

REACCION DE DOBLES ENLACES CON $\text{NO}_2\text{Na-AcOH}$ EN PRESENCIA DE F_3B

I. Derivados del colestano

POR

A. G. GONZÁLEZ, R. FREIRE, M. G. GARCÍA-ESTRADA, J. A. SALÁZAR y E. SUÁREZ

Departamento de Química Orgánica. Universidad de La Laguna
Instituto de Investigaciones Químicas. C. S. I. C. Tenerife

Recibido el 5 de diciembre de 1971

S U M M A R Y

The reaction of cholesterol with $\text{NaNO}_2/\text{BF}_3$ in AcOH yields its 5 α -acetyl-6-nitrimine derivative, which is easily transformed into cholestan-3 β ,5 α -diol-6-one 5-acetate. A similar treatment of cholest-4-ene gives the acetates of cholestan-5 α -ol-4-one, cholestan-5 β -ol-4-one and of the corresponding 4-nitrimine derivatives. This represents a new method for obtaining α -acetyl- and α,β -unsaturated ketones.

INTRODUCCIÓN

En publicaciones anteriores (1, 2) ya ha sido indicada la formación de derivados 23-nitroimínicos como consecuencia de la acción del $\text{NO}_2\text{Na}/\text{F}_3\text{B}$ en AcOH sobre varias sapogeninas espiroestéricas. Asimismo, se hizo mención de la reactividad, en las condiciones de la reacción, del doble enlace entre C_5 y C_6 , pero sin establecer la naturaleza de los productos originados.

En este trabajo exponemos los resultados obtenidos en el tratamiento de algunos dehidro-colestanos con dicho reactivo. Así, el colesterol Ia conduce al 5-acetato de colestan-3 β ,5 α -diol-6-nitroimina IIa, mientras que el colest-4-eno VI da los acetatos de colestan-5 α -ol-4-nitroimina VIIb y de colestan-5 β -ol-4-nitroimina VIIc, junto con sus correspondientes 4-cetonas VIIa y VIIa. En las mismas condiciones de reacción tanto el colest-2-eno como la colest-4-en-3-ona permanecen inalterados.

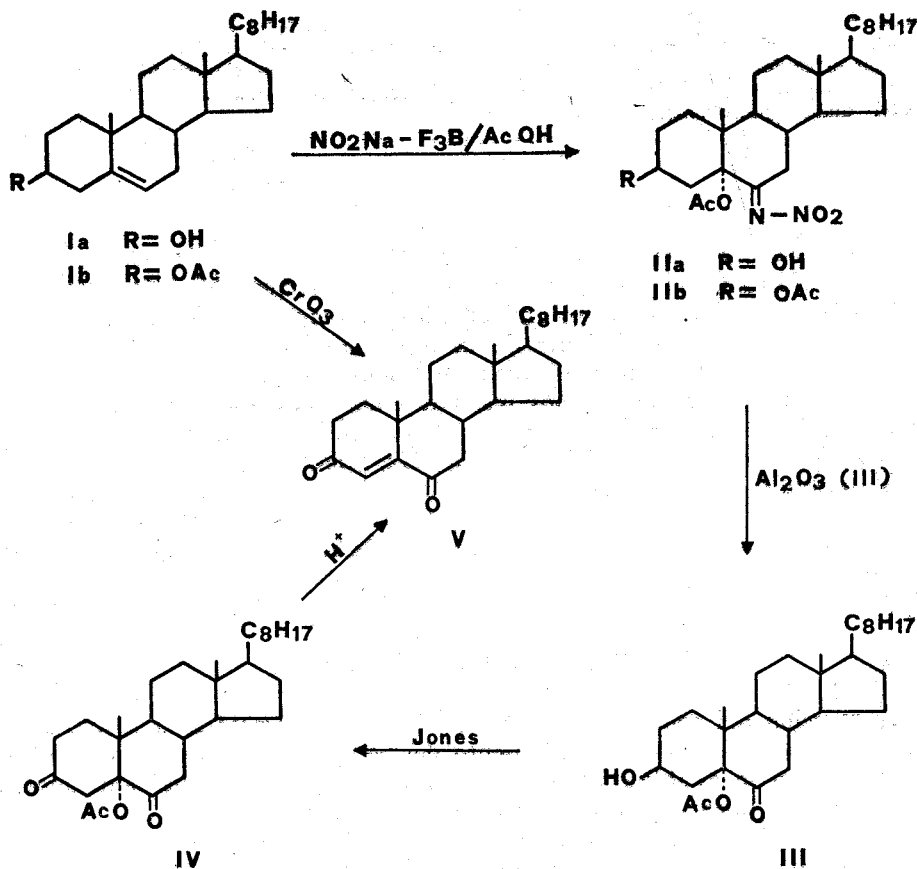
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Por reacción del colesterol Ia con $\text{NO}_2\text{Na}/\text{F}_3\text{B}$ en AcOH a la temperatura ambiente se obtiene, con un rendimiento del 54 %, una sustancia amorfa IIa, cuya estructura se establece como 5-acetato de colestan-3 β ,5 α -diol-6-nitroimina en razón de los datos que a continuación se exponen.

El aspecto IR de IIa no muestra ya las señales características del Δ^5 ; si una absorción a 3600 cm^{-1} que corresponde al hidroxilo en C_3 , mientras que señales a 1745 y 1230 cm^{-1} son asignables a un grupo acetilo. La presencia en IIa de un agrupamiento nitroimínico se deduce por la existencia de absorciones a 1635 ($\text{C}=\text{N}$), 1570 y 1310 cm^{-1} (NO_2), típicas del mismo (3). En concordancia con su espectro IR, en el de RMN (tabla) no se observan señales correspondientes a protones vinílicos, por lo que el Δ^5 ha intervenido en la reacción. El grupo acetilo adicionado, que se muestra como un singulete

de 3H a 7,97 τ , es de naturaleza terciaria, ya que no hay presentes señales de hidrógenos geminales al mismo, y por lo tanto se encuentra situado sobre el C₅. La estereoquímica de dicho carbono puede establecerse como de 5 α -OAc si consideramos que la forma de resonancia del H-C₃, al igual que en el colesterol Ia, sigue siendo la de un multiplete de W_{1/2} de aproximadamente 25 Hz (hay constantes de acoplamiento J_{axial-axial}) (4a). El grupo hidroxilo en C₃ es, por tanto, ecuatorial, por lo que el AcO-C₅ tiene que ser de configuración α .

La sustitución en Ia del OH en C₃ por un grupo acetilo no produce impedimento ni variación en el curso de la reacción. Así, por tratamiento del acetato de colesterol Ib con NO₂Na/F₃B en AcOH se obtiene la nitroimina IIb, C₃₁H₅₀O₆N₂, en cuyo espectro de RMN (tabla) el hidrógeno sobre el C₃ se presenta, de acuerdo con su naturaleza axial (4a), como un multiplete de W_{1/2} = 25 Hz a 5,15 τ . La hidrólisis de IIb en medio ácido conduce a la nitroimina IIa, idéntica en todos los aspectos a la obtenida a partir del colesterol Ia.

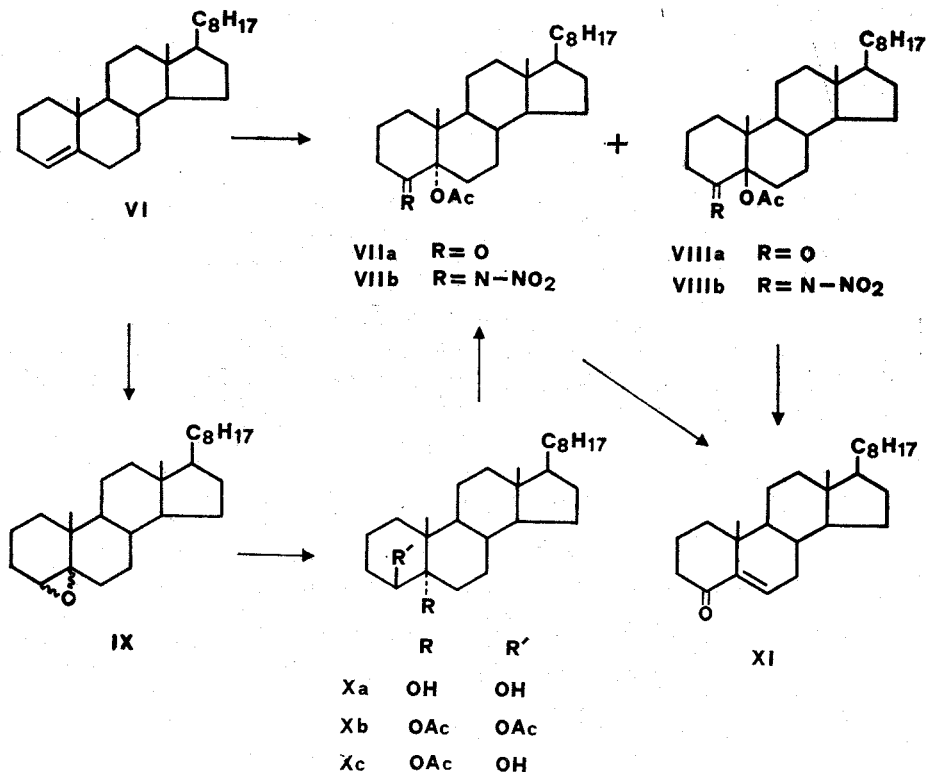


Ya que espectroscópicamente no puede fijarse la posición del agrupamiento nitroimínico, IIa fue transformado en la endiona V siguiendo la secuencia que se indica en el esquema. La hidrólisis del grupo nitroimínico se logró por una prolongada adsorción de IIa en alúmina neutra de actividad III (3).

La cetona obtenida III, C₂₉H₄₈O₄, fue tratada con el reactivo de Jones (5) con objeto de oxidar el hidroxilo en C₃. Las constantes físicas de la dicetona resultante IV, C₂₉H₄₆O₄, son coincidentes con las dadas por la bibliografía para el acetato de colestan-5 α -ol-3,6-diona (6), estando también sus datos espectroscópicos (RMN: véase tabla) en completo acuerdo con esta estructura. La eliminación del acetato terciario en IV, por tratamiento ácido, condujo a la endiona V (7), que fue a su vez obtenida directamente del colesterol Ia por oxidación crómica, de manera similar a como Marker y col. (8) sintetizan la 6-ceto-diosgenona a partir de la diosgenina.

Todo esto, al tiempo que confirma en IIa la posición C₅ para el acetato terciario, sitúa el agrupamiento nitroimínico en C₆, con lo que su estructura queda fijada como 5-acetato de colestan-3 β ,5 α -diol-6-nitroimina.

El comportamiento del colest-4-eno VI frente al NO₂Na/F₃B en AcOH presenta algunas diferencias con respecto al observado para el colesterol Ia. Así, por tratamiento de VI con este reactivo se obtiene una mezcla de los acetatos de colestan-5 α -ol-4-ona VIIa, colestan-5 β -ol-4-ona VIIIa, colestan-5 α -ol-4-nitroimina VIIIb y colestan-5 β -ol-4-nitroimina VIIIb, con un rendimiento global del 60 %.



Tanto el análisis cuantitativo de VIIa, C₂₉H₄₈O₃, como sus datos espectroscópicos están de acuerdo con la estructura indicada. En su espectro IR, dos absorciones a 1735 y 1720 cm⁻¹ corresponden, respectivamente, a los grupos acetato y cetónico. La naturaleza terciaria del primero se deduce por la ausencia en su espectro de RMN (tabla) de señales debidas a protones gemina-

les al mismo. Un cálculo teórico del desplazamiento químico del 19-Me para el acetato de colestán-5 α -ol-4-ona* nos conduce al valor de 9,18 τ , en completo acuerdo con el observado para el mismo (9, 17 τ) en el espectro de RMN de VIIa.

Una confirmación química de la estructura propuesta para VIIa se logró por su síntesis parcial a partir del colest-4-eno VI. El tratamiento de VI con ácido m-cloro-perbenzónico condujo a la mezcla de epóxidos IX. Por hidrólisis de éstos con ClO₄H en acetona (9) y acetilación del crudo de la reacción por disolución en anhídrido acético en presencia de ácido p-toluen-sulfónico (10) se obtuvo Xb. Su hidrólisis con CO₃Na₂ en metanol condujo al 5-acetato de colestán-4 β ,5 α -diol X_C, C₂₉H₅₀O₃, en cuyo espectro de RMN (tabla) el H-C₄ se presenta como un multiplete de W_{1/2} = 6 Hz a 5,34 τ , lo que está de acuerdo con la configuración axial del grupo hidroxilo situado sobre C₄ (4a). Ya que la oxidación de X_C con CrO₃/AcOH/H₂O da la cetona VIIa, idéntica a la obtenida directamente por tratamiento del colest-4-eno VI con NO₂Na/F₃B/AcOH, la estructura de VIIa se establece como acetato de colestán-5 α -ol-4-ona.

El producto VIIIa, aislado también en el tratamiento del colest-4-eno VI con NO₂Na/F₃B/AcOH, tiene la fórmula empírica C₂₉H₄₈O₃. Su espectro IR muestra absorciones a 1745 y 1730 cm⁻¹, correspondientes al acetato en C₅, cuya naturaleza terciaria se establece por espectroscopia de RMN, y a la cetona en C₄, respectivamente. La eliminación del grupo acetilo en VIIIa, por reflujo con HCl en etanol, condujo a la cetona α , β -insaturada XI ($\bar{\nu}_{\max}$ 1690 y 1630 cm⁻¹; λ_{\max} 244 nm), en la que el H-C₆ se muestra como un multiplete de W_{1/2} = 12 Hz a 3,54 τ .

Ya que la misma sustancia XI fue obtenida por un tratamiento similar del acetato de colestán-5 α -ol-4-ona VIIa, éste y VIIIa difieren tan sólo en la configuración del C₅. Por lo tanto, VIIIa tiene la estructura de acetato de colestán-5 β -ol-4-ona.

En cuanto a las dos restantes sustancias aisladas, VIIb y VIIIb, sus estructuras se establecen, respectivamente, como los acetatos de colestán-5 α -ol-4-nitroimina y de colestán-5 β -ol-4-nitroimina en razón a sus fórmulas empíricas, C₂₉H₄₈O₄N₂, y a sus datos espectroscópicos. Los espectros IR de ambas presentan las señales características de un agrupamiento nitroimínico (3) y de un grupo acetilo. La ausencia en sus espectros de RMN de señales asignables a protones geminales a dichos grupos acetatos indica que éstos son terciarios.

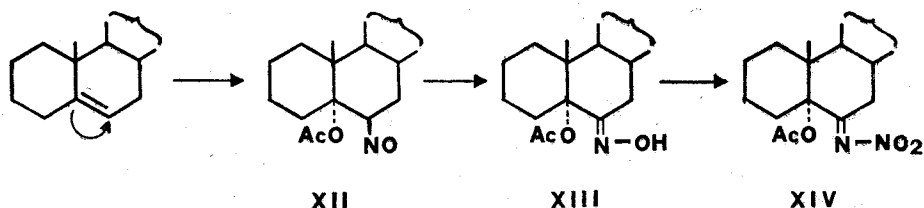
Los intentos para lograr la hidrólisis del grupo nitroimínico, tanto en VIIb como en VIIIb, empleando los métodos comúnmente utilizados con estos fines (adsorción sobre gel de sílice o alúmina, reflujo en dioxano acuoso) (3) no dieron resultado alguno. La distinción entre los dos isómeros en C₅ puede, sin embargo, realizarse por espectroscopia de RMN si consideramos que las posiciones C₄ y C₆ son simétricas con respecto al 19-Me para una configuración 5 α -OAc, con lo que las contribuciones de un grupo nitroimínico al desplazamiento químico de dicho metilo deben ser prácticamente iguales tanto si está sobre uno como sobre el otro carbono (4c). Así, un cálculo teórico del desplazamiento químico del 19-Me para una sustancia con estructura de acetato de colestán-5 α -ol-6-nitroimina** conduce al valor de 9,01 τ . Por lo tanto, VIIb

* Cálculo teórico: τ_{III} — contrib. (3 β -OH) — contrib. (6-ona) + contrib. (4-ona) = 9,17 + 0,03 — 0,05 + 0,03 = 9,18 τ . Las contribuciones indicadas están tomadas de (4b).

** τ_{IIIa} — contrib. (3 β -OH) = 8,98 + 0,03 = 9,01 τ . Esta contribución está tomada de (4b).

tiene la configuración 5 α -OAc (19-Me a 9,00 τ) y su epímero en C₅, VIIIb, la de 5 β -OAc (19-Me a 8,84 τ).

El tratamiento con NO₂Na/F₃B en AcOH del colest-2-eno y de la colest-4-en-3-ona condujo tan sólo a material de partida, incluso si se prolongaba el tiempo de reacción y aumentaba la concentración del HNO₂ en el medio.



Los resultados obtenidos sugieren para esta reacción un mecanismo similar al descrito en el caso de la adición de FNO a dobles enlaces esteroidales (3): el derivado acetil-nitroso XII, que se forma en un primer paso, tautomeriza a la oxima XIII, la cual, por posterior nitrosilación en las condiciones de la reacción, conduce a la acetil-nitroimina XIV.

T A B L A
Desplazamientos químicos (τ) en CDCI₃ *

Sustancia	H-C ₃	OAc-C ₅	19-Me	18-Me	H-C ₄
5-Acetato de colestán-3 β ,5 α -diol-6-nitroimina IIa	6,20 m[25]	7,97 s	8,98 s	9,32 s	—
Diacetato de colestán-3 β ,5 α -diol-6-nitroimina IIB	5,15 m[25]	7,88 s	8,97 s	9,34 s	—
Acetato de colestán-5 α -ol-3,6-diona IV	—	7,94 s	8,96 s	9,34 s	6,38-7,09 7,16-7,41 AB (2H)
Colest-4-en-3,6-diona V	—	—	8,83 s	9,28 s	3,94 s
Acetato de colestán-5 α -ol-4-ona VIIa	—	7,87 s	9,17 s	9,33 s	—
Acetato de colestán-5 α -ol-4-ona VIIa	—	7,91 s	8,85 s	9,35 s	—
Acetato de colestán-5 α -ol-4-nitroimina VIIb	—	7,84 s	9,00 s	9,32 s	—
Acetato de colestán-5 α -ol-4-nitroimina VIIb	—	7,91 s	8,84 s	9,34 s	—
5-Acetato de colestán-4 β ,5 α -diol Xc	—	7,95 s	8,77 s	9,34 s	5,34 m[6]
Colest-5-en-4-ona XI	—	—	9,05 s	9,32 s	3,54 ** m[12]

* Entre corchetes: anchura media $W_{1/2}$ en Hz.

** Corresponde al H-C₄.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión, determinados en un aparato Kofler, están sin corregir. Los compuestos se cristalizaron de MeOH, mientras no se indique lo contrario. Las actividades ópticas se midieron en CHCl_3 en un polarímetro Perkin-Elmer mod. 141, los espectros IR en un espectrofotómetro Perkin-Elmer mod. 237, y los de RMN en un aparato Perkin-Elmer mod. R-10 (60 MHz) utilizando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna. En las cromatografías preparativas en columna seca se empleó gel de sílice Merck 0,05-0,2 mm como soporte. Los microanálisis se realizaron en el Instituto de Química Orgánica General, Madrid.

5-Acetato de colestán-3 β ,5 α -diol-6-nitroimina IIa, a partir de colesterol Ia.—A 1,0 g de colesterol Ia en 28 ml de AcOH glacial se añadieron 7 ml de complejo de F₃B-éter sulfúrico (48 %) y 1,4 g de NO_2Na en porciones durante siete horas a la temperatura ambiente y con agitación. A su término se vertió sobre agua y, una vez neutralizado el AcOH con KOH acuoso, se extrajo con CHCl_3 , lavándose seguidamente éste con solución acuosa saturada de CO_3HNa y agua. La cromatografía preparativa en columna seca (benceno/EtOAc 8:2) de la mezcla obtenida, una vez secado el extracto clorofórmico sobre SO_2Na_2 y concentrado a vacío, condujo a 130 mg de material de partida Ia y a 540 mg de IIa (amorfo). IR: ν_{max} (CHCl_3) 3600 (OH), 1745, 1230 (OAc), 1635 (C = N), 1570 y 1310 cm^{-1} (NO_2). RMN: véase tabla.

Diacetato de colestán-3 β ,5 α -diol-6-nitroimina IIb a partir de acetato de colesterol Ib.—A 0,7 g de acetato de colesterol Ib en 20 ml de AcOH glacial se añadieron 5 ml de complejo de F₃B-éter sulfúrico (48 %) y 1,0 g de NO_2Na , tratándose la mezcla de la forma indicada en la obtención de IIa. La cromatografía preparativa en columna seca (benceno) del extracto condujo a 80 mg de material de partida Ib y 450 mg de IIb, p. f. 169-171,5°, $[\alpha]_{\text{D}} -48^\circ$ (c 0,456 %). IR: ν_{max} (CHCl_3) 1740 (OAc), 1635 (C = N), 1570 y 1315 cm^{-1} (NO_2). RMN: véase tabla.

Análisis.—Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{N}_2$: C, 68,10; H, 9,22; N, 5,12. Encontrado: C, 68,11; H, 9,17; N, 5,32.

Por hidrólisis de IIb con HCl/MeOH al 5 % a la temperatura ambiente durante dos días se obtuvo IIa. Su espectro IR es superponible con el de la sustancia IIa obtenida a partir del colesterol Ia.

5-Acetato de colestán-3 β ,5 α -diol-6-ona III a partir de IIa.—A 0,1 g de IIa en 40 ml de benceno/éter de petróleo (1:1) se añadió alúmina neutra de actividad III hasta consistencia pastosa, dejando la mezcla a la temperatura ambiente durante setenta y ocho horas. Una vez diluida con CHCl_3 , filtrada y llevada a sequedad, fue cromatografiada en columna seca (benceno/EtOAc 8:2). Se obtuvieron así 20 mg de producto de partida IIa y 63 mg de III, p. f. 183-184° (acetona-éter de petróleo), $[\alpha]_{\text{D}} -14^\circ$ (c 0,128 %). IR: ν_{max} (CHCl_3) 3605 (OH) y 1740 cm^{-1} (OAc y C = O). RMN: τ 6,40 (1H, m, $W_{1/2} = 30$ Hz, H—C₃), 7,88 (3H, s, OAc), 9,10 (3H, d, J = 6 Hz, 21-Me), 9,13 (6H, d, J = 6 Hz, 26-Me, 27-Me), 9,17 (3H, s, 19-Me) y 9,34 (3H, s, 18-Me).

Análisis.—Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4$: C, 75,61; H, 10,50. Encontrado: C, 75,66; H, 10,36.

Acetato de colestán-5 α -ol-3,6-diona IV a partir de III.—A 40 mg de III en 15 ml de acetona se añadió gota a gota, con agitación a la temperatura ambiente, reactivo de Jones, realizándose cada adición cuando el color rojizo de la disolución desaparecía. Después de hora y media se añadió 1 ml de EtOH, se vertió sobre agua y se extrajo con CHCl_3 . Una vez lavada la fase orgánica con agua y secada sobre SO_2Na_2 , se llevó a sequedad obteniéndose 39,2 mg de IV, p. f. 162-165°, $[\alpha]_{\text{D}} 0^\circ$ (c, 0,128 %). IR: ν_{max} (BrK) 1745 (OAc) y 1725 cm^{-1} (C = O). RMN: véase tabla.

Análisis.—Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_4$: C, 75,94; H, 10,11. Encontrado: C, 75,96; H, 10,23.

Colest-4-en-3,6-diona V a partir de IV.—A 22 mg de IV en 10 ml de EtOH se agregaron 0,5 ml de H_2SO_4 concentrado, reflujiéndose a continuación la mezcla durante quince minutos. A su término, se vertió sobre agua y se extrajo con CHCl_3 , lavándose éste con solución acuosa de CO_3HNa y con agua. Una vez secado sobre SO_2Na_2 y concentrado a vacío, el producto de la reacción se purificó por cromatografía preparativa en capa gruesa (benceno/EtOAc 9:1; gel de sílice Merck PF_{254 + 366}, 0,5 mm espesor). Se obtuvieron así 15,2 mg de V, p. f. 122-124° (acetona), $[\alpha]_{\text{D}} -40^\circ$ (c 0,120 %), λ_{max} (EtOH) 253 nm. IR: ν_{max} (CS_2) 1690 cm^{-1} (C = O). RMN: véase tabla.

Colest-4-en-3,6-diona V a partir del colesterol Ia.—A 0,5 g de colesterol Ia en 20 ml de AcOH glacial se añadieron 15 ml de $\text{CrO}_3/\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1 g/ 18 ml/ 4 ml) agitándose la mezcla

a la temperatura ambiente durante tres horas. Una vez vertida sobre agua y neutralizado el AcOH con solución acuosa de KOH, el producto de reacción se extrajo con CHCl₃, lavándose éste con agua, soluciones acuosas diluidas de HCl y CO₃HNa y con agua. Por cromatografía preparativa en columna seca (benceno-EtOAc 9:1) se obtuvieron 320 mg de V, p.f. 125-125,5° (acetona), $[\alpha]_D - 42^\circ$ (c 0,244 %), λ_{\max} (EtOH) 253 nm. Su espectro IR es superponible con el de la sustancia V obtenida a partir de IV.

Analisis.—Calculado para C₂₇H₄₂O₂: C, 81,35; H, 10,62. Encontrado: C, 81,38; H, 10,51.

Tratamiento del colest-4-eno VI con NO₂Na/F₃B/AcOH.—A 0,9 g de VI en 30 ml. de AcOH glacial se añadieron 9 ml de complejo de F₃B-éter sulfúrico (48 %) y 1,3 g de NO₂Na en porciones durante siete horas, tratándose y recuperándose la mezcla de la reacción de la misma forma que se indicó en la obtención de IIa. Por cromatografía en columna seca (benceno/éter de petróleo 7:3) se obtuvieron 175 mg de VIIb, 160 mg de VIIIb, 95 mg de VIIIa y 115 mg de VIIa.

Acetato de colestan-5 α -ol-4-nitroimina VIIb, p.f. 186-187°, $[\alpha]_D + 116^\circ$ (c 0,332 %). IR: ν_{\max} (CHCl₃) 1745 (OAc), 1637 (C = N), 1570 y 1320 cm⁻¹ (NO₂). RMN: véase tabla.

Analisis.—Calculado para C₂₉H₄₈O₄N₂: C, 71,27; H, 9,90; N, 5,73. Encontrado: C, 71,04; H, 9,78; N, 5,61.

Acetato de colestan-5 β -ol-4-nitroimina VIIIb, p.f. 178-181°, $[\alpha]_D - 37^\circ$ (c 0,202 %). IR: ν_{\max} (CHCl₃) 1745 (OAc), 1635 (C = N), 1570 y 1320 cm⁻¹ (NO₂). RMN: véase tabla.

Analisis.—Calculado para C₂₉H₄₈O₄N₂: C, 71,27; H, 9,90; N, 5,73. Encontrado: C, 70,96; H, 9,92; N, 5,50.

Acetato de colestan-5 β -ol-4-ona VIIIa, p.f. 136-138° (acetona-éter petróleo), $[\alpha]_D + 21^\circ$ (c 0,164 %). IR: ν_{\max} (BrK) 1745 (OAc), 1730 cm⁻¹ (C = O). RMN: véase tabla.

Acetato de colestan-5 α -ol-4-ona VIIa, doble p.f. 130-131,5 y 151-153°, $[\alpha]_D + 42^\circ$ (c 0,180 %). IR: ν_{\max} (BrK) 1735 (OAc), 1720 cm⁻¹ (C = O). RMN: véase tabla.

Analisis.—Calculado para C₂₉H₄₈O₃: C, 78,33; H, 10,88. Encontrado: C, 77,97; H, 10,83.

Colestan-4 β ,5 α -diol Xa a partir del colest-4-eno VI.—A 0,94 g de VI en 45 ml de CH₂Cl₂ enfriados a 0° se añadieron 0,9 g de ácido m-cloro-perbenzoico, dejándose la mezcla en la oscuridad y a la temperatura ambiente durante diecisiete horas. A su término se vertió sobre agua, se extrajo con CHCl₃ y se lavó éste sucesivamente con soluciones acuosas diluidas de KOH, IK y S₂O₅Na₂ y con agua. El extracto clorofórmico, una vez secado sobre SO₄Na₂, fue llevado a sequedad, obteniéndose aproximadamente 1 g de la mezcla de epóxidos IX. Esta, sin otra purificación, se disolvió en 30 ml de acetona y se añadieron 0,8 ml de HClO₄ al 7 %. Después de dieciséis horas en reposo a la temperatura ambiente la mezcla de la reacción se vertió sobre agua, se extrajo con CHCl₃ y éste se lavó con agua. Por cromatografía preparativa en columna seca (benceno/EtOAc 9:1) del extracto clorofórmico, una vez secado sobre SO₄Na₂ y llevado a sequedad, se obtuvieron 0,65 g del diol Xa. RMN: τ 6,45 (1H, m, W_{1/2} = 6 Hz, H-C₄), 8,82 (3H, s, 19-Me), 9,13 (6H, d, J = 6 Hz, 26-Me, 27-Me) y 9,34 (3H, s, 18-Me).

5-Acetato de colestan-4 β ,5 α -diol Xc a partir de Xa.—A 0,15 g de Xa en 20 ml de Ac₂O se añadieron 45 mg de ácido p-toluen-sulfónico y se calentó la mezcla durante quince minutos a 100°. A su término se vertió sobre agua, se neutralizó el AcOH resultante con CO₃HNa y se extrajo con CHCl₃. Una vez lavado éste con agua, secado sobre SO₄Na₂ y llevado a sequedad, se obtuvieron 110 mg de Xb. RMN: τ 4,25 (1H, m, W_{1/2} = 7 Hz, H-C₄), 7,94 (6H, s, AcO-C₄, AcO-C₅), 8,81 (3H, s, 19-Me), 9,13 (6H, d, J = 6 Hz, 26-Me, 27-Me) y 9,33 (3H, s, 18-Me).

Por saponificación de Xb (100 mg) con solución saturada de CO₃Na, en MeOH a la temperatura ambiente se obtuvieron 76 mg de Xc, p.f. 189-193°, $[\alpha]_D + 46^\circ$ (c 0,318 %). RMN: véase tabla.

Analisis.—Calculado para C₂₉H₅₀O₃: C, 77,97; H, 11,28. Encontrado: C, 78,00; H, 11,37.

Acetato de colestán-5 α -ol-4-ona VIIa a partir de Xc.—A 55 mg de Xc en 6 ml de AcOH se añadieron en porciones, y con agitación durante treinta minutos, 1,5 ml de CrO₃/AcOH/H₂O (1 g/ 18 ml/ 4 ml). El producto de la reacción fue recuperado de la forma indicada en la obtención de V a partir de Ia. Una vez purificado por cromatografía preparativa en capa gruesa (Benceno/EtOAc 95:5; gel de sílice Merck PF₂₅₄ + ³⁶⁶, 0,5 mm espesor) se obtuvieron 30 mg de VIIa, doble p.f. 130-132 y 149-151,5°, $[\alpha]_D + 43^\circ$ (c 0,240 %). Sus espectros IR y de RMN son superponibles con los de la sustancia VIIa obtenida directamente por tratamiento del colest-4-eno VI con NO₂Na/F₃B/AcOH.

Coolest-5-en-4-ona XI a partir de VIIa.—A 0,1 g de VIIa en 50 ml de EtOH se añadieron 15 ml de ClH concentrado y se refluó la mezcla durante 30 minutos. A su término se vertió sobre agua, se extrajo con CHCl_3 , lavándose éste con solución acuosa de CO_2HN_3 y con agua, se secó sobre SO_4Na_2 y se llevó a sequedad a vacío. Se obtuvieron 70 mg de XI, p.f. 107-109°, λ_{max} (EtOH) 244 nm. IR: ν_{max} (CS_2) 1690 y 1628 cm^{-1} (cetona α,β -insaturada). RMN: véase tabla.

Coolest-5-en-4-ona XI a partir de VIIIa.—A 80 mg de VIIIa en 40 ml de EtOH se añadieron 12 ml de ClH concentrado, refluándose a continuación la mezcla durante una hora. El producto de la reacción fue recuperado de la forma que se indicó en el apartado anterior, obteniéndose 48 mg de XI, p.f. 107-110°, λ_{max} (EtOH) 244 nm. Su espectro IR es superponible con el de la sustancia XI obtenida a partir de VIIa.

AGRADECIMIENTO

Dos de los autores (R. F. y J. A. S.) agradecen al Ministerio de Educación y Ciencia las ayudas recibidas para "Formación del Personal Investigador". Este trabajo ha sido realizado dentro del "Programa de Investigación" suscrito con el Ministerio de Educación y Ciencia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) GONZÁLEZ, A. G., FREIRE, R., GARCÍA-ESTRADA, M. G., SALAZAR, J. A. y SUÁREZ, E.; estos *ANALES*, **67**, 903 (1971).
- (2) GONZÁLEZ, A. G., FREIRE, R., GARCÍA-ESTRADA, M. G., SALAZAR, J. A. y SUÁREZ, E.; *Tetrahedron*, **28**, 1289 (1972).
- (3) BOSWELL JR., G. A.; *J. Org. Chem.*, **33**, 3699 (1968).
- (4) BHACCA, N. S. y WILLIAMS, D. H.; *Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, Holden-Day, San Francisco, 1962. a) pág. 77; b) pág. 19; c) pág. 29.
- (5) BOWDEN, K., HEILBRON, I. M., JONES, E. R. H. y WEEBON, B. C. L.; *J. Chem. Soc.*, 39 (1946).
- (6) TARLTON, E. J., FIESER, M. y FIESER, L. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4423 (1953).
- (7) FIESSER, L. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4386 (1953).
- (8) MARKER, R. E., JONES, E. M. y TURNER, D. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2537 (1940).
- (9) BOWERS, A., DENOT, E., URQUIZA, R. y SÁNCHEZ-HIDALGO, L. M.; *Tetrahedron*, **8**, 116 (1960).
- (10) DAVIS, M. y PETROW, V.; *J. Chem. Soc.*, 2536 (1949).