



UNIVERSIDAD MICHOCANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UNA OXAZIRIDINA A
PARTIR DE DIOSGENINA”**

TESIS QUE PRESENTA:

Q.I. JOSUÉ VAZQUEZ CHAVEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ASESORES:

DRA. YLIANA LÓPEZ CASTRO

DRA. ROSA LUISA SANTILLAN BACA

MORELIA, MICHOCÁN.

AGOSTO 2014

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la dirección de la Dra. Yliana López Castro y la Dra. Rosa Luisa Santillan Baca con apoyo financiero de los proyectos CONACYT (183980), CIC-UMSNH y con las becas otorgadas por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de registro: 279317 y la beca mixta nacional (290841).

Papá y Mamá

Un sueño puede ser en ocasiones inalcanzable, pero cuando tienes a tu lado a personas que te motivan y te apoyan de manera incondicional, las cosas suelen ser más fáciles. Este logro no solo es mío, los comparto con ustedes y les dedico esta tesis, porque gracias a su sacrificio y el mío hoy podemos decir que tenemos nuestra recompensa. No hay palabras suficientes para agradecerles lo mucho que me han apoyado, solo me resta pedirle a Dios que siempre me los bendiga. Los quiero mucho.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Yliana López Castro por haberme brindado la oportunidad de incorporarme a su grupo de investigación, agradezco el tiempo invertido en el proyecto, las observaciones, consejos, enseñanzas y el trato amable que me brindó.

De manera especial a la Dra. Rosa Luisa Santillan Baca, quien me dio la oportunidad de conocer y así tener este gusto por la investigación, por el apoyo en la realización de este proyecto pero sobre todo por el buen el trato humano.

Al comité tutorial por el tiempo dedicado a la revisión, por los comentarios y sugerencias para la mejora de la presente tesis:

D.C. Rosa Elva Norma Del Río Torres

D.C. Juan Diego Hernández Hernández

D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco

A la M.C. Concepción Armenta Salinas y al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos por la adquisición de los espectros de RMN de 400 MHz.

Al M.Q. Juan Pablo García Merinos por la obtención de los espectros de IR y por el apoyo brindado durante el proyecto.

Al M.C. José Luis Salvador Hernández por la obtención de los análisis de masa baja resolución.

A la M.C. María Eugenia Ocho Becerra por la adquisición de los espectros de RMN de 500 MHz, por la obtención de los espectros de masa alta resolución, por el apoyo y consejos útiles.

Al I.F. Marco A. Leyva Ramírez por la colección de la difracción de rayos X.

A mis amigos Alejandro, Andrés, Armando, Julio y Lireny por los conocimientos compartidos y por los agradables e inolvidables momentos.

A todos mis amigos de laboratorio que de una u otra manera contribuyeron y que hicieron que las horas de trabajo fueran más agradables.

DEDICATORIAS

A Dios por darme la oportunidad de existir y poder finalizar una etapa más en mi vida.

A mis padres

Alfredo Vazquez y Elena Chavez por el apoyo que siempre me han brindado y por la confianza que han depositado en mí, las cosas no han sido fáciles sin ustedes pero por los sueños se lucha y eso me lo han demostrado muy bien. Gracias por su invaluable apoyo y cariño.

A mis hermanos

Saúl, José Alfredo y Zuleyma por demostrarme su cariño a pesar de la distancia.

A mis tíos (as) y abuelitas

Que me han cobijado durante ya un buen tiempo y demostrarme que nunca se está solo.

A la Familia Domínguez Canto

Profesora Melba y Profesor Francisco por los consejos y afecto que han tenido hacia mi persona.

A mi novia

Mis últimas líneas se las dedico a una persona que al igual que yo tiene muchas ideas y sueños, que ha estado apoyando en cada momento y siempre alentándome, gracias Tamara por estar conmigo en las buenas y en las malas, por el amor y por la comprensión en momentos difíciles.
Te amo.

PARTE DE LOS RESULTADOS HAN SIDO PRESENTADOS EN LOS SIGUIENTES FOROS:

- **Josué Vazquez-Chavez**, Saharaim Aguilera Uribe, Juan Pablo García-Merinos, Yliana López, Rosa E. Del Río, Rosa Luisa Santillan, Norberto Farfán. **“Síntesis y caracterización de un *seco*-ácido a partir de diosgenina”**, 48° Congreso Mexicano de Química y 32° Congreso Nacional de Educación Química, celebrado en Guanajuato, Gto., del 31 de agosto al 4 de septiembre 2013.
- **Josué Vazquez-Chavez**, Yliana López, J. Pablo García-Merinos, Rosa E. del Río, J. Betzabe González-Campos, Rosa Santillan, Norberto Farfán. **“Síntesis de un nuevo *seco*-ácido de la Serie 25R”**, 8° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y 2do. Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, celebrado en Morelia, Mich., el 7 y 8 de noviembre de 2013.
- **Josué Vazquez-Chavez**, Yliana López, J. Pablo García-Merinos, J. Betzabe González-Campos, Rosa E. del Río, Rosa Santillan. **“Síntesis de un nuevo 6-azaesteroide a partir de diosgenina”**, 10ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, celebrado en Mérida, Yuc., del 21 al 24 de mayo del 2014.
- **Josué Vazquez-Chavez**, Yliana López, Juan P. García-Merinos, Rosa E. del Río, Mario A. Gómez Hurtado, Rosa Santillan. **“Síntesis y caracterización de una oxaziridina a partir de diosgenina”**, 2do. Congreso Bio-Investiga...Bio-Infórmate...Bio-Intégrate...Siempre Innovando, celebrado en Morelia, Mich., del 26 al 28 de junio del 2014.

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	IV
ÍNDICE DE ESQUEMAS	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
1 INTRODUCCIÓN	3
2 ANTECEDENTES	7
2.1 Diosgenina (50) y su importancia biológica.....	7
2.2 Metodologías para la síntesis de azaesteroides.....	8
2.2.1 Síntesis de finasterida (16).....	9
2.2.2 6-Azaesteroides.....	9
2.2.3 Síntesis del 6-azacolestan-5-eno (22).....	11
2.2.4 3 β -hidroxi-6-azacolestan-5-eno (30).....	12
2.2.5 Síntesis de 19-hidroxi-6-azaprogesterona (37) y 6-azaprogesterona (39).....	13
2.3 Oxaziridinas y su importancia en las reacciones de oxidación.....	14
2.4 Sales de oxaziridinio.....	16
2.4.1 Obtención de la primera sal de oxaziridinio 44	17
2.4.2 Sal de oxaziridinio 46 derivado de la tetrahidroisoquinolina y su uso como oxidante.....	17
2.4.3 Sal de oxaziridinio 47 obtenida del colesterol (17).....	18
3 JUSTIFICACIÓN	20
4 OBJETIVOS	21
4.1 Objetivo General.....	21
4.2 Objetivos específicos.....	21
5 DISCUSIÓN Y RESULTADOS	23
5.1 Obtención y caracterización del (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-espirostan-5-eno (51). ..	24

5.2	Obtención del (25 <i>R</i>)-3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5α,6α-epoxi-espirostanano (52a) y (25 <i>R</i>)-3β- <i>ter</i> butildifenilsililoxi-5β,6β-epoxi-espirostanano (52b).....	25
5.3	Obtención y caracterización del (25 <i>R</i>)-ácido-3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6- <i>seco</i> -espirostan-6-oico (53).....	27
5.4	Obtención del (25 <i>R</i>)-cloruro de 3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6- <i>seco</i> -espirostan-6-oilo (54).	32
5.5	Obtención del (25 <i>R</i>)-3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6- <i>seco</i> -espirostan-6-acil-azida (55).	34
5.6	Obtención del (25 <i>R</i>)-3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,7- <i>seco</i> -6- <i>nor</i> -espirostan-7-isocianato (56).	37
5.7	Ciclización del isocianato 56	39
5.7.1	Caracterización del (25 <i>R</i>)-3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-6-azadiosgenina (57)	41
5.7.2	Caracterización del (25 <i>R</i>)-6-aza-espirostan-3,5 dieno (58).	45
5.8	Oxidación del 6-azadiosgenina (57).....	46
5.8.1	Caracterización del (25 <i>R</i>)-3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-6-aza-5,6β-óxido-espirostanano (59).	48
5.8.2	Caracterización del (25 <i>R</i>)-3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-4a- <i>homo</i> -7- <i>nor</i> -5-aza-espirostan-4a-ona (60).	53
6	CONCLUSIONES	56
7	PARTE EXPERIMENTAL	58
7.1	Instrumentación y equipo	58
7.2	(25 <i>R</i>)-3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-espirostan-5-eno (51).	59
7.3	(25 <i>R</i>)-3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5α,6α-epoxi-espirostanano (52a) y (25 <i>R</i>)-3β- <i>ter</i> butildifenilsililoxi-5β,6β-epoxi-espirostanano (52b).	60
7.4	(25 <i>R</i>)-Ácido-3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6- <i>seco</i> -espirostan-6-oico (53).	61
7.5	(25 <i>R</i>)-Cloruro de 3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6- <i>seco</i> -espirostan-6-oilo (54).	63
7.6	(25 <i>R</i>)-3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6- <i>seco</i> -espirostan-6-acil-azida (55).	64
7.7	(25 <i>R</i>)-3β- <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,7- <i>seco</i> -6- <i>nor</i> -espirostan-7-isocianato (56).	65
7.8	Ciclización del isocianato 56	66
7.8.1	Método A.....	66
7.8.2	Método B.....	67

7.9	Oxidación del 6-azadiosgenina (57) con AMCPB.	68
7.9.1	(25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-6-aza-5,6 β -óxido-espirostano (59).	68
7.9.2	(25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-4a-homo-7- <i>nor</i> -5-aza-espirostan-4a'-ona (60).	69
8	BIBLIOGRAFÍA	70
9	APÉNDICE	74

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Å	Ångström
[M ⁺]	Ión molecular
°C	Grados Celsius
¹³ C	Carbono 13
¹ H	Hidrógeno
24-SMT	24-esterolmetiltransferasa
α	Alfa, por debajo del plano
β	Beta, por arriba del plano
δ	Desplazamiento químico
$\bar{\nu}$	Frecuencia
AcOEt	Acetato de etilo
AMCPB	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
APCI-TOF	<i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization-Time of Flight</i>
<i>ax</i>	Axial
BPH	Hiperplasia Prostática Benigna
BSA	Anhídrido bencenselenínico
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno, diclorometano
cm ⁻¹	Unidades de frecuencia
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DHT	5α-dihidrotestosterona
DMF	Dimetil formamida
<i>ec</i>	Ecuatorial
EI	Impacto Electrónico (Electron Impact)
Eq	Equivalente
Et ₂ O	Éter etílico, dietil éter

eV	Electrón-Volt
g	Gramos
HETCOR	<i>Heteronuclear Correlation</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
h	Hora
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Múltiple
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
MS	<i>Mass Spectrometry</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
p.f.	Punto de fusión
PI-PLC	Fosfatidilinositol fosfolipasa C
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Simple
t.a.	Temperatura ambiente
TBDPSCI	Cloruro de <i>ter</i> -butildifenilsilano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Compuestos que se pueden obtener a partir de 6-azaesteroides.....	5
Esquema 2. Hidrólisis ácida de la Dioscina.....	7
Esquema 3. Síntesis de finasterida propuesto por Rasmusson y colaboradores.....	9
Esquema 4. Síntesis de 6-azacolestan-5-eno (22).....	12
Esquema 5. Síntesis de 3 β -hidroxi-6-azacolestan-5-eno (30).....	13
Esquema 6. Síntesis de 19-hidroxi-6-azaprogesterona (37) y 6-azaprogesterona (39).....	14
Esquema 7. Versatilidad en el uso de oxaziridinas como agentes oxidantes.....	16
Esquema 8. Reactividad de la sal de oxaziridinio como oxidantes.....	16
Esquema 9. Primera sal de oxaziridinio esteroidal 44	17
Esquema 10. Síntesis de la sal de oxaziridinio 46 y su reactividad frente a sustratos nucleofílicos.....	18
Esquema 11. Sal de oxaziridinio esteroidal 47 y su aplicación como agente oxidante.....	19
Esquema 12. Análisis retrosintético para la obtención de la oxaziridina.....	23
Esquema 13. <i>O</i> -sililación de la diosgenina (50).....	24
Esquema 14. Obtención de la mezcla de epóxidos (52a/b).....	26
Esquema 15. Optimización en la obtención del 5,6- <i>seco</i> -cetoácido 53	28
Esquema 16. Obtención del cloruro de ácido 54	32
Esquema 17. Obtención de la mezcla de 55 y 56	35
Esquema 18. Reordenamiento de Curtius para la obtención del isocianato 56	37
Esquema 19. Ciclización del isocianato 56	40
Esquema 20. Condiciones para la obtención del 6-azadiosgenina (57).....	41
Esquema 21. Oxidación de la imina 57	47
Esquema 22. Ataque del oxidante por las caras diastereotópicas Re/Si del enlace C=N.....	47
Esquema 23. Ataque del AMCPB por las caras diastereotópicas Re-Re/Si-Si en el derivado de diosgenina protegido 51	48
Esquema 24. Mecanismo en la formación de la β -oxaziridina 59	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Azaesteroides con propiedades biológicas.	4
Figura 2. Estructura de la diosgenina (50).	8
Figura 3. 6-azaesteroides obtenidos de diferentes sustratos.....	10
Figura 4. Estructura de una oxaziridina.	20
Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 51 en CDCl_3	25
Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la mezcla de epóxidos 52a/b en CDCl_3	26
Figura 7. Diagrama ORTEP del compuesto 52a con elipses al 35 % de probabilidad.....	27
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 53 en CDCl_3	29
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 53 en CDCl_3	30
Figura 10. Fragmentos del espectro HMBC (500 MHz) del compuesto 53 en CDCl_3	31
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 54 en CDCl_3	33
Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 54 en CDCl_3	34
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del crudo de reacción en CDCl_3	35
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 55 en CDCl_3	36
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 56 en CDCl_3	38
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 56 en CDCl_3	39
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 57 en CDCl_3	42
Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 57 en CDCl_3	43
Figura 19. Fragmentos del espectro HMBC (500 MHz) del compuesto 57 en CDCl_3	44
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 58 en CDCl_3	45
Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 58 en CDCl_3	46
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 59 en CDCl_3	49
Figura 23. Espectro NOESY (400 MHz) del compuesto 59 en CDCl_3	50
Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 59 en CDCl_3	51
Figura 25. Fragmentos del espectro HMBC (500 MHz) del compuesto 59 en CDCl_3	52
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 60 en CDCl_3	53
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 60 en CDCl_3	54
Figura 28. Fragmentos del espectro HMBC (500 MHz) del compuesto 60 en CDCl_3	55
Figura 29. Espectro COSY del compuesto 51	76

Figura 30. Espectro HETCOR del compuesto 51 .	77
Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT 90 y DEPT 135 del compuesto 51 .	78
Figura 32. Espectro COSY del compuesto 53 .	80
Figura 33. Espectro HETCOR del compuesto 53 .	81
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT 90 y DEPT 135 del compuesto 53 .	82
Figura 35. Espectro COSY del compuesto 57 .	84
Figura 36. Espectro HETCOR del compuesto 57 .	85
Figura 37. Espectro DEPT del compuesto 57 .	86
Figura 38. Espectro COSY del compuesto 59 .	88
Figura 39. Espectro HETCOR del compuesto 59 .	89
Figura 40. Espectro DEPT del compuesto 59 .	90
Figura 41. Espectro COSY del compuesto 60 .	92
Figura 42. Espectro HETCOR del compuesto 60 .	93
Figura 43. Espectro DEPT del compuesto 60 .	94
Figura 44. Espectro de IR del compuesto 51 .	96
Figura 45. Espectro de IR de los epóxidos 52a/52b .	97
Figura 46. Espectro de IR del compuesto 53 .	98
Figura 47. Espectro de IR del compuesto 54 .	99
Figura 48. Espectro de IR de la mezcla de compuestos 55 y 56 .	100
Figura 49. Espectro de IR del compuesto 56 .	101
Figura 50. Espectro de IR del compuesto 57 .	102
Figura 51. Espectro de IR del compuesto 59 .	103
Figura 52. Espectro de IR del compuesto 60 .	104

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Obtención de la serie <i>N</i> -alquinoxaziridinas.	15
Tabla 2. Apertura oxidativa para la obtención del compuesto 53 .	28
Tabla 3. Monitoreo de la ciclización del isocianato 56 en columna cromatográfica.	40
Tabla 4. Datos espectroscópicos de RMN para el compuesto 51 .	75
Tabla 5. Datos espectroscópicos de RMN para el compuestos 53 .	79

Tabla 6. Datos espectroscópicos de RMN para el compuesto 57	83
Tabla 7. Datos espectroscópicos de RMN para el compuesto 59	87
Tabla 8. Datos espectroscópicos de RMN para el compuesto 60	91
Tabla 9. Datos cristalográficos de rayos X del compuesto 52a	106
Tabla 10. Distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros selectos para el compuesto 52a	107

RESUMEN

En las últimas décadas los azaesteroides han adquirido gran importancia debido a la amplia variedad de actividades biológicas que presentan, además de ser utilizados como bloques de construcción para obtener otros derivados esteroidales de interés como las oxaziridinas y sales de oxaziridinio, reactivos que resultan ser eficientes para la transferencia de oxígeno electrofílico hacia sustratos nucleofílicos y que han sido utilizados para la oxidación altamente enantioselectiva de una serie de sulfuros proquirales a sulfóxidos.

Con base en lo anterior, el presente proyecto se enfocó en sintetizar una oxaziridina utilizando como materia de partida diosgenina, siendo una sapogenina espiroestánica económica y una de las más explotadas a nivel industrial en la elaboración de fármacos esteroidales, así mediante una secuencia de 8 etapas de reacción partiendo de esta sapogenina se logró obtener en un rendimiento global de 18% la β -oxaziridina **59**. La síntesis inicio con la protección de la diosgenina (**50**) con cloruro de *ter*-butildifenilsilano obteniendo la diosgenina protegida **51**, misma que fue epoxidada con AMCPB dando lugar a la formación de los diastereómeros **52a/b** en una relación molar 3:1. Posteriormente, la obtención del 5,6-*seco*-cetoácido **53** se realizó usando el reactivo de Jones, el cual promueve la apertura oxidativa de los compuestos **52a/b**; en este caso se logró optimizar la reacción a temperatura ambiente obteniendo en rendimientos buenos el producto de apertura **53**. La incorporación del átomo de nitrógeno en la posición 6 del esqueleto esteroideal se realizó mediante una secuencia de 4 etapas partiendo del 5,6-*seco*-cetoácido **53**, estas etapas involucraron la formación del cloruro de ácido **54**, transformación a la acil-azida **55**, reordenamiento de Curtius para formar el isocianato **56** y finalmente ciclización intramolecular del anillo B para obtener el 6-azadiosgenina (**57**). La etapa final de la ruta sintética fue la oxidación de la imina **57** con AMCPB formándose la β -oxaziridina **59** de forma estereoespecífica.

Palabras clave: diosgenina, azaesteroides, 6-azadiosgenina, 5,6-*seco*-cetoácido, β -oxaziridina.

ABSTRACT

The azasteroids have received great attention in the last few decades due to their numerous biological activities; they also constitute useful building blocks for the synthesis of pharmaceutically important steroidal derivatives and other reagents such as oxaziridines and oxaziridinium salts, which are efficient electrophilic oxygen transfer reagents. These compounds have been used for the highly enantioselective oxidation of a series of prochiral sulfides to sulfoxides.

Based on the above, this work describes the synthesis of an oxaziridine using as starting material diosgenin, an inexpensive spirostan sapogenin used for the industrial synthesis of steroidal drugs. Thus by a sequence of 8 steps starting from diosgenin the β -oxaziridine **59** was obtained in an overall yield of 18%. The synthesis started with the protection of diosgenin (**50**) using *ter*-butyldiphenylsilane chloride to give **51**, followed by epoxidation with *m*-CPBA to afford the mixture of diastereomers **52a/b** in a 3:1 molar ratio. Subsequently, preparation of the 5,6-*seco*-ketoacid **53** was carried out using Jones reagent, which promotes oxidative opening of compounds **52a/b**, in this case it was possible to optimize the reaction at room temperature to give product **53** in good yield. The introduction of the nitrogen atom at the 6-position of the steroid skeleton was attained by a sequence of 4 steps starting from 5,6-*seco*-ketoacid **53**. These steps were the formation of the acid chloride **54**, transformation to the acyl azide **55**, Curtius rearrangement to obtain the isocyanate **56** and finally intramolecular cyclization of ring B to give the 6-azadiosgenin (**57**). The final step of the synthetic route was the stereospecific oxidation of the imine **57** with *m*-CPBA to give the β -oxaziridine **59**.

Keywords: diosgenina, azasteroids, 6-azadiosgenin, 5,6-*seco*-ketoacid, β -oxaziridine.

1 INTRODUCCIÓN

El reemplazo de uno o más átomos de carbono del núcleo esteroidal por algún heteroátomo (N, O, S) a menudo afecta las propiedades químicas del esteroide y frecuentemente da lugar a cambios significativos en la actividad biológica.¹ En particular los azaesteroides han recibido mucha atención durante las últimas décadas, debido a las numerosas actividades que presentan. Los 4-azaesteroides y los 6-azaesteroides son compuestos que exhiben fuerte inhibición a la enzima 5α -reductasa, que convierte el andrógeno testosterona a 5α -dihidrotestosterona (DHT) y son utilizados para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH).² Ejemplo de ello son la Finasterida (**1**) y Dutasterida (**2**) los cuales son distribuidos comercialmente con el nombre de Propecia y Duagen respectivamente (Figura 1).³

Otros estudios en relación a los azaesteroides demuestran su potencial aplicación como agentes antiparasitarios, así pues, en el tratamiento de *Trypanosomiasis* y *Leishmaniasis*, los compuestos **3** y **4** (Figura 1) han presentado inhibición de la enzima 24-esterol metiltransferasa (24-SMT) evitando la biosíntesis del esteroide en los parásitos de *T. cruzi* y *Leishmania spp.* causantes de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis.⁴ Adicionalmente se ha reportado que los compuestos 6-aza- 5α -colestano- 3β -ol (**5**), 22-25-diazacolesterol (**6**) y 3β -hidroxi-22-25-diazacolestano (**7**) presentan inhibición de la enzima fosfatidilinositol fosfolipasa C (PI-PLC) similar a la de su análogo esteroide **8** comercialmente viable como U73122,⁵ los cuales pudieran ser utilizados como agentes antitumorales (Figura 1).

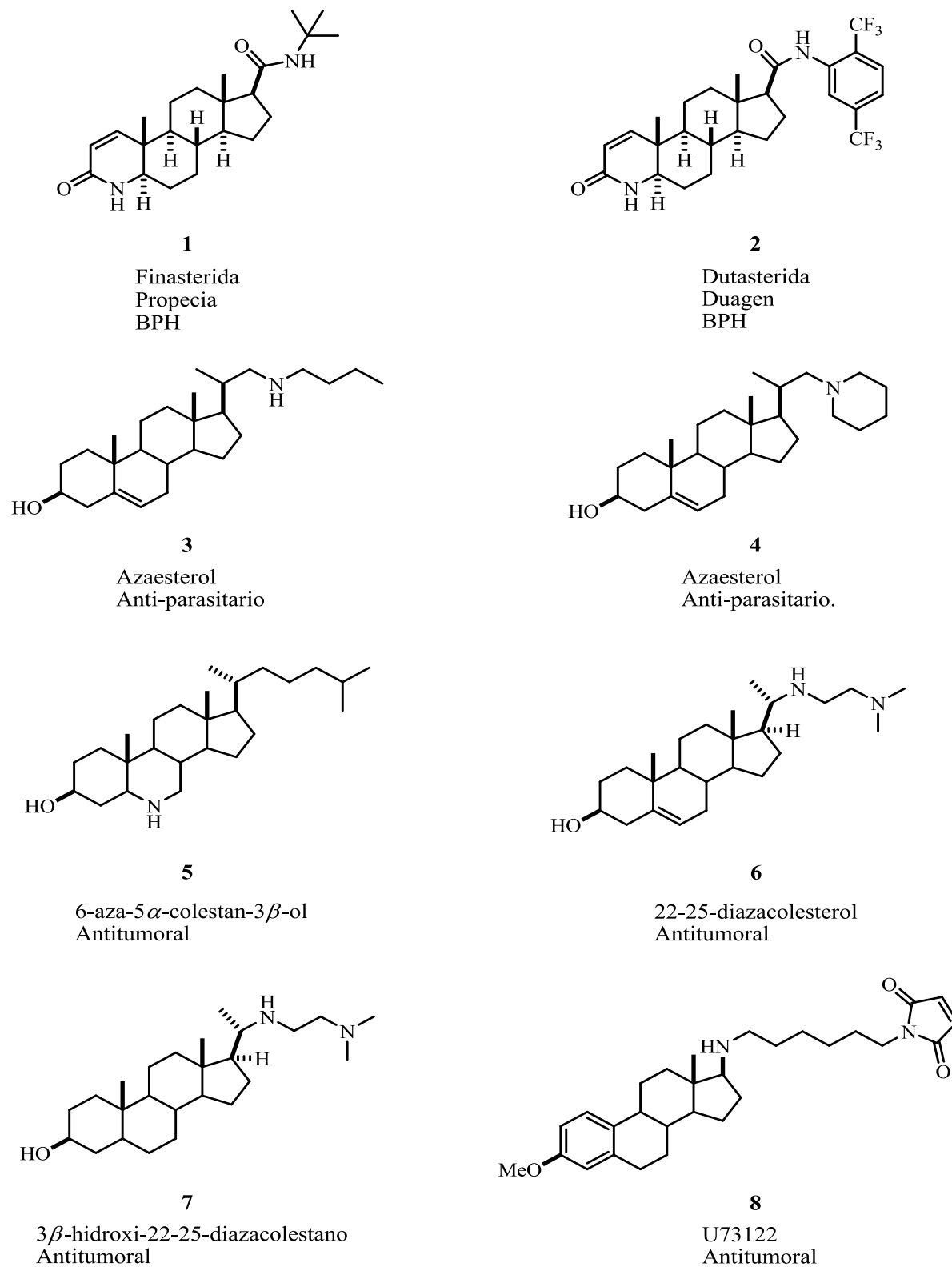
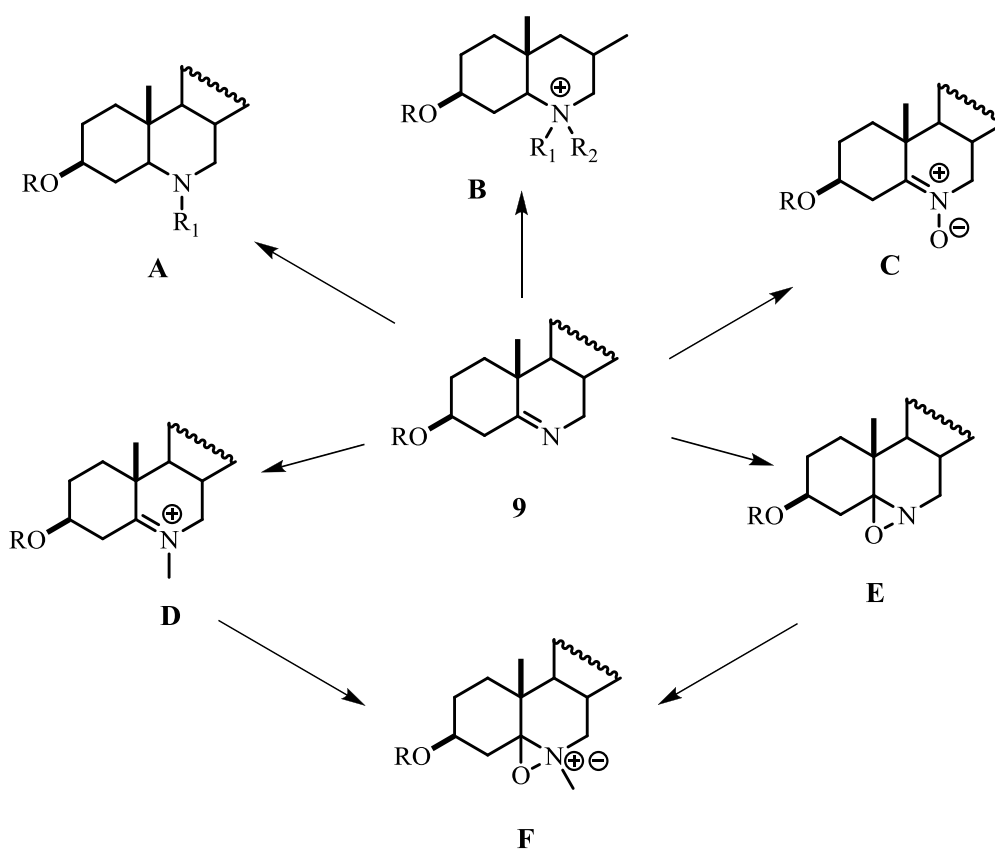


Figura 1. Azaesteroides con propiedades biológicas.

Además de la gran importancia de los azaesteroides desde el punto de vista biológico o farmacológico, una aplicación adicional con gran potencial a explorar está directamente relacionada con la reactividad química que presentan; por ejemplo, los 6-azaesteroides del tipo **9** por contener en su estructura un doble enlace imínico, presentan una doble reactividad: nucleofílica en el átomo de nitrógeno y electrofílica en el átomo de carbono, reactividad que puede ser explotada para generar nuevos compuestos como aminas terciarias **A**, sales de amonio cuaternarias **B**, nitronas **C**, sales de iminio **D**, oxaziridinas **E** y sales de oxaziridinio **F** (Esquema 1).⁶



Esquema 1. Compuestos que se pueden obtener a partir de 6-azaesteroides.

Las sales de oxaziridinio **F** obtenidas a partir de sales de iminio **D** y oxaziridinas **E** han sido utilizadas como inductores quirales en la oxidación de sulfuros, mostrando alta enantioselectividad en la formación del sulfóxido quiral,⁷ compuestos que resultan útiles como

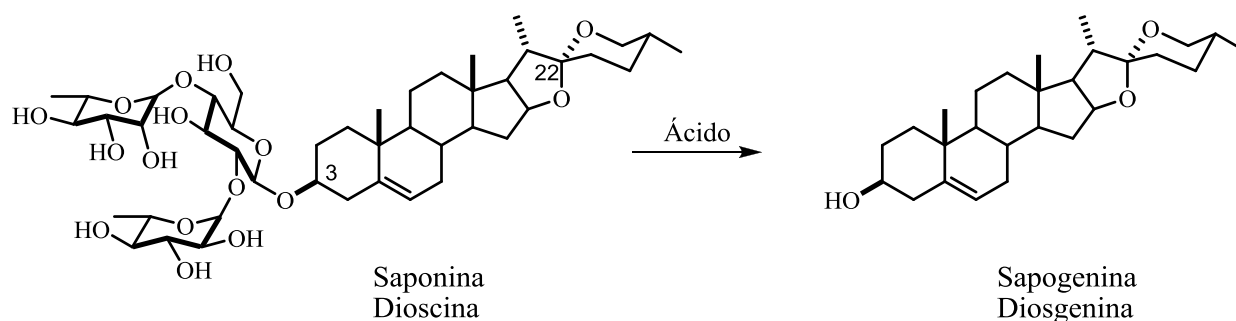
precursores de moléculas con actividad biológica o como bloques de construcción en síntesis orgánica, además de ser una alternativa no-metálica a los métodos existentes de sulfoxidación asimétrica.

Lo anteriormente descrito pone de manifiesto la importancia que tienen los derivados azaesteroides en la industria farmacéutica y como agentes oxidantes en síntesis asimétrica. Por ello parte de este trabajo consiste en sintetizar una oxaziridina a partir de diosgenina, debido a que es una sapogenina abundante y económica, además de contener un doble enlace en los carbonos C-5 y C-6 que facilita la funcionalización en el anillo B del esqueleto esteroideal.

2 ANTECEDENTES

2.1 Diosgenina (50) y su importancia biológica.

Las saponinas esteroidales son glucósidos ampliamente distribuidos en el reino vegetal con varias actividades biológicas. Las de tipo espiroestánica son denominadas de esta forma por contener un espirocetal fusionado en el C-22 de la cadena lateral del aglicón, el azúcar se encuentra unido en el átomo de C-3; son las más abundantes y constituye una de las especies más estudiadas debido a su actividad biológica y gran importancia económica en la síntesis industrial de hormonas esteroidales. La hidrólisis ácida de las saponinas produce el aglicón denominado sapogenina (Esquema 2).⁸



Esquema 2. Hidrólisis ácida de la Dioscina.

La diosgenina (50) (Figura 2) es el hidrolizado de la Dioscina extraída de la rizoma del yame (*Dioscorea*), se encuentra ampliamente distribuida en varias plantas en forma de glucósido y representa una de las sapogeninas espiroestánicas más explotadas industrialmente a nivel mundial; está constituida por un esqueleto de 27 átomos de carbono y un sistema espirocetálico entre los anillos E y F de la cadena terminal de configuración 22*R*. Presenta una fusión *trans* entre los anillos B/C y C/D, dos metilos angulares (Me-18, Me-19) orientados en el plano β , un tercer metilo (Me-21) α -orientado (20*S*) y el Me-27 orientado en posición α -ecuatorial da lugar a la configuración 25*R*.

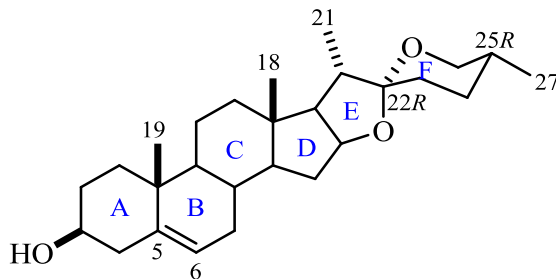


Figura 2. Estructura de la diosgenina (**50**).

La diosgenina (**50**) se encuentra distribuida en las familias; *Dioscoreaceae* (*Dioscorea*), *Liliaceae* (*Smilax*, *Trillium*), *Solanaceae*, *Costaceae* y *Leguminosae*.⁹ Principalmente se extrae de *Dioscorea*, *Costus* y *Trigonella* que son las más usadas para la obtención de diosgenina (**50**).¹⁰

La diosgenina (**50**) presenta una amplia gama de actividades biológicas tales como: anti-cancerígenas,¹¹ anti-viral,¹² en enfermedades cardiovasculares,¹³ anti-inflamatorio,¹⁴ actividad osteogénica,¹⁵ efectos prebióticos,¹⁶ anti-microbianos,¹⁷ además de ser un material de partida para la síntesis de anticonceptivos orales, hormonas sexuales y otros compuestos esteroidales.

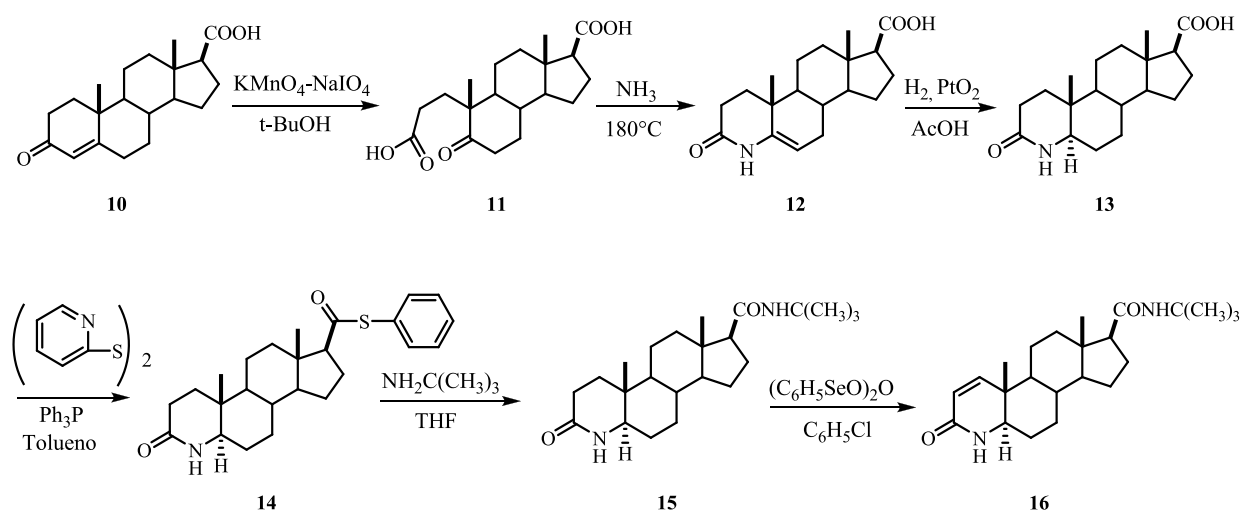
Varias síntesis de productos naturales y sus análogos a partir de diosgenina (**50**) han sido desarrolladas en los últimos años; algunos con potente actividad antitumoral,¹⁸ análogos de norbrasinosteroides,¹⁹ síntesis de oxisteroides,²⁰ entre otros;²¹ sin embargo, a la fecha no existen reportes de azaesteroides a partir de esta sapogenina.

2.2 Metodologías para la síntesis de azaesteroides.

La modificación de la estructura de sustratos naturales, incluyendo la sustitución de un átomo de carbono del sistema ciclopentanoperhidrofenantreno por un heteroátomo como nitrógeno, genera los azaesteroides, compuestos que han atraído gran atención en los últimos años principalmente por la actividad biológica que presentan, motivo que ha despertado el interés de diversos grupos de investigación en la síntesis parcial o total de estos compuestos.

2.2.1 Síntesis de finasterida (**16**).

Un azaesteroide de gran importancia es la finasterida (**16**), debido a que fue el primer inhibidor esteroidal de la enzima 5α -reductasa aprobada por la USFDA (U.S. Food and Drug Administration) reportada por Rasmusson y colaboradores.²² El primer paso consistió en la oxidación del anillo A del ácido-3-oxo-4-androsten-17 β -carboxílico (**10**) con permanganato de potasio, posteriormente un tratamiento con amoníaco dio lugar al derivado 4-azaesteroidal **12**, la hidrogenación con platino seguida por el tratamiento con piridiltioéster condujo al compuesto **14** que reaccionó con *ter*-butil amina para obtener el derivado esteroidal *ter*-butil carboxamida **15**. Finalmente se realizó una oxidación con anhídrido bencenselenínico (BSA) en clorobenceno dando el compuesto esteroidal deshidrogenado **16**.



Esquema 3. Síntesis de finasterida propuesta por Rasmusson y colaboradores.²²

2.2.2 6-Azaesteroides.

En relación a la síntesis de 6-azaesteroides se han reportado varias metodologías a partir de diferentes sustratos (Figura 3),²³⁻³⁰ a inicios de los 60's se reportó el primer 6-azaesteroide a partir del colesterol, y años más tarde diferentes grupos de investigación se interesaron en la síntesis de nuevos derivados 6-azaesteroidales.

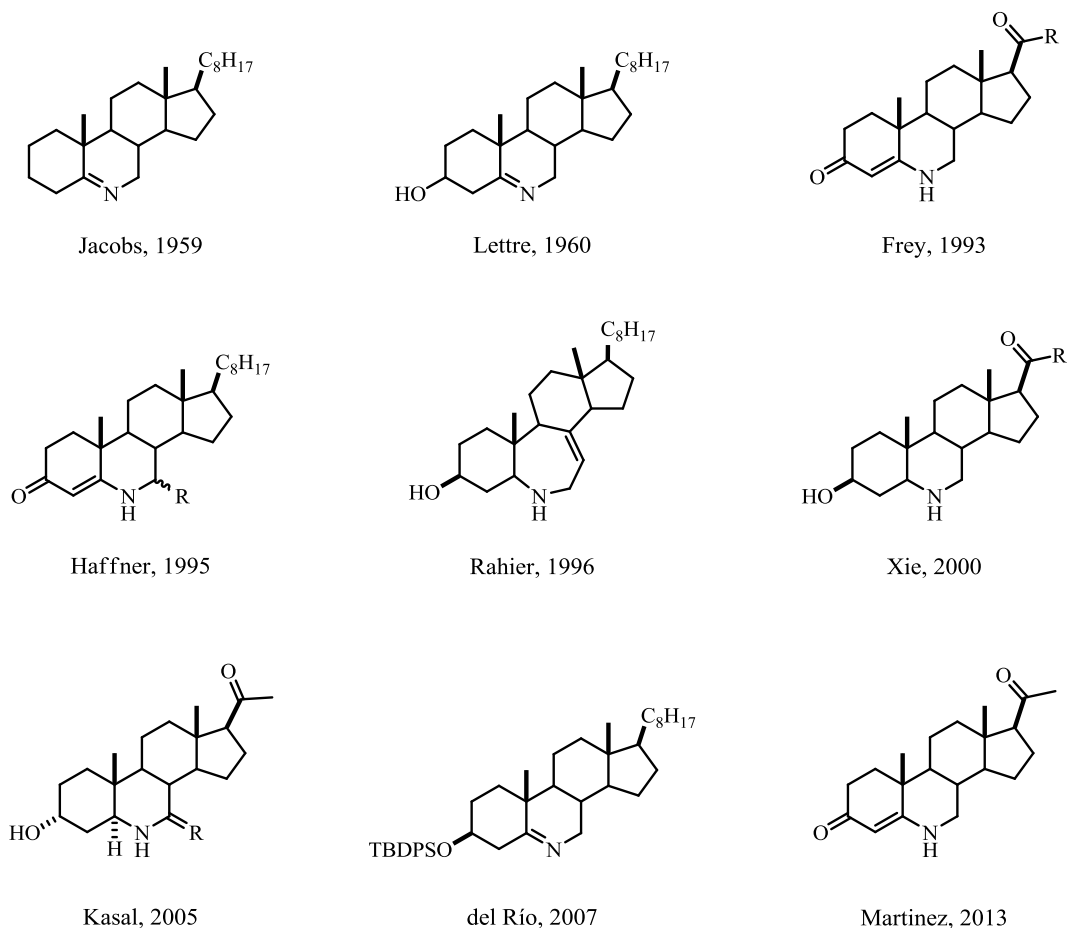


Figura 3. 6-azaesteroides obtenidos de diferentes sustratos.

Frey²³ en 1993 dio a conocer una serie de derivados conteniendo el núcleo 6-azaandrostan-4-en-3-ona, algunos de estos compuestos presentaron potente inhibición de la enzima 5α -reductasa que cataliza la reducción de la testosterona a 5α -dihidrotestosterona. La misma estrategia reportada por Lettre^{26a} para introducir un átomo de nitrógeno fue la empleada por Frey, modificando la etapa de ciclización, la cual consistió en el tratamiento del *seco*-isocianato con gel de sílice; la utilización de esta metodología para la ciclización intramolecular en buenos rendimientos fue de gran interés ya que se evitó la pérdida del sustituyente en el C-3.

Por otro lado Haffner²⁴ a mediados de los 90's sintetizó el 6-azacolestan-3-ona confirmando que la ruta de síntesis inicialmente reportada por Frey²³ para la obtención del 6-azaesteroide durante la etapa de ciclización, resultó ser muy sensible al sustituyente en el C-17; demostrando que cuando la reacción se realiza con un sustituyente carboetoxy en C-17, la

ciclización se lleva a cabo, por otra parte con la incorporación de la cadena lateral del colesterol la reconstrucción del anillo B no procede, esta misma sensibilidad se vio reflejada cuando se incorporaron varias carboxamidas en C-17 antes del cierre del anillo, debido a esto se implementó una ruta nueva para la síntesis del 6-azacolestan-3-ona.

En 1996 Rahier²⁸ reportó la síntesis de 6-aza-*B*-homoesteroides, estos mono-azaesteroides junto con otros di-azaesteroides fueron evaluados en la inhibición del probable $\Delta^{5,7}$ -esterol- Δ^7 -reductasa (Δ^7 -SR) y en la biosíntesis de fitoesteroides.

Xie^{5a} en el 2000 obtuvo el 6-azacolesterol mediante la metodología reportada por Lettre^{26a} que fue reducido a la amina con Pd/C, a partir de la amina obtuvo una serie de derivados 6-azacolestanos los cuales fueron evaluados contra la inhibición de la enzima PI-PLC, en donde el compuesto 3 β -hidroxi-6-azacolestano presentó una potente inhibición ($IC_{50} = 1.8 \mu\text{m}$) similar al del fármaco esteroidal comercialmente disponible U73122 ($IC_{50} = 1-2.1 \mu\text{m}$). Por otra parte este compuesto también presentó inhibición del crecimiento en líneas celulares HT-29 (cáncer de colon) y MCF-7 (cáncer de mama).

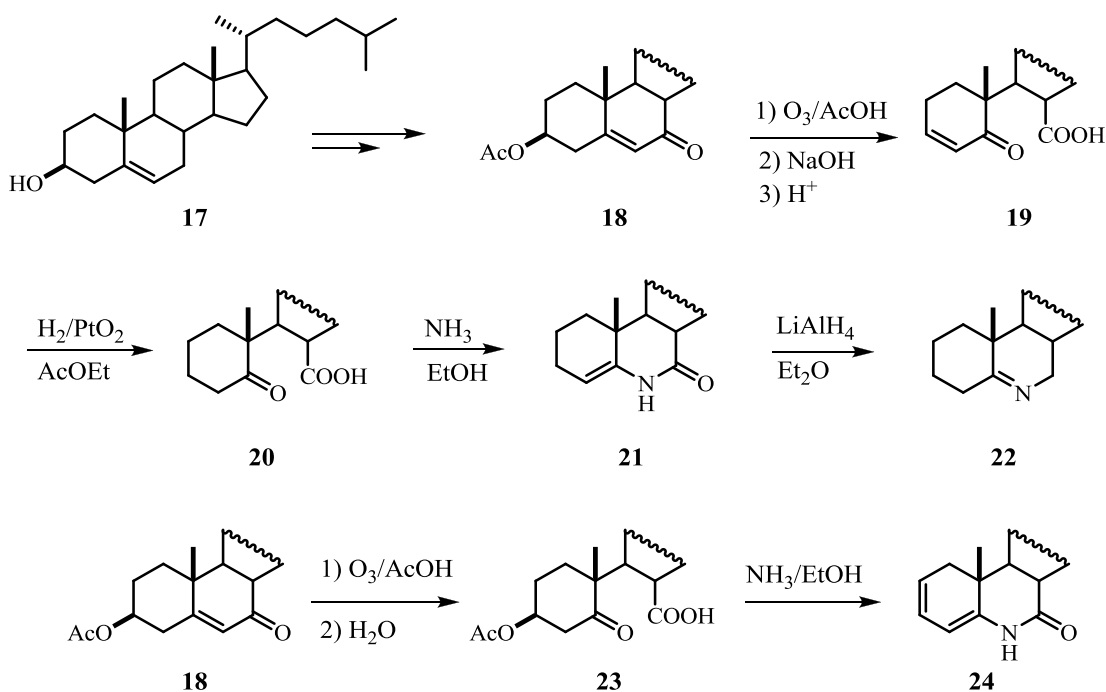
Otra metodología para la obtención de un 6-azaesteroide fue la reportada por Kasal²⁹ en el 2005, en el cual la introducción del átomo de nitrógeno se realizó mediante una transposición de Beckmann; la 6-azaalopregnanolona e intermediarios fueron evaluados para medir la actividad neuronal a través del receptor ácido γ -aminobutírico (GABA_A).

De acuerdo con esto varios 6-azaesteroides han sido sintetizados demostrando su actividad biológica, muchos de estos métodos basados sobre la oxidación de Δ^5 -esteroides al ácido 5-oxo-7-oico, quedando en evidencia que este proceso es muy deficiente en *seco*-esteroides 3 sustituidos debido a la fácil eliminación del sustituyente en C-3, problema que se evita con el uso de un intermediario 3-sililado o por una ruta alterna como la reportada por Haffner²⁴ y Kasal.²⁹

2.2.3 Síntesis del 6-azacolestan-5-eno (22).

La primera síntesis de un 6-azaesteroide fue reportada por Jacobs²⁵ a partir del colesterol en 1960, hasta esa fecha los ejemplos para la sustitución de carbono por nitrógeno de manera intacta en el núcleo esteroidal eran muy pocos, tales como 2-aza, 3-aza, 3,4-diaza, 4-aza, 16-aza, sin haber evidencia en la síntesis de 6-azaesteroides.

Mediante la secuencia de pasos mostrada en el esquema 4, la degradación del colesterol al intermediario abierto en el anillo B se realizó vía una ozonización del acetato de 7-ceto-colesterol **18** para dar el compuesto **19**, donde hay pérdida del sustituyente en C-3, posteriormente la hidrogenación con el catalizador de Adams generó el derivado **20** que fue tratado en amoniaco a reflujo para dar la lactama **21**, que seguida de una reducción genera el compuesto 6-azacolestan-5-eno (**22**). Con el objetivo de conservar el grupo acetato, una vez efectuada la ozonólisis de **18**, neutralizaron la reacción mediante lavados consecutivos con agua obteniendo el compuesto **23**, sin embargo, una vez tratado con amoniaco para generar el anillo B se perdió el grupo acetato aislando el derivado **24**.

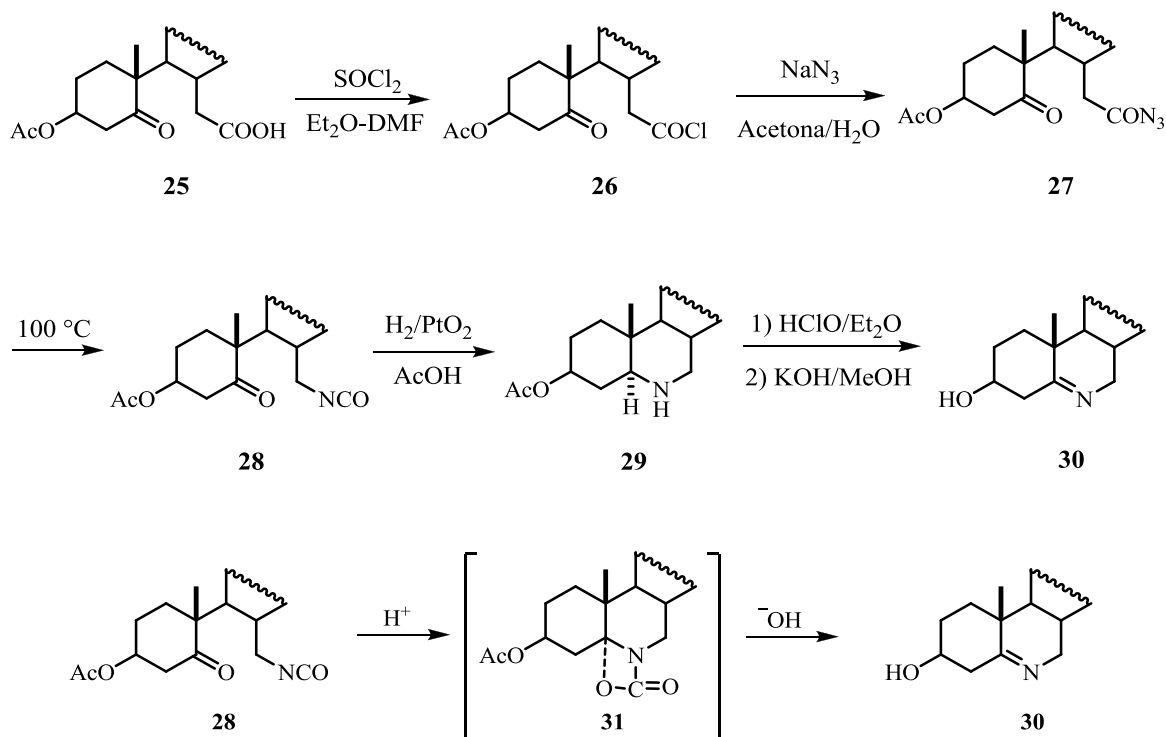


Esquema 4. Síntesis de 6-azacolestan-5-eno (**22**).

2.2.4 3β -hidroxi-6-azacolestan-5-eno (**30**).

Lettré^{26a} reportó la síntesis del 3β -hidroxi-6-azacolestan-5-eno (**30**) logrando conservar el grupo hidroxilo de la posición 3. La ruta empleada se inició a partir del compuesto **25** que fue transformado al cloruro de ácido **26** y tratado con azida de sodio para obtener **27**; el calentamiento de **27** dio lugar al isocianato **28**. La reconstrucción del anillo B la llevó a cabo

mediante una hidrogenación catalítica en medio ácido formando la amina secundaria **29** que fue oxidada a la imina **30**. Letrré describe que la conservación del grupo hidroxilo fue posible al utilizar un medio fuertemente alcalino al pasar de la cloroamina derivada de **29**. Años después el mismo grupo de investigación dio a conocer una nueva metodología para formar el 3 β -hidroxi-6-azacolestan-5-eno (**30**), esto al tratar el derivado isocianato **28** en medio ácido generando el intermediario **31** que en medio básico forma el 6-azaesteroide **30**.^{26b}

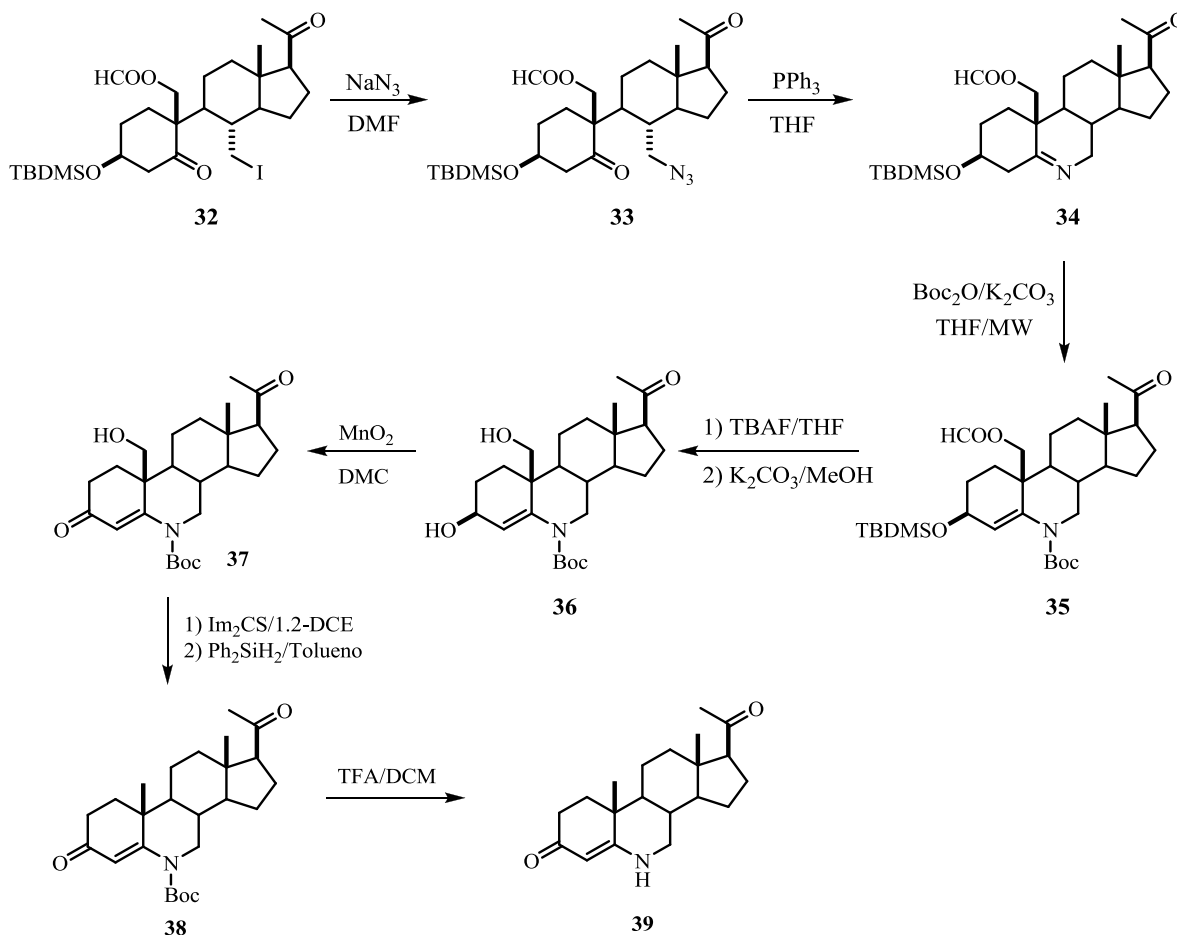


Esquema 5. Síntesis de 3 β -hidroxi-6-azacolestan-5-eno (**30**).

2.2.5 Síntesis de 19-hidroxi-6-azaprogesterona (**37**) y 6-azaprogesterona (**39**).

En el 2013 Martínez y colaboradores²⁷ describieron la primera ruta directa para la formación de 19-hidroxi-6-azaesteroide a partir del compuesto comercialmente disponible pregnenolona y la aplicación en la síntesis del 19-hidroxi-6-azaprogesterona (**37**) y 6-azaprogesterona (**39**). Iniciando la síntesis a partir del *seco*-esteroide **32** que se transforma en un intermediario 7-azido **33** que en condiciones de Staudinger generó el producto de ciclización **34**. El tratamiento con el di-*ter*-butil dicarbonato en $\text{THF/K}_2\text{CO}_3$ generó la enamina N-Boc protegida

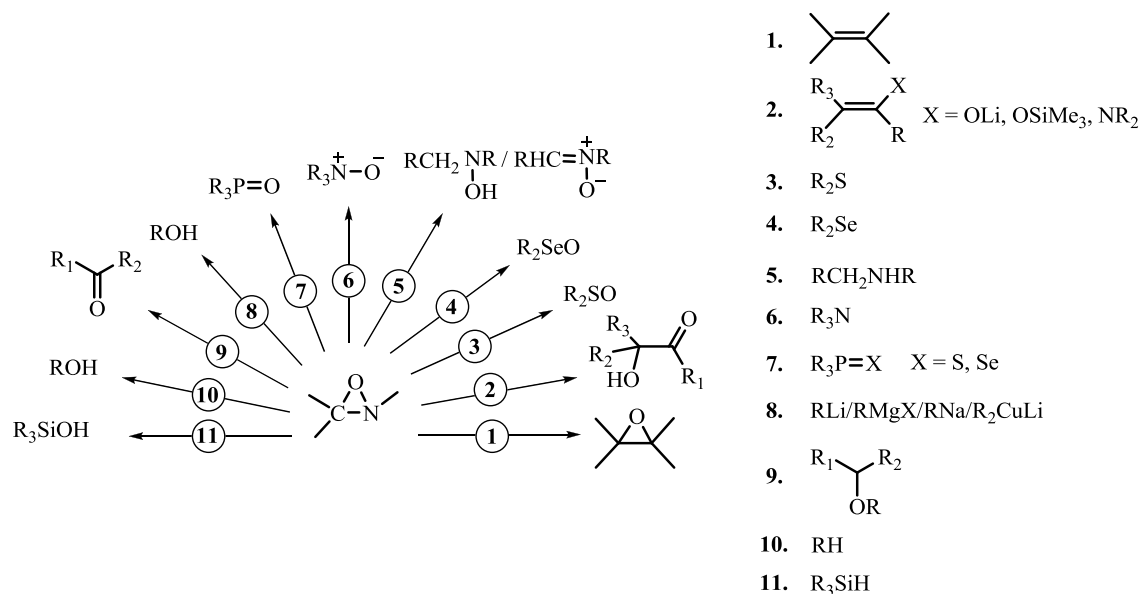
35 que al ser tratada con fluoruro de tetrabutil amonio y posterior desformilación formó el producto **36**. La posterior oxidación selectiva de este diol con dióxido de manganeso generó la 19-hidroxi-6-azaprogesterona (**37**) que mediante reacciones subsecuentes forma la 6-azaprogesterona (**39**).



Esquema 6. Síntesis de 19-hidroxi-6-azaprogesterona (**37**) y 6-azaprogesterona (**39**).

2.3 Oxaziridinas y su importancia en las reacciones de oxidación.

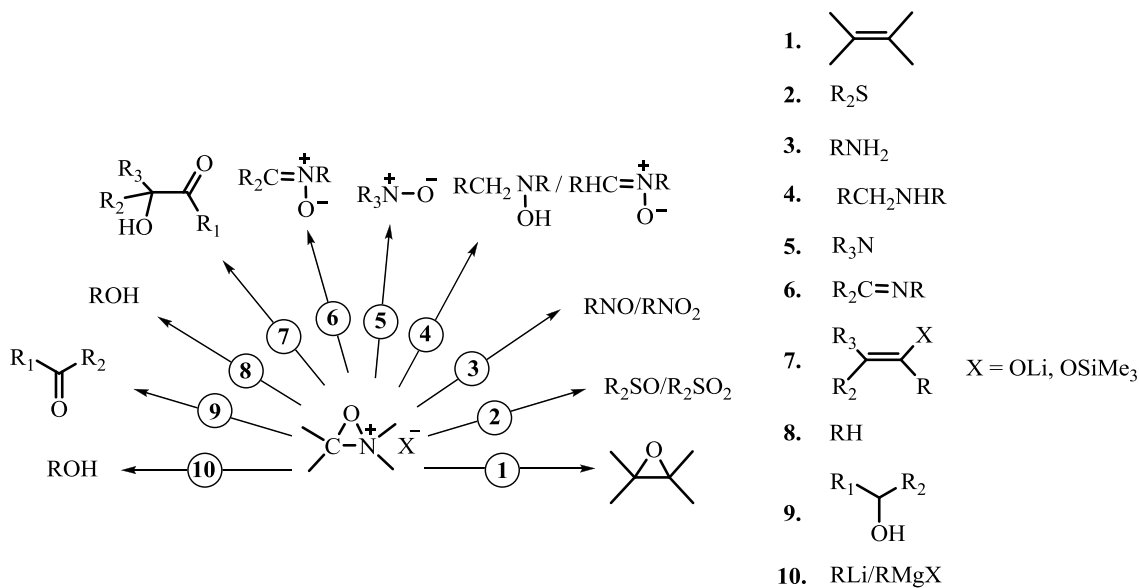
La oxaziridina es un heterociclo constituido por oxígeno, nitrógeno y carbono, la primer familia de estos compuestos fue descrita por Emmons en 1956 (Tabla 1) a partir de la oxidación de iminas acíclicas con ácido peracético.⁴⁸



Esquema 7. Versatilidad en el uso de oxaziridinas como agentes oxidantes.

2.4 Sales de oxaziridinio.

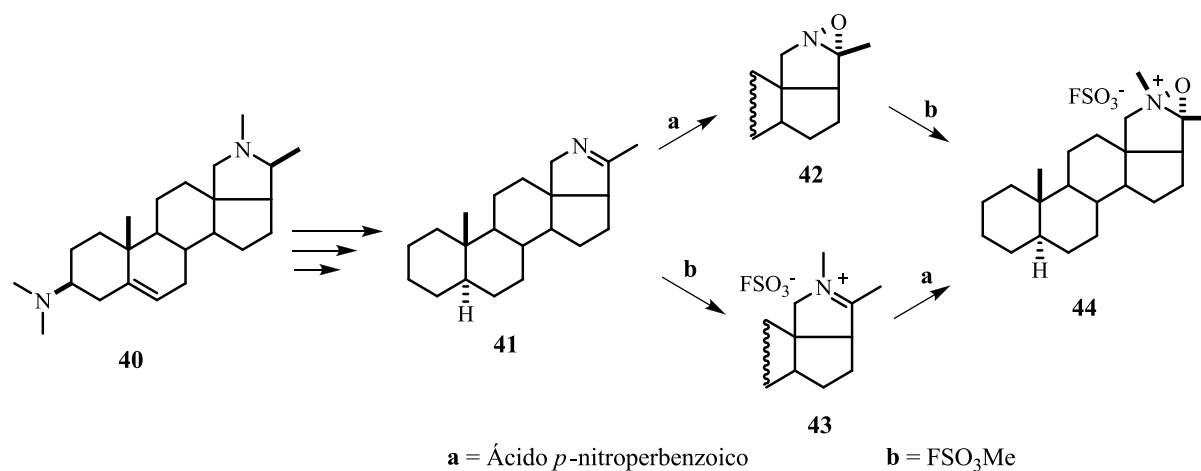
La transformación de oxaziridinas y sales de iminio a la sal de oxaziridinio incrementa su poder oxidante debido al átomo de oxígeno fuertemente electrofílico, haciendo posible su empleo en la transferencia de oxígeno sobre una gran variedad de compuestos nucleofílicos,^{31,32} (Esquema 8) resaltando la oxidación de alquenos³³ y la oxidación de sulfuros a sulfóxidos³⁴.



Esquema 8. Reactividad de la sal de oxaziridinio como oxidantes.

2.4.1 Obtención de la primera sal de oxaziridinio **44**.

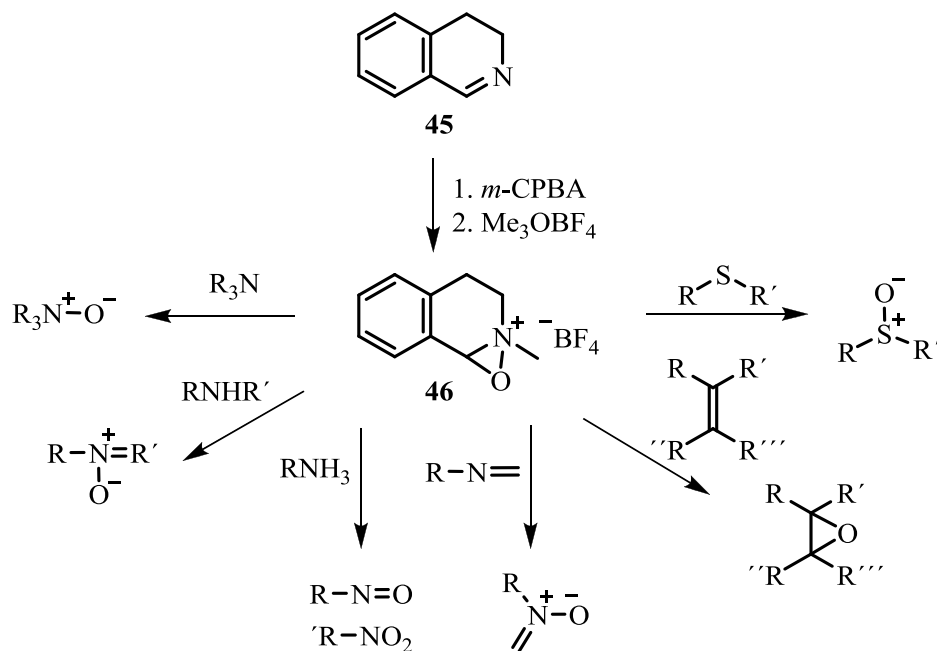
El primer ejemplo de una sal de oxaziridinio se realizó a partir de un esqueleto esteroidal y mostró tendencia a comportarse como un agente de transferencia de oxígeno electrofílico hacia nucleófilos. Lusinchi y colaboradores³⁵ obtuvieron la sal de oxaziridinio **44** vía la metilación de la oxaziridina **42** con metil fluorosulfonato a partir de la pirrolina (**41**), alcaloide esteroidal derivado de la conassina (**40**) (Esquema 9).



Esquema 9. Primera sal de oxaziridinio esteroidal **44**.

2.4.2 Sal de oxaziridinio **46** derivado de la tetrahidroisoquinolina y su uso como oxidante.

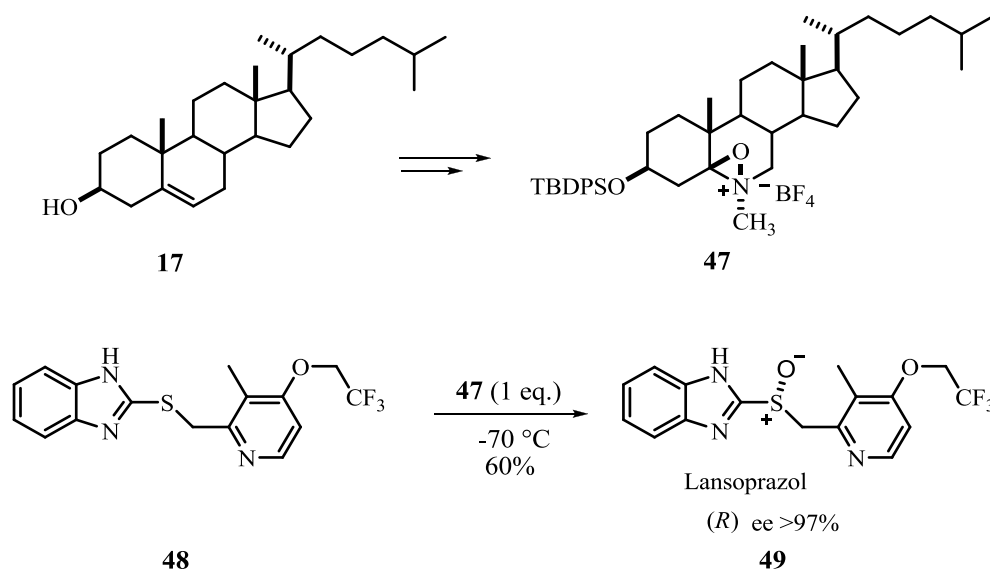
Hanquet³⁶ y col. reportaron la sal de oxaziridina **46** proveniente de la dihidroisoquinolina (**45**) constituyendo el segundo ejemplo de una sal de oxaziridinio. Los estudios sobre su reactividad demostraron su capacidad oxidante sobre sustratos como alquenos,³⁷ sulfuros,³⁸ aminas e iminas³⁹ (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de la sal de oxaziridinio **46** y su reactividad frente a sustratos nucleofílicos.

2.4.3 Sal de oxaziridinio **47** obtenida del colesterol (**17**).

De la literatura se sabe que las sales de oxaziridinio y las oxaziridinas activadas mediante catálisis ácida son reactivos muy eficientes para la oxidación de sustratos nucleofílicos. Estos compuestos cuya reactividad electrofílica es modulable según la naturaleza de los sustituyentes (en función de los correspondientes efectos electrónicos y estéricos) pueden prepararse con alta pureza óptica, sobre todo cuando se trata de derivados sólidos. Así por ejemplo, mediante una secuencia de reacciones a partir del colesterol (**17**), del Río y colaboradores³⁰ han reportado la síntesis de la sal de oxaziridinio esterooidal **47**, la cual fue probada exitosamente como agente de transferencia de oxígeno en la oxidación del compuesto **48** al sulfóxido **49** con un exceso enantiomérico del 97% (Esquema 11). Esta metodología oxidativa resultó de gran interés ya que los benzimidazoles sulfonil sustituidos presentan actividad como agentes antiúlcera.



Esquema 11. Sal de oxaziridinio esteroidal **47** y su aplicación como agente oxidante.

Continuando con el estudio sobre la síntesis de nuevos análogos esteroidales, en el presente proyecto se llevó a cabo la síntesis y caracterización de una oxaziridina a partir de diosgenina.

3 JUSTIFICACIÓN

Las oxaziridinas son heterociclos que contienen un anillo de 3 átomos formados por carbono, nitrógeno y oxígeno. Son compuestos orgánicos que han despertado gran interés debido a que han mostrado ser efectivos como agentes oxidantes selectivos sobre diversos compuestos nucleofílicos tales como los alquenos y los sulfuros.⁴⁰

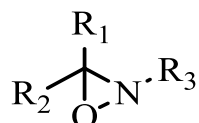


Figura 4. Estructura de una oxaziridina.

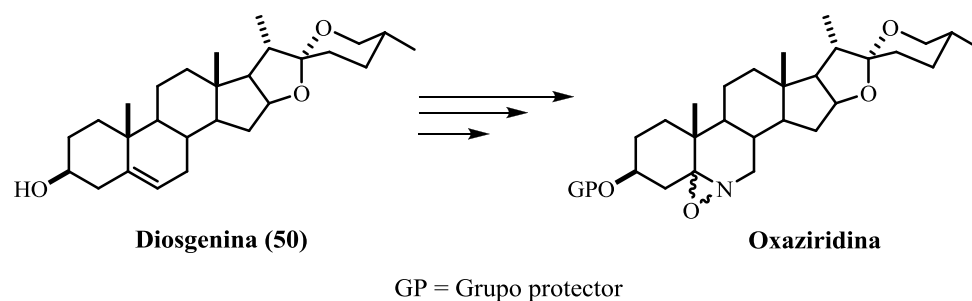
La ventaja de las oxaziridinas sobre otros oxidantes convencionales como son los perácidos, es que pueden obtenerse ópticamente puros, lo cual hace posible su aplicación en síntesis asimétrica, donde se requiere la formación preferencial de un estereoisómero en particular con el objetivo de aprovechar alguna propiedad de interés. De esta forma, mediante el empleo de las oxaziridinas y sales de oxaziridinio es posible preparar epóxidos y sulfóxidos de gran interés como intermediarios en síntesis orgánica, como auxiliares quirales en la síntesis asimétrica y como precursores de compuestos con actividad biológica. En esta última área sobresale la oxidación de sulfuros de interés biológico comerciales como la promazina, cloropromazina, prometazina, albendazol, lansoprazol y el sulindac.⁴¹

Debido a que los sulfóxidos quirales presentan frecuentemente actividad biológica, la industria farmacéutica ha mostrado particular interés en la síntesis de estos derivados con énfasis en metodologías económicas, eficientes y de bajo impacto al medio ambiente, donde las oxaziridinas resultan ser los reactivos más prometedores. Por lo anterior, este trabajo consiste en desarrollar la síntesis, de una nueva oxaziridina a partir de diosgenina (**50**) (materia prima económica y abundante), así como, la caracterización física y espectroscópica de todos los intermediarios aislados durante la ruta de síntesis.

4 OBJETIVOS

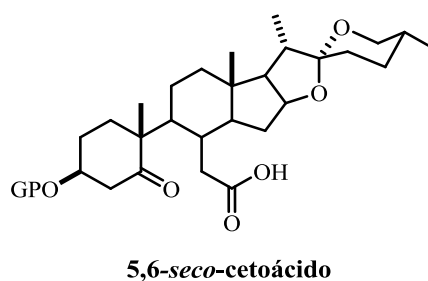
4.1 Objetivo General

- Sintetizar una nueva oxaziridina a partir de diosgenina (**50**).

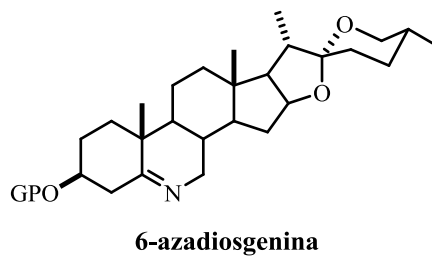


4.2 Objetivos específicos

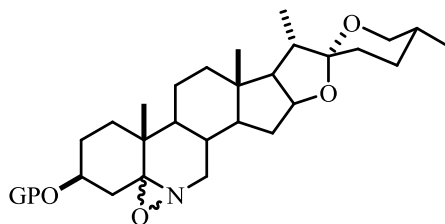
- a) Síntesis del 5,6-*seco*-cetoácido vía apertura oxidativa de la mezcla de epóxidos.



- b) Síntesis del nuevo derivado 6-azadiosgenina.



- c) Obtención de la nueva oxaziridina mediante la oxidación de la imina.

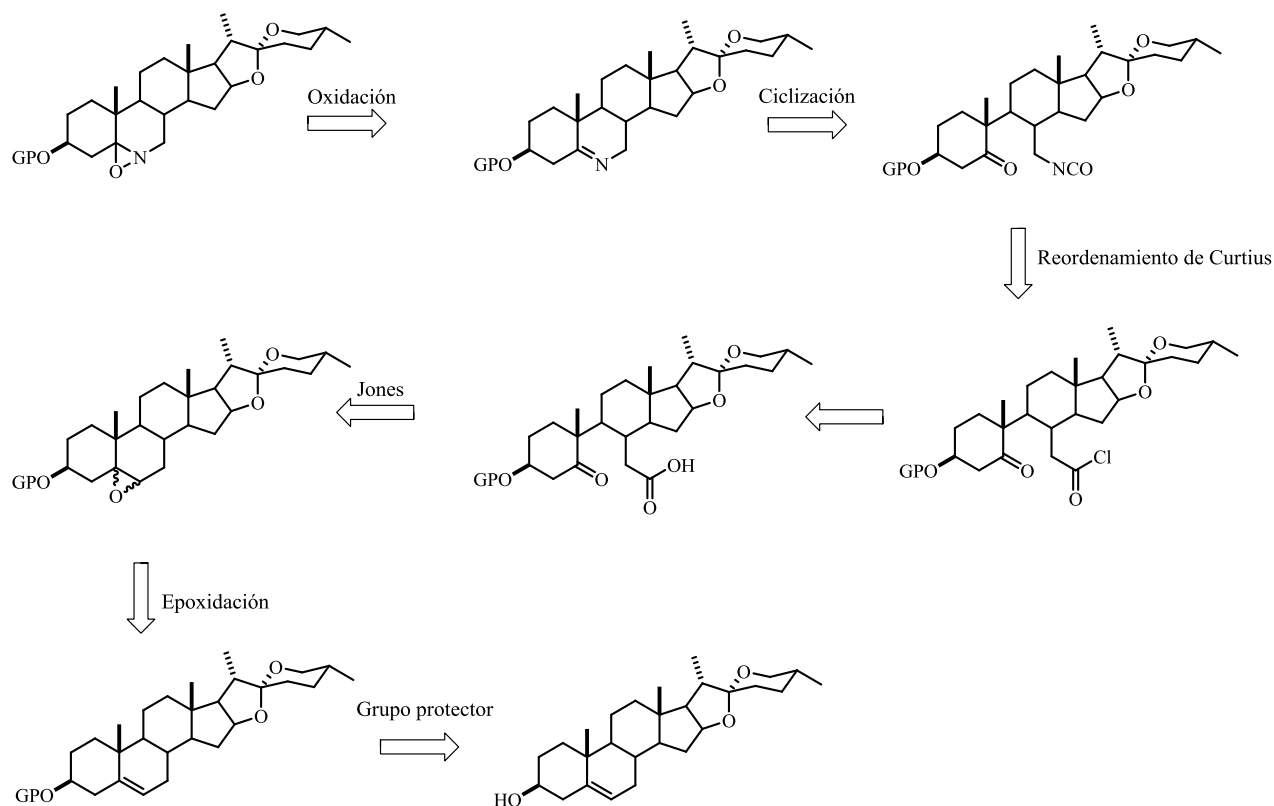


Oxaziridina

- d) Purificar y caracterizar los intermediarios de la ruta de síntesis mediante técnicas espectroscópicas (RMN, IR, Espectrometría de masas y de ser posible difracción de rayos-X) y datos físicos.

5 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

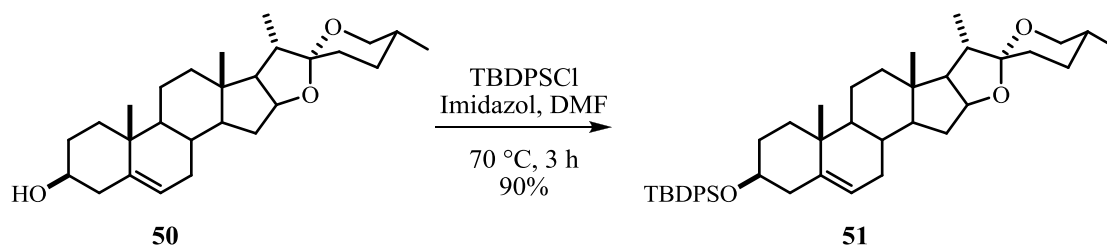
Con base en los antecedentes la síntesis de la oxaziridina a partir de la diosgenina (**50**) se planteó vía una metodología similar a la reportada para el colesterol.³⁰ Esta consiste en obtener la oxaziridina mediante la oxidación de la imina, compuesto que proviene de la ciclización intramolecular del correspondiente derivado 5,7-*seco*-isocianato sintetizado a través de varias etapas a partir del 5,6-*seco*-cetoácido involucrando la formación del cloruro de ácido, transformación a la azida del acilo y reordenamiento de Curtius. El compuesto 5,6-*seco*-cetoácido se sintetiza mediante la apertura oxidativa de la mezcla de epóxidos obtenida de la adición electrofílica al doble enlace de la diosgenina protegida con un grupo voluminoso (Esquema 12).



Esquema 12. Análisis retrosintético para la obtención de la oxaziridina.

5.1 Obtención y caracterización del (25R)-3 β -*ter*-butildifenilsililoxi-espirostan-5-eno (**51**).

La síntesis inició con la protección del grupo -OH de la diosgenina (**50**) vía la *O*-sililación, ya que de la literatura se conoce que estos grupos protectores son más estables al realizar la apertura oxidativa del anillo B y la ciclización del *seco*-isocianato;^{23,30} en comparación con el grupo acetato que fácilmente es hidrolizado durante estas etapas.²⁵ Por lo anterior la diosgenina (**50**) se hizo reaccionar con cloruro de *ter*-butildifenilsilano en imidazol y DMF, obteniendo el compuesto **51** en forma de sólido blanco con un punto de fusión de 168-170 °C en 90% de rendimiento (Esquema 13).



Esquema 13. *O*-sililación de la diosgenina (**50**).

La espectrometría de masa alta resolución mostró el ión molecular de 653.4385 (M + H)⁺, calc. 653.4384 que corresponde con el peso molecular del compuesto **51**. En su espectro de IR se observaron algunas bandas de absorción características de los grupos funcionales tales como: 3071 cm⁻¹ (-Ar-H), 2941 cm⁻¹ (-CH), 1103 cm⁻¹ (-C-O-C) y 699 cm⁻¹ (-Ar-H). Por otro lado, en el análisis de su espectro de RMN de ¹H (Figura 5) se observaron 2 señales múltiples en el rango de 7.70 a 7.32 ppm que integraron para un total de 10 hidrógenos y en 1.05 ppm apareció una señal simple que integró para 9 hidrógenos confirmando la *O*-sililación con el TBDPS. En 5.11 ppm se encontró una señal doble característica del protón vinílico ($J_{6-7} = 5.3$ Hz) y que mostró correlación con la señal en 120.8 ppm (C-6) en el experimento HETCOR (Ver Apéndice). Las dos señales múltiples en 4.39 ppm y 3.53 ppm se asignaron a los H-16 y H-3 base de oxígeno, las señales dobles de dobles características de los hidrógenos diastereotópicos H-26*ec* y H-26*ax* se observaron en 3.46 ppm ($J_{gem} = 10.9$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 4.2$ Hz) y 3.36 ppm ($J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz) respectivamente, adicionalmente se encontraron dos señales doble de dobles en 2.33 ppm

($J_{gem} = J_{4ax-3ax} = 13.3$ Hz) y 2.13 ppm ($J_{gem} = 13.3$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 6.8$ Hz) asignadas al H-4ax y H-4ec. Las señales en 0.99 ppm, 0.95 ppm, 0.77 ppm y 0.76 ppm corresponden a los metilos Me-19, Me-21 ($J_{21-20\beta} = 6.9$ Hz), Me-27 ($J_{27-25ax} = 6.3$ Hz), y Me-18 respectivamente.

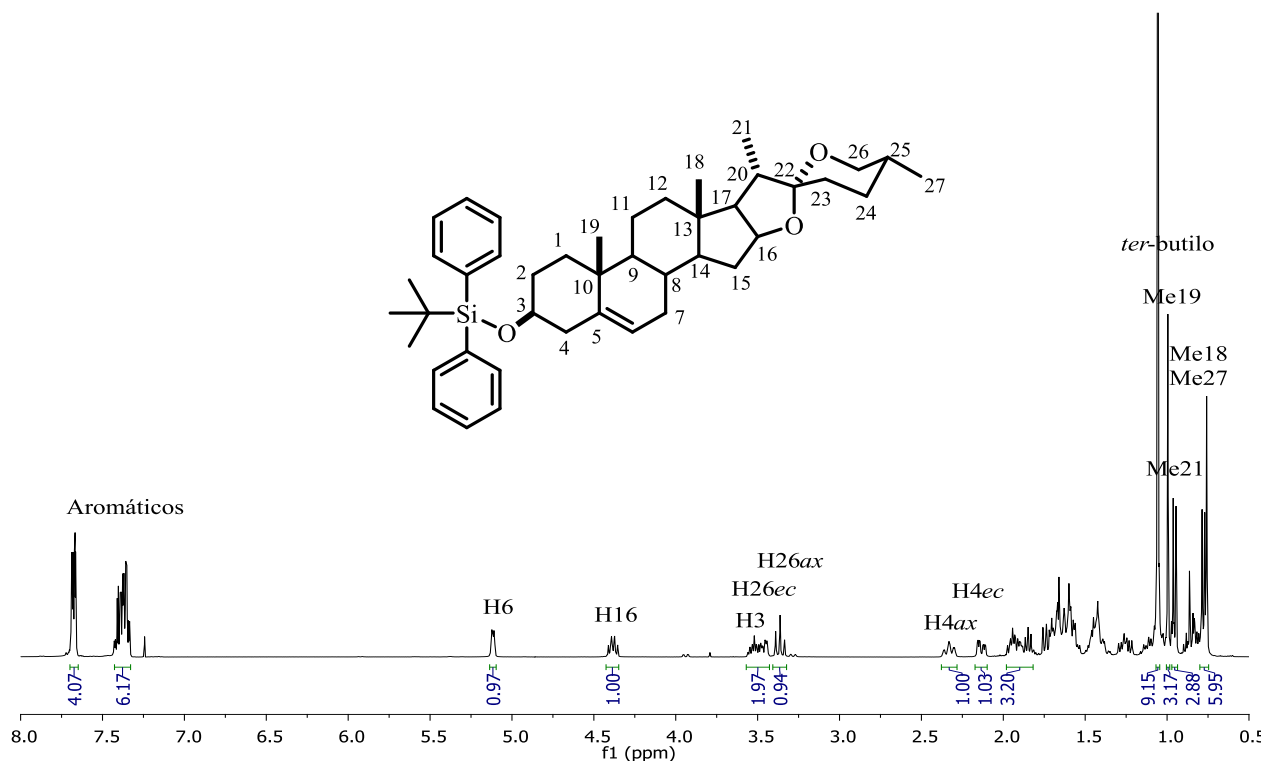
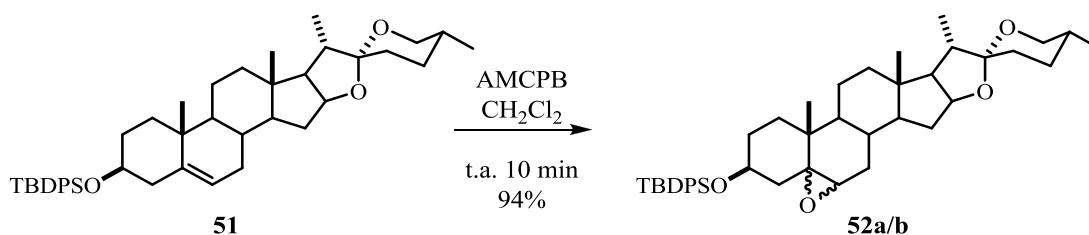


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **51** en CDCl_3 .

5.2 Obtención del (25R)-3 β -ter-butildifenilsililoxi-5 α ,6 α -epoxi-espiroetano (**52a**) y (25R)-3 β -ter-butildifenilsililoxi-5 β ,6 β -epoxi-espiroetano (**52b**).

Posteriormente el compuesto **51** se sometió a epoxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico y CH_2Cl_2 encontrando que en un tiempo de reacción de 10 minutos se obtiene la mezcla de epóxidos **52a/b** en un rendimiento del 94% (Esquema 14). Mediante el análisis del espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción se confirmó la obtención de los epóxidos en una relación molar 3:1 de los diastereómeros α y β . De los antecedentes se conoce que la oxidación perácida de Δ^5 -esteroides genera como producto mayoritario el α -epóxido, la estereoselectividad sobre estos sustratos se explica fácilmente debido al impedimento estérico que genera la β orientación del Me-19 en el proceso concertado.⁴²



Esquema 14. Obtención de la mezcla de epóxidos (**52a/b**).

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 6) se observó la desaparición del protón vinílico (H-6) y se encontró una nueva señal doble en 2.75 ppm asignada al hidrógeno base del epóxido mayoritario. La señal en 2.73 ppm se asignó al H-6' del epóxido con estereoquímica β . La señal múltiple en 4.35 ppm corresponde al H-16 base de oxígeno mientras que las dos señales múltiples en 3.93 ppm y 3.61 ppm corresponden al H-3 y H-3' base del éter TBDPS para el epóxido α y β respectivamente. Los metilos terciarios Me-19 y Me-18 corresponden a las señales simples en 1.04 ppm y 0.69 ppm y los metilos secundarios Me-21 ($J_{21-20\beta} = 6.9$ Hz) y Me-27 ($J_{27-25ax} = 6.3$ Hz) se asignaron a las señales dobles en 0.93 ppm y 0.78 ppm.

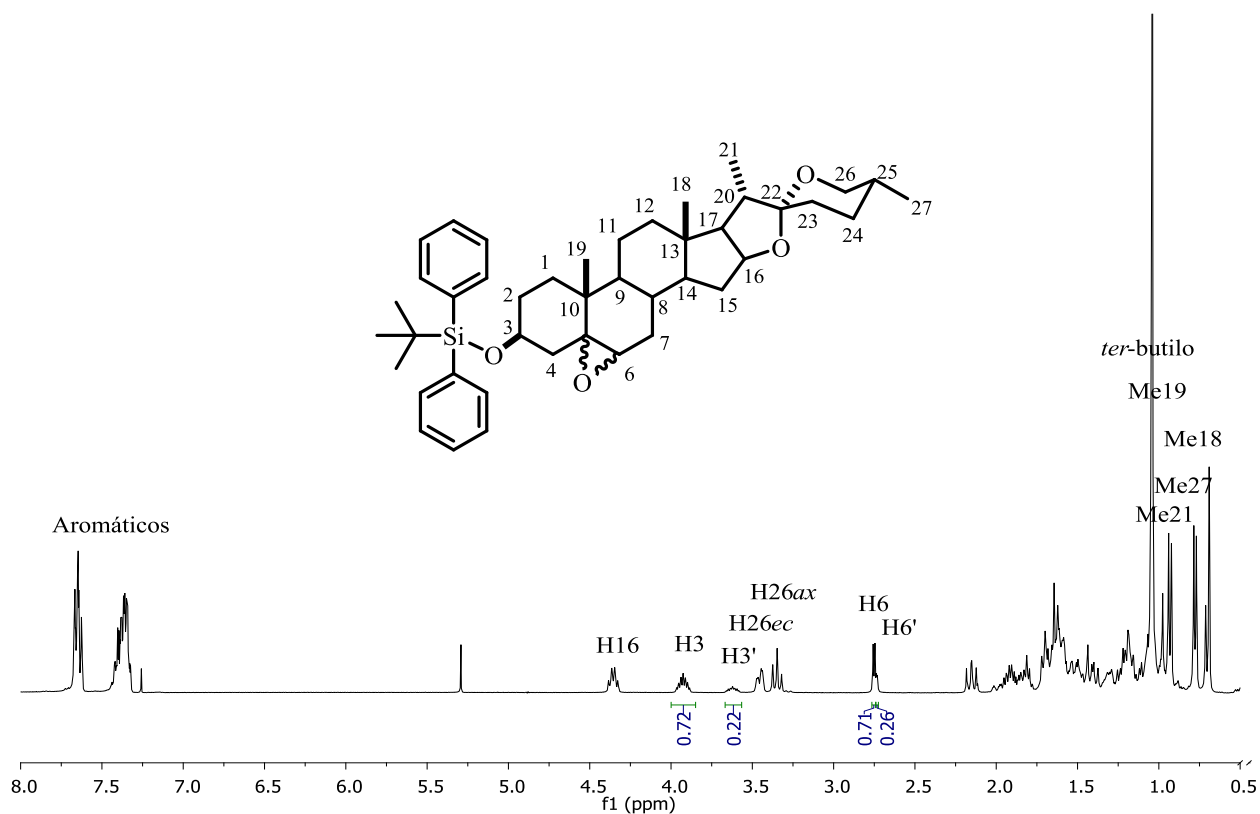


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la mezcla de epóxidos **52a/b** en CDCl_3 .

La estructura del epóxido **52a** se confirmó mediante el análisis por difracción de rayos-X. En la figura 7 se muestra el diagrama ORTEP de este compuesto que cristalizó en forma de solvato atrapando una molécula de cloroformo. La estructura presentó un sistema cristalino ortorrómbico, con grupo espacial $P2_12_12_1$. En el diagrama se observa que el diastereómero obtenido es el que presenta la orientación α , que coincide con el que se obtiene en mayor proporción. Los parámetros de celda y los datos cristalográficos selectos se muestran en el apéndice de rayos-X.

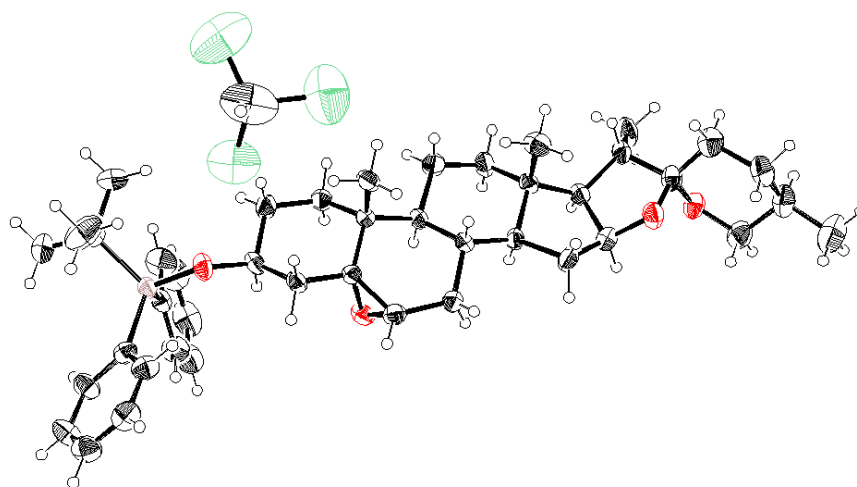


Figura 7. Diagrama ORTEP del compuesto **52a** con elipses al 35 % de probabilidad.

5.3 Obtención y caracterización del (25R)-ácido-3 β -ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-oico (**53**).

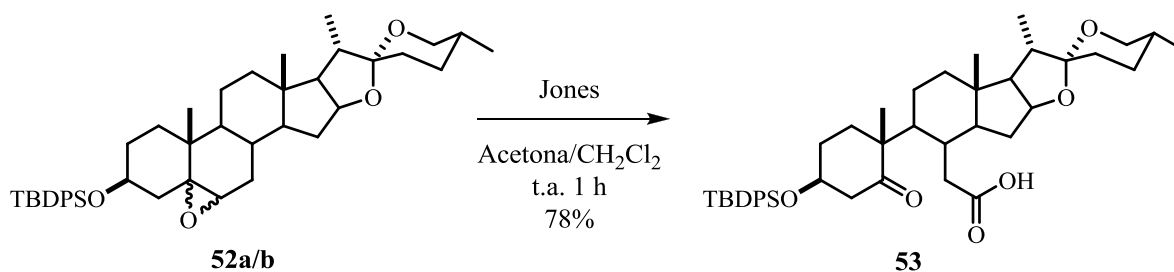
El reactivo de Jones es usado ampliamente para sintetizar compuestos carbonílicos a partir de alcoholes primarios y secundarios,⁴³ en el cual uno de los factores importantes que describe Jones es la temperatura así como la concentración del ácido crómico.^{43a} Su uso se ha reportado en la apertura oxidativa de 1,2-*cis* y *trans* glicoles, α -hidroxicetonas y epóxidos.⁴⁴ Ramírez^{44b} en su ruta de síntesis para homobrasinoesteroides reporta la obtención de una α -hidroxicetona esteroideal a partir del 5 β -6 β -epóxido a temperatura ambiente.

Considerando lo anterior el reactivo de Jones (2.3 eq. de CrO_3) se adicionó gota a gota a la mezcla de epóxidos **52a/b** previamente disuelto en acetona/ CH_2Cl_2 y manteniendo la

temperatura a 50 °C (tabla 2), en estas condiciones se encontró que después de 1 h de reacción se obtiene el 5,6-*seco*-cetoácido **53** acompañado de otro subproducto con la pérdida del grupo protector. Con el objetivo de evitar la eliminación del *O*-TBDPS se decidió variar la temperatura, encontrando que a 0 °C únicamente se forman trazas de **53** y prevalece la formación del intermediario α -hidroxicetona (C6, 211.8 ppm y C5, 80.62 ppm). Teniendo como antecedentes que las α -hidroxicetonas son intermediarios antecesores en la formación de *seco*-cetoácidos,^{44a} se decidió efectuar la adición del reactivo de Jones a temperatura ambiente, observando que después de una hora de reacción se obtiene el compuesto **53** en un rendimiento del 78% después de la purificación mediante cromatografía en columna con una fase móvil CH₂Cl₂/MeOH (99:1) (Esquema 15).

Tabla 2. Apertura oxidativa para la obtención del compuesto **53**.

Ensayo	Eq. CrO ₃	Tiempo (h)	Temperatura
1	2.3	1:00	50 °C
2	2.3	1:00	0 °C
3	2.3	1:00	t.a.



Esquema 15. Optimización en la obtención del 5,6-*seco*-cetoácido **53**.

El 5,6-*seco*-cetoácido **53** se obtuvo en forma de un sólido amorfo y el análisis por espectrometría de masa alta resolución por el método APCI-TOF mostró el ión molecular esperado para el compuesto **53** de 701.4236 (M+H)⁺, calc. 701.4245 confirmando la obtención del producto. En su espectro de IR se observaron 2 bandas de absorción en la región de carbonilos, en 1731 cm⁻¹ y 1703 cm⁻¹ correspondientes al estiramiento C=O del ácido carboxílico

y de la cetona respectivamente. En el espectro de RMN de ^1H (Figura 8) se observó que la señal del H-3 se desplaza a frecuencias altas 0.45 ppm con respecto a la señal del H-3 en el epóxido **52a/b** (Figura 6), debido a esto se traslapa con la señal múltiple de H-16 base de oxígeno asignada en 4.38 ppm. Los hidrógenos diastereotópicos de la posición 26 se observaron como dos señales doble de dobles en 3.45 ppm ($J_{gem} = 11.0$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 3.3$ Hz) y 3.34 ppm ($J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 11.0$ Hz) correspondientes al H-26 $_{ec}$ y H-26 $_{ax}$ respectivamente. En 2.91 ppm se observó una señal doble de dobles asignada al H-4 $_{ec}$ con una constante de acoplamiento de ($J_{gem} = 13.1$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 3.7$ Hz) mientras que el H-4 $_{ax}$ se observó en 2.36 ppm ($J_{gem} = J_{4ax-3ax} = 13.1$ Hz) como una señal doble ancha. A menor frecuencia los Me-19, *ter*-butilo, Me-21 ($J_{21-20\beta} = 6.9$ Hz), Me-18 y Me-27 ($J_{27-25ax} = 6.3$ Hz) se asignaron en 1.10 ppm, 1.03 ppm, 0.95 ppm, 0.80 ppm, y 0.77 ppm respectivamente.

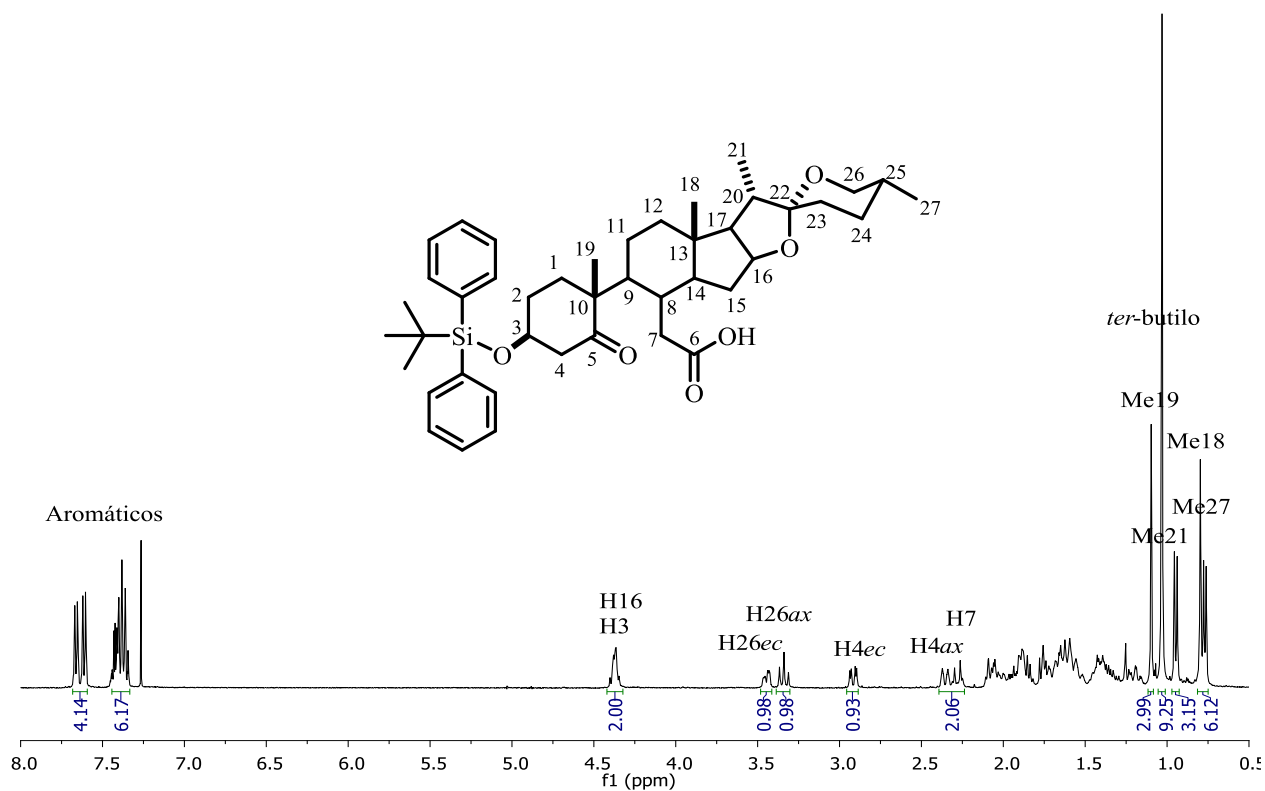


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **53** en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 9) confirmó la formación del 5,6-*seco*-cetoácido **53**, debido a la aparición de la señal en 216.8 ppm característica para carbonilos de cetona, mientras que la aparición de la señal en 177.1 ppm confirmó la presencia de un carbonilo de ácido

carboxílico, además la señal del C-22 del espirocetal en 109.3 ppm se mantiene con lo que podemos descartar alguna posible fragmentación o apertura de la cadena lateral.

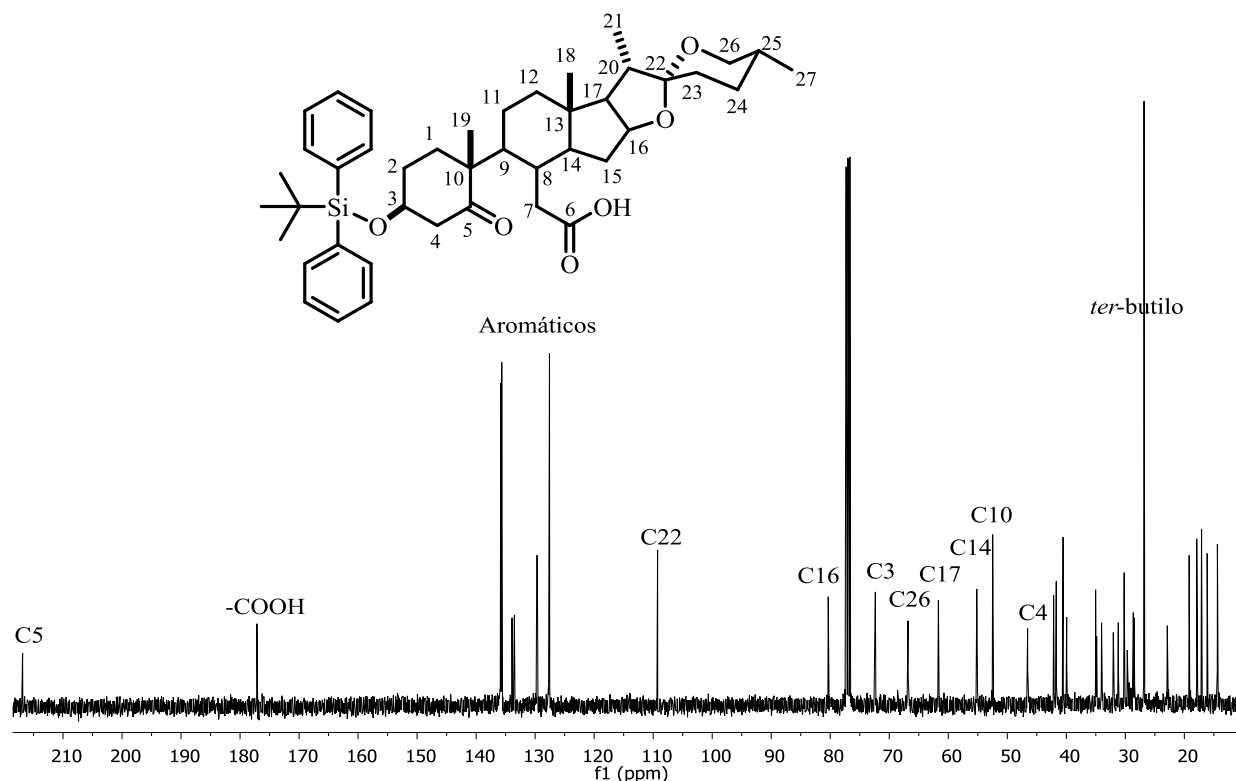


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **53** en CDCl_3 .

Mediante el experimento HMBC se establecieron correlaciones heteronucleares (C-H) a larga distancia, permitiendo la asignación inequívoca de los carbonos cuaternarios, así como algunos CH, CH_2 y CH_3 . En los fragmentos del espectro HMBC (Figura 10) del compuesto **53** se observa la correlación que presenta el C-5 (216.8 ppm) a 3 enlaces con el H-3 (4.38 ppm), H-1 (1.88 ppm) y Me-19 (1.10 ppm), así como las correlaciones a 2 enlaces con el H-4_{ec} (2.91 ppm) y H-4_{ax} (2.36 ppm); para el C-6 (177.1 ppm) se observaron correlaciones a 2 enlaces con el H-7_a (2.28 ppm) y a 3 enlaces con el H-8 (2.07 ppm); el C-10 (52.5 ppm) y C-13 (40.5 ppm) se asignaron inequívocamente debido a que C-10 muestra correlación a 2 enlaces con el H-1 (1.88 ppm) y el Me-19 (1.10 ppm), mientras que el C-13 correlaciona a 2 enlaces con el H-17 (1.76 ppm), Me-18 (0.80 ppm), y a 3 enlaces con el H-16 (4.38 ppm), H-15 α (1.94 ppm) y H-20 (1.85 ppm), el resto de las correlaciones se muestran en la figura 10.

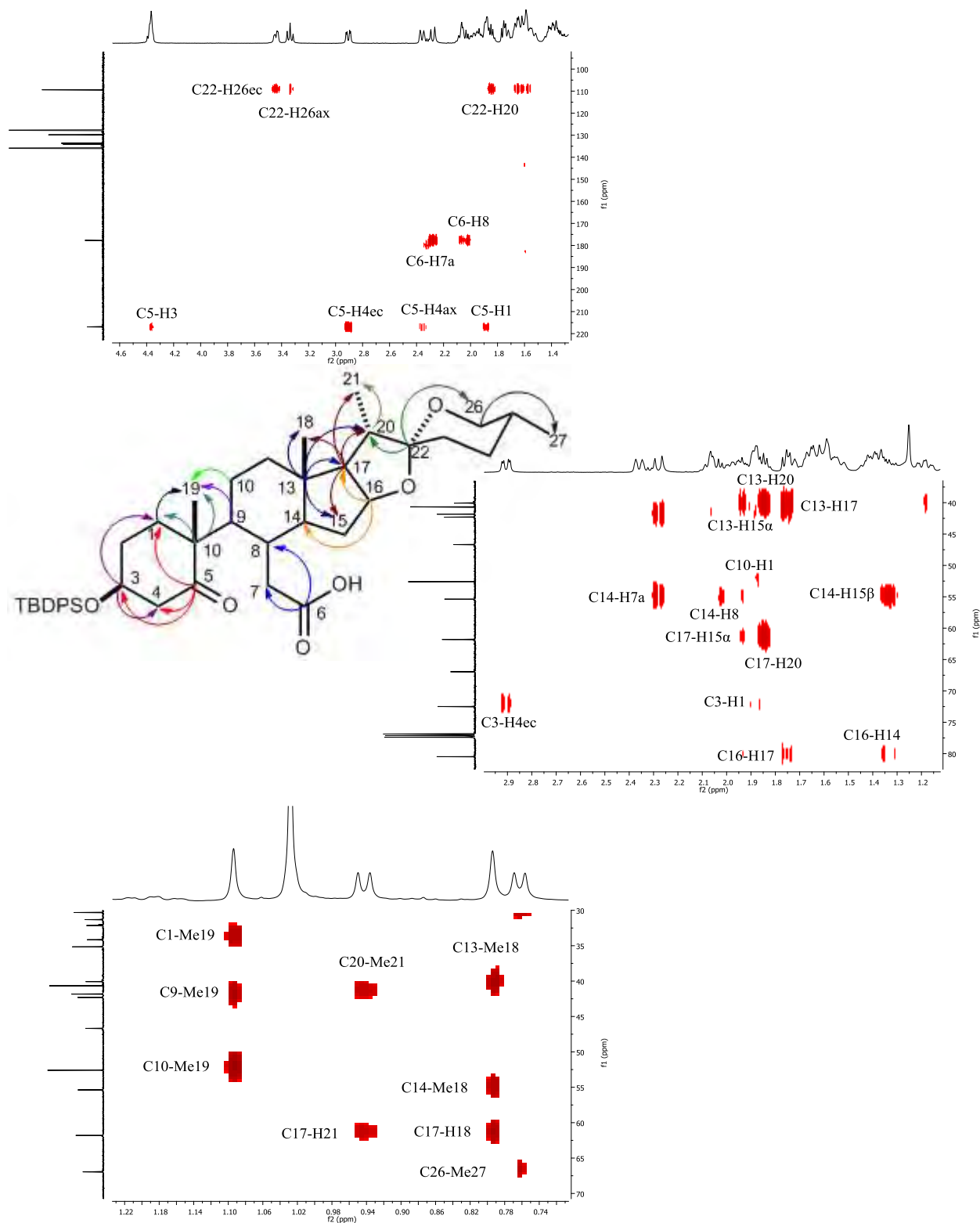
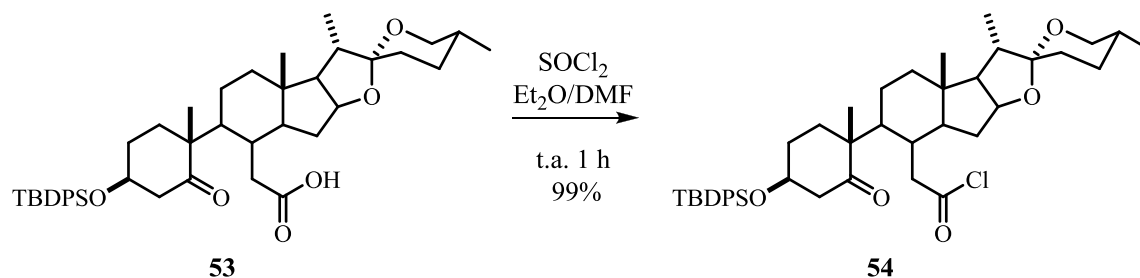


Figura 10. Fragmentos del espectro HMBC (500 MHz) del compuesto **53** en CDCl_3 .

5.4 Obtención del (25R)-cloruro de 3 β -ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-ol (54).

Para la obtención del cloruro de ácido **54**, el 5,6-seco-cetoácido **53** se hizo reaccionar con cloruro de tionilo en presencia de éter etílico/DMF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, y agitación a temperatura ambiente durante 1 h (Esquema 16).



Esquema 16. Obtención del cloruro de ácido **54**.

El espectro de RMN de ^1H (Figura 11) del crudo de reacción mostró las dos señales múltiples del sistema aromático en el rango de 7.68 ppm a 7.33 ppm que integraron para 10 hidrógenos. En 4.36 ppm se observó una señal múltiple ancha de los H-3 y H-16 base de oxígeno. Los protones H-26 ec y H-26 ax ($J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz) se asignaron en 3.45 ppm y 3.33 ppm respectivamente. En 2.85 ppm apareció una señal simple que integró para dos asignado a los hidrógenos del C-7, los cuales se encuentran desplazados a mayor frecuencia con respecto a su precursor **53**, esto debido a la desprotección inducida por átomo de cloro que es más electronegativo que el oxígeno. El H-4 ec se asignó en 2.80 ppm como una señal doble de dobles ($J_{gem} = 13.3$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 3.7$ Hz) y el H-4 ax en 2.38 ppm como una señal doble ($J_{gem} = J_{4ax-3ax} = 13.3$ Hz), el resto de las señales se observó sin cambio aparente con respecto al 5,6-seco-cetoácido **53**.

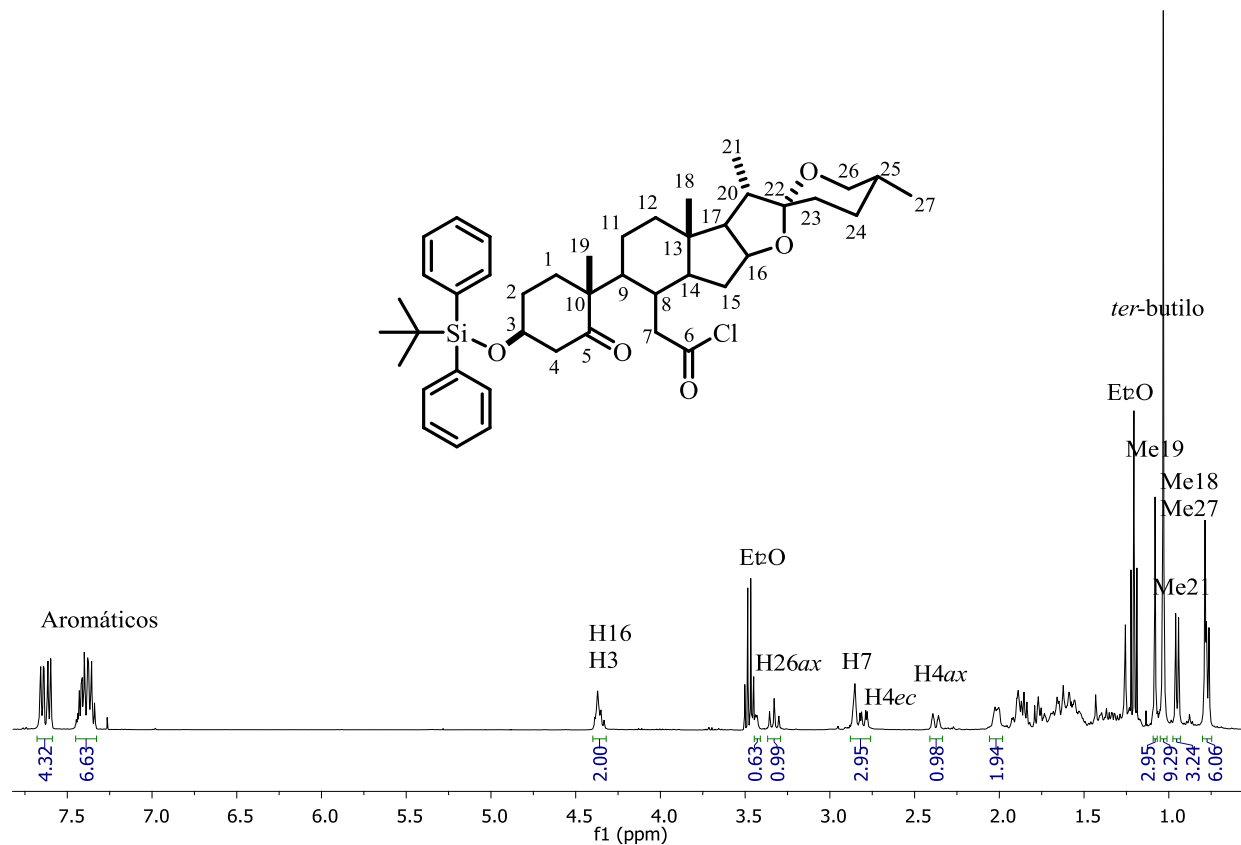


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **54** en CDCl_3 .

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **54** (Figura 12) se observó el desplazamiento del C-6 a menor frecuencia 173.3 ppm, en comparación con su precursor 5,6-*seco*-cetoácido **53**, además la señal del C-7 se encontró en 48.1 ppm debido al efecto de desprotección del átomo de cloro. El espectro de IR de **54** mostró 2 bandas de absorción, en 1793 cm^{-1} para el carbonilo de cloruro de ácido y en 1703 cm^{-1} del carbonilo de cetona.

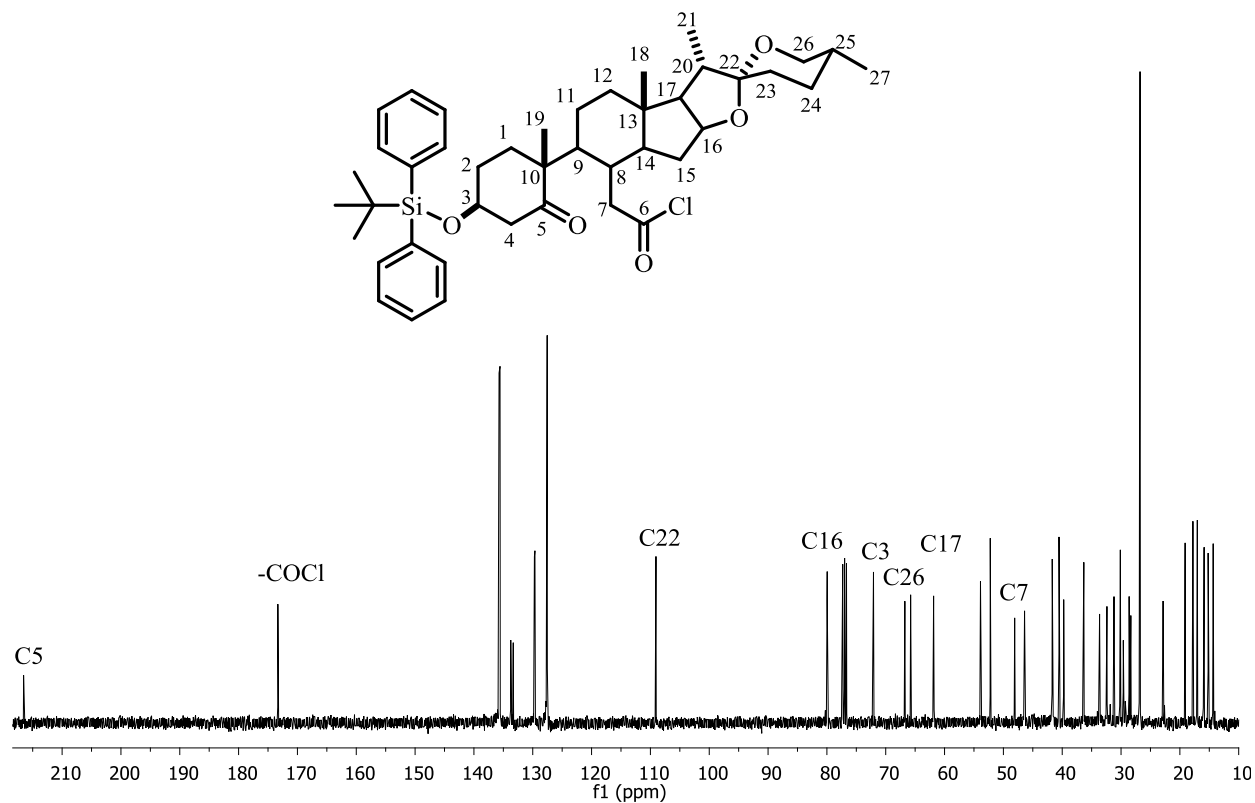
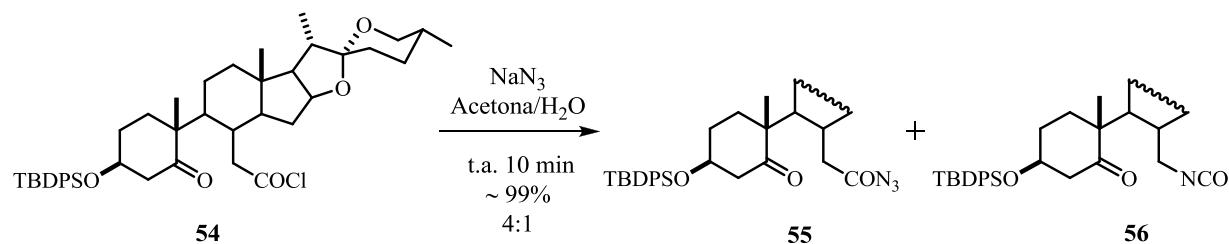


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **54** en CDCl_3 .

5.5 Obtención del (25R)-3 β -ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-acil-azida (**55**).

Debido a la inestabilidad que presentan los cloruros de ácido, el compuesto **54** se transformó rápidamente a la acil-azida **55**, esto mediante el tratamiento con NaN_3 en una mezcla de agua/acetona a temperatura ambiente y dejando reaccionar durante 10 min, encontrando que para este tiempo de reacción se obtiene la mezcla acil-azida **55**/isocianato **56** en una relación (4:1) determinado por el análisis del espectro de ^1H del crudo de reacción sin observar la presencia de materia prima, por lo que el rendimiento del crudo de reacción es $\sim 99\%$ (Esquema 17).



Esquema 17. Obtención de la mezcla de **55** y **56**.

El espectro de RMN de ^1H (Figura 13) del crudo de reacción mostró que la señal del H-7 se desplaza a menor frecuencia con respecto al cloruro de ácido **54**, traslapándose con las demás señales del esqueleto. En 3.45 ppm y 3.33 ppm se observaron señales dd de los hidrógenos H-26 ec ($J_{gem} = 10.7$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 3.8$ Hz) y H-26 ax ($J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.7$ Hz). La señal dd en 2.89 ppm fue asignada al protón H-4 ec con una constante de acoplamiento de $J_{gem} = 13.2$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 3.7$ Hz.

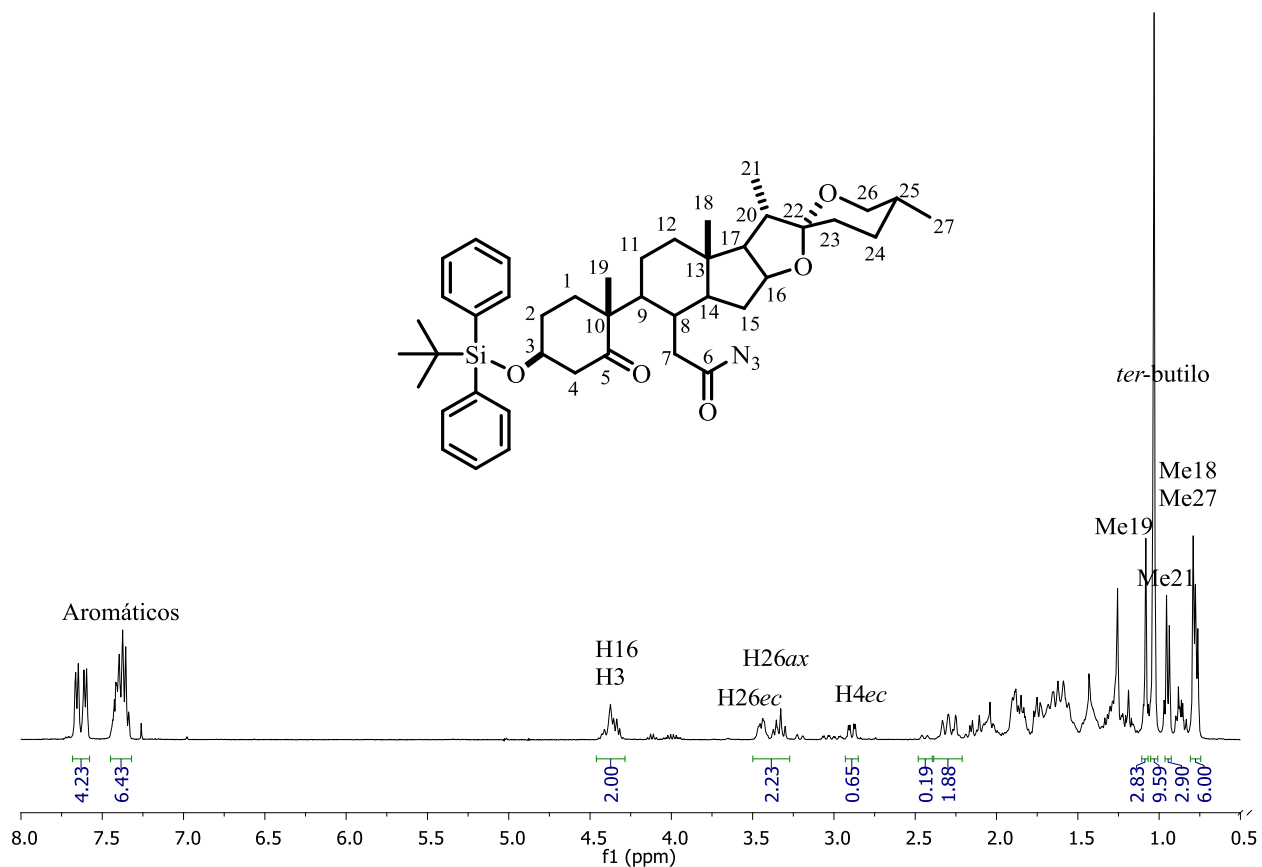


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del crudo de reacción en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14) del crudo de reacción mostró una señal en 179.9 ppm que confirma la presencia del carbonilo de azida del compuesto **55** y se desplaza a mayor frecuencia con respecto al cloruro de ácido **54**, además la señal que anteriormente aparecía en 48.1 ppm para el C-7 del compuesto **54**, se observa a menor frecuencia 37.6 ppm en el nuevo compuesto.

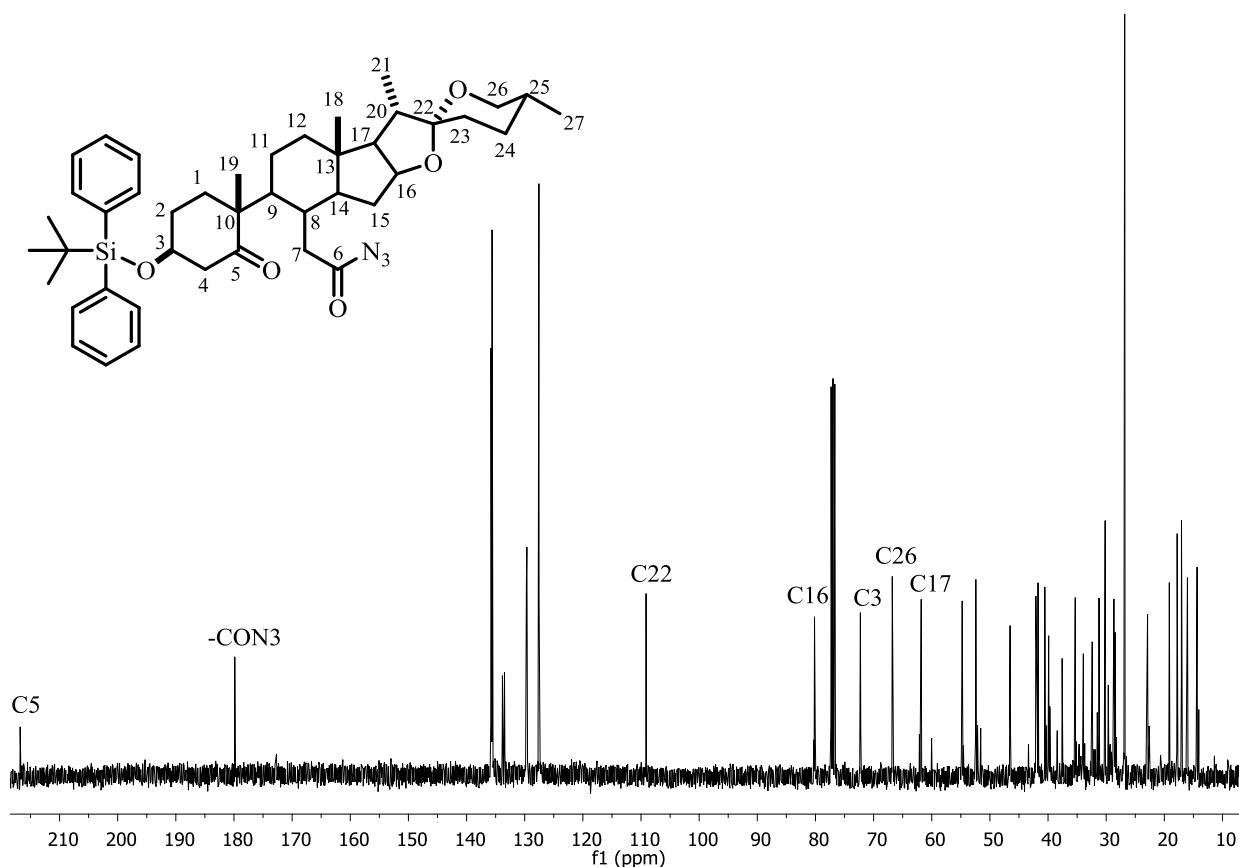
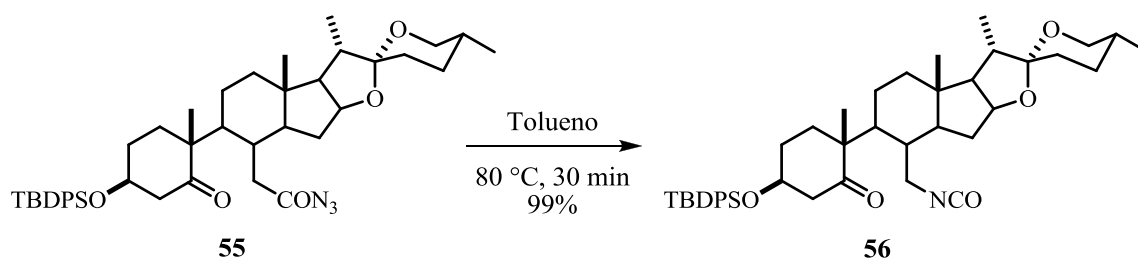


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del crudo de reacción en CDCl_3 .

El espectro de IR de **55** mostró las bandas de absorción en 2134 cm^{-1} para el estiramiento del enlace $\text{C}=\text{O}$ del grupo funcional acil-azida ($-\text{CON}_3$) y en 1702 cm^{-1} para el carbonilo de cetona ($-\text{CO}-$) (Ver anexo, Fig. 48)

5.6 Obtención del (25R)-3 β -ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,7-seco-6-nor-espirostan-7-isocianato (**56**).

Con la finalidad de evitar una etapa de reacción el compuesto **54** se hizo reaccionar en las mismas condiciones que el esquema 17, dejando reaccionar durante más tiempo (24 h) con el fin de promover la total transformación de **55** al isocianato **56**; sin embargo, durante este tiempo no se observó cambio significativo hacia la formación de **56**; por tal motivo se decidió acelerar el reordenamiento de Curtius, para ello el compuesto **55** se disolvió en tolueno y se sometió a calentamiento en baño de aceite a 80 °C durante 30 min., observando el desprendimiento de N₂ (Esquema 18).



Esquema 18. Reordenamiento de Curtius para la obtención del isocianato **56**.

En el espectro de RMN de ¹H (Figura 15) del crudo de la reacción se observó la aparición de dos nuevas señales en 3.39 ppm y 3.21 ppm asignadas a los hidrógenos del C-7, este desplazamiento a mayor frecuencia se debe a la desprotección de estos hidrógenos por contener un átomo de nitrógeno adyacente confirmando la obtención del producto esperado. El resto de las señales se mantiene sin cambio aparente.

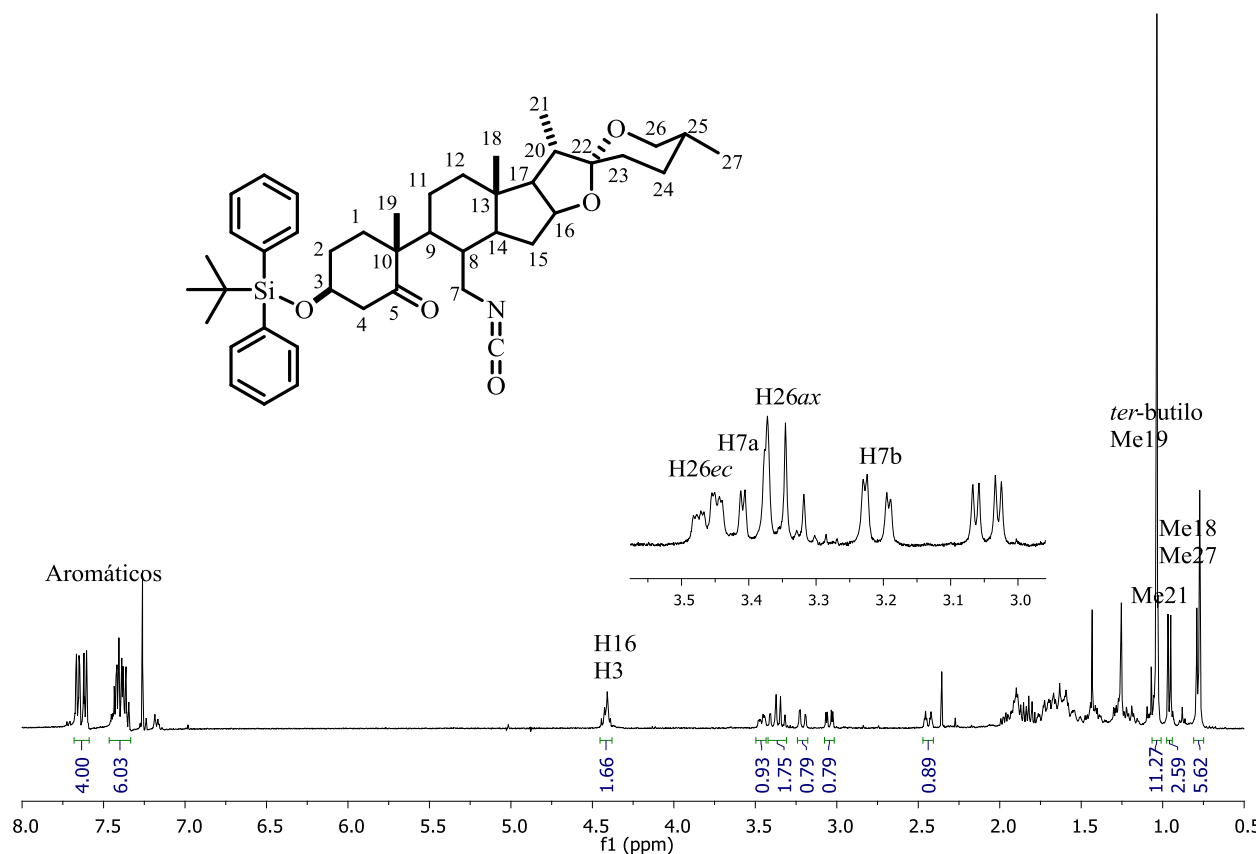


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **56** en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 16) del compuesto **56** fue de gran ayuda para determinar que el reordenamiento de Curtius se había llevado a cabo; de tal forma que en 216.3 ppm se observó el carbonilo de la cetona (C-5) así como la aparición de una señal en la región de los vinílicos en 121.9 ppm asignada al carbono de isocianato ($-\text{NCO}$). Además se conservan las señales del sistema aromático en el rango de 135.8-127.6 ppm, así como la señal de los metilos de *ter*-butilo en 26.8 ppm y la del C-22 de la fusión espirocetálica en 109.1 ppm. Estos datos fueron indicativos para confirmar la presencia del grupo protector y que la molécula continua sin alteración aparente en la cadena lateral.

El espectro de IR del compuesto **56** mostró en 2264 cm^{-1} la banda de absorción característica para el estiramiento $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ y en 1703 cm^{-1} para la cetona ($\text{C}=\text{O}$) (Ver anexo, Fig. 49).

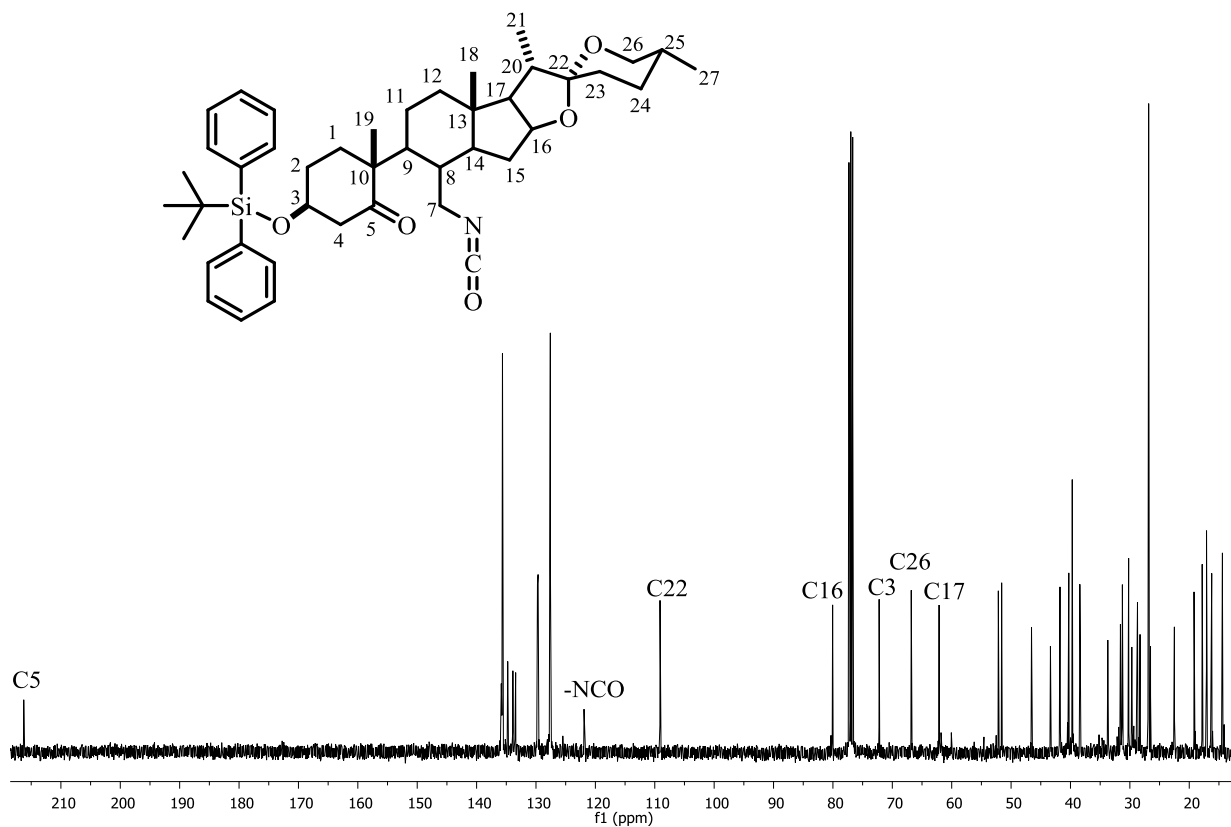
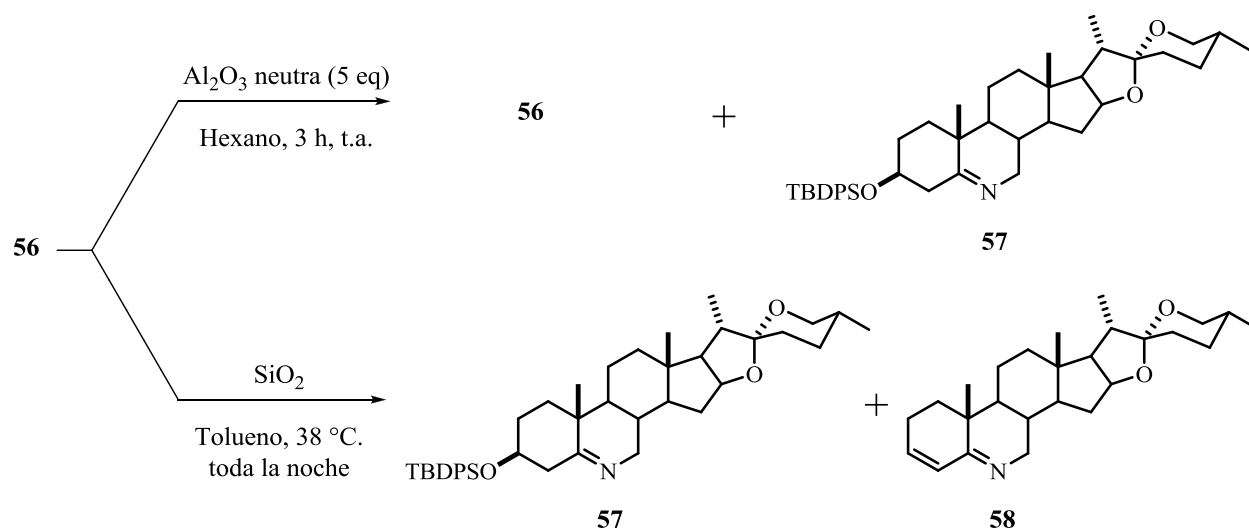


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **56** en CDCl_3 .

5.7 Ciclización del isocianato **56**.

Una vez confirmada la obtención del compuesto **56** se realizaron las pruebas para tratar de cerrar el anillo B del esqueleto esteroide, como primera prueba se decidió utilizar la estrategia descrita para el 6-azacolesterol,³⁰ haciendo reaccionar el isocianato **56** con 5 equivalentes de alúmina neutra a temperatura ambiente, y agitación en hexano durante 3 h, después del análisis del crudo de reacción mediante RMN de ^1H se observó una mezcla de materia prima **56** y el 6-azaesteroide (**57**). Por otra parte, cuando se realizaron las condiciones descritas por Frye²³ que consistieron en el tratamiento del compuesto **56** con sílica gel y calentamiento en tolueno a $38\text{ }^\circ\text{C}$ durante toda la noche, se observó una mezcla de los compuestos correspondientes al producto de eliminación 6-azadieno (**58**) y el 6-azaesteroide (**57**) (Esquema 19).



Esquema 19. Ciclización del isocianato **56**.

Sabiendo que los isocianatos reaccionan en columna cromatográfica empacada con alúmina neutra⁴⁵ favoreciendo la ciclización a la imina y considerando que la reacción puede ser factible por el mayor contacto con la alúmina, y que además puede servir para el proceso de purificación; el isocianato **56** se impregnó en una columna con alúmina neutra, los resultados del monitoreo de esta columna se muestran en la tabla 3.

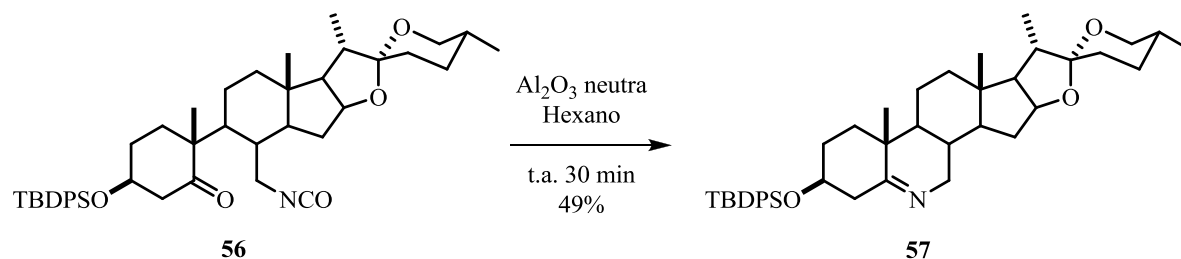
Tabla 3. Monitoreo de la ciclización del isocianato **56** en columna cromatográfica.

Monitoreo	Tiempo	Producto
1	30 min.	57
2	1 h	57
3	2 h	57*/58
4	3 h	57/58 (1:1)
5	9 h	58*

*Mayoritario

Con los resultados de la tabla 3 y la identificación del compuesto **57** a los 30 min, se decidió explorar las condiciones para optimizar la reacción en un matraz. Después de variar

algunas condiciones, como fueron el efecto del disolvente, cantidad de alúmina, y el tiempo de reacción, se encontró que el tratamiento del compuesto **56** con 60 equivalentes de alúmina neutra, en hexano y agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, produce el 6-azaesteroide (**57**) en un rendimiento del 49% después de su purificación por cromatografía en columna usando una fase móvil hexano/AcOEt (8:2) (Esquema 20).



Esquema 20. Condiciones para la obtención del 6-azadiosgenina (**57**).

5.7.1 Caracterización del (25*R*)-3β-ter-butildifenilsililoxi-6-azadiosgenina (**57**)

El compuesto **57** se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión de 137-140 °C, en el espectro de masa alta resolución por el método APCI-TOF se observó el ión molecular de 654.4341 (M+H)⁺, calc. 654.4337 que corresponde con el peso de la estructura propuesta. Por otro lado en el espectro de infrarrojo se observó una banda de absorción en 1654 cm⁻¹ correspondiente al estiramiento C=N del grupo imínico. Su espectro de RMN de ¹H (Figura 17) mostró dos señales múltiples en 7.66 ppm y 7.38 ppm, que integraron para 4 y 6 hidrógenos, correspondientes a los hidrógenos aromáticos de los fenilos del TBDPS. Las señales múltiples en 4.39 ppm y 3.69 ppm se asignaron al H-16 y H-3 base de oxígeno en donde el H-3 se desplaza a menor frecuencia con respecto al isocianato **56**. En 3.64 ppm se observó una señal ddd con una constante de acoplamiento $J_{gem} = 17.6$ Hz, $J_{7\beta-8\beta} = 5.2$ Hz y $J_{7\beta-9\alpha} = 2.3$ Hz que se asignó al H-7β mientras que en 2.85 ppm se observó otra señal ddd con constante de acoplamiento $J_{gem} = 17.6$ Hz, $J_{7\alpha-8\beta} = 10.6$ Hz y $J_{7\alpha-9\alpha} = 3.2$ Hz asignada al H-7α. En 3.46 ppm y 3.35 ppm se observaron los hidrógenos diastereotópicos H-26ec (dd, $J_{gem} = 10.9$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 4.4$ Hz) y H-26ax (dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz). La señal en 2.53 ppm con constante de acoplamiento de $J_{gem} = 13.6$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 5.2$ Hz se asignó al H-4ec. Los metilos terciarios Me-19 y Me-18 se observaron en 1.10 ppm y 0.77 ppm respectivamente, mientras que los secundarios Me-21 ($J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz) y Me-27

($J_{27-25ax} = 6.3$ Hz) se asignaron en 0.95 ppm y 0.78 ppm. La señal simple en 1.05 ppm se asignó al *ter*-butilo del grupo protector.

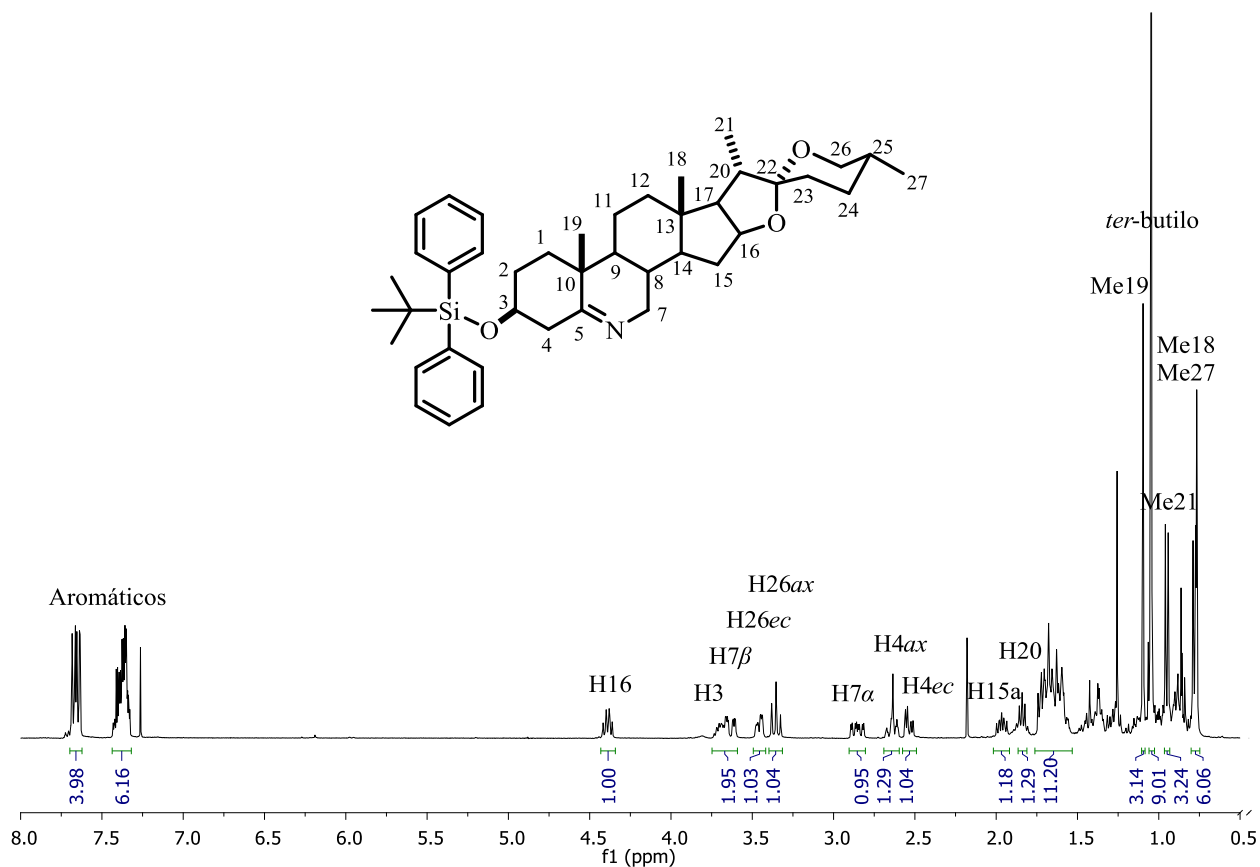


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **57** en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **57** (Figura 18) mostró la desaparición de las señales en 216.3 ppm y 121.9 ppm correspondientes a la cetona (C-5) y al carbonilo de isocianato ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$), indicando que la ciclización se ha llevado a cabo, adicionalmente se observó una nueva señal en 173.4 ppm asignada al carbono de la imina (C-5), misma que correlaciona en el experimento HMBC (Figura 19) a 2 enlaces con el H-4 ec (2.53 ppm) y a 3 enlaces con el H-7 β (3.63 ppm) y Me-19 (1.10 ppm), en 109.3 ppm se observó el C-22 de la fusión espirocetálica que correlaciona en el HMBC a 2 enlaces con el H-20 (1.85 ppm) y a 3 enlaces con el H-26 ec (3.46 ppm), H-26 ax (3.35 ppm) y Me-21 (0.95 ppm), los C-10 (38.5 ppm) y C-13 (40.3) se asignaron inequívocamente ya que el C-10 presento correlación a 3 enlaces con el H-4 ec (2.53 ppm) y a 2

enlaces con el Me-19 (1.10 ppm) mientras que el C-13 mostró correlación a 2 enlaces con el Me-18 (0.77 ppm) y a 3 enlaces con el H-16 (4.39 ppm), H-15 α (1.97 ppm) y H-20 (1.85 ppm). Las señales de los carbonos sp^2 de los fenilos del TBDPS aparecen en el rango de 135.7 ppm a 127.5 ppm, y la señal de los metilos del *ter*-butilo se asignó en 26.9 ppm.

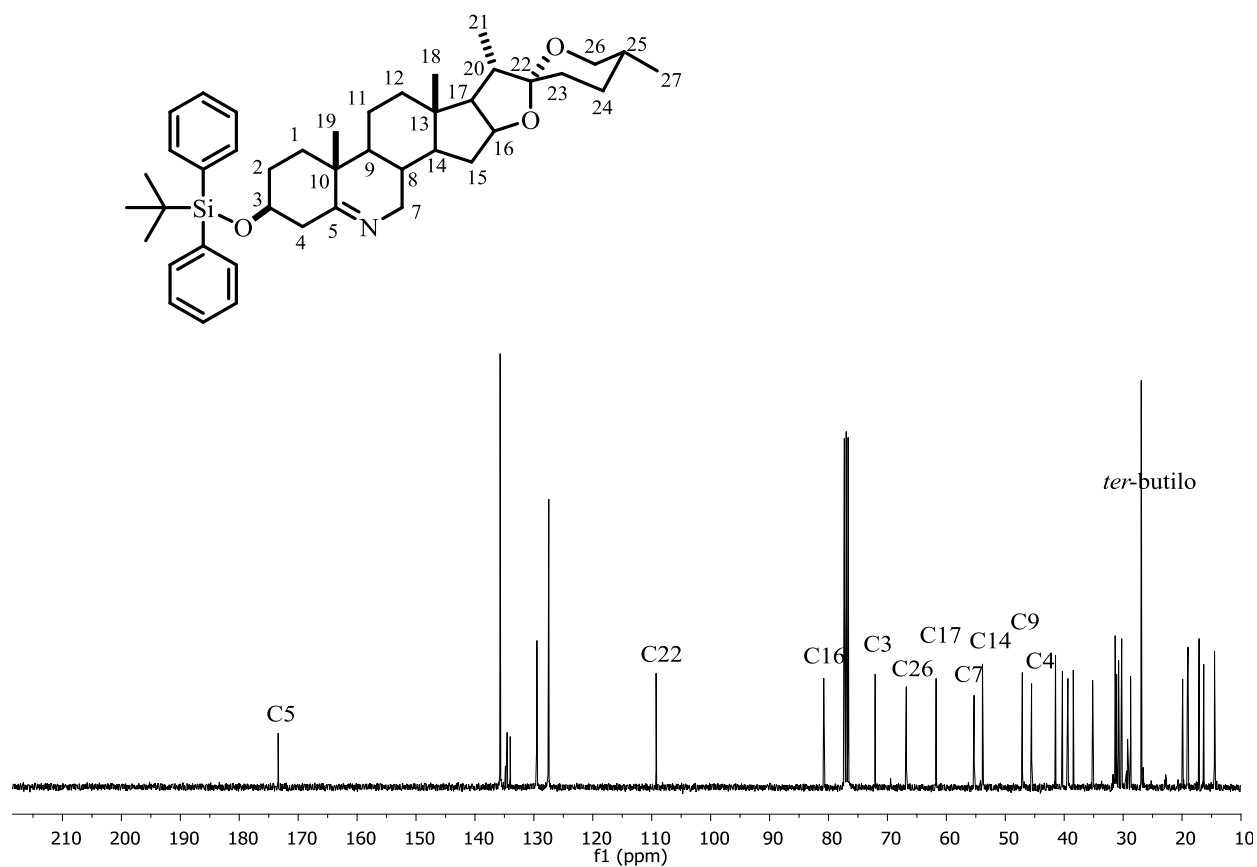


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **57** en CDCl_3 .

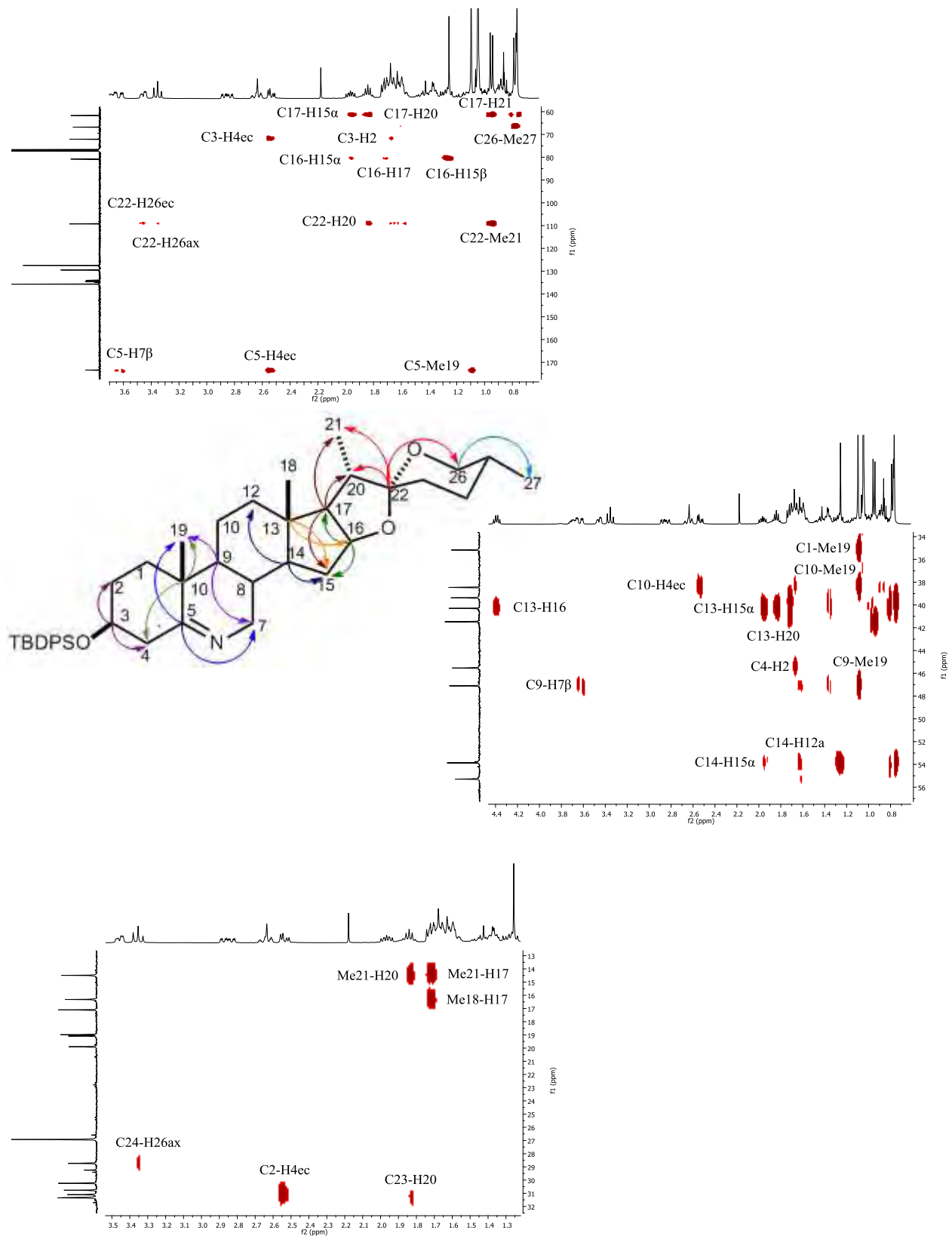


Figura 19. Fragmentos del espectro HMBC (500 MHz) del compuesto 57 en CDCl₃.

5.7.2 Caracterización del (25R)-6-aza-espirostan-3,5 dieno (58).

El derivado **58** se aisló como subproducto de la ciclización del isocianato **56** y se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión de 160-163 °C, el espectro de IR permitió confirmar el producto de eliminación, ya que se observó en 1614 cm^{-1} el estiramiento C=C del alqueno, en 3032 cm^{-1} el estiramiento =C-H y en 1634 cm^{-1} el estiramiento para el grupo funcional C=N. El espectro de RMN de ^1H del compuesto **58** (Figura 20) mostró la desaparición de las señales de los hidrógenos aromáticos así como la señal simple del *ter*-butilo indicando la pérdida del grupo protector, adicionalmente en la región de vinílicos se observaron dos señales; en 6.20 ppm una señal doble de dobles ancha con una constante de acoplamiento $J_{cis} = 10.1$ Hz, $J_{3-2} = 3.9$ Hz y otra señal doble de dobles en 5.96 ppm con constante de acoplamiento de $J_{cis} = 10.1$ Hz, $J_{4-2} = 1.9$ Hz asignadas a los hidrógenos vinílicos H-3 y H-4 respectivamente. En 4.43 ppm se observó una señal múltiple asignada al H-16 base de oxígeno. Los hidrógenos diastereotópicos H-26*ec* y H-26*ax* aparecen como señales dobles de dobles en 3.47 ppm ($J_{gem} = 11.0$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 6.3$ Hz) y 3.37 ppm ($J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 11.0$ Hz) respectivamente. Las señales doble de dobles en 3.86 ppm y 3.10 ppm fueron asignadas a los hidrógenos base de nitrógeno H-7 β ($J_{gem} = 18.4$ Hz, $J_{7\beta-8\beta} = 5.5$ Hz) y H-7 α ($J_{gem} = 18.4$ Hz, $J_{7\alpha-8\beta} = 10.4$ Hz), mientras que las señales simples encontradas 1.06 ppm y 0.82 ppm fueron asignadas al Me-19 y Me-18, y las dobles en 0.98 ppm y 0.82 ppm al Me-21 ($J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz) y Me-27 ($J_{27-25ax} = 6.3$ Hz).

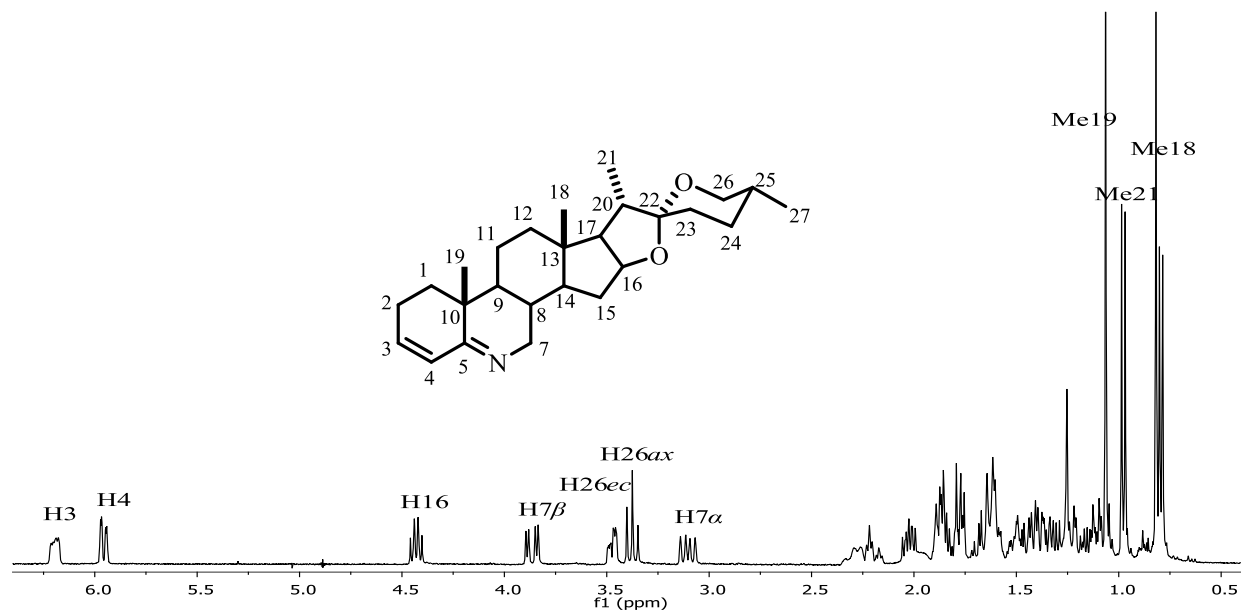


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **58** en CDCl_3 .

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **58** (Figura 21) se observaron 26 señales; confirmándose los 3 carbonos del dieno conjugado en 170.6, 135.6 y 129.6 ppm correspondientes a los carbonos C-5, C-4 y C-3. Además se observó la señal del C-22 del espiro en 109.2 ppm y la del resto de los carbonos del esqueleto esteroidal.

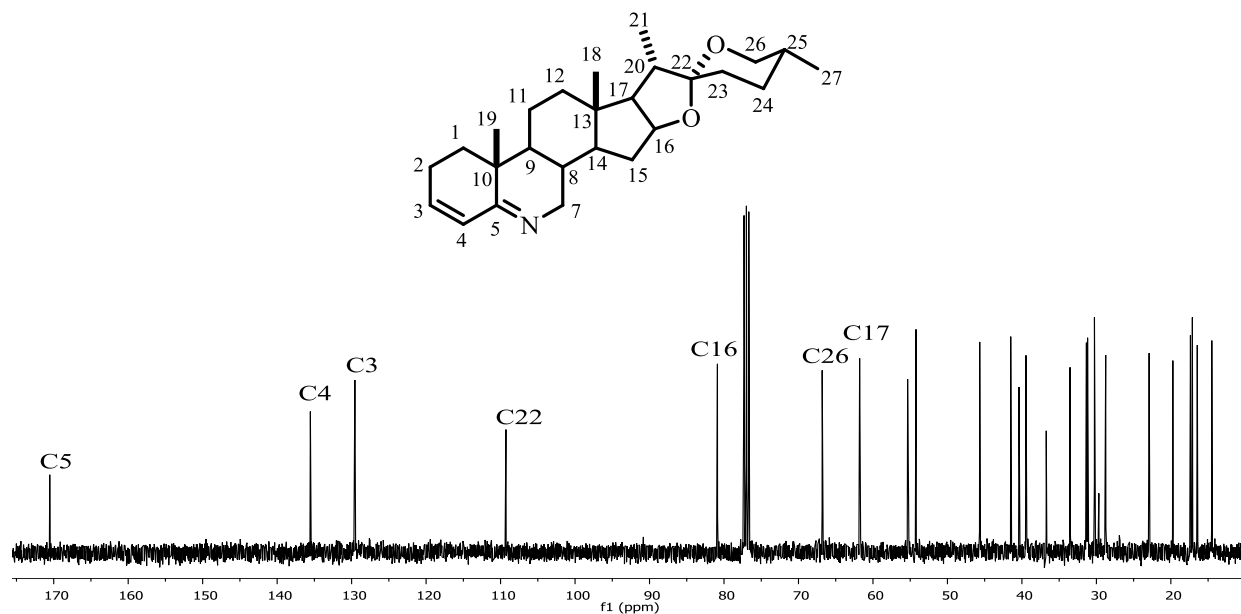
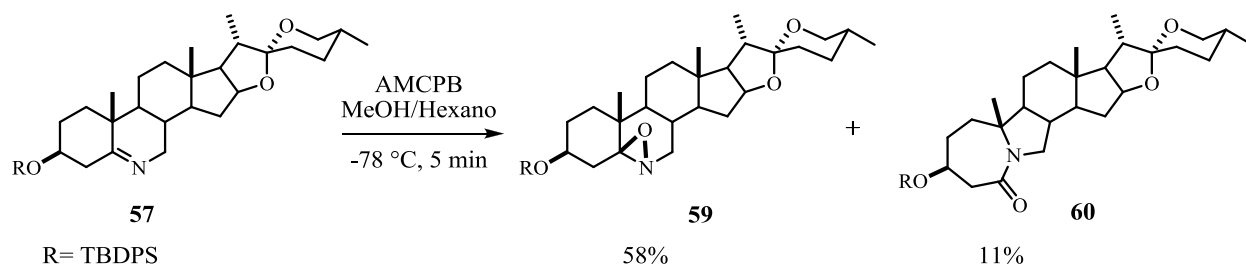


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **58** en CDCl_3 .

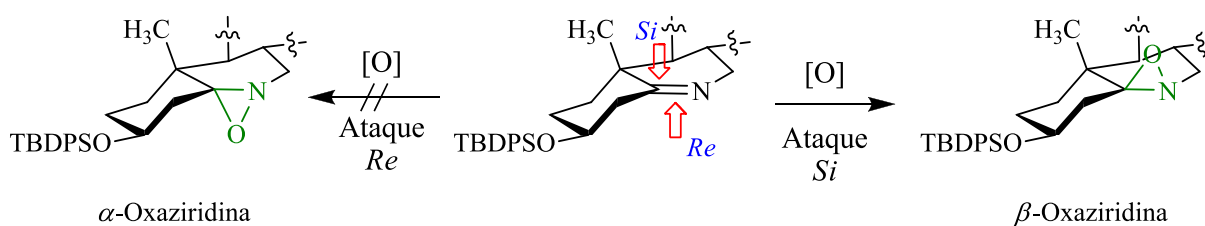
5.8 Oxidación del 6-azadiosgenina (**57**).

Para llevar a cabo la oxidación de la imina **57** se decidió el uso del ácido *m*-cloroperbenzoico, ya que a menudo se emplea para sintetizar oxaziridinas a partir de iminas.⁴⁶ Después de varios ensayos con diferentes metodologías para la obtención de oxaziridinas,^{6a,30,47} se encontró que las mejores condiciones para obtener la oxaziridina **59** es utilizando hexano/MeOH a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y dejando reaccionar durante 5 min; en estas condiciones se obtiene el producto **59** en un 58% de rendimiento después de su purificación por cromatografía en columna usando una fase móvil $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1) acompañado de un subproducto minoritario, el cual mediante el análisis de RMN de una y dos dimensiones se sugiere una estructura de tipo lactama,^{47a} proveniente del reordenamiento de la oxaziridina **59**, que involucra expansión y contracción de los anillos A y B respectivamente (Esquema 21).

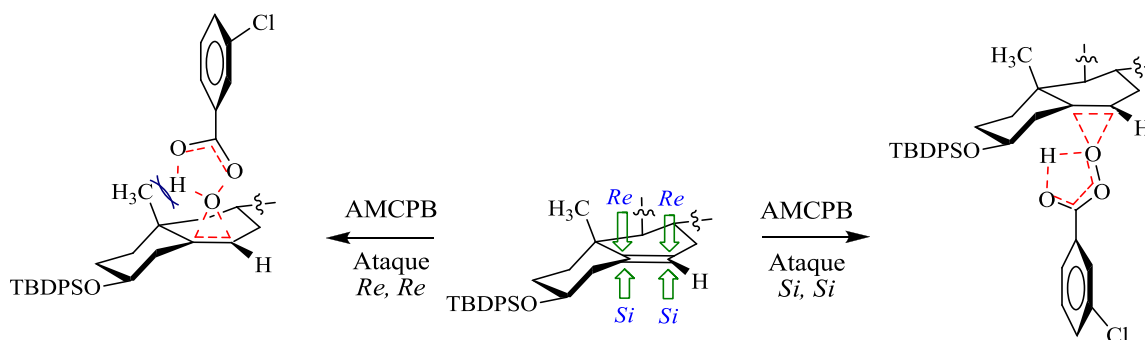


Esquema 21. Oxidación de la imina **57**.

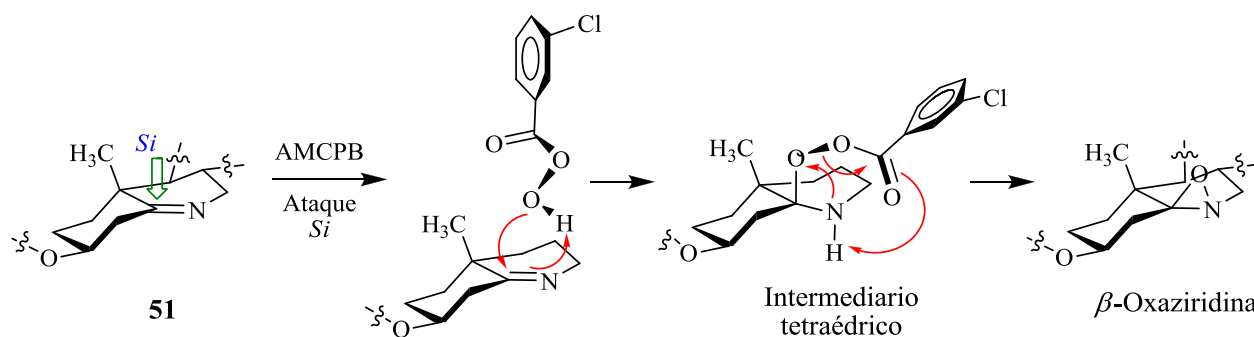
Es importante mencionar que el grupo funcional imínico (C=N) del 6-azadiosgenina **57** posee caras diastereotópicas, dando lugar a la posible formación de dos oxaziridinas diastereoméricas provenientes de la oxidación por la cara *Re* o *Si* como se muestra en el esquema 22. En la oxidación peracídica del compuesto **57** (Esquema 21), la reacción fue completamente estereoespecífica formándose solo la oxaziridina con orientación β , a diferencia con la oxidación peracídica del compuesto **51** (Esquema 14) donde la oxidación del alqueno con el mismo oxidante fue estereoselectiva para producir mayoritariamente el epóxido con orientación α . Estos resultados ponen de manifiesto que las reacciones siguen un mecanismo diferente, se conoce que la epoxidación es una oxidación electrofílica donde el sistema π del alqueno ataca al oxígeno electrofílico del perácido y se lleva a cabo por un proceso concertado, la estereoselectividad que se presenta se debe a efectos estéricos en donde el oxidante se acerca por la cara menos impedida como se muestra en el esquema 23. Mientras que la formación de la oxaziridina es mediante una oxidación nucleofílica vía dos etapas (Esquema 24); la primera es el ataque nucleofílico del átomo de oxígeno al carbono electrofílico del enlace C=N con formación de un intermediario tetraédrico y la segunda etapa ataque nucleofílico intramolecular para formar el anillos de 3 miembros.



Esquema 22. Ataque del oxidante por la caras diastereotópicas *Re/Si* del enlace C=N.



Esquema 23. Ataque del AMCPB por las caras diastereotópicas *Re-Re/Si-Si* en el derivado de diosgenina protegido **51**.



Esquema 24. Mecanismo en la formación de la β -oxaziridina **59**.

5.8.1 Caracterización del (25*R*)-3 β -ter-butildifenilsililoxi-6-aza-5,6 β -óxido-espiroetano (**59**).

La β -oxaziridina **59** se obtuvo en forma de sólido amorfo, en su espectro de masa alta resolución se encontró el ión molecular de $670.4293 (M+H)^+$, calc. 670.4286 el cual concuerda con la estructura molecular $C_{42}H_{59}NO_4Si+H$ del derivado **59**. En el espectro de infrarrojo se observó la desaparición de la banda en 1654 cm^{-1} correspondiente al estiramiento $C=N$ de la imina **57** y se observaron las bandas de absorción para los grupos funcionales $=C-H$ (3070 cm^{-1}), $-C-H$ (2931 cm^{-1}), $-C-O-$ ($1106, 1077, 1053\text{ cm}^{-1}$) por mencionar algunas. Su espectro de RMN de 1H del compuesto **59** (Figura 22) mostró en el rango de 7.68 a 7.32 ppm dos juegos de señales múltiples correspondientes a los hidrógenos aromáticos del grupo protector TBDPS, que integraron para un total de 10 hidrógenos. Las señales múltiples en 4.35 ppm y 3.82 ppm se asignaron a los hidrógenos base de oxígeno H-16 y H-3 respectivamente. En 3.43 ppm se observó

una señal dd con una constante de acoplamiento $J_{gem} = 17.0$ Hz, $J_{7\beta-8\beta} = 7.5$ Hz que fue asignada al H-7 β , esta señal a su vez correlaciona en el espectro COSY (Ver Apéndice) con la señal en 2.88 ppm la cual se observa como una dd con constante de acoplamiento $J_{gem} = 17.0$ Hz, $J_{7\alpha-8\beta} = 10.1$ Hz que se asignó al H-7 α . Los hidrógenos diastereotópicos H-26 ec y H-26 ax ($J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz) se observaron en 3.45 ppm y 3.33 ppm respectivamente. En 2.31 ppm se observó una señal dd con $J_{gem} = 12.7$ Hz, $J_{4ax-3ax} = 11.3$ Hz correspondiente al H-4 ax , misma que correlaciona en el experimento COSY con una señal dd en 2.10 ppm asignada al H-4 ec ($J_{gem} = 12.7$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 5.0$ Hz). La señal simple en 1.16 ppm se asignó al Me-19 y se encuentra desplazada a mayor frecuencia con respecto a la materia prima, indicando que el oxígeno de la oxaziridina se encuentra en una orientación β . En 1.03 ppm, 0.93 ppm, 0.78 ppm y 0.70 ppm se asignaron el *ter*-butilo, Me-21 (d, $J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz), Me-27 (d, $J_{27-25ax} = 6.4$ Hz) y el Me-18 respectivamente.

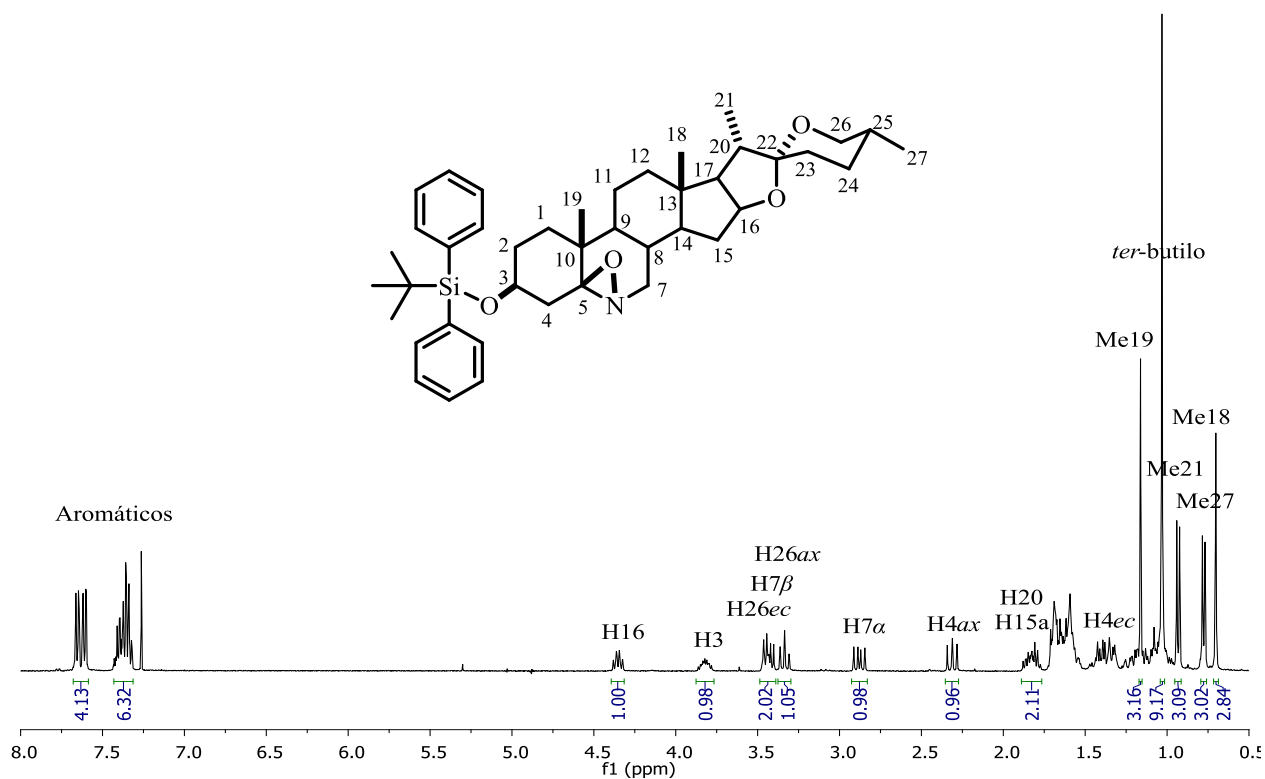


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **59** en CDCl_3 .

La estereoquímica de la β -oxaziridina **59** se determinó mediante el experimento NOESY (Figura 23), en el cual se observó una correlación entre uno de los hidrógenos de C-7 con el H-8.

Se conoce que el H-8 se encuentra en una orientación β , por lo que el hidrógeno que está correlacionando con H-8 debe ser aquel que este en la misma orientación; es decir el H-7 β que se encuentra desplazado a mayor frecuencia en 3.43 ppm, esto debido a la desprotección inducida por el átomo de oxígeno que se encuentra del mismo lado, y que además se observa como una señal dd con $J_{gem} = 17.0$ Hz, $J_{7\beta-8\beta} = 7.5$ Hz, confirmando una constante de acoplamiento axial-ecuatorial. Mientras que el H-7 α se encuentra en 2.88 ppm como una señal dd, con $J_{gem} = 17.0$ Hz, $J_{7\alpha-8\beta} = 10.1$ Hz, indicando un acoplamiento axial-axial (H8 ax -H7 ec).

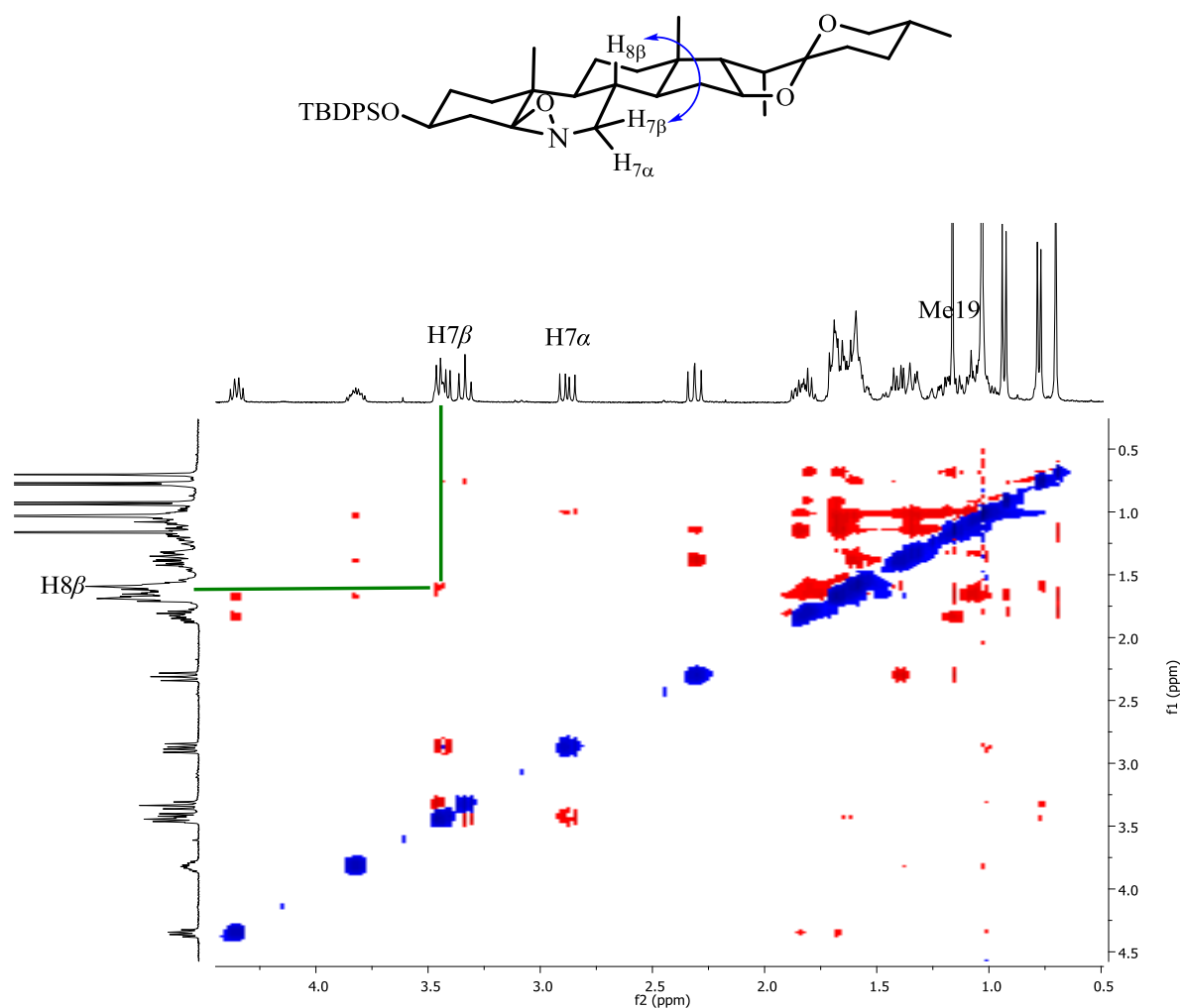


Figura 23. Espectro NOESY (400 MHz) del compuesto **59** en $CDCl_3$.

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **59** (Figura 24) se observó la desaparición de la señal en 173.4 ppm del carbono cuaternario imínico (C-5) y apareció una nueva señal en 87.5 ppm que de acuerdo al experimento DEPT corresponde a un carbono cuaternario asignado al

C-5 del anillo de tres miembros. En 109.3 ppm se localizó el C-22 comprobando que la fusión espirocetálica permanece sin ninguna modificación, adicionalmente se observaron las señales de los carbonos del grupo protector en el rango de 135.6 a 127.4 ppm (Aromáticos del TBDPS), 26.9 ppm ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) y 19.1 ppm ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

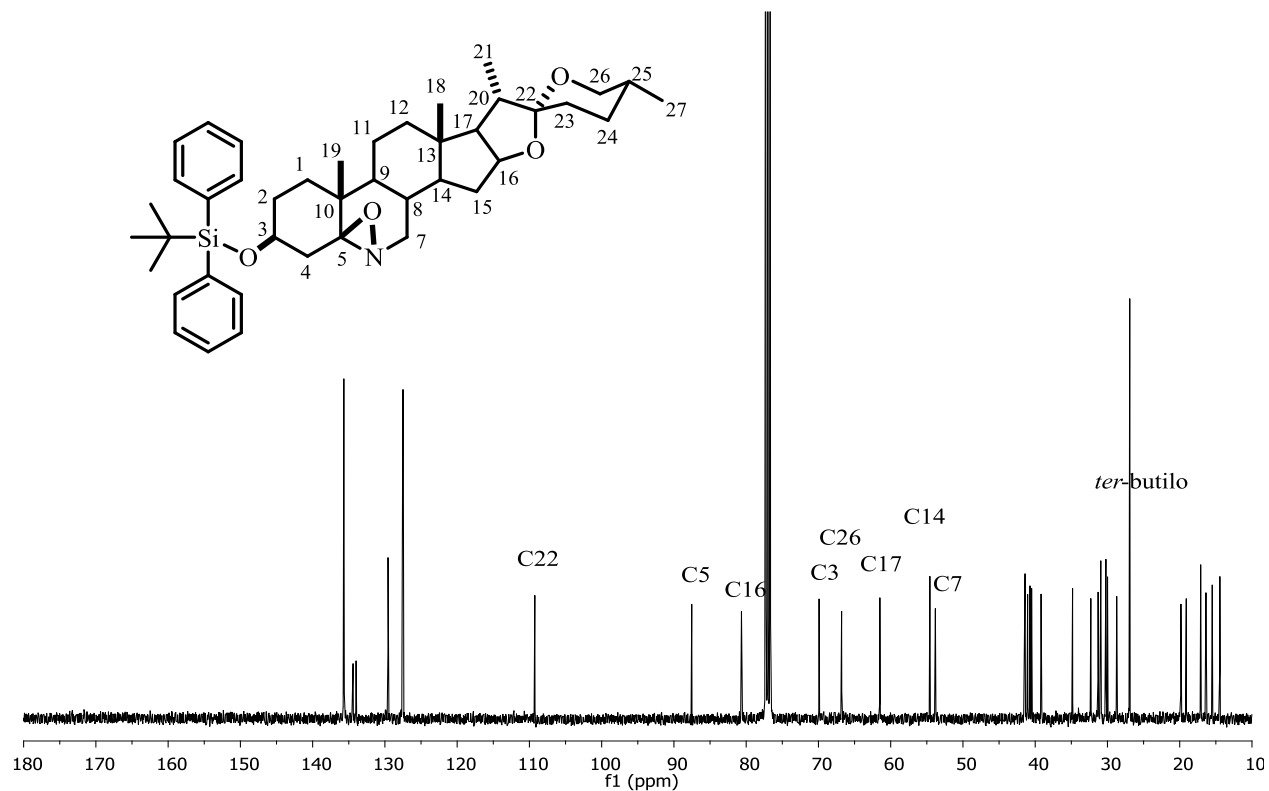


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **59** en CDCl_3 .

Por su parte en el experimento HMBC (Figura 25) se observaron correlaciones heteronucleares (C-H) a larga distancia permitiendo la asignación inequívoca de los carbonos cuaternarios. En donde se puede observar la correlación que presento en C-22 (109.3 ppm) a 3 enlaces con el H-26 $_{ec}$ (3.45 ppm) y Me-21 (0.93 ppm) y a 2 enlaces con el H-20 (1.80 ppm). El C-5 (87.5 ppm) mostró correlación a 3 enlaces con el H-7 $_{\alpha}$ (2.88 ppm) y Me-19 (1.16 ppm) y a 2 enlaces con los hidrógenos H-4 $_{ax}$ en 2.31 ppm y H-4 $_{ec}$ en 1.40 ppm. El C-10 correlaciono a 3 enlaces con el H-4 $_{ec}$ (1.40 ppm) y a 2 enlaces con Me-19 (1.16 ppm), mientras que el C-13 correlacionó a 3 enlaces con H-16 (4.35 ppm), H-20 (1.80 ppm) y a 2 enlaces con Me-18 (0.70 ppm).

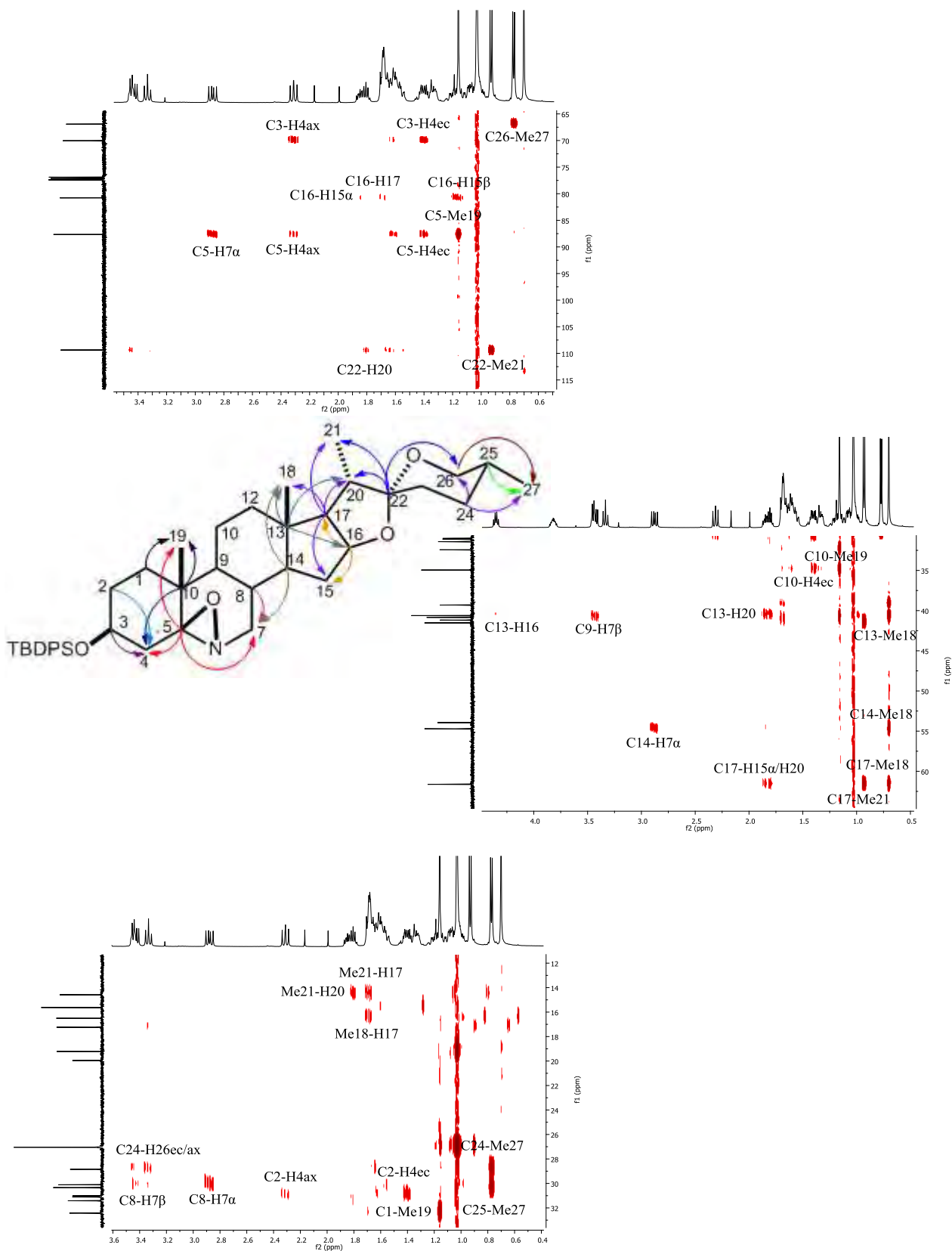


Figura 25. Fragmentos del espectro HMBC (500 MHz) del compuesto **59** en CDCl_3 .

5.8.2 Caracterización del (25*R*)-3-*ter*-butildifenilsiloxi-4*a*-homo-7-nor-5-aza-espirostan-4*a*-ona (**60**).

El espectro de infrarrojo del compuesto **60** mostró una banda intensa en 1750 cm^{-1} indicando la presencia de un carbonilo de la lactama. En el espectro de RMN de ^1H (Figura 26) se observaron las señales de los hidrógenos aromáticos del TBDPS en la región de 7.79-7.34 ppm y la señal simple de los metilos del *ter*-butilo en 1.08 ppm. Las señales múltiples en 4.40 ppm y 4.15 ppm se asignaron a los hidrógenos base de oxígeno H-16 y H-3 respectivamente. Los hidrógenos diastereotópicos del C-26 se asignaron en 3.46 ppm y 3.35 ppm (dd, $J_{gem} = 10.8$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 4.5$ Hz, H-26*ec*) y (dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.8$ Hz, H-26*ax*) respectivamente. La señal múltiple en 3.08 ppm que integró para 3 hidrógenos se asignó al H-4 y a los dos hidrógenos del C-6, a su vez esta señal mostró una correlación homonuclear ^1H - ^1H en el experimento COSY (Ver Apéndice) con la señal dd ($J_{gem} = 11.3$ Hz y $J_{4-3} = 5.7$ Hz) encontrada en 2.43 ppm que fue asignada al H-4' y con la señal múltiple en 2.24 ppm asignada al H-8. Las señales de los metilos terciarios Me-19 y Me-18 se observaron en 1.08 ppm y 0.80 ppm respectivamente mientras que los metilos secundarios Me-21 ($J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz) y Me-27 ($J_{27-25ax} = 6.4$ Hz) se asignaron en 0.96 ppm y 0.78 ppm.

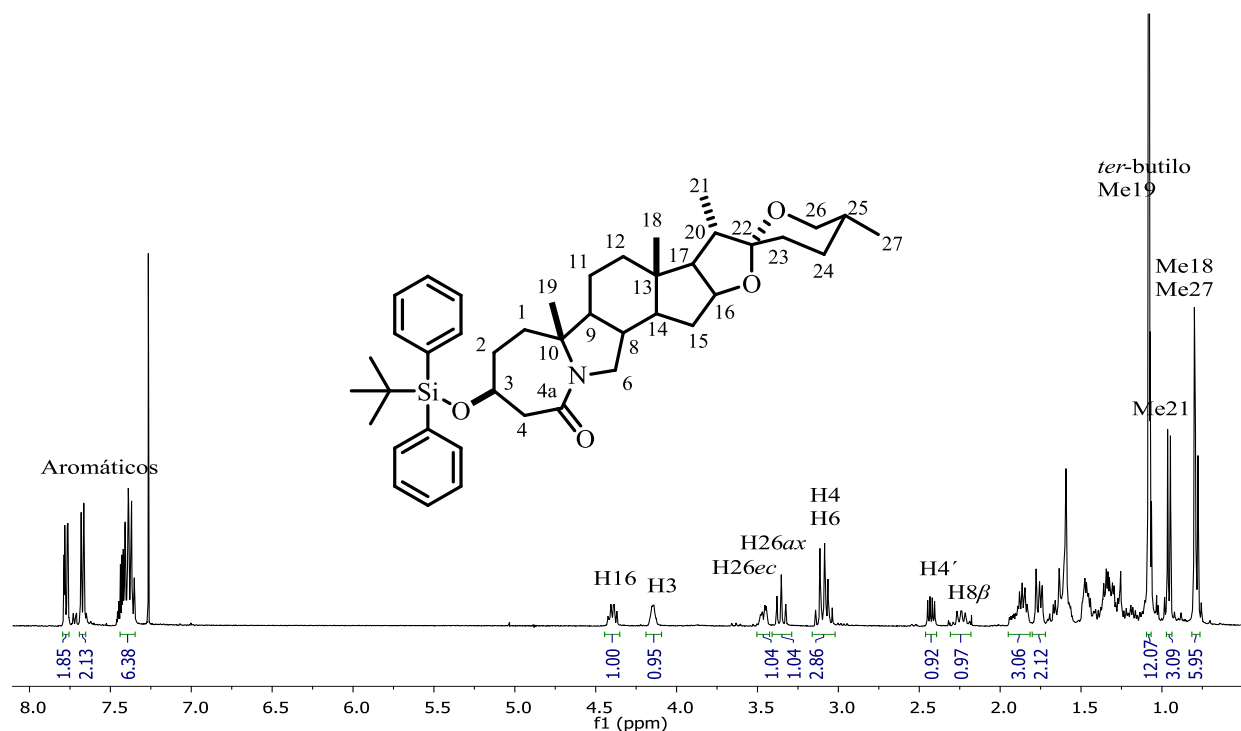


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **60** en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **60** (Figura 27) mostró en 176.2 ppm una señal asignada al carbonilo de lactama (C-4a), mientras que C-10 cuaternario se encontró desplazado a frecuencias mayores observándose en 67.2 ppm debido a la desprotección inducida por el átomo de nitrógeno. En el experimento HMBC (Figura 28) se pudieron observar algunas correlaciones que ayudaron a confirmar la estructura propuesta, de tal manera que el C-4a (176.2 ppm) mostró correlación a 2 enlaces con H-4 (3.08 ppm), H-4' (2.43 ppm) y a 3 enlaces con el H-6 (3.08 ppm). El C-10 (67.2 ppm) correlacionó a 3 enlaces con H-6 en 3.08 ppm y H-2 en 1.28 ppm. El C-13 (42.4 ppm) correlacionó a 3 enlaces con H-16 (4.40 ppm), H-15 α (1.86 ppm) y a 2 enlaces con Me-18 (0.80 ppm), el resto de las correlaciones observadas se muestran en la tabla 8 (Ver apéndice).

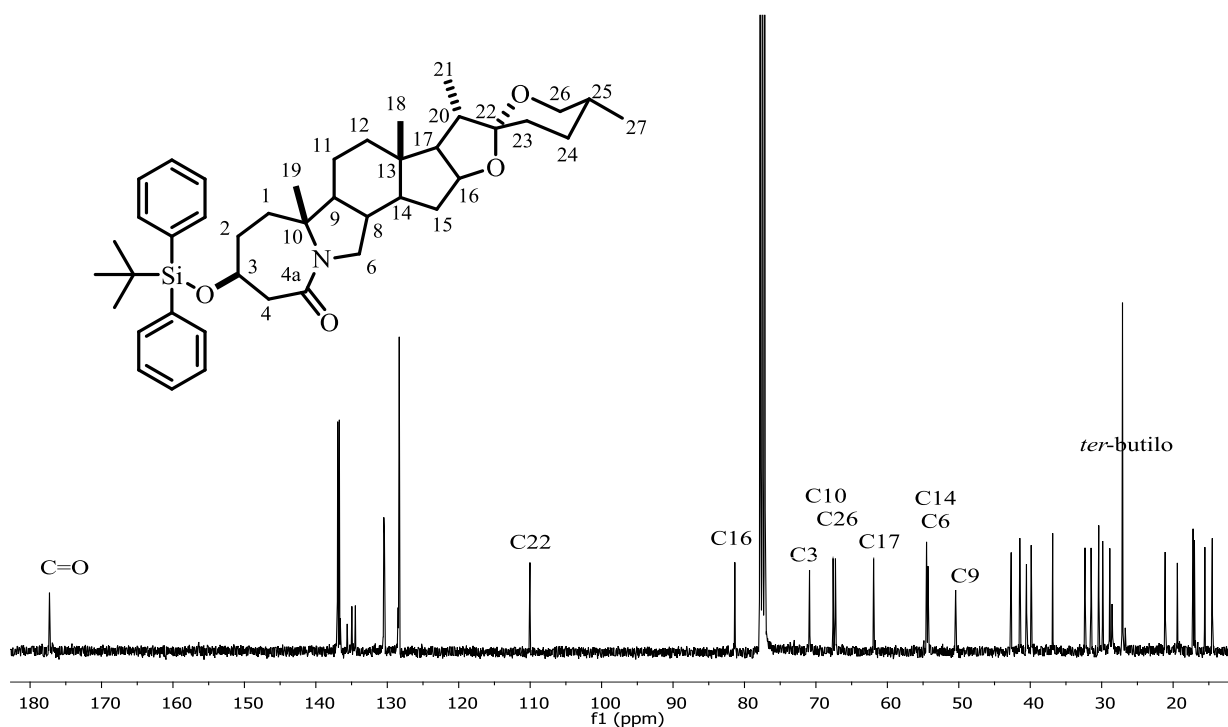


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **60** en CDCl_3 .

La estructura de la nueva lactama (**60**), aislada de la oxidación de la imina **57** con AMCPB se comparó con una lactama esteroidal de tipo androstánico,^{47a} de tal forma que con estos resultados se aporta una nueva metodología para la obtención de nuevas estructuras A-homo-B-nor-azaesteroidales de tipo estirostánico.

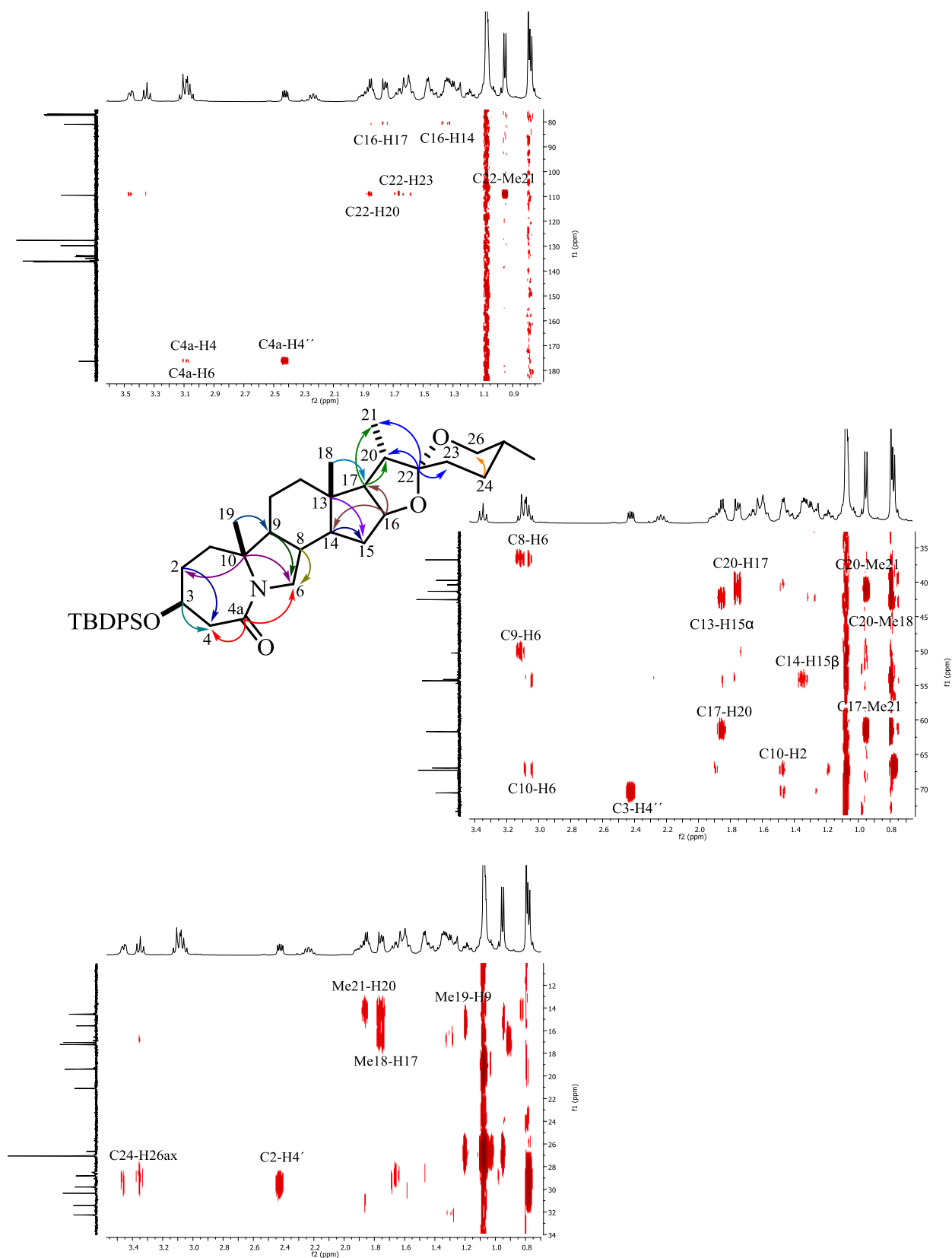
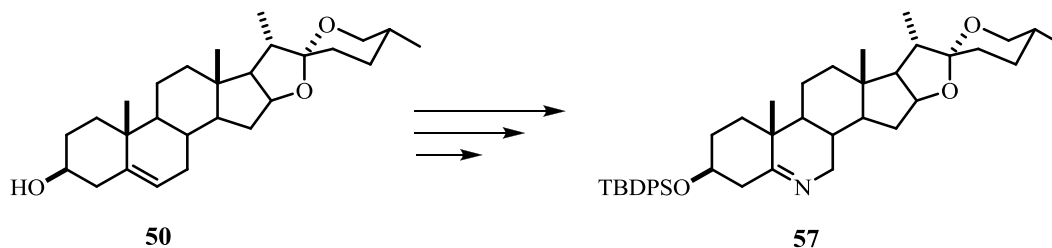


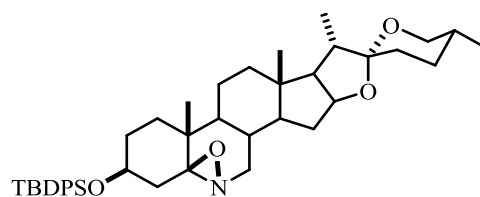
Figura 28. Fragmentos del espectro HMBC (500 MHz) del compuesto **60** en CDCl_3 .

6 CONCLUSIONES

- La reacción de epoxidación del compuesto **51** es estereoselectiva favoreciendo la orientación α , debido a que la orientación β se encuentra desfavorecida por el impedimento estérico del Me-19. La estructura del compuesto **52a** se confirmó mediante el análisis por difracción de rayos-X.
- Se logró obtener el 5,6-*seco*-ceto-ácido **53** en buenos rendimientos al modificar la temperatura a la que se lleva a cabo la apertura oxidativa de los epóxidos **52a/b**, logrando conservar el grupo protector en el C-3 y sin observar alguna modificación en la cadena lateral del esteroide.
- A partir de diosgenina se logró obtener mediante una secuencia de 7 etapas, el nuevo derivado 6-azadiosgenina (**57**) en un rendimiento global del 31%; intermediario principal en la ruta de síntesis y contribuyendo con el primer reporte de un 6-azaespirostatano.



- La oxidación de la imina **57** con AMCPB procede estereoespecíficamente formando la β -oxaziridina **59**.
- La nueva β -oxaziridina **59** se obtuvo en un 58% de rendimiento a partir de la imina, la estereoquímica se determinó con ayuda del experimento NOESY, considerando la desprotección que sufren los hidrógenos que están del mismo lado que el átomo de oxígeno y además por comparación con la oxaziridina reportada para el colesterol.



59

- La obtención de la nueva β -oxaziridina **59** abre nuevas perspectivas para explorar su capacidad oxidante sobre sustratos nucleofílicos como alquenos o sulfuros, y así evaluar su posible aplicación como inductor quiral.
- La caracterización estructural de los compuestos se realizó por las técnicas espectroscópicas de RMN en una y dos dimensiones (^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HETCOR, NOESY, HMBC), Infrarrojo, Espectrometría de Masa alta y baja resolución, puntos de fusión y para el caso del compuesto **52a** se confirmó por difracción de rayos X.

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Instrumentación y equipo

Los espectros de RMN en una y dos dimensiones ^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HETCOR, NOESY y HMBC se determinaron en un espectrómetro 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 de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrómetro FT-IR Nicolet iS10 empleando la técnica de ATR con un cristal de ZnSe. Los valores se reportan en números de onda ($\bar{\nu} \text{ cm}^{-1}$) para los principales máximos de absorción.

Los espectros de masa baja resolución (MS) se determinaron en un espectrómetro Hewlett Packard modelo 5989B, utilizando un detector de iones (multiplicador de electrones) y energía de ionización 70 eV, acoplado a un cromatógrafo de gases Hewlett Packard modelo 5890 Serie II plus. Los datos se expresan como relación masa carga (m/z) de los correspondientes iones. El ión molecular se designó como $[\text{M}^+]$. Los espectros de masa de alta resolución (HRMS) se adquirieron en un espectrómetro Agilent Technologies 1100 LC/MSD TOF por la técnica APCI-TOF (*Atmospheric Pressure Chemical Ionization-Time of Flight*).

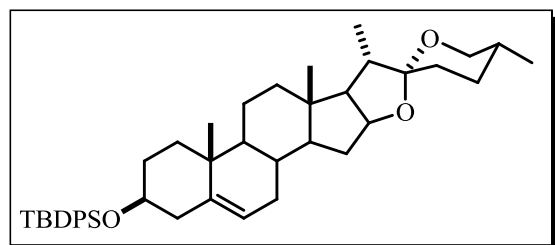
Los puntos de fusión fueron determinados utilizando un aparato Fisher- Johns y no están corregidos.

Los datos de difracción de rayos-X (colección de reflexiones) fueron obtenidos en un difractómetro Enraf-Nonius-Kappa CCD ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$) con monocromador de grafito, $\omega/2\theta$ en el intervalo $2 < \theta < 25$. Para la solución de la estructura se empleó el método directo SHELXS-86 y SIR 2004, el refinamiento de la estructura cristalina fue realizado mediante SHELXS-97.

Los disolventes y reactivos utilizados fueron adquiridos de la casa comercial Aldrich. La sapogenina esterooidal diosgenina (**50**) fue donada por la compañía PROQUINA S.A de C.V (Productos Químicos Naturales, México). El éter etílico se secó usando Na y benzofenona como indicador.

La purificación de los compuestos se realizó utilizando columnas cromatográficas de distintos tamaños empacadas con gel de sílice (malla 70-230), empleando mezclas de Hexano/AcOEt y CH₂Cl₂/MeOH como eluyente. El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (TLC), utilizando cromatoplasmas (3.5 cm x 2 cm) de gel de sílice de 0.2 mm de espesor soportado en placas de aluminio, provistos además de un factor de revelado F₂₅₄, usando como fase móvil Hexano/AcOEt [(7:3), (8:2) y (9:1)] y CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Se emplearon como reveladores lámpara de luz ultravioleta (onda corta 254 nm) y solución de H₂SO₄ (50% v/v) aplicando calor con una parrilla de calentamiento.

7.2 (25R)-3β-ter-butildifenilsililoxi-espirostan-5-eno (**51**).



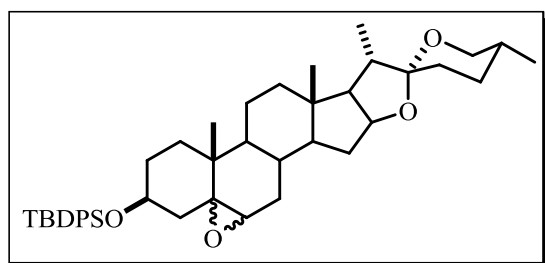
C₄₃H₆₀O₃Si
 Sólido blanco
 p.f. 168-170 °C

Una suspensión de diosgenina (**50**) (4.0 g, 9.64 mmol), imidazol (1.97 g, 28.94 mmol) en 30 mL de DMF anhidra se colocó en un baño de aceite a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después se adicionó lentamente el cloruro de *ter*-butildifenilsilano (3.76 mL, 14.47 mmol), una vez finalizada la adición se aumentó la temperatura a 70 °C y la mezcla de reacción se dejó durante 3 h. Una vez transcurrido el tiempo se enfrió a 0 °C, se adicionó hielo al matraz, se extrajo con CH₂Cl₂, la fase orgánica se lavó con agua, se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a sequedad en rotavapor. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna, empacada con gel de sílice, de la polaridad Hex/AcOEt (98:2) se

obtuvieron 5.63 g de un sólido blanco (90%) correspondiente al (25*R*)-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-espirostan-5-eno (**51**) con un punto de fusión de 168-170 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.70-7.32 (10H, m, difenilo del TBDPS), 5.11 (1H, d, $J_{6-7} = 5.3$ Hz, H-6), 4.39 (1H, m, H-16), 3.53 (1H, m, H-3), 3.46 (1H, dd, $J_{gem} = 10.9$, $J_{26ec-25ax} = 4.2$ Hz, H-26*ec*), 3.36 (1H, dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz, H-26*ax*), 2.33 (1H, dd, $J_{gem} = J_{4ax-3ax} = 13.3$ Hz, H-4*ax*), 2.13 (1H, dd, $J_{gem} = 13.3$, $J_{4ec-3ax} = 6.8$ Hz, H-4*ec*), 1.74 (1H, dd, $J_{17\alpha-20\beta} = 13.9$ Hz, $J_{17\alpha-16\alpha} = 7.5$ Hz, H-17), 1.06 (9H, s, *ter*-butilo), 0.99 (3H, s, Me-19), 0.95 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 6.9$ Hz, Me-21), 0.77 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.3$ Hz, Me-27), 0.76 (3H, s, Me-18). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 141.2 (C-5), 135.7-127.4 (C-Aromáticos del TBDPS), 120.8 (C-6), 109.2 (C-22), 80.8 (C-16), 73.1 (C-3), 66.8 (C-26), 62.0 (C-17), 56.5 (C-14), 49.9 (C-9), 42.4 (C-4), 41.5 (C-20), 40.2 (C-13), 39.7 (C-12), 37.1 (C-1), 36.6 (C-10), 32.0 (C-7), 31.8 (C-2), 31.8 (C-15), 31.3 (C-8, C-23), 30.2 (C-25), 28.7 (C-24), 27.0 (-C-(CH₃)₃), 20.8 (C-11), 19.4 (C-19), 19.1 (-C-(CH₃)₃), 17.1 (C-27), 16.2 (C-18), 14.5 (C-21). **IR** $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$ cm⁻¹ (ATR): 3071, 3049, 2941, 2898, 2160, 1450, 1379, 1103, 1076, 1050, 865, 699. **MS** (EI) m/z (%): 595 (19) [M-*ter*-butilo]⁺, 395 (10), 253 (14), 200 (17), 199 (100), 139 (22), 105 (10), 69 (33), 57 (13), 55 (23). **HRMS** (APCI-TOF) calculado para [C₄₃H₆₀O₃Si+H]⁺ m/z : 653.4384; encontrado: 653.4385 con un error del 0.001254 ppm.

7.3 (25*R*)-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-5α,6α-epoxi-espirostan-5-eno (**52a**) y (25*R*)-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-5β,6β-epoxi-espirostan-5-eno (**52b**).



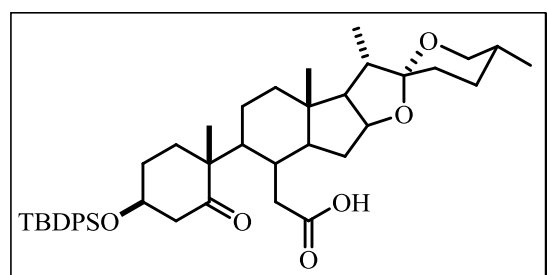
C₄₃H₆₀O₄Si
Sólido blanco

A una solución del compuesto **51** (5.51 g, 8.43 mmol) en CH₂Cl₂ (55 mL) se le adicionó lentamente ácido *m*-cloroperbenzoico (77% de oxígeno activo, 2.18 g, 12.64 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 10 min. Transcurrido este tiempo la solución se vertió sobre hielo y se agregó una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con CH₂Cl₂, la fase

orgánica se lavó nuevamente con solución saturada NaHCO₃, agua, se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue evaporado. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, empacada con gel de sílice, obteniendo en la polaridad Hexano/AcOEt (98:2) 5.3 g (94%) de un sólido blanco correspondiente a la mezcla de epóxidos α/β (**52a/b**) en una relación 3:1

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.70-7.32 (m, difenilo del TBDPS), 4.36 (1H, m, H-16), 3.93 (1H, m, H-3), 3.61 (1H, m, H-3'), 3.45 (1H, dd, $J_{gem} = 10.9$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 2.7$ Hz, H-26ec), 3.35 (1H, dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz, H-26ax), 2.75 (1H, d, $J_{6-7} = 4.4$ Hz, H-6), 2.73 (1H, d, $J_{6-7} = 2.3$ Hz, H-6'), 2.15 (1H, dd, $J_{gem} = 12.8$ Hz, $J_{4ax-3ax} = 11.1$ Hz, H-4ax), 1.04 (12H, s, *ter*-butilo, Me-19), 0.93 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 6.9$ Hz, Me-21), 0.78 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.3$ Hz, Me-27), 0.69 (3H, s, Me-18). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 135.7, 134.5, 135.3, 129.5, 127.4, 109.2, 80.6, 70.6, 70.2, 66.8, 65.7, 61.7, 58.8, 56.6, 55.9, 51.1, 42.4, 41.5, 40.2, 40.0, 39.3, 34.8, 32.3, 31.6, 31.3, 31.1, 30.2, 29.3, 29.2, 29.0, 28.7, 27.0, 26.9, 20.4, 19.1, 17.1, 16.3, 16.0, 14.5. **IR** $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$ cm⁻¹ (ATR): 3071, 3049, 2947, 2927, 2856, 1457, 1372, 1108, 1090, 1077, 1050, 700. **MS** (EI) m/z (%): 611 (9) [M-*ter*-butilo]⁺, 395 (24), 281 (7), 251 (14), 199 (100), 197 (12), 183 (18), 139 (57), 121 (14), 115 (17), 105 (21), 81 (17), 69 (70), 57 (43), 55 (63).

7.4 (25R)-Ácido-3 β -*ter*-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-*seco*-espirostan-6-oico (**53**).



C₄₃H₆₀O₆Si
Sólido amorfo

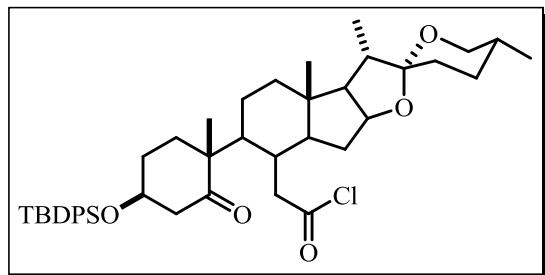
Preparación de reactivo de Jones

El CrO₃ (0.68 g, 6.87 mmol) se disolvió en agua (2 mL), posteriormente esta solución se colocó en un baño de hielo y se adicionó H₂SO₄ concentrado (0.59 mL). Finalmente la mezcla se dejó enfriar para ser utilizada.

A una solución de los epóxidos (**52a/b**) (2 g, 2.98 mmol) en una mezcla de acetona/CH₂Cl₂ (6:4, 26 mL), se adicionó gota a gota 2.6 mL (6.87 mmol) del reactivo de Jones recién preparado durante 45 minutos y manteniendo la agitación vigorosa. Después de la adición del reactivo de Jones la reacción se mantuvo en agitación durante 1 h adicional. Posteriormente se adicionó isopropanol hasta vire a azul turquesa, enseguida se agregó NaHCO₃ y se dejó en agitación durante 10 min, se filtró sobre gel de sílice y se evaporó a sequedad. El crudo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con solución saturada de NaCl, agua, se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad en rotavapor obteniendo una miel amarilla. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil CH₂Cl₂/MeOH (99:1), obteniendo 1.62 g (78%) de una laca transparente correspondiente al (25*R*)-ácido-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-*seco*-espirostan-6-oico (**53**).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.68-7.33 (10H, m, difenilo del TBDPS), 4.38 (2H, m, H-16, H-3), 3.45 (1H, dd, $J_{gem} = 11.0$, $J_{26ec-25ax} = 3.3$ Hz, H-26*ec*), 3.34 (1H, dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 11.0$ Hz, H-26*ax*), 2.91 (1H, dd, $J_{gem} = 13.1$, $J_{4ec-3ax} = 3.7$ Hz, H-4*ec*), 2.36 (1H, d, $J_{gem} = J_{4ax-3ax} = 13.1$ Hz, H-4*ax*), 1.10 (3H, s, Me-19), 1.03 (9H, s, *ter*-butilo), 0.95 (3H, d, $J_{21-20β} = 6.9$ Hz, Me-21), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.77 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.3$ Hz, Me-27). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 216.8 (C-5), 177.1 (C-6), 135.8-127.6 (C-Aromáticos del TBDPS), 109.3 (C-22), 80.3 (C-16), 72.4 (C-3), 66.8 (C-26), 61.7 (C-17), 55.2 (C-14), 52.5 (C-10), 46.6 (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), 28.7 (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). **IR** $\bar{\nu}_{máx}$ cm⁻¹ (ATR): 3208, 3071, 3050, 2949, 2930, 2857, 1960, 1894, 1822, 1731, 1703, 1455, 1426, 1104, 1071, 1053, 980, 701. **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 con un error -1.322184 ppm.

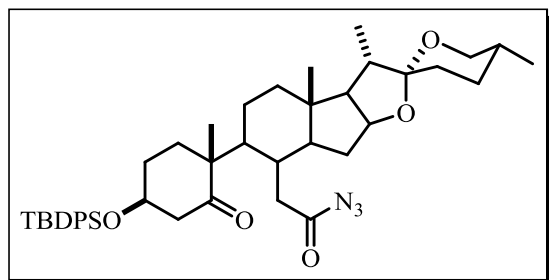
7.5 (25R)-Cloruro de 3β-ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-oilo (54).

C₄₃H₅₉O₅SiCl

Laca amarillo claro

A una solución del *seco*-ácido (**53**) (1.52 g, 2.16 mmol) en éter etílico anhidro (30 mL) y DMF anhidra (3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó lentamente el SOCl₂ (0.7 mL, 9.72 mmol), la mezcla se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se extrajo con éter etílico, se lavó con solución saturada de NaCl, agua, se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. Obteniendo 1.56 g (99%) de una laca amarillo claro, correspondiente al (25R)-Cloruro de 3β-ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-oilo (**54**).

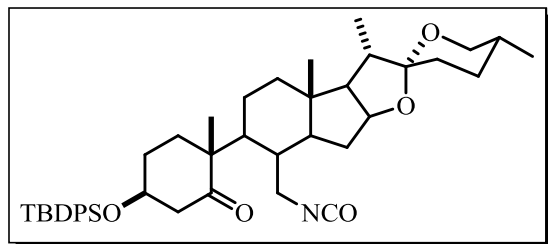
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.68-7.33 (10H, m, difenilos del TBDPS), 4.36 (2H, m, H-16, H-3), 3.45 (1H, traslapada con Et₂O, H-26*ec*), 3.33 (1H, dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz, H-26*ax*), 2.85 (2H, s, H-7), 2.80 (1H, dd, $J_{gem} = 13.3$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 3.7$ Hz, H-4*ec*), 2.38 (1H, d, $J_{gem} = J_{4ax-3ax} = 13.3$ Hz, H-4*ax*), 1.08 (3H, s, Me-19), 1.03 (9H, s, *ter*-butilo), 0.95 (3H, d, $J_{21-20β} = 6.9$ Hz, Me-21), 0.78 (3H, s, Me-18), 0.77 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.4$ Hz, Me-27), 2.08-1.10 el resto de los hidrógenos. **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 216.6, 173.3, 135.7, 135.6, 133.8, 133.3, 129.7, 129.6, 127.6, 127.6, 109.1, 80.0, 72.1, 66.8, 61.9, 53.9, 52.2, 48.1, 46.4, 41.7, 41.6, 40.6, 39.7, 36.3, 33.7, 32.4, 31.2, 30.1, 28.6, 28.3, 26.8, 22.9, 19.1, 17.8, 17.0, 15.9, 14.3. **IR** $\bar{\nu}_{máx}$ cm⁻¹ (ATR): 3071, 3048, 2949, 2929, 2857, 1793, 1702, 1455, 1427, 1104, 1072, 1053, 980, 898, 700.

7.6 (25R)-3β-ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-acil-azida (**55**).C₄₃H₅₉O₅SiN₃

Laca amarillo claro

A una solución de **54** (1.56 g, 2.17 mmol) en acetona (28 mL), se le agregó lentamente una solución de NaN₃ (0.48 g, 7.39 mmol, 2.8 mL de agua), la mezcla se dejó en agitación y temperatura ambiente durante 10 min, posteriormente se agregaron 2.8 mL de agua y la solución se tornó clara. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con solución saturada de NaCl, agua, se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío, obteniendo 1.57 g (99%) de una laca amarillo claro correspondiente a una mezcla del (25R)-3β-ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-acil-azida (**55**) y el (25R)-3β-ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,7-seco-6-nor-espirostan-7-isocianato (**56**) en una relación 4:1.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.68-7.33 (10H, m, difenilos del TBDPS), 4.37 (2H, m, H-3, H-16), 3.45 (1H, dd, $J_{gem} = 10.7$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 3.8$ Hz, H-26ec), 3.33 (1H, dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.7$ Hz, H-26ax), 2.89 (1H, dd, $J_{gem} = 13.2$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 3.7$ Hz, H-4ec), 1.08 (3H, s, Me-19), 1.03 (9H, s, ter-butilo), 0.95 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 6.9$ Hz, Me-21), 0.79 (3H, s, Me-18), 0.77 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.0$ Hz, Me-27), 2.38-1.10 el resto de los hidrógenos. **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 216.8, 179.9, 135.8, 135.6, 133.8, 133.5, 129.7, 129.6, 127.6, 127.6, 109.1, 80.2, 72.3, 66.8, 61.8, 54.8, 52.4, 46.5, 42.1, 41.7, 40.6, 39.9, 37.6, 35.3, 33.9, 32.4, 31.2, 30.2, 28.7, 28.4, 26.8, 22.9, 19.1, 17.8, 17.1, 16.0, 14.4. **IR** $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$ cm⁻¹ (ATR): 3071, 3050, 2950, 2929, 2857, 2269, 2134, 1960, 1891, 1824, 1702, 1427, 1104, 1071, 1053, 980, 737, 701.

7.7 (25R)-3β-ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,7-seco-6-nor-espirostan-7-isocianato (**56**).C₄₃H₅₉O₅SiN

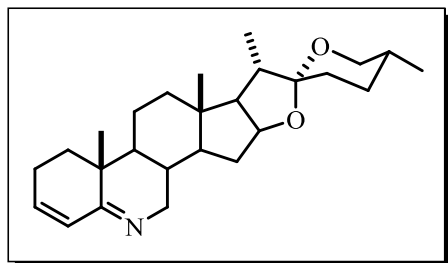
Laca amarillo claro

La acil-azida (**55**) (1.57 g, 2.16 mmol) fue disuelta en tolueno (15 mL) y calentado a 80 °C en baño de aceite durante 30 min, posteriormente el disolvente se evaporó al vacío, obteniendo 1.51 g (99%) de una laca amarillo claro correspondiente al compuesto (25R)-3β-ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,7-seco-6-nor-espirostan-7-isocianato (**56**).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.68-7.34 (10H, m, difenilos del TBDPS), 4.41 (2H, m, H-3, H-16), 3.46 (1H, dd, $J_{gem} = 10.8$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 2.8$ Hz, H-26ec), 3.39 (1H, señal traslapada, H-7a), 3.35 (1H, señal traslapada, H-26ax), 3.21 (1H, dd, $J_{gem} = 14.0$ Hz, $J_{7-8β} = 2.3$ Hz, H-7b), 3.05 (1H, dd, $J_{gem} = 13.4$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 3.6$ Hz, H-4ec), 2.44 (1H, d, $J_{gem} = J_{4ax-3ax} = 13.4$ Hz, H-4ax), 1.04 (12H, s, Me-19, *ter*-butilo), 0.96 (3H, d, $J_{21-20β} = 6.8$ Hz, Me-21), 0.78 (6H, Me-27, Me-18), 2.00-1.06 el resto de los hidrógenos. **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 216.3, 135.8, 135.7, 133.9, 133.4, 129.8, 129.7, 127.7, 127.6, 121.9, 109.1, 80.1, 72.2, 66.8, 62.1, 52.2, 51.6, 46.6, 43.4, 41.8, 40.3, 39.7, 38.4, 33.7, 31.6, 31.3, 30.2, 28.7, 28.3, 26.8, 22.5, 19.2, 17.8, 17.1, 16.2, 14.4. **IR** $\bar{\nu}_{máx}$ cm⁻¹ (ATR): 3070, 3049, 2950, 2927, 2856, 2264, 1703, 1454, 1104, 1072, 1053, 980, 701.

7.8 Ciclización del isocianato **56**.

7.8.1 Método A.

C₂₆H₃₉O₂N

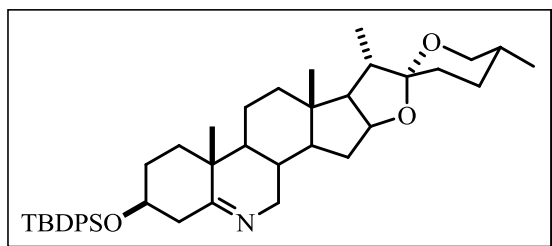
Sólido blanco

p.f. 160-163 °C

Una columna empacada con alúmina neutra se impregnó con el isocianato **56** y se mantuvo en reposo durante 14 h, posteriormente se eluyó con mezclas ascendentes de polaridad y en 8:2 (Hex/AcOEt), obteniendo un sólido blanco correspondiente al producto (25*R*)-6-aza-epirostan-3,5 dieno (**58**).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.20 (1H, dd ancha, $J_{cis} = 10.1$ Hz, $J_{3-2} = 3.9$ Hz, H-3), 5.96 (1H, dd, $J_{cis} = 10.1$ Hz, $J_{4-2} = 1.9$ Hz, H-4), 4.43 (1H, m, H-16), 3.86 (1H, dd, $J_{gem} = 18.4$ Hz, $J_{7\beta-8\beta} = 5.5$ Hz, H-7 β), 3.10 (1H, dd, $J_{gem} = 18.4$ Hz, $J_{7\alpha-8\beta} = 10.4$ Hz, H-7 α), 1.06 (3H, s, Me-19), 0.98 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz, Me-21), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.79 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.3$ Hz, Me-27), 2.36-1.08 el resto de los protones. **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.6, 135.6, 129.6, 109.2, 80.9, 66.8, 61.8, 55.4, 54.2, 45.7, 41.5, 40.4, 39.5, 36.7, 33.5, 31.4, 31.3, 31.2, 30.3, 28.8, 22.9, 19.7, 17.4, 17.1, 16.5, 14.5. **IR** $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$ cm⁻¹ (ATR): 3032, 2944, 2921, 2872, 2836, 1634, 1614, 1452, 1067, 1052, 996,

7.8.2 Método B.



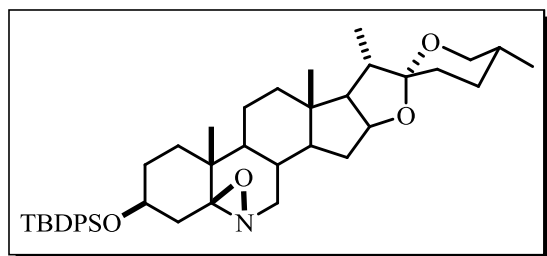
C₄₂H₅₉O₃SiN
 Sólido blanco
 p.f. 137-140 °C

A una solución del isocianato **56** (1.51 g, 2.16 mmol) en hexano (19 mL) se adicionó lentamente alúmina neutra (12.9 g, 129.6 mmol) y se mantuvo en agitación durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente el contenido del matraz se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ y el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica empacada con gel de sílice y en una fase móvil Hex/AcOEt (8:2) se obtuvieron 694 mg (49%) de un sólido blanco con punto de fusión de 137-140 °C correspondiente al (25*R*)-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-6-azadiosgenina (**57**).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.70-7.32 (10H, m, difenilos del TBDPS), 4.39 (1H, m, H-16), 3.69 (1H, m, H-3), 3.63 (1H, ddd, $J_{gem} = 17.6$ Hz, $J_{7\beta-8\beta} = 5.1$ Hz y $J_{7\beta-9\alpha} = 2.1$, H-7β), 3.46 (1H, dd, $J_{gem} = 10.8$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 3.0$ Hz, H-26ec), 3.35 (1H, dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.8$ Hz, H-26ax), 2.85 (1H, ddd, $J_{gem} = 17.6$ Hz, $J_{7\alpha-8\beta} = 10.5$ Hz y $J_{7\alpha-9\alpha} = 3.1$ Hz, H-7α), 2.64 (1H, m, H-4ax), 2.53 (1H, dd, $J_{gem} = 13.7$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 5.0$ Hz, H-4ec), 1.10 (3H, s, Me-19), 1.05 (9H, s, *ter*-butilo), 0.95 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz, Me-21), 0.78 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.4$ Hz, Me-27), 0.77 (3H, s, Me-18). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 173.4 (C-5), 135.7-127.5 (C-Aromáticos del TBDPS), 109.3 (C-22), 80.8 (C-16), 72.1 (C-3), 66.8 (C-26), 61.7 (C-17), 55.3 (C-7), 53.9 (C-14), 47.1 (C-9), 45.5 (C-4), 41.5 (C-20), 40.3 (C-13), 39.4 (C-12), 38.5 (C-10), 35.2 (C-1), 31.3 (C-15, C23), 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). **IR** $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$ cm⁻¹ (ATR): 3070, 3048, 2929, 2904, 2856, 1958, 1888, 1827, 1654, 1454, 1427, 1377, 1105, 1080, 1051, 980, 700. **HRMS** (APCI-TOF) calculado para [C₄₂H₅₉NO₃Si+H]⁺ *m/z*: 654.4337; encontrado: 654.4341 con un error 0.548338 ppm.

7.9 Oxidación del 6-azadiosgenina (**57**) con AMCPB.

A una solución del 6-azadiosgenina **57** (0.46 g, 0.70 mmol) en hexano (26 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionó gota a gota durante 4 h 40 min ácido *m*-cloroperbenzoico (0.17 g, 0.045 mmol) en metanol (22 mL). Una vez finalizada la adición se dejó reaccionar 5 min y se llevó a temperatura ambiente, enseguida el disolvente fue evaporado. El crudo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , agua, se filtró sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El crudo se purificó en columna cromatográfica empacada con gel de sílice y en una polaridad $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1) se obtuvieron 274 mg (58%) de una laca transparente correspondiente al **59** y 53 mg (11%) del compuesto **60** en forma de una laca transparente.

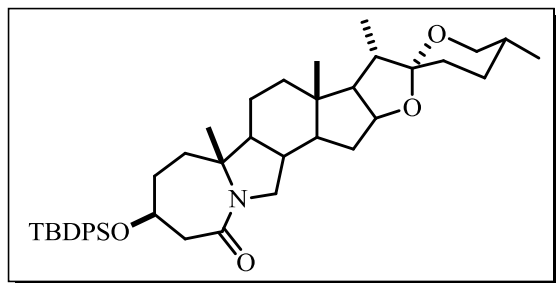
7.9.1 (25*R*)-3β-ter-butildifenilsililoxi-6-aza-5,6β-óxido-espiroetano (**59**).
 $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{O}_4\text{SiN}$

Laca transparente

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68-7.32 (10H, m, difenilos del TBDPS), 4.35 (1H, m, H-16), 3.82 (1H, m, H-3), 3.45 (1H, traslapado con H-7 β , H-26*ec*), 3.43 (1H, dd, $J_{gem} = 17.0$ Hz, $J_{7\beta-8\beta} = 7.5$ Hz, H-7 β), 3.33 (1H, dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz, H-26*ax*), 2.88 (1H, dd, $J_{gem} = 17.0$ Hz, $J_{7\alpha-8\beta} = 10.1$ Hz, H-7 α), 2.31 (1H, dd, $J_{gem} = 12.7$ Hz, $J_{4ax-3ax} = 11.3$ Hz, H-4*ax*), 1.40 (1H, dd, $J_{gem} = 12.7$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 5.0$ Hz, H-4*ec*), 1.16 (3H, s, Me-19), 1.03 (9H, s, *ter*-butilo), 0.93 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz, Me-21), 0.78 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.4$ Hz, Me-27), 0.70 (3H, s, Me-18). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 135.6-127.4 (C-Aromáticos del 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-(CH_3)₃), 19.8 (C-11), 19.1 (-C-(CH_3)₃), 17.1 (C-27), 16.4 (C-18), 15.5 (C-19), 14.4 (C-21). **IR** $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ cm^{-1} : 3070, 3048, 2931, 2856, 1955, 1894, 1822, 1754, 1455, 1427, 1374, 1240, 1106, 1077, 1053, 980, 899, 700. **HRMS** (APCI-TOF)

calculado para $[C_{42}H_{59}NO_4Si+H]^+$ m/z : 670.4286; encontrado: 670.4293 con un error 1.083203 ppm.

7.9.2 (25R)-3 β -ter-butildifenilsililoxi-4a-homo-7-nor-5-aza-espirostan-4a'-ona (**60**).



$C_{42}H_{59}O_4SiN$

Laca transparente

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.79-7.34 (10H, m, difenilos del TBDPS), 4.40 (1H, m, H-16), 4.15 (1H, m, H-3), 3.46 (1H, dd, $J_{gem} = 10.8$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 4.5$ Hz, H-26ec), 3.35 (1H, dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz, H-26ax), 3.08 (3H, m, H-4, H-6), 2.43 (1H, dd, $J_{gem} = 11.3$ Hz, $J_{4-3} = 5.7$ Hz, H-4'), 2.24 (1H, m, H-8), 1.08 (12H, s, Me-19, *ter*-butilo), 0.96 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz, Me-21), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.78 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.4$ Hz, Me-27). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 176.2 (C-4a), 136.1-127.5 (C-Aromáticos del TBDPS), 109.4 (C-22), 80.9 (C-16), 70.5 (C-3), 67.2 (C-10), 66.9 (C-26), 61.5 (C-17), 54.2 (C-14), 54.0 (C-6), 50.1 (C-9), 42.4 (C-13), 41.2 (C-20), 40.3 (C-4), 39.6 (C-12), 36.6 (C-8), 32.1 (C-15), 31.3 (C-23), 30.2 (C-25), 29.7 (C-2), 28.7 (C-24), 28.4 (C-1), 26.9 (-C-($\underline{CH_3}$)₃), 21.0 (C-11), 19.3 (- \underline{C} -($\underline{CH_3}$)₃), 17.1 (C-27), 16.9 (C-18), 15.5 (C-19), 14.4 (C-21). **IR** $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$ cm^{-1} : 3071, 3047, 2928, 2858, 1750, 1455, 1427, 1374, 1147, 1105, 1054, 980, 899, 700.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. a) Martínez M. D., Edelsztein V. C., Durán F. J., Di Chenna P. H., Burton G. *Steroids*. **2013**, 78, 34 b) Morzycki J. W., Wawer I., Gryszkiewicz A., Maj J., Siergiejczyk L., Zaworska A. *Steroids*. **2002**, 67, 621.
2. a) Amory J. K., Anawalt B. D., Matsumoto A. M., Page S. T., Bremner W.J., Wang C., Swerdloff R. S., Clark R. V. *J. Urology*. **2008**, 179, 2333. b) Satyanarayana K., Srinivas K., Himabindu V., Mahesh R. G. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 842. c) Aggarwal S., *et. al.*, *Steroids*, **2010**, 75, 109.
3. Babu K. S., Kolla N., Reddy L. A., Malakondaiah G. C., Vijaya A. R., Gandu V., Bhattacharya A., Reddy P. P., Bandichhor R. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 889.
4. a) Gros L., Orenes L. S., Jimenez J. C., Yardley V., Rattray L., Wharthon H., Little S., Croft S. L., Ruiz P. L. M., González P. D., Gilbert I. H. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6094. b) Orenes L. S., Rodrigues J. C. F., Jimenez J. C., Joyce-Menekse M., Rodrigues C., Croft S. L., Yardley V., De Luca-Fradley K., Ruiz P. L. M., Urbina J., De Souza W., González P. D., Gilbert I. H. *Antimicrob. Agents Ch.* **2004**, 48, 2937.
5. a) Xie W., Peng H., Zalkow L. H., Li Y., Zhu C., Powis G., Kunkel M. *Bioorgan. Med. Chem.* **2000**, 8, 699. b) Xie W., Peng H., Kim D., Kunkel M., Powis G., Zalkow L. H., *Bioorgan. Med. Chem.* **2001**, 9, 1073.
6. a) Bohé L., Lusinchi M., Lusinchi X. *Tetrahedron*. **1999**, 55, 141. b) Bohé L., Lusinchi M., Lusinchi X. *Tetrahedron*. **1999**, 55, 155.
7. a) Bohé L., Lusinchi M., Lusinchi X. *Tetrahedron*. **1999**, 55, 155. b) del Río R. E, Wang B., Achab S., Bohe L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2265.
8. Peng Y., Yang Z., Wang Y., Liu Z., Bao J., Hong Y., *Chem. Eng. Res. Des.* **2011**, 89, 2620.
9. a) Paul M. Dewick. *Medicinal Natural Products: a Biosynthetic Approach*. 2nd Edition. b) Man S., Gao W., Zhang Y., Huang L., Liu C. *Fitoterapia*, **2010**, 81, 703. c) Patel K., Gadewar M., Tahilyani V., Kumar Patel D. *Nat. Prod. Biosprospect.* **2012**, 2, 46.
10. Zhu Y., Huang W., Ni J. *J. Clean. Prod.* **2010**, 18, 242.

11. a) Lepage C., Léger D. Y., Bertrand J., Martin F., Beneytout J. L., Liagre B. *Cancer Lett.* **2011**, 301, 193. b) Li F., Priscilla F. P., Rajendran P., Hui K. M., Sethi G. *Cancer Lett.* **2010**, 292, 197.
12. Wang Y., Pan K., Hsieh T., Chang T., Lin W., Hsu J. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 580.
13. a) Liu K., Zhao W., Gao X., Huang F., Kou J., Liu B. *Atherosclerosis.* **2012**, 223, 350. b) Gong G., Qin Y., Huang W., Zhou S., Wu X., Yang X., Zhao Y., Li D. *Chem-Biol. Interact.* **2010**, 184, 366.
14. Jung D., Park H., Byun H., Park Y., Kim T., Kim B., Um S., Pyo S. *Int. Immunopharmacol.* **2010**, 10, 1047.
15. Alcantaraa E. H., Shin M., Sohn H., Park Y., Kim T., Lim J., Jeong H., Kwon S., Kwun I. *J. Nutr. Biochem.* **2011**, 22, 1055.
16. Huang C., Cheng J., Deng M., Chou C., Jan T. *Food Chem.* **2012**, 132, 428.
17. Sautour M., Mitaine-Offer A. C., Miyamoto T., Dongmo A., Lacaille-Dubois M. A. *Planta Med.* **2004**, 70, 90.
18. Jiang B., Shi H., Tian W., Zhou W. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 469.
19. Rincón S., Del Río R. E., Sandoval R. J., Meza R. S., Montiel S.S., Fernández M. A., Farfán N., Santillan R. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 2594.
20. a) Williams J. R., Gong H., Hoff N., Olubodun O. I., Carroll P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 269. b) Williams J. R., Gong H., Hoff N., Olubodun O. I. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10732.
21. a) Zhang G., Shen S., Lei M., Hu L. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 5894. b) López Y., Rodríguez L., del Río R. E., Farfán N., Morzycki J. W., Santillan R. *Steroids.* **2012**, 77, 534.
22. Rasmusson G. H., Reynolds G. F., Steinberg N. G., Walton E., Patel G. F., Liang T., Cascieri M. A., Cheung A. H., Brooks J. R., Berman C. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2298.
23. Frye S. V., Haffer C. D., Maloney P. R., *et.al.* *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 4313.
24. Haffner C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4039.
25. Jacobs T. L., Brownfield R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4033.
26. a) Lettré H., Knof L. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 2860. b) Lettré H., Mathes K., Wagner M. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 703, 147.
27. Martínez M. D., Edelsztejn V. C., Durán F. J., Di Chenna P. H., Burton G. *Steroids.* **2013**, 78, 34.
28. Rahier A., Taton M. *Biochemistry.* **1996**, 35, 7069.

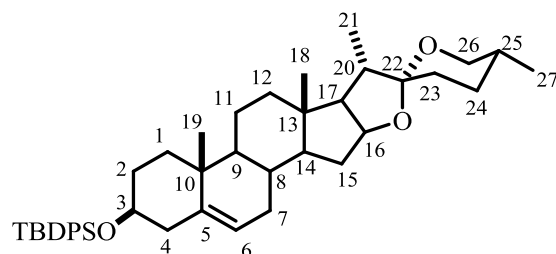
29. Kasal A., Matyas L., Budesinsk M. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 2269.
30. Del Río R. E. Wang B., Achab S., Bohe L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2265. i)
31. Adam W., Saha-Möller C. R., Ganeshpure P. A. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3499.
32. Williamson S. K., Michaelis J. D., Yoon P. T. *Chem. Rev.* **2014**, Artículo ASAP.
33. a) Bohé L., Kammoun M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 747. b) Lusinchi X., Hanquet G. *Tetrahedron*. **1997**, 53, 13727.
34. a) Gluszynska A., Mackowska I., Rozwadowska D. M., Sienniak W. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, 15, 2499. b) del Río R.E.; Wang B.; Achab S.; Bohe L., *Org. Lett.* 2007, 9, 2265. c) Bohé L., Lusinchi M., Lusinchi X. *Tetrahedron*. **1999**, 55, 155.
35. a) Milliet P., Picot A., Lusinchi X. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 19, 1573. b) Picot A., Milliet P., Lusinchi X. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 19, 1577. c) Milliet P., Picot A., Lusinchi X. *Tetrahedron*. **1981**, 37, 4201.
36. Hanquet G., Lusinchi X., Millet P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6061.
37. a) Hanquet G., Lusinchi X., Milliet P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3941-3944. b) Hanquet G., Lusinchi X. *Tetrahedron*. **1997**, 53, 13727.
38. Hanquet G., Lusinchi X. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5299.
39. Hanquet G., Lusinchi X. *Tetrahedron*. **1994**, 50, 12185.
40. Tesis Doctoral de Oscar Domínguez Hernández. Cinvestav-IPN (**2011**)
41. Saimot A. G., Meulemans A., Crimieux A. C. *Lancet*. **1983**, 322, 652.
42. a) de Medina P., Paillasse M. R., Payré B., Silvente P. S., Poirot M. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7765. b) Yang D., Jiao G. S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3517.
43. a) Bowden K., Heilbron I. M., Jones E. R. H., Weedon B. C. L. *J. Chem. Soc.*, **1946**, 39. b) Wiles C., Watts P., Haswell S. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5261. c) Lou J. D., Ma Y. C., Gao C. L., Li L. *Synth. React. Inorg. Me.* **2006**, 36, 381.
44. a) Epifanio R., Camargo W., Pinto A. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6403. b) Ramirez J. A., Gros E. G., Galogovsky L. R. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 6171. c)) del Río R.E.; Wang B.; Achab S.; Bohe L., *Org. Lett.* **2007**, 9, 2265.
45. Tesis Doctoral de la M.C. Rosa Elva Norma del Río Torres, BUAP (**2005**).
46. a) Emmons W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6208. b) Emmons W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5739. c) García R. J. L., Alemán J., Fajardo C., Parra A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5493. d) Pews R. G. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1628. e) Madan V., Clapp L. B. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **1970**, 92, 4902. f) Petrov V. A., DesMarteau D. D. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4754.
47. a) Frey S. *J. Mex. Chem. Soc.* **2009**, 53, 131. b) Bohé L., Lusinchi M., Lusinchi X. *Tetrahedron.* **1999**, 55, 141.
48. Emmos D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6208.
49. Choong I. C., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6528.

9 APÉNDICE

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Tabla 4. Datos espectroscópicos de RMN para el compuesto 51.



C	δ ppm	^{13}C	^1H (ppm) m [J en Hz]	HMBC (ppm) [número de enlaces]
1	37.1	CH ₂	H-1a m (1.70) H-1b m (0.85)	Me-19 (0.99) [3]
2	31.8	CH ₂	H-2 m (1.64)	H-4ec (2.13) [3]
3	73.1	CH	H-3 m (2.53)	H-4ax (2.33) [2], H-4ec (2.13) [2], H-1a (1.70) [3], H-2 (1.64) [2]
4	42.4	CH ₂	H-4ax m (2.33) H-4ec ddd (2.13) [13.3, 4.8, 1.9]	H-6 (5.11) [3], H-2 (1.64) [3]
7	32.0	CH ₂	H-7a m (1.90) H-7b m (1.43)	H-6 (5.11) [2], H-8 (1.59) [2]
8	31.3	CH	H-8 m (1.59)	H-6 (5.11) [3], H-7b (1.43) [2], H-11 (1.42) [3]
9	49.9	CH	H-9 m (0.84)	H-7a (1.90) [3], H-12a (1.71) [3], H-1a (1.70) [3], H-7b (1.43) [3], H-11 (1.42) [2], Me-19 (0.99) [3]
10	36.6	C	-	H-6 (5.11) [3], H-4ec (2.13) [3], H-1a (1.70) [2], Me-19 (0.99) [2]
13	40.2	C	-	H-16 (4.39) [3], H-15a (1.94) [3], H-20 (1.85) [3], Me-18 (0.76) [2]
16	80.8	CH	H-16 m (4.39)	H-15a (1.94) [2], H-17 (1.74) [2], H-15b (1.25) [2]
17	62.0	CH	H-17 dd (1.74) [8.6, 6.9]	H-15a (1.94) [3], H-20 (1.85) [2], Me-21 (0.95) [3], Me-18 (0.76) [3]
18	16.2	CH ₃	Me-18 s (0.76)	H-17 (1.74) [3]
20	41.5	CH	H-20 dd (1.85) [6.9] H-20 dt (1.85) [13.7, 6.7]	H-17 (1.74) [2], Me-21 (0.95) [2]
21	14.5	CH ₃	Me-21 d (0.95) [6.9]	H-20 (1.85) [2], H-17 (1.74) [3]
22	109.2	C	-	H-26ec (3.46) [3], H-26ax (3.36) [3], H-20 (1.85) [2], H-24 (1.62) [3], H-23 (1.57) [2], Me-21 (0.95) [3]
24	28.7	CH ₂	H-24 m (1.62)	H-26ec (3.46) [3], H-26ax (3.36) [3], Me-27 (0.77) [3]
26	66.8	CH ₂	H-26ec dd (3.46) [10.9, 4.2] H-26ax dd (3.36) [10.9]	H-25 (1.63) [2], Me-27 (0.77) [3]

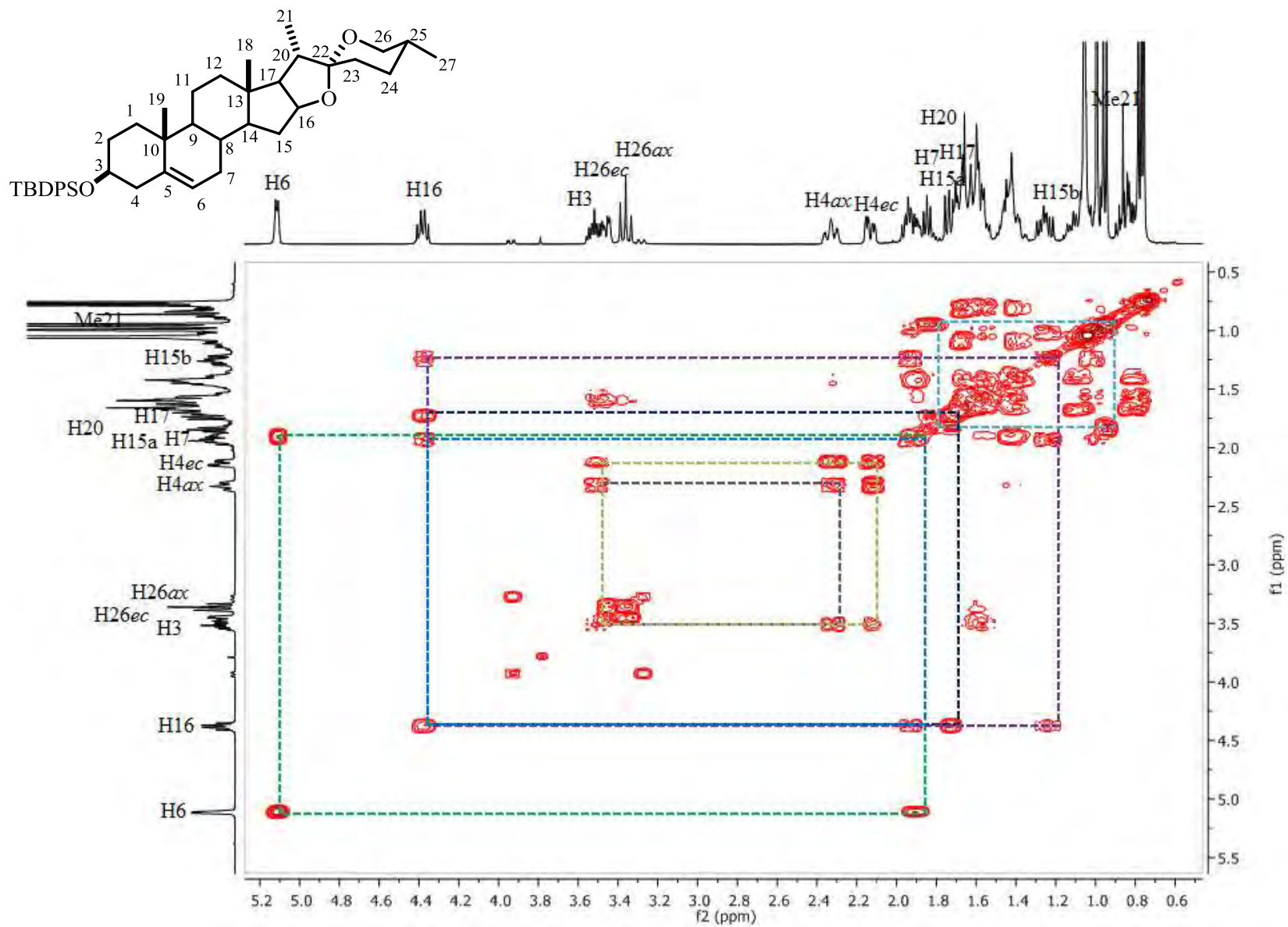


Figura 29. Espectro COSY del compuesto 51.

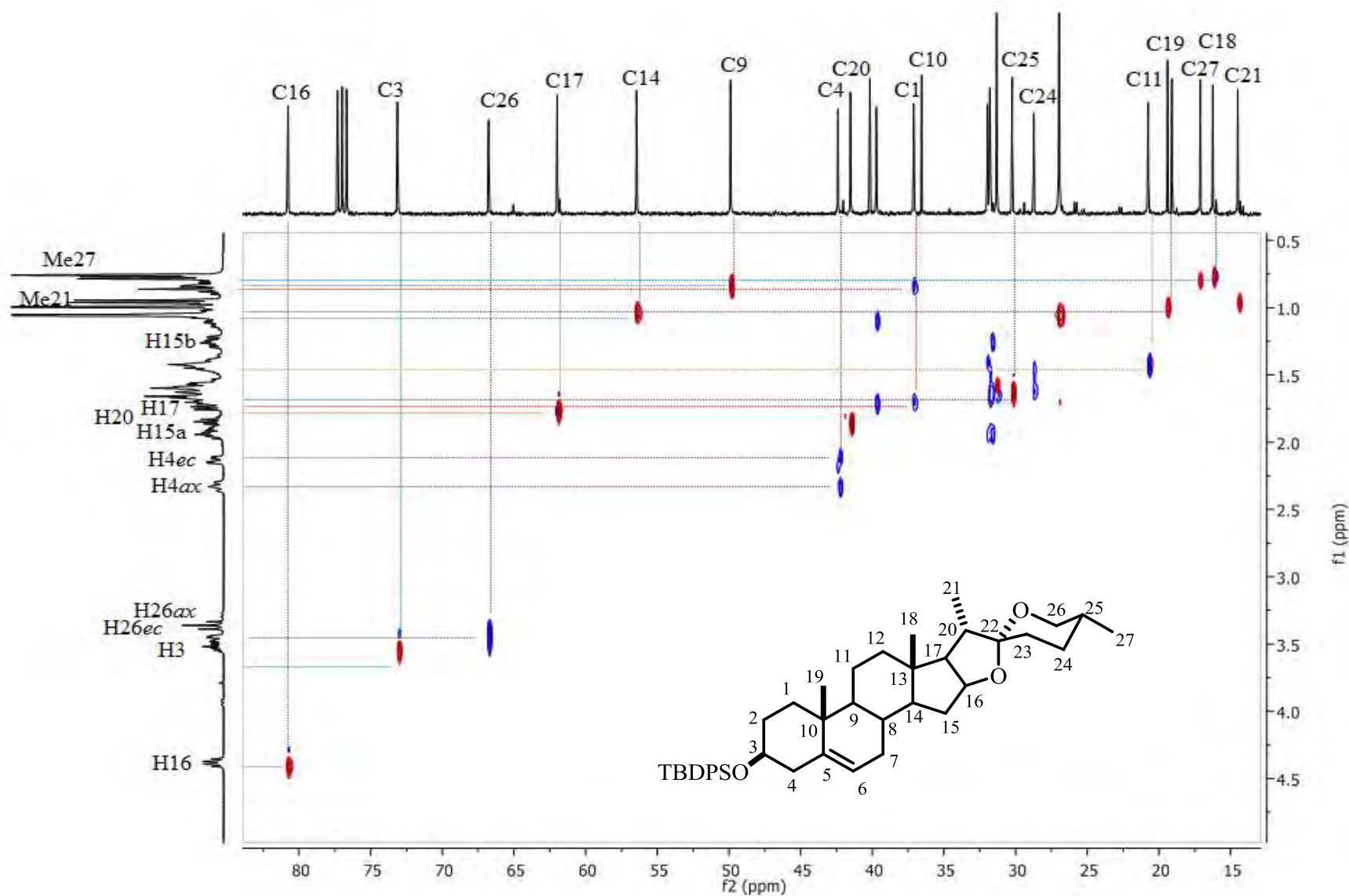


Figura 30. Espectro HETCOR del compuesto 51.

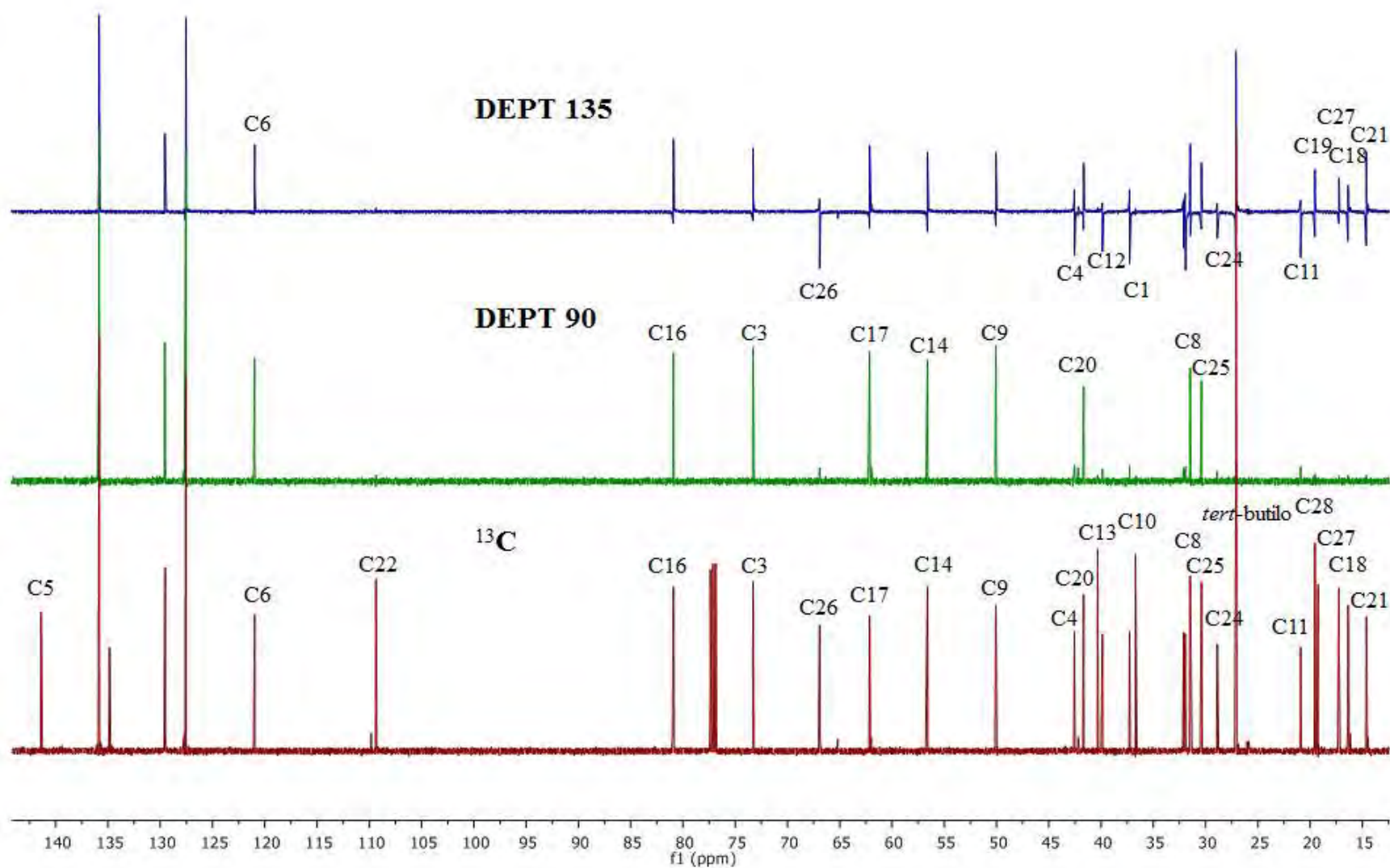
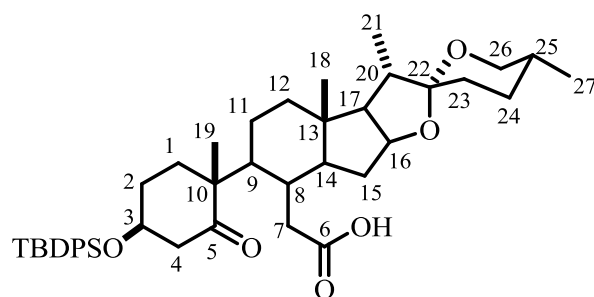


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT 90 y DEPT 135 del compuesto 51.

Tabla 5. Datos espectroscópicos de RMN para el compuestos 53.



C	δ ppm	^{13}C	^1H (ppm) m [J en Hz]	HMBC (ppm) [número de enlaces]
1	34.0	CH ₂	H-1 m (1.88)	H-2 (1.59) [2], H-3 (4.38) [3], Me-19 (1.10) [3]
2	31.2	CH ₂	H-2 m (1.59)	H-1 (1.88) [2]
3	72.4	CH	H-3 m (4.38)	H-4 _{ec} (2.91) [2], H-1 (1.88) [3]
5	216.8	C	-	H-3 (4.38) [3], H-4 _{ec} (2.91) [2], H-4 _{ax} (2.36) [2], H-1 (1.88) [3], Me-19 (1.10) [3]
6	177.1	C	-	H-7 _a (2.28) [2], H-8 (2.07) [3]
7	35.0	CH ₂	H-7 _a d (2.28) [13.7] H-7 _b m (1.88)	H-8 (2.07) [2], H-9 (1.96) [3]
8	35.0	CH	H-8 m (2.07)	H-7 _a (2.28) [2], H-9 (1.96) [2], H-15 α (1.94) [3]
9	42.2	CH	H-9 m (1.96)	H-7 _a (2.28) [3], H-8 (2.07) [2], Me-19 (1.10) [3]
10	52.5	C	-	H-1 (1.88) [2], Me-19 (1.10) [2]
13	40.5	C	-	H-16 (4.38) [3], H-15 α (1.94) [3], H-20 (1.85) [3], H-17 (1.76) [2], Me-18 (0.80) [2]
14	55.2	CH	H-14 m (1.39)	H-7 _a (2.28) [3], H-8 (2.07) [2], H-12 β (1.72) [3], H-15 β (1.33) [2], Me-18 (0.80) [3]
16	80.3	CH	H-16 m (4.38)	H-17 (1.76) [2], H-14 (1.39) [3], H-15 β (1.33) [2]
17	61.67		H-17 dd (1.76) [8.5, 6.9]	H-15 α (1.94) [3], H-20 (1.85) [2], Me-21 (0.95) [3], Me-18 (0.80) [3]
20	41.7	CH	H-20 m (1.85)	Me-21 (0.95) [2]
21	14.4	CH ₃	Me-21 s (0.95)	H-20 (1.85) [2], H-17 (1.76) [3]
22	109.3	C	-	H-26 _{ec} (3.45) [3], H-26 _{ax} (3.34) [3], H-20 (1.85) [2], Me-21 (0.95) [3]
26	66.8	CH ₂	H-26 _{ec} dd (3.45) [11.0, 3.3] H-26 _{ax} dd (3.34) [11.0]	Me-27 (0.77) [3]

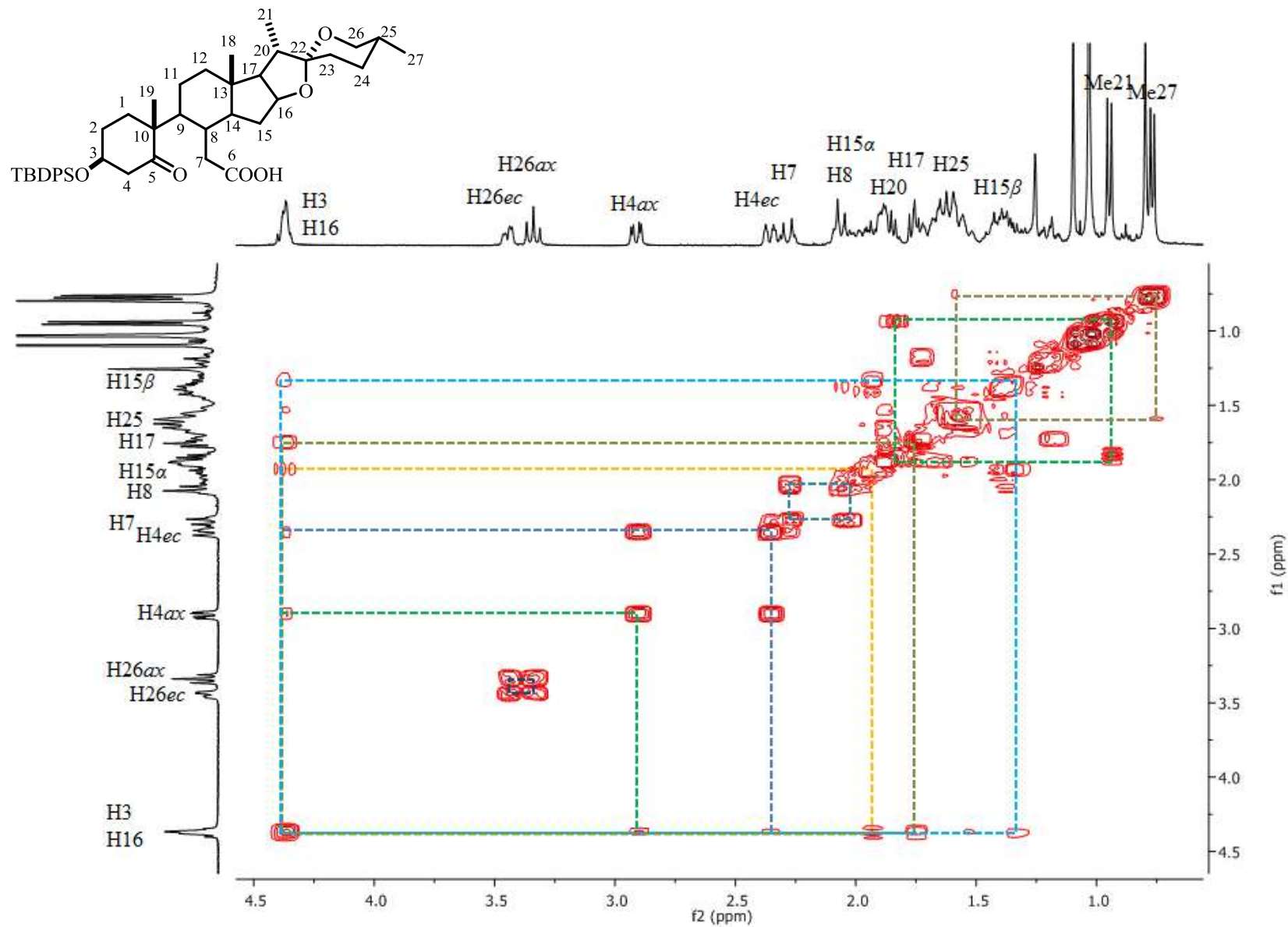


Figura 32. Espectro COSY del compuesto 53.

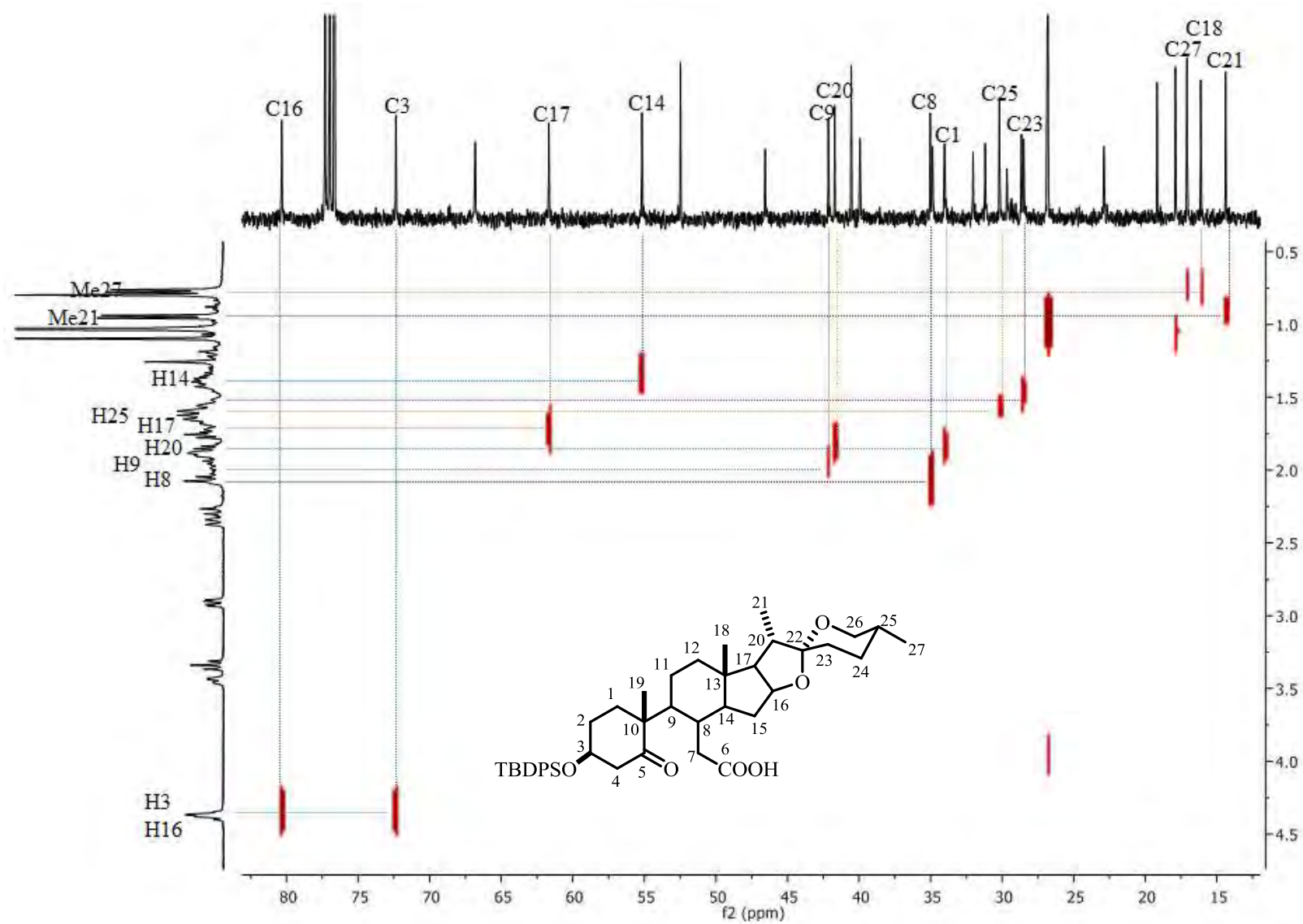


Figura 33. Espectro HETCOR del compuesto 53.

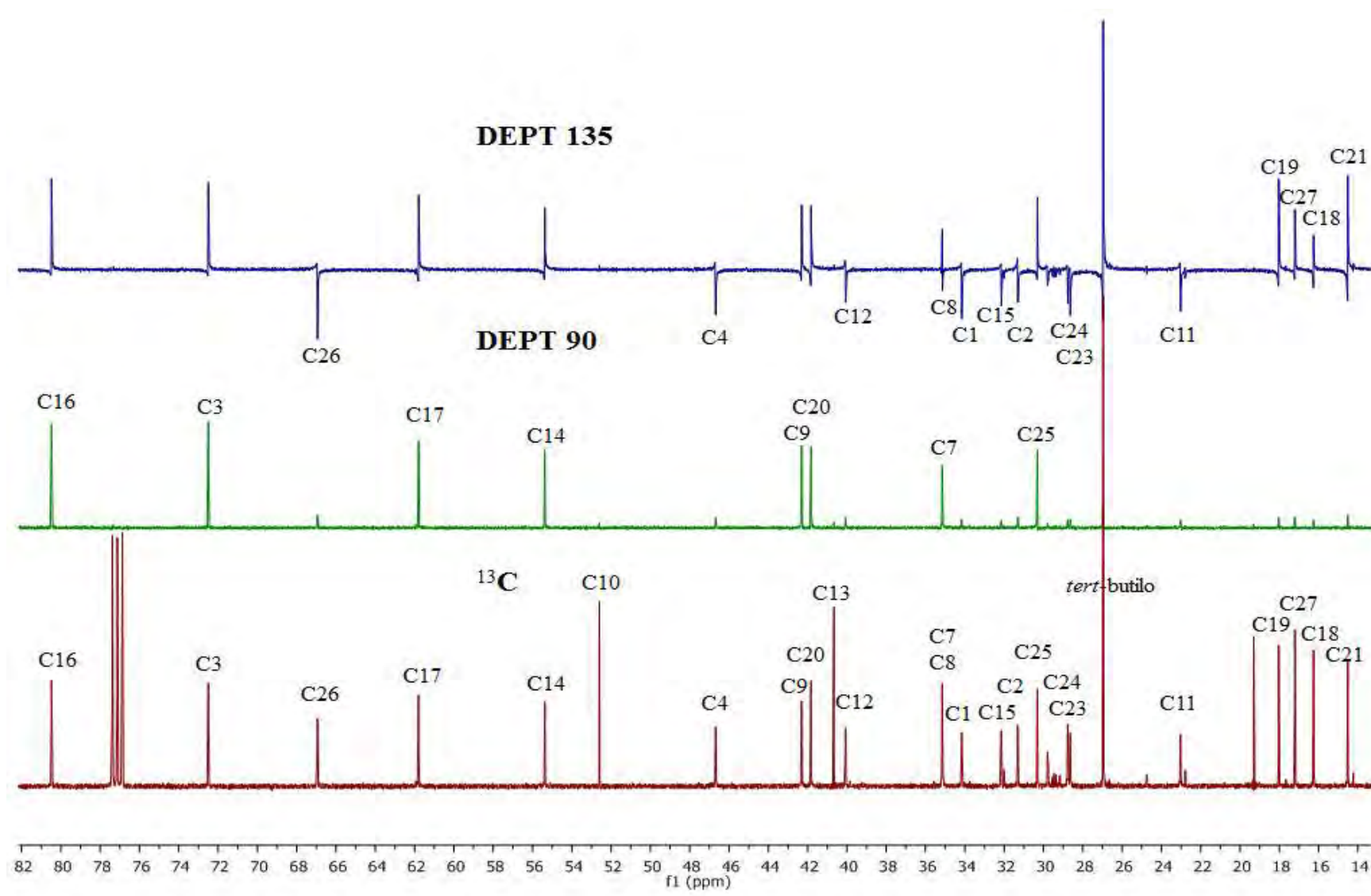
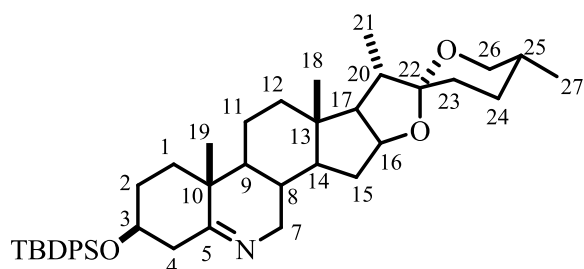


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT 90 y DEPT 135 del compuesto **53**.

Tabla 6. Datos espectroscópicos de RMN para el compuesto **57**.

C	δ ppm	^{13}C	^1H (ppm) m [J en Hz]	HMBC (ppm) [número de enlaces]
1	35.2	CH ₂	H-1 _{ec} m (1.68) H-1 _{ax} m (0.89)	H-2 (1.66) [2], Me-19 (1.10) [3]
2	31.1	CH ₂	H-2 m (1.66)	H-4 _{ec} (2.53) [3]
3	72.1	CH	H-3 m (3.69)	H-4 _{ec} (2.53) [2], H-2 (1.66) [2]
4	45.5	CH ₂	H-4 _{ax} m (2.64) H-4 _{ec} dd (2.53) [13.7, 5.0]	H-2 (1.66) [3]
5	173.4	C	-	H-7 β (3.63) [3], H-4 _{ec} (2.53) [2], Me-19 (1.10) [3]
7	55.3	CH ₂	H-7 β (3.63) [17.6, 5.1, 2.1] H-7 α (2.85) [17.6, 10.5, 3.1]	No se observa
10	38.5	C	-	H-4 _{ec} (2.53) [3], H-2 (1.66) [3], Me-19 (1.10) [2]
12	39.4	CH ₂	H-12 _a (1.70) H-12 _b (1.11)	H-17 (1.72) [3], Me-18 (0.77) [3]
13	40.3	C	-	H-16 (4.39) [3], H-15 α (1.97) [3], H-20 (1.85) [3], Me-18 (0.77) [2]
14	53.9	CH	H-14 m (1.00)	H15 α (1.97) [2], H-12 _a (1.70) [3], H-15 β (1.27) [2], Me-18 (0.77) [3]
16	80.8	CH	H-16 m (4.39)	H15 α (1.97) [2], H-17 (1.72) [2], H-15 β (1.27) [2]
17	61.7	CH	H-17 m (1.72)	H15 α (1.97) [3], H-20 (1.85) [2], Me-21 (0.95) [3], Me-18 (0.77) [3]
20	41.5	CH	H-20 m (1.85)	H-17 (1.72) [2], Me-21 (0.95) [2]
22	109.3	C	-	H-26 _{ec} (3.46) [3], H26 _{ax} (3.35) [3], H-20 (1.85) [2], Me-21 (0.95) [3]
26	66.8	CH ₂	H-26 _{ec} dd (3.46) [10.8, 3.0] H-26 _{ax} dd (3.35) [10.8]	Me-27 (0.78) [3]

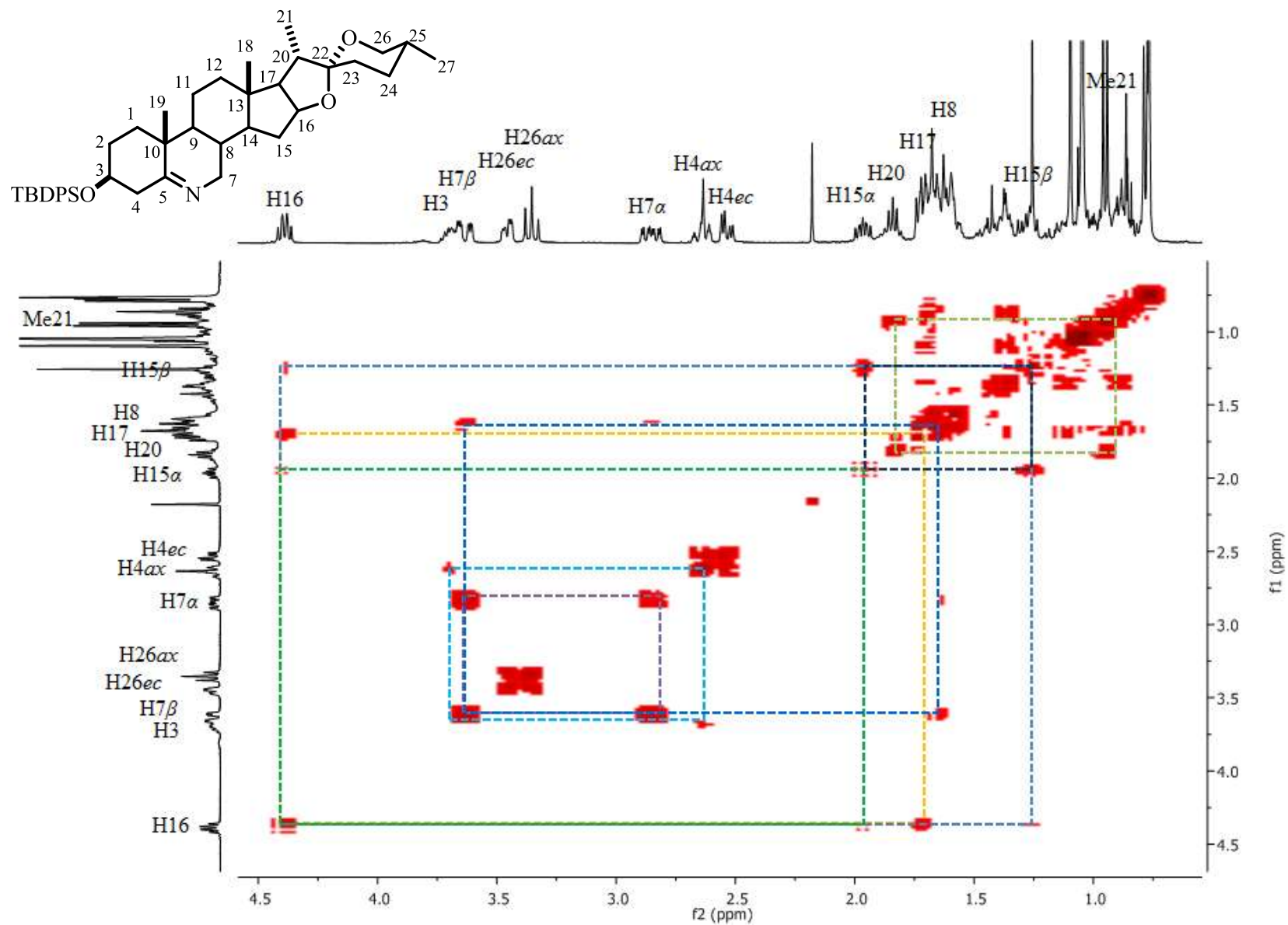


Figura 35. Espectro COSY del compuesto 57.

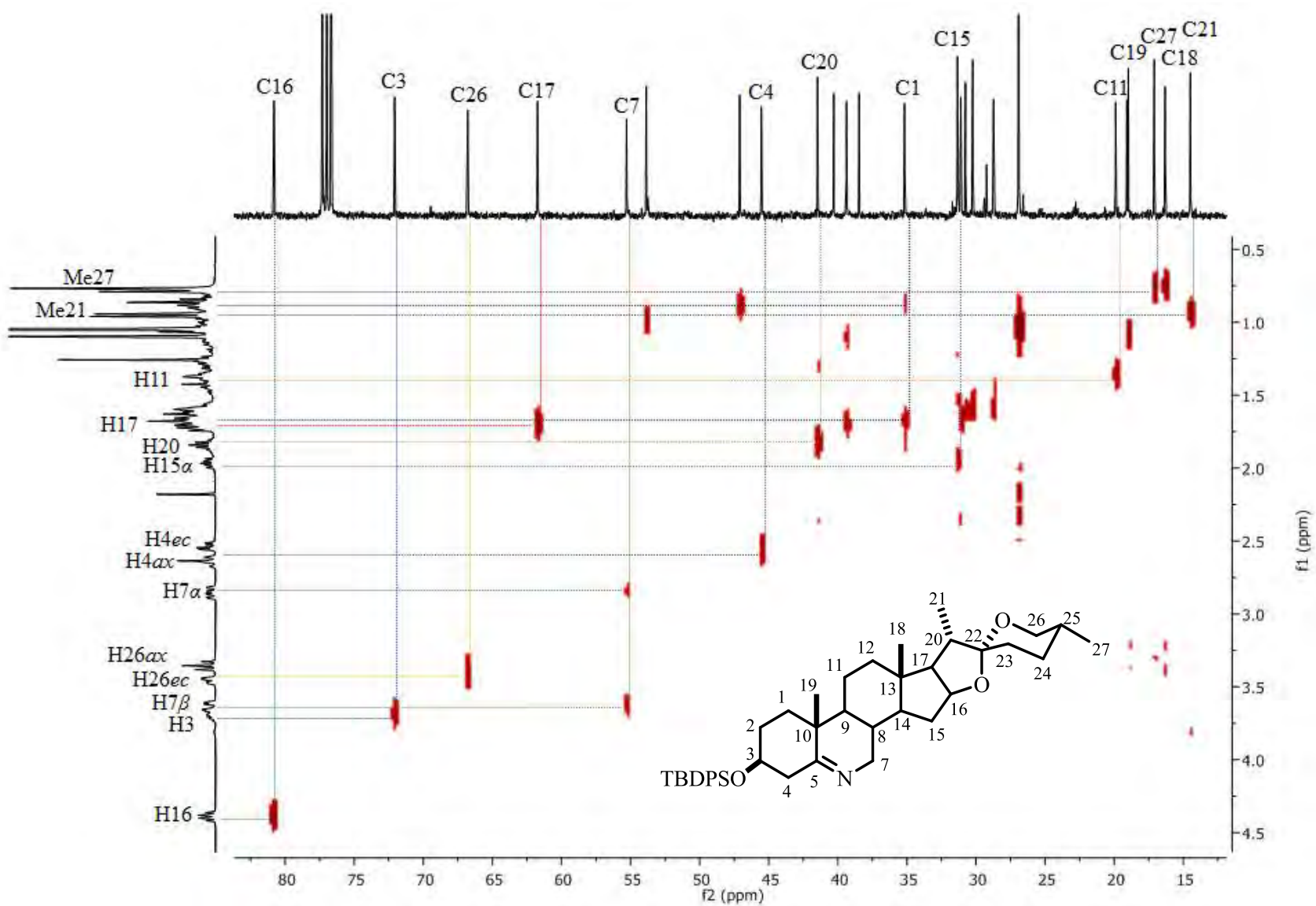


Figura 36. Espectro HETCOR del compuesto 57.

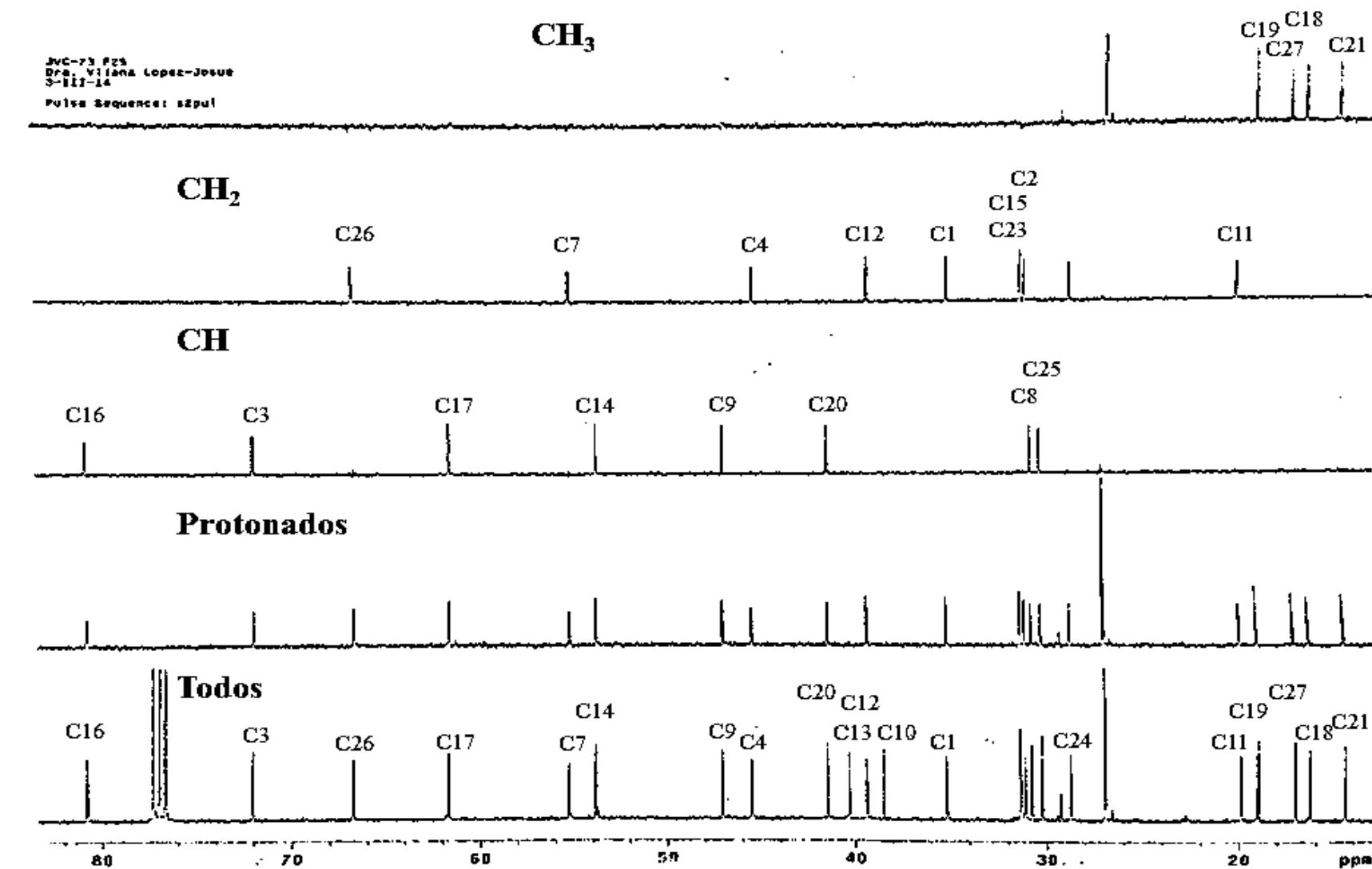
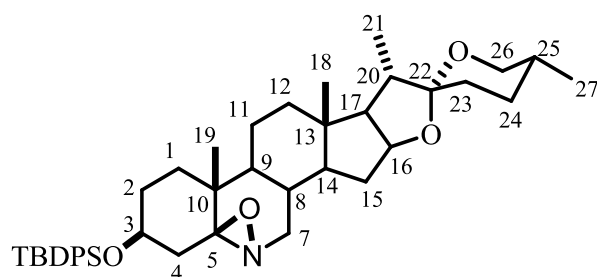


Figura 37. Espectro DEPT del compuesto 57.

Tabla 7. Datos espectroscópicos de RMN para el compuesto **59**.

C	δ ppm	^{13}C	^1H (ppm) m [J en Hz]	HMBC (ppm) [número de enlaces]
1	32.3	CH ₂	H-1 _{ec} m (1.59) H-1 _{ax} m (1.05)	Me-19 (1.16) [3]
2	31.0	CH ₂	H-2 m (1.68)	H-4 _{ax} (2.31) [3], H-4 _{ec} (1.40) [3]
3	69.9	CH	H-3 m (3.82)	H-4 _{ax} (2.31) [2], H-2 (1.68) [2], H-4 _{ec} (1.40) [2]
5	87.5	C	-	H-7 α (2.88) [3], H-4 _{ax} (2.31) [2], H-4 _{ec} (1.40) [2], Me-19 (1.16) [3]
8	30.0	CH	H-8 m (1.66)	H-7 β dd (3.43) [2], H-7 α (2.88) [2]
9	40.7	CH	H-9 m (1.34)	H-7 β (3.43) [3], Me-19 (1.16) [3]
10	34.8	C	-	H-4 _{ec} (1.40) [3], Me-19 (1.16) [2]
12	39.2	CH ₂	H-12 _a m (1.65) H-12 _b m (1.09)	H-17 (1.68) [3], Me-18 (0.70) [3]
13	40.5	C	-	H-16 (4.35) [3], H-20 (1.80) [3], Me-18 (0.70) [2]
14	54.6	CH	H-14 m (0.99)	H-7 α (2.88) [3], Me-18 (0.70) [3]
16	80.7	CH	H-16 m (4.35)	H-15 α (1.85) [2], H-17 (1.68) [2], H-15 β (1.15) [2]
17	61.5	CH	H-17 m (1.68)	H-15 α (1.85) [3], H-20 (1.80) [2], Me-21 (0.93) [3], Me-18 (0.70) [3]
18	16.4	CH ₃	Me-18 s (0.70)	H-17 (1.68) [3]
20	41.4	CH	H-20 m (1.80)	Me-21 (0.93) [2]
21	14.4	CH ₃	Me-21 d (0.93) [7.0]	H-20 (1.80) [2], H-17 (1.68) [3]
22	109.3	C	-	H-26 _{ec} (3.45) [3], H-20 (1.80) [2], Me-21 (0.93) [3]
24	28.7	CH ₂	H-24 m (1.58)	H-26 _{ec} (3.45) [3], Me-27 (0.78) [3]

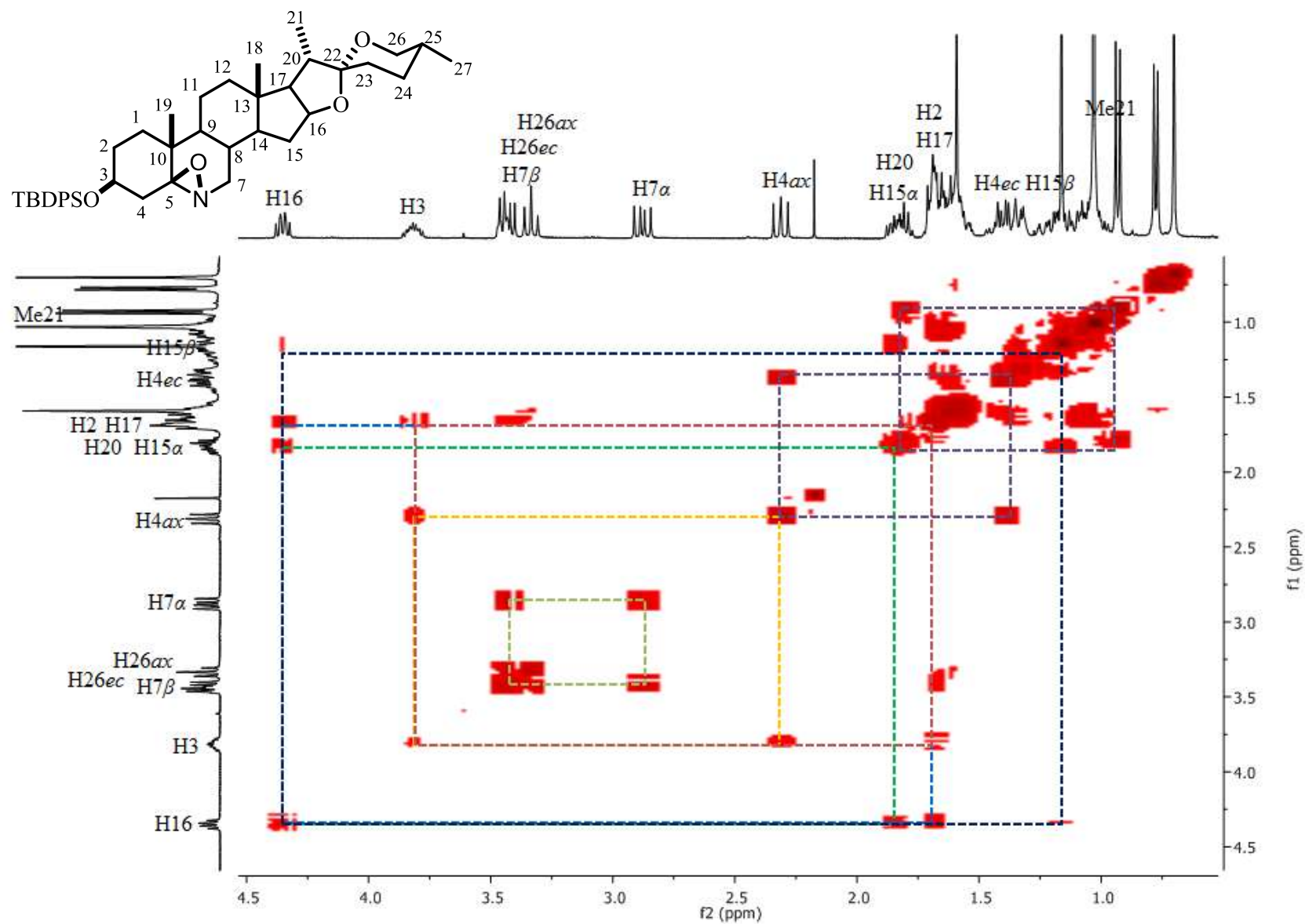


Figura 38. Espectro COSY del compuesto 59.

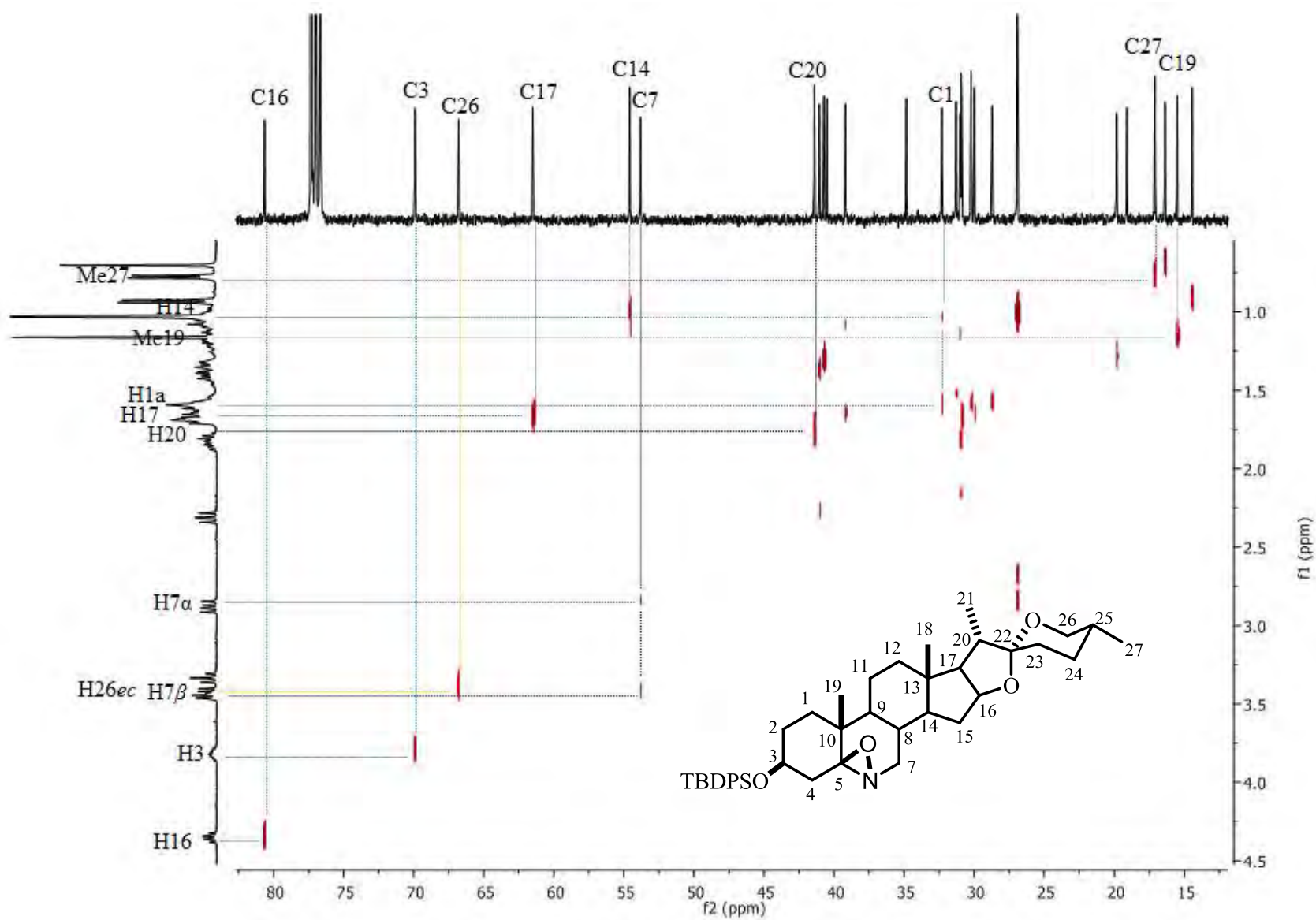


Figura 39. Espectro HETCOR del compuesto 59.

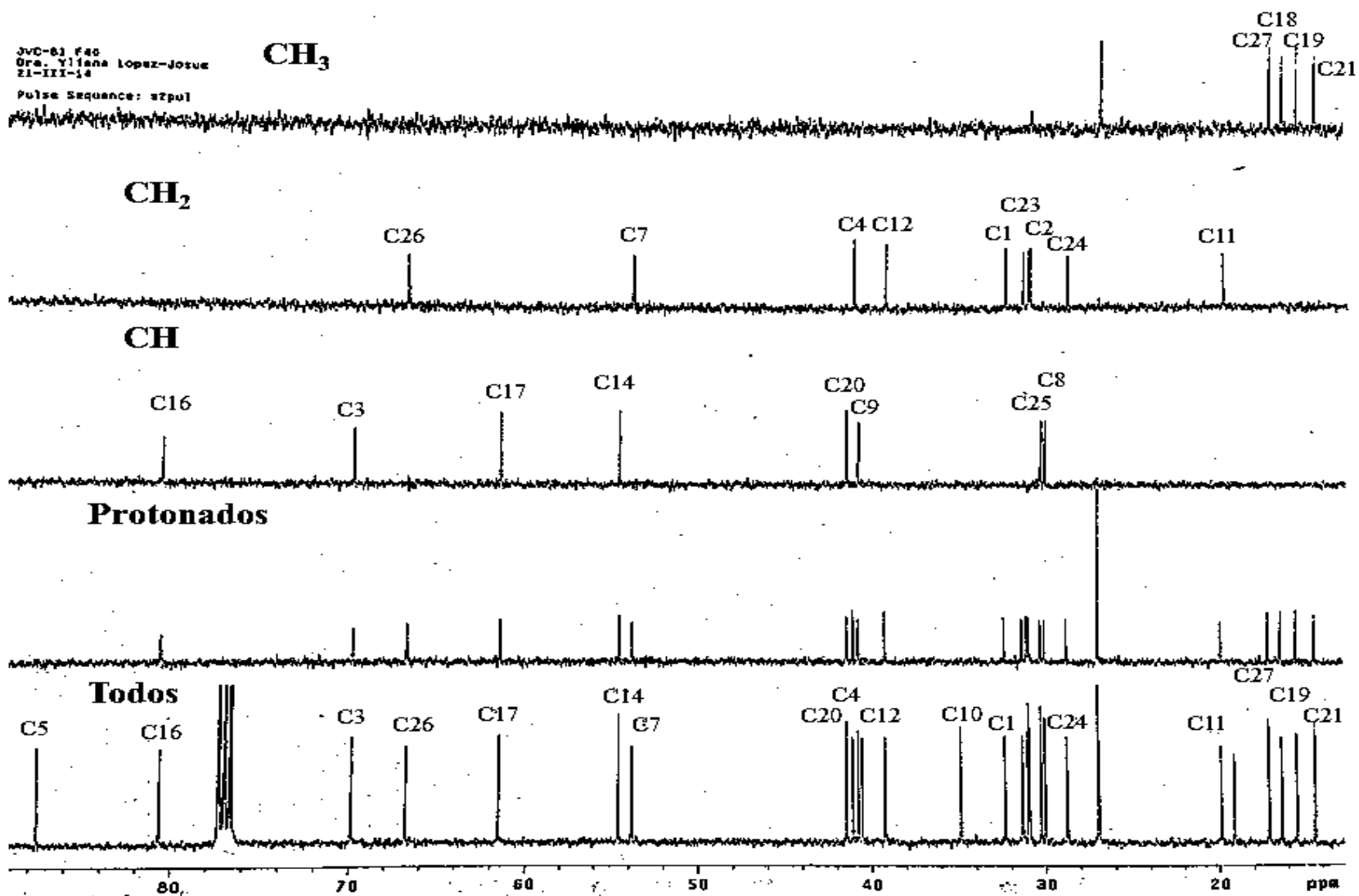
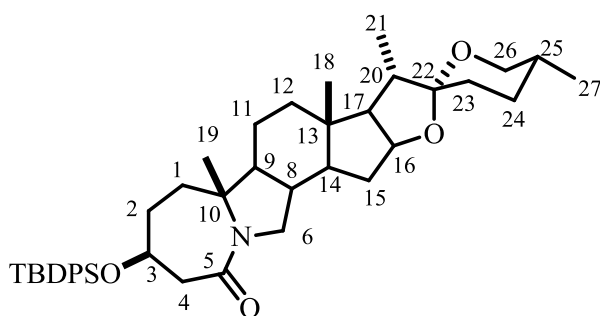


Figura 40. Espectro DEPT del compuesto 59.

Tabla 8. Datos espectroscópicos de RMN para el compuesto 60.



C	δ ppm	^{13}C	^1H (ppm) m [J en Hz]	HMBC (ppm) [número de enlaces]
2	29.7	CH ₂	H-2 m (1.46)	H-4' (2.43) [3]
3	70.5	CH	H-3 m (4.15)	H-4 (3.08) [2], H-4' (2.43) [2], H-1a (1.88) [3], H-2 (1.46) [2]
4	40.3	CH ₂	H-4 m (3.08) H-4' dd (2.43) [11.3, 5.7]	H-2 (1.46) [3]
4a	176.2	C	-	H-4 (3.08) [2], H-6 (3.08) [3], H-4' (2.43) [2]
6	54.0	CH ₂	H-6 m (3.08)	H-8 (2.24) [2]
8	36.6	CH	H-8 m (2.24)	H-6 (3.08) [2], H-14 (1.28) [2]
9	50.1	CH	H-9 m (1.19)	H-6 (3.08) [3], H-12a (1.76) [3], Me-19 (1.08) [3]
10	67.2	C	-	H-6 (3.08) [3], H-2 (1.46) [3], H-9 (1.19) [2], Me-19 (1.08) [2]
11	21.0	CH ₂	H-11 m (1.33)	H-12a (1.76) [2], H-9 (1.19) [2]
12	39.6	CH ₂	H-12a m (1.76) H-12b (1.08)	H-17 (1.76) [3], H-14 (1.28) [3], Me-18 (0.80) [3]
13	42.4	C	-	H-16 (4.40) [3], H-15 α (1.86) [3], H-14 (1.28) [2], H-15 β (1.36) [3], Me-18 (0.80) [2]
14	54.2	CH	H-14 m (1.28)	H-6 (3.08) [3], H-12a (1.76) [3], H-15 β (1.36) [2], Me-18 (0.80) [3]
16	80.9	CH	H-16 m (4.40)	H-17 (1.76) [2], H-14 (1.28) [3], H-15 β (1.36) [2]
17	61.5	CH	H-17 m (1.76)	H-20 (1.85) [2], Me-21 (0.96) [3], Me-18 (0.80) [3]
22	109.4	C	-	H-20 (1.85) [2], H-23 (1.56) [2]

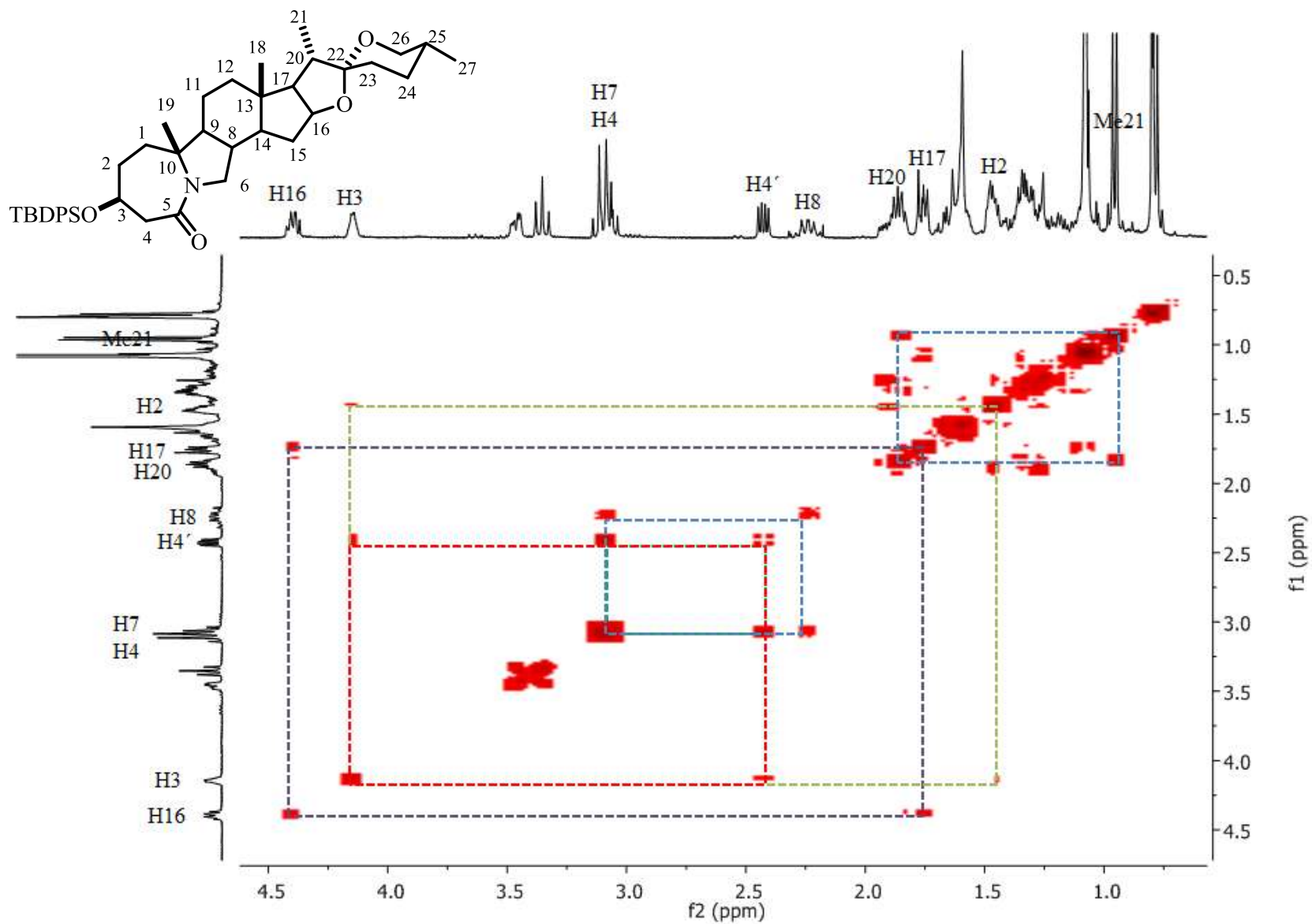


Figura 41. Espectro COSY del compuesto 60.

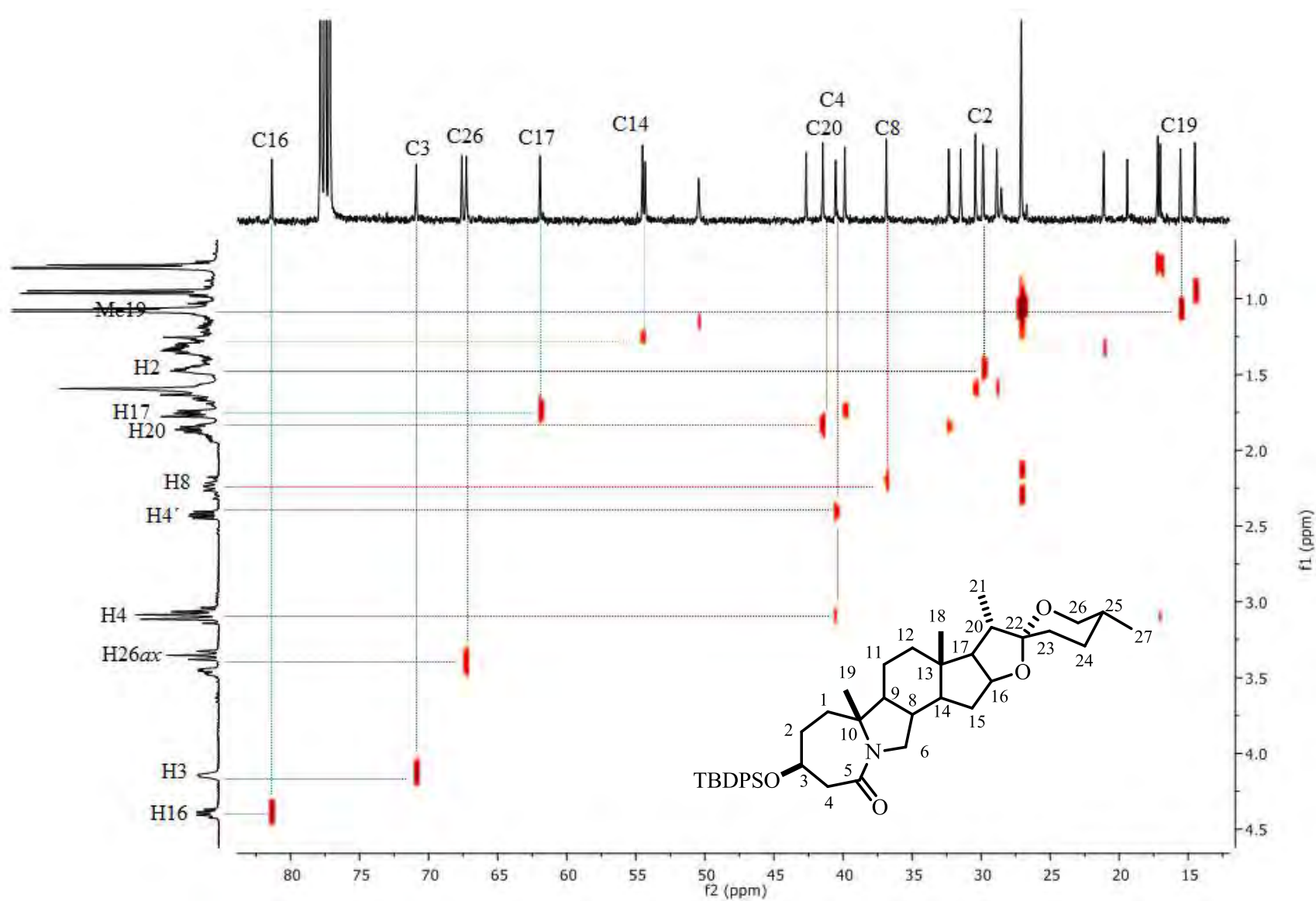


Figura 42. Espectro HETCOR del compuesto 60.

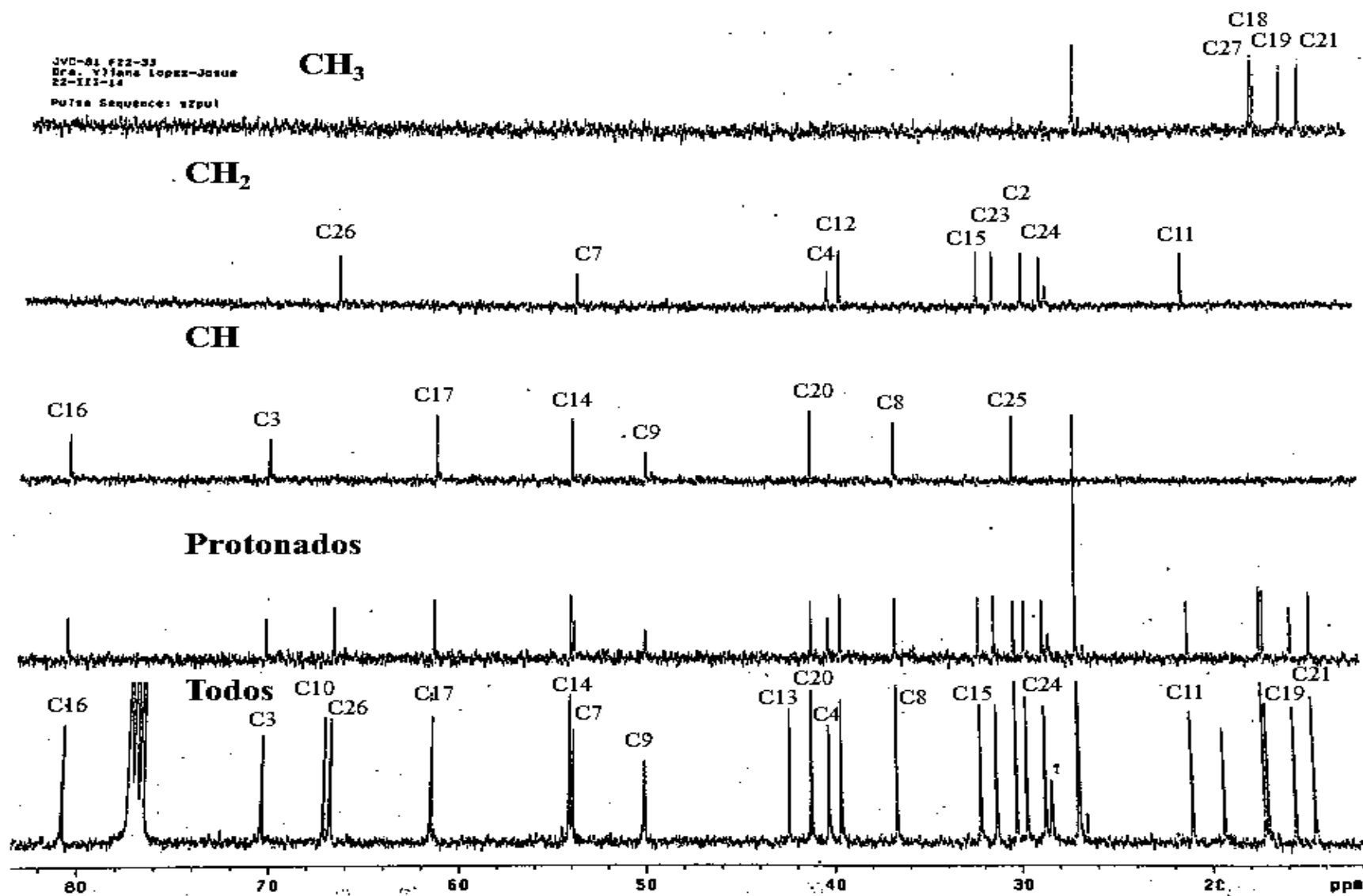


Figura 43. Espectro DEPT del compuesto 60.

ESPECTROS DE INFRARROJO

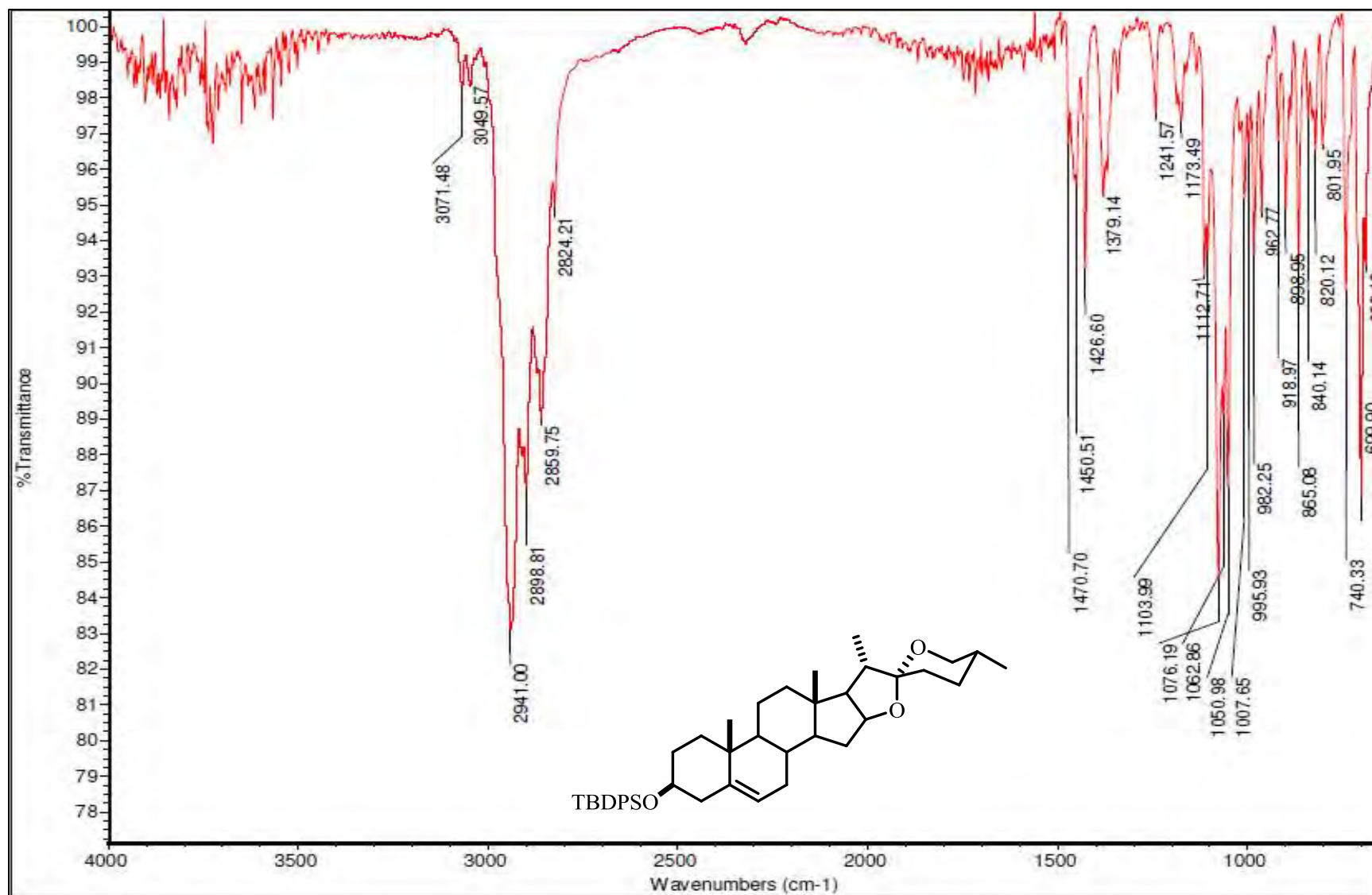


Figura 44. Espectro de IR del compuesto 51.

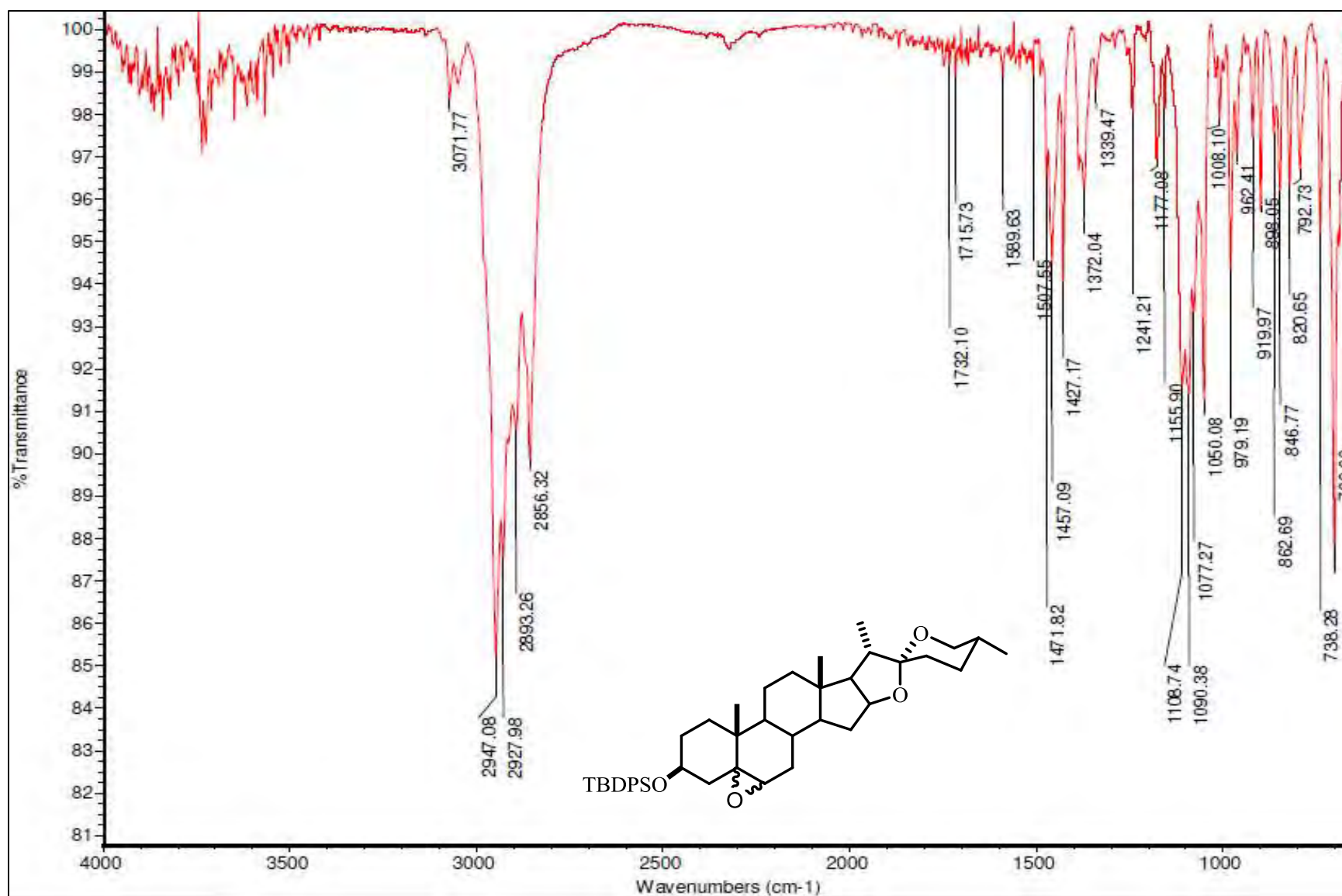


Figura 45. Espectro de IR de los epóxidos 52a/52b.

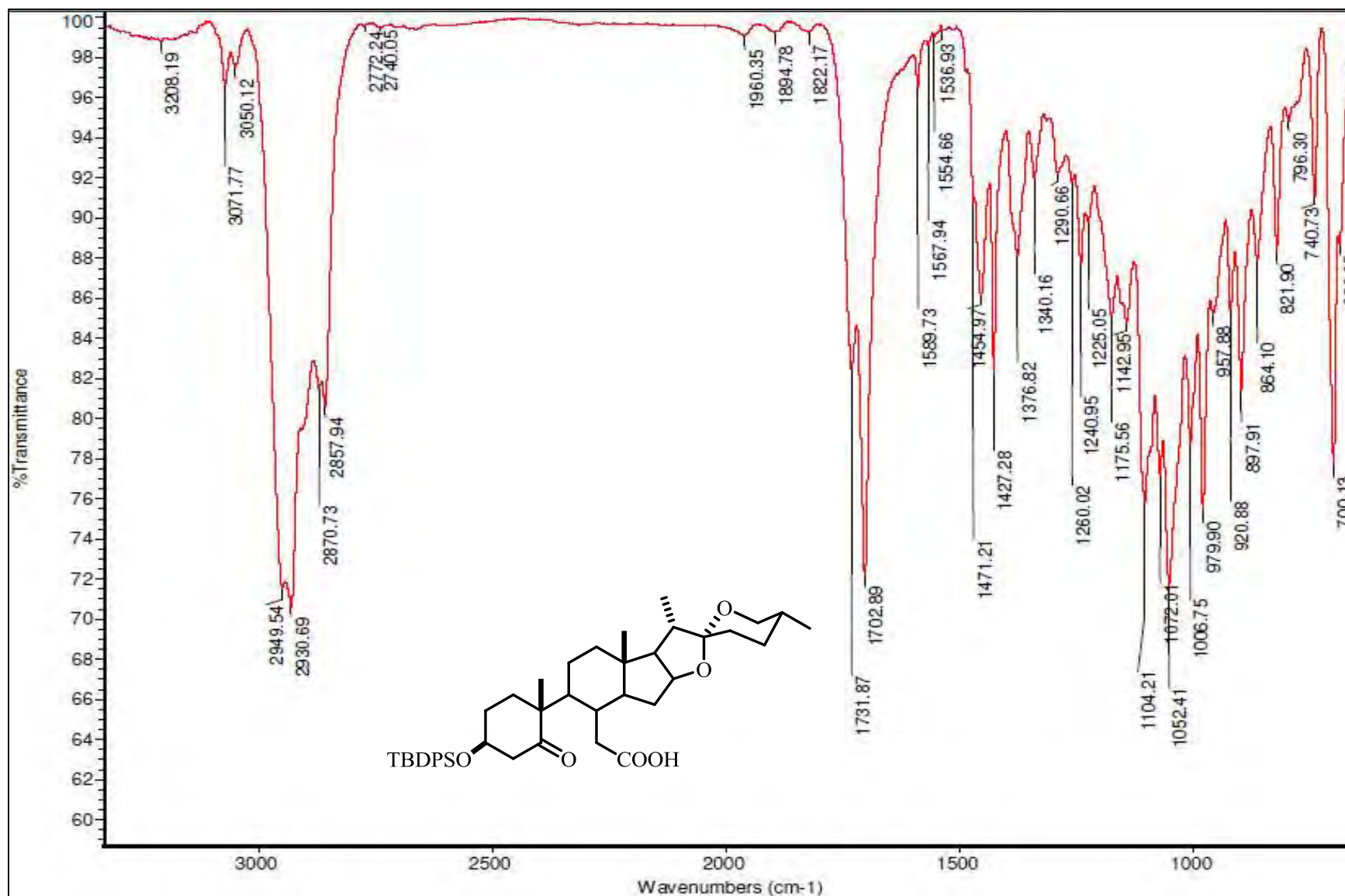


Figura 46. Espectro de IR del compuesto 53.

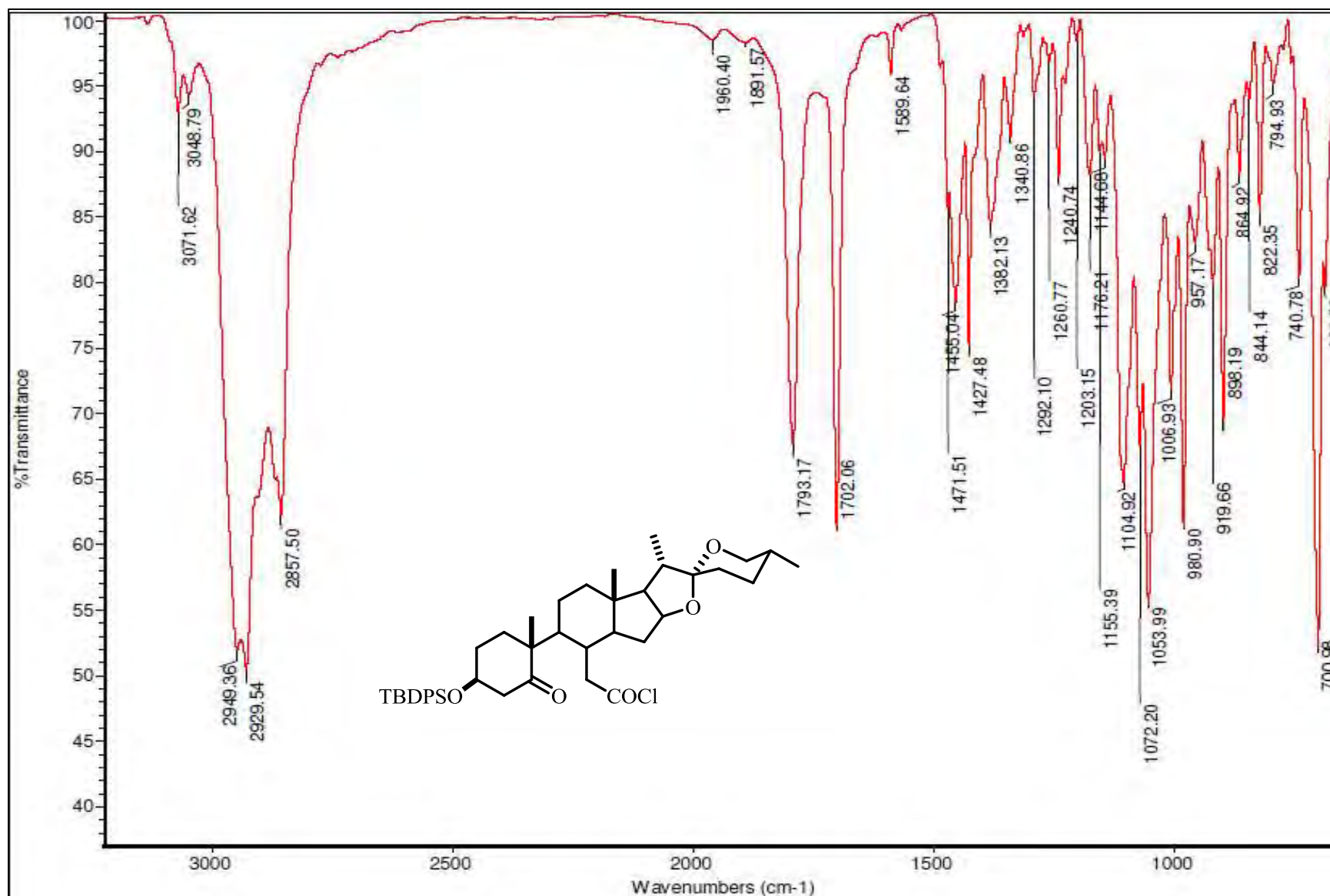


Figura 47. Espectro de IR del compuesto 54.

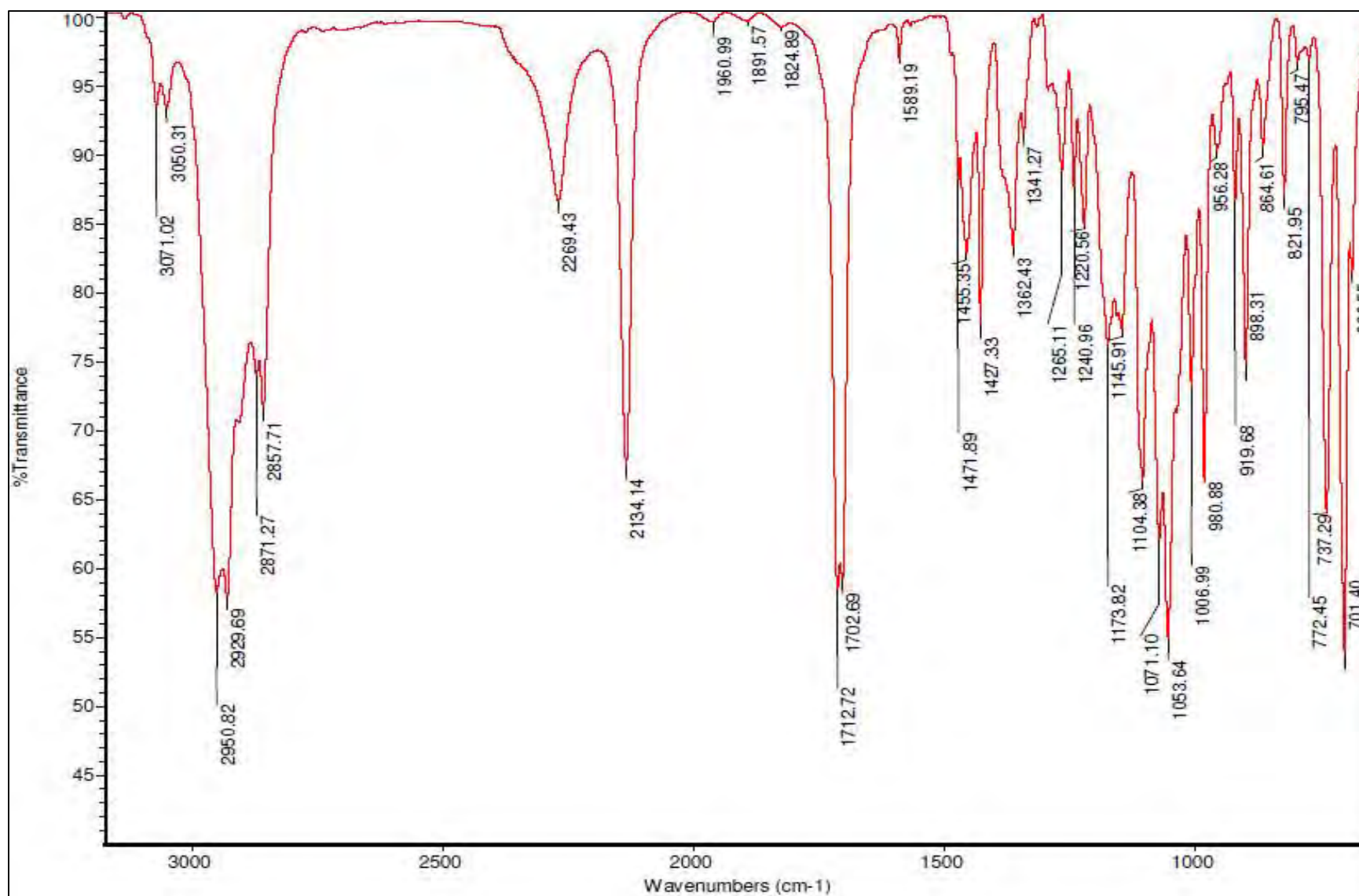


Figura 48. Espectro de IR de la mezcla de compuestos 55 y 56.

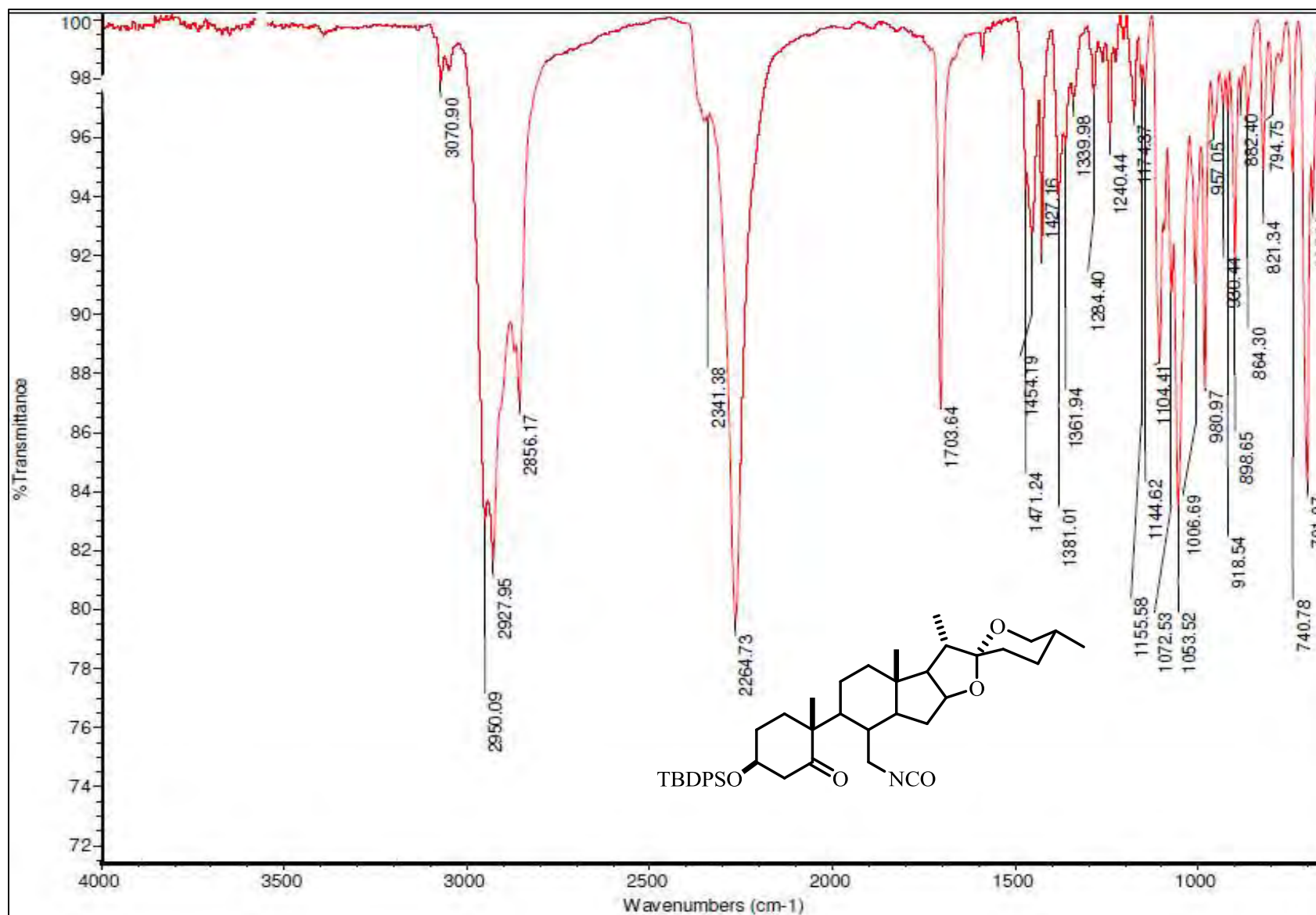


Figura 49. Espectro de IR del compuesto 56.

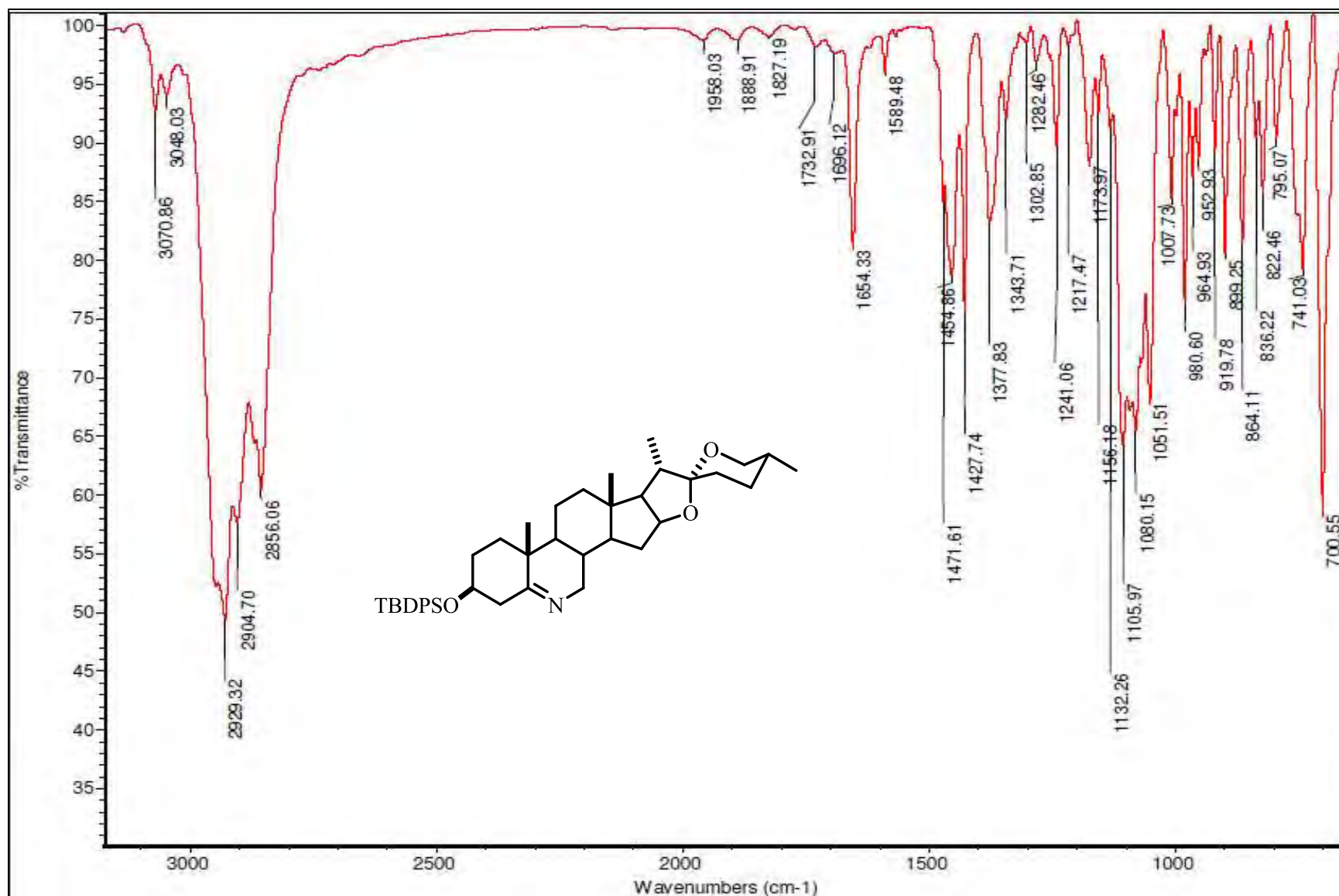


Figura 50. Espectro de IR del compuesto 57.

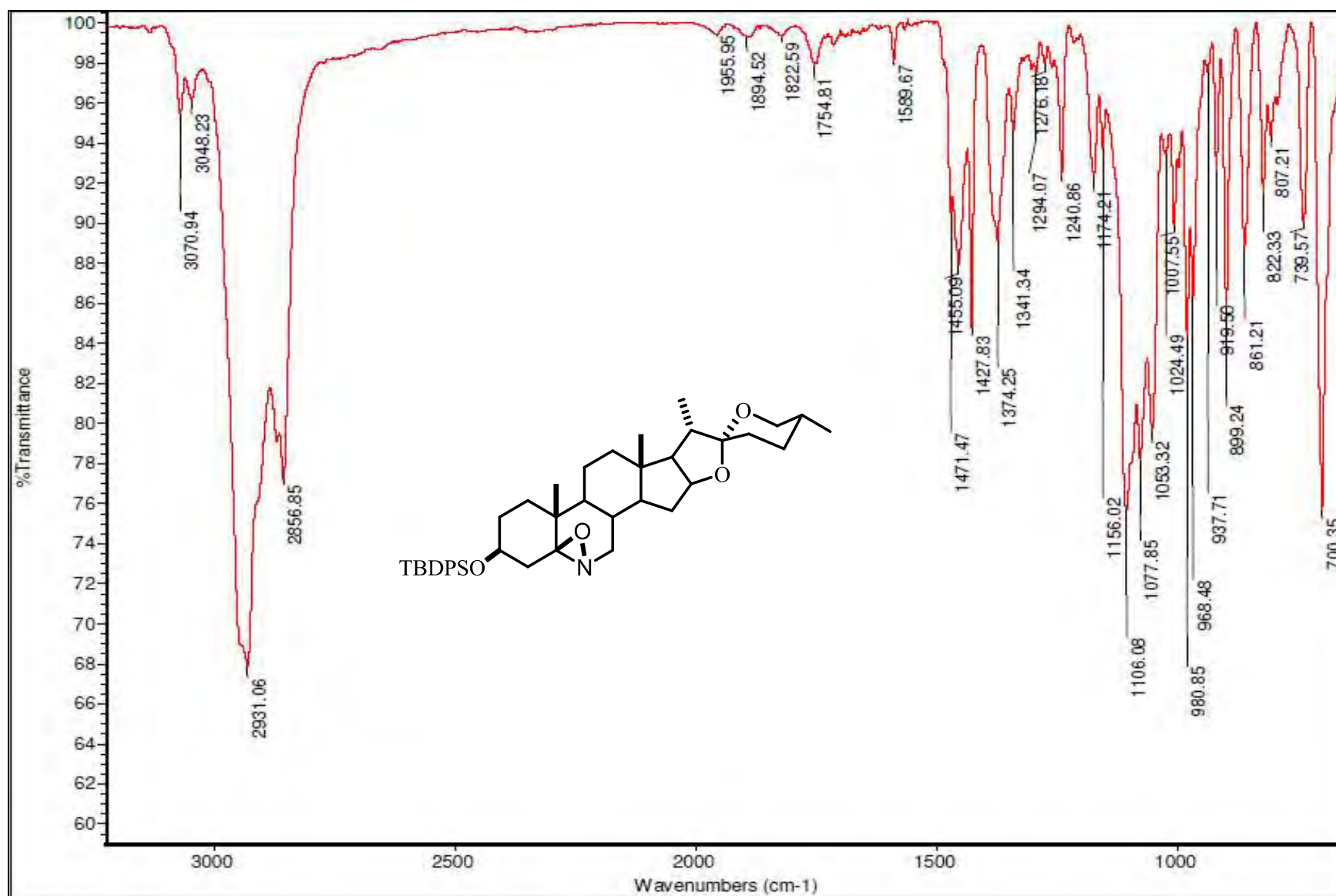


Figura 51. Espectro de IR del compuesto 59.

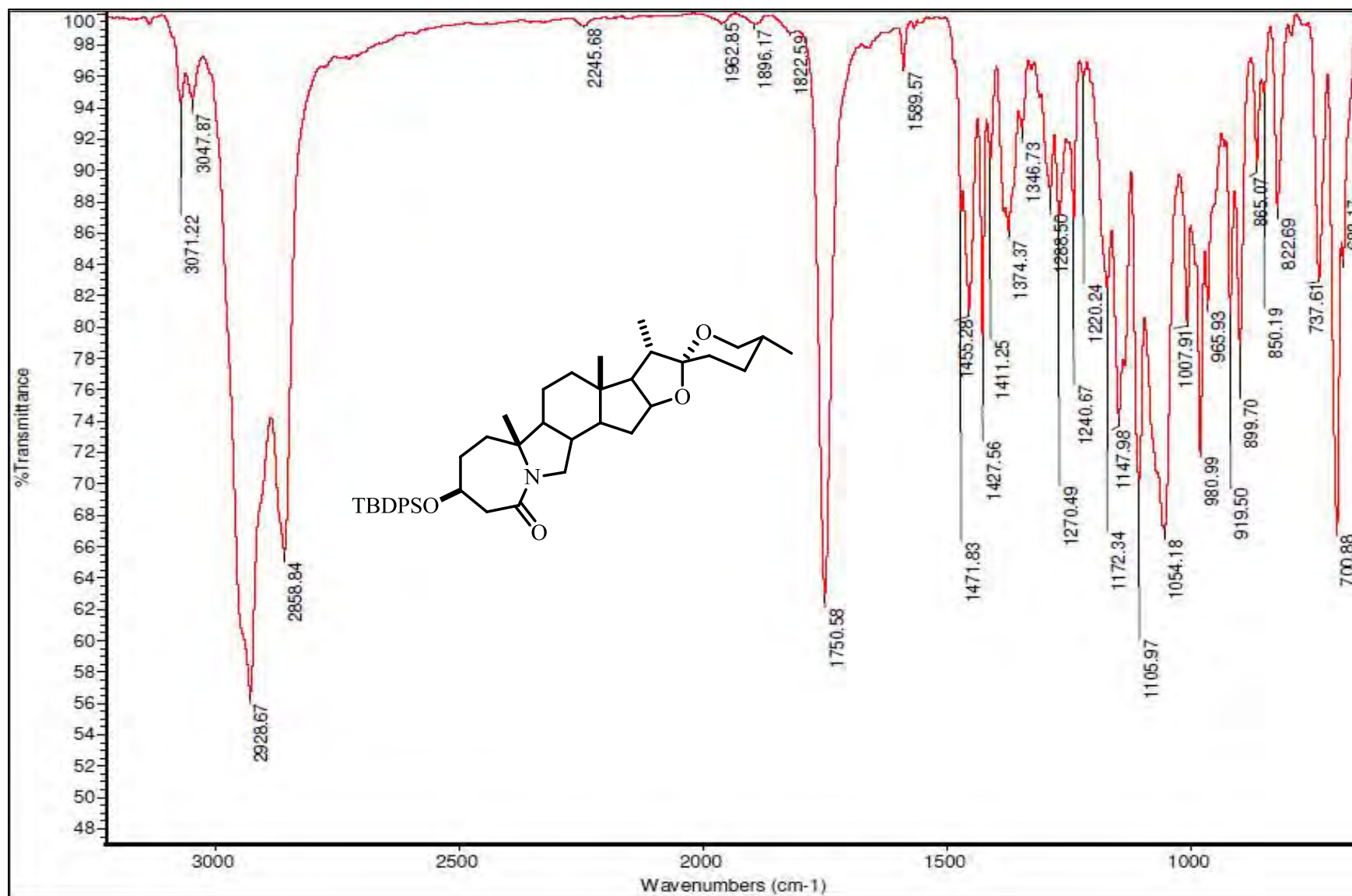


Figura 52. Espectro de IR del compuesto 60.

**DATOS CRISTALOGRÁFICOS DEL COMPUESTO
52A**

Tabla 9. Datos cristalográficos de rayos X del compuesto **52a**.

Datos de cristal	
Fórmula empírica	C ₄₄ H ₆₁ Cl ₃ O ₄ Si
Peso molecular (g/mol)	788.37
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Parámetros de celda	
a (Å)	7.5610(2)
b (Å)	16.0665(5)
c (Å)	35.9299(12)
α	90°
β	90°
γ	90°
Volumen (Å ³)	4364.7(2)
Z	4
Densidad calculada (Mg/m ³)	1.1997
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.277
F(000)	1688
Tamaño del cristal (mm)	0.2x0.18 x 0.09
Datos de colección	
Longitud de onda (Å)	0.71073
Temperatura (K)	293(2)
Intervalos del ángulo Θ	2.98 a 27.68°.
Reflexiones colectadas/únicas	10585/5445
Datos/ restricciones/ parámetros	5445 / 0 / 473
Bondad de ajuste sobre F ²	1.037
Índices del R final	R = 0.0766
[I>2sigma (I)	R _w = 0.2105
Parámetro absoluto de estructura	0.04(17)
Coefficiente de extinción	0.031(6)
ρ mínima (eÅ ⁻³)	-0.353
ρ máxima (eÅ ⁻³)	0.747

Tabla 10. Distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros selectos para el compuesto **52a**.

Distancias de enlace en Å				Ángulos de enlace (°)	
C(3)-O(3)	1.425(6)	C(22)-O(26)	1.433(6)	O(3)-C(3)-C(2)	110.1(4)
C(5)-O(5)	1.460(6)	C(26)-O(26)	1.441(8)	O(5)-C(6)-C(5)	59.9(3)
C(6)-O(5)	1.457(7)	C(28)-Si(1)	1.874(6)	O(26)-C(22)-C(20)	106.7(4)
C(16)-O(16)	1.442(7)	C(34)-Si(1)	1.869(5)	Cl(1)-C(44)-Cl(3)	119.6(7)
C(16)-C(17)	1.539(7)	C(44)-Cl(1)	1.669(12)	C(3)-O(3)-Si(1)	128.9(3)
C(16)-H(16)	0.9800	C(44)-Cl(3)	1.722(13)	O(3)-Si(1)-C(28)	107.7(2)
C(22)-O(16)	1.421(7)	C(40)-Si(1)	1.894(5)	C(28)-Si(1)-C(40)	107.9(3)

Ángulos de torsion (°)			
O(3)-C(3)-C(4)-C(5)	-176.2(4)	O(16)-C(16)-C(17)-C(13)	-110.5(5)
O(5)-C(5)-C(6)-C(7)	101.4(6)	C(17)-C(20)-C(22)-O(26)	86.8(5)
O(5)-C(6)-C(7)-C(8)	73.7(6)	O(26)-C(22)-C(23)-C(24)	-54.1(7)
O(5)-C(5)-C(10)-C(9)-	-41.9(6)	Si(1)-C(28)-C(33)-C(32)	-175.0(5)
C(7)-C(8)-C(14)-C(15)	-59.6(7)	C(7)-C(6)-O(5)-C(5)	-114.7(5)
C(12)-C(13)-C(17)-C(20)	93.2(6)	C(39)-C(34)-Si(1)-O(3)	92.4(6)

