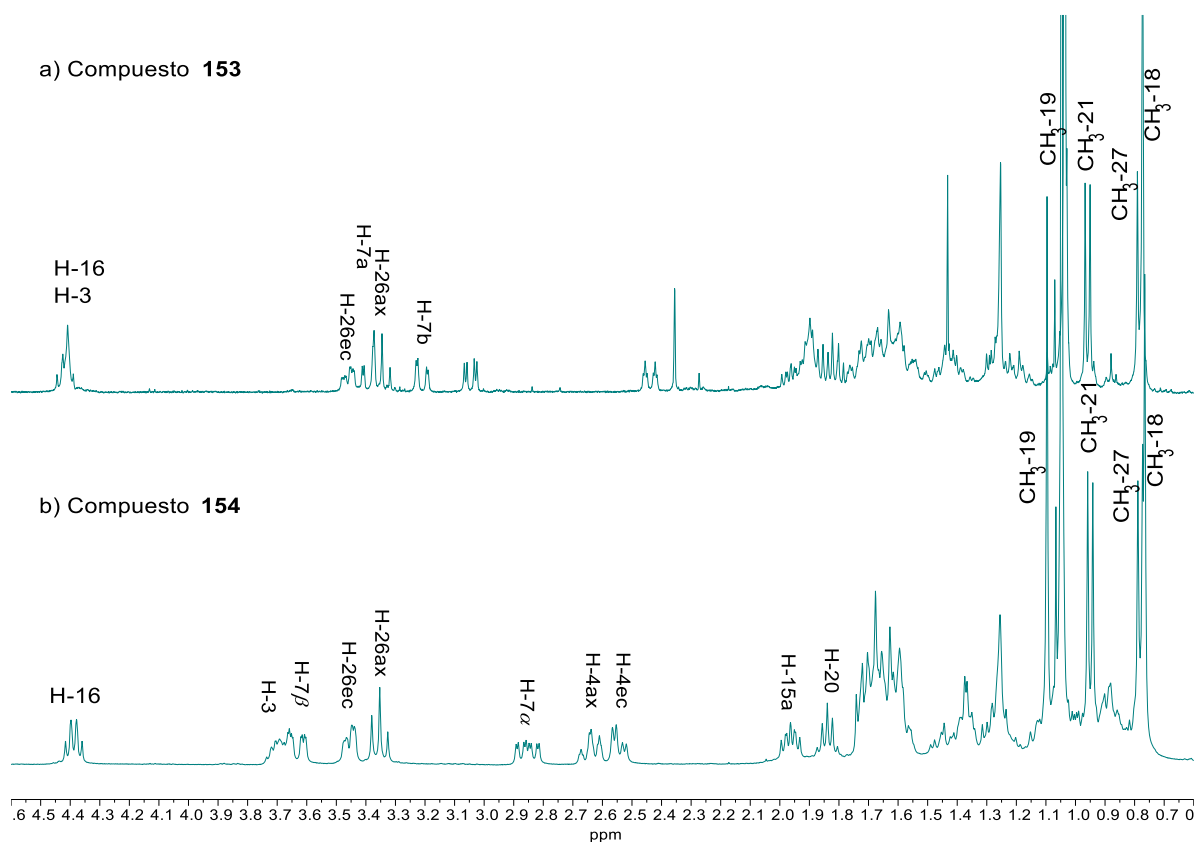
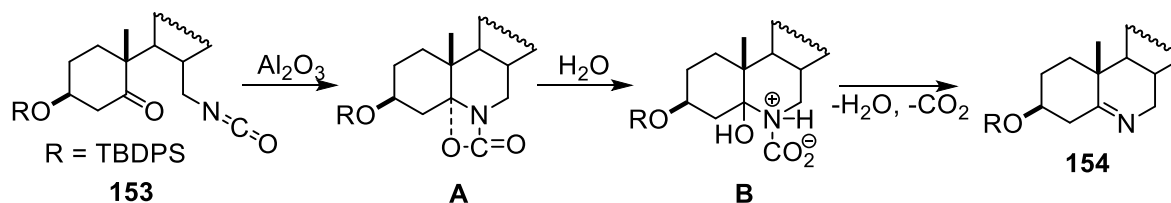


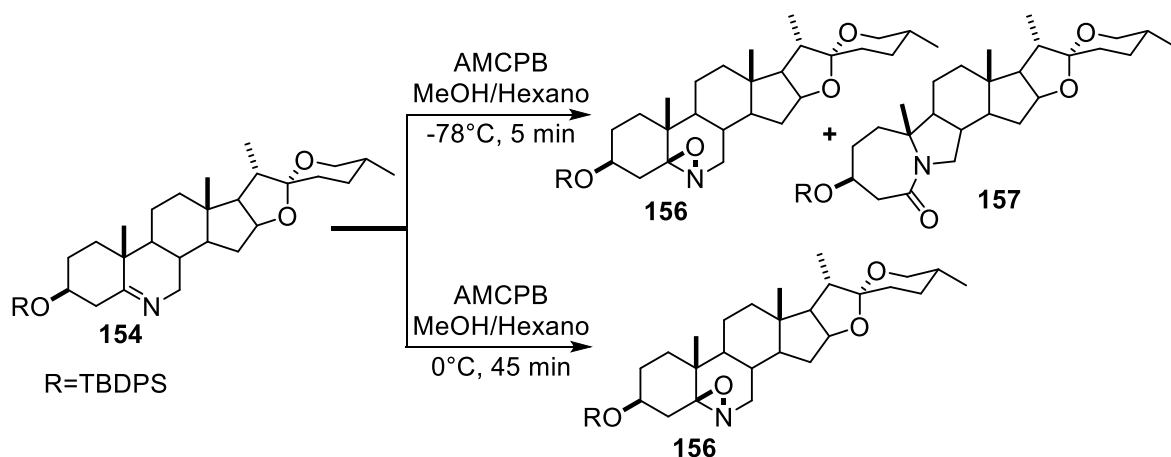
Figura 11. a) Espectro de RMN de ^1H del isocianato **153** y b) RMN de ^1H de la 6-azadiosgenina **154**.

El mecanismo de la ciclación del isocianato **153** para la obtención de la 6-azadiosgenina **154** puede explicarse según lo reportado por Knof y Lettré [95-96]. La catálisis del compuesto **153** en presencia de alúmina produce un intermediario del tipo **A**, que posteriormente reacciona con el agua del medio de reacción [97] para dar el compuesto **B**, que debido a la eliminación de agua y CO_2 forma la 6-azadiosgenina **154** (Esquema 19).



Esquema 19. Ciclación del isocianato **153**.

Para la obtención de la oxaziridina, inicialmente la 6-azadiosgenina (**154**) se oxidó con AMCPB en las condiciones reportadas para la oxidación de iminas [98-103]. Sin embargo, después de varios ensayos con el AMCPB en presencia de diferentes disolventes como, Hexanos/MeOH, diclorometano o tolueno a diferentes temperaturas (-78°C, 0°C o temperatura ambiente) e incluso AMCPB con NaCO₃ en diclorometano variando los tiempos de reacción [9,58,104]; los mejores resultados se encontraron aplicando la metodología reportada por Frye. En una mezcla de Hexanos/metanol, después de 5 minutos a -78°C seguido de la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna usando como eluyente diclorometano/metanol (99:1), el compuesto **156** se obtuvo en un 58% de rendimiento, acompañado de un subproducto identificado como la lactama **157** en un 11% de rendimiento. La estructura de este último compuesto fue propuesta con base en el análisis de RMN de 1D y 2D, y por comparación con un análogo reportado por Frye, en esta última parte cabe mencionar, que él reportó la obtención de este análogo luego de fotólisis de la oxaziridina **33**, sintetizada a partir del éster metílico del ácido 3β-hidroxietiénico [58]. Con el interés de observar si se podía mejorar el rendimiento de **156** se encontró que cuando la reacción se lleva a cabo en una mezcla de Hexanos/metanol a 0°C durante 45 minutos, **156** se obtiene en 79% de rendimiento después de su purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con Hexanos/AcOEt (4:1) (Esquema 20).



Esquema 20. Oxidación de la 6-azadiosgenina (**154**).

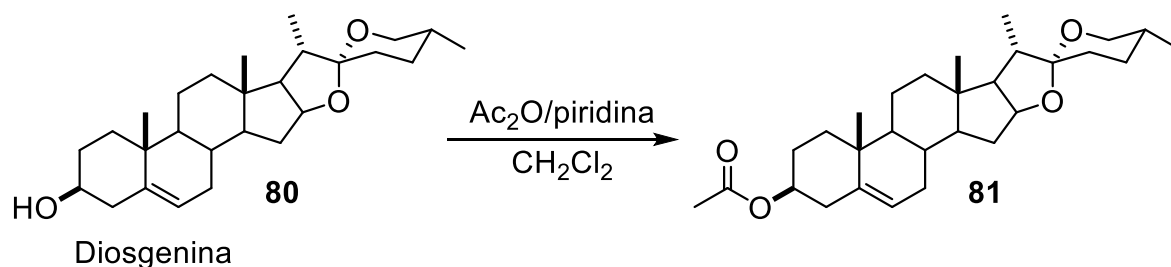
La reacción de oxidación conduce estereoespecíficamente a la β -oxaziridina **156**, que se obtiene en forma de un sólido amorfo con aspecto cristalino incoloro. En su espectro de masas APCI-TOF se encontró el ion molecular de 670.4293 (M+H)⁺ correspondiente al peso de la estructura propuesta C₄₂H₅₉NO₄Si+H. El espectro infrarrojo mostró la desaparición de la banda en 1754 cm⁻¹ previamente asignada al grupo C=N, y la aparición de nuevas bandas ubicadas en la región de la huella digital en 1106, 1077 y 1053 cm⁻¹ correspondientes a las vibraciones de flexión (C-O, C-N, C-C), además de las vibraciones de estiramiento características C-H a 3070 cm⁻¹ y 2931 cm⁻¹.

Por otro lado, también se observaron cambios significativos en el espectro de RMN de ¹H de los protones vecinos al anillo de tres miembros; uno de los hidrógenos diastereotópicos localizados en C-7 aparece como una señal doble de dobles en 3.43 ppm asignado a H-7 β con constantes de acoplamiento ($J_{gem} = 17.0$ Hz, $J_{7\beta-8\beta} = 7.5$ Hz), éste mostró correlación en el espectro COSY con la señal en 2.88 ppm con constantes de acoplamiento ($J_{gem} = 17.0$ Hz, $J_{7\alpha-8\beta} = 10.1$ Hz), por lo tanto, se asignó a H-7 α . Las señales de los hidrógenos en C-4 también se asignaron mediante el experimento COSY, que muestra dos dobles de dobles en 2.31 ppm para H-4 α con constantes de acoplamiento ($J_{gem} = 12.6$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 11.2$ Hz) y en 1.40 ppm H-4 β ($J_{gem} = 12.6$ Hz, $J_{4ax-3ax} = 4.9$ Hz). Los protones en C-19 aparecieron ligeramente más desplazados a 1.16 ppm. Otros protones que mostraron cambios significativos fueron el H-16 y el H-3 asignados en 4.35 ppm y 3.82 ppm, así como los hidrógenos diastereotópicos H-26 β y H-26 α (dd, $J_{gem} = J_{26\alpha-25\alpha} = 10.9$ Hz) en 3.45 ppm y 3.33 ppm, en comparación con la 6-azasapogenina **154**. El espectro NOESY evidenció la correlación a través del espacio entre H-8 β con la señal localizada en 3.43 ppm, previamente asignada a H-7 β con base en la constante de acoplamiento observada pseudoaxial-pseudoecuatorial, mientras que H-7 α mostró un acoplamiento pseudoaxial-pseudoaxial y se observó en 2.88 ppm. La misma tendencia en términos de efectos de desprotección-protección se observó para H-4 β (2.31 ppm) y H-4 α (1.40 ppm). Con base en esta evidencia espectral, se propuso configuración β

para el anillo de oxaziridina teniendo en cuenta los efectos de desprotección del anillo de tres miembros sobre los hidrógenos vecinos que se encuentran en la misma cara [9].

6.2. Síntesis de la 6-aza-B-homo-diosgenina **163**.

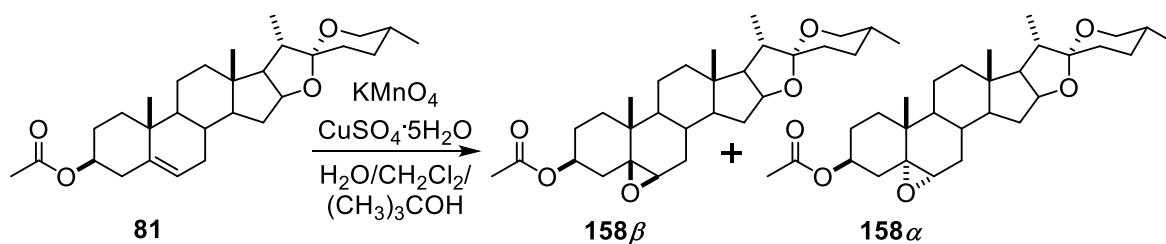
La síntesis de la aza-B-homo diosgenina **163**, se inició con la acetilación del grupo hidroxilo en C-3 de la diosgenina (**80**) empleando las condiciones que se muestran en el esquema 21.



Esquema 21. Acetilación de la diosgenina (**80**).

El compuesto **81** se obtuvo como un sólido blanco en 88% de rendimiento después de su purificación, los datos espectroscópicos del producto acetilado se muestran en el apéndice (Figuras 96 y 97).

Posteriormente el compuesto **81** se llevó a oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB) en CH_2Cl_2 , obteniendo la mezcla de epóxidos **158a/b**, sin embargo, en estas condiciones de reacción se obtiene como epímero mayoritario el derivado **158 α** , que no es favorable para futuras reacciones en las cuales es necesario el epóxido con orientación β [105-107]. Con el objetivo de minimizar la obtención del epímero α se llevó a cabo la oxidación con permanganato de potasio (KMnO_4) y sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) en una mezcla de H_2O , CH_2Cl_2 y *ter*-butanol (Esquema 22) [108]; encontrando que después de 6 horas de reacción se observa la formación de los epóxidos **158a/b** obteniendo predominantemente el β -epóxido **158** en 45% de rendimiento después de la purificación en columna cromatográfica.



Esquema 22. Condiciones de reacción para la obtención de los epóxidos **158a/b**.

En la figura 12 se muestra la comparación de los espectros de RMN de ^1H para los epóxidos **158 β** (parte superior) y **158 α** (parte inferior), en los que se puede observar la ausencia de la señal del protón vinílico (H-6) en 5.11 ppm y en su lugar aparecen las señales dobles de H-6 base de oxígeno; en 3.09 ppm se observa la señal de H-6 α para el epóxido con orientación β , mientras que la señal en 2.75 ppm pertenece a H-6 β para el epóxido con orientación α . Para el epóxido con estereoquímica β , la señal en 4.76 ppm asignada a H-3 se encuentra ligeramente desplazada a menor frecuencia por encontrarse del lado opuesto al anillo del epóxido. Mientras que los metilos CH₃-19, CH₃-21, CH₃-27 y CH₃-18 se asignaron en 1.02, 0.95, 0.79 y 0.75 ppm respectivamente.

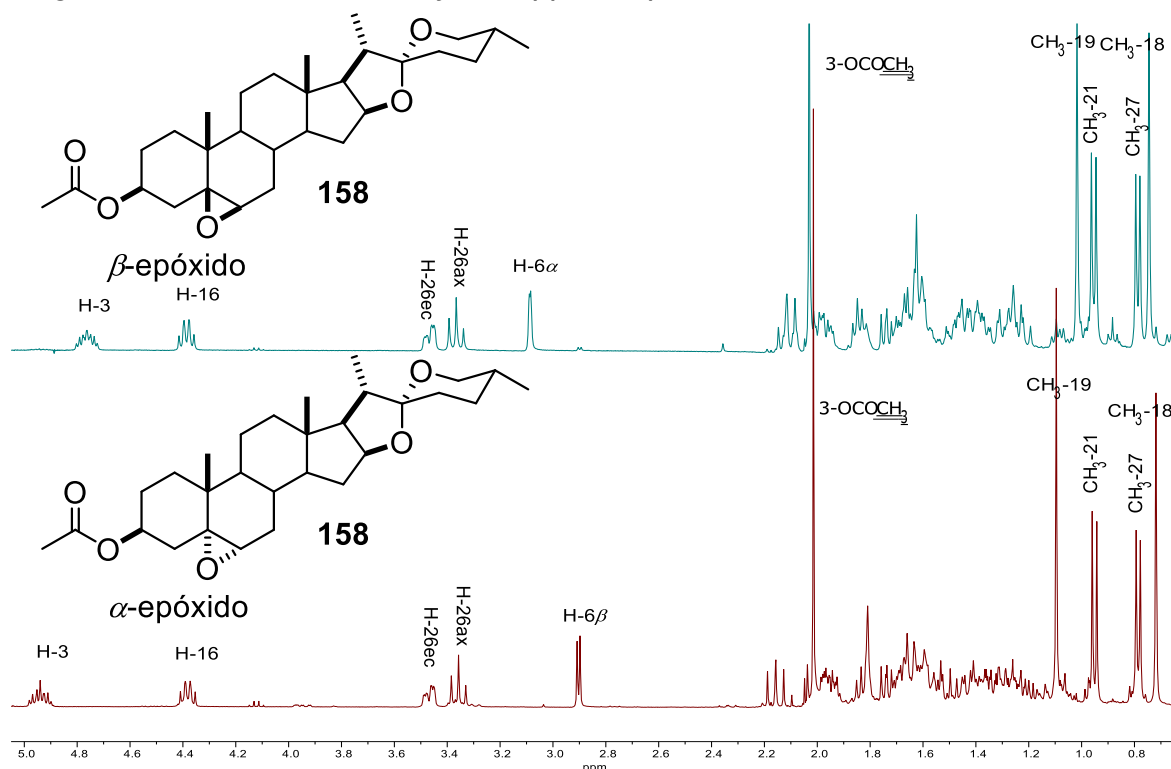
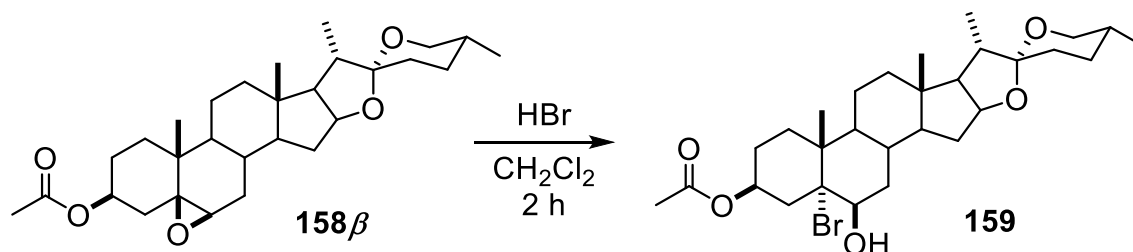


Figura 12. Comparación de los espectros de RMN de ^1H del β -epóxido (superior) con el α -epóxido (inferior) a 400 MHz en CDCl_3 .

Posteriormente se realizó la apertura del epóxido, sin llegar a la escisión del anillo B, esto mediante el tratamiento de **158 β** con ácido bromhídrico (HBr) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente; inicialmente la reacción se realizó siguiendo la metodología reportada por Iglesias-Arteaga y colaboradores [105] que indicaba un tiempo de reacción de 10 minutos, no obstante, en estas condiciones en nuestro caso aún se observaba la materia prima β -epóxido **158**, por lo cual se procedió a monitorear la reacción en CCF durante un mayor tiempo, encontrando que después de 2 horas de reacción se obtenía la bromohidrina **159** (Esquema 23).



Esquema 23. Apertura del β -epóxido **158** con HBr.

En el espectro de RMN de ¹H (Figura 13) del crudo de reacción se observa el desplazamiento de H-6 base de alcohol a mayor frecuencia con respecto a la materia prima **158 β** , 4.19 ppm (3.09 ppm anteriormente). En 5.47 y 4.41 ppm se observan las señales múltiples de los hidrógenos base de oxígeno H-3 y H-16 respectivamente. Los hidrógenos diastereotópicos de C-26 se observaron en 3.48 ($J_{gem} = 10.9$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 4.6$ Hz) y 3.36 ppm ($J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz) como señales dobles de dobles para H-26ec y H-26ax respectivamente. La señal simple 2.04 ppm que integra para 3 hidrógenos se asignó al metilo de acetilo. En el espectro de RMN de ¹³C (Figura 14) se observó el desplazamiento de C-6 a mayor frecuencia en 75.5 ppm, además la señal de C-5 se encuentra ahora en 86.6 ppm debido al efecto de desprotección del átomo de bromo. Adicionalmente la señal del carbono espirocetálico C-22 se observa en 109.3 ppm con lo que se descarta la apertura del anillo F.

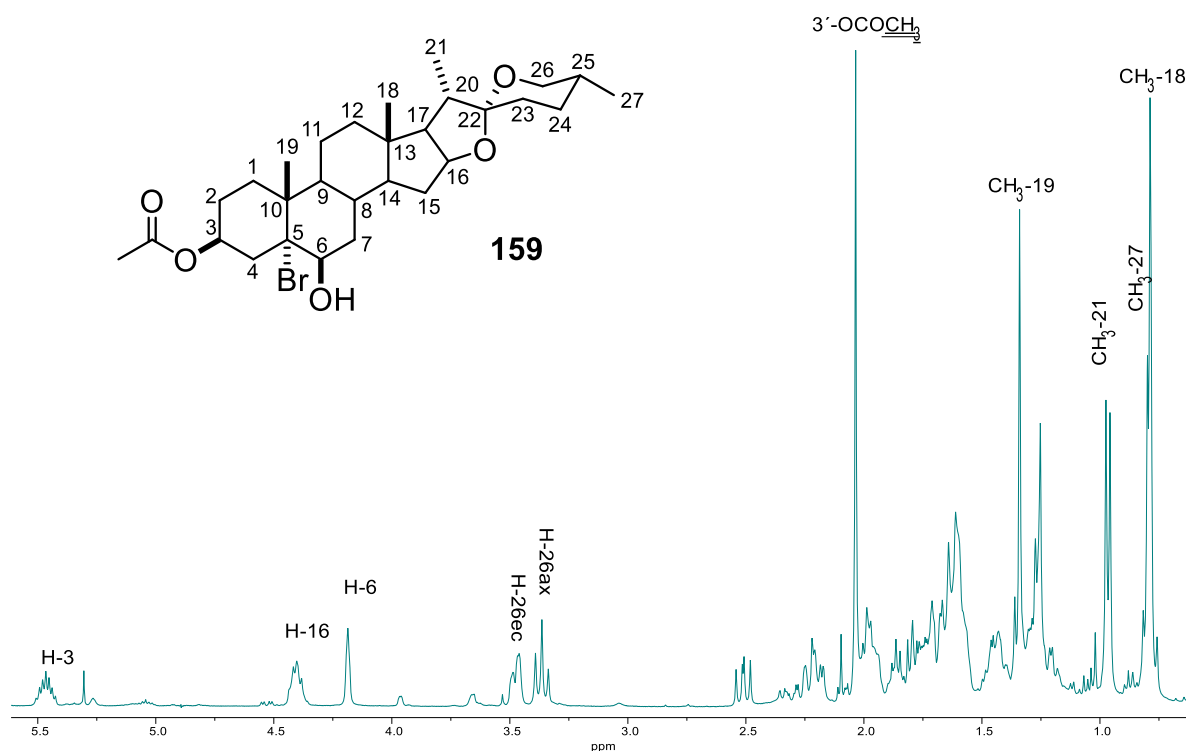


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción de la halohidrina **159**.

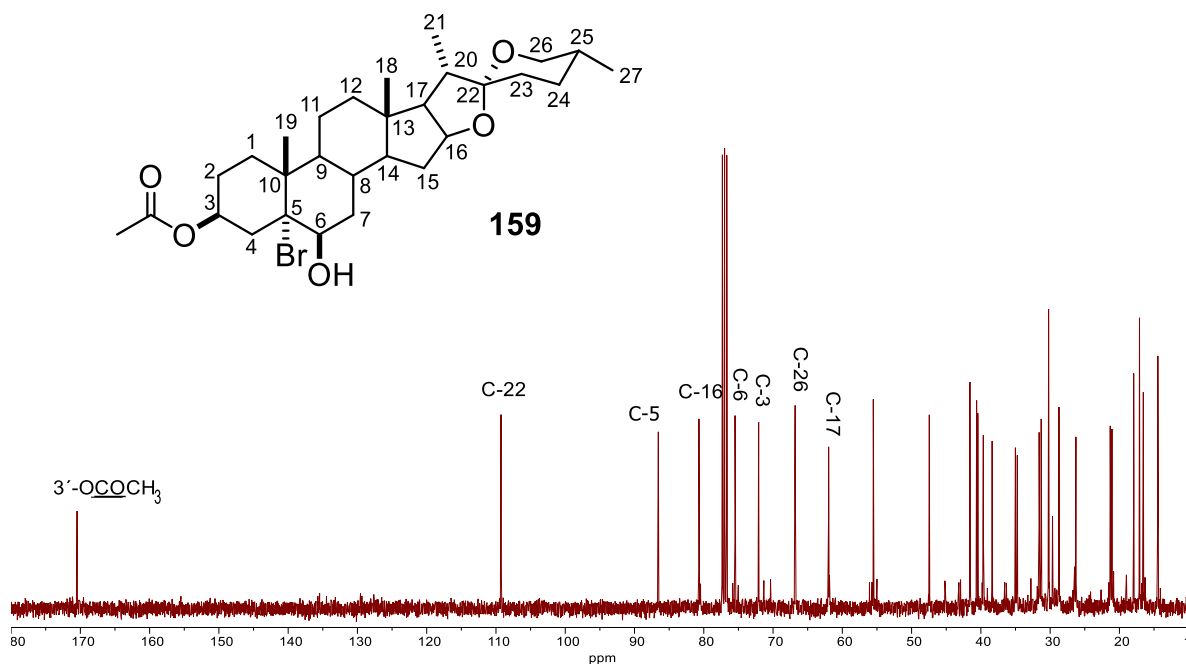
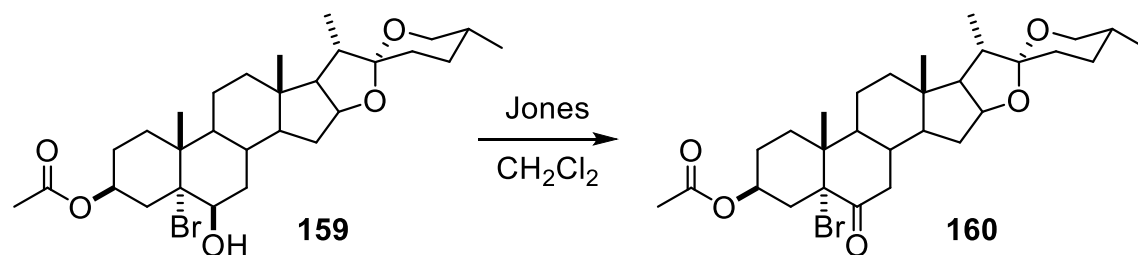


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción de la halohidrina **159**.

A continuación, el crudo de reacción del compuesto **159** se disolvió en CH_2Cl_2 para posterior tratamiento con el reactivo de Jones (recién preparado), la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora para obtener la bromocetona **160** como un sólido blanco en 67% de rendimiento después de su purificación mediante columna cromatográfica en una fase móvil Hexanos/AcOEt (9:1) (Esquema 24).



Esquema 24. Oxidación de la bromohidrina **159**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 15) se observa la ausencia de la señal de H-6 en 4.19 ppm, las señales dobles de dobles en 3.18 ppm ($J_{\text{gem}} = 14.8$, $J_{7\beta-8\beta} = 11.6$ Hz) y 2.31 ppm ($J_{\text{gem}} = 14.8$, $J_{7\alpha-8\beta} = 4.7$ Hz) se asignaron a H-7 β y H-7 α respectivamente, mientras que la señal en 2.40 ppm ($J_{\text{gem}} = 14.5$, $J_{4\beta-3\alpha} = 5.1$ Hz) corresponde a H-4 β .

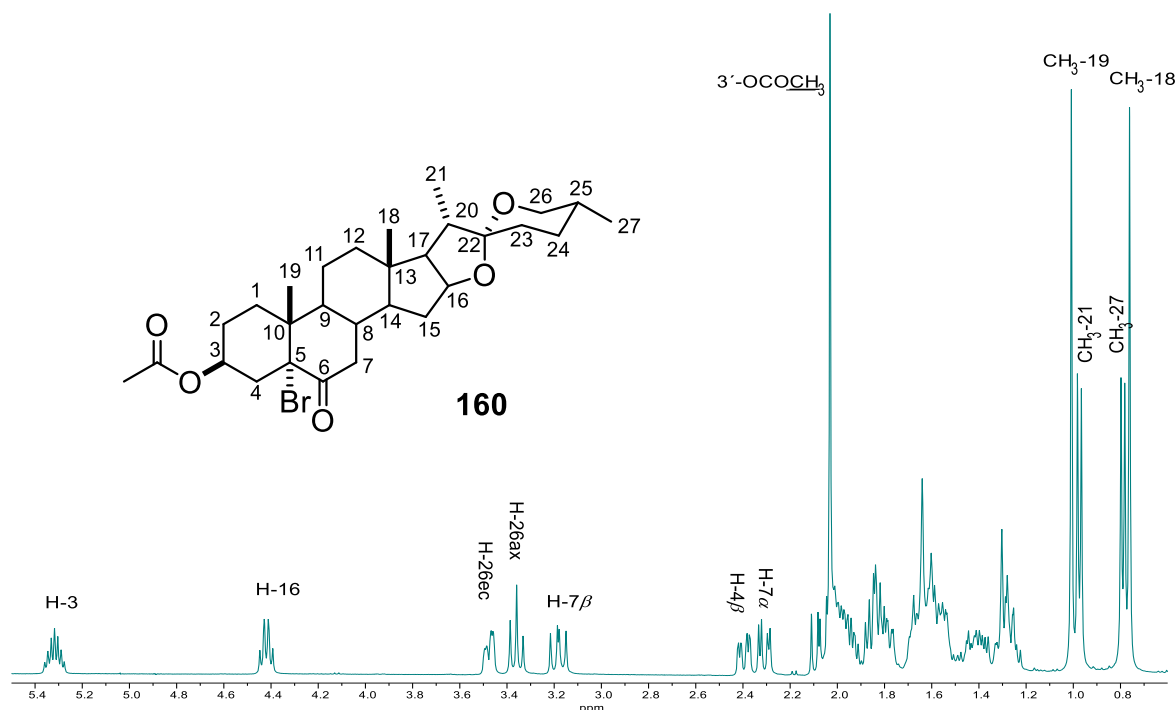


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la bromocetona **160**.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 16) confirmó la formación de la bromocetona **160**, debido a la ausencia de la señal base de hidroxilo de C-6 en 75.5 ppm y en su lugar aparece la señal en 203.5 ppm característica para carbonilos de cetona. En su espectro de IR de **160** se observaron 2 bandas de absorción, en 1731 cm^{-1} para el carbonilo de acetilo y en 1710 cm^{-1} del carbonilo de la cetona.

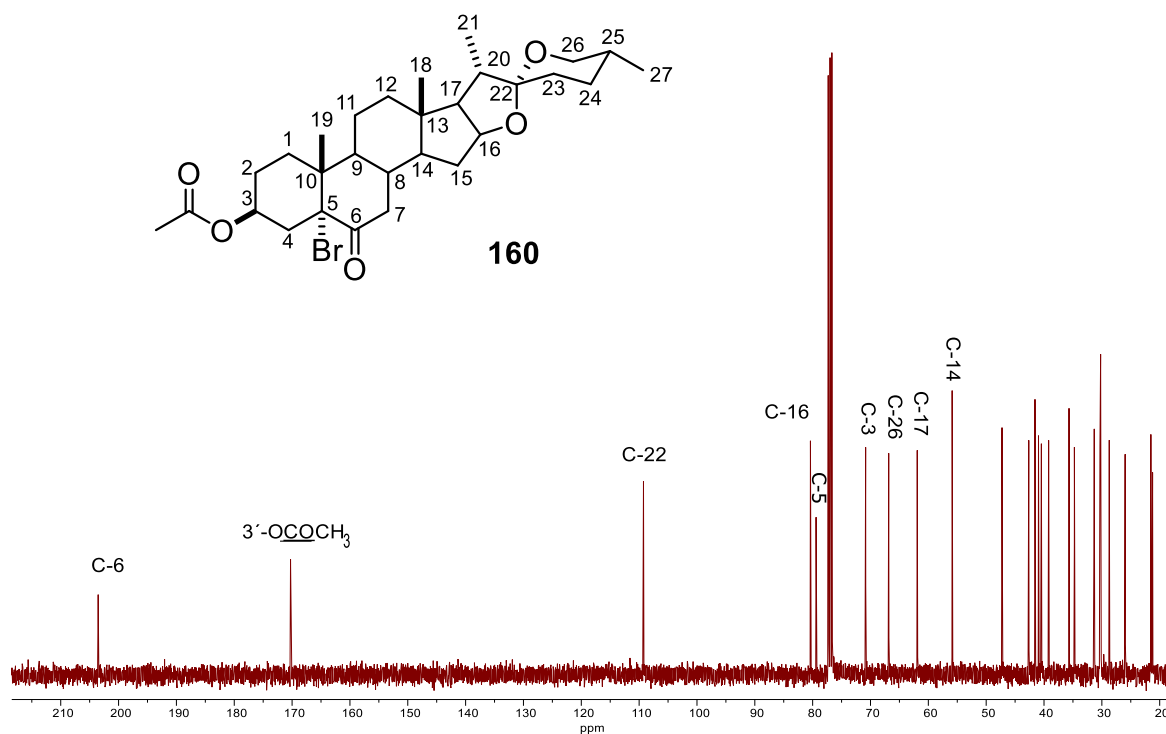
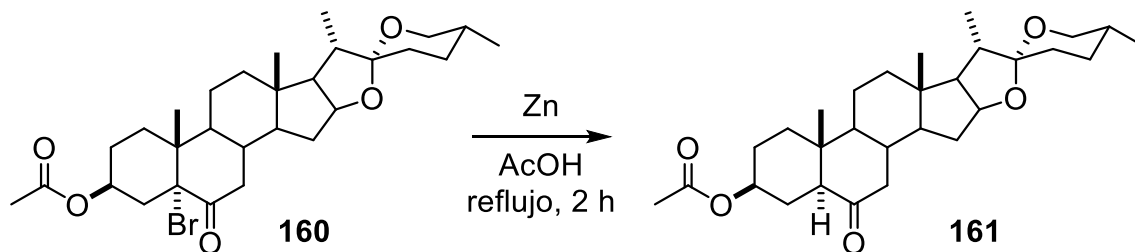


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la bromocetona **160**.

Una vez confirmada la obtención del compuesto **160** se continuó con la reacción de deshalogenación, para lo cual la bromocetona **160** se hizo reaccionar con zinc en presencia de ácido acético a reflujo durante 2 h (Esquema 25).



Esquema 25. Deshalogenación de la bromocetona **160**.

El compuesto **161** se obtuvo como un sólido blanco en un 79% de rendimiento después de su purificación; en el espectro de RMN de ^1H (Figura 17) se observa la presencia de una nueva señal como doble de dobles en 2.26 ppm ($J_{5\alpha-4\alpha} = 12.7$, $J_{5\alpha-4\beta} = 3.1$ Hz) que corresponde a H-5 α , además se observan las señales de H-3 y H-16 base de oxígeno en 4.66 ppm y 4.42 ppm respectivamente, por otra parte, el metilo secundario CH₃-27 se encuentra traslapado con las señales de los metilos terciarios CH₃-19 y CH₃-18. La RMN del compuesto **161** se comparó con los datos reportados por Wang y colaboradores [109] confirmando su obtención.

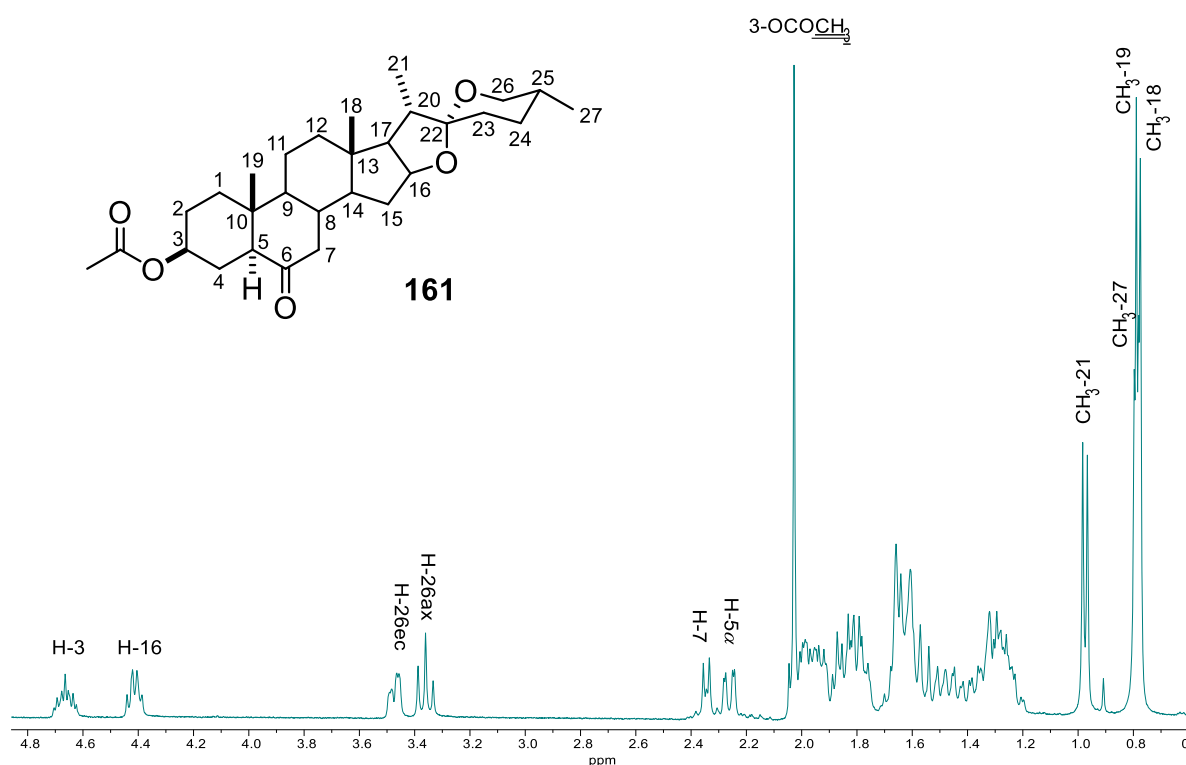


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del compuesto **161**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 18) se observa el desplazamiento de la señal de C-5 a frecuencias menores (de 79.4 ppm a 56.5 ppm) debido a que ha dejado de ser base del halógeno Bromo. Asimismo, se continúan observando las señales de los carbonilos de cetona y acetilo en 210.0 y 170.6 ppm respectivamente.

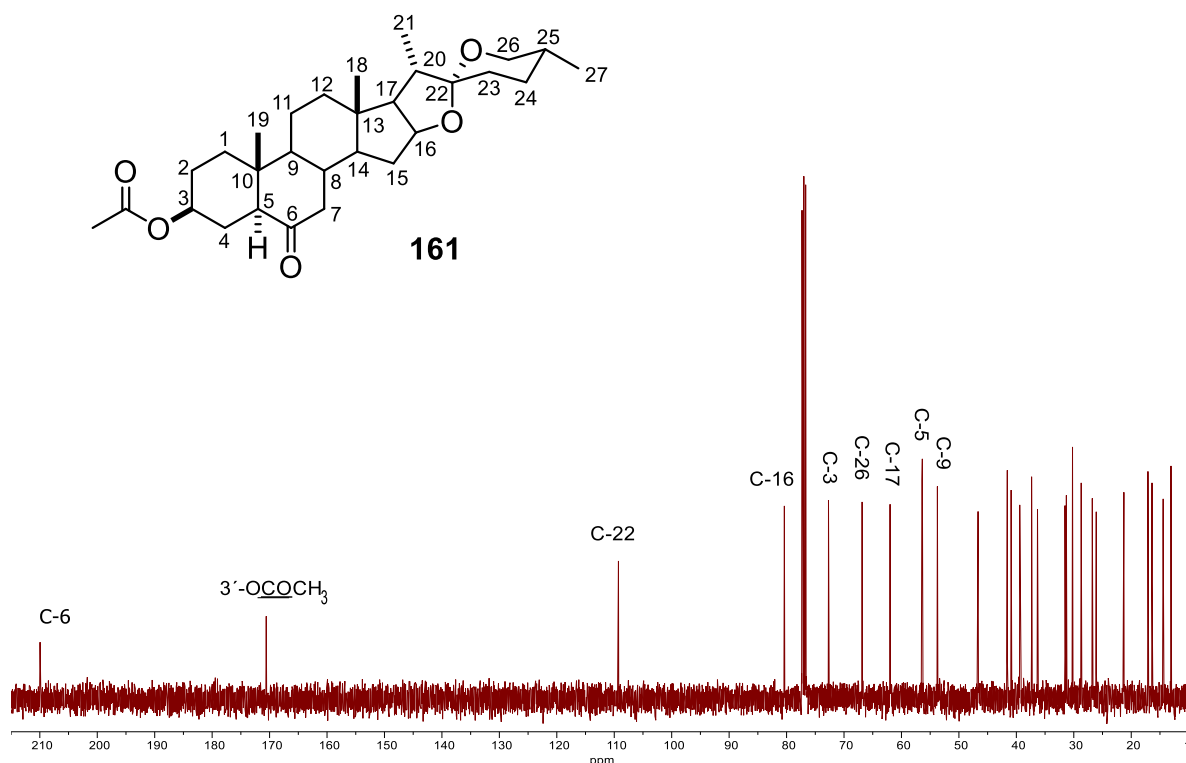
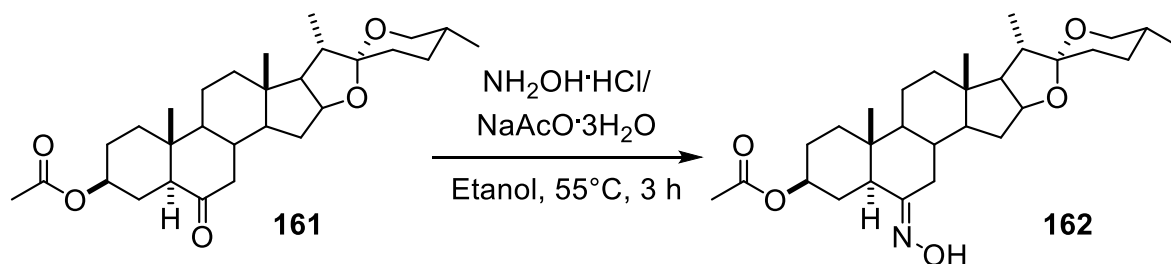


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del compuesto **161**.

Para la síntesis de la 6-oxima **162**, el compuesto **161** se disolvió en etanol y se hizo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) en presencia de acetato de sodio trihidratado ($\text{NaAcO}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$). La reacción se mantuvo a 55°C durante 3 horas (Esquema 26) [110], pasado este tiempo se obtuvo la oxima espiroestánica **162** en un rendimiento del 93% después de su purificación por cromatografía en columna.



Esquema 26. Síntesis de la 6-oxima espiroestánica **162**.

La espectrometría de masa baja resolución mostró un ión molecular de 488.4 (M+H)⁺ que corresponde con el peso molecular del compuesto **162**. En su espectro de IR se observaron 2 bandas de absorción, una en 1719 cm⁻¹ que corresponde al carbonilo de acetilo y otra en 1657 cm⁻¹ del estiramiento C=N en lugar de la anterior banda de grupo cetona en 1713 cm⁻¹. En el espectro de RMN de ¹H (Figura 19) se puede observar una señal simple ancha en 8.88 ppm que corresponde al protón del OH de la oxima. La señal de H-7 β se encuentra traslapada con la señal de H-26ax en 3.37 ppm pero que mediante el análisis de la ampliación de esta región fue posible determinar sus constantes de acoplamiento ($J_{7\beta-7\alpha} = 13.9$ Hz, $J_{7\beta-8\beta} = 4.9$ Hz), considerando estos dos datos (desplazamiento y constante de acoplamiento) y comparando con los reportes descritos [91,110], se propone una configuración de la oxima **162** tipo “E”.

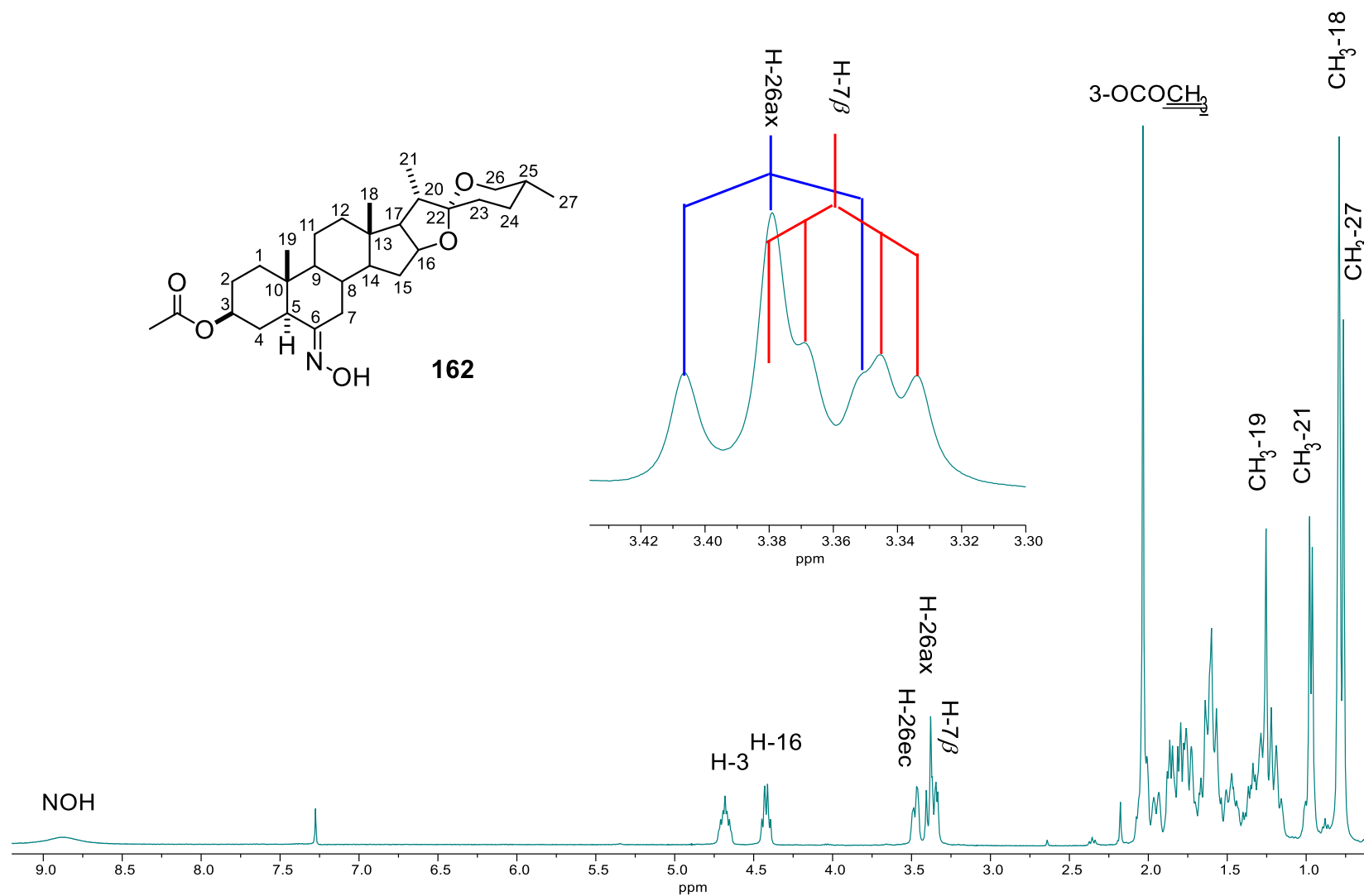


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la 6-oxima espiroestánica **162**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 20) de la oxima **162** se observa la ausencia de la señal de carbonilo de cetona en 210.0 ppm y en su lugar aparece una señal en 159.1 ppm para carbono de imina que corresponde a la oxima en C-6, además de las señales base de oxígeno C-16, C-3 y C-26 en 80.6, 73.1 y 66.8 ppm respectivamente.

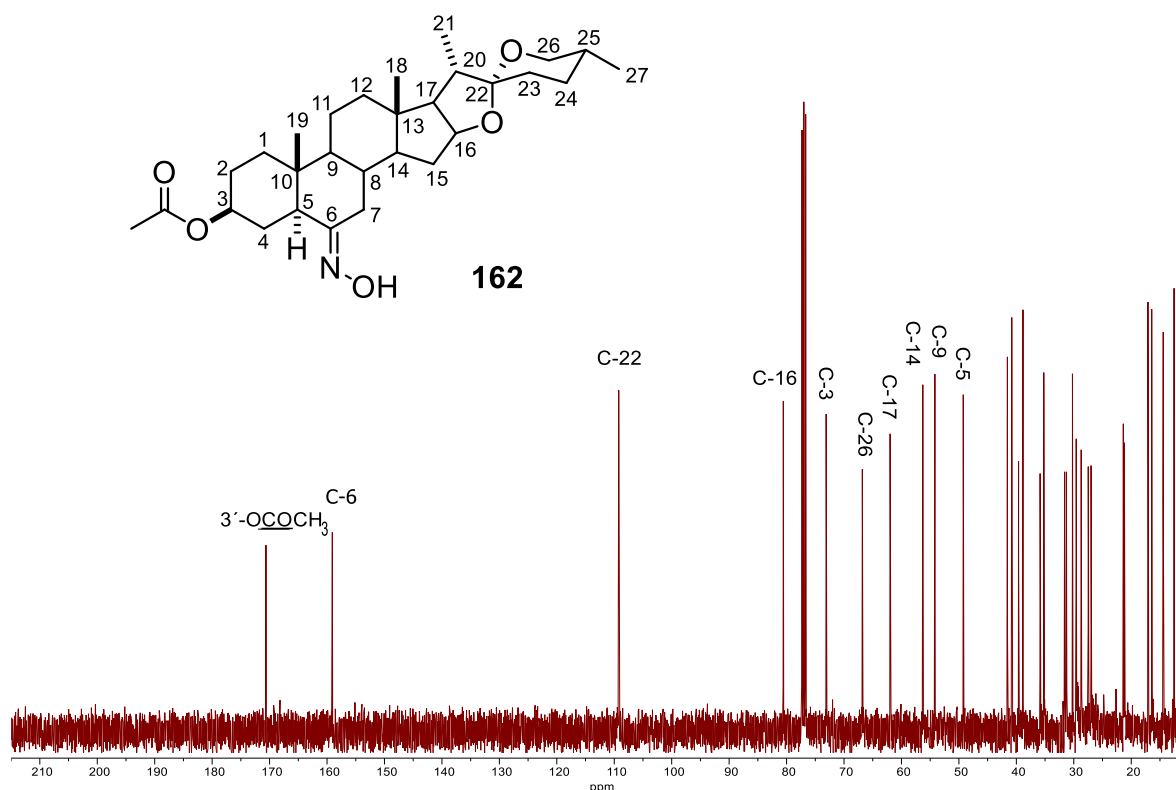
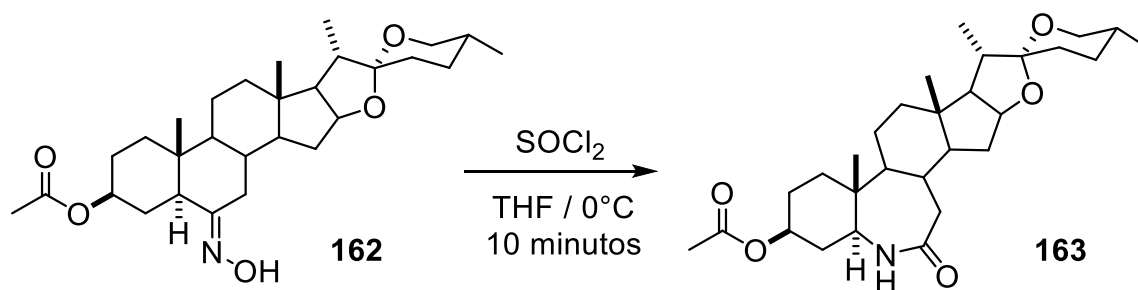


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la 6-oxima **162**.

El reordenamiento de Beckmann de la oxima **162** se realizó con cloruro de tionilo (SOCl_2) y usando tetrahidrofurano (THF) como disolvente. La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras a 0°C , en el primer ensayo la reacción se mantuvo durante 1 hora obteniendo el producto **163** en bajo rendimiento, por lo que se decidió monitorear el curso de la reacción por CCF desde tiempos menores, encontrando que después de 10 minutos se obtiene la lactama **163** en un 77% de rendimiento, posterior a su purificación por cromatografía en columna usando una fase móvil Hexanos/AcOEt (7:3) (Esquema 27).



Esquema 27. Condiciones de reacción para la obtención de la lactama **163**.

El compuesto **163** se obtuvo en forma de sólido blanco, su espectrometría de masa baja resolución mostró el mismo ión molecular $488.4 (M+H)^+$ encontrado para la oxima **162**, esto debido a que son isómeros estructurales. Por otra parte, en el espectro de infrarrojo se continúa observando la banda del carbonilo de acetilo en 1723 cm^{-1} , mientras que la banda de estiramiento $C=N$ (1657 cm^{-1}) anteriormente observada para **162**, es sustituida por una nueva en 1670 cm^{-1} correspondiente al carbonilo de amida.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 21) se observó la desaparición de la señal ancha en 8.88 ppm del OH de la oxima y se encontró una nueva señal doble en 5.80 ppm ($J = 5.1\text{ Hz}$) que se asignó al hidrógeno del N-H, está señal a su vez correlaciona en el experimento COSY (Ver apéndice, Figura 104) con la señal múltiple en 3.39 ppm (3H) que corresponde a H-5 que se encuentra traslapado con H-26. Además, en 2.29 ppm se observa una señal múltiple que se asignó a H-7. Por otra parte, las dos señales múltiples en 4.64 ppm y 4.37 ppm se asignaron a los H-3 y H-16 base de oxígeno, mientras que la señal en 2.04 ppm corresponde al metilo de acetilo. Las señales en 0.96 ppm, 0.87 ppm, 0.79 ppm y 0.78 ppm corresponden a los metilos CH_3 -21, CH_3 -19, CH_3 -27 y CH_3 -18 respectivamente.

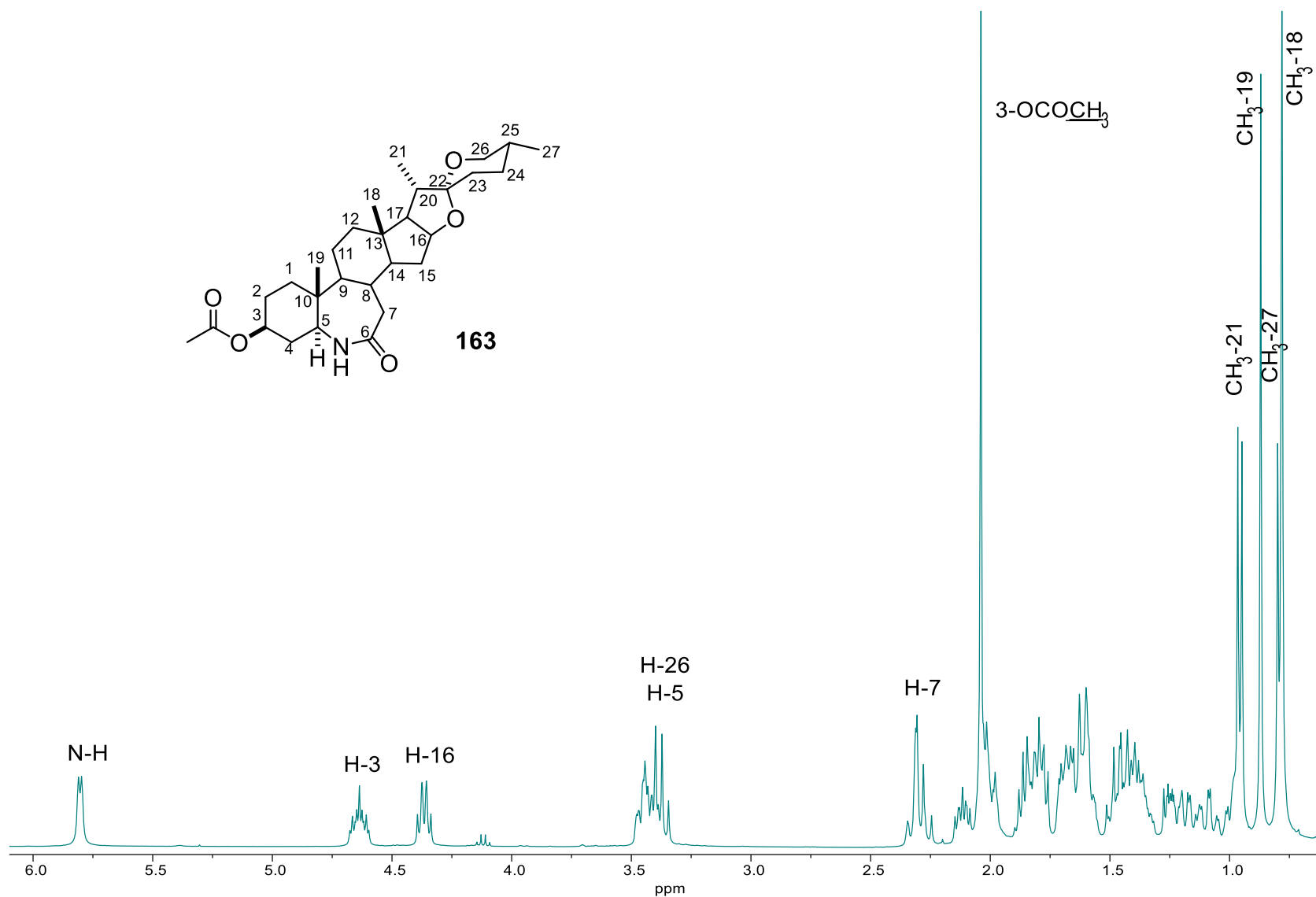


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la lactama **163**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 22) se observa la ausencia de la señal asignada al C-6 de la oxima en 159.1 ppm y en su lugar aparece una señal en 175.8 ppm que corresponde al carbonilo de lactama. La señal del carbono espirocetalico en 109.0 ppm se mantiene sin modificación, descartando cualquier modificación en el fragmento espiroestánico.

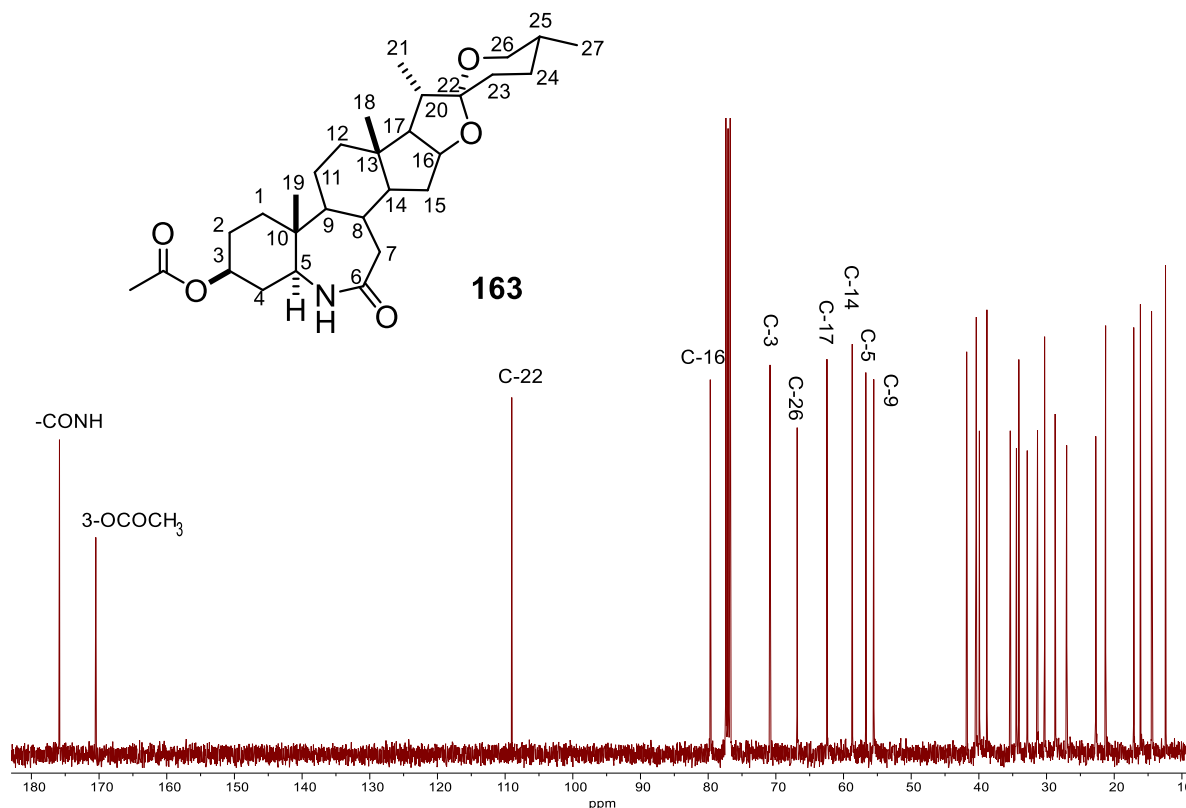


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la lactama **163**.

Mediante el experimento HMBC (Figura 23) se confirmó la correlación heteronuclear (C-H) a larga distancia del hidrógeno de N-H (5.80 ppm) a 2 enlaces de distancia con C-5 (56.7 ppm) y a 3 enlaces de distancia a los carbonos C-4 (34.5 ppm) y C-7 (40.4 ppm) confirmando la conectividad propuesta para la lactama **163**.

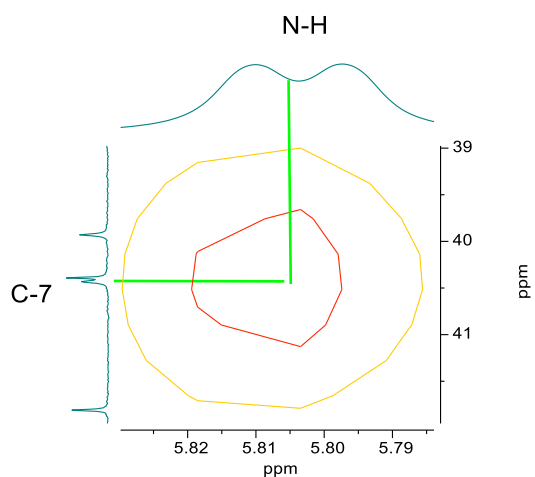
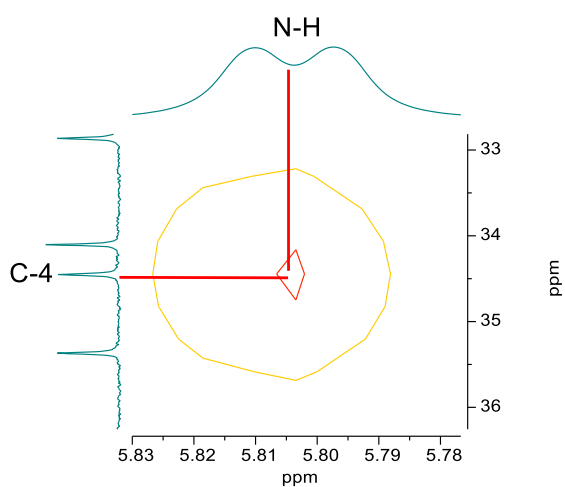
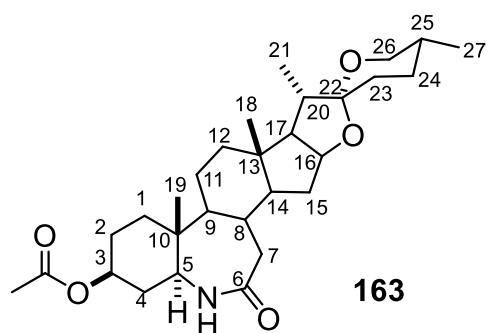
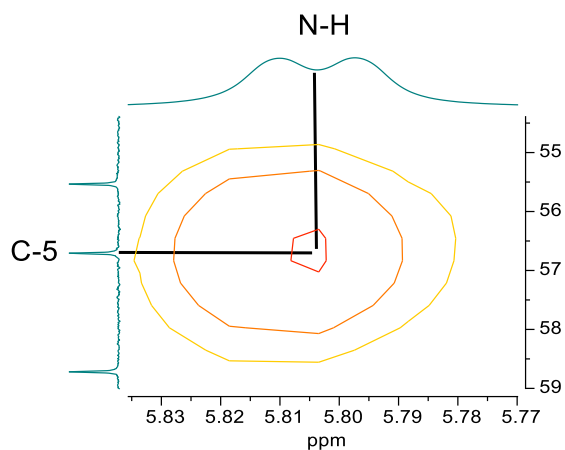
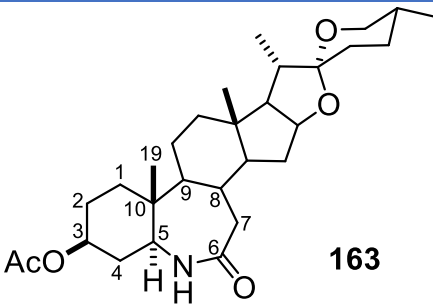
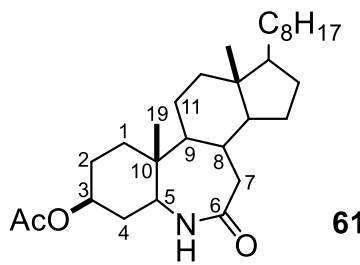


Figura 23. Fragmentos del espectro HMBC (400 MHz) en CDCl_3 de la lactama **163**.

En la tabla 2 se hace un comparativo de la RMN de la lactama **61** reportada por Cui y colaboradores [66] y la **163**.

Tabla 2. Comparación de datos espectroscópicos (^1H , ^{13}C , IR) de las lactamas **163** y **61**.

Señal	Lactamas esteroidales	
	 163	 61
N-H	5.80 ppm (1H, d, $J = 5.1$)	5.54 ppm (1H, d, $J = 5.1$)
H-7	2.37–2.22 ppm (2H, m)	2.36-2.22 ppm (2H, m)
H-5	3.39 ppm, traslapado con H-26	3.47-3.40 ppm (1H, m)
H-3	4.71–4.57 ppm (1H, m)	4.70-4.60 ppm (1H, m)
CH ₃ -19	0.87 (3H, s)	0.86 ppm (3H, s)
C-amida (6)	175.8 ppm, 1670 cm^{-1}	176.2 ppm, 1662 cm^{-1}
C-7	40.4 ppm	42.5 ppm
C-5	56.7 ppm	56.4 ppm
C-3'	70.9 ppm, 1723 cm^{-1}	70.9 ppm, 1719 cm^{-1}

Del análisis de los datos mostrados en la tabla 2, podemos notar que la constante de acoplamiento del N-H, el desplazamiento de la señal de carbono, así como la banda de IR de C-6 incluyendo los desplazamientos de C-7 y C-5 son parecidos a los reportados para el compuesto **61**; permitiendo corroborar la estructura propuesta para la aza-B-homo **163** de diosgenina.

6.3. Síntesis de la 6-aza-B-homo-botogenina **173**.

La botogenina (**164**) (Figura 24), también conocida como gentrogenina [111], es una sapogenina esteroidal de tipo espirostánica aislada de *Dioscorea mexicana* [112]. Debido al doble enlace presente en anillo B y el grupo carbonilo en C-12, puede utilizarse como materia prima para obtener esteroides modificados en esas posiciones del esqueleto esteroidal.

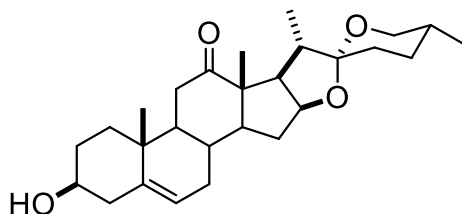
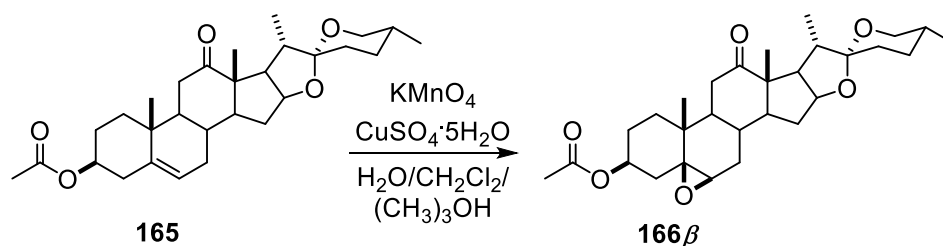


Figura 24. Estructura de la botogenina (**164**).

La síntesis del aza-B-homo **173** se llevó a cabo a partir del acetato de botogenina (**165**) mediante la ruta sintética empleada para la diosgenina, pero con algunos ligeros cambios en la metodología. La síntesis inició mediante la oxidación con KMnO_4 y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ durante 11 horas de reacción, obteniendo el β -epóxido **166** en un rendimiento del 41% después de su purificación por columna cromatográfica (Esquema 28). En este punto cabe destacar que a diferencia del sustrato diosgenina, este compuesto requirió de un mayor tiempo de reacción para completar dicha oxidación (6 contra 11 horas).



Esquema 28. Condiciones de reacción para la obtención del β -epóxido **166**.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **166β** se destaca principalmente la señal doble en 3.16 ppm ($J = 2.6$ Hz) que fue asignada al H-6 α y que por comparación con el epóxido **158β** corresponde al epóxido β (Figura 25). El resto de las señales permanece sin cambio significativo.

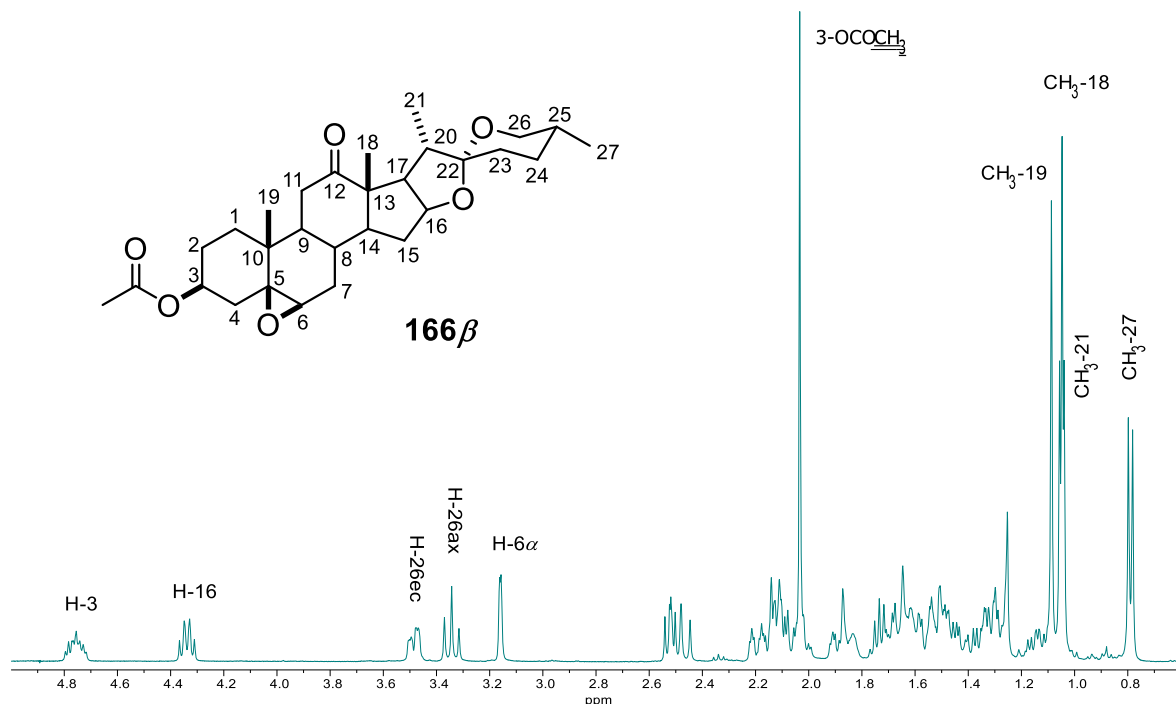
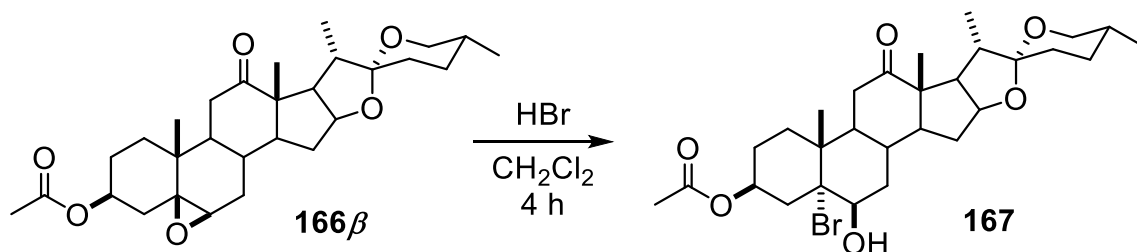


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del β -epóxido **166**.

La apertura regioselectiva del compuesto **166β** se realizó por medio del tratamiento con HBr en las condiciones mostradas en el esquema 29. Nuevamente a diferencia del compuesto **159** de diosgenina, con este compuesto se requieren 4 horas de reacción para la obtención de la bromohidrina **167**.



Esquema 29. Obtención de la bromohidrina **167**.

El análisis por RMN de ^1H (Figura 26) del crudo de reacción mostró el desplazamiento esperado para H-6 base de alcohol a mayor frecuencia, en 4.24 ppm. La señal simple en 1.42 ppm se asignó al metilo angular C-19, indicando que el hidroxilo de C-6 se encuentra en una orientación β . Las señales de H-3 y H-16 base de oxígeno se observaron en 5.45 ppm y 4.36 ppm como señales múltiples

respectivamente. Para C-26 se observaron dos señales dobles de dobles en 3.50 ($J_{gem} = 10.9$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 4.3$ Hz) y 3.35 ppm ($J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz) para H-26ec y H-26ax respectivamente.

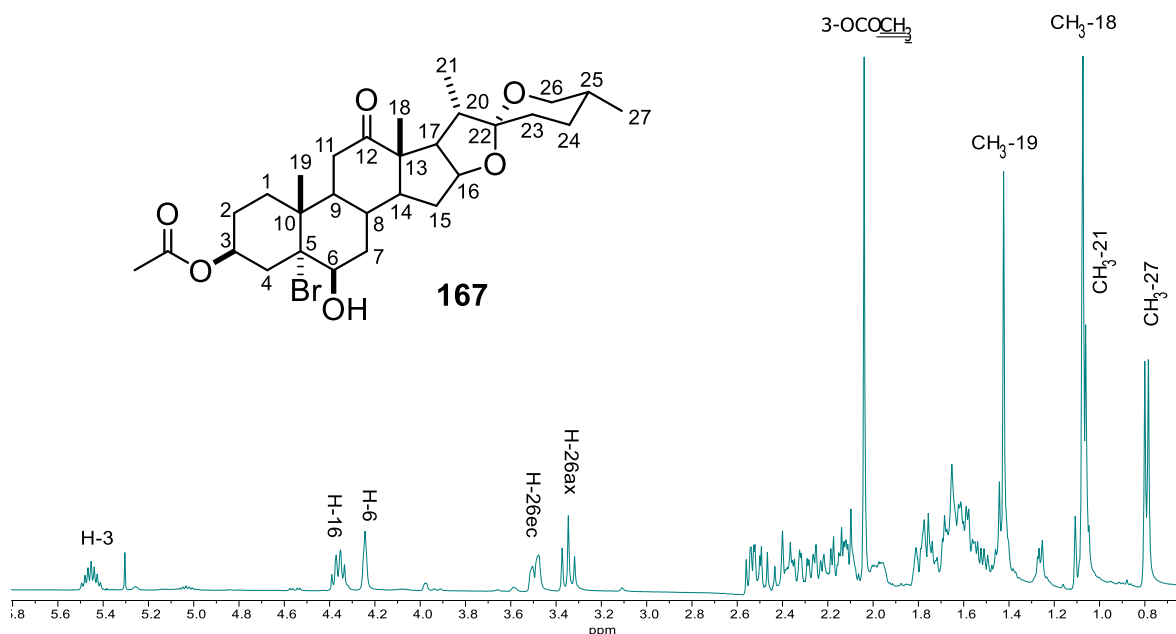


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la halohidrina **167**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 27) se observa en 212.8 ppm la señal del carbonilo de cetona C-12. Por otro lado, la señal de C-6 antes perteneciente al anillo de epóxido mostró un cambio en un desplazamiento hacia frecuencia mayor en 75.3 ppm, a su vez C-5 ahora base de halógeno aparece en 85.0 ppm, el resto de las señales permanece sin cambio significativo.

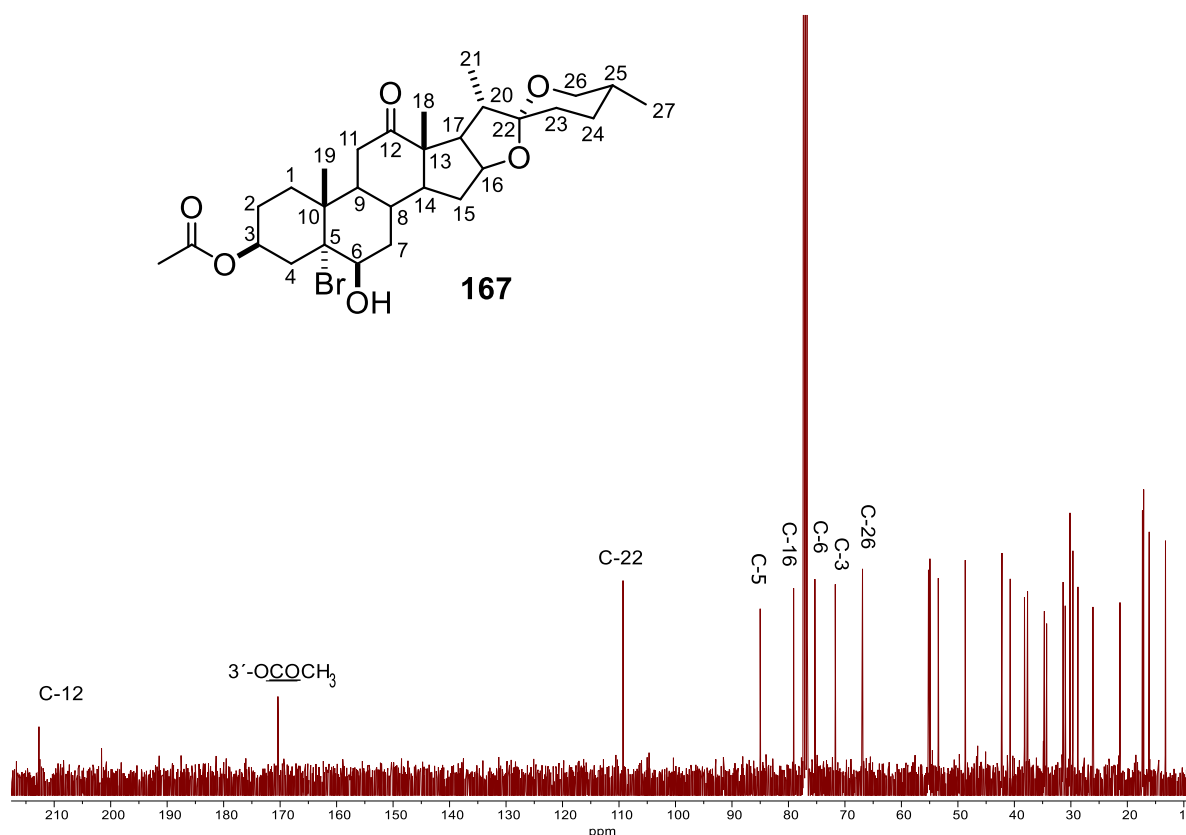
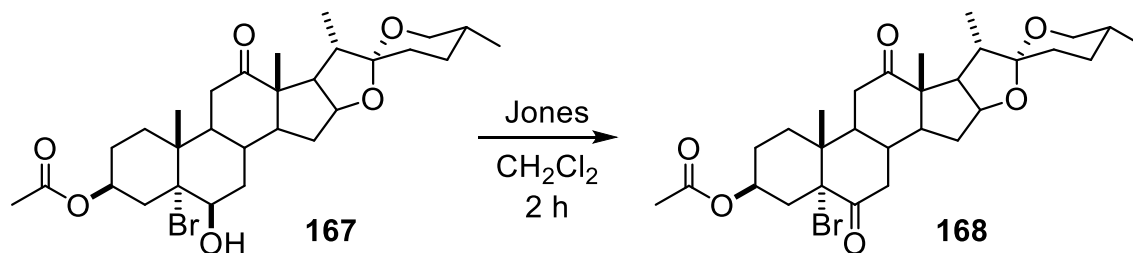


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la halohidrina **167**.

Posteriormente se llevó a cabo la síntesis de la bromocetona **168** a partir del crudo de reacción de la halohidrina **167** vía uso del reactivo de Jones, la reacción procede en 2 horas a temperatura ambiente obteniendo un sólido blanco después su purificación en columna en un 35% de rendimiento (Esquema 30).



Esquema 30. Oxidación de la bromocetona **168**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 28) del compuesto **168** se observa la desaparición del protón de C-6, antes base de alcohol. La señal doble de dobles en 3.23 ppm ($J_{\text{gem}} = 14.5$, $J_{7\beta-8\beta} = 12.0$ Hz) se asignó a H-7 β , mientras que la señal doble de dobles en 2.39 ppm ($J_{\text{gem}} = 14.5$, $J_{7\alpha-8\beta} = 5.9$ Hz) corresponde a H-7 α . Las

señales simples que pertenecen a los metilos 19 y 18 se observan en 1.09 y 1.04 ppm respectivamente y dos señales dobles para los metilos secundarios 21 y 27 en 1.07 y 0.79 ppm.

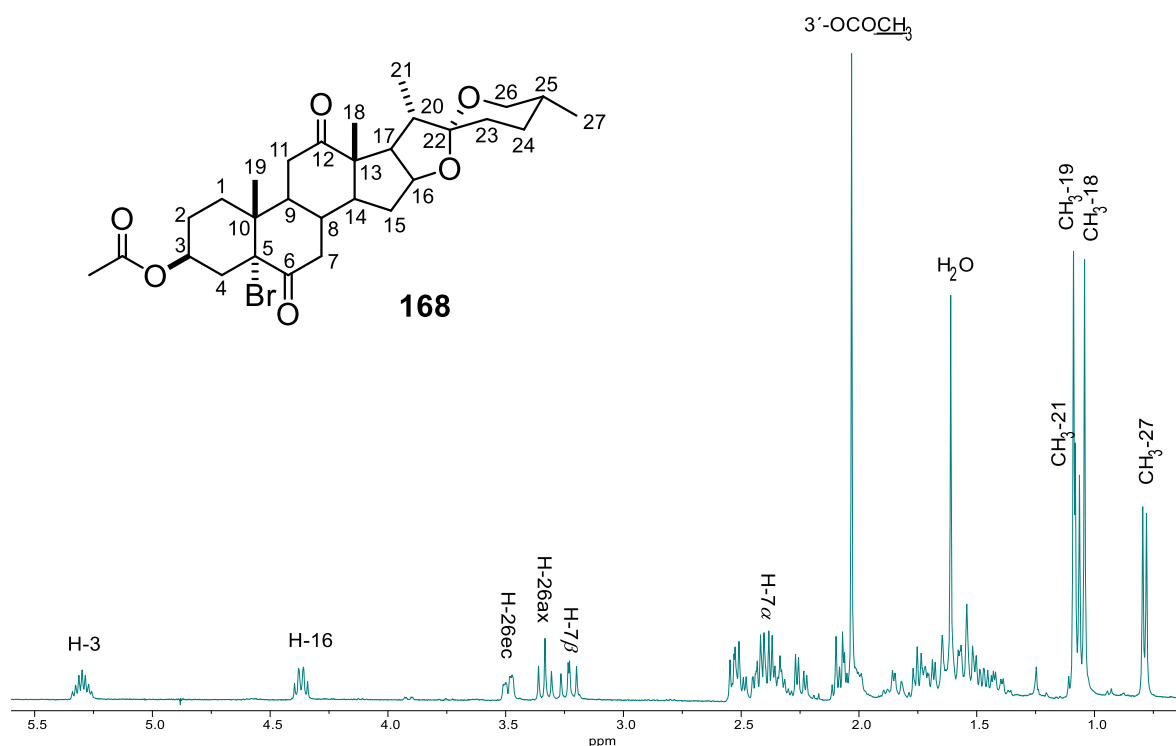


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la bromocetona **168**.

En el espectro de ^{13}C (Figura 29) se observan algunas señales características para la bromocetona **168**, por ejemplo, las señales para los carbonilos de cetona en 211.2 ppm y 202.2 ppm de C-12 y C-6 respectivamente. La señal en 202.2 ppm junto con la desaparición de la señal en 75.3 ppm confirman la obtención del compuesto **168**. Se continúa observando la señal del espirocetal de C-22 en 109.3 ppm con lo que se confirma que este fragmento permanece sin cambio aparente.

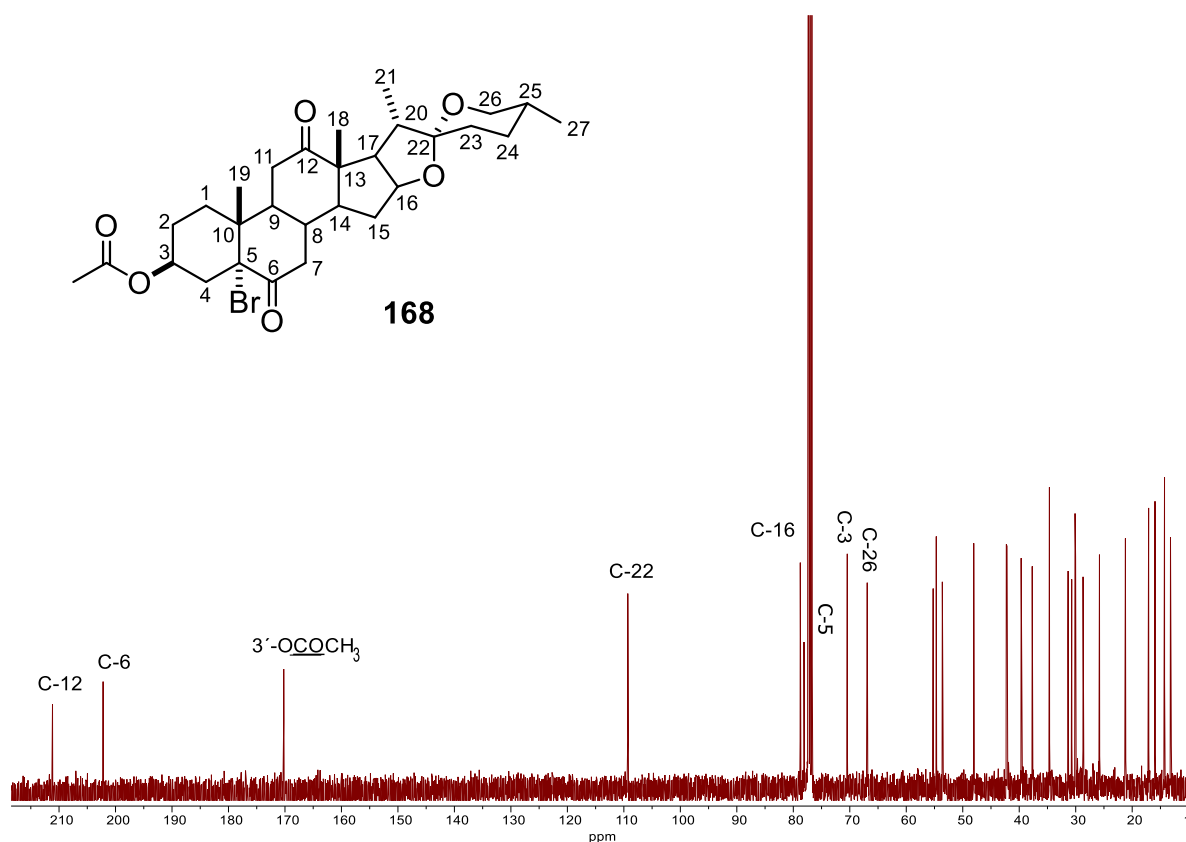
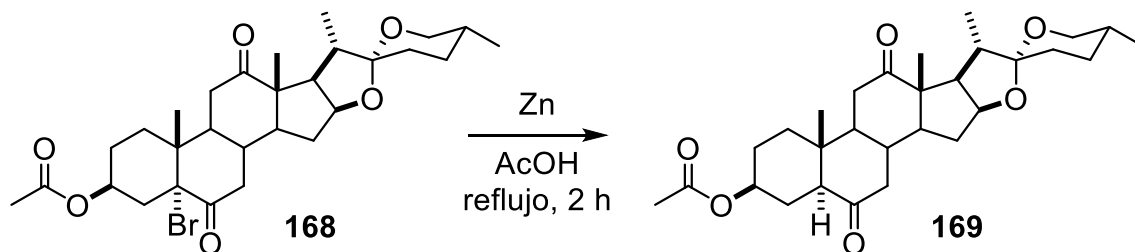


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la bromocetona **168**.

Para la obtención de la dicetona **169**, la bromocetona **168** se hizo reaccionar con zinc en ácido acético, la mezcla se llevó a reflujo por 2 horas obteniendo el compuesto **169** en forma de sólido blanco en 81% de rendimiento, este producto presentó poca solubilidad en los disolventes CH_2Cl_2 , AcOEt , y MeOH (Esquema 31).



Esquema 31. Deshalogenación de la dicetona **169** de botogenina.

El análisis del espectro de IR de **169** mostró 2 bandas en 1737 cm^{-1} y 1702 cm^{-1} que corresponden a los carbonilos de acetilo y cetona respectivamente. En el

espectro de RMN de ^1H (Figura 30) se observa el desplazamiento de H-3 a mayor frecuencia 4.66 ppm, con respecto a su precursor **168** debido a la desprotección inducida por átomo de bromo. Por otra parte, se observa la aparición de una nueva señal doble de dobles en 2.29 ppm ($J_{5\alpha-4\alpha} = 12.8$, $J_{5\alpha-4\beta} = 3.2$ Hz) que corresponde a H-5 α . Los protones H-26ec y H-26ax se asignaron en 3.49 ppm y 3.34 ppm respectivamente.

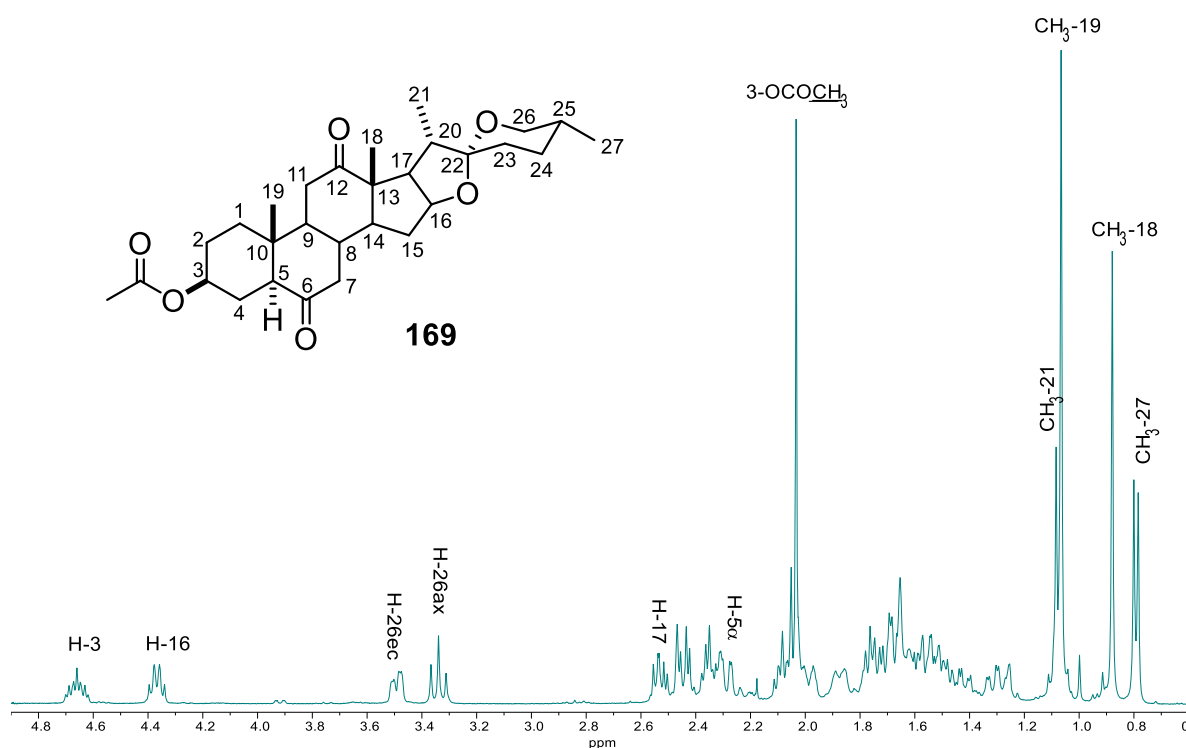


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la dicetona **169**.

En el espectro de ^{13}C (Figura 31) se observó el desplazamiento de C-5 a menor frecuencia 56.0 ppm, además de las señales en 211.7 y 208.5 ppm de los carbonos de cetona C-12 y C-6 respectivamente, así como los carbonos base de oxígeno C-16 en 78.8 ppm, C-3 en 72.2 ppm y C-26 en 66.9 ppm confirmaron la obtención de la dicetona **169**.

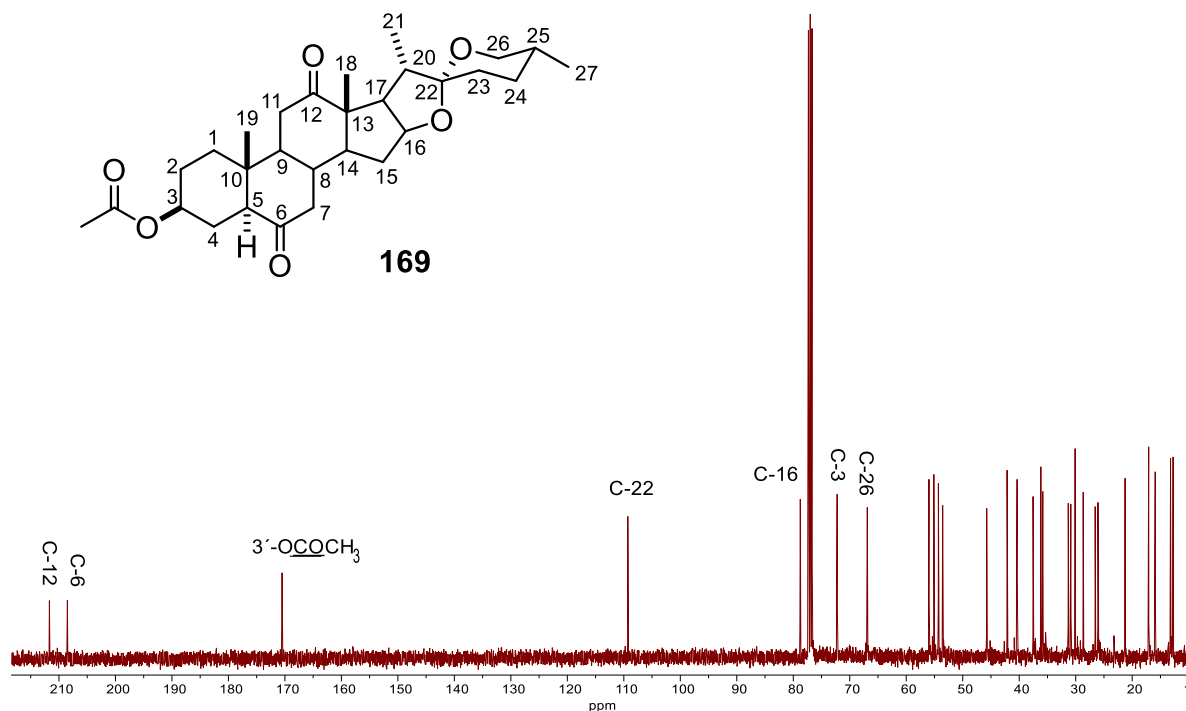
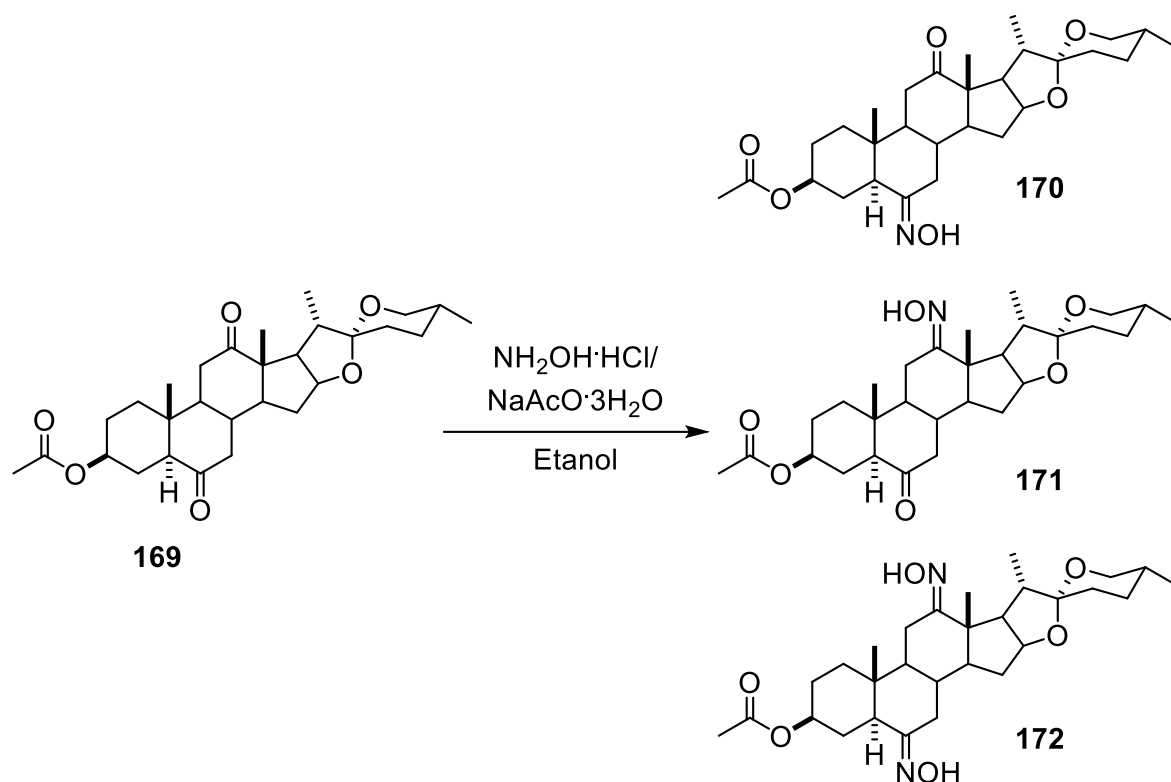


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del compuesto **169**.

Para llevar a cabo la obtención de la oxima a partir del compuesto **169** se procedió a emplear las mismas condiciones antes ensayadas para su análogo **161**, utilizando 2 equivalentes de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y 1 equivalente de $\text{NaAcO}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en etanol. Dado que el compuesto **169** presenta en su estructura 2 grupos cetona, se pensó en la posibilidad de obtener más de un producto o al menos alguno de los siguientes, 6-oxima **170**, 12-oxima **171** y/o la 6,12-dioxima **172** (Esquema 32).



Esquema 32. Metodología para la obtención de oximas a partir de **169**.

Tras realizar el primer ensayo con las condiciones de reacción mencionadas, el crudo de reacción se llevó a su análisis por RMN de ^1H observando la presencia de materia prima **169** y trazas de un producto nuevo. Esta reacción se llevó a su purificación en columna obteniendo en la fracción 5-6, trazas de una mezcla de dos productos, que tras su análisis por RMN se determinó que uno de ellos correspondía a la formación de la 6-oxima **170** y el segundo a la 12-oxima **171**. Con la finalidad de llevar al consumo total de la materia prima se realizaron otros ensayos para optimizar las condiciones de reacción, variando equivalentes de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (**A**) y $\text{NaAcO}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**B**), disolvente y tiempos de reacción. En la tabla 3 se muestran los resultados de los ensayos, cabe mencionar que los productos de oxima continúan presentando baja solubilidad en CH_2Cl_2 , AcOEt , MeOH . Al igual que la materia prima **169**.

Tabla 3. Ensayos para la obtención de oximas a partir de **169**.

Ensayo	A	B	Disolvente	Tiempo	Producto
1	2 eq	1 eq	Etanol	3 h	169*/170/171
2	4 eq	1 eq	Etanol	3 h	170*/171
3	8 eq	4 eq	Etanol	3 h	170*/171
4	8 eq	4 eq	Etanol	24 h	169*/171
5	2 eq	1 eq	Piridina	3 h	169*/170/171
6	4 eq	1 eq	Piridina	3 h	&*/171
7	4 eq	1 eq	Piridina	MW (5 min)	Descomposición
8	8 eq	4 eq	Piridina	3 h	&

A: $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, **B:** $\text{NaAcO}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, **&:** Subproductos, *****: Producto mayoritario

En todos los ensayos la obtención de productos de oxima fue de baja a trazas, la formación de la dioxima **172** no se logró observar. En los ensayos utilizando etanol como disolvente no se observa la presencia de subproductos, sin embargo, ya que la dicetona **169** presentaba baja solubilidad en etanol se decidió realizar la reacción en piridina considerando otros reportes [113] sin lograr obtener buenos rendimientos para estos derivados. La identificación de los productos **170** y **171** se realizó por RMN de carbono ya que mediante la RMN de hidrógeno, los espectros no presentaban un patrón repetitivo de señales. Para los ensayos 2 y 3 se observaron resultados muy similares, lo que indica que el exceso de los equivalentes de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y $\text{NaAcO}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ no contribuye significativamente en el rendimiento de la reacción. Al realizar la reacción en microondas (ensayo 7) se obtiene descomposición de la materia prima. En la figura 32 se muestra un ejemplo comparativo de la RMN de ^{13}C de los ensayos 1-5.

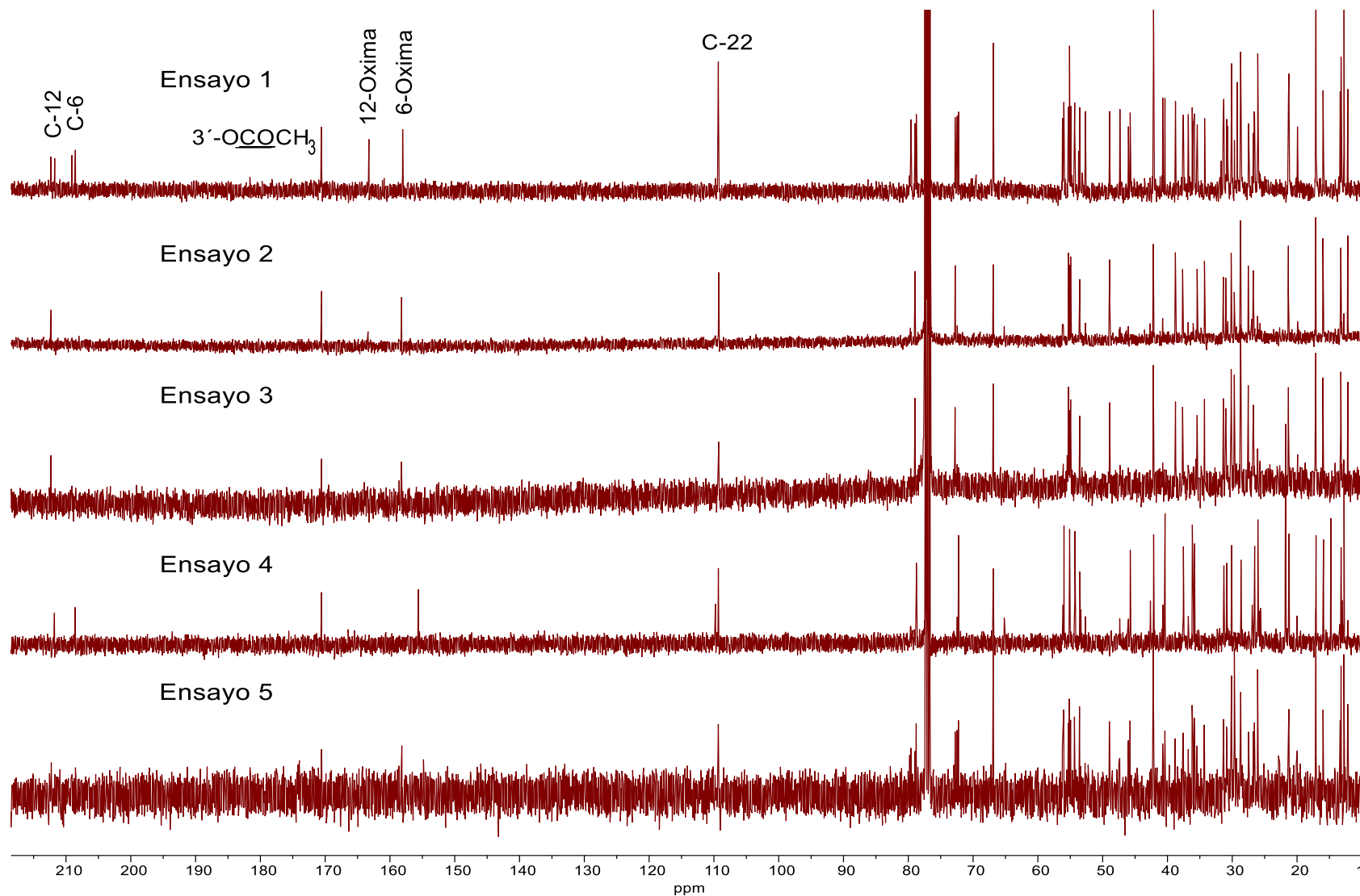
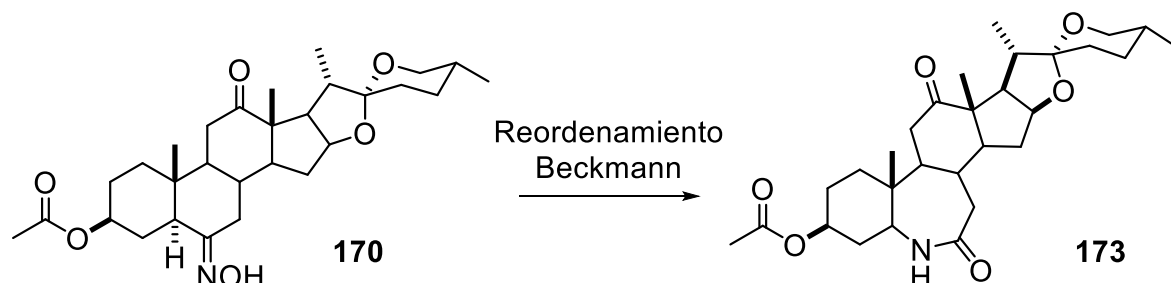


Figura 32. Comparación de los espectros de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de los ensayos 1-5.

Dado que no fue posible obtener el compuesto **170** de manera aislada, pero si como producto mayoritario, se decidió repetir el ensayo 2 y después de su purificación llevar a condiciones del reordenamiento de Beckmann, en iguales condiciones a las empleadas para el compuesto **162** (Esquema 33).

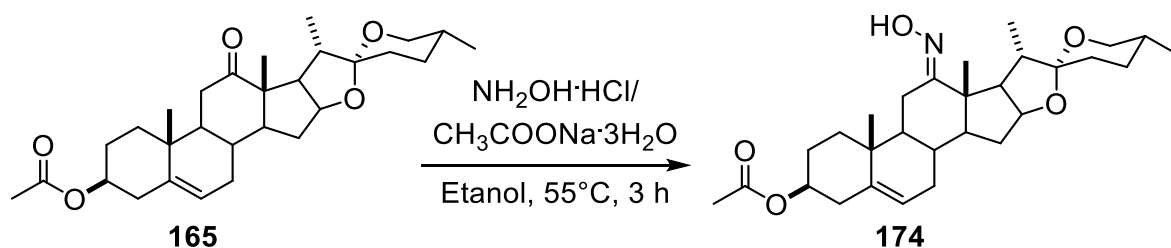


Esquema 33. Reacción del reordenamiento de Beckmann de la oxima **170**.

Se esperaba que el o los productos formados se podrían separar e identificar y de esta manera establecer la oxima de procedencia, no obstante, en el espectro RMN de ^{13}C no se observó alguna señal a frecuencia menor después del grupo acetilo de C-3 en 170.5 ppm, que pudiera dar indicios de la presencia de un carbonilo del grupo lactama. Finalmente, después de varios ensayos no fue posible lograr la obtención de la lactama **173** a partir del sustrato oxima de botogenina, por lo que con estos datos se procedió a replantear como ruta alterna la modificación sobre el anillo C de botogenina, los resultados encontrados se describen a continuación.

6.4. Síntesis de la 12-aza-C-homo-botogenina **175**.

Considerando el grupo carbonilo en C-12 de la botogenina, se decidió realizar la síntesis de la 12-oxima **174**, esto mediante el tratamiento del acetato de botogenina **165** con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y $\text{CH}_3\text{COONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en etanol (Esquema 34). Esto también teniendo como antecedente que de los dos isómeros geométricos posibles para la oxima, el impedimento estérico extremo estaba asociado con el isómero que posee el grupo hidroxilo de la oxima *anti* al anillo A.



Esquema 34. Condiciones para la obtención de la 12-oxima espirostánica **174**.

Con base a lo antes mencionado, se propone la formación de la oxima con el grupo hidroxilo *sin* al anillo A, donde no se observaron efectos estéricos considerables. El producto **174** se obtuvo como un sólido blanco en un 82% de rendimiento después de su purificación, en su espectro de IR se observó la ausencia de la banda del grupo cetona de C-12 en 1705 cm^{-1} y en su lugar se observa una banda en 1690 cm^{-1} . En el espectro de RMN de ^1H (Figura 33) se observa una señal simple ancha en 8.03 ppm que se asignó al protón del OH de la oxima. En 5.39 ppm se encuentra una señal doble ($J_{6-7} = 5.3\text{ Hz}$) característica del protón vinílico de H-6. Las dos señales múltiples en 4.61 y 4.41 ppm se asignaron a los hidrógenos base de oxígeno H-3 y H-16 respectivamente, mientras que las señales dobles de dobles en 3.50 ppm ($J_{\text{gem}} = 10.9\text{ Hz}$, $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 4.4\text{ Hz}$) y 3.39 ppm ($J_{\text{gem}} = J_{26\text{ax}-25\text{ax}} = 10.9\text{ Hz}$) corresponden a H-26ec y H-26ax respectivamente. Se esperaba un comportamiento similar al observado para la oxima **162**, en la cual el protón de H-7 β presentaba una variación de desplazamiento, sin embargo, para este compuesto mediante el análisis de los desplazamientos de los hidrógenos de C-11, no fue posible encontrar algún cambio significativo que diera información al respecto.

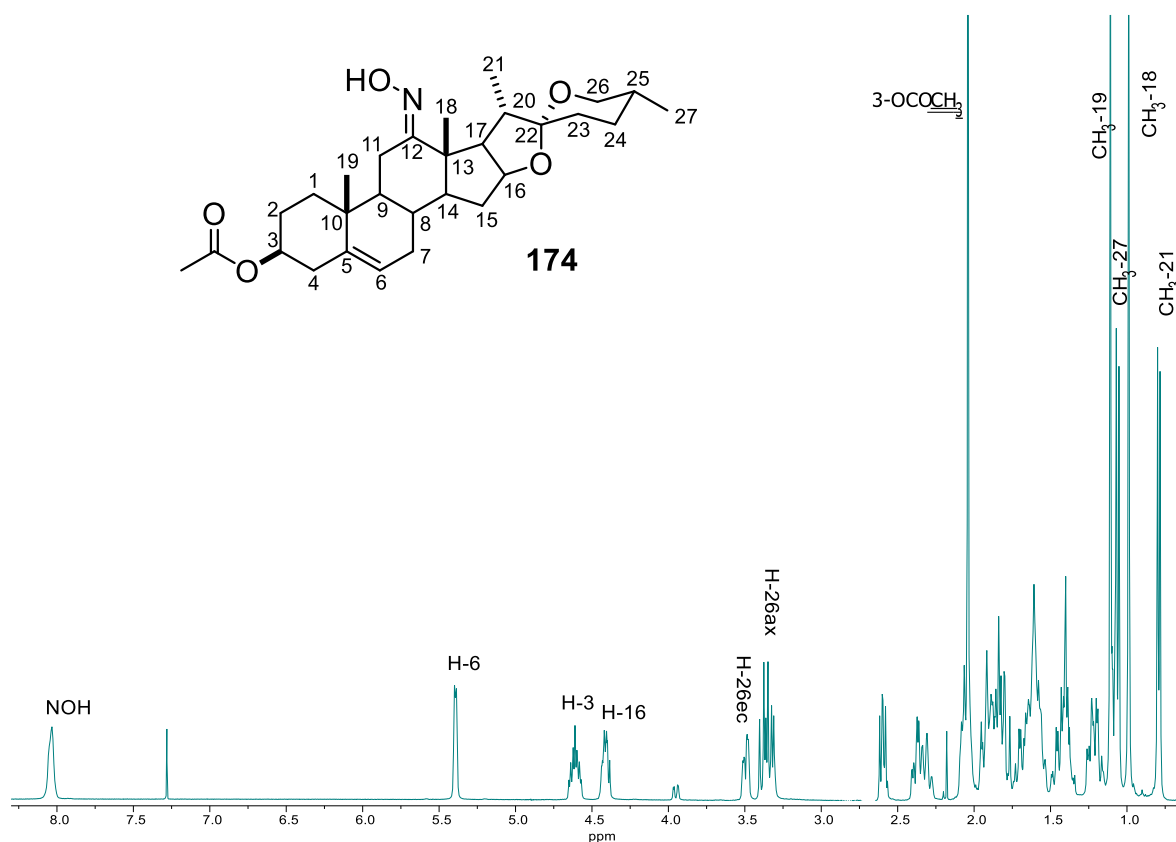


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la 12-oxima **174**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 34) de la 12-oxima **174** se observa la ausencia de la señal de carbonilo de cetona en 212.8 ppm y en su lugar aparece una señal en 164.4 ppm para carbono de imina que corresponde a la oxima en C-12, además se continúan observando las señales de los carbonos C-5 y C-6 en la región de los vinílicos en 139.5 y 122.1 ppm respectivamente. Las señales de los carbonos base de alcohol C-16, C-3 y C-26 también se confirmaron en 80.0, 73.6 y 66.8 ppm respectivamente.

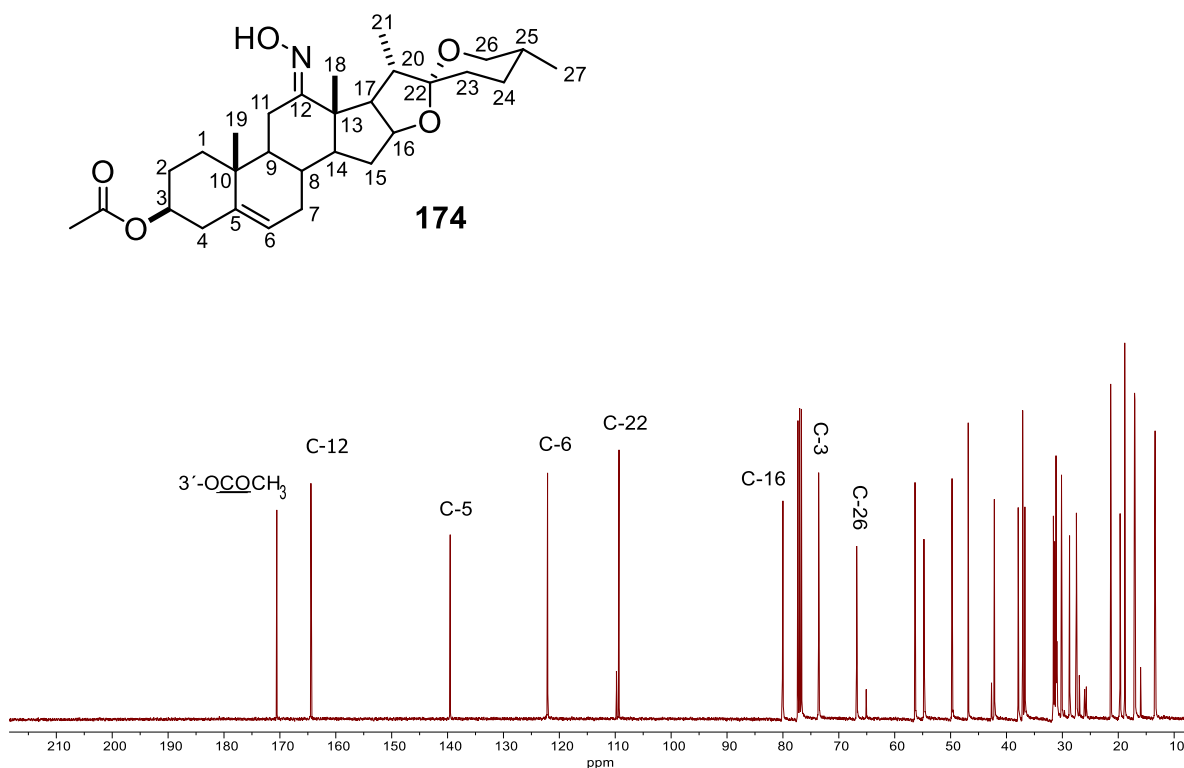
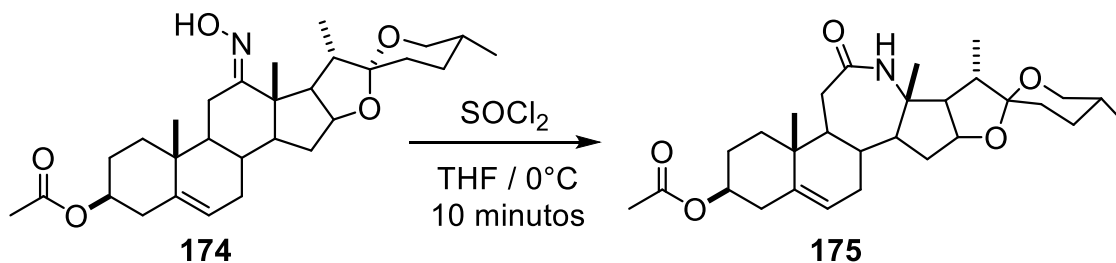


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la 12-oxima **174**.

Con los datos espectroscópicos obtenidos hasta ese momento de la 12-oxima **174** no fue posible determinar la configuración del grupo hidroxilo (*Z* o *E*), por lo que se decidió proceder a la reacción del BKR, teniendo en cuenta la posible obtención de una de las dos lactamas.

La oxima **174** se sometió en iguales condiciones a las utilizadas para su análogo **162**. La reacción procede a los 10 minutos, obteniendo un sólido blanco en un 55% de rendimiento después de su purificación en columna cromatográfica (Esquema 35)



Esquema 35. Condiciones de reacción para obtener la 12-lactama **175**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 35) se observa la ausencia de la señal en 8.03 ppm correspondiente al hidroxilo de la oxima, en su lugar se encontró una nueva señal simple en 6.01 ppm que se asignó al hidrógeno del N-H. El observar una señal simple para el grupo N-H proporciona evidencia que el carbono vecino no tiene protones. En 5.40 ppm se encontró la señal característica del protón vinílico H-6 como doble ($J_{6-7} = 5.3$ Hz), esta señal mostró correlación con la señal en 122.2 ppm en el experimento HETCOR (Ver apéndice, Figuras 110). Además, en 2.69 ppm se observa una señal triple ($J_{gem} = J_{11\beta-9\alpha} = 13.2$ Hz) que se asignó a H-11 β , así como en 2.47 ppm una señal doble ($J_{gem} = 13.2$ Hz) del H-11 α . Por otra parte, las dos señales múltiples en 4.61 ppm y 4.43 ppm se asignaron a los hidrógenos base de oxígeno H-3 y H-16 respectivamente, mientras que el metilo de acetilo se asignó en 2.03 ppm. Las señales en 1.36 ppm, 1.02 ppm, 1.01 ppm y 0.79 ppm corresponden a los metilos CH₃-19, CH₃-21, CH₃-18 y CH₃-27 respectivamente. En su espectro de IR se observa una banda de carbonilo de acetilo en 1735 cm⁻¹, y otra banda fuerte en 1650 cm⁻¹ correspondiente al carbonilo de lactama.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 36) se observa la desaparición de la señal asignada a la oxima de C-12 en 164.4 ppm, en su lugar aparece una nueva señal en 176.5 ppm que corresponde al carbonilo de lactama. Esta señal nos indica la obtención del producto del reordenamiento de Beckmann. La señal del carbono espirocetálico se continúa observando en 109.2 ppm.

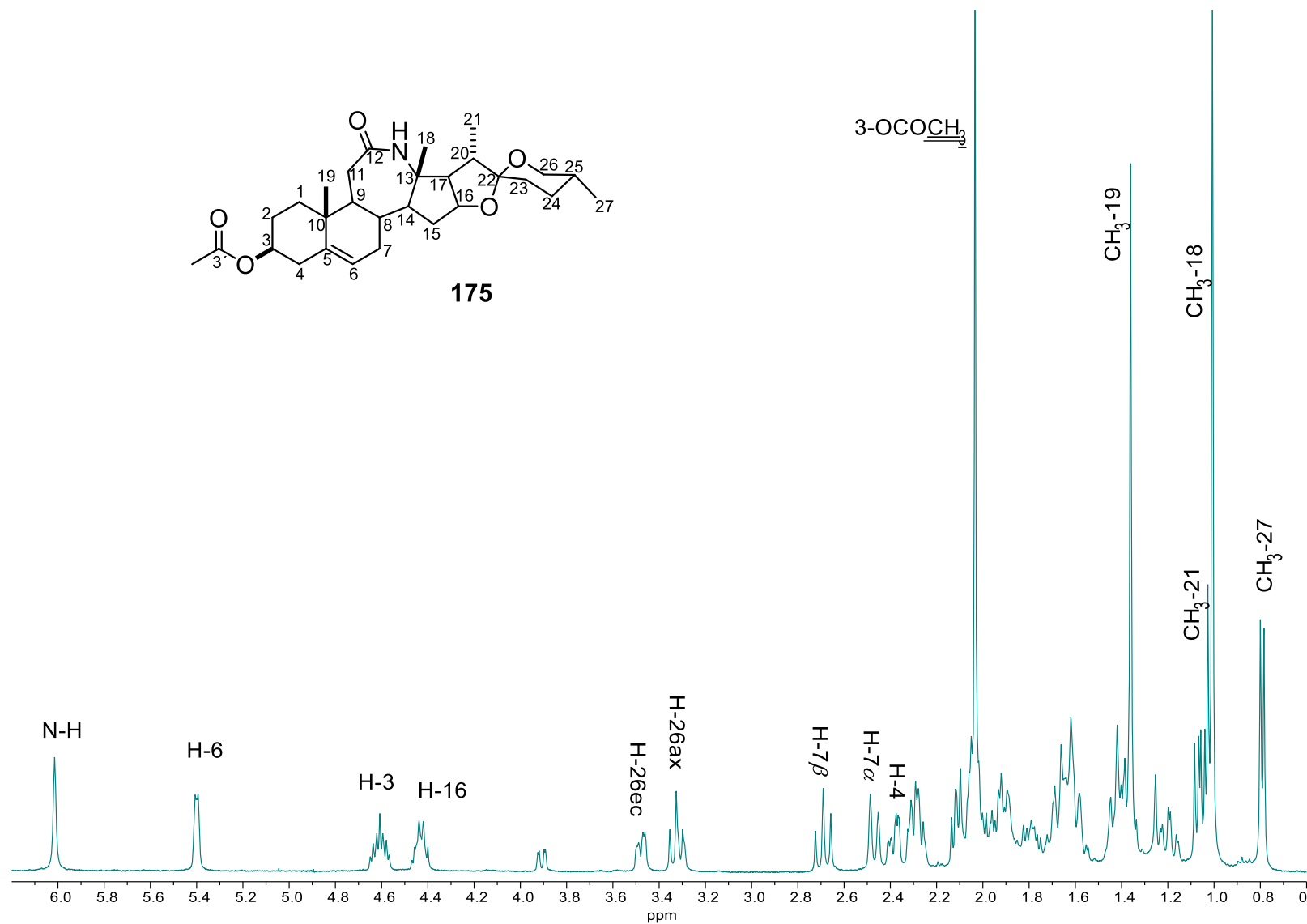


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la lactama **175**.

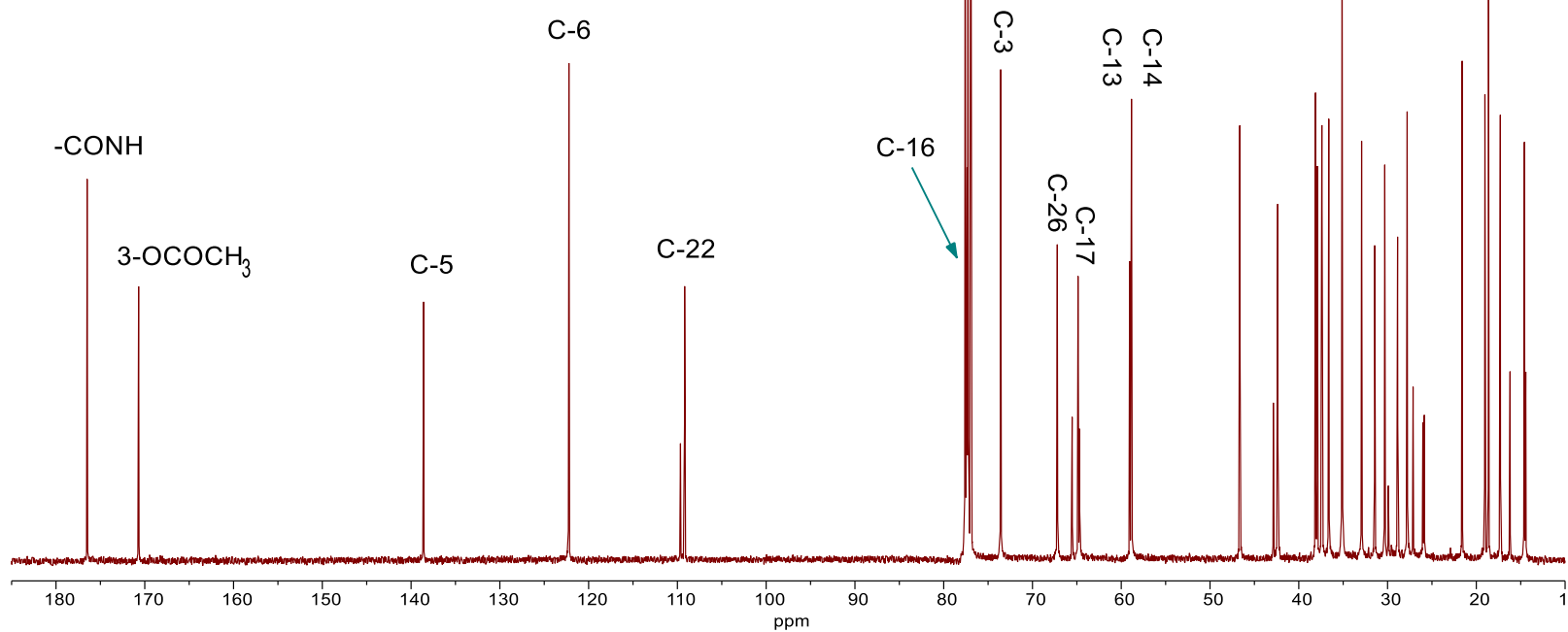
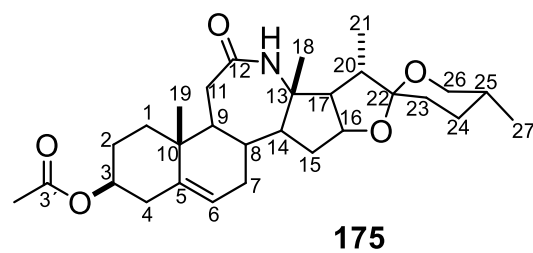


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la lactama **175**.

El experimento NOESY (Figura 37) nos permitió observar una correlación a través del espacio del hidrógeno del N-H (posición 12a) con el hidrógeno de C-17, confirmando la estructura propuesta para la lactama **175**. Esto nos permite a su vez determinar la configuración de la oxima **174** de tipo “E”.

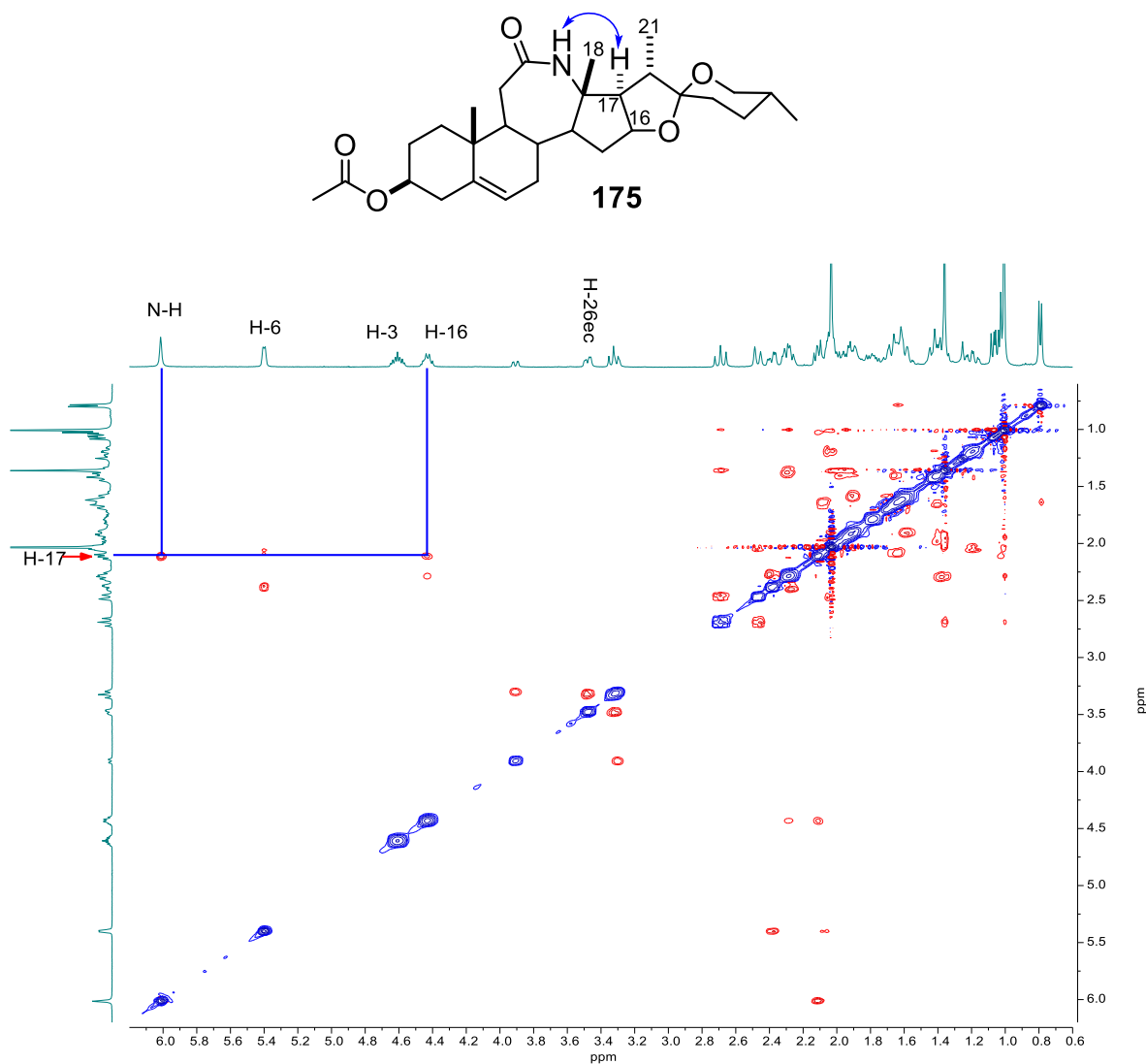
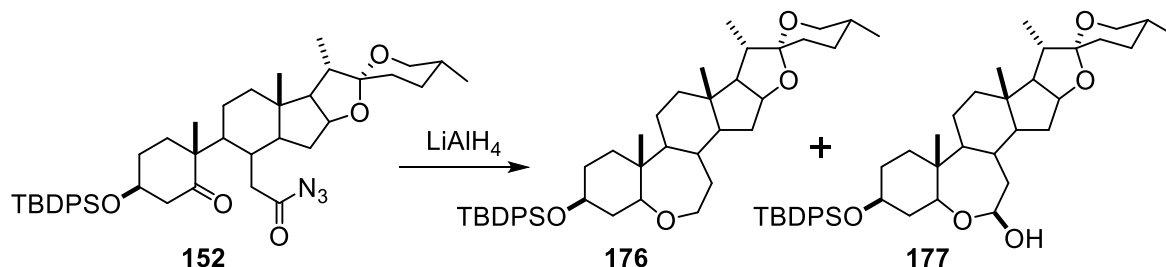


Figura 37. Experimento NOESY del compuesto **175**.

6.5. Síntesis de los oxaesteroides **176** y **177**.

En nuestro interés de obtener otros análogos nitrogenados a partir de la acil-acida **152** y teniendo como antecedente resultados previos de un trabajo de maestría a partir del 5,6-seco-esteroide del colesterol [114], al inicio de esta parte se decidió llevar a cabo la síntesis del compuesto **152** de acuerdo a la metodología propuesta en el esquema anterior 16. Una vez confirmada la obtención de **152**, se procedió a realizar la reducción de la acil-azida **152** con 1.5 equivalentes de hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) en éter etílico anhidro a 0°C durante 1.5 horas (Esquema 36). A diferencia de los resultados observados usando la acil-azida del colesterol [114], donde solo se observaba la formación de un producto análogo de **176**; con el derivado **152** se encontró la formación de un segundo producto con factor de retención en CCF ligeramente mayor al de **176** identificado como la estructura de **177**.



Esquema 36. Obtención de los oxaesteroides **176** y **177**.

En un principio se pensó que el segundo producto podría tratarse de una amina [115] o en su caso de una imina por ciclación intramolecular, no obstante, la prueba de Dragendorff descartó la presencia de nitrógeno para ambos compuestos. La purificación de los productos se realizó mediante cromatografía en columna con una fase móvil Hexanos/ AcOEt (8:2), los dos nuevos compuestos **176** y **177** de estructura poco común se obtuvieron en forma de sólidos blancos, en rendimientos del 29% y 22% respectivamente.

La espectrometría de masa baja resolución mostró el ión molecular de 671.4 ($\text{M}+\text{H}^+$) que corresponde con el peso molecular del compuesto **176**. En el espectro de IR se observa la ausencia de las bandas de absorción correspondientes al

estiramiento C=O del acil-azida en 2134 cm^{-1} , así como de la cetona en 1702 cm^{-1} . En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **176** (Figura 38) se observó una señal doble en 3.98 ppm que se asignó al H-5 base de oxígeno, dicha señal se encuentra casi traslapada con la señal múltiple en 3.94 ppm que corresponde a H-3 base del éter del grupo protector TBDPS. Las señales en 3.73 ppm y 3.57 ppm fueron asignadas para los protones de H-6 α/β . Los hidrógenos diastereotópicos H-26ec ($J_{gem} = 10.6$, $J_{26ec-25ax} = 2.9\text{ Hz}$) y H-26ax ($J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9\text{ Hz}$) se asignaron en 3.46 ppm y 3.35 ppm respectivamente. Los metilos terciarios CH₃-19 y CH₃-18 se observaron como señales simples en 0.93 ppm y 0.73 ppm respectivamente, mientras que los metilos secundarios CH₃-21 ($J_{21-20\beta} = 6.8\text{ Hz}$) y CH₃-27 ($J_{27-25ax} = 6.3\text{ Hz}$) se asignaron a las señales dobles en 0.94 ppm y 0.78 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **176** (Figura 39) destaca la ausencia de las señales de cetona (216.8 ppm) y acil-azida (179.9 ppm), confirmando la reducción de ambos grupos acilo, al mismo tiempo se observó una nueva señal en 73.1 ppm que coincide con un desplazamiento de base de heteroátomo y la cual corresponde a C-5 base de oxígeno. Adicionalmente se observaron las señales de los carbonos del grupo protector en el rango de 135.7 a 127.4 ppm (aromáticos del TBDPS), 27.0 ppm (-C-(CH₃)₃) y 19.1 ppm (-C-(CH₃)₃). Otras señales a destacar para este compuesto son la de 67.4 ppm y 59.6 ppm que se asignaron a C-3 y C-6, además la señal de la fusión espirocetálica de C-22 en 109.1 ppm se observa sin cambios significativos.

El experimento DEPT para **176** mostró un total de 4 metilos, 11 metilenos y 9 metinos. Además, por diferencia con el espectro de RMN de ^{13}C , se asignaron 3 carbonos cuaternarios, confirmando las 27 señales esperadas para esta estructura, omitiendo las señales del grupo protector (Figura 40).

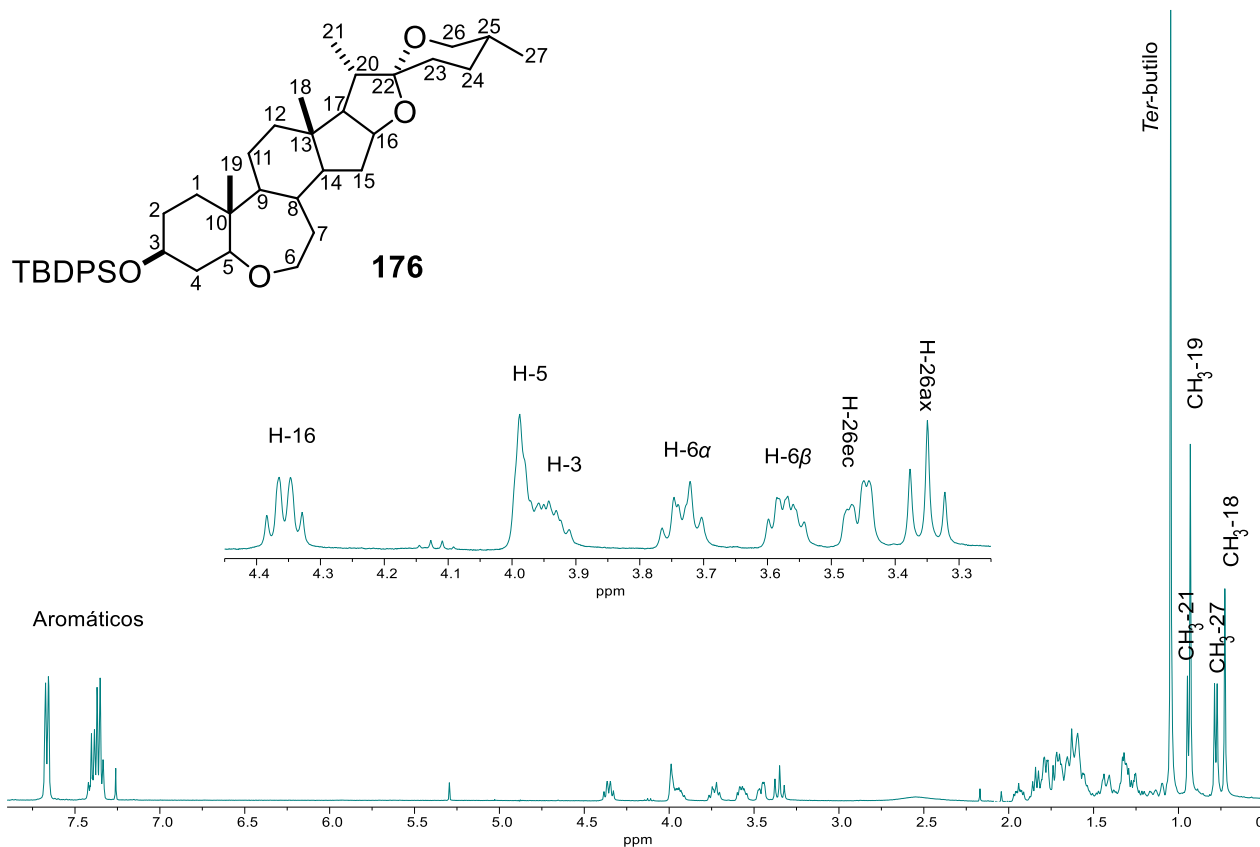


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del compuesto **176**.

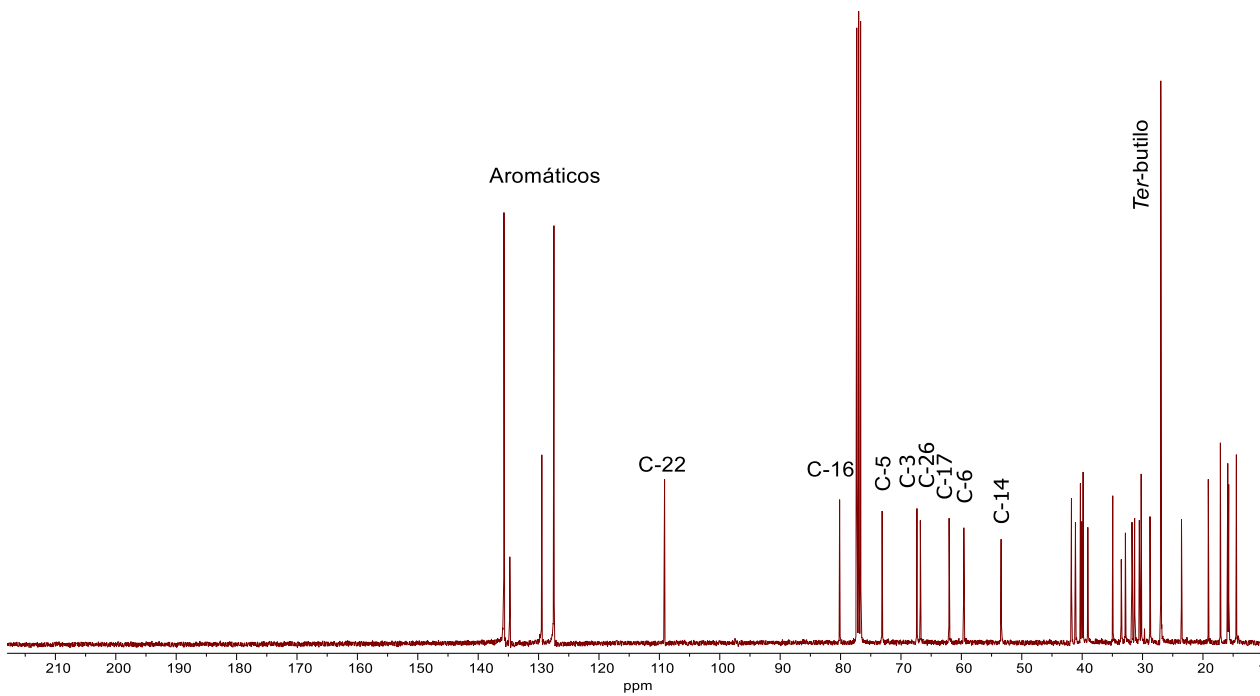


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del compuesto **176**.

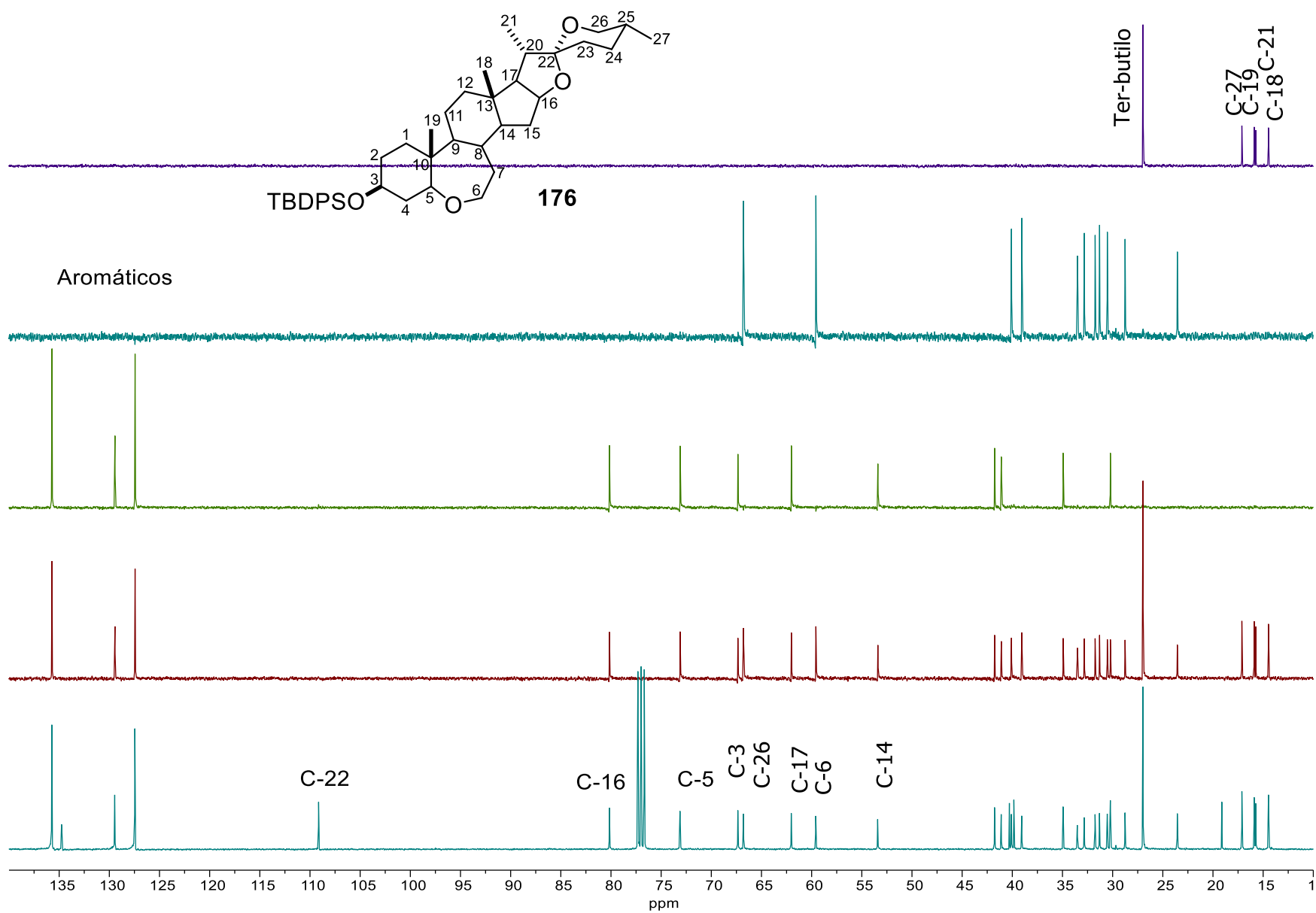


Figura 40. Experimento DEPT para **176**.

El experimento COSY (Figura 41) nos permitió observar las correlaciones homonucleares para su asignación inequívoca, por ejemplo, se observó la correlación de los hidrógenos de H-6 α y 6 β en 3.73 y 3.57 ppm respectivamente, al mismo tiempo ambas señales mostraron una correlación con la señal en 1.62 ppm que pertenece a H-7. Además, la señal múltiple en 3.94 ppm que corresponde a H-3 correlacionó con la señal en 1.78 ppm de H-4, y esta a su vez con la señal en 3.98 ppm de H-5.

El experimento HETCOR (Figura 42) permitió observar las correlaciones carbono-hidrógeno, lo que fue útil para la asignación inequívoca de C-5 en 73.1 ppm con la señal en 3.98 ppm de H-5, mientras que la señal en 59.6 ppm de C-6 correlaciona con las señales en 3.73 y 3.57 ppm de H-6 α y H-6 β respectivamente. Así mismo la señal de C-3 en 67.4 ppm correlacionó con el H-3 en 3.94 ppm; por su parte las señales de H-26ec y H-26ax en 3.46 y 3.35 ppm mostraron correlación con la señal en 66.8 ppm de C-26.

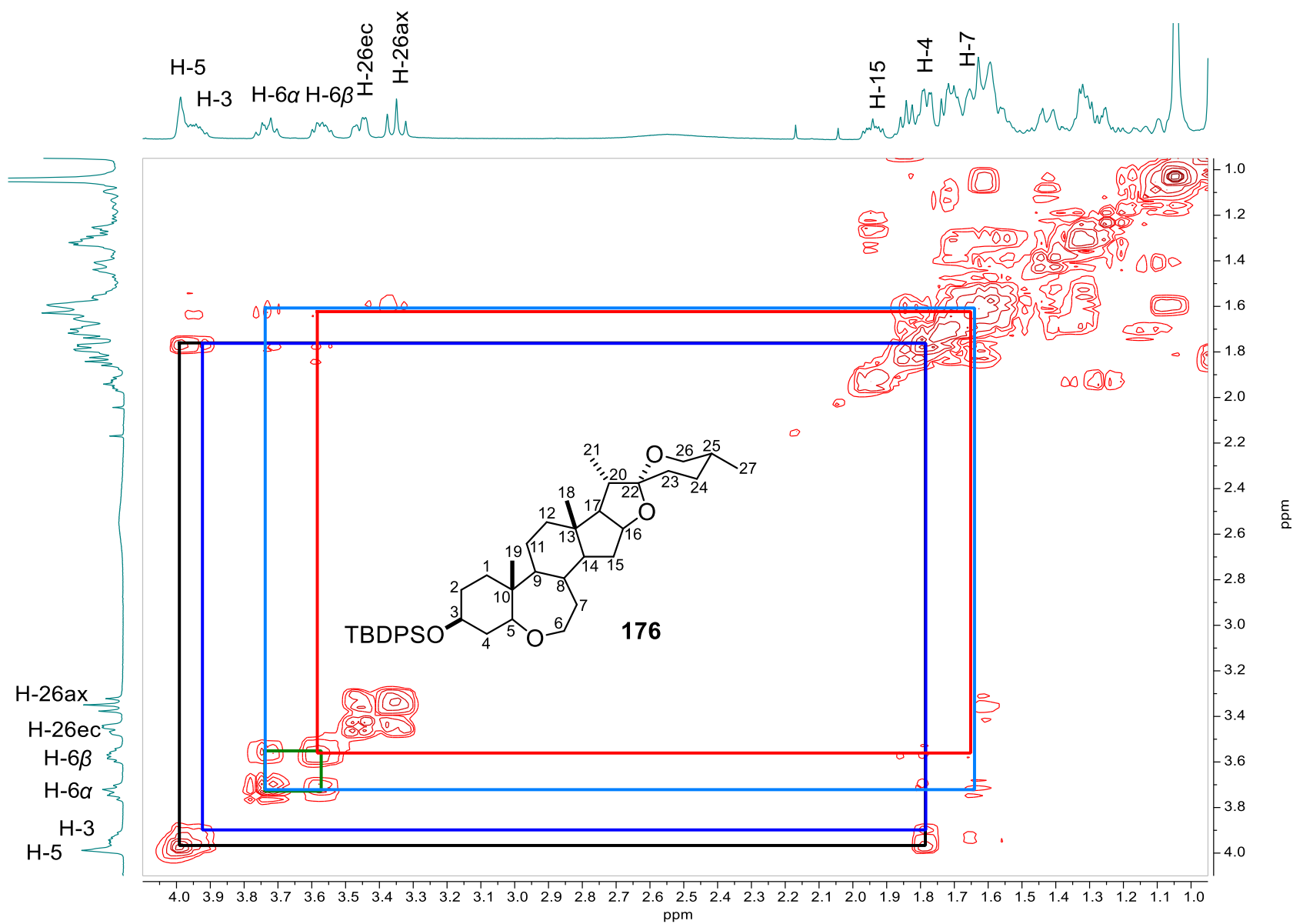


Figura 41. Experimento COSY para el compuesto **176**.

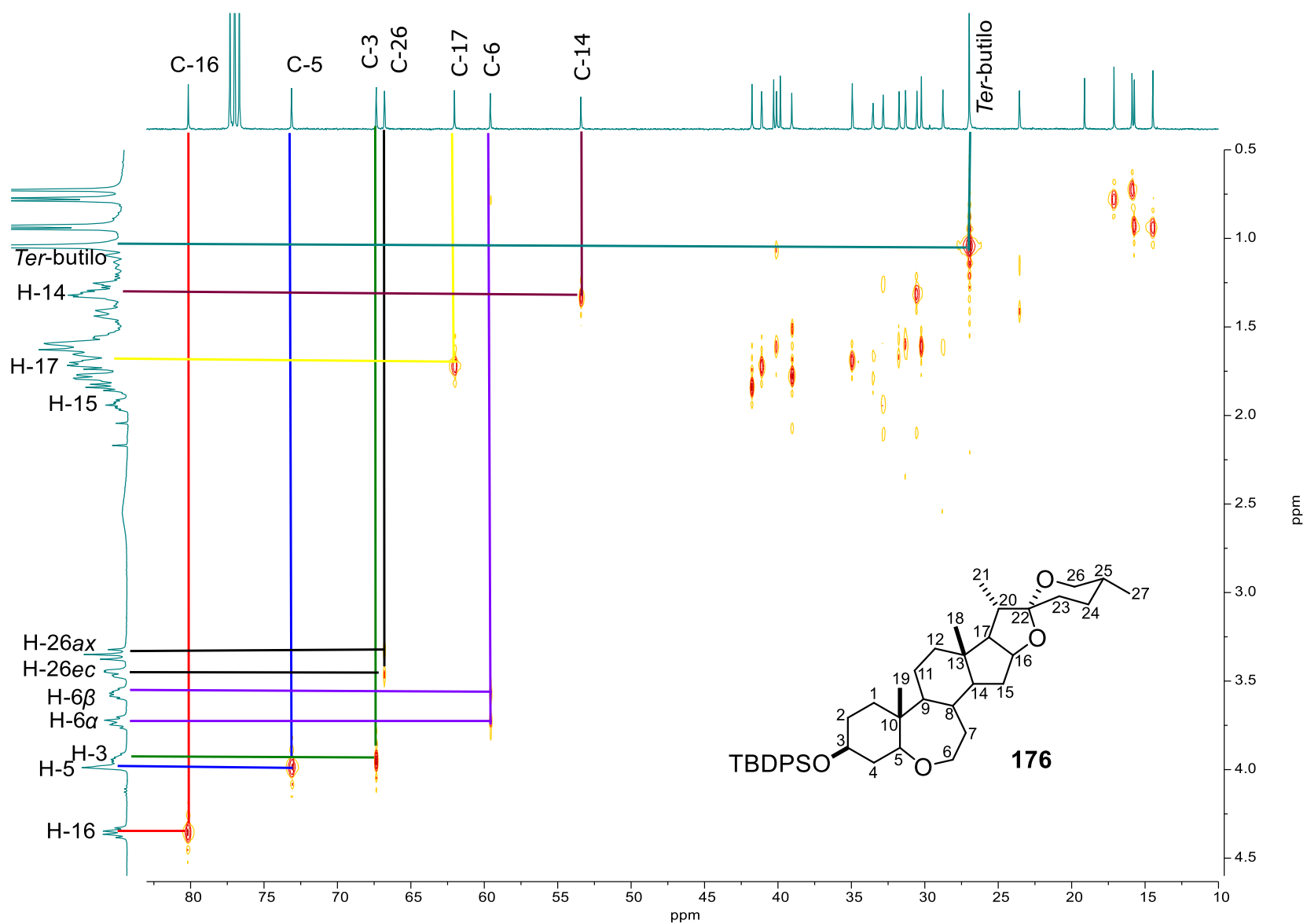


Figura 42. Experimento HETCOR para el compuesto **176**.

El experimento NOESY de **176** fue de gran ayuda ya que nos permitió observar correlaciones a través del espacio, por ejemplo, la correlación de H-5 en 3.98 ppm con H-3 α en 3.94 ppm con lo cual se estableció una fusión de tipo *trans* entre los anillos A/B. Además, se observó la correlación de H-14 α en 1.33 ppm con una de las señales de H-6 en 3.73 ppm, por lo que fue posible diferenciar a H-6 α en 3.72 ppm de H-6 β en 3.57 ppm. En la figura 43 y 44 se muestran las correlaciones a través del espacio.

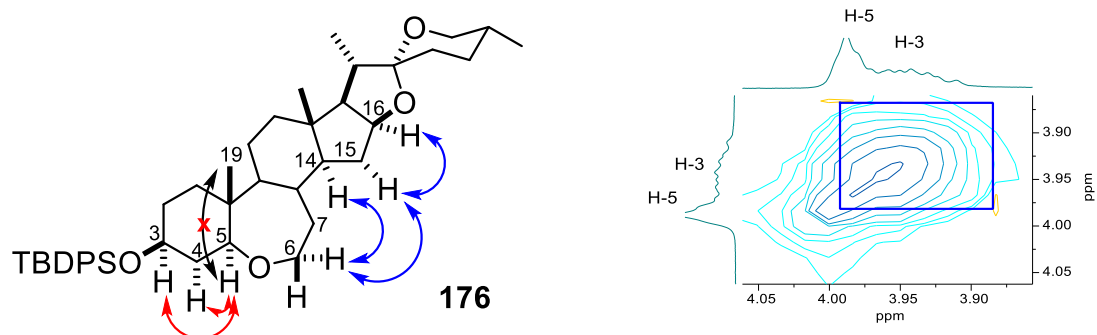


Figura 43. Correlaciones NOESY del compuesto **176**.

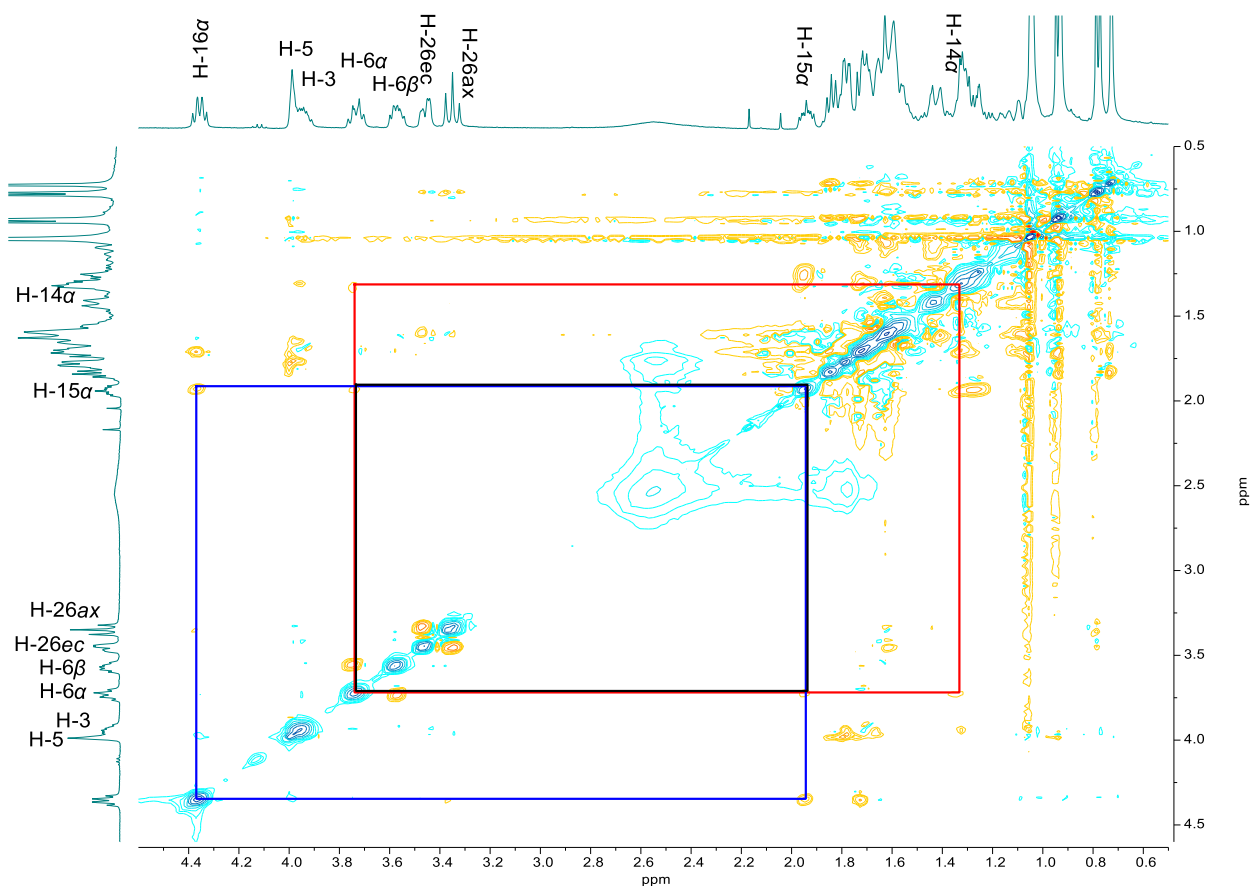


Figura 44. Experimento NOESY del compuesto **176**.

La caracterización estructural inequívoca del compuesto **177** se realizó con ayuda de técnicas espectroscópicas, por ejemplo, la espectrometría de masa baja resolución mostró un ión molecular de 687.4 (M+H)⁺ que corresponde con el peso molecular del compuesto **177**. Para el caso de la RMN se utilizó la de 1D y 2D, por ejemplo, en la figura 45 se muestra el espectro de RMN de ¹H para este compuesto, en el se observan 2 señales múltiples en el rango de 7.69 a 7.35 ppm que integraron para un total de 10 hidrógenos del sistema aromático del grupo protector TBDPS, confirmando que no ha ocurrido desprotección. En 5.06 ppm se observa una señal múltiple que se asignó a H-6, dicha señal se encuentra desplazada a mayor frecuencia con respecto a su análogo **176**, esto debido a la desprotección inducida por ambos átomos de oxígeno. La señal en 3.67 ppm se asignó a H-5, la siguiente señal hacia frecuencias menores corresponde a H-3 en 3.57 ppm como una señal múltiple. La señal doble que se observa en 2.38 ppm pertenece al hidroxilo enlazado a C-6.

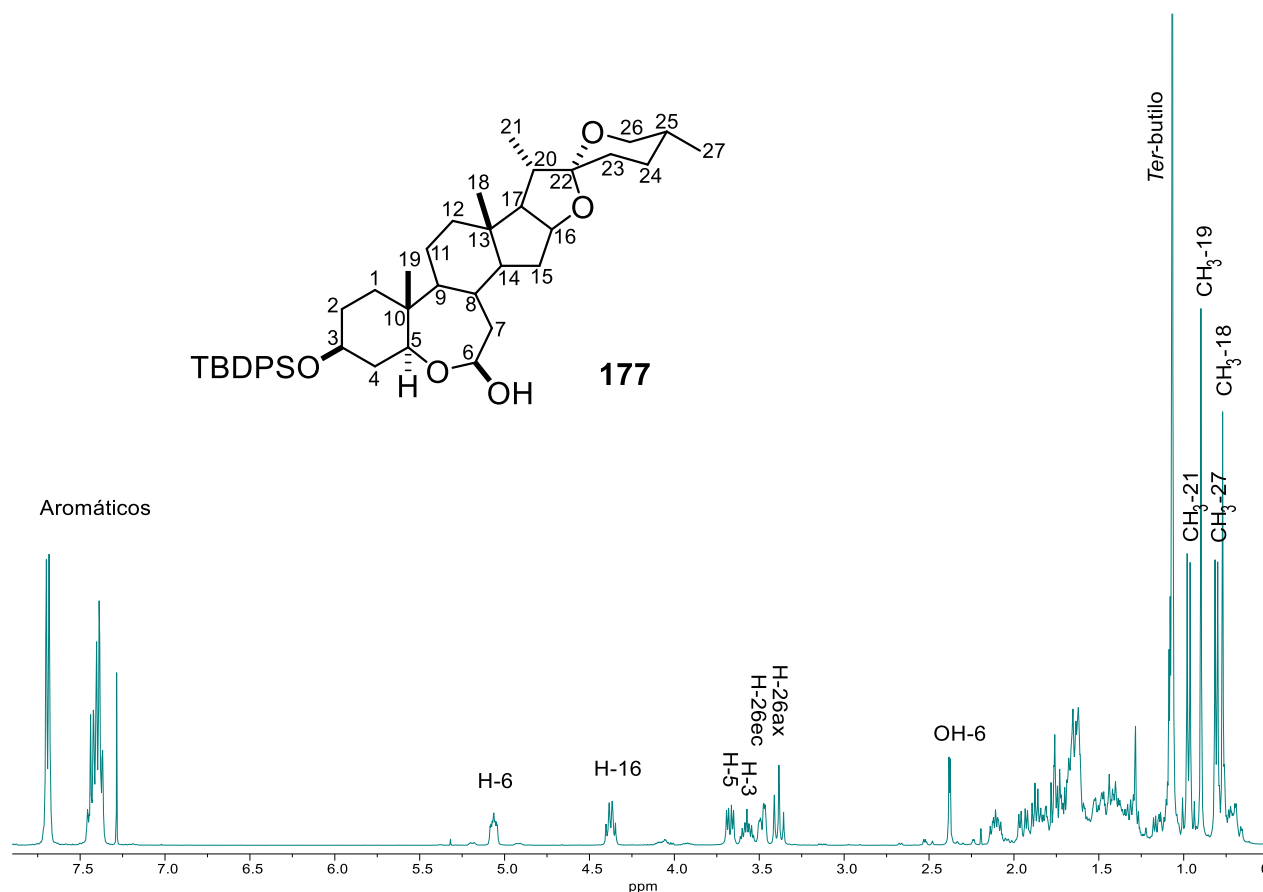


Figura 45. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃ del compuesto **177**.

En la RMN de ^{13}C de **177** (Figura 46) aparece una señal en 94.7 ppm que se asignó al carbono hemiacetalico C-6, mientras que los carbonos adyacentes al átomo de oxígeno C-16, C-5, C-3 y C-26 se asignaron en 79.8, 71.4, 70.7 y 66.9 ppm respectivamente, además la señal del C-22 del espirocetal en 109.1 ppm se mantiene con lo que se descartar alguna posible apertura de la cadena lateral.

El experimento DEPT permitió identificar un total de 4 metilos, 10 metilenos y 10 metinos. Asimismo, por diferencia con el espectro de RMN de ^{13}C , se asignaron 3 carbonos cuaternarios, confirmando las 27 señales esperadas para la estructura de **177**, omitiendo las señales del grupo protector (Figura 47).

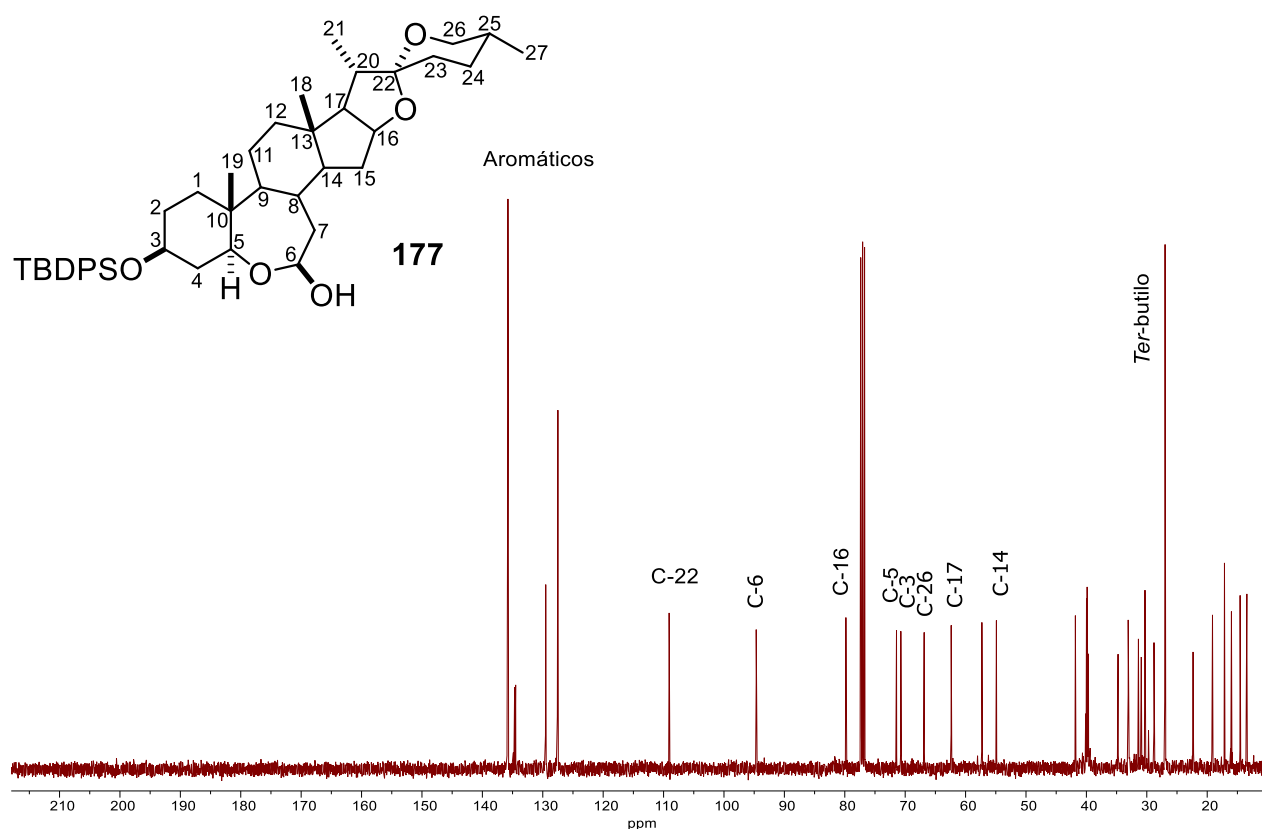


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del compuesto **177**.

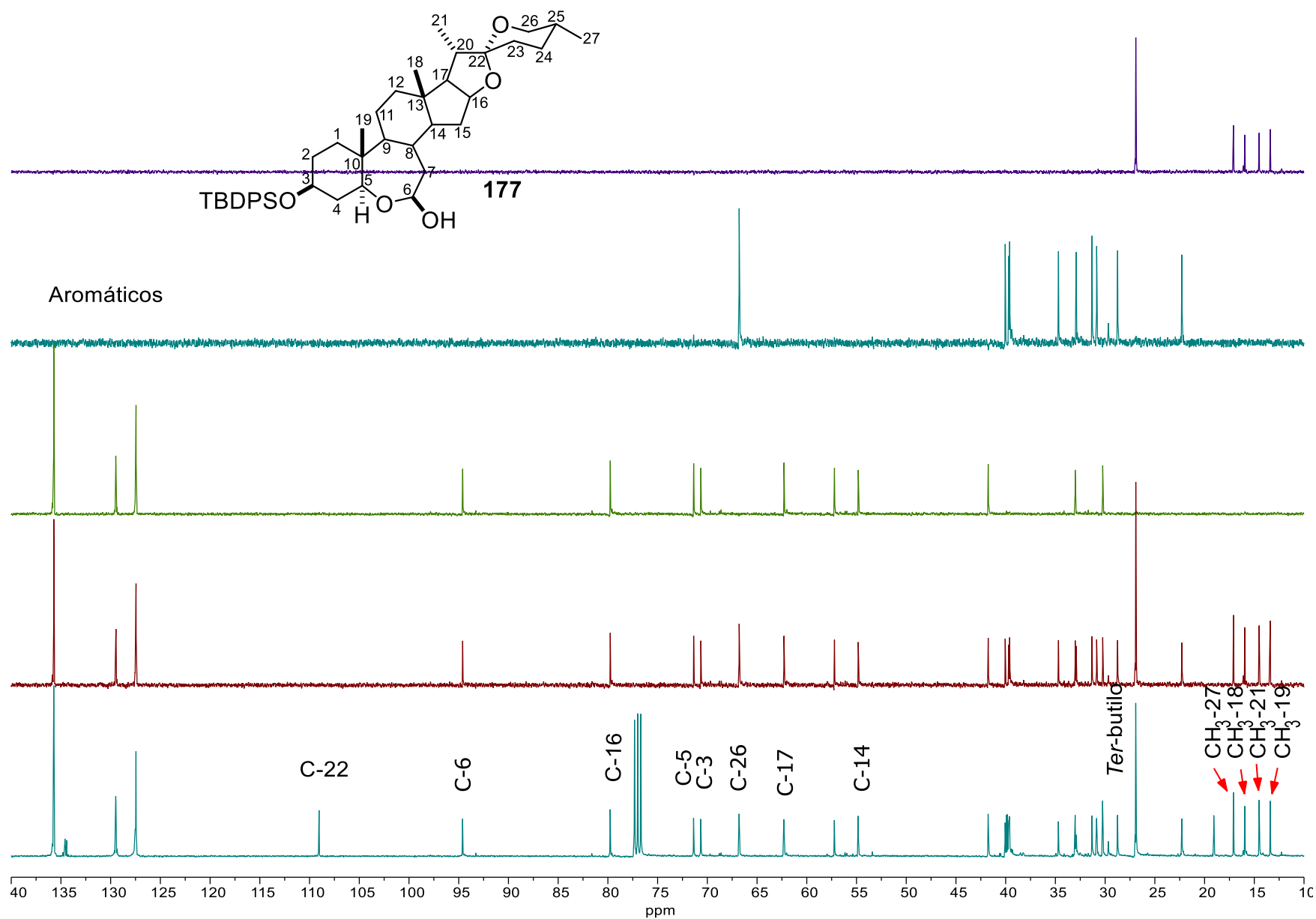


Figura 47. Experimento DEPT para **177**.

El experimento COSY de **177** (Figura 48) mostró la correlación de la señal múltiple en 5.06 ppm asignada a H-6 con las señales 1.95 y 1.42 ppm que corresponden a H-7, de igual forma H-6 presentó correlación con la señal doble en 2.38 ppm y que se asignó al hidroxilo de C-6. Por otra parte, se pudo observar una secuencia de enlaces iniciando con la señal de H-5 en 3.67 ppm que correlacionó con la señal de H-4 en 1.74 ppm, y a su vez H-4 correlacionó en 3.57 ppm con la señal de H-3.

El experimento HSQC (Figura 49) mostró correlación de la señal de H-6 en 5.06 ppm con la señal de 94.7 ppm de C-6, H-5 en 3.67 ppm con 71.4 ppm, mientras que la señal en 2.38 ppm asignada al grupo hidroxilo no presentó correlación con algún carbono. Así mismo se observaron otras correlaciones importantes, por ejemplo, C-16 en 79.8 ppm con la señal en 4.37 ppm de H-16, C-3 en 70.7 ppm con 3.57 ppm de H-3 y C-26 en 66.9 ppm con las señales en 3.48 y 3.38 ppm que se asignó a H-26ec y H-26ax respectivamente.

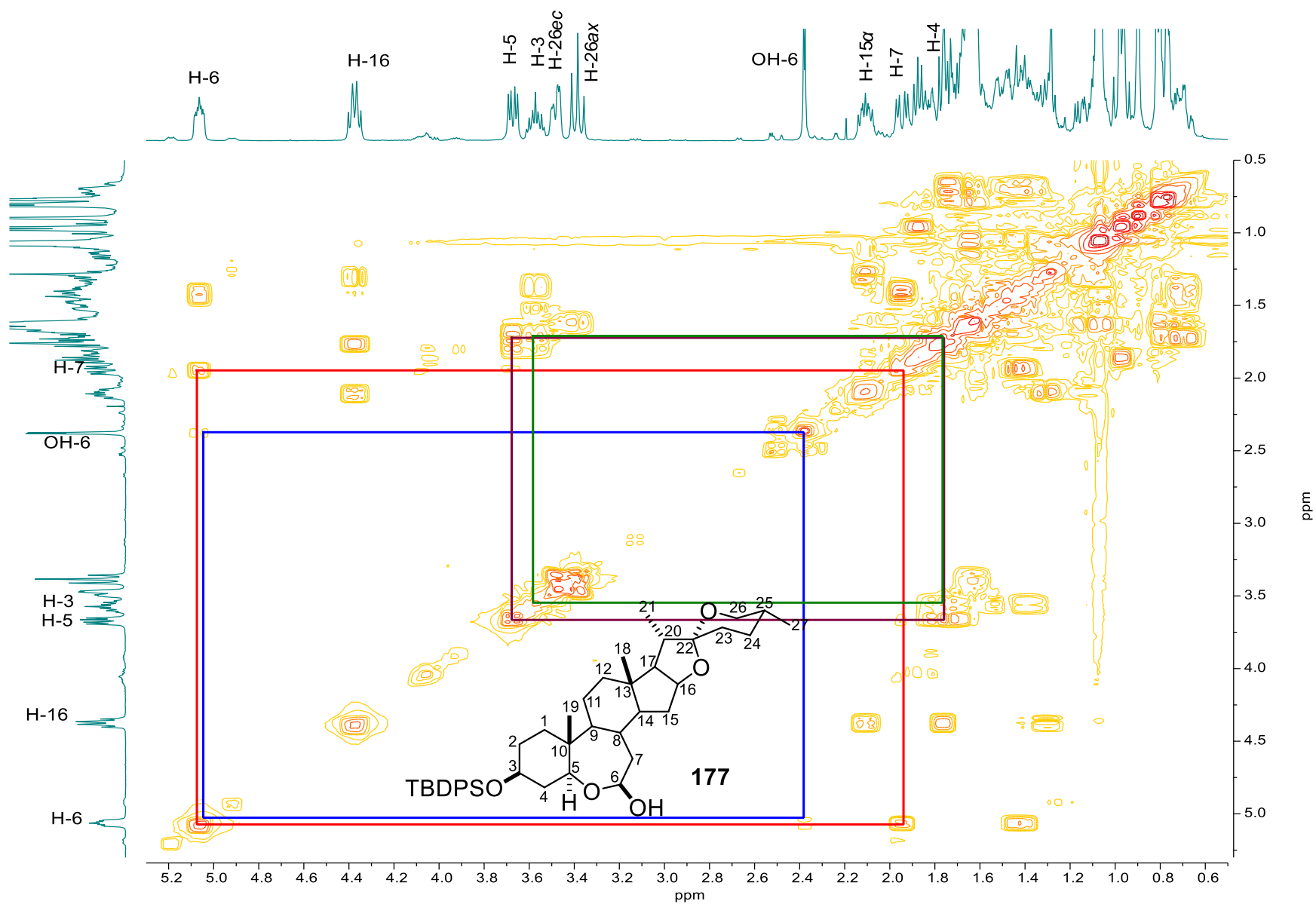


Figura 48. Experimento COSY para el compuesto **177**.

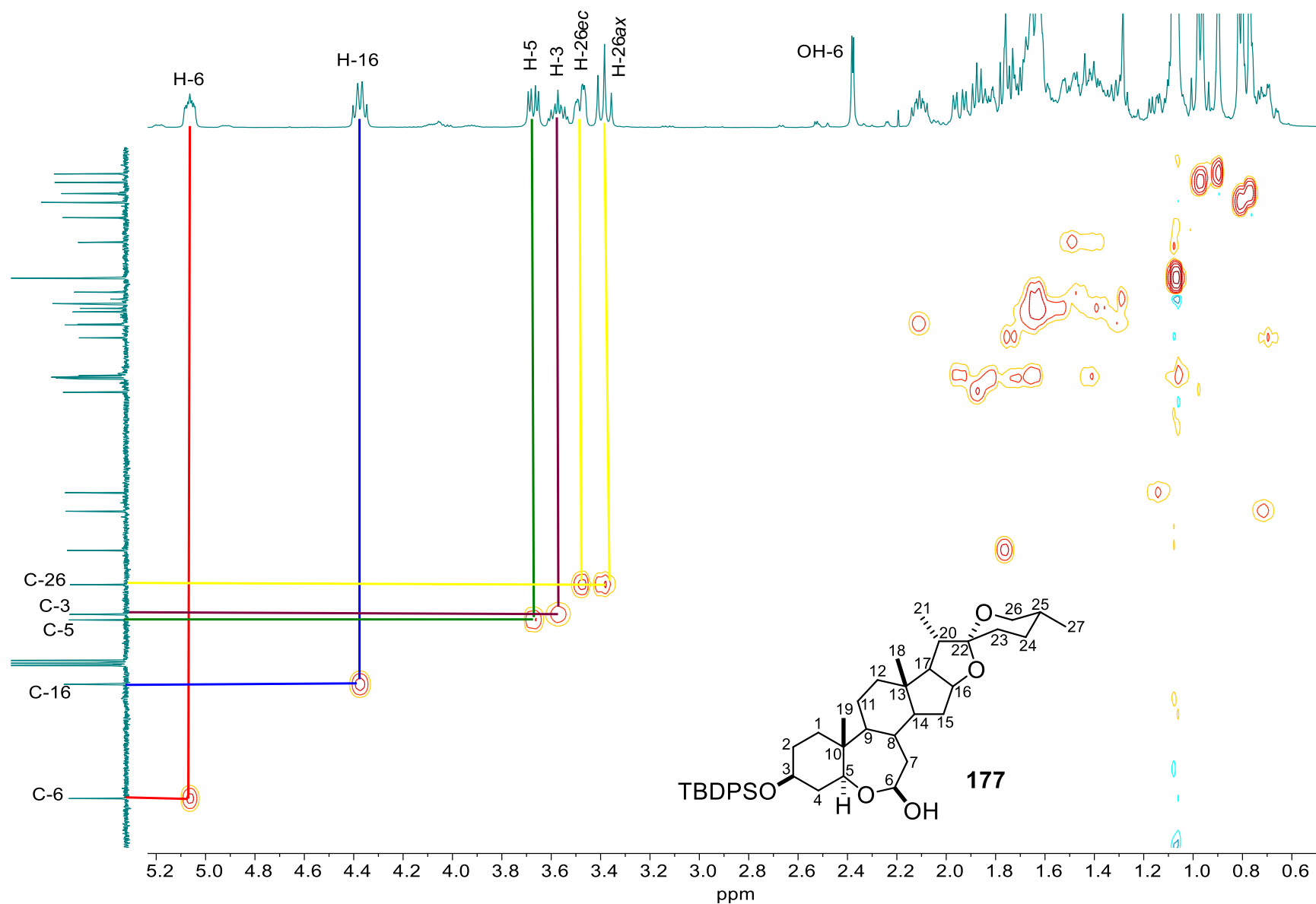
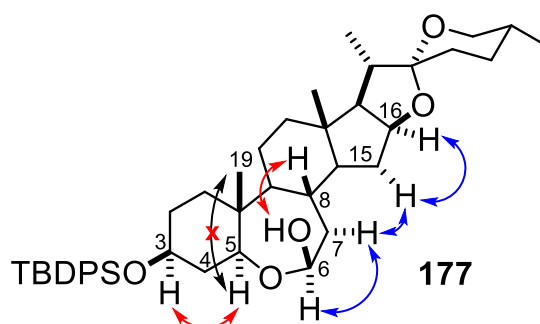


Figura 49. Experimento HSQC para el compuesto **177**.

La fusión de los anillos A y B del compuesto **177** se determinó mediante el experimento NOESY (Figura 50), en el cual se observó la correlación del H-5 en 3.67 ppm con la señal de H-3 en 3.57 ppm, lo que permite establecer la posición de H-5 en α y una fusión *trans* entre los anillos A/B. Por otra parte, la estereoquímica de C-6 se determinó observando las siguientes correlaciones: el H-16 α correlacionó con H-15 α en 2.11 ppm, este a su vez correlacionó con la señal en 1.95 ppm que pertenece a H-7 con lo cual se determinaron ambos con orientación α , la señal H-7 α mostró correlación con la señal de H-6, por consiguiente se propone que el hidroxilo tiene orientación 6-OH β , esto también se confirmó por la correlación que mostró este grupo -OH con la señal en 1.62 ppm que corresponde a H-8 β , de tal manera que la sustitución del grupo hidroxilo en C-6 se establece con orientación β .



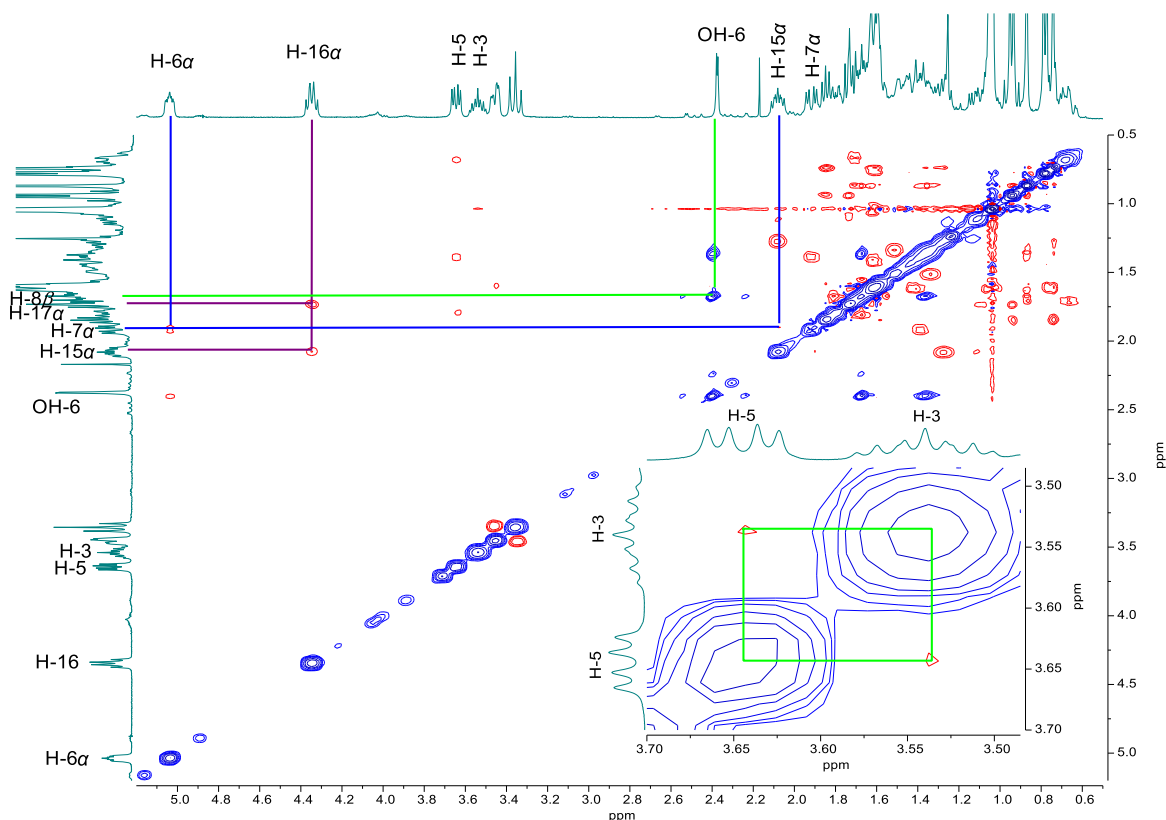
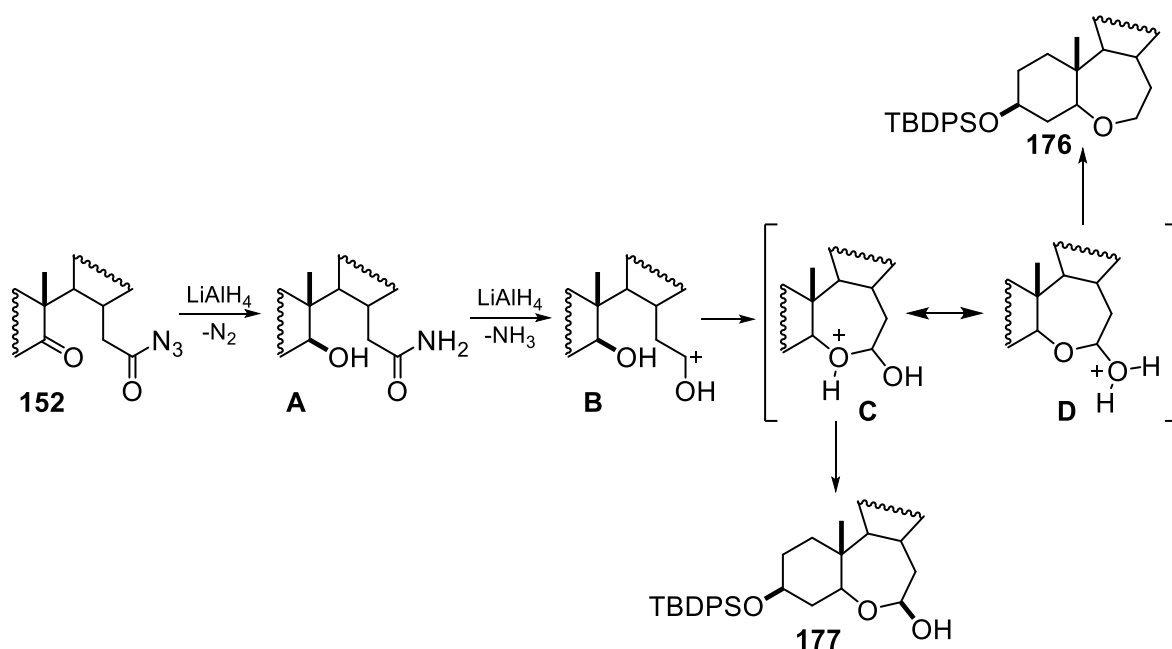


Figura 50. Experimento NOESY del compuesto **177**.

Por otra parte, para justificar la formación de los oxaesteroides **176** y **177** a partir de la acil-azida **152** se procedió a realizar una búsqueda en la literatura. Encontrando un reporte en el que describen que el curso de la reducción de acil amidas con LiAlH_4 depende de la concentración del agente reductor; si éste es suficiente, la reducción es completada produciendo la amina, mientras que la falta de LiAlH_4 conduce a una escisión del enlace C-N formando el alcohol [116]. Con lo antes citado se propone el siguiente mecanismo para demostrar la formación de los compuestos **176** y **177**. Como primera parte se reduce la cetona de C-5 junto con la acil azida para formar el intermediario amida 5β -alcohol **A**, que en presencia del agente reductor lleva a la escisión del enlace C-N mediante eliminación de amoníaco, produciendo una estructura de tipo **B** que sufre una ciclación intramolecular proporcionando las especies **C** y **D** que a su vez pueden formar los oxaesteroides **176** y **177** (Esquema 37).



Esquema 37. Propuesta para la formación de los oxaesteroides **176** y **177**.

Con el interés de observar si existía variación en los rendimientos de los oxaesteroides **176-177** y teniendo como antecedente que la forma de adición del LiAlH_4 también influye en la formación de los productos, se decidió realizar varios ensayos en los cuales se evaluó la forma de adición del reductor, los resultados observados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Ensayos de adición del agente reductor para obtener los oxaesteroides **176** y **177**.

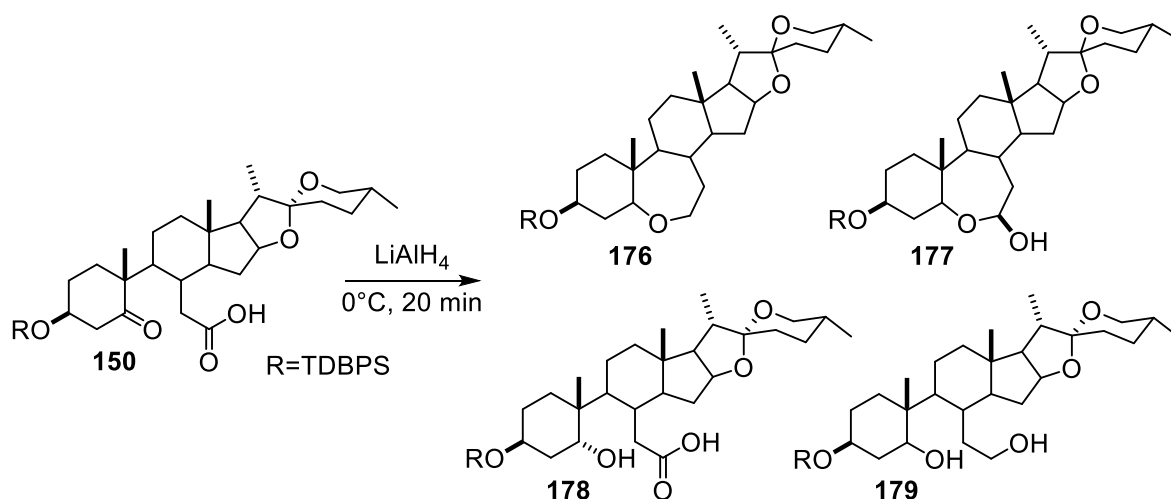
Ensayo	Adición LiAlH_4	Solvente	Temperatura	Tiempo	Productos (%)	
					176	177
1	Jeringa	Éter	0°C a t.a.	1.5 h	29.3	22.5
2	Directa	Éter	0°C a t.a.	20 min	13.6	7.4
3	Jeringa	Éter	0°C a t.a.	20 min	27.9	21.7
4	Cánula	Éter	0°C a t.a.	20 min	21.3	14.6
5	Jeringa	THF	0°C a t.a.	20 min	16.8	12.8
6	Directa	THF	0°C a t.a.	20 min	8.8	3.1

Nota: Las reacciones se llevaron a cabo con 1.5 equivalentes del LiAlH_4 .

Como se puede observar los rendimientos no aumentaron al cambiar la forma de adición (directa o adición gota a gota con jeringa o cánula) y el disolvente a THF, sin embargo, son similares si la reacción se realiza a 1.5 horas o 20 minutos mediante adición con jeringa del hidruro previamente disuelto en éter etílico (Ensayos 1 y 3). Esto nos permite establecer que al realizar la reacción mediante adición con jeringa se obtienen los mejores resultados.

6.6. Reducción del 5,6-secoesteroide **150** con LiAlH_4 .

Con los datos anteriores se pensó en explorar la reducción directa de **150**, para demostrar si también a partir de esta materia prima se podían obtener **176** y **177**. En este contexto el compuesto **150** se hizo reaccionar con 2.5 equivalentes de LiAlH_4 en THF por 20 minutos a 0°C (Esquema 38), transcurrido el tiempo de reacción se observó la formación de cuatro compuestos por placa cromatográfica. El análisis de RMN de ^1H después de la purificación del crudo de reacción permitió identificar dos compuestos minoritarios que correspondían a los oxaesteroides **176** y **177** en 10% y 8% de rendimiento respectivamente, mientras que los nuevos productos mayoritarios corresponden de la reducción de la cetona en C-5 **178** y un segundo producto que muy probablemente proviene de la reducción de los carbonilos en C-5 y el ácido carboxílico **179**.



Esquema 38. Reducción del secoesteroide **150** con LiAlH_4 .

El compuesto **178** se obtuvo como una laca transparente en un 42% de rendimiento, en el espectro de RMN de ^1H (Figura 51) se observan dos señales múltiples en el rango de 7.69 a 7.33 ppm que integraron para un total de 10 hidrógenos y en 1.04 ppm apareció una señal simple que integró para 9 hidrógenos que pertenecen al grupo protector TBDPS. En 4.34 ppm se encontró una señal múltiple que se asignó a H-16, esta mostró correlación con la señal en 79.6 ppm en el experimento HETCOR (Ver apéndice, Figura 116). La señal doble de dobles en 4.00 ppm se asignó a la señal de H-5 β , que fue determinada por correlaciones consecutivas a través de espacio en el experimento NOESY (Figura 52), la señal H-16 α en 4.34 ppm mostró correlación con la señal de H-15 α en 2.03 ppm, esta a su vez correlacionó con la señal en 2.47 ppm que pertenece a H-7a, por lo tanto, para la señal de 2.31 ppm que corresponde a H-7b se observó que correlaciona con H-5 β . Adicionalmente no se observó correlación a través del espacio del H-3 α con la señal de H-5 justificando la orientación beta de éste.

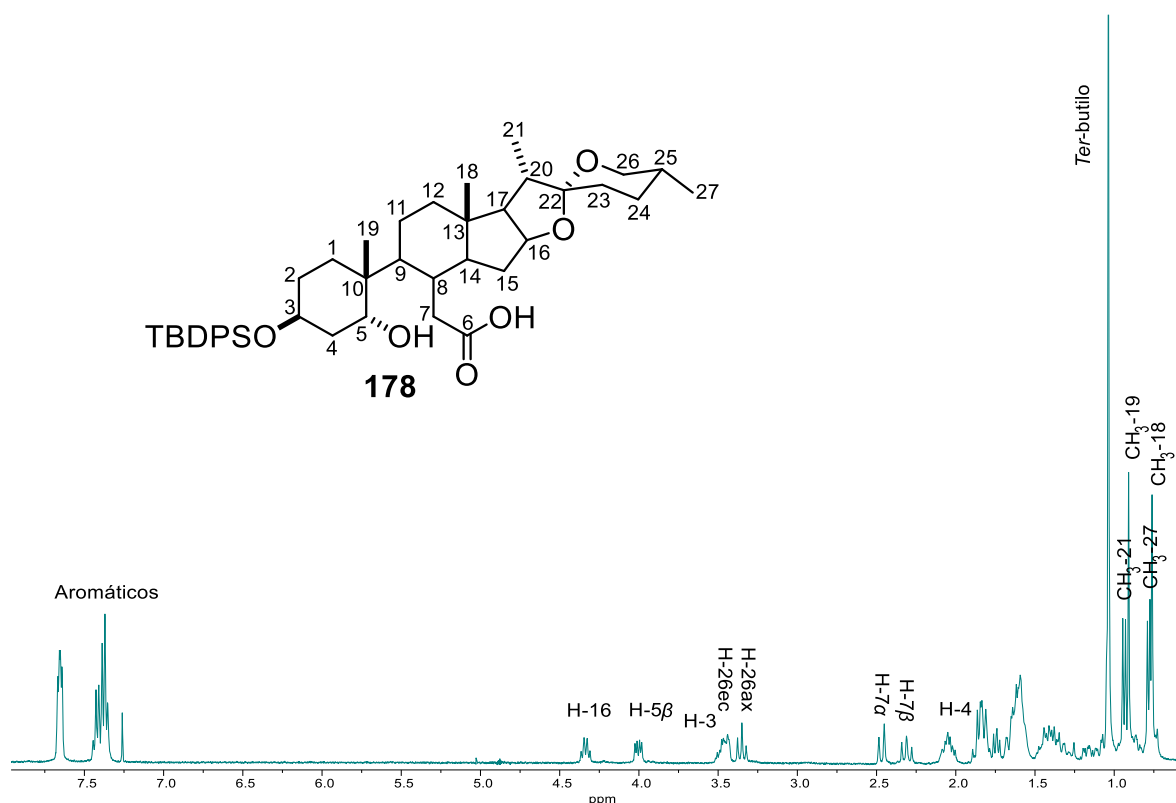


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del compuesto **178**.

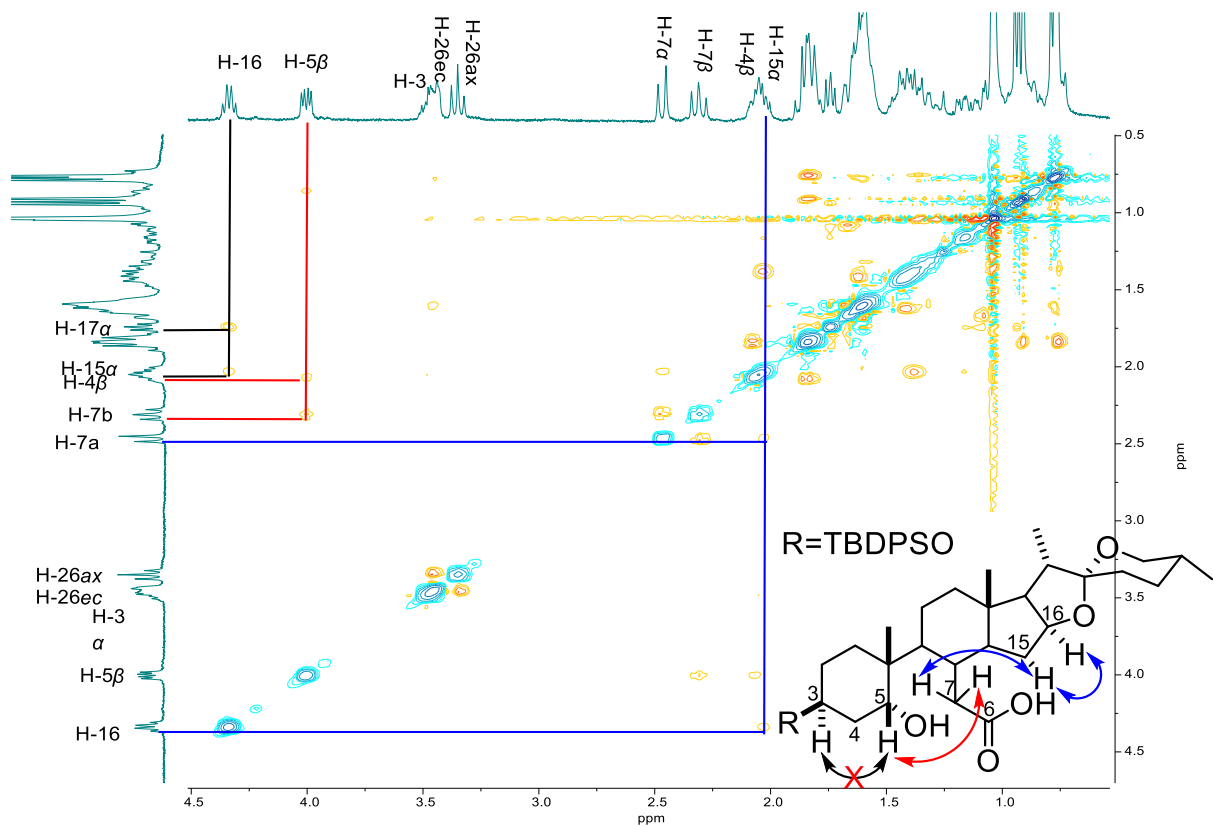


Figura 52. Experimento NOESY del compuesto **178**.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 53) confirmó la formación del compuesto **178**, debido a la ausencia de la señal en 216.8 ppm de la cetona en C-5 y en su lugar aparece una señal en 81.6 ppm que corresponde a C-5 base de alcohol. Además, la señal del carbonilo de ácido en 174.1 ppm se conserva, confirmando que no ha sido reducido por el LiAlH_4 .

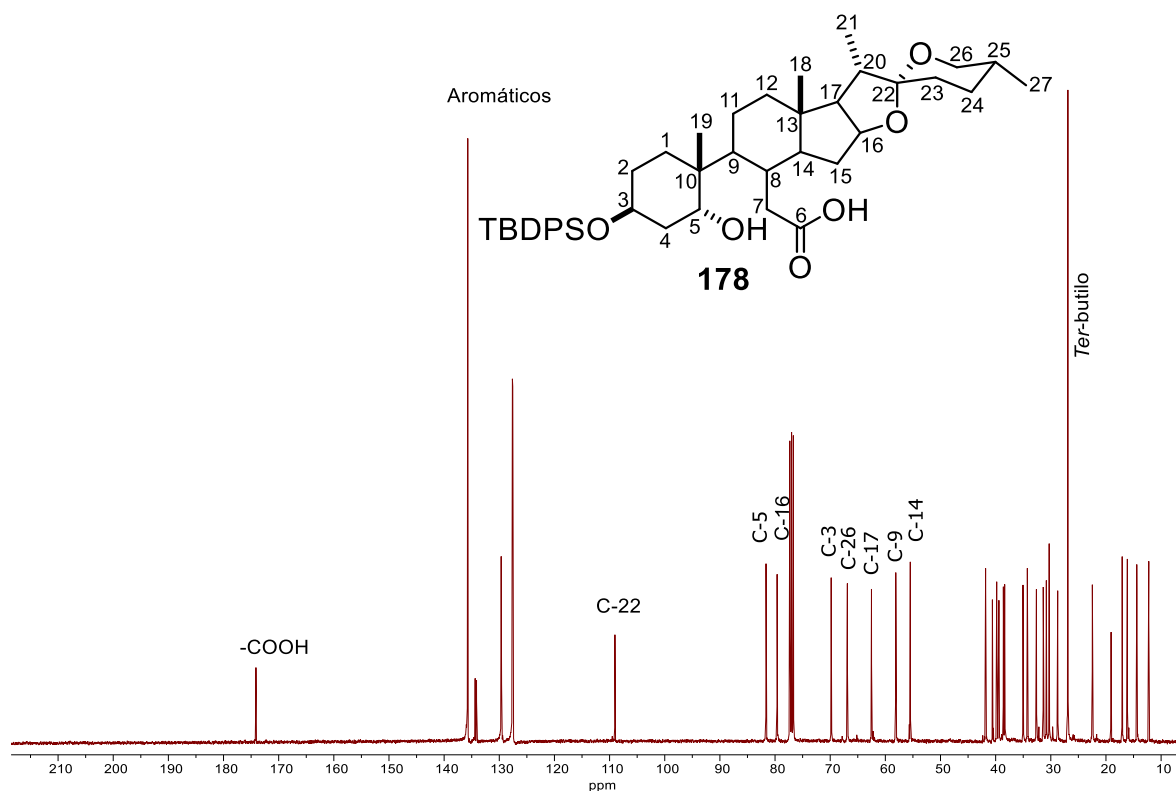


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del compuesto **178**.

En relación al compuesto **179**, este se obtuvo como una laca incolora, que en su espectro de RMN de ^1H (Figura 54) mostró las señales del grupo protector TBDPS, en 4.36 y 4.03 ppm se observaron las señales base de alcohol H-16 y H-3 respectivamente, la señal simple que integra para un protón en 4.22 ppm se asignó a H-5, así mismo las señales dobles de dobles características de los hidrógenos diastereotópicos H-26ec y H-26ax se observaron en 3.46 ppm ($J_{\text{gem}} = 10.9$ Hz, $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 4.1$ Hz) y 3.34 ppm ($J_{\text{gem}} = J_{26\text{ax}-25\text{ax}} = 10.9$ Hz) respectivamente. Adicionalmente se encontraron las señales en 0.97, 0.94, 0.78 y 0.73 ppm correspondientes a los metilos CH_3 -19, CH_3 -21 ($J_{21-20\beta} = 6.9$ Hz), CH_3 -27 ($J_{27-25\text{ax}} = 6.3$ Hz), y CH_3 -18 respectivamente.

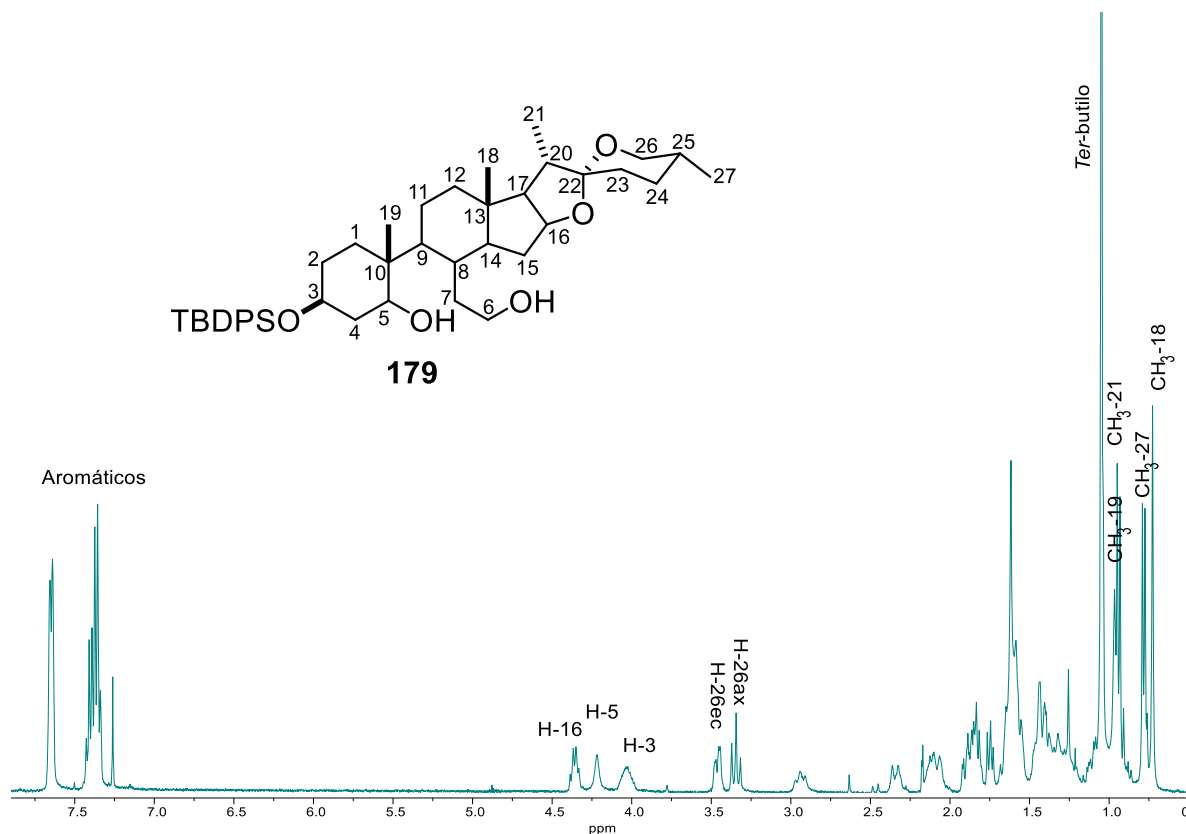


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la propuesta estructural del compuesto **179**.

Para el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 55) de **179**, es de destacar la ausencia de las señales de los carbonilos de cetona C-5 y el ácido carboxílico C-6 en 216.8 y 174.1 ppm respectivamente (Figura 55). Sin embargo, debido a problemas de purificación no fue posible la caracterización mediante el resto de los análisis correspondientes.

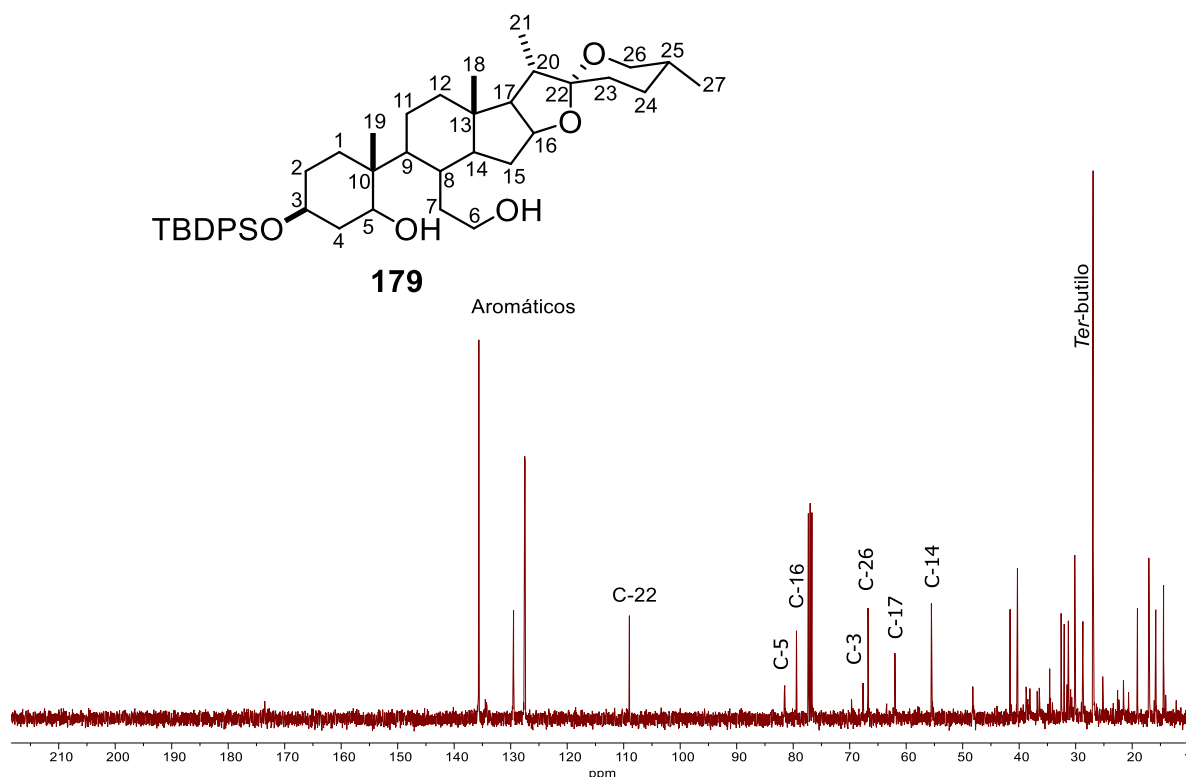
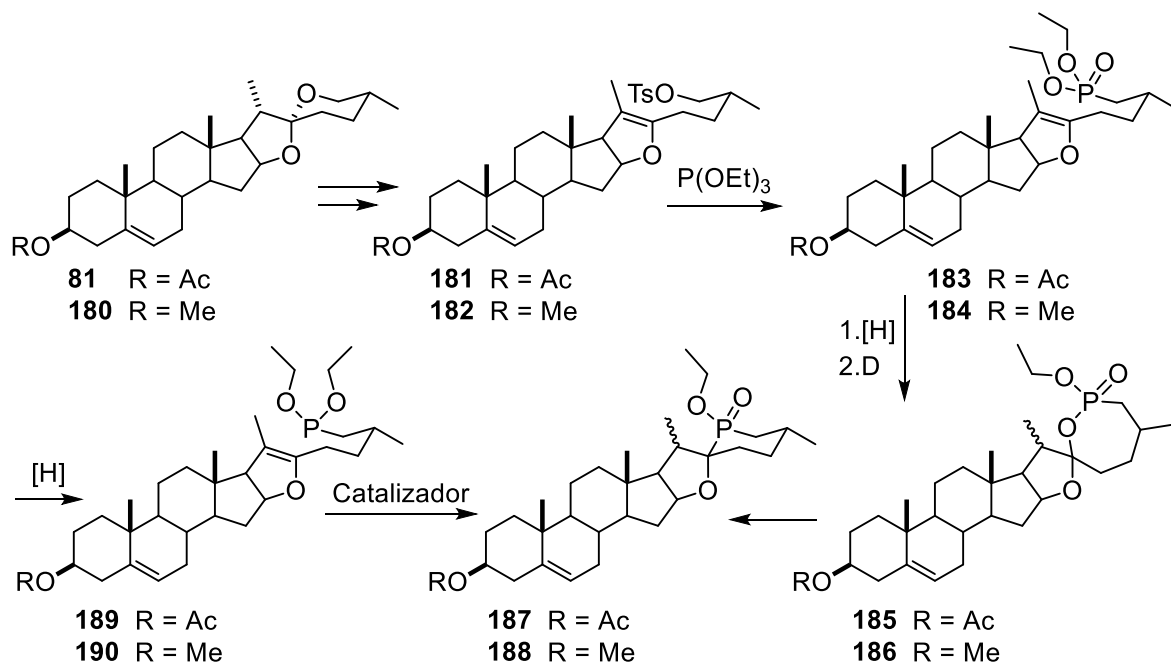


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la propuesta estructural del compuesto **179**.

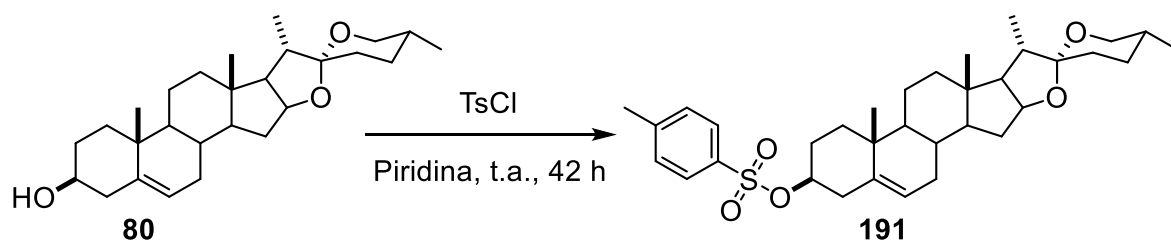
6.7. Síntesis del fosfinato de diosgenina **187-188**.

La introducción del átomo de fósforo en la cadena lateral del esqueleto esteroideal de diosgenina, implica la reacción de Michaelis-Arbuzov a través del tosilato de pseudosapogenina con un reactivo de fósforo trivalente (Esquema 39). En el siguiente paso, uno de los grupos RO- se eliminará selectivamente mediante el método que se ha elaborado recientemente en el grupo de trabajo del Profesor Morzycki [117]. Esta transformación debe ir acompañada de una ciclación espontánea a un fosfonato de siete miembros. Una reducción selectiva del fosfonato seguida de un reordenamiento tipo Arbuzov debe dar como resultado el fosfinato de seis miembros (Esquema 39).



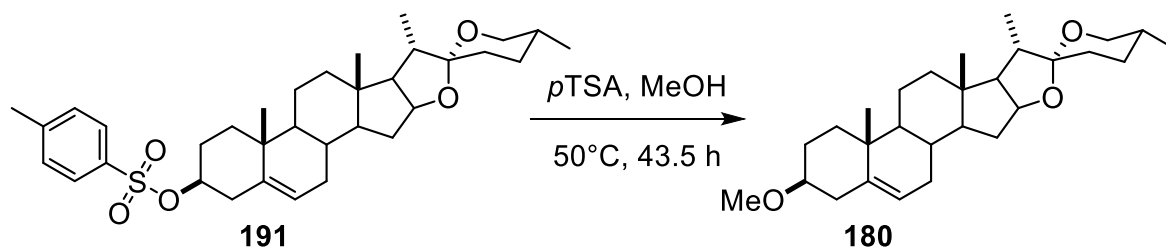
Esquema 39. Síntesis de fosfoesteroides espiroestánicos **187-188**.

Con los datos antes mencionados la síntesis del fosfinato **188** se comenzó con la protección del grupo hidroxilo en C-3 de la Diosgenina (**80**), para lo cual se utilizó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (TsCl) en piridina, el producto formado se obtuvo como un sólido blanco (Esquema 40).



Esquema 40. Condiciones de reacción para obtener el compuesto **191**.

Enseguida el producto **191** se llevó sin purificación a reaccionar con el ácido *p*-toluenosulfónico (*p*TSA) en metanol, durante 43.5 horas a 50°C (Esquema 41). El compuesto **180** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 80% después de dos etapas de reacción.



Esquema 41. Reacción del compuesto **191** con *p*TSA para obtener **180**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 56) se observa una señal en 3.36 ppm y que integra para 3 hidrógenos confirmando la presencia del grupo metoxilo en C-3. En 5.36 ppm se encontró una señal doble ($J_{6-7} = 5.4\text{ Hz}$) característica del protón vinílico de H-6. Las dos señales múltiples en 4.42 ppm y 3.06 ppm se asignaron a los bases de oxígeno H-16 y H-3 respectivamente, mientras que las señales dobles de dobles características de los hidrógenos diastereotópicos H-26ec y H-26ax se observaron en 3.48 ppm ($J_{\text{gem}} = 10.9\text{ Hz}$, $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 4.6\text{ Hz}$) y 3.38 ppm ($J_{\text{gem}} = J_{26\text{ax}-25\text{ax}} = 10.9\text{ Hz}$) respectivamente. Las señales en 1.02 ppm, 0.98 ppm, 0.80 ppm y 0.79 ppm corresponden a los metilos CH_3 -19, CH_3 -21 ($J_{21-20\beta} = 6.9\text{ Hz}$), CH_3 -27 ($J_{27-25\text{ax}} = 6.3\text{ Hz}$), y CH_3 -18 respectivamente.

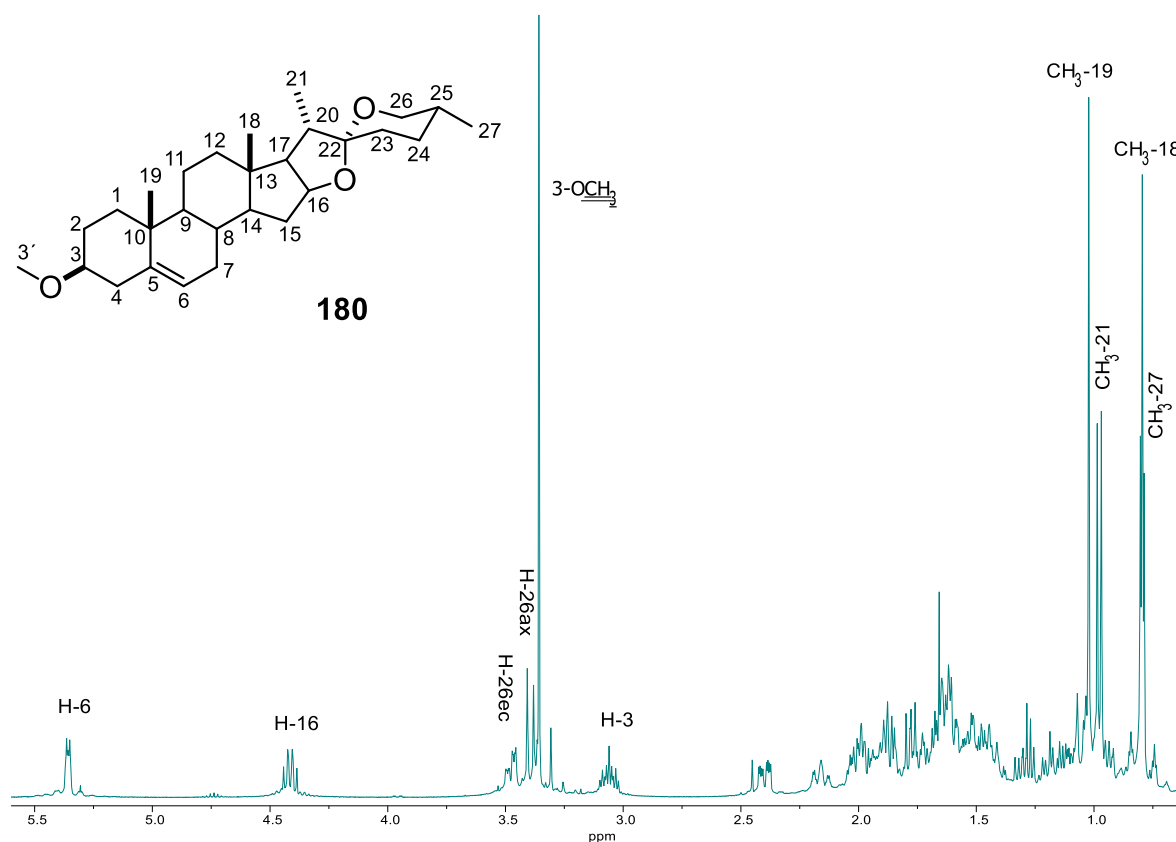
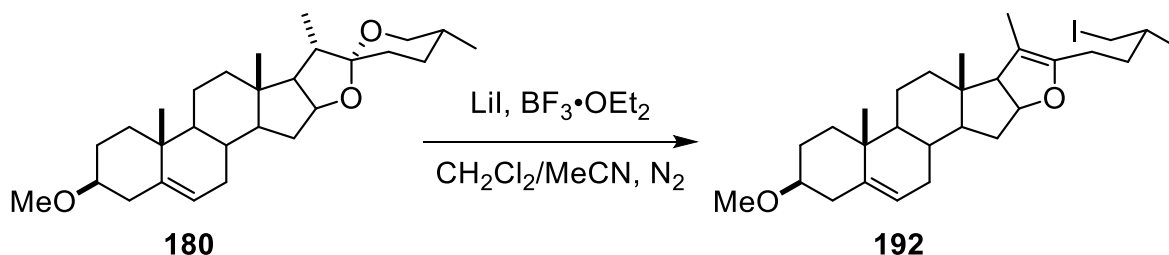


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del compuesto **180**.

Continuando con la metodología de síntesis, el compuesto **180** se sometió a condiciones de apertura del anillo F, inicialmente se consideró la síntesis del derivado 26-tosiloxi **182** (Esquema 39), sin embargo, mediante una búsqueda de condiciones de reacción se encontró que los derivados tosilados son poco reactivos frente al fosfito de trietilo ($\text{P}(\text{OEt})_3$) [118]. Por esta razón se decidió modificar la ruta de síntesis, de esta manera se llevó a cabo la obtención del derivado **192** con un átomo de yodo en C-26 empleando las condiciones de reacción mostradas en el esquema 42.



Esquema 42. Condiciones empleadas para la obtención del compuesto **192**.

El compuesto yodado **192** se obtuvo como un sólido blanco en bajo rendimiento acompañado del producto yodado con desprotección de MeO-3, con la finalidad de aumentar el rendimiento del compuesto **192** se realizaron varios ensayos modificando las condiciones de reacción (Tabla 5).

Tabla 5. Condiciones de reacción utilizadas para obtener **192**.

Ensayo	LiI	BF ₃ ·OEt ₂	Temp.	Tiempo	Rendimiento (%)
1	3 eq	6 eq	t.a.	2 h	21
2	3 eq	6 eq	41°C	1 h	17
3	3 eq	6 eq	0°C	20 h	13*
4	3 eq	3 eq	41°C	20 h	9*
5	3 eq	6 eq	41°C	1 h	16%*
6	3 eq	6 eq	0°C	4 h	12%
7	20 eq	10 eq	t.a.	1 h	8%
8	3 eq	6 eq	30°C	1 h	12%
9	3 eq	6 eq	30°C	30 min	32%*
10	3 eq	6 eq	30°C	30 min	24%

El ensayo 9 fue el que proporcionó mejores rendimientos, el producto **192** es extremadamente sensible a la luz y la humedad, por lo que se llevó a la siguiente reacción el mismo día de su obtención. En el espectro de RMN de ¹H (Figura 57) del compuesto **192** se destaca principalmente la ausencia de la señal doble correspondiente al metilo C-21 y ahora se observan 3 señales simples en 1.61 ppm, 1.03 ppm y 0.70 ppm que pertenecen a los metilos CH₃-21, CH₃-19 y CH₃-18 respectivamente, además de la señal doble ($J_{27-25ax} = 6.3$ Hz) en 1.00 ppm de Me-27. Las dos señales dobles de dobles en 3.26 ppm ($J_{gem} = 9.6$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 4.1$ Hz) y 3.16 ($J_{gem} = 9.6$ Hz, $J_{26ax-25ax} = 5.9$ Hz) se asignaron a los hidrógenos diastereotópicos H-26ec y H-26ax, mientras que las señales múltiples en 4.75 ppm

y 3.07 ppm se asignaron a los H-16 y H-3 base de oxígeno. Se continúa observando la señal del protón vinílico ($J_{6-7} = 5.3$ Hz) en 5.37 ppm.

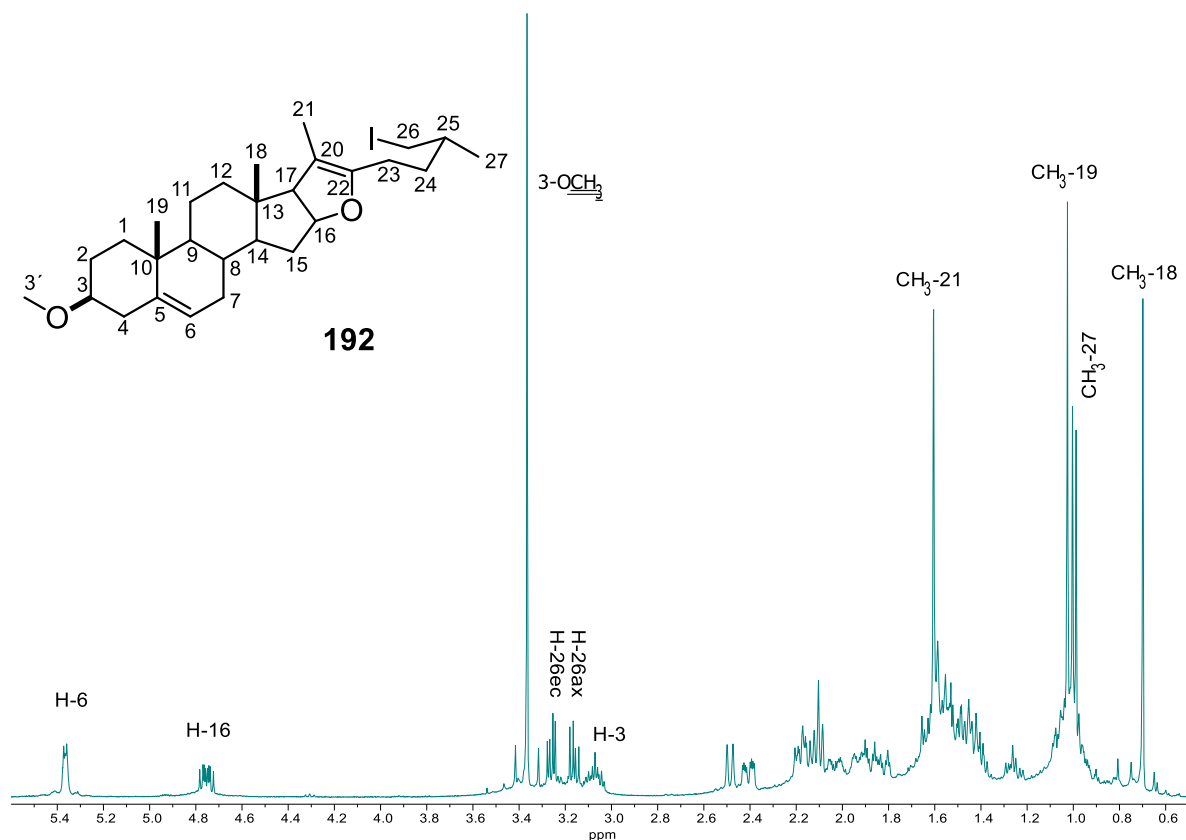
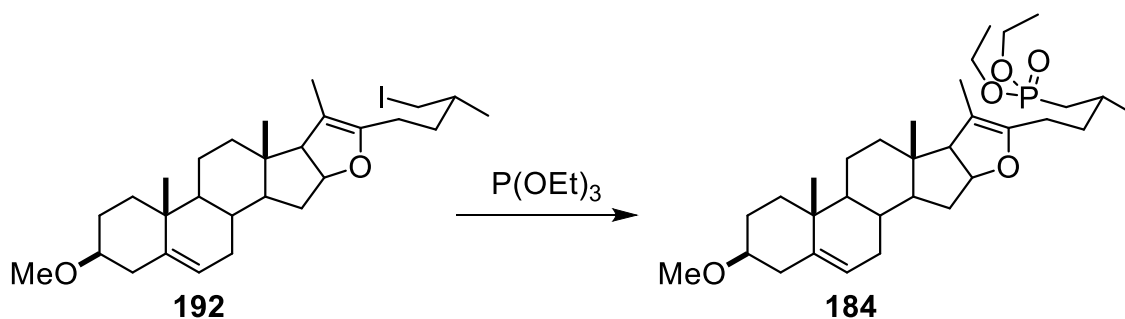


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del compuesto **192**.

La reacción de Michaelis-Arbuzov ha sido poco explorada para esteroides, debido a la escasa información de condiciones de reacción empleando esteroides, por lo que se decidió comenzar con una prueba a temperatura ambiente y 20 eq de fosfito de trietilo ($\text{P}(\text{OEt})_3$) (Esquema 43); sin embargo, después de 20 horas de reacción se continuaba observando materia prima, por lo que se aumentó la temperatura a 80°C . A las 24 horas de haber elevado la temperatura no se observaron cambios en la reacción, por consiguiente, se adicionaron 50 eq de $\text{P}(\text{OEt})_3$ a la reacción.



Esquema 43. Reacción de **192** con P(OEt)_3 .

Después de 48 horas la reacción continuaba sin cambio aparente, por lo que se procedió a aumentar la temperatura a 120°C durante 24 horas. El compuesto **184** se obtuvo en un rendimiento del 13% después de la purificación en una columna cromatográfica. Con la finalidad de aumentar el rendimiento, la reacción se realizó con 40 eq de P(OEt)_3 a 120°C y después de 24 horas se observaba escasamente la formación del compuesto **184** por lo que fue necesario agregar más P(OEt)_3 hasta un total de 250 eq. El producto **184** se obtuvo después de 90 horas de reacción en un 41% de rendimiento después la purificación y confirmado por RMN de ^{31}P .

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 58) del fosfonato **184** se observa una señal múltiple en 4.10 ppm que integra para un total de 6 hidrógenos que corresponde a los protones de H-26 que se encuentran traslapados con los protones de los metilenos del grupo fosfonato H-27a y H-27b. A su vez la señal múltiple en 1.33 ppm confirma la obtención del fosfonato **184**. El resto de las señales del esqueleto esteroide se observan sin cambios significativos.

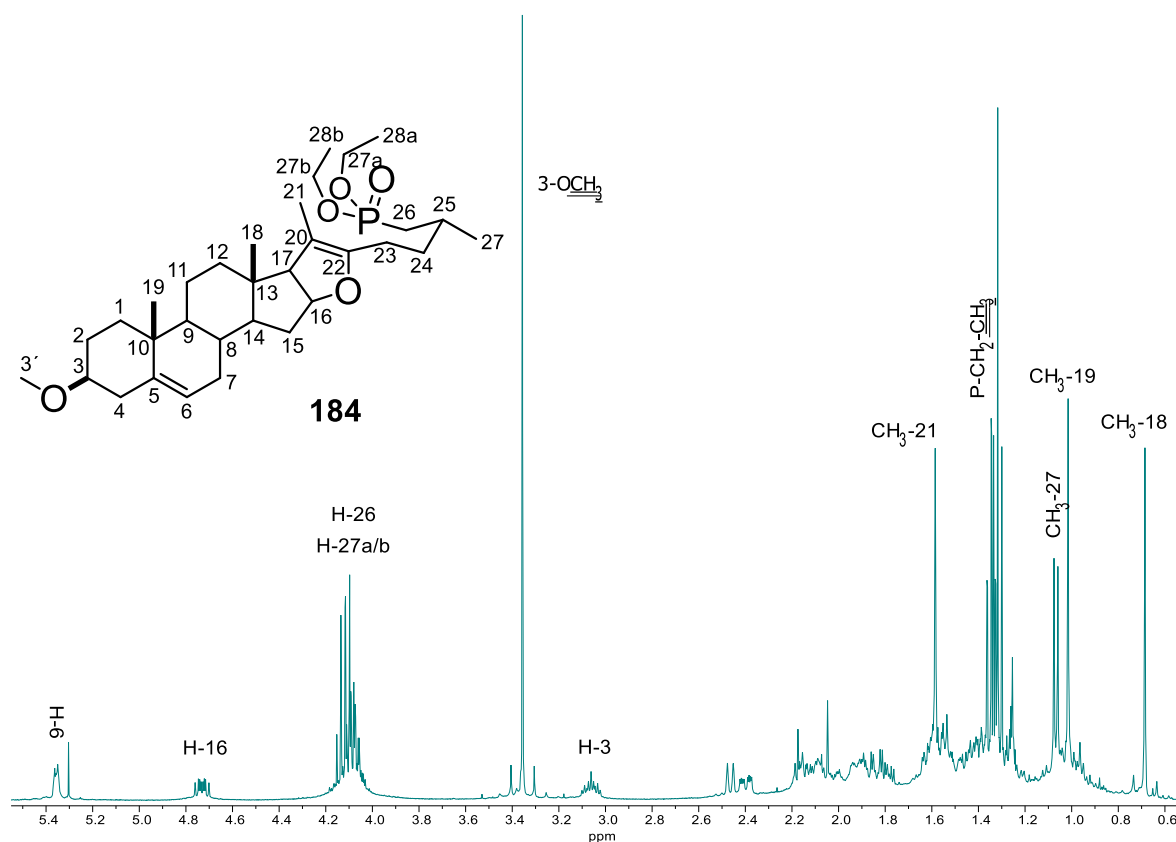
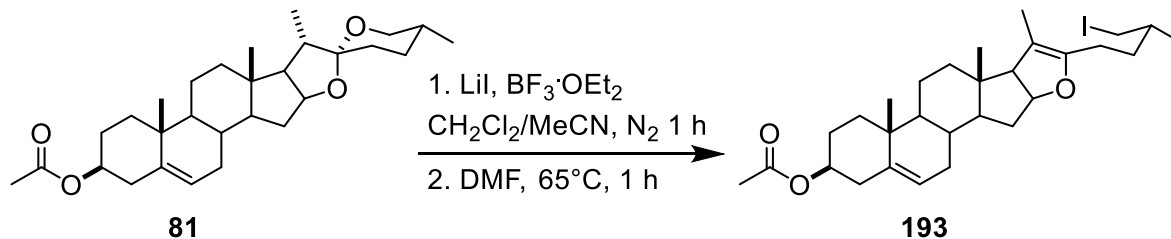


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del fosfonato **184**.

Debido a las complicaciones mencionadas para la obtención del fosfonato **184**, aunado al bajo rendimiento y baja estabilidad del compuesto yodado **192**, se procedió a cambiar el grupo protector del 3-OH por un acetilo (Esquema 21, apartado 6.2).

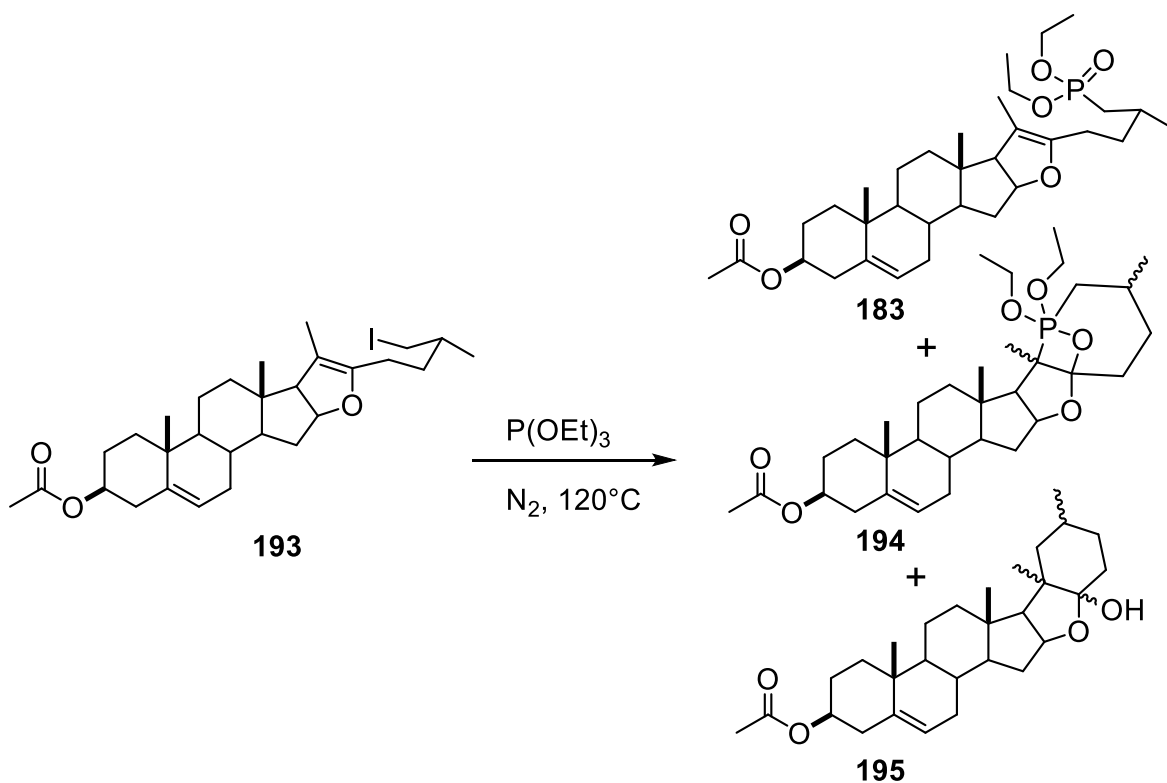
A continuación **81** se sometió a la reacción de apertura y subsecuente yodación (Esquema 44) en condiciones similares a las utilizadas para obtener el compuesto **192**, pero esta vez aumentando el tiempo de reacción a 1 hora.



Esquema 44. Condiciones de reacción para la obtención del compuesto **193**.

La obtención del compuesto **193** se confirmó mediante la comparación de la RMN (^1H y ^{13}C) con lo reportado por Wei-Sheng y colaboradores [119]. El compuesto yodado **193** se obtuvo como un sólido amorfo con un rendimiento del 75% luego de su purificación por cromatografía en columna, cabe señalar que, al igual que lo observado para la obtención del compuesto **192**, se encontró un segundo producto que corresponde a la desprotección del producto deseado.

Posteriormente, se hizo reaccionar el compuesto **193** con $\text{P}(\text{OEt})_3$ obteniendo tres productos (Esquema 45). El producto mayoritario de la reacción es el compuesto **183**, un fosfonato acíclico de aspecto de laca transparente y el cual se esperaba como único producto. Por su parte, el compuesto **194** corresponde a una molécula de estructura cíclica, un fosforado pentacoordinado que corresponde a un isómero estructural del compuesto **183**. Finalmente, el compuesto **195** exhibe la reconstrucción del anillo F, pero sin la fusión espirocetálica de C-20, presentando un grupo hidroxilo en el carbono cabeza de puente C-22.



Esquema 45. Reacción del compuesto yodado **193** con $\text{P}(\text{OEt})_3$.

En un inicio la reacción se realizó utilizando las mejores condiciones empleadas para la obtención del compuesto **184**. Sin embargo, dado que los tiempos de reacción para el compuesto **184** eran relativamente largos se optó por realizar la reacción vía irradiación con microondas. A continuación, se presentan los resultados observados en la tabla 6.

Tabla 6. Condiciones de reacción para la obtención del compuesto **183**.

Ensayo	Condiciones	Productos (%)		
		183	194	195
1	P(OEt) ₃ (250 eq), 120°C, 53 h	63	----	----
2	P(OEt) ₃ (300 eq), 120°C, 48 h	80	&	----
3	P(OEt) ₃ (30 eq), MW (200°C), 20 min	55	----	----
4	P(OEt) ₃ (200 eq), 120°C, 49 h	95	----	----
5	P(OEt) ₃ (20 eq), 120°C, 72 h	73.1	7.2	&
6	P(OEt) ₃ (30 eq), MW (200°C), 2 h	53	&	&
7	P(OEt) ₃ (30 eq), 120°C, 144 h	65.5	4.5	9.9
8	P(OEt) ₃ (30 eq), MW (200°C), 2 h	65	0.9	11.5
9	P(OEt) ₃ (30 eq), MW (200°C), 2 h	71.9	1.4	12
10	P(OEt) ₃ (100 eq), 120°C, 50 h	70.1	2.6	9.7
11	P(OEt) ₃ (30 eq), MW (200°C), 2 h	68.8	1.2	10.3
12	P(OEt) ₃ (30 eq), MW (200°C), 2 h	67.8	1.0	8.7
13	P(OEt) ₃ (30 eq), MW (200°C), 2 h	71.4	0.9	9.1

&=Rendimiento no determinado.

Como se puede observar en la tabla 6, el rendimiento del fosfonato **183** es mayor al sustituir el grupo protector del hidroxilo del 3-OH. En el espectro de RMN de ¹H (Figura 59) del fosfonato **183** se observa cierta similitud a su análogo **184**, por ejemplo, la señal doble en 5.31 ppm (*J*₆₋₇ = 5.1 Hz) del protón vinílico de H-6; las señales múltiples bases de hidroxilo H-16 y H-3 se observaron en 4.66 ppm y 4.53 ppm respetivamente, mientras que en 4.01 ppm se observó una señal múltiple que integra para 6 hidrógenos que corresponde al traslape de los

protones de H-26 y H-27. La presencia del grupo fosfonato se confirmó debido a la señal triple en 1.30 ppm ($J_{28-27} = 7.1$ Hz) que integra para 6 hidrógenos de los metilos del fosfonato **183**. Los metilos terciarios CH₃-21, CH₃-19 y CH₃-18 corresponden a las señales simples en 1.51 ppm, 0.96 ppm y 0.61 ppm respectivamente, mientras que el metilo secundario CH₃-27 ($J_{27-25ax} = 6.7$ Hz) se asignó a la señal doble en 1.00 ppm.

Por otro lado, el análisis por espectrometría de masa alta resolución mostró el ión molecular esperado para el compuesto **183** de 577.3633 (M+H)⁺, calc. 576.3580 confirmando la obtención del producto. El espectro de RMN de ³¹P (Figura 60) confirmó la formación del fosfonato **183**, debido a la presencia de una única señal en 32.37 ppm.

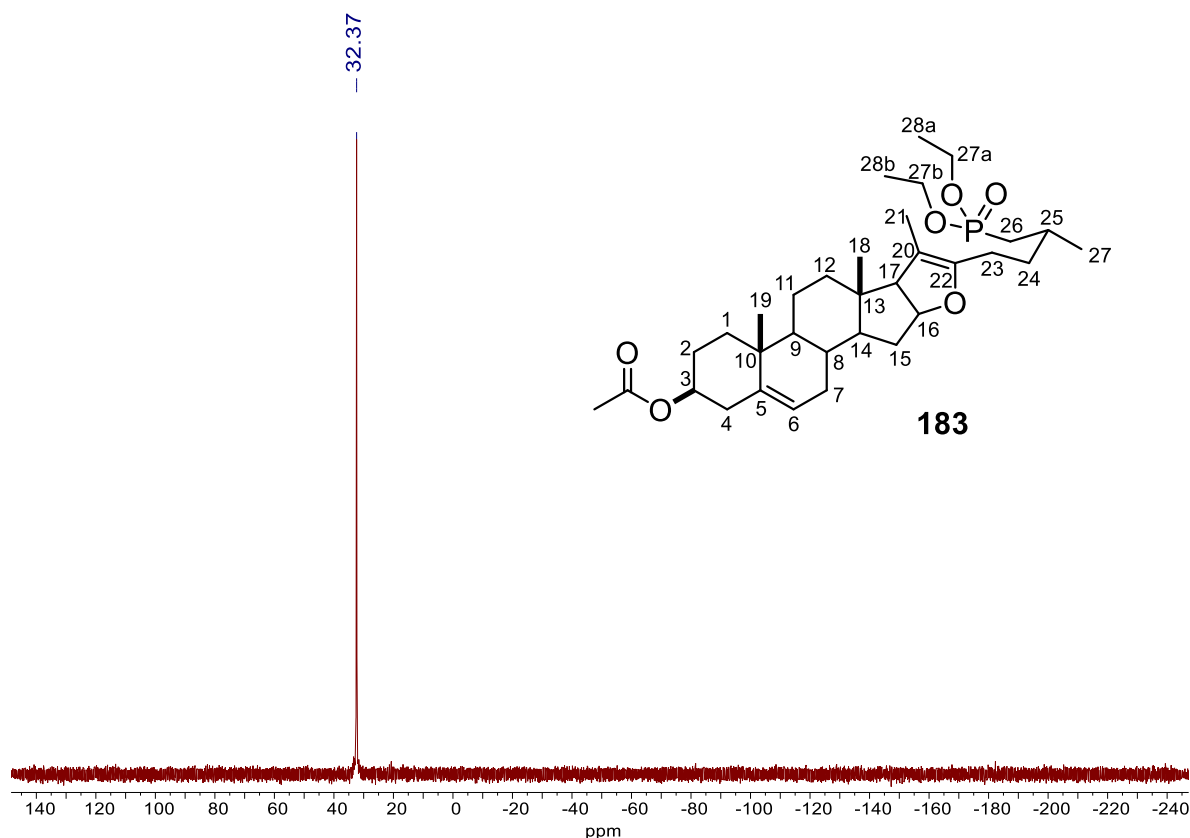
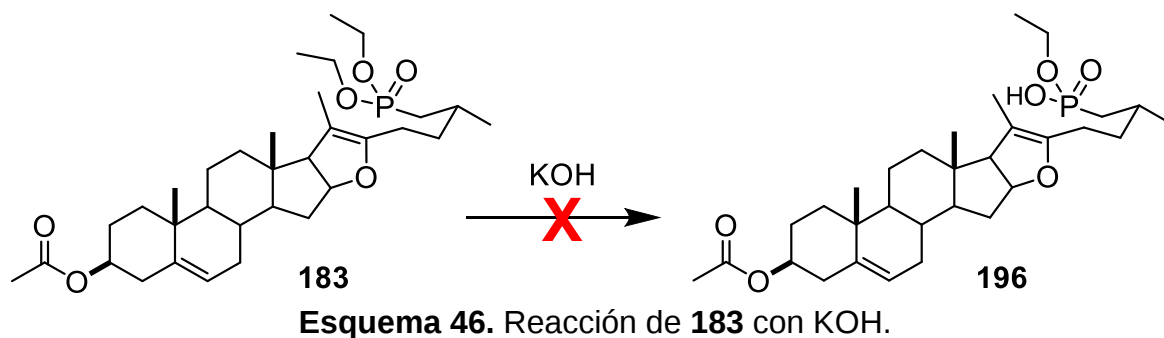
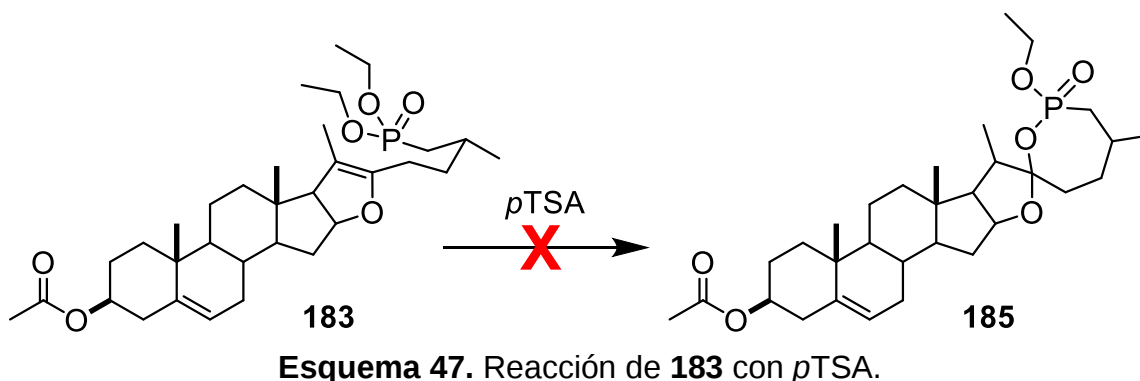


Figura 60. Espectro de RMN de ³¹P (162 MHz) en CDCl₃ del compuesto **183**.

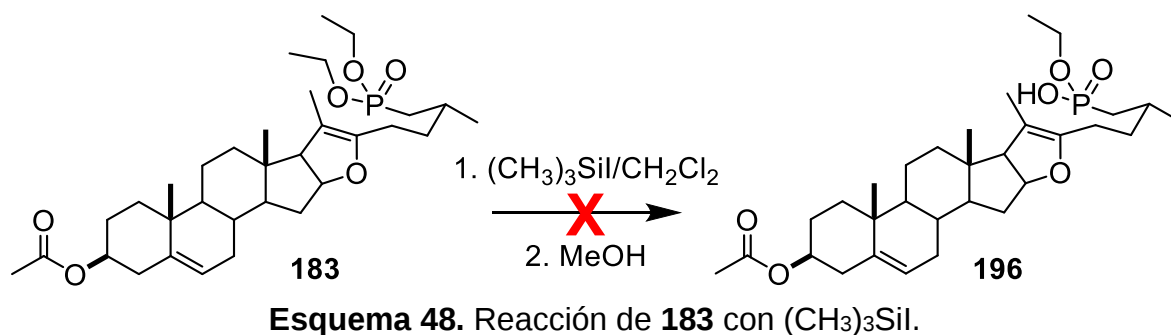
Una vez confirmada la obtención del fosfonato **183**, se dio inicio a la última etapa del proyecto la cual consistía en la reconstrucción del anillo F para obtener un análogo del Acetato de diosgenina **81** pero ahora con el átomo de fósforo sustituyendo el átomo de oxígeno “O-26”, para este propósito se hizo reaccionar **183** con hidróxido de potasio (KOH) con la finalidad de hidrolizar uno de los etoxilos de fósforo (Esquema 46). Sin embargo, aun utilizando 40 eq de KOH la reacción no procede.



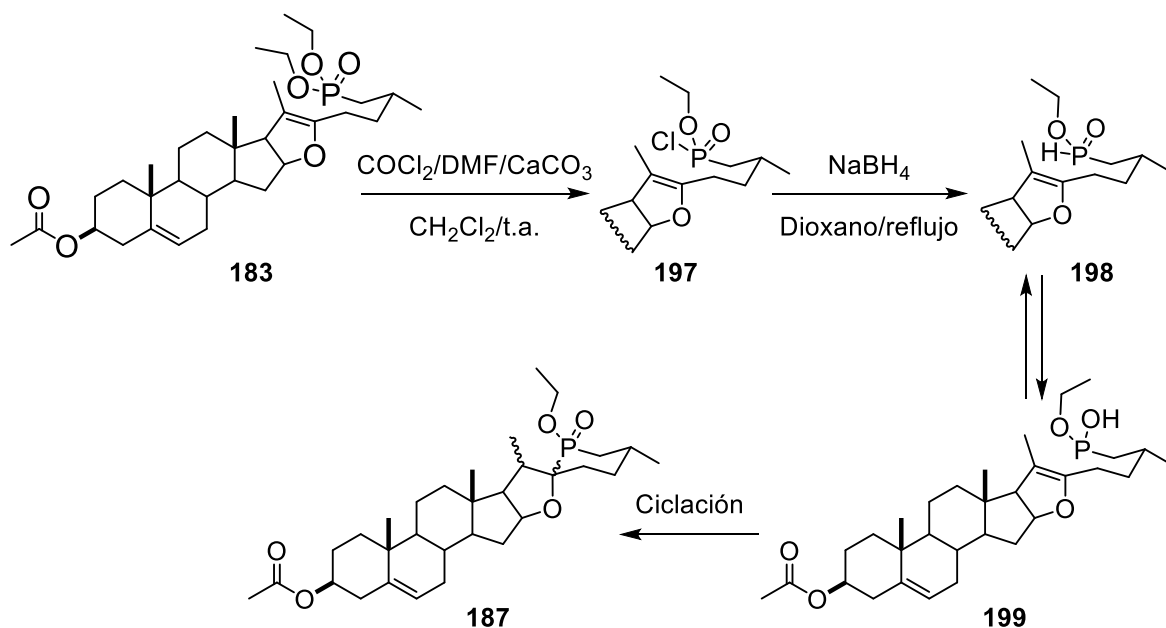
Ya que en condiciones básicas **183** no reacciona, se consideró cambiar a condiciones ácidas por lo que se utilizó el *p*TSA con el compuesto **183** para inducir la ciclación (Esquema 47), sin embargo, el producto obtenido carecía de la cadena alifática y por lo tanto del fosfonato.



Con los resultados obtenidos de las dos reacciones anteriores se procedió a hacer la sililación del dialquil fosfonato **183** usando iodotrimetilsilano ((CH₃)₃Sil) para obtener un intermediario fosfonato sililado, que mediante el tratamiento posterior con metanol (MeOH) produciría el derivado de ácido fosfónico **196** (Esquema 48). Sin embargo, el fosfonato no reaccionó en estas condiciones y en su lugar se obtiene el producto de desprotección con hidroxilo en C-3.

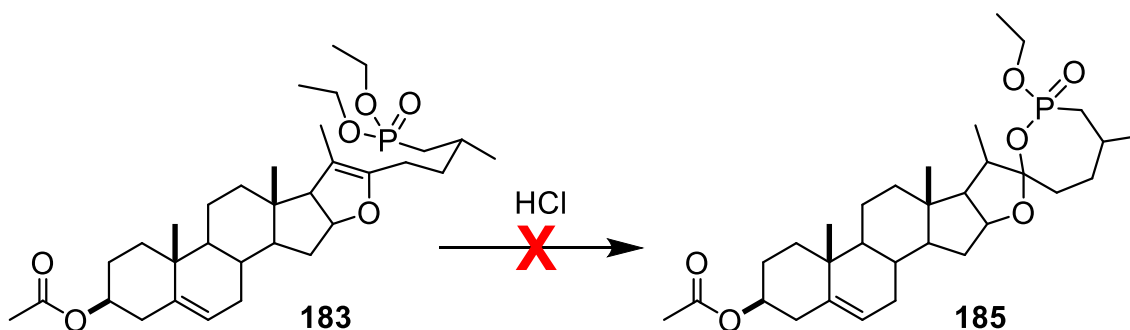


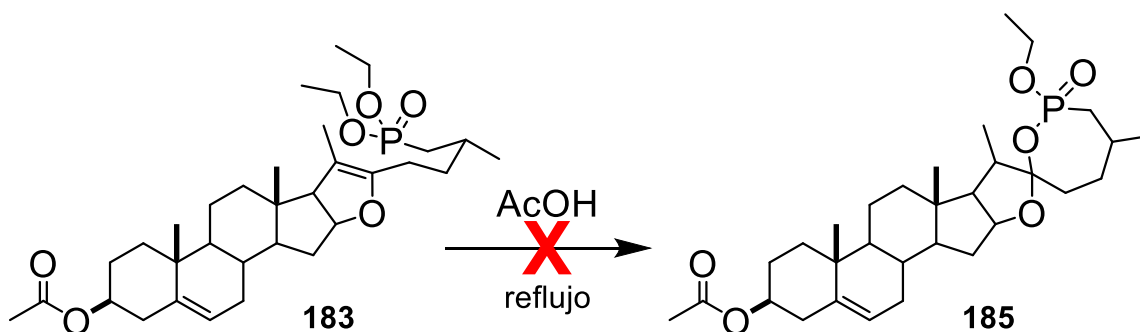
En la búsqueda de condiciones de reacción para fosfonatos encontramos que las reacciones más convenientes para la formación de enlaces carbono-fósforo implican un ataque nucleofílico por un centro de fósforo trivalente en un sitio de carbono deficiente en electrones [120]. Por tal motivo, una alternativa adicional implicaría la reducción del fosfonato **183** pasando por el cloruro de monoéster intermediario **197**, el producto de reducción **198** (pentavalente) se encontraría en un equilibrio dinámico con la especie de fósforo trivalente **199** el cual sería susceptible a una ciclación y formación del anillo F para obtener el fosfinato **187** (Esquema 49). Sin embargo, bajo las condiciones de reacción mostrados no se observó la formación el producto **198**.



Esquema 49. Reducción de **183** para la obtención del fosfinato **187**.

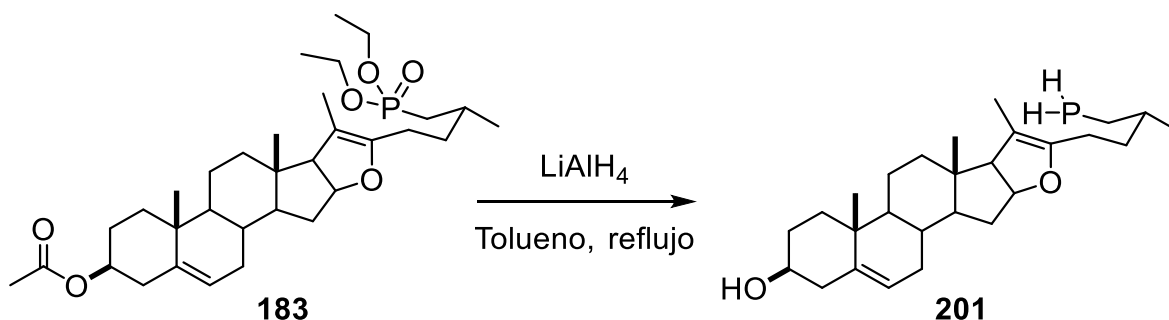
Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la prueba con el *p*TSA, se consideró realizar esta vez la reacción con un ácido inorgánico, se empleó el ácido clorhídrico (HCl) para la reacción con el compuesto **183** (Esquema 50). Sin embargo, se obtuvo como producto resultante el mismo obtenido con *p*TSA.





Esquema 52. Reacción de **183** con AcOH.

Si más de un enlace carbono-fósforo está presente en la molécula objetivo, la valencia del centro de fósforo debe reducirse después de la formación del primer enlace. Aunque varios reactivos se han utilizado para la reducción de óxidos de fosfina, estos plantean problemas para su uso con ésteres de fósforo pentavalentes; específicamente, en la eliminación del enlace éster en lugar del oxígeno fosforilo [120]. Considerando lo anterior se realizó la reducción del fosfonato **183** (Esquema 53), para ello se adicionó el LiAlH_4 a la solución de **183** en THF para obtener el compuesto **201**.



Esquema 53. Reacción de **183** con LiAlH_4 .

Después de realizar la purificación del crudo de reacción y mediante el análisis de la RMN de ^{31}P (Figura 61) se observó que el fosfonato **183** se había reducido por completo, así como la presencia de cuatro productos. Tras una búsqueda en la literatura sobre compuestos fosforados se logró identificar los productos. La señal en 31.74 ppm corresponde al oxido de fosfina cíclica **202**, mientras que la señal en 4.69 ppm pertenece al oxido de fosfina acíclica **203**. Además, se observaron dos fosfinas, la señal en -60.21 ppm pertenece a la fosfina cíclica **204**, en tanto que la fosfina acíclica **201** se encuentra en -160.52 ppm.

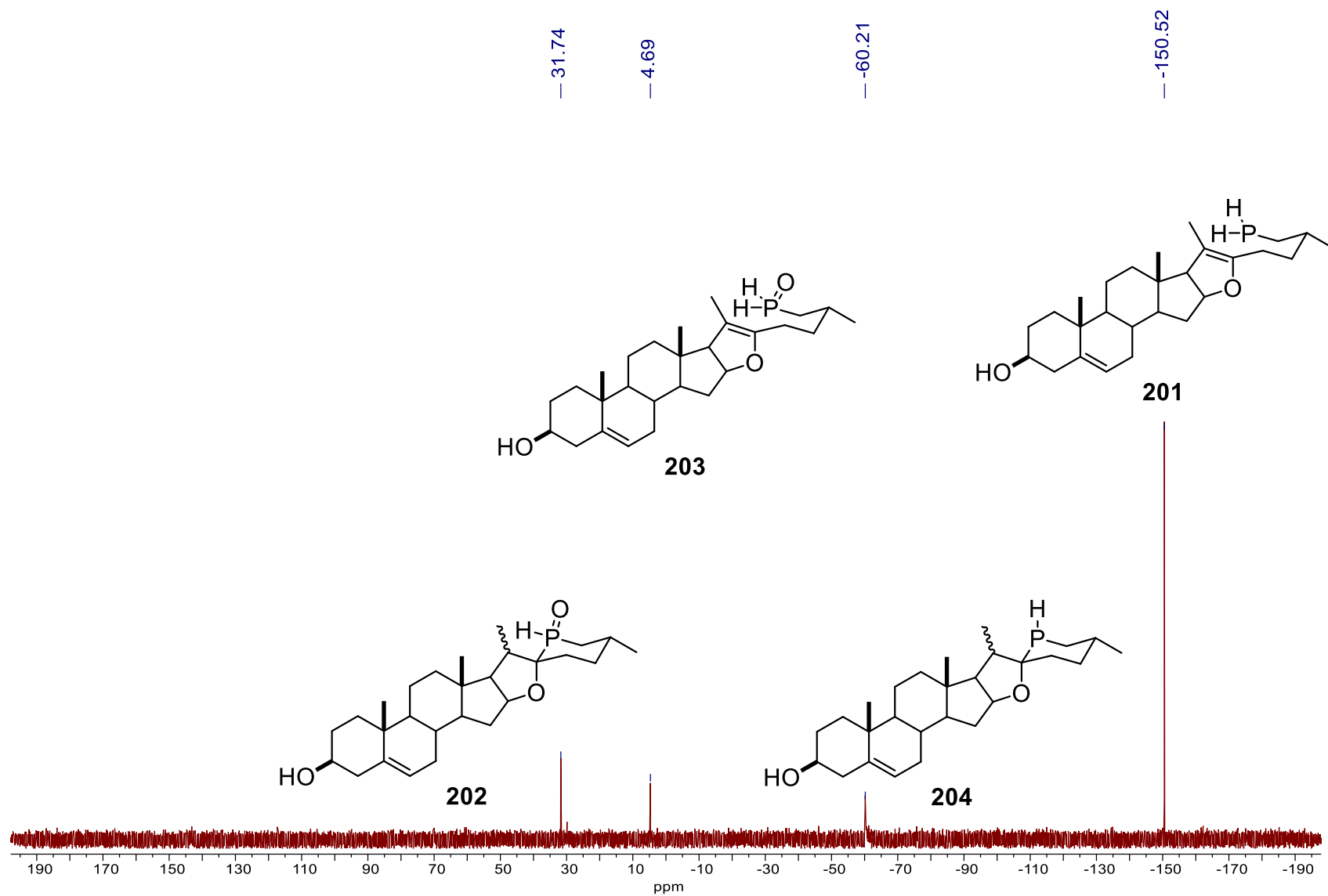


Figura 61. Espectro de RMN de ^{31}P (162 MHz) en CDCl_3 de la reducción de **183** con LiAlH_4 .

Con los datos observados en la RMN de ^{31}P de la reducción de **183** con LiAlH_4 , se procedió a realizar otros ensayos variando las condiciones de reacción para poder aislar los compuestos **201-204**. Los resultados de estos ensayos se muestran en la tabla 7.

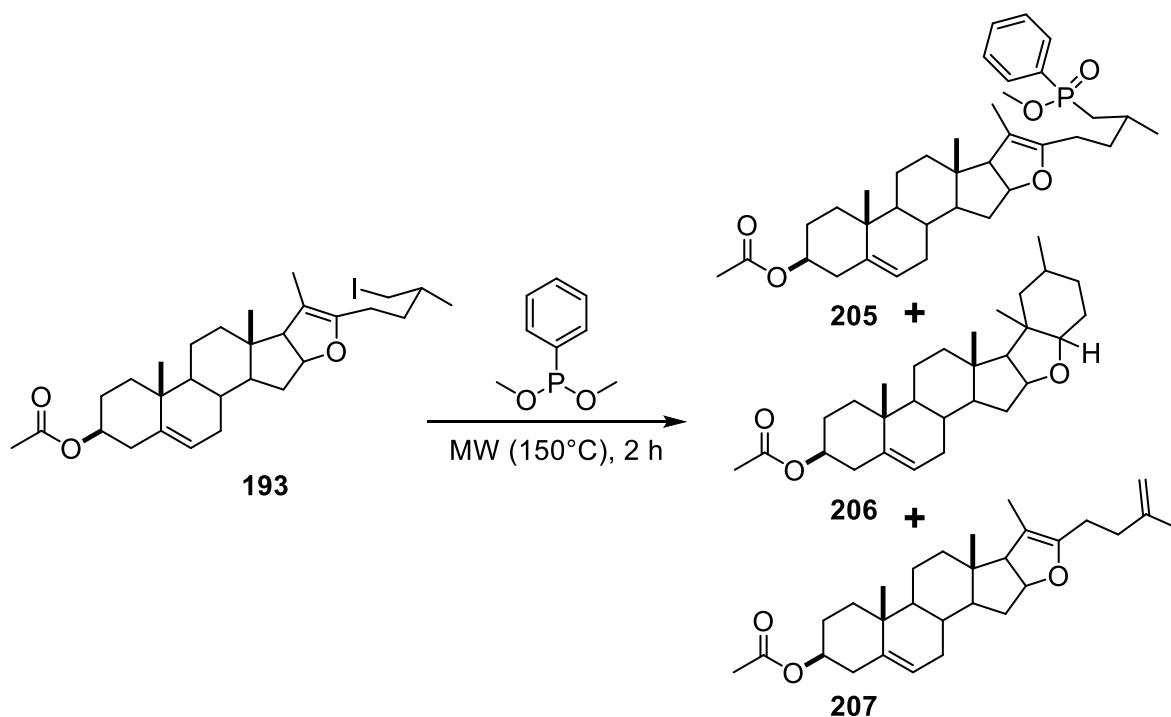
Tabla 7. Condiciones para la reacción del fosfonato **183** con LiAlH_4 .

Ensayo	Metodología	Compuesto			
		201	202	203	204
1	LiAlH_4 (3 eq)/THF/reflujo/1.5 h	X ^a	X	X	X
2	LiAlH_4 (5 eq)/THF/reflujo/3 h	X	X		X ^a
3	LiAlH_4 (30 eq)/Xileno/reflujo/1.5 h		X	X ^a	X
4	LiAlH_4 (10 eq)/THF/cánula/t.a./1 h	X	X	X ^a	X
5	LiAlH_4 (10 eq)/THF/MW 200°C/2 h	X		X ^a	
6	LiAlH_4 (10 eq)/THF/reflujo/30 minutos	X	X	X ^a	X
7	LiAlH_4 (10 eq)/THF/t.a./30 minutos	X	X		X ^a
8	LiAlH_4 (6 eq)/THF/reflujo/3 h		X ^a	X	X
9	LiAlH_4 (5 eq)/THF/reflujo/1 h		X	X ^a	

^a: Producto mayoritario

Debido a que en todas las pruebas realizadas se obtuvo algún tipo de mezcla de los compuestos **201** a **204** y que, además, los cuatro productos son extremadamente sensibles a la presencia de aire, no fue posible su aislamiento y por lo tanto, su identificación mediante técnicas espectroscópicas (RMN, IR, EM).

Una posible solución a las complicaciones para la separación de los productos obtenidos de la reducción de **183** con LiAlH_4 sería emplear otro reactivo de fósforo diferente al fosfito de trietilo ($\text{P}(\text{OEt})_3$), por lo que se hizo reaccionar el compuesto yodado **193** frente al dimetil fenilfosfonito (Esquema 54). El resultado de la reacción fue la obtención del fosfonato **205**, junto con 2 productos adicionales.



Esquema 54. Reacción del compuesto yodado **193** con dimetil fenilfosfonito.

El fosfonato **205** se obtiene con un 11% de rendimiento después de la purificación por cromatografía en columna. Además, se obtuvo el producto **206** que a diferencia del compuesto **195** carece del grupo hidroxilo en C-22. El producto **207** exhibe la ausencia del fosfonato en la cadena alifática y en su lugar presenta un alqueno terminal.

Puesto que los resultados obtenidos de la reacción anterior no fueron del todo los esperados, se decidió trabajar nuevamente con la reacción del fosfonato **183** en presencia de LiAlH_4 . A continuación, en la tabla 8 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 8. Reactividad de **183** frente a LiAlH_4 .

Ensayo	Metodología	Compuesto			
		201	202	203	204
10	LiAlH_4 (7 eq)/THF/t.a./1.5 h		X	X	X ^a
11	LiAlH_4 (7 eq)/THF/t.a./1.5 h		X ^a	X	
12	LiAlH_4 (3 eq)/THF/t.a./1.5 h	X ^a	X	X	X
13	a) LiAlH_4 (7 eq)/THF/t.a./5 min	X ^a			
	b) LiAlH_4 (7 eq)/THF/t.a./30 min	X ^a			

	c) 13b/ácido tartárico	X		X	
	d) LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./1 h	X ^a			
	e) LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./1.5 h	X			
	f) LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./2 h	X			
14	LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./30 min			X	X
15	a) LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./15 min/ácido tartárico	X ^a		X	
	b) 15a/50°C/30 min	X ^a		X	
	c) 15a/50°C/15 h	X ^a		X	
	d) LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./30 min/ácido tartárico	X ^a		X	
	e) 15d/50°C/30 min	X ^a		X	
	f) 15d/50°C/15 h	X	X	X ^a	
	g) LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./45 min/ácido tartárico	X ^a		X	
	h) 15g/50°C/30 min	X ^a		X	
	i) 15g/50°C/15 h	X	X	X ^a	
	j) LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./1 h/ácido tartárico	X ^a		X	
	k) 15j/50°C/30 min	X ^a		X	
	l) 15j/50°C/15 h	X ^a		X	
16	LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./15 min/ácido tartárico	X ^a			
	LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./1 h/ácido tartárico		X	X	X ^a
	Purificación por columna cromatográfica	X	X ^a	X	X
17	LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./1 h/ácido tartárico		X		X ^a
18	a) LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./15 min/ácido tartárico /H ₂ O ₂ (0.01 mL)	X		X ^a	
	b) LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./45 min/H ₂ O ₂ (0.01 mL)			X	X
	c) LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./1 h/ácido tartárico	X ^a		X	
	d) 18c/50°C/30 min			X	
	e) 18c/H ₂ O ₂ (0.01 mL)		X	X ^a	
	f) 18c/H ₂ O ₂ (0.01 mL)/50°C/30 min		X ^a		
	g) 18c/Et ₂ O		X	X ^a	X
	h) 18c/Et ₂ O/50°C/30 min		X ^a	X	X
	i) 18c/Et ₂ O/H ₂ O ₂ (0.01 mL)		X ^a	X	
	j) 18c/Et ₂ O/H ₂ O ₂ (0.01 mL)/50°C/30 min		X ^a	X	
19	LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./15 min/H ₂ O ₂ (0.1 mL)/ 10 min/Et ₂ O		X ^a	X	
	LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./15 min/H ₂ O ₂ (0.1 mL)/ 10 min/ Et ₂ O/50°C/1 h		X ^a	X	
	LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./15 min/H ₂ O ₂ (0.1 mL)/ 10 min/I ₂ en MeOH/1 h		X	X	
20	LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./15 min/H ₂ O ₂ (0.5 mL)1 h		X ^a	X	
	LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./15 min/H ₂ O ₂ (0.5 mL)/ 50°C/5 h		X ^a	X	
	LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./15 min/H ₂ O ₂ (0.5 mL)20 h		X ^a	X	
21	LiAlH ₄ (7 eq)/THF/t.a./8 min/H ₂ O ₂ (0.5 mL) 5 min		X ^a	X	

Como se puede observar en la tabla 8, se realizaron varios ensayos para la reacción del fosfonato **183** frente a la reducción con LiAlH_4 , sin lograr el aislamiento e identificación completa de alguno de los productos obtenidos. Al tratar la muestra con H_2O_2 se observó una tendencia hacia los productos **202** y **203**.

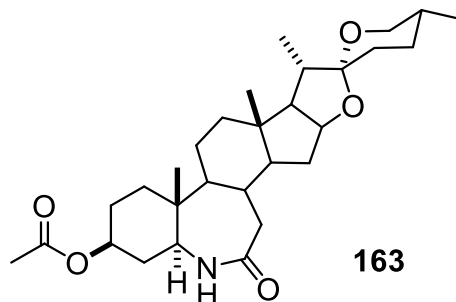
Finalmente con los datos obtenidos al momento en relación a la síntesis de fosfoesteroides espirostánicos, se lograron aislar e identificar nuevos esteroides de cadena lateral abierta conteniendo al átomo de fósforo, además estos resultados representan el primer estudio de la reactividad de una sapogenina espirostánica frente a reacciones de inserción del átomo de fósforo.

7. CONCLUSIONES

La síntesis de la nueva 6-azadiosgenina **154** se llevó a cabo a partir de diosgenina **80** en un 31% de rendimiento global y su mecanismo de ciclación ha sido descrito; este compuesto se descompone después de tres días aún en refrigeración y atmósfera inerte. El 5,6-secoesteroide **150** se obtuvo en buen rendimiento y tiempos cortos de reacción comparado con otros reportes de análogos; el fragmento espirocetálico de **150** se mantiene sin modificación bajo las condiciones de oxidación de Jones, por lo que este derivado representa un síntón interesante para reacciones subsecuentes del núcleo esteroestánico.

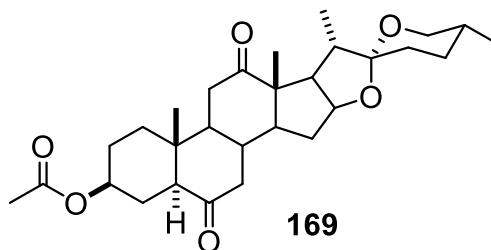
La β -oxaziridina **156** se obtuvo en buenos rendimientos a partir de **154** y representa el primer ejemplo de una oxaziridina esteroestánica; a diferencia de **154** el producto **156** demostró ser estable a temperatura ambiente. La estereoquímica de **156** se estableció como β -configuración en C-5 y C-6, a través del análisis comparativo con los datos espectroscópicos reportados para la síntesis de otros análogos.

Se llevó a cabo la síntesis y caracterización de la 6-aza-B-homo-diosgenina **163**, contribuyendo con el primer ejemplo de un 6-azaesteroide conservando la función espirocetálica de diosgenina. El compuesto **163** se obtuvo mediante una síntesis lineal de 7 etapas de reacción con un rendimiento global de 15%.

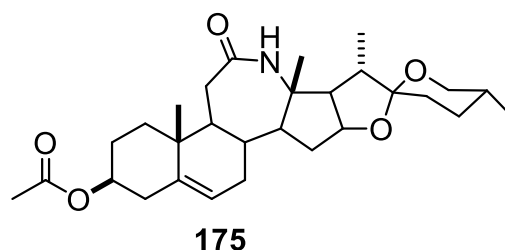
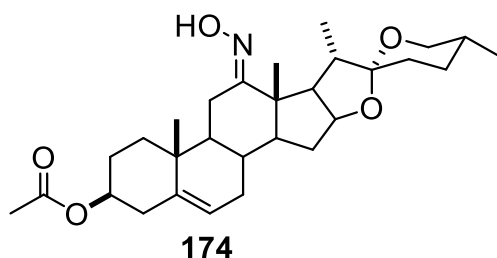


Aunque se realizaron varios intentos para la síntesis de la 6-aza-B-homobotogenina **173**, solo fue posible la obtención de la dicetona **169**. Sin embargo, el

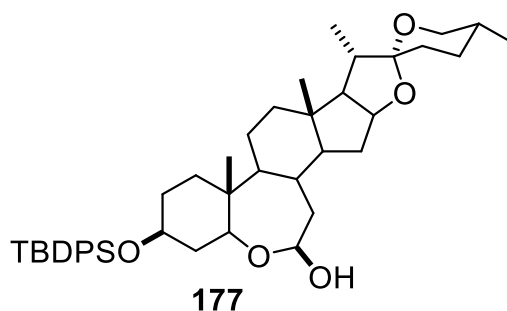
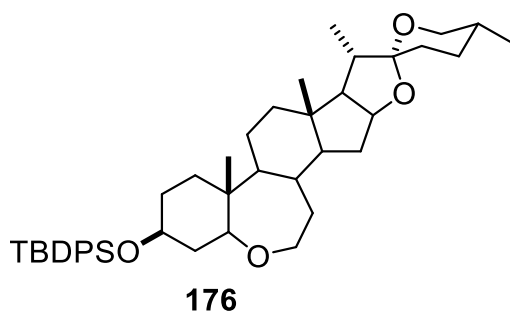
compuesto **169** es un compuesto prometedor para una gran cantidad de modificaciones químicas.



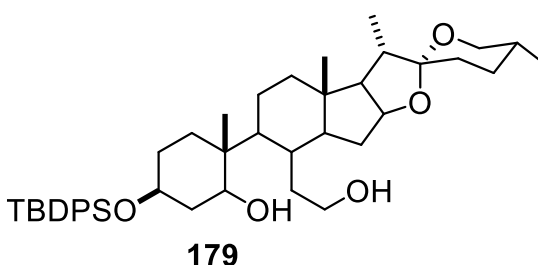
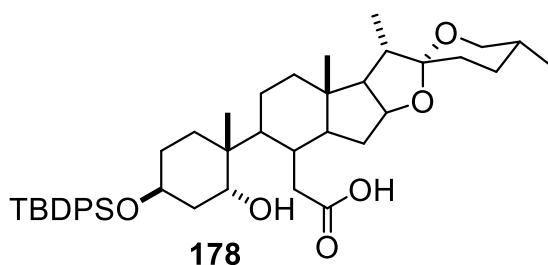
Aprovechando la función cetona de C-12 en la botogenina, se llevó a cabo la síntesis de la 12-oxima **174**; esta en condiciones de reordenamiento de Beckmann produce la 12-aza-C-homo-botogenina **175** en un rendimiento global de 45%. Mediante el análisis espectroscópico de RMN de **175** se determinó la configuración de la oxima **174**, de tipo “E”.



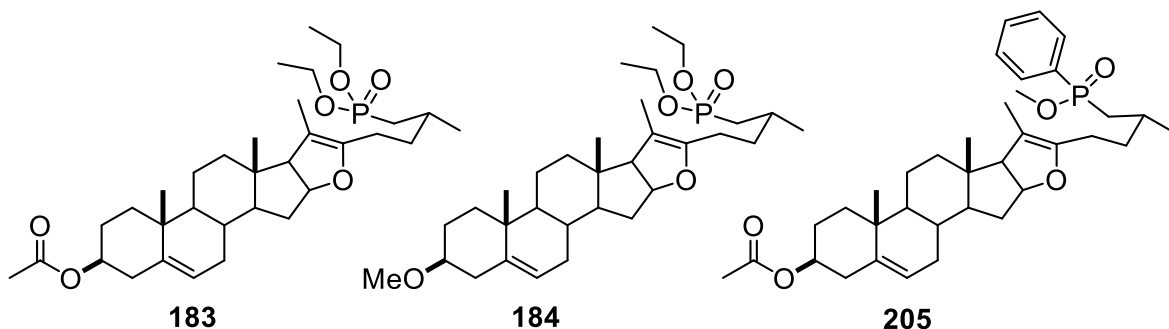
A partir del intermediario acil-azida **152** se obtuvieron los nuevos oxaesteroides **176** y **177** de estructura inusual. Ambos compuestos presentan una fusión *trans* entre los anillos A/B que fue determinada por la correlación a través del espacio (NOESY) de H-5 α con H-3 α ; para el compuesto **177** conteniendo un carbono hemiacetalico en C-6 se determinó orientación β del grupo hidroxilo sustituido en este carbono.



Mediante el tratamiento del 5,6-secoesteroide **150** con LiAlH_4 se obtuvieron los oxasteroides **176-179** en rendimientos moderados. La asignación estructural de los compuestos se realizó mediante el análisis de las técnicas combinadas de RMN (1D y 2D) permitiendo establecer una configuración α del grupo hidroxilo en C-5 y por lo tanto estereoquímica *R* en esa posición del compuesto **178**.



Se llevó a cabo la síntesis de los compuestos yodados **192** y **193** a partir de diosgenina en rendimientos de bajos a moderados, estos compuestos fueron precursores para la síntesis de los nuevos fosfonatos esteroidales **183**, **184** y **205**; más otros compuestos adicionales.



Se realizaron varios ensayos de reacción tanto en medio ácido como en medio básico que conllevaran a la ciclación intramolecular del fosfonato **183** para

la síntesis del fosfinato cíclico **187**, no obstante, mediante la reducción de **183** con LiAlH_4 se observaron óxidos de fosfina y fosfinas análogas al compuesto **187**.

Los resultados obtenidos con fósforo y la diosgenina **80** representan el primer ejemplo del estudio de la reactividad de una sapogenina espirostánica frente a reacciones de inserción del átomo de fósforo en la cadena lateral.

8. REFERENCIAS

- [1] Y.I. Hernandez-Garcia, J.A. Chamizo, M. Kleiche-Dray, J.M. Russell, The scientific impact of mexican steroid research 1935–1965: A bibliometric and historiographic analysis, *J. Assoc. Inf. Sci. Technol.* 67(5) (2016) 1245–1256, doi:10.1002/asi.23493
- [2] R.E. Marker, E. Rohrmann, Sterols. LXXXVIII. Pregnanediols from Sarsasapogenin, *J. Am. Chem. Soc.* 62 (3) (1940) 518–520, doi:10.1021/ja01860a017
- [3] R.E. Marker, T. Tsukamoto, D.L. Turner, Sterols. C. Diosgenin, *J. Am. Chem. Soc.* 62 (9) (1940) 2525–2532, doi:10.1021/ja01866a072
- [4] G. Rosenkranz, From Ruzicka's terpenes in Zurich to Mexican steroids via Cuba, *Steroids* 57 (8) (1992) 409–418, doi:10.1016/0039-128X(92)90085-N
- [5] R.K. Chhatra, A. Kumar, P.S. Pandey, Synthesis of a Bile Acid-Based Click-Macrocyclic and Its Application in Selective Recognition of Chloride Ion, *J. Org. Chem.* 76 (21) (2011) 9086–9089, doi:10.1021/jo201161n
- [6] X. Bai, C. Barnes, R.A. Pascal, Jr.X. Chen, J.R. Días, Bile Acid-Based Cage Compounds with Lipophilic Outer Shells and Inner Cavities, *Org. Lett.* 13 (12) (2011) 3064–3067, doi:10.1021/ol200953h
- [7] S. Fujioka, A. Sakurai, Brassinosteroids, *Nat. Prod. Rep.* 14 (1997) 1–10, doi: 10.1039/NP9971400001
- [8] C.Y. Tsai, C.W. Li, J.R. Li, B.H. Jang, S.H. Chen, Steroid Probes Conjugated with Protein-Protected Gold Nanocluster: Specific and Rapid Fluorescence Imaging of Steroid Receptors in Target Cells, *J. Fluoresc.* 26 (4) (2016) 1239–1248, doi:10.1007/s10895-016-1811-6
- [9] R.E. del Río, B. Wang, S. Achab, L. Bohé, Highly Enantioselective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides by a New Oxaziridinium Salt, *Org. Lett.* 9 (12) (2007) 2265–2268, doi:10.1021/ol0702573
- [10] C. Liu, J.S. Strobl, S. Bane, J.K. Schilling, M. McCracken, S.K. Chatterjee, R. Rahim-Bata, D.G.I. Kingston, Design, Synthesis, and Bioactivities of Steroid-Linked Taxol Analogues as Potential Targeted Drugs for Prostate and Breast Cancer, *J. Nat. Prod.* 67 (2) (2004) 152–159, doi:10.1021/np030296x
- [11] S. Sadler, K.S. Persons, G.B. Jones, R. Ray, Internalization of a C17 α -alkynylestradiol-porphyrin conjugate into estrogen receptor positive MCF-7 breast cancer cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (15) (2011) 4638–4641, doi:10.1016/j.bmcl.2011.05.094
- [12] M. Ibrahim-Ouali, Total synthesis of steroids and heterosteroids from BISTRO, *Steroids* 98 (2015) 9-28, doi:10.1016/j.steroids.2015.02.014
- [13] S.V. Frye, C.D. Haffner, P.R. Maloney, R.A. Mook Jr., G.F. Dorsey, R.N. Hiner, C.M. Cribbs, T.N. Wheeler, J.A. Ray, 6-Azasteroids: Structure-Activity

Relationships for Inhibition of Type 1 and 2 Human 5 α -Reductase and Human Adrenal 3 β -Hydroxy- Δ^5 -steroid Dehydrogenase/3-Keto- Δ^5 -steroid Isomerase, J. Med. Chem. 37 (15) (1994) 2352–2360, doi:10.1021/jm00041a014

- [14] J. Burbiel, F. Bracher, Azasteroids as antifungals, Steroids 68 (2003) 587–594, doi:10.1016/S0039-128X(03)00080-1
- [15] P. Saha, C. Debnath, G. Bérubé, Steroid-linked nitrogen mustards as potential anticancer therapeutics: A review, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 137 (2013) 271–300, doi:10.1016/j.jsbmb.2013.05.004
- [16] I. Takahashi, R. Maruta, K. Ando, M. Yoshida, T. Iwasaki, J. Kanazawa, M. Okabe, T. Tamaoki, UCA1064-B, A new antitumor antibiotic isolated from *Wallemia sebi*: Production, isolation and structural determination. J. Antibiot. 46 (8) (1993) 1312–1314, doi:10.7164/antibiotics.46.1312
- [17] W. Adam, C.R. Saha-Möller, P.A. Ganeshpure, Synthetic Applications of Nonmetal Catalysts for Homogeneous Oxidations, Chem. Rev. 101 (2001) 3499–3548, doi:10.1021/cr000019k
- [18] K.S. Williamson, D.J. Michaelis, T.P. Yoon, Advances in the Chemistry of Oxaziridines, Chem. Rev. 114 (2014) 8016–8036, doi:10.1021/cr400611n
- [19] D. Trafalis, E. Geromichalou, P. Dalezis, N. Nikoleousakos, V. Sarli, Synthesis and evaluation of new steroidal lactam conjugates with aniline mustards as potential antileukemic therapeutics, Steroids 115 (2016) 1–8, doi:10.1016/j.steroids.2016.07.009
- [20] J. Cui, Q. Lin, C. Gan, Q. Yao, W. Su, Y. Huang, Synthesis and cytotoxic activity of some 4,6-diaza-A,B-dihomo-steroid bilactams, Steroids 79 (2014) 14–18, doi:10.1016/j.steroids.2013.10.011.
- [21] M. Ibrahim-Ouali, L. Rocheblave, Recent advances in azasteroids chemistry. Steroids 73 (2008) 375–407 doi:10.1016/j.steroids.2007.12.013
- [22] N.M. Krstić, M.S. Bjelaković, Ž. Žižak, M.D. Pavlović, Z.D. Juranić, V.D. Pavlović, Synthesis of some steroidal oximes, lactams, thiolactams and their antitumor activities. Steroids 72 (2007) 406–414, doi: 10.1016/j.steroids.2007.02.005
- [23] I.K. Anna, A. Manolis, S.A. Evagelia, P. Athanasios, N.P. George, S.N. Sotiris, Rational design, synthesis, and in vivo evaluation of the antileukemic activity of six new alkylating steroidal esters. Bioorg. Med. Chem. 16 (2008) 5207–5215, doi:10.1016/j.bmc.2008.03.015
- [24] N.S. Vatmurge, B.G. Hazra, V.S. Pore, Synthesis and antimicrobial activity of β -lactam–bile acid conjugates linked via triazole. Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 2043–2047, doi:10.1016/j.bmcl.2008.01.102
- [25] E.F. Mohamed, A.E. Gamal, F.E. Emad, M.R. Hanaa, A.T. Mohamed, Novel modified steroid derivatives of androstanolone as chemotherapeutic anti-cancer agents. Eur. J. Med. Chem. 44 (2009) 3936–3946. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.04.020
- [26] N. Dhingraa, T.R. Bhardwaj, N. Mehta, T. Mukhopadhyay, A. Kumar, M. Kumar, Synthesis, antiproliferative, acute toxicity and assessment of

- antiandrogenic activities of some newly synthesized steroidal lactams. *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 2229–2236, doi:10.1016/j.ejmech.2010.01.064
- [27] A. Gupta, B. Sathish Kumar, A.S. Negi, Current status on development of steroids as anticancer agents. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 137 (2013) 242–270, doi:10.1016/j.jsbmb.2013.05.011
- [28] M.V. D'Auria, L. Minale, R. Riccio, Polyoxygenated steroids of marine origin. *Chem. Rev.* 93 (1993) 1839–1895, doi:10.1021/cr00021a010
- [29] K. Gasi, M. Sakac, S. Jovanovic-Santa, E. Djurendic, An Overview of Partial Synthesis and Transformations of Secosteroids. *Curr. Org. Chem.* 18 (2014) 216–259, doi:10.2174/13852728113176660147
- [30] V. Khripach, Synthesis of 5,10- and 13,14-Secosteroids. *Curr. Top. Steroid Res.* 7 (2010) 61–72, doi:10.1002/chin.201203231
- [31] F.L. Duecker, R.C. Heinze, M. Mueller, S. Zhang, P. Heretsch, Synthesis of the Alleged Structures of Fortisterol and Herbarulide and Structural Revision of Herbarulide. *Org. Lett.* 22 (2020) 1585–1588, doi:10.1021/acs.orglett.0c00180
- [32] D. Sica, D. Musumeci, Secosteroids of marine origin. *Steroids* 69(11) (2004) 743–756 doi:10.1016/j.steroids.2004.09.001
- [33] Y.P. Tan, A.I. Savchenko, N. Broit, G.M. Boyle, P.G. Parsons, C.M. Williams, The First Plant 5,6-Secosteroid from the Australian Arid Zone Species *Frankenia foliosa*. *EurJOC.* 11 (2017) 1498–1501, doi:10.1002/ejoc.201700035
- [34] J.R. Hanson, Steroids: Partial synthesis in medicinal chemistry. *Nat. Prod. Rep.* 27(6) (2010) 887–889, doi:10.1039/C001262A
- [35] (a) J.A.R. Salvador, J.F.S. Carvalho, M.A.C. Neves, S.M. Silvestre, A.J. Leitão, M.M.C. Silva, M.L.S. Melo, Anticancer steroids: Linking natural and semi-synthetic compounds. *Nat. Prod. Rep.* 30(2) (2013) 324–374, doi:10.1039/C2NP20082A (b) J.L. Napoli, M.A. Fivizzani, H.K. Schnoes, H.F. Deluca, Synthesis of vitamin D₅: Its biological activity relative to vitamins D₃ and D₂. *Arch. Biochem.* 197(1) (1979) 119–125 doi:10.1016/0003-9861(79)90226-1 (c) R.M. Moriarty, D. Albinescu, Synthesis of 1 α -Hydroxyvitamin D₅ Using a Modified Two Wavelength Photolysis for Vitamin D Formation, *J. Org. Chem.* 70(19) (2005) 7624–7628, doi:10.1021/jo050853f
- [36] S. Fujioka, A. Sakurai, Brassinosteroids. *Nat. Prod. Rep.* 14 (1997) 1–10, doi:10.1039/NP9971400001
- [37] A. Madaio, V. Piccialli, D. Sica, Hipposterol, a unique trihydroxylated 5,6-secosterol from the marine sponge *Hippospongia communis*. *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 5999–6000, doi:10.1016/S0040-4039(00)82250-9
- [38] Y. Cai-Ping, L. Jing, L. Jian-Feng, Z. Zhen-Xing, K. Feng-Hua, L. Xiao-Min, L. Dai, X. Kang-Ping, X. Ping-Sheng, T. Gui-Shan, Seladelicatulasine A–G, C₂₇ steroidal glycosides with cholinesterase inhibitory activities from *Selaginella delicatula*, *Phytochemistry* 180 (2020) 112514, doi:10.1016/j.phytochem.2020.112514
- [39] R. Singh, G. Panda, An overview of synthetic approaches for heterocyclic steroids, *Tetrahedron* 69 (2013) 2853–2884, doi:10.1016/j.tet.2013.02.018

- [40] M. Ibrahim-Ouali, Recent advances in oxasteroids chemistry, *steroids* 72 (2007) 475–508, doi:10.1016/j.steroids.2007.03.004
- [41] (a) N. Kratena, B. Stöger, M. Weil, V.S. Enev, P. Gärtner, Synthesis of two epimeric long-term metabolites of oxandrolone, *Tetrahedron Lett.* 58 (2017) 1316–1318, doi:10.1016/j.tetlet.2017.02.048 (b) H. Li-Hua, W. Yan-Guang, X. Gong, Z. Xiang-Hua, Z. Yong-Fei, H. Hui-Li, F. Wen-Zheng, L. Hong-Min, Novel 4-azasteroidal N-glycoside analogues bearing sugar-like D ring: Synthesis and anticancer activities, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 6203–6205, doi:10.1016/j.bmcl.2011.07.049 (c) C.R. Engel, D. Mukherjee, M.N. Roy Chowdhury, V.S. Salvi, Steroids and related products. LIII. The synthesis of 11-oxasteroids. V. The synthesis of 17-ethynyl-11-oxatestosterone, *Steroids*, 47 (1986) 381–99 doi:10.1016/0039-128X(86)90054-1
- [42] (a) M.M. Mader, P.A. Bartlett, Binding Energy and Catalysis: The Implications for Transition-State Analogs and Catalytic Antibodies, *Chem. Rev.* 97 (1997) 1281–1302, doi: 10.1021/cr960435y (b) H.A. Brassfield, R.A. Jacobsen, J.G. Verkade, Molecular structure of the carcinostat isophosphamide, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 4143–4144, doi:10.1021/ja00847a053
- [43] (a) J.M. Brunel, G. Buono, New Chiral Organophosphorus Catalysts in Asymmetric Synthesis, *Top. Curr. Chem.* 220 (2002) 79–105, doi:10.1007/3-540-45731-3_4. (b) W. Tang X. Zhang, New Chiral Phosphorus Ligands for Enantioselective Hydrogenation, *Chem. Rev.* 103 (2003) 3029–3070, doi: 10.1021/cr020049i
- [44] A.K. Bhattacharya, G. Thyagarman, The Michaelis-Arbuzov Rearrangement, *Chem. Rev.* 81 (1981) 415–430, doi: 10.1021/cr00044a004
- [45] (a) H.C.L. Gupta, *Insecticides: Toxicology and Uses*, Agrotech Publishing Academy Press: Udaipur, India (1999) 51211, ISBN:9788185680262 (b) F. Matsumara, *Metabolism of Insecticides by Animals and Plants*, *Toxicology of Insecticides*, 5 (1985) 62–90, doi:10.1007/978-1-4613-2491-1_5
- [46] (a) S. Racha, C. Vargeese, P. Vemishetti, H.I. El-Subbagh, E. Abushanab, R.P. Panzica, Synthesis and Biological Evaluation of 1',2'-Seconucleo-5'-phosphonates, *J. Med. Chem.* 39 (1996) 1130–1135, doi: 10.1021/jm9506783 (b) E.J. Reist, P.A. Sturm, R.Y. Pong, M.J. Tanga, R.W. Sidwell, Synthesis of Acyclonucleoside Phosphonates for Evaluation as Antiviral Agents, *Nucleotide Analogues as Antiviral Agents*, 2 (1989) 17–34, ISBN:978084121659
- [47] (a) X.Y. Lu, C.M. Zhang, Z.R. Xu, Reactions of Electron-Deficient Alkynes and Allenes under Phosphine Catalysis, *Acc. Chem. Res.* 34 (2001) 535–544, doi:10.1021/ar000253x (b) Y.S. Du, J.Q. Feng, Y.H. Yu, Highly Regioselective Construction of Spirocycles via Phosphine-Catalyzed [3 + 2]-Cycloaddition, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 8901–8905, doi:10.1021/jo026111t (c) C. Lu, X.Y. Lu, Tandem Reactions to Construct Heterocycles via Phosphine-Catalyzed Umpolung Addition and Intramolecular Conjugate

- Addition, *Org. Lett.* 4 (2002) 4677–4679 doi: 10.1021/ol0270733 (d) Y.S. Du, X.Y. Lu, C.M. Zhang, A Catalytic Carbon–Phosphorus Ylide Reaction: Phosphane-Catalyzed Annulation of Allylic Compounds with Electron-Deficient Alkenes, *Angew. Chem., Int. Ed.* 42 (2003) 1035–1037, doi: 10.1002/anie.200390266 (e) Y.S. Du, X.Y. Lu, A Phosphine-Catalyzed [3+2] Cycloaddition Strategy Leading to the First Total Synthesis of (–)-Hinesol, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 6463–6465, doi:10.1021/jo034281f (f) C. Lu, X.Y. Lu, Unexpected results in the reaction of active methylene compounds with phenylsulfonyl-1,2-propadiene triggered by triphenylphosphine, *Tetrahedron* 60 (2004) 6575–6577, doi:10.1016/j.tet.2004.06.081 (g) Y.S. Du, J.Q. Feng, X.Y. Lu, A Phosphine-Catalyzed [3+6] Annulation Reaction of Modified Allylic Compounds and Tropone, *Org. Lett.* 7 (2005) 1987–1989, doi: 10.1021/ol050443d (h) M. Kohn, R. Breinbauer, The Staudinger Ligation—A Gift to Chemical Biology, *Angew. Chem., Int. Ed.* 43 (2004) 3106–3109, doi: 10.1002/anie.200401744 (i) E. Vedejs, Studies in Heteroelement-Based Synthesis, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 5159–5167, doi:10.1021/jo049360l (j) C. Che, Z.N. Zhang, G.L. Huang, X.X. Wang, Z.H. Qin, Using the chiral organophosphorus derivatizing agents for determination of the enantiomeric composition of chiral carboxylic acids by ^3P NMR spectroscopy. *Chin. Chem. Lett.* 15 (2004) 675–678.
- [48] (a) W. Tang, X. Zhang, New Chiral Phosphorus Ligands for Enantioselective Hydrogenation, *Chem. Rev.* 103 (2003) 3029–3070, doi:10.1021/cr020049i (b) L.W. Xu, C.G. Xia, W. Sun, F.W. Li, H.W. Wang, Progress in Preparation and Application of Chiral Phosphine Ligands in Asymmetric Catalysis, *Chin. J. Org. Chem.* 23 (2003) 919–932 (c) V.V. Grushin, Mixed Phosphine–Phosphine Oxide Ligands, *Chem. Rev.* 104 (2004) 1629–1662, doi:10.1021/cr030026j (d) T.Z. Zhang, L.J. Xu, W.H. Sun, Syntheses of phosphine ligands via palladium-catalyzed PC coupling reactions, *Prog. Chem.* 16 (2004) 90–98.
- [49] (a) D.E.C. Corbridge, *Phosphorus Chemistry, Biochemistry and Technology*, CRC Press, 6th ed. (2013) 1095, ISBN:9781439840887 (b) L.D. Quin, *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, Wiley, 1st ed. (2000) 2 ISBN: 9780471318248. (c) Y.A. Vereshchagina, E.A. Ishmaeva, V.V. Zverev, Theoretical conformational analysis of organophosphorus compounds, *Russ. Chem. Rev.* 74 (2005) 297–315, doi: 10.1070/RC2005v074n04ABEH 000890
- [50] Y. López, R. Santillan, N. Farfán. New bisfuran derivative from sarsasapogenin: An X-ray and NMR analysis. *Steroids* 71 (2006) 12–17, doi:10.1016/j.steroids.2005.07.009
- [51] Y. López, I. Jastrzębska, R. Santillan, J.W. Morzycki. Synthesis of “glycospirostanes”—Steroid sapogenins with a sugar-like ring F. *Steroids* 73 (2008) 449–457, doi:10.1016/j.steroids.2007.12.015

- [52] Y. López, L. Rodríguez, R.E. del Río, N. Farfán, J.W. Morzycki, R. Santillan. Regioselective cleavage of 22-oxo-23-spiroketal. Novel cholestanic frameworks with pyranone and cyclopentenone E rings on the side chain. *Steroids* 77 (2012) 534–541, doi:10.1016/j.steroids.2012.01.018
- [53] A. Corona Díaz, J.P. García Merinos, Y. López, J.B. González Campos, R. Santillan, N. Farfán, J.W. Morzycki. Regio- and stereoselective cleavage of steroidal 22-oxo-23-spiroketal catalyzed by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. *Steroids* 100 (2015) 36–43, doi:10.1016/j.steroids.2015.04.004
- [54] A. Corona-Díaz, J.P. García-Merinos, M.E. Ochoa, R.E. del Río, R. Santillan, S. Rojas-Lima, J.W. Morzycki, Y. López. TiCl_4 catalyzed cleavage of (25*R*)-22-oxo-23-spiroketal. Synthesis of sapogenins with furostanol and pyranone E rings on the side chain. *Steroids* 152 (2019) 108488, doi:10.1016/j.steroids.2019.108488
- [55] H. Lettre, L. Knof, Azasterols. II. 6-Azasterol and derivatives, *Chem. Ber.* 93 (1960) 2860–2864, doi: 10.1002/cber.19600931216
- [56] J.P. Jeanniot, X. Lusinchì, P. Milliet, J. Parell, Alcaloides stéroïdiques CVIII élimination trans stéréosélective, en milieu alcalin, d'un oxaziranne stéroïdique, dérivé de la conanine, *Tetrahedron* 27 (1971) 401–410, doi: 10.1016/S0040-4020(01)90710-0
- [57] H. Dadoun, J.P. Alazard, X. Lusinchì, Action de l'eau oxygénée et de l'acide p-nitroperbenzoïque sur des imines, des oxazirannes et des nitrones cycliques stéroïdiques dérivés de la conanine, *Tetrahedron* 37 (8) (1981) 1525–1540, doi:10.1016/S0040-4020(01)92092-7
- [58] S. Frye, Photochemical Rearrangement of a 6-Azasteroid Oxaziridine to a Novel 17 β -Carbomethoxy-A-homo-B-seco-6-aza-3,5-androstanedione, *J. Mex. Chem. Soc.* 53 (3) (2009) 131–133, doi:10.29356/jmcs.v53i3.994
- [59] C. Camoutsis, D. Trafalis, G. Pairas, A. Papageorgiou, On the formation of 4-[N,N-bis(2-chloroethyl)amino]phenyl acetic acid esters of hecogenin and aza-homo-hecogenin and their antileukemic activity, *Il fármaco* 60 (2005) 826–829, doi:10.1016/j.farmac.2005.07.006
- [60] N. Birudukota, M.M. Mudgal, V. Shanbhag, Discovery and development of azasteroids as anticancer agents, *Steroids* 152 (2019) 108505, doi: 10.1016/j.steroids.2019.108505
- [61] St. Kaufmann, *Steroids*. XVI. Beckmann Rearrangement of 17-Ketosteroid Oximes *J. Am. Chem. Soc.* 73 (1951) 1779–1780, doi:10.1021/ja01148a103
- [62] M.N. Huffman, M.H. Lott, 16-Substituted steroids. IX. Androstan-3 β -ol-6-one. *J. Biol. Chem.* 207 (1954) 431–437, doi: 10.1016/S0021-9258(18)71284-2
- [63] D.P. Jindal, R. Gupta, R. Kaushal, I.B. Singh, M.R. Yadav, Synthesis of some novel heterocyclic steroids by Beckmann rearrangement. *Indian J. Chem.* 35 (1996) 775–778, doi:10.1002/chin.199643177
- [64] A.J. Robinson, I. DeLucca, S. Drummond, G.A. Boswell, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 4801–4804, doi:10.1016/S0040-4039(03)00741-X

- [65] Y. Huang, J. Cui, S. Chen, C. Gan, A. Zhou, Synthesis and antiproliferative activity of some steroidal lactams, *Steroids* 76 (2011) 1346–1350, doi:10.1016/j.steroids.2011.06.013
- [66] Y. Huang, J. Cui, S. Chen, Q. Lin, H. Song, C. Gan, B. Su, A. Zhou, Synthesis and Evaluation of Some New Aza-B-homocholestane Derivatives as Anticancer Agents, *Mar. Drugs* 12 (2014) 1715–1731, doi:10.3390/md12041715
- [67] J. Cui, Q. Lin, Y. Huang, C. Gan, Q. Yao, Y. Wei, Q. Xiao, E. Kong, Design, synthesis and antiproliferative evaluation of some B-homo steroidal lactams, *Med. Chem. Res.* 24 (2015) 2906–2915, doi:10.1007/s00044-015-1347-3
- [68] R.H. Mazur, Azasteroids I^{1,2}, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 1454–1456, doi:10.1021/ja01515a043
- [69] J.A. Zderic, J. Iriarte, Steroids. CLXXVIII. 9a-Aza-C-homo Steroids, *J. Org. Chem.* 27 (5) (1962) 1756–1760, doi:10.1021/jo01052a064
- [70] M.R. Yadav, M.M. Ganesh, R. Giridhar, M. Kumar, Synthesis of 3-Oxo-4-aza-5 β -System from (25*R*)-3-Oxo-A-Norspirostane, *Asian J. Chem.* 16 (2) (2004) 1027–1033.
- [71] A.A. Martínez-Gallegos, G. Guerrero-Luna, A. Ortiz-González, M. Cárdenas-García, S. Bernés, M.G. Hernández-Linares, Azasteroids from diosgenin: Synthesis and evaluation of their antiproliferative activity, *Steroids* 166 (2021) 108777, doi:10.1016/j.steroids.2020.108777
- [72] J.R. Hanson, Steroids: partial synthesis in medicinal chemistry. *Nat. Prod. Rep.* 23 (2006) 886–892, doi:10.1039/B515705F
- [73] Ibrahim-Ouali, M.; Santelli, M. Recent advances in thiasteroids chemistry. *Steroids*, 2006, 71, 1025–1044.
- [74] A. Madaio, G. Notaro, V. Piccialli, D. Sica, Minor 5,6-secosterols from the marine sponge *Hippospongia communis*. Isolation and synthesis of (7*Z*,22*E*,24*R*)-24-methyl-5,6-secocholesta-7,22-diene-3,5,6-triol. *J. Nat. Prod.* 53 (1990) 565–572, doi:10.1021/np50069a005
- [75] A. Kasal, Epalons: 6-Substituted derivatives of 7-norepiallopregnanolone, *Tetrahedron* 56 (2000) 3559–3565, doi:10.1016/S0040-4020(00)00263-5
- [76] H. Suginome, S. Yamada, Photoinduced transformations. A four-step substitution of a carbonyl group of steroidal ketones by an oxygen atom. A new method for the synthesis of cyclic ethers. *J. Org. Chem.* 50(14) (1985) 2489–2494, doi:10.1021/jo00214a016
- [77] H. Suginome, S. Yamada, Photoinduced transformations. Transformations of five- (and six-) membered cyclic alcohols into five- (and six-) membered cyclic ethers - a new method of a two - step transformation of hydroxy steroids into oxasteroids. *J. Org. Chem.* 49(20) (1984) 3753–3762, doi:10.1021/jo00194a015
- [78] P. Ferraboschi, D. Colombo, P. Prestileo, A convenient synthesis of oxandrolone through a regioselective *Candida antarctica* lipase-catalyzed

- transformation, *Tetrahedron Asymmetry* 14 (2003) 2781–2785, doi:10.1016/S0957-4166(03)00593-7
- [79] L.B. Han, F. Mirzaei, C.Q. Zhao, M. Tanaka, High Reactivity of a Five-Membered Cyclic Hydrogen Phosphonate Leading to Development of Facile Palladium-Catalyzed Hydrophosphorylation of Alkenes, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 5407–5408, doi:10.1021/ja000444v
- [80] M. Maffei, G. Buono, A two step synthesis of 2-oxo-2-vinyl 1,3,2-dioxaphospholanes and -dioxaphosphorinanes, *Tetrahedron* 59 (2003) 8821–8825, doi:10.1016/j.tet.2003.08.067
- [81] É. Frank, B. Kazi, Z. Mucsi, K. Ludányi, G. Keglevich, New steroid-fused P-heterocycles: Part II. Synthesis and conformational study of oxazaphosphorino[16,17-e]estrone derivatives, *Steroids* 72 (2007) 446–458, doi:10.1016/j.steroids.2007.02.001
- [82] N.M. Krstić, V.D. Pavlović, I.T. Novaković, I.Z. Matić, D.M. Sladić, Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel P-heterocyclic androst-4-ene derivatives, *Mol. Divers.* 17 (2013) 547–561, doi:10.1007/s11030-013-9455-9
- [83] C. Symmes, L.D. Quin, Synthesis of the phosphasteroid system and of potential tricyclic precursors by the McCormack cycloaddition method, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 1048–1056, doi:10.1021/jo01321a005
- [84] G.A. Dilbeck, D.L. Morris, K.D. Berlin, Carbon-phosphorus heterocycles. New route to tetrahydrophosphinolines, tetrahydroisophosphinolines, and related systems via cyclization of alkenyl-substituted phosphonium salts with 115% polyphosphoric acid, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 1150–1157, doi:10.1021/jo00896a034
- [85] D.A. Holt, J.M. Erb, Palladium-catalyzed phosphorylation of alkenyl triflates, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5393–5396 doi:10.1016/s0040-4039(01)80576-1
- [86] D. Soulivong, D. Matt, R. Ziesel, The first transition metal cholesteryl-phosphine complexes, *Chem. Commun.* 4 (1999) 393–394, doi:10.1039/A809041F
- [87] L.H. Huang, Y.G. Wanga, G. Xu, X.H. Zhang, Y.F. Zheng, H.L. He, W.Z. Fu, H.M. Liu, Novel 4-azasteroidal N-glycoside analogues bearing sugar-like D ring: Synthesis and anticancer activities, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 6203–6205, doi:10.1016/j.bmcl.2011.07.049
- [88] J. Vazquez-Chavez, Síntesis y caracterización de una oxaziridina a partir de diosgenina, (2014) Morelia: Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo.
- [89] C.O. Pérez-Gómez, Evaluación de una oxaziridina esteroideal como agente oxidante, (2016) Morelia: Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo.

- [90] A. Corona-Díaz, Apertura regio y estereoselectiva de 22-ceto-23-espirocetales de la serie 25*R* catalizada con BF₃·OEt₂, (2015) Morelia: Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo.
- [91] R. Martínez-Pascual, S. Meza-Reyes, J.L. Vega-Baez, P. Merino-Montiel, J.M. Padrón, Á. Mendoza, S. Montiel-Smith, Novel synthesis of steroidal oximes and lactams and their biological evaluation as antiproliferative agents, *Steroids* 122 (2017) 24–33, doi:10.1016/j.steroids.2017.03.008
- [92] A. Kasal, Z. Křištofiková, M. Buděšínský, Neurosteroids: 7-aza-allopregnanolone—a poor substitute for allopregnanolone, *Tetrahedron* 63 (2007) 11355–11362, doi:10.1016/j.tet.2007.08.078
- [93] S.V. Frye, C.D. Haffner, P.R. Maloney, R.A. Mook Jr., G.F. Dorsey, R.N. Hiner, K.W. Batchelor, H.N. Bramson, J.D. Stuart, S.L. Schweiker, J.V. Arnold, D.M. Bickett, M.L. Moss, G. Tian, R.J. Unwalla, F.W. Lee, T.K. Tippin, M.K. James, M.K. Grizzle, J.E. Long, S.V. Schuster, 6-Azasteroids: Potent Dual Inhibitors of Human Type 1 and 2 Steroid 5 α -Reductase, *J. Med. Chem.* 36 (1993) 4313–4315, doi:10.1021/jm00078a022
- [94] T.L. Jacobs, R.B. Brownfield, The Introduction of Oxygen and Nitrogen into the B Ring of the Steroid Nucleus, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (15) (1960) 4033–4039, doi:10.1021/ja01500a055
- [95] L. Knof, Über Azasterine, IV 6-Aza-sterioide, *Liebigs Ann. Chem.* 88 (1963) 88–102, doi:10.1002/jlac.19636700114
- [96] H. Lettré, K. Mathes, M. Wagner, Verbesserung der Darstellung von 6-Aza-steroiden, *Liebigs Ann. Chem.* 703 (1967) 147–151, doi:10.1002/jlac.19677030118
- [97] K. Macek, Z. Deyl, J. Janák, *Liquid Column Chromatography: A Survey of Modern Techniques and Applications*, 3. Elsevier Science Ltd, 1975, pp. 180–181. ISBN 0-444-41156-9
- [98] W.D. Emmons, The synthesis of oxaziranes, *J. Am. Chem. Soc.* 78 (23) (1956) 6208–6209, doi:10.1021/ja01604a072
- [99] W.D. Emmons, The Preparation and Properties of Oxaziranes, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (21) (1957) 5739–5754, doi:10.1021/ja01578a043
- [100] J.L. García Ruano, J. Alemán, C. Fajardo, A. Parra, A New General Method for the Preparation of N-Sulfonyloxaziridines, *Org. Lett.* 7 (24) (2005) 5493–5496, doi:10.1021/ol052250w
- [101] R.G. Pews, Novel synthesis of 3-phenyloxaziridines, *J. Org. Chem.* 32 (5) (1967) 1628, doi:10.1021/jo01280a080
- [102] V. Madan, L.B. Clapp, Mechanism of oxidation of Schiff bases to oxaziranes by peroxy acids. II. In aprotic solvents, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (16) (1970) 4902–4905, doi:10.1021/ja00719a025
- [103] V.A. Petrov, D.D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* 58 (17) (1993) 4754–4755, doi:10.1021/jo00069a050

- [104] L. Bohé, M. Lusinchì, X. Lusinchì, Oxygen atom transfer from a chiral oxaziridinium salt. Asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins, *Tetrahedron* 55 (1) (1999) 141–154, doi:10.1016/S0040-4020(98)01034-5
- [105] M.A. Iglesias-Arteaga, E.M. Símuta-Lopez, S. Xochihua-Moreno, O. Viñas-Bravo, S. Montiel-Smith, S. Meza-Reyes, J. Sandoval-Ramírez, A convenient procedure for the synthesis of 3 β -hydroxy-6-oxo-5 α -steroids. Application to the synthesis of laxogenin. *J. Braz. Chem. Soc.* 16(3A) (2005) 381–385, doi:10.1590/S0103-50532005000300011
- [106] J.A. Ramírez, E.G. Gros, L.R. Galagovsky, Effects on Bioactivity due to C-5 Heteroatom Substituents on Synthetic 28-Homobrassinosteroid Analogs, *Tetrahedron* 56 (2000) 6171–6180, doi:10.1016/S0040-4020(00)00582-2
- [107] M.R. Moreno, A.F. Hernández, J.A. Ruiz-García, G.Y.M. Álvarez, H.V. Castro, A.F. Villalobo, M.S. Smith, M.S. Reyes, S.J. Ramírez, Oxidation Reactions in 9 α -Halosteroids by Jones Reagent, *J. Mex. Chem. Soc.* 51 (2007) 232–236, doi:10.29356/jmcs.v51i4.1288
- [108] M.S. Syamala, J. Das, S. Baskaran, S. Chandrasekaran, A novel and highly .beta.-selective epoxidation of .DELTA.5-unsaturated steroids with permanganate ion, *J. Org. Chem.* 57 (1992) 1928–1930, doi:10.1021/jo00032a059
- [109] Q. Wang, J. Xu, X. Liu, W. Gong, C. Zhang, Synthesis of brassinosteroids analogues from laxogenin and their plant growth promotion, *Nat. Prod. Res.* 29 (2015) 149–157, doi:10.1080/14786419.2014.968151
- [110] J. Cui, L. Fan, Y. Huang, Y. Xin, A. Zhou, Synthesis and evaluation of some steroidal oximes as cytotoxic agents: structure/activity studies (II). *Steroids* 74(12) (2009) 989–995, doi:10.1016/j.steroids.2009.07.009
- [111] H.A. Walens, S. Serota, M.E. Wall, Steroidal Sapogenins. XXXV. Gentrogenin (Botogenin) and Correllogenin, New Sapogenins from *Dioscorea spiculiflora*, *J. Am. Chem. Soc.* 77(19) (1955) 5196–5197, doi:10.1021/ja01624a092
- [112] R.E. Marker, J. Lopez, Steroidal Sapogenins. No. 168. The Structural Relationship of Botogenin. A New Steroidal Sapogenin, to all Other Known Sapogenins, *J. Am. Chem. Soc.* 69(10) (1947) 2397–2398, doi:10.1021/ja01202a044
- [113] H. Li, H. Zou, L. Gao, T. Liu, F. Yang, J. Li, J. Li, W. Qiu, J. Tang, synthesis and biological evaluation of oleanolic acid derivatives as novel inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B, *heterocycles*, 85(5) (2012) 1117–1139, doi:10.3987/COM-12-12445
- [114] I.F. López-Márquez, Nuevas modificaciones en el anillo B del colesterol, (2018) Morelia: Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo.
- [115] Md.T. Hossain, J.W. Timberlake, Rearrangements in the Reduction of 3-Iodobicyclo[1.1.1]pentyl Azide with Lithium Aluminum Hydride: Mechanistic Evidence of Intermediates, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 4409–4412 doi:10.1021/jo001510e
- [116] S.V. Mikhalovsky, V.G. Glushakov, A.M. Noscov, D.B. Rudakov, Influence of porous structure of active carbons on the chemical transformation of

- surface functional groups, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 87 (1994) 705–713
doi:10.1016/s0167-2991(08)63133-x
- [117] P. Wałęjko, S. Witkowski, Selective removal of phenyl group from alkyl diphenyl phosphates, *J. Saudi Chem. Soc.* 21 (2017) 118–122, doi:10.1016/j.jscs.2016.05.002
- [118] K. Tae-Woo, I. Tasneem, J. Kang-Yeoun, Design and synthesis of non-steroidal diclofenac derivatives as anti-inflammatory drugs, *J. Ind. Eng. Chem.* 16 (2010) 461–466, doi:10.1016/j.jiec.2010.01.050
- [119] W. Jing-Jing, S. Yong, T. Wei-Sheng, Facile synthesis of solasodine based on a mild halogenation-ring opening reaction of spiroketals in steroidal sapogenins, *Tetrahedron Lett.* 56 (2015) 1215–1217, doi:10.1016/j.tetlet.2015.01.149
- [120] R. Engel, S. Chakraborty, *Organophosphorus Chemistry. 2. The Reduction of Quinquevalent Phosphorous to the Trivalent State*, *Synth. Commun.* 18 (1988) 665–670, doi:10.1080/00397918808077352

9. APÉNDICE

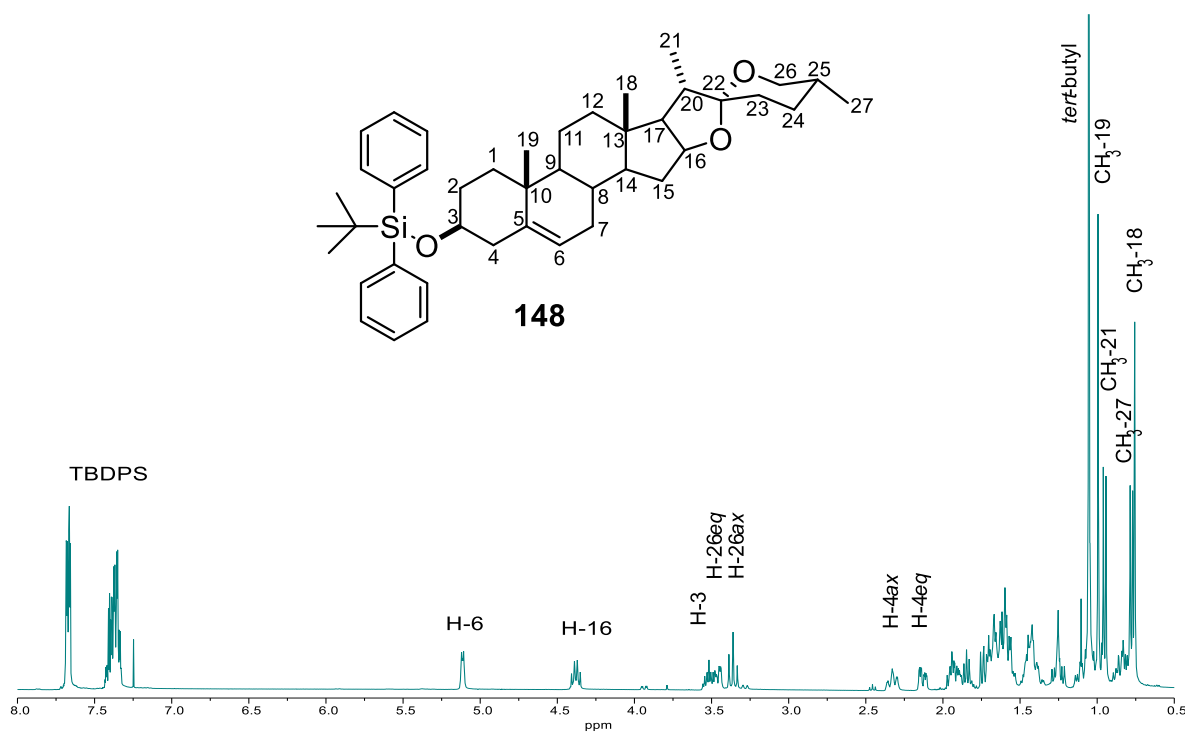


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **148** en CDCl_3 .

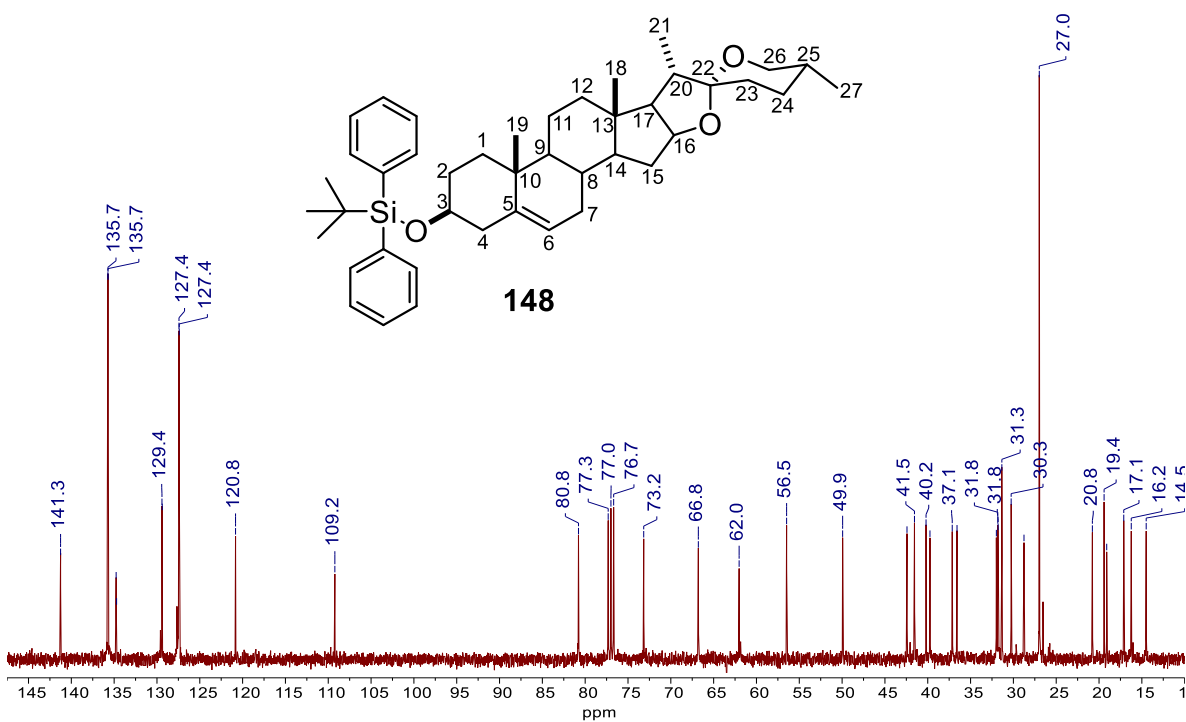


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **148** en CDCl_3 .

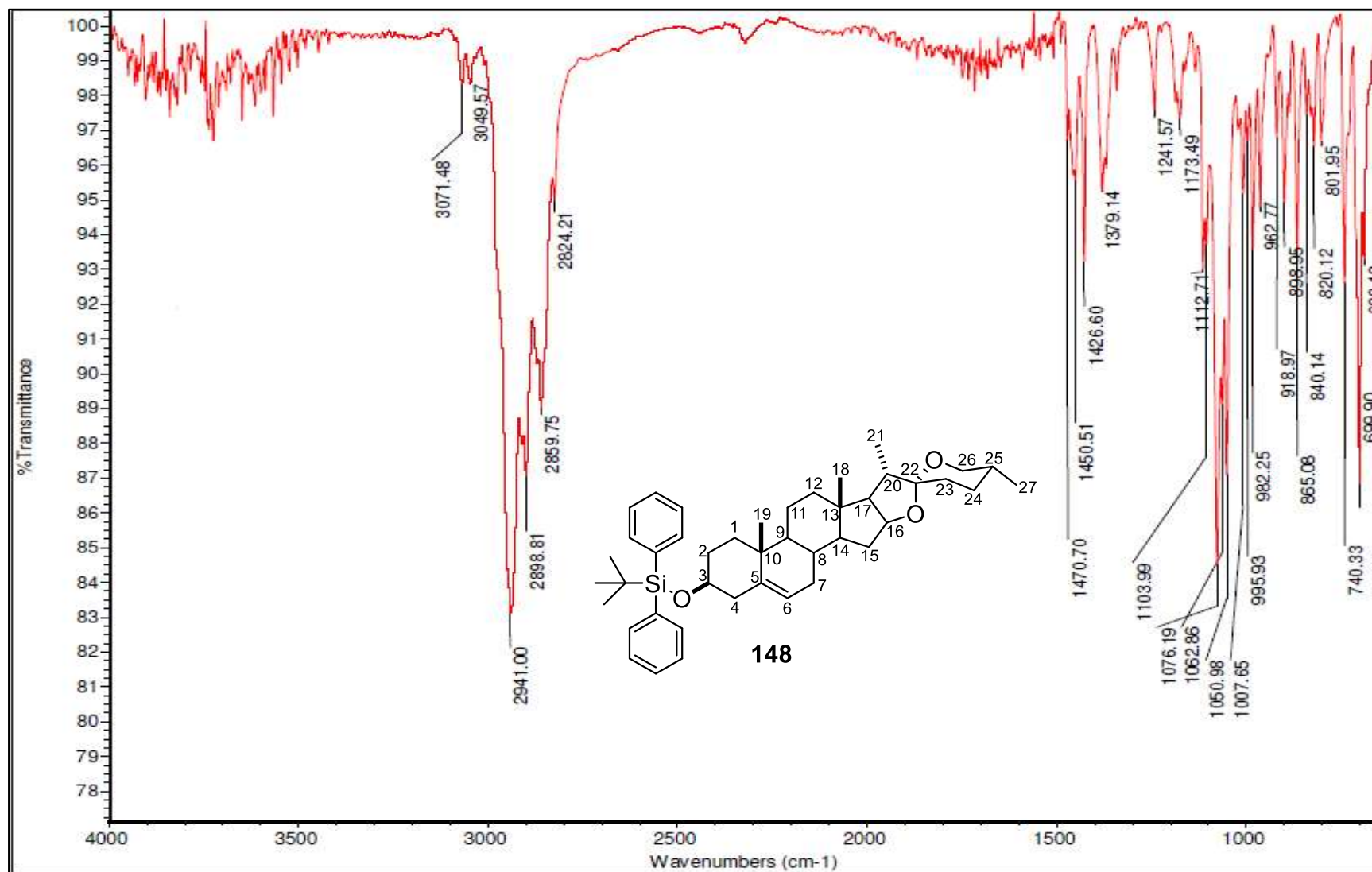
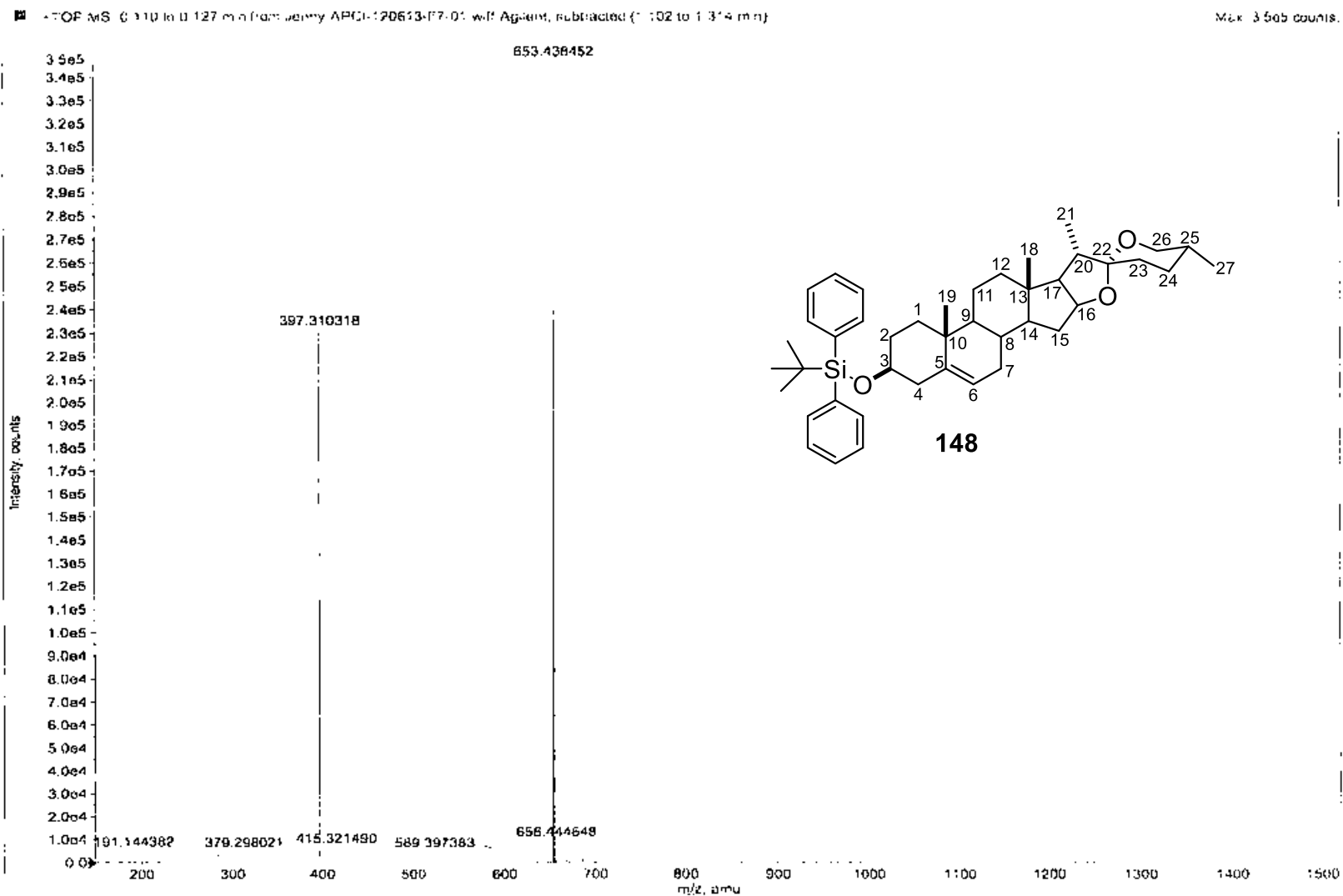


Figura 64. Espectro de IR del compuesto **148**.



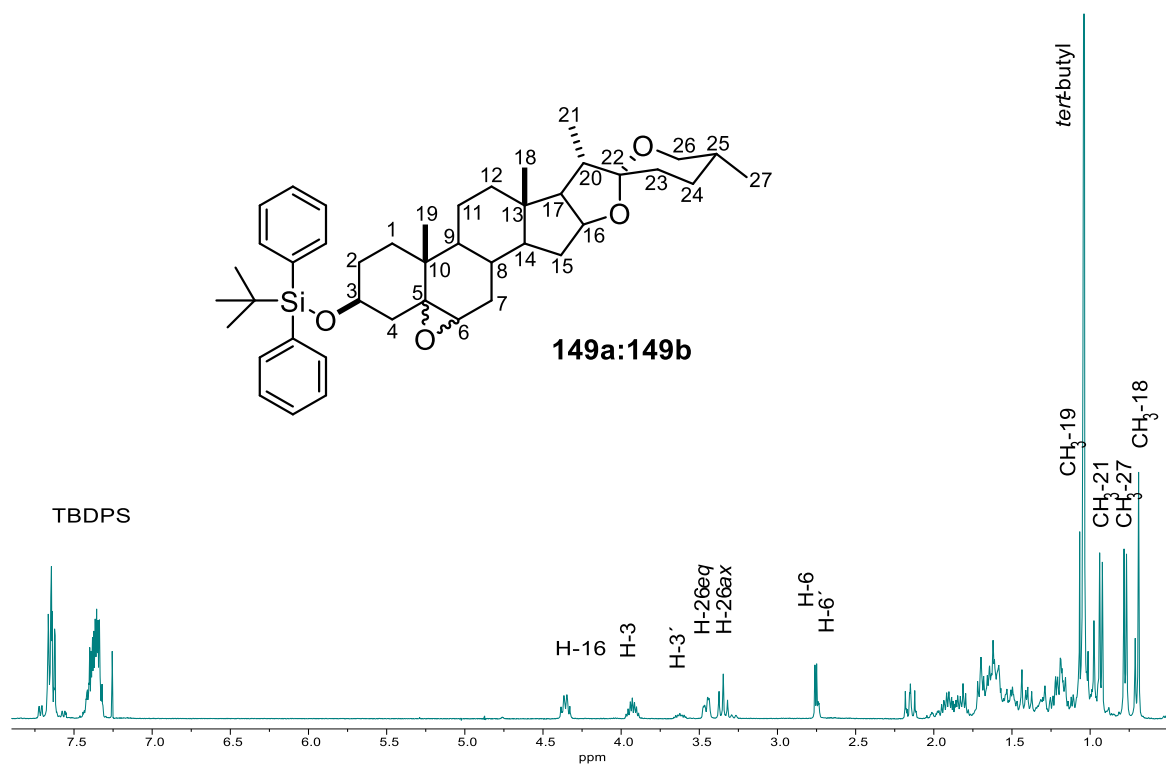


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **149 a/b** en CDCl_3 .

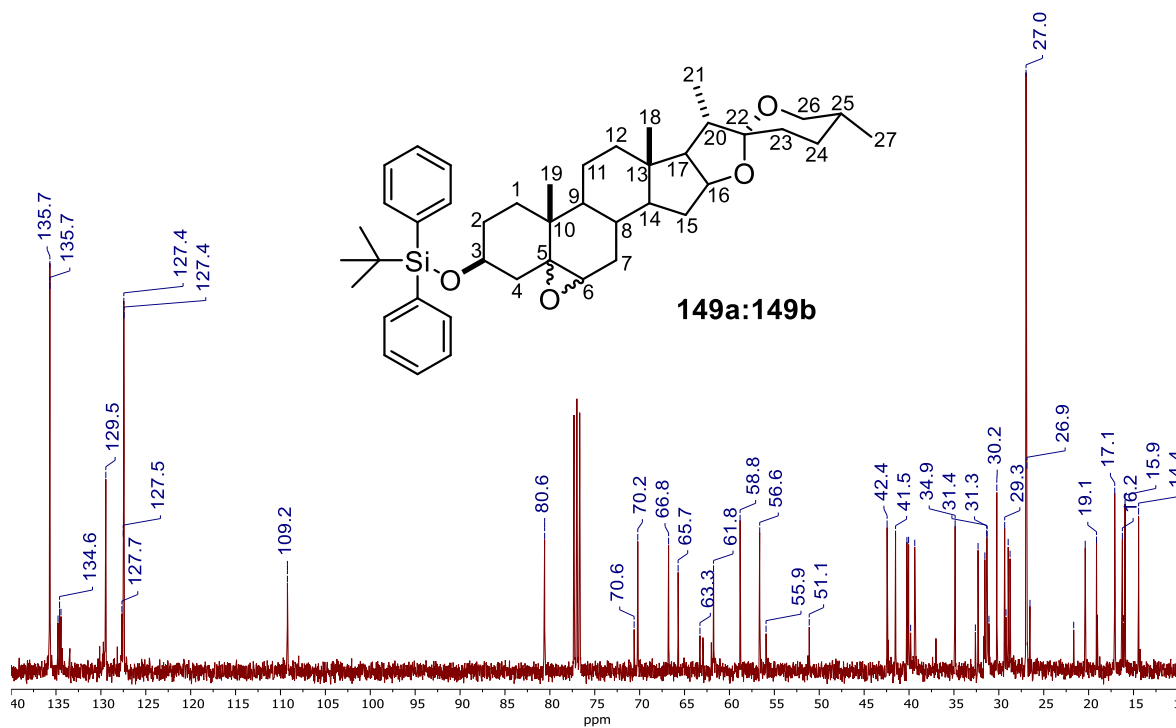


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **149 a/b** en CDCl_3 .

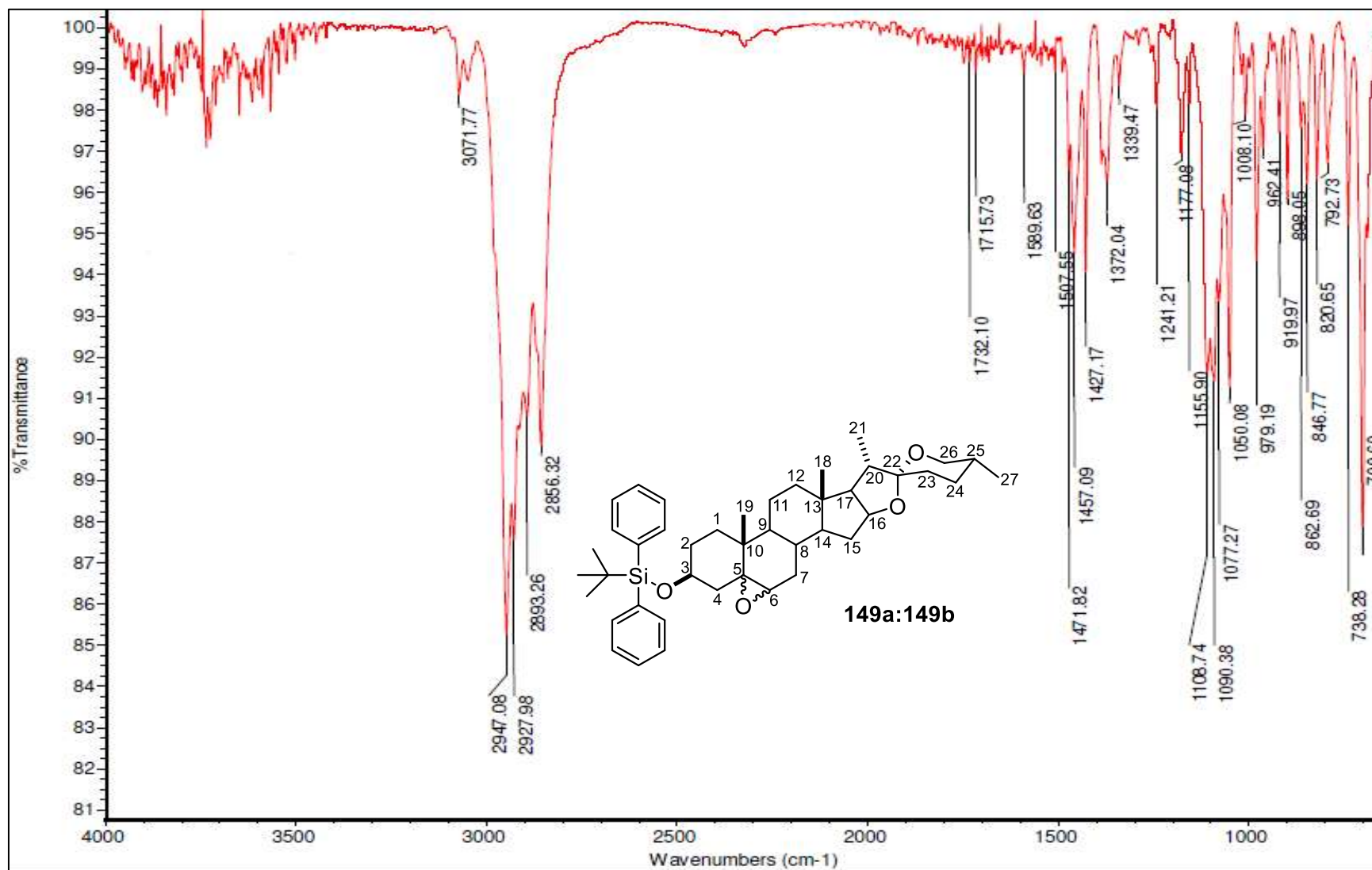


Figura 68. Espectro de IR del compuesto **148**.

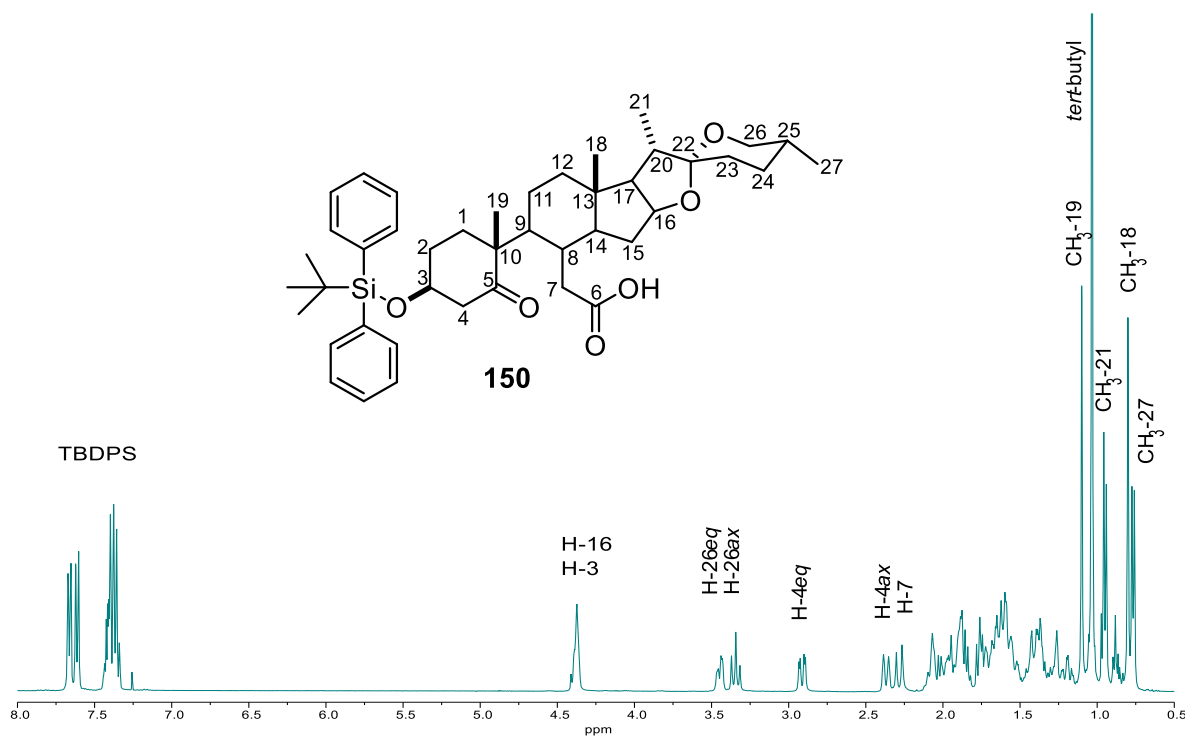


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **150** en CDCl_3 .

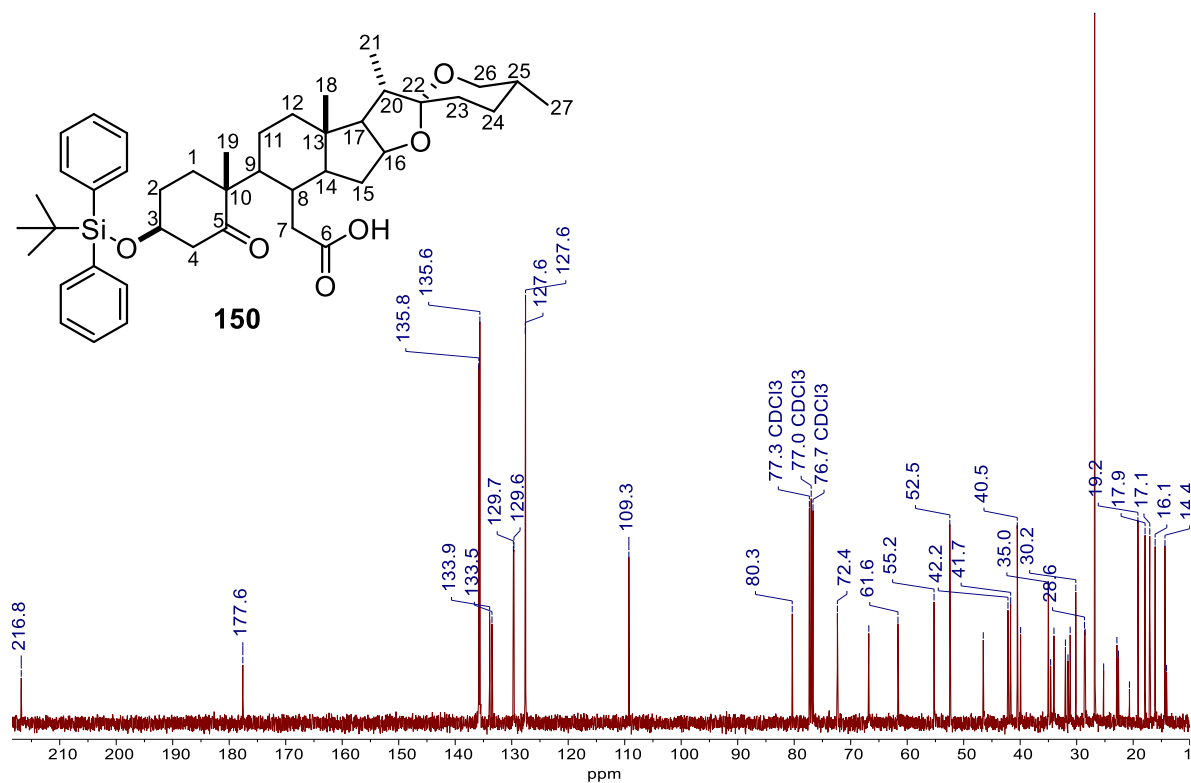


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **150** en CDCl_3 .

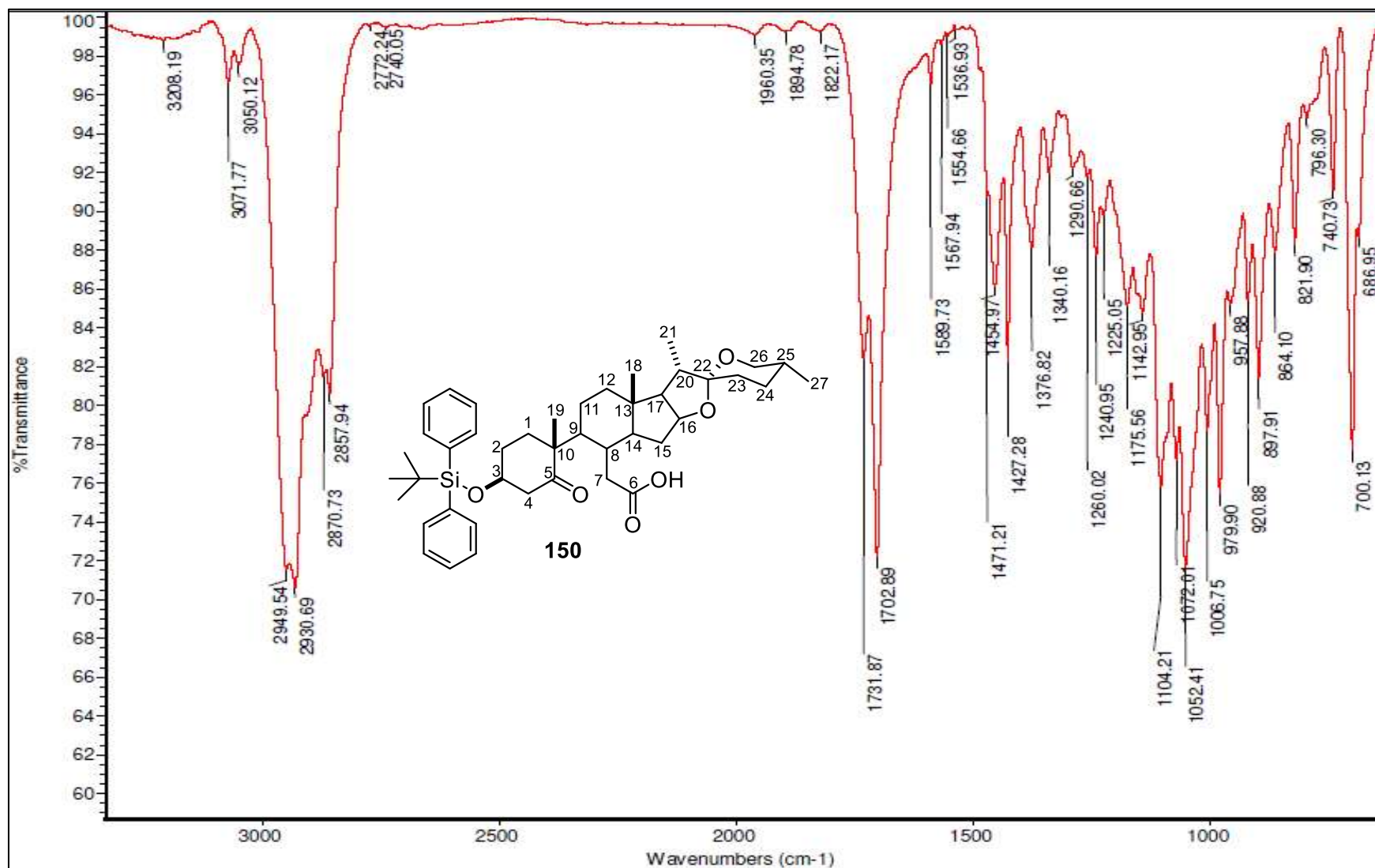


Figura 71. Espectro de IR del compuesto **150**.

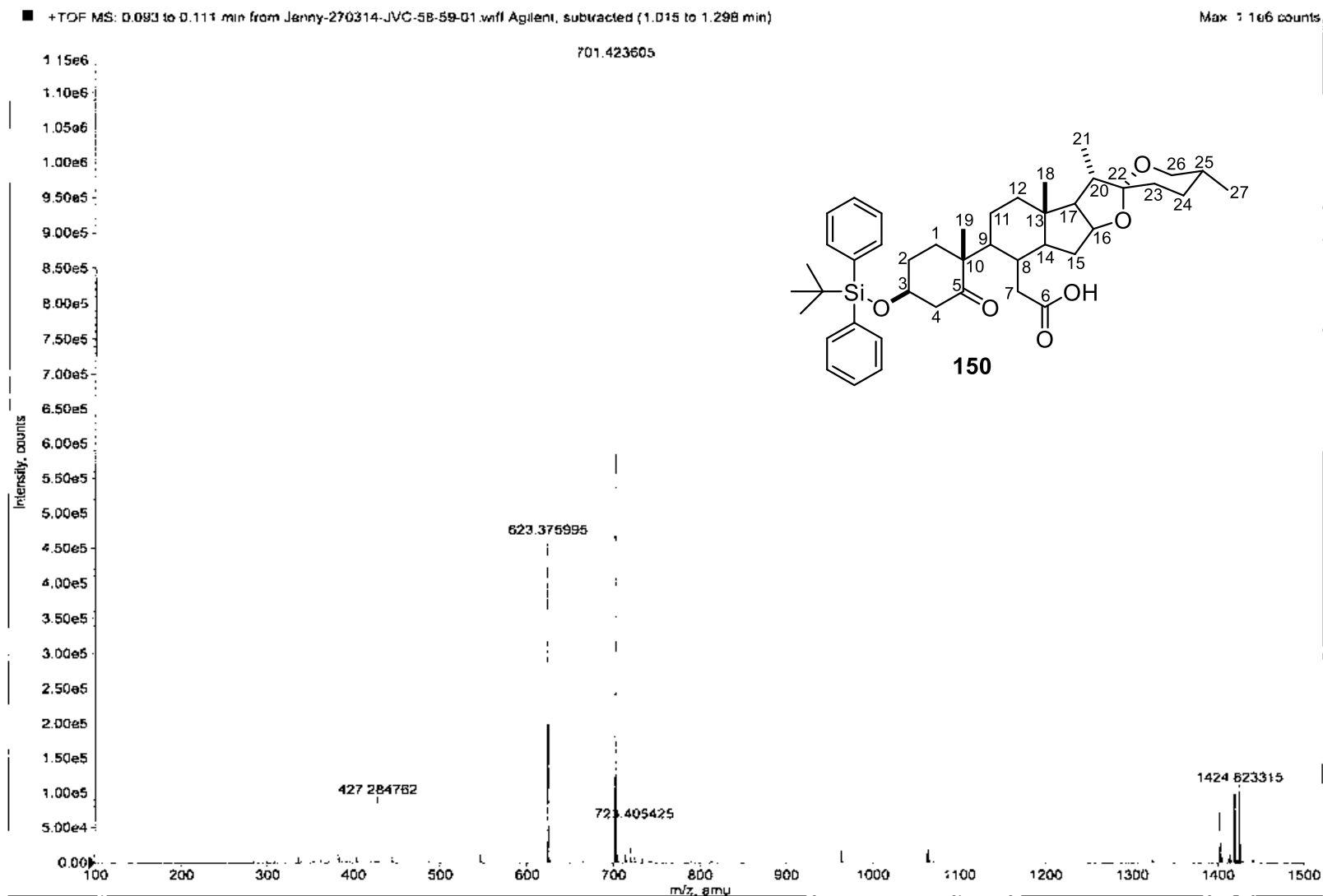


Figura 72. Espectro de HRMS (ESI-TOF⁺) del compuesto **150**.

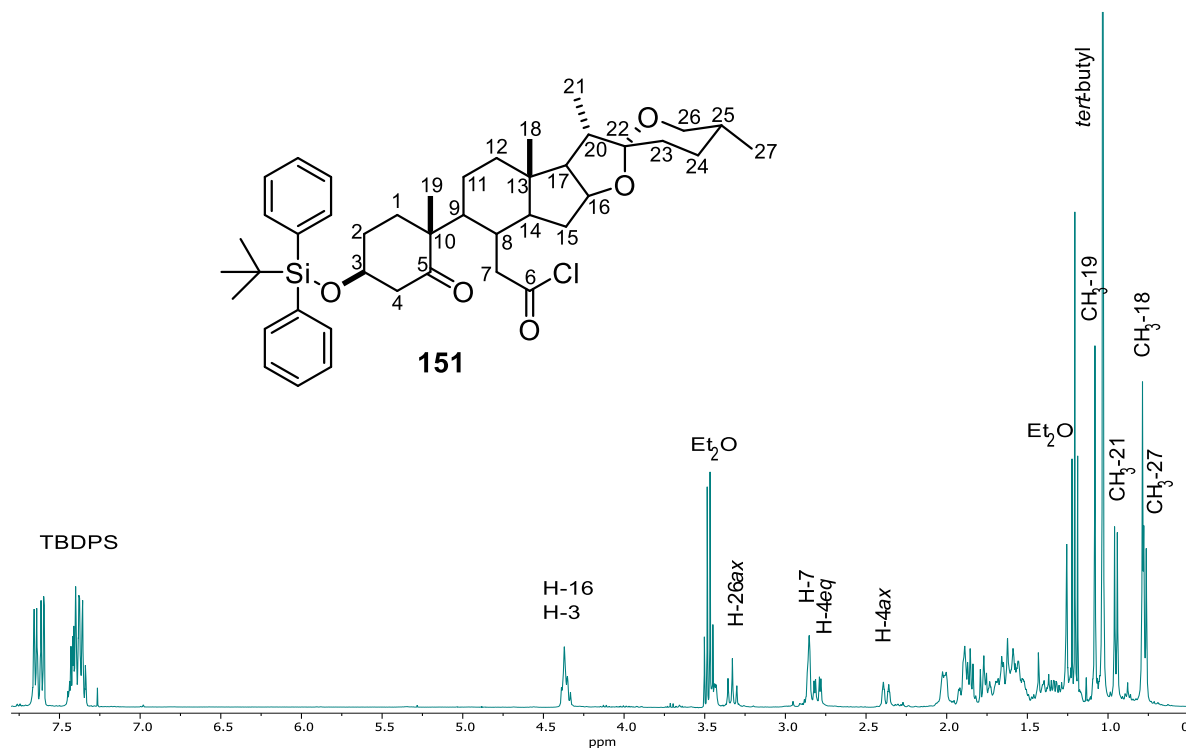


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **151** en CDCl_3 .

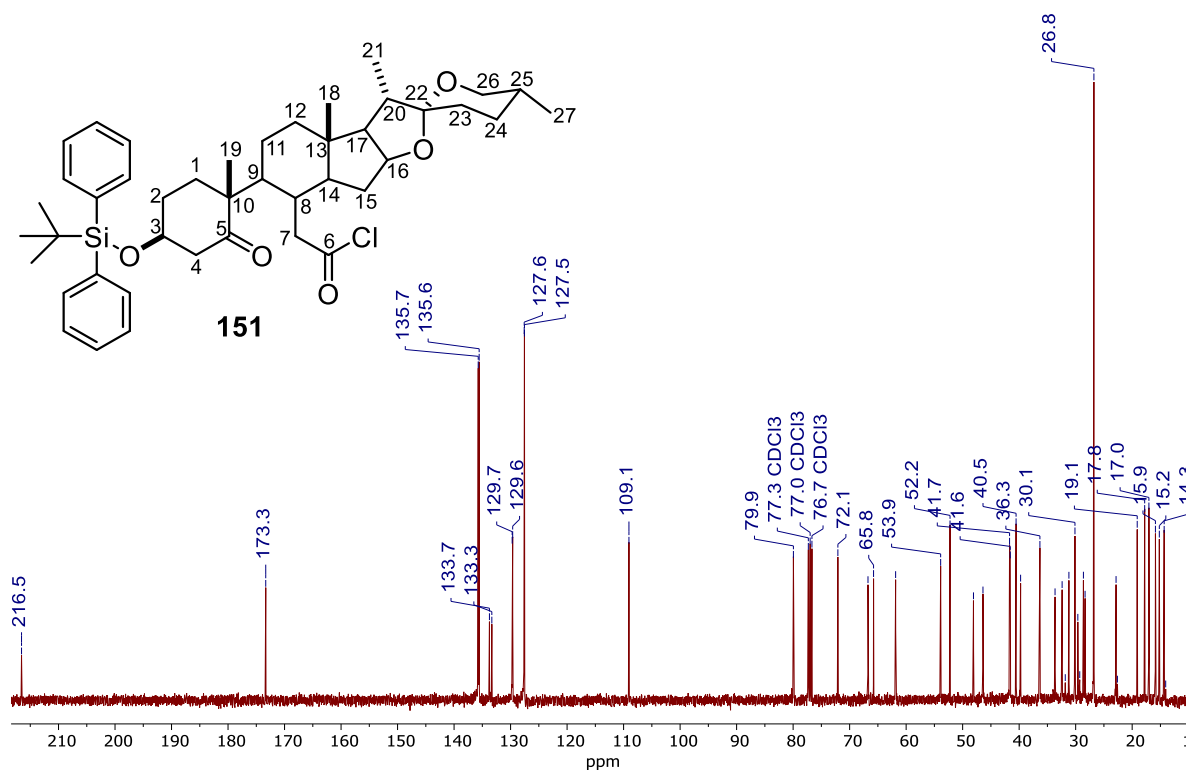


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **151** en CDCl_3 .

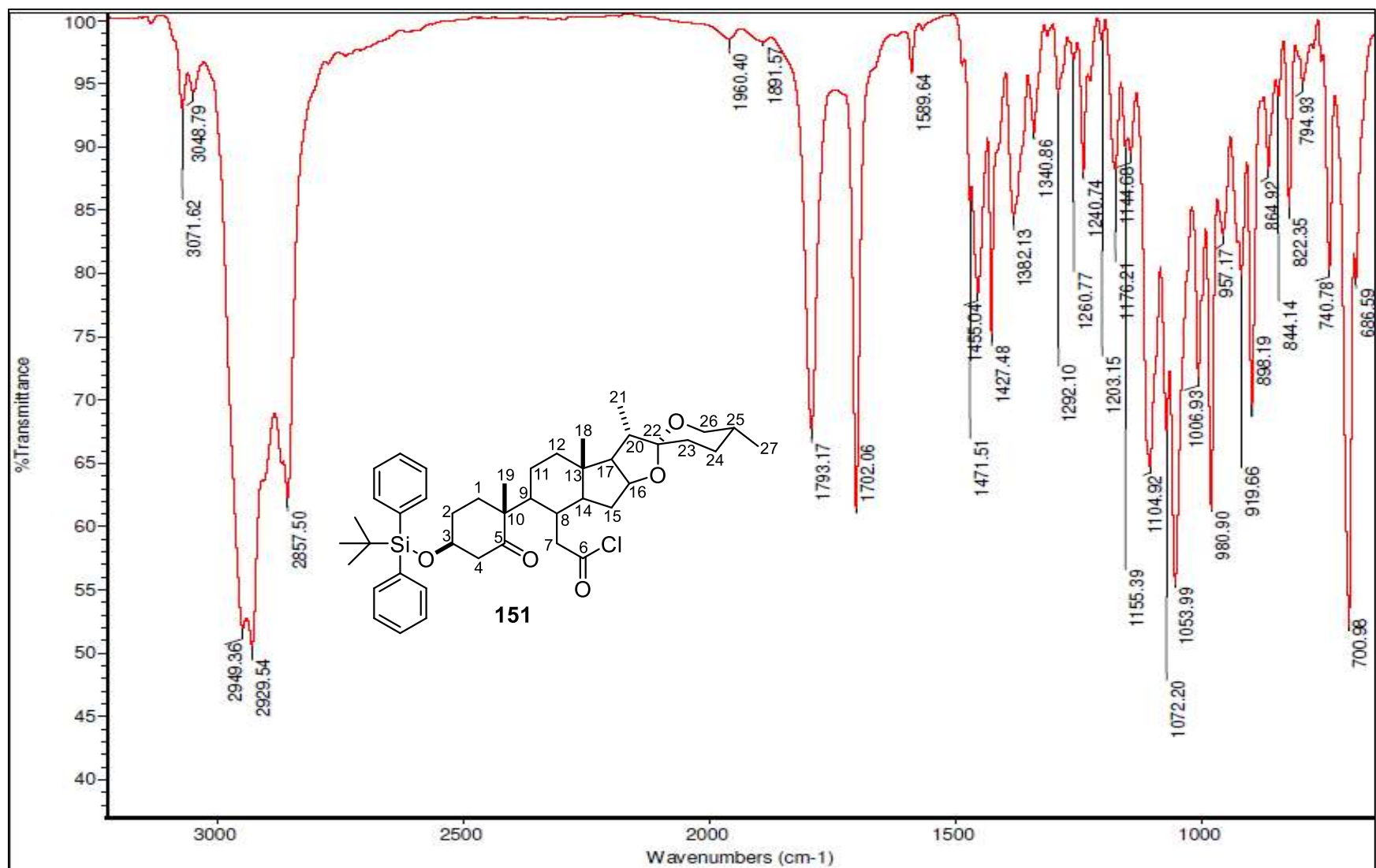


Figura 75. Espectro de IR del compuesto **151**.

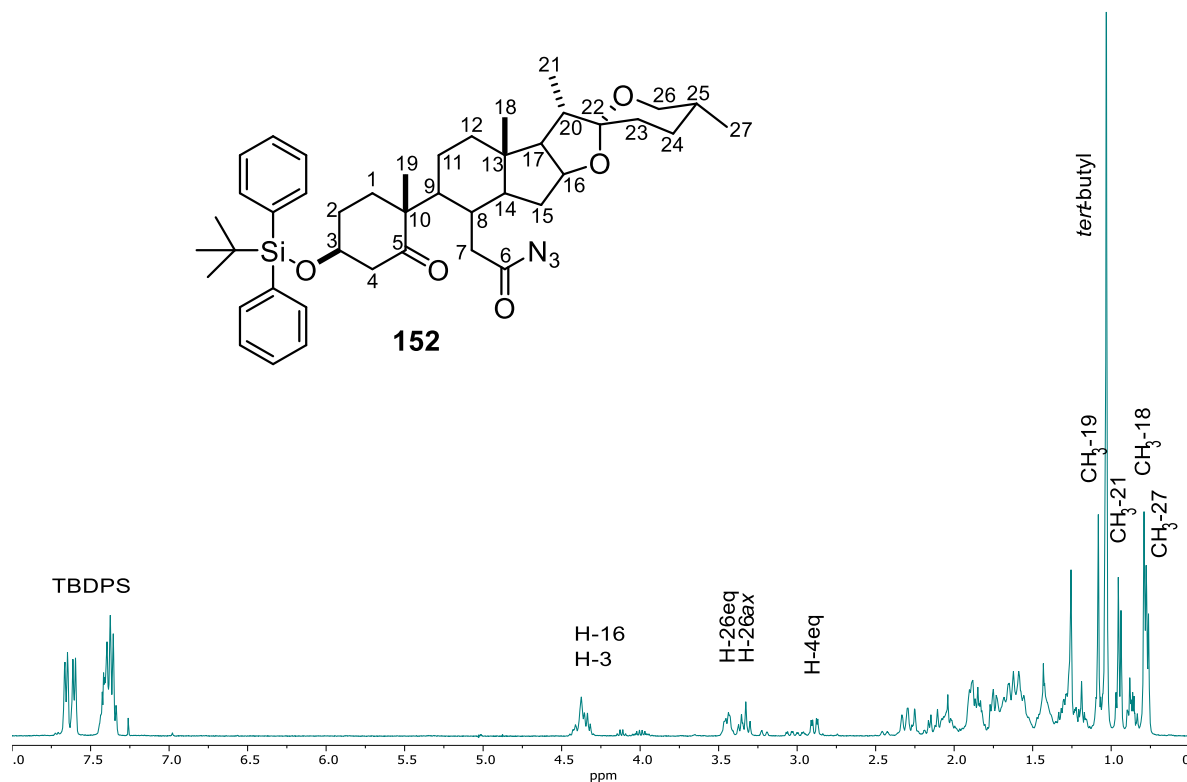


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **152** en CDCl_3 .

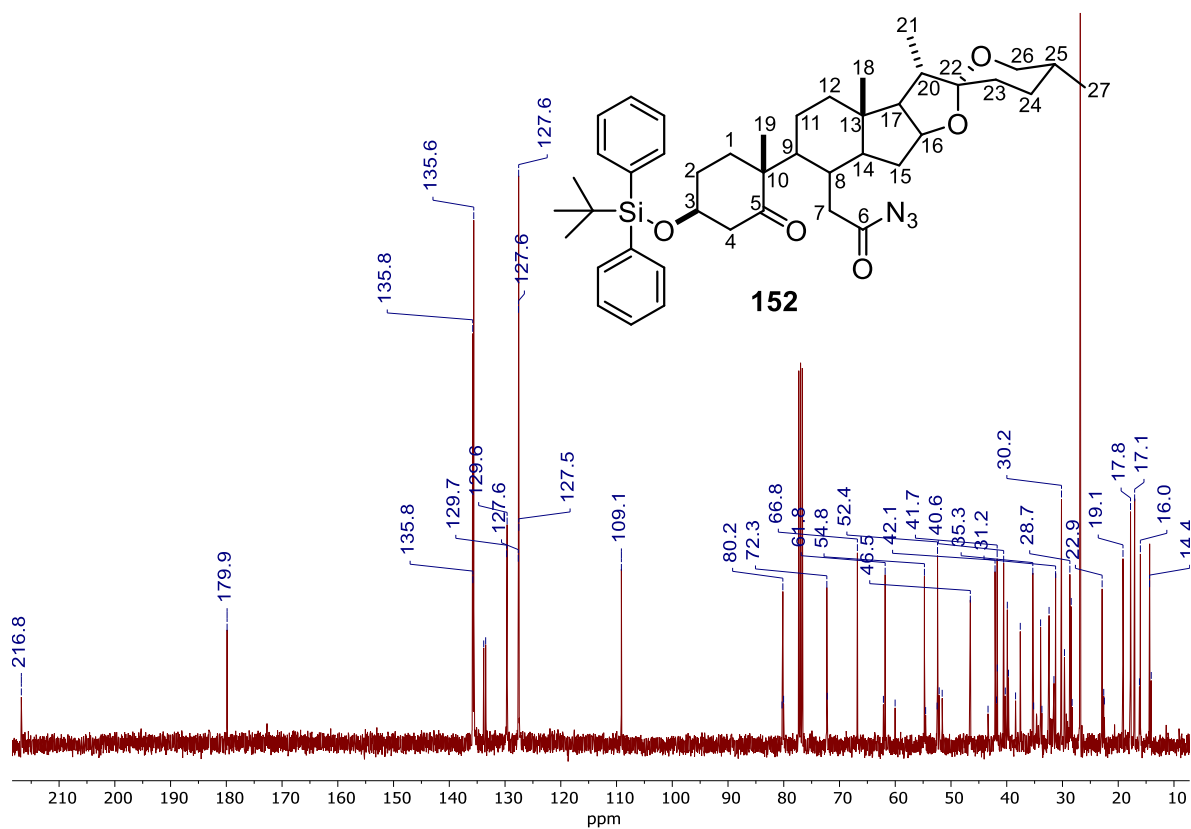


Figura 77. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **152** en CDCl_3 .

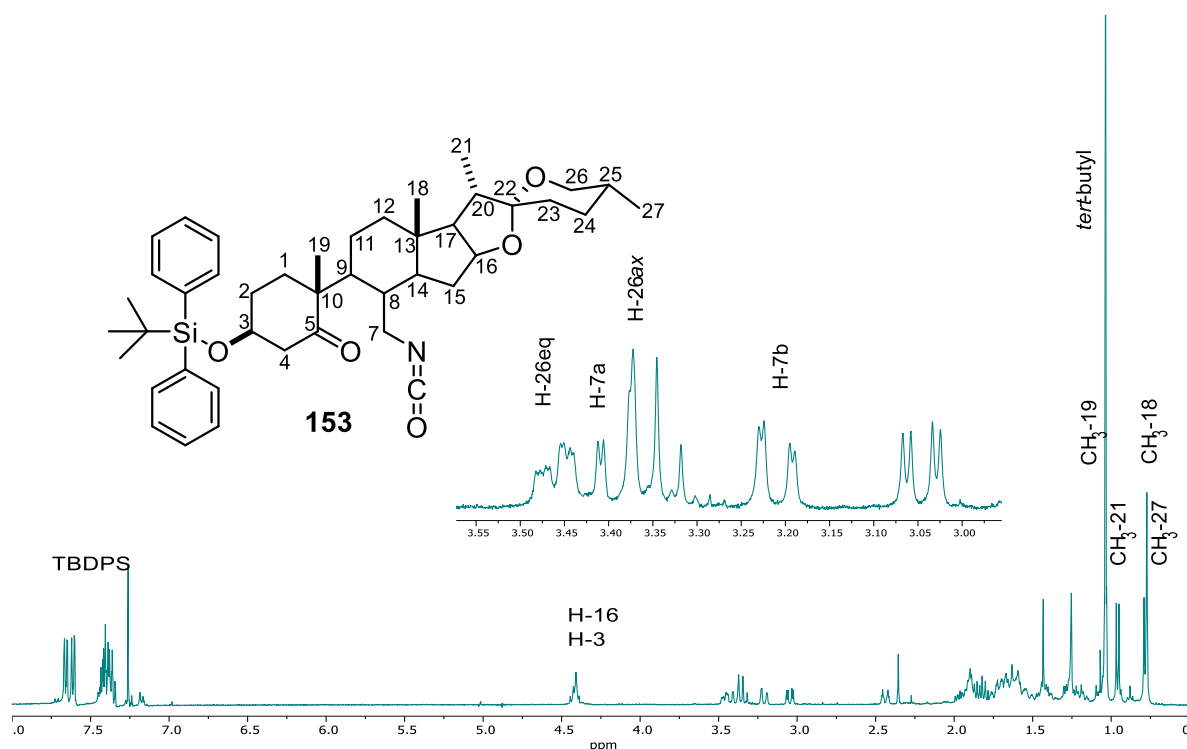


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **153** en CDCl_3 .

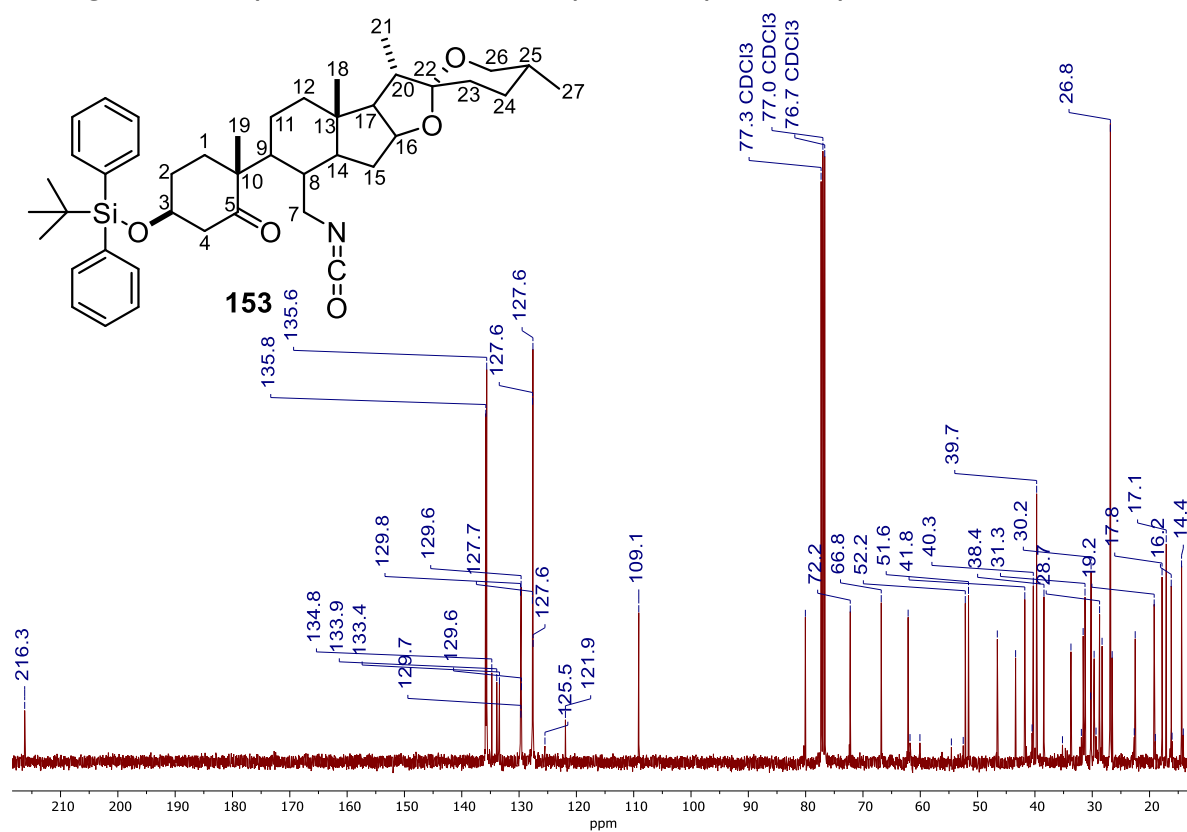


Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **153** en CDCl_3 .

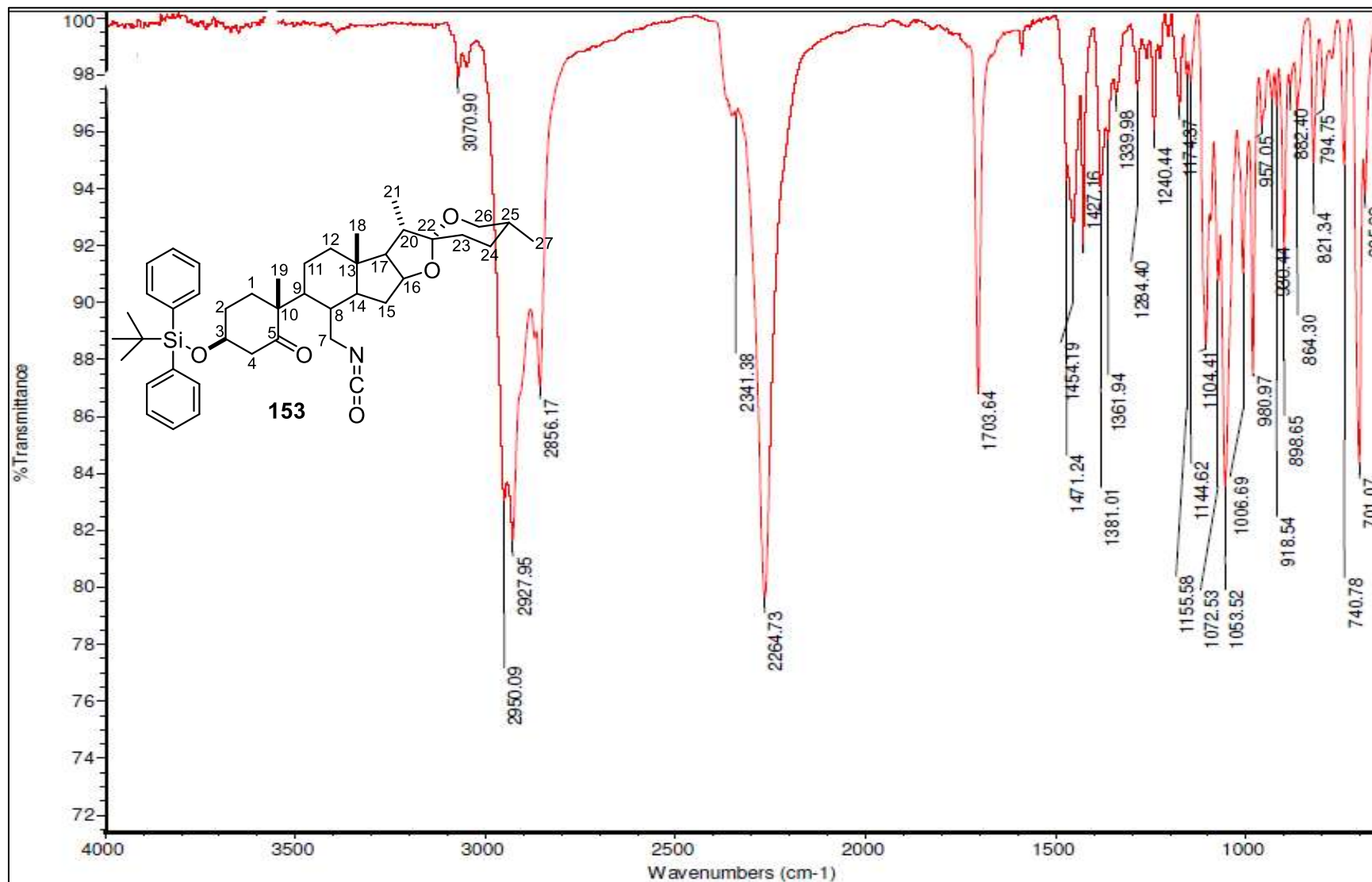


Figura 80. Espectro de IR del compuesto **153**.

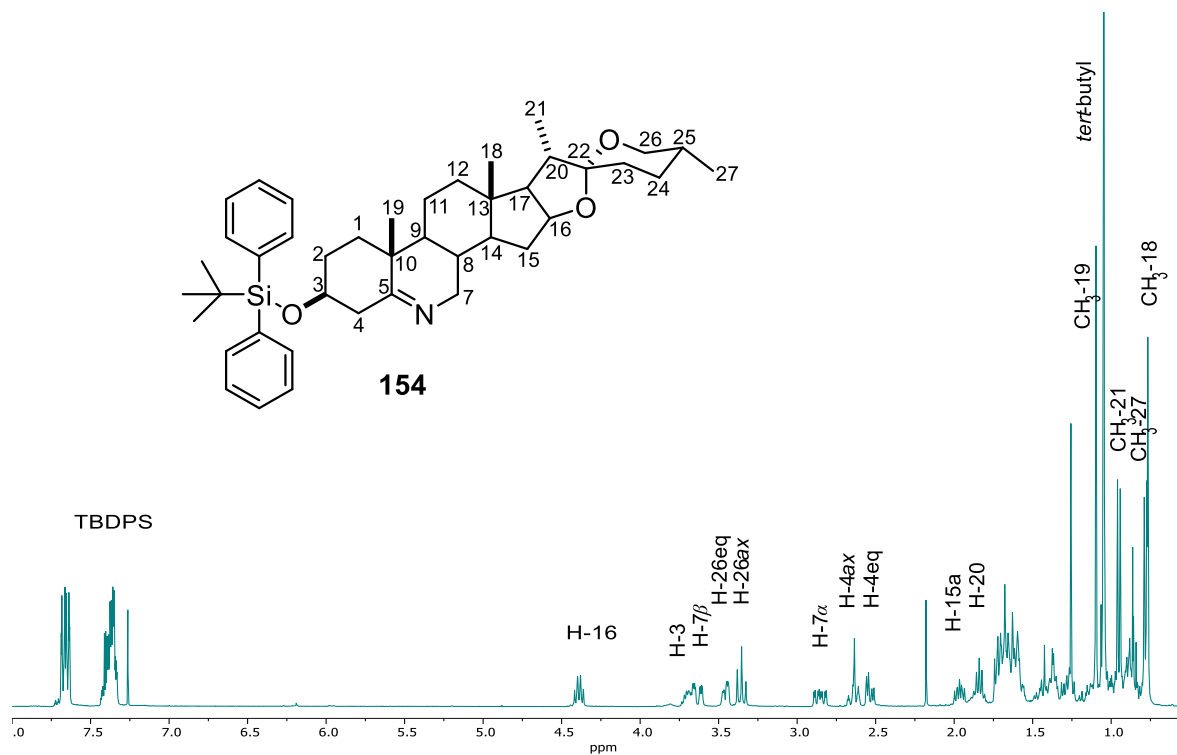


Figura 81. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **154** en CDCl_3 .

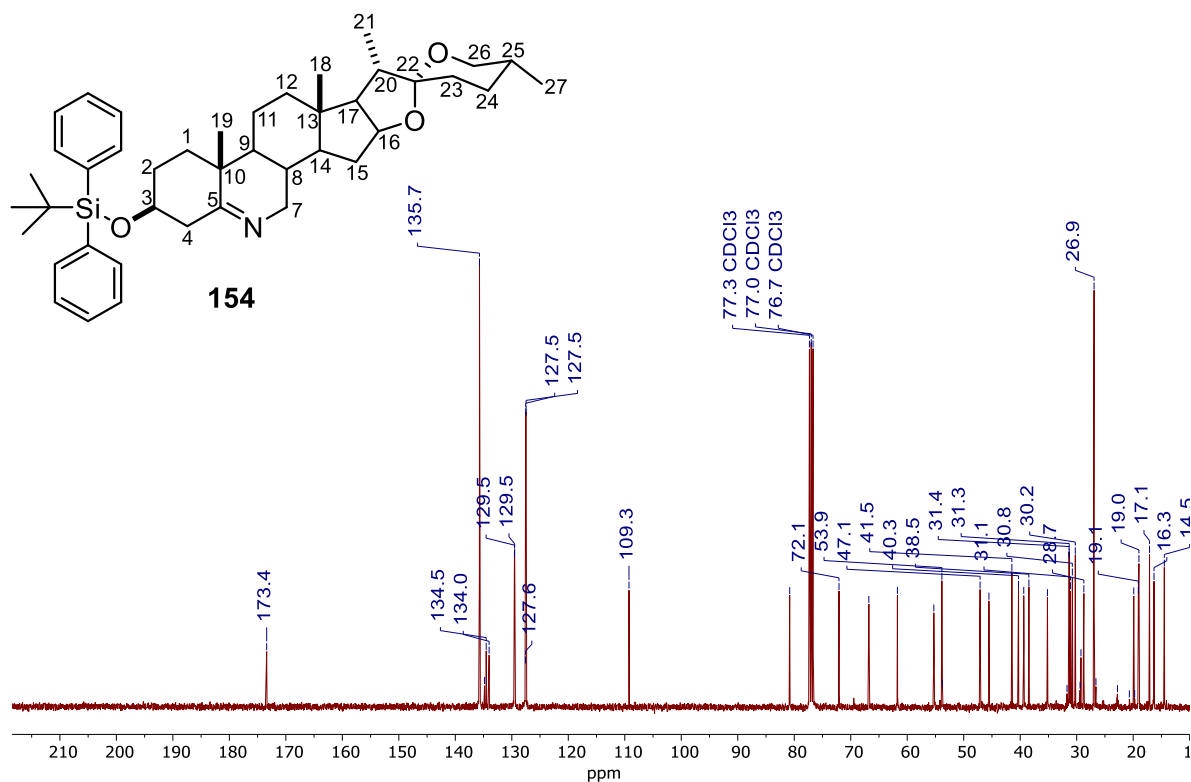


Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **154** en CDCl_3 .

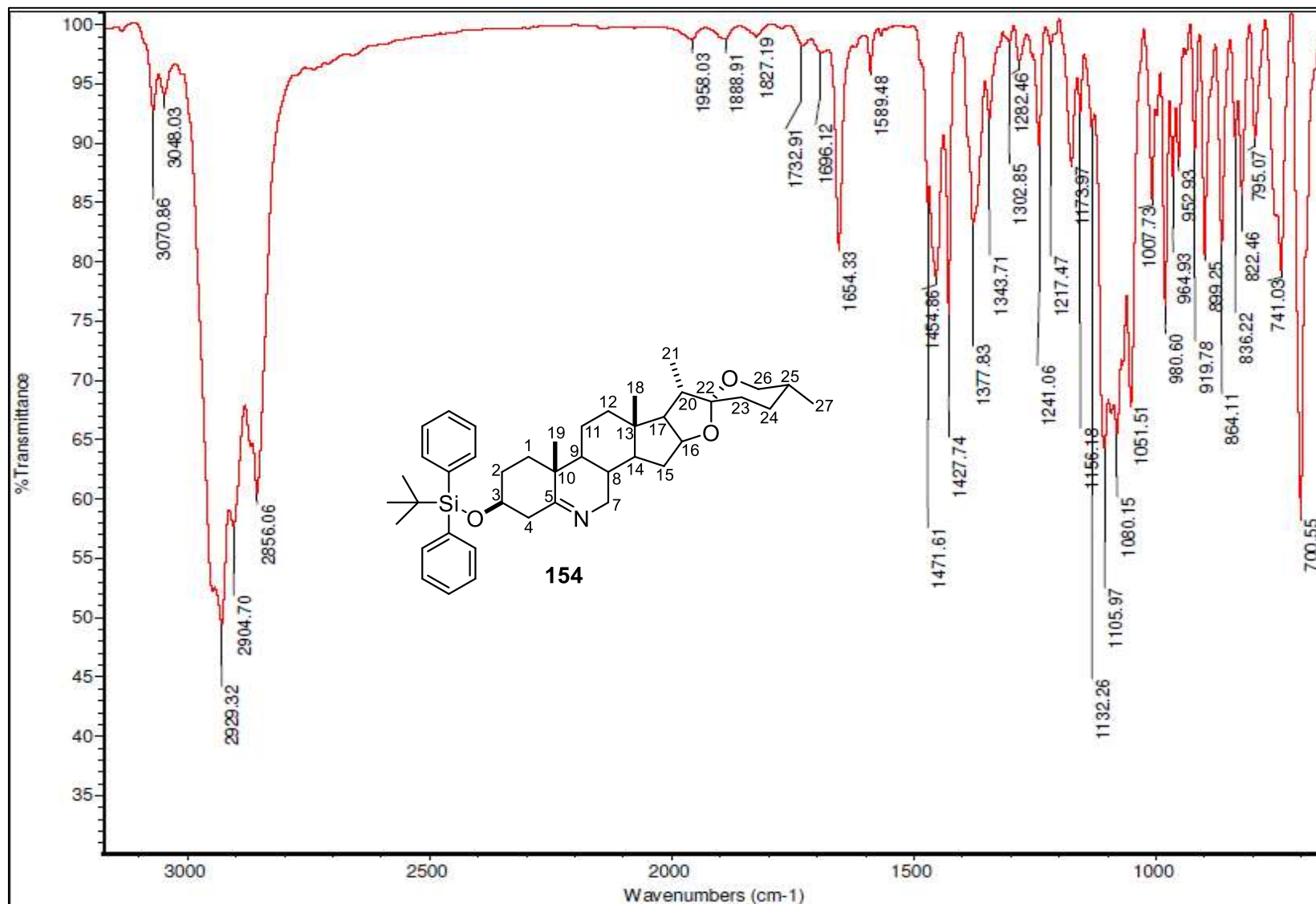


Figura 83. Espectro de IR del compuesto **154**.

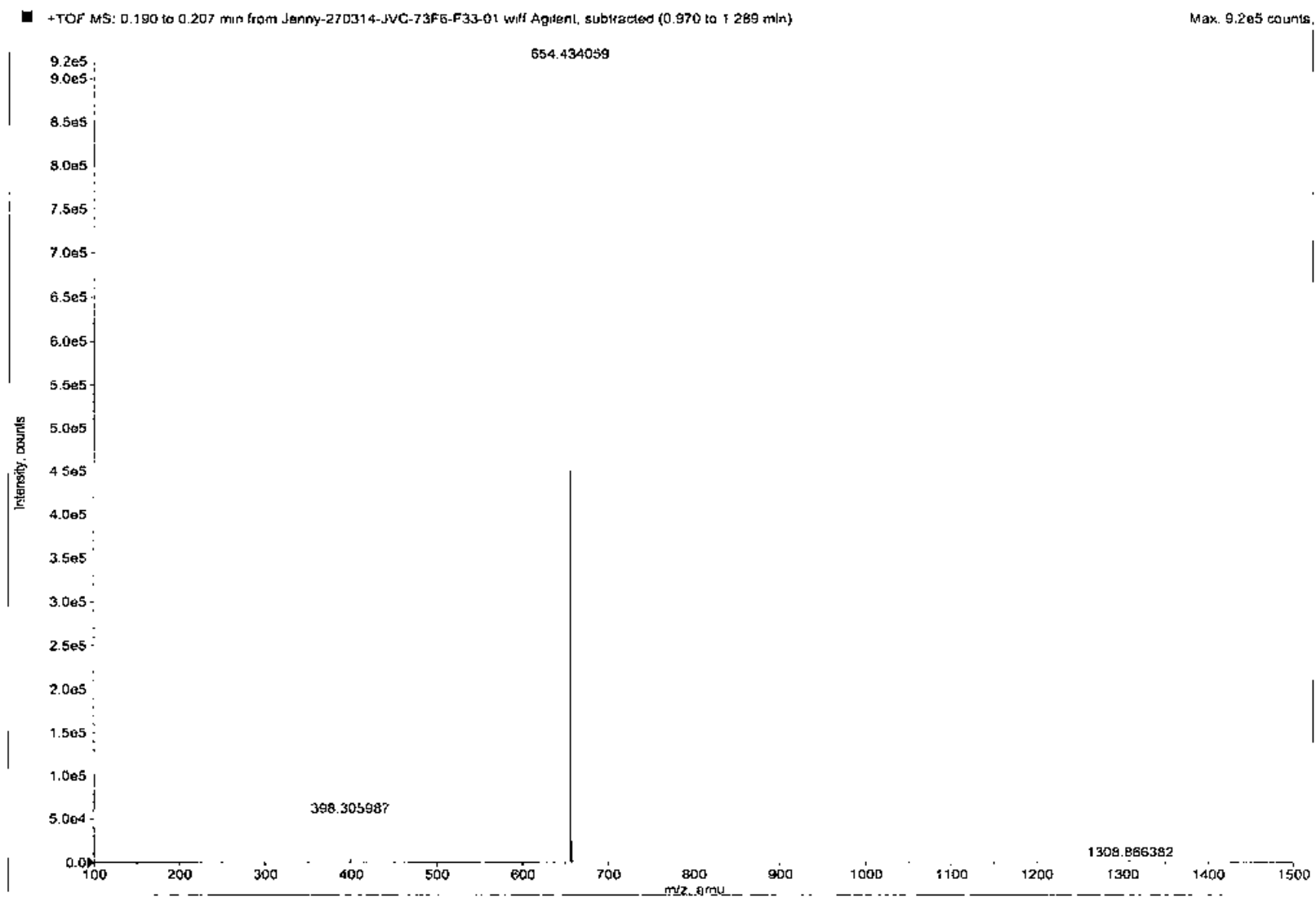


Figura 84. Espectro de HRMS (ESI-TOF⁺) del compuesto **154**.

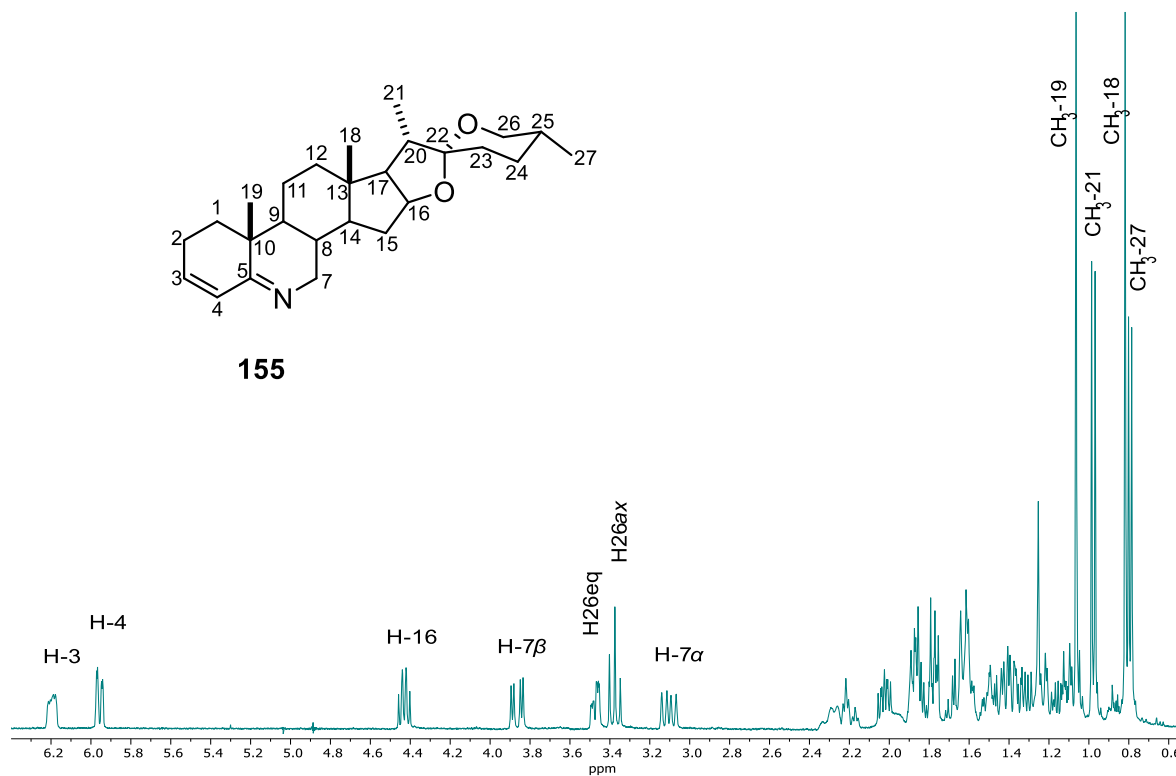


Figura 85. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **155** en CDCl_3 .

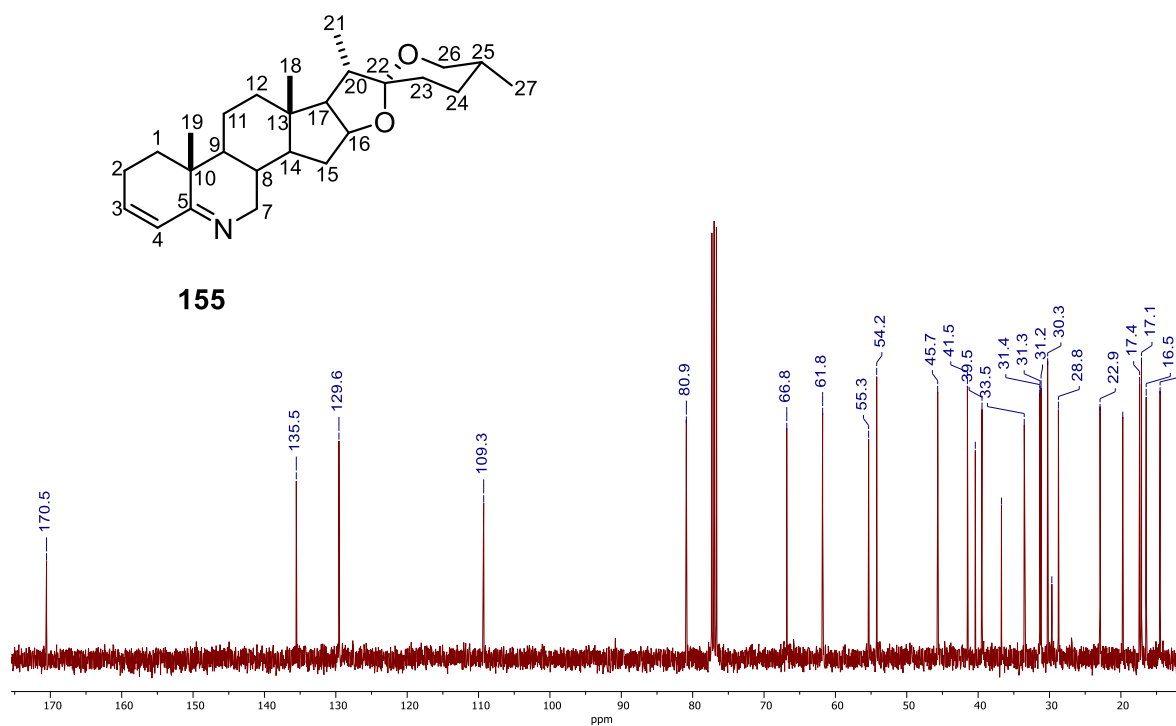


Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **155** en CDCl_3 .

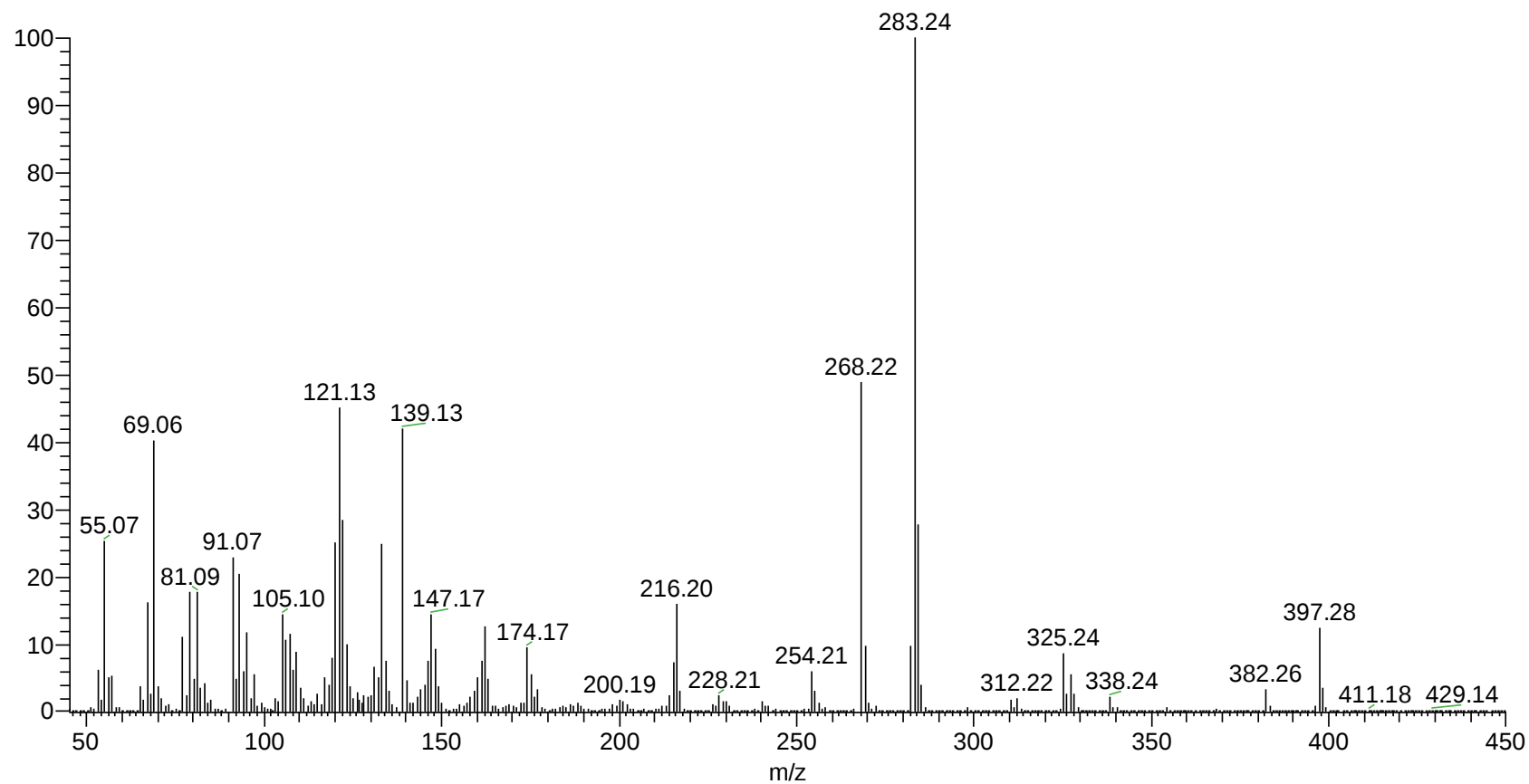


Figura 87. Espectro de masas del compuesto **155**.

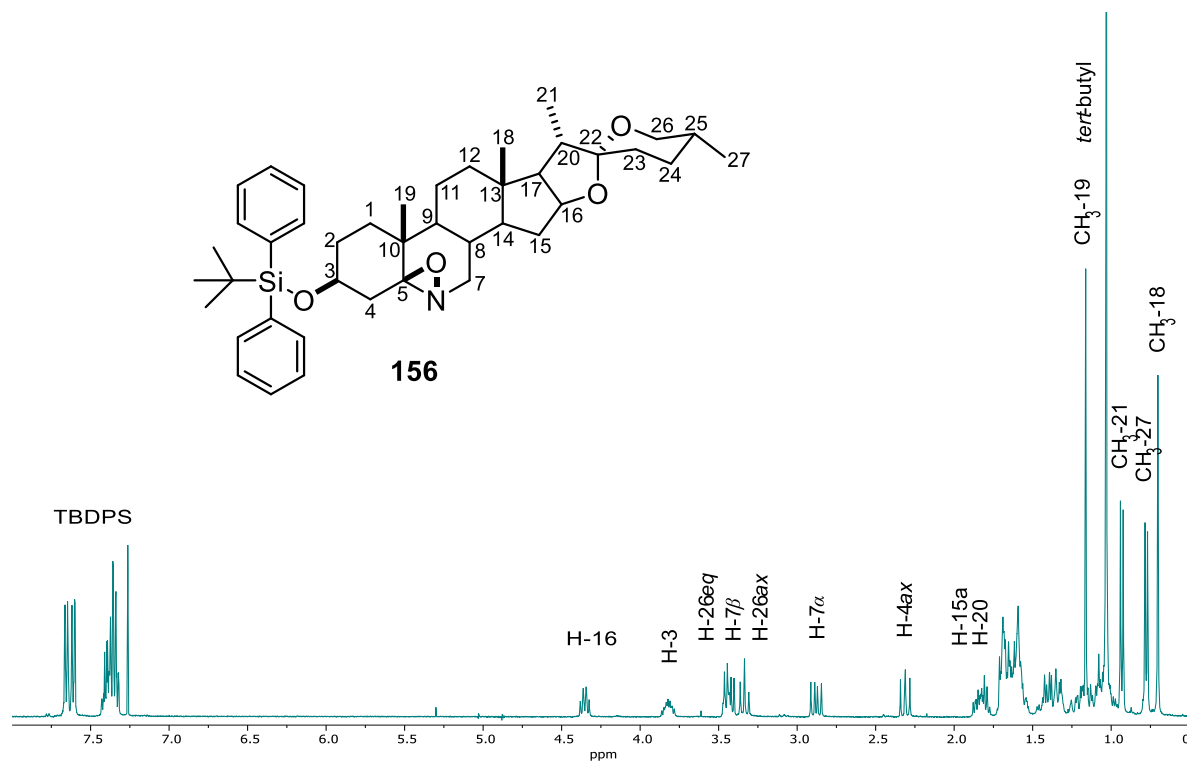


Figura 88. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **156** en CDCl_3 .

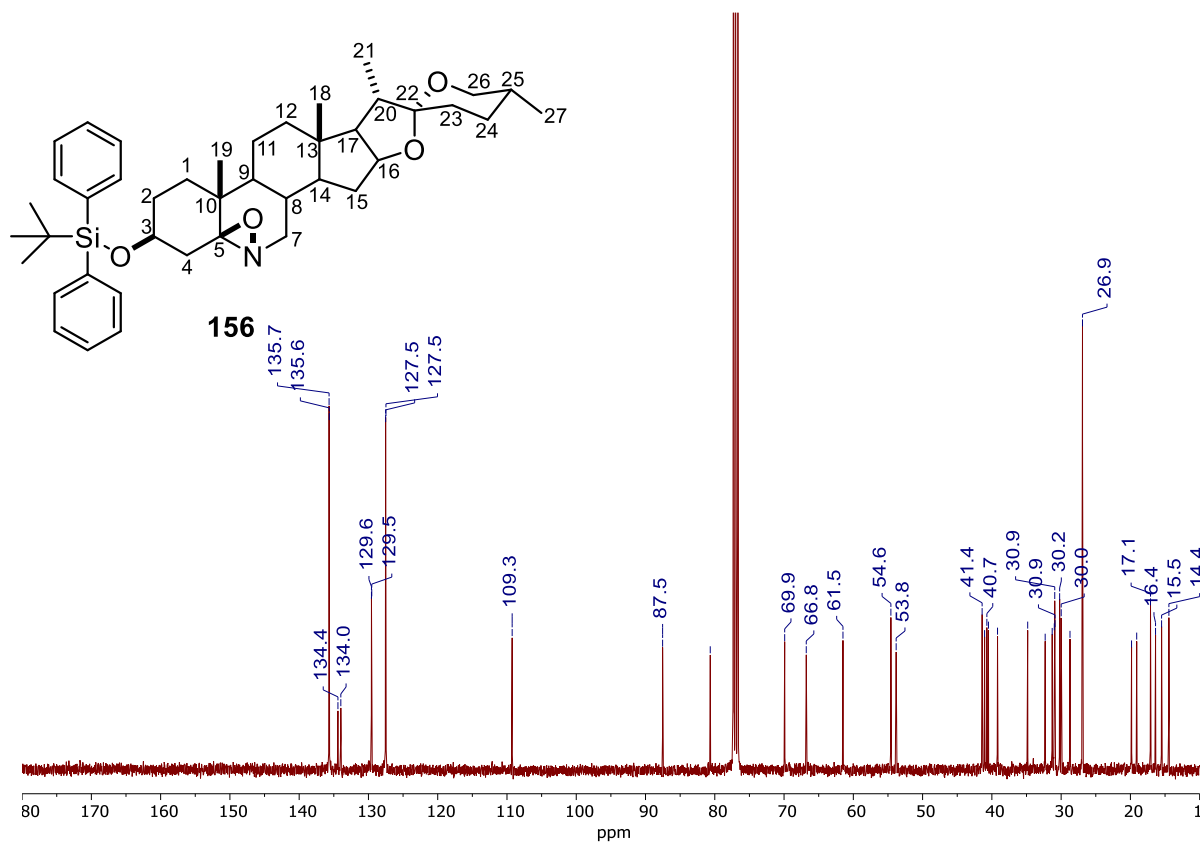


Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **156** en CDCl_3 .

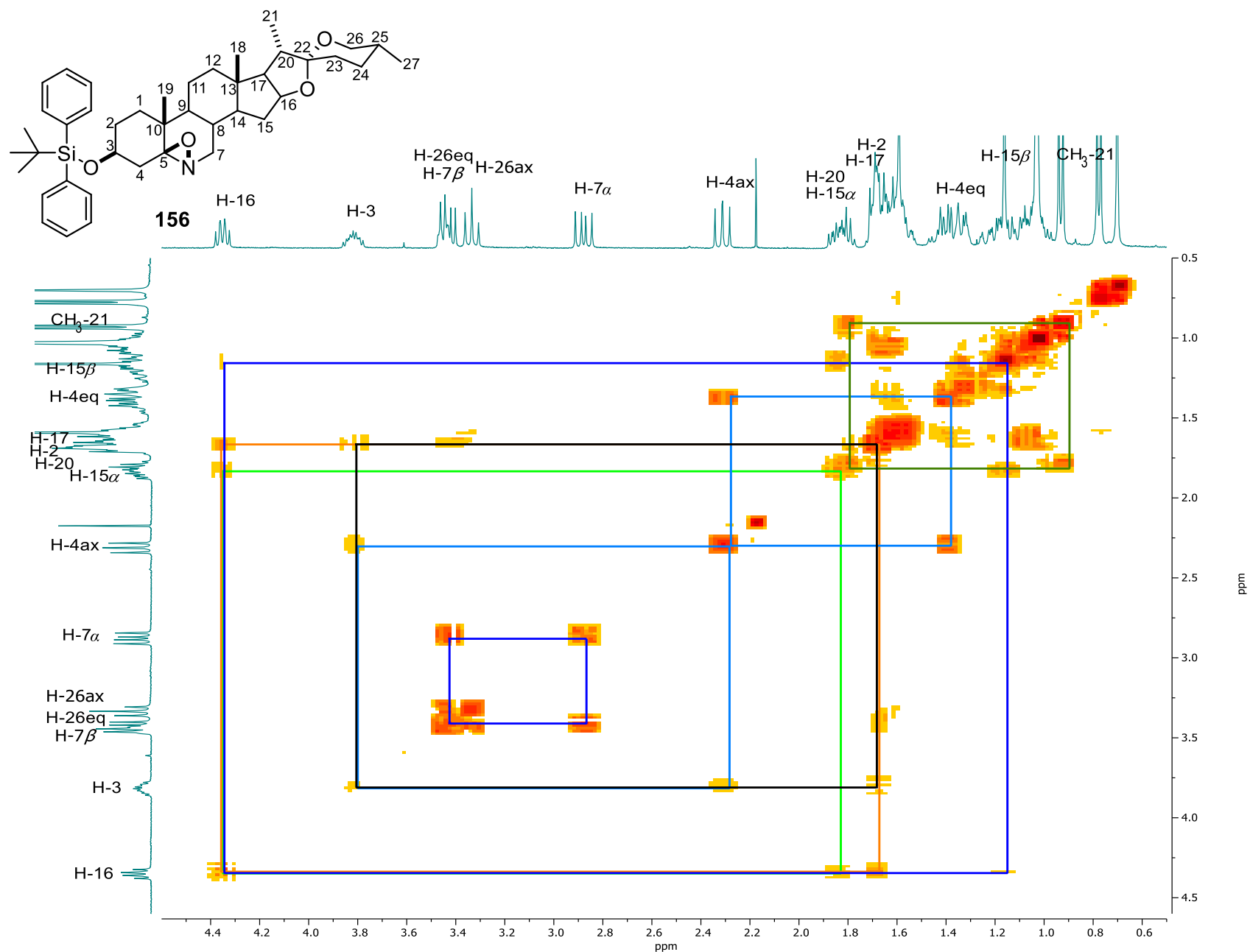


Figura 90. Espectro COSY del compuesto 156.

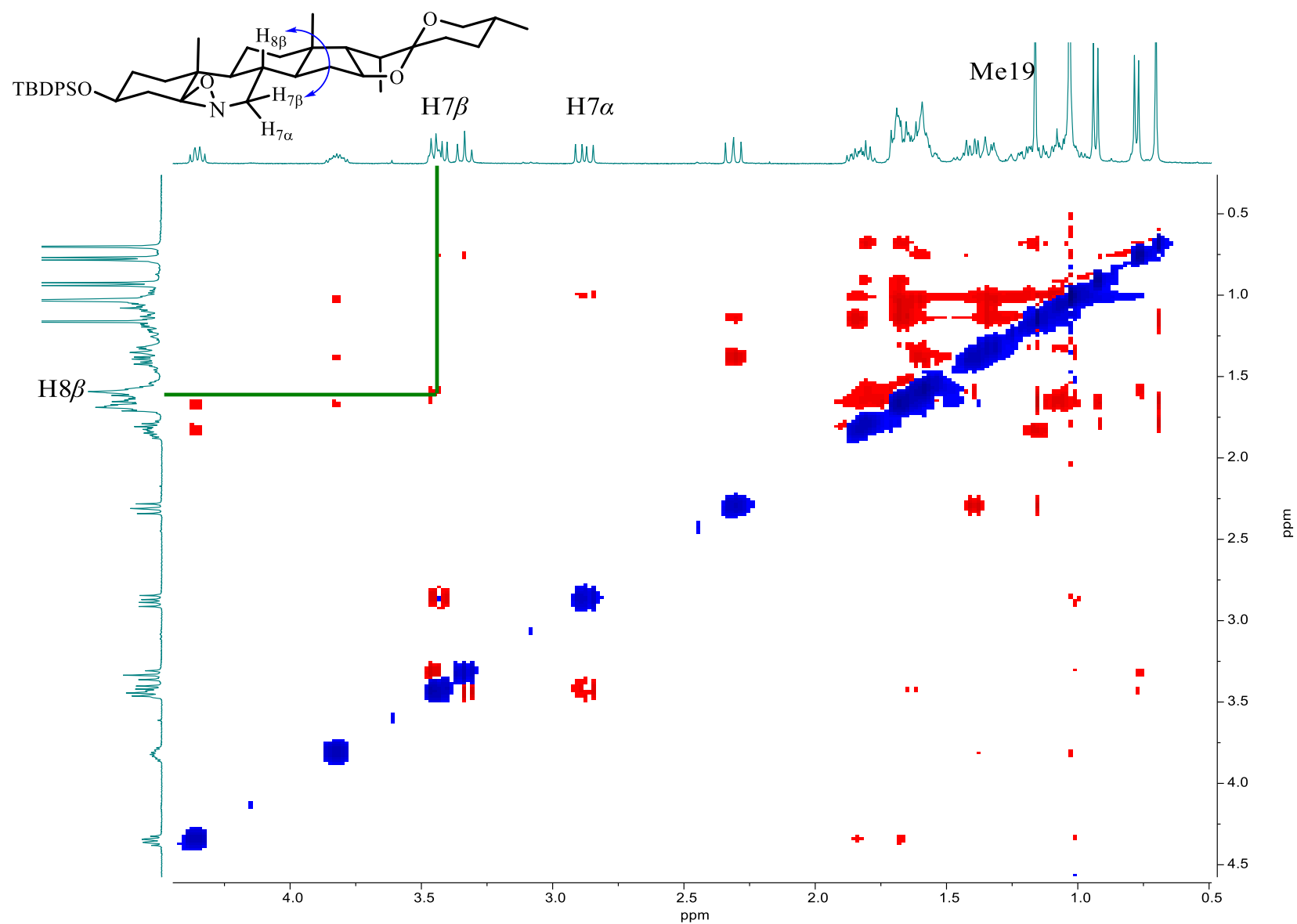


Figura 91. Espectro NOESY del compuesto 156.

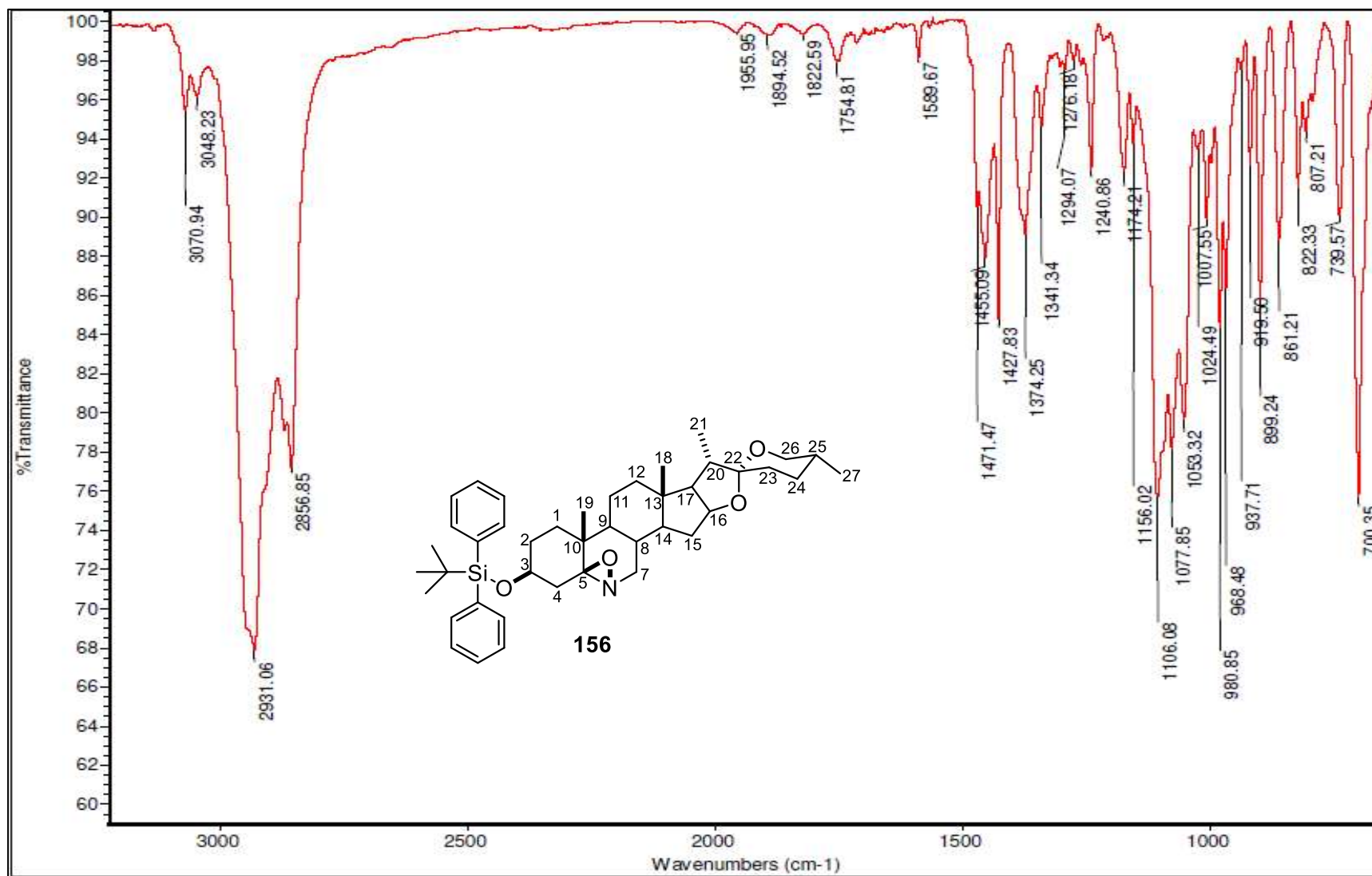


Figura 92. Espectro de IR del compuesto **156**.

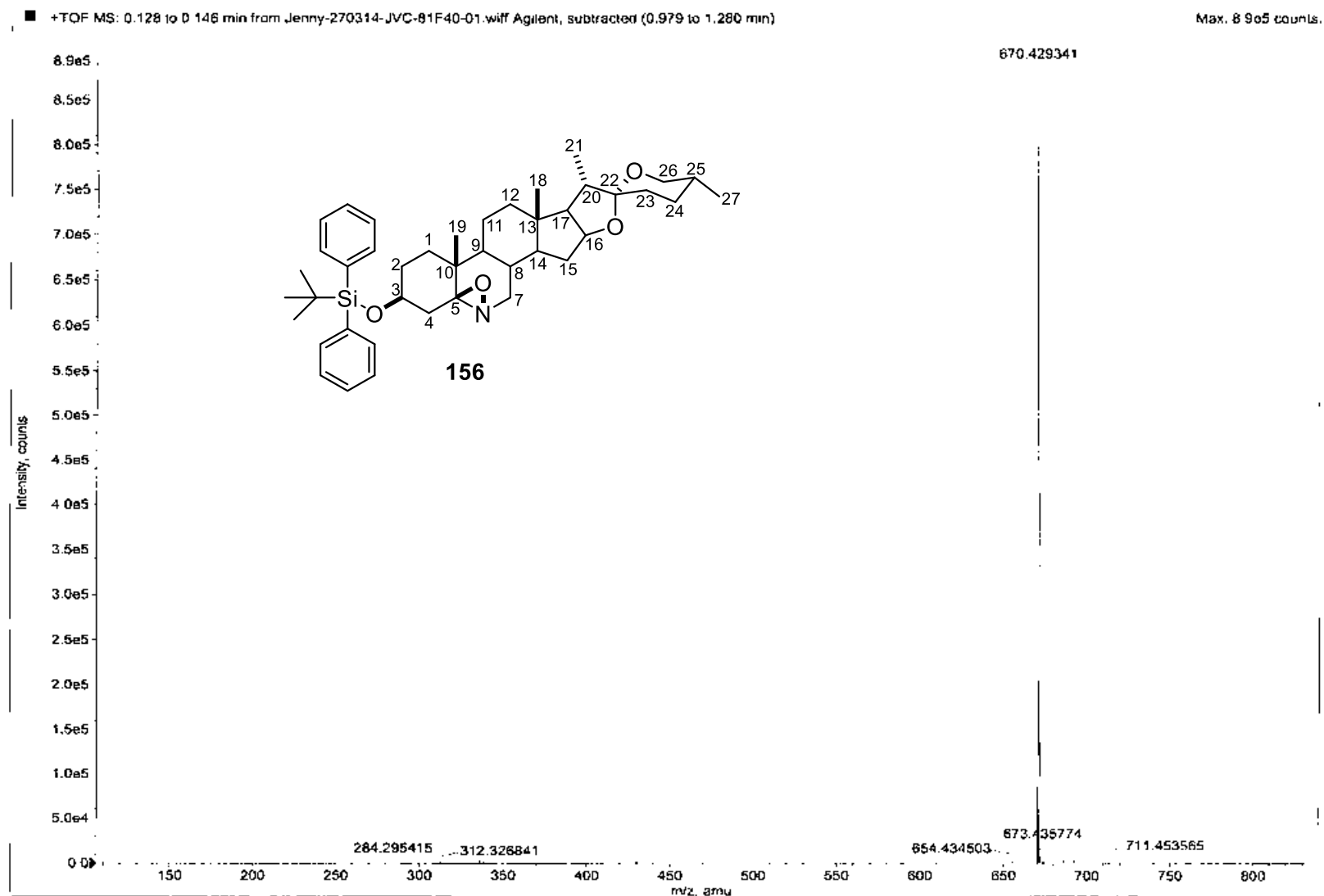


Figura 93. Espectro de HRMS (ESI-TOF⁺) del compuesto **156**.

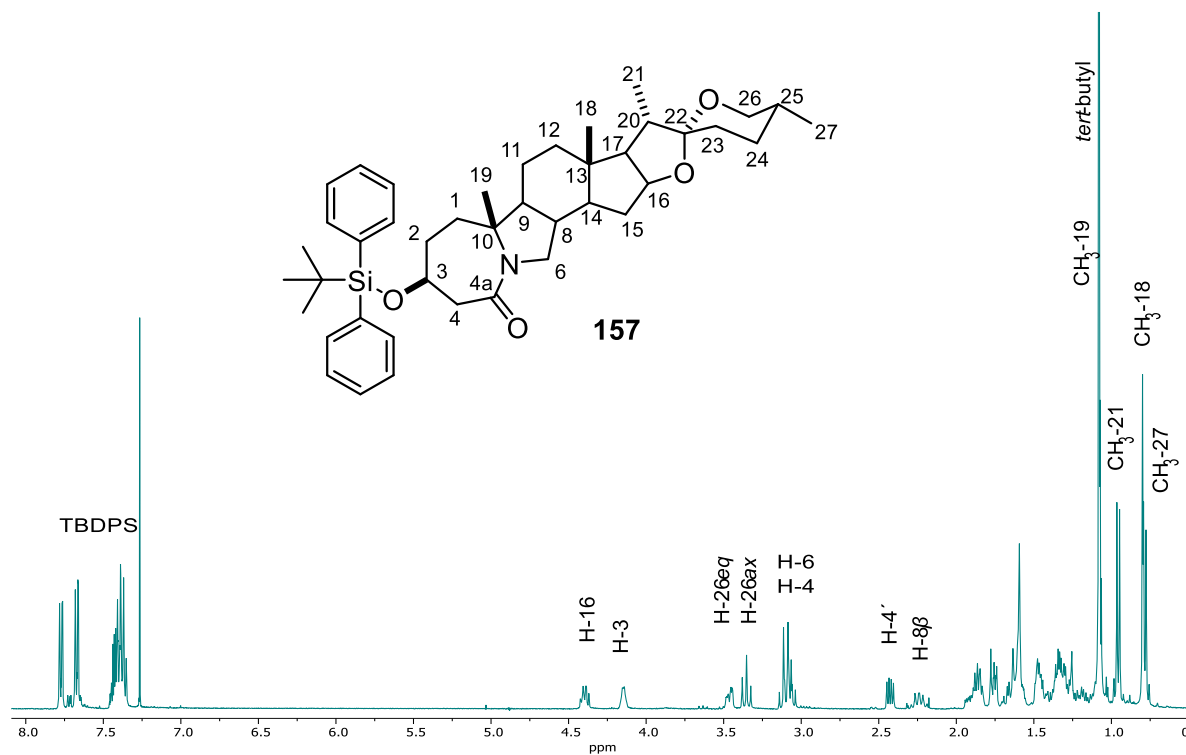


Figura 94. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **157** en CDCl_3 .

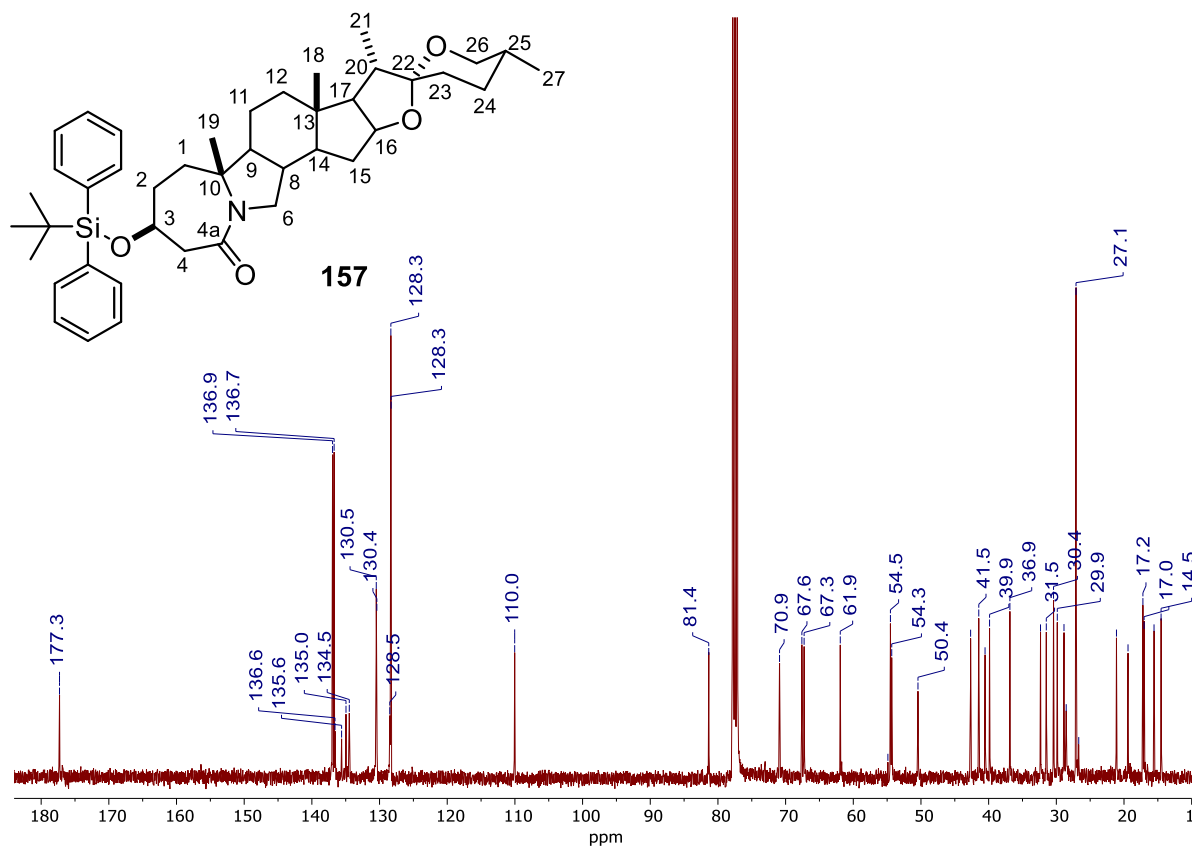


Figura 95. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **157** en CDCl_3 .

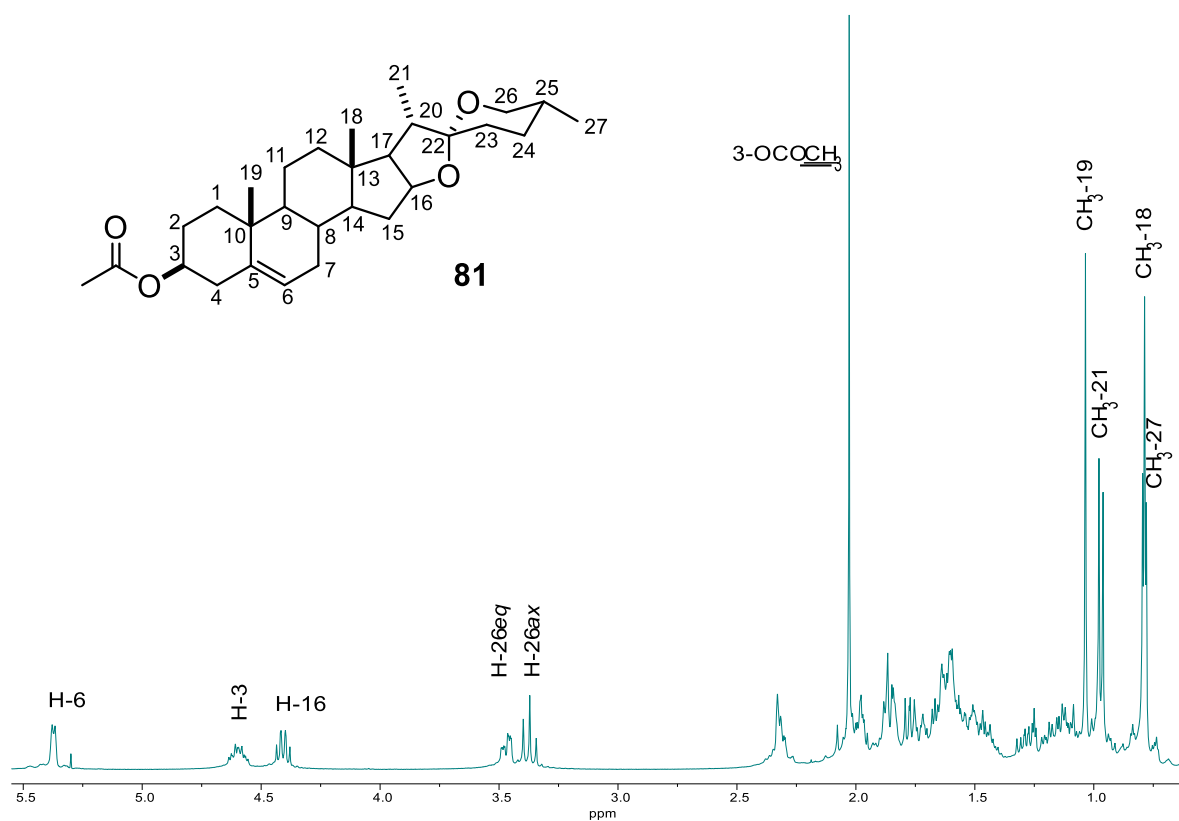


Figura 96. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **81** en CDCl_3 .

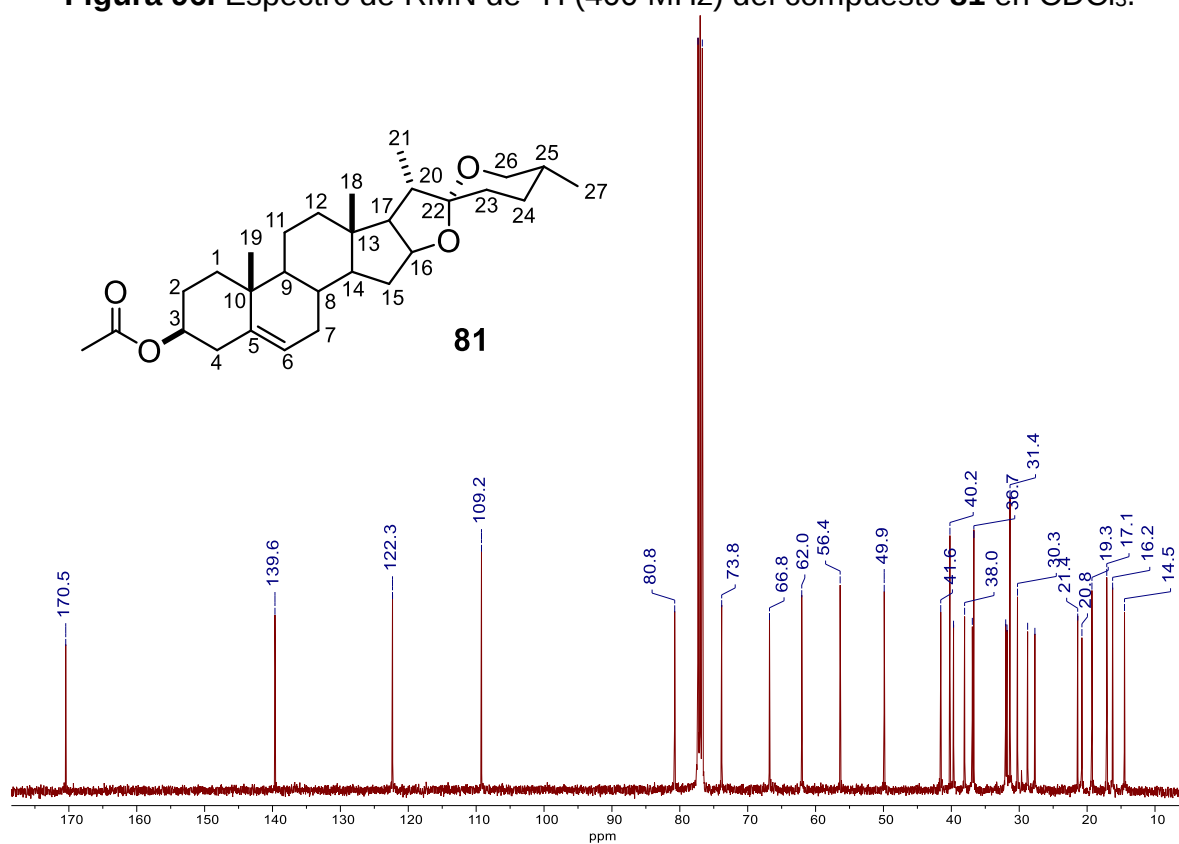


Figura 97. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **81** en CDCl_3 .

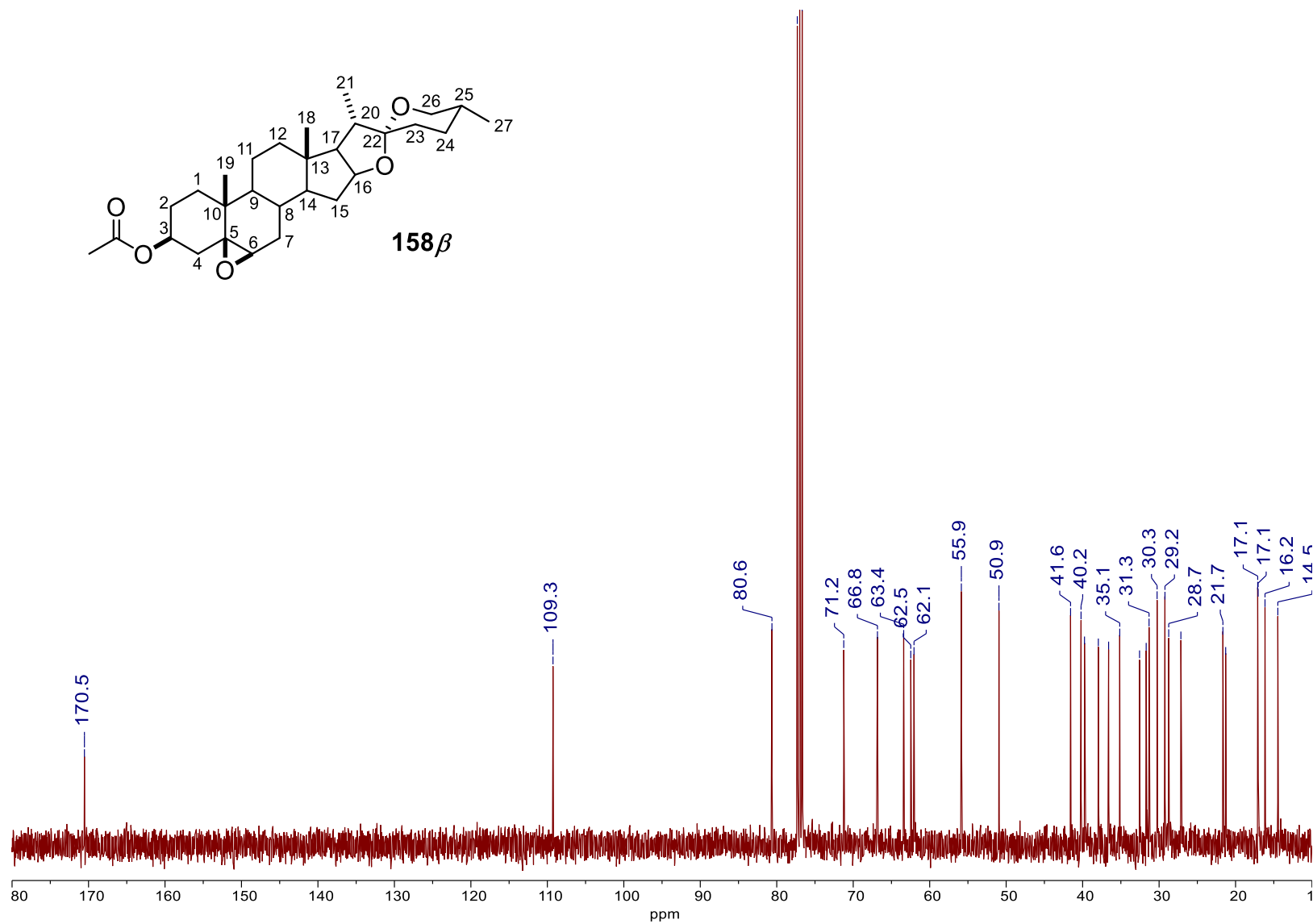
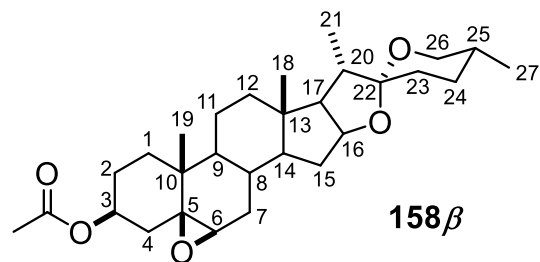


Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **158 β** en CDCl_3 .

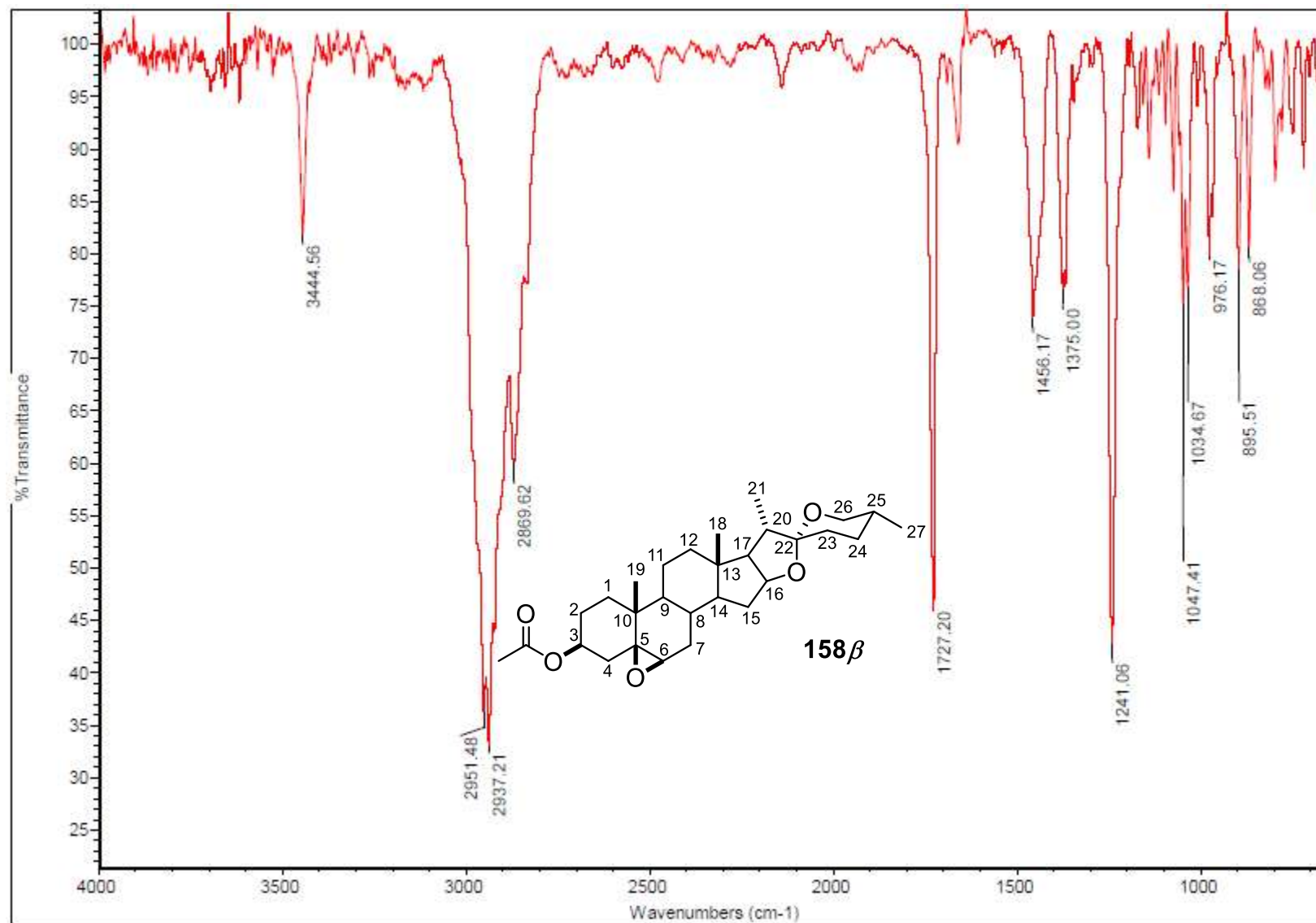


Figura 99. Espectro de IR del compuesto **158β**.

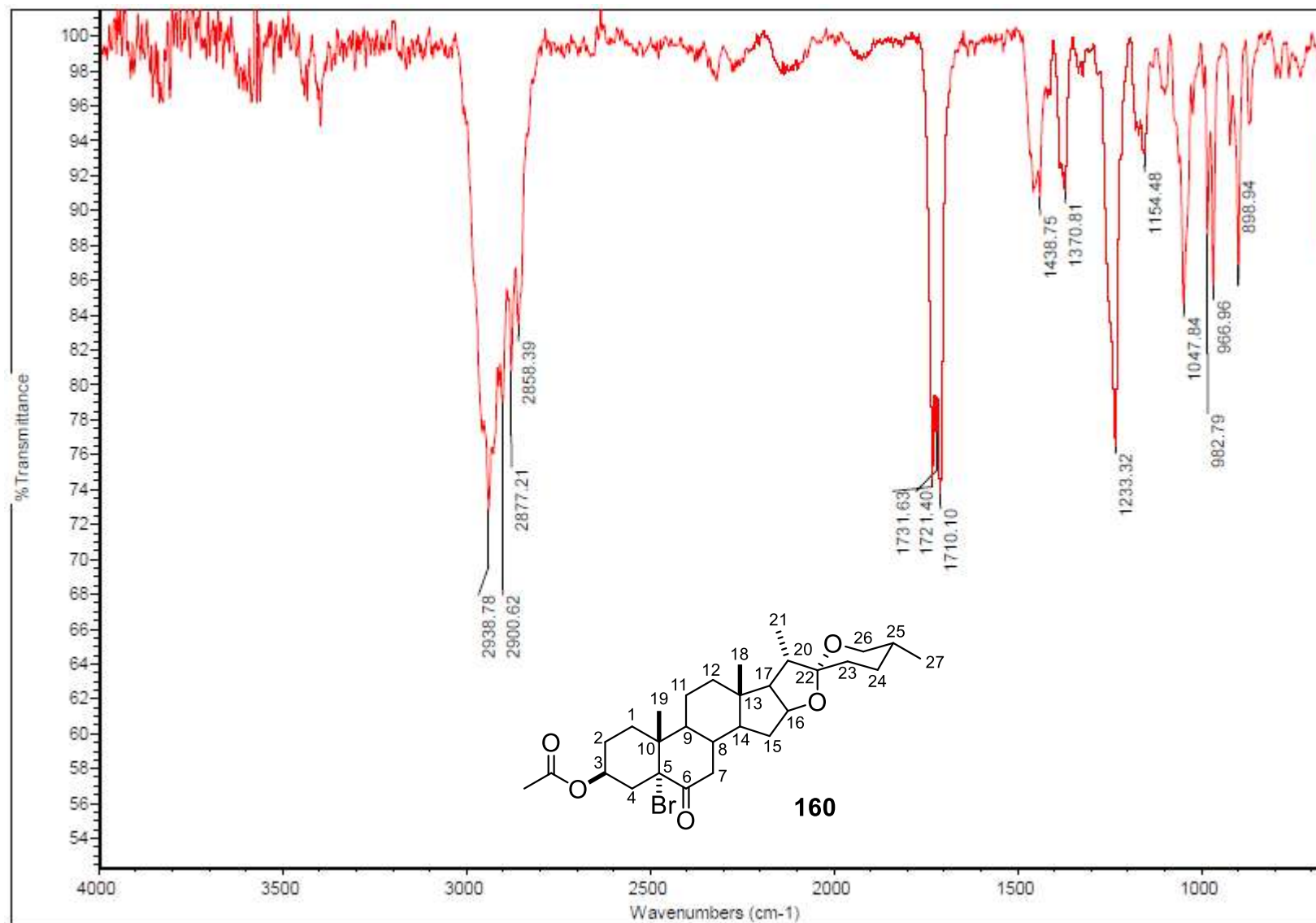


Figura 100. Espectro de IR del compuesto **160**.

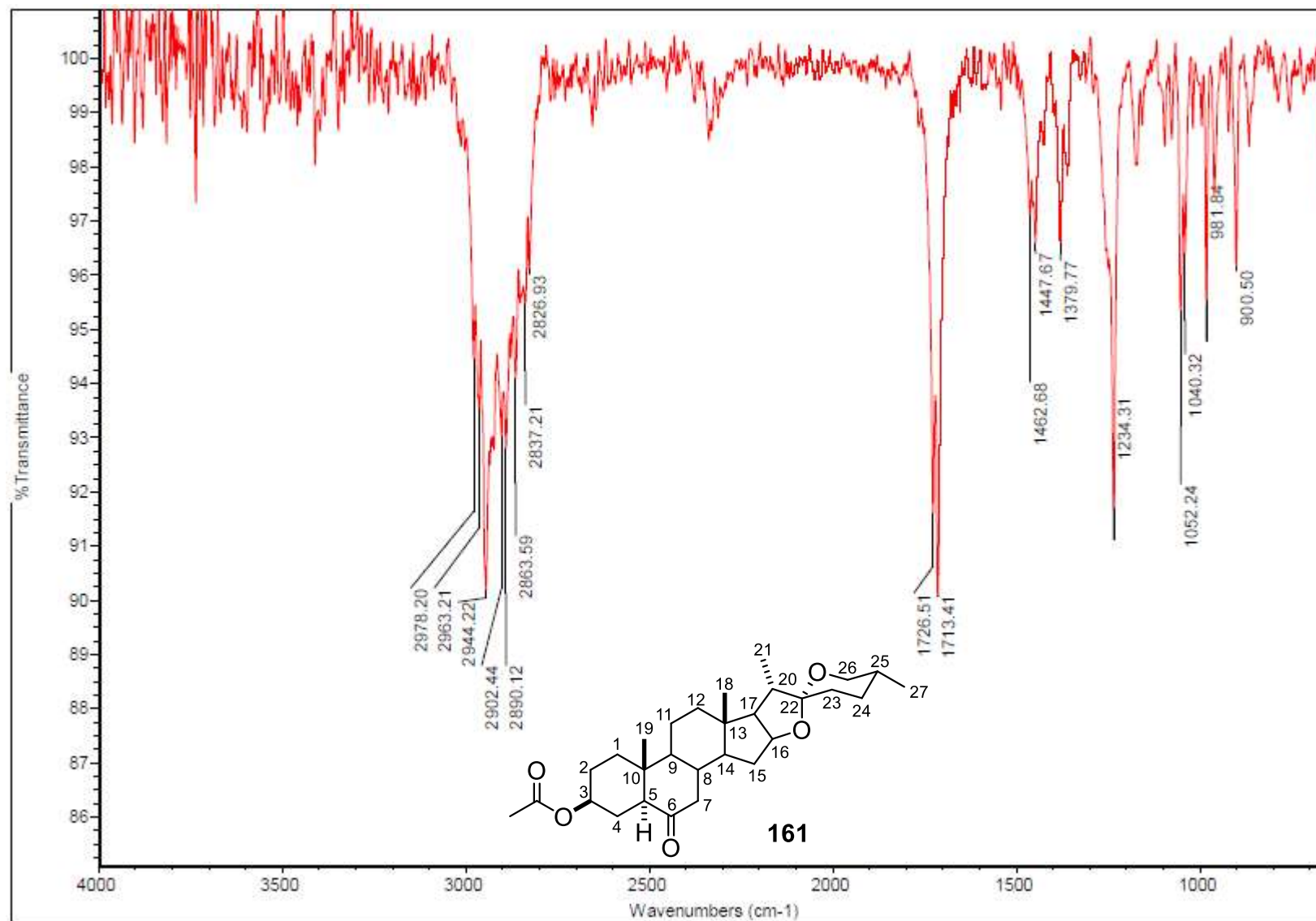


Figura 101. Espectro de IR del compuesto **161**.

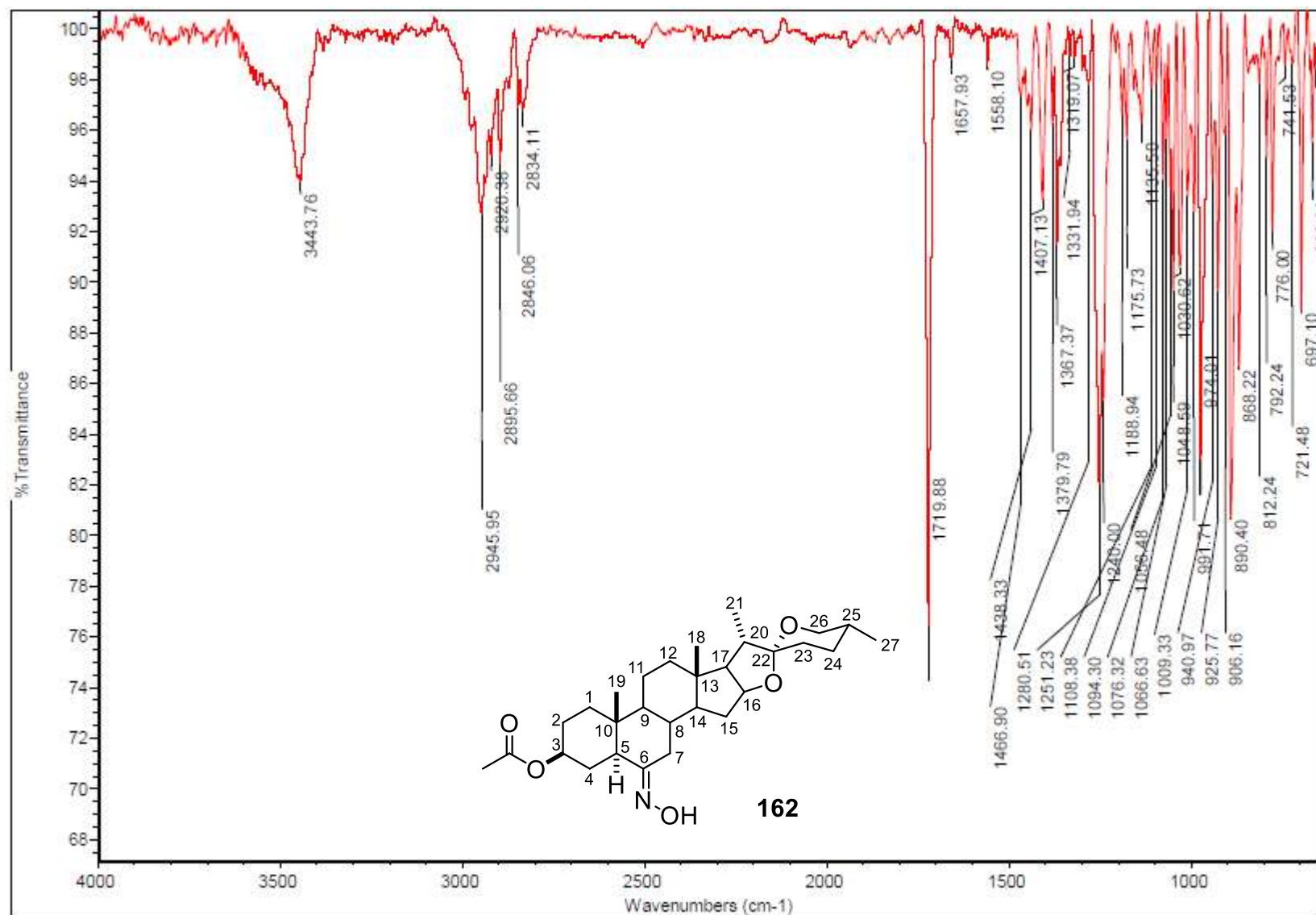


Figura 102. Espectro de IR del compuesto 162.

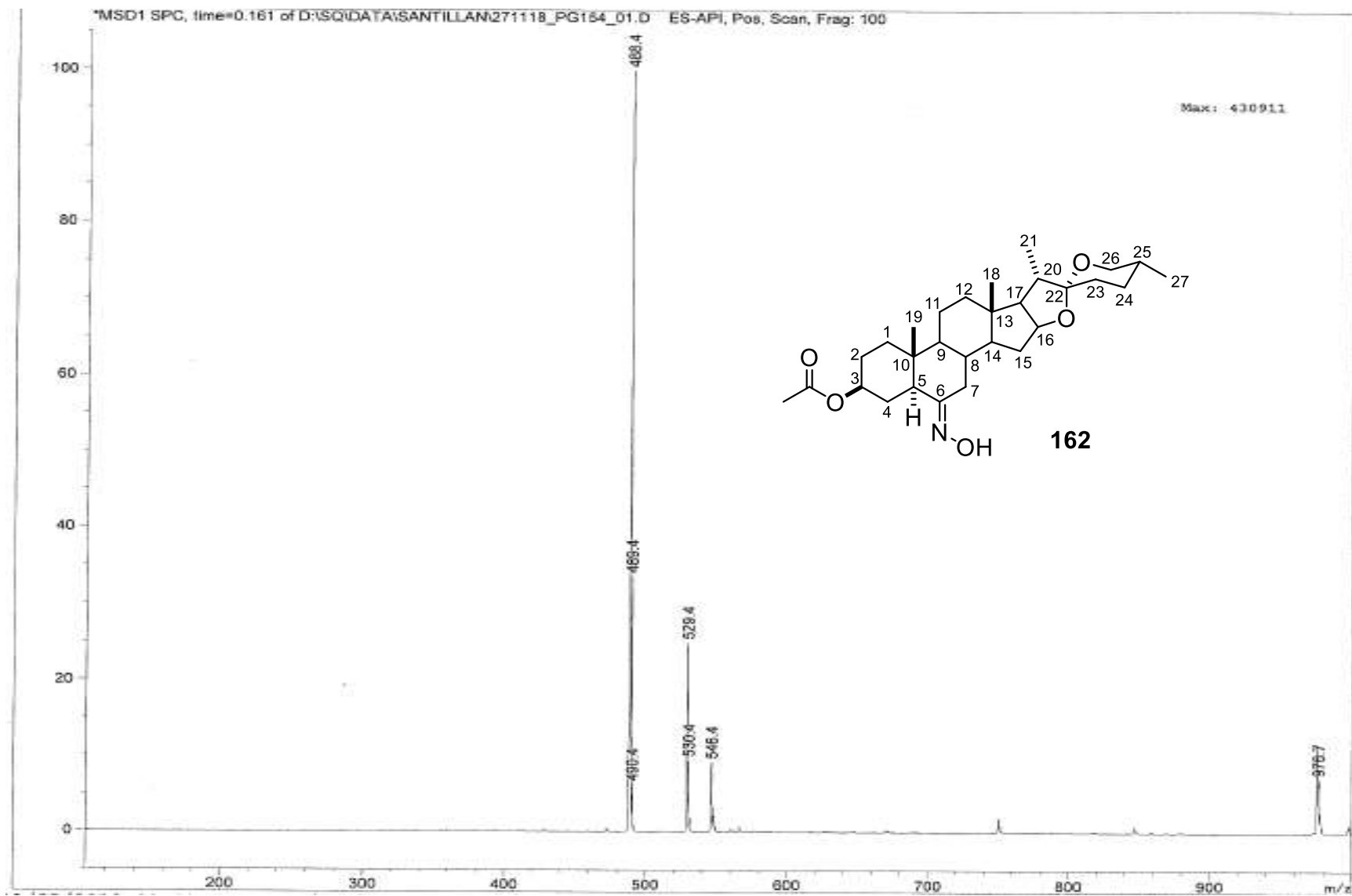


Figura 103. Espectro de masas del compuesto 162.

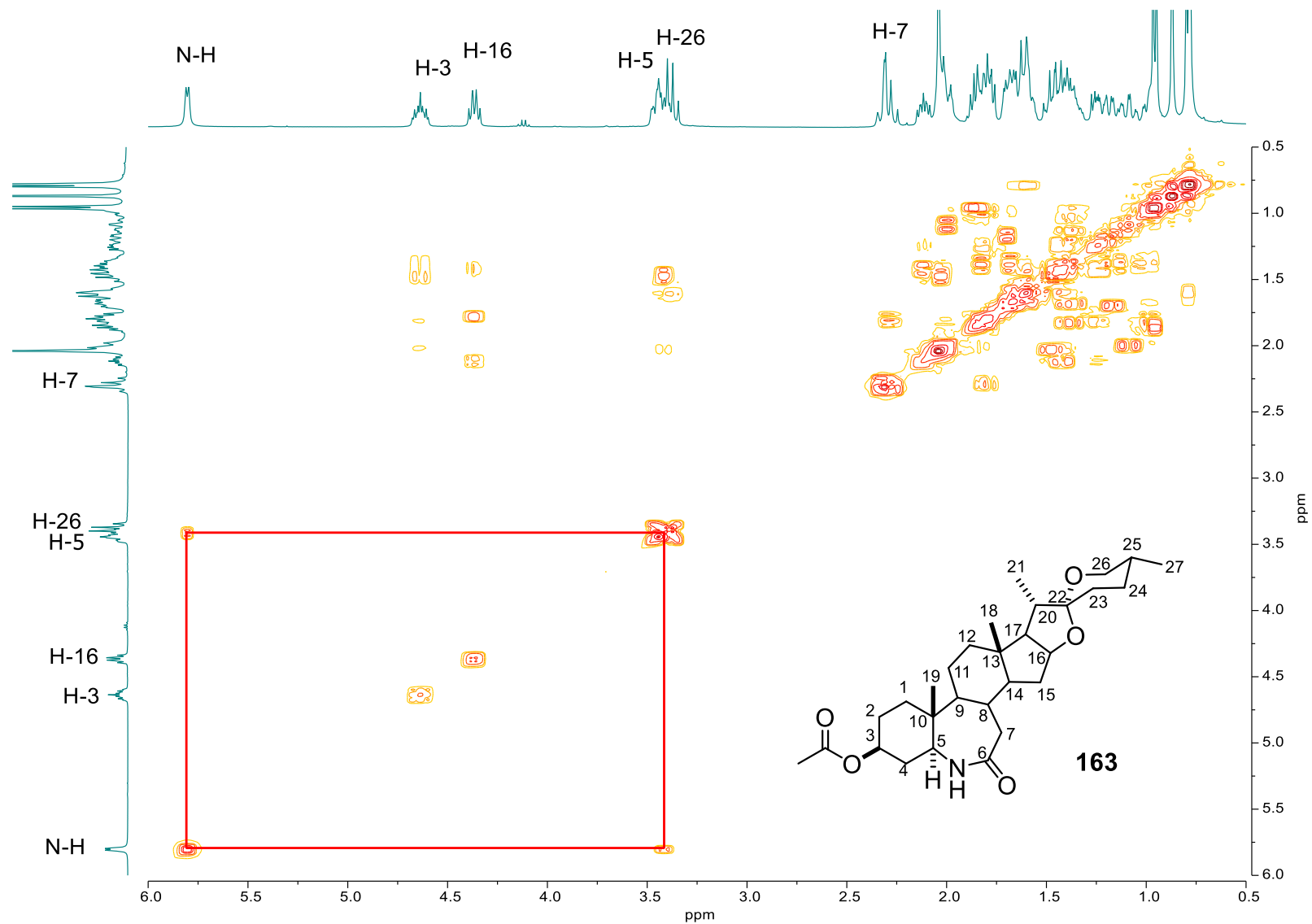


Figura 104. Espectro COSY del compuesto **163**.

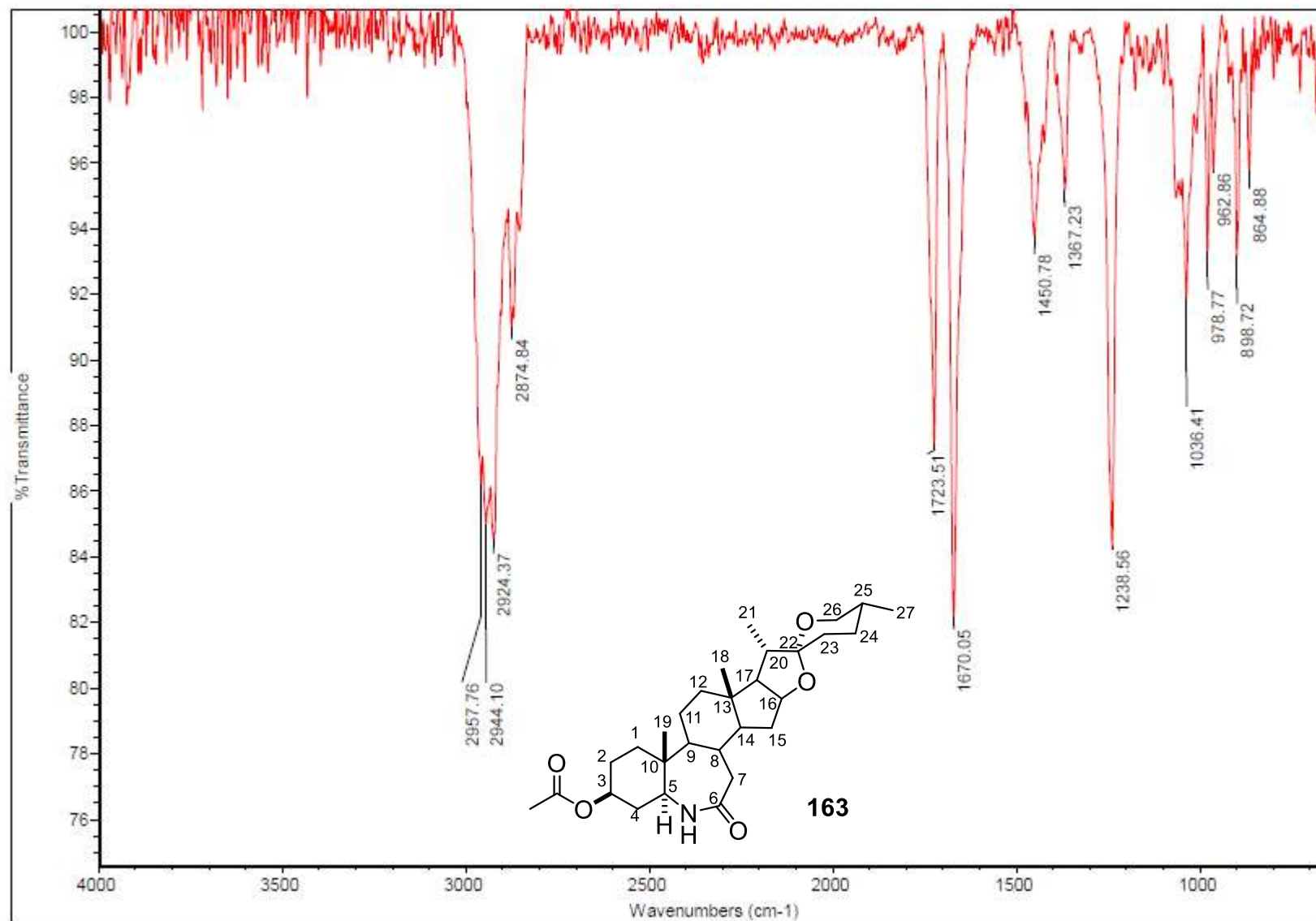


Figura 105. Espectro de IR del compuesto **163**.

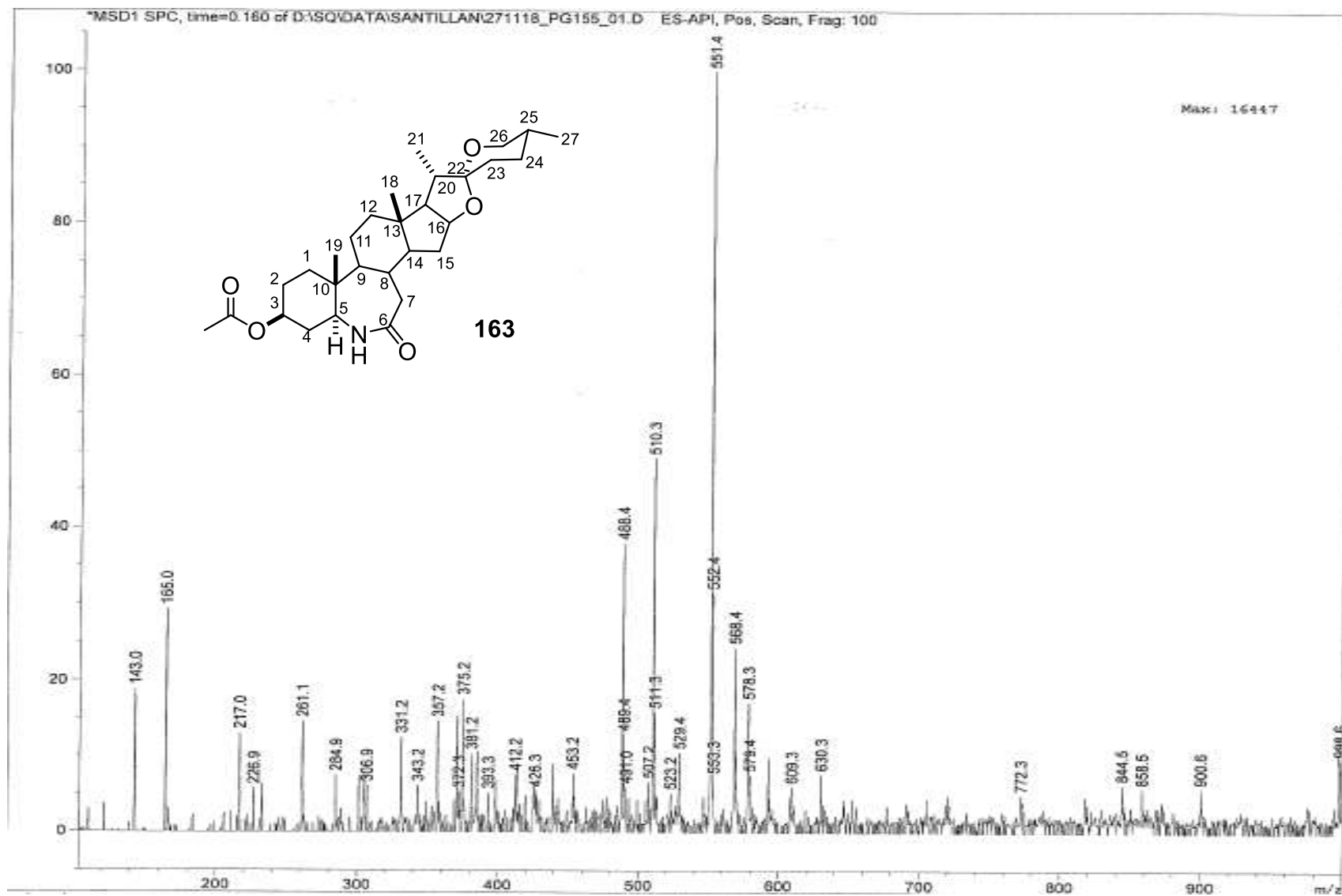


Figura 106. Espectro de masas del compuesto 163.

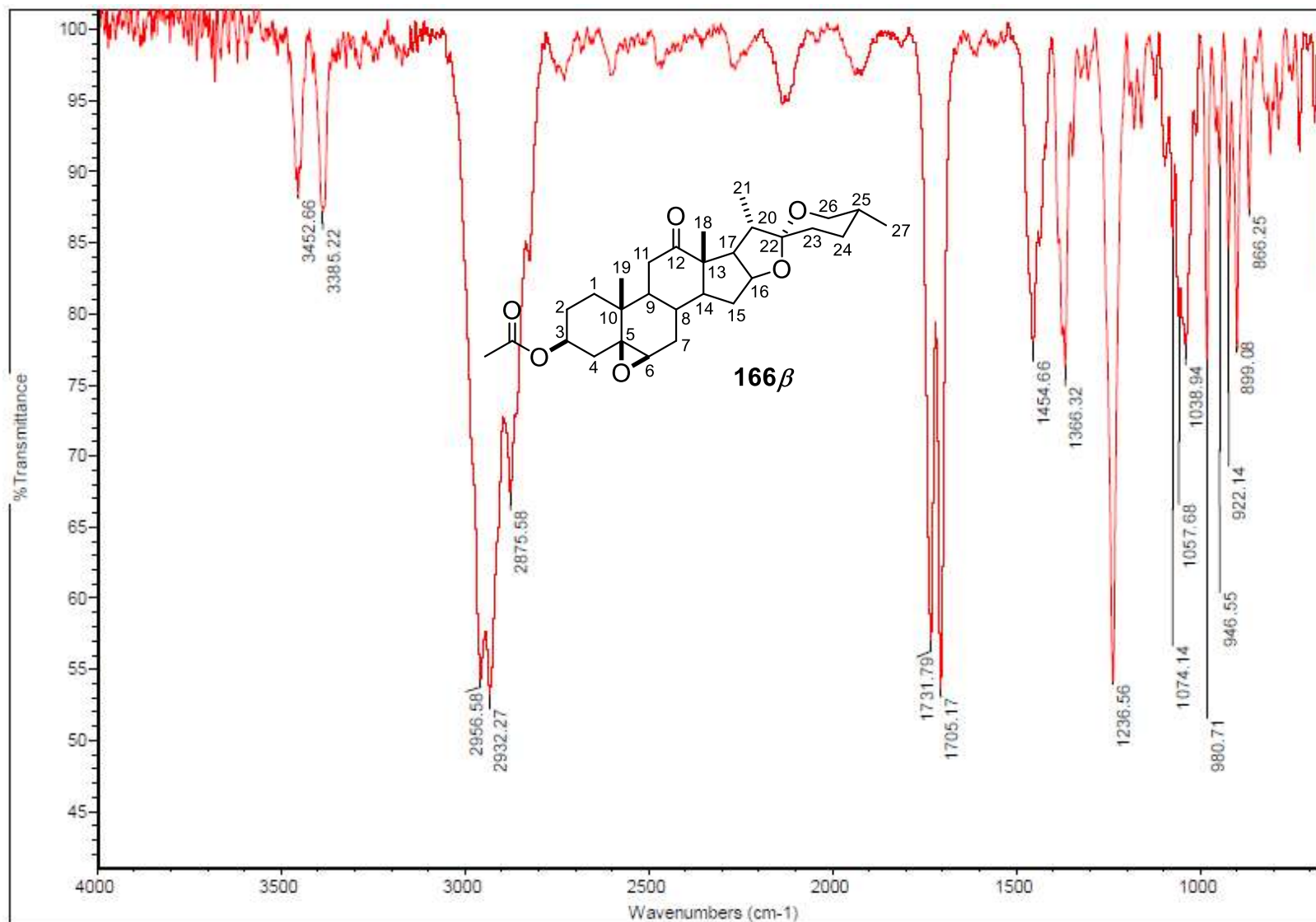


Figura 107. Espectro de IR del compuesto **166**.

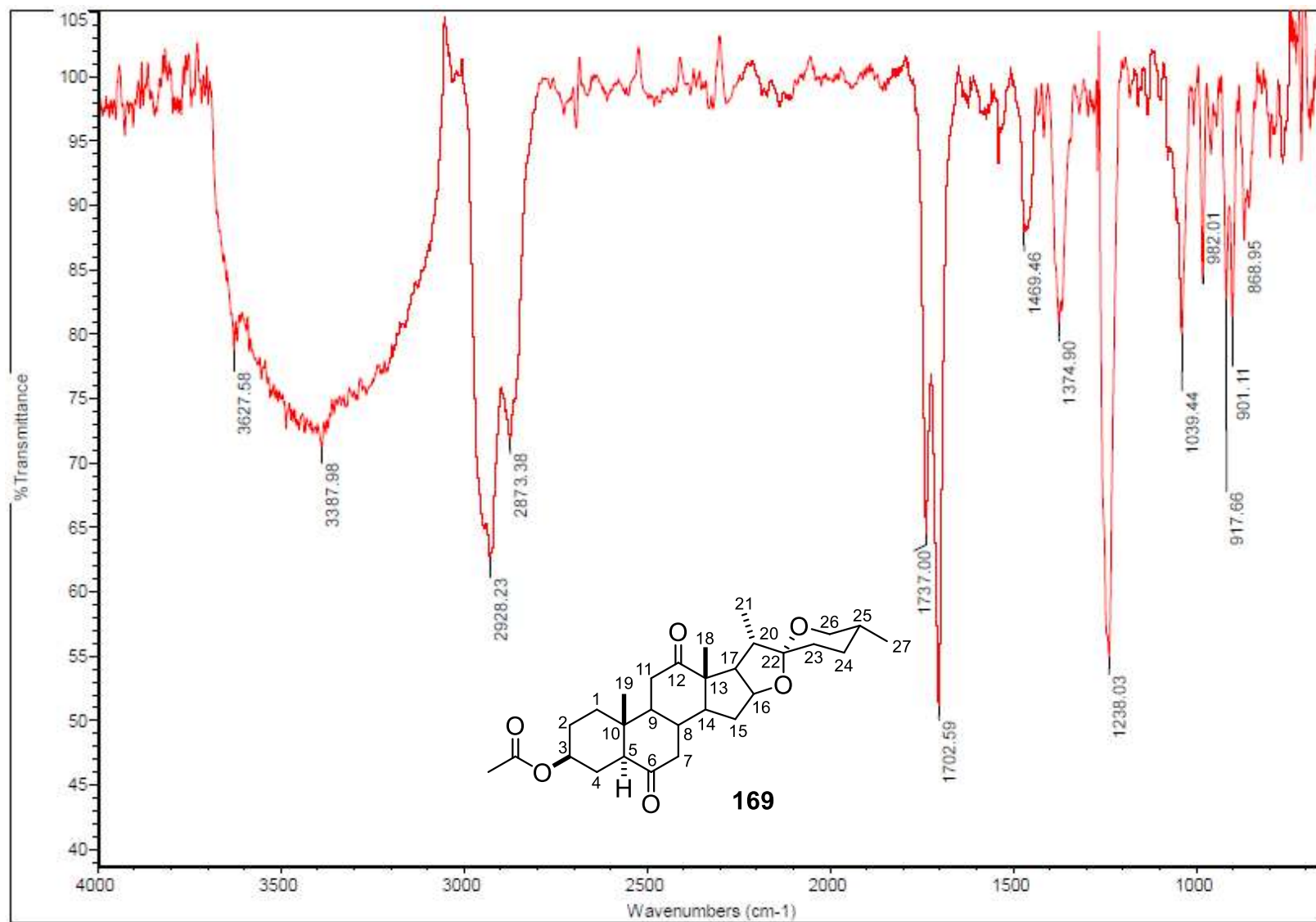


Figura 108. Espectro de IR del compuesto **169**.

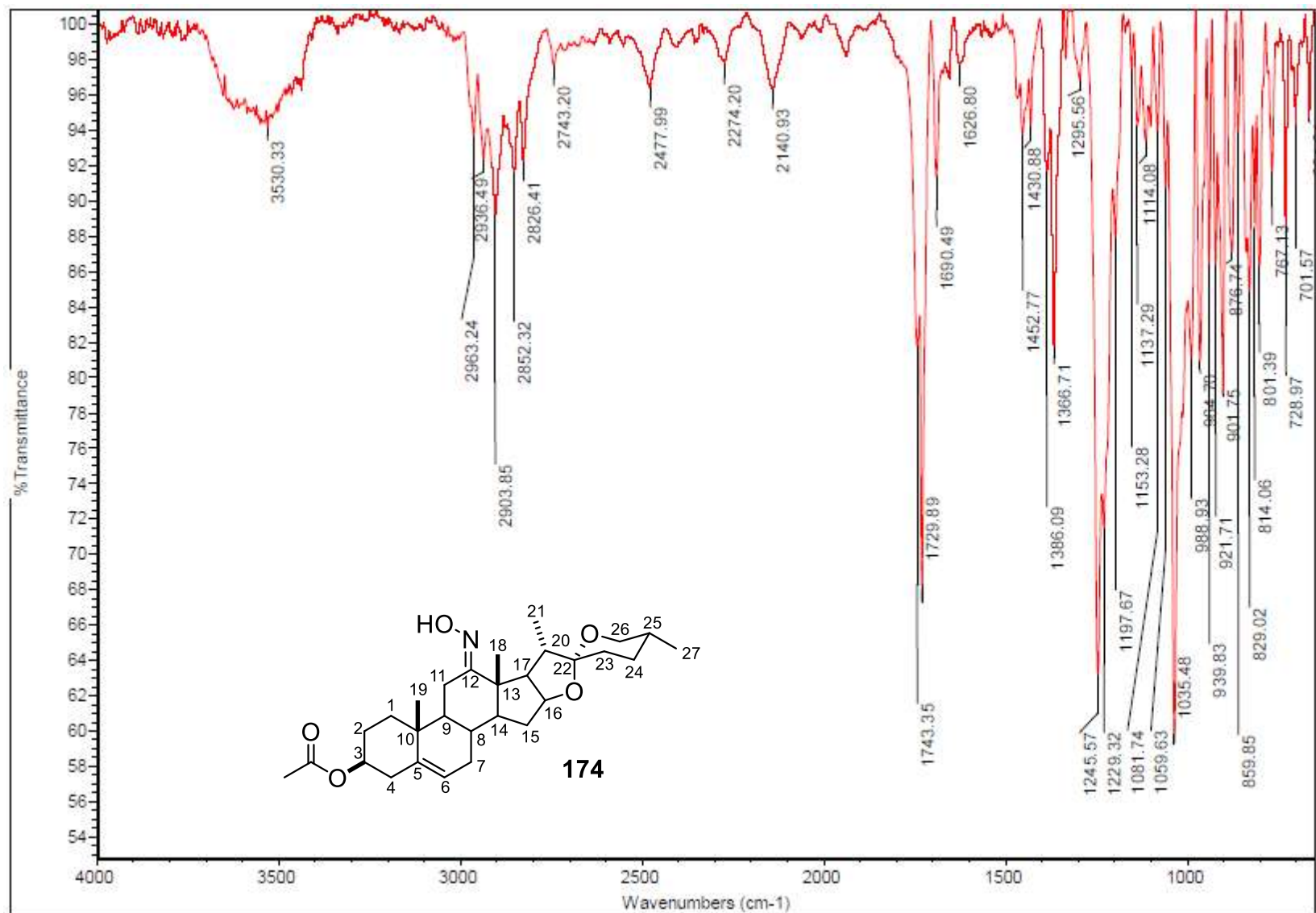


Figura 109. Espectro de IR del compuesto **174**.

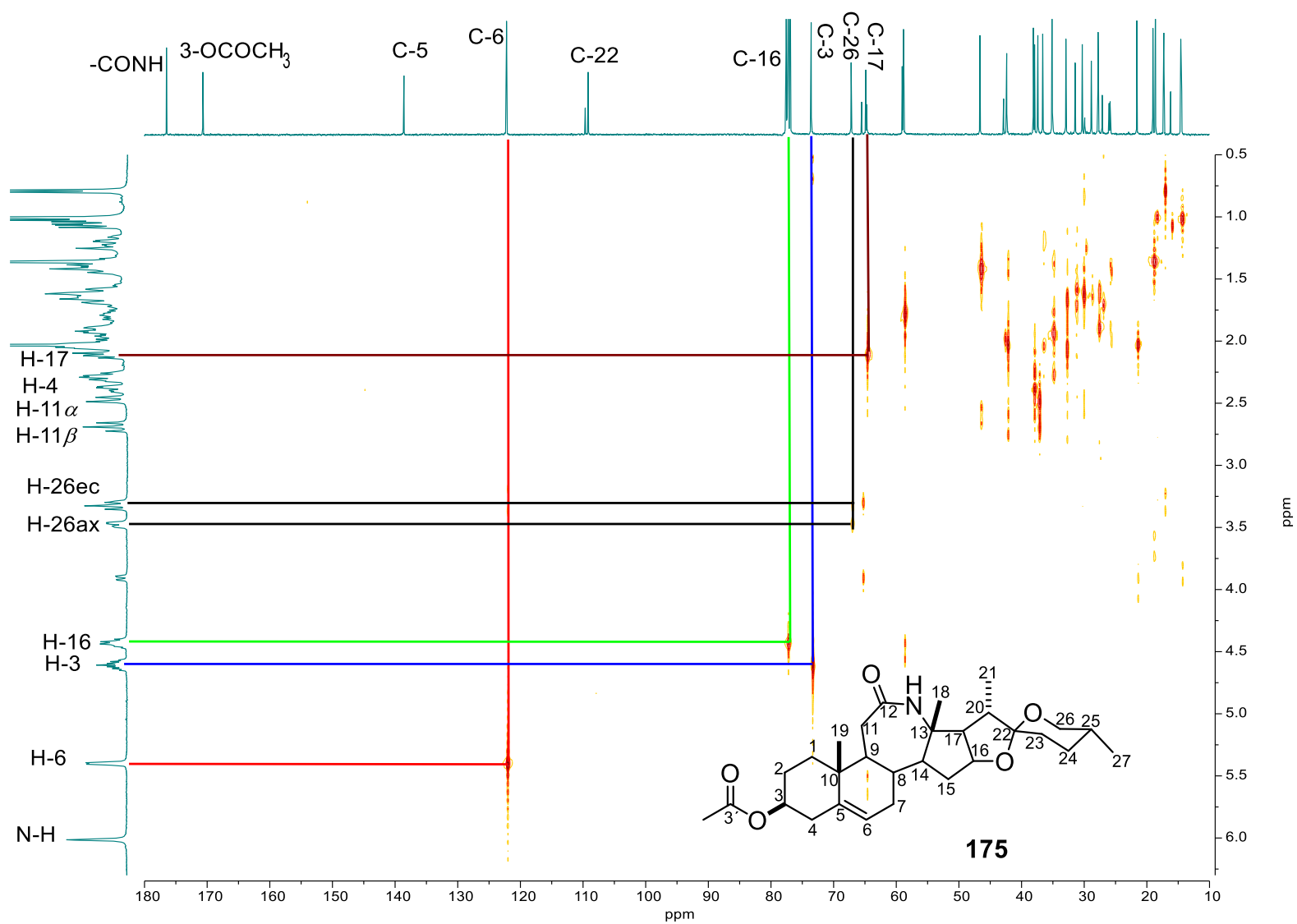


Figura 110. Espectro HETCOR del compuesto **175**.

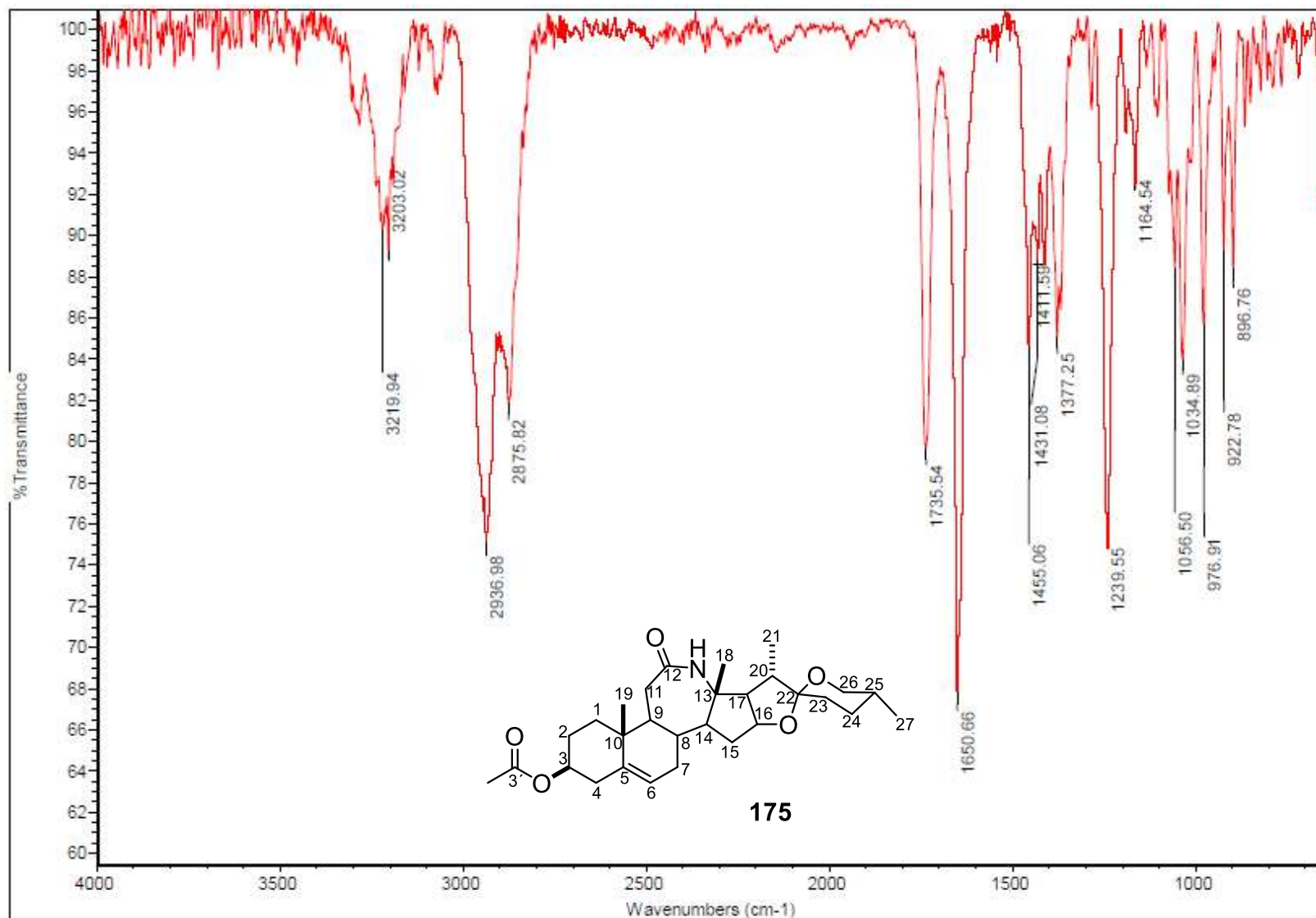


Figura 111. Espectro de IR del compuesto **175**.

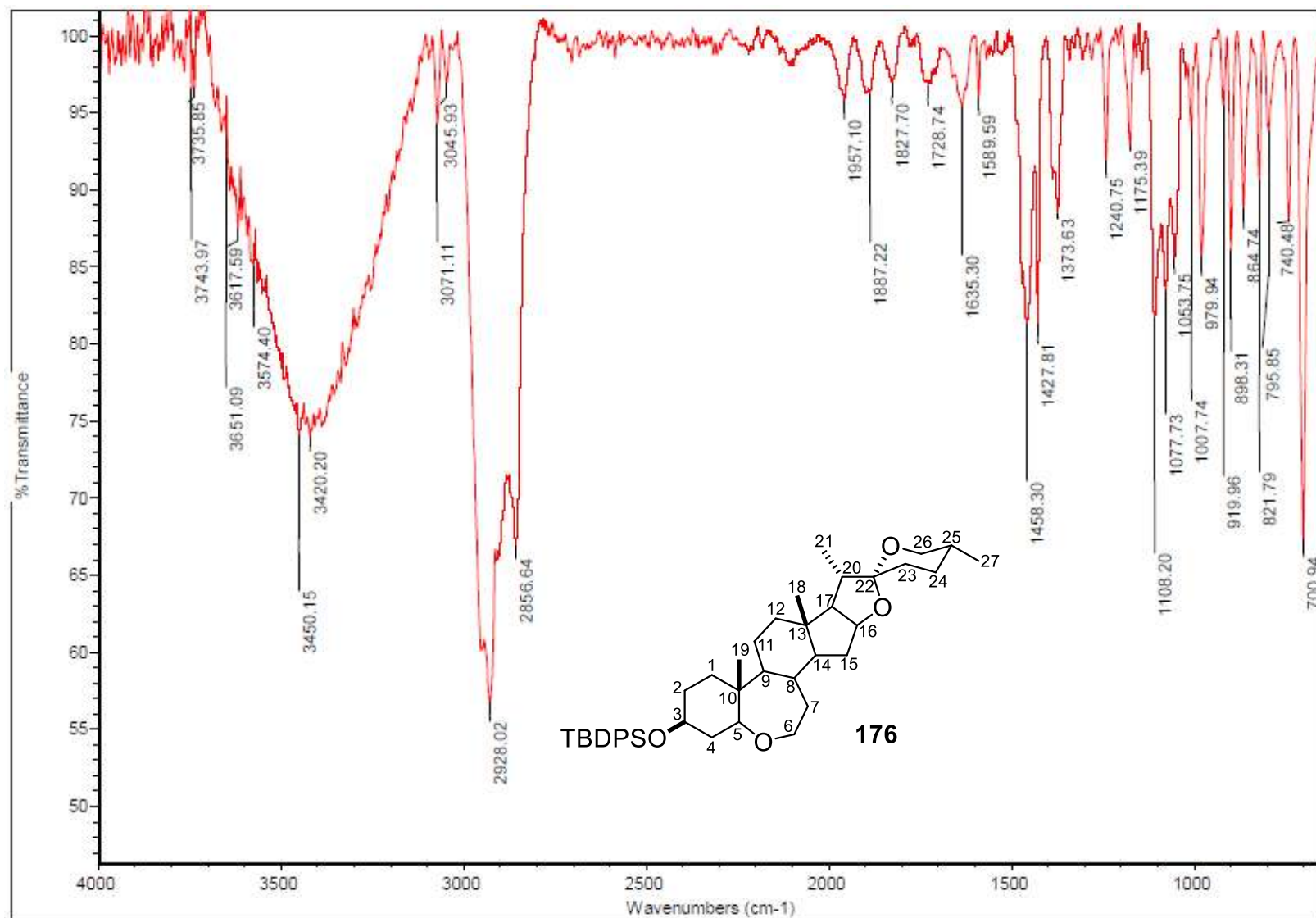


Figura 112. Espectro de IR del compuesto **176**.

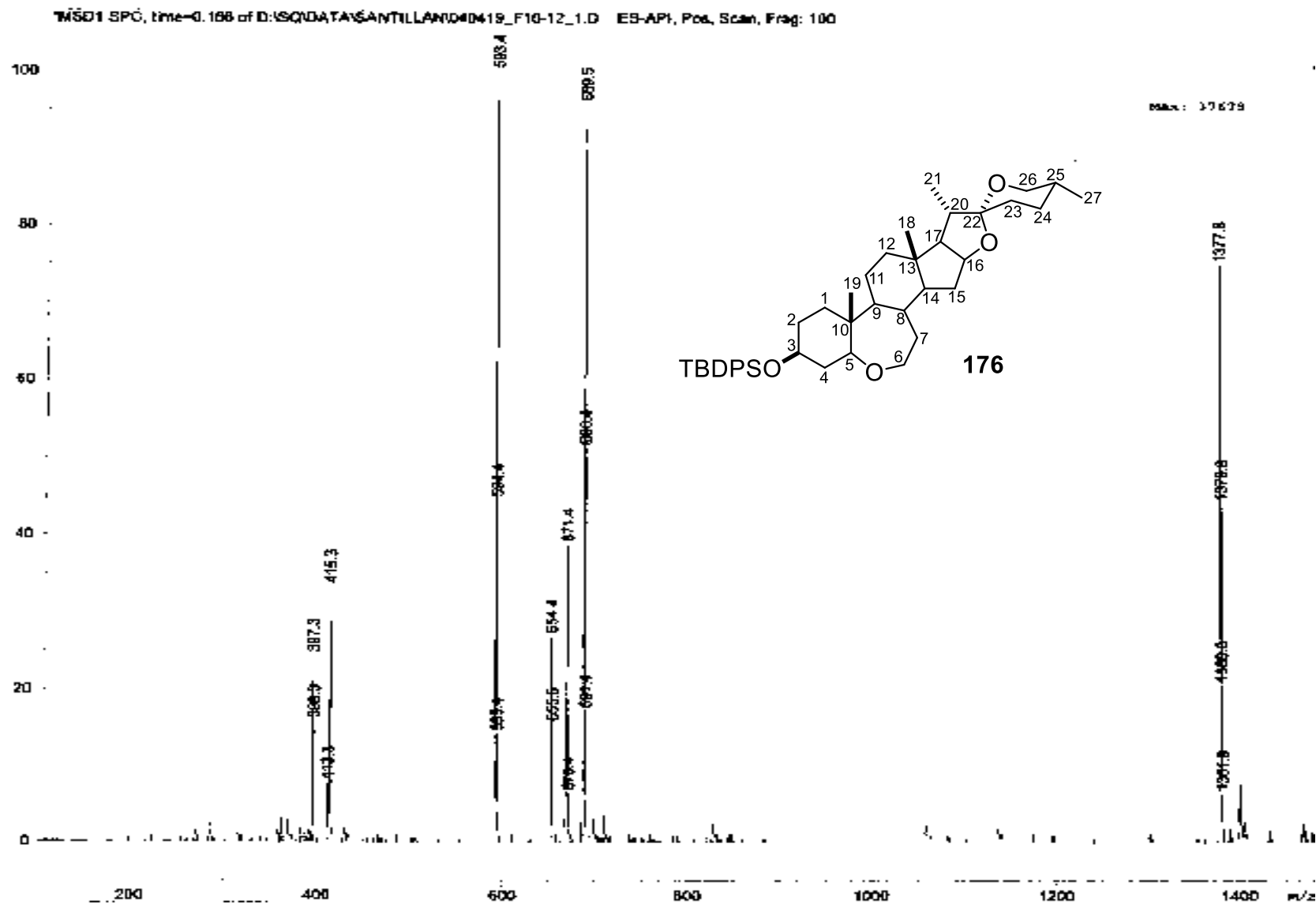


Figura 113. Espectro de masas del compuesto 176.

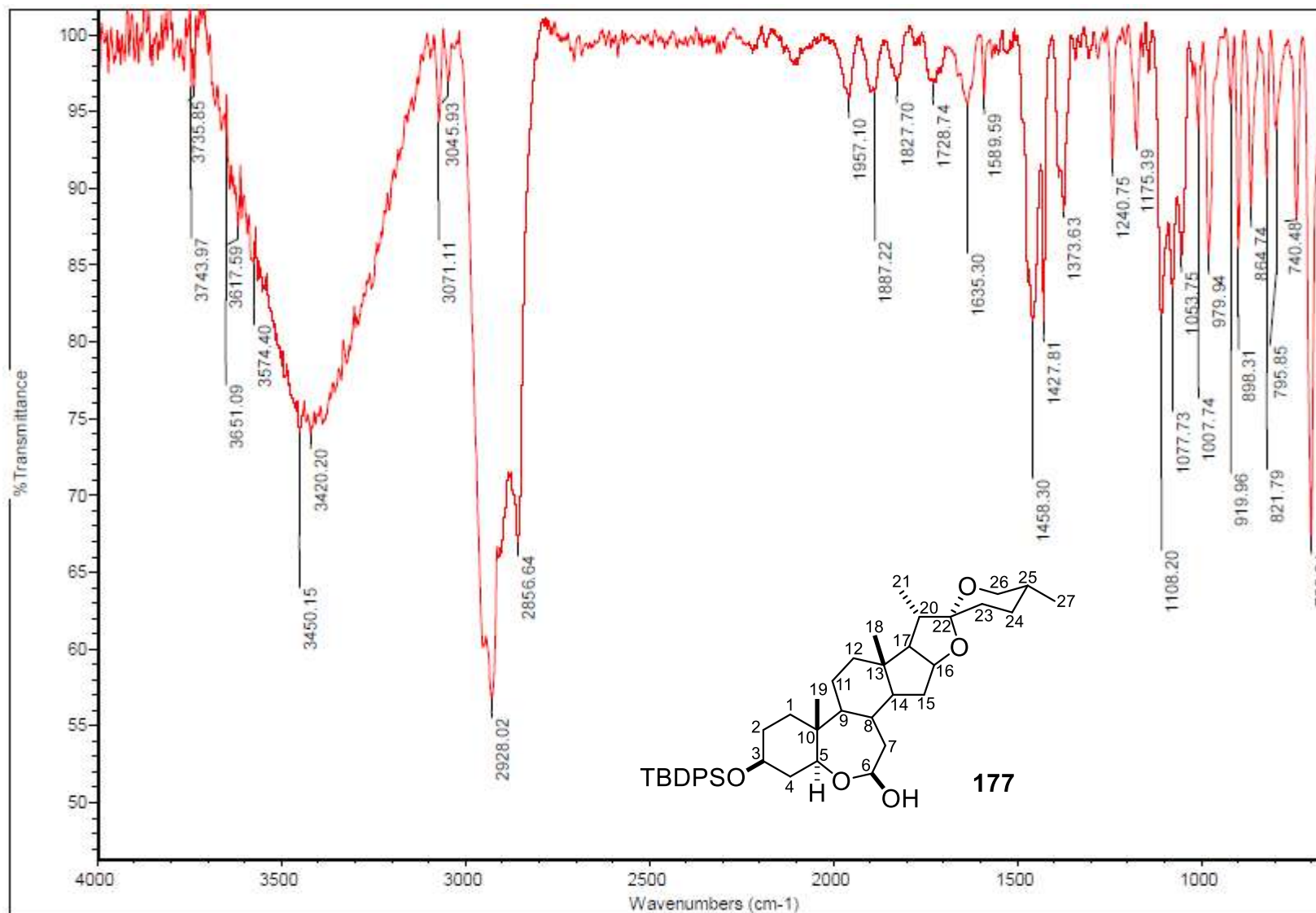


Figura 114. Espectro de IR del compuesto 177.

MSD1 SPC, time=0.146 of D:\SCUDATA\KANTILLAN\040418_F-3-4_02.D ES-API, Pos. Scan, Frag. 100

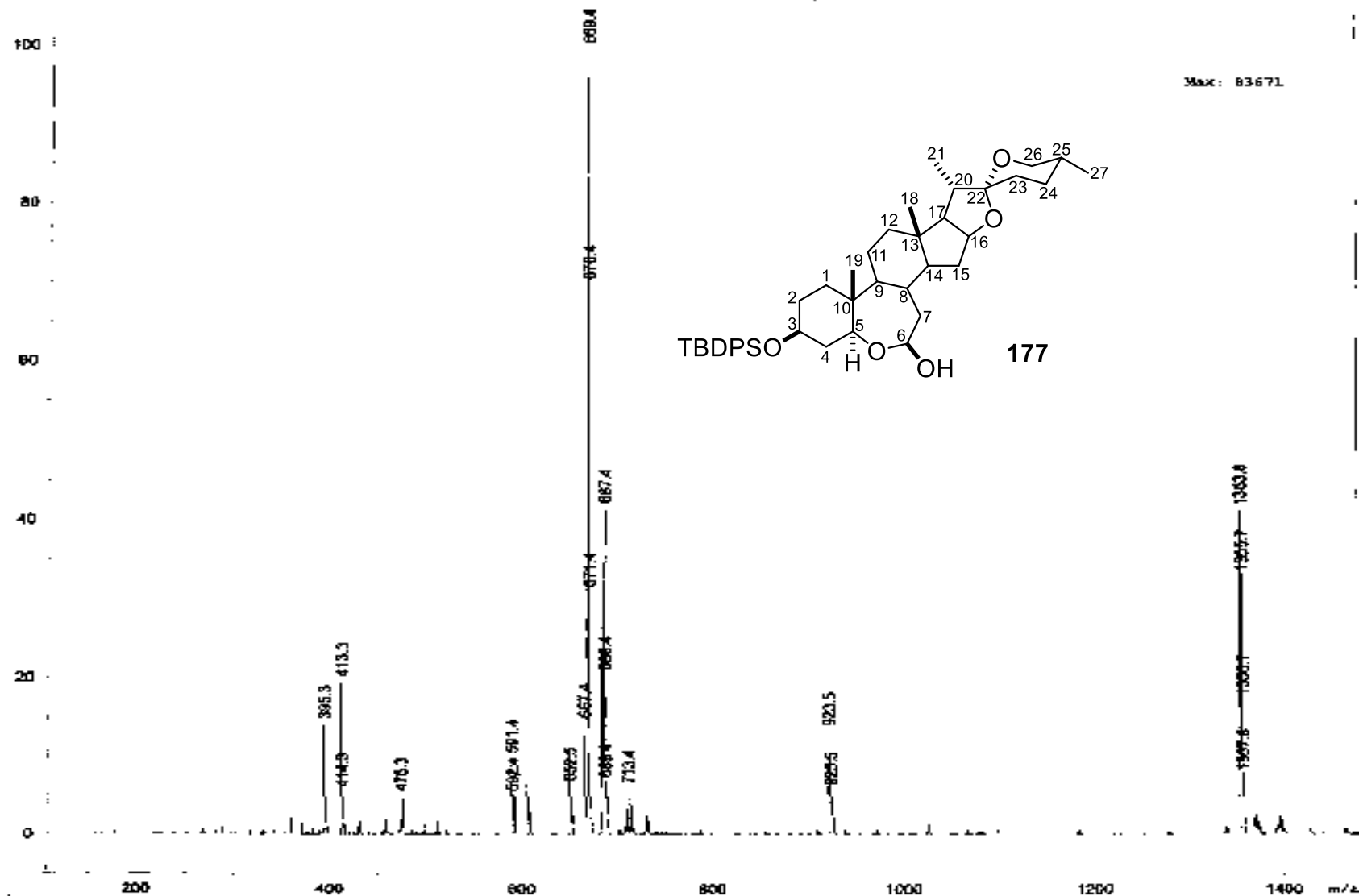


Figura 115. Espectro de masas del compuesto 177.

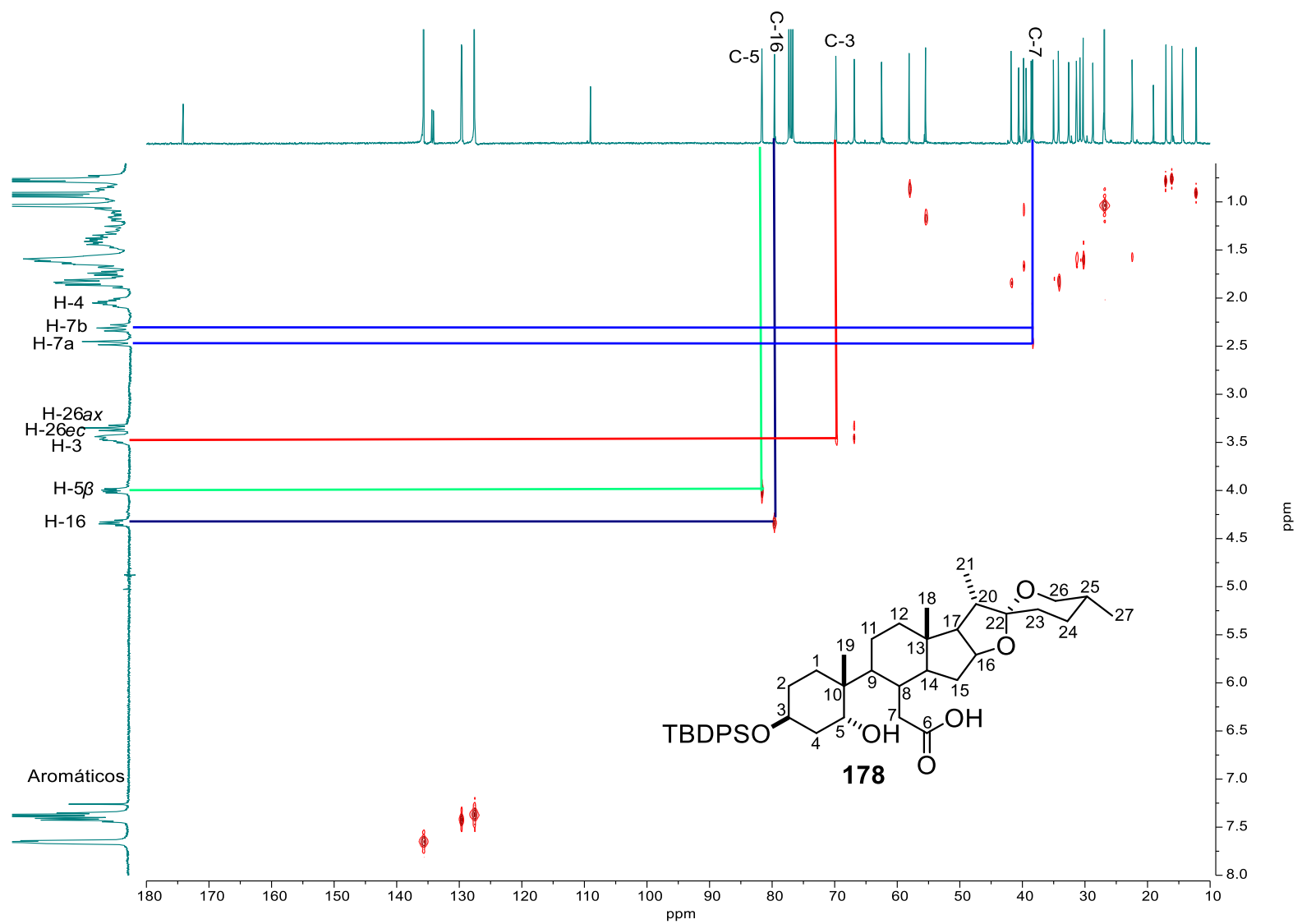


Figura 116. Espectro HETCOR del compuesto **178**.