



UNIVERSIDAD MICHUACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

NUEVO REORDENAMIENTO DE UN 23- ESPIROSTANO VÍA CATÁLISIS ÁCIDA

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

Presenta:

CRISTHIAN OVIDIO PÉREZ GÓMEZ

Asesor:

D.C. YLIANA LÓPEZ CASTRO

MORELIA, MICHUACÁN. JULIO 2014

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 asesoría de la D.C. Yliana López Castro y con apoyo financiero de los proyectos CONACyT (Proyecto No. 183980), CIC-UMSNH y con beca otorgada por CONACyT con número de registro: 21130

Parte de este trabajo fue presentado en el siguiente foro:

- **Cristhian Ovidio Pérez Gómez**, Yliana López, **“Nuevo derivado colestánico a partir de botogenina”**, Verano Nicolaita de Investigación 2013, celebrado en Morelia, Michoacán, durante los días 14 al 16 de Agosto de 2013.
- **Cristhian O. Pérez Gómez**, Alejandro Corona Díaz, Yliana Lopez, Juan P. García Merinos, Rosa E. del Río, J. Betzabé González Campos **“Nuevo reordenamiento de un 23-espirostano vía catálisis ácida”**, Segundo Congreso Bio-in, celebrado en Morelia, Michoacán, durante los días 26 al 28 de Junio de 2014.

Parte de este trabajo ha sido aceptado para ser presentado en el siguiente foro:

- **Cristhian Ovidio Pérez Gómez**, Yliana López, **“Nuevo reordenamiento de un 23-espirostano vía catálisis ácida”**, Verano Nicolaita de Investigación 2014, que se celebrará en Morelia, Michoacán en Agosto del 2014.

ÍNDICE

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS.....	III
1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. ANTECEDENTES	6
4.1. Importancia de las sapogeninas esteroidales	6
4.2. Sapogeninas espirostánicas	9
4.3. Oxidación en C-23 de las sapogeninas espirostánicas	11
4.4. Isomerización de las 23-ceto a 23-espirocetales	13
4.5. Apertura de 22-ceto-23-espirostanos vía catálisis con HCl.....	15
5. JUSTIFICACIÓN	18
6. OBJETIVOS	20
6.1. Objetivo general	20
6.2. Objetivos particulares.....	20
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	21
8. CONCLUSIONES	48
9. PARTE EXPERIMENTAL	49
9.1. Instrumentación y equipo	49
9.2. Oxidación de acetato de botogenina (1) con NaNO ₂ / BF ₃ ·OEt ₂	50
9.3. (25 <i>R</i>)-3β-acetoxi-5-en-espirostan-12,23-diona (2)	51
9.4. Preparación de (23 <i>R</i> , 25 <i>R</i>)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (3)	52
9.5. (23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (3).....	52
9.6. Preparación de (23 <i>Z</i> ,25 <i>R</i>)-3β,26-diacetoxi-16β,23-epoxi-colestan-5,23-dien-12,22-diona (4).....	53
9.7. (23 <i>Z</i> ,25 <i>R</i>)-3β,26-diacetoxi-16β,23-epoxi-colestan-5,23-dien-12,22-diona (4).....	54
10. BIBLIOGRAFÍA	55

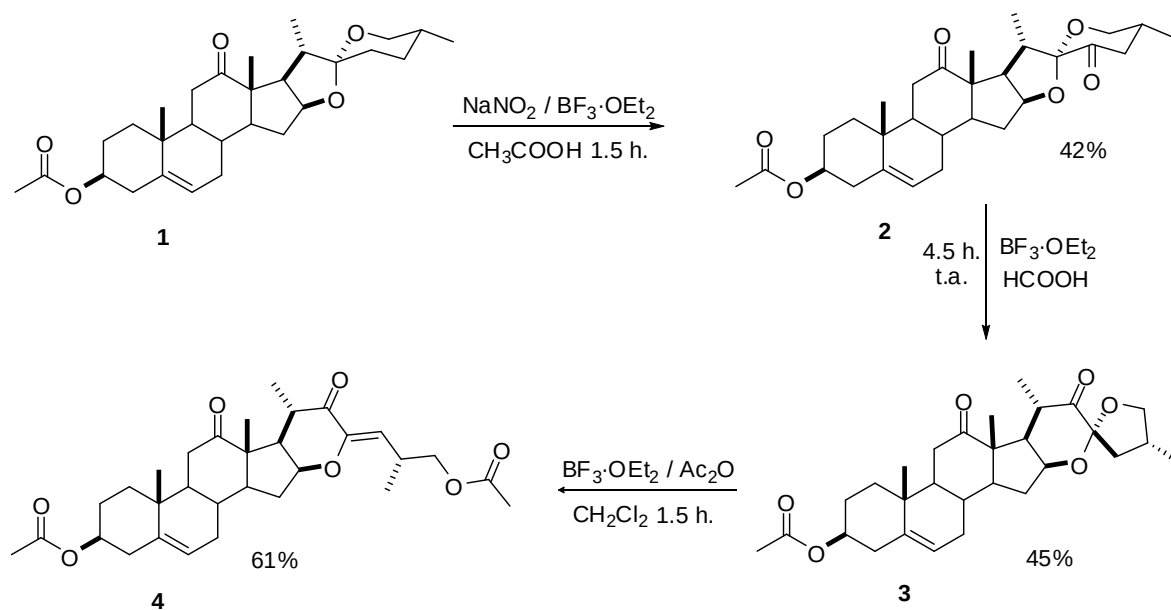
ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Ac ₂ O	Anhídrido acético
ax	Axial
CCF	Cromatografía en capa fina
COSY	CORrelated SpectroscopY
DCM	Diclorometano
°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento químico
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
ec	Ecuatorial
EM	Espectrometría de masas
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
EtOH	Etanol
eq	Equivalente
g	Gramos
h	Horas
HETCOR	HETeronuclear CORrelated

HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
EMHR	Espectrometría de masas alta resolución
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LwA	Ácido de Lewis
m	Múltiple
M	Molar
<i>m/z</i>	Relación masa carga
min	Minutos
mL	Mililitros
NMR	Nuclear magnetic resonance
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
<i>R_f</i>	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H
RMN	Resonancia Magnética Nuclear de ¹³ C
s	Simple
t	Triple
ta	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
<i>ν</i>	Frecuencia

1. RESUMEN

El presente trabajo describe una nueva metodología para la síntesis del derivado colestánico **4** a partir de Acetato de Botogenina (**1**). El producto se obtuvo mediante la apertura regioselectiva del anillo F del compuesto **3** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y anhídrido acético. La estructura del nuevo derivado colestánico **4** se asignó mediante RMN de una y dos dimensiones y análisis por difracción de rayos-X.

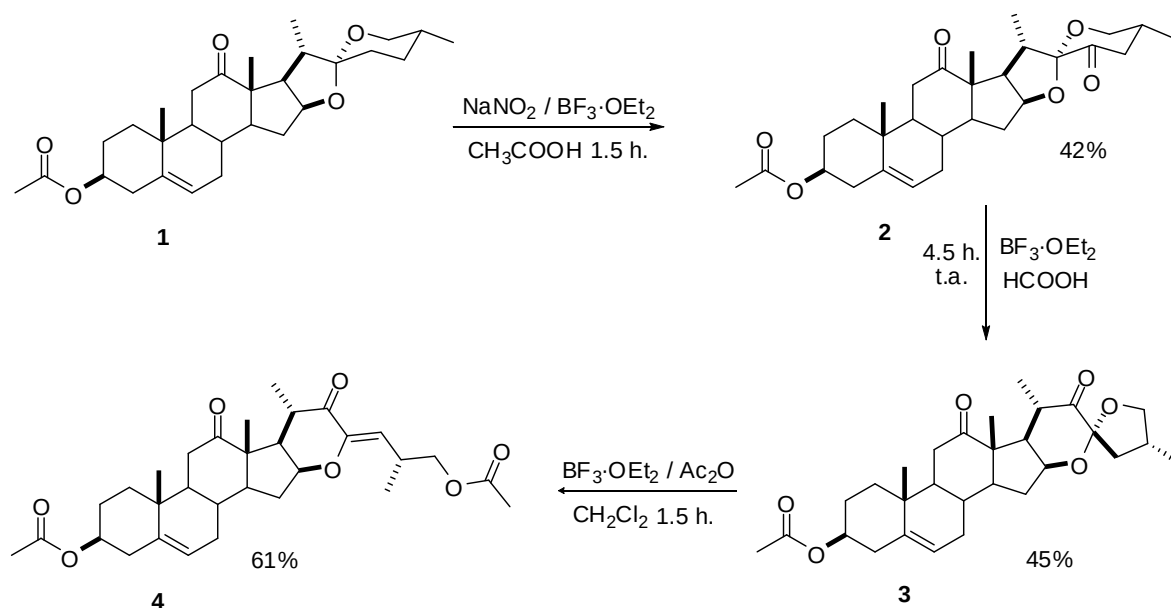


Esquema 1. Metodología para la obtención del compuesto **4**.

Palabras clave: Sapogenina, Botogenina, 23-cetosapogeninas, 23-espirocetales.

2. ABSTRACT

This work describes a new methodology for the synthesis of cholestanic derivative **4**, from botogenin acetate (**1**). The product was obtained from the regioselective opening of the F ring of compound **3** with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ and acetic anhydride. The structure of the new steroidal derivative **4** was established using one and two dimensional NMR experiments as well as X-ray analysis.



Scheme 1. Methodology for obtention of compound **4**.

Keywords: Sapogenin, Botogenin, 23-cetosapogenins, 23-spiroketal.

3. INTRODUCCIÓN

Las saponinas o glicósidos son compuestos orgánicos de alto peso molecular que se obtienen principalmente de plantas de las familias monocotiledóneas en especial de Dioscoraceae, Liliaceae y Esmilacaceae (Zarzaparrilla) y de algunos organismos marinos inferiores.^{1,2} Este tipo de compuestos presentan un amplio espectro de actividades biológicas como reguladores del crecimiento, actividades alelopáticas, molusquicidas y fungicidas, dependiendo del grupo funcional unido al núcleo esteroidal así como de su estereoquímica.² La hidrólisis ácida o enzimática de estos compuestos da como resultado la liberación de uno o varios azúcares y una aglicona denominada sapogenina, que puede ser de tipo esteroidal o triterpénica dependiendo de su naturaleza.³

Una característica de gran importancia a resaltar sobre las sapogeninas esteroidales es que se encuentran ampliamente distribuidas en el reino vegetal, estas a su vez se clasifican en colestánicas, furostánicas y espirostánicas dependiendo de la saponina de donde provengan.⁴ En especial las de tipo espirostánicas (Figura 1) son de gran importancia debido a que son muy abundantes en la naturaleza, lo que ha permitido su uso como materias primas económicas para la síntesis de esteroides de importancia medicinal.³

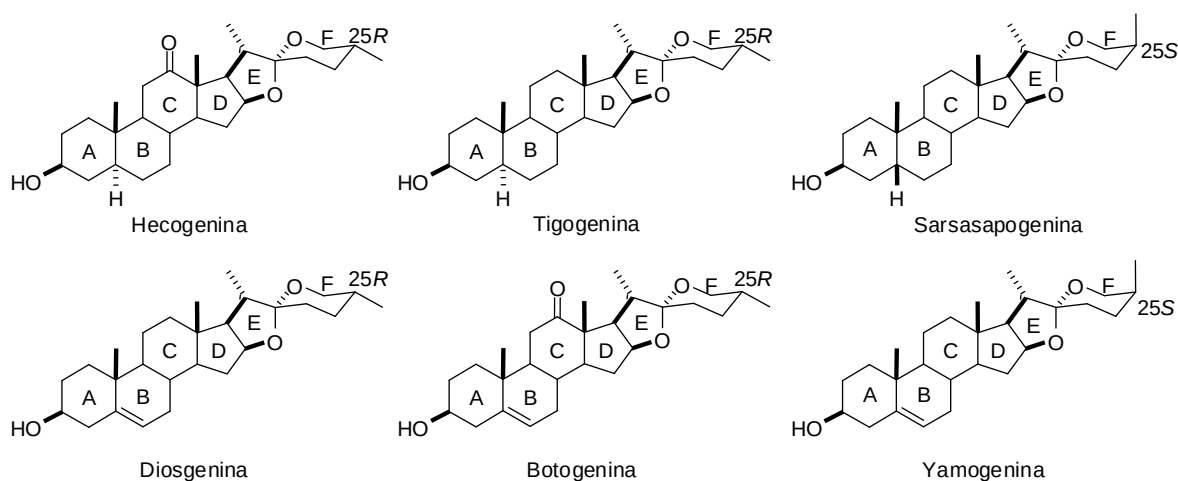


Figura 1. Sapogeninas espirostánicas serie “25R y 25S”.

Gracias a la degradación de Marker,⁵ este tipo de compuestos se han utilizado para la obtención de hormonas sexuales o suprarrenales, estimuladores del crecimiento vegetal, estrógenos y corticosteroides,⁶ así como, la fabricación de diversos medicamentos, algunos de ellos utilizados para el cáncer de seno y próstata, problemas de calvicie, reducción de efectos del asma, tratamientos antiinflamatorios, entre otras (Figura 2).⁴

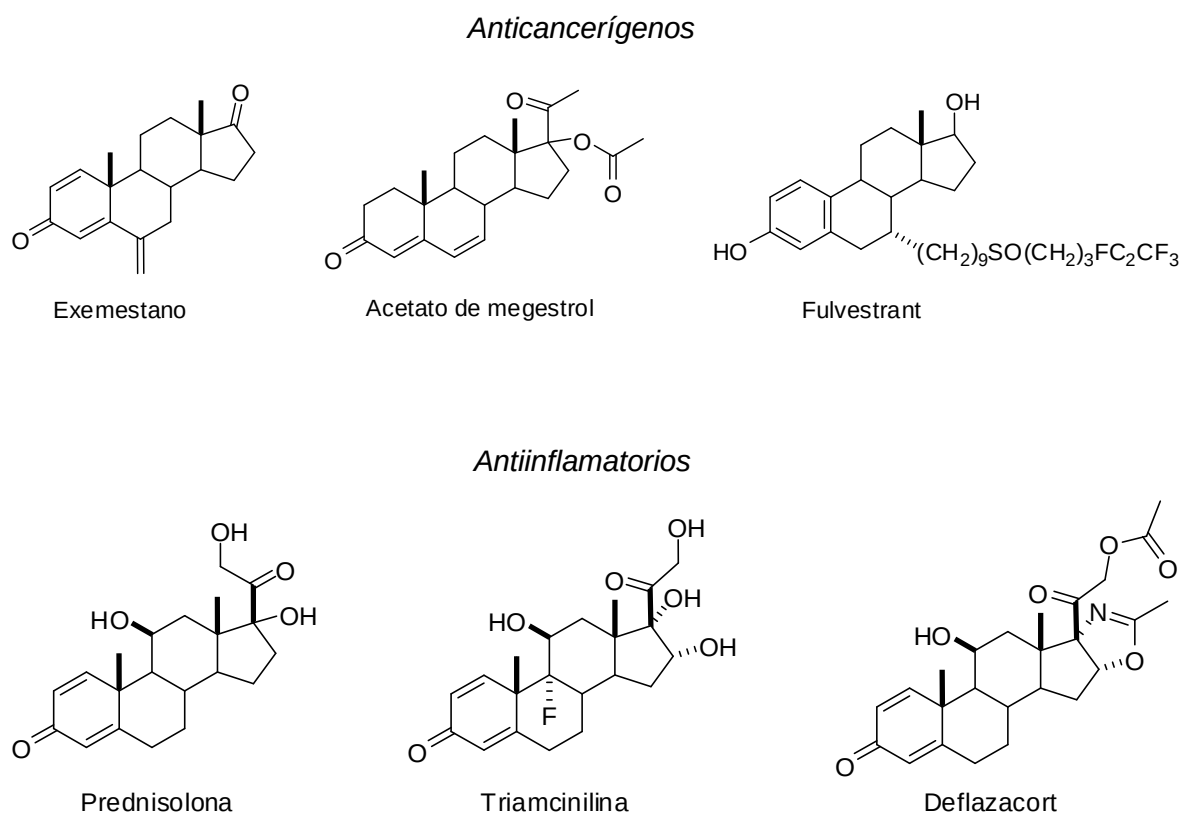


Figura 2. Algunos medicamentos con estructura esteroideal.

Por lo anterior el estudio de la reactividad del anillo espirocetálico de las sapogeninas estirostánicas ha atraído la atención de los químicos en los últimos años. La reactividad especial de este fragmento frente a condiciones ácidas, ha proporcionado un amplio espectro de reacciones interesantes que han sido útiles, desde el punto de vista sintético y mecanístico,⁷ por otra parte, el reciente

descubrimiento de productos naturales de tipo esteroidal con actividad biológica, ha motivado el interés de la comunidad científica en torno a la reactividad de estos compuestos y su posible aplicación en la síntesis de análogos de productos naturales; en este contexto, en el presente trabajo se propone el estudio de la apertura ácida de un 23-espirostano de la serie 25*R*, vía catálisis ácida.

4. ANTECEDENTES

4.1. Importancia de las saponinas esteroidales

Las saponinas son glicósidos formados de una o más cadenas de oligosacaridos unidos a la aglicona (sapogenina) esteroideal o alcaloidal con un esqueleto típico. La hidrólisis de las saponinas produce sapogeninas y azúcares. A partir de una gran variedad de plantas se obtienen saponinas, muchas de las cuales son de importancia farmacéutica, cosmética, veterinaria, nutracéutica y en limpieza.⁸

En 1944 Marker realizó una investigación exhaustiva en todo género de plantas del norte de México, actualmente esta búsqueda se ha extrapolado a otros países como España, Colombia, India, Hungría, Nueva Zelanda, Alemania, Rusia, Japón, etc., de los cuales se han extraído e identificado una gran variedad de saponinas.⁸

Para las sapogeninas esteroidales la bibliografía registra algunas de valor en lo que concierne a su degradación a compuestos intermediarios hormonales: diosgenina, hecogenina, botogenina, etc. Las facilidades de cultivo y rendimiento de las plantas que las sintetizan han sido los elementos clave del predominio de la diosgenina, además naturalmente de la mayor o menor facilidad de extracción y purificación de las sapogeninas (Figura 3).⁸

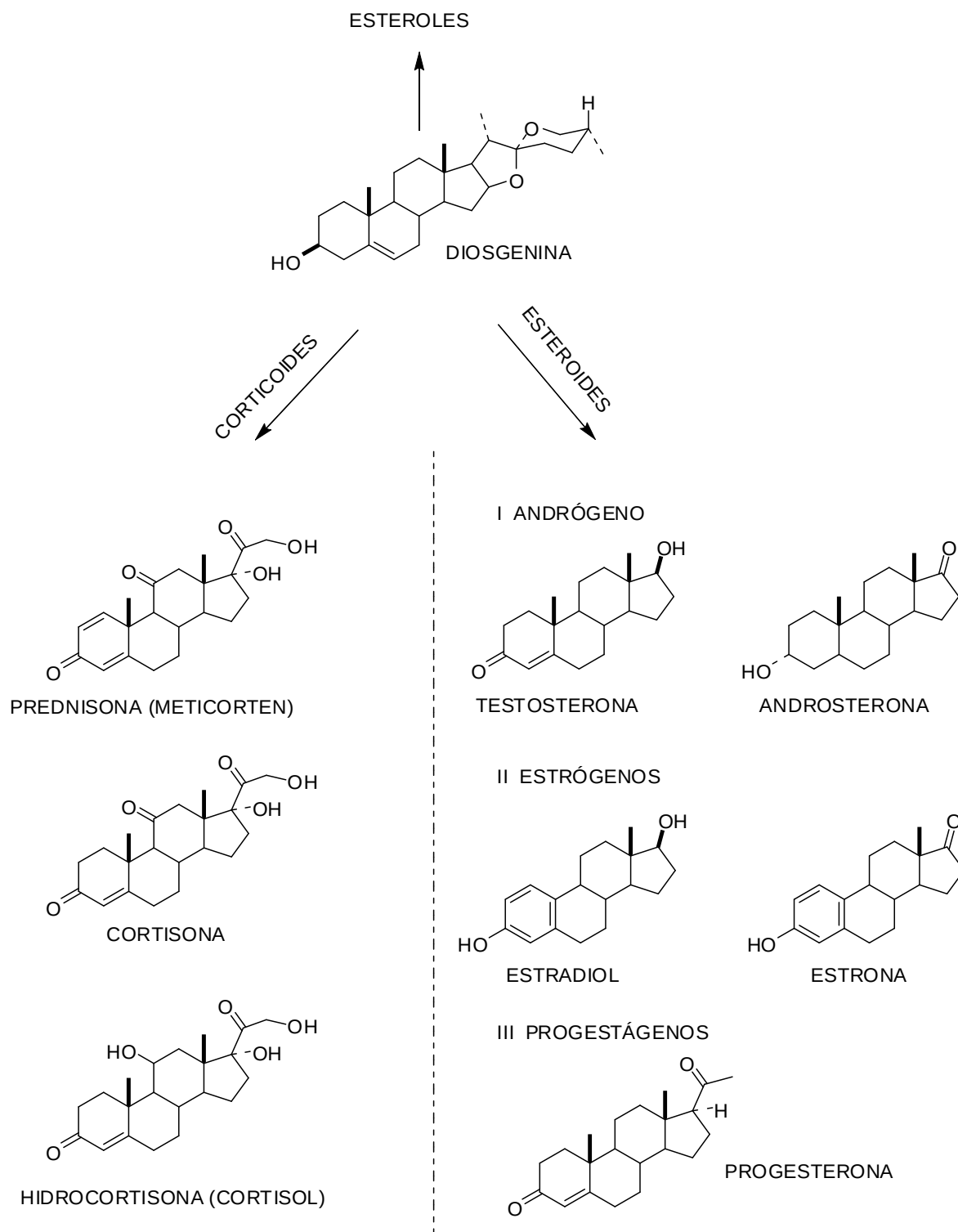
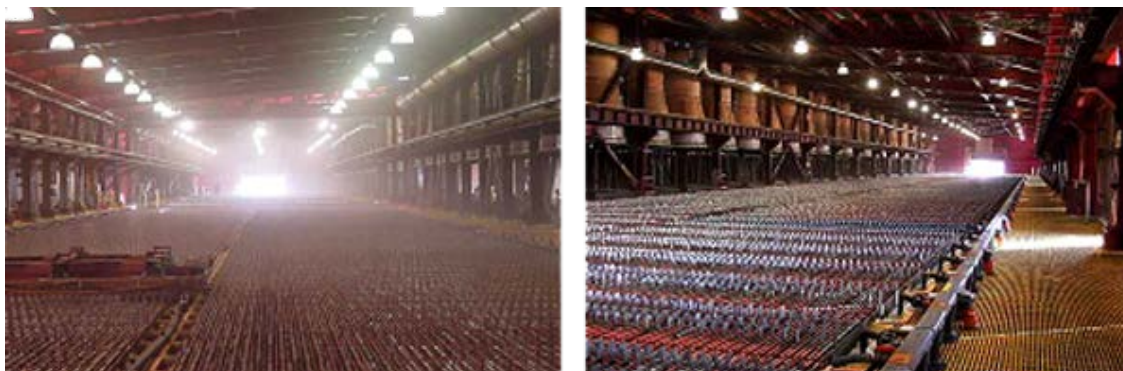


Figura 3. Principio activo aislado de la raíz de *Dioscorea macrostachya* (Cabeza de negro) diosgenina (intermediario).

Las sapogeninas tienen variadas aplicaciones en diversos sectores de la industria. En la industria farmacéutica los mayores usos de estos productos están en la síntesis de hormonas, fármacos para el tratamiento contra el cáncer y el Alzheimer, control del colesterol, investigación de vacunas para humanos (Herpes y HIV) entre otros. En la industria cosmética se emplean para preparar champú, acondicionadores, cremas para el cuidado de la piel, pomadas hidratantes, tónicos para estimular el crecimiento del cabello, tratamientos para la seborrea y jabones. Las sapogeninas son del interés en la industria nutracéutica, pues han demostrado ser útiles como potenciadores del sistema inmunológico en humanos, además de tener propiedades antioxidantes y surfactantes, servir como conservador soluble en agua, y espumante para licores. En la industria veterinaria las saponinas y las sapogeninas se emplean como adyuvante para vacunas de animales, para potenciar el sistema inmunológico de los animales sin tener el efecto nocivo de los antibióticos, también reducen los niveles de amoníaco en la cría de cerdos, así como, la reducción del colesterol en huevos de gallina y carne de bovinos, también se emplean para el aumento de la tasa de crecimiento del cultivo de peces y crustáceos. Son bien conocidas las propiedades detergentes que poseen las saponinas, de hecho su nombre proviene de allí (del latín *sapo*: jabón). Las saponinas constituyen los principios activos de muchas raíces, frutos y cortezas que han sido utilizadas por algunos pueblos primitivos como sustitutivos del jabón.

La electro obtención, es un método minero para producir metales, de buena calidad como el cobre; es necesario que la solución esté bastante limpia de contaminantes, por lo que se efectúa un proceso de extracción por disolventes antes de la depositación del cobre. Como en el ánodo se genera ácido y es necesario calentar la solución para obtener una buena eficiencia, en este proceso se produce la llamada “neblina ácida”, que es necesario contener para evitar problemas ambientales, en la salud de los operarios y en la infraestructura de la planta, para este fin se utilizan extractos de saponinas los cuales reducen significativamente las emisiones al medio ambiente de esta neblina (Figura 4).⁸



Sin saponinas

Con saponinas

Figura 4. Utilización de saponinas para extracción de cobre.

Actualmente en el mundo existe una tendencia a sustituir los nocivos aditivos que se emplean en la producción de jabones y detergentes, por saponinas, las cuales poseen características similares a estos insumos químicos pero sin las malas consecuencias para la naturaleza.⁸

4.2. Sapogeninas espirostánicas

Las sapogeninas espirostánicas adquirieron importancia económica en los años 40 debido al descubrimiento de Rusell E. Marker, que consistió en la transformación de estos compuestos a hormonas esteroidales.⁵ Esta transformación reveló el uso de las sapogeninas en la síntesis de los esteroides biológicamente activos, que permitió producir grandes cantidades de progesterona a partir de diosgenina y la obtención de compuestos de relevancia económica, por ejemplo, cortisona obtenida a partir de hecogenina.⁹

Las sapogeninas espirostánicas se denominan así por contener un espirocetal entre los anillos E y F.^{3a} La mayoría de estos compuestos, en su forma natural, presentan configuración *R* en el átomo de carbono del espiro C-23 y el grupo metilo C-21 usualmente se encuentra α -orientado (20S). Sin embargo, los espirostános pueden variar en la configuración del C-25, en los compuestos con

un grupo metilo C-25 orientado ecuatorial (por ejemplo la diosgenina) presenta configuración *R*, mientras que las orientadas axial (por ejemplo sarsasapogenina) presenta configuración *S* (Figura 5).^{3a}

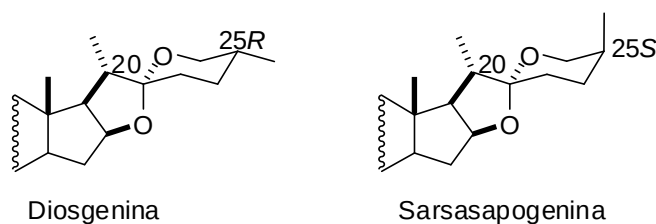


Figura 5. Configuración del carbono 25 de las sapogeninas espirostánicas.

Existen otras modificaciones estructurales que diferencian a los espirostános, como son la estereoquímica y funcionalización de los anillos A/B, y según el tipo de fusión de estos anillos pueden ser de tipo 5α o 5β -esteroides, por ejemplo, hecogenina y sarsasapogenina respectivamente, mientras que otras son del tipo Δ^5 esteroides como la diosgenina y botogenina (Figura 6).^{3a}

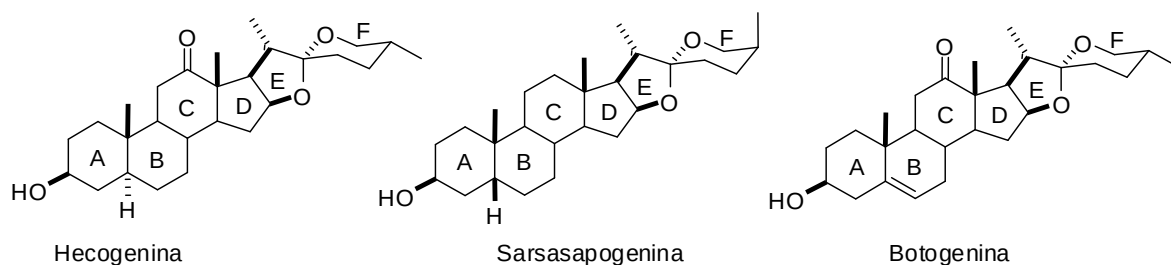


Figura 6. Fusión de los anillo A/B de sapogeninas espirostánicas.

Con respecto al anillo F de los espirostános, se pueden diferenciar según la forma en que se encuentra conectado el átomo de carbono espiro dando lugar a dos estructuras diferentes: normal (A) y de tipo *iso* (B) (Figura 7).^{3a}

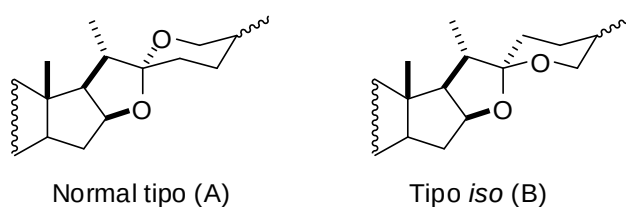


Figura 7. Estereoquímica del anillo F.

Debido a esto ha crecido el interés en la funcionalización selectiva de las sapogeninas espirostánicas, valiéndose de la apertura del anillo espirocetálico que es fundamental para la transformación de estos compuestos en otros análogos de productos naturales, una gran variedad de catalizadores y condiciones de reacción se han estudiado proporcionando una amplia variedad de compuestos esteroidales, algunas veces bajo condiciones de reacción similares estos compuestos han dado diferentes rearreglos en la cadena terminal.¹⁰⁻¹²

4.3. Oxidación en C-23 de las sapogeninas espirostánicas

Las sapogeninas esteroidales que presentan un sustituyente en el C-23 muestran diferentes perfiles de reactividad en comparación con las no sustituidas. Esto debido a que la presencia de un sustituyente incrementa el espectro de las reacciones que pueden llevarse a cabo sobre el fragmento espirocetálico, dependiendo sobre todo de la naturaleza del grupo sustituido (Figura 8).⁷

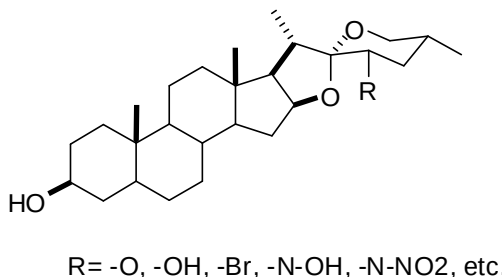
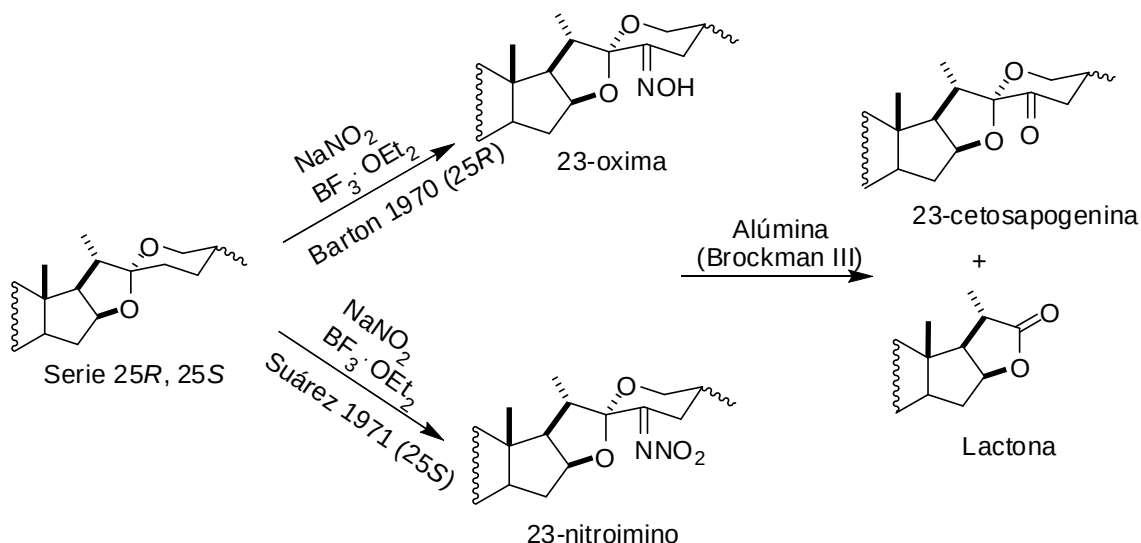


Figura 8. Diferentes sustituyentes en el C-23.

La primera oxidación en C-23 de las sapogeninas se reportó en 1938 por Fieser y Jacobsen, describieron el tratamiento de las sapogeninas con ácido crómico y ácido acético obteniendo en rendimientos bajos la 23-ceto sapogenina acompañado de otro subproducto.¹³ En 1970 Barton^{14a} propuso una nueva oxidación para las sapogeninas esteroidales con tratamiento de NaNO₂ y BF₃·OEt₂ en ácido acético glacial con la cual consiguió la correspondiente 23-cetosapogenina. Con esta metodología las 23-cetosapogeninas serie 25R fueron

obtenidas en mejor rendimiento pero acompañadas con pequeñas cantidades de un derivado de tipo lactona bisnorcolánica. En este reporte se sugiere que se produce un intermediario 23-oxima, el cual continúa reaccionando con un exceso de ácido nitroso para formar la 23-cetosapogenina. Más tarde Suárez y colaboradores revelaron que el resultado de la oxidación de sapogeninas esteroideas con NaNO_2 y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en ácido acético glacial produce el intermediario 23-nitroimino que posteriormente se hidroliza a la 23-ceto mediante el tratamiento en alúmina neutra Brockman III (Esquema 2).^{14b,c} Recientemente Iglesias y colaboradores mejoraron la metodología de oxidación para las sapogeninas de la serie 25R, que consiste en dejar el crudo de reacción reposando sobre una columna empacada con alúmina neutra grado III durante la noche, antes de llevar a cabo la elusión.^{14d,e}



Esquema 2. Preparación de la 23-cetosapogenina.

Después de los resultados ya mencionados, el grupo de Santillan y colaboradores han demostrado que la oxidación de Barton en diferentes sapogeninas de la serie 25R y 25S, produce en rendimientos variables las 23-ceto y lactona bisnorcolánica según el sustrato utilizado, a su vez, han descrito el aislamiento y caracterización de nuevos subproductos de esta oxidación.¹⁵

Actualmente esta metodología se continúa utilizando como una herramienta principal para la síntesis de nuevos compuestos esteroidales de interés biológico como las cefalostatinas, glicoespirostanos, entre otros (Figura 9).¹⁶

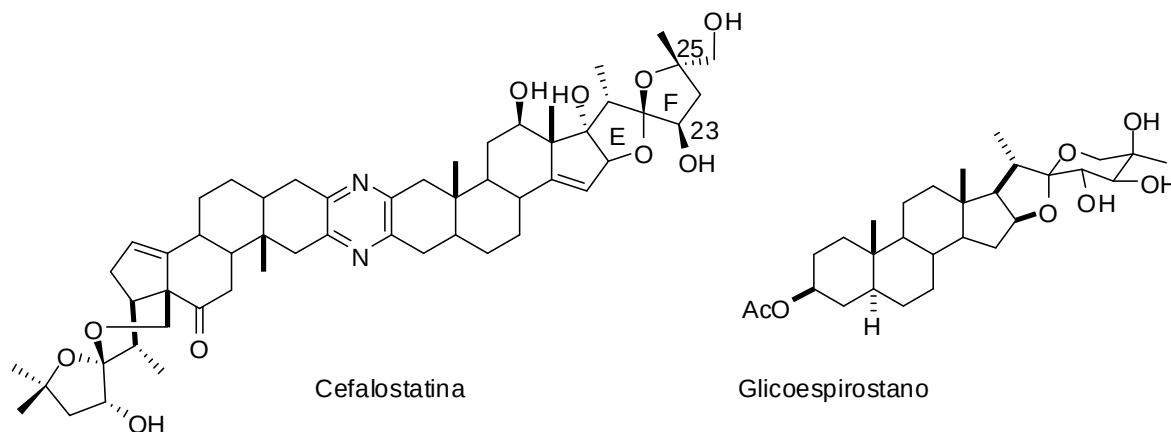


Figura 9. Compuestos esteroidales obtenidos vía la oxidación de Barton.

4.4. Isomerización de las 23-ceto a 23-espirocetales

Las sapogeninas esteroidales que contienen un buen grupo saliente en C-23 llevan a cabo reordenamientos estereoespecíficos bajo el uso de una gran variedad de condiciones ácidas; el mecanismo implica la participación vecinal del átomo de oxígeno del anillo F con la salida simultánea del nucleófilo del C-23. Se ha reportado que las reacciones con sapogeninas 23-bromadas y 23-sulfonadas de la serie 25*R* y 25*S* producen compuestos de tipo bisfuránicos con inversión de la configuración en C-23 (Figura 10).¹⁷

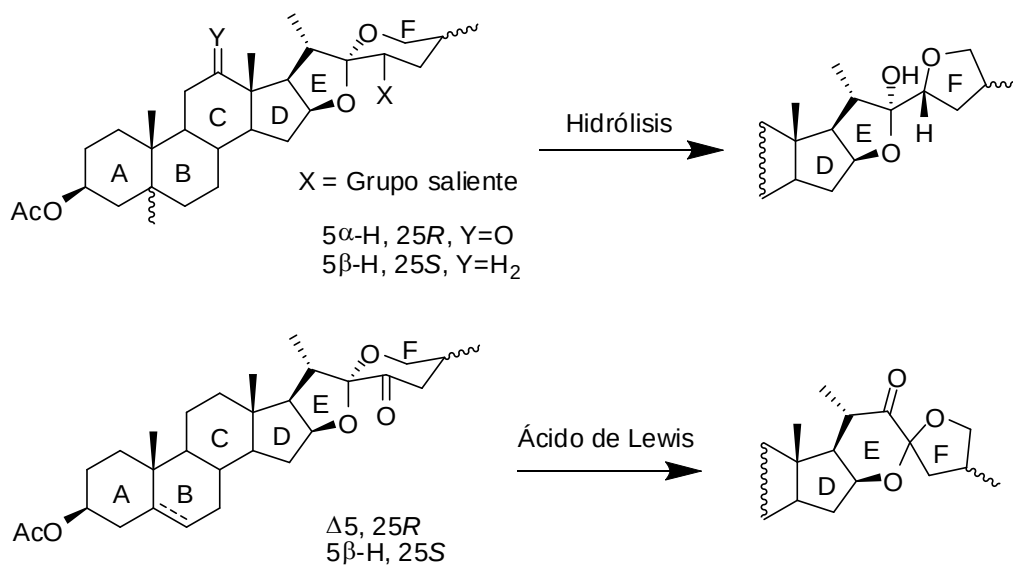
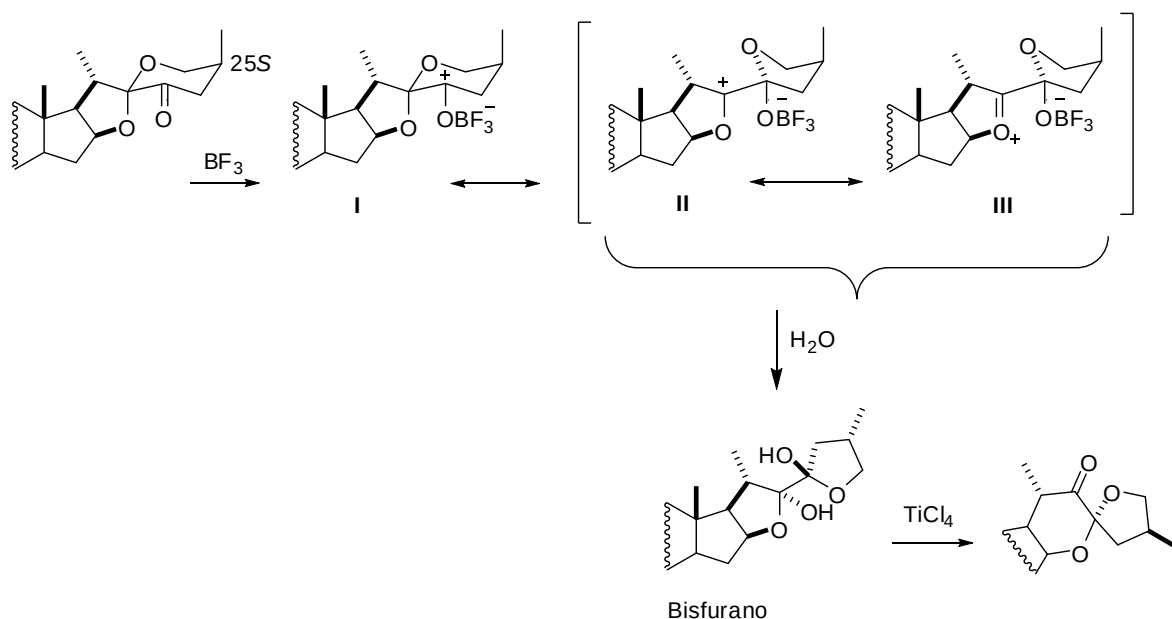


Figura 10. Reordenamiento de sapogeninas 23-sustituidas.

Los 23-cetoespirostanos de ambas series llevan a cabo un rearreglo a 22-ceto-23-espirostanos promovido por ácidos de Lewis. La formación de estos 23-espirostanos procede con retención de la configuración *R* en el nuevo átomo de carbono espiroestánico.¹⁷

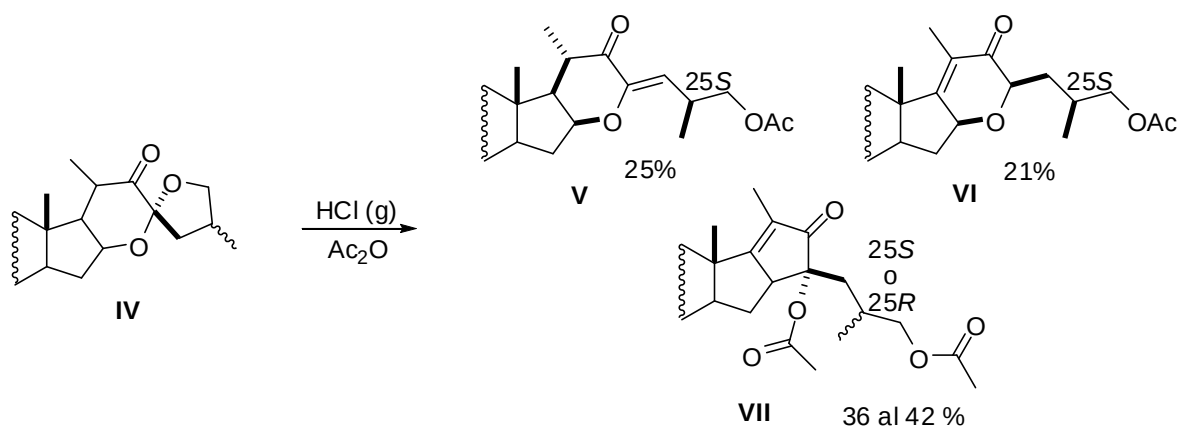
La isomerización de 23-ceto-sapogeninas a 23-espirostanos se ha reportado con $TiCl_4$ en diclorometano, $BF_3 \cdot Et_2O$ en THF o en ácido fórmico e incluso se ha propuesto un mecanismo para esta transformación. El cual consiste en la migración del átomo de oxígeno del anillo F al ion oxocarbonio C-23, produciendo un carbocatión en C-22 más estable de las estructuras 23,26-epoxifurostánicas.^{17,18} Este mecanismo se confirmó cuando se reportó que el tratamiento con $TiCl_4$ de un bisfurano de la serie 25S producía cuantitativamente el 22-ceto-23-espirostan (Esquema 3).^{17,19}



Esquema 3. Mecanismo de la formación del compuesto Bisfurano.

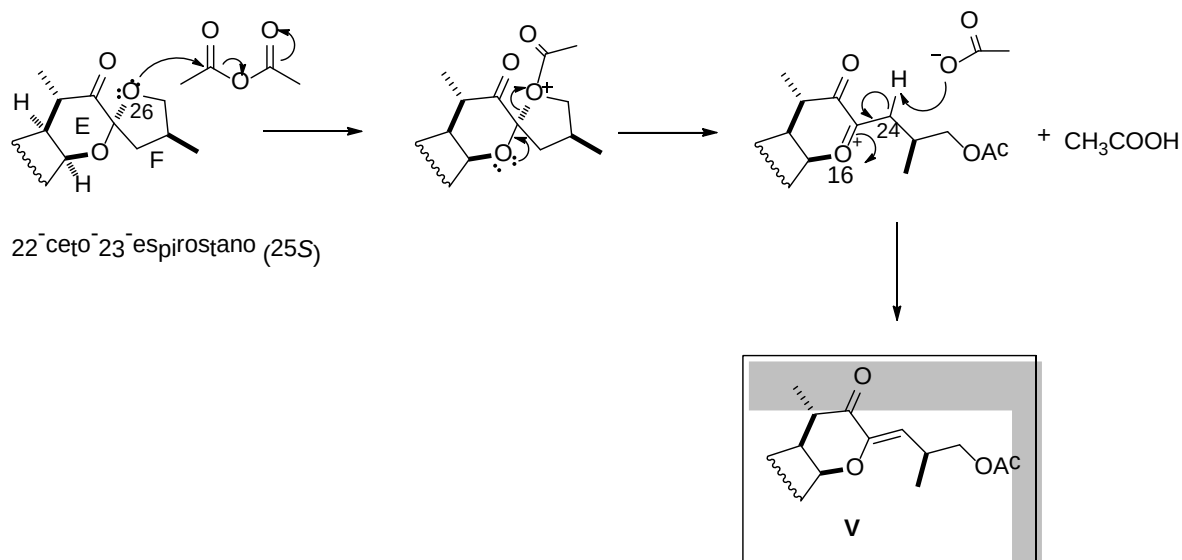
4.5. Apertura de 22-ceto-23-espirostanos vía catálisis con HCl

En nuestro grupo de trabajo se ha descrito el primer reporte de la apertura ácida de 22-ceto-23-espirocetales de la serie 25*R* y 25*S*. Encontrando que estos 23-espirostanos reaccionan con una solución de anhídrido acético saturada con HCl gas, de tal forma que se obtienen regioselectivamente los derivados colestánicos con anillación de tipo ciclopentenona en el anillo E; y para el caso de la serie 25*S* otros dos compuestos minoritarios con una piranona en la cadena terminal (Esquema 4). Adicionalmente, mediante el análisis por difracción de rayos-X del hidrolizado del compuesto **VII**, se estableció configuración *R* en el carbono 23, de igual forma se propuso un mecanismo tentativo para la formación de los compuestos **V**, **VI** y **VII**.²⁰

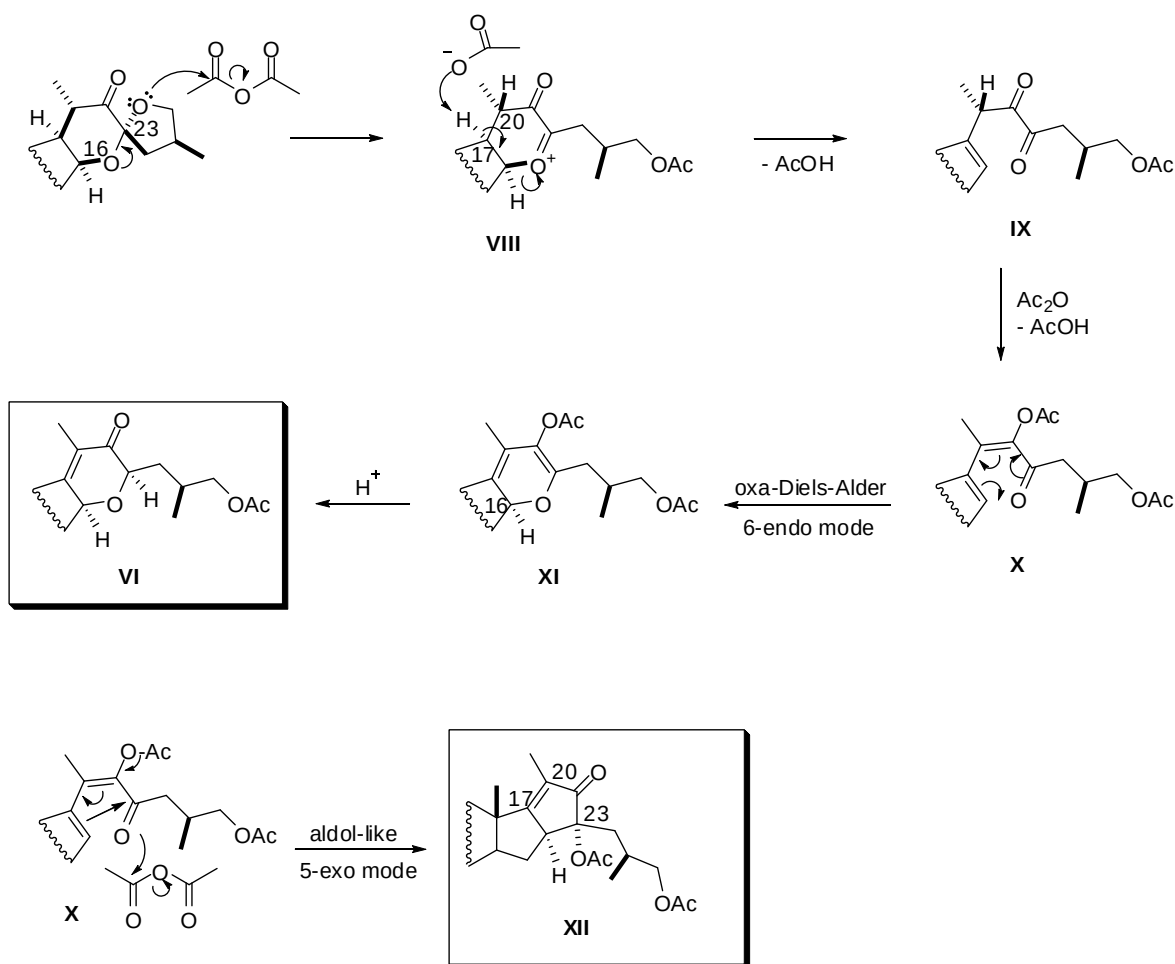


Esquema 4. Apertura regioselectiva de 23-espirocetales 25R y 25S.

El mecanismo para la obtención del compuesto **V** se explica vía el ataque nucleofílico del O26, al anhídrido acético formando una especie oxonio en O26, que bajo ruptura del anillo F produce el ion oxonio en O16, que mediante la subsecuente eliminación del hidrógeno 24 por el grupo acetato forma la cetona alfa beta insaturada **V** (Esquema 5).



Esquema 5. Mecanismo para la formación del compuesto **V**.

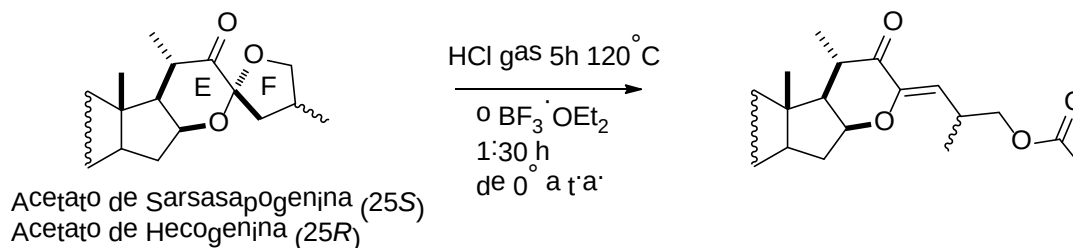


Esquema 6. Mecanismo para la formación de los compuestos **VI** y **XII**.

Para los compuestos **VI** y **XII** se propuso la formación de un ion oxonio inestable **VII** que se puede estabilizar de diferentes formas; primero la ruptura del enlace C16-O16 con una simultánea eliminación del hidrógeno 17 α para formar la dicetona **IX** que forma un acetato de enol **X** y finalmente la ciclización intramolecular de esta especie se puede dar de dos maneras durante la formación del anillo E: Ciclización modo 6-endo que consiste en una oxa-Diels Alder o ciclización 5-exo similar a una reacción aldólica (Esquema 6).

5. JUSTIFICACIÓN

Actualmente la búsqueda de nuevas metodologías de aperturas espiroestéricas que favorezcan estereoselectivamente la formación de compuestos interesantes desde el punto de vista estructural y químico, constituye una de las estrategias alternativas durante el desarrollo de la síntesis de derivados esteroidales de gran relevancia a partir de sapogeninas espiroestéricas. En nuestro grupo de investigación^{20,21} se ha explorado la regioselectividad que presentan frente a condiciones ácidas 22-ceto-23-espirostanos derivados de acetato de sarsasapogenina y acetato de hecogenina (Esquema 7), encontrando en ambos casos la formación de un nuevo derivado colestánico con una piranona en el anillo E de la cadena lateral (Esquema 7); estos compuestos resultan estructuralmente interesantes por su analogía a la saponina de origen natural Galtoniósida con actividad anticancerígena (Figura 11). Por tal motivo en este trabajo se decidió estudiar la regioselectividad de un 22-ceto-23-espiroetano obtenido a partir de acetato de botogenina.



Esquema 7. Apertura regioselectiva de un 22-ceto 23-espirocetal.

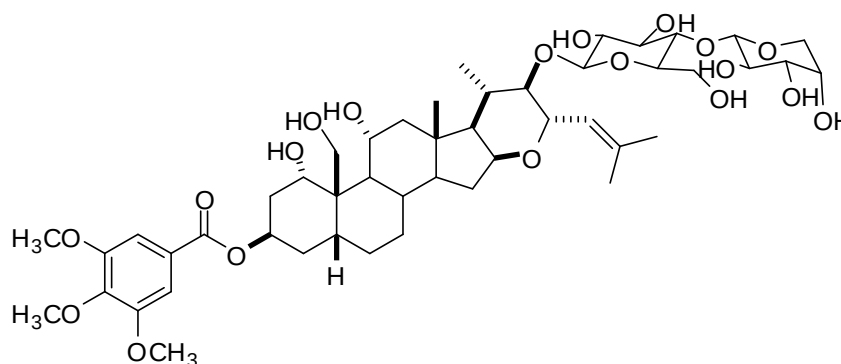


Figura 11. Estructura de la saponina Galtoniósida.

Por otra parte, después del análisis de las metodologías empleadas (Esquema 7) se encontró que el rendimiento para la obtención de estos compuestos varía según las condiciones y el ácido empleado, por lo anterior, en el presente proyecto se decidió explorar la regioselectividad que presenta el 22-ceto-23-espirostano (**3**) frente a la apertura catalizada con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema 1).

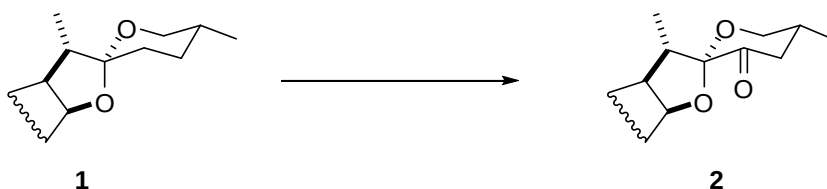
6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

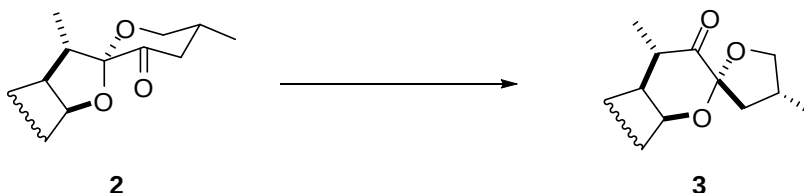
Obtener el 22-ceto-23-espirostanos (**3**) y explorar su reactividad frente a la apertura catalizada en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

6.2. Objetivos particulares

- I. Obtener la 23-ceto botogenina (**2**) a partir de acetato de botogenina (**1**) vía oxidación de Barton.



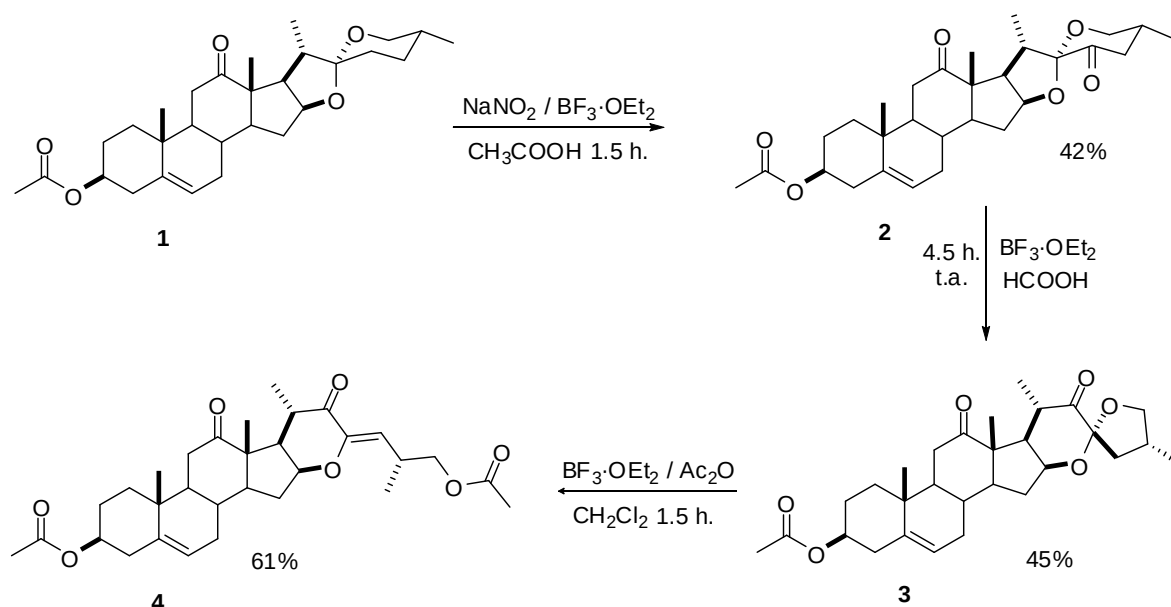
- II. Obtener el 22-ceto-23-espirostanos (**3**) vía una isomerización del compuesto **2**.



- III. Caracterizar los compuestos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas y datos físicos.
- IV. Proponer un mecanismo tentativo y analizar la estereoquímica de los nuevos compuestos obtenidos.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En nuestros estudios sobre la apertura de 22-ceto-23-espirostanos catalizada en diferentes ácidos,^{21,22} en el presente proyecto se describe la obtención del nuevo derivado colestánico **4** a partir de acetato de botogenina (**1**). El compuesto **1** se oxidó para obtener la 23-ceto botogenina (**2**) en 42% de rendimiento, vía oxidación de Barton⁵ (Esquema 8).



Esquema 8. Obtención del compuesto **4**

El nuevo derivado esteroideal **2** se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión 204-206 °C. El espectro de masas de baja resolución mostró el ion molecular 485.35 [$\text{M}^+ + 1$] (Figuras 12 y 13).

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 12) del compuesto **2** observa una señal doble en 5.41 ppm asignada a H-6, la señal en 4.58 ppm que integra para dos hidrógenos se asignó a H-3 y H-16. Además en 3.77 ppm y 3.61 ppm se encuentran dos señales, doble de dobles ($J_{\text{gem}} = J_{26\text{ax}-25\text{ax}} = 11.2$ Hz) y ($J_{\text{gem}} = 11.2$ Hz y $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 3.3$ Hz) que corresponden a los hidrógenos diastereotópicos H-26 axial y H-26 ecuatorial respectivamente. En 2.04 ppm, 1.12 ppm y 1.09 ppm se

observan las señales simples que integran para tres hidrógenos cada una y se asignaron al metilo de acetilo y metilos angulares 19 y 18 respectivamente. Así como, las señales de los metilos secundarios 21 y 27 en 1.03 ppm y 0.93 ppm respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 13) se observan señales en 212.9 ppm y 201.6 ppm, asignadas a los carbonilos de cetona de las posiciones 12 y 23 respectivamente, también se encuentra la señal en 170.5 ppm del carbonilo del grupo acetilo sustituido en C-3. En 109.8 ppm se asignó la señal característica del carbono cetálico C-22.

Una vez confirmada la obtención del producto **2**, se realizó la reacción de isomerización que consistió en el tratamiento de éste compuesto con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y ácido fórmico durante 4.5 h (Esquema 8), obteniendo el compuesto **3** en rendimientos del 45% y recuperación de la materia prima **2** en 28%.

El nuevo derivado esteroideal **3** se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión de 197-199 °C, y la estructura de este compuesto se confirmó mediante los experimentos de RMN de ^1H y de ^{13}C .

En la Figura 12 se muestra el espectro de ^1H de los compuestos **2** y **3**, en los que se puede observar que uno de los cambios más significativos en el derivado **3** son los hidrógenos diastereotópicos H-26a y H-26b que ahora por formar parte de un anillo de cinco miembros aparecen como dos señales doble de dobles en 4.14 ppm ($J_{\text{gem}} = J_{26a-25} = 7.6 \text{ Hz}$) y 3.54 ppm ($J_{\text{gem}} = J_{26b-25} = 8.5 \text{ Hz}$).

Comparando los espectros de RMN de ^{13}C (Figura 13) de los compuestos **2** y **3** se observan cambios significativos en las dos señales de los grupos carbonilos, el C-26 en el compuesto **3** se desplaza a mayor frecuencia 75.8 ppm mientras que el C-16 se desplaza a campos más altos 71.7 ppm en comparación con el isómero **2**.

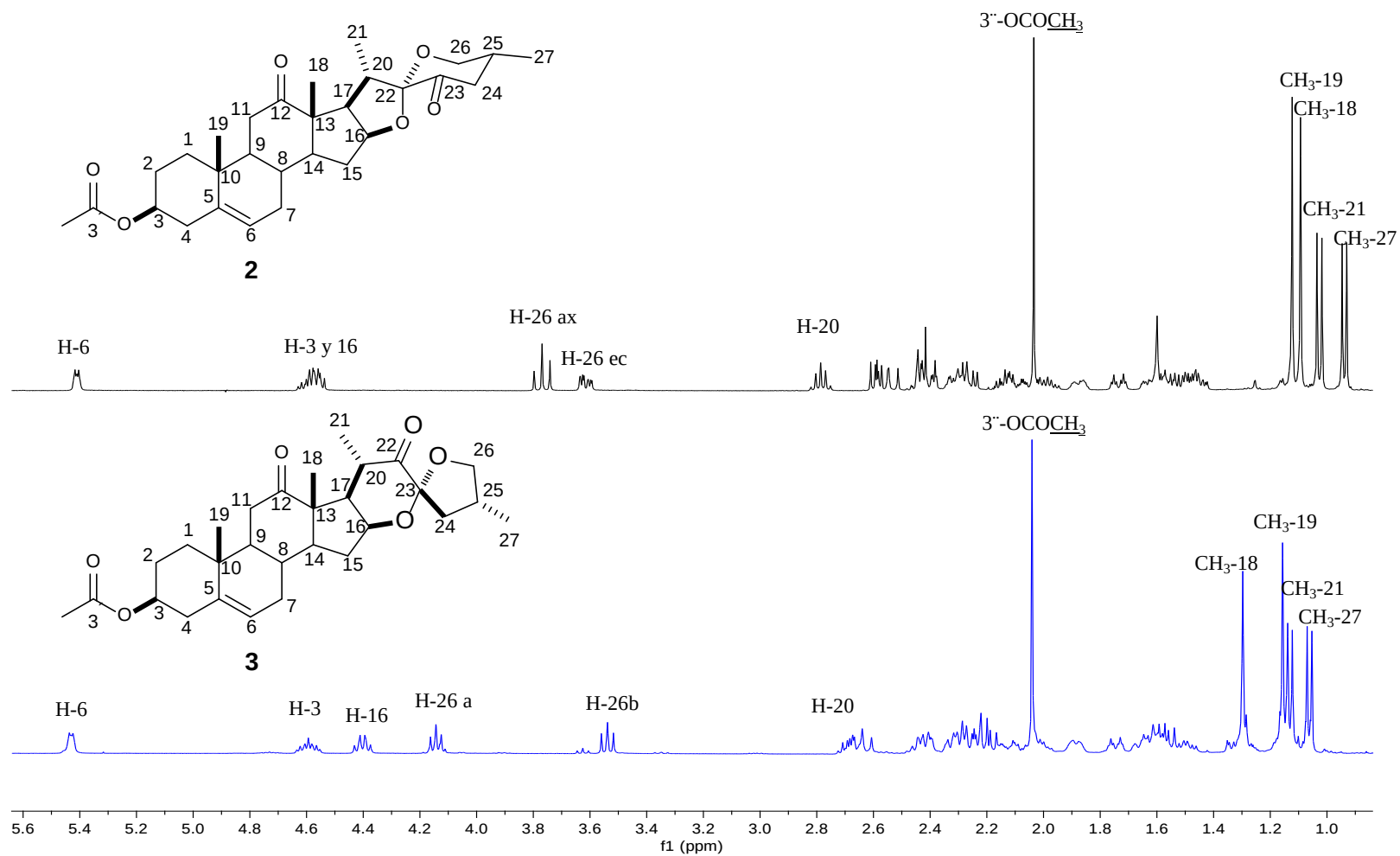


Figura 12. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz) de los compuestos **2** y **3** en CDCl_3 .

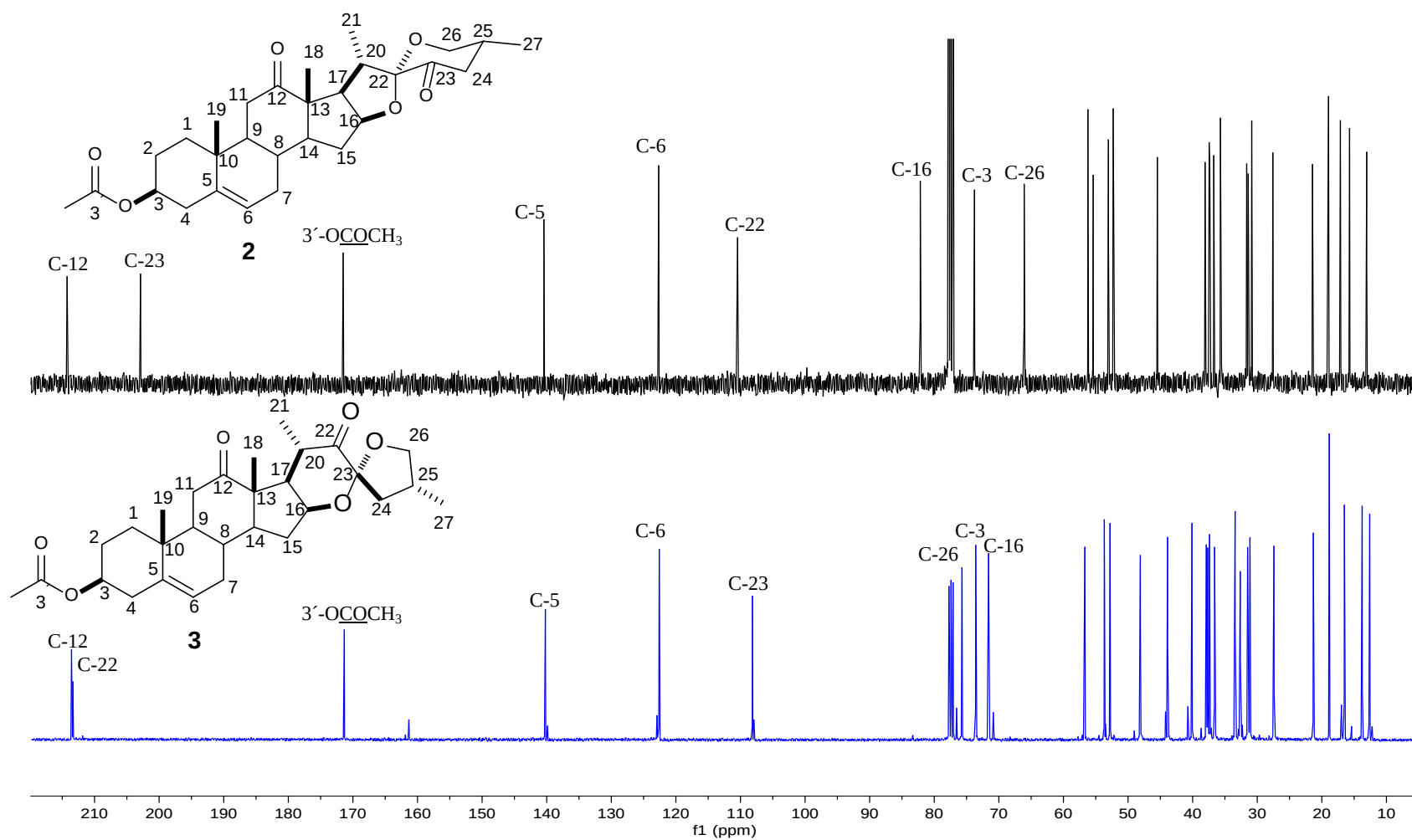


Figura 13. Espectros de RMN de ^{13}C (100 MHz) de los compuestos **2** y **3** en CDCl_3 .

La evaporación lenta a temperatura ambiente en una fase móvil Hexano/AcOEt 9:1 permitió la obtención de cristales adecuados para difracción de rayos-X de **3**, y confirmar que se obtiene el compuesto de configuración *R* en el átomo de carbono espirostánico (Figura 14).

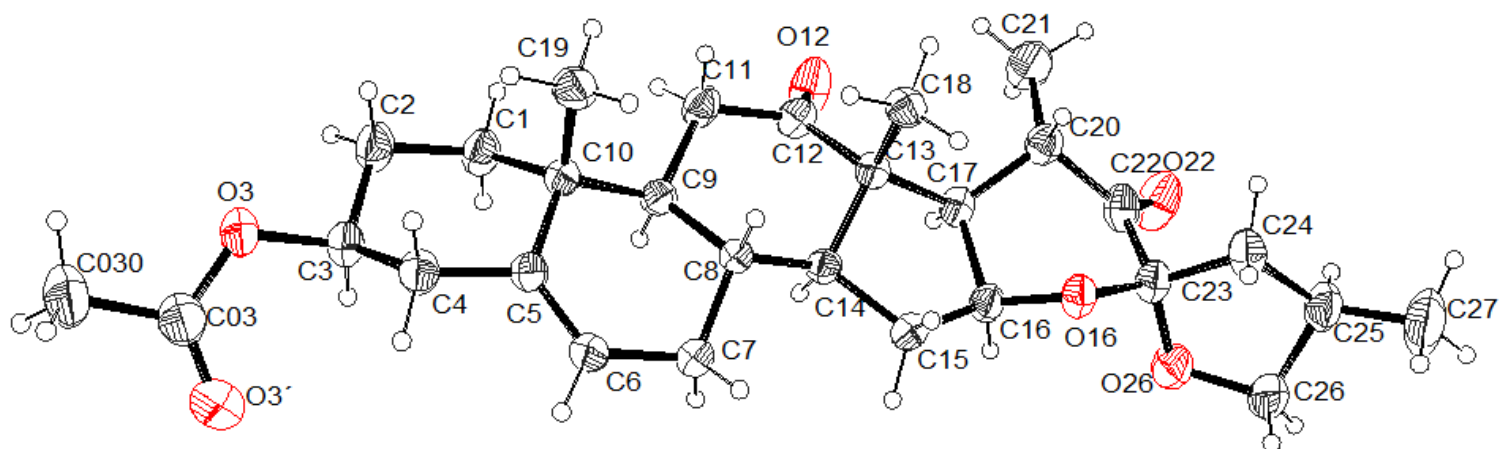
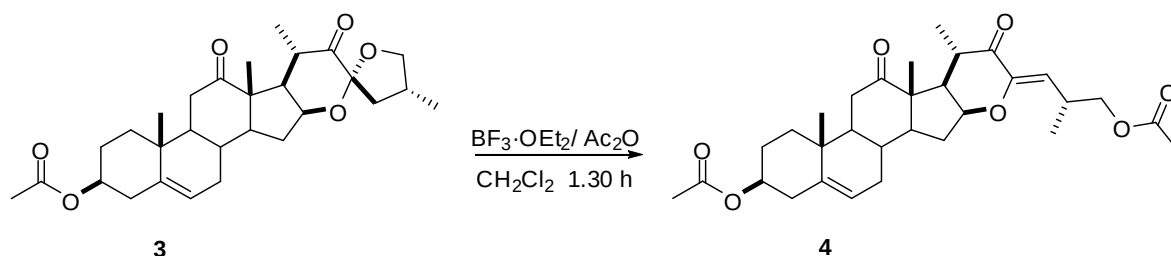


Figura 14. Estructura de la (23*R*,25*R*)-3 β -acetoxi-16 β ,23:23,26-diepoxicolestán-5-en-22-ona (**3**) obtenida por difracción de rayos X.

Continuando con nuestra metodología de trabajo planteada (Esquema 8) el 22-ceto-23-espirocetal (**3**) se hizo reaccionar con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en iguales condiciones de reacción descritas en nuestro grupo de trabajo²¹ para el derivado análogo de hecogenina (Esquema 7). Encontrando que en estas condiciones el compuesto **3**, produce regioselectivamente el nuevo colestano **4** (Esquema 9).

Los resultados obtenidos de la obtención de **4** fueron de gran interés ya que un análogo de **4** ha sido reportado por nuestro grupo de trabajo, en rendimiento del 25%, bajo catálisis de HCl (gas) y 5 horas de reacción a 120 °C (Esquema 4 y 7).



Esquema 9. Apertura regioselectiva del compuesto **3**.

La asignación de las señales 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 1729, 1704 y 1641 cm^{-1} respectivamente. El espectro de masas de alta resolución para este compuesto mostró el ion molecular 527.30033 $[\text{M}+1]^+$. El compuesto se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión 132-134 °C.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 15) se observan dos señales dobles a campos bajos características de hidrógenos vinílicos en 5.68 ppm con ($J_{24-25} = 9.3$ Hz) y 5.44 ppm asignada a H-24 y H-6 respectivamente. Además los hidrógenos diastereotópicos de la posición 26 se observan como una señal múltiple en 3.96 ppm confirmando la apertura de uno de los anillos de la cadena terminal.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **4** (Figura 16) se observaron las 31 señales esperadas, localizando en 199.2 ppm una señal que se asignó al carbonilo α , β -insaturado C-22, así como las dos señales de los carbonilos de acetato unidos a C-3 y C-26; los carbonos olefínicos C-23 y C-24 se asignaron en 150.8 ppm y 117.3 ppm respectivamente.

La asignación inequívoca de esta estructura se realizó con ayuda de los experimentos DEPT, HETCOR, COSY y HMBC.

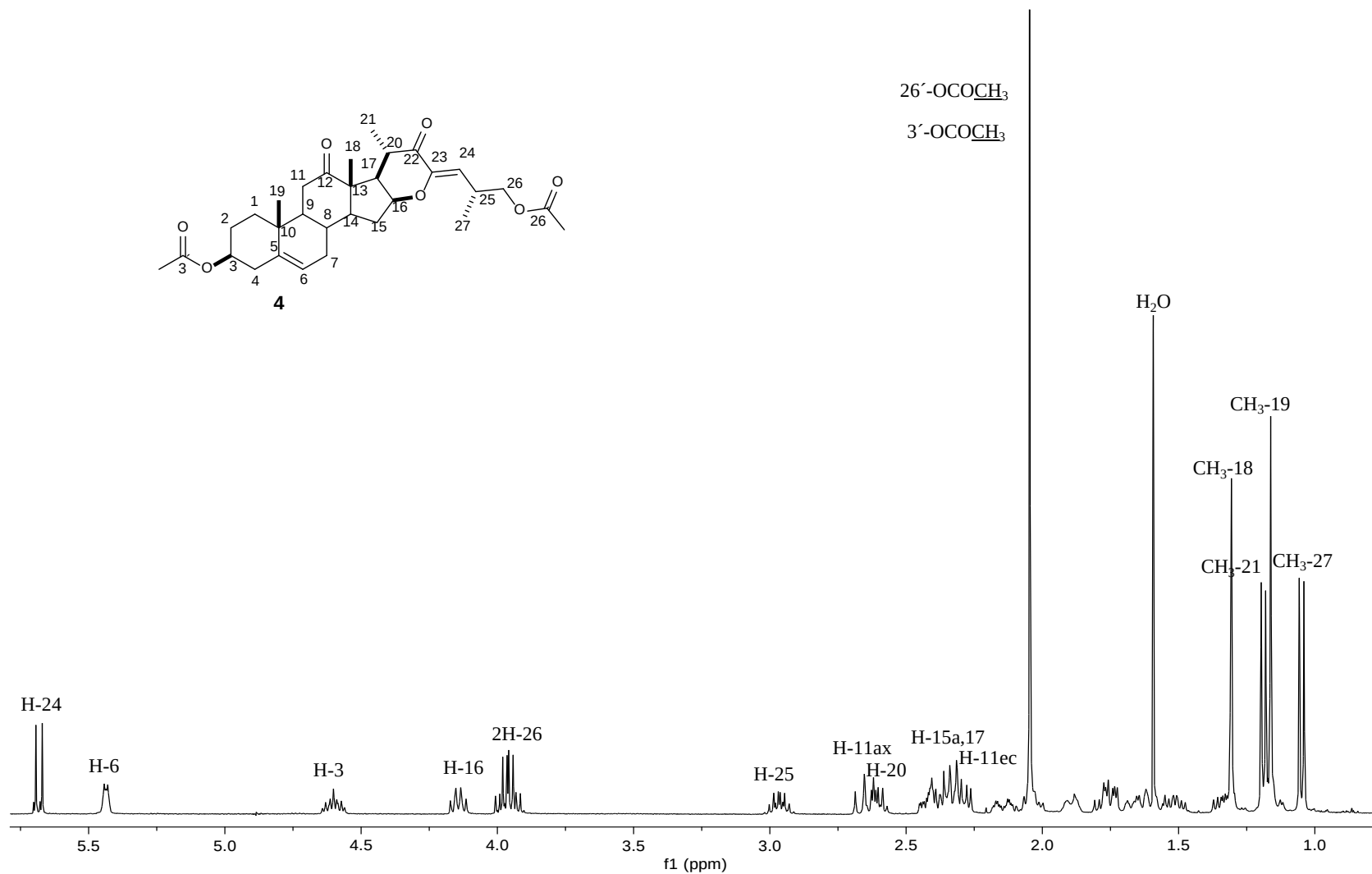


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) para **4** en CDCl_3 .

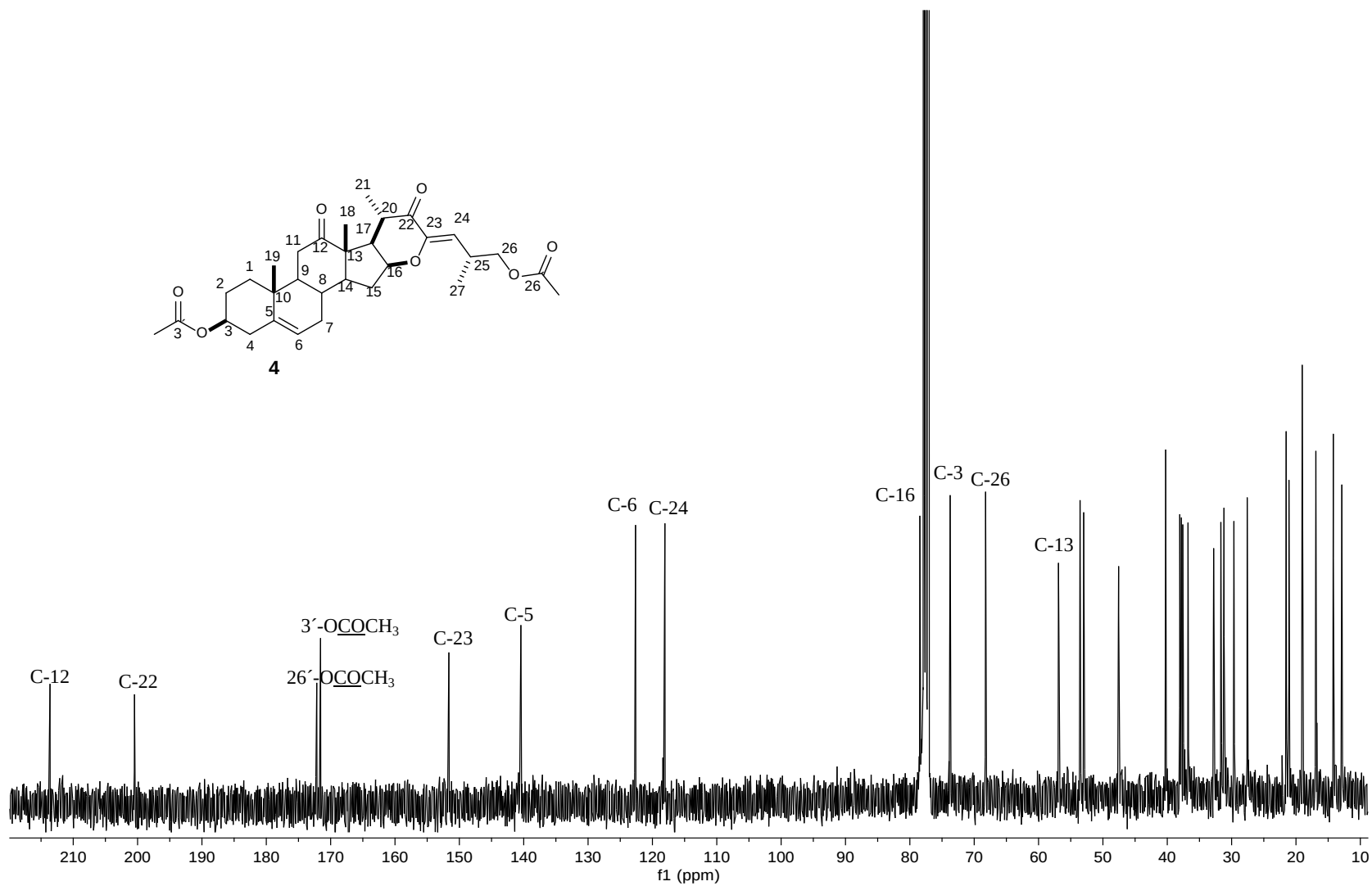


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) para **4** en CDCl_3 .

El experimento HMBC (Figura 17) permitió establecer correlaciones heteronucleares (H-C) a larga distancia (2, 3 e incluso a 4 enlaces) y resultó de gran utilidad para la asignación inequívoca de los carbonos cuaternarios. A continuación se describen las siguientes correlaciones: A tres enlaces el C-22 en 200.5 ppm correlaciona con el CH₃-21 y el H-24 en 1.19 ppm y 5.68 ppm respectivamente. El C-12 en 212.2 ppm muestra correlación con CH₃-18, H-11 axial y H-11 ecuatorial respectivamente; el C-5 en 139.7 ppm correlaciona en 1.13 ppm con el CH₃-19.

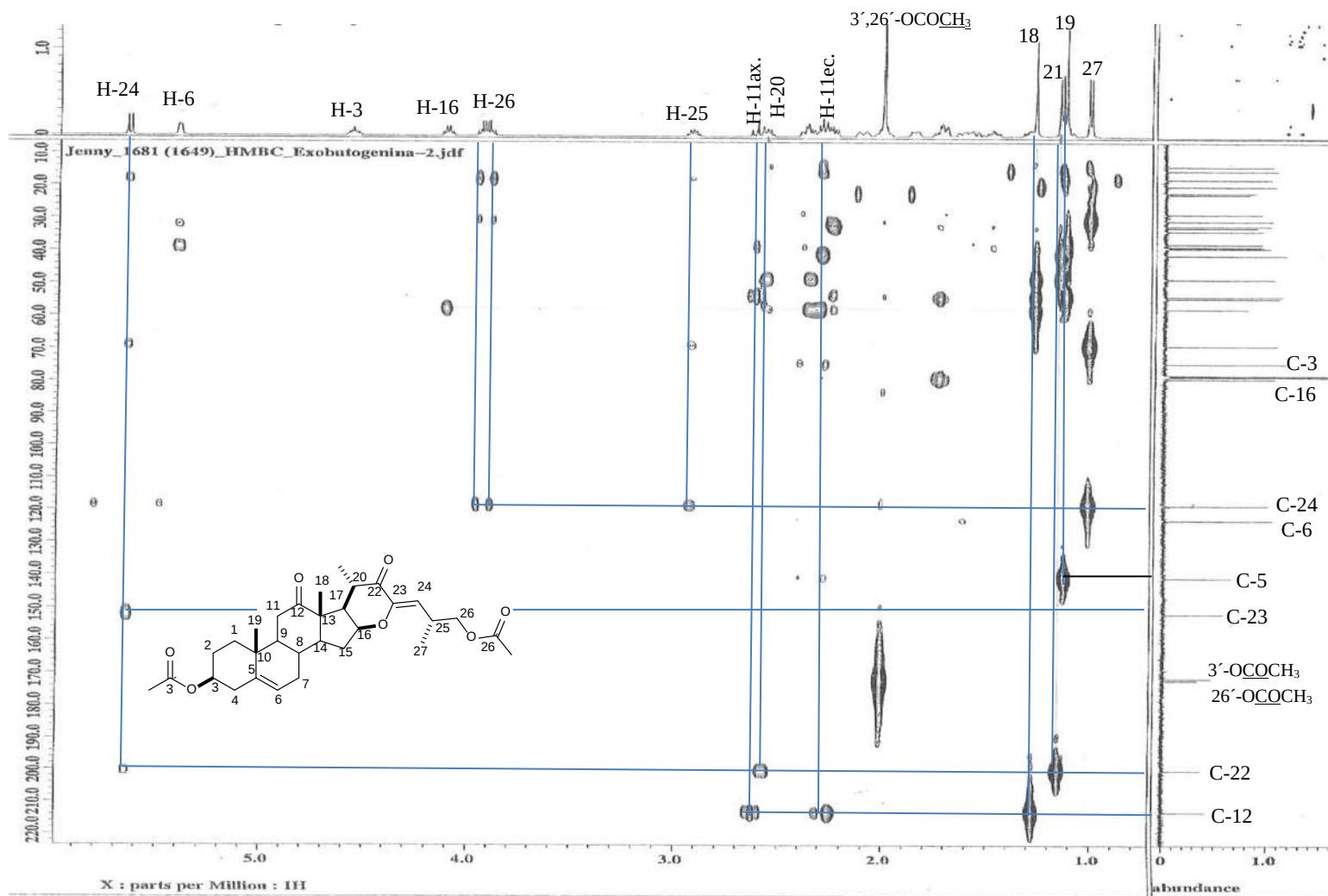


Figura 17. Espectro HMBC para 4 en CDCl₃.

La evaporación lenta a temperatura ambiente en una fase móvil Hexano/AcOEt 9:1 del compuesto **4** permitió obtener cristales adecuados para difracción de rayos-X, este experimento fue de gran utilidad para obtener evidencia acerca de la estereoquímica del doble enlace en C-23 y C-24, de tal forma que mediante este análisis se propone una estereoquímica *Z* en el doble enlace de la cadena terminal (Figura 18).

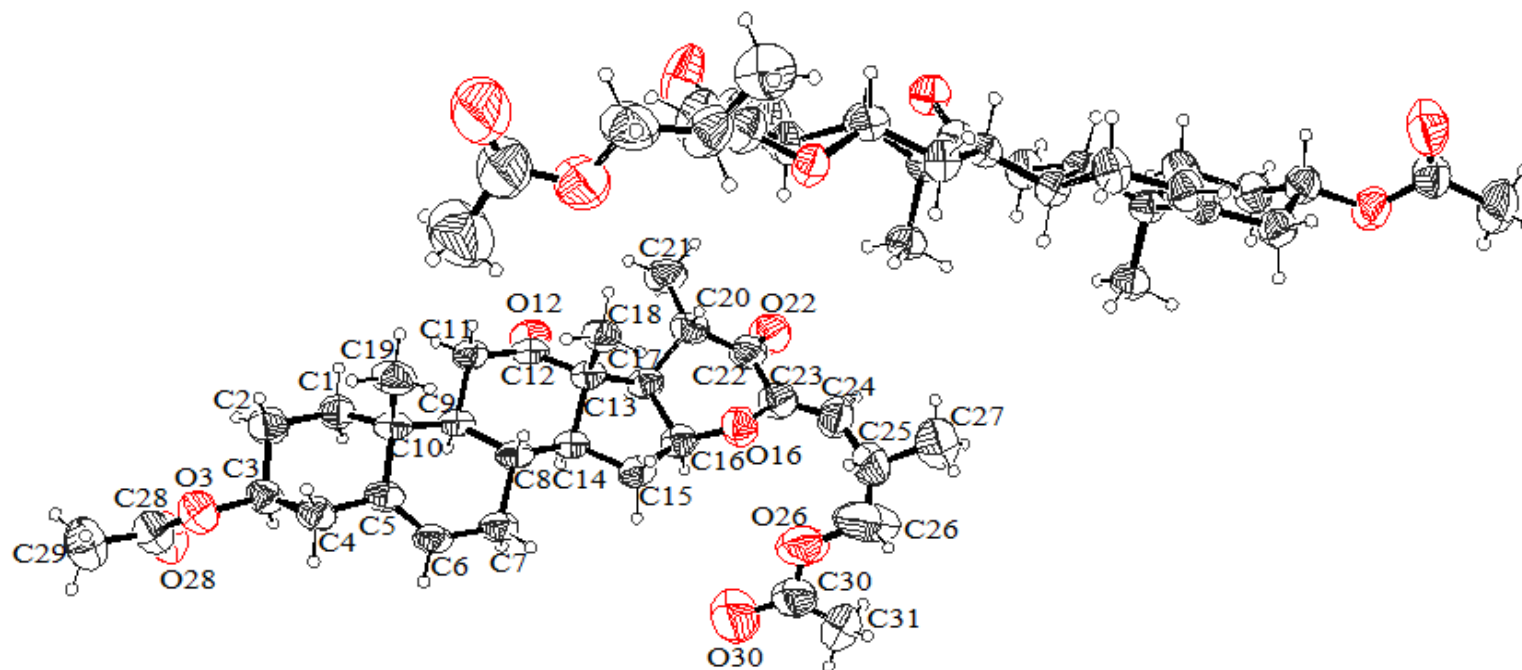
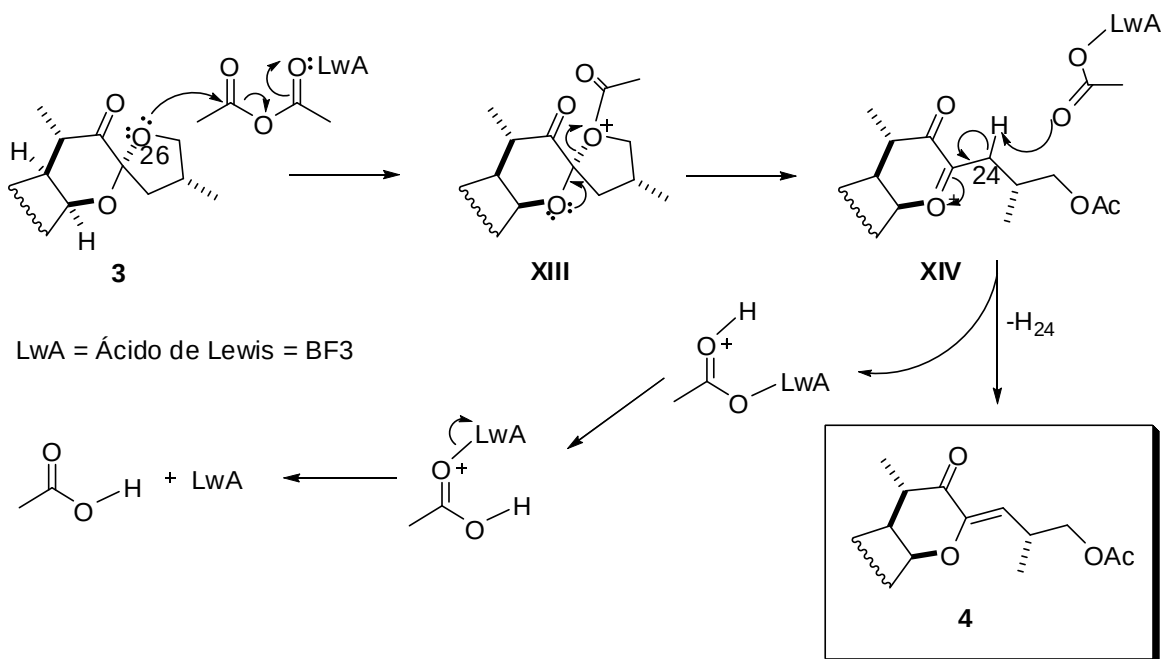


Figura 18. Estructura de la (23*Z*,25*R*)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-5,23-dien-12,22-diona (**4**) obtenida por difracción de rayos X con elipses al 35% de probabilidad.

El Esquema 10, muestra el mecanismo propuesto para la formación del compuesto **4**, como primer paso se lleva a cabo el ataque del par de electrones del átomo de O-26 hacia el carbono electrofílico de una molécula de anhídrido acético, lo que genera la formación del intermediario **XIII**, enseguida el anillo F lleva a cabo una apertura que conduce a la formación del ion oxonio **XIV**. que mediante la subsecuente eliminación de H-24 forma el producto **4**.



Esquema 10. Mecanismo de reacción propuesto para el compuesto **4**.

Tabla 1. Datos cristalográficos para el compuesto **3**.

Datos del cristal	
Fórmula empírica	C ₂₉ H ₄₀ O ₆
Peso molecular (g mol ⁻¹)	484.61
Temperatura	293(2) °K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Parámetros de la celda	
a (Å)	6.6299(2)
b (Å)	11.2294(4)
c (Å)	35.5077(13)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volumen (Å) ³	2643.54(16)
Z	4
Densidad calculada (mg/m ³)	1.218
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.084
F(000)	1048
Tamaño del cristal (mm)	0.24 x 0.12 x 0.05
Datos de colección	
Intervalos del ángulo θ	2.93 a 27.50
Reflexiones colectadas/únicas	12703 / 5179 [R(int) = 0.0457]
Amplitud del ángulo θ	27.50 93.8 %
Corrección de absorción	Ninguno
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
Datos / restricciones / parámetros	5179 / 0 / 318
Bondad de ajuste sobre F ⁻²	1.065
Índices de R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0543, wR2 = 0.0988
Todos los datos R	R1 = 0.0997, wR2 = 0.1156
Parámetros absoluto de estructura	0.0(14)
Coefficiente de extinción	0.014(3)
ρ mínimo e(Å ³)	0.9802
ρ máximo e(Å ³)	0.9958

Tabla 2. Distancias y ángulos de enlace y torsión para el compuesto **3**.

Distancias de enlace Å			
C(1)-C(2)	1.531(4)	C(15)-C(16)	1.521(4)
C(1)-C(10)	1.547(4)	C(15)-H(15A)	0.9700
C(1)-H(1A)	0.9700	C(15)-H(15B)	0.9700
C(1)-H(1B)	0.9700	C(16)-O(16)	1.436(3)
C(2)-C(3)	1.509(4)	C(16)-C(17)	1.559(4)
C(2)-H(2A)	0.9700	C(16)-H(16)	0.9800
C(2)-H(2B)	0.9700	C(17)-C(20)	1.538(4)
C(3)-O(3)	1.446(3)	C(17)-H(17)	0.9800
C(3)-C(4)	1.506(4)	C(18)-H(18A)	0.9600
C(3)-H(3)	0.9800	C(18)-H(18B)	0.9600
C(03)-O(3')	1.197(4)	C(18)-H(18C)	0.9600
C(03)-O(3)	1.340(4)	C(19)-H(19A)	0.9600
C(03)-C(030)	1.492(5)	C(19)-H(19B)	0.9600
C(4)-C(5)	1.511(4)	C(19)-H(19C)	0.9600
C(4)-H(4A)	0.9700	C(20)-C(22)	1.509(4)
C(4)-H(4B)	0.9700	C(20)-C(21)	1.525(4)
C(5)-C(6)	1.320(3)	C(20)-H(20)	0.9800
C(5)-C(10)	1.526(3)	C(21)-H(21A)	0.9600
C(6)-C(7)	1.491(4)	C(21)-H(21B)	0.9600
C(6)-H(6)	0.9300	C(21)-H(21C)	0.9600
C(7)-C(8)	1.517(3)	C(22)-O(22)	1.207(3)
C(7)-H(7A)	0.9700	C(22)-C(23)	1.516(4)
C(7)-H(7B)	0.9700	C(23)-O(16)	1.414(3)
C(8)-C(14)	1.510(3)	C(23)-O(26)	1.421(3)
C(8)-C(9)	1.527(3)	C(23)-C(24)	1.517(4)
C(8)-H(8)	0.9800	C(24)-C(25)	1.509(4)
C(9)-C(11)	1.549(4)	C(24)-H(24A)	0.9700
C(9)-C(10)	1.553(3)	C(24)-H(24B)	0.9700
C(9)-H(9)	0.9800	C(25)-C(26)	1.506(5)
C(10)-C(19)	1.538(3)	C(25)-C(27)	1.513(5)
C(11)-C(12)	1.512(4)	C(25)-H(25)	0.9800
C(11)-H(11A)	0.9700	C(26)-O(26)	1.433(4)
C(11)-H(11B)	0.9700	C(26)-H(26A)	0.9700
C(12)-O(12)	1.206(3)	C(26)-H(26B)	0.9700
C(12)-C(13)	1.517(4)	C(27)-H(27A)	0.9600
C(13)-C(18)	1.535(3)	C(27)-H(27B)	0.9600
C(13)-C(17)	1.547(3)	C(27)-H(27C)	0.9600
C(13)-C(14)	1.551(3)	C(030)-H(03A)	0.9600
C(14)-C(15)	1.525(3)	C(030)-H(03B)	0.9600
C(14)-H(14)	0.9800	C(030)-H(03C)	0.9600
Ángulos de enlace (°)			
C(2)-C(1)-C(10)	114.2(2)	C(14)-C(8)-H(8)	108.6

C(2)-C(1)-H(1A)	108.7	C(7)-C(8)-H(8)	108.6
C(10)-C(1)-H(1A)	108.7	C(9)-C(8)-H(8)	108.6
C(2)-C(1)-H(1B)	108.7	C(8)-C(9)-C(11)	112.2(2)
C(10)-C(1)-H(1B)	108.7	C(8)-C(9)-C(10)	112.6(2)
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.6	C(11)-C(9)-C(10)	113.5(2)
C(3)-C(2)-C(1)	110.3(2)	C(8)-C(9)-H(9)	105.9
C(3)-C(2)-H(2A)	109.6	C(11)-C(9)-H(9)	105.9
C(1)-C(2)-H(2A)	109.6	C(10)-C(9)-H(9)	105.9
C(3)-C(2)-H(2B)	109.6	C(5)-C(10)-C(19)	108.3(2)
C(1)-C(2)-H(2B)	109.6	C(5)-C(10)-C(1)	107.8(2)
H(2A)-C(2)-H(2B)	108.1	C(19)-C(10)-C(1)	109.8(2)
O(3)-C(3)-C(4)	110.8(2)	C(5)-C(10)-C(9)	110.3(2)
O(3)-C(3)-C(2)	106.8(2)	C(19)-C(10)-C(9)	111.6(2)
C(4)-C(3)-C(2)	111.1(2)	C(1)-C(10)-C(9)	108.9(2)
O(3)-C(3)-H(3)	109.3	C(12)-C(11)-C(9)	116.3(2)
C(4)-C(3)-H(3)	109.3	C(12)-C(11)-H(11A)	108.2
C(2)-C(3)-H(3)	109.3	C(9)-C(11)-H(11A)	108.2
O(3')-C(03)-O(3)	123.5(3)	C(12)-C(11)-H(11B)	108.2
O(3')-C(03)-C(030)	124.9(4)	C(9)-C(11)-H(11B)	108.2
O(3)-C(03)-C(030)	111.7(3)	H(11A)-C(11)-H(11B)	107.4
C(3)-C(4)-C(5)	111.6(2)	O(12)-C(12)-C(11)	121.0(3)
C(3)-C(4)-H(4A)	109.3	O(12)-C(12)-C(13)	115.8(2)
C(5)-C(4)-H(4A)	109.3	C(12)-C(13)-C(18)	108.9(2)
C(3)-C(4)-H(4B)	109.3	C(12)-C(13)-C(17)	117.3(2)
C(5)-C(4)-H(4B)	109.3	C(18)-C(13)-C(17)	111.8(2)
H(4A)-C(4)-H(4B)	108.0	C(12)-C(13)-C(14)	104.5(2)
C(6)-C(5)-C(4)	120.9(2)	C(18)-C(13)-C(14)	112.03(19)
C(6)-C(5)-C(10)	123.0(2)	C(17)-C(13)-C(14)	101.88(19)
C(4)-C(5)-C(10)	116.1(2)	C(8)-C(14)-C(15)	119.3(2)
C(5)-C(6)-C(7)	125.4(3)	C(8)-C(14)-C(13)	114.68(19)
C(5)-C(6)-H(6)	117.3	C(15)-C(14)-C(13)	103.59(19)
C(7)-C(6)-H(6)	117.3	C(8)-C(14)-H(14)	106.1
C(6)-C(7)-C(8)	112.3(2)	C(15)-C(14)-H(14)	106.1
C(6)-C(7)-H(7A)	109.2	C(13)-C(14)-H(14)	106.1
C(8)-C(7)-H(7A)	109.2	C(16)-C(15)-C(14)	104.3(2)
C(6)-C(7)-H(7B)	109.2	C(16)-C(15)-H(15A)	110.9
C(8)-C(7)-H(7B)	109.2	C(14)-C(15)-H(15A)	110.9
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.9	C(16)-C(15)-H(15B)	110.9
C(14)-C(8)-C(7)	111.3(2)	H(15A)-C(15)-H(15B)	108.9
C(14)-C(8)-C(9)	109.2(2)	O(16)-C(16)-C(15)	108.0(2)
C(7)-C(8)-C(9)	110.6(2)	O(16)-C(16)-C(17)	111.3(2)
C(15)-C(16)-C(17)	107.45(19)	O(16)-C(23)-C(22)	109.2(2)
O(16)-C(16)-H(16)	110.0	O(26)-C(23)-C(22)	109.6(2)
C(15)-C(16)-H(16)	110.0	O(16)-C(23)-C(24)	108.6(2)
C(17)-C(16)-H(16)	110.0	O(26)-C(23)-C(24)	106.6(2)
C(20)-C(17)-C(13)	119.5(2)	C(22)-C(23)-C(24)	112.1(3)
C(20)-C(17)-C(16)	109.5(2)	C(25)-C(24)-C(23)	103.5(2)
C(13)-C(17)-C(16)	104.5(2)	C(25)-C(24)-H(24A)	111.1
C(20)-C(17)-H(17)	107.6	C(23)-C(24)-H(24A)	111.1

C(13)-C(17)-H(17)	107.6	C(25)-C(24)-H(24B)	111.1
C(16)-C(17)-H(17)	107.6	C(23)-C(24)-H(24B)	111.1
C(13)-C(18)-H(18A)	109.5	H(24A)-C(24)-H(24B)	109.0
C(13)-C(18)-H(18B)	109.5	C(26)-C(25)-C(24)	99.8(2)
H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5	C(26)-C(25)-C(27)	114.6(3)
C(13)-C(18)-H(18C)	109.5	C(24)-C(25)-C(27)	115.5(3)
H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5	C(26)-C(25)-H(25)	108.8
H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5	C(24)-C(25)-H(25)	108.8
C(10)-C(19)-H(19A)	109.5	C(27)-C(25)-H(25)	108.8
C(10)-C(19)-H(19B)	109.5	O(26)-C(26)-C(25)	105.4(3)
H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5	O(26)-C(26)-H(26A)	110.7
C(10)-C(19)-H(19C)	109.5	C(25)-C(26)-H(26A)	110.7
H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5	O(26)-C(26)-H(26B)	110.7
H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5	C(25)-C(26)-H(26B)	110.7
C(22)-C(20)-C(21)	113.0(3)	H(26A)-C(26)-H(26B)	108.8
C(22)-C(20)-C(17)	106.9(2)	C(25)-C(27)-H(27A)	109.5
C(21)-C(20)-C(17)	114.8(2)	C(25)-C(27)-H(27B)	109.5
C(22)-C(20)-H(20)	107.3	H(27A)-C(27)-H(27B)	109.5
C(21)-C(20)-H(20)	107.3	C(25)-C(27)-H(27C)	109.5
C(17)-C(20)-H(20)	107.3	H(27A)-C(27)-H(27C)	109.5
C(20)-C(21)-H(21A)	109.5	H(27B)-C(27)-H(27C)	109.5
C(20)-C(21)-H(21B)	109.5	C(03)-C(030)-H(03A)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5	C(03)-C(030)-H(03B)	109.5
C(20)-C(21)-H(21C)	109.5	H(03A)-C(030)-H(03B)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5	C(03)-C(030)-H(03C)	109.5
H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5	H(03A)-C(030)-H(03C)	109.5
O(22)-C(22)-C(20)	124.0(3)	H(03B)-C(030)-H(03C)	109.5
O(22)-C(22)-C(23)	121.6(3)	C(03)-O(3)-C(3)	117.5(3)
C(20)-C(22)-C(23)	114.3(2)	C(23)-O(16)-C(16)	111.97(19)
O(16)-C(23)-O(26)	110.8(2)	C(23)-O(26)-C(26)	108.4(2)
Ángulos de torsión (°)			
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-56.5(3)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-54.9(3)
C(1)-C(2)-C(3)-O(3)	177.7(2)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-126.6(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	56.8(3)	C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	53.0(3)
O(3)-C(3)-C(4)-C(5)	-173.5(2)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-177.0(3)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	3.4(4)	C(14)-C(15)-C(16)-O(16)	136.8(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	13.0(4)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	16.7(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(14)	-164.9(2)	C(12)-C(13)-C(17)-C(20)	91.7(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-43.3(3)	C(18)-C(13)-C(17)-C(20)	-35.1(3)
C(14)-C(8)-C(9)-C(11)	-47.8(3)	C(14)-C(13)-C(17)-C(20)	-154.9(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(11)	-170.6(2)	C(12)-C(13)-C(17)-C(16)	-145.3(2)
C(14)-C(8)-C(9)-C(10)	-177.27(19)	C(18)-C(13)-C(17)-C(16)	87.8(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	59.9(3)	C(14)-C(13)-C(17)-C(16)	-32.0(2)
C(6)-C(5)-C(10)-C(19)	-111.0(3)	O(16)-C(16)-C(17)-C(20)	21.1(3)
C(4)-C(5)-C(10)-C(19)	69.5(3)	C(15)-C(16)-C(17)-C(20)	139.1(2)
C(6)-C(5)-C(10)-C(1)	130.3(3)	O(16)-C(16)-C(17)-C(13)	-108.1(2)
C(4)-C(5)-C(10)-C(1)	-49.3(3)	C(15)-C(16)-C(17)-C(13)	9.9(3)

C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	11.5(3)	C(13)-C(17)-C(20)-C(22)	159.1(2)
C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	-168.1(2)	C(16)-C(17)-C(20)-C(22)	38.6(3)
C(2)-C(1)-C(10)-C(5)	50.9(3)	C(13)-C(17)-C(20)-C(21)	-74.8(3)
C(2)-C(1)-C(10)-C(19)	-67.0(3)	C(16)-C(17)-C(20)-C(21)	164.8(2)
C(2)-C(1)-C(10)-C(9)	170.6(2)	C(21)-C(20)-C(22)-O(22)	-7.6(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	-42.5(3)	C(17)-C(20)-C(22)-O(22)	119.6(3)
C(11)-C(9)-C(10)-C(5)	-171.3(2)	C(21)-C(20)-C(22)-C(23)	169.7(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(19)	77.9(3)	C(17)-C(20)-C(22)-C(23)	-63.1(3)
C(11)-C(9)-C(10)-C(19)	-50.8(3)	O(22)-C(22)-C(23)-O(16)	-162.3(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(1)	-160.7(2)	C(20)-C(22)-C(23)-O(16)	20.3(3)
C(11)-C(9)-C(10)-C(1)	70.5(3)	O(22)-C(22)-C(23)-O(26)	-40.8(4)
C(8)-C(9)-C(11)-C(12)	40.9(3)	C(20)-C(22)-C(23)-O(26)	141.8(2)
C(10)-C(9)-C(11)-C(12)	169.9(2)	O(22)-C(22)-C(23)-C(24)	77.3(4)
C(9)-C(11)-C(12)-O(12)	135.8(3)	C(20)-C(22)-C(23)-C(24)	-100.1(3)
C(9)-C(11)-C(12)-C(13)	-45.0(3)	O(16)-C(23)-C(24)-C(25)	141.2(2)
O(12)-C(12)-C(13)-C(18)	111.1(3)	O(26)-C(23)-C(24)-C(25)	21.9(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(18)	-68.1(3)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-98.0(3)
O(12)-C(12)-C(13)-C(17)	-17.1(4)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-36.4(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(17)	163.7(2)	C(23)-C(24)-C(25)-C(27)	-159.9(3)
O(12)-C(12)-C(13)-C(14)	-129.0(3)	C(24)-C(25)-C(26)-O(26)	39.4(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	51.8(3)	C(27)-C(25)-C(26)-O(26)	163.4(3)
C(7)-C(8)-C(14)-C(15)	-51.2(3)	O(3)-C(03)-O(3)-C(3)	0.7(6)
C(9)-C(8)-C(14)-C(15)	-173.5(2)	C(030)-C(03)-O(3)-C(3)	-178.3(3)
C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	-174.8(2)	C(4)-C(3)-O(3)-C(03)	-80.0(3)
C(9)-C(8)-C(14)-C(13)	62.8(3)	C(2)-C(3)-O(3)-C(03)	158.8(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(8)	-62.7(3)	O(26)-C(23)-O(16)-C(16)	-75.0(3)
C(18)-C(13)-C(14)-C(8)	55.1(3)	C(22)-C(23)-O(16)-C(16)	45.8(3)
C(17)-C(13)-C(14)-C(8)	174.7(2)	C(24)-C(23)-O(16)-C(16)	168.3(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	165.6(2)	C(15)-C(16)-O(16)-C(23)	173.0(2)
C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	-76.6(2)	C(17)-C(16)-O(16)-C(23)	-69.3(2)
C(17)-C(13)-C(14)-C(15)	43.0(2)	O(16)-C(23)-O(26)-C(26)	-114.8(3)
C(8)-C(14)-C(15)-C(16)	-166.0(2)	C(22)-C(23)-O(26)-C(26)	124.6(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-37.0(2)	C(24)-C(23)-O(26)-C(26)	3.1(3)
		C(25)-C(26)-O(26)-C(23)	-27.3(4)

Tabla 3. Datos cristalográficos para el compuesto **4**.

Datos del cristal	
Fórmula empírica	C ₃₁ H ₄₂ O ₇
Peso molecular (g mol ⁻¹)	526.65
Temperatura	293(2) °K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Parámetros de la celda	
a (Å)	11.709(2)
b (Å)	18.970(4)
c (Å)	26.051(5)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volumen (Å) ³	5786(2)
Z	8
Densidad calculada (mg/m ³)	1.209
Coeficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.084
F(000)	2272
Tamaño del cristal	0.2 x 0.15 x 0.1
Datos de colección	
Intervalos del ángulo θ	7.87 a 26.73
Reflexiones colectadas/únicas	11391 [R(int) = 0.0000]
Amplitud del ángulo θ	26.73° 95.6 %
Corrección de absorción	Ninguno
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
Datos / restricciones / parámetros	11391 / 0 / 685
Bondad de ajuste sobre F ⁻²	1.012
Índices de R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0796, wR2 = 0.1847
Todos los datos R	R1 = 0.1625, wR2 = 0.2247
Parámetros absoluto de estructura	0.0(16)
ρ mínimo e(Å ³)	0.137
ρ máximo e(Å ³)	-0.133

Tabla 4. Distancias y ángulos de enlace y torsión para el compuesto **4**.

Distancias de enlace Å			
C(1)-C(10)	1.529(7)	C(8)-C(14)	1.507(6)
C(1)-C(2)	1.532(8)	C(8)-C(9)	1.544(6)
C(1)-H(1A)	0.9700	C(8)-H(8)	0.9800
C(1)-H(1B)	0.9700	C(8A)-C(14A)	1.489(6)
C(1A)-C(2A)	1.529(7)	C(8A)-C(9A)	1.539(5)
C(1A)-C(10A)	1.542(6)	C(8A)-H(8A)	0.9800
C(1A)-H(1A1)	0.9700	C(9)-C(10)	1.540(7)
C(1A)-H(1A2)	0.9700	C(9)-C(11)	1.550(6)
C(2)-C(3)	1.508(7)	C(9)-H(9)	0.9800
C(2)-H(2A)	0.9700	C(9A)-C(10A)	1.528(6)
C(2)-H(2B)	0.9700	C(9A)-C(11A)	1.540(5)
C(2A)-C(3A)	1.495(7)	C(9A)-H(9A)	0.9800
C(2A)-H(2A1)	0.9700	C(10)-C(19)	1.519(7)
C(2A)-H(2A2)	0.9700	C(10A)-C(19A)	1.527(6)
C(3)-O(3)	1.472(6)	C(11)-C(12)	1.502(7)
C(3)-C(4)	1.506(7)	C(11)-H(11C)	0.9700
C(3)-H(3)	0.9800	C(11)-H(11D)	0.9700
C(3A)-O(3A)	1.444(6)	C(11A)-C(12A)	1.496(6)
C(3A)-C(4A)	1.503(7)	C(11A)-H(11A)	0.9700
C(3A)-H(3A)	0.9800	C(11A)-H(11B)	0.9700
C(4)-C(5)	1.501(7)	C(12)-O(12)	1.197(5)
C(4)-H(4A)	0.9700	C(12)-C(13)	1.517(6)
C(4)-H(4B)	0.9700	C(12A)-O(12A)	1.212(5)
C(4A)-C(5A)	1.499(6)	C(12A)-C(13A)	1.519(5)
C(4A)-H(4A1)	0.9700	C(13)-C(18)	1.529(6)
C(4A)-H(4A2)	0.9700	C(13)-C(17)	1.532(6)
C(5)-C(6)	1.318(6)	C(13)-C(14)	1.545(6)
C(5)-C(10)	1.545(6)	C(13A)-C(18A)	1.513(6)
C(5A)-C(6A)	1.336(6)	C(13A)-C(17A)	1.531(6)
C(5A)-C(10A)	1.536(6)	C(13A)-C(14A)	1.567(5)
C(6)-C(7)	1.473(7)	C(14)-C(15)	1.536(7)
C(6)-H(6)	0.9300	C(14)-H(14)	0.9800
C(6A)-C(7A)	1.455(7)	C(14A)-C(15A)	1.524(5)
C(6A)-H(6A)	0.9300	C(14A)-H(14A)	0.9800
C(7)-C(8)	1.522(6)	C(15)-C(16)	1.511(7)
C(7)-H(7A)	0.9700	C(15)-H(15C)	0.9700
C(7)-H(7B)	0.9700	C(15)-H(15D)	0.9700
C(7A)-C(8A)	1.537(5)	C(15A)-C(16A)	1.509(6)
C(7A)-H(7A1)	0.9700	C(15A)-H(15A)	0.9700
C(7A)-H(7A2)	0.9700	C(15A)-H(15B)	0.9700
C(16)-O(16)	1.440(7)	C(24A)-C(25A)	1.530(10)
C(16)-C(17)	1.533(7)	C(24A)-H(24A)	0.9300
C(16)-H(16)	0.9800	C(25)-C(26)	1.275(16)
C(16A)-O(16A)	1.444(5)	C(25)-C(27)	1.555(13)
C(16A)-C(17A)	1.558(6)	C(25)-H(25)	0.9800

C(16A)-H(16A)	0.9800	C(25A)-C(26A)	1.520(10)
C(17)-C(20)	1.542(7)	C(25A)-C(27A)	1.520(11)
C(17)-H(17)	0.9800	C(25A)-H(25A)	0.9800
C(17A)-C(20A)	1.533(6)	C(26)-O(26)	1.500(18)
C(17A)-H(17A)	0.9800	C(26)-H(26C)	0.9700
C(18)-H(18D)	0.9600	C(26)-H(26D)	0.9700
C(18)-H(18E)	0.9600	C(26A)-O(26A)	1.334(9)
C(18)-H(18F)	0.9600	C(26A)-H(26A)	0.9700
C(18A)-H(18A)	0.9600	C(26A)-H(26B)	0.9700
C(18A)-H(18B)	0.9600	C(27)-H(27A)	0.9600
C(18A)-H(18C)	0.9600	C(27)-H(27B)	0.9600
C(19)-H(19D)	0.9600	C(27)-H(27C)	0.9600
C(19)-H(19E)	0.9600	C(27A)-H(27D)	0.9600
C(19)-H(19F)	0.9600	C(27A)-H(27E)	0.9600
C(19A)-H(19A)	0.9600	C(27A)-H(27F)	0.9600
C(19A)-H(19B)	0.9600	C(28)-O(28)	1.228(7)
C(19A)-H(19C)	0.9600	C(28)-O(3)	1.308(7)
C(20)-C(22)	1.489(8)	C(28)-C(29)	1.457(9)
C(20)-C(21)	1.500(8)	C(28A)-O(28A)	1.163(6)
C(20)-H(20)	0.9800	C(28A)-O(3A)	1.367(7)
C(20A)-C(22A)	1.496(8)	C(28A)-C(29A)	1.468(9)
C(20A)-C(21A)	1.553(7)	C(29)-H(29A)	0.9600
C(20A)-H(20A)	0.9800	C(29)-H(29B)	0.9600
C(21)-H(21A)	0.9600	C(29)-H(29C)	0.9600
C(21)-H(21B)	0.9600	C(29A)-H(29D)	0.9600
C(21)-H(21C)	0.9600	C(29A)-H(29E)	0.9600
C(21A)-H(21D)	0.9600	C(29A)-H(29F)	0.9600
C(21A)-H(21E)	0.9600	C(30)-O(26)	1.234(12)
C(21A)-H(21F)	0.9600	C(30)-C(31)	1.260(13)
C(22)-O(22)	1.227(6)	C(30)-O(30)	1.400(13)
C(22)-C(23)	1.478(9)	C(30A)-O(11A)	1.176(11)
C(22A)-O(22A)	1.212(6)	C(30A)-O(26A)	1.349(12)
C(22A)-C(23A)	1.487(8)	C(30A)-C(31A)	1.434(16)
C(23)-C(24)	1.309(9)	C(31)-H(31D)	0.9600
C(23)-O(16)	1.403(6)	C(31)-H(31E)	0.9600
C(23A)-C(24A)	1.305(8)	C(31)-H(31F)	0.9600
C(23A)-O(16A)	1.352(6)	C(31A)-H(31A)	0.9600
C(24)-C(25)	1.454(11)	C(31A)-H(31B)	0.9600
C(24)-H(24)	0.9300	C(31A)-H(31C)	0.9600
Ángulos de enlace (°)			
C(10)-C(1)-C(2)	115.0(4)	C(5A)-C(4A)-C(3A)	111.7(4)
C(10)-C(1)-H(1A)	108.5	C(5A)-C(4A)-H(4A1)	109.3
C(2)-C(1)-H(1A)	108.5	C(3A)-C(4A)-H(4A1)	109.3
C(10)-C(1)-H(1B)	108.5	C(5A)-C(4A)-H(4A2)	109.3
C(2)-C(1)-H(1B)	108.5	C(3A)-C(4A)-H(4A2)	109.3
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.5	H(4A1)-C(4A)-H(4A2)	107.9
C(2A)-C(1A)-C(10A)	114.8(4)	C(6)-C(5)-C(4)	122.7(4)

C(2A)-C(1A)-H(1A1)	108.6	C(6)-C(5)-C(10)	121.8(4)
C(10A)-C(1A)-H(1A1)	108.6	C(4)-C(5)-C(10)	115.5(4)
C(2A)-C(1A)-H(1A2)	108.6	C(6A)-C(5A)-C(4A)	121.3(4)
C(10A)-C(1A)-H(1A2)	108.6	C(6A)-C(5A)-C(10A)	121.7(4)
H(1A1)-C(1A)-H(1A2)	107.5	C(4A)-C(5A)-C(10A)	117.0(4)
C(3)-C(2)-C(1)	107.8(4)	C(5)-C(6)-C(7)	126.8(4)
C(3)-C(2)-H(2A)	110.1	C(5)-C(6)-H(6)	116.6
C(1)-C(2)-H(2A)	110.1	C(7)-C(6)-H(6)	116.6
C(3)-C(2)-H(2B)	110.1	C(5A)-C(6A)-C(7A)	126.0(4)
C(1)-C(2)-H(2B)	110.1	C(5A)-C(6A)-H(6A)	117.0
H(2A)-C(2)-H(2B)	108.5	C(7A)-C(6A)-H(6A)	117.0
C(3A)-C(2A)-C(1A)	109.7(4)	C(6)-C(7)-C(8)	113.2(4)
C(3A)-C(2A)-H(2A1)	109.7	C(6)-C(7)-H(7A)	108.9
C(1A)-C(2A)-H(2A1)	109.7	C(8)-C(7)-H(7A)	108.9
C(3A)-C(2A)-H(2A2)	109.7	C(6)-C(7)-H(7B)	108.9
C(1A)-C(2A)-H(2A2)	109.7	C(8)-C(7)-H(7B)	108.9
H(2A1)-C(2A)-H(2A2)	108.2	H(7A)-C(7)-H(7B)	107.8
O(3)-C(3)-C(4)	107.8(4)	C(6A)-C(7A)-C(8A)	113.4(4)
O(3)-C(3)-C(2)	109.0(4)	C(6A)-C(7A)-H(7A1)	108.9
C(4)-C(3)-C(2)	111.5(4)	C(8A)-C(7A)-H(7A1)	108.9
O(3)-C(3)-H(3)	109.5	C(6A)-C(7A)-H(7A2)	108.9
C(4)-C(3)-H(3)	109.5	C(8A)-C(7A)-H(7A2)	108.9
C(2)-C(3)-H(3)	109.5	H(7A1)-C(7A)-H(7A2)	107.7
O(3A)-C(3A)-C(2A)	108.9(4)	C(14)-C(8)-C(7)	112.2(4)
O(3A)-C(3A)-C(4A)	109.6(4)	C(14)-C(8)-C(9)	109.8(3)
C(2A)-C(3A)-C(4A)	110.5(4)	C(7)-C(8)-C(9)	106.8(4)
O(3A)-C(3A)-H(3A)	109.3	C(14)-C(8)-H(8)	109.3
C(2A)-C(3A)-H(3A)	109.3	C(7)-C(8)-H(8)	109.3
C(4A)-C(3A)-H(3A)	109.3	C(9)-C(8)-H(8)	109.3
C(5)-C(4)-C(3)	111.0(4)	C(14A)-C(8A)-C(7A)	111.3(3)
C(5)-C(4)-H(4A)	109.4	C(14A)-C(8A)-C(9A)	110.8(3)
C(3)-C(4)-H(4A)	109.4	C(7A)-C(8A)-C(9A)	107.9(3)
C(5)-C(4)-H(4B)	109.4	C(14A)-C(8A)-H(8A)	109.0
C(3)-C(4)-H(4B)	109.4	C(7A)-C(8A)-H(8A)	109.0
H(4A)-C(4)-H(4B)	108.0	C(9A)-C(8A)-H(8A)	109.0
C(10)-C(9)-C(8)	115.1(3)	C(12)-C(13)-C(14)	103.3(3)
C(10)-C(9)-C(11)	112.0(3)	C(18)-C(13)-C(14)	111.6(3)
C(8)-C(9)-C(11)	112.6(3)	C(17)-C(13)-C(14)	101.4(3)
C(10)-C(9)-H(9)	105.4	C(18A)-C(13A)-C(12A)	110.5(3)
C(8)-C(9)-H(9)	105.4	C(18A)-C(13A)-C(17A)	111.7(3)
C(11)-C(9)-H(9)	105.4	C(12A)-C(13A)-C(17A)	116.8(3)
C(10A)-C(9A)-C(8A)	113.6(3)	C(18A)-C(13A)-C(14A)	112.2(3)
C(10A)-C(9A)-C(11A)	113.7(3)	C(12A)-C(13A)-C(14A)	103.7(3)
C(8A)-C(9A)-C(11A)	111.6(3)	C(17A)-C(13A)-C(14A)	101.3(3)
C(10A)-C(9A)-H(9A)	105.7	C(8)-C(14)-C(15)	120.4(3)
C(8A)-C(9A)-H(9A)	105.7	C(8)-C(14)-C(13)	115.4(3)
C(11A)-C(9A)-H(9A)	105.7	C(15)-C(14)-C(13)	101.7(3)
C(19)-C(10)-C(1)	110.7(4)	C(8)-C(14)-H(14)	106.1
C(19)-C(10)-C(9)	111.5(4)	C(15)-C(14)-H(14)	106.1

C(1)-C(10)-C(9)	109.4(3)	C(13)-C(14)-H(14)	106.1
C(19)-C(10)-C(5)	108.5(4)	C(8A)-C(14A)-C(15A)	120.6(3)
C(1)-C(10)-C(5)	108.1(4)	C(8A)-C(14A)-C(13A)	115.2(3)
C(9)-C(10)-C(5)	108.6(3)	C(15A)-C(14A)-C(13A)	102.0(3)
C(19A)-C(10A)-C(9A)	111.3(3)	C(8A)-C(14A)-H(14A)	106.0
C(19A)-C(10A)-C(5A)	108.4(3)	C(15A)-C(14A)-H(14A)	106.0
C(9A)-C(10A)-C(5A)	109.6(3)	C(13A)-C(14A)-H(14A)	106.0
C(19A)-C(10A)-C(1A)	110.0(4)	C(16)-C(15)-C(14)	103.7(4)
C(9A)-C(10A)-C(1A)	109.6(3)	C(16)-C(15)-H(15C)	111.0
C(5A)-C(10A)-C(1A)	107.8(3)	C(14)-C(15)-H(15C)	111.0
C(12)-C(11)-C(9)	112.7(3)	C(16)-C(15)-H(15D)	111.0
C(12)-C(11)-H(11C)	109.1	C(14)-C(15)-H(15D)	111.0
C(9)-C(11)-H(11C)	109.1	H(15C)-C(15)-H(15D)	109.0
C(12)-C(11)-H(11D)	109.1	C(16A)-C(15A)-C(14A)	103.8(3)
C(9)-C(11)-H(11D)	109.1	C(16A)-C(15A)-H(15A)	111.0
H(11C)-C(11)-H(11D)	107.8	C(14A)-C(15A)-H(15A)	111.0
C(12A)-C(11A)-C(9A)	115.3(3)	C(16A)-C(15A)-H(15B)	111.0
C(12A)-C(11A)-H(11A)	108.4	C(14A)-C(15A)-H(15B)	111.0
C(9A)-C(11A)-H(11A)	108.4	H(15A)-C(15A)-H(15B)	109.0
C(12A)-C(11A)-H(11B)	108.4	O(16)-C(16)-C(15)	110.9(4)
C(9A)-C(11A)-H(11B)	108.4	O(16)-C(16)-C(17)	112.1(4)
H(11A)-C(11A)-H(11B)	107.5	C(15)-C(16)-C(17)	107.0(4)
O(12)-C(12)-C(11)	121.3(4)	O(16)-C(16)-H(16)	108.9
O(12)-C(12)-C(13)	123.6(4)	C(15)-C(16)-H(16)	108.9
C(11)-C(12)-C(13)	114.8(3)	C(17)-C(16)-H(16)	108.9
O(12A)-C(12A)-C(11A)	122.1(4)	O(16A)-C(16A)-C(15A)	109.0(3)
O(12A)-C(12A)-C(13A)	123.0(4)	O(16A)-C(16A)-C(17A)	111.9(3)
C(11A)-C(12A)-C(13A)	115.0(3)	C(15A)-C(16A)-C(17A)	107.0(3)
C(12)-C(13)-C(18)	111.4(3)	O(16A)-C(16A)-H(16A)	109.6
C(12)-C(13)-C(17)	116.3(3)	C(15A)-C(16A)-H(16A)	109.6
C(18)-C(13)-C(17)	112.0(4)	C(17A)-C(16A)-H(16A)	109.6
C(13)-C(17)-C(16)	105.4(3)	C(22A)-C(20A)-H(20A)	107.3
C(13)-C(17)-C(20)	118.2(4)	C(17A)-C(20A)-H(20A)	107.3
C(16)-C(17)-C(20)	111.6(4)	C(21A)-C(20A)-H(20A)	107.3
C(13)-C(17)-H(17)	107.1	C(20)-C(21)-H(21A)	109.5
C(16)-C(17)-H(17)	107.1	C(20)-C(21)-H(21B)	109.5
C(20)-C(17)-H(17)	107.1	H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
C(13A)-C(17A)-C(20A)	118.8(3)	C(20)-C(21)-H(21C)	109.5
C(13A)-C(17A)-C(16A)	105.1(3)	H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
C(20A)-C(17A)-C(16A)	110.5(3)	H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5
C(13A)-C(17A)-H(17A)	107.3	C(20A)-C(21A)-H(21D)	109.5
C(20A)-C(17A)-H(17A)	107.3	C(20A)-C(21A)-H(21E)	109.5
C(16A)-C(17A)-H(17A)	107.3	H(21D)-C(21A)-H(21E)	109.5
C(13)-C(18)-H(18D)	109.5	C(20A)-C(21A)-H(21F)	109.5
C(13)-C(18)-H(18E)	109.5	H(21D)-C(21A)-H(21F)	109.5
H(18D)-C(18)-H(18E)	109.5	H(21E)-C(21A)-H(21F)	109.5
C(13)-C(18)-H(18F)	109.5	O(22)-C(22)-C(23)	121.5(5)
H(18D)-C(18)-H(18F)	109.5	O(22)-C(22)-C(20)	124.1(5)
H(18E)-C(18)-H(18F)	109.5	C(23)-C(22)-C(20)	114.4(5)

C(13A)-C(18A)-H(18A)	109.5	O(22A)-C(22A)-C(23A)	122.7(5)
C(13A)-C(18A)-H(18B)	109.5	O(22A)-C(22A)-C(20A)	124.0(5)
H(18A)-C(18A)-H(18B)	109.5	C(23A)-C(22A)-C(20A)	113.3(5)
C(13A)-C(18A)-H(18C)	109.5	C(24)-C(23)-O(16)	122.6(5)
H(18A)-C(18A)-H(18C)	109.5	C(24)-C(23)-C(22)	124.1(5)
H(18B)-C(18A)-H(18C)	109.5	O(16)-C(23)-C(22)	113.3(5)
C(10)-C(19)-H(19D)	109.5	C(24A)-C(23A)-O(16A)	121.4(5)
C(10)-C(19)-H(19E)	109.5	C(24A)-C(23A)-C(22A)	123.4(5)
H(19D)-C(19)-H(19E)	109.5	O(16A)-C(23A)-C(22A)	115.2(4)
C(10)-C(19)-H(19F)	109.5	C(23)-C(24)-C(25)	127.5(6)
H(19D)-C(19)-H(19F)	109.5	C(23)-C(24)-H(24)	116.2
H(19E)-C(19)-H(19F)	109.5	C(25)-C(24)-H(24)	116.2
C(10A)-C(19A)-H(19A)	109.5	C(23A)-C(24A)-C(25A)	125.6(5)
C(10A)-C(19A)-H(19B)	109.5	C(23A)-C(24A)-H(24A)	117.2
H(19A)-C(19A)-H(19B)	109.5	C(25A)-C(24A)-H(24A)	117.2
C(10A)-C(19A)-H(19C)	109.5	C(26)-C(25)-C(24)	121.9(10)
H(19A)-C(19A)-H(19C)	109.5	C(26)-C(25)-C(27)	114.1(10)
H(19B)-C(19A)-H(19C)	109.5	C(24)-C(25)-C(27)	114.3(8)
C(22)-C(20)-C(21)	112.6(4)	C(26)-C(25)-H(25)	100.4
C(22)-C(20)-C(17)	107.7(4)	C(24)-C(25)-H(25)	100.4
C(21)-C(20)-C(17)	115.3(5)	C(27)-C(25)-H(25)	100.4
C(22)-C(20)-H(20)	106.9	C(26A)-C(25A)-C(27A)	110.4(6)
C(21)-C(20)-H(20)	106.9	C(26A)-C(25A)-C(24A)	109.6(6)
C(17)-C(20)-H(20)	106.9	C(27A)-C(25A)-C(24A)	109.4(6)
C(22A)-C(20A)-C(17A)	109.5(4)	C(26A)-C(25A)-H(25A)	109.1
C(22A)-C(20A)-C(21A)	111.9(4)	C(27A)-C(25A)-H(25A)	109.1
C(17A)-C(20A)-C(21A)	113.3(4)	C(24A)-C(25A)-H(25A)	109.1
C(25)-C(26)-O(26)	114.6(16)	C(28)-C(29)-H(29C)	109.5
C(25)-C(26)-H(26C)	108.6	H(29A)-C(29)-H(29C)	109.5
O(26)-C(26)-H(26C)	108.6	H(29B)-C(29)-H(29C)	109.5
C(25)-C(26)-H(26D)	108.6	C(28A)-C(29A)-H(29D)	109.5
O(26)-C(26)-H(26D)	108.6	C(28A)-C(29A)-H(29E)	109.5
H(26C)-C(26)-H(26D)	107.6	H(29D)-C(29A)-H(29E)	109.5
O(26A)-C(26A)-C(25A)	110.7(6)	C(28A)-C(29A)-H(29F)	109.5
O(26A)-C(26A)-H(26A)	109.5	H(29D)-C(29A)-H(29F)	109.5
C(25A)-C(26A)-H(26A)	109.5	H(29E)-C(29A)-H(29F)	109.5
O(26A)-C(26A)-H(26B)	109.5	O(26)-C(30)-C(31)	117.8(11)
C(25A)-C(26A)-H(26B)	109.5	O(26)-C(30)-O(30)	118.8(12)
H(26A)-C(26A)-H(26B)	108.1	C(31)-C(30)-O(30)	123.1(12)
C(25)-C(27)-H(27A)	109.5	O(11A)-C(30A)-O(26A)	117.8(10)
C(25)-C(27)-H(27B)	109.5	O(11A)-C(30A)-C(31A)	128.7(10)
H(27A)-C(27)-H(27B)	109.5	O(26A)-C(30A)-C(31A)	112.2(10)
C(25)-C(27)-H(27C)	109.5	C(30)-C(31)-H(31D)	109.5
H(27A)-C(27)-H(27C)	109.5	C(30)-C(31)-H(31E)	109.5
H(27B)-C(27)-H(27C)	109.5	H(31D)-C(31)-H(31E)	109.5
C(25A)-C(27A)-H(27D)	109.5	C(30)-C(31)-H(31F)	109.5
C(25A)-C(27A)-H(27E)	109.5	H(31D)-C(31)-H(31F)	109.5
H(27D)-C(27A)-H(27E)	109.5	H(31E)-C(31)-H(31F)	109.5
C(25A)-C(27A)-H(27F)	109.5	C(30A)-C(31A)-H(31A)	109.5

H(27D)-C(27A)-H(27F)	109.5	C(30A)-C(31A)-H(31B)	109.5
H(27E)-C(27A)-H(27F)	109.5	H(31A)-C(31A)-H(31B)	109.5
O(28)-C(28)-O(3)	122.0(5)	C(30A)-C(31A)-H(31C)	109.5
O(28)-C(28)-C(29)	123.5(6)	H(31A)-C(31A)-H(31C)	109.5
O(3)-C(28)-C(29)	114.4(6)	H(31B)-C(31A)-H(31C)	109.5
O(28A)-C(28A)-O(3A)	121.5(5)	C(28)-O(3)-C(3)	117.7(4)
O(28A)-C(28A)-C(29A)	126.7(6)	C(28A)-O(3A)-C(3A)	117.7(4)
O(3A)-C(28A)-C(29A)	111.7(6)	C(23)-O(16)-C(16)	111.9(4)
C(28)-C(29)-H(29A)	109.5	C(23A)-O(16A)-C(16A)	110.0(3)
C(28)-C(29)-H(29B)	109.5	C(30)-O(26)-C(26)	119.8(12)
H(29A)-C(29)-H(29B)	109.5	C(26A)-O(26A)-C(30A)	117.6(7)
Ángulos de torsión (°)			
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-58.0(6)	C(2)-C(1)-C(10)-C(5)	51.1(6)
C(10A)-C(1A)-C(2A)-C(3A)	-57.4(5)	C(8)-C(9)-C(10)-C(19)	74.5(5)
C(1)-C(2)-C(3)-O(3)	178.4(4)	C(11)-C(9)-C(10)-C(19)	-55.7(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	59.5(6)	C(8)-C(9)-C(10)-C(1)	-162.7(4)
C(1A)-C(2A)-C(3A)-O(3A)	179.7(4)	C(11)-C(9)-C(10)-C(1)	67.0(4)
C(1A)-C(2A)-C(3A)-C(4A)	59.3(5)	C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	-44.9(4)
O(3)-C(3)-C(4)-C(5)	-177.6(4)	C(11)-C(9)-C(10)-C(5)	-175.2(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-57.9(6)	C(6)-C(5)-C(10)-C(19)	-108.6(5)
O(3A)-C(3A)-C(4A)-C(5A)	-176.5(4)	C(4)-C(5)-C(10)-C(19)	72.2(5)
C(2A)-C(3A)-C(4A)-C(5A)	-56.6(5)	C(6)-C(5)-C(10)-C(1)	131.4(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-126.8(5)	C(4)-C(5)-C(10)-C(1)	-47.8(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	52.4(5)	C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	12.7(5)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-C(6A)	-128.6(4)	C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	-166.5(4)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-C(10A)	51.3(5)	C(8A)-C(9A)-C(10A)-C(19A)	73.6(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-179.9(4)	C(11A)-C(9A)-C(10A)-C(19A)	-55.5(4)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	0.9(7)	C(8A)-C(9A)-C(10A)-C(5A)	-46.3(4)
C(4A)-C(5A)-C(6A)-C(7A)	-179.7(4)	C(11A)-C(9A)-C(10A)-C(5A)	-175.5(3)
C(10A)-C(5A)-C(6A)-C(7A)	0.4(7)	C(8A)-C(9A)-C(10A)-C(1A)	-164.5(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	16.5(7)	C(11A)-C(9A)-C(10A)-C(1A)	66.4(4)
C(5A)-C(6A)-C(7A)-C(8A)	14.9(7)	C(6A)-C(5A)-C(10A)-C(19A)	-106.7(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(14)	-164.8(4)	C(4A)-C(5A)-C(10A)-C(19A)	73.4(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-44.4(5)	C(6A)-C(5A)-C(10A)-C(9A)	15.0(5)
C(6A)-C(7A)-C(8A)-C(14A)	-165.0(4)	C(4A)-C(5A)-C(10A)-C(9A)	-164.9(3)
C(6A)-C(7A)-C(8A)-C(9A)	-43.3(5)	C(6A)-C(5A)-C(10A)-C(1A)	134.2(4)
C(14)-C(8)-C(9)-C(10)	-176.4(3)	C(4A)-C(5A)-C(10A)-C(1A)	-45.6(5)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	61.7(4)	C(2A)-C(1A)-C(10A)-C(19A)	-69.7(5)
C(14)-C(8)-C(9)-C(11)	-46.4(4)	C(2A)-C(1A)-C(10A)-C(9A)	167.6(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(11)	-168.3(4)	C(2A)-C(1A)-C(10A)-C(5A)	48.4(5)
C(14A)-C(8A)-C(9A)-C(10A)	-176.6(3)	C(10)-C(9)-C(11)-C(12)	177.2(4)
C(7A)-C(8A)-C(9A)-C(10A)	61.3(4)	C(8)-C(9)-C(11)-C(12)	45.7(5)
C(14A)-C(8A)-C(9A)-C(11A)	-46.4(4)	C(10A)-C(9A)-C(11A)-C(12A)	174.0(3)
C(7A)-C(8A)-C(9A)-C(11A)	-168.4(3)	C(8A)-C(9A)-C(11A)-C(12A)	43.8(5)
C(2)-C(1)-C(10)-C(19)	-67.6(5)	C(9)-C(11)-C(12)-O(12)	119.3(4)
C(2)-C(1)-C(10)-C(9)	169.2(4)	C(9)-C(11)-C(12)-C(13)	-54.8(5)
C(9A)-C(11A)-C(12A)-O(12A)	128.3(4)	C(15)-C(16)-C(17)-C(13)	7.8(5)

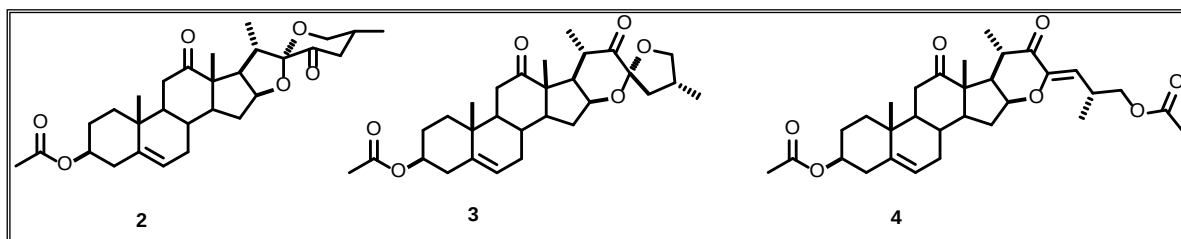
C(9A)-C(11A)-C(12A)-C(13A)	-51.6(5)	O(16)-C(16)-C(17)-C(20)	15.4(5)
O(12)-C(12)-C(13)-C(18)	125.3(4)	C(15)-C(16)-C(17)-C(20)	137.3(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(18)	-60.7(4)	C(18A)-C(13A)-C(17A)-C(20A)	-35.6(5)
O(12)-C(12)-C(13)-C(17)	-4.7(6)	C(12A)-C(13A)-C(17A)-C(20A)	93.0(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(17)	169.3(4)	C(14A)-C(13A)-C(17A)-C(20A)	-155.2(3)
O(12)-C(12)-C(13)-C(14)	-114.8(4)	C(18A)-C(13A)-C(17A)-C(16A)	88.6(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	59.2(4)	C(12A)-C(13A)-C(17A)-C(16A)	-142.8(3)
O(12A)-C(12A)-C(13A)-C(18A)	115.3(4)	C(14A)-C(13A)-C(17A)-C(16A)	-31.0(3)
C(11A)-C(12A)-C(13A)-C(18A)	-64.8(4)	O(16A)-C(16A)-C(17A)-C(13A)	-113.2(3)
O(12A)-C(12A)-C(13A)-C(17A)	-13.9(5)	C(15A)-C(16A)-C(17A)-C(13A)	6.2(4)
C(11A)-C(12A)-C(13A)-C(17A)	166.0(3)	O(16A)-C(16A)-C(17A)-C(20A)	16.1(5)
O(12A)-C(12A)-C(13A)-C(14A)	-124.3(4)	C(15A)-C(16A)-C(17A)-C(20A)	135.5(4)
C(11A)-C(12A)-C(13A)-C(14A)	55.6(4)	C(13)-C(17)-C(20)-C(22)	162.5(4)
C(7)-C(8)-C(14)-C(15)	-60.8(5)	C(16)-C(17)-C(20)-C(22)	40.2(5)
C(9)-C(8)-C(14)-C(15)	-179.5(4)	C(13)-C(17)-C(20)-C(21)	-70.8(6)
C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	176.6(4)	C(16)-C(17)-C(20)-C(21)	166.8(4)
C(9)-C(8)-C(14)-C(13)	58.0(4)	C(13A)-C(17A)-C(20A)-C(22A)	160.4(4)
C(12)-C(13)-C(14)-C(8)	-62.1(4)	C(16A)-C(17A)-C(20A)-C(22A)	38.9(5)
C(18)-C(13)-C(14)-C(8)	57.7(5)	C(13A)-C(17A)-C(20A)-C(21A)	-74.0(6)
C(17)-C(13)-C(14)-C(8)	177.1(4)	C(16A)-C(17A)-C(20A)-C(21A)	164.6(4)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	165.8(3)	C(21)-C(20)-C(22)-O(22)	-4.0(9)
C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	-74.4(4)	C(17)-C(20)-C(22)-O(22)	124.2(6)
C(17)-C(13)-C(14)-C(15)	45.0(4)	C(21)-C(20)-C(22)-C(23)	174.2(6)
C(7A)-C(8A)-C(14A)-C(15A)	-58.2(5)	C(17)-C(20)-C(22)-C(23)	-57.5(6)
C(9A)-C(8A)-C(14A)-C(15A)	-178.2(3)	C(17A)-C(20A)-C(22A)-O(22A)	127.1(6)
C(7A)-C(8A)-C(14A)-C(13A)	178.8(3)	C(21A)-C(20A)-C(22A)-O(22A)	0.6(8)
C(9A)-C(8A)-C(14A)-C(13A)	58.8(4)	C(17A)-C(20A)-C(22A)-C(23A)	-53.1(6)
C(18A)-C(13A)-C(14A)-C(8A)	58.1(4)	C(21A)-C(20A)-C(22A)-C(23A)	-179.6(5)
C(12A)-C(13A)-C(14A)-C(8A)	-61.1(4)	O(22)-C(22)-C(23)-C(24)	16.1(10)
C(17A)-C(13A)-C(14A)-C(8A)	177.4(3)	C(20)-C(22)-C(23)-C(24)	-162.2(6)
C(18A)-C(13A)-C(14A)-C(15A)	-74.3(4)	O(22)-C(22)-C(23)-O(16)	-167.1(6)
C(12A)-C(13A)-C(14A)-C(15A)	166.5(3)	C(20)-C(22)-C(23)-O(16)	14.6(7)
C(17A)-C(13A)-C(14A)-C(15A)	45.0(3)	O(22A)-C(22A)-C(23A)-C(24A)	10.1(10)
C(8)-C(14)-C(15)-C(16)	-169.5(4)	C(20A)-C(22A)-C(23A)-C(24A)	-169.6(6)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-40.6(4)	O(22A)-C(22A)-C(23A)-O(16A)	-173.0(6)
C(8A)-C(14A)-C(15A)-C(16A)	-170.7(3)	C(20A)-C(22A)-C(23A)-O(16A)	7.2(7)
C(13A)-C(14A)-C(15A)-C(16A)	-41.6(4)	O(16)-C(23)-C(24)-C(25)	2.1(12)
C(14)-C(15)-C(16)-O(16)	143.0(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	178.6(9)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	20.4(5)	O(16A)-C(23A)-C(24A)-C(25A)	6.3(11)
C(14A)-C(15A)-C(16A)-O(16A)	143.4(3)	C(22A)-C(23A)-C(24A)-C(25A)	-177.0(7)
C(14A)-C(15A)-C(16A)-C(17A)	22.2(4)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	83(2)
C(12)-C(13)-C(17)-C(16)	-143.8(4)	C(23)-C(24)-C(25)-C(27)	-132.9(9)
C(18)-C(13)-C(17)-C(16)	86.6(4)	C(23A)-C(24A)-C(25A)-C(26A)	-167.6(7)
C(14)-C(13)-C(17)-C(16)	-32.6(4)	C(23A)-C(24A)-C(25A)-C(27A)	71.2(9)
C(12)-C(13)-C(17)-C(20)	90.8(5)	C(24)-C(25)-C(26)-O(26)	-48(3)
C(18)-C(13)-C(17)-C(20)	-38.9(5)	C(27)-C(25)-C(26)-O(26)	167.9(13)
C(14)-C(13)-C(17)-C(20)	-158.0(4)	C(27A)-C(25A)-C(26A)-O(26A)	-174.9(7)
O(16)-C(16)-C(17)-C(13)	-114.0(4)	C(24A)-C(25A)-C(26A)-O(26A)	64.5(9)
O(28)-C(28)-O(3)-C(3)	0.0(8)	C(17)-C(16)-O(16)-C(23)	-62.3(5)

C(29)-C(28)-O(3)-C(3)	-176.7(5)	C(24A)-C(23A)-O(16A)-C(16A)	-130.9(6)
C(4)-C(3)-O(3)-C(28)	-147.5(5)	C(22A)-C(23A)-O(16A)-C(16A)	52.2(6)
C(2)-C(3)-O(3)-C(28)	91.2(6)	C(15A)-C(16A)-O(16A)-C(23A)	177.2(4)
O(28A)-C(28A)-O(3A)-C(3A)	-2.4(8)	C(17A)-C(16A)-O(16A)-C(23A)	-64.7(4)
C(29A)-C(28A)-O(3A)-C(3A)	178.8(6)	C(31)-C(30)-O(26)-C(26)	-0.5(17)
C(2A)-C(3A)-O(3A)-C(28A)	147.8(4)	O(30)-C(30)-O(26)-C(26)	-174.0(14)
C(4A)-C(3A)-O(3A)-C(28A)	-91.3(5)	C(25)-C(26)-O(26)-C(30)	170.5(16)
C(24)-C(23)-O(16)-C(16)	-136.7(6)	C(25A)-C(26A)-O(26A)-C(30A)	-152.7(8)
C(22)-C(23)-O(16)-C(16)	46.4(6)	O(11A)-C(30A)-O(26A)-C(26A)	-8.6(15)
C(15)-C(16)-O(16)-C(23)	178.2(4)	C(31A)-C(30A)-O(26A)-C(26A)	-177.1(11)

8. CONCLUSIONES

La apertura del 22-ceto-23-espirocetal **3** (serie 25*R*) catalizada con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, produce regioselectivamente el compuesto **4**, conteniendo una anillación de tipo piranona en la cadena terminal y en un rendimiento del 61%. Cabe mencionar que un análogo de **4** ha sido reportado por nuestro grupo de trabajo, en rendimiento del 25%, bajo catálisis de HCl (gas) y 5 horas de reacción a 120 °C (Esquema 4 y 7).

Los nuevos compuestos **2**, **3** y **4** se asignaron inequívocamente mediante RMN de ^1H y ^{13}C así como los experimentos DEPT, HETCOR, COSY y HMBC.



El análisis por difracción de rayos-X permitió determinar configuración “23*R*” para el compuestos **3** y asignar estereoquímica “*Z*” en el doble enlace de C-23 y C-24 para **4**.

9. PARTE EXPERIMENTAL

9.1. Instrumentación y equipo

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrómetro Thermo Scientific modelo Nicolet iS10 empleando la técnica ATR. Los datos se expresan en números de onda ($\nu \text{ cm}^{-1}$) para los máximos principales de absorción.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se determinaron en espectrofotómetros Varian Mercury 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 cristales de los compuestos **3** y **4** se colectaron en un difractómetro Enraf-Nonius-Kappa CCD ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$) con monocromador de grafito, $\omega/2\theta$ en el intervalo $2 < \theta < 25$. Para el refinamiento de las estructuras se emplearon los programas SIR 2011, SHELXS97 y WinGX.

Los espectros de masas (EM) se determinaron en un espectrómetro Hewlett Packard 5989A-MS Engine, acoplado a un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890A serie II para masas de baja resolución (EM) y para masas alta resolución (HRMS) 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.

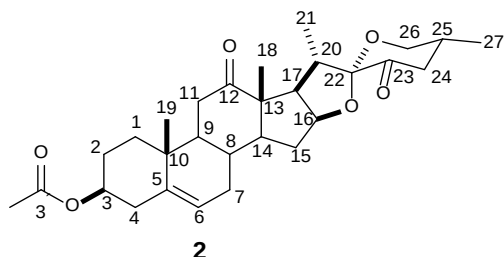
El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplasacas (4 cm x 3 cm) de gel de sílice de 0.2 mm de espesor soportado en placas de aluminio, provistos además de un factor de revelado F254 usando como fase móvil Hexano/AcOEt (7:3) y AcOEt/Hexano (7:3). El revelado de las cromatoplasacas se realizó con una lámpara de luz ultravioleta a 254/365 nm, y también con una solución de H₂SO₄/agua (50% V/V) y 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).

9.2. Oxidación de acetato de botogenina (1) con NaNO₂/ BF₃·OEt₂

A una solución de 100 mg (0.212 mmol) de (25*R*)-3β-acetoxi-5-en-espirostan-12-ona (**1**) en ácido acético glacial (1.7. mL) se le adicionaron 0.1 mL (0.87 mmol) de BF₃.OEt₂ y 60 mg (0.87 mmol) de nitrito de sodio (NaNO₂) en pequeñas porciones durante 30 min a temperatura ambiente, transcurrido este tiempo, la agitación se mantuvo por 1 hora adicional a temperatura ambiente, posteriormente la mezcla se adicionó en hielo y se extrajo con cloruro de metileno (CH₂Cl₂). La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃), se filtró sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empacada con silica gel (70-230 Mesh) obteniendo en una mezcla de Hexano/AcOEt (8:2) el compuesto (25*R*)-3β-acetoxi-5-en-espirostan-12,23-diona (**2**) en un 42 % rendimiento (43 mg).

9.3. (25R)-3 β -acetoxi-5-en-espirostan-12,23-diona (2)



C₂₉H₄₀O₆

R_f: 0.40 (7:3 Hexano/AcOEt)

p.f. 204-206 °C

EMIE *m/z* (%):= 484 [M +1]⁺, 456 (67), 401(95), 383 (100), 340 (38), 323 (48).

IR $\nu_{\max}$ cm⁻¹(ATR): 2962, 2929, 2911, 2876, 2853, 1730 (C=O), 1701 (C=O), 1668 (C=O), 1586, 1456, 1417, 1370, 1339, 1251, 1184, 1089, 1033, 968, 930, 896, 880, 864, 805, 671.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.41 (1H, m, H-6), 4.58 (2H, m, H-3, H-16), 3.77 (1H, dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 11.2$ Hz, H-26ax), 3.61 (1H, dd, $J_{gem} = 11.2$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 3.3$ Hz, H-26ec), 2.69 (1H, m, H-20), 2.53 (1H, dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, H-17), 2.04 (3H, s, 3'-OCOCH₃), 1.12 (3H, s, CH₃-19), 1.03 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃-21), 0.93 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH₃-27), 1.09 (3H, s, CH₃-18).

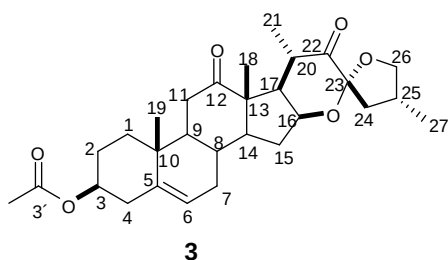
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 212.9 (C-12), 201.6 (C-23), 170.5 (3'-OCOCH₃), 139.6 (C-5), 121.9 (C-6), 109.8 (C-22), 81.7 (C-16), 73.4 (C-3), 65.7 (C-26), 55.9 (C-14), 55.1 (C-13), 52.8 (C-17), 52.0 (C-9), 45.2 (C-24), 37.9 (C-4), 37.3 (C-10), 37.2 (C-11), 36.1 (C-1), 35.6 (C-25), 35.4 (C-20), 31.5 (C-7), 31.3 (C-15), 30.7 (C-8), 27.5 (C-2), 21.4 (3'-OCOCH₃), 18.9 (C-19), 17.1 (C-27), 15.7 (C-18), 13.1 (C-21).

9.4. Preparación de (23*R*, 25*R*)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (**3**)

A una solución de 400 mg (0.825 mmol) de (25*R*)-3β-acetoxi-5-en-espirostan-12,23-diona (**2**) en ácido fórmico (8.25 mL) se le adicionó lentamente 1.15 mL (9.32 mmol) de BF₃.OEt₂, posteriormente la reacción se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 4.5 h. La reacción se extrajo con cloruro de metileno (CH₂Cl₂) y se le hicieron 3 lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃), después se filtró sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) anhidro y se evaporó a sequedad para obtener 409 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 (180.8 mg, 45 %) del compuesto (23*R*,25*R*)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-5-en-colestan-12,22-diona (**3**) con recuperación de la materia prima **2** (116 mg, 28 %).

9.5 (23*R*,25*R*)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (**3**)



C₂₉H₄₀O₆

Propiedades físicas: Sólido blanco

R_f : 0.28 (7:3 Hexano/AcOEt)

p.f. 197-199 °C

EMHR: C₂₉H₄₁O₆ [M+H]⁺, calculado 485.29031, encontrado 485.28976 con un error de 0.58542 ppm.

IR ν_{max}cm⁻¹(ATR): 2961, 2937, 2905, 2895, 2875, 2957, 2827, 1713 (C=O), 1666 (C=O), 1611 (C=O), 1458, 1374, 1237, 1147, 1033, 1009, 975, 913, 751.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.41 (1H, m, H-6), 4.60 (1H, m, H-3), 4.41 (1H, m, H-16), 4.14 (1H, dd, *J*_{gem} = *J*_{26a-25} = 7.6 Hz, H-26a), 3.54 (1H, dd, *J*_{gem} = *J*_{26b-25} = 8.5 Hz, H-26b), 2.67 (1H, m, H-20), 2.04 (3H, s, 3'-OCOCH₃), 1.29 (3H, s, CH₃-

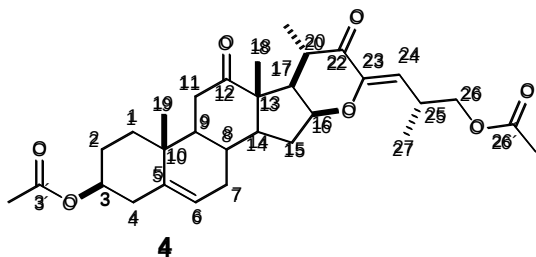
18), 1.15 (3H, s, CH₃-19), 1.14 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃-21), 1.06 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, CH₃-27).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 212.3 (C-12), 212.1 (C-22), 170.3 (3'-OCOCH₃), 139.4 (C-5), 121.9 (C-6), 107.5 (C-23), 75.3 (C-26), 73.2 (C-3), 71.2 (C-16), 56.4 (C-13), 53.4 (C-14), 52.5 (C-17), 47.9 (C-9), 43.7 (C-24), 39.2 (C-20), 37.7 (C-4), 37.5 (C-11), 37.2 (C-10), 36.5 (C-1), 33.3 (C-25), 32.5 (C-15), 31.4 (C-7), 31.0 (C-8), 27.3 (C-2), 21.3 (3'-OCOCH₃), 18.8 (C-19), 16.5 (C-27), 13.7 (C-18), 12.6 (C-21).

9.6 Preparación de (23Z,25R)-3β,26-diacetoxi-16β,23-epoxi-colestan-5,23-dien-12,22-diona (4)

A una solución de 100 mg (0.20 mmol) del compuesto **3** previamente disuelto en 2.06 ml de cloruro de metileno (CH₂Cl₂) destilado y en atmósfera de nitrógeno se le adicionaron 0.2 ml (2.12 mmol) de anhídrido acético (Ac₂O) en un baño de hielo, después se agregó lentamente 0.12 mL de BF₃·OEt₂ (1.02 mmol), la reacción se mantuvo 30 minutos en baño de hielo, transcurrido este tiempo se mantuvo la agitación magnética a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La extracción se realizó usando cloruro de metileno (CH₂Cl₂) como fase orgánica y efectuando tres lavados con una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃), posteriormente se filtró sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) 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) del compuesto (23Z,25R)-3β,26-diacetoxi-16β,23-epoxi-colestan-5,23-dien-12,22-diona (**4**) en un rendimiento del 61 % (67mg).

9.7 (23Z,25R)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-5,23-dien-12,22-diona (4)



C₃₁H₄₂O₇

Propiedades físicas: Cristales Incoloros

R_f: 0.26 (7:3 Hexano/AcOEt)

p.f. 132-134 °C

EMIE *m/z* (%): = 467 [M-CH₃COO]⁺, 466 (100), 451(10), 383 (1), 178 (28), 163 (25), 145 (17), 82 (85), 69 (85).

EMHR: C₃₁H₄₃O₇ [M+H]⁺, calculado 527.30088, encontrado 527.30033 con un error de 0.34438 ppm.

IR $\nu_{\max}$ cm⁻¹(ATR): 2974, 2944, 2878, 2858, 2826, 1729 (C=O), 1704 (C=O), 1641 (C=O), 1451, 1229, 1201, 1028, 899, 786, 659.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.68 (1H, d, *J*₂₄₋₂₅ = 9.3 Hz, H-24), 5.44 (1H, m, H-6), 4.60 (1H, m, H-3), 4.14 (1H, dd, *J* = 15.8 Hz, H-16), 3.96 (1H, m, 2H-26), 2.97 (1H, m, H-25), 2.65 (1H, dd, *J*_{gem} = *J*_{11ax-9ax} = 11.3 Hz, H-11ax), 2.60 (1H, m, H-20), 2.43 (1H, m, H-15a), 2.34 (1H, dd, *J* = 17.0, 7.2 Hz, H-17), 2.28 (1H, dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, H-11ec), 2.05 (6H, s, 3', 26'-OCOCH₃), 1.76 (1H, m, H-15b), 1.31 (3H, s, CH₃-18), 1.19 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃-21), 1.13 (3H, s, CH₃-19), 1.04 (3H, d, *J* = 6.9 CH₃-27).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 212.2 (C-12), 199.2 (C-22), 171.1 (26'-OCOCH₃), 170.5 (3'-OCOCH₃), 150.8 (C-23), 139.7 (C-5), 121.9 (C-6), 117.3 (C-24), 78.0 (C-16), 73.3 (C-3), 67.8 (C-26), 56.6 (C-13), 53.3 (C-14), 52.7 (C-9), 47.4 (C-17), 40.0 (C-20), 37.9 (C-4), 37.6 (C-11), 37.4 (C-10), 36.6 (C-1), 32.6 (C-15), 31.5 (C-7), 31.1 (C-8), 29.5 (C-25), 27.5 (C-2), 21.4 (26'-OCOCH₃), 21.0 (3'-OCOCH₃), 19.0 (C-19), 16.8 (C-27), 14.2 (C-18), 12.9 (C-21).

10.BIBLIOGRAFÍA

1. Hostettmann K.; Marston A., *Saponins*, University Cambridge, UK, 1995.
2. Romo de Vivar R. A., *Química de la Flora Mexicana*, UNAM, México DF, 2006. 146.
3. a) Jastrzebska, I., *Current Organic Chemistry*, **16** (2012) 353. b) Tobari, A.; Teshima, M.; Koyanagi, J.; Kawase, M.; Miyamae, H.; Yoza, K.; Takasaki, A.; Nagamura, Y.; Saito, S., *Eur. J. Med. Chem.*, **35** (2000) 511.
4. Tesis Doctorado José Oscar Humberto Pérez Díaz CINVESTAV-IPN (2011).
5. a) Marker, R.E.; Rohrmann, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **62** (1940) 518; b) Marker, R.E.; Rohrmann, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **62** (1940) 898.
6. <http://www.arkat-usa.org/get-file/42215/>
7. Macías, A.M.; Morzycki, J.W.; Iglesias, A.M.A., *Steroids*, **76** (2011) 317–323.
8. Artículo de Investigación de la Universidad EAFIT, Colombia. (2006) 3-6.
9. Sandoval, R.J.; Castro, M.A.; Meza, R.S.; Reyes, V.F.; Santillán, R.; Farfán, N., *Tetrahedron Letters*, **40** (1999) 5143-5146.
10. Sandoval, R.J.; Meza, R.S.; del Río, R.E.; Hernández, L.G.; Suárez, R.A.; Rincón, S.; Farfán, N.; Santillan, R.L.; *Steroids*, **68** (2003) 199-204.
11. Rincón, S.; del Río, R.E.; Sandoval, R.J.; Meza, R.S.; Montiel, S.S.; Fernandez, M.A.; Farfán, N.; Santillan, R.; *Tetrahedron*, **62** (2006) 2594–2602.
12. Pérez, D.J.O.; Vega, B.J.L.; Sandoval, R.J.; Meza, R.S.; Montiel, S.S.; Farfán, N.; Santillan, R.; *Steroids*, **75** (2010) 1127–1136.
13. Marker, R.E.; Shabica, A.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **64** (1942) 813–816.
14. a) Barton, D.H.R.; Sammes, P.G.; Taylor, M.V.; Werstiuk, E., *J Chem Soc (C)* (1977) 1970. b) González, A.G.; Freire, R.; García, E.M.G.; Salazar, J.A.; Suarez, E., *Ann. Quím.*, **67** (1971) 903. c) González, A.G.; Freire, R.; García, E.M.G.; Salazar, J.A.; Suarez, E., *Tetrahedron.*, **28** (1972) 1289. d) Iglesias, A.M.A.; Velázquez, H.G.A.; Méndez, S.J.M.; Galano, A.; Álvarez, I.J.R., *ARKIVOC*, (2005) 109. e) Iglesias, A.M.A.; Gil, R.P.; Martínez, C.S.P. Manchado, F.C., *Synth. Commun.*, **30** (2000) 163.

15. a) López, Y.; Ruíz, P.K.M.; Yépez, R.; Santillan, R.; Flores, A.M.; Iglesias, A.M.A.; *Steroids*, **73** (2008) 657–668. b) López Y, Santillan R, Farfán N. *Steroids*, **71** (2006) 12.
16. a) Betancor, C.; Freire, R.; Pérez, M.I.; Prangé, T.; Suárez, E., *Organic Letters*, **4** (2002) 1295-1297. b) López Y, Jastrzębska I., Santillan R., Morzycki JW. *Steroids*, **73** (2008) 449.
17. Jastrzebska, I.; Siergieczyk, L.; Tomkiel, A.M.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Wojcik, D.; Morzycki, J.W., *Steroids*, **74** (2009) 675-683.
18. Cyrański, M.K.; Frelek, J.; Jastrzębska, I.; Morzycki, J.W., *Steroids*, **69** (2004) 395.
19. López Y, Santillan R, Farfán N. *Steroids*, **71** (2006) 12.
20. López, Y.; Rodríguez, L.; Del Río, R.E.; Farfán, N.; Morzycki, J.W.; Santillan, R. *Steroids*, **77** (2012) 534.
21. Tesis Licenciatura Alejandro Corona Díaz, UMSNH (2012).
22. Tesis Licenciatura Pablo Antonio Reyna Huante, UMSNH (2011).