



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**APERTURA REGIOSELECTIVA DE UN 23-ESPIROSTANO A PARTIR DE
HECOGENINA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

ALEJANDRO CORONA DÍAZ

ASESOR:

D.C. YLIANA LÓPEZ CASTRO

MORELIA, MICHOACÁN. JUNIO 2012

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mis padres Ma. Carmen Díaz Vargas† y J. Salud Corona García por ser mi soporte, en cada momento de mi vida.



“Nuestros sueños pueden convertirse en realidad si los deseamos tanto como para ir tras ellos.”

Walt Disney

“La contrariedad no es una piedra en tu camino. Depende de ti transformarla en un escalón que te permita subir más arriba.”

Franco Molinari

AGRADECIMIENTOS

Ante todo agradezco a Dios por todo lo que me ha brindado: Una grandiosa familia, salud y buenos amigos.

Agradezco a mis padres por todo el apoyo, simplemente no existen palabras para expresar lo que siento por ellos, me han enseñado a no rendirme a pesar de cualquier problema, solo puedo agradecer por que formaron parte de mi vida.

A mi hermano Israel Corona Díaz

A mi Tío Gerardo Díaz quien a pesar de las dificultades me ha apoyado en todo.

A mi abuelo Procopio Corona Palencia quien en los momentos difíciles siempre ha estado para mí.

A Eric Daniel Salinas, por la amistad, a Mariana Medina, por el apoyo y consejos. En general a mis amigos de laboratorio y fuera de él, les agradezco los consejos y apoyo que me brindaron en la elaboración del presente trabajo; Pablo Antonio, Álvaro, Naye, Adriana, Karla Selene, Sara, Pedro, Armando, Itzya, Edna, Angy, Vero y a todos los que me faltan se los agradezco mucho.

A la Dra. Rosa E. Norma del Río Torres por darme la oportunidad de ingresar al Instituto de Investigaciones Químico Biológicas y gracias a ello desarrollar el gusto e interés por la investigación. También por el buen trato que siempre me ha brindado.

A la Dra. Rosa Santillan por facilitar la obtención de los análisis e espectroscópicos necesarios para la elaboración de esta tesis.

Al Maestro en Química Juan Pablo García Merinos encargado del equipo de RMN, agradezco sus consejos y explicaciones sobre los temas que me costaba entender.

Al Químico Ramón Guzmán Mejía.

Al Químico Moran

A los sinodales D.C. Rosa E. Norma del Río Torres, D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco, M.Q. Juan Pablo García Merinos, D.C. Mario Armando Gómez Hurtado y Dra. Janet Betzabe González Campos por el tiempo que le dedicaron a la revisión de esta tesis así como por sus valiosos consejos y aportaciones.

A la Dra. Yliana López Castro por aceptar ser mi asesora en la elaboración de la presente tesis, agradezco por todo el tiempo y paciencia que tuvo para mí en todo momento, por todas las observaciones, dedicación, consejos y enseñanzas que tuvo para conmigo, gracias a ella comprendí las habilidades a desarrollar para lograr mis metas, además reafirmó mi interés por la investigación. Y principalmente le agradezco la confianza que me brindó al trabajar en el laboratorio a su cargo.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Química del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en la ciudad de Morelia, Michoacán, bajo la dirección de la D.C. Yliana López Castro y con apoyo financiero de los proyectos PROMEP PTC-278 y CIC-UMSNH.

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

- Pablo Antonio Reyna-Huante, **Alejandro Corona-Díaz**, Yliana López, Rosa E. del Río, Rosa Santillan, **“Oxidación de 23-Cetosapogeninas con Dimetildioxirano”**, Tercer Encuentro Nacional sobre Ciencia, Tecnología e Innovación en México durante la última década: UNA VISIÓN CRÍTICA AL FUTURO y del 6to. Congreso Estatal de Ciencia y Tecnología, celebrado en Morelia, Michoacán durante los días 1 al 3 de Septiembre de 2010.
- **Alejandro Corona-Díaz**, Yliana López **“Elucidación Estructural del Compuesto (23R, 25R)-3β-Acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-5α-colestan-12,22-diona mediante RMN”**, Congreso del XV Verano de la Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico “DELFÍN”. Celebrado en Nuevo Vallarta, Nayarit, durante los días 25 al 28 de Agosto de 2010.
- **Alejandro Corona-Díaz**, Rosa Santillan, Rosa E. del Río, Norberto Farfán, Juan Pablo García-Merinos, Pedro Ivan Ramírez-Montes, Jacek W. Morzycki, Yliana López, **“Síntesis y caracterización de un nuevo colestano a partir de hecogenina”**, 46° Congreso Mexicano de Química, celebrado en Querétaro, Querétaro, durante los días 10 al 14 de septiembre de 2011.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	IV
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. ANTECEDENTES.....	6
3.1 Sapogeninas Esteroidales	6
3.2 Reactividad de la cadena lateral de las sapogeninas espirostánicas.....	8
3.3 Apertura espirocetálica de las sapogeninas espirostánicas.....	9
3.4 Apertura del anillo F de sapogeninas espirostánicas.....	10
3.5 Apertura del anillo E de sapogeninas espirostánicas.....	12
3.6 Apertura completa del sistema espirocetálico.....	15
4. OBJETIVOS.....	17
4.1 Objetivo general.....	17
4.2 Objetivos específicos.....	17
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	18
6. CONCLUSIONES.....	38
7. PERSPECTIVAS.....	39
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	40
8.1 Instrumentación y equipo.....	40
8.2 (25R)-3 β -acetoxi-5 α -espirostan-12-ona (1).....	41
8.3 Oxidación de (25R)-3 β -acetoxi-5 α -espirostan-12-ona (1) con NaNO ₂ /BF ₃ ·OEt ₂	41
8.4 Preparación de (23R, 25R)-3 β -acetoxi-16 β ,23:23,26-diepoxi-5 α -colestano- 12,22-diona (3).....	41

8.5 Preparación de (23Z,25R)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-5 α -colestan-23-en-12,22-diona (4).....	42
8.5.1 (23Z,25R)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-5 α -colestan-23-en-12,22-diona (4).....	42
8.6 Preparación de (23Z,25R)-3 β ,26-diol-16 β ,23-epoxi-5 α -colestan-23-en-12,22-diona (5)	43
8.6.1 (23Z,25R)-3 β ,26-diol-16 β ,23-epoxi-5 α -colestan-23-en-12,22-diona (5) .	43
9. BIBLIOGRAFÍA	45
10. GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	49
10.1 Acrónimos empleados.....	50

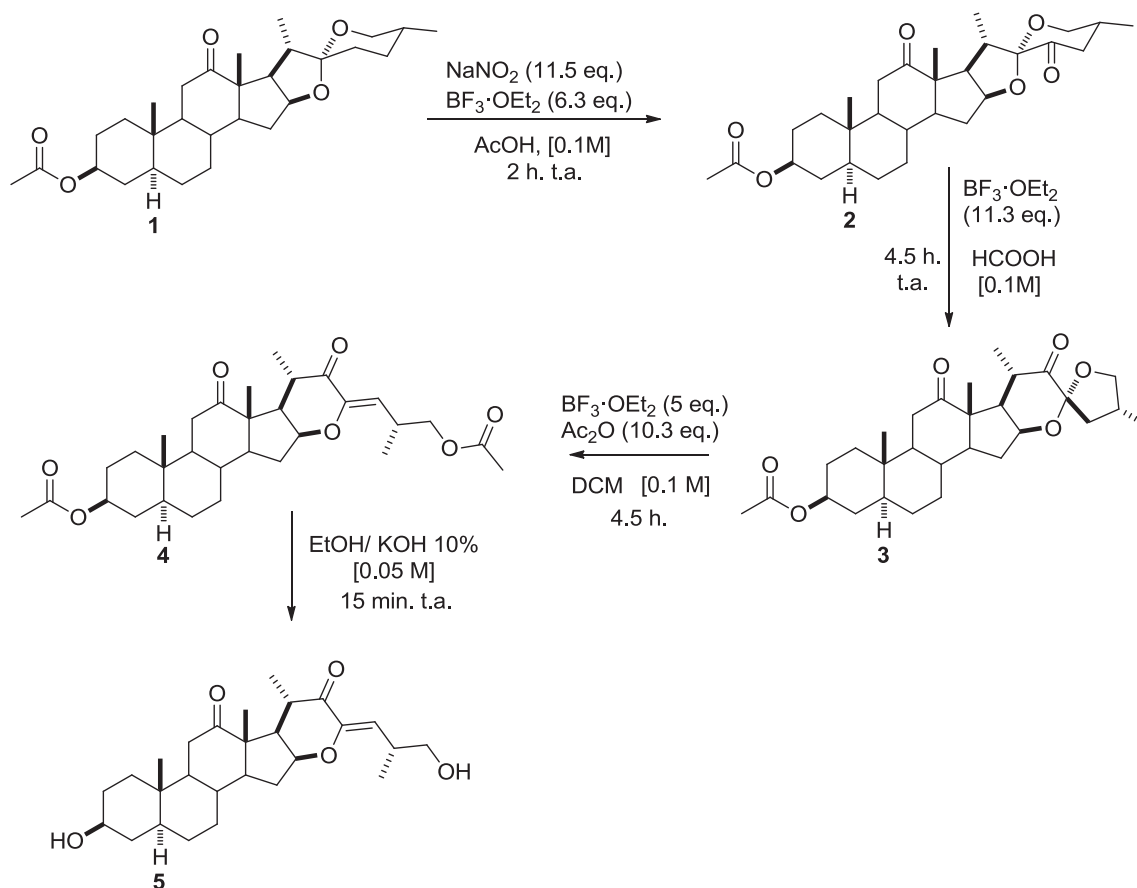
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AcOEt	Ac	etato de etilo
AcOH	Ác	ido acético
Ac ₂ O	Anhídrido	acético
ax	Ax	ial
BPH	Hiperplasia	Prostática Benigna
CCF	Cromatog	raña en capa fina
DCM	Diclorometano	
°C	Grados	Celsius
δ	De	splazamiento químico
d	Doble	
dd	Doble	de dobles
ddd		Doble de doble de dobles
ec	Ecuatorial	
EM	Espectrometría	de masas
EtOH	Etanol	
eq	Equivalente	
g		Gramos
h	Horas	
Hz	He	rtz
IR	In	frarrojo

<i>J</i>		Constante de acoplamiento
LwA	Ác	Índice de Lewis
m	Múltiple	
M		Molar
<i>m/z</i>		Relación masa carga
min	Minutos	
mL	Mililitros	
p.f.	Punto	de fusión
ppm		Partes por millón
Py	Piridina	
<i>R_f</i>	F	Factor de retención
RMN	R	Resonancia Magnética Nuclear
s		Simple
t	Triple	
ta	Temper	atura ambiente
TFAT	Trifluoroa	cetil Trifluorometansulfonato
TMS	Tetrametilsilano	
UNAM		Universidad Nacional Autónoma de México
<i>v</i>	F	recuencia

1. RESUMEN

El presente trabajo describe una nueva metodología para la síntesis del derivado colestánico **4** con una piranona en el anillo E, a partir de Acetato de Hecogenina (**1**). El producto se obtuvo mediante la apertura regioselectiva del compuesto **3** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y anhídrido acético. La estructura de los compuestos **4** y **5** se asignó mediante RMN de una y dos dimensiones.



Esquema 1.- Ruta sintética para la obtención del compuesto **5**.

2. INTRODUCCIÓN

Los esteroides juegan un papel muy importante en nuestra existencia. En los mamíferos participan en muchas funciones vitales, algunos con roles estructurales, otros actuando como mensajeros químicos y reguladores fisiológicos. Muchos son indispensables para el funcionamiento del cuerpo humano, como las hormonas sexuales y los corticoides.¹

Sin embargo, no fue sino hasta finales de la década de los 30, con los descubrimientos de la síntesis de hormonas sexuales por Russell E. Marker,² que se centró la atención científica mundial sobre los esteroides, ya que favorecieron el desarrollo de nuevos fármacos a costos mucho más accesibles, dando pauta a que la elaboración de los esteroides tuviera un gran desarrollo económico por su demanda para la fabricación de diversos fármacos; propiciando la creación de grandes empresas farmacéuticas en México para la obtención de compuestos con actividad hormonal.

No obstante, el evento más revolucionario en la química de los esteroides se desarrolló en 1951 cuando Miramontes, investigador del Instituto de Química de la UNAM, en colaboración con Rosenkranz y Djerassi, investigadores de Syntex, propusieron la síntesis de la noretisterona (Figura 1), que es el compuesto activo base del primer anticonceptivo oral sintético, que tendría grandes repercusiones socioculturales y en la salud humana.³

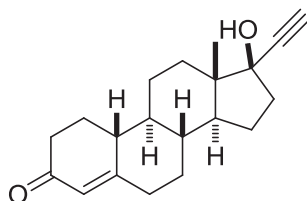


Figura 1. Noretisterona.

Las investigaciones en el campo de sustancias esteroideas se incrementaron por la gran demanda de estos compuestos. Actualmente, existen en el mercado diversos fármacos con estructura esteroidea los cuales presentan un amplio espectro terapéutico, que van desde el cáncer de seno y prostático, problemas de calvicie, reducción de efectos del asma, tratamientos antiinflamatorios, entre otras (Figura 2).

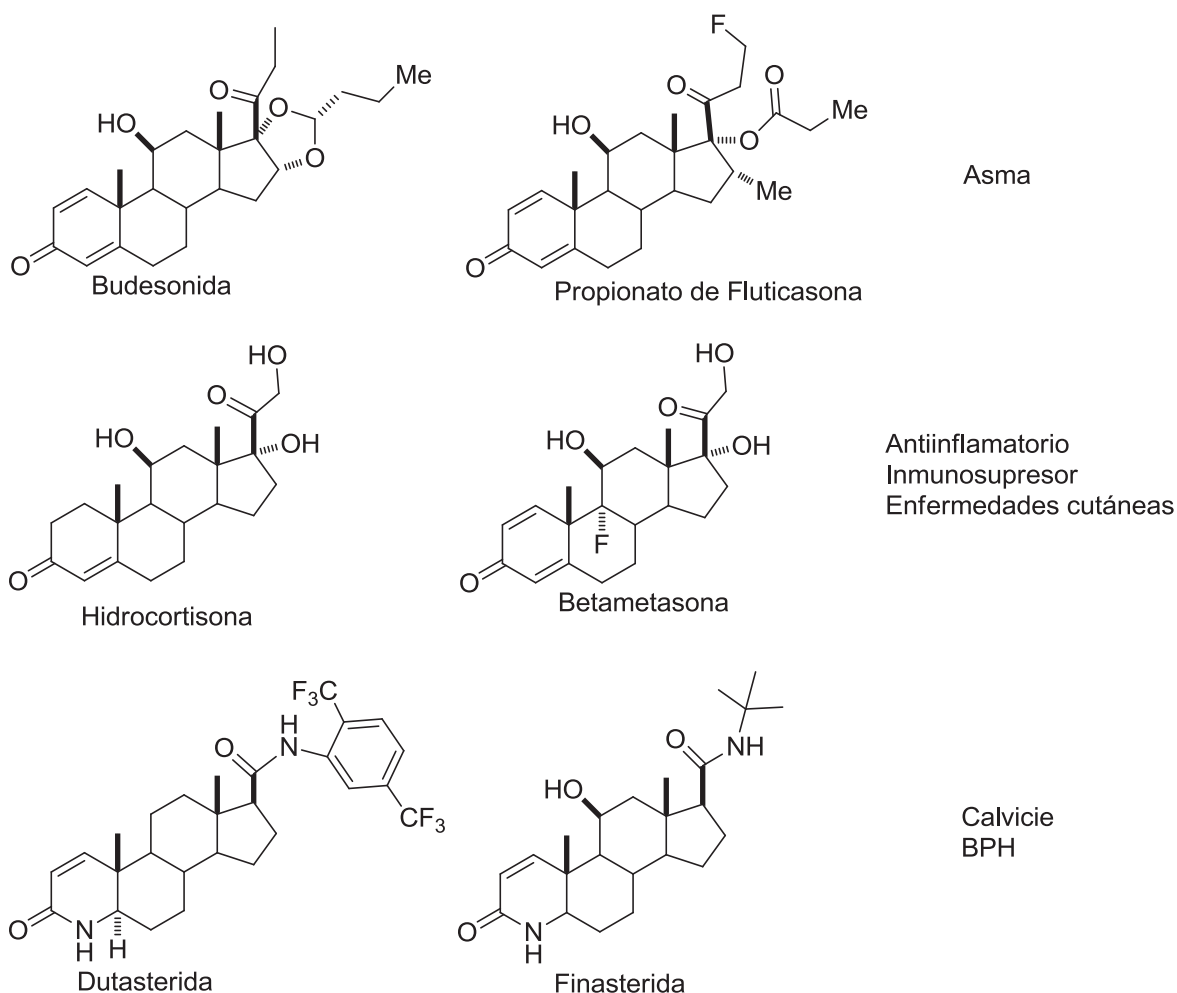


Figura 2. Algunos medicamentos de origen esteroidal empleados en la actualidad.

El estudio de los esteroides ha continuado hasta nuestros días, tanto desde la perspectiva química como biológica, llevando al descubrimiento de nuevos medicamentos y al desarrollo de elegantes estrategias en síntesis orgánica. Con el paso del tiempo los esteroides han demostrado ser excelentes modelos para obtener información valiosa de especies reactivas como los carbocationes o radicales, así como del análisis conformacional, por lo que han dejado una fuerte influencia en las ramas de la química, la biología y la medicina.

No obstante, en las últimas décadas el descubrimiento de varios metabolitos esteroideos de origen vegetal y marino con potentes propiedades anticancerígenas y altamente selectivos entre los que podemos citar las riterazinas, que son dímeros esteroideos simétricos unidos por un anillo de pirazina central, o el glicosteroide (OSW-1) formado por un esqueleto colestánico unido a un oligosacárido ha atraído nuevamente la atención de investigadores

alrededor del mundo a la búsqueda de nuevas rutas sintéticas para obtener nuevos derivados o análogos (Figura 3).

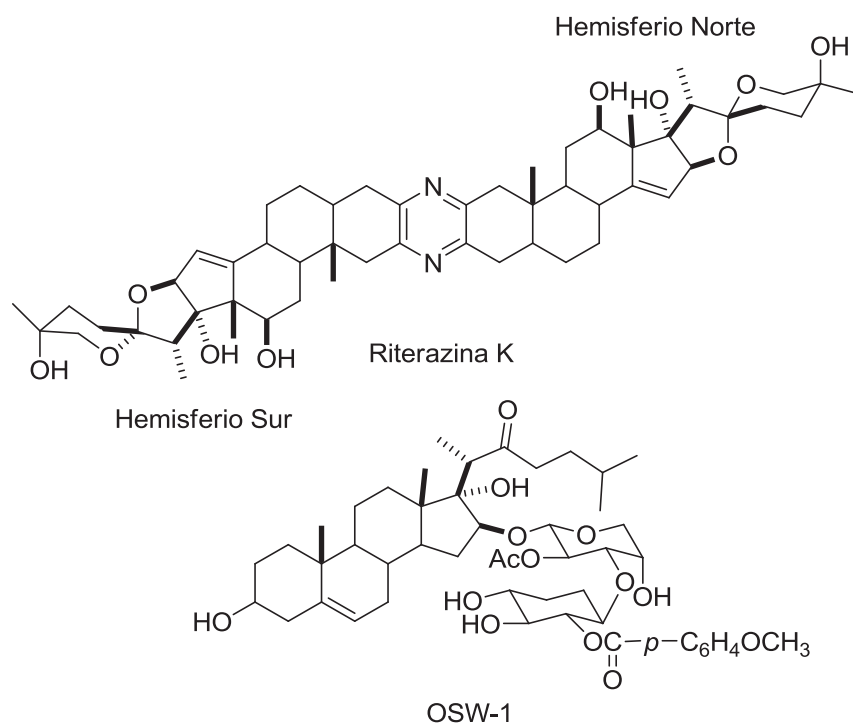


Figura 3. Ejemplos de esteroides de origen natural con potente actividad anticancerígena.

Más allá de aplicaciones biológicas y terapéuticas, la química de esteroides ha alcanzado nuevos horizontes al encontrar en la ciencia de materiales una nueva área de oportunidad. Así, recientemente varios ácidos biliares han sido empleados en la síntesis de estructuras poliméricas las cuales han llevado al desarrollo de dispositivos de óptica no lineal, pigmentos orgánicos específicos y como liberadores de fármacos al most rar altas biocompatibilidades, largas vidas medias y baja toxicidad.⁴ De igual manera los esteroides han sido utilizados en la síntesis de rot ores moleculares, donde se ha n empleado las propiedades de rigidez y facilidad de cristalización en varias formas polimórficas de aquellos para sintetizar moléculas que generan movimientos concertados y de este modo canalizar estos movimientos para la generación de trabajo.⁵

Regresando al ámbito biomédico, se ha descubierto que varios derivados esteroideales naturales y sintéticos muestran actividades biológicas muy atractivas tales como efectos de antienvjecimiento⁶ e inhibidor de la síntesis de placas β -amiloide, el cual es uno de los causantes de la enfermedad de Alzheimer⁷ (acetato de diosgenina), prometedor candidato para la terapia antidemencial⁸ (denosomin). Quizá aún más sorprendente es el descubrimiento en 2010 de la hormona progesterona (Figura 5) en plantas superiores

(*Junglans regia*, nogal)⁹ cuya presencia hasta hace pocos e creía era exclusiva de mamíferos.

Con base en lo anteriormente descrito, la química de esteroides ha adquirido nuevas y variadas aplicaciones, así pues, en este trabajo se describe la síntesis de un nuevo derivado colestánico a través de la apertura regioselectiva del anillo del sistema 23-espirocetálico de una 12 cetosapogenina esteroideal.

3. ANTECEDENTES

3.1 Sapogeninas Esteroidales

Las saponinas (del latín *sapo*: jabón) son compuestos que al agitarse en agua producen abundante espuma. Debido a esta propiedad, a las plantas que las contienen se les usa como jabón, tal es el caso de los rizomas de varias especies de Amarilidáceas que se les usaba como jabón desde épocas prehispánicas y aún en la actualidad.¹⁰

Las sapogeninas esteroideas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza; suelen estar presentes en el género vegetal, marino y terrestre.¹¹ Un 88 % de las plantas estudiadas contienen saponinas. Anteriormente no se conocía su papel en el desarrollo o vida de las plantas, pero actualmente se ha visto que las saponinas son compuestos importantes en la defensa de la planta. Algunas son reguladores del crecimiento, y también presentan actividades alelopáticas, así como actividades molusquicidas y fungicidas. Se encuentran en muchas familias de monocotiledóneas, especialmente en la familia de Dioscoraceae, Liliaceae y Amarilidaceae, las cuales frecuentemente tienen altas concentraciones de esteroides. También se encuentran en Solanaceae, Simarubaceae y Esmilacaceae (Zarzaparrilla).¹⁰

Las saponinas esteroideas son productos naturales que comúnmente presentan una gran diversidad de actividades biológicas.¹² La hidrólisis ácida o enzimática de estos compuestos da origen a una sustancia libre del o de los azúcares, formando así la sapogenina, las cuales pueden ser de tipo esterooidal o triterpénica dependiendo de la naturaleza de la aglicona, a su vez, las de tipo esterooidal presentan estructuras de tipo colestánica, furostánica o espirostánica. (Figura 4). Las sapogeninas colestánicas se caracterizan del resto por exhibir en el C-17 una cadena lateral abierta alifática, la cual puede presentar diversas sustituciones. A su vez las sapogeninas furostánicas, poseen una estructura del tipo 16,22-epoxicolestánica, es decir, un anillo de tetrahydrofurano E fusionado en forma *cis* al anillo D, el cual presenta un grupo OMe en el C-22 o una insaturación entre C-20 y C-22. Las sapogeninas furostánicas también suelen exhibir un grupo OH sobre el C-26, ya que en su forma de saponina pueden ser bidesmosídicas, es decir, que presentan unidades de azúcares sobre los hidroxilos que se encuentran en los C-3 y C-26, y la configuración del C-25 es generalmente *R*. Por su parte las sapogeninas espirostánicas presentan seis anillos en su esqueleto, dos de los cuales son heterociclos que dan lugar al característico espirocetal anomérico en C-22, punto de fusión entre los anillos E y F. La configuración del carbono espirocetálico en casi todas las sapogeninas naturales es *R*.

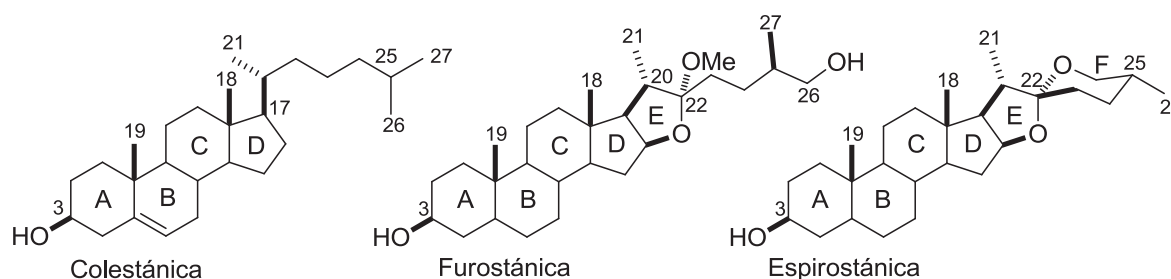


Figura 4. Diferentes sapogeninas esteroidales.

Todas las sapogeninas poseen el núcleo común ciclopentanoperhidrofenantreno, con una fusión *trans* entre los anillos B/C y C/D, dos metilos angulares (Me-18, Me-19) orientados en el plano β , y un tercer metilo (Me-21) que se encuentra α -orientado (20S). Adicionalmente a esto, difieren en la configuración del átomo de carbono 25, de tal forma que los compuestos con el grupo metilo α -orientado en posición ecuatorial, presentan configuración 25R, mientras que las estructuras con metilo β -orientado en axial, tienen configuración 25S. Al igual que las sapogeninas furostánicas, la fusión de los anillos D/E de sapogeninas espirostánicas es *cis*.

Cabe mencionar que además de las diferencias existentes en la cadena lateral existen otras de tipo estructurales en el esqueleto esteroide, ejemplo de ello la funcionalización y la estereoquímica en la fusión de los anillos A/B (5α - y 5β -esteroides): (sarsasapogenina y esmilagenina) presentan fusión *cis* de los anillos A/B mientras que los 5α -esteroides (tigogenina y hecogenina) tienen fusión *trans* en los anillos A/B, también pueden contener una insaturación entre el carbono puente C-5 y C-6 (diosgenina y botogenina). Por último la presencia de un carbonilo sobre el C-12, les confiere una reactividad diferente a las demás sapogeninas espirostánicas como se observa en la figura 5 (hecogenina y botogenina). Todas las sapogeninas mencionadas presentan en el C-3 un grupo OH libre, el cual proviene de la hidrólisis de las cadenas de carbohidratos en su forma de saponina original.

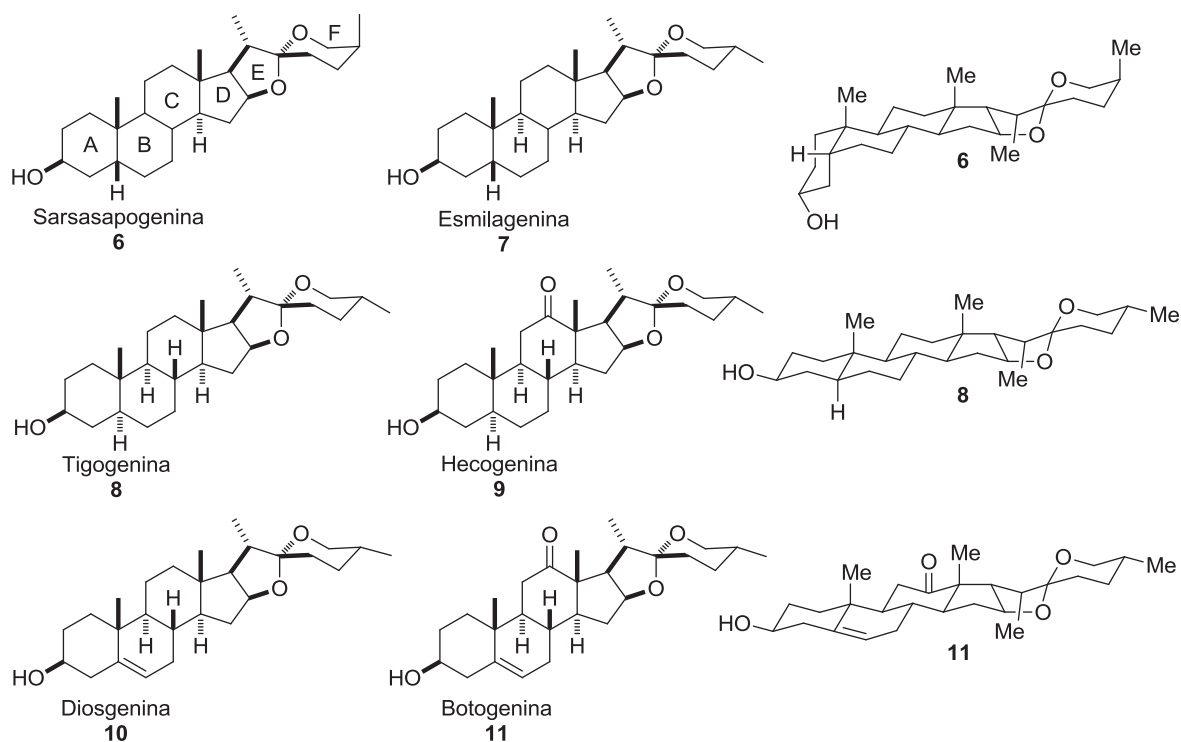


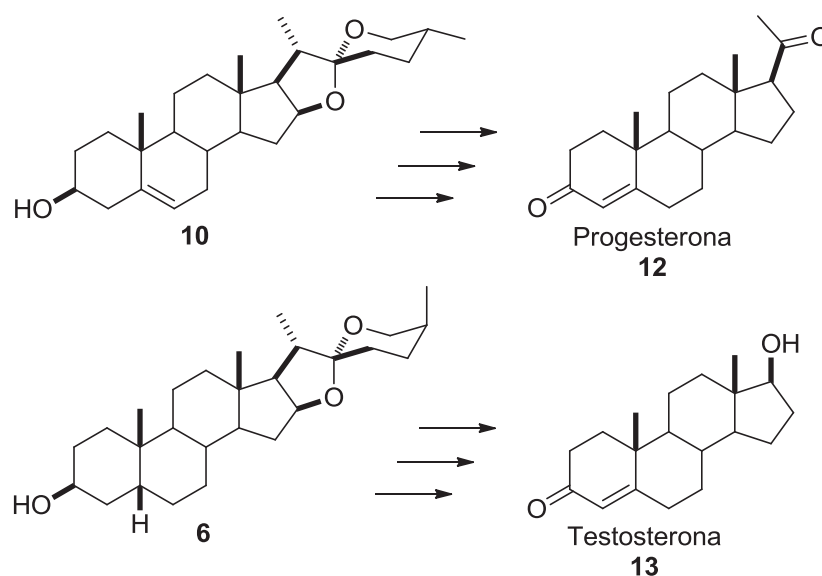
Figura 5. Ejemplo de algunas sapogeninas espiroestánicas.

3.2 Reactividad de la cadena lateral de las sapogeninas espiroestánicas

Otra característica importante de las sapogeninas espiroestánicas es que representan materias primas económicas para la síntesis de compuestos esteroidales con aplicaciones medicinales,¹³ muchos de ellos hormonas esteroidales que pueden ser obtenidas mediante la degradación de Marker de la cadena espiroestánica.¹⁴ En las últimas décadas la funcionalización de la cadena lateral de estas sapogeninas, se ha convertido en el principal objeto de estudio debido a su aplicación en la síntesis de algunos productos naturales con importante actividad biológica, por ejemplo, la síntesis de cefalosporinas,¹⁵ análogos de brasinoesteroides,¹⁶ glicoespirostanos,¹⁷ etc. Cabe mencionar que la actividad biológica observada en estos compuestos depende de los grupos funcionales unidos al núcleo y su estereoquímica, así como de la estereoquímica de la fusión de los anillos. Además actualmente la síntesis de muchos productos naturales de tipo esteroide se encuentra cimentada en estudios previos de la reactividad química de la cadena lateral de sapogeninas espiroestánicas, las cuales se discuten a continuación.

3.3 Apertura espirocetálica de las sapogeninas espirostánicas

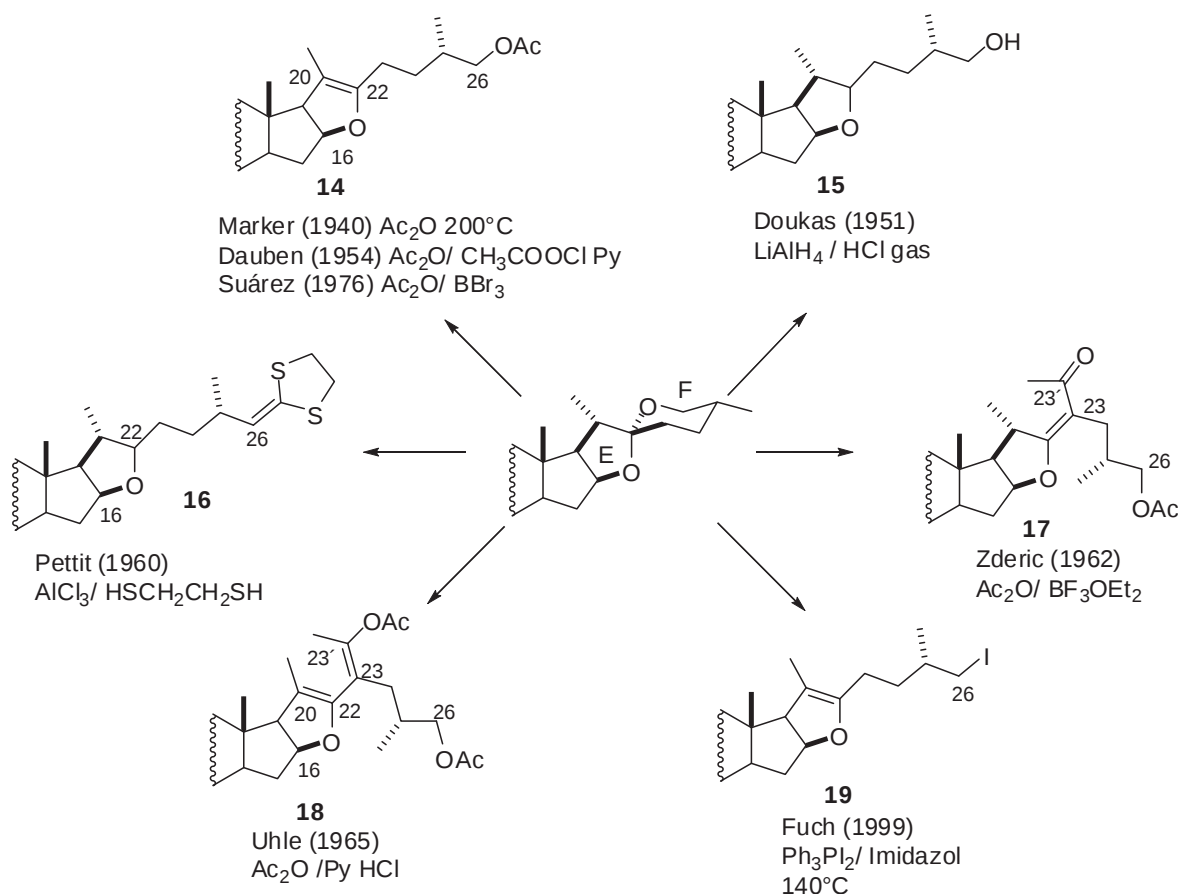
Los primeros estudios de la apertura del sistema espirocetálico de sapogeninas esteroideas datan de 1939 cuando Russel E. Marker trabajó en México con un tubérculo llamado “cabeza de negro” (*Dioscorea macrostachya*), del cual aisló cantidades considerables de una sapogenina espirostánica a la que nombró diosgenina (**10**) y a la que posteriormente sometió a reacción bajo reflujo en anhídrido acético. Dicha reacción sería conocida tiempo después como “Degradación de Marker”¹⁸ debido a la relevancia que tuvo el sintetizar por primera vez progesterona a partir de diosgenina, en tan solo cinco pasos. Hasta entonces la progesterona (**12**) se había obtenido de animales, de la cual solo se obtenían pequeñas cantidades haciéndola un fármaco de elevado costo. Al año siguiente Marker reportó la obtención de testosterona a partir de sarsasapogenina (**6**) (Esquema 2),¹⁹ otra sapogenina espirostánica. La obtención de testosterona (**13**) también se realizó en cinco pasos y cabe señalar que dichas secuencias de síntesis se pudieron escalar industrialmente y así, en menos de dos años, se tuvo acceso a las dos principales hormonas sexuales para el tratamiento de diversas enfermedades, además de colocar a México como líder en la síntesis de hormonas sexuales.



Esquema 2. Progesterona y Testosterona a partir de diosgenina (**10**) y sarsasapogenina (**6**).

3.4 Apertura del anillo F de sapogeninas espiroestánicas

Los primeros reportes de la apertura regioselectiva del anillo F de las sapogeninas espiroestánicas fueron los anteriormente descritos por Marker *et al*² para la obtención de estructuras denominadas pseudosapogeninas, y debido a su aplicación en la síntesis de diversos fármacos, se investigaron ampliamente en los años 50's y 60's del siglo pasado debido a la alta reactividad del sistema espirocetálico. Pequeñas variaciones en las condiciones de reacción, así como el empleo de diversos catalizadores han dado lugar a una gran variedad de esqueletos esteroidales (Esquema 3).

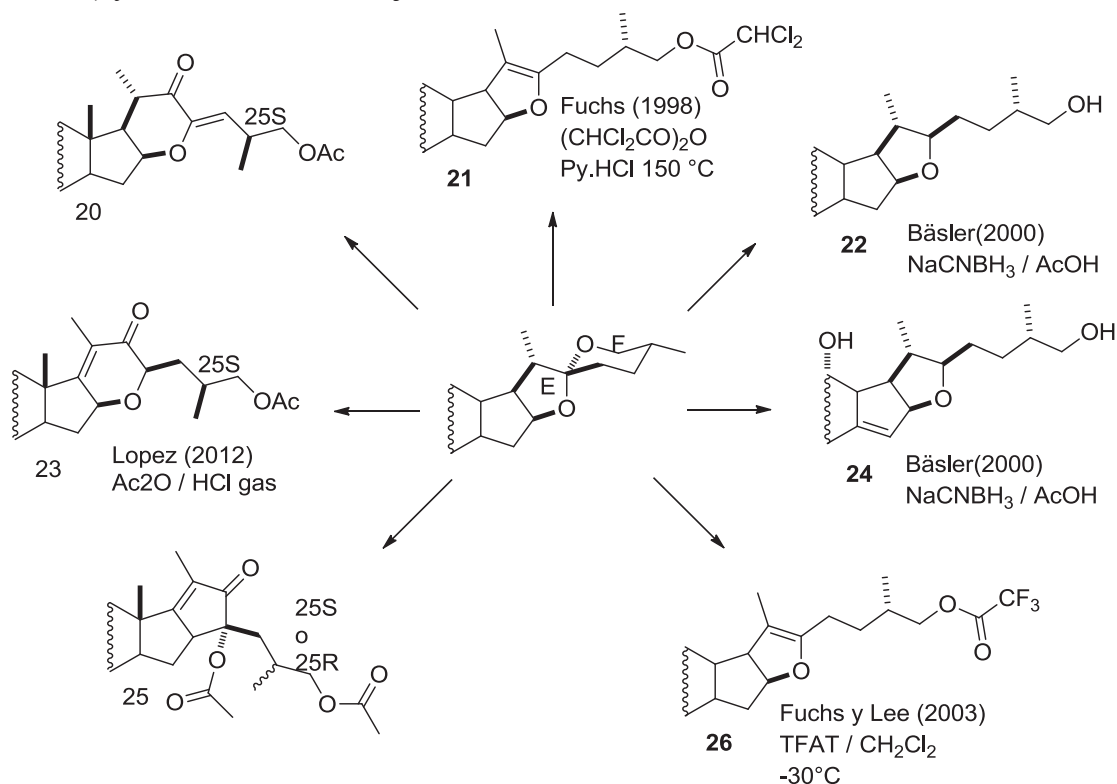


Esquema 3. Apertura regioselectiva del anillo F de sapogeninas espiroestánicas.

Bajo las condiciones de apertura del anillo F encontradas por Marker² para la obtención de estructuras del tipo pseudosapogenina se obtenían buenos rendimientos, sin embargo este proceso requiere de altas temperaturas (200°C) por lo que buscaron otras condiciones para

obtener derivados análogos. Así, Dauben²⁰ y Suárez²¹ obtuvieron estructuras del tipo pseudosapogenina modificadas; el primero obtiene el derivado **14** utilizando anhídrido acético y una mezcla de cloruro de acetilo y piridina, mientras que el segundo emplea Ac₂O y BBr₃. Por su parte Doukas²² logró la obtención del análogo 26-hidroxifuresteno (**15**) mediante la acción reductora del LiAlH₄ y HCl gas.

Por su parte Pettit²³ en 1960 sintetizó el derivado **16** empleando AlCl₃ y 1,2-etanoditiol, comprobando el mecanismo propuesto por Woodward, Sondheimer y Mazur,²⁴ el cual involucra la apertura ácida del espirocetal y la formación de un aldehído sobre el C-26, el cual es protegido con 1,2-etanoditiol. El empleo por primera vez de BF₃·OEt₂ para la apertura del sistema espirocetálico fue utilizado en 1962 por Zderic²⁵ para la obtención del derivado furosténico (**17**) acilado en C-23 y acetilado en C-26 con buenos rendimientos. Tres años después Uhle²⁶ publicó la formación de un derivado diénico (**18**) en presencia del clorhidrato de piridinio para llevar a cabo la reacción de acetólisis del anillo F bajo reflujo de Ac₂O. La estructura del derivado obtenido es atractiva por la presencia de un sistema de dobles enlaces conjugados $\Delta^{20,22}$ y $\Delta^{22-23'}$, sin embargo, el tiempo de reacción es muy largo (68 horas) y el rendimiento es bajo.



Esquema 4. Apertura regioselectiva del anillo F de sapogeninas espiroestánicas.

Recientemente el grupo de investigación de Fuchs publicó la apertura regioselectiva del anillo F del Acetato de Hecogenina (**1**) en condiciones ácidas para generar estructuras del tipo pseudosapogenina (**21**), pero con la innovación de presentar dos grupos protectores

diferentes sobre los carbonos 3 y 26 (Esquema 4).²⁷ Los compuestos furosténicos resultantes fueron empleados en la síntesis de riterazinas.

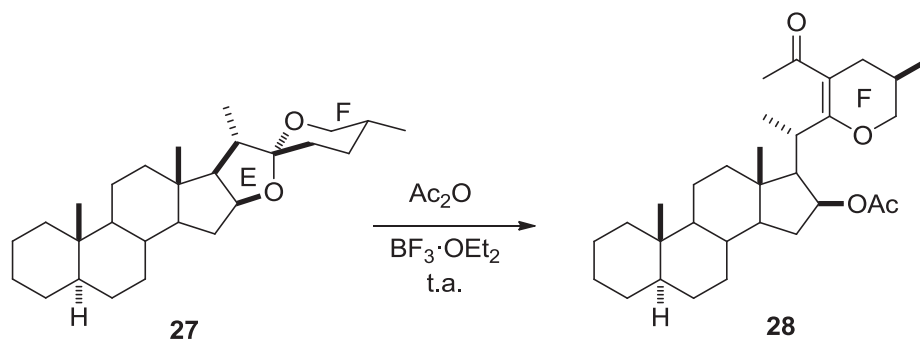
Para la preparación de análogos de cefalostatinas, Bäsler²⁸ y colaboradores realizaron la apertura regioselectiva del anillo F de sapogeninas espiroestánicas con cianoborohidruro de sodio en presencia de ácido acético para obtener los derivados furosténicos (**22**) y (**24**) en excelentes rendimientos (Esquema 4).

En 2003, Fuchs y Lee²⁹ reportaron la apertura regioselectiva del anillo F de varias sapogeninas espiroestánicas, tanto de la serie 25R como de la serie 25S, mediante el empleo de TFAT (tri fluoroacetil trifluorometansulfonato), para obtener pseudosapogeninas doblemente protegidas **26** en excelentes rendimientos. El grupo protector de C-3 es un acetato mientras que el C-26 es un triflato, observándose que la desprotección de dichos grupos protectores procedería de manera quimioselectiva (Esquema 4).

Recientemente en nuestro grupo de trabajo hemos descrito³⁰ el primer reporte de la apertura ácida de 22-ceto-23-espirocetales preparados a partir de sapogeninas espiroestánicas de la serie 25R y 25S. Estos derivados 23-espirocetálicos reaccionan con una solución saturada de HCl en anhídrido acético de tal forma que se obtienen regioselectivamente los nuevos derivados colestánicos con anillación tipo piranona **20** y **23** y ciclopentenona **25** en el anillo E (Esquema 4).

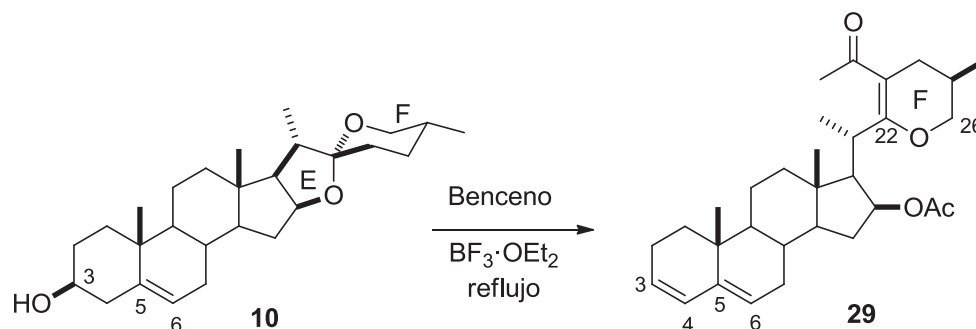
3.5 Apertura del anillo E de sapogeninas espiroestánicas

Durante mucho tiempo, se pensó que la ruptura del sistema espirocetálico en sapogeninas esteroidales sólo se presentaba sobre el anillo F, generando las respectivas pseudosapogeninas. Sin embargo, en 1976 Suárez y colaboradores³¹ describieron la apertura selectiva del anillo E de una sapogenina espiroestánica (3-dehidroxitigogenina, **27**), obteniendo un derivado del tipo 22,26-epoxicolesténico (**28**). Esta reacción marcó un precedente pues se emplean condiciones de reacción totalmente suaves.



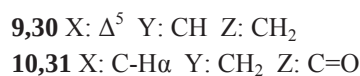
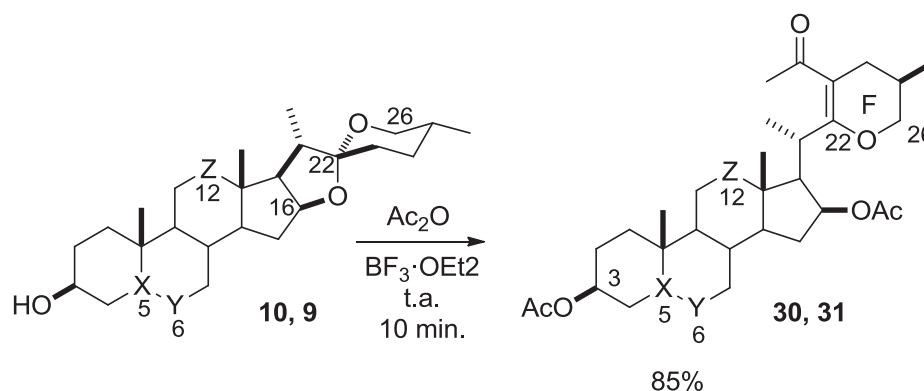
Esquema 5. Apertura regioselectiva del anillo E de una sapogenina espiroestánica catalizada por ácidos de Lewis.

Un par de años después, Singh y Dhar reportaron la apertura regioselectiva del anillo E de diosgenina (**10**) obteniendo el derivado 22,26-epoxicolesténico (**29**) con 63% de rendimiento. Estos autores utilizaron condiciones de reflujo de benceno y como catalizador eterato de trifluoruro de boro. Puede observarse que el hidroxilo en C-3 se elimina para dar un sistema π conjugado más estable.



Esquema 6. Formación de derivado 22,26-epoxicolesténico (**29**) con sistema π conjugado.

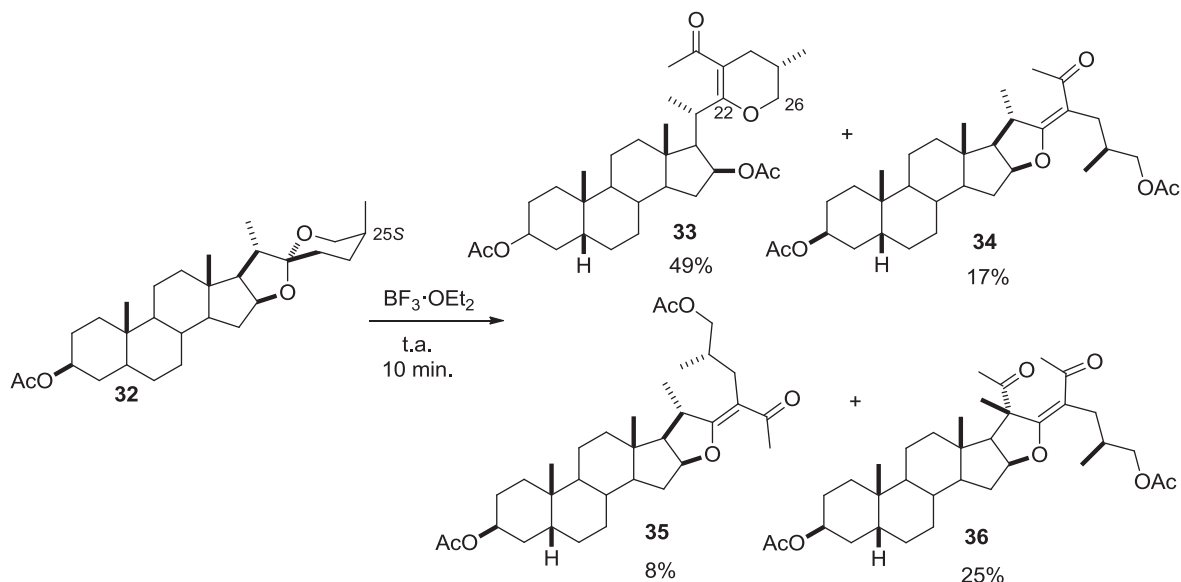
Sin embargo, persistieron las dudas acerca de la estructura del esqueleto 22,26-epoxicolesténico. Por ejemplo, el grupo de investigación de González al igual que el grupo de Singh proponían la apertura del anillo E con base en el análisis del espectro de RMN de ^1H . Así pues, en 1999 Santillan *et al.*³² describieron la apertura regioselectiva de dos sapogeninas esteroidales de la serie 25R obteniendo el derivado 22,26-epoxicolesteno, cuya estructura fue confirmada por difracción de rayos X.



Esquema 7. Síntesis de derivados 22, 26-epoxicolesténicos a partir de hecogenina (**9**) y diosgenina (**10**).

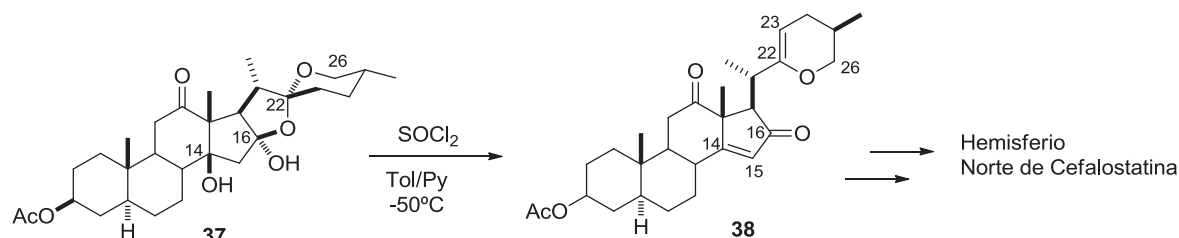
Posteriormente Santillan *et al.*³³ reinvestigaron la acetólisis de sapogeninas espirostánicas para examinar la reactividad contrastante hacia la apertura del sistema espirocétalico que

mostraban las sapogeninas de la serie 25R frente a la serie 25S. El estudio reveló que mientras en la serie 25R se prefiere la apertura del anillo E para generar los derivados 22,26-epoxicolesténicos en rendimientos cercanos al 90%, las sapogeninas de la serie 25S no mostraban una marcada preferencia hacia la apertura de algún anillo en especial. La poca selectividad en la apertura de los anillo E y F en la serie 25S fue explicada en términos de impedimento estérico generado por las repulsiones 1,3 *syn* diaxiales del anillo F ocasionadas por la presencia del metilo orientado en posición axial sobre C-25, lo que condujo a una mezcla 1:1 de derivados epoxicolesténicos y furosténicos.



Esquema 8. Apertura de acetato de sarsapogenina (**32**) (serie 25S) catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

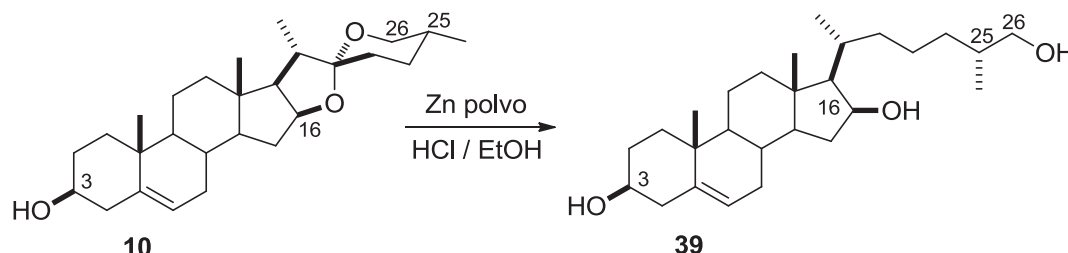
Fuchs y Lee³⁴ en la búsqueda de nuevos análogos de cefalostatinas, reportaron la apertura del anillo E de una sapogenina dihidroxilada (**37**) en las posiciones 14 y 16 derivada de hecogenina (**9**) para obtener el característico esqueleto 22,26-epoxicolesténo (**38**), el cual ahora muestra un sistema 16-ceto-14,15- α,β -insaturado, y ningún sustituyente en la posición 23.



Esquema 9. Apertura regioselectiva del anillo E de la sapogenina **37** catalizada por SOCl_2

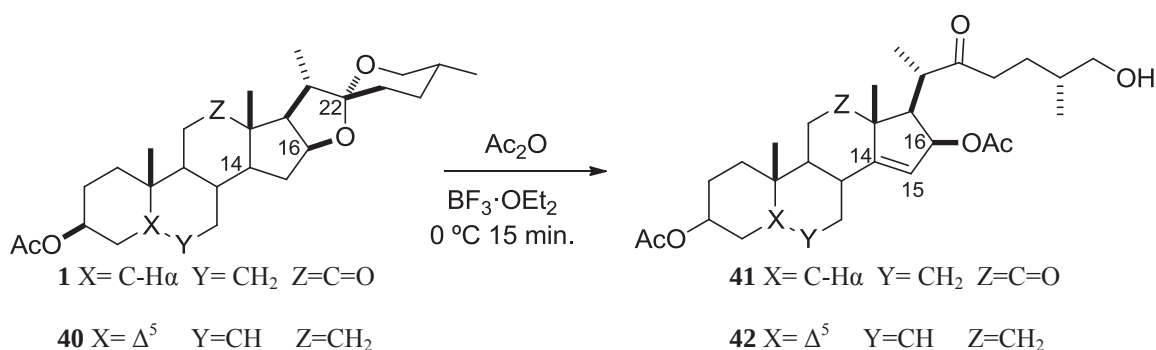
3.6 Apertura completa del sistema espirocetálico.

También se ha logrado la apertura de ambos anillos del sistema espirocetálico. Por ejemplo, Ciuffreda y colaboradores en 2004 encontraron que bajo las condiciones de la reducción de Clemmensen, la diosgenina (**10**), da lugar al (25*R*)-16 β ,26-dihidroxicolesterol (**39**) (Esquema 20).³⁵



Esquema 10. Reducción de Clemmensen de la diosgenina (**10**).

Así mismo, Sandoval y colaboradores³⁶ publicaron en 2010 la obtención de los derivados 26-hidroxi-22-cetocolestánicos **41** y **42** bajo concentraciones altas de Ac₂O, en condiciones ácidas y bajas temperaturas (Esquema 11). Cabe resaltar la influencia notable que ejerce la baja temperatura sobre los productos obtenidos.



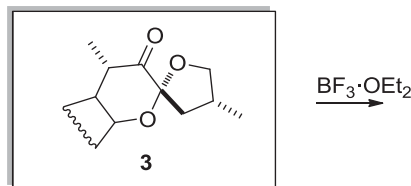
Esquema 11. Síntesis de derivados 26-hidroxi-22-cetocolestánicos.

Por lo ya mencionado en las últimas décadas la funcionalización de la cadena lateral se ha convertido en objeto central en la síntesis de productos naturales de interés biológico. Partiendo de lo anterior, hoy en día se buscan nuevas metodologías de aperturas ácidas con el objetivo de establecer estrategias alternativas para la preparación de compuestos esteroidales con potencial actividad biológica. En este contexto, parte de este trabajo consistió en explorar la apertura ácida de un 22-ceto-23-espiroetano (**3**) catalizada con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

4. OBJETIVOS

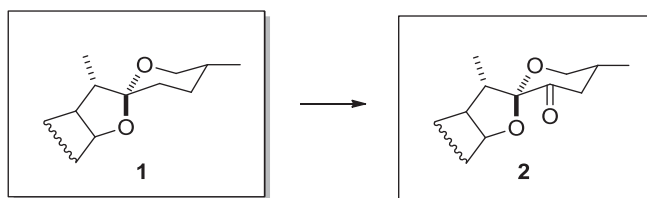
4.1 Objetivo general

Estudiar la regioselectividad que presenta el compuesto (23*R*, 25*R*)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-5α-colestan-12,22-diona (**3**) frente a la reacción de apertura espirocetálica catalizada con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

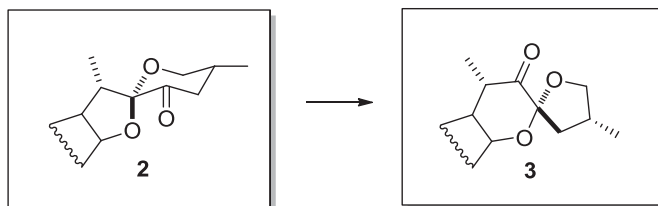


4.2 Objetivos específicos

a) Preparar el compuesto **2** a partir de Acetato de Hecogenina (**1**).



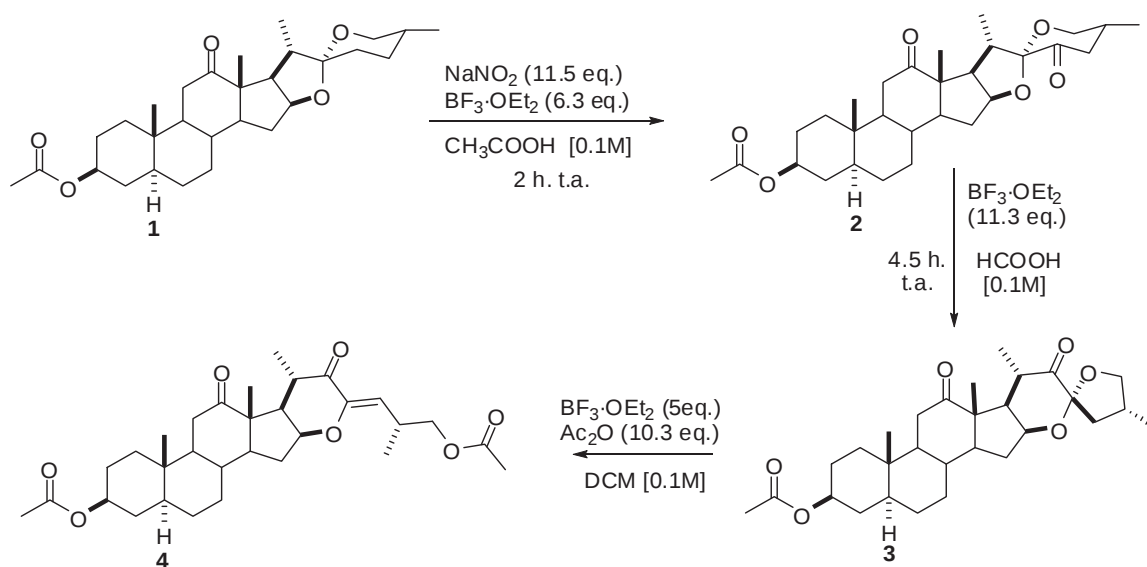
b) Preparar el compuesto **3** a partir del derivado **2**.



- c) Caracterizar los compuestos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas y datos físicos.
- d) Proponer los mecanismos de reacción y analizar la estereoquímica de los nuevos productos obtenidos.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La apertura de saponinas espiroestéricas catalizada por diferentes ácidos de Lewis ha sido objeto de diversos estudios^{25, 31-33, 36-39} y constituye el inicio de las rutas de síntesis de un gran número de derivados esteroidales. Sin embargo, la reactividad de los 23-espirocetales hasta hace poco no había sido explorada. Recientemente³⁰ en nuestro grupo de investigación, hemos descrito la primera apertura regioselectiva de 22-ceto-23-espirocetales de la serie 25*R* y 25*S* catalizada con HCl (g), de tal forma que reportamos una nueva metodología para sintetizar compuestos colestánicos con una ciclopentenona en el anillo E de la cadena lateral. Por lo anterior, este proyecto consistió en llevar a cabo un estudio sobre la regioselectividad que presenta el compuesto **3** de la serie 25*R* frente a la apertura con BF₃·OEt₂. Para ello como primera parte el Acetato de Hecogenina (**1**) se oxidó a la correspondiente 23-cetohecogenina (**2**), empleando las condiciones de Barton⁴⁰ logrando obtener el compuesto **2** con un rendimiento del 68%, después de la purificación del crudo mediante cromatografía en columna (Esquema 12).



Esquema 12. Ruta sintética para **4**.

En la Figura 6 se muestra el espectro de RMN de ^1H del Acetato de Hecogenina (**1**), donde se observa una señal múltiple en 4.67 ppm característica para el H-3 base del grupo acetato, en 4.34 ppm se localiza otra señal múltiple para el H-16 base de oxígeno, además se aprecian las señales de los dos hidrógenos diastereotópicos de la posición 26 en 3.49 ppm y 3.35 ppm, también encontramos tres señales doble de dobles características de los H-17, H-11 axial y H-11 ecuatorial en 2.51, 2.40 y 2.22 ppm respectivamente. Asimismo se observan las señales que pertenecen a los metilos angulares Me-18 y Me-19 en 1.05 y 0.92 ppm.

El espectro de ^{13}C del Acetato de Hecogenina (**1**) mostró las 27 señales de carbonos, de los cuales cabe señalar la presencia del grupo carbonilo en la posición 12 en 213.2 ppm, la señal del carbonilo de acetato unido en C-3 a 170.5 ppm, también se localiza el carbono de la fusión espirocetálica C-22 en 109.1 ppm y los carbonos base de oxígeno C-16, C-3 y C-26 en 79.0, 73.0 y 66.7 ppm respectivamente (Figura 6).

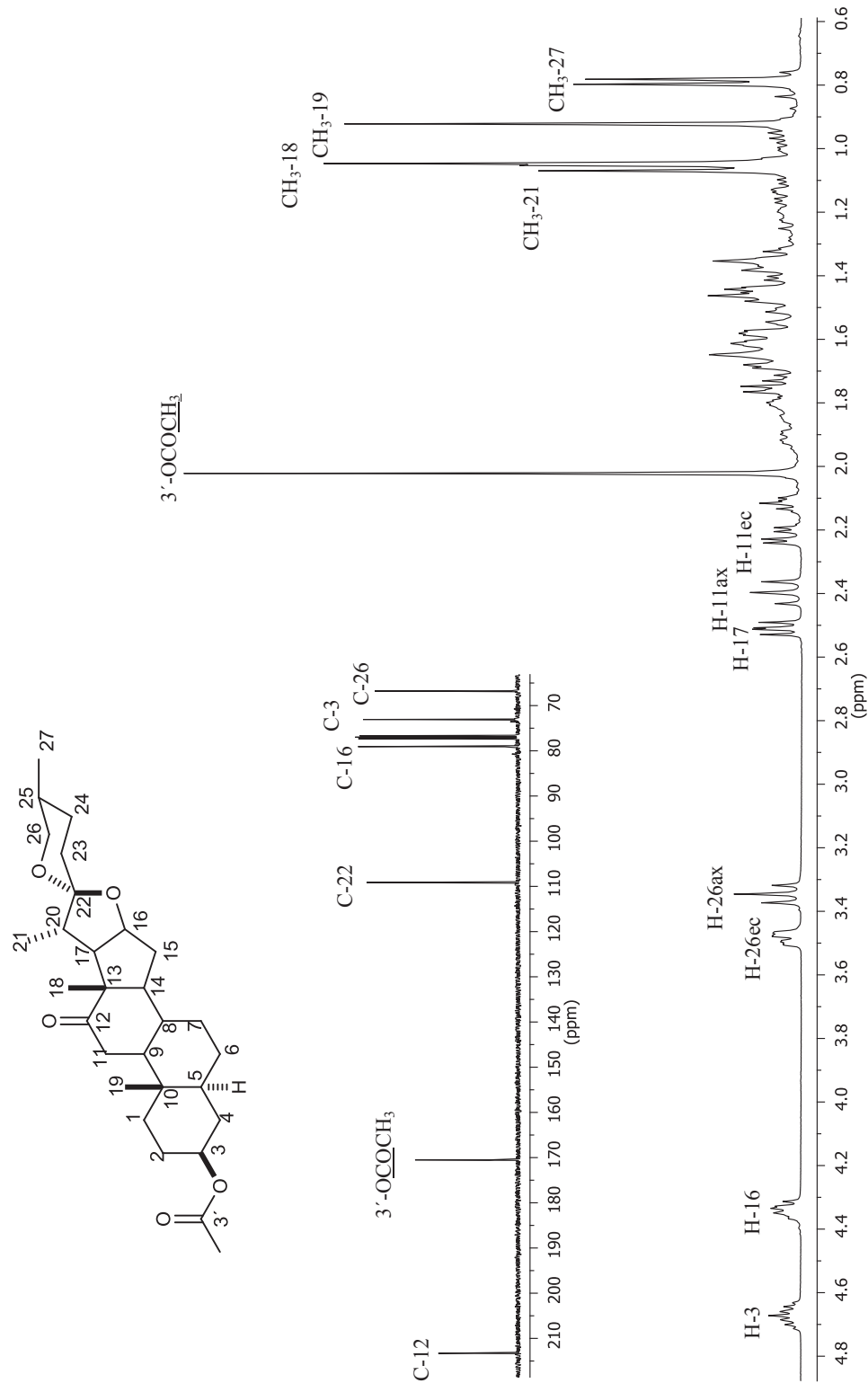


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) y fragmento de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del Acetato de Hecogenina (1).

La obtención del compuesto **2** se confirmó por comparación con la RMN de ^1H y ^{13}C de la literatura^{41,42} (Figuras 7 y 8). Una vez obtenido el producto **2**, se realizó la reacción de isomerización que consistió en hacer reaccionar éste compuesto con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y ácido fórmico durante 4.5 h (Esquema 12), transcurrido el tiempo de reacción se hizo una neutralización con solución saturada de NaHCO_3 seguida de la extracción con diclorometano, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna para obtener en una mezcla Hexano/AcOEt (9:1) la materia prima recuperada **2** y el compuesto **3** en rendimientos del 53% y 33% respectivamente.

La obtención de **3** también se confirmó por comparación con la RMN de ^1H y ^{13}C reportadas en la literatura.⁴³ En la Figura 7 se muestra el espectro de ^1H de los compuestos **2** y **3**, en los que se puede observar que a diferencia de **2** en el derivado **3**, los hidrógenos diastereotópicos de la posición 26 por formar parte de un anillo de cinco miembros estos aparecen como dos señales doble de dobles con $J_{\text{gem}} = J_{26a-25} = 7.6 \text{ Hz}$ y $J_{\text{gem}} = J_{26b-25} = 8.6 \text{ Hz}$ en 4.14 y 3.54 ppm respectivamente, mientras que los hidrógenos de C-26 para el derivado **2** se observan como dos señales doble de dobles en 3.76 y 3.61 ppm con $J_{\text{gem}} = J_{26ax-25ax} = 11.2 \text{ Hz}$ y $J_{\text{gem}} = 11.2 \text{ Hz}$ y $J_{26ec-25ax} = 3.8 \text{ Hz}$ asignadas para H-26 axial y H-26 ecuatorial respectivamente.

En el espectro RMN de ^{13}C (Figura 8), para los compuestos **2** y **3** se observan las dos señales de los grupos carbonilos que contienen cada uno de los compuestos isoméricos, asimismo la señal del grupo carbonilo del acetato unido en C-3. Además observamos un cambio significativo en la señal del C-26 (65.6 ppm) la cual se ve desplazada a mayor frecuencia 75.4 ppm en el derivado **3** debido a que forma parte de un anillo de cinco miembros; el C-16 que anteriormente se encontraba en 81.6 ppm se desplaza a mayor frecuencia 71.3 ppm. También se observa un cambio en el desplazamiento químico de las posiciones C-22 (107.9 ppm) y C-23 (201.6 ppm), ya que en el isómero **3** se invierten estas posiciones C-22 (212.1 ppm) y C-23 (107.6 ppm) respectivamente.

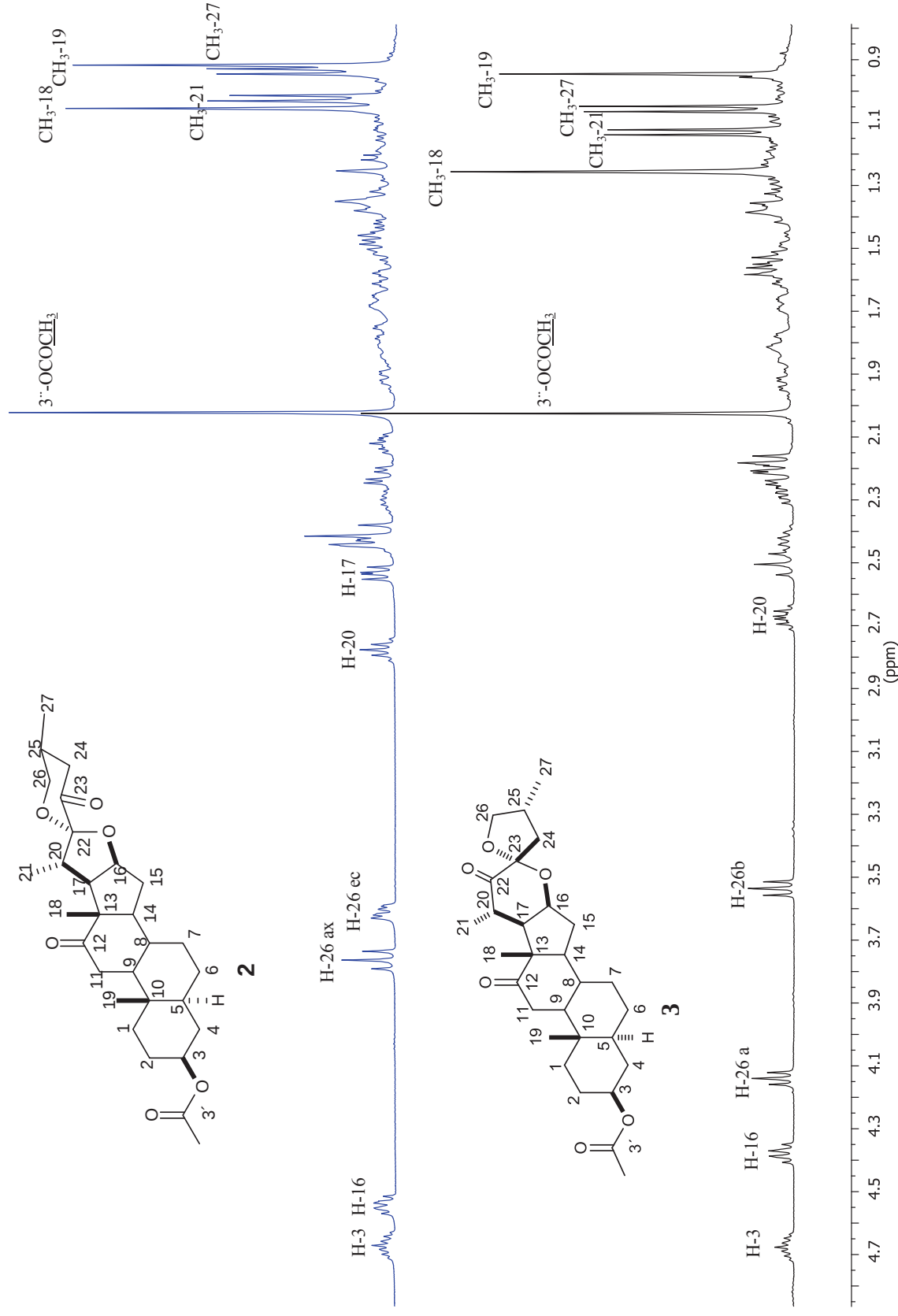


Figura 7. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de los compuestos **2** y **3** en CDCl_3 .

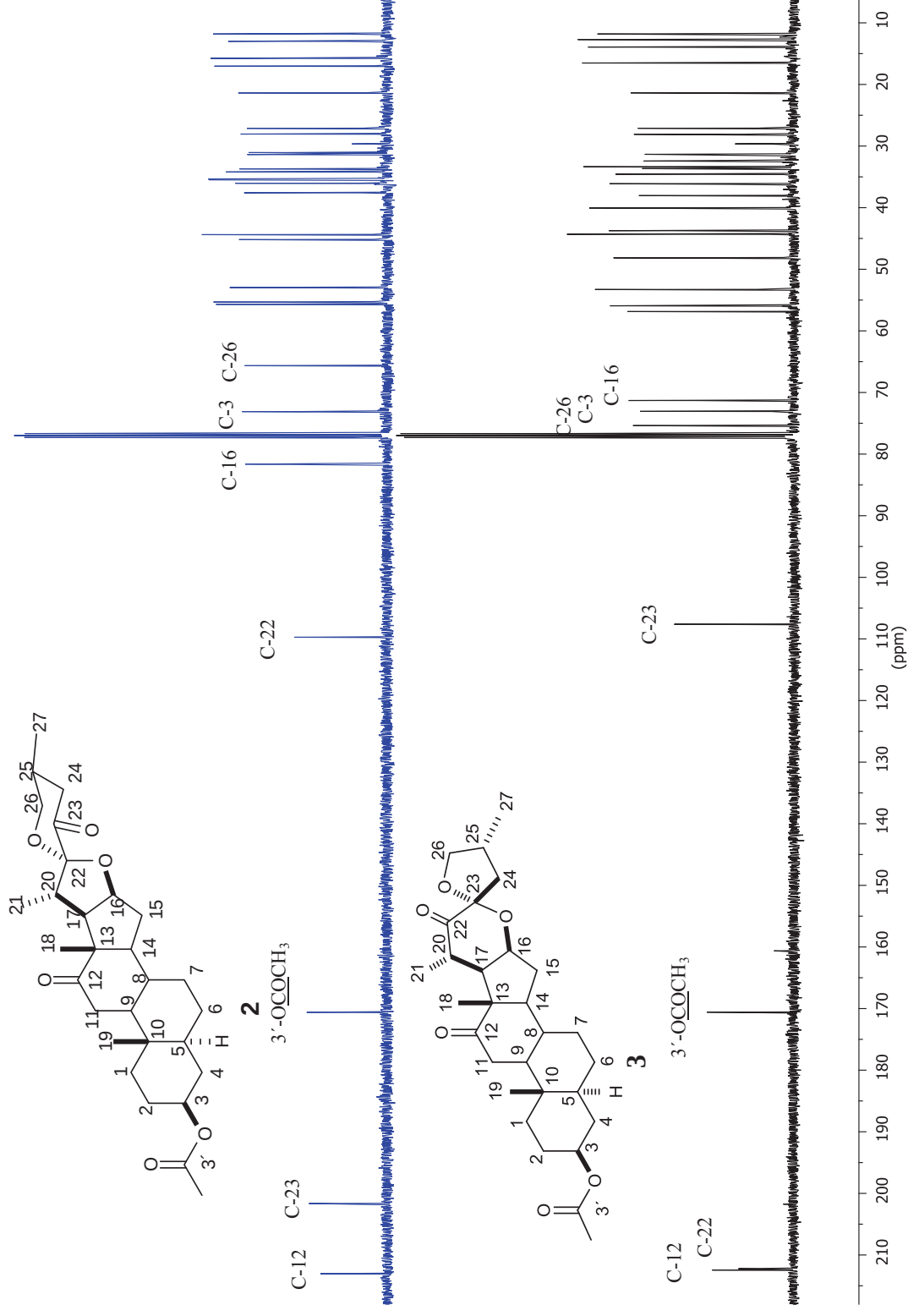
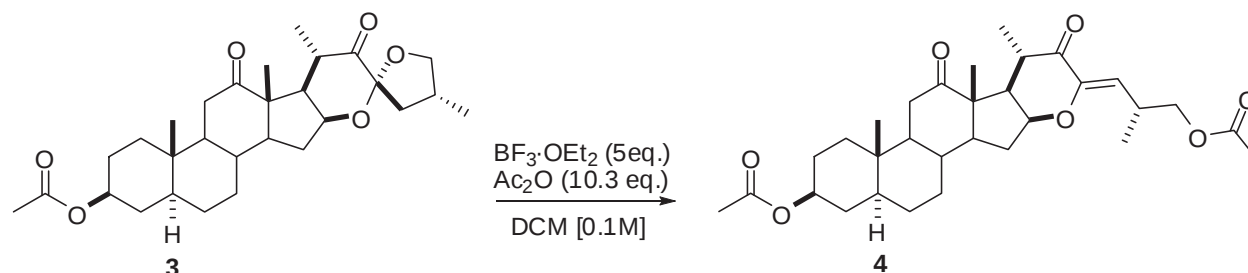


Figura 8. Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz) de los compuestos **2** y **3** en CDCl_3 .

Continuando con nuestros estudios, el compuesto 22-ceto-23-espirocetal (**3**) se hizo reaccionar bajo las condiciones ácidas previamente descritas³⁶ en el Esquema 11, encontrando la formación de un nuevo compuesto **4** de gran interés estructural por contener una piranona en el anillo E de la cadena lateral; este producto se obtuvo en rendimientos del 82% (Esquema 13). Cabe mencionar que un análogo **20** de la serie 25S ha sido reportado recientemente por nuestro grupo de trabajo en un rendimiento de 25% y bajo catálisis de HCl (g) (Esquema 4). En nuestro interés de establecer si el mismo compuesto se obtenía con una menor cantidad del ácido de Lewis la reacción se llevó a cabo utilizando 2.5 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, encontrando mediante RMN de ^1H , que bajo estas condiciones se obtiene el derivado **4** en mezcla con otro producto difícil de separar, con estos resultados confirmamos lo descrito en la literatura, en relación a que las sapogeninas producen una amplia variedad de compuestos bajo diferentes condiciones ácidas e incluso usando el mismo ácido de Lewis ó Brønsted-Lowry.



Esquema 13. Apertura regioselectiva del compuesto **3**.

La asignación de la estructura del nuevo compuesto **4** se realizó con ayuda de las técnicas espectroscópicas de tal forma que el espectro de infrarrojo para este compuesto mostró bandas de absorción características para carbonilos: el éster en C-3, la cetona en C-12 y la cetona α,β -insaturada en 1731, 1708 y 1644 cm^{-1} respectivamente. El espectro de masas de alta resolución para este compuesto mostró el ion molecular 529.3159 [$\text{M}^+ + 1$]. En el espectro de RMN de ^1H (Figura 9) se observa una señal doble desplazada a mayor frecuencia en 5.67 ppm con $J_{24-25} = 9.3$ Hz, distintiva del protón olefínico H-24 debido a su acoplamiento con H-25, además a diferencia de la materia prima **3** en el espectro de **4** se observa una señal múltiple para los hidrógenos diastereotópicos de la posición 26 característica para moléculas acíclicas con libre rotación. También se observan dos señales múltiples en 2.96 ppm, 2.60 ppm asignadas para H-25 y H-20 respectivamente, así como las señales sencillas que pertenecen a los metilos angulares Me-18 y Me-19 a 1.27 y 0.96 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **4** se observaron las 31 señales esperadas, es decir, el producto presentó dos señales adicionales en comparación con las 29 de la materia prima. De las 31

señales observadas cabe señalar la presencia del carbonilo α,β -insaturado en 199.1 ppm, las dos señales de los carbonilos de los acetatos unidos a C-3 y C-26, los carbonos olefinicos C-23 y C-24 en 150.6 y 117.1 ppm respectivamente, los carbonos base de acetato C-3 y C-26 en 72.9 y 67.7 ppm respectivamente (Figura 10).

La asignación de las señales del espectro de RMN de ^{13}C se realizó mediante el empleo simultáneo del experimento DEPT y técnicas bidimensionales HETCOR, COSY y HMBC.

De las 31 señales de carbono observadas en el espectro de ^{13}C , en el experimento DEPT se observaron únicamente 10 señales que corresponden a los metinos de la molécula, así como 8 señales para los metilenos y 6 para los metilos, además por diferencia con el espectro de ^{13}C , también fueron asignados 7 carbonos cuaternarios.

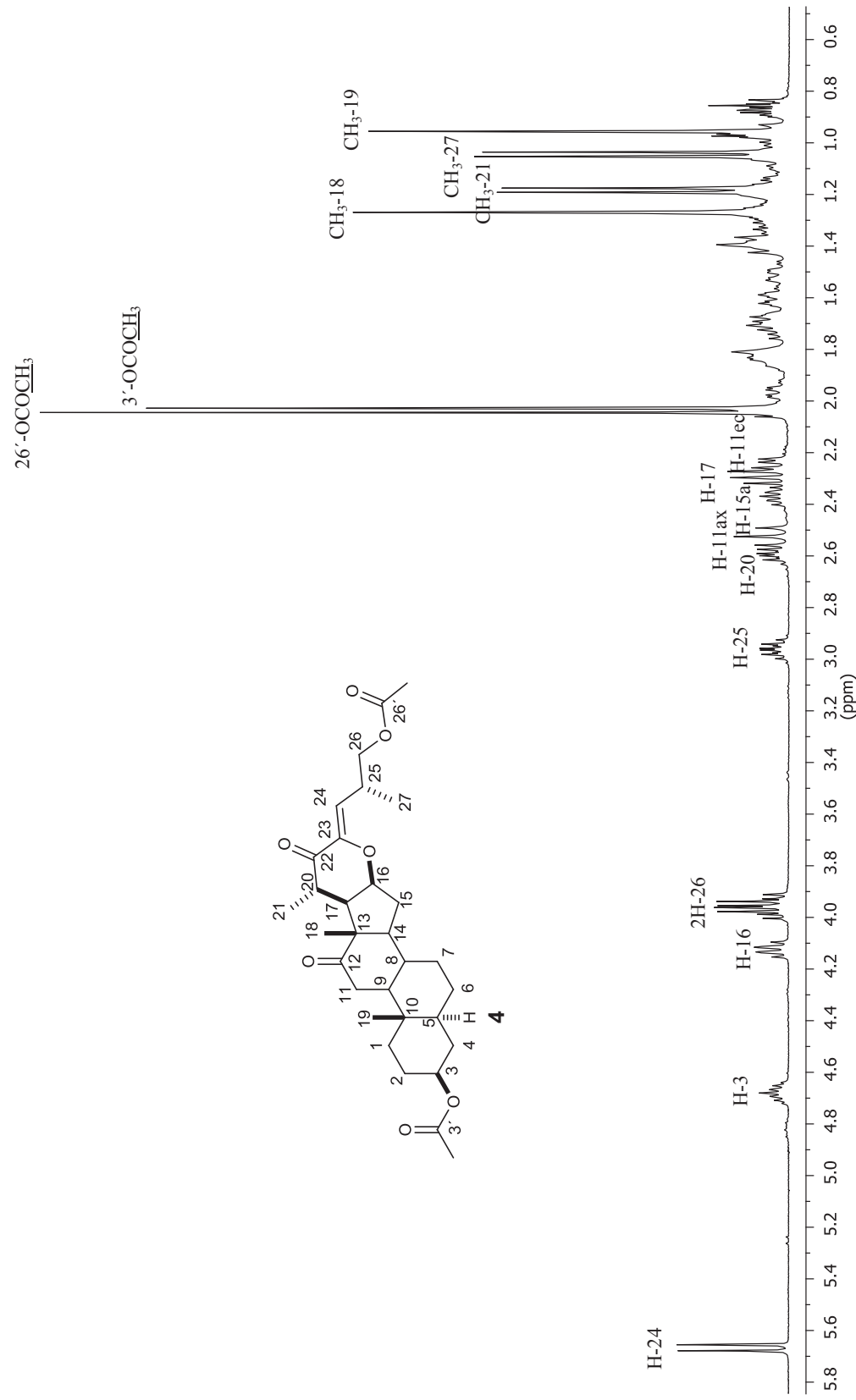


Figura 9. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para **4** en CDCl_3 .

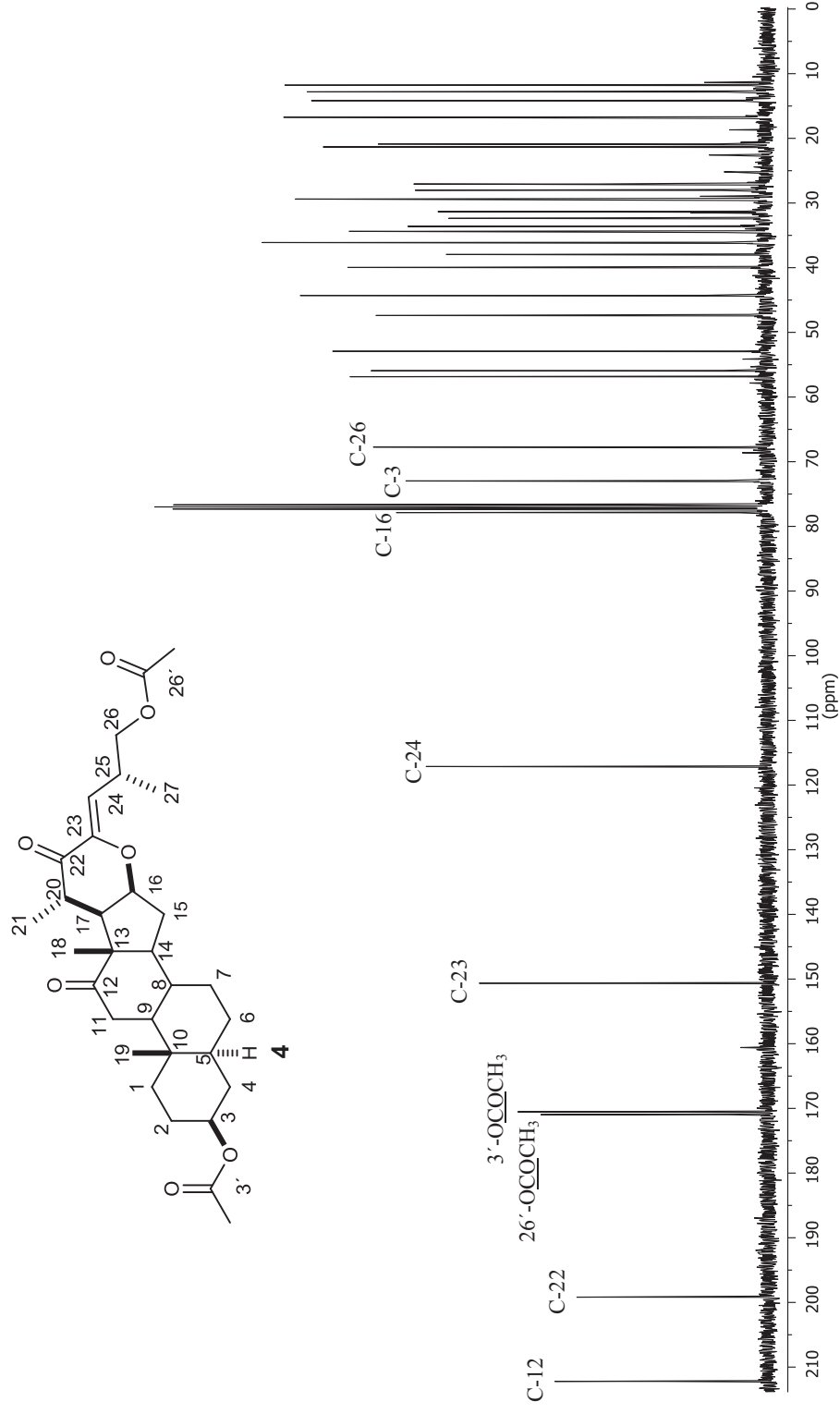


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) para **4** en CDCl_3

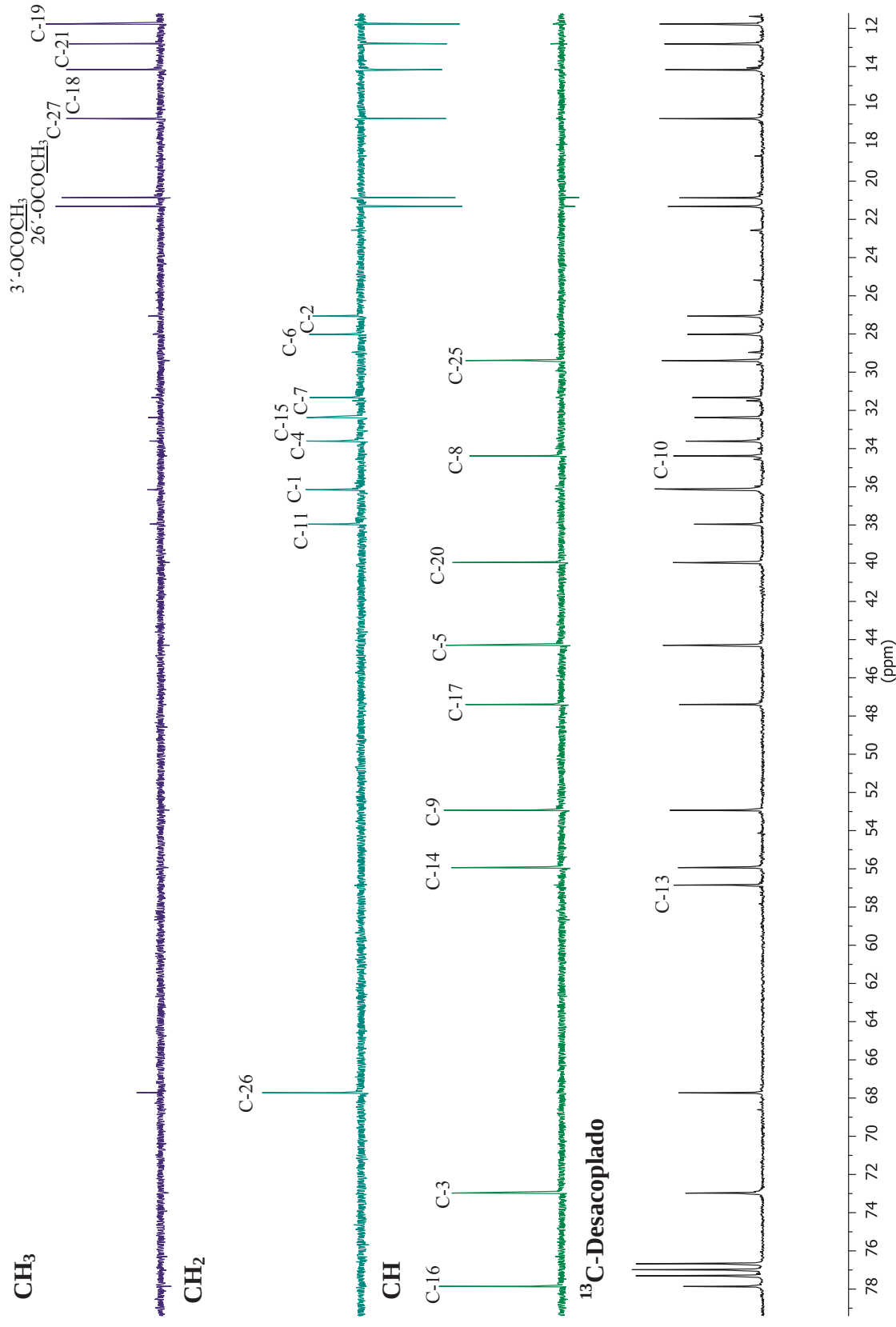


Figura 11. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) y DEPT para el compuesto **4** en CDCl₃.

En el espectro HETCOR (Figura 12) se pueden observar las correlaciones heteronucleares a un enlace (C-H) de varios carbonos y protones característicos del compuesto **4**. Como ejemplo se señalan las correlaciones del carbono olefínico C-24 (117.1 ppm) con el H-24 (5.67 ppm), los carbonos base de acetato C-3 (72.9 ppm) con H-3 (4.68 ppm) y C-26 (67.7 ppm) con la señal múltiple en 3.96 ppm que integra para los dos protones diastereotópicos de esta posición. El carbono base de oxígeno C-16 (77.8 ppm) con el H-16 α (4.12 ppm), también se observaron las correlaciones de los carbonos C-25 (29.3 ppm) y C-17 (47.4 ppm) con los protones H-25 (2.96 ppm) y H-17 (2.29 ppm) respectivamente. Los carbonos C-19 (11.7 ppm) y C-18 (14.1 ppm) con los respectivos Me-19 (0.96 ppm) y Me-18 (1.27 ppm), el C-20 (39.9 ppm) con la señal de H-20 β (2.60 ppm), el carbono del anillo ciclopentano C-15 (32.3 ppm) con el H-15a (2.37 ppm).

En la Figura 13 se muestra el espectro COSY, en el cual se observan algunas correlaciones homonucleares ^1H - ^1H del derivado **4**, mediante las cuales se logró asignar correctamente varias señales correspondientes a protones que presentan correlaciones con señales bien conocidas, tal es el ejemplo del H-17 α , el cual pudo ser asignado inequívocamente debido a que éste muestra correlaciones con los H-20 β y H-16 α . Los dos H-26 en 3.96 ppm correlacionan con el H-25 en 2.96 ppm; también se observa la correlación de H-16 en 4.12 ppm con los dos hidrógenos diastereotópicos de la posición 15 en 2.37 ppm y 1.70 ppm respectivamente.

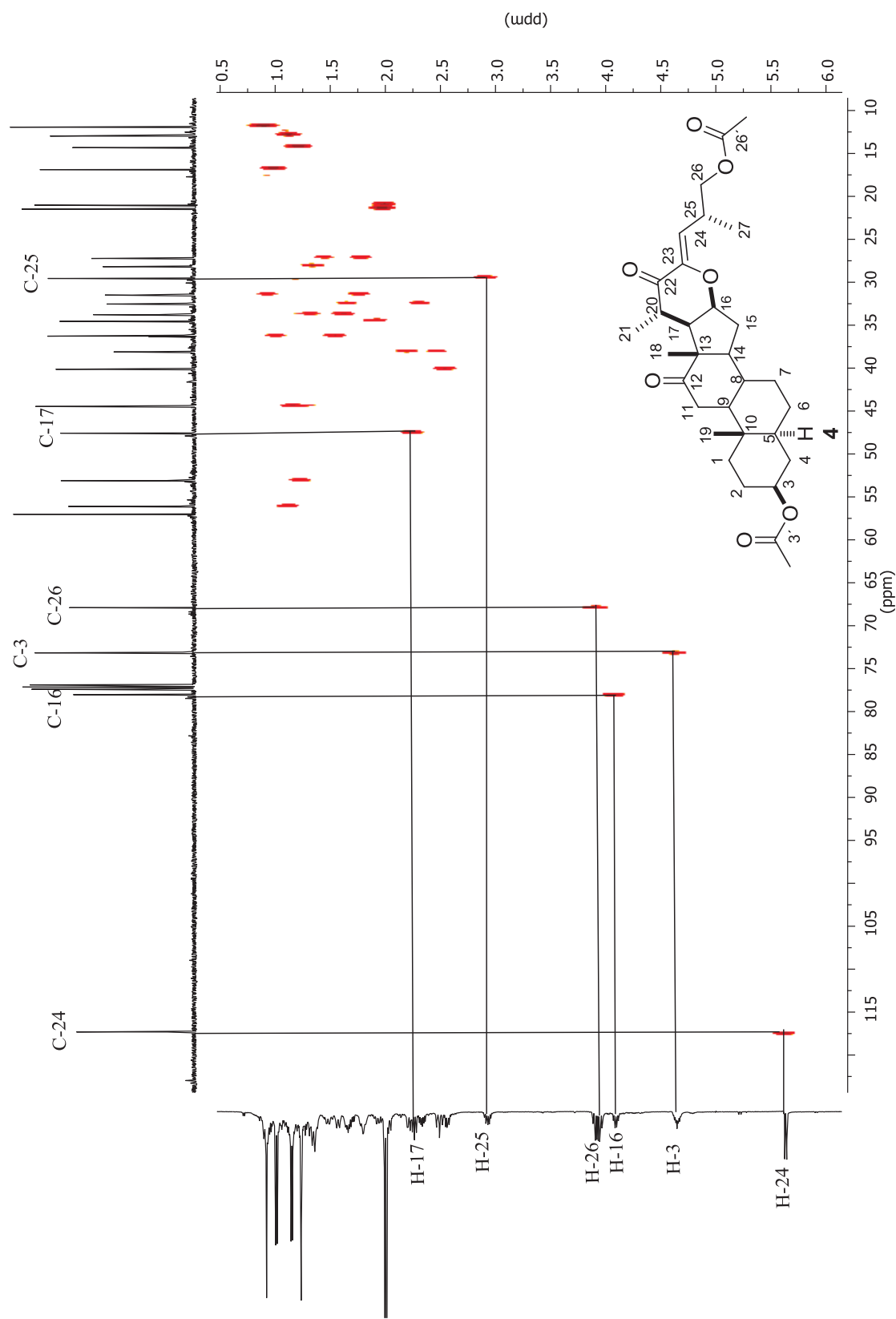


Figura 12. Espectro HETCOR para el compuesto 4.

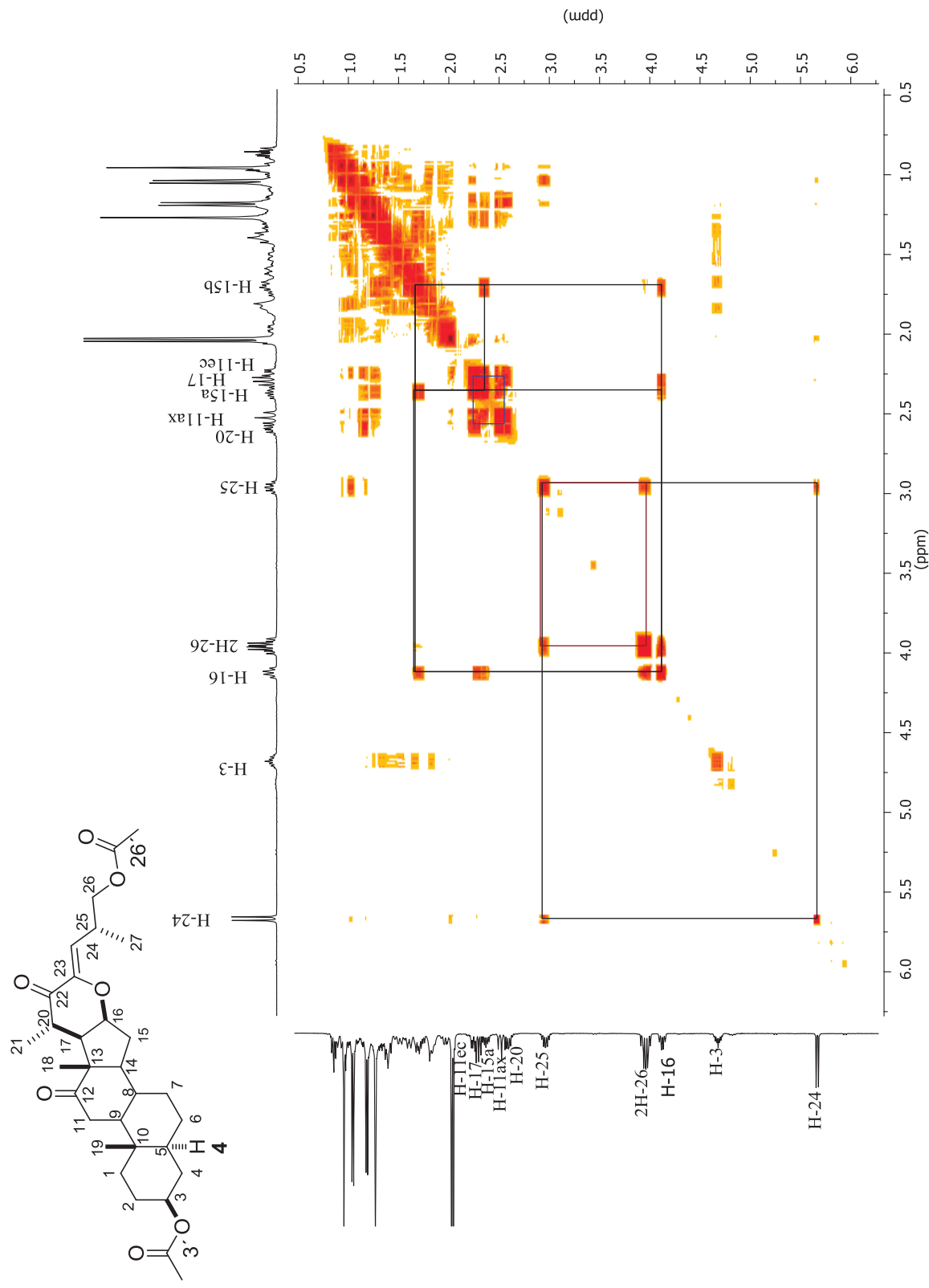


Figura 13. Espectro de COSY para el compuesto 4.

Por su parte el experimento HMBC (Tabla 1) permitió establecer correlaciones heteronucleares (H-C) a larga distancia (2, 3 e incluso a 4 enlaces) y resultó particularmente útil en la asignación de carbonos cuaternarios; ejemplificando: la correlación a tres enlaces del Me-21 (1.18 ppm) y el H-24 (5.67 ppm) con el carbonilo C-22 (199.1 ppm), además C-13 (56.8 ppm) mostró correlación a 3 enlaces con H15 α (2.37 ppm), H16 α (4.12 ppm) y con el H-20 β (2.60 ppm), el C-10 (36.1 ppm) mostró una correlación a dos enlaces con el Me-19 (0.96 ppm); igualmente el experimento HMBC fue útil para diferenciar entre sí los metilos angulares Me-18 y Me-19, ya que el Me-18 (14.1 ppm) mostró correlaciones a cuatro enlaces con el H-11 axial (2.52 ppm) y a tres enlaces con H-17 α (2.29 ppm), y así sucesivamente para el resto de la molécula.

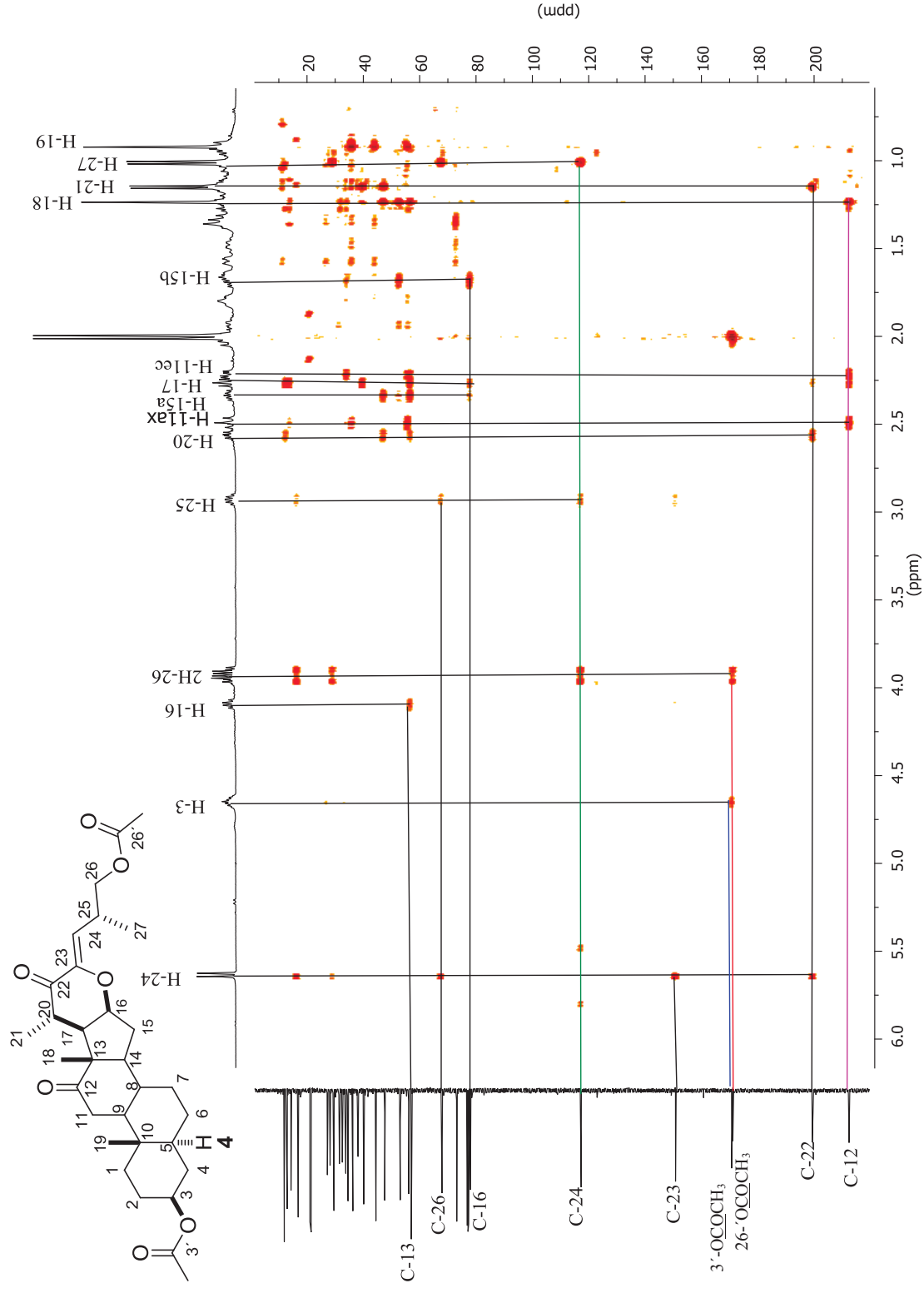
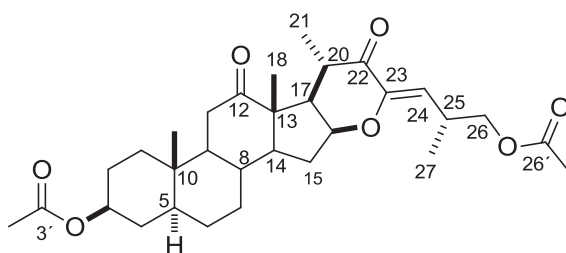


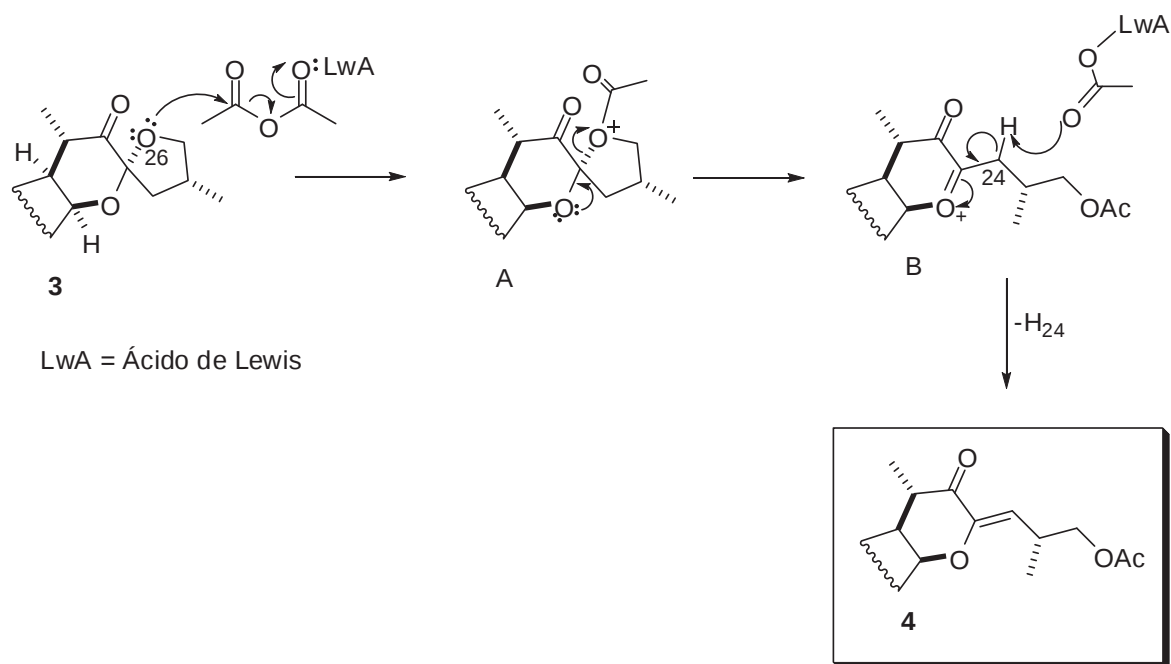
Figura 14. Espectro HMBC para 4.

Tabla 1. Datos de RMN del derivado 4.



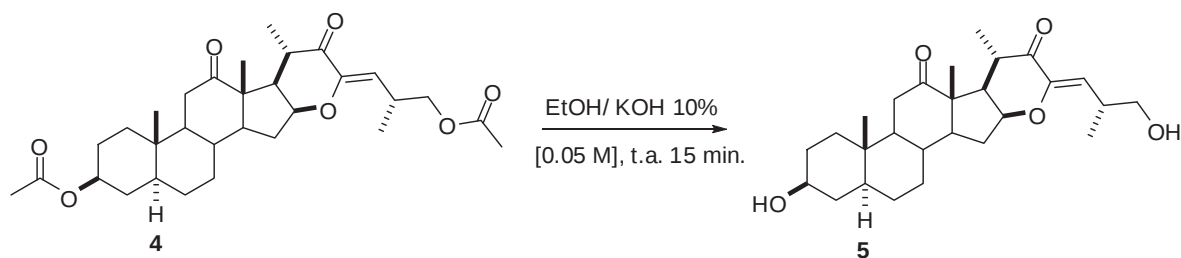
C	δ (ppm)	^{13}C	^1H [J en Hz]	HMBC (ppm) [número de enlaces]
5	44.3	CH	H-5ax m (traslapado con CH ₃ -21)	CH ₃ -19 (0.96) [3]
8	34.3	CH	H-8ax ddd (1.93) [14.6, 10.1, 3.3]	CH ₃ -18 (1.27) [4]
10	36.1	C		CH ₃ -19 (0.96) [2]
12	212.2	C		H11ax(2.52) [2], H11ec(2.25) [2], CH ₃ -18 (1.27) [3]
13	56.8	C		H15a (2.37) [3], H16 (4.12) [3], H20 (2.60) [3]
14	55.9	CH	H-14ax ddd (traslapado con CH ₃ -21)	H11ax(2.52) [4], H11ec(2.25) [4]
15	32.3	CH ₂	H-15a ddd (2.37) [13.7, 7.7, 6.2]	CH ₃ -18 (1.27) [4]
17	47.4	CH	H-17 α dd (2.29) [17.0, 7.2]	H15a (2.37) [3], CH ₃ -21 (1.18) [3]
18	14.1	CH ₃	CH ₃ -18 s (1.27)	H11ax(2.52) [4], H17 (2.29) [3]
20	39.9	CH	H-20 β m (2.60)	CH ₃ -18 (1.27) [4], CH ₃ -21 (1.18) [2]
21	12.8	CH ₃	CH ₃ -21 s (1.18)	H17 (2.29) [3], H20 (2.60) [2]
22	199.1	C		H20 (2.60) [2], CH ₃ -21 (1.18) [3], H24 (5.67) [3]
23	150.6	C		H24 (5.67) [2]
24	117.1	CH	H-24 d (5.67) [9.3]	H25 (2.96) [2], H26 (3.96) [3], CH ₃ -27 (1.04) [3]
25	29.3	CH	H-25 m (2.96)	H24 (5.67) [2], H26 (3.96) [2], CH ₃ -27 (1.04) [2],
26	67.7	CH ₂	H-26 m (3.96)	H24 (5.67) [3], H25 (2.96) [2], CH ₃ -27 (1.04) [3],
27	16.7	CH ₃	CH ₃ -27 d (1.04) [6.9]	H26 (3.96) [3], H24 (5.67) [2],
3'-OCO-CH ₃	170.9	C		H3 α (4.68) [3]
26'-OCO-CH ₃	170.9	C		H26 (3.96) [3]

La formación del compuesto **4** se explica en el Esquema 14. Para la formación de éste compuesto, se propone como primer paso el ataque del par de electrones del átomo de O-26 hacia el carbono electrofílico de una molécula de anhídrido acético que genera la formación del intermediario **A**, el anillo F sufre una apertura que conduce a la formación del ion oxonio **B**. Subsecuentemente la eliminación de uno de los hidrógenos en C-24 por el ion acetato forma **4**.



Esquema 14. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención del compuesto **4**

En nuestro interés por obtener cristales adecuados para difracción de rayos-X del compuesto **4** y poder tener una mayor evidencia acerca de la esteoquímica del doble enlace en C-23 y C-24, se decidió realizar la hidrólisis básica de **4**, de tal forma que se obtuvo el diol **5** en un rendimiento del 57% (Esquema 15). Sin embargo, la cristalización de este producto fue difícil de llevar a cabo y en contraste encontramos que bajo estas condiciones de hidrólisis, adicionalmente al diol **5**, se obtienen otros productos probablemente debido a la condensación intramolecular del OH-26 con el grupo carbonilo de la posición 22. Estos resultados inesperados abren nuevas perspectivas para trabajar en la caracterización estructural de estos compuestos.



Esquema15. Hidrolisis básica de **4**.

El espectro de masas de alta resolución del compuesto **5** mostró el ion molecular 445.2948 [$M^{+}+1$]. El espectro de infrarrojo para este compuesto a diferencia de **4** mostró dos bandas de absorción: para el carbonilo de C-12 y la cetona α,β -insaturada en 1704, y 1644 cm^{-1} respectivamente.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 15) se observa una señal doble desplazada a mayor frecuencia en 5.69 ppm con $J_{24-25} = 9.2\text{ Hz}$, distintiva del protón olefínico H-24 debido a su acoplamiento con H-25, además a diferencia de **4** en el espectro de **5** el H-3 que anteriormente aparecía en 4.68 ppm se encuentra protegido a menor frecuencia 3.60 ppm, otra diferencia significativa se observa en los hidrógenos diastereotópicos de la posición 26 los cuales aparecen como dos señales doble de dobles en 3.57 ppm y 3.47 ppm. El resto de los protones H-25 (2.83 ppm), H-20 (2.62 ppm), H-11 axial (2.53 ppm), H-15a (2.37 ppm), H-17 (2.29 ppm), H-11 ecuatorial (2.26 ppm) y H-15b (1.74 ppm) no presentan cambios significativos excepto por la desaparición de las señales simples en 2.04 ppm y 2.03 ppm debido a la pérdida de los dos grupos acetatos.

Adicionalmente en el espectro de ^{13}C (Figura 15) para el diol **5** se observaron las 27 señales esperadas, no se encontraron cambios significativos para el resto de los carbonos excepto por la desaparición de los carbonilos de los grupos acetato unidos en C-3 y C-26 del compuesto **4**. En 70.8 y 67.3 ppm se asignaron las señales correspondientes a los carbonos base de alcohol de las posiciones C-3 y C-26 respectivamente.

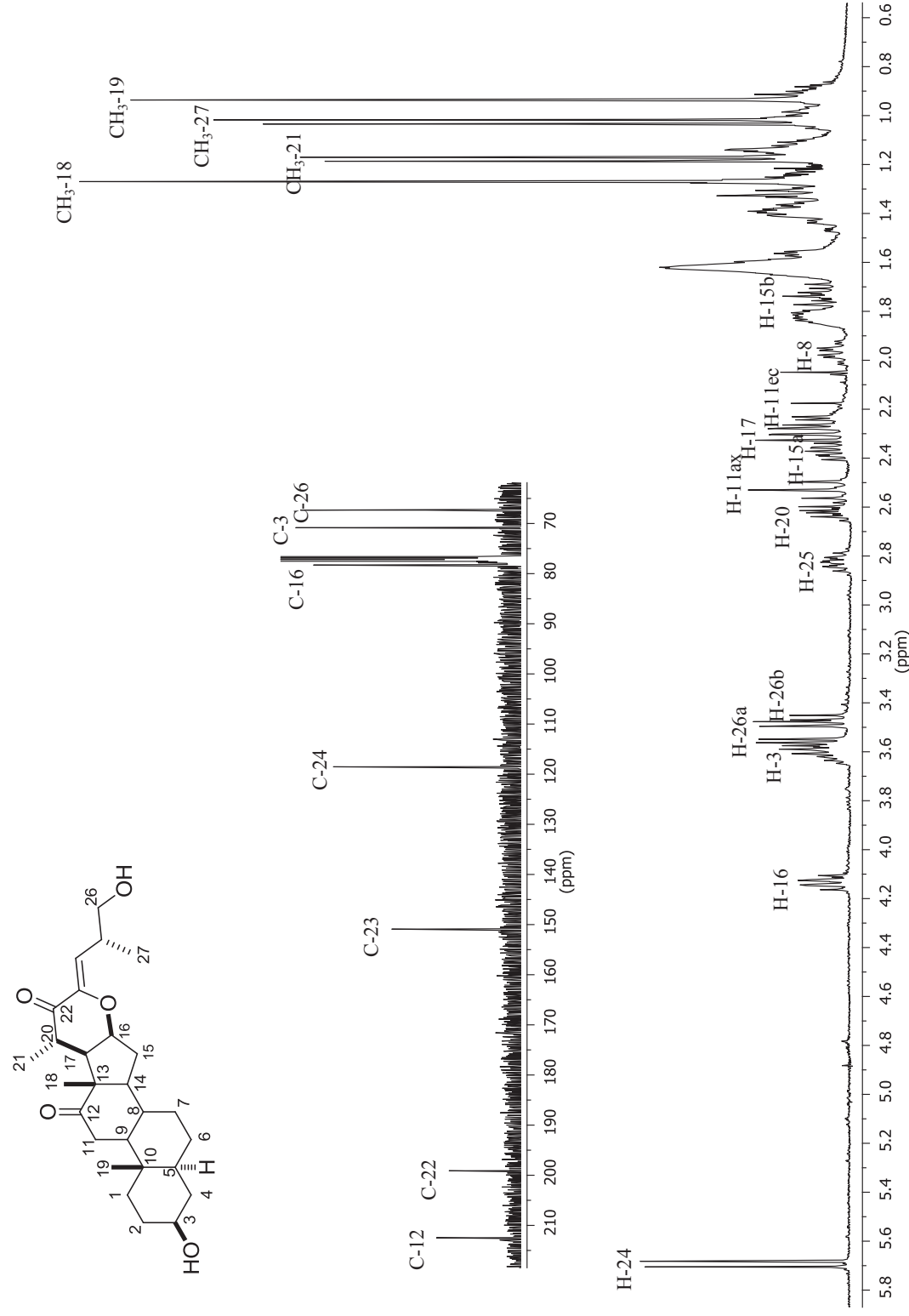
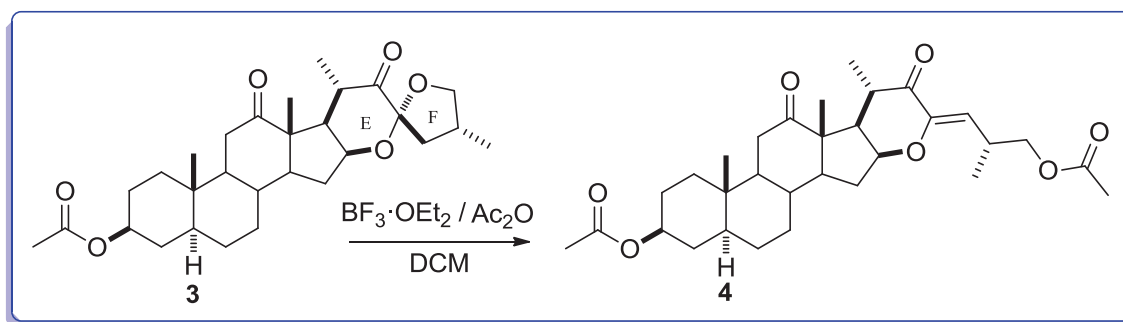


Figura 15. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) y fragmento del espectro de ^{13}C (100 MHz) del diol 5 en CDCl_3 .

6. CONCLUSIONES

La apertura ácida del 22-oxo-23-espirocetal (**3**) dio como producto un nuevo derivado colestánico **4** con una piranona en el anillo E de la cadena lateral en buenos rendimientos.

Se demostró que la apertura del anillo F tetrahidrofuránico reacciona de manera regioselectiva en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.



Se propuso un mecanismo para la formación del compuesto **4** y una nueva metodología para la apertura del 22-ceto-23-espirostan (**3**) utilizando condiciones suaves de reacción.

7. PERSPECTIVAS

La obtención de los derivados colestánicos **4** y **5** mediante la metodología propuesta, abre nuevas perspectivas para sintetizar el resto de los análogos de la serie **25R** y **25S**. Posterior a la obtención y caracterización de estos derivados, se procederá a obtener información referente a su actividad biológica, para ello los compuestos sintetizados serán evaluados frente a 3 líneas celulares cancerígenas: leucemia crónica linfoblástica T (*CEM*), adenocarcinoma de seno (*MCF-7*) y adenocarcinoma cervical (*HeLa*) y como control se utilizará la línea celular de linfoblastos epiteliales (*BJ*).

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Instrumentación y equipo

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en los espectrómetros FT-IR Perkin Elmer Spectrum GX mediante el empleo de pastillas de KBr. Los datos se expresan en números de onda ($\nu \text{ cm}^{-1}$) para los máximos principales de absorción. Las muestras fueron analizadas en pastillas de KBr y solución de cloroformo respectivamente.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se determinaron en espectrofotómetros Varian Mercur y Plus 400 y Jeol ECA 500. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hertz (Hz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna para ^1H y ^{13}C . Todas las muestras fueron disueltas en CDCl_3 .

Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) fueron adquiridos en un espectrómetro Agilent Technologies, modelo 1100 acoplado a un cromatógrafo de gases TOF con una fuente APCI.

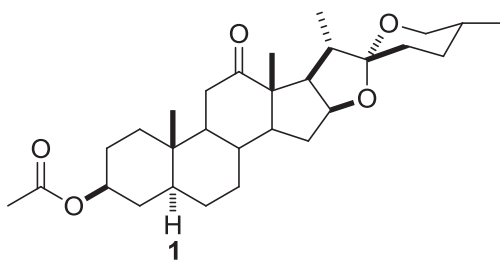
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Scientific y Fisher-Johns, y no están corregidos.

Los disolventes y reactivos se compraron de la casa comercial Aldrich.

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplasmas (4 cm x 3 cm) de gel de sílice de 0.2 mm de espesor soportado en placas de aluminio, provistos además de un factor de revelado F254 usando como fase móvil Hexano/AcOEt (7:3) y AcOEt/Hexano (7:3). El revelado de las cromatoplasmas se realizó con una lámpara de luz ultravioleta a 254 nm, también con una solución de H_2SO_4 /agua (50% V/V) y solución etanólica de vainillina aplicando calor con una pistola de calentamiento.

La separación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna, empacadas con gel de sílice grado (70-230 Mesh).

8.2 (25R)-3 β -acetoxi-5 α -espirostan-12-ona (1)



C₂₉H₄₄O₅

Propiedades físicas: Sólido blanco

p.f: 241-243 °C Lit.⁴³ 244-246 °C

R_f: 0.48 (7:3 Hexano/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.67 (1H m, H-3), 4.34 (1H, m, H-16), 3.49 (1H, ddd, J = 10.9, 4.1, 1.8 Hz, H-26 ec), 3.35 (1H, t, J = 10.9 Hz, H-26 ax), 2.51 (1H, dd, J = 8.7, 6.8 Hz, H-17 α), 2.40 (1H, t, J = 14.0 Hz, H-11 ax), 2.22 (1H, dd, J = 14.0, 5.0 Hz, H-11 ec), 2.02 (3H, s, 3'-OCOCH₃), 1.06 (3H, d, J = 7.1 Hz, H-21), 1.05 (3H, s, H-18), 0.92 (3H, s, H-19), 0.79 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-27).

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ : 213.2 (C-12), 170.5 (3'-OCOCH₃), 109.1 (C-22), 79.0 (C-16), 73.0 (C-3), 66.7(C-26), 55.5 (C-14), 55.1 (C-9), 54.9 (C-13), 53.3 (C-17), 44.3 (C-5), 42.0 (C-20), 37.6 (C-11), 36.1 (C-1), 35.9 (C-10), 34.1 (C-8), 33.6 (C-4), 31.3 (C-7), 31.2 (C-15), 31.0 (C-23), 30.0 (C-25), 28.6 (C-24), 28.0 (C-6), 27.0 (C-2), 21.3 (3'-OCOCH₃), 17.0 (C-27), 15.9 (C-18), 13.1 (C-21), 11.7 (C-19)

8.3 Oxidación de (25R)-3 β -acetoxi-5 α -espirostan-12-ona (1) con NaNO₂/BF₃·OEt₂

A una solución de 2.00 g (4.23 mmol) de (25R)-3 β -acetoxi-5 α -espirostan-12-ona (1) en Ácido acético glacial (42.30 mL) se le adicionaron 3.28 mL (26.64 mmol) de BF₃·OEt₂ y 3.33 g (48.64 mmol) de NaNO₂ en pequeñas porciones durante 1 h a ta, transcurrido este tiempo, la agitación se mantuvo por 1 h adicional a ta, posteriormente la mezcla se adicionó en agua y se ex trajo con C H₂Cl₂. La fase orgánica se la vó con solución saturada de bicarbonato de sodio (N aHCO₃), se filtró sobr e sulfato de sodio (N a₂SO₄) anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de re acción se purificó mediante cromato grafía en columna empacada con silica gel (70-230 Mesh) obteniendo en una mezcla de Hexano/AcOEt (9:1) el compuesto (25R)-3 β -acetoxi-5 α -espirostan-23-ona (2 (1.4026 gr, 68 %).^{41,44}

8.4 Preparación de (23R, 25R)-3 β -acetoxi-16 β ,23:23,26-diepoxi-5 α -colestán-12,22-diona (3)

A una solución de 900 mg (1.84 mmol) de (25R)-3 β -acetoxi-5 α -espirostan-23-ona (2) en ácido fórmico (18.49 mL) se le adicionó lentamente 2.57 mL (20.89 mmol) de BF₃·OEt₂,

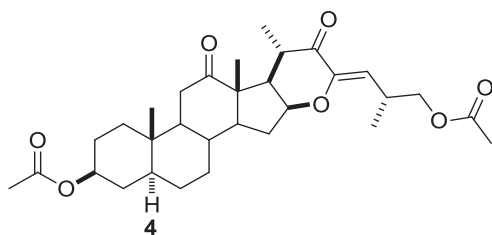
posteriormente la reacción se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 4.5 h. La reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y se le hicieron 3 lavados con solución saturada de NaHCO_3 , después se filtró sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad para obtener 890 mg del crudo de reacción.

Posteriormente el crudo se purificó en una columna empacada con silica gel (70-230 Mesh) obteniendo en una mezcla de Hexano/ AcOEt 9:1 (292.60 mg, 33 %) del compuesto (23R, 25R)-3 β -acetoxi-16 β ,23:23,26-diepoxi-5 α -colestán-12,22-diona (**3**) con recuperación de la materia prima **2** (473.9 mg, 53 %).^{41,42}

8.5 Preparación de (23Z,25R)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-5 α -colestán-23-en-12,22-diona (**4**)

A una solución de 100 mg (0.20 mmol) del compuesto **2** previamente disuelto en 2.05 mL de CH_2Cl_2 destilado y en atmósfera de argón se le adicionaron 0.19 mL de Ac_2O (2.11 mmol) en un baño de hielo, después se agregó lentamente 0.12 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.02 mmol), y la reacción se mantuvo 30 min en baño de hielo, transcurrido este tiempo la reacción se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente durante 1 h adicional. La extracción se realizó usando CH_2Cl_2 como fase orgánica y efectuando tres lavados con una solución saturada NaHCO_3 , posteriormente se filtró sobre NaSO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. Finalmente el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empacada con silica gel (70-230 Mesh) obteniendo en una mezcla Hexano/ AcOEt (9:1) (89.50 mg, 82%) del compuesto (23Z,25R)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-5 α -colestán-23-en-22-ona (**4**).

8.5.1 (23Z,25R)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-5 α -colestán-23en-12,22-diona (**4**)



$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_7$

R_f : 0.24 (7:3 Hexano/ AcOEt)

Miel incolora

IR $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (KBr): 2934, 2859, 2358, 2159, 1977, 1731, 1708, 1644, 1452, 1367, 1233, 1155, 1032, 905, 607, 570.

HRMS calculada para: $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 529.3169. Encontrada 529.3159

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.67 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-24), 4.68 (1H, m, H-3), 4.12 (1H, dd, $J = 15.1, 7.9$ Hz, H-16), 3.96 (1H, m, 2H-26), 2.96 (1H, m, H-25), 2.60 (1H, m, H-20), 2.52 (1H, t, $J = 13.6$ Hz, H-11ax), 2.37 (1H, ddd, $J = 13.7, 7.7, 6.2$ Hz, H-15a), 2.29 (1H,

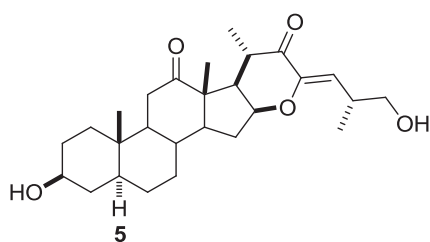
dd, $J = 17.0, 7.2$ Hz, H -17), 2.25 (1H, dd, $J = 13.6, 5.3$ Hz, H-11e c), 2.04 (3H, s, 3, 26'-OCOCH₃), 2.03 (3H, s, 3, 3'-OCOCH₃), 1.7 (1H, m, H-15b), 1.27 (3H, s, H-18), 1.18 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-21), 1.04 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-27), 0.96 (3H, s, H-19).

RMN ¹³C (100 MHz, C DCl₃) δ : 212.2 (C-12), 199.1 (C-22), 170.9 (26'-OCOCH₃), 170.5 (3'-OCOCH₃), 150.6 (C-23), 117.1 (C-24), 77.8 (C-16), 72.9 (C-3), 67.7 (C-26), 56.8 (C-13), 55.9 (C-14), 52.9 (C-9), 47.4 (C-17), 44.3 (C-5), 39.9 (C-20), 37.9 (C-11), 36.1 (C-1), 36.1 (C-10), 34.3 (C-8), 33.6 (C-4), 32.3 (C-15), 31.3 (C-7), 29.3 (C-25), 28.0 (C-6), 27.0 (C-2), 21.3 (3'-OCOCH₃), 20.8 (26'-OCOCH₃), 16.7 (C-27), 14.1 (C-18), 12.8 (C-21), 11.7 (C-19).

8.6 Preparación de (23Z,25R)-3 β ,26-diol-16 β ,23-epoxi-5 α -colestán-23-en-12,22-diona (5)

En matraz balón de 50 mL se colocaron 204.6 mg (0.38 mmol) del compuesto **4**, se adicionaron 7.74 mL de una solución etanólica de KOH al 10% y la reacción se mantuvo en agitación magnética durante 15 minutos a ta. Una vez transcurrido este tiempo, la reacción se extrajo con A cOEt, se lavó tres veces con H₂O, y se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de evaporar a sequedad, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empacada con sílica gel (70-230 Mesh), utilizando una mezcla de Hexano/AcOEt (4:6) para obtener (97.7 mg, 57%) del compuesto (23Z,25R)-3 β ,26-diol-16 β ,23-epoxi-5 α -colestán-23-en-22-ona (5).

8.6.1 (23Z,25R)-3 β ,26-diol-16 β ,23-epoxi-5 α -colestán-23-en-12,22-diona (5)



C₂₇H₄₀O₅

Propiedades físicas: sólido blanco

p.f: 77-79 °C

R_f: 0.2 (3:7 Hexano/AcOEt)

IR $\nu_{\max}$ cm⁻¹ (KBr): 3388, 2924, 2859, 2536, 2359, 2162, 2028, 2007, 1978, 1704, 1644, 1451, 1381, 1331, 1280, 1240, 1191, 1154, 1076, 1042, 908, 728, 623, 586, 556.

HRMS calculada para: C₂₇H₄₀O₅ [M+H]⁺ 445.2952. Encontrada 445.2948

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.69 (1H, d, $J_{24-25} = 9.2$ Hz, H-24), 4.13 (1H, ddd, $J = 7.9, 7.3, 4.8$ Hz, H-16), 3.60 (1H, m, H-3), 3.57 (1H, dd, $J = 10.5, 5.7$ Hz, H-26a), 3.47 (1H, dd,

$J = 10.4, 7.5$ Hz, H-26b), 2.83 (1H, m, H-25), 2.62 (1H, dq, $J = 9.8, 6.5$ Hz, H-20), 2.53 (1H, t, $J = 13.3$ Hz, H11ax), 2.37 (1H, m, H-15a), 2.29 (1H, dd, $J = 17.5, 7.5$ Hz, H-17), 2.26 (1H, dd, $J = 14.0, 5.5$ Hz, H11ec), 1.97 (1H, m, H-8), 1.74 (1H, ddd, $J = 6.0, 4.2, 2.6$ Hz, H-15b), 1.27 (3H, s, H-18), 1.18 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-21), 1.03 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-27), 0.94 (3H, s, H-19).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 212.4 (C-12), 199.1 (C-22), 150.9 (C-23), 118.5 (C-24), 78.2 (C-16), 70.8 (C-3), 67.3 (C-26), 56.9 (C-13), 56.2 (C-14), 53.1 (C-9), 47.3 (C-17), 44.5 (C-5), 40.1 (C-20), 38.1 (C-11), 37.7 (C-1), 36.4 (C-4), 36.2 (C-10), 34.4 (C-8), 33.1 (C-25), 32.4 (C-15), 31.5 (C-7), 31.1 (C-6), 28.2 (C-2), 16.5 (C-27), 14.2 (C-18), 12.7 (C-21), 11.9 (C-19).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Tesis Doctorado José Oscar Humberto Pérez Díaz CINVESTAV-IPN (2011).
2. a) Marker, R. E.; Rohrmann E. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, **61**, 3592. b) Marker, R. E.; Rohrmann, E., *J. Am. Chem. Soc.* 1939, **61**, 846. c) Marker, R. E.; Tsukamoto, T.; Turner, D. L.; *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**, 2525. d) Marker, R. E.; Rohrmann, E.; Crooks E. L.; Wittle, E. M.; Jones, D. L.; Turner, *J. Am. Chem. Soc.* 1940 **62**, 525. e). Marker, R.E.; Rohrmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**, 518. f). Marker, R. E.; Rohrmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**, 587.
3. Miramontes, L.; Rosenkranz, G.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, **73**, 3540.
4. a) Zhu, X. X.; Nichifor, M. *Acc. Chem. Res.* 2002, **35**, 539. b) Lee, K. Y.; Jo, W. J.; Kwon, J. C.; Kim, J. H.; Jeong, S. Y. *Macromolecules* 1998, **31**, 378. c) Zhang, J. H.; Bazuin, C. G.; Freiberg, S.; Brisse, F.; Zhu, W. *Polimer* 2005, **46**, 7266. d) Du. B. G.; Hu, J. S.; Zhang, B. Y.; Xiao, L. J.; Wei, K. Q. *J. Appl. Polym. Sci.* 2006, **102**, 5559.
5. Rodríguez-Molina, B.; Pozos, A.; Cruz, R.; Romero, M.; Flores, B.; Farfán, N.; Santillán, R.; Garcia-Garibay, M. A. *Org. Biomol. Chem.* 2010, **8**, 2993.
6. Tada, Y.; Kanda, N.; Harataki, A.; Tobishi, M.; Chiwa, H.; Wanatabe, S. *Steroids* 2009, **74**, 504.
7. Lecanu, L.; Yao, W.; Teper, G. L.; Yao, Z. X.; Greson, J.; Papadopoulos, V. *Steroids* 2004, **69**, 1.
8. Matsiya, Y.; Yamakawa, Y.; Tohda, C.; Teshigawara, K.; Yamada, M.; Nemoto, H. *Org. Lett.* 2009, **11**, 3970.
9. Puli, G. F.; Fresen, J. B.; Gödeck, T.; Farnsworth, N.R.; Glodny, B. *J. Nat. Prod.* 2010, **73**, 338.
10. Romo de Vivar Romo A., Química de la Flora Mexicana, UNAM, México DF, 2006.
11. Iglesias Arteaga M.A.; Pérez G.; Coll Manchado F., *Revista CENIC Ciencias Químicas* 1997, **28**, 2.

-
12. a) Hostettmann, K.; Marston, A. *Saponins*; University: Cambridge, UK, 1995. b) Fieser, L.; Fieser, M. *Sapogenins In Steroids*; Reinhold: New York, NY, 1959.
13. Tobari, A.; Teshima, M.; Koyanagi, J.; Kawase, M.; Miyamae, H.; Yoza, K.; Takasaki, A.; Nagamura, Y.; Saito, S. *Eur. J. Med. Chem.* 2000, **35**, 511.
14. a) Marker, R. E.; Rohrmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**, 518; Marker, R.E.; Rohrmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**, 898. b) Fried, J.; Edwards, J. A. *Organic Reactions in Steroid Chemistry; van Nostrand Reinhold*: New York, NY, 1972; Vol. II, Chapter 11.
15. a) Lee, S.; Fuchs, P. L. *Can. J. Chem.* 2006, **84**, 1442. b) Lee, S.; Jamieson, D.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* 2009, **11**, 5. c) For a review see: Gryszkiewicz-Wojtkiewicz, A.; Jastrzebska, I.; Morzycki, J. W.; Romanowska, D. B. *Curr. Org. Chem.* 2003, **7**, 1257.
16. a) Iglesias-Arteaga M. A.; Pérez, R.; Pérez, C. S.; Coll, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 2001, **1**, 261. b) Iglesias-Arteaga M. A.; Pérez, R.; Pérez, C. S.; Coll, F. *Steroids* 2002, **67**, 159.
17. a) López, Y.; Jastrzebska, I.; Santillan, R.; Morzycki, J. W. *Steroids* 2008, **73**, 449. b) Czajkowska, D.; Morzycki, J. W.; Santillan, R.; Siergiejczyk, L. *Steroids* 2009, **74**, 1073.
18. Marker, R. E.; Tsukamoto, T.; Turner, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**, 2525.
19. Marker, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**, 2543.
20. Dauben, W. G.; Fonken, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**, 4618.
21. González, A. G.; Francisco, C.G.; Freire, R.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* 1976, **17**, 1325.
22. a) Doukas, H. M.; Fontaine, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, **73**, 5917. b) Doukas, H. M.; Fontaine, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**, 5355.
23. Pettit, G. R.; Bowyer, W. J. *J. Org. Chem.* 1960, **25**, 84.
24. Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Mazur, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, **80**, 6693.

-
25. Zderic, J. A.; Cervantes, L.; Galvan, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **84**, 102.
26. Uhle, F. C. *J. Org. Chem.* 1965, **30**, 3915.
27. LaCour, T. G.; Guo, C.; Bhandaru, S.; Boyd, M. R. Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, **120**, 692.
28. Basler, S.; Brunck, A.; Jautelat, R.; Winterfeldt, E. *Helv. Chim. Acta* 2000, **83**, 1854.
29. Lee, J. S.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* 2003, **5**, 3619.
30. López, Y.; Rodríguez, L.; Del Río, R. E.; Farfán, N.; Morzycki, J. W.; Santillan, R. *Steroids*. 2012, **77**, 534.
31. Gonzáles, A. G.; Francisco, C. G.; Freire, R.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* 1976, **17**, 1325.
32. Sandoval-Ramírez, J.; Castro-Mendez, A.; Meza-Reyes, S.; Reyes-Vázquez, F.; Santillan, R.; Farfán, N. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 5143.
33. Sandoval-Ramírez, J.; Meza-Reyes, S.; Del Río, R. E.; Hernández-Linares, G.; Suarez-Rojas, A.; Rincón, S.; Farfán, N.; Santillan, R. *Steroids* 2003, **68**, 199.
34. Lee, J. S.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* 2003, **5**, 2247.
35. Alessandrini, L.; Ciuffreda, P.; Santaniello, E.; Terraneo, G. *Steroids* 2004, **69**, 789.
36. Fernández-Herrera, M. A.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez, J. M.; López-Dávila, L.; Escobas Sánchez, M. L.; Sánchez-Sánchez, L.; Pinto, B. M.; Sandoval-Ramírez, J. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, **18**, 2474.
37. Rincón, S.; Del Río, R. E.; Sandoval-Ramírez, J.; Meza-Reyes, S.; Montiel-Smith, S.; Fernández, M. A.; Farfan, N.; Santillan, R. *Tetrahedron* 2006, **62**, 2594.
38. LaCour, G.T.; Tong, Z.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* 1999, **1**, 1815.
39. Singh, A. K.; Dhar, D. N. *Bull. Chem. Soc. Belg.* 1981, **90**, 981.

40. Barton D.H.R.; Sammes P.G.; Taylor M.V.; Werstiuk E. *J. Chem. Soc. (C)* 1977 (1970).
41. Tesis Licenciatura Pablo Antonio Reyna Huante UMSNH (2011).
42. . Jastrzębska, I.; Siergiejczyk, L.; Tomkiel, A.M.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Wójcik, D.; Morzycki, J. W. *Steroids* 2009, **74**, 675.
43. Djerassi, C.; Martinez, H.; Rosenkran G. *J. Org. Chem.*,1951,**16**, 303
44. M. Iglesias Arteaga, R. Perez Gil, C.S. Pérez Martínez, F. Coll. Manchado, *Syntthetic. Communications* 2000, **30**, 163.

10. GLOSARIO DE TÉRMINOS

ESPECTRO RMN. Gráfica que relaciona la intensidad contra la frecuencia o las n frecuencias si se trata de espectros de n dimensiones.

ESPECTRO EN DOS DIMENSIONES. Espectro de RMN en el que cada señal depende de dos frecuencias.

MULTIPLICIDAD. Número e intensidad r elativa de las señ ales debido al acoplamiento entr e espines.

DESPLAZAMIENTO QUÍMICO (δ). Cantidad que deter mina la posición relativa de una señal con respecto a la frecuencia de la referencia, su unidad es ppm.

CAMPO ALTO. Que genera un mayor campo inducido por lo cual su detección se realiza con un barrido de campo más pequeño, en la actualidad se utiliza, menor frecuencia.

CAMPO BAJO. Que genera un menor campo inducido por lo cual su detección se realiza con un barrido de campo más grande, en la actualidad se utiliza, mayor frecuencia.

PICOS CRUZADOS. Señales de cor relación que se muestran en los espe ctros de RMN de do s dimensiones y que dependen de dos frecuencias diferentes.

CORRELACIÓN A LARGA DISTANCIA. Pico cruzado que se observa en un espectro de RMN de dos dimensiones que se debe a la interacción a más de tres enlaces.

CORRELACIÓN VECINAL. Pico c cruzado que se observa en un espectro de RMN de dos dimensiones a través de dos enlaces.

FRECUENCIA ALTA. Que se observa a mayor frecuencia respecto a otra señal o al centro del espectro.

FRECUENCIA BAJA. Que se observa a menor frecuencia respecto a otra señal o al centro del espectro.

ESPECTRÓMETRO. Instrumento empleado pa ra realizar mediciones de frecuencia en el espectro electromagnético, en RMN los apar atos consisten normalmente de un imán, un transmisor/receptor, una consola y una o más computadoras.

10.1 Acrónimos empleados

Los acrónimos se utilizan de acuerdo al idioma inglés.

DEPT	D istortionless E nhancement by P olarization T ransfer, Mejoramiento sin distorsión por medio de transferencia de polarización.
COSY	C ORrelated Spectroscop Y , Correlación espectroscópica.
HMBC	H eteronuclear M ultiple- B ond C orrelation, Correlación heteronuclear vía múltiples enlaces.
HETCOR	HET eronuclear COR relation, Correlación heteronuclear.
HRMS	H igh R esolution M ass S pectrum Espectrometría de masas de alta resolución