



UNIVERSIDAD MICHOCANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

**“APERTURA REGIO Y ESTEREOSELECTIVA DE 22-CETO-23-
ESPIROCETALES DE LA SERIE 25R CATALIZADA CON
BF₃·OEt₂”**

TESIS QUE PRESENTA:

Q.F.B. ALEJANDRO CORONA DÍAZ

m

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ASESORA:

Doctora en Ciencias en la especialidad de Ciencias Químicas

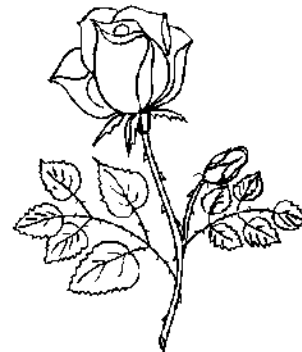
YLIANA LÓPEZ CASTRO

MORELIA, MICHOACÁN.

FEBRERO 2015

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mis padres Ma. Carmen Díaz Vargas† y J. Salud Corona García por ser mi soporte.



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

Franco Molinari

*“No basta saber, se debe
también aplicar. No es
suficiente querer, se debe
también hacer.”*

Goethe

AGRADECIMIENTOS

Ante todo agradezco a Dios por todo lo que me ha brindado: Una grandiosa familia, salud y buenos amigos. Agradezco a mis padres Ma. Carmen Díaz Vargaz† y J. Salud Corona García por todo el apoyo, simplemente sin el este trabajo no sería posible, por sus consejos y todo lo que me han aportado no existen palabras suficientes para expresar mi gratitud. A mi hermano Israel Corona Díaz. A mi Tío Gerardo Díaz. A mi abuelo Procopio Corona Palencia quien siempre ha estado para mí.

A la Dra. Rosa E. Norma del Río Torres por sus consejos no solo en lo relacionado a este trabajo, también por el buen trato que siempre me ha brindado.

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

Al D.Q. Juan Pablo García Merinos, agradezco sus consejos y explicaciones sobre los temas que se me complicaron.

Al M.C. Gerardo Moran López, M.C. Ramón Guzmán Mejía y D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez por sus consejos y amistad, a la M.C. Concepción Armenta Salinas y al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos por los espectros de RMN y sus consejos.

A Mariana Medina con quien he pasado momentos muy felices, a Eric Daniel, Cristhian Sara, Julio Ontiveros, Lireny, Armando, Josué, Andrés, Ángel, Fernando, Angy, Juan Luis, Juan Antonio, Basilio, Luis a todos los que me faltan. En general a mis amigos de laboratorio y fuera de él, les agradezco su amistad.

A los sinodales D.C. Rosa E. Norma del Río Torres, D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco, D.C. Luisa Urania Román Marín y D.C. Mario Alejandro Rodríguez Rivera 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 del presente trabajo, agradezco por todo el tiempo y paciencia que tuvo para mí, por todas las observaciones, dedicación, consejos y enseñanzas, gracias a ella aprendí mucho, además por ayudarme a reafirmar mi interés por la investigación. Y principalmente le agradezco la confianza que me brindó al permitirme trabajar en su grupo de investigación.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis de productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en la ciudad de Morelia, Michoacán, bajo la dirección de la D.C. Yliana López Castro y con apoyo financiero de los proyectos. CONACYT (183980), CIC-UMSNH y con una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de registro: 279031

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

- **Alejandro Corona Díaz**, Josué Vázquez Chávez, Yliana López, Juan Pablo García Merinos, Rosa E. del Río, Rosa Santillán, Norberto Farfán con el cartel *“APERTURA REGIOSELECTIVA DE UN 23-ESPIROSTANO CATALIZADA EN PRESENCIA DE $BF_3 \cdot OEt_2$ ”* presentado en la Universidad Veracruzana, Facultad de Ciencias Químicas en Orizaba, Ver., el 28 de Septiembre de 2012.
 - **Alejandro Corona Díaz**, Yliana López, J. Pablo García Merinos, J. Araceli Aviña Verduzco, Mario A. Gómez-Hurtado, J. Betzabé González Campos, Rosa E. del Río, Rosa Santillán, con el cartel *“NUEVO REORDENAMIENTO EN LA CADENA TERMINAL DE ESPIROSTANOS VÍA CATÁLISIS ÁCIDA”* presentado en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo en el marco de las actividades de la 9ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, Mineral de la Reforma, Hidalgo, del 29 al 31 de Mayo de 2013.
 - **Alejandro Corona Díaz**, Yliana López, J. Pablo García Merinos, Rosa E. del Río, J. Araceli Aviña Verduzco, Mario A. Gómez Hurtado, J. Betzabé González Campos, Rosa Santillán, con la presentación oral titulada *“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN NUEVO DERIVADO COLESTÁNICO DE BOTOGENINA”* presentado en el marco de las actividades académicas organizadas en el 8º Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e innovación y 2º Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, Morelia, Mich., del 7 y 8 de Noviembre de 2013.
 - Cristhian O. Pérez Gómez, **Alejandro Corona Díaz**, Yliana López, Juan P. García Merinos, Rosa E. del Río, J. Betzabé González Campos, con el cartel *“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.
-

-
-
- **Alejandro Corona Díaz**, Yliana López, Juan P. García Merinos, Gabriela Rodríguez García, Judit A. Aviña Verduzco, Mario A. Gómez Hurtado con el cartel *“APERTURA REGIOSELECTIVA DE 23-ESPIROSTANOS DERIVADOS DE DIOSGENINA Y TIGOGENINA”*, Segundo Congreso Bio-in, celebrado en Morelia, Michoacán, durante los días 26 al 28 de Junio de 2014.
 - Yliana López, **Alejandro Corona Díaz**, J. Pablo García Merinos, J. Betzabé González Campos, Rosa E. Del Río, Rosa Santillan, Norberto Farfán con el cartel *“REGIOSELECTIVE ACID CATALYZED CLEAVAGE OF 22-OXO-23-SPIROKETALS”* presentado en el marco de las actividades académicas organizadas en el 248th AMERICAN CHEMICAL SOCIETY NATIONAL MEETING, en San Francisco, California EUA el 10 de Agosto del 2014.
 - **Alejandro Corona Díaz**, Yliana López, J. Pablo García Merinos, J. Araceli Aviña-Verduzco, J. Betzabé González Campos, Rosa E. del Río, con la presentación oral titulada *“APERTURA REGIOSELECTIVA DE 23-ESPIROSTANOS DE LA SERIE 25R”* presentado en el marco de las actividades académicas organizadas en el 9° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e innovación y 3° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, Morelia, Mich., del 16 y 17 de Octubre de 2014.
-

Parte de los resultados obtenidos han sido enviados a la siguiente revista:

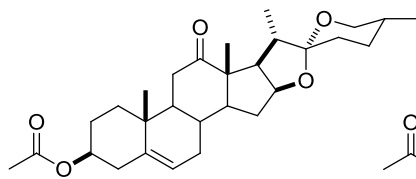
Alejandro Corona Díaz, J. Pablo García Merinos, Yliana López, J. Betzabe González Campos, Rosa E del Río, Rosa Santillan, Norberto Farfán, Jacek W. Morzycki, “*REGIO- AND STEREOSELECTIVE CLEAVAGE OF STEROIDAL 22-OXO-23-SPIROKETALS CATALYZED BY $BF_3 \cdot Et_2O$* ”, (*Steroids*)

ÍNDICE

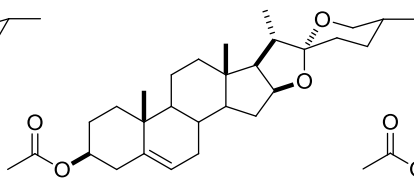
ÍNDICE DE COMPUESTOS	III
ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS	IV
RESUMEN	VII
ABSTRACT	VIII
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	5
2.1 Importancia de la degradación de la cadena lateral de las sapogeninas espirostánicas	5
2.2 Reactividad de la cadena lateral de las sapogeninas espirostánicas	7
2.3 Isomerización de 23-ceto-sapogeninas a 22-ceto-23-espirocetales	11
2.4 Reactividad de los 22-ceto-23-espirostanos	14
3. OBJETIVOS	19
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	21
4.1 Síntesis y caracterización del compuesto 50	21
4.2 Síntesis y caracterización del compuesto 53	37
4.3 Síntesis y caracterización del compuesto 55	46
5. CONCLUSIONES	54
6. PARTE EXPERIMENTAL	55
6.1 Instrumentación y equipo	55
6.2 Oxidación de (25 <i>R</i>)-3β-acetoxi-espirostan-5-en-12-ona (47) con NaNO ₂ /BF ₃ ·OEt ₂ 56	
6.3 (25 <i>R</i>)-3β-Acetoxiespirost-5-en-12,23-diona (48)	56
6.4 Preparación de (23 <i>R</i> , 25 <i>R</i>)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22- diona (49)	57
6.5 (23 <i>R</i> , 25 <i>R</i>)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (49)	57
6.6 Preparación de (23 <i>Z</i> ,25 <i>R</i>)-3β,26-diacetoxi-16β,23-epoxi-colestan-5,23-en-12,22- diona (50)	58

6.7 (23Z,25R)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-5,23-en-12,22-diona (50)	58
6.8 Oxidación de acetato de diosgenina (25R)-3 β -acetoxi-espirostan-5-en (52) con NaNO ₂ /BF ₃ ·OEt ₂	59
6.9 (25R)-3- β -acetoxi-espirostan-5-en-23-ona (27).....	60
6.10 (23R,25R)-3 β -acetoxi-16 β ,23:23,26-diepoxi colestan-5-en-22-ona (28)	60
6.11 Preparación de (23Z,25R)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-5,23-en-22-ona (53) 61	
6.12 (23Z, 25R)-3 β , 26-diacetoxi-16 β , 23-epoxi-colestan-5, 23-en-22-ona (53)	61
6.13 Oxidación de acetato de tigogenina ((25R)-3 β -acetoxi-espirostan) 54) con NaNO ₂ /BF ₃ ·OEt ₂	62
6.14 (25R)-3- β -acetoxi-espirostan-5-23-ona (25).....	63
6.15 (23R,25R)-3 β -acetoxi-16 β ,23:23,26-diepoxi colestan-5-en-22-ona (26)	63
6.16 Preparación de (23Z,25R)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-5, 23-en-22-ona (55) 64	
6.17 (23Z,25R)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-5, 23-en-22-ona (55).	64
7. BIBLIOGRAFÍA	66
8. APÉNDICE.....	72
DATOS CRISTALOGRAFÍCOS DE LOS COMPUESTOS 49 Y 50	72
Tabla 1. Datos cristalográficos para el compuesto 49.	73
Tabla 2. Datos cristalográficos para el compuesto 50.	79
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	90
Figura 25: Espectro HETCOR LD-10 Hz para 49 en CDCl ₃	96
Figura 26: Espectro COSY para 50 en CDCl ₃	97
Figura 27: Espectro HETCOR para 50 en CDCl ₃	98
Figura 28: Espectro COSY para 53 en CDCl ₃	99
Figura 29: Espectro COSY para 53 en CDCl ₃	100
Figura 30: Espectro HETCOR para 55 en CDCl ₃	101
Figura 31: Espectro HETCOR para 55 en CDCl ₃	102
Figura 32: Espectro HETCOR-LD 8 Hz para 55 en CDCl ₃	103

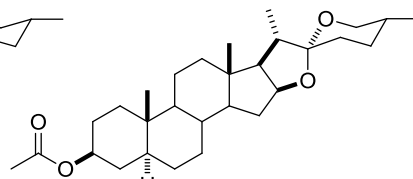
ÍNDICE DE COMPUESTOS



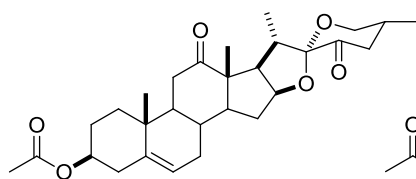
47



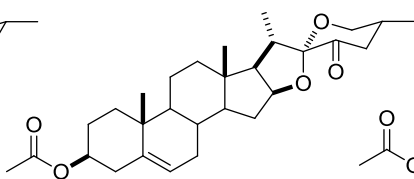
52



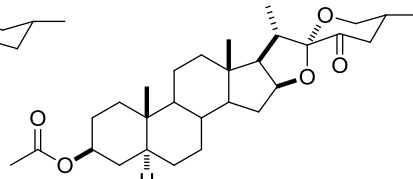
54



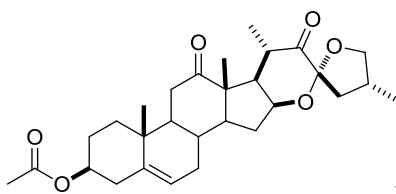
48



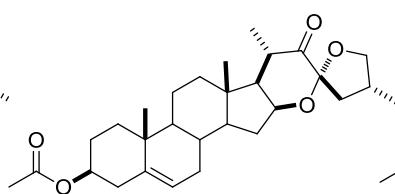
27



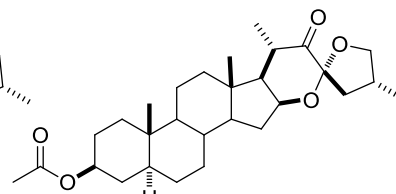
25



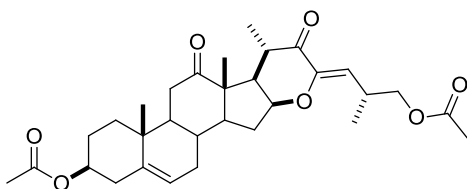
49



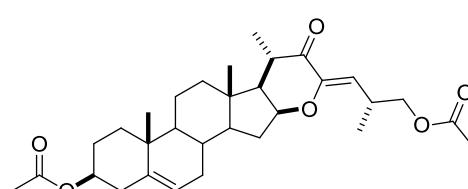
28



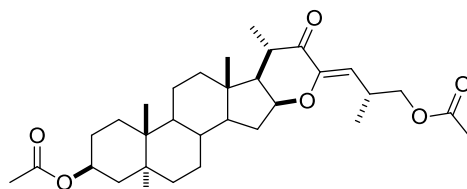
26



50



53



55

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
AMCPB	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Ac ₂ O	Anhídrido acético
ax	Axial
BSA	Anhídrido Bencenoselénico
BPH	Hiperplasia Prostática Benigna
CCF	Cromatografía en capa fina
CaSKi	Línea celular de cáncer cervical
COSY	COrrrelated SpectroscopY
DCM	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento 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
HETCOR	HETeronuclear CORrelation
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation,
HRMS	High Resolution Mass Spectrum
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship
m	Señal 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>	Factor de retención

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Simple
t	Triple
ta	Temperatura ambiente
TFAT	Trifluoroacetil Trifluorometansulfonato
TMS	Tetrametilsilano
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
ν	Frecuencia

RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis y análisis estructural de dos nuevos derivados espiroestánicos a partir de acetato de botogenina y tres derivados colestánicos con una tetrahidropiranona en el anillo E de la cadena terminal obtenidos a partir de botogenina, diosgenina y tigogenina. Estudios previos en nuestro grupo de trabajo han demostrado que el tratamiento de las sapogeninas espiroestánicas con distintos ácidos de Lewis o de Brønsted-Lowry o incluso variando equivalentes de un mismo ácido, producen diferentes esqueletos esteroidales con estructuras novedosas y análogas a otros esteroides de origen natural con actividades biológicas, como, anti-inflamatoria, antifúngica, antitumoral, hipoglucémicas, entre otras. También se ha demostrado que la regioselectividad de los anillos E y F de las sapogeninas de la serie 25*R* y 25*S*, presenta una tendencia muy marcada frente a condiciones de apertura con distintos ácidos de Lewis.

Con base en lo anterior, en el presente trabajo se llevó a cabo la oxidación de Barton con NaNO₂ y BF₃·OEt₂ de las sapogeninas **47**, **52** y **54**; para el caso de la nueva 23-cetona **48** la asignación estructural se realizó con ayuda de los experimentos de RMN en una y dos dimensiones así como el análisis espectroscópico de IR y espectrometría de masas baja resolución. Posteriormente las 23-cetosapogeninas (25*R*) se isomerizaron en presencia de BF₃·OEt₂ y ácido fórmico obteniendo los 22-ceto-23-espirocetales **49**, **28** y **26**; la estructura de estos compuestos se confirmó mediante el análisis de RMN y para el nuevo 23-espiroestano **49**, su estructura se confirmó mediante el análisis por difracción de rayos-X, permitiendo determinar configuración *R* en el átomo de C-23. Una vez aislados y caracterizados los 23-espiroestanos **49**, **28** y **26** se procedió a realizar las condiciones de apertura con BF₃·OEt₂, previamente desarrolladas en nuestro grupo de trabajo para un derivado de hecogenina; observando en todos los casos que la apertura de los compuestos **49**, **28** y **26** en presencia de BF₃·Et₂O, de 0° a temperatura ambiente durante 1:30 h, promueve regio y estereoselectivamente los compuestos **50**, **53**, y **55** en rendimientos que van del 61% al 74%. Los nuevos derivados colestánicos se elucidaron inequívocamente mediante el uso de diferentes técnicas combinadas de RMN y para el compuesto **50** el análisis por difracción de rayos-X permitió determinar configuración *Z* en el doble enlace de C₂₃-C₂₄. El aislamiento de trazas del subproducto 23-acilado **51** sugiere que la formación de estos derivados colestánicos procede vía el mecanismo mostrado en el esquema 17.

Palabras clave: espiroestano, sapogenina, colestánico.

ABSTRACT

This work describes the synthesis and structural analysis of two new spirostane derivatives from botogenin acetate and three cholestanic frameworks with tetrahydropyranone E ring from botogenin, diosgenin and tigogenin. Previous studies in our working group have shown that the treatment of spirostane sapogenins with different Lewis acids or Brønsted-Lowry or even changing equivalent of the same acid, yield different and novel structures analogous to other naturally occurring steroids with biological activities, such as, anti-inflammatory, antifungal, antitumor, hypoglycemic, among others. Also has been demonstrated that the E/F regioselectivity of sapogenins (25*R* and 25*S* series) have a remarkable tendency under different acid conditions opening with different Lewis acids.

Based on the above, in this work we carried out the Barton oxidation with NaNO_2 and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ on sapogenins **47**, **52** and **54**; for the case of the new 23-ketone **48** the structural assignment was carried out using one and two dimensions experiments of NMR, as well as, IR spectroscopic analysis and low resolution mass spectrometry. Subsequently the 23-ketosapogenins (25*R*) were isomerized with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ and formic acid obtaining the 22-keto-23-spiroketal **49**, **28** and **26**; the structure of these compounds was confirmed by NMR analysis and for the new 23-spirostan **49** its structure was confirmed by X-ray diffraction analysis allowing to establish configuration *R* on C-23. After isolation and characterization of the 23-spirostanes **49**, **28** and **26** we carry out opening conditions with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, previously developed in our working for a hecogenin derivative; in all cases was observed that the opening of the compounds **49**, **28** and **26** with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, from 0° to room temperature during 1:30 h, promote regio- and stereoselectively the formation of compounds **50**, **53**, and **55** in yields from 61% to 74%. The new cholestanic derivatives were unambiguously established using two-dimensional NMR experiments and for compound **50** the X-ray diffraction analysis allowing to establish the *Z* configuration of the C₂₃-C₂₄ double bond. The isolation of traces of a 23-acetylated derivative **22** suggests that the reaction proceed via the plausible mechanism shown in scheme 17.

Keywords: spirostan, sapogenin, cholestanic.

1. INTRODUCCIÓN

Las saponinas esteroidales son productos naturales, los cuales suelen estar presentes como glicósidos en el género vegetal marino y terrestre, el 88% de las plantas estudiadas contienen saponinas, actualmente se sabe que estos principios activos son importantes en el mecanismo de defensa de la planta; algunos actúan como reguladores del crecimiento, otros presentan actividades alelopáticas, molusquicidas y fungicidas,¹ además de su papel en la defensa de la planta, las saponinas poseen un amplio espectro de actividades biológicas:² Anti-inflamatoria, antifúngica, antitumoral, hipoglucémicas, actividad inhibitoria contra la agregación plaquetaria y la AMPc fosfodiesterasa adicionalmente algunas saponinas esteroidales pueden inhibir significativamente la proliferación de células cancerígenas de ahí el creciente interés para su investigación como medicamentos, ya que son componentes activos de varios remedios de uso popular y proporcionan valiosas propiedades farmacológicas.³

La hidrólisis ácida o enzimática de las saponinas da origen a una sustancia libre del o los azúcares, formando así la sapogenina, las cuales pueden ser de tipo esteroidal o triterpénica dependiendo de la naturaleza de la aglicona. Las de tipo esteroidal, a su vez pueden ser de tipo colestano, furostano o espirostano. En especial, las espirostánicas son de gran importancia por su abundancia en la naturaleza en comparación con las otras; hecho que ha permitido su uso como materias primas económicas para la síntesis de esteroides de importancia medicinal,⁴ que pueden ser obtenidos mediante la degradación de Marker de la cadena espirostánica,⁵ gracias a esta degradación, pueden ser sintetizadas hormonas esteroidales, estrógenos así como corticosteroides formando parte de los fármacos más utilizados en la historia de la medicina.⁴

El reciente descubrimiento de nuevos productos naturales de tipo esteroidal con actividad biológica interesante, ha motivado a grandes avances en el estudio de la química de los espirostanos, debido a esto las sapogeninas espirostánicas se han utilizado como material de partida en la síntesis de diversos derivados esteroidales de tipo furostánico, espirostánico, análogos de brasinoesteroides,⁶ OSW-1,⁷ cefalostatinas,^{8,9} análogos de

Icogenina,¹⁰ y otras sapogeninas anticancerígenas.¹¹ En la figura 1 se observa que para algunos de estos compuestos la actividad biológica depende de los grupos funcionales unidos al núcleo esteroidal, y de la estereoquímica de los centros quirales localizados en el esqueleto esteroidal.

Adicionalmente el núcleo esteroidal o fragmento espirocetálico se encuentra presente en una gran cantidad de productos naturales, obtenidos a partir de organismos del género marino o terrestre y han demostrado ser una importante fuente de agentes antitumorales. A continuación se describe el aislamiento, caracterización y evaluación biológica de algunos triterpenos de origen natural. Recientemente se ha reportado que el compuesto **1** (Figura 1), aislado de las partes aéreas de *Cimicifuga yunnanensis*, exhibe una gran selectividad frente a líneas celulares tumorales p53^{-/-} +p53^{N236S} +H-RasV12.¹²

Otros productos naturales que contienen δ -lactona en el anillo E, por ejemplo, la tetranor cicloartano cimilactona C (**4**)¹² y sus análogos conteniendo un grupo hidroxilo o carbonilo en C-6,¹³ han sido identificadas como productos resultantes de la pérdida de cuatro átomos de carbono (del C-24 al C-27) de la cadena lateral acíclica de un cicloartano. Estas estructuras son inusuales en el reino vegetal (Figura 1) y a la fecha sólo se han aislado de especies de *Cimicifuga* y *Astragalus*, que son plantas ampliamente conocidas por su uso en la medicina tradicional China y además se encuentran listadas oficialmente en la Farmacopea China, la primera con el nombre de (Sheng-ma) y conocida por su uso como un agente antifebril y desintoxicante¹⁴ y la segunda *Astragalus* se utiliza para el tratamiento de la diabetes y la leucemia, entre otros usos (diurético, tónico, etc.).¹⁵ Glicósidos colestanos como la Galtonioside A (**5**) (Figura 1) se ha aislado de *Galtonia candicans* como un componente activo responsable de la citostasis en las células HL-60.¹⁶

Las saponinas triterpénicas de tipo cicloartano **2** y **3** conteniendo un anillo de tipo tetrahidropirano en la cadena lateral, fueron separadas de las partes aéreas de *Eremophilus astrágalo*, y presentan actividad citotóxica frente a las líneas celulares MCF7 y U937.¹³

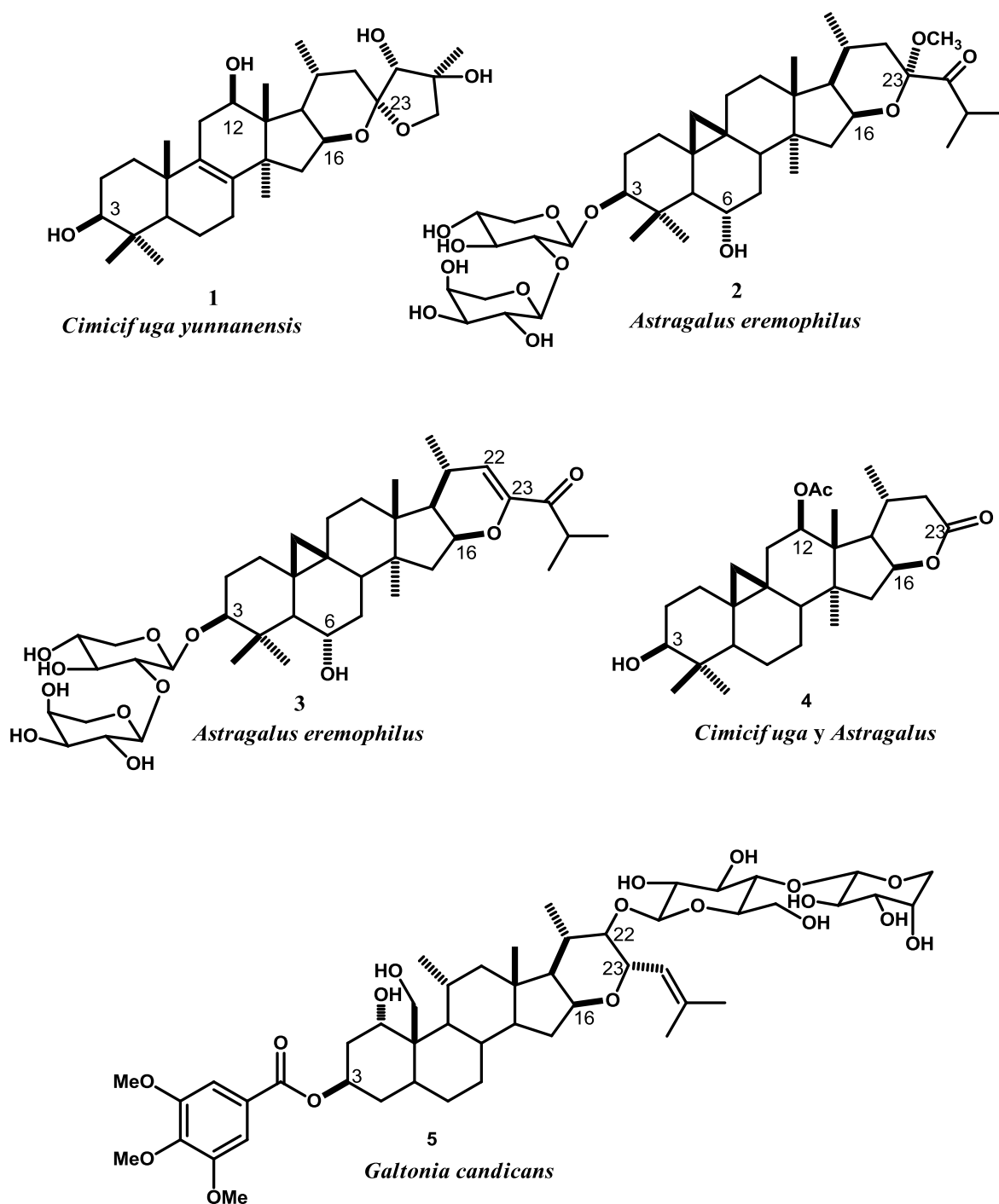


Figura 1. Estructuras esteroidales de origen natural con actividad anticancerígena.

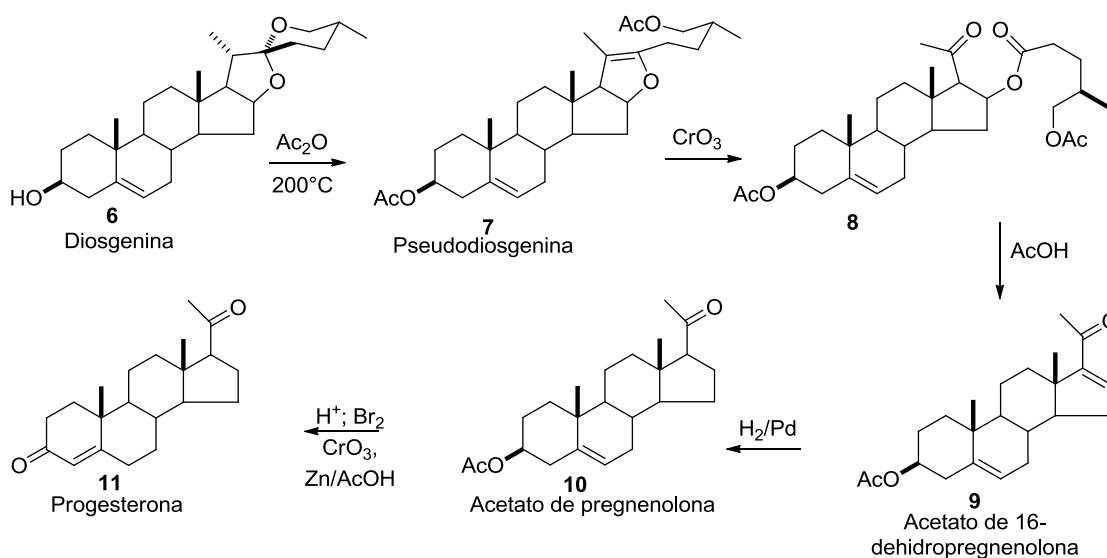
Por lo anterior, en las últimas décadas el estudio de las saponinas esteroideas ha centrado su atención en relación a su reactividad química y actividad biológica.² Tomando como base que la presencia de diferentes grupos funcionales a lo largo del

esqueleto esteroideal; en especial la presencia de grupos oxigenados en diferentes posiciones y con cierta estereoquímica que le confieren a la molécula una variedad de propiedades tanto químicas como biológicas. En el presente trabajo se realizó un estudio de la regioselectividad y estereoselectividad que presentan los 22-ceto-23-espirocetales (**45**, **27** y **51**) de la serie *25R* frente a las condiciones de apertura en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

2. ANTECEDENTES

2.1 Importancia de la degradación de la cadena lateral de las sapogeninas espiroestéricas

La química de las sapogeninas espiroestéricas adquirió gran relevancia a finales de la década de los 30, a raíz del descubrimiento de la síntesis de hormonas sexuales reportada por Russell E. Marker,^{5,17} quien en 1939 trabajó en México con el tubérculo llamado “cabeza de negro” (*Dioscorea macrostachya*), del cual aisló cantidades considerables de una sapogenina espiroestérica a la que nombró diosgenina (**6**) y a la que posteriormente sometió a condiciones de apertura usando reflujo en anhídrido acético. Dicha reacción sería conocida tiempo después como “Degradación de Marker”¹⁸ (Esquema 1) debido a la importancia que tuvo el sintetizar por primera vez progesterona a partir de diosgenina, en solo cinco pasos.



Esquema 1. Degradación de Marker.

La degradación de Marker permitió obtener la pregnenolona, intermediario en la síntesis de hormonas esteroidales, reacción que tuvo gran impacto a nivel mundial ya que hasta ese entonces la progesterona (**11**) se había obtenido de animales, de los cuales solo se obtenían pequeñas cantidades, convirtiéndola un fármaco de costo elevado. Con estos resultados se centró la atención científica a nivel mundial sobre la reactividad frente a las aperturas de la cadena espiroestánica de las sapogeninas, ya que favorecieron el desarrollo de nuevos fármacos esteroidales, como progesterona, testosterona, estrona, estradiol y la noretisterona; de tal forma que algunas de estas hormonas tuvieron un gran impacto a nivel mundial por los costos más accesibles en comparación con otras metodologías de obtención, dando lugar a que la elaboración de estas hormonas tuviera un gran desarrollo económico por su demanda para la fabricación de diversos medicamentos; propiciando la creación de grandes empresas farmacéuticas en México para la obtención de compuestos con actividad hormonal.

En 1940 Marker¹⁹ reportó la obtención de testosterona a partir de sarsasapogenina (**12**) otra sapogenina espiroestánica figura 2. La obtención de testosterona también se realizó en cinco pasos por lo que dichas reacciones se llevaron a escala industrial y así, en menos de dos años, se tuvo acceso a las dos principales hormonas sexuales al mismo tiempo de colocar a México como líder en la síntesis de hormonas sexuales.

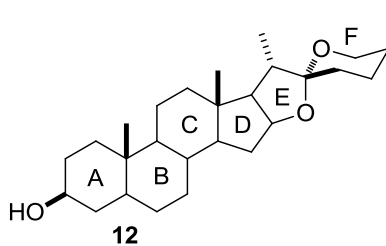


Figura 2. Estructura de la sarsasapogenina.

El creciente uso de las sapogeninas diosgenina y hecogenina como material de partida para la síntesis de hormonas esteroidales propició que en 1943 Marker¹ estudiara 300 especies de plantas, entre las que predominaron las pertenecientes a los géneros *Agavaceae*, en todas las especies estudiadas se encontró la presencia de estas saponinas en

diferentes concentraciones, pero las del género *Yucca* son las que tienen mayor concentración. Actualmente se conoce que estas sapogeninas se encuentran en plantas pertenecientes a la familia de las monocotiledóneas, especialmente en las del tipo de *Dioscoraceae*, *Liliaceae* y *Amarilidaceae*, las cuales frecuentemente tienen altas concentraciones de esteroides. También se encuentran en *Solanaceae*, *Simarubaceae* y *Esmilacaceae* (Zarzaparrilla).¹

Además del impacto económico en la industria de esteroides, actualmente las sapogeninas poseen gran importancia debido a que se encuentran en una gran cantidad de plantas con aplicación en la medicina China tradicional las cuales son utilizadas para el tratamiento de diferentes enfermedades; además de ser conocidas por su uso como insecticidas, antieméticos, molusquicidas antifúngicos, antivirales y antibacteriales entre otras.²⁰ Más recientemente se ha demostrado que sapogeninas como la hecogenina presentan actividad antiinflamatoria.¹

2.2 Reactividad de la cadena lateral de las sapogeninas espiroestánicas

Después de la degradación de Marker las sapogeninas tomaron un gran valor ya que a partir de este descubrimiento se han explorado un gran número de reacciones sobre la cadena lateral. En este contexto, es importante mencionar que la reactividad de las sapogeninas espiroestánicas frente a la apertura ácida se debe a la presencia del fragmento espirocetálico sobre C-22 (Figura 3), lo que le confiere a los compuestos espiroestánicos algunas características de reactividad particulares. En solución existen evidencias de que presentan un proceso de tautomerismo que implica la apertura momentánea del anillo F (Figura 3). Este proceso incluye dos formas enólicas posibles, **b** y **c**, en la cual el equilibrio está desplazado hacia la forma espirocetálica, de forma que la cantidad presente de las especies **b** y **c**, es muy pequeña pero suficiente para justificar la mayoría de las sustituciones que se llevan a cabo en la cadena terminal, por lo anterior la presencia de un ácido fuerte capaz de protonar el oxígeno sobre C-26 desplaza el equilibrio hacia las formas enólicas. La existencia de este equilibrio en el que el sistema espirocetálico coexiste en sus formas enólicas sugiere que estas pueden ser atacadas por un electrófilo dando lugar a los

productos de sustitución en el carbono 23 y que constituye la clave para la transformación de la cadena lateral. El hecho de que la mayoría de las reacciones descritas involucran sustituciones en C-23 sugiere que la especie predominante en el equilibrio es la portadora de un doble enlace entre las posiciones C-22 y C-23.^{4a,21}

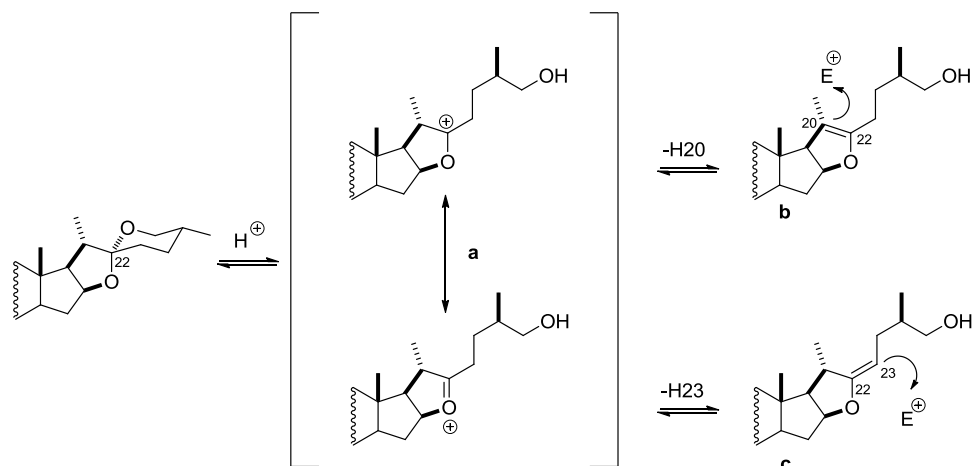
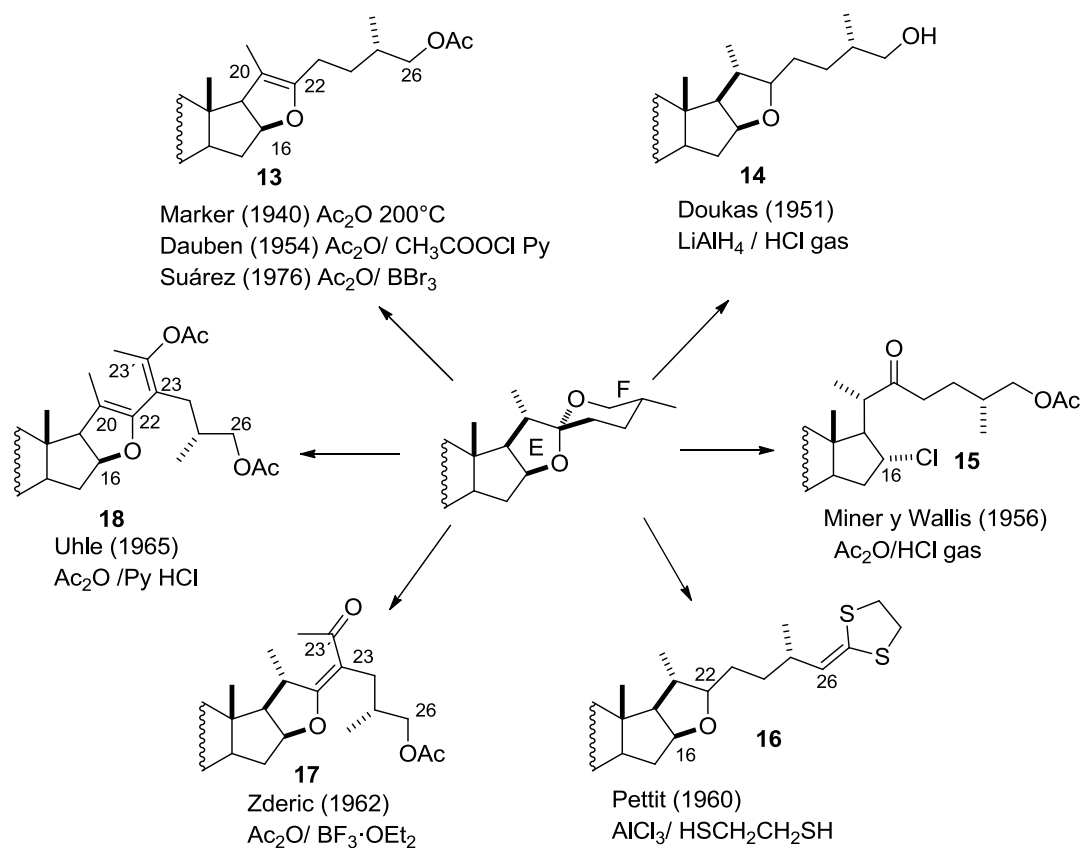


Figura 3. Mecanismo de apertura de las sapogeninas estirostánicas.

Como ya se mencionó los primeros reportes de la apertura regioselectiva del anillo F de las sapogeninas estirostánicas fueron descritos por Marker,⁵ sin embargo, esta metodología a pesar de producir las pseudosapogeninas (**13**) en buenos rendimientos, requería de altas temperaturas (200°C), hecho que propició diferentes investigaciones en términos de reactividad espirocetálicas durante los años 50's y 70's (Esquema 2). En 1951 Doukas²³ reportó la obtención de un 26-hidroxifuresteno (**14**) mediante apertura reductiva con LiAlH_4 y HClg . Suárez y colaboradores²² reportaron que la apertura de las sapogeninas de la serie 25R bajo catálisis ácida con BBr_3 y Ac_2O generan como único producto pseudosapogeninas **13** (Esquema 2). La preparación del colestano **15** con un átomo de cloro en C-16 se ha reportado mediante Ac_2O y HClg .²⁴ Woodward,²⁵ propuso un mecanismo que explicó la apertura ácida de la cadena espirocetálica mediante la formación de un aldehído sobre el C-26, el cual es observado por Pettit²⁶ en 1960 empleando AlCl_3 y 1,2-etanoditiol generando el derivado **16** comprobando la propuesta de Woodward, En 1962 Zderic²⁷ utilizó por primera vez $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para promover la apertura del sistema espirocetálico con la obtención del derivado furosténico (**17**) acilado en C-23 y acetilado en C-26 con buenos

rendimientos. Tres años después Uhle²⁸ sintetizó el derivado diénico **18** con un sistema de dobles enlaces conjugados Δ^{20-22} y $\Delta^{23-23'}$ en presencia del clorhidrato de piridinio bajo reflujo de Ac_2O .

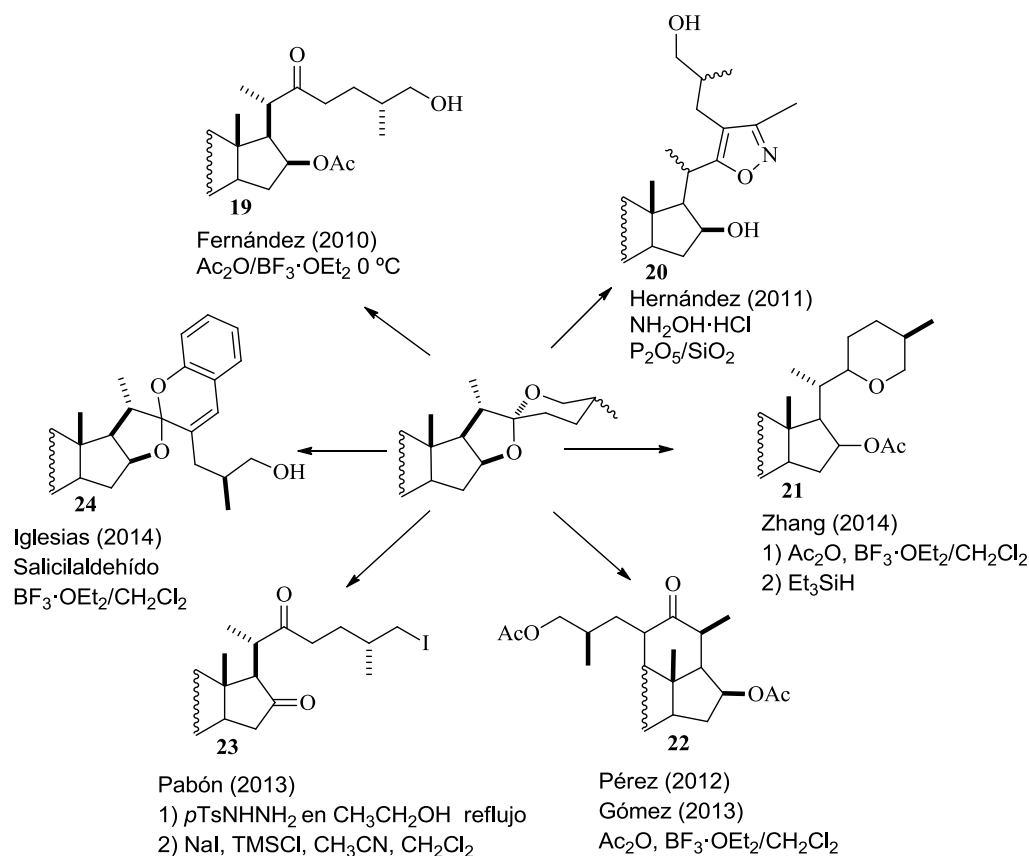


Esquema 2. Apertura regioselectiva del anillo F de sapogeninas espirostánicas.

El tratamiento de las sapogeninas con distintos ácidos de Lewis o de Brønsted-Lowry propició diferentes rearrreglos originando la formación de una gran diversidad de compuestos esteroidales, de tal forma, que las aperturas en medios ácidos se han convertido en una de las estrategias principales para la obtención de diferentes productos naturales o análogos de tipo esteroideal. Algunos ejemplos de estas aplicaciones se describen a continuación.

En el 2010 Fernández²⁹ reportó la apertura de la cadena lateral de diosgenina y hecogenina en presencia de anhídrido acético y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, obteniendo derivados colestánico del tipo **19** con características anticancerígenas frente a líneas celulares CaSki

(cáncer cervical), además de presentar un efecto inmunoestimulador convirtiendo a estos derivados en buenos candidatos a su uso como agentes anticancerígenos. En el 2011 Hernández³⁰ desarrolló una metodología versátil “one-pot” para la síntesis de isoxazoles **20**, en buenos rendimientos a partir de 23-acetilsapogeninas en presencia de P_2O_5/SiO_2 utilizando microondas; su metodología se aplicó a sapogeninas de la serie 25R y 25S. En 2014 Zhang³¹ utilizando como primer paso anhídrido acético y $BF_3 \cdot OEt_2$ en diclorometano y posterior tratamiento con trietilsilano obtuvo el compuesto **21** que es un intermediario en la ruta sintética del producto natural endulzante Osladin. En continuación con trabajos previos reportados por Pérez y colaboradores³² relacionados con la síntesis de derivados pentacíclicos **22**; Gómez,³³ llevó a cabo la apertura oxidativa de estos compuestos para obtener derivados 22,23-dioxocolestánicos sintones importantes para la obtención de análogos de brasinoesteroides.



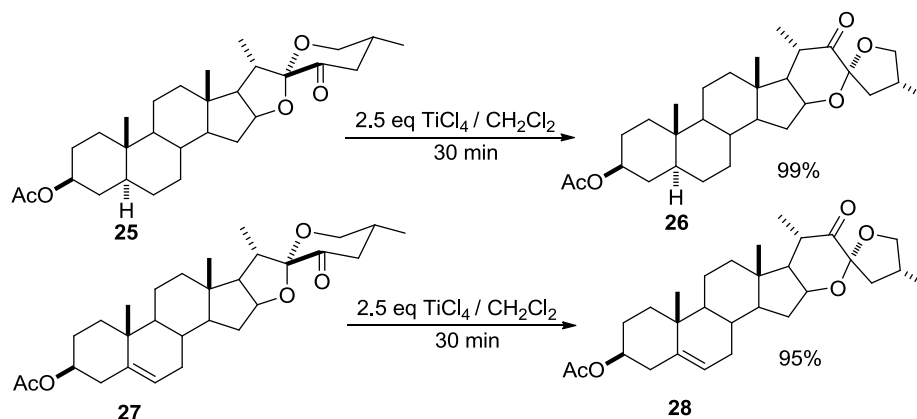
Esquema 3. Modificaciones de la cadena terminal de sapogeninas espiroestánicas.

Pabón³⁴ en el 2013 llevó a cabo la síntesis de varios derivados esteroidales, así como la evaluación QSAR, y evaluación biológica de estos compuestos, encontrando que el producto **23** presenta actividad antimalárica. Recientemente Iglesias³⁵ mediante una apertura de la cadena lateral con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y posterior condensación con salicilaldehído obtuvo el derivado esteroideal **24** que contiene una cadena lateral espirocetálica fusionada a un fragmento 2H-cromeno.

El gran incremento de esteroides bioactivos de tipo natural que han demostrado actividad citotóxica frente a diversas líneas de células cancerosas ha atraído el interés en el uso de las sapogeninas espirostánicas como materia prima en la síntesis de distintos productos naturales y análogos espirocetálicos.³⁶ Por otra parte, diferentes condiciones oxidativas o ácidas han sido propuestas como rutas útiles en la síntesis de una gran variedad de derivados esteroidales.^{31, 37}

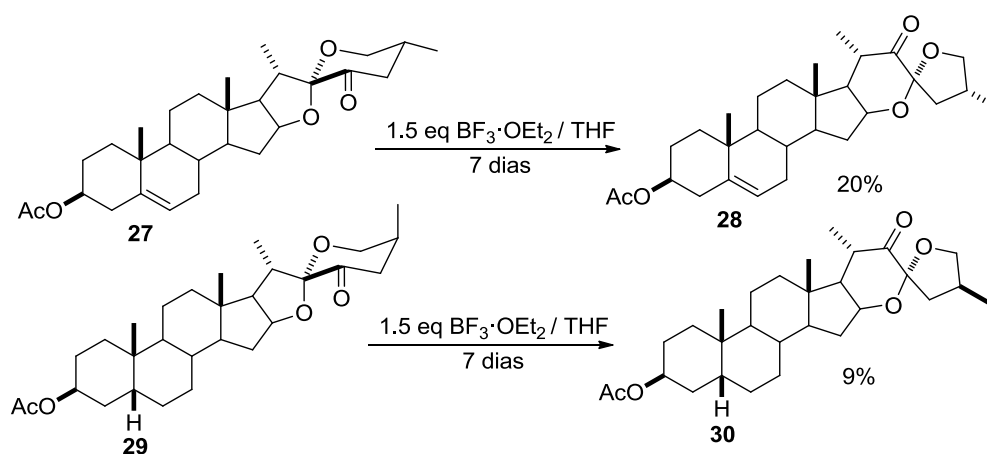
2.3 Isomerización de 23-ceto-sapogeninas a 22-ceto-23-espirocetales

La síntesis de 22-ceto-23-espirostanos a partir de 23-ceto-sapogeninas fue reportada por primera vez en 1992 por Suárez³⁸ y colaboradores, utilizando el acetato de 23-ceto-tigogenina (**25**) que mediante tratamiento con TiCl_4 en CH_2Cl_2 formó el producto isomérico 22-ceto-23-espirocetal (**26**) en rendimiento del 99%. Betancor³⁹ en 1998 reportó la síntesis de **28** utilizando la misma metodología (Esquema 4).



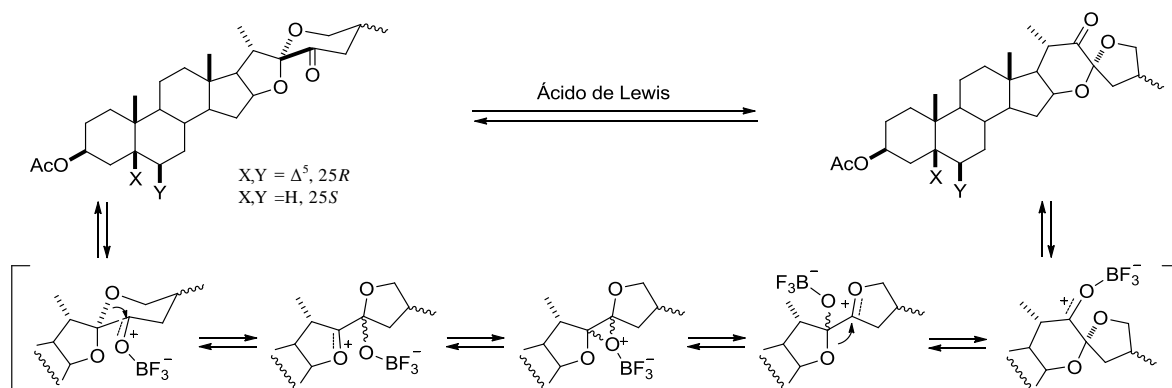
Esquema 4. Isomerización de 23-cetotigogenina y 23-cetodiosgenina

En el 2004 Morzycki y colaboradores⁴⁰ reportaron la isomerización de dos derivados de la serie 25*R* (diosgenina) y 25*S* (sarsapogenina) en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y THF como disolvente; mediante el análisis de difracción de rayos X del producto **30** confirmaron configuración *R* en el C-23 del espiro (Esquema 5).

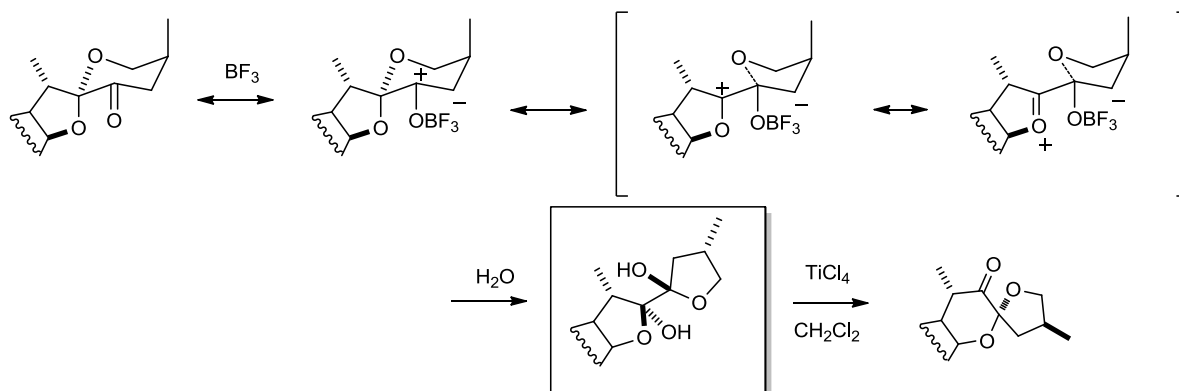


Esquema 5. Isomerización de 23-cetodiosgenina y 23-cetosarsapogenina.

Adicionalmente propusieron un mecanismo para la transformación de estos 23-ceto-espirostanos a 22-ceto-23-espirocetales catalizada con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, vía intermediarios iónicos, el cual consiste en la migración del átomo de oxígeno del anillo F en C-22 hacia el centro electrofílico sobre C-23, originando que la estereoquímica del nuevo centro estereogénico del C-23 sea termodinámicamente favorecida hacia el epímero *R* (Esquema 6). En todos los casos las reacciones son promovidas por los ácidos de Lewis y el producto obtenido es el 22-ceto-23-espirocetal con la configuración 23*R*. En el 2006 Santillan⁴¹ y colaboradores confirmaron este mecanismo, cuando aislaron como subproducto un derivado bisfuránico a partir de la oxidación de Barton de la sarsapogenina, el cual mediante un tratamiento con TiCl_4 generó el correspondiente 22-ceto-23-espirostanos en rendimiento cuantitativo (Esquema 7).

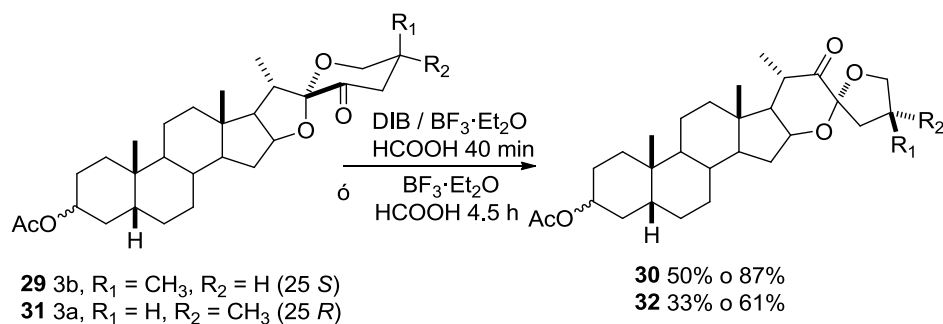


Esquema 6. Reordenamiento de 23-cetoespirostanos a 22-ceto-23-espirocetales.



Esquema 7. Reordenamiento del derivado bisfuránico a 22-ceto 23-espirocetales.

En el 2007 Iglesias-Arteaga⁴² reportó la síntesis de los derivados isoméricos de 3-*epi*-esmilagenina y sarsapogenina vía dos metodologías: DIB (Diacetoxiyodo benceno) y BF₃·OEt₂ en ácido fórmico o BF₃·OEt₂ con ácido fórmico, observando que la reacción en presencia del ácido de Lewis con ácido fórmico procede en mejores rendimientos y proporcionando así una nueva metodología de isomerización en condiciones no anhidras (Esquema 8).

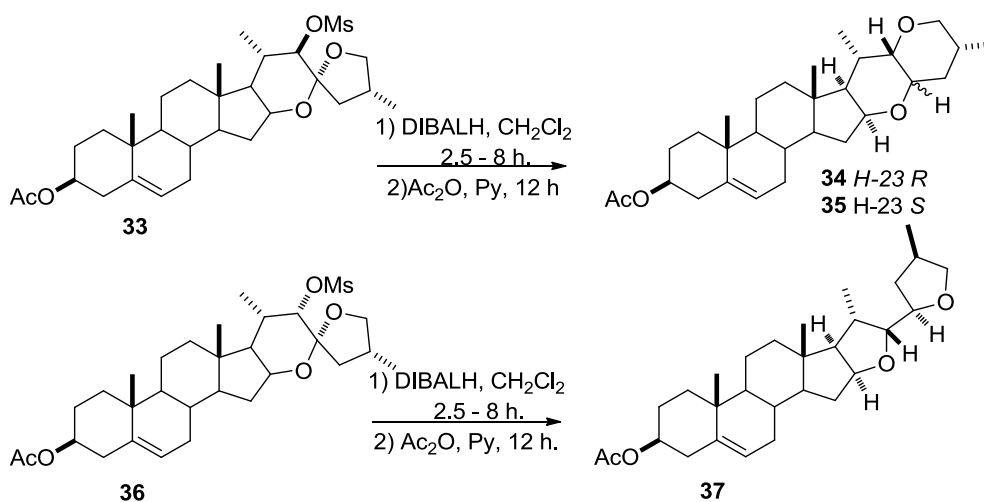


Esquema 8. Isomerización de las 23-cetonas **29** y **31**.

Otras metodologías para la síntesis de los 22-ceto-23-espirocetales se han descrito utilizando disolventes como THF⁴³ o benceno con TMSOTf,⁴⁴ o incluso en presencia del reactivo anhídrido bencenoselénico (BSA); cabe mencionar que en todos los casos se requiere de un ácido como catalizador de la reacción.⁴²⁻⁴⁷

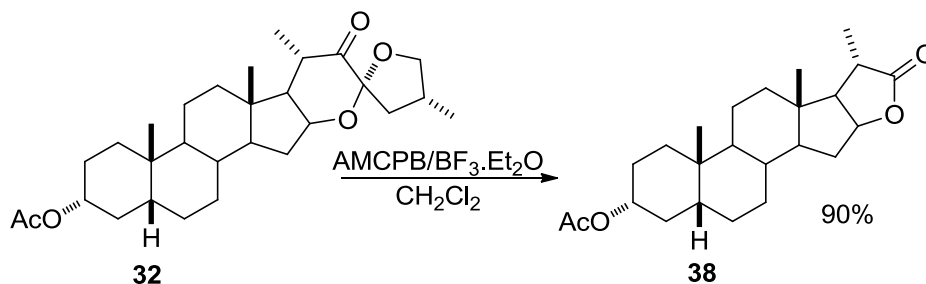
2.4 Reactividad de los 22-ceto-23-espirostanos

A la fecha existen pocos reportes acerca de la química de los 22-ceto-23-espirostanos, entre ellos Suárez y Freire³⁹ describieron la reducción de compuestos espirocetal metanosulfonatos **33** y **36** con DIBALH la cual promueve de manera regio y estereoespecífica la formación de derivados 1,6-dioxadecalina **34-35** y 2,2'-ditetrahydrofurano **37** (Esquema 9).



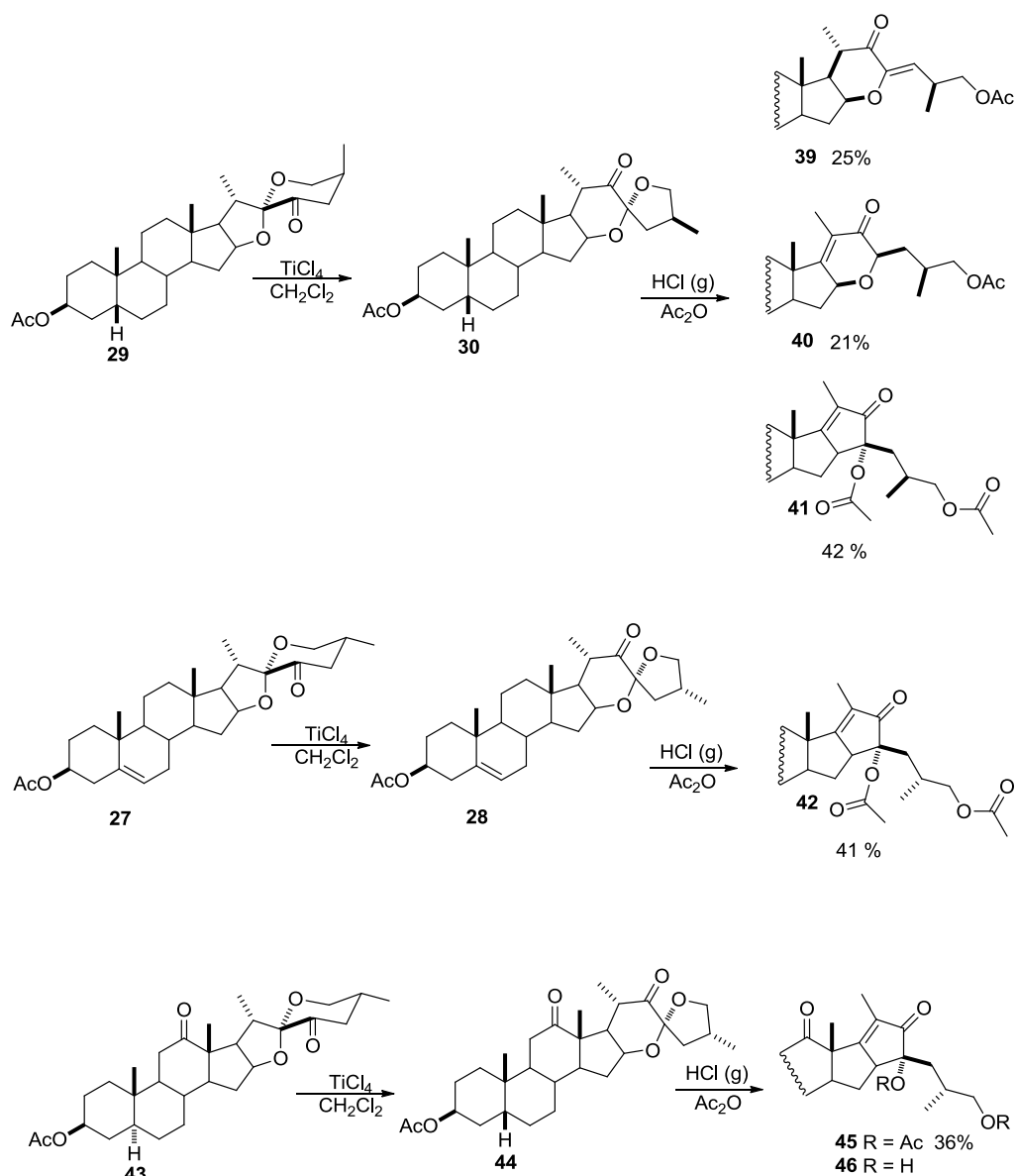
Esquema 9. Apertura regioselectiva de **32** y **35** en condiciones reductivas.

En 2011 Iglesias-Arteaga⁴⁸ y colaboradores reportaron la obtención de la lactona bisnorcolánica **38** en buenos rendimientos y bajo condiciones oxidativas (AMCPB y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en CH_2Cl_2) además propusieron que la reacción procede vía un mecanismo de tipo Baeyer–Villiger.



Esquema 10. Síntesis de la lactona bisnorcolánica **38**.

En el 2012 en nuestro grupo de trabajo⁴⁹ se publicó el primer reporte de la apertura ácida de 22-ceto-23-espirocetales de la serie 25*R* (Hecogenina y Diosgenina) y 25*S* (Sarsapogenina). Encontrando que estos 23-espirostanos reaccionan con una solución de anhídrido acético saturada con HClg , de tal forma que se obtienen regioselectivamente los derivados colestánicos con una ciclopentenona en el anillo E; mientras que para el caso de la serie 25*S* otros dos compuestos minoritarios con una piranona en la cadena terminal fueron aislados (Esquema 11). Mediante el análisis por difracción de rayos-X del hidrolizado del compuesto **45**, se estableció configuración *R* en el carbono 23.

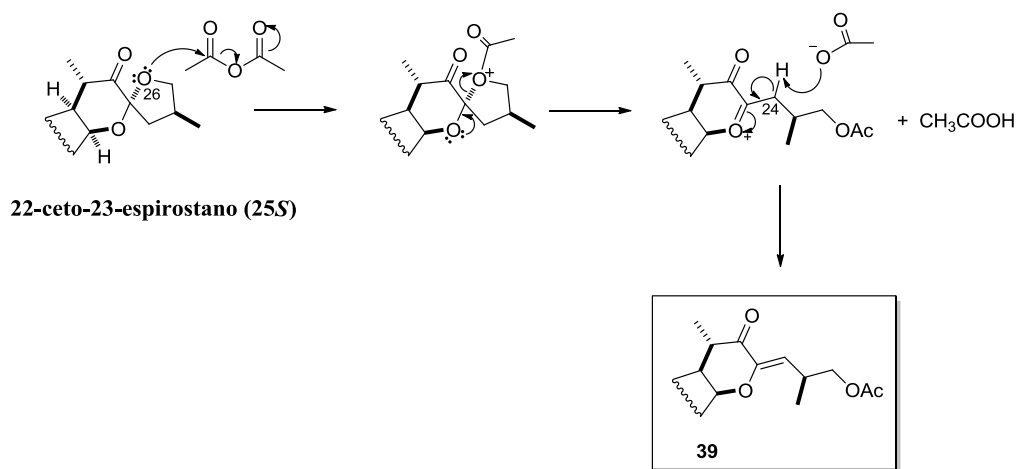


Esquema 11. Apertura regioselectiva de 23-epirocetales 25*R* y 25*S* en presencia de HCl(g).

Adicionalmente se propuso que la formación de los compuestos **39**, **40** y **41** procede vía los mecanismos mostrados en los esquemas 12 y 13.

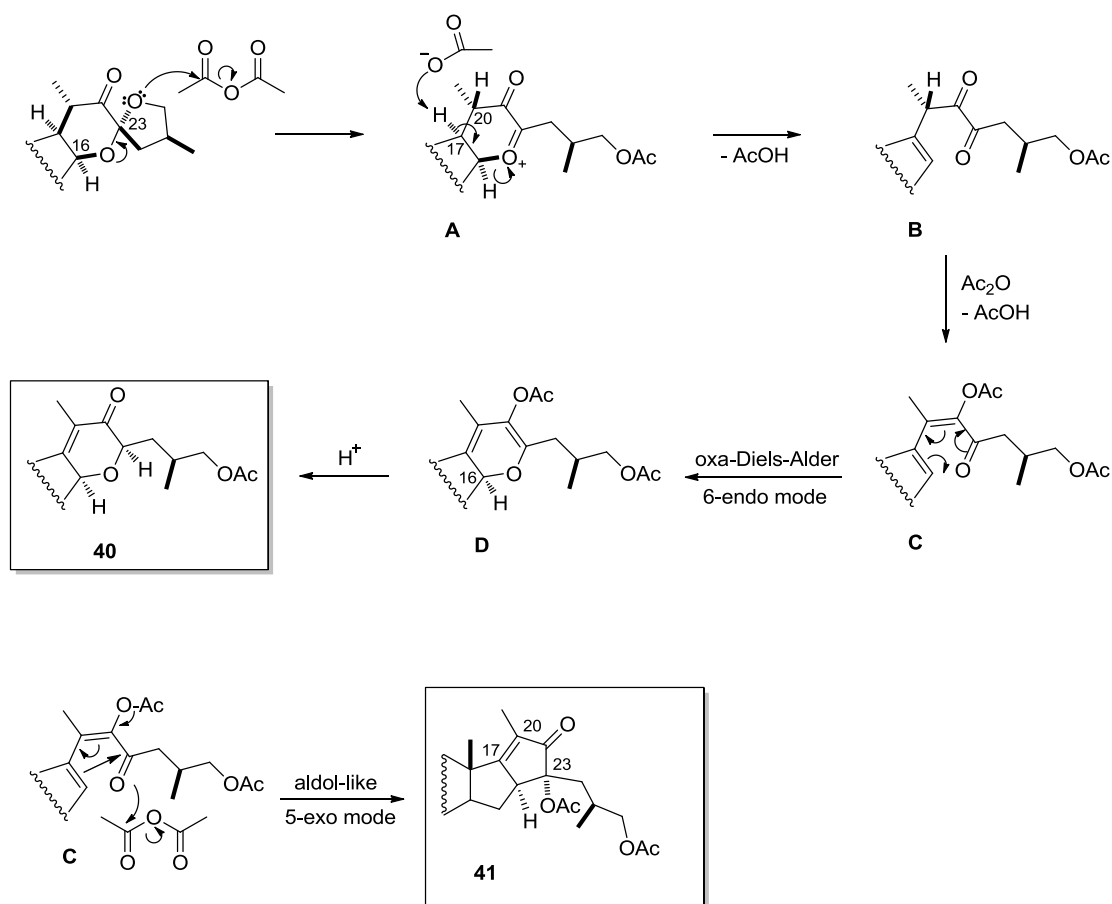
La obtención del compuesto **38** se explica vía el ataque nucleofílico del O-26, al anhídrido acético formando una especie oxonio en O-26, que bajo ruptura del anillo F

produce el ión oxonio en O-16, y que mediante la subsecuente eliminación del hidrógeno 24 por el grupo acetato forma la cetona α - β -insaturada **39** (Esquema 12).



Esquema 12. Mecanismo para la formación del compuesto **39**.

Para los compuestos **40** y **41** se propuso la formación de un ion oxonio inestable “A” 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 “B” que forma un acetato de enol “C” 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 13).

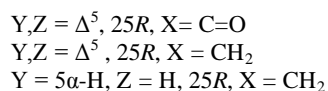
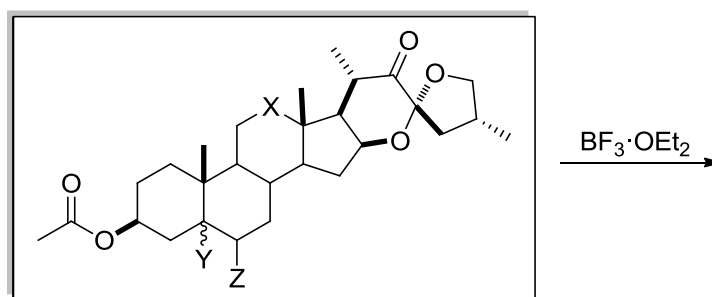


Esquema 13. Mecanismo para la formación de los compuestos **C** y **D**.

3. OBJETIVOS

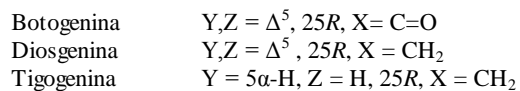
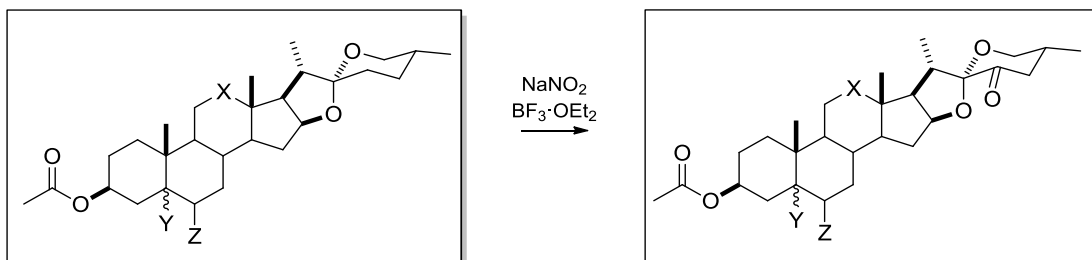
3.1 Objetivo general

Estudiar la regio y estereoselectividad que presentan los 22-ceto-23 espirocetales a partir de sapogeninas botogenina, diosgenina y tigogenina de la serie 25*R* frente al tratamiento con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

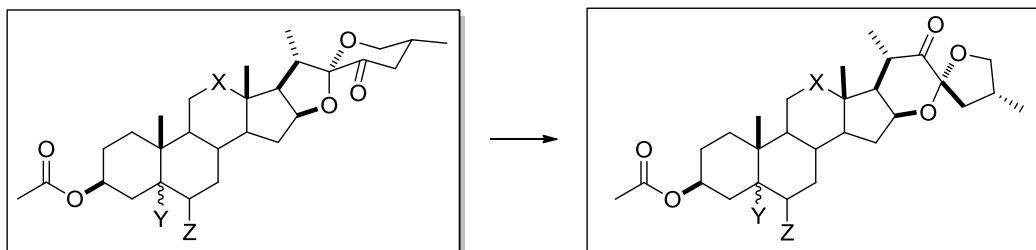


3.2 Objetivos específicos

Obtener las 23-cetosapogeninas a partir de botogenina, diosgenina y tigogenina vía oxidación de Barton.

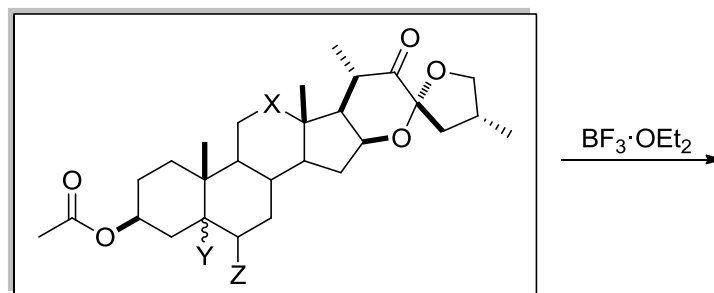


Obtener los 22-ceto-23-espirocetales a partir de las 23-cetosapogeninas.



$Y,Z = \Delta^5, 25R, X = C=O$
 $Y,Z = \Delta^5, 25R, X = CH_2$
 $Y = 5\alpha-H, Z = H, 25R, X = CH_2$

Evaluar la regio y estereoselectividad de los 22-ceto-23-espirocetales mediante el tratamiento con $BF_3 \cdot OEt_2$



$Y,Z = \Delta^5, 25R, X = C=O$
 $Y,Z = \Delta^5, 25R, X = CH_2$
 $Y = 5\alpha-H, Z = H, 25R, X = CH_2$

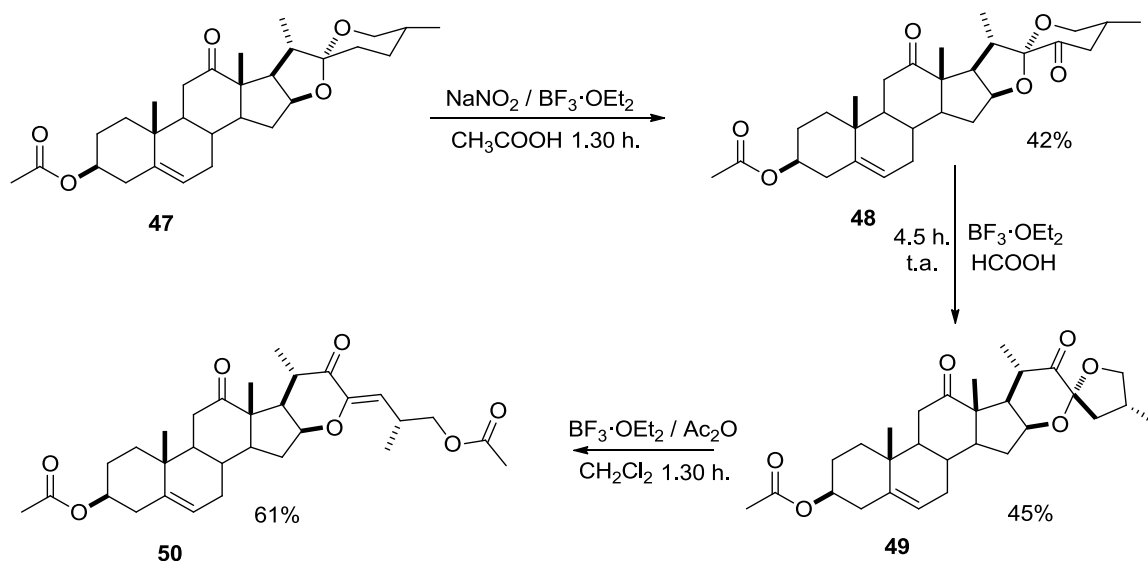
Caracterizar los compuestos obtenidos mediante métodos espectroscópicos y físicos.

Proponer el mecanismo de reacción y analizar la estereoquímica de los nuevos productos obtenidos.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Síntesis y caracterización del compuesto 50

La síntesis del nuevo derivado colestánico **50** a partir de acetato de botogenina (**47**) se realizó de acuerdo al esquema 14. Para ello el compuesto **47** se oxidó utilizando las condiciones de oxidación de Barton,⁵⁰ obteniendo la nueva 23-cetobotogenina **48** en 42% de rendimiento.



Esquema 14. Obtención del compuesto **50**.

El compuesto **48** se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión 204-206 °C. El espectro de masa baja resolución mostró el ión molecular 485.35 [$\text{M}^+ + 1$], además la obtención de este compuesto se confirmó mediante el análisis de RMN ^1H y ^{13}C (Figuras 4 y 5).

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 4) del compuesto **48** en 5.41 ppm se observa una señal múltiple asignada para 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 ($J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 11.2$ Hz) y ($J_{gem} = 11.2$ Hz y $J_{26ec-25ax} = 3.3$ 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 0.94 ppm respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 5) se observan señales en 212.9 ppm y 201.6 ppm, confirmando la presencia de los carbonilos de cetona de las posiciones 12 y 23 respectivamente, también se encuentra la señal en 170.48 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 **48**, 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 14), Obteniendo el compuesto **49** en rendimientos del 45% y recuperación de la materia prima **48** en 28%. El nuevo derivado esteroideal **49** se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión de 197-199 °C, la estructura de este compuesto se confirmó mediante los experimentos de RMN ^1H y ^{13}C .

En la figura 4 se muestra la comparación de los espectros de ^1H de los compuestos **48** y **49**, en los que se observa, que uno de los cambios más significativos en el derivado **48** son los hidrógenos diastereotópicos H-26a y H-26b que por formar parte de un anillo de cinco miembros aparecen como dos señales doble de dobles con ($J_{gem} = J_{26a-25} = 7.6$ Hz) y ($J_{gem} = J_{26b-25} = 8.5$ Hz) en 4.15 ppm y 3.54 ppm respectivamente.

Comparando los espectros de RMN de ^{13}C (Figura 5), de los compuestos **48** y **49** se observan cambios significativos en las dos señales de los grupos carbonilos el C-26 en el compuesto **49** se desplaza a mayor frecuencia 75.4 ppm mientras que el C-16 se desplaza a campos más altos 71.3 ppm en comparación con la misma señal en el isómero **48**, otro cambio indicativo de que la isomerización se había realizado, fue la señal del CH_3 -18, el cual anteriormente aparecía en 15.7 ppm y para el compuesto **49** se desplaza a menor frecuencia en 13.8 ppm.

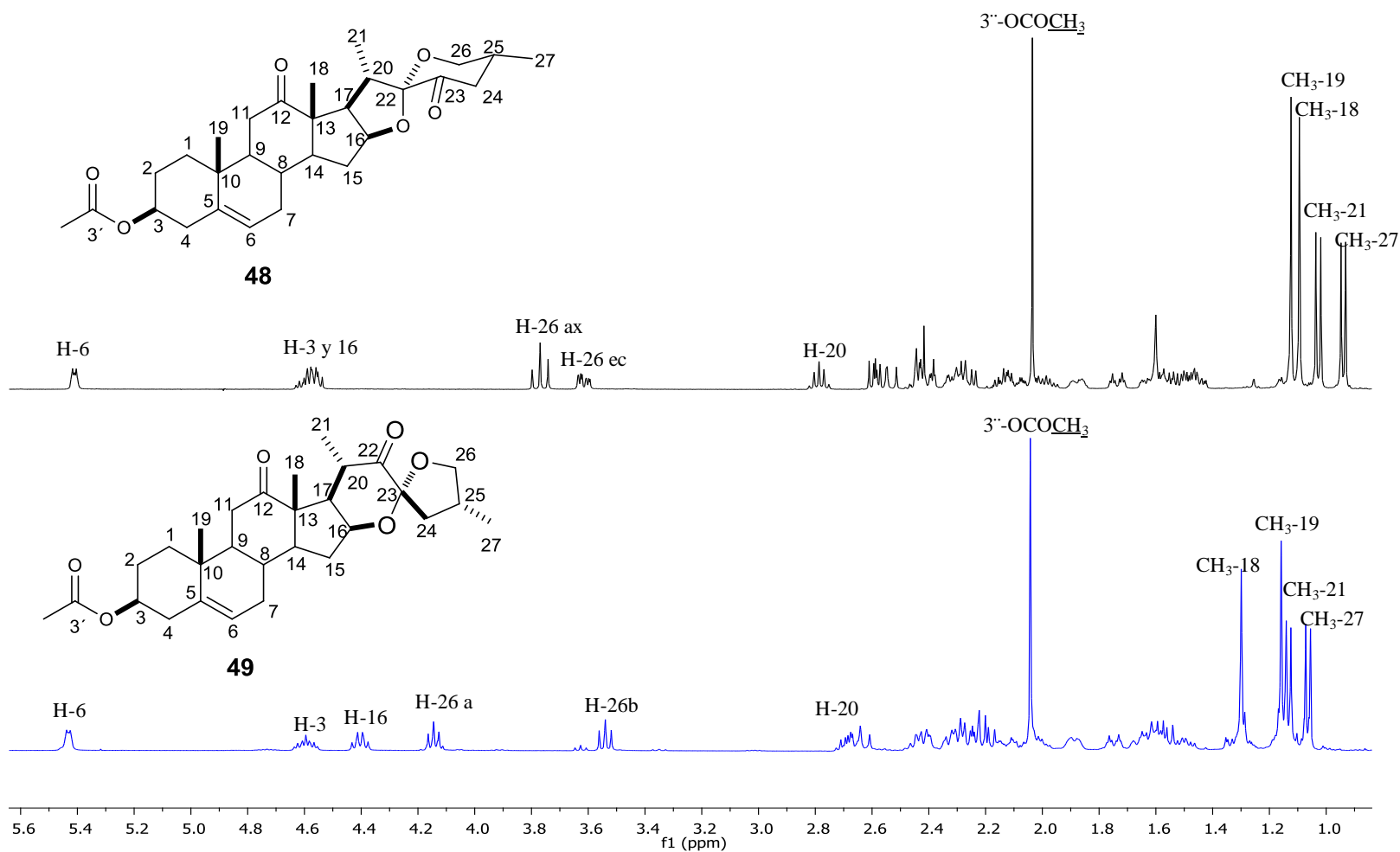


Figura 4. Espectros de RMN ¹H (400 MHz) de los compuestos **48** y **49** en CDCl₃.

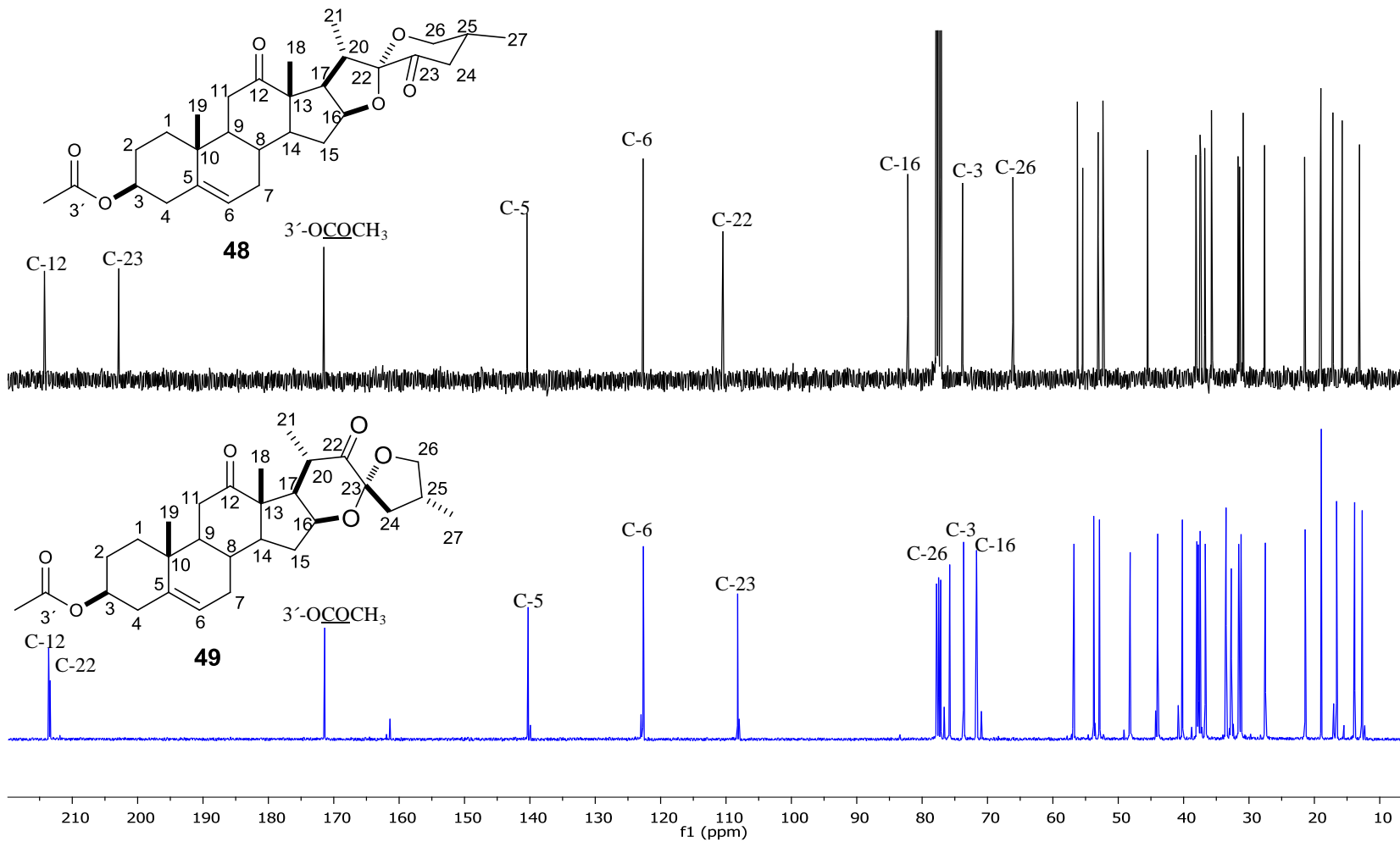


Figura 5. Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz) de los compuestos **48** y **49** en CDCl_3 .

Para el caso del compuesto **49** se obtuvieron cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X mediante el método de evaporación lenta en Hexano/AcOEt 9:1, de tal forma que el análisis de la estructura cristalina permitió confirmar la estructura de este compuesto, además no se observó epimerización en los C-20 y C-25, pero si se confirmó que el producto obtenido es el que presenta configuración *R* en el átomo de carbono 23 de la fusión espirocetálica acorde con lo reportado para otros análogos (Figura 6).

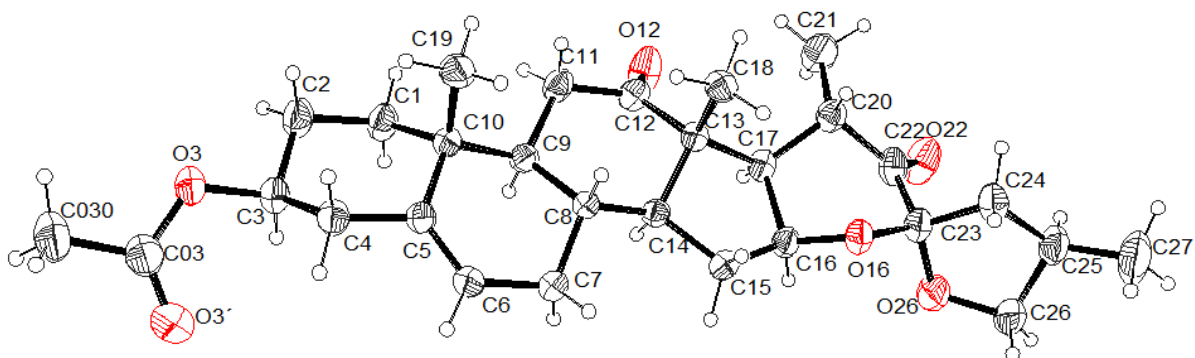
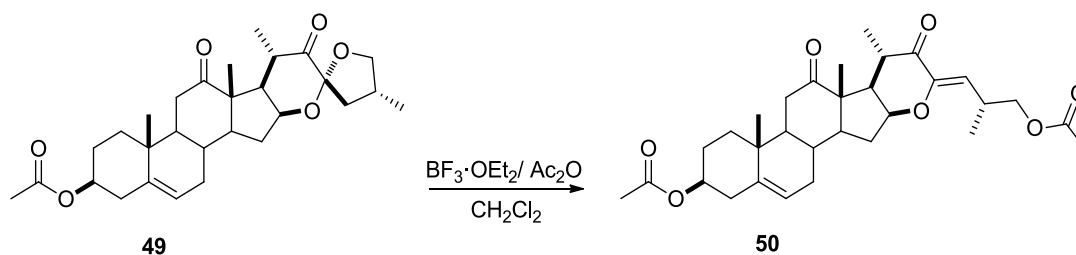


Figura 6. Perspectiva molecular del compuesto (23*R*,25*R*)-3β-acetoxi-16 β,23:23,26-diepoxicolestán-5-en-22-ona (**49**).

Continuando con nuestra ruta de síntesis planteada en el esquema 14, el 22-ceto-23-espirocetal (**49**) se hizo reaccionar con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ utilizando la misma metodología previamente desarrollada en nuestro grupo de trabajo⁵¹ para el derivado análogo de hecogenina **44**; observando que bajo estas condiciones de reacción al igual que el análogo de hecogenina, el compuesto **49**, produce regio y estereoselectivamente el derivado colestánico **50** en 61% de rendimiento (Esquema 15).

Como ya se mencionó en los antecedentes el derivado colestánico **39** de la serie 25S análogo al producto **50**, ha sido descrito en nuestro grupo de trabajo en rendimiento del 25% bajo catálisis de HCl (g) (Esquema 11).



Esquema 15. Apertura regio y estereoselectiva del compuesto **50**.

El compuesto **50** se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión 132-134 °C. El espectro de infrarrojo mostró bandas de absorción características para carbonilos correspondientes: 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 masa de alta resolución para este compuesto mostró el ion molecular 527.3008 [$\text{M}^+ + 1$].

La asignación estructural inequívoca del compuesto **50** se realizó mediante el uso combinado de las técnicas espectroscópicas de RMN en una y dos dimensiones. En el espectro de RMN de ^1H (Figura 7) se observa una señal doble a campos bajos características de hidrógenos vinílicos en 5.68 ppm con ($J_{24-25} = 9.3$ Hz) y una múltiple en 5.44 ppm asignada a H-24 e H-6 respectivamente. Además los hidrógenos diasterotópicos

de la posición 26 se observan como una señal doble de dobles en 3.96 ppm confirmando la apertura de uno de los anillos de la cadena terminal. También se observan dos señales múltiples en 2.97 ppm y 2.60 ppm que fueron asignadas a los H-25 y H-20. El CH₃-21 muestra una señal doble en 1.19 ppm con $J=6.5$ Hz debido al acoplamiento con el H-20.

En el espectro de RMN de ¹³C de **50** (Figura 8) se observaron las 31 señales esperadas, localizando en 212.2 ppm, 199.2 ppm, 150.8 ppm y 117.7 ppm las señales que fueron asignadas a los átomos de carbono C-12 y al sistema del carbonilo α,β -insaturado localizado sobre C-22, C-23 y C-24 respectivamente.

La asignación inequívoca de los átomos de hidrógeno se realizó con ayuda del experimento COSY (ver apéndice RMN) el cual mostró correlación del H-16 en 4.14 ppm con H-15a, e H-21. Adicionalmente H-24 en 5.68 ppm correlacionó con el H-25 a su vez los hidrógenos diastereotópicos de C-26 en 3.96 ppm mostraron correlación con el H-25.

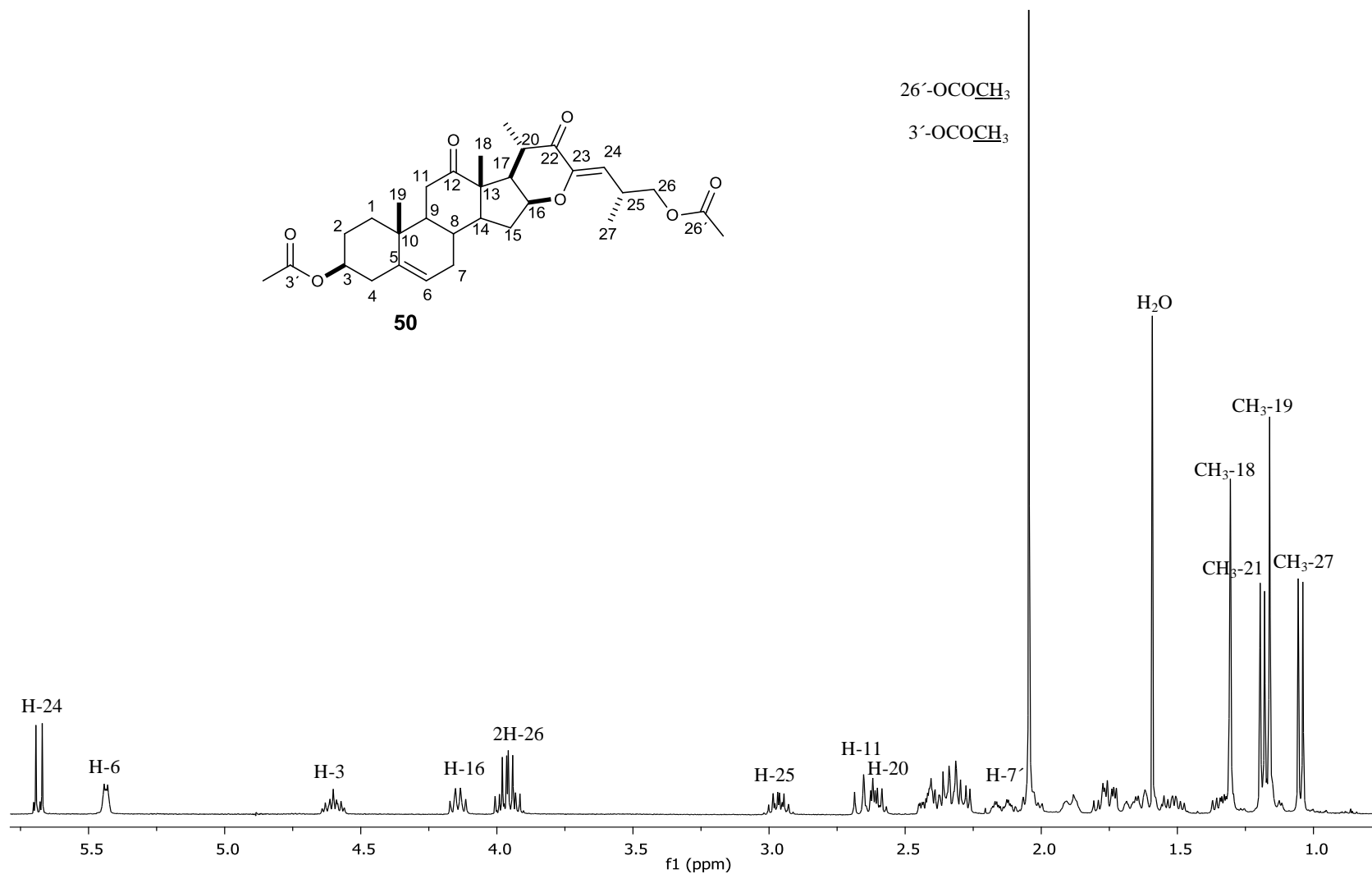


Figura 7. Espectro de RMN ¹H (400 MHz) para **50** en CDCl₃.

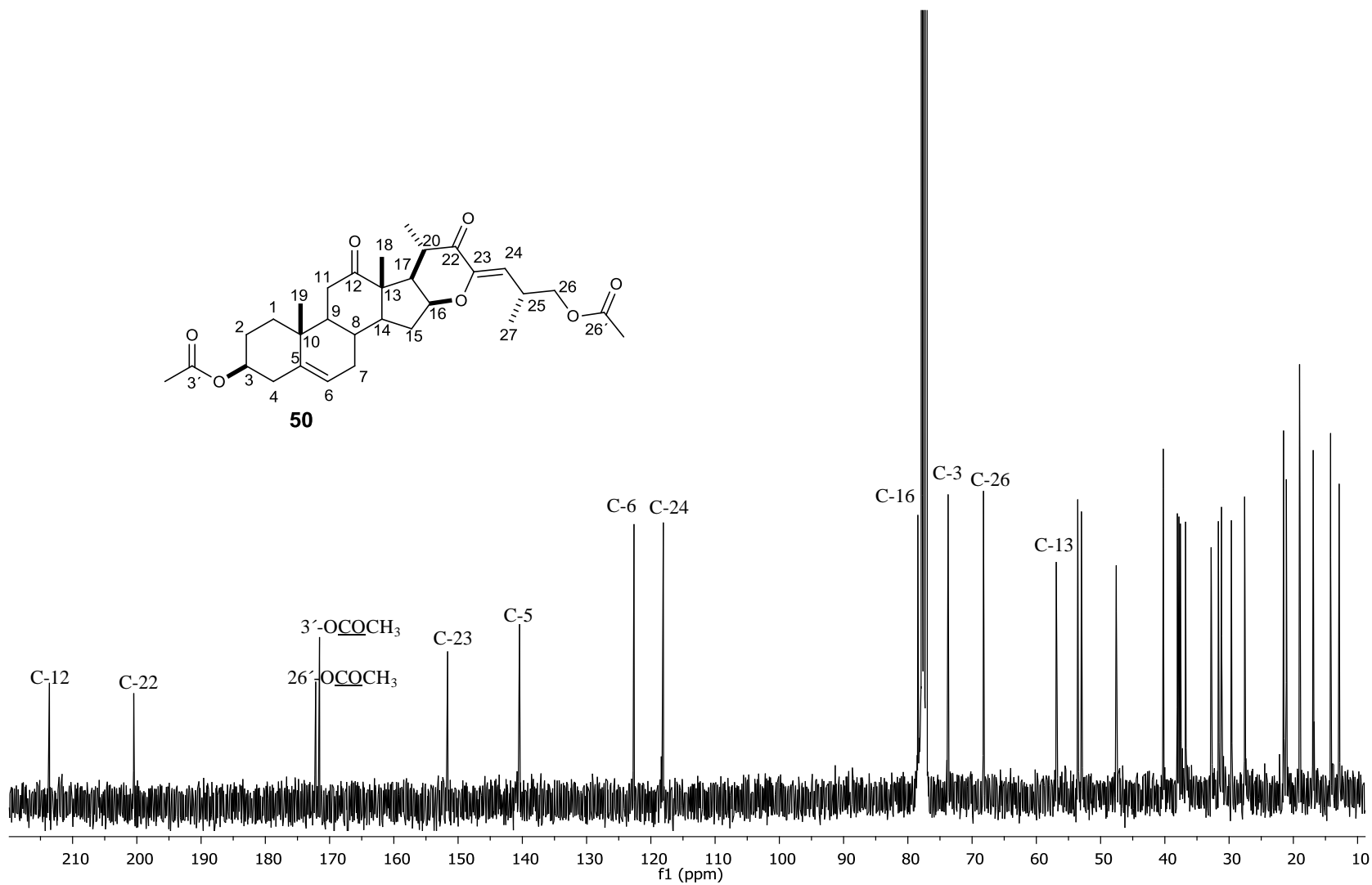


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) para **50** en CDCl_3 .

El experimento HMBC (Figura 9) permitió establecer correlaciones heteronucleares (H-C) a larga distancia (2, 3 y a 4 enlaces) y resultó de gran utilidad para la asignación inequívoca de los carbonos cuaternarios de tal forma que se observaron las siguientes correlaciones: A tres enlaces el CO-22 en 199.2 ppm correlacionó con el Me-21 y el H-24 en 1.19 ppm y 5.68 ppm respectivamente. El CO-12 en 212.3 ppm mostró correlación con Me-18, H-11 axial y H-11 ecuatorial respectivamente, mientras que para el C-5 en 139.7 ppm se observó correlación en 1.16 ppm con el Me-19.

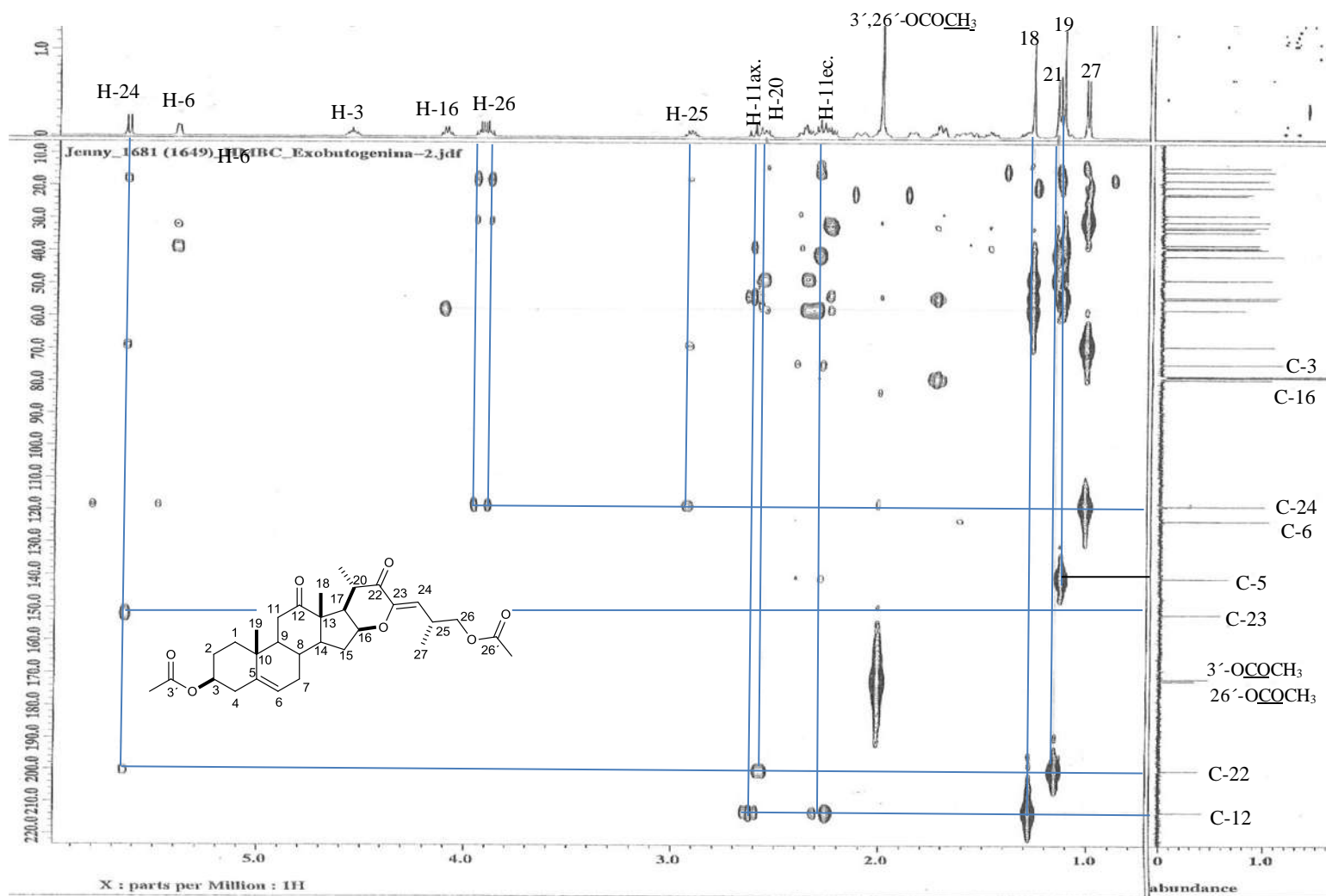


Figura 9. Experimento HMBC del compuesto 50 en CDCl_3 .

En nuestro interés por obtener más información acerca de la estereoquímica del doble enlace localizado en C₂₃-C₂₄. Una solución del compuesto **50** se sometió a evaporación lenta en una fase móvil Hexano/AcOEt 9:1 obteniendo cristales adecuados para difracción de rayos-X. El compuesto cristalizó en sistema cristalino ortorrómbico con grupo espacial P2₁2₁2₁ con dos moléculas por celda unitaria. En la figura 10 se observa que la configuración en los centros estereogénicos C-20*S* and C-25*R* se mantiene intacta, además mediante el análisis estructural se asignó estereoquímica *Z* en el doble enlace C₂₃-C₂₄ (Figura 10). La fusión de los anillos A/B, B/C, C/D es *trans* mientras que para los D/E es *cis*. La distancia de enlace para C5-C6 y C23-C24 es de 1.347 (6) Å y 1.335 (8) Å respectivamente confirmando la existencia de los dobles enlaces en estas posiciones, otras distancias características son 1.212 (16) Å y 1.219 (7) Å para C12=O12 y C22=O22.

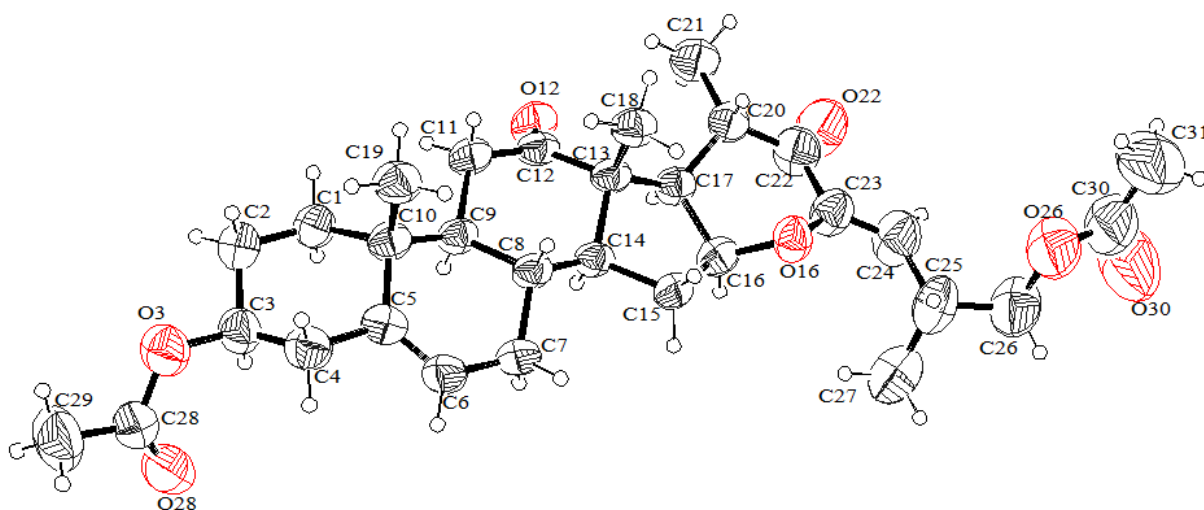
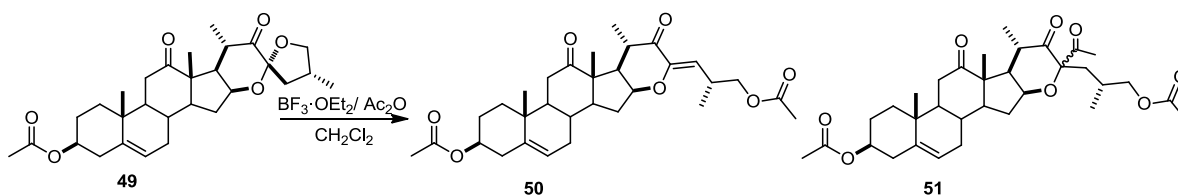


Figura 10. Estructura molecular de (23*Z*,25*R*)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-5,23-dien-12,22-diona (**50**). Con elipses al 35% de probabilidad, la otra molécula se omitió por claridad.

Para el caso de la apertura del compuesto **49**, adicionalmente se observó mediante placa cromatográfica la formación de un nuevo compuesto minoritario **51** (Esquema 16), el cual se aisló mediante cromatografía en columna, en un rendimiento alrededor del 8%. En la figura 11 se muestra el análisis de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C lo cual permite sugerir una estructura acilada en el C-23. La obtención de este compuesto fue de gran utilidad para confirmar el mecanismo propuesto en el esquema 17.



Esquema 16. Apertura del compuesto **48**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 11) del subproducto **51** se observa una señal doble a campo bajo característica de hidrógenos vinílicos en 5.42 ppm ($J_2 = 4.7$ Hz) asignada a H-6 respectivamente. Además, los hidrógenos diastereotópicos de la posición 26 se observan como una señal doble de dobles en 4.14 ppm, confirmando la apertura del anillo F de la cadena terminal. Adicionalmente, se observa una señal simple en 2.22 ppm que integra para tres hidrógenos y cuyo desplazamiento químico sugiere la presencia de un metilo de acilo. En el espectro de RMN de ^{13}C de **51** (Figura 11) se observan 33 señales, localizando en 214.28 ppm, 199.05 ppm y 186.54 ppm tres señales de grupos carbonilos, también se observan dos señales en 171.97 y 171.55 ppm que corresponden a carbonilos de acetilo, con lo que podemos sugerir una estructura acilada en C-23.

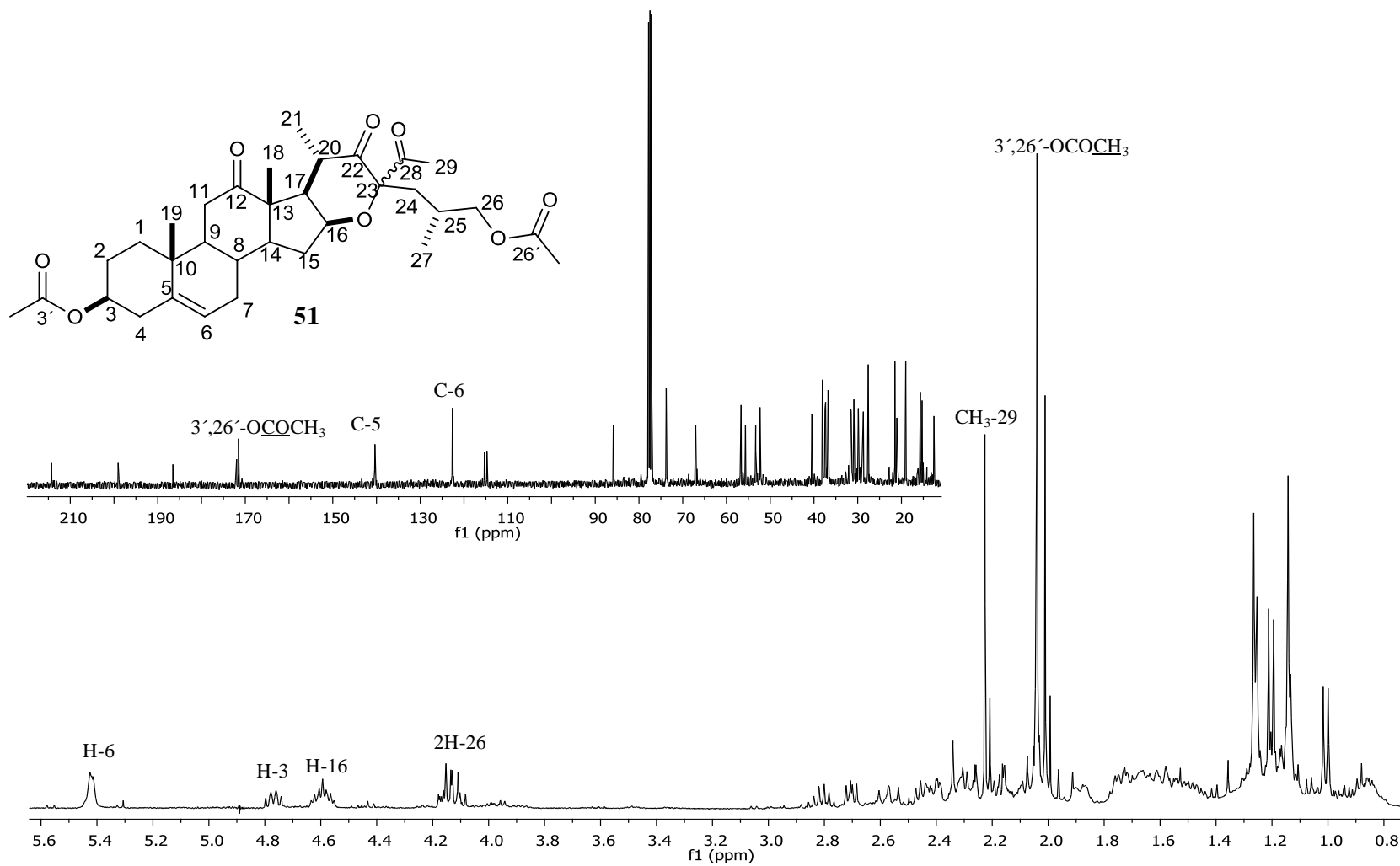
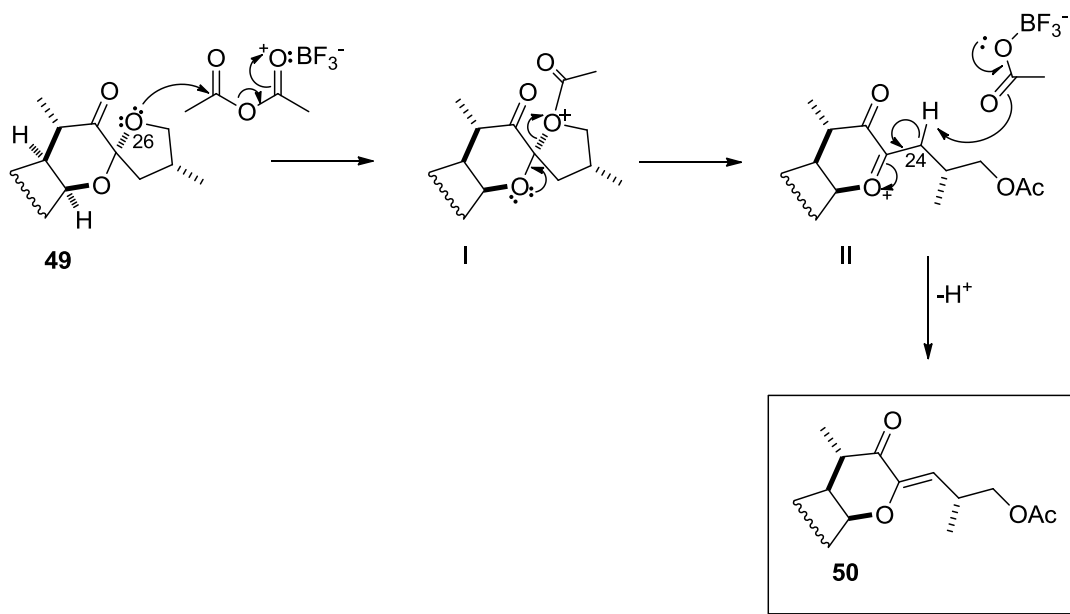


Figura 11. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) y ^{13}C (100 MHz) para **51** en CDCl_3 .

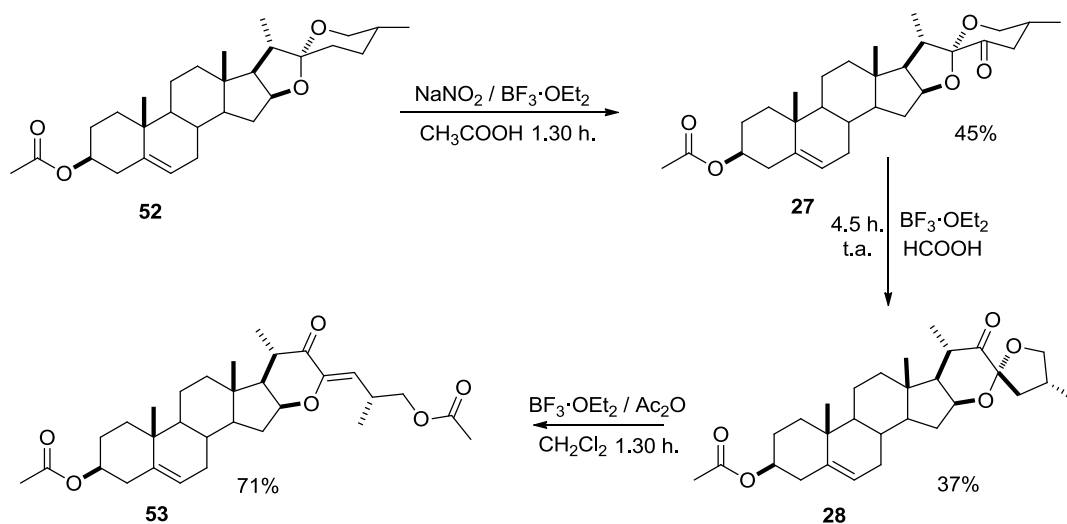
El esquema 17, se propone un mecanismo para la formación del compuesto **50**. Como primer paso se sugiere que la apertura del anillo F es promovida por una molécula de anhídrido acético activada por el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, produciendo el ion oxonio **I**. Enseguida el anillo de tetrahydrofurano sufre una apertura con la posterior abstracción del protón en C-24 justificando la formación de la cetona α, β insaturada **50**. En este mecanismo se sugiere que el anhídrido acético se aproxima al átomo de oxígeno del lado opuesto al grupo metilo en C-25; esta aproximación es más difícil en derivados de la serie 25*S* y esa es la razón por la que en previos reportes⁴⁹ se describió que el compuesto **30** (Esquema 11), únicamente reacciona mediante el uso de catalizadores ácidos próticos fuertes (por ejemplo, HCl). La reacción es completamente *Z*-estereoselectiva y la razón de esto es la preferencia del intermediario **II** que asume la conformación que se muestra en el esquema 17 ya que una conformación alternativa conllevaría al isómero *E* el cual sería más alto en energía. Para poder validar esta propuesta del mecanismo, se realizó un experimento adicional que consistió en promover la reacción en ausencia de anhídrido acético, sin embargo bajo estas condiciones únicamente se observó la isomerización del compuesto **49** a la 23-ceto-sapogenina **48**; equilibrio confirmado mediante el análisis del crudo de reacción por RMN, este experimento confirmó el equilibrio entre 23-ceto-sapogeninas y 22-ceto-23-espirocetales en medio ácido previamente reportado por Morzycki y colaboradores.⁴⁰ Finalmente la obtención del compuesto 23-acilado **51** apoya el mecanismo propuesto en el esquema 17 ya que proporciona evidencia acerca de la activación del anhídrido acético en presencia del ácido de Lewis.



Esquema 17. Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **50**

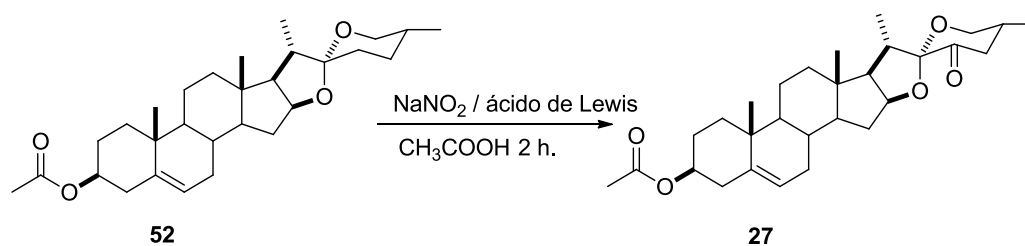
4.2 Síntesis y caracterización del compuesto 53

Continuando con los objetivos planteados se procedió a desarrollar la metodología de síntesis planteada en el esquema 18.



Esquema 18. Obtención del compuesto 53.

Por lo anterior se procedió a obtener la 23-ceto-diosgenina 27 empleando las condiciones de oxidación de Bartón⁵⁰ nitrito de sodio, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en ácido acético, sin embargo, bajo estas condiciones se observó que el compuesto 27 solo se obtenía en rendimientos del 7 %, por lo tanto se realizaron varios ensayos utilizando diferentes soportes de purificación y ácidos de Lewis, además de variar los equivalentes de NaNO_2 y del ácido de Lewis. En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos para estos ensayos, el mejor rendimiento se obtiene cuando se utilizan 4 equivalentes de NaNO_2 y 3.71 equivalentes $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y utilizando como soporte de purificación alúmina Brockman III neutra.



Esquema 19. Oxidación de acetato de diosgenina **52**.

Tabla 1 Rendimientos de la oxidación de la 23-ceto-diosgenina **27**.

Método	Purificación	rendimiento
11.5 eq NaNO_2 / 6.3 eq $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Sílica 70-230	8 %
8 eq NaNO_2 / 8 eq TiCl_4	Sílica 70-230	-
8 eq NaNO_2 / 8 eq $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Sílica 70-230	7 %
8 eq NaNO_2 / 8 eq TiCl_4	Alúmina brockman III neutra	-
8 eq NaNO_2 / 8 eq $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Alúmina brockman III neutra	12 %
4 eq NaNO_2 / 4 eq $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Sílica 70-230	6 %-
4 eq NaNO_2 / 4 eq TiCl_4	Sílica 70-230	-
8 eq NaNO_2 / 4 eq TiCl_4	Sílica 70-230	-
8 eq NaNO_2 / 2 eq TiCl_4	Sílica 70-230	32%
4 eq NaNO_2 / 3.71 eq $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Alúmina brockman III neutra	45%

El compuesto **27** se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión 184-186 °C; (literatura 184.5-186.5) y su obtención se confirmó mediante la comparación con los datos espectroscópicos de RMN reportados en la literatura.^{40a}

Una vez confirmada la obtención de **27**, se realizó la reacción de isomerización mediante tratamiento con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y ácido fórmico durante 4.5 h (Esquema 18), obteniendo en un rendimiento del 37% el compuesto **28** y 33% de recuperación de la materia prima **27**. El derivado esteroideal **28** se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión de 168-170 °C; literatura (171-173 °C)^{40b} y la estructura se confirmó mediante la comparación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C ya reportados.^{40b}

En la figura 13 se muestra la comparación de ^1H de los compuestos **27** y **28**, en los que se puede observar que uno de los cambios más significativos en el compuesto **28** 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 y 3.55 ppm con ($J_{gem} = J_{26a-25} = 7.6 \text{ Hz}$) y ($J_{gem} = J_{26b-25} = 8.2 \text{ Hz}$) respectivamente.

En los espectros de RMN de ^{13}C (Figura 13), de los compuestos **27** y **28** se observa la señal del grupo carbonilo presente en cada uno de los compuestos isoméricos, también la señal del grupo carbonilo del acetato en C-3, También observamos algunos cambios significativos, como en la señal del carbonilo de cetona de **28** que ahora se encuentra a frecuencias más altas C-22 (214.36 ppm) en comparación con la del C-23 (203.08 ppm) de su isómero **27**. Observamos un cambio significativo en la señal del C-26 (75.71 ppm) la cual se desplaza a mayor frecuencia respecto a **27**, en contraste la señal que corresponde a C-16 (73.24 ppm) se muestra ahora a menor frecuencia.

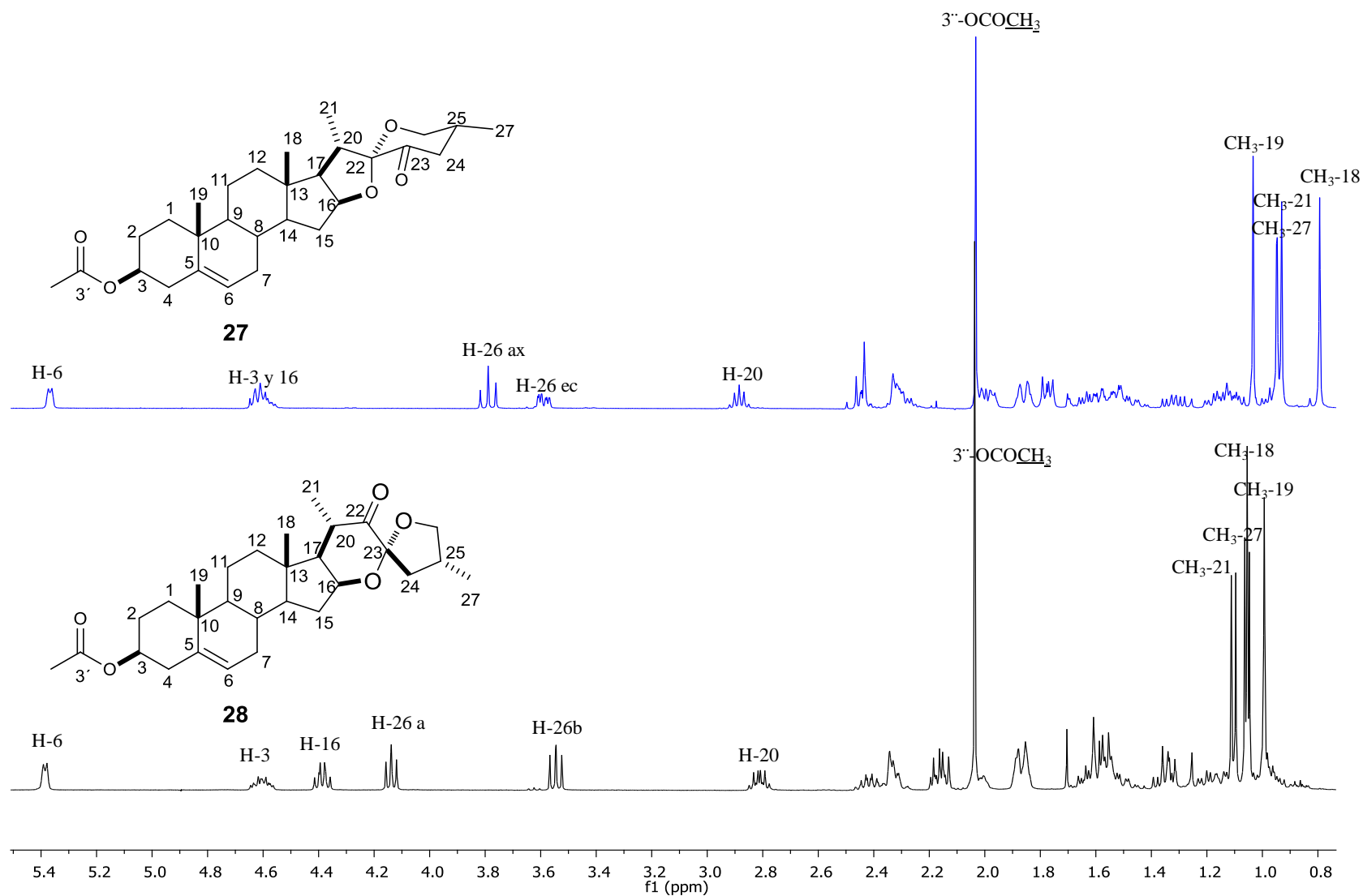


Figura 12. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de los compuestos **27** y **28** en CDCl_3 .

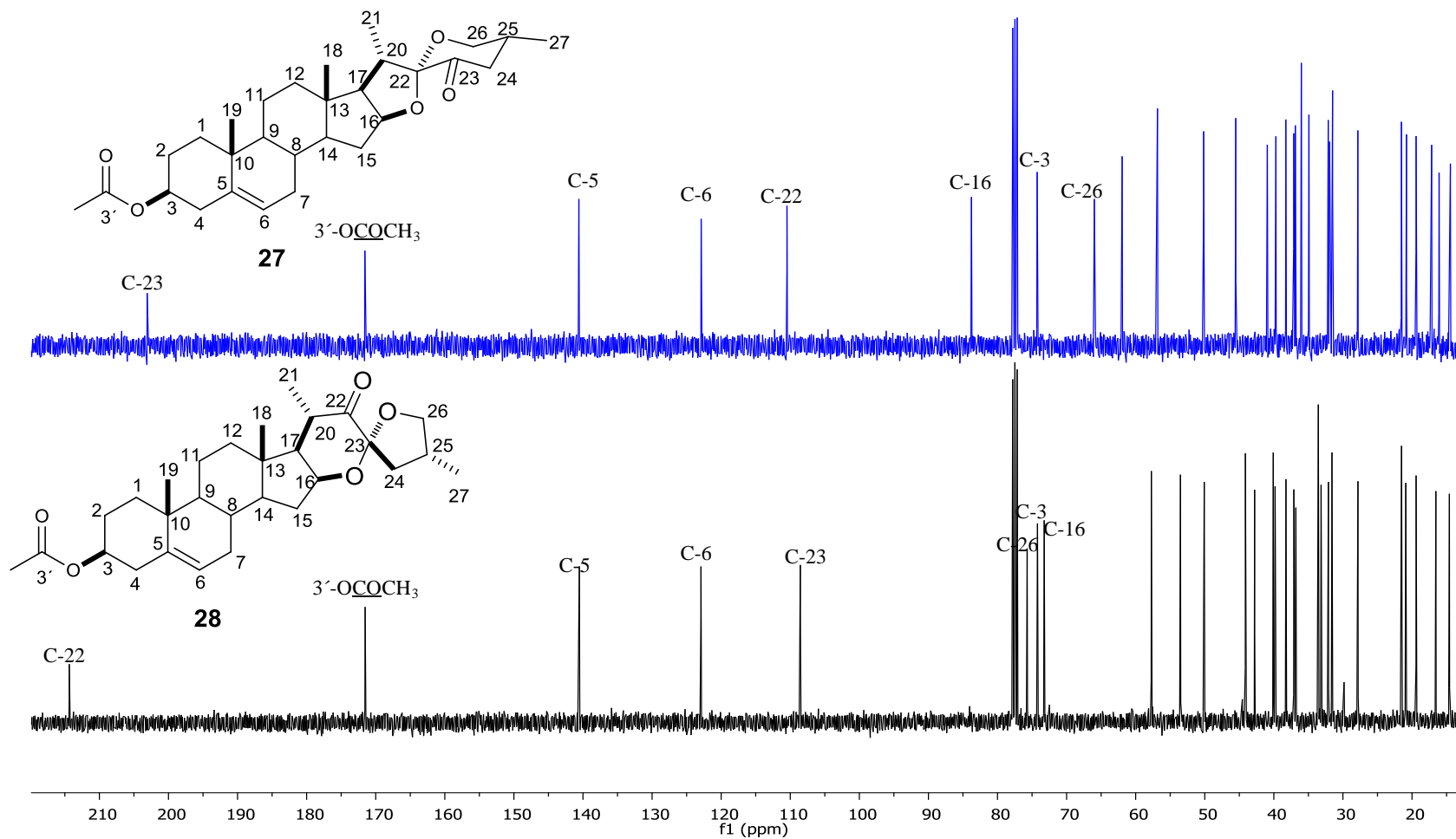


Figura 13. Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz) de los compuestos **27** y **28** en CDCl_3 .

Una vez aislado y caracterizado el compuesto **28**, se sometió a iguales condiciones de apertura que el 23-espirostano de botogenina **49**, observando nuevamente que bajo estas condiciones de reacción el compuesto **28** produce como único producto el compuesto **53** en rendimiento del 71% después de su purificación mediante cromatografía en columna.

La asignación de las señales del nuevo compuesto **53** se realizó con ayuda de las técnicas espectroscópicas; el espectro de infrarrojo para este compuesto mostró bandas de absorción características para carbonilos: el éster en C-3 y la cetona α,β -insaturada en 1731 y 1643 cm^{-1} respectivamente. El compuesto se obtuvo en forma de una laca amarilla.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 14) se observa una señal doble a campo bajo característica de hidrógenos vinílicos en 5.60 ppm con ($J_{24-25} = 9.3$ Hz) y una señal múltiple en 5.39 ppm asignada a H-24 e H-6 respectivamente. Además se observa otra señal múltiple correspondiente a H-3 base de acetato en 4.61 ppm. También se observa una señal doble de dobles asignada a H-16 en 4.13 ppm. Los hidrógenos diastereotópicos de la posición 26 producen una señal doble de dobles en 3.96 ppm confirmando la apertura de uno de los anillos de la cadena terminal, las señales múltiples en 2.97 ppm y 2.72 ppm se asignaron a H-25 y H-20 respectivamente, la señal simple que integra para 6 hidrógenos se asignó a las señales de los dos metilos de acetato sustituidos en C-3 y C-26; las señales simples de los metilos angulares Me-18 y Me 19 se encuentran en 1.00 ppm y 1.06 ppm, mientras que las señales dobles de Me-21 y Me-27 se asignaron en 1.15 ppm y 1.04 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **53** (Figura 15) se observaron las 31 señales esperadas, localizando en 201.2 ppm una señal que se asignó al carbonilo α, β -insaturado C-22, así como en 172.1 y 171.6 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 152.3 ppm y 117.1 ppm respectivamente.

La asignación de esta estructura se realizó con ayuda de los experimentos DEPT, HETCOR, COSY y HETCOR a larga distancia.

El experimento HETCOR a larga distancia (ver apéndice) permitió establecer correlaciones heteronucleares (C-H) a 2 ó 3 enlaces siendo de gran utilidad para la asignación de carbonos cuaternarios, por ejemplo el C-10 en (36.8 ppm) muestra una correlación a dos enlaces con el Me-19 en 1.06 ppm, también la correlación del carbono cuaternario 13 en (42.82 ppm) mostró correlación a dos enlaces con el Me-18 en 1.00 ppm. La asignación inequívoca del Me-21 en 1.15 ppm se realizó por la correlación que mostró a tres enlaces con C-22 en (201.22 ppm). Otra correlación observada a tres enlaces fue la del C-5 en (140.6 ppm) con la señal simple en 1.06 asignada a Me-19.

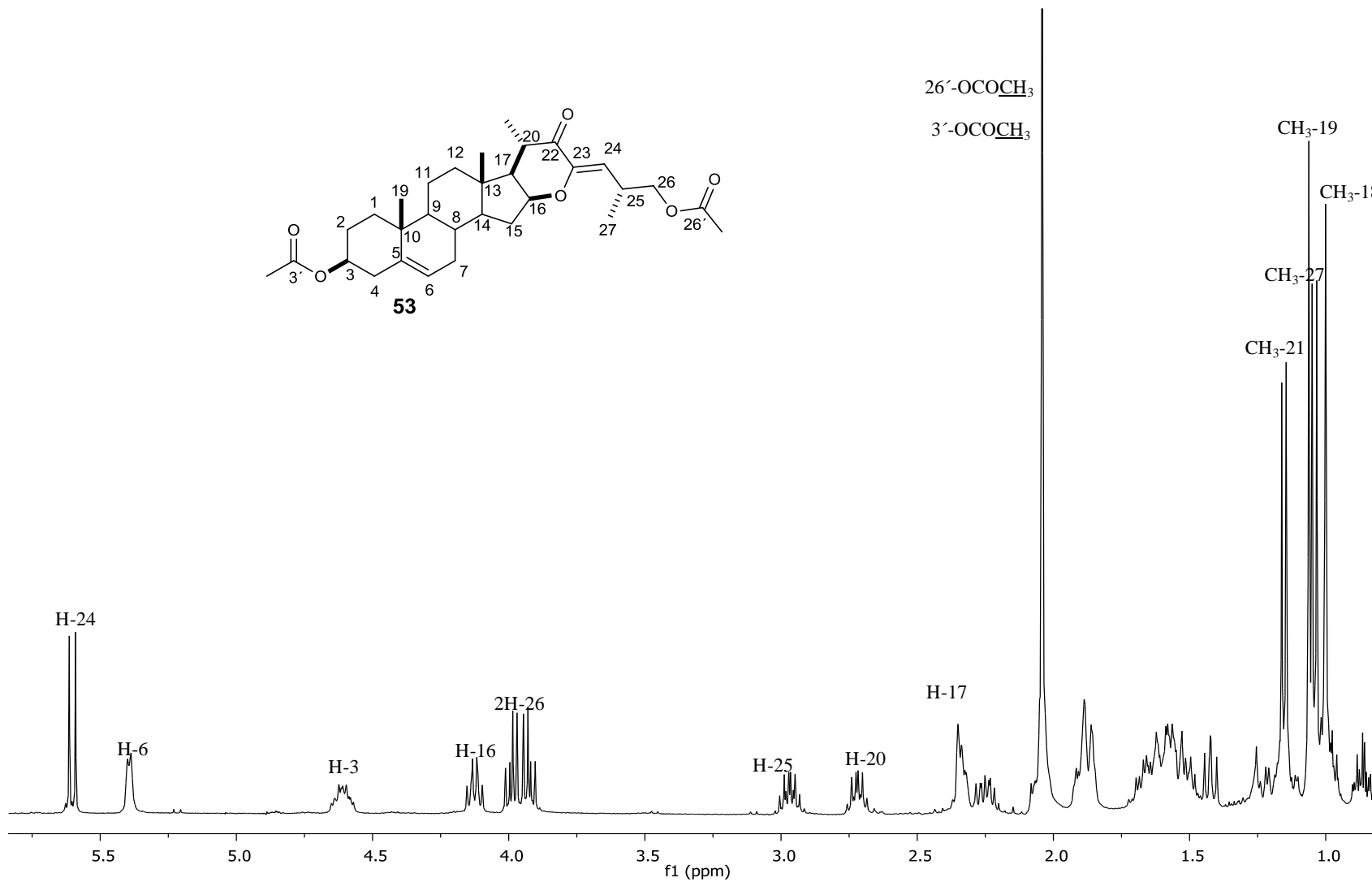


Figura 14. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para **53** en CDCl_3 .

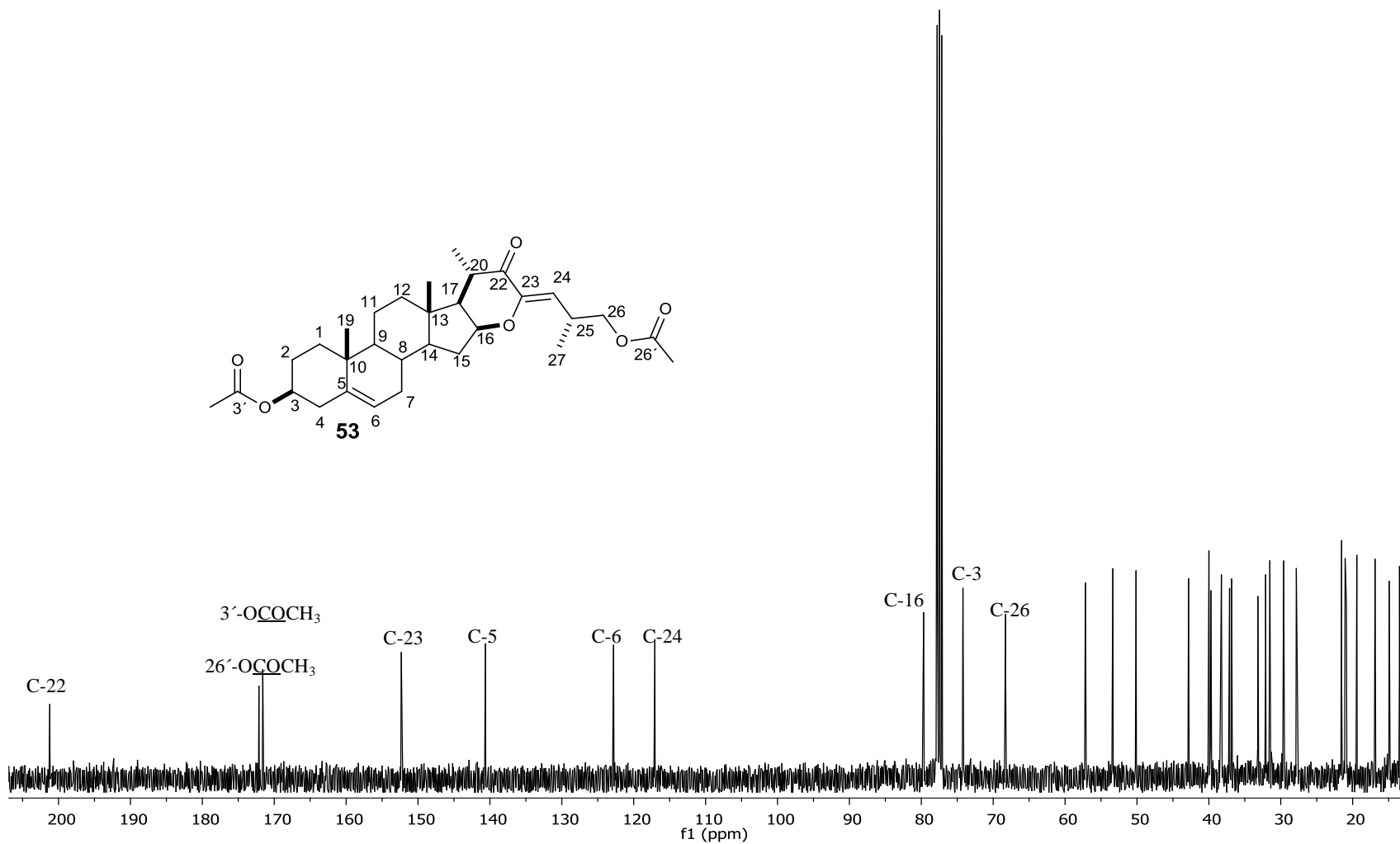
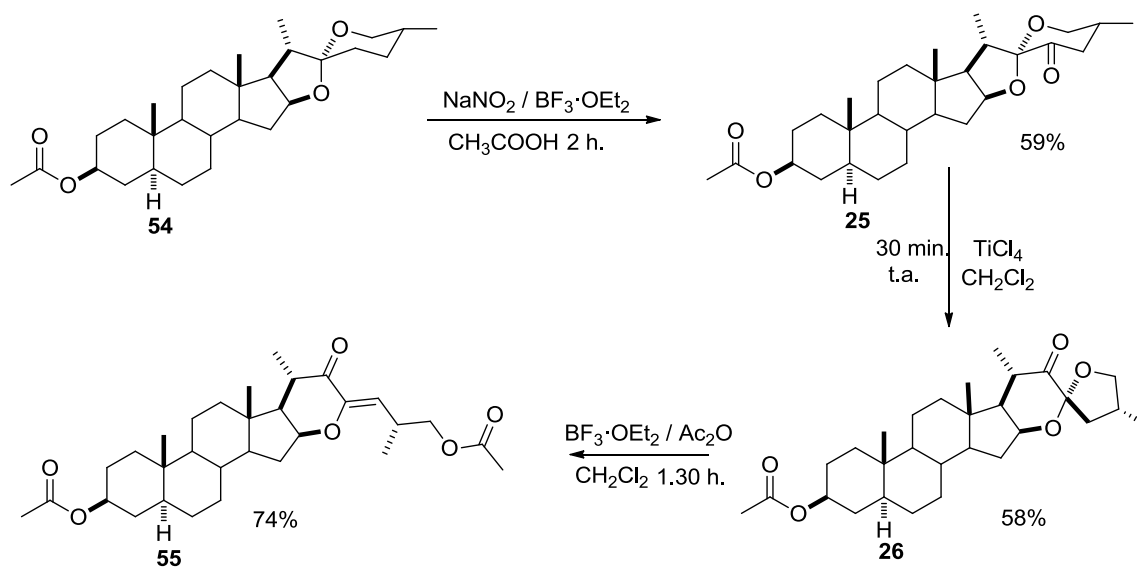


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) para **53** en CDCl_3 .

4.3 Síntesis y caracterización del compuesto 55

En relación a la síntesis del análogo colestánico **55** a partir del acetato de tigogenina **53**; se inició con la obtención de **25** mediante la metodología del esquema 19; para ello **54** se oxidó obteniendo **25** en rendimiento del 59%. (Esquema 20).



Esquema 20. Obtención del compuesto **55**

La 23-cetona **25** se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión 224-227 °C, literatura (226-228 °C).^{40c} La obtención de este compuesto se confirmó mediante comparación de sus datos de RMN ^1H y ^{13}C ya reportados (Figura 16).^{40c}

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 16) del compuesto **25** en 4.68 ppm se observa una señal múltiple correspondiente a H-3 base de acetato, en 4.60 ppm otra señal múltiple asignada a H-16. Además en 3.79 ppm y 3.59 ppm se encuentran dos señales, doble de dobles ($J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 11.3$ Hz) y ($J_{gem} = 11.2$ Hz y $J_{26ec-25ax} = 4.6$ Hz) que corresponden a los hidrógenos diastereotópicos H-26 axial y H-26 ecuatorial respectivamente. En 2.02 ppm, 0.84 ppm y 0.76 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. Las señales de los metilos secundarios 21 y 27 se asignaron en 0.94 ppm y 0.92 ppm respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 17) se observan señales en 203.12 ppm, asignada al carbonilo de cetona 23, en 171.75 ppm la señal correspondiente al carbonilo del grupo acetilo sustituido en C-3. En 110.45 ppm se asignó la señal característica del carbono cetálico C-22.

Una vez confirmada la obtención del producto **25**, se realizó la reacción de isomerización de éste compuesto con TiCl_4 en CH_2Cl_2 durante 4.5 h (Esquema 20), Obteniendo el compuesto **26** con un rendimiento del 58% y 22% de recuperación de la materia prima **25**.

El compuesto **26** se obtuvo en forma de sólido blanco con punto de fusión de 172-174 °C, y la estructura de este compuesto también se asignó por comparación con la RMN ^1H y ^{13}C reportada en la literatura.³⁸

En la figura 16 se muestra la comparación de los espectros de ^1H de los compuestos **25** y **26**, en los que al igual que los derivados análogos anteriores, se observan cambios significativos en los hidrógenos diastereotópicos H-26a y H-26b de **26**, que por formar parte de un anillo de cinco miembros aparecen como dos señales doble de dobles con ($J_{gem} = J_{26a-25} = 7.6$ Hz) y ($J_{gem} = J_{26b-25} = 8.2$ Hz) en 4.14 ppm y 3.55 ppm respectivamente.

Comparando los espectros de RMN de ^{13}C (Figura 17), de los compuestos **25** y **26** se observan cambios significativos en la señal del carbonilo C-26 en el compuesto **26** se desplaza a mayor frecuencia 214.45 ppm mientras que el C-16 se desplaza a frecuencias más bajas 74.02 ppm en comparación con el isómero **25**.

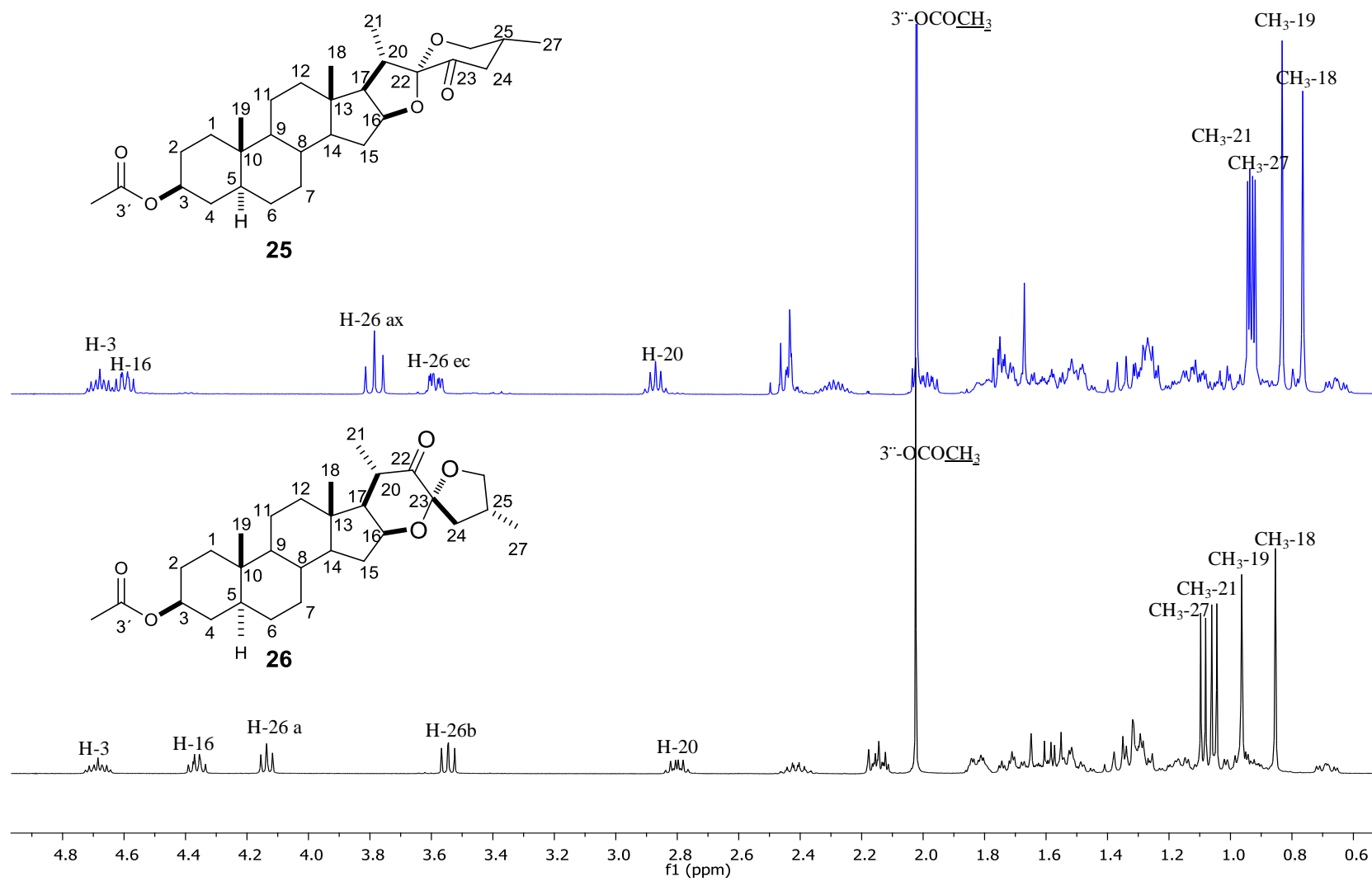


Figura 16. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de los compuestos 25 y 26 en CDCl_3 .

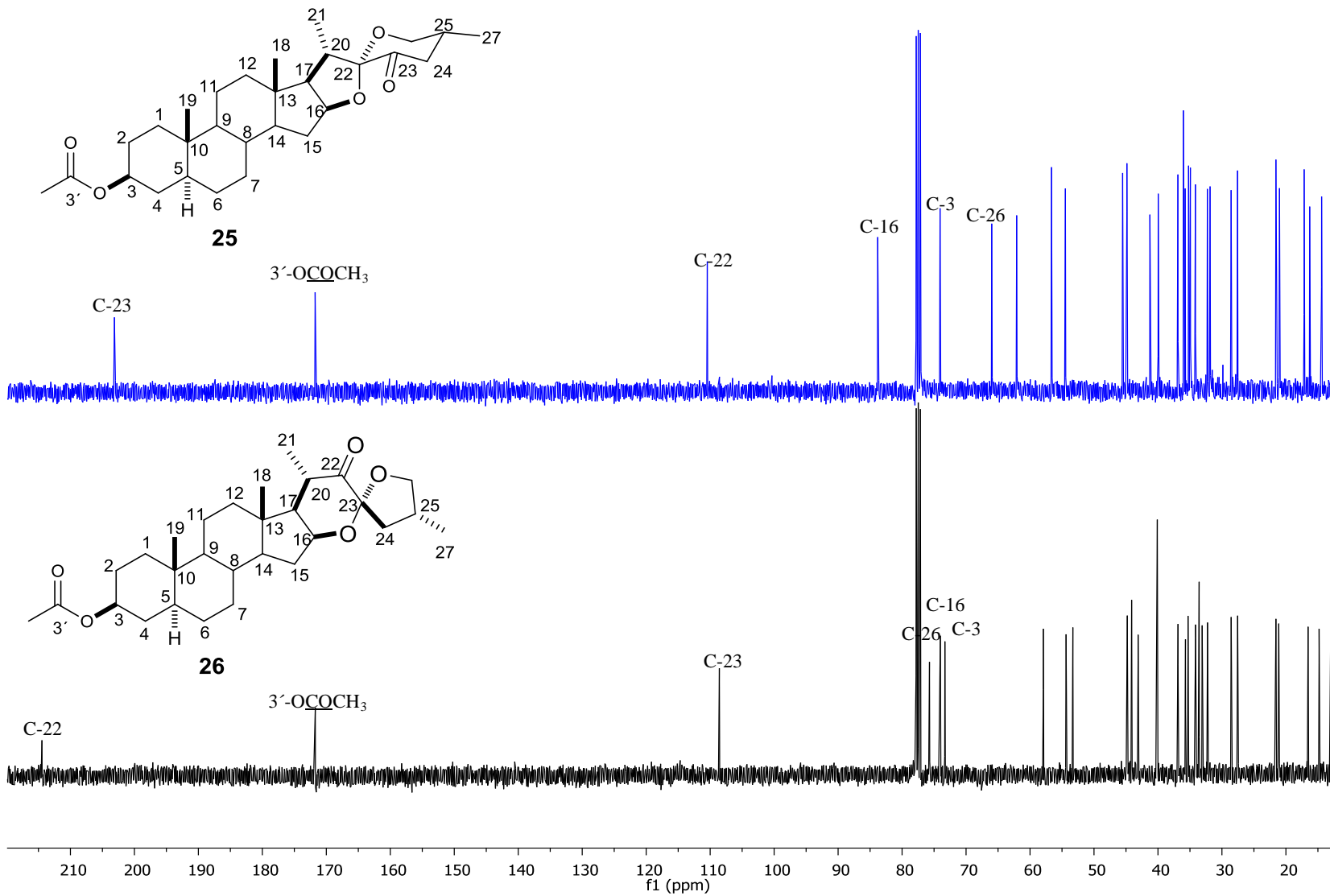


Figura 17. Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz) de los compuestos **25** y **26** en CDCl_3 .

La apertura ácida de **26** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ también formó como único producto el derivado colestánico **55** en 74% de rendimiento (Esquema 20). La asignación estructural del compuesto **55** se realizó con ayuda de las técnicas espectroscópicas. El espectro de infrarrojo para este compuesto mostró bandas de carbonilo de éster y cetonas α, β -insaturada en 1731 y 1643 cm^{-1} respectivamente. El compuesto se obtuvo en forma de una laca incolora.

El espectro de RMN de ^1H (Figura 18) del compuesto **55** también mostró el mismo patrón de señales que sus análogos **50** y **53** observando una señal doble a campo bajo característica de hidrógenos vinílicos en 5.59 ppm con ($J_{24-25} = 9.3 \text{ Hz}$) asignada a H-24 respectivamente. En 4.69 encontramos una señal múltiple asignada a H-3, en 4.10 ppm observamos la señal que se asignó a H-16. Además los hidrógenos diastereotópicos de la posición 26 se asignaron como una señal doble de dobles en 3.95 ppm confirmando la apertura del anillo F de la cadena terminal; en 2.97 ppm y 2.71 ppm encontramos dos señales asignadas a H-25 y H-20 respectivamente; las señales dobles en 1.14 ppm y 1.04 ppm se asignaron al Me-21 y Me-27 mientras que las señales simples en 0.97 ppm y 0.86 ppm corresponden a los metilos angulares Me-19 y Me-18.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **55** (Figura 19) se observaron las 31 señales esperadas, localizando en 201.2 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-26 y C-3 en 172.1 ppm y 171.7 ppm ; los carbonos olefínicos C-23 y C-24 se asignaron en 152.3 ppm y 116.9 ppm .

La asignación inequívoca de estas señales se realizó con ayuda de los experimentos DEPT, HETCOR, COSY y HETCOR larga distancia. La asignación de los carbonos cuaternarios se realizó con ayuda del experimento HETCOR a larga distancia; encontrando que el C-26 en (68.2 ppm) correlaciona a tres enlaces con el Me-27 en 1.04 ppm , además el carbonilo de acetato sustituido en la posición 3 (171.7 ppm) correlaciona a 3 enlaces con la señal del H-3 en 4.69 ppm . El C-22 en (201.2 ppm) también mostró correlación a tres

enlaces de distancia con Me-21 en 1.14 ppm, mientras que el C-23 asignado en (152.3 ppm) correlacionó a dos enlaces con el hidrógeno vinílico H-24 en 5.59 ppm; los C-10 en (35.7 ppm) y C-13 en (47.1 ppm) mostraron correlación a dos enlaces con la señal del Me-19 en 0.97 ppm y Me-18 en 0.86 ppm.

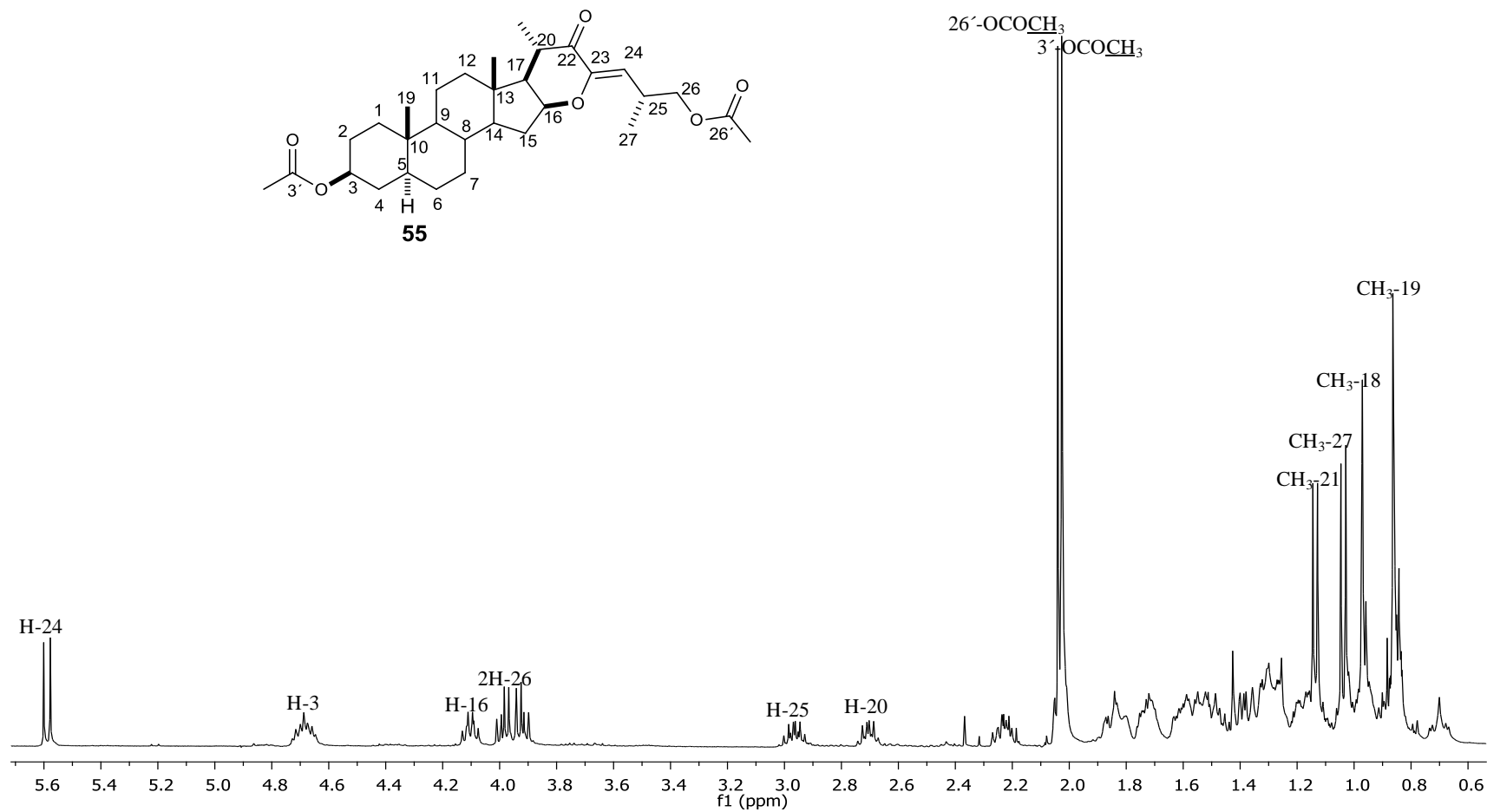


Figura 18. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para **55** en CDCl_3 .

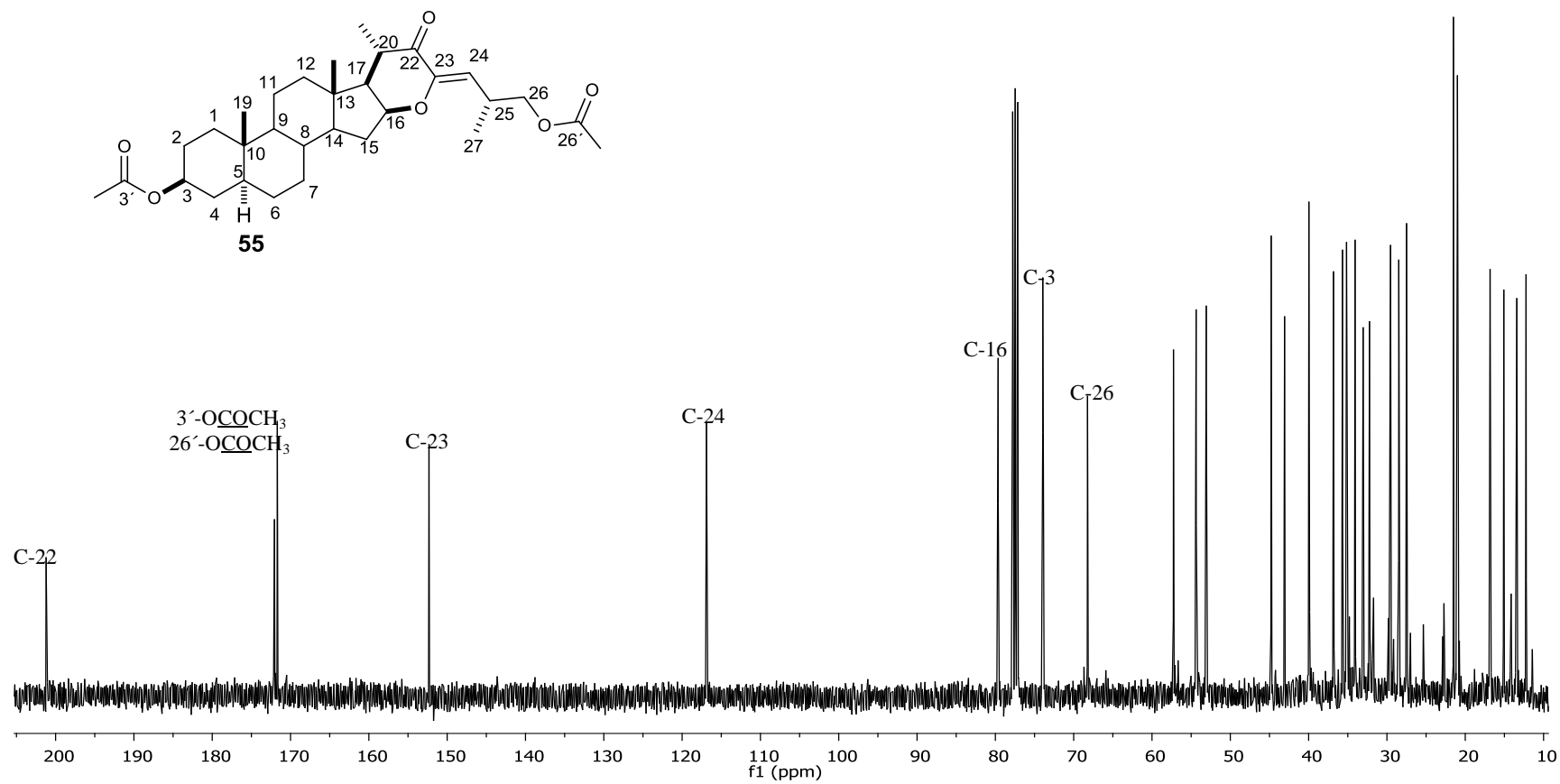


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) para **55** en CDCl_3

5. CONCLUSIONES

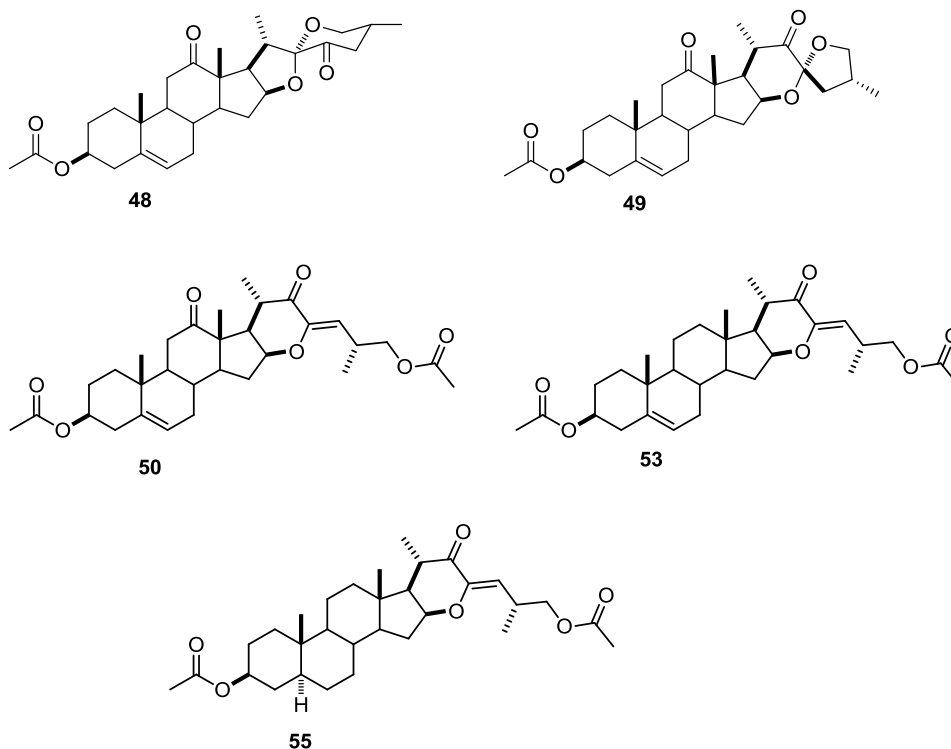
La apertura de los 22-ceto-23-spirocetales, **49**, **28**, y **26** (serie 25 *R*) catalizada con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en condiciones suaves de reacción produjo regio y estereoselectivamente los nuevos compuestos colestánicos **50**, **53**, y **55** conteniendo una anillación de tipo piranona en la cadena terminal en buenos rendimientos.

El análisis por difracción de rayos-X del compuesto **49**, confirmó se obtuvo el isómero de configuración *R* en el C-23 y además no presentó epimerización en los C-20 y C-25.

El análisis por difracción de rayos-X del compuesto **50**, fue de gran utilidad para asignar configuración *Z* en el doble enlace de C-23-C-24. La misma configuración por analogía se propone para los compuestos **53** y **55**.

Se propuso un mecanismo tentativo para la formación de los compuestos **50**, **53** y **55** (Esquema 17).

Los nuevos compuestos **48-50**, **53** y **55** se caracterizaron mediante espectroscopía de IR, RMN y espectrometría de masas.



6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Instrumentación y equipo

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en los espectrómetros Thermo Scientific Nicolet iS10 usando reflectancia total atenuada ($\bar{\nu}$, cm^{-1}). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Scientific y Fisher-Johns, y no están corregidos. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de (^1H , ^{13}C , DEPT, HETCOR, COSY y HMBC) se determinaron en los 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 espectros de masas fueron obtenidos a 70 eV en espectrómetro Hewlett Packard 5989B. 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 reactivos se compraron de la casa comercial Sigma-Aldrich.

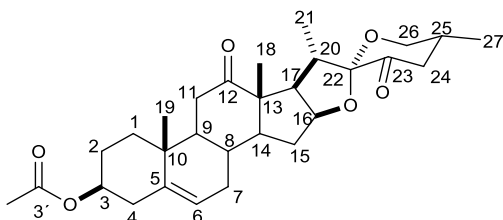
El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplasmas (4 cm x 3cm) de gel de sílice de 0.2 mm de espesor soportado en placas de aluminio, provistos además de un factor de revelado F254 usando como fase móvil Hexano/AcOEt (7:3). El revelado 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).

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

6.2 Oxidación de (25R)-3β-acetoxi-espirostan-5-en-12-ona (47) con NaNO₂/BF₃·OEt₂

A una solución de 100 mg (0.212 mmol) de (25R)-3β-acetoxi-5-en-espirostan-12-ona (47) 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 NaNO₂ en pequeñas porciones durante 30 minutos, transcurrido este tiempo, la agitación se mantuvo por 1 h adicional a temperatura ambiente, posteriormente a la mezcla de reacción se le adicionó en hielo y se extrajo con 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 (25R)-3β-acetoxi-5α-espirostan-12,23-diona (48), (43 mg, 42 % de rendimiento).

6.3 (25R)-3β-Acetoxiespirost-5-en-12,23-diona (48)



C₂₉H₄₀O₆

R_f: 0.40 (7:3 Hexano/AcOEt)

p.f.: 204-206 °C

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, ddd, $J_{gem} = 11.2$ Hz, $J_{26eq-25ax} = 4.5$ Hz, $J_{26eq-24eq} = 1.3$ Hz, H-26eq), 2.79 (1H, m, H-20), 2.59 (2H, m, H-17, H-11ax), 2.04 (3H, s, 3'-OCOCH₃), 1.12 (3H, s, CH₃-19), 1.09 (3H, s, CH₃-18), 1.03 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃-21), 0.94 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH₃-27).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 212.9 (C-12), 201.6 (C-23), 170.5 (3'-OCOCH₃), 139.6 (C-5), 122.0 (C-6), 109.8 (C-22), 81.7 (C-16), 73.4 (C-3), 65.8 (C-26), 55.9 (C-14), 55.1 (C-13), 52.8 (C-17), 52.1 (C-9), 45.3 (C-24), 37.9 (C-4), 37.3 (C-10), 37.2 (C-11) 36.6 (C-1),

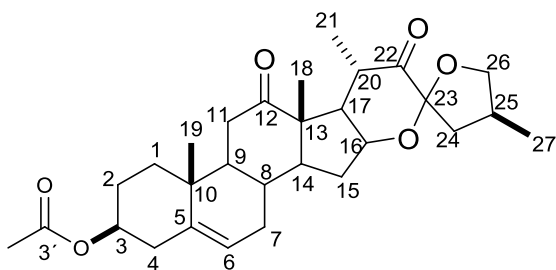
35.6 (C-25), 35.5 (C-20), 31.5 (C-7), 31.3 (C-15), 30.8 (C-8), 27.5 (C-2), 21.4 (3'-OCOCH₃), 18.9 (C-19), 17.2 (C-27), 15.7 (C-18), 13.1 (C-21).

EMIE m/z (%):=484 (M⁺, 1), 456 (67), 401(95), 383 (100), 340 (38), 323 (48), 296 (43), 267 (42), 145 (34), 105 (41).

IR ν_{\max} cm⁻¹(ATR): 2962, 2929, 2911, 2876, 2853, 1730 (C=O), 1701 (C=O), 1668 (C=O), 1586, 1456, 1436, 1417, 1370, 1339, 1251, 1184, 1157 1089, 1033, 968, 930, 896, 880, 864, 805, 671.

6.4 Preparación de (23R, 25R)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (49)

A una solución de 400 mg (0.825 mmol) de (25R)-3β-acetoxi-5en-espirostan-12,23-diona (48) 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 CH₂Cl₂ y se le hicieron 3 lavados con solución saturada de NaHCO₃, después se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad para obtener 409.4 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 (23R, 25R)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-5en-colestan-12,22-diona (49) con recuperación de la materia prima 48 (115.8 mg, 28 %).



C₂₉H₄₀O₆

Propiedades físicas: Sólido blanco

p.f: 197-199 °C

R_f : 0.28 (7:3 Hexano/AcOEt)

6.5 (23R, 25R)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (49)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.43 (1H, m, H-6), 4.59 (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), 2.66 (2H, m, H-20, H-11ax), 2.42 (2H, m, H-25, H-4), 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), 170.4 (3'-OCOCH₃), 139.5 (C-5), 121.9 (C-6), 107.6 (C-23), 75.4 (C-26), 73.3 (C-3), 71.3 (C-16), 56.5 (C-13), 53.5 (C-14), 52.7 (C-17), 48.0 (C-9), 43.8 (C-24), 40.1 (C-20), 37.9 (C-4), 37.6 (C-11), 37.4 (C-10), 36.6 (C-1), 33.4 (C-25), 32.6 (C-15), 31.5 (C-7), 31.1 (C-8), 27.4 (C-2), 21.4 (3'-OCOCH₃), 18.9 (C-19), 16.6 (C-27), 13.8 (C-18), 12.7 (C-21).

EMHR: C₂₉H₄₁O₆ [M+H]⁺, calculado 485.2903, encontrado 485.2901

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.

6.6 Preparación de (23Z,25R)-3β,26-diacetoxi-16β,23-epoxi-colestan-5,23-en-12,22-diona (50)

A una solución de 100 mg (0.20 mmol) del compuesto **49** previamente disuelto en 2.06 mL de CH₂Cl₂ destilado y en atmósfera de nitrógeno se le adicionaron 0.2 mL de Ac₂O (2.12 mmol) en un baño de hielo, después se agregó lentamente 0.12 mL de BF₃·OEt₂ (1.02 mmol), y la reacción se mantuvo 30 minutos 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 CH₂Cl₂ como fase orgánica y efectuando tres lavados con una solución saturada NaHCO₃, posteriormente se filtró sobre NaSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. Finalmente el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empacada con sílica gel (70-230 Mesh) obteniendo en una mezcla Hexano/AcOEt (9:1) (66.80 mg, 61.4%) del compuesto (23Z,25R)-3β, 26-diacetoxi-16β, 23-epoxi-5en-colestan-23-en-12, 22-diona (**50**).

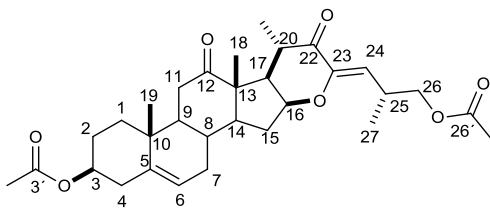
6.7 (23Z,25R)-3β,26-diacetoxi-16β,23-epoxi-colestan-5,23-en-12,22-diona (50)

C₃₁H₄₂O₇

Propiedades físicas: Cristales Incoloros

R_f: 0.26 (7:3 Hexano/AcOEt)

p.f: 132-134 °C



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 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, m, H-16), 3.99 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.6$ Hz $J_{26a-25} = 6.4$ Hz, H-26a), 3.94 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.6$ Hz $J_{26a-25} = 6.5$ Hz, H-26b), 2.97 (1H, m, H-25), 2.65 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{11ax-9ax} = 11.3$ Hz, H-11ax), 2.60 (1H, m, H-20), 2.05 (6H, s, 3',26'- OCOCH_3), 1.31 (3H, s, CH_3 -18), 1.19 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 -21), 1.16 (3H, s, CH_3 -19), 1.05 (3H, d, $J = 6.9$ CH_3 -27).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 212.3 (C-12), 199.2 (C-22), 171.1 (26'- OCOCH_3), 170.5 (3'- OCOCH_3), 150.8 (C-23), 139.7 (C-5), 121.9 (C-6), 117.4 (C-24), 78.1 (C-16), 73.4 (C-3), 67.9 (C-26), 56.7 (C-13), 53.3 (C-14), 52.7 (C-9), 47.4 (C-17), 40.1 (C-20), 37.9 (C-4), 37.7 (C-11), 37.5 (C-10), 36.7 (C-1), 32.7 (C-15), 31.6 (C-7), 31.1 (C-8), 29.6 (C-25), 27.5 (C-2), 21.5, 21.0 (3',26'- OCOCH_3), 19.0 (C-19), 16.9 (C-27), 14.2 (C-18), 12.9 (C-21).

EMIE m/z (%): = 467 (M^+ - CH_3COO , 37), 466 (100), 451(10), 383 (1), 178 (28), 163 (25), 145 (17), 82 (85), 69 (85).

EMHR: $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, calculado 527.3008, encontrado 527.3007

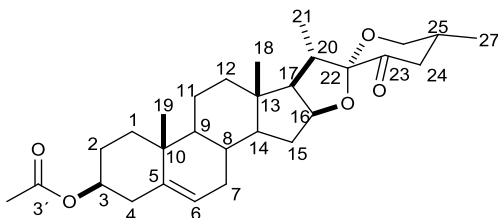
IR $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (ATR): 2974, 2944, 2878, 2858, 2826, 1729 (C=O), 1704 (C=O), 1641 (C=O), 1451, 1229, 1201, 1028, 987, 899, 786, 702, 659.

6.8 Oxidación de acetato de diosgenina (25R)-3 β -acetoxi-espirostan-5-en (52) con $\text{NaNO}_2/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

A una solución de 500 mg (1.094 mmol) de acetato de diosgenina (52) en ácido acético glacial (8.5. mL) se le adicionaron 0.5 mL (4.058 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y 300 mg (4.37 mmol) de NaNO_2 en pequeñas porciones durante 45 minutos, transcurrido este tiempo, la agitación se mantuvo por 45 minutos adicionales a temperatura ambiente,

posteriormente la mezcla se adicionó en hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3), se filtró sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4) anhidro y se evaporó a sequedad. La purificación se realizó disolviendo el crudo de reacción en la mínima cantidad de benceno y se dejó reposar toda la noche sobre una columna empacada con alúmina neutra (brockman III). La posterior purificación con una mezcla Hexano/AcOEt (95:5) dio 229.4 mg, (44.5%) de (25*R*)-3- β -acetoxi-espirostan-5-en-23-ona (**27**).

6.9 (25*R*)-3- β -acetoxi-espirostan-5-en-23-ona (**27**)



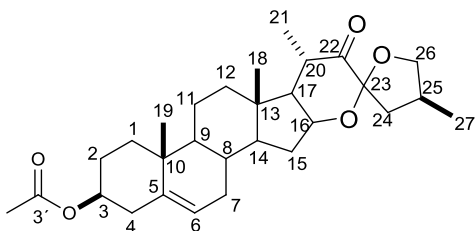
$\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_5$

R_f : 0.55 (7:3 Hexano/AcOEt)

p.f: 184-186 °C literatura (184.5-186.5).^{40a}

6.10 (23*R*,25*R*)-3 β -acetoxi-16 β ,23:23,26-diepoxi colestan-5-en-22-ona (**28**)

A una solución de 500 mg (1.063 mmol) de (25*R*)-3- β -acetoxi-espirostan-5-en-23-ona (**27**), preparada con ácido fórmico (10.63 mL) se le adicionó lentamente 1.48 mL (12.011 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 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 507.4 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 97.5:2.5 (187.2 mg, 37%) del compuesto (23*R*,25*R*)-3 β -acetoxi-16- β ,23:23,26-diepoxi-5-en-colestan-22-ona (**28**) con recuperación de la materia prima **27** (166.3 mg, 33 %).



$C_{29}H_{42}O_5$

Propiedades físicas: Sólido blanco

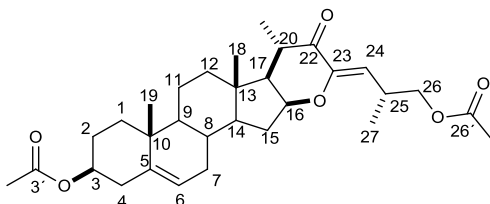
p.f: 168-170 °C literatura (171-173 °C)^{40b}

R_f : 0.48 (7:3 Hexano/AcOEt)

6.11 Preparación de (23Z,25R)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-5,23-en-22-ona (53)

A una solución de 200 mg (0.425 mmol) del compuesto **28** previamente disuelto en 4.25 mL de CH_2Cl_2 destilado y en atmósfera de nitrógeno se le adicionaron 0.41 mL de Ac_2O (4.38 mmol) en un baño de hielo, después se adicionó lentamente 0.26 mL de $BF_3 \cdot OEt_2$ (2.122 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) (157.40 mg, 71%) del compuesto (23Z,25R)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-5-en-colestan-23-en-22-ona (**53**).

6.12 (23Z, 25R)-3 β , 26-diacetoxi-16 β , 23-epoxi-colestan-5, 23-en-22-ona (53)



$C_{31}H_{44}O_6$

Laca amarilla

R_f : 0.44 (7:3 Hexano/AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.60 (1H, d, J_{24-25} 9.3 Hz, H-24), 5.39 (1H, m, H-6), 4.61 (1H, m, H-3), 4.13 (1H, m, H-16), 3.99 (1H, dd, $J_{\text{gem}}=10.6$ Hz $J_{26a-25}=6.3$ Hz, H-26a), 3.94 (1H, dd, $J_{\text{gem}}=10.6$ Hz $J_{26a-25}=6.6$ Hz, H-26b), 2.97 (1H, m, H-25), 2.72 (1H, m, H-20), 2.04 (6H, s, 3,26'- OCOCH_3), 1.15 (3H, d, $J=6.5$ Hz, CH_3 -21), 1.06 (3H, s, CH_3 -19), 1.04 (3H, d, $J=6.9$ Hz, CH_3 -27), 1.0 (3H, s, CH_3 -18).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 201.2 (C-22), 172.1 (26'- OCOCH_3), 171.6 (3'- OCOCH_3), 152.3 (C-23), 140.6 (C-5), 122.8 (C-6), 117.1 (C-24), 79.7 (C-16), 74.2 (C-3), 68.3 (C-26), 57.2 (C-17), 53.4 (C-14), 50.1 (C-9), 42.8 (C-13), 40.0 (C-20), 39.7 (C-12), 38.3 (C-4), 37.1 (C-1), 36.8 (C-10), 33.2 (C-15), 32.1 (C-7), 31.5 (C-8), 29.6 (C-25), 27.8 (C-2), 21.5, 21.0 (3',26'- OCOCH_3), 20.9 (C-11), 19.4 (C-19), 16.9 (C-27), 14.9 (C-18), 13.5 (C-21).

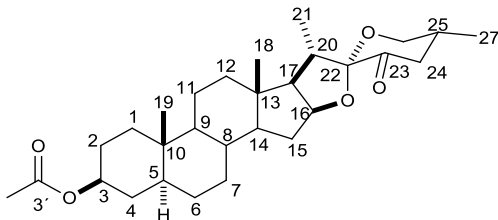
EMHR: $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 513.3216, encontrado 513.3213

IR $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (ATR): 2970, 2939, 2903, 2850, 1731 (C=O), 1643 (C=O), 1454, 1374, 1236, 1137, 1033, 907, 753.

6.13 Oxidación de acetato de tigogenina ((25*R*)-3 β -acetoxi-espirostan) **54** con $\text{NaNO}_2/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$

A una solución de 500 mg (1.09 mmol) de acetato de tigogenina (**54**) en ácido acético glacial (10.9 mL) se le adicionaron 0.84 mL (6.86 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ y 864.5 mg (12.53 mmol) de NaNO_2 en pequeñas porciones durante 45 min a temperatura ambiente, transcurrido este tiempo, la agitación se mantuvo por 75 min adicionales, posteriormente la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se filtró sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad obteniendo 544.2 mg de crudo. Posteriormente la purificación se realizó disolviendo el crudo de reacción en la mínima cantidad de benceno y se dejó reposar toda la noche sobre una columna empacada con alúmina neutra (brockman III). La posterior purificación con una mezcla Hexano/AcOEt (95:5) dio 303.3 g, (58.8%) de (25*R*)-3- β -acetoxi-espirostan-23-ona (**25**).

6.14 (25R)-3-β-acetoxi-espirostan-5-23-ona (25)



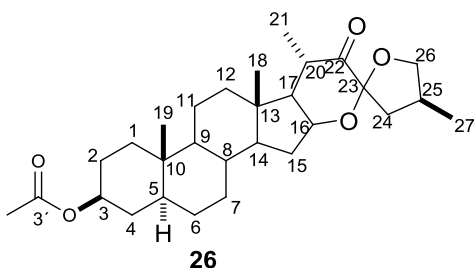
$C_{29}H_{42}O_5$

R_f : 0.67 (7:3 Hexano/AcOEt)

Pf: 224-227 °C literatura (232-233.5 °C)^{40c}

6.15 (23R,25R)-3 β -acetoxi-16 β,23:23,26-diepoxi colestan-5-en-22-ona (26)

A una solución de 200 mg (0.42 mmol) de (25R)-3-β-acetoxi-espirostan (**25**) en diclorometano anhidro 4.23 mL y en atmósfera de nitrógeno se le adicionaron lentamente 0.11 mL (1.057 mmol) de $TiCl_4$, la reacción se mantuvo en agitación magnética durante 30 min. Transcurrido ese tiempo la reacción se extrajo usando CH_2Cl_2 y se le hizo un lavado con agua destilada y tres lavados con solución saturada de $NaHCO_3$, después se filtró sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad para obtener 219.8 mg del crudo de reacción. Posteriormente el crudo se purificó en una columna empacada con sílica gel (70-230 Mesh) obteniendo en una mezcla de Hexano/AcOEt 9:1 (115.8 mg, 58 %) del compuesto (23R,25R)-3β-acetoxi-16-β,23:23,26-diepoxi-5en-colestan-22-ona (**26**) con recuperación de la materia prima **25** (22.1 mg, 11 %).



$C_{29}H_{42}O_5$

Propiedades físicas: Sólido blanco

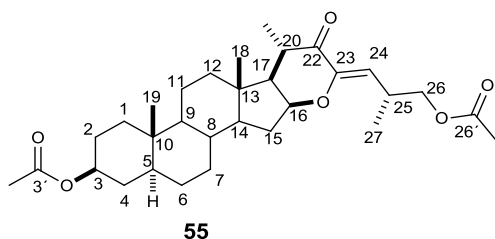
p.f: 172-174 °C

R_f : 0.53 (7:3 Hexano/AcOEt)

6.16 Preparación de (23Z,25R)-3β,26-diacetoxi-16β,23-epoxi-colestan-5, 23-en-22-ona (55)

A una solución de 200 mg (0.422 mmol) del compuesto **26** previamente disuelto en 4.2 mL de CH₂Cl₂ destilado y en atmósfera de nitrógeno se le adicionaron 0.41 mL de Ac₂O (4.35 mmol) en un baño de hielo, después se adicionó lentamente 0.26 mL de BF₃·OEt₂ (2.11 mmol), y la reacción se mantuvo 30 minutos 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 CH₂Cl₂ como fase orgánica y efectuando tres lavados con una solución saturada NaHCO₃, posteriormente se filtró sobre NaSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad 253.8 mg. Finalmente el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empacada con sílica gel (70-230 Mesh) obteniendo en una mezcla Hexano/AcOEt (9:1) (161.8 mg, 74%) del compuesto (23Z,25R)-3β,26-diacetoxi-16β,23-epoxi-colestan-23-en-22-ona (**55**).

6.17 (23Z,25R)-3β,26-diacetoxi-16β,23-epoxi-colestan-5, 23-en-22-ona (55).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.59 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-24), 4.69 (1H, m, H-3), 4.10 (1H, m, H-16), 3.99 (1H, dd, *J*_{gem} = 10.6 Hz *J*_{26a-25} = 6.3 Hz, H-26a), 3.92 (1H, dd, *J*_{gem} = 10.6 Hz *J*_{26a-25} = 6.7 Hz, H-26b), 2.97 (1H, m, H-25), 2.71 (1H, m, H-20), 2.04 (3H, s, 26'-OCOCH₃), 2.03 (3H, s, 3'-OCOCH₃), 1.14 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃-21), 1.04 (3H, d, *J* = 6.9 Hz CH₃-27), 0.97 (3H, s, CH₃-19), 0.86 (3H, s, CH₃-18).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 201.2 (C-22), 172.1 (26'-OCOCH₃), 171.7 (3'-OCOCH₃), 152.3 (C-23), 116.9 (C-24), 79.7 (C-16), 73.9 (C-3), 68.2 (C-26), 57.3 (C-17), 54.4 (C-5), 53.1 (C-14), 44.8 (C-9), 43.1 (C-13), 40.0 (C-20), 39.9 (C-12), 36.8 (C-1), 35.7 (C-10), 35.2 (C-8), 34.1 (C-4), 33.0 (C-15), 32.2, 28.5 (C-6, C-7), 29.5 (C-25), 27.5 (C-2), 21.5

(26'-OCOCH₃), 21.0 (C-11, 3'-OCOCH₃), 16.8 (C-27), 15.1 (C-18), 13.4 (C-21), 12.2 (C-19).

EMHR: C₃₁H₄₆O₆ [M+H]⁺, calculado 515.3372, encontrado 515.3367

IR ν_{\max} cm⁻¹(ATR): 2932, 2871, 2850, 1732 (C=O), 1643 (C=O), 1451, 1367, 1235, 1023, 959, 913, 782, 661

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Romo de Vivar Romo A.; *Química de la Flora Mexicana, UNAM, México DF, 2006.*
2. a) Mimaki, Y.; Sashida, Y.; *Saponins Used in Traditional and Modern Medicine. Waller and Yamasaki, Plenum Press, New York, 1996, 404, 101.* b) Thakur, M.; Melzig, M.F.; Fuchs, H.; Weng, A.; *Chemistry and pharmacology of saponins: special focus on cytotoxic properties. Botanic: Targets and Therapy, 2011, 1, 19.* c) Podolak, I.; Galanty, A.; Sobolewska, D., *Phytochem Rev., 2010, 9, 425.*
3. Hostettmann, K.; Marston, A.; *Saponins; University: Cambridge, UK, 1995.*
4. a) Jastrzebska, I.; *Current Organic Chemistry, 2012, 16, 353.* b) Tobarí, A.; Teshima, M.; Koyanagi, J.; Kawase, M.; Miyamae, H.; Yoza, K.; Takasaki, A.; Nagamura, Y.; Saito, S.; *Eur. J. Med. Chem., 2000, 35, 511.*
5. a) Marker, R.E.; Rohrmann, E.; *J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 518;* b) Marker, R.E.; Rohrmann, E.; *J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 898.*
6. 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.*
7. Morzycki, J.W.; Wojtkielewicz, A.; *Phytochem. Rev., 2005, 4, 259.*
8. a) Gryszkiewicz-Wojtkielewicz, A.; Jastrzebska, I.; Morzycki, J.W.; Romanowska, D. B.; *J. Org. Chem., 2003, 7, 1257.* b) LaCour, T.G.; Guo, C.; Bhandaru, S.; Boyd, M.R.; Fuchs, P. L.; *J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 692.*

-
9. Lee, S.; LaCour, T.G.; Fuchs, P. L.; *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2275.
10. Wang, H.; Su, F.; Zhou, L.; Chen, X.; Lei, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 2796.
11. a) Fernández-Herrera, M.A.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez, J. M.V.; López-Dávila, M.; Escobar- Sánchez, M.L.; Sánchez-Sánchez, L.; Pinto, B.M.; Sandoval-Ramírez, J.; *J. Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 2474. b) Fernández-Herrera, M. A.; Mohan, S.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez, J. M. V.; Pérez- Cervantes, E.; Escobar-Sánchez, M. L.; Sánchez-Sánchez, L.; Regla, I.; Pinto, B. M.; Sandoval-Ramírez, J.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 4827. c) Fernández-Herrera, M.A.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez, J. M. V.; López-Dávila, M.; Mohan, S.; Escobar-Sánchez, M. L.; Sánchez-Sánchez, L.; Pinto, B.M.; Sandoval-Ramírez, J.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 3877. d) Jiang, B.; Shi, H.; Tian, W.; Zhou, W.; *Tetrahedron.*, **2008**, *64*, 469. e) López, Y.; Jastrzębska, I.; Santillan, R.; Morzycki, J. W., *Steroids.*, **2008**, *73*, 449. f) Czajkowska, D.; Morzycki, J. W.; Santillan, R.; Siemiejczyk, L.; *Steroids.*, **2009**, *74*, 1073. g) Jiang, B.; Shi, H; Tian, W.; Zhou, W.; *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 469.
12. Nian, Y.; Zhu, H.; Tang, W-R.; Luo, Y.; Du, J.; Qiu, M-H.; *J. Nat. Prod.*, **2013**, *76*, 896.
13. Perrone, A.; Masullo, M.; Bassarello, C.; Bloise, E.; Hamed, A.; Nigro, P.; Pizza, C.; Piacente, S.; *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5061.
14. Chinese pharmacopoeia commission. The Pharmacopoeia of Chinese People's Republic. 2010 edition. Beijing: The Chemical Industry Publishing House, **2010**, *1*, 68.
15. Tang, W.; Chinese drugs of plant origin. Springer: Berlin, **1992**, 191.
16. Kuroda, M.; Mimaki, Y.; Sashida, Y.; Yamori, T.; Tsuruo, T.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 251.

-
17. 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.; Rohrmann, E.; Crooks E. L.; Wittle, E. M.; Jones, D.; Turner, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 525. d) Marker, R. E.; Rohrmann, E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 587.
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. a) Matsiya, Y.; Yamakawa, Y.; Tohda, C.; Teshigawara, K.; Yamada, M.; Nemoto, H.; *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3970. b) Güçlü-Üstündağ, Ö.; Mazza, G.; *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **2007**, *47*, 231.
21. Iglesias-Arteaga, M. A.; Pérez G.; Coll Manchado, F.; *Revista CENIC Ciencias Químicas*, **1997**, *28*, 2.
22. González, A.G.; Francisco, C.G.; Freire R.; Hernández, R.; Salazar, J.A; Suárez, E.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 1325.
23. 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.
24. Miner, R. S.; Wallis E. S.; *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 715.
25. Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Mazur, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 6693.
26. Pettit, G. R.; Bowyer, W. J.; *J. Org. Chem.*; **1960**, *25*, 84.

-
27. Zderic, J. A.; Cervantes, L.; Galvan, M. T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 102.
28. Uhle, F. C.; *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3915.
29. Fernández Herrera, M. A.; López Muñoz, H.; Hernández Vázquez, J. M. V.; López Dávila, M.; Escobar-Sánchez, M. L.; Sánchez Sánchez, L.; Pinto M.; Sandoval Ramírez, J.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2010**, *18*, 2474.
30. Hernández-Linares, M. G.; Sandoval-Ramírez, J.; Meza-Reyes, S.; Montiel-Smith, S.; Guerrero-Luna, G.; *Steroids*, **2011**, *76*, 1521.
31. Zhang, X.; Wub, J.; Shi, Y.; Lin, J.; Tian, W.; *Tetrahedron Letters*, **2014**, *55*, 4639.
32. Pérez-Díaz, J. O. H.; Rárová, L.; Muñoz Ocampo, J. P.; Magaña-Vergara, N. E.; Farfán N.; Strnad, M.; Santillan, R.; *E. J. of Medicinal Chemistry*, **2012**, *51*, 67.
33. Gómez-Calvario, V.; Arenas-González, A.; Meza-Reyes S.; Montiel-Smith, S.; Vega-Báez, J. L.; Sandoval-Ramírez, J.; Hernández-Linares, M. G.; *Steroids*, **2013**, *78*, 902.
34. Pabón, A.; Escobar, G.; Vargas, E.; Cruz, V.; Notario, R.; Blair, S.; Echeverri, F.; *Molecules*, **2013**, *18*, 3356.
35. Ramos-Enriquez, M. A.; Iglesias-Arteaga, M. A.; *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 3325.
36. a) Forestieri, R.; Donohue, E.; Balgi, A.; Roberge, M.; Andersen, R. J.; *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3918. b) Gu G, An L, Fang M, Guo Z. *Carbohydr. Res.*, **2014**, *383*, 21 c) Zan X, Gao J, Gu G, Liu S, Sun B, Liu L, Lou H-X. *Bioorg Med Chem Lett* **2014**, *24*, 1600. d) Guan Y, Zheng D, Zhou L, Wanga H, Yan Z, Wang N, Chang H, She P, Lei P.. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2921.

-
37. a) Fang, M.; Gu, L.; Gu, G.; Fang, J.; *J Carbohydr Chem*, **2012**, 31, 187. b) Bunyathaworn P, Boonananwong S, Kongkathip B, Kongkathip N. Further. *Steroids*, **2010**, 75, 432.
38. Hernández, R.; Marrero-Tellado, J. J.; Prout, K.; Suárez, E.; *J Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 275.
39. Betancor, C.; Dorta, R. L.; Freire, R.; Martín, A.; Prangé, T.; Suárez, E.; *J Org Chem*, **1998**, 6355.
40. a) Iglesias-Arteaga, M. A.; Sandoval-Ramírez, J.; Mata-Esma, M. Y.; Vinas-Bravo, O.; Bernes S.; *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4921. b) Cyrański, M. K.; Frelek, J.; Jastrzębska, I.; Morzycki, J. W.; *Steroids* **2004**, 69 395. c) Sánchez-Flores, J.; Romero-Ávila, M.; Rosado-Abón, A.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A.; *Steroids*, **2013**, 78, 798.
41. López, Y.; Santillan, R.; Farfán, N.; *Steroids*, **2006**, 71, 12.
42. Iglesias-Arteaga, M.; Arcos-Ramos R. O.; Méndez-Stivalet, J. M.; *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7485.
43. Vázquez-Ramírez, I.; Macías-Alonso, M.; Arcos-Ramos, R. O.; Ruíz-Pérez, K. M.; Solano-Ramírez, D. O.; Iglesias Arteaga, M.; *Steroids*, **2008**, 73, 642.
44. Jastrzębska, I.; Siergiejczyk, L.; Tomkiel, A. M.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Wójcik, D.; Morzycki, J. W.; *Steroids*, **2009**, 74, 675.
45. Macías-Alonso, M.; Flores-Alamo, M.; Iglesias-Arteaga, M.; *Steroids*, **2009**, 74, 112.
46. Macias-Alonso, M.; Morzycki, J. W.; Iglesias-Arteaga, M.; *Steroids*, **2011**, 76, 317.

47. Jastrzębska, I.; Dobrogowska, A.; Lutostańska, E.; Morzycki, J. W.; *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5024.
48. Macias-Alonso, M.; Morzycki, J.W.; Iglesias-Arteaga, M.; *Steroids* **2011**, *76*, 317.
49. López, Y.; Rodríguez, L.; Del Río, R. E.; Farfán, N.; Morzycki, J. W.; Santillan, R.; *Steroids*, **2012**, *77*, 534.
50. Barton, D.H.R.; Sammes, P.G.; Taylor, M.V.; Werstiuk, E.; *J. Chem. Soc.*, **1977**, 1970.
51. Tesis Licenciatura “Apertura regioselectiva de un 23-espiroetano a partir de hecogenina” Alejandro Corona Díaz UMSNH (**2012**).

8. APÉNDICE

**DATOS CRISTALOGRAFICOS DE LOS
COMPUESTOS 49 Y 50**

Tabla 1. Datos cristalográficos para el compuesto **49**.

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 > 2σ(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(A ³)	0.9802
ρ máximo e(A ³)	0.9958

Tabla 2. Distancias y ángulos de enlace y torsión para el compuesto **44**.

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(3)-O(3)	123.5(3)	C(12)-C(11)-H(11B)	108.2
O(3)-C(3)-C(030)	124.9(4)	C(9)-C(11)-H(11B)	108.2
O(3)-C(3)-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)

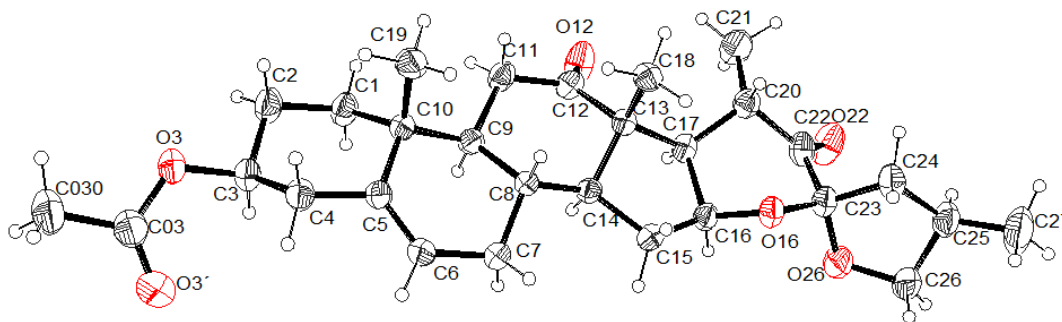


Tabla 2. Datos cristalográficos para el compuesto **50**.

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
Coefficiente 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 σ (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(A ³)	0.137
ρ máximo e(A ³)	-0.133

Tabla 4. Distancias y ángulos de enlace y torsión para el compuesto **47**.

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)

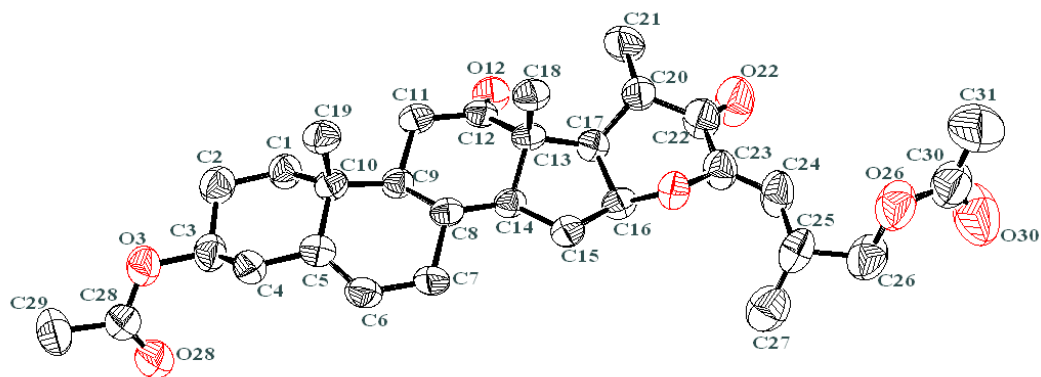
C(10A)-C(19A)-H(19B)	109.5	C(23A)-C(24A)-H(24A)	117.2
H(19A)-C(19A)-H(19B)	109.5	C(25A)-C(24A)-H(24A)	117.2
C(10A)-C(19A)-H(19C)	109.5	C(26)-C(25)-C(24)	121.9(10)
H(19A)-C(19A)-H(19C)	109.5	C(26)-C(25)-C(27)	114.1(10)
H(19B)-C(19A)-H(19C)	109.5	C(24)-C(25)-C(27)	114.3(8)
C(22)-C(20)-C(21)	112.6(4)	C(26)-C(25)-H(25)	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)-	177.2(4)

		C(23A)	
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)



RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

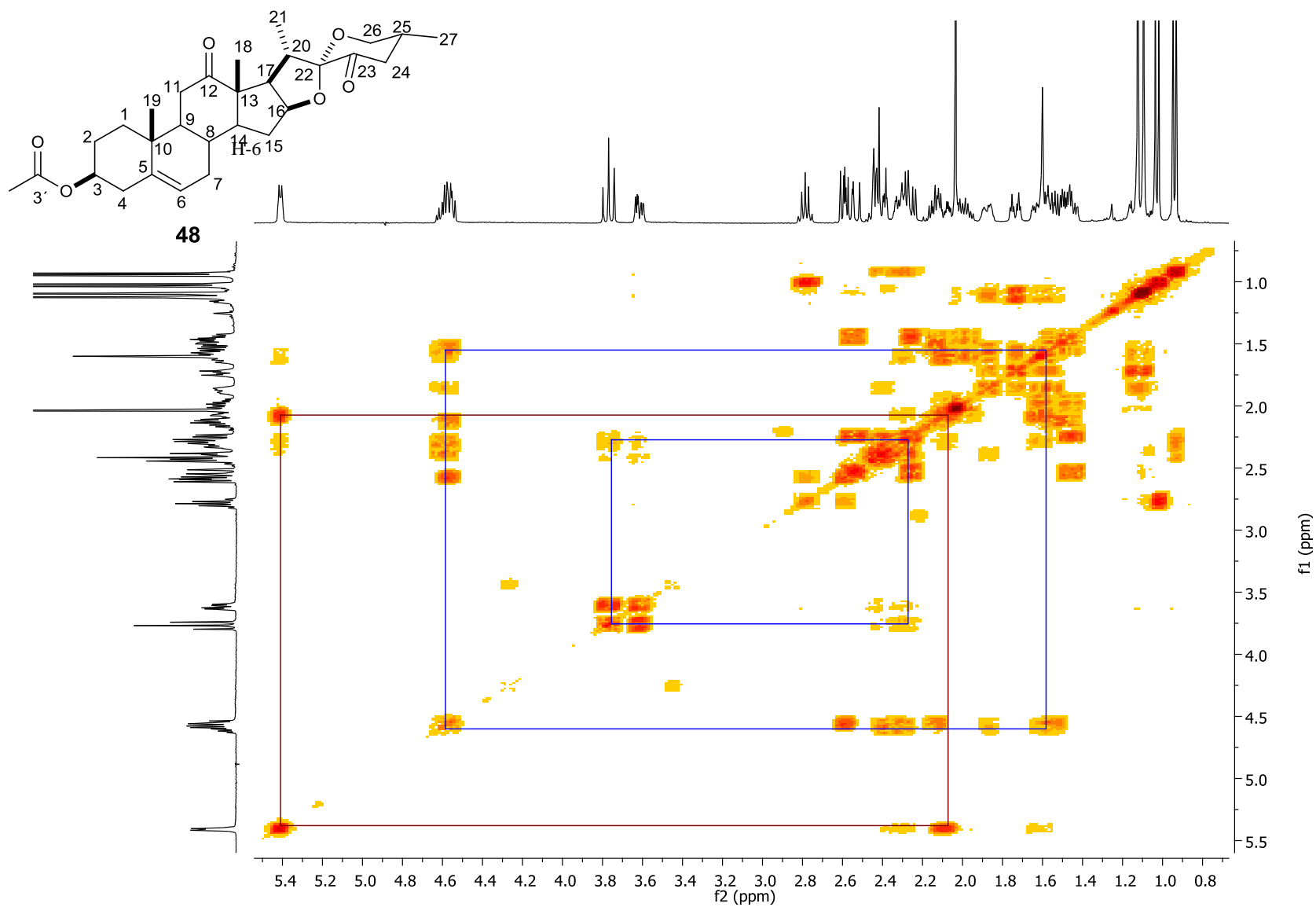


Figura 20: Espectro COSY para **48** en CDCl₃

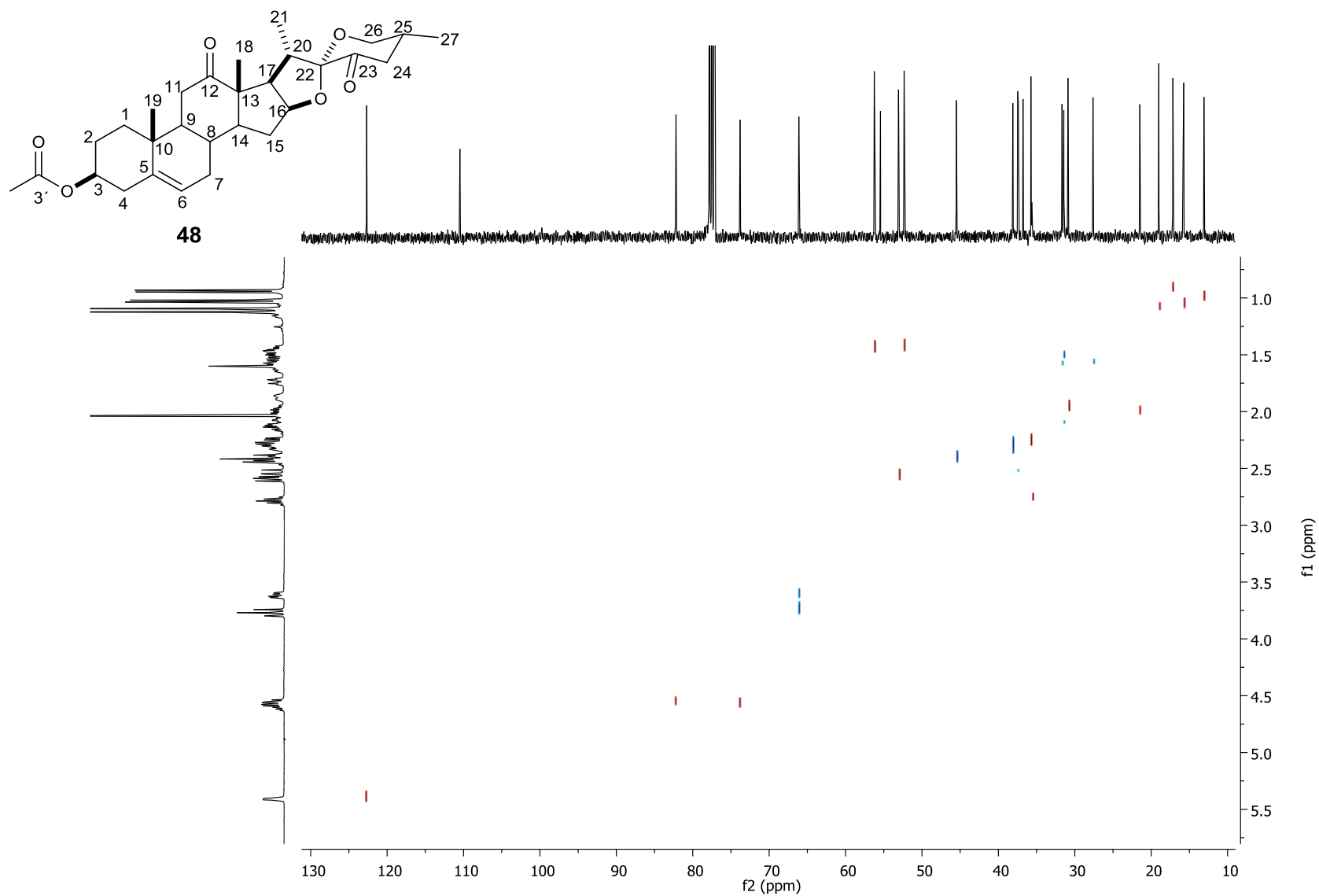


Figura 21: Espectro HETCOR para **48** en CDCl₃

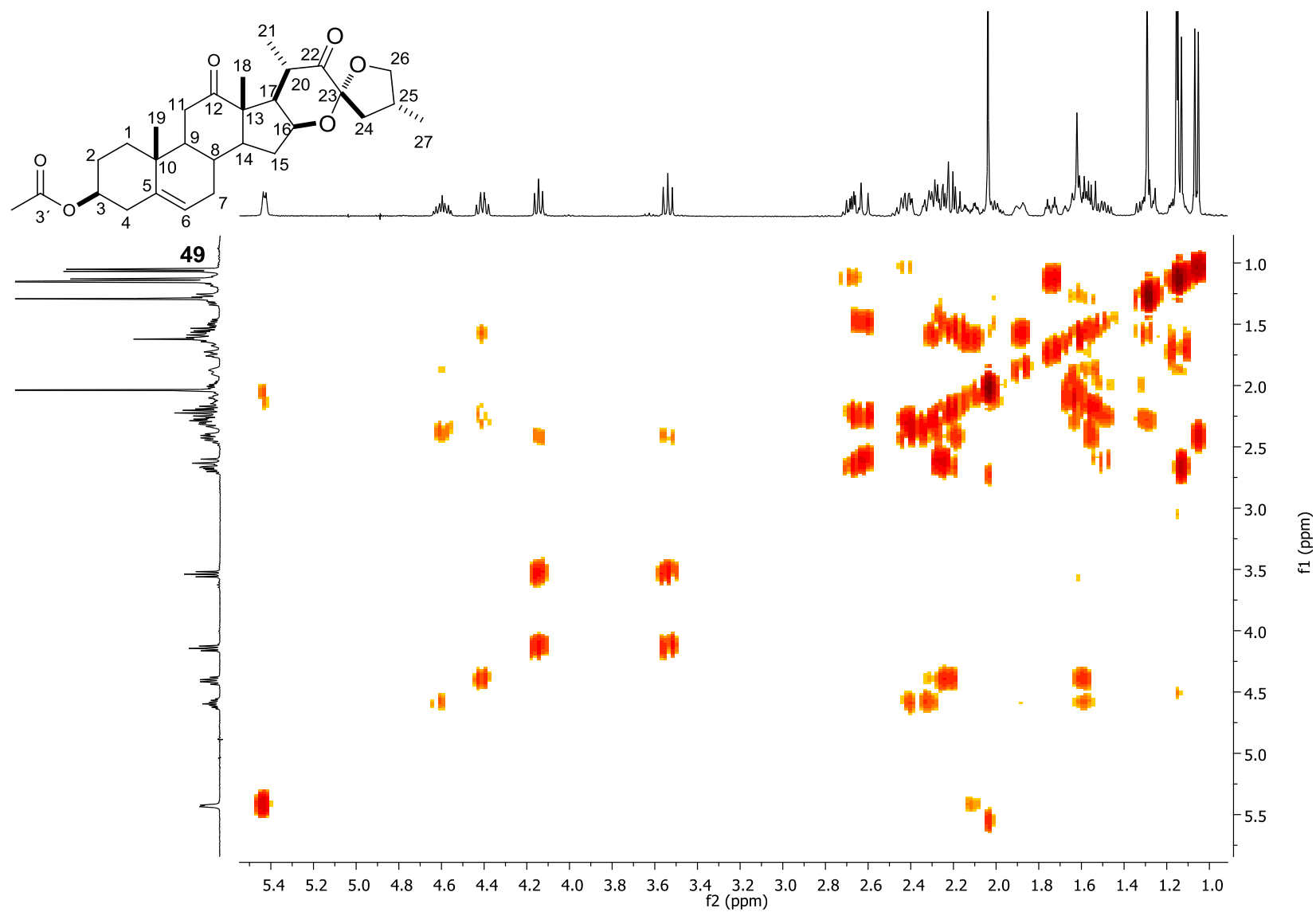


Figura 22: Espectro COSY para **49** en CDCl_3

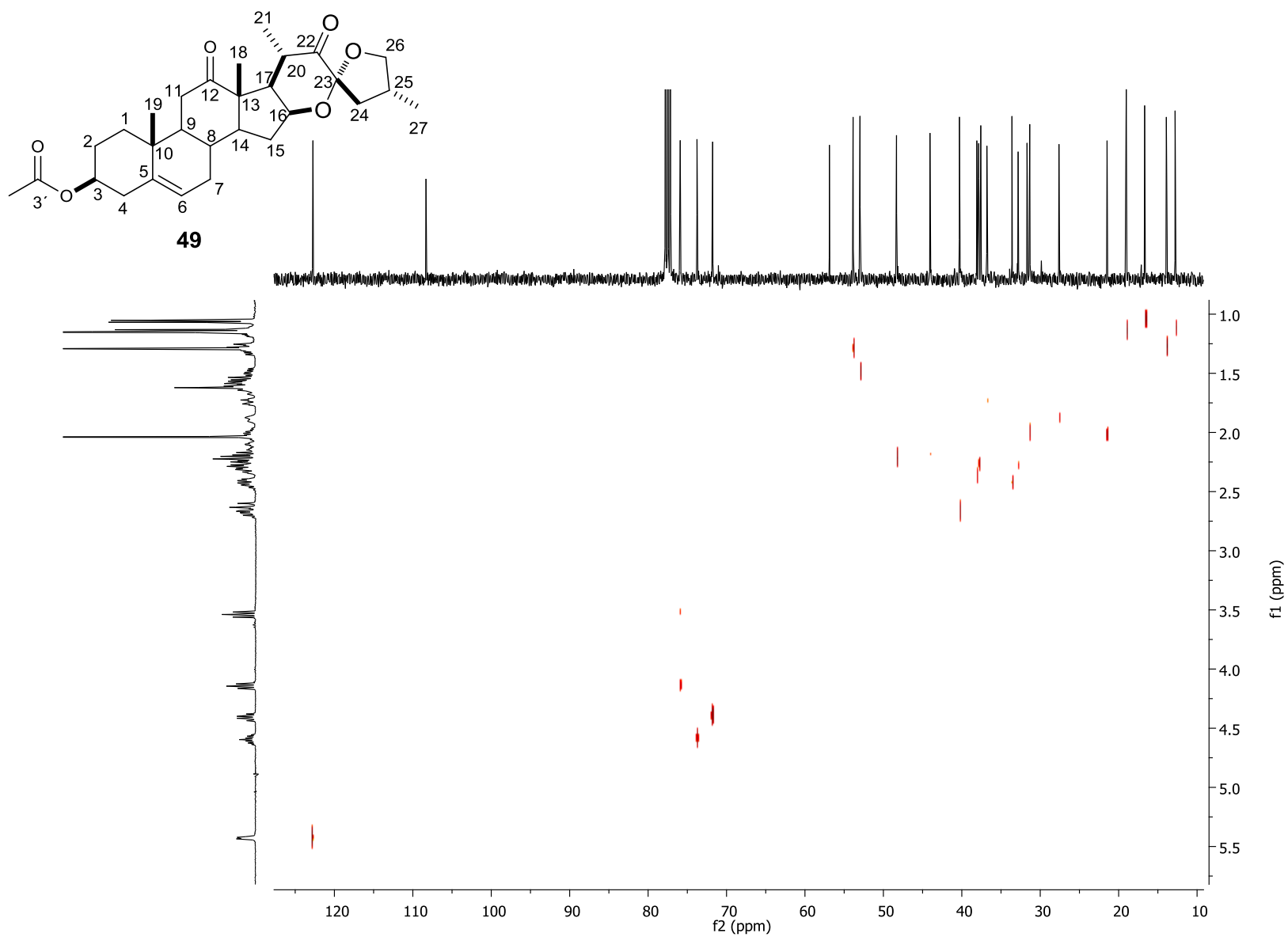


Figura 23: Espectro HETCOR para **49** en CDCl₃

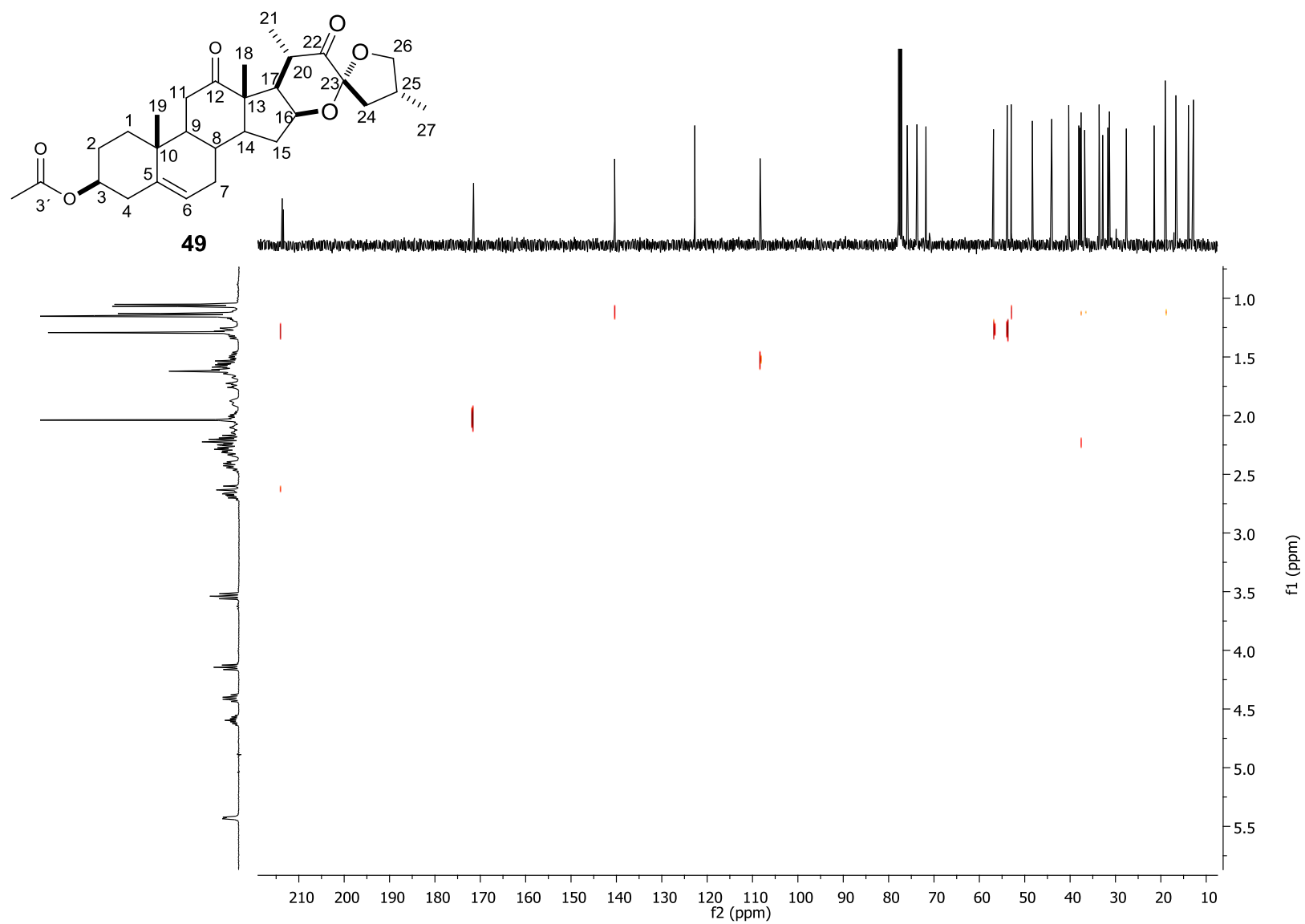


Figura 24: Espectro HETCOR-LD 8 Hz para **49** en CDCl₃

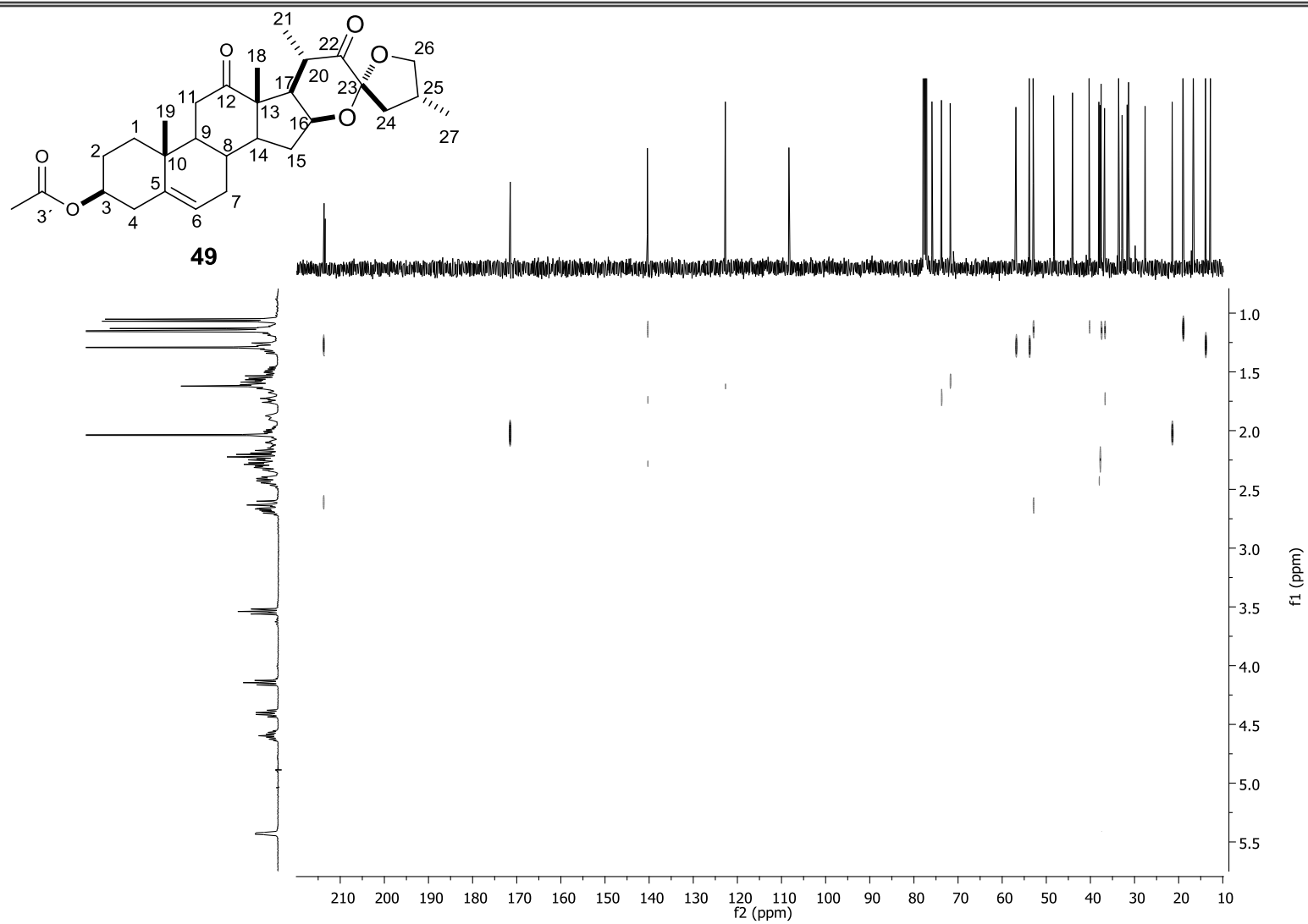


Figura 25: Espectro HETCOR LD-10 Hz para **49** en CDCl_3

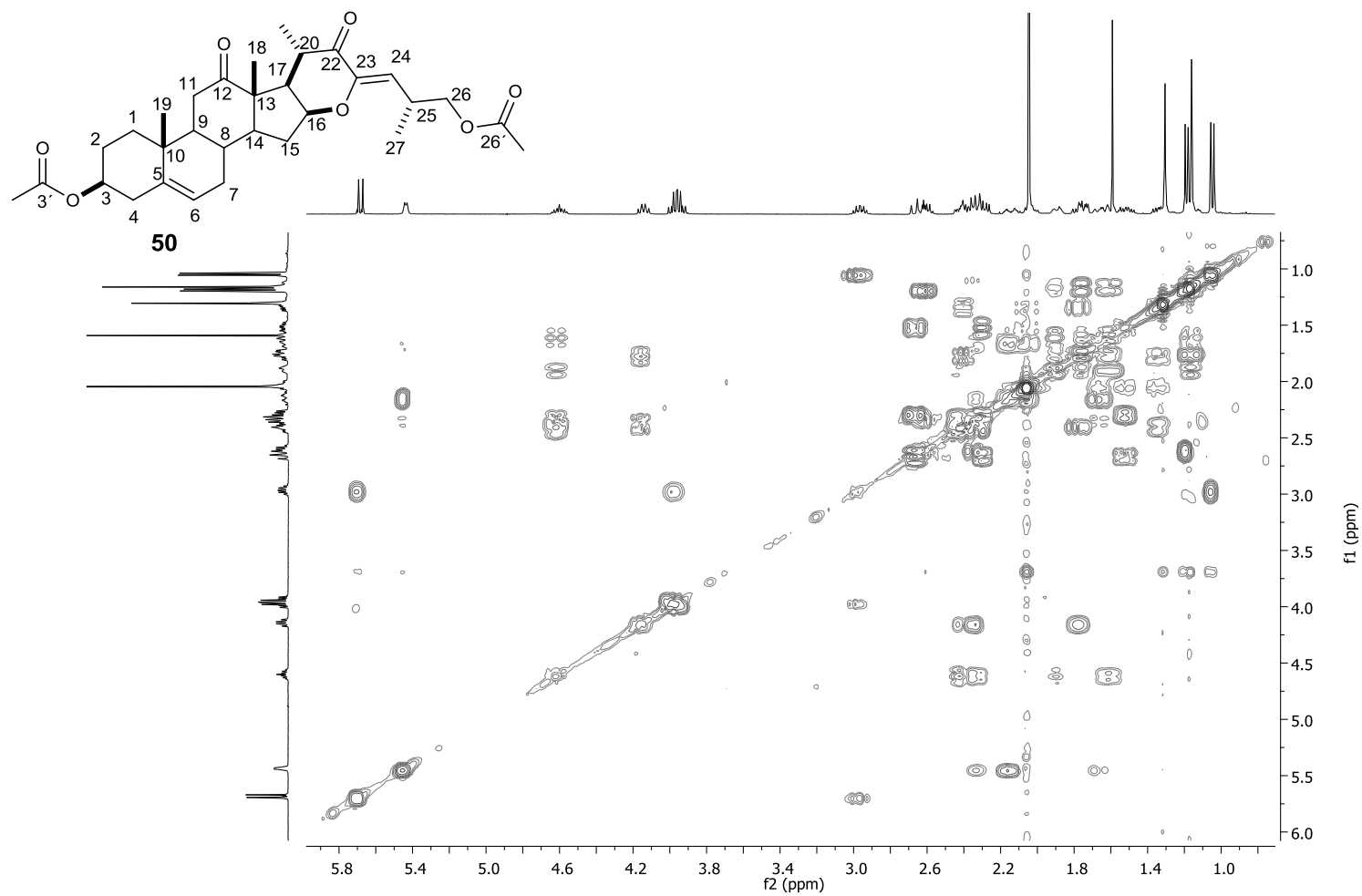


Figura 26: Espectro COSY para **50** en CDCl_3

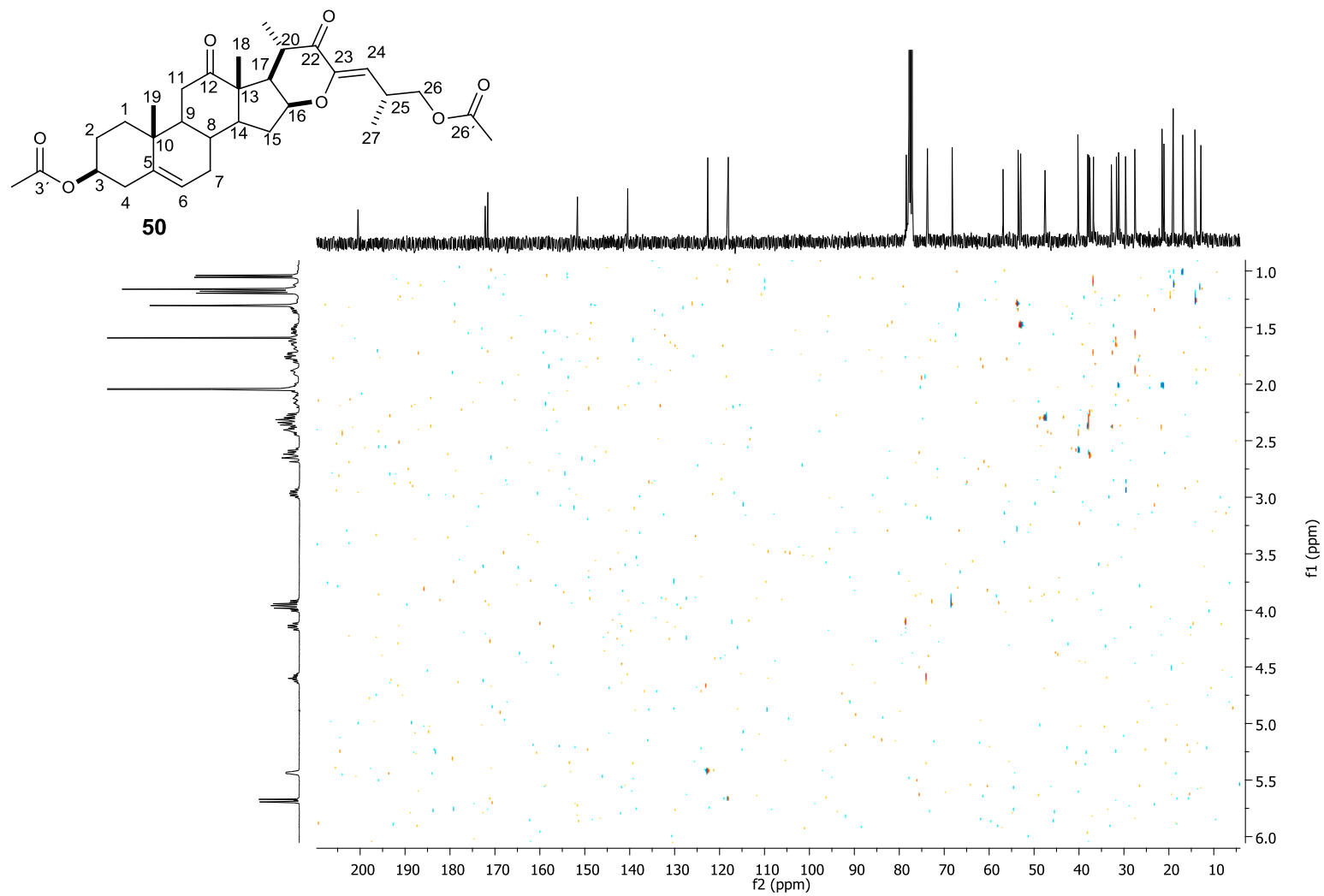


Figura 27: Espectro HETCOR para **50** en CDCl_3

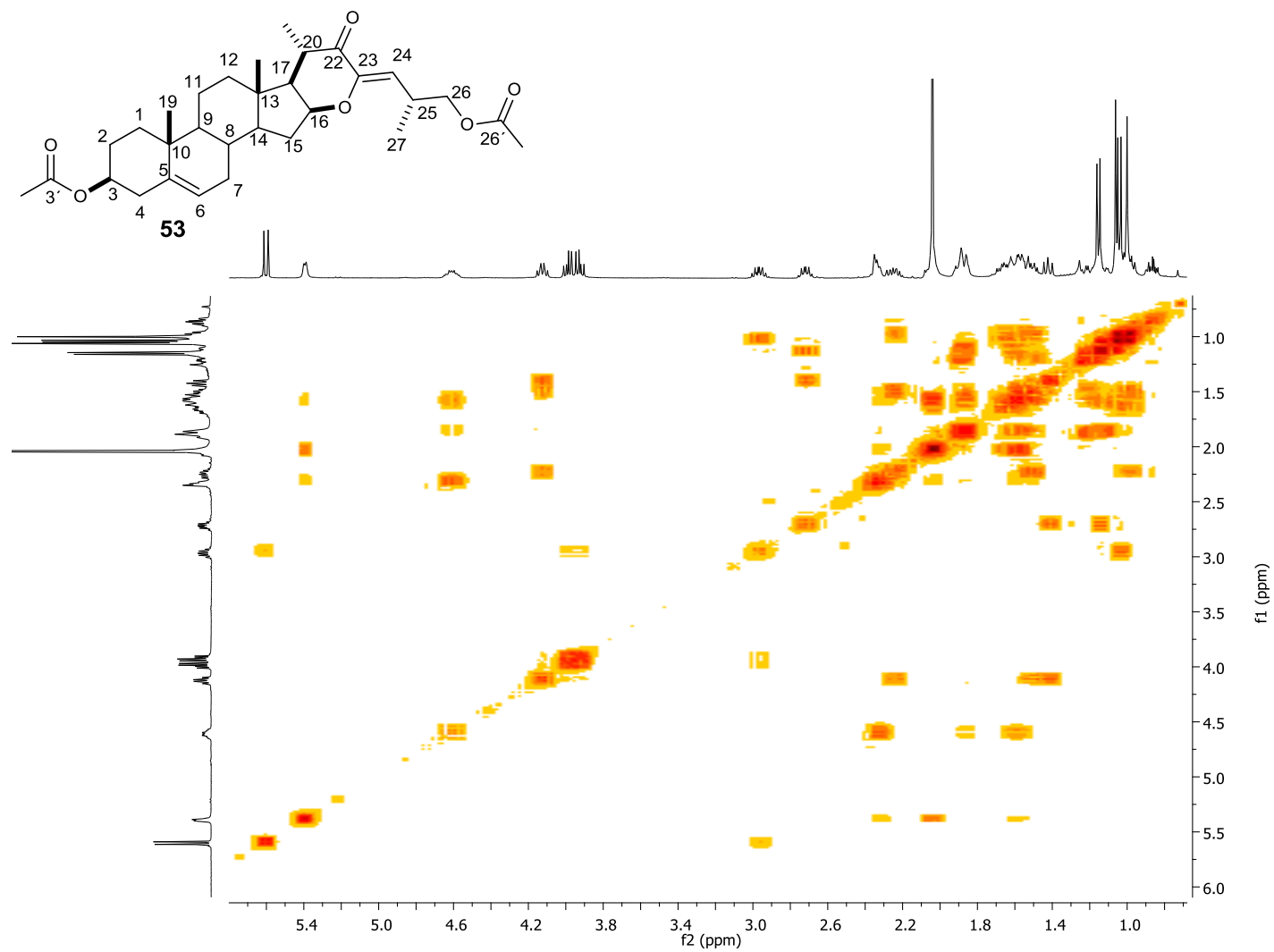


Figura 28: Espectro COSY para **53** en CDCl₃

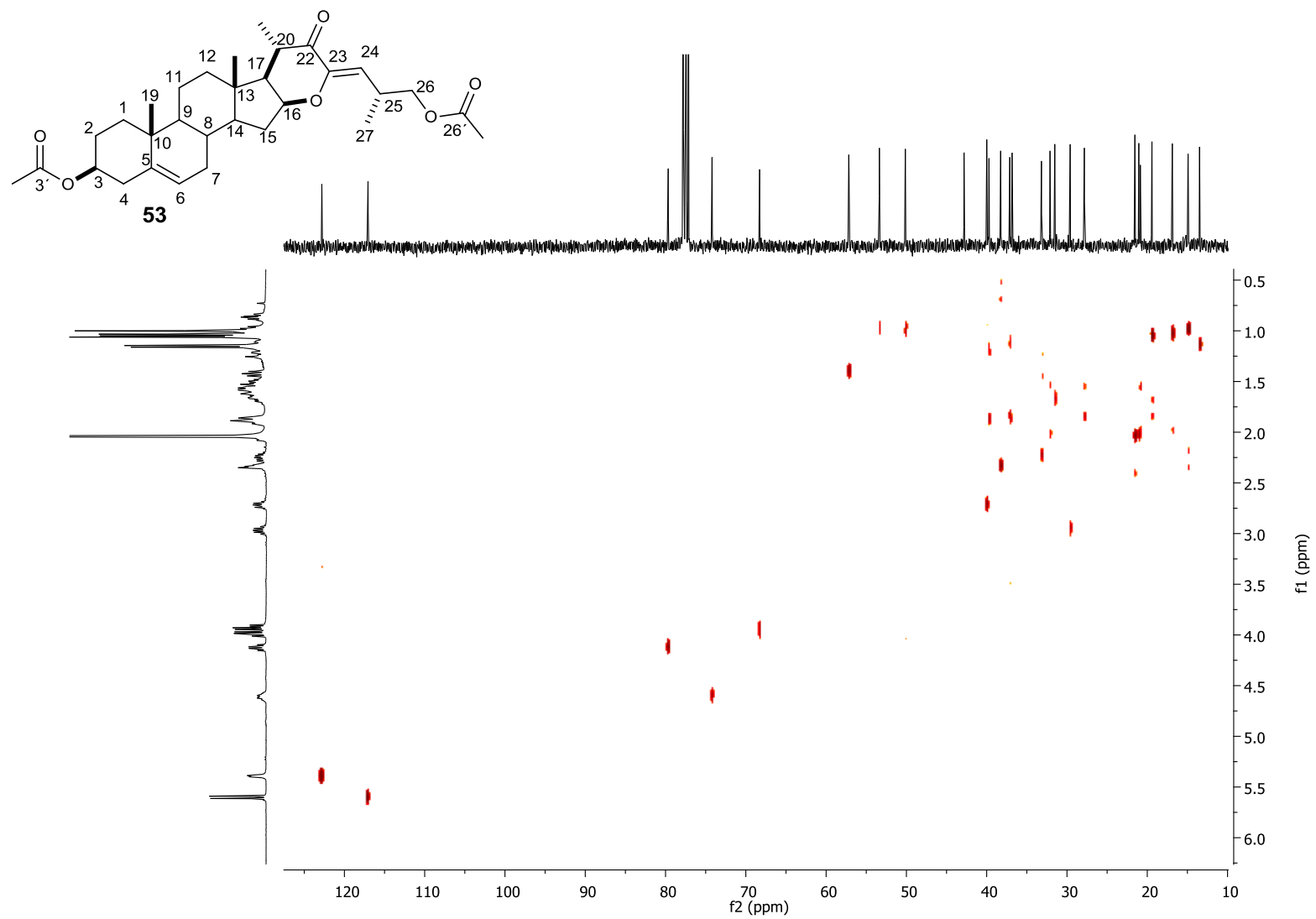


Figura 29: Espectro COSY para **53** en CDCl_3

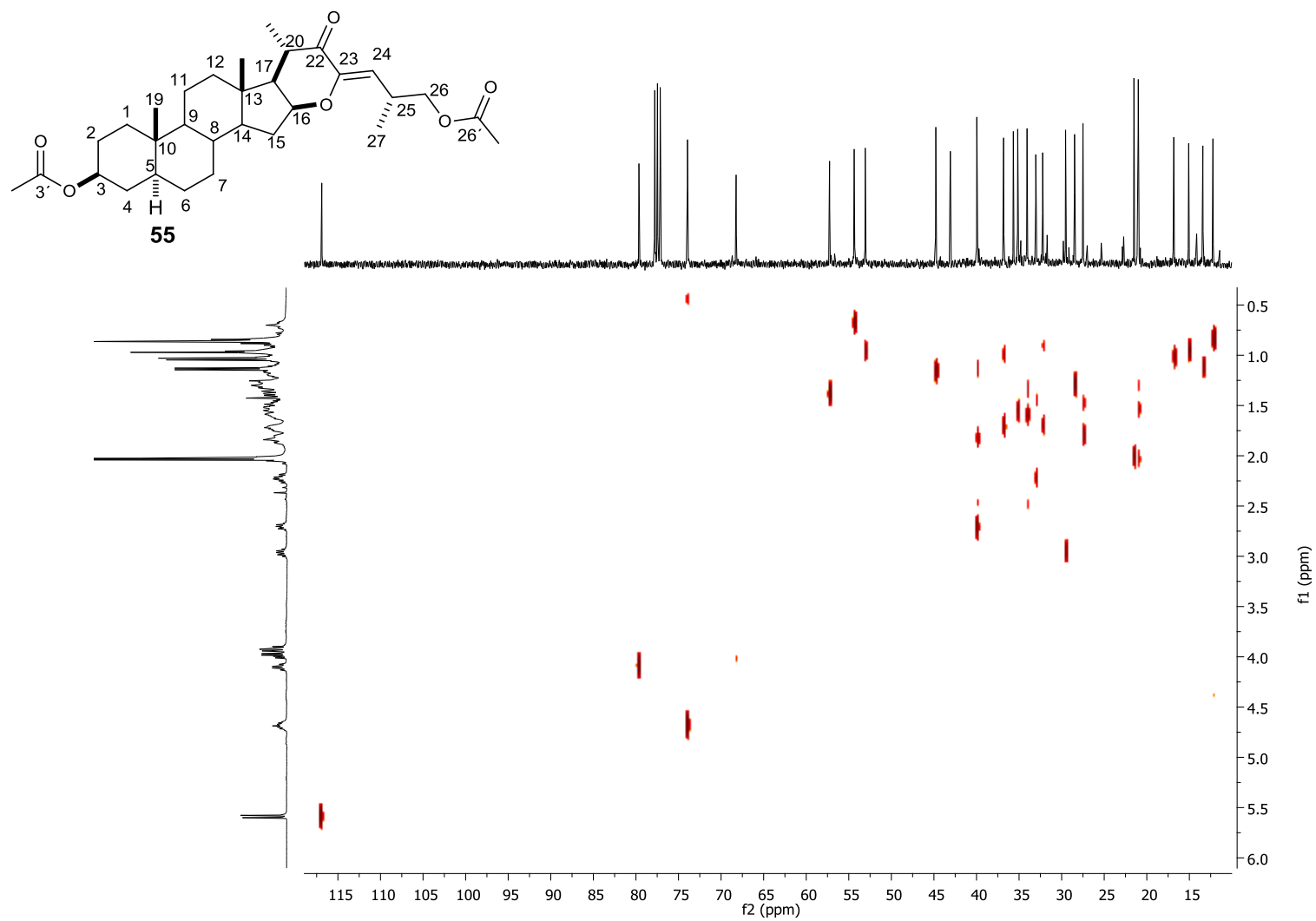


Figura 30: Espectro HETCOR para **55** en CDCl_3

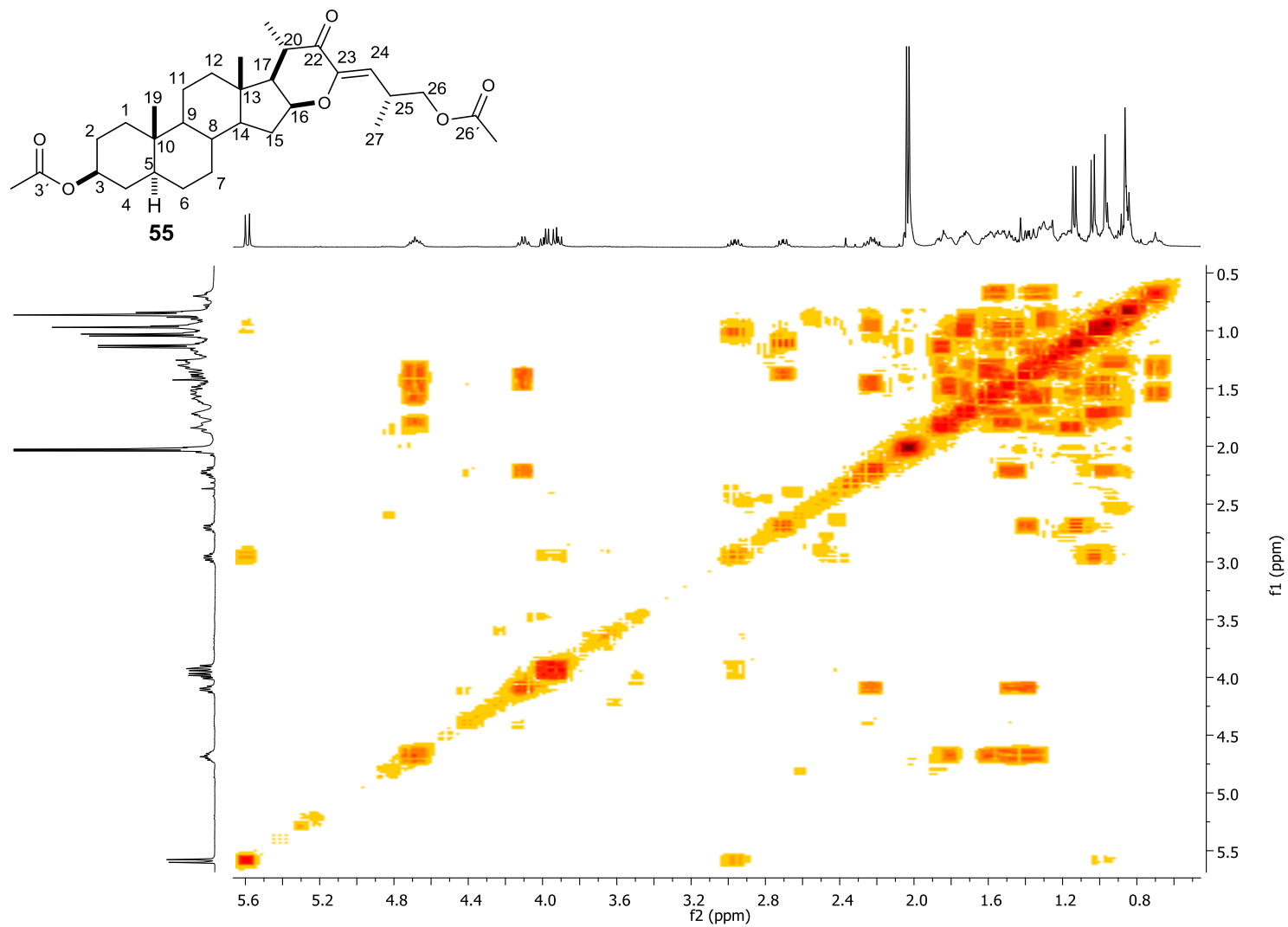


Figura 31: Espectro HETCOR para **55** en CDCl_3

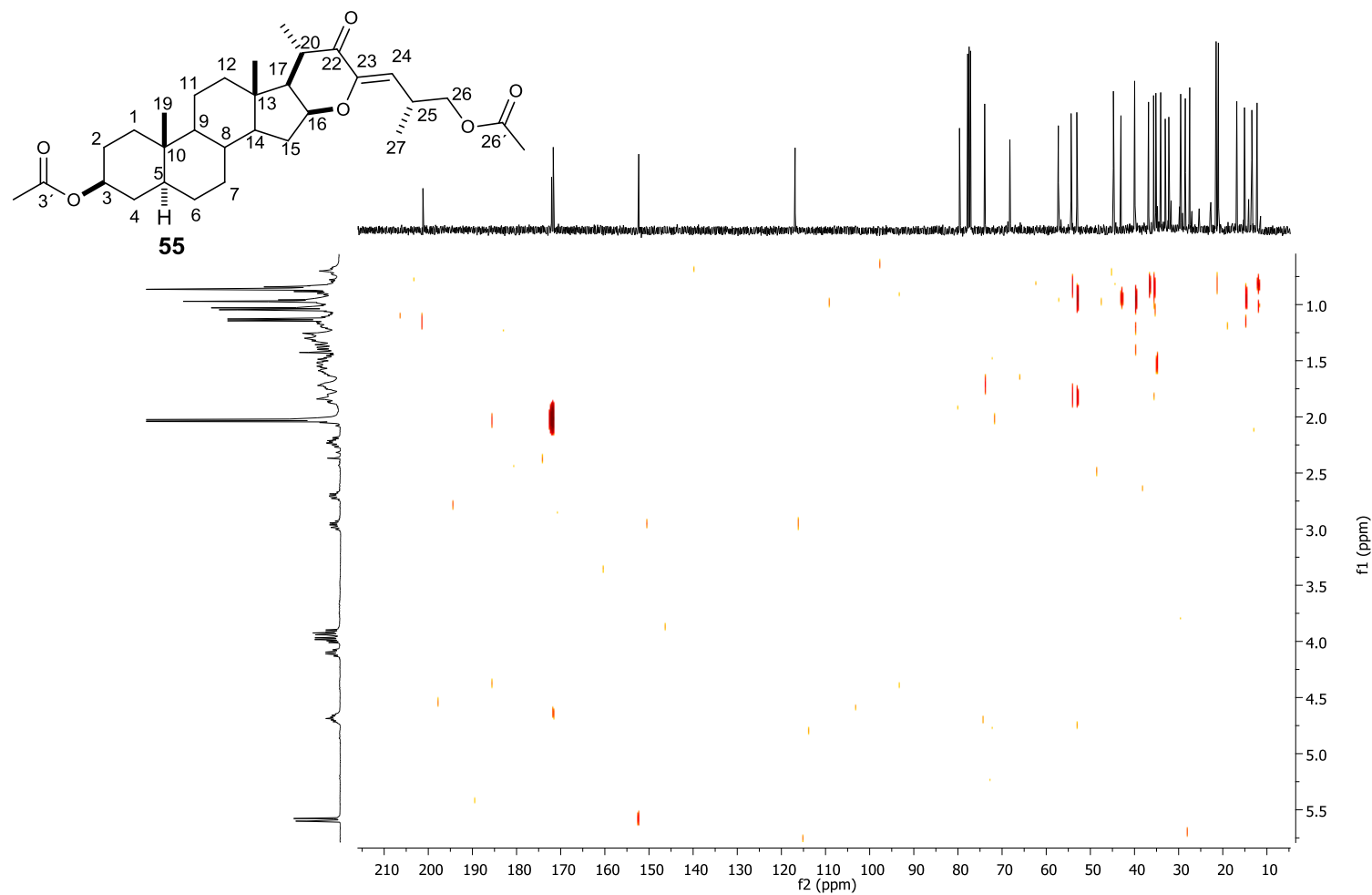


Figura 32: Espectro HETCOR-LD 8 Hz para **55** en CDCl₃