



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO BIOLÓGICAS**

**“SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS COLESTÁNICOS
VÍA APERTURA DE SAPOGENINAS ESPIROSTÁNICAS
CON ÁCIDOS DE LEWIS”**

TESIS QUE PRESENTA:
M.C. ALEJANDRO CORONA DÍAZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

DIRECTORA DE TESIS:
D.C. YLIANA LÓPEZ CASTRO

MORELIA, MICHOACÁN.

SEPTIEMBRE 2019

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de la D.C. Yliana López Castro con el apoyo de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de registro: 279031 y con apoyo financiero de los proyectos CONACYT (286638) y CIC de la UMSNH. Parte de este trabajo se realizó durante una estancia de investigación en el laboratorio de Química de Productos Naturales de la Universidad de Białystok, Polonia, con el apoyo de una beca mixta CONACYT de movilidad internacional (291062) de Junio a Diciembre de 2016.

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

- **Alejandro Corona Díaz**, Juan A. Rivas Loaiza, Yliana López, Juan P. García Merinos, Rosa E. del Río, Rosa Santillan, Norberto Farfán. con el trabajo **“APERTURAS ÁCIDAS DE 23-ESPIROSTANOS DE LA SERIE 25R”** en el marco de las actividades académicas organizadas en el Encuentro Nacional de Ciencias Químicas Dr Norberto Fáfán, en la Universidad de Colima, Facultad de Ciencias Químicas, Colima, Colima, el 26 de febrero de 2015.
- **Alejandro Corona Díaz**, J. Pablo García Merinos, Yliana López, Judit Aviña Verduzco, Mario A. Gómez Hurtado, J. Betzabé González-Campos. con el cartel **“APERTURA REGIO Y ESTEREOSELECTIVA DE 22-CETO-23-ESPIROCETALES DE LA SERIE 25R CATALIZADA CON $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ”** en el marco de las actividades académicas organizadas en la 11ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, San Carlos, Sonora, del 20 al 22 de mayo del 2015.
- **Alejandro Corona Díaz**, Daniela Flores Abad, J. Pablo García Merinos, Yliana López Castro, Rosa E. del Río, Rosa Santillán, con la presentación del cartel **“NUEVOS DERIVADOS HEMICETALICOS PREPARADOS A PARTIR DE BOTOGENINA Y HECOGENINA”** presentado en el marco de las actividades académicas organizadas en la segunda semana de posgrado en ciencias químicas en el marco de su aniversario, Morelia, Michoacán, el 11 de noviembre de 2015.
- Juan Luis Cortés Muñoz, **Alejandro Corona Díaz**, J. Pablo García Merinos, Yliana López Castro, Eugenia Ochoa Becerra, Rosa E. del Río, Rosa Santillán, con el cartel **“APERTURA CON TiCl_4 DE UN 23-ESPIROSTANO DE BOTOGENINA”**, presentado en el marco de las actividades académicas organizadas en el 10º Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e innovación y 4º Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, Morelia, Michoacán, del 24 al 25 de septiembre de 2015.

-
- Daniela Flores-Abad, **Alejandro Corona-Díaz**, J. Pablo García-Merinos, Rosa E. del Río, Judit A. Aviña-Verduzco, Rosa Santillan, Yliana López, con el cartel **“MODIFICACIONES EN LA CADENA LATERAL DE 25R-23-ESPIROSAPOGENINAS”**, en el marco de las actividades académicas organizadas en la XII reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Silao, Guanajuato, del 7 al 11 de marzo de 2016.
 - **Alejandro Corona Díaz**, J. Pablo García Merinos, J. Betzabé González Campos, Mario A. Gómez Hurtado, Judit Aviña Verduzco, Yliana López, con el cartel **“NUEVAS APERTURAS DE 25R-23-ESPIROSAPOGENINAS”** presentado en el marco de las actividades académicas organizadas en la XII Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, Xalapa, Guanajuato, del 18 al 20 de mayo de 2016.
 - Daniela Flores-Abad, **Alejandro Corona Díaz**, J. Pablo García Merinos, Gabriela Rodríguez García, Rosa E. del Río, Rosa Santillan, María E. Ochoa, Yliana López, con la presentación oral titulada **“OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS HEMICETÁLICOS A PARTIR DE (25R)-23-ESPIROSAPOGENINAS”** presentado en el marco de las actividades académicas organizadas en 11º Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Quinto Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, Morelia, Michoacán, del 13 al 14 de Octubre de 2016.
 - **Alejandro Corona Díaz**, Daniela Flores-Abad, J. Pablo García Merinos, María E. Ochoa, J. Betzabé González Campos, Rosa E. del Río, Rosa Santillan, Yliana López, con la presentación oral titulada **“NUEVAS SAPOGENINAS COLESTÁNICAS A PARTIR DE (25R)-23-ESPIROSAPOGENINAS”** presentado en el marco de las actividades académicas organizadas en la 13ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, Morelia, Michoacán, del 17 al 20 de mayo de 2017.

-
- **Alejandro Corona Díaz**, J. Pablo García Merinos, María Eugenia Ochoa, Gabriela, Rodríguez García, Rosa Santillan, Judit A. Aviña Verduzco, Rosa E. del Río, Yliana López, con la presentación oral titulada “**APERTURA REGIOSELECTIVA DEL ANILLO F DE 25R-23-ESPIROSAPOGENINAS**” presentado en el marco de las actividades académicas organizadas en 12º Congreso Estatal, de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Sexto Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, Morelia, Michoacán, del 5 al 6 de Octubre de 2017.
 - **Alejandro Corona Díaz**, J. Pablo García-Merinos, María E. Ochoa, Gabriela Rodríguez García, Mario A. Gómez-Hurtado, Judit A. Aviña Verduzco, Rosa Santillan, Yliana López, con la presentación cartel titulada “**NUEVAS SAPOGENINAS COLESTÁNICAS A PARTIR DE DIOSGENINA Y TIGOGENINA**” presentado en el marco de las actividades académicas organizadas en la 14ª. Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, Cuernavaca, Morelos, del 23 al 26 de mayo de 2018.
 - Melisa Lorenzo Hernández, **Alejandro Corona-Díaz**, J. Pablo García-Merinos, María Eugenia Ochoa, Gabriela Rodríguez-García, Rosa Santillan, Rosa E. del Río, Yliana López. con la presentación titulada “**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVAS SAPOGENINAS FUROSTÁNICAS**” presentado en el marco de las actividades académicas organizadas en el 13º Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Séptimo Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, Morelia, Michoacán, del 18 al 19 de octubre de 2018.

Parte de los resultados han generado las siguientes publicaciones:

A. Corona-Díaz, J. P. García-Merinos, Y. López, J. B. González-Campos, R. E. del Río, R. Santillan, N. Farfán, J.W. Morzycki, Regio- and stereoselective cleavage of steroidal 22-oxo-23-spiroketal catalyzed by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, *Steroids* 100 (2015) 36-43.

D. Czajkowska-Szczykowska, A. Corona-Díaz, G. Aleksiejczuk, Y. López Castro, J. W. Morzycki. Access to 27-Nortomatidine and 27-Norsoladulcidine Derivatives, *The Journal of Organic Chemistry*. 84 (2019) 4104-4111.

A Corona-Díaz, J. Pablo García-Merinos, María E. Ochoa, Rosa E del Río, Rosa Santillan, Susana Rojas-Lima, Jacek W. Morzycki, Yliana López. TiCl_4 catalyzed cleavage of (25*R*)-22-oxo-23-spiroketal. Synthesis of sapogenins with furostanol and pyranone E rings on the side chain, *Steroids* (2019) Aceptado.

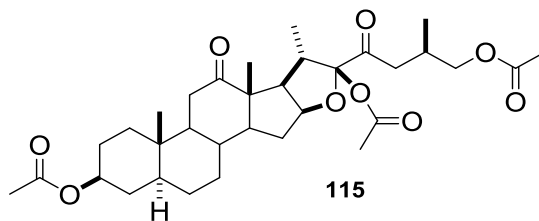
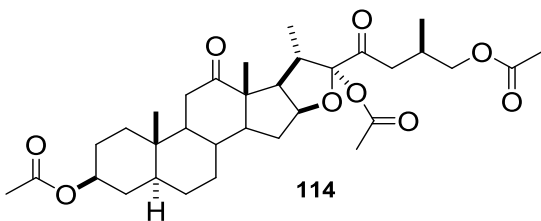
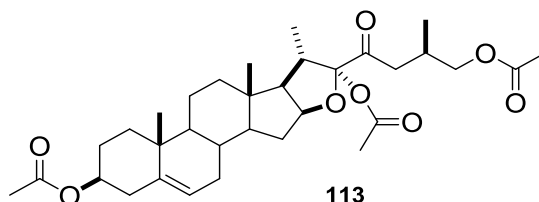
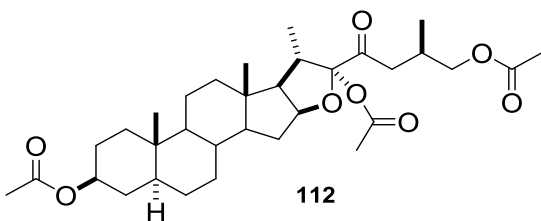
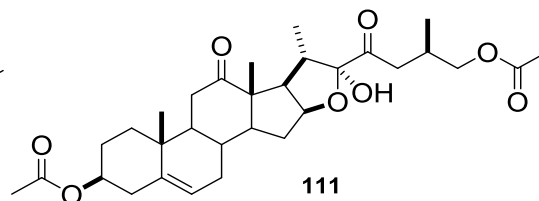
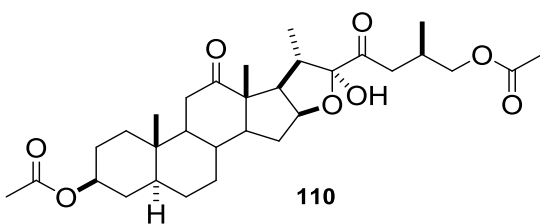
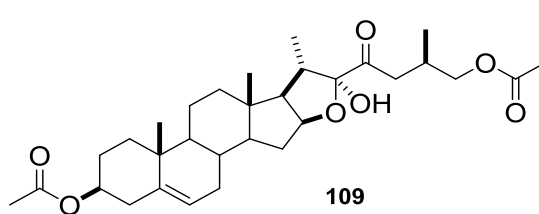
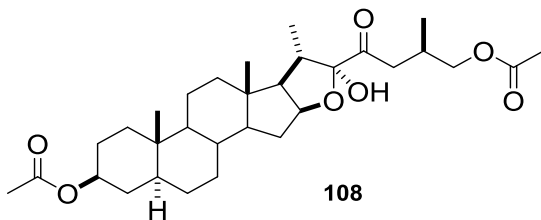
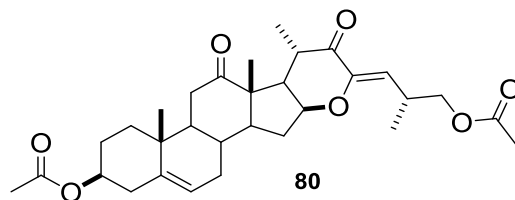
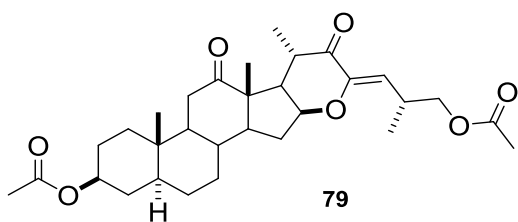
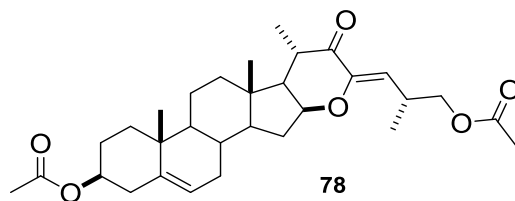
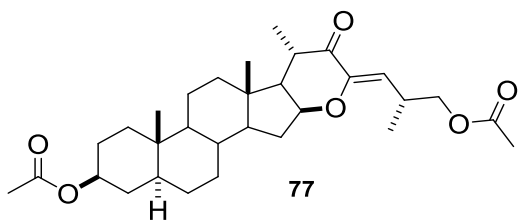
ÍNDICE GENERAL

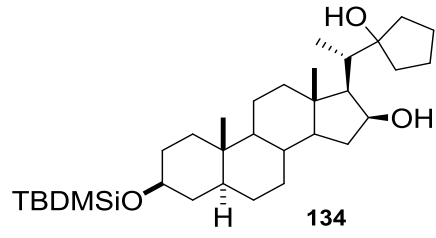
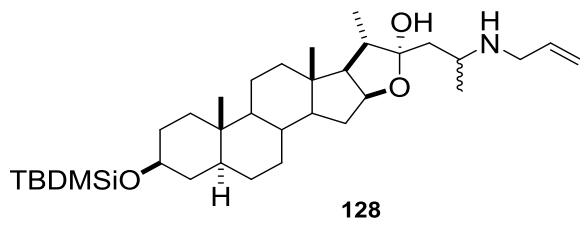
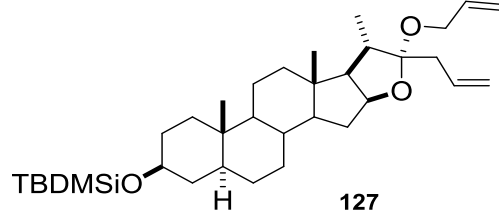
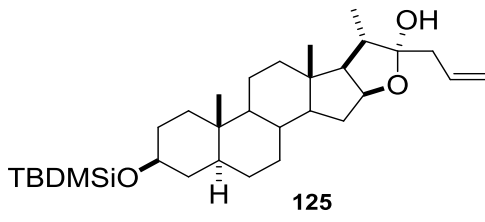
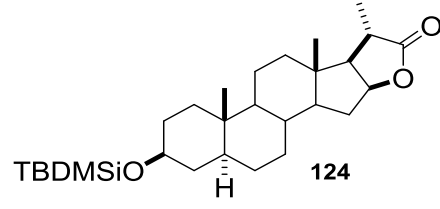
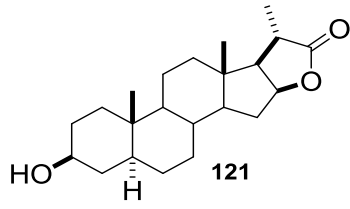
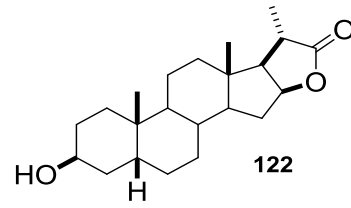
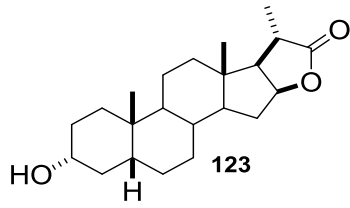
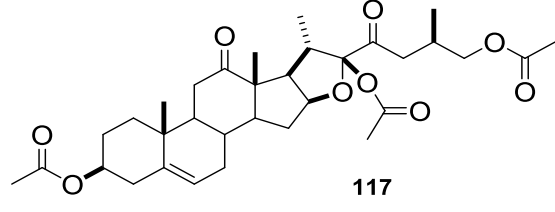
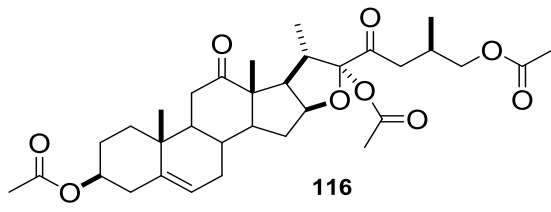
ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	IX
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XI
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	XV
ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS	XVII
RESUMEN.....	XX
ABSTRACT	XXII
1. INTRODUCCIÓN	24
2. ANTECEDENTES.....	26
2.1. Características estructurales de las sapogeninas esteroidales	26
2.2 Reactividad de los anillos E/F de las sapogeninas espirocetálicas.....	29
2.3 Obtención de 22-oxo-23-espirocetales a partir de sapogeninas espirocetálicas	34
2.4 Reactividad de 22-oxo-23-espirosapogeninas.....	36
2.5. Sapogeninas esteroidales alcaloideas	38
3. OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo general.....	43
3.2 Objetivos específicos	43
4. JUSTIFICACIÓN	44
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	45
5.1 Instrumentación y equipo.....	45
5.2 Obtención de las 23-cetosapogeninas 50-53	46
5.3 Obtención de los 22-oxo-23-espirocetales 56-57, 60 y 76	46
5.4. Procedimiento general para la apertura de los 22-oxo-23-espirocetales 56-57, 60 y 76 con TiCl ₄	46
5.5 (22 <i>S</i> ,25 <i>R</i>)- 3β,26-diacetoxi-22α-hidroxi-16,22-epoxi-5α-colestan-23-ona (108).....	47
5.5.1 (22 <i>S</i> ,25 <i>R</i>)- 3β,26-diacetoxi-22α-hidroxi-16,22-epoxi-5α-colestan-23-ona (108)	47
5.6 (22 <i>S</i> ,25 <i>R</i>)- 3β,26-diacetato-22α-hidroxi-16,22-epoxi-colestan-5-en-23-ona (109)... 48	
5.6.1 (22 <i>S</i> ,25 <i>R</i>)- 3β,26-diacetato-22α-hidroxi-16,22-epoxi-colestan-5-en-23-ona (109)	48

5.7 (2 <i>S</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,26-diacetato-22 <i>α</i> -hidroxi-16,22-epoxi-5 <i>α</i> -furostan-12,23-diona (110)	49
5.7.1 (2 <i>S</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,26-diacetato-22 <i>α</i> -hidroxi-16,22-epoxi-5 <i>α</i> -furostan-12,23-diona (110)	49
5.8 (2 <i>S</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)- 3 <i>β</i> ,26-diacetato-22 <i>α</i> -hidroxi-16,22-epoxi-colestan-5-en-12,23-diona (111)	50
5.8.1 (2 <i>S</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)- 3 <i>β</i> ,26-diacetato-22 <i>α</i> -hidroxi-16,22-epoxi-colestan-5-en-12,23-diona (111)	50
5.9. Apertura de los 22-oxo-23-espirocetales 56-57 , 60 y 76 con ZnCl ₂	51
5.9.1. (2 <i>R</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,22 <i>α</i> ,26-triacetato-5 <i>α</i> -colestan-23-ona (112)	51
5.9.1.1. (2 <i>R</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,22 <i>α</i> ,26-triacetato-5 <i>α</i> -colestan-23-ona (112)	53
5.9.2 (2 <i>R</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)- 3 <i>β</i> ,22 <i>α</i> ,26-triacetato-colest-5-en-23-ona (113)	54
5.9.2.1 (2 <i>R</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)- 3 <i>β</i> ,22 <i>α</i> ,26-triacetato-colest-5-en-23-ona (113)	56
5.9.3 (2 <i>R</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)- 3 <i>β</i> ,22 <i>α</i> ,26-triacetato-5 <i>α</i> -furostan-12,23-diona (114) y (2 <i>S</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,22 <i>β</i> ,26-triacetato-5 <i>α</i> -furostan-12,23-diona (115)	57
5.9.3.1. (2 <i>R</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)- 3 <i>β</i> ,22 <i>α</i> ,26-triacetato-5 <i>α</i> -furostan-12,23-diona (114)	58
5.9.3.2. (2 <i>S</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)- 3 <i>β</i> ,22 <i>β</i> ,26-triacetato-5 <i>α</i> -furostan-12,23-diona (115)	59
5.9.4 (2 <i>R</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,22 <i>α</i> ,26-triacetato-colest-5-en-12,23-diona (116) y (2 <i>S</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,22 <i>β</i> ,26-triacetato-colest-5-en-12,23-diona (117)	60
5.9.4.1. (2 <i>R</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,22 <i>α</i> ,26-triacetato-colest-5-en-12,23-diona (116)	62
5.9.4.2 (2 <i>S</i> ,2 <i>S</i> <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,22 <i>β</i> ,26-triacetato-colest-5-en-12,23-diona (117)	63
5.10. Procedimiento general para obtención de las lactonas 121-123	63
5.11. Obtención del compuesto 124	64
5.11.1. 3 <i>β</i> - <i>ter</i> -butildimetilsililoxi-5 <i>α</i> -pregnan-20,16 <i>β</i> -carbolactona (124)	64
5.12. Preparación de (2 <i>S</i>)-3 <i>β</i> - <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-16,22-epoxi-5 <i>α</i> -furost-24-en-22-ol (125)	65
5.13. Preparación de 128 a partir de 125	66
5.14. Preparación del diol 134 a partir de 124	67
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	69
6.1. Reactividad de los 22-oxo-23-espirocetales 56-57 , 60 y 76 con TiCl ₄	69
6.2. Reactividad de 22-oxo-23-espirocetales con ZnCl ₂	84
6.3. Aproximación a la síntesis de análogos de Soladulcina (82) y Tomatidina (83)	103
6.3.1. Hidrogenación catalítica de la diosgenina	103

6.3.2. Obtención de las lactonas bisnorcolánicas 121-123	104
6.3.3 Protección con TBDMS del compuesto 121	108
6.3.4 Reacción Grignard para la preparación del alil lactol 125	108
6.3.5 Aproximación a la síntesis de azaesteroides.....	110
7. CONCLUSIONES	119
8. BIBLIOGRAFÍA	121
9. APÉNDICE	129
DATOS CRISTALOGRAFÍCOS DE LOS COMPUESTOS 110 Y 116	129
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	137

ÍNDICE DE COMPUESTOS





ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras esteroidales de origen natural con actividad biológica.	25
Figura 2. Clasificación de las sapogeninas esteroidales.	26
Figura 3. Estructura de las sapogeninas espirocetálicas.	27
Figura 4. Ejemplos de sapogeninas furostanólicas.	28
Figura 5. Sapogeninas esteroidales alcaloideas.	39
Figura 6. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para 79 en CDCl_3 .	72
Figura 7. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para 110 en CDCl_3 .	73
Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) para 110 en CDCl_3 .	74
Figura 9. Espectro HSQC para 110 en CDCl_3 .	76
Figura 10. Espectro COSY para 110 en CDCl_3 .	77
Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) DEPT 135 y 90 para 110 en CDCl_3 .	79
Figura 12. Espectro HMBC para 110 en CDCl_3 .	80
Figura 13. Espectro NOESY para 110 en CDCl_3 .	81
Figura 14. a) Estructura molecular del (22 <i>S</i> ,25 <i>R</i>)-3 β ,26-diacetato-22 α -hidroxi-16,22-epoxi-5 α -furostan-12,23-diona- (110) con elipsoides al 30% de probabilidad. b) Estructura molecular a lo largo del eje cristalográfico b.	83
Figura 15. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para 114 y 115 en CDCl_3 .	89
Figura 16. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para 116 y 117 en CDCl_3 .	90
Figura 17. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de 118 en CDCl_3 .	91
Figura 18. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de 119 y 120 en CDCl_3 .	92
Figura 19. Estructura molecular de (22 <i>S</i> ,25 <i>R</i>)-3 β ,22 α ,26-triacetato-colest-5-en-12,23-diona (116) con las elipses al 35% de probabilidad.	93
Figura 20. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de 116 en CDCl_3 .	95
Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de 116 en CDCl_3 .	96
Figura 22. Espectro de DEPT (100 MHz) de 116 en CDCl_3 .	97
Figura 23. Espectro HSQC de 116 en CDCl_3 .	99
Figura 24. Espectro COSY de 116 en CDCl_3 .	100

Figura 25. Espectro HMBC de 116 en CDCl ₃ .	102
Figura 26. Espectro ¹ H para 121 en CDCl ₃ .	105
Figura 27. Espectro de ¹ H de las lactonas bisnorcolánicas 121 , 122 y 123 en CDCl ₃ .	107
Figura 28. Espectro ¹ H y ¹³ C para 125 en CDCl ₃ .	109
Figura 29. Espectro de ¹ H y ¹³ C para 128 en CDCl ₃ .	113
Figura 30. Espectro ¹ H y ¹³ C para 134 en CDCl ₃ .	118
Figura 31. Estructura molecular de 110 con elipsoides al 30% de probabilidad.	130
Figura 32. Estructura molecular de 116 . Con elipses al 35% de probabilidad.	134
Figura 33. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) para 108 en CDCl ₃ .	138
Figura 34. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) para 108 en CDCl ₃ .	139
Figura 35. Espectro de MSHR para 108 .	140
Figura 36. Espectro de IR para 108 .	141
Figura 37. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) para 109 en CDCl ₃ .	142
Figura 38. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) para 109 en CDCl ₃ .	143
Figura 39. Espectro de MSHR para 108 .	144
Figura 40. Espectro de IR para 109 .	145
Figura 41. Espectro de HMHR para 110 .	146
Figura 42. Espectro de IR para 110 .	147
Figura 43. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) para 111 en CDCl ₃ .	148
Figura 44. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) para 111 en CDCl ₃ .	149
Figura 45. Espectro HSQC para 111 en CDCl ₃ .	150
Figura 46. Espectro COSY para 111 en CDCl ₃ .	151
Figura 47. Espectro HMBC para 111 en CDCl ₃ .	152
Figura 48. Espectro de NOESY (400 MHz) para 111 en CDCl ₃ .	153
Figura 49. Espectro de MSHR para 110 .	154
Figura 50. Espectro de IR para 111 .	155
Figura 51. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) de 112 en CDCl ₃ .	156

Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de 112 en CDCl_3 .	157
Figura 53. Espectro HMBC de 112 en CDCl_3 .	158
Figura 54. Espectro HSQC para 112 en CDCl_3 .	159
Figura 55. Espectro COSY para 112 en CDCl_3 .	160
Figura 56. Espectro de MSHR para 112 .	161
Figura 57. Espectro de IR para 112 .	162
Figura 58. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para 113 en CDCl_3 .	163
Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) para 113 en CDCl_3 .	164
Figura 60. Espectro de DEPT (100 MHz) de 113 en CDCl_3 .	165
Figura 61. Espectro HSQC para 113 en CDCl_3 .	166
Figura 62. Espectro COSY para 113 en CDCl_3 .	167
Figura 63. Espectro HMBC para 113 en CDCl_3 .	168
Figura 64. Espectro de MSHR para 113 .	169
Figura 65. Espectro IR para 113 .	170
Figura 66. Espectro de MSHR para 114 .	171
Figura 67. Espectro IR para 114 .	172
Figura 68. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de 115 en CDCl_3 .	173
Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de 115 en CDCl_3 .	174
Figura 70. Espectro de COSY de 115 en CDCl_3 .	175
Figura 71. Espectro de RMN HSQC de 115 en CDCl_3 .	176
Figura 72. Espectro HMBC de 115 en CDCl_3 .	177
Figura 73. Espectro de MSHR para 115 .	178
Figura 74. Espectro IR para 115 .	179
Figura 75. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de 116 en CDCl_3 .	180
Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de 116 en CDCl_3 .	181
Figura 77. Espectro de DEPT (100 MHz) de 116 en CDCl_3 .	182
Figura 78. Espectro HSQC de 116 en CDCl_3 .	183

Figura 79. Espectro COSY de 116 en CDCl ₃ .	184
Figura 80. Espectro HMBC de 116 en CDCl ₃ .	185
Figura 81. Análisis elemental para 116 .	186
Figura 82. Espectro IR para 116 .	187
Figura 83. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) de 117 en CDCl ₃ .	188
Figura 84. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) de 117 en CDCl ₃ .	189
Figura 85. Espectro HETCOR para 117 en CDCl ₃ .	190
Figura 86. Espectro COSY para 117 en CDCl ₃ .	191
Figura 87. Espectro HECOR LD para 117 en CDCl ₃ .	192
Figura 88. Espectro de MSHR para 117 .	193
Figura 89. Espectro IR para 117 .	194
Figura 90. Espectro HSQC para 128 en CDCl ₃ .	195
Figura 91. Espectro HMBC para 128 en CDCl ₃ .	196
Figura 92. Espectro HSQC para 134 en CDCl ₃ .	197
Figura 92. Espectro COSY para 134 en CDCl ₃ .	198

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de la apertura de 56 con ZnCl ₂ .	86
Tabla 2. Resultados de la apertura de 57 con ZnCl ₂ .	86
Tabla 3. Resultados de la apertura de 60 con ZnCl ₂ .	87
Tabla 4. Resultados de la apertura de 76 con ZnCl ₂ .	87
Tabla 5. Datos de cristal y refinamiento de estructura para 110 .	130
Tabla 6. Coordenadas atómicas (x 10 ⁴) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico (Å ² × 10 ³) para 110 .	131
Tabla 7. Datos de cristal y refinamiento de estructura para 116 .	134
Tabla 8. Coordenadas atómicas (x 10 ⁴) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico (Å ² × 10 ³) para 116 .	135

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Mecanismo de apertura de las sapogeninas esteroidales.	29
Esquema 2. Acetato de diosgenina con TMSN ₃ en presencia de ácidos de Lewis.	30
Esquema 3. Apertura de 19-20 en condiciones oxidativas.	31
Esquema 4. Síntesis de compuestos espiro tipo furan-indeno 30 y 31 .	32
Esquema 5. Reacción de acetato de tigogenina con TFAT.	32
Esquema 6. Obtención de furostanos C-22 sustituidos 37-43 y pseudosapogeninas 44-46 .	33
Esquema 7. Síntesis de Timosapogenina BII (47).	33
Esquema 8. Isomerización de las 23-cetonas a los 23-espirocetales.	34
Esquema 9. Propuesta de mecanismo de isomerización de las sapogeninas esteroidales.	35
Esquema 10. Reactividad de los 23-espirocetales.	36
Esquema 11. Apertura regioselectiva con HCl g de los 22-oxo-23-espirocetales serie 25R y 25S .	37
Esquema 12. Apertura regio y estereoselectiva de los 22-oxo-23-espirocetales 56, 57, 60 y 76 con BF ₃ ·OEt ₂ .	38
Esquema 13. Síntesis de [1,2,4] triazol [1,5- α] pirimidina 81 a partir de 56 .	38
Esquema 14. Síntesis de solasodina (4).	39
Esquema 15. Síntesis de solasodina (4) y la soladulcina (41).	40
Esquema 16. Síntesis de oxa-azaespirocetal 97 .	41
Esquema 17. Síntesis de solasodina (4).	41
Esquema 18. Síntesis de acetato de solasodina (107).	42
Esquema 19. Apertura de 22-oxo-23-espirocetales 56, 57, 60 y 76 con TiCl ₄ en anhídrido acético.	70
Esquema 20. Mecanismo de formación para los furostanoles 108-111 .	84
Esquema 21. Ensayo de apertura catalizada con TiCl ₄ de 50 .	84
Esquema 22. Apertura regioselectiva del anillo F con ZnCl ₂ .	85
Esquema 23. Hidrólisis de 112 .	91

Esquema 24. Hidrólisis de 114	92
Esquema 25. Apertura catalizada con $ZnCl_2$ de 52 .	93
Esquema 26. Acetilación de diosgenina.	103
Esquema 27. Hidrogenación catalítica de diosgenina 16 .	103
Esquema 28. Síntesis de la lactona bisnorcolánica 121 .	104
Esquema 29. Síntesis de lactonas diastereoméricas de <i>epi</i> -esmilagenona.	106
Esquema 30. Protección de la lactona 121 con TBDMS-Cl.	108
Esquema 31. Reacción de 124 con bromuro de alilmagnesio.	108
Esquema 32. Ensayo de 125 con alilamina.	110
Esquema 33. Síntesis del cetal 127 .	110
Esquema 34. Reacción de 125 con alilamina.	112
Esquema 35. Propuesta para la formación del compuesto 128 .	112
Esquema 36. Formilación de la alilamina 129 .	114
Esquema 37. Reacción de 125 con <i>N</i> -alil-formamida.	114
Esquema 38. Reacción de 125 con acilonitrilo.	115
Esquema 39. Reacción de 124 frente a condiciones Grignard.	116
Esquema 40. Reacción de 124 con el reactivo de Grignard.	116

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcCl	Cloruro de acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AMCPB	Ácido meta-cloroperbenzoico
ax	Axial
BF ₃ ·Et ₂ O	Eterato de trifluoruro de boro
BSA	Anhídrido Bencenoselénico
BzCl	Cloruro de benzoilo
CCF	Cromatografía en capa fina
COSY	COrrrelated SpectroscopY
DCM	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIB	Diacetoxiyodo benceno
DMAP	N, N-Dimetil-4-aminopiridina
DMF	Dimetilformamida
°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento químico
equiv.	Equivalente
g	Gramos
Et ₂ O	Éter etílico

h	hora
HeLa,	Henrietta} Lacks (células de cultivo celular)
HL-60	Human promyelocytic Leukemia cells
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
HETCOR	HETeronuclear CORrelation
Hz	Hetz
i-PrOH	Alcohol isopropílico
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
MSHR	Masas alta resolución
n-BuOH	Butanol
NOESY	Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY
Pf	Punto de fusion

PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
TBDMS-Cl	Cloruro de terbutildimetilsilil
t-BuOK	<i>ter</i> -butóxido de potasio
Temp.	Temperatura
Tf ₂ NH	Trifluorometanosulfonimida
Tf ₂ O	Anhídrido trifluorometansulfónico
TFAT	Trifluoroacetil Trifluorometanosulfonato
THF	Tetrahidrofurano
TiCl ₄	Tetracloruro de titanio
TMS	Tetrametilsilano
TMSCl	Cloruro de trimetilsililo
TMSN ₃	Trimetilsilil azida
TMSOTf	Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
TsCl	Cloruro de tosilo
TsOH	Ácido p-toluenosulfónico
V	Volumen

RESUMEN

En el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis y caracterización estructural de los derivados colestánicos **108-111** y **112-117**, estos fueron obtenidos vía nuevos rearrreglos sobre los anillos E/F de los 22-oxo-23-espirocetales **56-57**, **60**, **76** de la serie 25*R*, y por la apertura catalizada por TiCl₄ y ZnCl₂. Adicionalmente se obtuvieron los nuevos esteroides modificados **125**, **128** y **134** en el anillo E, a partir de las lactonas bisnorcolánicas **121-123** contribuyendo con una aproximación a la síntesis de análogos de soladulcina (**82**) y tomatidina (**83**).

En relación a la apertura de los 22-oxo-23-espirocetales **56-57**, **60**, **76** con TiCl₄ se observó que producen regio- y estereoselectivamente los derivados colestánicos **77-80** y los nuevos furostanoles **108-111**. En adición, se propone un mecanismo tentativo para la formación de **108-111**; que involucra como primer paso la apertura del anillo F por el ácido de Lewis, seguido de un reordenamiento para formar un intermediario bisfuránico catiónico, esto último promovido por el uso de TiCl₄ en presencia de anhídrido acético.

La apertura de los 22-oxo-23-espirocetales **56-57**, **60**, **76** con ZnCl₂ da lugar a la formación exclusiva de los derivados colestánicos **77-80** y en su caso, dependiendo de las condiciones de reacción utilizadas (cantidad del ácido de Lewis, temperatura y tiempo), forman los nuevos derivados furostánicos triacetilados **112-114** y **116**, además de los epímeros **115** y **117**.

El análisis comparativo de los resultados observados sobre el uso de TiCl₄ y ZnCl₂ con los 22-oxo-23-espirocetales **56-57**, **60**, **76**, permitió establecer que la apertura de estos compuestos con TiCl₄ favorece la obtención de los furostanoles **110-111** en rendimientos moderados (47-50%) y **108-109** en bajos rendimientos (14-53%), por otra parte, con el ZnCl₂ (Tablas 1-4) se obtienen los productos **108-109** en mejores rendimientos (56-60%), pero además cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, se producen los derivados triacetilados **112** y **113** en rendimientos del (42-44%). Los 23-espirocetales **60** y **76** con ZnCl₂, forman únicamente los furostanos triacetilados **114** y **116** en rendimientos del (35-45%), para este caso también se lograron identificar sus epímeros triacetilados **115** y **117** en

rendimientos del (14-16%). En todos los ensayos con el TiCl_4 y ZnCl_2 se observó la formación de los derivados colestánicos con una piranona en el anillo E, **77-80**.

Para los derivados furostanólicos **108-111** y triacetilados **112-117** su estructura se asignó inequívocamente mediante el análisis de las técnicas combinadas de RMN (1D y 2D). Para el caso de los compuestos **110** y **116** su estructura y la estereoquímica del nuevo centro quiral en C-22 se confirmó por difracción de rayos-X.

Durante el desarrollo de este proyecto también se trabajó en la obtención de las lactonas bisnorcolánicas **121-123** a partir de tigogenina y *epi*-esmilagenona. Con el compuesto **121** se hicieron diversas reacciones con el fin de obtener el derivado de alilamina **126**, intermediario clave en la síntesis de análogos de soladulcina (**82**) y tomatidina (**83**). Después de varios ensayos los derivados **127**, **128** y **134** fueron identificados contribuyendo con los primeros resultados en relación a la síntesis de **82** y **83**.

Palabras clave: Furostanol, colestanos, 22-oxo-23-espirocetal, RMN, esteroides.

ABSTRACT

The present work describes the synthesis and structural characterization of the new cholestanic derivatives **108-111** and **112-117** prepared *via* a new rearrangement on the E/ F rings of the 22-oxo-23-spiroketal **56-57**, **60**, **76** (25R series) promoted by TiCl₄ and ZnCl₂. Additionally, the new steroids **125**, **128** and **134**, modified on the E ring, were obtained, from the bis-norcholanic lactones **121-123** contributing with an approach to the synthesis of solasodulcine (**82**) and tomatidine (**83**) analogs.

In relation to the cleavage of the 22-oxo-23-spiroketal **56-57**, **60**, **76** with TiCl₄, it was observed that they produce regio- and stereoselectively the cholestanic derivatives **77-80** along with the novel furostanols **108-111**. In addition, a tentative mechanism was proposed for the formation of **108-111** which proceeds first by the opening of the F ring with de Lewis acid, followed by a rearrangement which proceeds through formation of a cationic bisfuran intermediate, the latter is promoted by the use of TiCl₄ in the presence of acetic anhydride.

The opening of the 22-oxo-23-spiroketal **56-57**, **60**, **76** with ZnCl₂ can lead to the exclusive formation of the cholestanic derivatives **77-80**, depending on the reaction conditions used (amount of the acid Lewis, temperature and time), these provided the new triacetylated furostanic derivatives **112-114** and **116**, in addition to their epimers **115** and **117**.

Comparative analysis of the outcome from the reaction of 22-oxo-23-spiroketal **56-57**, **60**, **76**, with TiCl₄ and ZnCl₂ allowed to establish that cleavage of these compounds with TiCl₄ promotes formation of the furostanols **110-111** in moderate yields (47-50%) and **108-109** in low yields (14-53%). On the other hand, with ZnCl₂ (Tables 1-4) the products **108-109** are obtained in better yields (56-60%), however, if the reaction is carried out at room temperature, the triacetylated derivatives **112** and **113** are produced in yields of (42-44%). The 23-spiroketal **60** and **76** react with ZnCl₂, to give only the triacetylated furostanes **114** and **116** in yields of (35-45%); in this case we were also able to identify their triacetylated epimers **115** and **117** in yields of (14-16%). In both cases, with TiCl₄ and ZnCl₂, the formation of the cholestanic derivatives with a pyranone on the ring E, **77-80** were obtained.

Furostanolic derivatives **108-111** and triacetylated **112-117** were unequivocally assigned by the analysis of the combined NMR techniques (1D and 2D). In the case of compounds **110** and **116**, their structure and the stereochemistry for the new chiral center on C-23 were confirmed by X-ray diffraction.

During the development of this project, I was also involved in the preparation of bisnorcholanolic lactones **121-123** from tigogenin and *epi*-esmilagenone. Several reactions were carried out with compound **121** in order to obtain allylamine derivative **126**, a key intermediate in the synthesis of solasodulcine (**82**) and tomatidine (**83**) analogs. After several tests, derivatives **127**, **128** and **134** were obtained contributing with the first results in relation to the synthesis of **82** and **83**.

1. INTRODUCCIÓN

Las saponinas son productos naturales que se encuentran ampliamente distribuidas en el reino vegetal y en menor proporción en especies marinas,¹⁻² a menudo son utilizadas como suplementos alimenticios o en forma de preparaciones herbales,³ su nombre proviene del latín “*sapo*” que significa jabón, su definición clásica proviene de su actividad surfactante y su capacidad para formar espuma en agua, debido a estar compuestas por un fragmento hidrosoluble y otro liposoluble, muchas saponinas tienen propiedades detergentes además de presentar sabor amargo., sin embargo, existen numerosas excepciones por lo cual son definidas más convenientemente en base a su estructura molecular como glicósidos triterpénicos o glicósidos esteroidales.² Debido a sus propiedades tensoactivas, se utilizan ampliamente como agentes espumantes en la formulación de extintores y champú, detergentes naturales, agentes emulsificantes de grasas, sustitutos de jabón, también tienen aplicación en la fabricación de productos químicos fotográficos y emulsiones (por ejemplo, agentes humectantes), en la industria de refrescos (en elaboración de cerveza de raíz).¹⁻³

En términos generales las saponinas son compuestos de alto peso molecular constituidos por uno o varios azúcares enlazados a una aglicona. 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 esteroideal o triterpénica dependiendo de la naturaleza de la aglicona. Las de tipo esteroideal, a su vez pueden ser de tipo colestano, furostano o espirocetálica. En especial las espirocetálicas 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 espirocetálica,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 En los últimos años se ha incrementado el número de reportes relacionados con la descripción de su actividad biológica⁶ destacando la anticancerígena, antiinflamatoria, entre otras, convirtiéndose en candidatos ideales como precursores en la síntesis de fármacos esteroidales.

Algunos ejemplos de productos naturales con actividad biológica conteniendo en su estructura el núcleo esteroidal y/o el fragmento espirocetálico se describen a continuación: el furostanol **1** aislado del extracto etanólico de los tallos de *D. chrysanthum* presentó actividad antitumoral contra líneas celulares de cáncer SPC-A1, MCF-7 y HeLa,⁷ OSW-1 (**2**) obtenido de *Ornithogalum saundersiae* ha sido reportado con actividad antitumoral,⁸ mientras que glicósidos colestánicos como la Galtonioside A (**3**) obtenida de *Galtonia candicans* se ha descrito como componente activo responsable de la citóstasis en las células HL-60,⁹ otros alcaloides esteroidales como la solasodina (**4**) obtenida de la familia Solanaceae también ha demostrado actividad antitumoral, antifúngica y antiinflamatoria (Figura 1).¹⁰

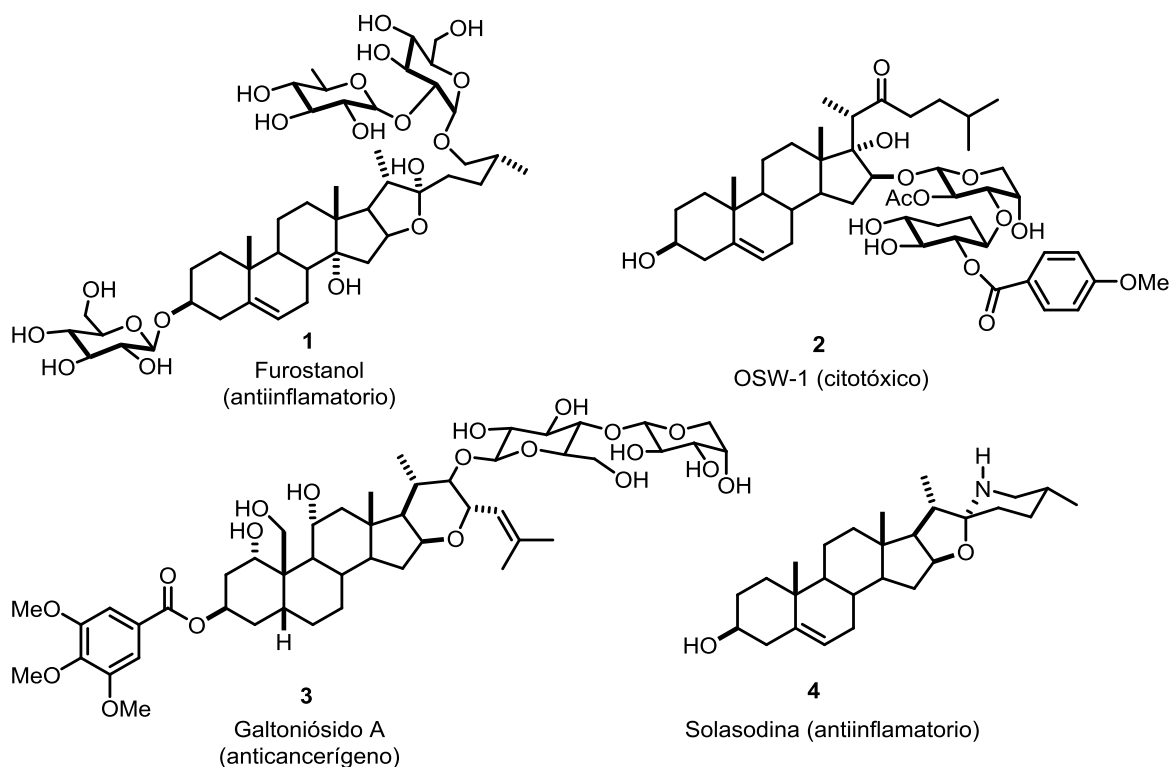


Figura 1. Estructuras esteroidales de origen natural con actividad biológica.

Estudios previos en nuestro grupo de trabajo han demostrado que el tratamiento de las sapogeninas espirocetálicas con distintos ácidos de Lewis o de Brønsted-Lowry o incluso el mismo ácido, producen diferentes esqueletos esteroidales con estructura compleja y análogas a otros esteroides de origen natural con actividad biológica. Incluso se ha demostrado que la regioselectividad de los anillos E y F de las sapogeninas de la serie 25R y

25S, presenta una tendencia muy marcada frente a condiciones de apertura con distintos ácidos. En este contexto, en el presente proyecto se trabajó en la apertura ácida de los 22-oxo-23-espirocetales (**56-57**, **60** y **76**) frente a la catálisis con diferentes ácidos de Lewis, así como en la obtención de nuevos esteroides modificados en el anillo E, con potencial aplicación en la síntesis de análogos de soladulcina (**82**) y tomatidina (**83**).

2. ANTECEDENTES

2.1. Características estructurales de las saponinas esteroidales

Las saponinas esteroidales contienen 27 átomos de carbono y presentan en su estructura el núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno (anillos A-D), a su vez pueden ser de tipo espirocetálicas **5**, furostánicas **6** y colestánicas **7** (Figura 2).¹

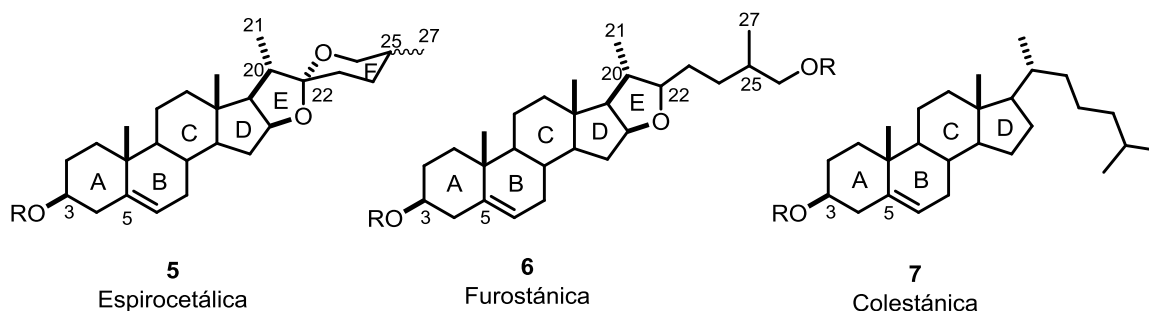


Figura 2. Clasificación de las saponinas esteroidales.

Las saponinas espirocetálicas **5** presentan un espirocetal fusionado entre los anillos heterociclicos E/F, fusión que da lugar al característico carbono anomérico C-22 de configuración *R* en las saponinas naturales, aunque existen ciertas excepciones (derivados de 22-*epi*-sarsasapogenina) de configuración *S*. Éstas a su vez se clasifican en saponinas de la serie 25*R* y 25*S*, las primeras presentan el metilo 27 en α (ecuatorial) por ejemplo hecogenina (**8**) (Figura 3), en tanto que la serie 25*S* presenta el metilo 27 en β (axial) como el caso de la sarsasapogenina (**12**) (Figura 3); presentan un hidroxilo en C-3 proveniente de la hidrólisis de los azúcares de saponina, en forma general su esqueleto está constituido por 6 anillos, siendo dos de tipo heterociclo, la fusión de los anillos B/C y C/D es *trans*, la D/E *cis*., sin embargo, los anillos A/B puede ser de tipo *cis* con el H-5 en β (**12**) o *trans* con H-5

en α (**11**), ó bien pueden presentar una insaturación entre C-5/C-6, otra de estos compuestos es la presencia de dos metilos angulares β orientados CH₃-18 y CH₃-19, y dos metilos secundarios CH₃-21 y CH₃-25. El metilo 21 en la mayoría de las sapogeninas esteroidales está orientado en α , pero también pueden encontrarse sapogeninas con metilo 21 en β dando origen a la serie de 20-*iso*-sapogeninas.¹

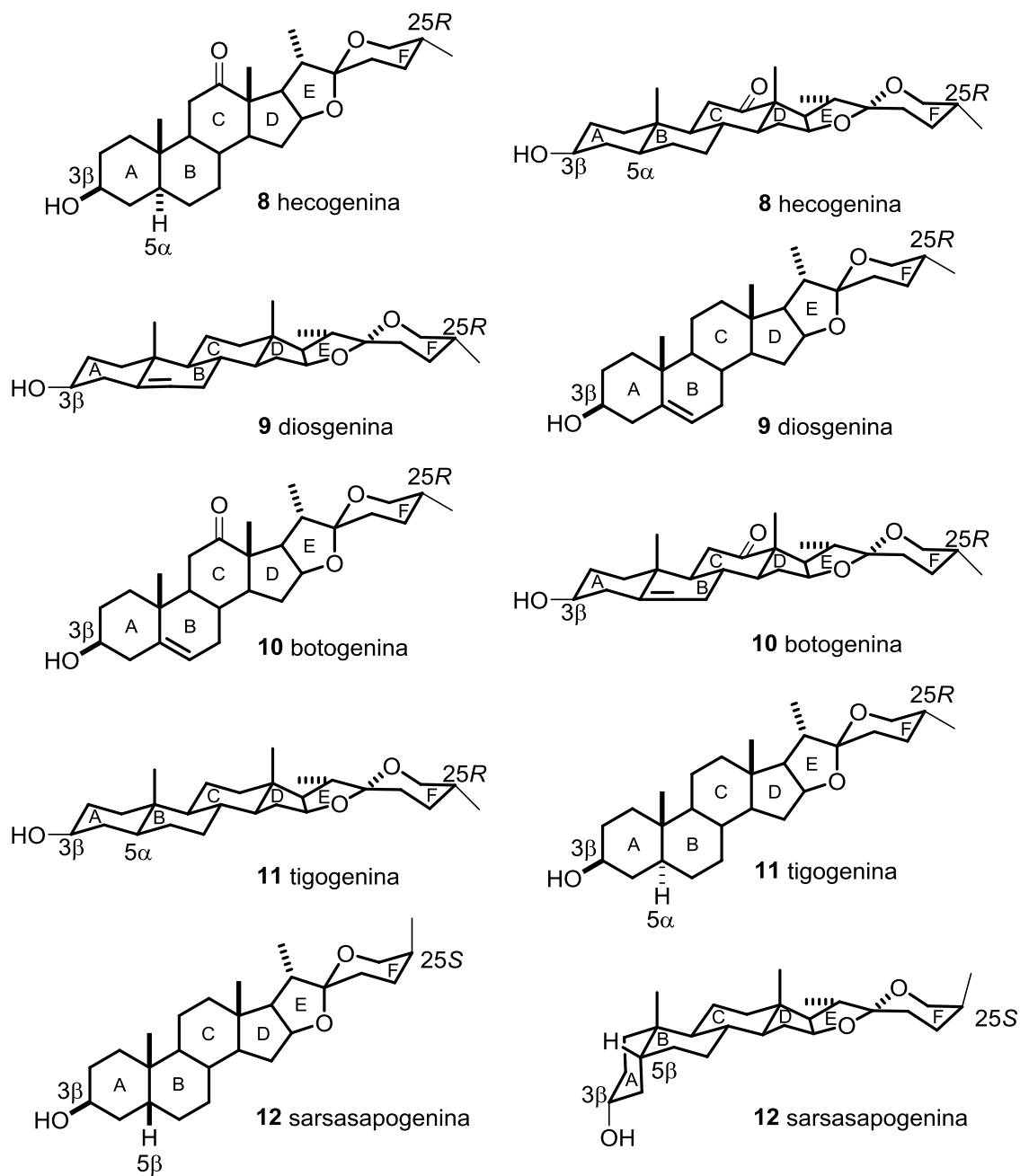


Figura 3. Estructura de las sapogeninas espirocetálicas.

En las sapogeninas furostánicas **6** el anillo E, es de tipo tetrahydrofurano, conocidas también como 16,22-epoxicolestánicas, siendo *cis* al anillo D en relación al anillo E, tienen un carbono hemiacetal sustituido con un hidroxilo ó metoxi en C-22 ó bien una insaturación sobre el enlace C20-C22, tienen un hidroxilo en C-26, ya que en su forma saponina suelen ser bidesmódicas y al igual que las espirocetálicas, el C-25 puede ser *R* o *S*, se consideran precursoras biosintéticas de las sapogeninas espirocetálicas, también han mostrado un sin número de actividades biológicas, dentro de estas podemos citar el trabajo de Naveed en el 2014, en el cual se describió el aislamiento de la sapogenina furostánica **13** a partir de *Tribulus longipetalus*, que inhibe las enzimas α -glucosidasa, lipoxigenasa, acetilcolinesterasa, y butirilcolinesterasa,¹¹ importantes en el tratamiento del Alzheimer, adicionalmente se ha reportado a partir de los bulbos de *Drimia maritima* el derivado **14**, epimérico en CH₃-21 y C-22; éste compuesto se probó frente a células de cáncer de pulmón (A549 NSCLC) mostrando actividad,¹² por otro lado Ren en 2010 reportó la obtención de **15** a partir de *Allium chinense* con efectos cardioprotectores (Figura 4).¹³

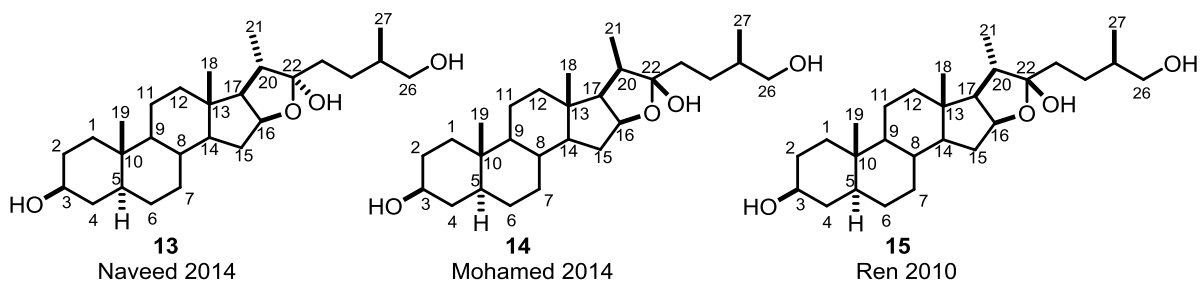


Figura 4. Ejemplos de sapogeninas furostanólicas.

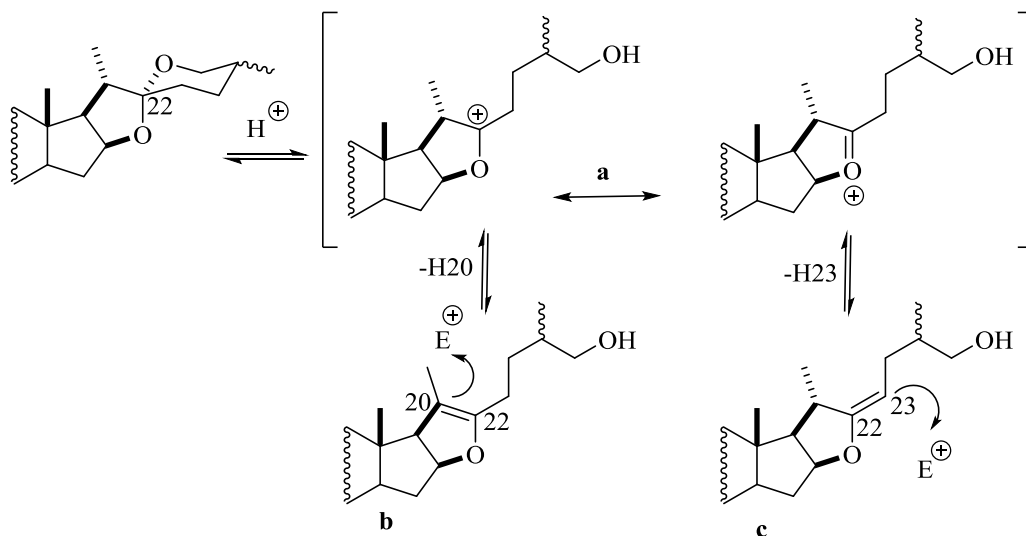
Las sapogeninas colestánicas **7** denominadas así por contener 4 anillos, se caracterizan por exhibir en C-17 una cadena lateral abierta alifática, la cual puede encontrarse funcionalizada., sin embargo, al igual que las anteriores, presenta el característico núcleo esteroidal ciclopentanoperhidrofenantreno.

En términos generales las sapogeninas tienen un rol importante sobre el mecanismo de defensa de las plantas, además que son los principios activos medicinales de gran parte de

la herbolaria usada en medicina tradicional, confiriéndoles un gran interés sobre estudios relacionados con su caracterización, elucidación estructural e investigación de sus propiedades farmacológicas y biológicas, como anti-inflamatoria, antifúngica, antitumoral e hipoglucémica, adicionalmente es bien conocido que algunas saponinas esteroidales pueden inhibir significativamente la proliferación de células tumorales, de ahí el creciente interés para su investigación como medicamentos, ya que son componentes activos de varios remedios de uso popular con valiosas propiedades farmacológicas.³

2.2 Reactividad de los anillos E/F de las saponinas espirocetálicas

La reactividad de la cadena espirocetálica de las saponinas espirostánicas ha sido ampliamente estudiada y aplicada en la síntesis de diferentes esteroides bioactivos,⁴⁻⁶ teniendo como resultado un sin número de publicaciones dirigidas hacia la apertura de los anillos E/F, lo anterior haciendo uso del equilibrio espirocetálico que presentan en medio ácido (Esquema 1).²¹⁻²²



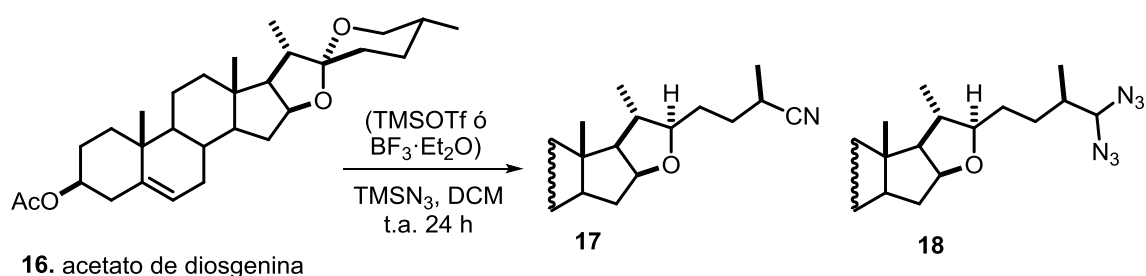
Esquema 1. Mecanismo de apertura de las saponinas esteroidales.

Lo anterior ha permitido conocer que incluso el uso de un mismo ácido puede generar productos diferentes, de tipo furosteno, oxocolestano y/o epoxicolestanos,¹⁴ también se sabe

que estos compuestos son sensibles a ligeras modificaciones en las condiciones de reacción, como son la temperatura, tiempo y/o concentración de reactivos, dando lugar a subproductos en algunos casos difíciles de controlar, por lo que durante el estudio de estos sustratos, se debe tener especial cuidado en la variación de estas condiciones.

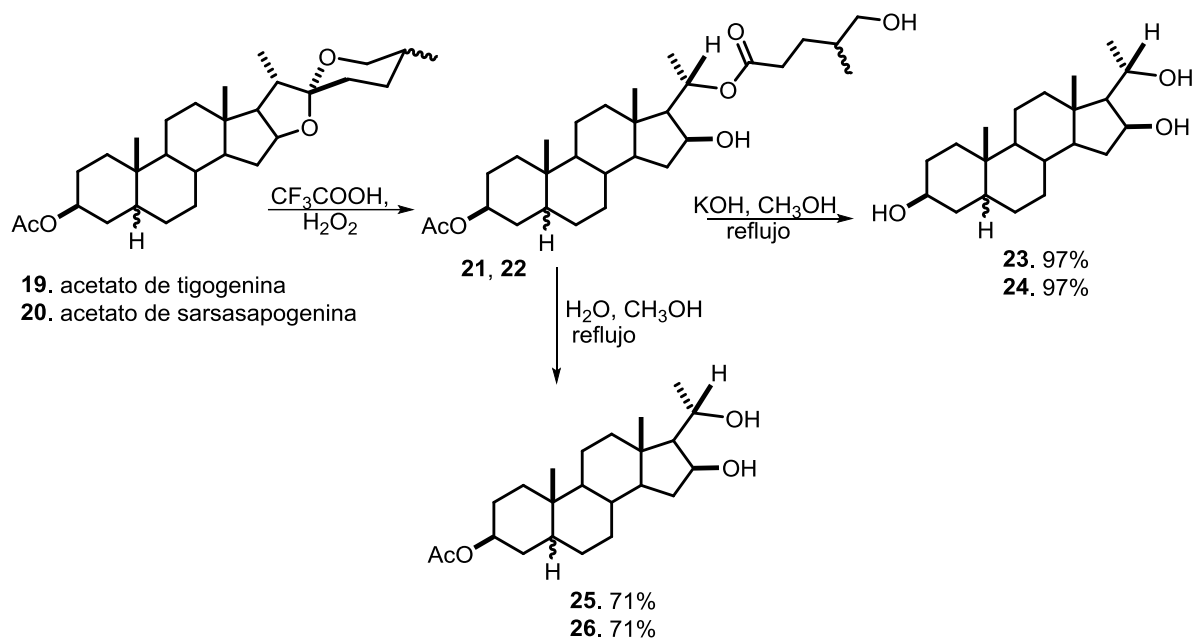
Con base en lo anterior, diversas investigaciones están dirigidas al desarrollo de nuevas metodologías orientadas a transformaciones o aperturas selectivas de los anillos E /F con la finalidad de utilizar sus derivados como intermediarios sintéticos en la obtención de nuevas estructuras provenientes del rearrreglo intramolecular de la cadena terminal.

Recientemente,¹⁵ se reportó la obtención de compuestos esteroidales de cadena abierta conteniendo nitrógeno en la posición del C-26. Esto a partir de acetato de diosgenina en presencia de diferentes ácidos de Lewis; TMSOTf ó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ con trimetilsilil azida, encontrando que con el uso de (TMSOTf, TMSN_3 ; DCM; 48 h; t.a) se obtiene como único producto el furostano-26-nitrilo (**17**) en una sola etapa y 40% de rendimiento, este compuesto es interesante ya que representa un intermediario clave en la síntesis de derivados de solasodina (**4**). Durante este estudio demostraron que el cambio al ácido de Lewis TMSOTf por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ genera **17** en 4% de rendimiento, pero además del furostano-26-diazida (**18**) en 11% (Esquema 2).



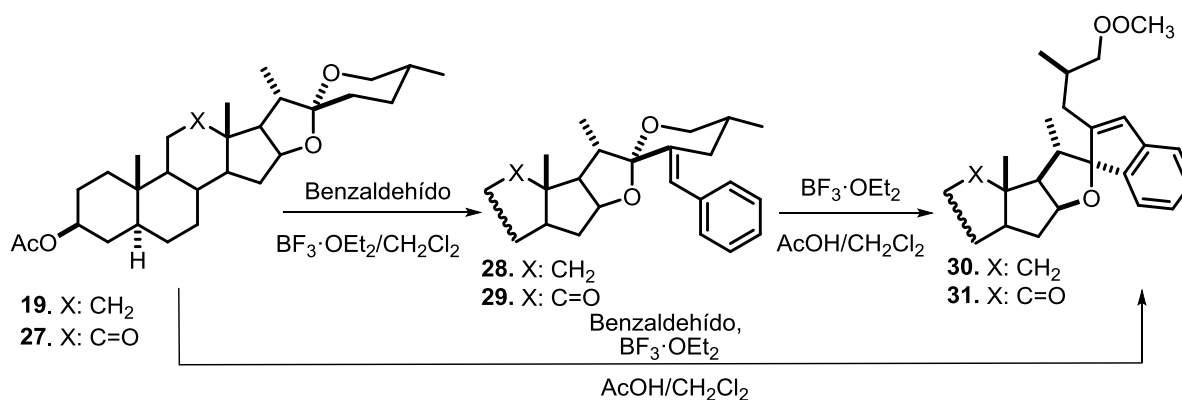
Esquema 2. Acetato de diosgenina con TMSN_3 en presencia de ácidos de Lewis.

La reacción de Baeyer-Villiger de las sapogeninas esteroidales **19-20** con $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ durante 15 minutos produce los compuestos **21-22**, la hidrólisis básica de estos derivados forma pregnan-3 β ,16 β ,20-trioles **23-24** en rendimientos del 97%, sin embargo, si la hidrólisis se lleva a cabo en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ forma los derivados 3-acetilados **25-26** en rendimientos del 71%.¹⁶



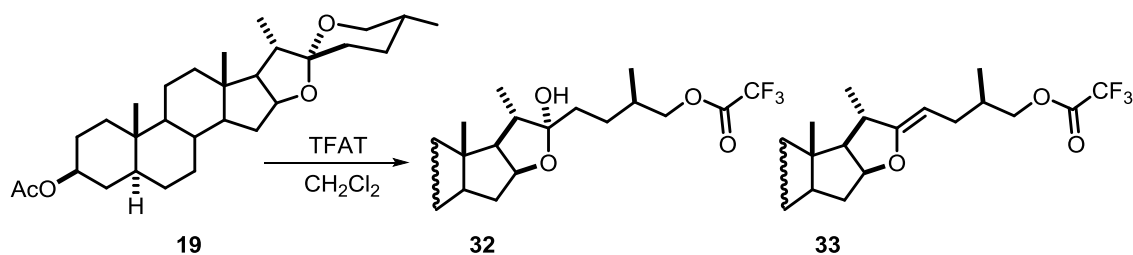
Esquema 3. Apertura del anillo E y F de **19-20** en condiciones oxidativas.

Otras modificaciones se han descrito a partir del tratamiento de *23E*-benciliden-espirocetales **28** y **29** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en ácido acético/ CH_2Cl_2 2:1, éstas producen derivados esteroidales conteniendo un fragmento espiro tipo furan-indeno **30-31** en la cadena terminal, adicionalmente reportaron la obtención de **30-31** en un solo paso, vía tratamiento directo de las sapogeninas **19** y **27** con benzaldehído y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Esquema 4).¹⁷



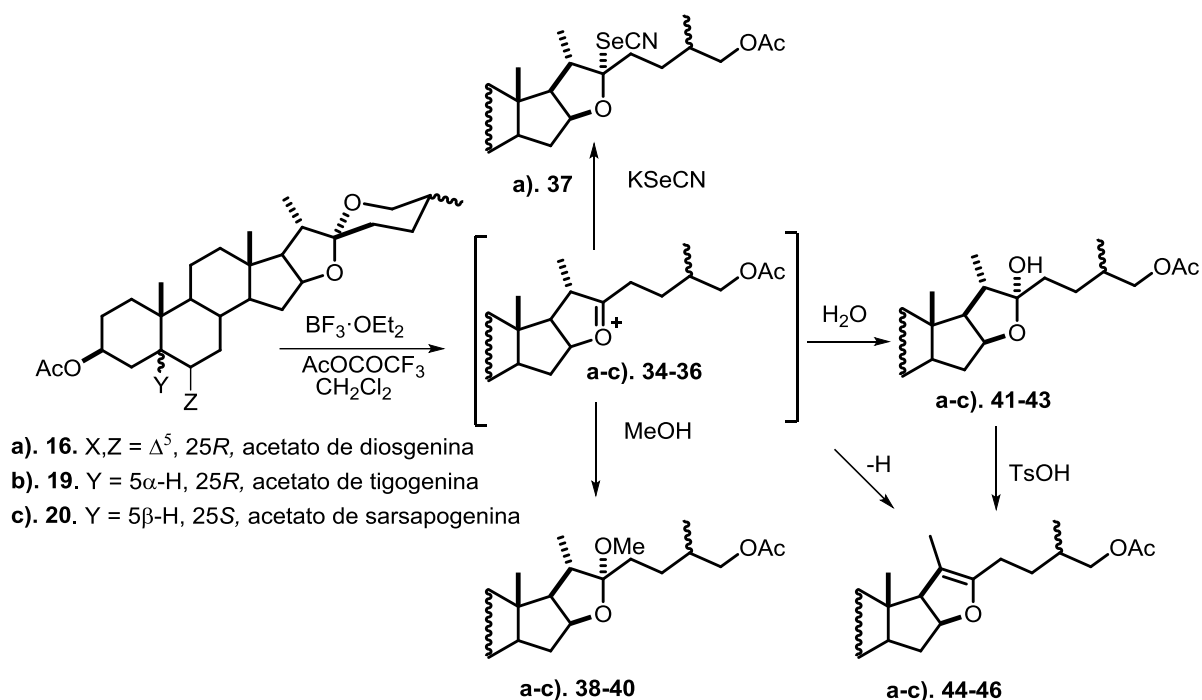
Esquema 4. Síntesis de compuestos espiro tipo furan-indeno **30** y **31**.

La síntesis de furostanos también ha sido reportada mediante la apertura del anillo F de las sapogeninas espirocetálicas, por ejemplo; el tratamiento de acetato de tigogenina con trifluoroacetyl trifluorometanosulfonato (TFAT) a temperatura de -30 a -40 °C durante 2 h produce el hemicetal **32** en rendimiento del 60%, acompañado de la pseudosapogenina **33** con enlace exocíclico en C-22-C-23. Una de las ventajas de esta metodología, es que proporciona ésteres trifluoroacetílicos que resisten condiciones ácidas, y se desprotegen selectivamente sobre grupos acetato en C-3 u otros grupos éster (Esquema 5).¹⁸



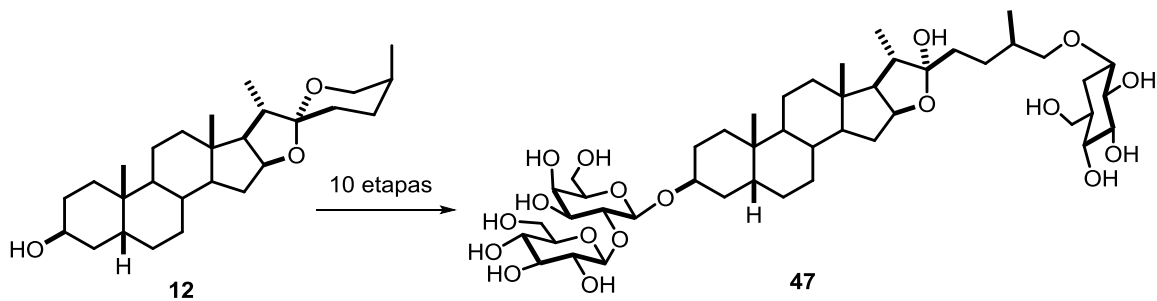
Esquema 5. Reacción de acetato de tigogenina con TFAT.

La apertura de acetato de diosgenina (**16**), sarsasapogenina (**19**) y tigogenina (**20**) con BF₃·OEt₂ y anhídrido acético-trifluoroacético (ATFAA) recién preparado, genera intermediarios de tipo oxonio **34-36** los cuales, con la subsecuente adición de nucleófilos como; H₂O, MeOH ó KSeCN produce los furostanos **37-43** y las pseudosapogeninas **44-46**, éstas también son obtenidas mediante el tratamiento de los 22-hidroxifurostanos, con ácido *p*-toluensulfónico (Esquema 6).¹⁹



Esquema 6. Obtención de furostanos C-22 sustituidos **37-43** y pseudosapogeninas **44-46**.

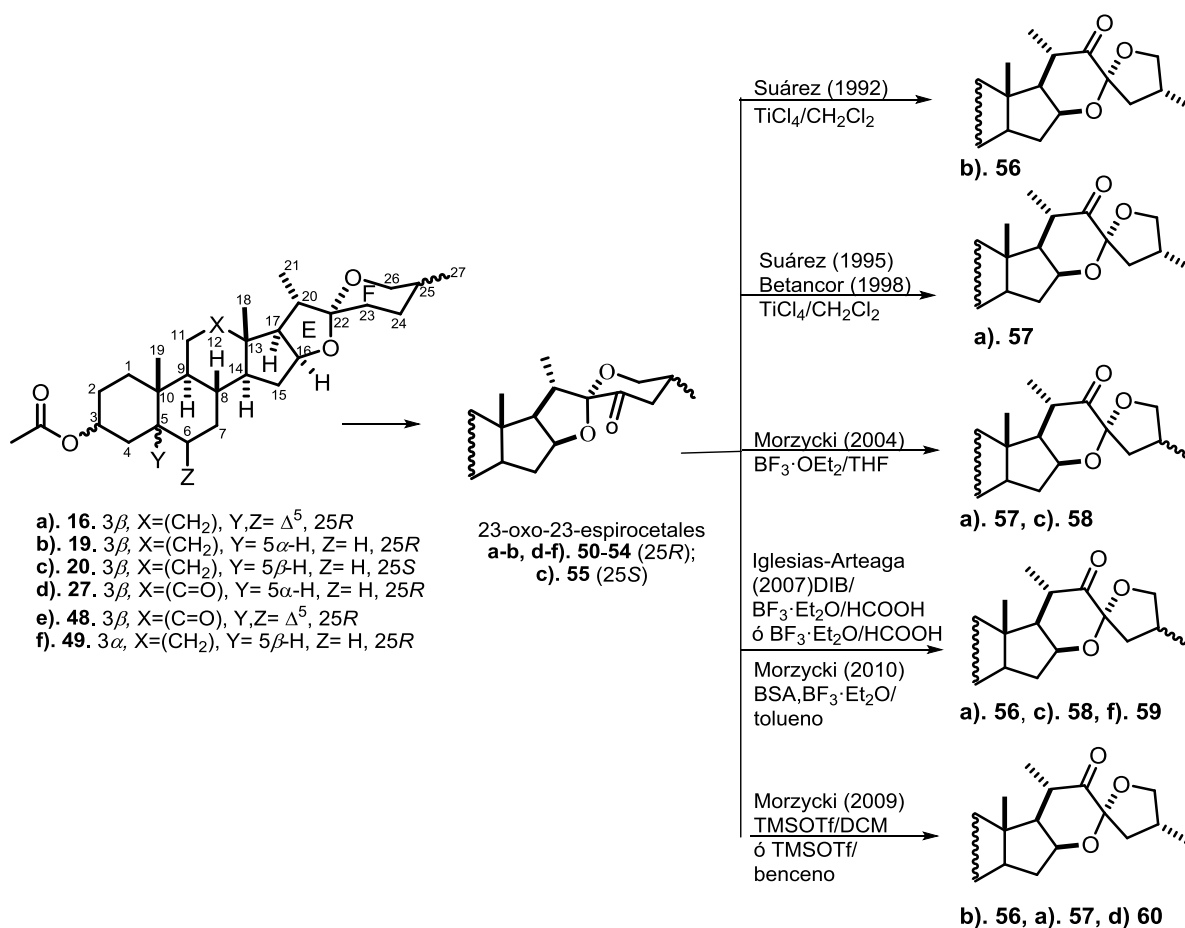
La síntesis de la Timosaponina BII (**47**) ha sido descrita en el año 2009 por Cheng y colaboradores²⁰ a partir de la sarsapogenina (**12**), en la que el paso clave de síntesis fue la apertura de los anillos E y F, seguida de la glucosidación selectiva, con posterior regeneración del anillo E y formación del hemicetal. La síntesis procede en 18% de rendimiento global y diez pasos de reacción (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de Timosapogenina BII (**47**).

2.3 Obtención de 22-oxo-23-espirocetales a partir de sapogeninas espirocetálicas

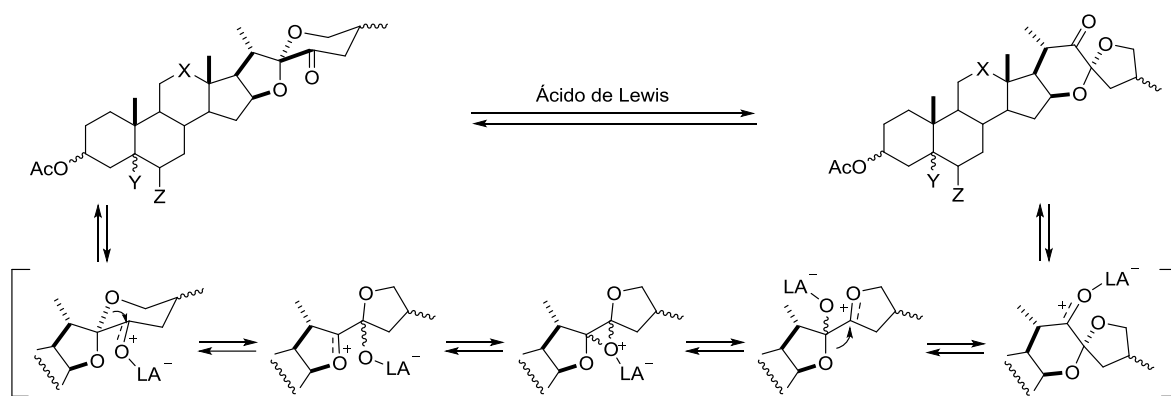
La síntesis de 22-oxo-23-espirocetales de la serie 25*R* y 25*S* ha sido ampliamente estudiada por su interés como intermediarios sintéticos en la obtención de esteroides bioactivos, algunos ejemplos de estos se mencionan a continuación. La obtención de la 22-oxo-23-espirotigogenina (**56**) a partir de acetato de tigogenina (**19**) fue descrita por primera vez en 1992 por Suárez²¹ y colaboradores vía la isomerización con TiCl₄ en CH₂Cl₂ de la 23-oxo-tigogenina (**50**). En 1998 Betancor²² utilizó esta metodología para la obtención de la 22-oxo-23-diosgenina (**57**) (Esquema 8).



Esquema 8. Isomerización de las 23-cetonas a los 23-espirocetales.

Posteriormente Morzycki y colaboradores²³ realizaron la isomerización para los derivados de la serie 25*R* (diosgenina) y 25*S* (sarsasapogenina) en presencia de BF₃.OEt₂ y

THF como disolvente; confirmaron configuración *R* en el C-23 del espiro mediante análisis por difracción de rayos-X del compuesto **58**. Adicionalmente propusieron que el mecanismo para la transformación de estos 23-oxo-espirocetales con el ácido de Lewis procede vía intermediarios iónicos tipo bisfurano (Esquema 9). En el 2006 Santillan²⁴ y colaboradores confirmaron este mecanismo, cuando aislaron como subproducto un derivado bisfuránico a partir de la oxidación de Barton de la sarsasapogenina, el cual mediante un tratamiento con TiCl₄ generó el correspondiente 22-oxo-23-espirocetales en rendimiento cuantitativo.

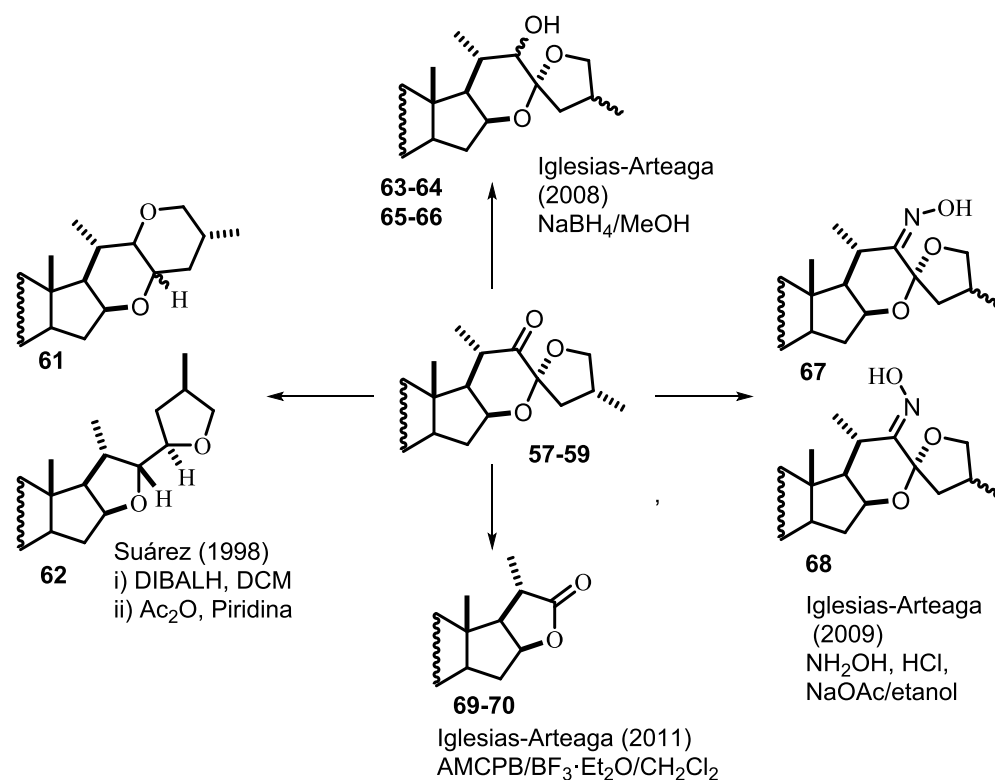


Esquema 9. Propuesta de mecanismo de isomerización de las sapogeninas esteroidales.

En todos los casos las reacciones son promovidas por ácidos de Lewis y el producto obtenido es el 22-oxo-23-espirocetal de configuración *23R* (Esquema 10). En el 2007 Iglesias-Arteaga²⁵ reportó la síntesis de los derivados isoméricos de 3-*epi*-esmilagenina y sarsasapogenina 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 9). Otras metodologías para la síntesis de los 22-oxo-23-espirocetales se han descrito utilizando disolventes como THF²⁶ o benceno con TMSOTf,²⁷ 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.²¹⁻²⁷

2.4 Reactividad de 22-oxo-23-espirosapogeninas

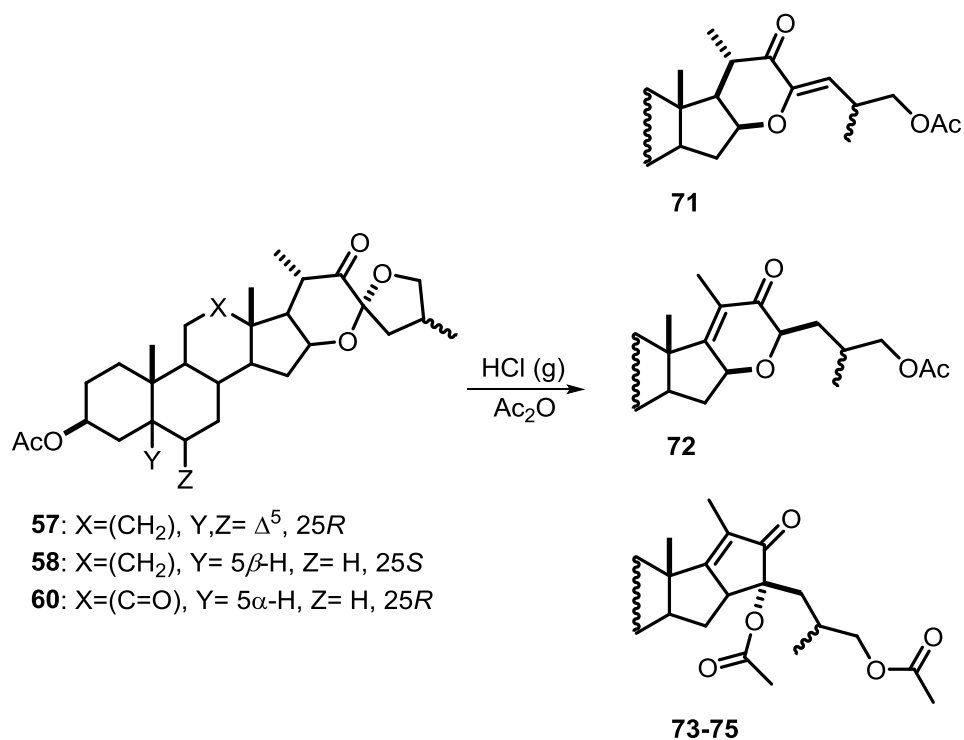
La reactividad de los 22-oxo-23-espirocetales ha sido poco estudiada en contraste con su síntesis, algunos de estos estudios comprenden el tratamiento reductivo con DIBALH de los derivados 23-espirocetal metanosulfonatos que promueve de manera regio y estereoespecífica la formación de la 1,6-dioxadecalina **61** y 2,2'-ditetrahidrofurano **62** (Esquema 10).²² En 2011 Iglesias-Arteaga²⁸ y colaboradores reportaron la obtención de la lactona bisnorcolánica **69-70** 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 Baeyer-Villiger. Otros estudios incluyen la reducción del carbonilo en C22 con $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, que genera la mezcla de los alcoholes α y β **63-64** y **65-66**, así como la asignación inequívoca mediante el análisis por RMN.²⁹ La obtención de oximas espirocíclicas **67** y **68** a partir de **59** bajo condiciones de síntesis (NH_2OH , HCl , NaOAc /etanol) también ha sido descrita (Esquema 10).³⁰



Esquema 10. Reactividad de los 23-espirocetales.

En relación a la reactividad de los 22-oxo-23-espirocetales en medio ácido, los primeros estudios han sido reportados por nuestro grupo de trabajo, demostrando que estos compuestos llevan a cabo diferentes rearrreglos bajo condiciones ácidas, formando estructuras interesantes con resultados prometedores en la síntesis de análogos de productos naturales de estructura compleja.³¹⁻³²

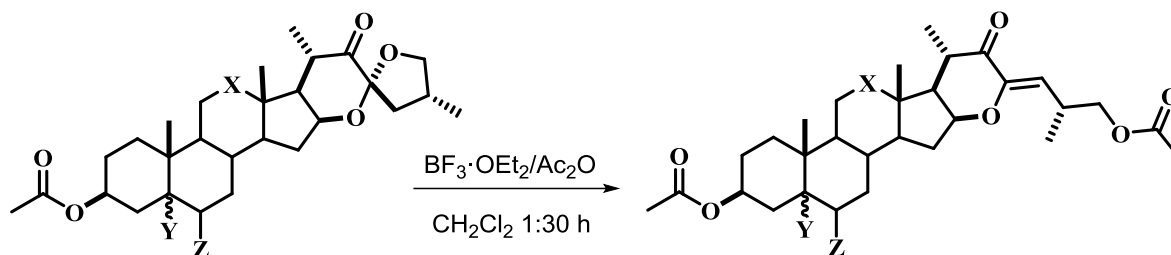
En el 2012³¹ describimos la apertura regioselectiva del anillo E de los 22-oxo-23-espirocetales **57-58** y **60** de la serie 25*S* y 25*R* con HClg en anhídrido acético, bajo estas condiciones se forman principalmente los compuestos colestánicos con una ciclopentenona en el anillo E **73-75**; demostrando que para el caso de la serie 25*S*, adicionalmente se producen otros dos compuestos minoritarios con una piranona en la cadena terminal **71** y **72** (Esquema 11).



Esquema 11. Apertura regioselectiva con HCl g de los 22-oxo-23-espirocetales serie 25*R* y 25*S*.

Como una continuación al trabajo anterior, en el 2015 describimos la apertura de los 22-oxo-23-espirocetales **56-57**, **60**, y **76** de la serie 25*R* catalizada con BF₃·OEt₂, obteniendo

los compuestos colestánicos **77-80** con un doble enlace exocíclico en los C-23 y C-24 de configuración *Z*, en rendimientos superiores al 82%.³²

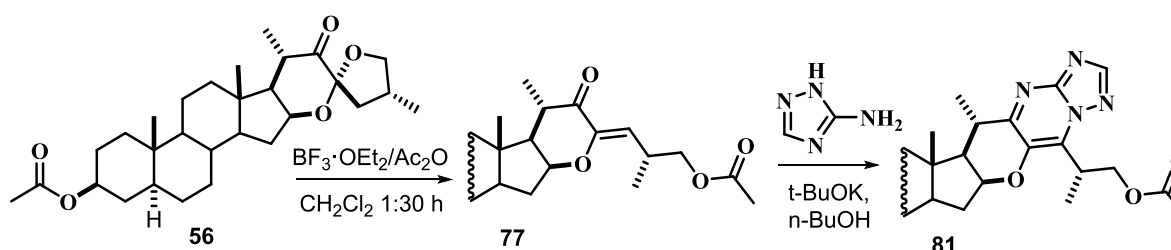


- 56.** Y = 5 α -H, Z = H, X = CH₂, 25*R*
57. Y,Z = Δ^5 , X = CH₂, 25*R*
60. Y = 5 α -H, Z = H, X = (C=O), 25*R*
76. Y,Z = Δ^5 , X = (C=O), 25*R*

77-80, 61-82%

Esquema 12. Apertura regio y estereoselectiva de los 22-oxo-23-espirocetales **56**, **57**, **60** y **76** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

El compuesto **77** ha sido utilizado como bloque para la síntesis de monómeros y dímeros esteroidales [1,2,4] triazolo [1,5- α] pirimidinas entre los que destaca el derivado **81** preparado a partir de acetato de tigogenina, y del cual evaluaron su actividad anti proliferativa.³³



Esquema 13. Síntesis de [1,2,4] triazol [1,5- α] pirimidina **81** a partir de **56**.

2.5. Sapogeninas esteroidales alcaloideas

Las sapogeninas esteroidales alcaloideas son los principios activos responsables de diversas propiedades terapéuticas, por ejemplo: antimicrobiana, anticonvulsiva,

antiinflamatoria, antioxidante y anticancerígena, dentro de este grupo de saponinas, las más estudiadas son solasodina (**4**), soladulcina (**82**), tomatidina (**83**) y demisidina (**84**), sin embargo, pocas rutas de síntesis han sido reportadas y en general consisten en la apertura del anillo F catalizada por un ácido, seguida por la sustitución del grupo saliente de la cadena lateral con el nucleófilo de nitrógeno, el grupo utilizado como fuente de nitrógeno debe mostrar una nucleofilicidad relativamente alta y una basicidad baja, y el reenganche del anillo F para construir un resto espiro oxa-aza.

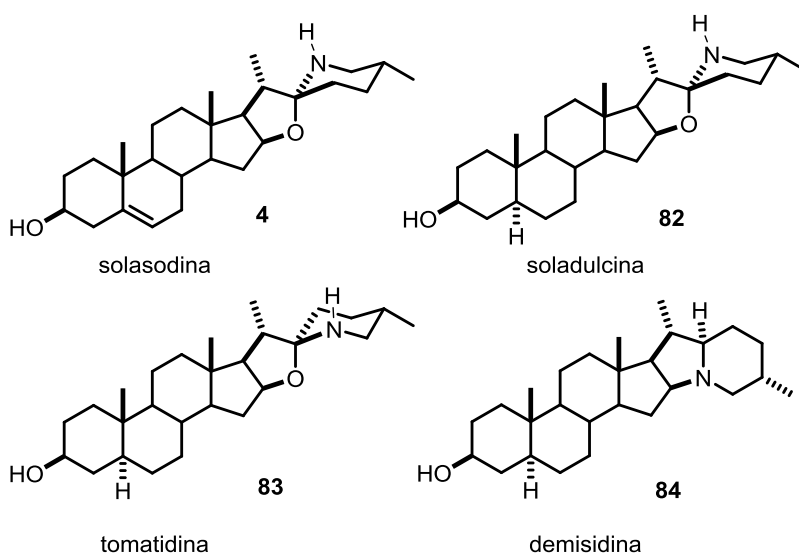
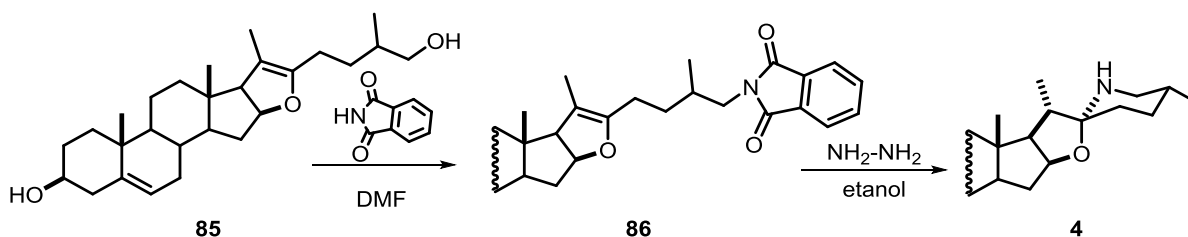


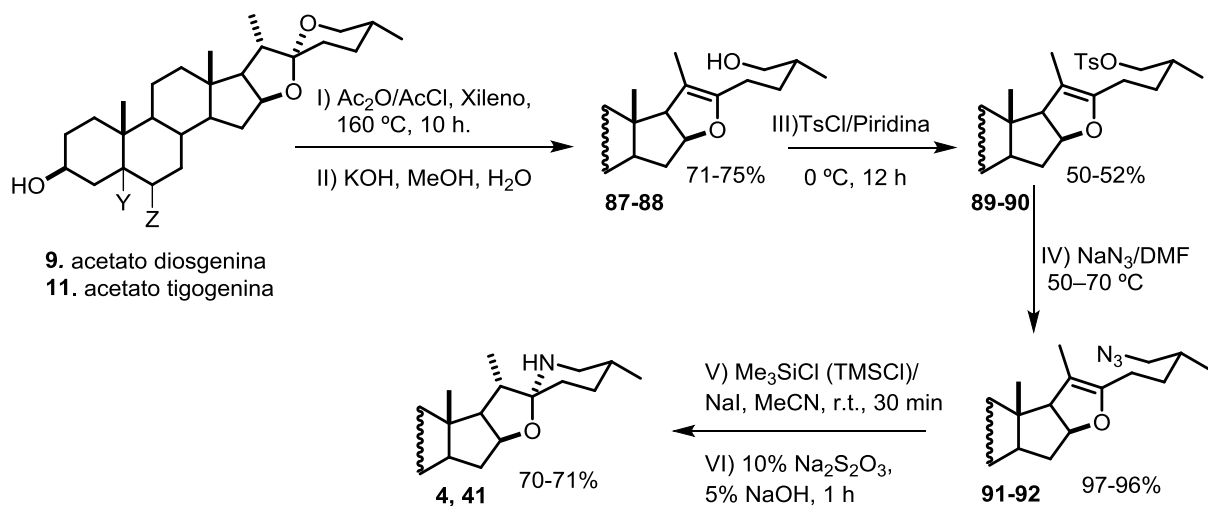
Figura 5. Saponinas esteroidales alcaloides.

El primer reporte de síntesis de saponinas esteroidales alcaloides se describió en 1954 por Uhle a partir de diosgenina vía la pseudosapogenina **85** y posterior tratamiento con hidrazina, generando la solasodina (**4**).³⁴



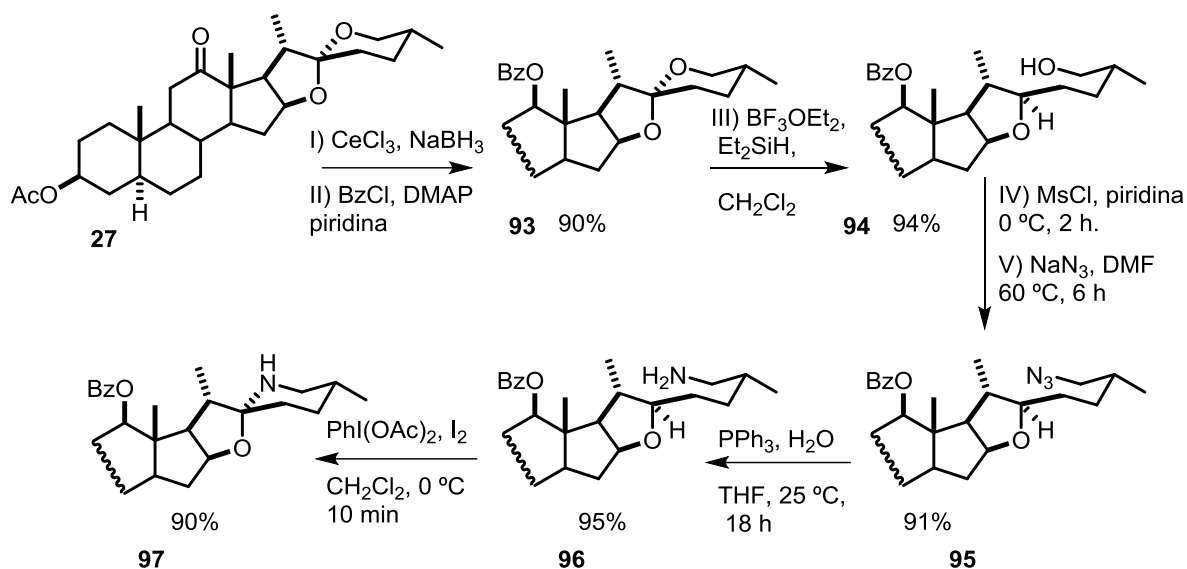
Esquema 14. Síntesis de solasodina (**4**).

El grupo de trabajo de Sun³⁵ describió en 2007 la síntesis de los alcaloides esteroideos solasodina (**4**) y soladulcicina (**41**) en cinco pasos con un rendimiento global del 25 y 28% respectivamente, su síntesis consistió en la apertura del anillo F de las sapogeninas diosgenina y tigogenina generando las pseudosapogeninas **87** y **88**, el tratamiento de estos compuestos con cloruro de tosilo y piridina formó **89** y **90**, que seguido del tratamiento con azida de sodio produce **91-92**. Finalmente con el tratamiento de cloro (trimetil) silano/NaI en MeCN se promueve la reducción de la azida a la amina primaria, que a su vez en las condiciones ácidas se genera la ciclación formando la solasodina (**4**) y la soladulcicina (**41**) con un rendimiento del 70%.³⁵



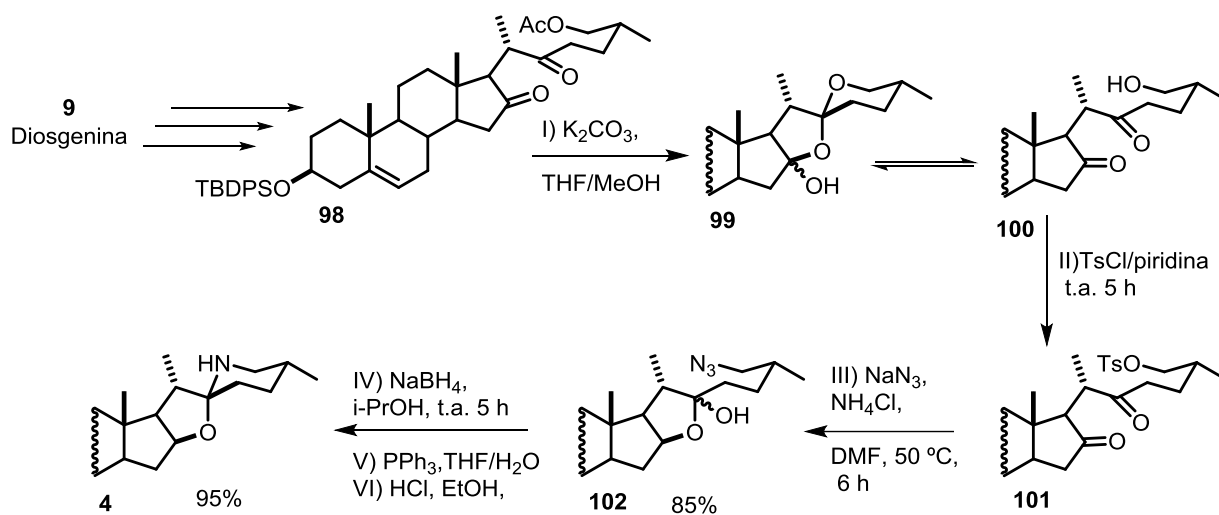
Esquema 15. Síntesis de solasodina (**4**) y la soladulcicina (**41**).

Lee en 2011³⁶ sintetizó el derivado oxa-azaespirocetal **97** a partir de acetato de hecogenina (**27**), como primer paso realizaron la reducción del carbonilo en C-12, seguido de la protección con el éster de benzoilo, generando la sapogenina furostánica **94**, este derivado se hizo reaccionar con cloruro de mesilo y piridina con posterior tratamiento con azida de sodio para formar **95**, el tratamiento de la azida vía la reducción de Staudinger formó la amina **96**, finalmente llevaron a cabo la ciclación de la amina primaria al derivado **97** el cual se usó para preparar un análogo de cefalostatina que contiene oxa-aza-espirocetal y en un rendimiento global del 28% (Esquema 16).³⁶



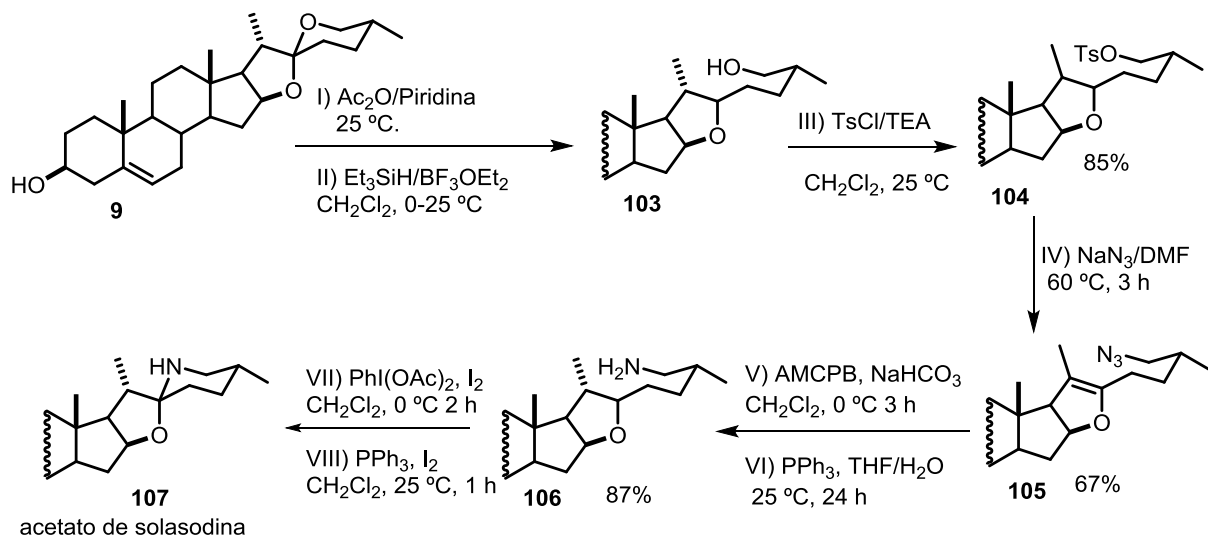
Esquema 16. Síntesis de oxa-azaepirocetal **97**.

En 2011 el grupo de Du³⁷ reportó la síntesis de Solasodina (**4**) en 10 pasos a partir de diosgenina, la síntesis involucra como una de las etapas principales la obtención del espirocetal **99** en equilibrio con la diona **100**; el tratamiento de esta mezcla con cloruro de *p*-toluenosulfonilo/piridina, seguida de la adición de cloruro de tosilo y posterior reacción con NaN₃, forma el producto **102**, que mediante reacción con NaBH₄ en *i*-PrOH y Ph₃P, seguido de la desasilación genera la solasodina (**4**) en un rendimiento global del 50%. (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis de solasodina (**4**).

Lee en 2012³⁸ reportó la síntesis en 8 pasos de solasodina (**4**) a partir de diosgenina (**9**) y un rendimiento global del 23%, la síntesis procede vía la apertura reductiva del anillo F seguida de tosilación y posterior conversión a la 26-azida **105**; mediante la reacción de Staudinger de la 26-azida **105** se produce el intermediario amina **106** que mediante ciclación intramolecular mediada por yodo genera el acetato de solasodina (**107**) con un rendimiento del 73% en la última etapa.



Esquema 18. Síntesis de acetato de solasodina (**107**).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Síntesis y caracterización estructural de nuevos derivados colestánicos a partir de sapogeninas espirocetálicas de la serie 25*R*, hecogenina, botogenina, diosgenina, tigogenina y *epiesmilagenina*.

3.2 Objetivos específicos

- Síntesis de las 23-cetosapogeninas **50-53** a partir de hecogenina, botogenina, diosgenina y tigogenina vía oxidación de Barton.
- Realizar la síntesis de los 22-oxo-23-espirocetales **56-57**, **60**, y **76** mediante la isomerización de las 23-cetosapogeninas **50-53**.
- Evaluación de la regio y estereoselectividad de los 22-oxo-23-espirocetales **56-57**, **60**, y **76** frente a la catálisis con los ácidos de Lewis (TiCl₄ y ZnCl₂), en función de los nuevos derivados colestánicos obtenidos bajo estas condiciones de apertura.
- Obtención de esteroides funcionalizados en el anillo E a partir de lactonas bisnorcolánicas **121-123**, con potencial aplicación en la síntesis de análogos de soladulcina (**82**) y tomatidina (**83**).
- Proponer los mecanismos de reacción y análisis estereoquímico de los nuevos compuestos sintetizados.

4. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años la funcionalización de la cadena terminal de las sapogeninas espirocetálicas se ha convertido en una estrategia fundamental para la síntesis de productos naturales de interés biológico, esto debido a que existen en el mercado diversos fármacos con estructura esteroideal y un amplio espectro terapéutico, que van desde el control natal, cáncer de seno y prostático, manejo del asma, inmunosupresores, antiinflamatorios y enfermedades cutáneas, entre muchos otros.

Por lo anterior nuevas metodologías sintéticas han sido desarrolladas y aplicadas en la obtención de una gran variedad de compuestos esteroidales. En 2012³¹ y 2015³² reportamos que la apertura con HCl (g) y BF₃.OEt₂ de los 22-oxo-23-espirocetales **56-58**, **60** y **76** (serie 25*R* y 25*S*) forma esqueletos esteroidales de estructura interesante provenientes de diferentes rearrreglos en los anillos E/F., sin embargo, a la fecha son los únicos estudios descritos en relación a estos 22-oxo-23-espirocetales, por lo cual el análisis químico de los 22-oxo-23-espirocetales frente a la catálisis en diferentes condiciones ácidas resulta de interés, con el objetivo de contribuir aportando nuevas metodologías sintéticas para la obtención de esteroides conteniendo estructura análoga a la de otros productos naturales esteroideos.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Instrumentación y equipo

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrómetro 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, HSQC, COSY, NOESY y HMBC) se determinaron en los espectrofotómetros Varian Mercury Plus 400 y Bruker Avance 400 MHz y Bruker Avance 400 MHz. 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 masa alta resolución (MSHR) fueron adquiridos en un espectrómetro Agilent Technologies, modelo 1100 acoplado a un cromatógrafo de gases TOF con una fuente APCI. Los reactivos se adquirieron 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 ($4\text{ cm} \times 3\text{ cm}$) de gel de sílice de 0.2 mm de espesor soportado en placas de aluminio, provistos además de un factor de revelado F254 usando como fase móvil Hexano/AcOEt (7:3). 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 (30% V/V).

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

5.2 Obtención de las 23-cetosapogeninas 50-53

La obtención de las 23-cetosapogeninas: acetato de 23-cetohecogenina (**50**), acetato de 23-cetodiosgenina (**51**), acetato de 23-cetobotogenina (**52**), acetato de 23-cetotigogenina (**53**), se realizó mediante la metodología previamente descrita.^{32,39} La confirmación de los productos se llevó a cabo por comparación con los datos de RMN reportados.^{32,39}

5.3 Obtención de los 22-oxo-23-espirocetales 56-57, 60 y 76

La preparación de los 22-oxo-23-espirocetales: (23*R*,25*R*)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-5α-colestan-22-ona (**56**) (23*R*,25*R*)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxicolest-5-en-22-ona (**57**) (23*R*,25*R*)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxi-5α-colestan-12,22-diona (**60**), (23*R*,25*R*)-3β-acetoxi-16β,23:23,26-diepoxicolest-5-en-12,22-diona (**76**), vía la metodología previamente descrita.²¹ La confirmación de los productos se llevó a cabo por comparación con los datos de RMN reportados.^{21,32}

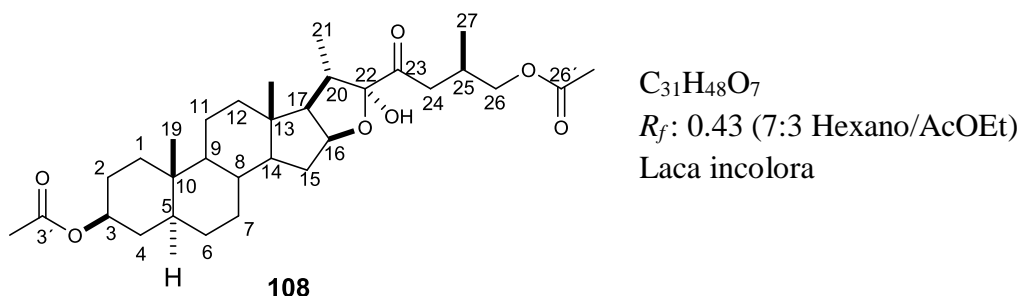
5.4. Procedimiento general para la apertura de los 22-oxo-23-espirocetales 56-57, 60 y 76 con TiCl₄

El 22-oxo-23-espirocetal correspondiente (**56**, **57**, **60** o **76**) se disolvió en la cantidad necesaria de CH₂Cl₂ anhidro para formar una disolución 0.1 M del 23-espirocetal, enseguida se enfrió a 0 °C y se añadió en el siguiente orden, anhídrido acético (10.6 equiv.) y TiCl₄ (5 equiv.), bajo atmósfera de nitrógeno, después de 30 minutos de agitación a 0°C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente manteniendo la agitación constante durante 1 h. Enseguida la mezcla se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción se llevó a cabo mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando como fase móvil mezclas de disolventes hexano-acetato de etilo.

5.5 (22*S*,25*R*)- 3 β ,26-diacetoxi-22 α -hidroxi-16,22-epoxi-5 α -colestan-23-ona (108)

El tratamiento del compuesto **56** (300 mg, 0.634 mmol) en 6.34 mL de CH₂Cl₂ anhidro, seguido de la adición de anhídrido acético (0.62 mL, 2.12 mmol) y TiCl₄ (0.34 mL, 3,17 mmol) como se describió anteriormente, proporcionó después de la purificación por cromatografía en columna empacada con gel de sílice y una fase móvil hexano-acetato de etilo (9:1), el compuesto **77** como producto principal (172,4 mg; 53%)³² y el nuevo derivado **108** (86.9 mg; 26%).

5.5.1 (22*S*,25*R*)- 3 β ,26-diacetoxi-22 α -hidroxi-16,22-epoxi-5 α -colestan-23-ona (108)



IR $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$ (ATR): 3456 (OH), 2930, 2848, 1728 (C=O), 1450, 1364, 1236 (C-O), 1025.

EMHR calculada para: $C_{31}H_{48}O_7$ [M-OH]⁺ 515.3367. Encontrado 515.3367.

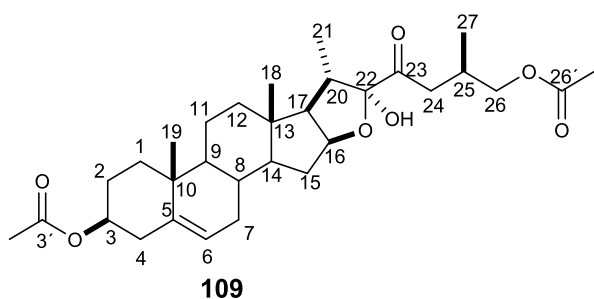
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.70 (2H, m, H-3, H-16), 4.12 (1H, s, OH-22), 3.94 (2H, m, H-26a, H-26b). 2.80 (1H, dd, $J = 20.4, 8.3$ Hz, H-24), 2.05 (3H, s, 26-OCOCH₃), 2.02 (3H, s, 3-OCOCH₃), 0.93 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-27), 0.95 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-21), 0.89 (3H, s, H-18 ó H-19), 0.85 (3H, s, H-19 ó H-18).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 207.7 (C-23), 171.0 (-OCOCH₃), 170.6 (-OCOCH₃), 108.7 (C-22), 84.2 (C-16), 73.5 (C-3), 68.3 (C-26), 61.8 (CH), 56.3 (CH), 54.0 (CH), 44.5 (CH), 40.9 (C), 39.6 (CH₂), 39.2 (CH₂), 38.8 (CH), 36.6 (CH₂), 35.5 (C), 35.0 (CH), 33.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 31.6 (CH₂), 28.6 (CH), 28.3 (CH₂), 27.3 (CH₂), 21.4 (CH₃), 20.9 (CH₂), 20.8 (CH₃), 16.7 (CH₃), 16.6 (CH₃), 14.4 (CH₃), 12.1 (CH₃).

5.6 (22*S*,25*R*)- 3 β ,26-diacetato-22 α -hidroxi-16,22-epoxi-colestan-5-en-23-ona (109)

El tratamiento del compuesto **57** (300 mg, 0.637 mmol) en 6.34 mL de CH₂Cl₂ anhidro, seguido de la adición de anhídrido acético (0.62 mL, 2.12 mmol) y TiCl₄ (0.34 mL, 3.18 mmol) como se describió anteriormente, proporcionó después de la purificación en cromatografía por columna empacada con gel de sílice y una fase móvil hexano-acetato de etilo (80:20), el compuesto **78** (46 mg; 14% de rendimiento)³² y el nuevo derivado **109** (43.8 mg; 13%).

5.6.1 (22*S*,25*R*)- 3 β ,26-diacetato-22 α -hidroxi-16,22-epoxi-colestan-5-en-23-ona (109)



C₃₁H₄₆O₇
Laca amarilla
R_f: 0.41 (7:3 Hexano/AcOEt)

IR ν_{\max} cm⁻¹(ATR): 3481 (O-H), 2937, 2905, 2871, 2848, 1731 (C=O), 1452, 1375, 1238 (C-O), 1030

EMHR calculada para: C₃₁H₄₆O₇ 513.3210. Encontrado [M-OH]⁺ 513.3210.

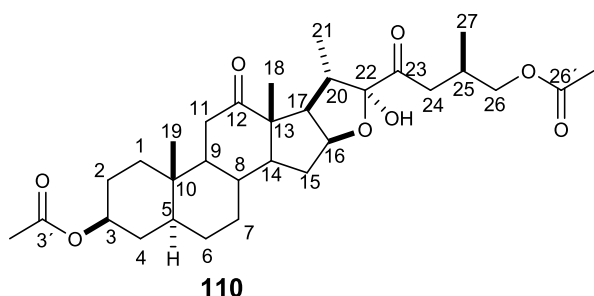
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.38 (1H, m, H-6), 4.74 (1H, m, H-16), 4.61 (H-3), 4.09 (1H, s, OH-22), 3.94 (2H, m, H-26a, H-26b), 2.82 (1H, dd, *J* = 20.3, 8.3 Hz, H-24), 2.04 (6H, s, 3-, 26-OCOCH₃), 0.96 (3H, s, CH₃-19), 0.92 (3H, s, CH₃-18), 0.95 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃-27), 0.94 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-21).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 207.7 (C-23), 171.0 (-OCOCH₃), 170.5 (-OCOCH₃), 139.6 (CH-5), 122.2 (C-4), 108.8 (C-22), 84.2 (CH), 73.8 (CH), 68.3 (CH₂), 61.7 (CH), 56.6 (CH), 49.8 (CH), 40.6 (C), 39.4 (CH₂), 39.2 (CH₂), 38.9 (CH), 38.0 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.7 (C), 31.9 (CH₂), 31.8 (CH₂), 31.3 (CH), 28.7 (CH), 27.7 (CH₂), 21.4 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.7 (CH₂), 19.3 (CH₃), 16.8 (CH₃), 16.4 (CH₃), 14.4 (CH₃).

5.7 (22*S*,25*R*)-3β,26-diacetato-22α-hidroxi-16,22-epoxi-5α-furostan-12,23-diona (110)

El tratamiento del compuesto **60** (100 mg, 0.20 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂ anhidro, (2 seguido de la adición de anhídrido acético (0.2 mL, 2.12 mmol) y TiCl₄ (0.11 mL, 1.02 mmol) como se describió anteriormente. proporcionó después de la purificación en cromatografía por columna empacada con gel de sílice y en una fase móvil hexano-acetato de etilo (80:20) el compuesto **79** anteriormente descrito³² (28,7 mg; 27% de rendimiento) y el nuevo compuesto **110** (52,9 mg; 47%).

5.7.1 (22*S*,25*R*)-3β,26-diacetato-22α-hidroxi-16,22-epoxi-5α-furostan-12,23-diona (110)



C₃₁H₄₆O₈

R_f: 0.20 (7:3 Hexano/AcOEt)

Cristales blancos

Pf: 127-129 °C

IR ν_{\max} cm⁻¹(KBr): 3437 (OH), 2931, 2853, 1727 (C=O), 1707 (C=O), 1454, 1365, 1239 (C-O).

EMHR calculada para: C₃₁H₄₆O₈ [M-OH]⁺ 529.3159. Encontrada 529.3159.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.69 (2H, m, H-3 y H-16), 4.09 (1H, s, OH-22), 3.96 (2H, m, H-26a, H-26b), 2.80 (1H, dd, *J* = 16.4, 4.4 Hz, H-24), 2.67 (1H, dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz H-17), 2.46 (1H, m, H-25), 2.40 (1H, dd, *J* = 5.8, 2.0 Hz, H-11ec), 2.28 (1H, dd, *J* = 14.6, 5.1 Hz, H-11ax), 2.23 (1H, m, H-20), 2.19 (1H, H-15a), 2.05 (3H, s, 26-OCOCH₃), 2.03 (3H, s, 3-OCOCH₃), 1.18 (3H, s, H-18), 1.04 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H-21), 0.96 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H-27), 0.95 (3H, s, H-19).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 212.6 (C-12), 207.1 (C-23), 171.0 (26-OCOCH₃), 170.5 (3-OCOCH₃), 108.7 (C-22), 82.5 (C-16), 73.1 (C-3), 68.3 (C-26), 55.7 (C-14), 55.2 (C-13), 55.2 (C-9), 53.2 (C-17), 44.4 (C-5), 39.4 (C-20), 39.3 (C-24), 37.6 (C-11), 36.2 (C-10), 36.1 (C-1), 34.2 (C-8), 33.7 (C-4), 31.4 (C-15), 31.1 (C-7), 28.7 (C-25), 28.1 (C-6), 27.1 (C-2), 21.3 (3'-OCOCH₃), 20.8 (26'-OCOCH₃), 16.8 (C-27), 16.1 (C-18), 13.1 (C-21), 11.8 (C-19).

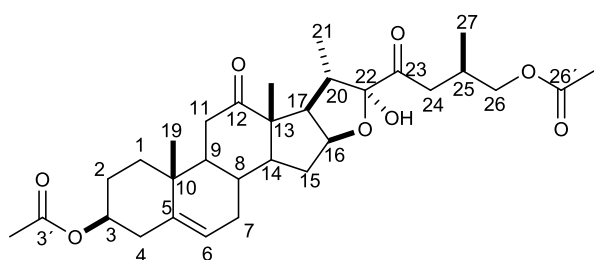
5.8 (22*S*,25*R*)- 3 β ,26-diacetato-22 α -hidroxi-16,22-epoxi-colestan-5-en-12,23-diona

(111)

El tratamiento del compuesto **76** (100 mg, 0.20 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂ anhidro seguido de la adición de anhídrido acético (0.2 mL, 2.12 mmol) y TiCl₄ (0.11 mL, 1.03 mmol) como se describió anteriormente, proporcionó después de la purificación en cromatografía por columna empacada con gel de sílice y una fase móvil hexano-acetato de etilo (80:20), el compuesto **80** (32.3 mg; 30% de rendimiento)³² y el nuevo derivado **111** (55.9 mg; 50%).

5.8.1 (22*S*,25*R*)- 3 β ,26-diacetato-22 α -hidroxi-16,22-epoxi-colestan-5-en-12,23-diona

(111)



111

C₃₁H₄₄O₈

R_f: 0.2 (7:3 Hexano/AcOEt)

Cristales incoloros

Pf: 102-104 °C

IR ν_{\max} cm⁻¹(ATR): 3426 (OH), 2963, 2909, 1723 (C=O), 1706 (C=O), 1454, 1365, 1236 (C-O), 1032.

EMHR calculada para: C₃₁H₄₄O₈ [M-HO]⁺ 527.3003. Encontrado 527.3003

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.42 (1H, m, H-6; 1H), 4.67 (1H, dd, *J* = 14.3, 7.8 Hz, H-16), 4.58 (1H, m, H-3), 4.12 (1H, s, OH-22), 3.92 (2H, m, H-26a, H-26b), 2.79 (1H, dd, *J* = 16.2, 4.2 Hz, H-24), 2.70 (1H, dd, *J* = 8.9, 6.8 Hz, H-17), 2.54 (1H, dd, *J* = 14.5, 13.1 Hz, H-11'), 2.06 (6H, s, 3-, 26-OCOCH₃), 1.18 (3H, s, CH₃-18), 1.12 (3H, s, CH₃-19), 1.01 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-21), 0.93 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH₃-27).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 213.7 (C-12), 208.1 (C-23), 171.9 (26-OCOCH₃), 171.3 (3-OCOCH₃), 140.2 (C-5), 122.6 (C-6), 109.3 (C-22), 82.9 (C-16), 73.7 (C-3), 68.6 (C-26), 56.1 (C-14), 55.1 (C-13), 53.1 (C-17), 52.1 (C-9), 39.6 (C-20), 39.5 (C-24), 38.0 (C-4), 37.4 (C-10), 37.3 (C-11), 36.7 (C-1), 31.6 (C-15), 31.4 (C-7), 30.8 (C-8), 28.8 (C-25), 27.6 (C-2), 21.4, 21.0 (3',26'-OCOCH₃), 18.9 (C-19), 16.9 (C-27), 16.0 (C-18), 13.2 (C-21).

5.9. Apertura de los 22-oxo-23-espirocetales **56-57**, **60** y **76** con ZnCl_2

5.9.1. (22*R*,25*R*)-3 β ,22 α ,26-triacetato-5 α -colestano-23-ona (**112**)

Método A:

El compuesto **56** (100 mg, 0.21 mmol) se disolvió en Ac_2O (1.9 mL, 21.15 mmol.) y se le agregó ZnCl_2 (57.64 mg, 0.42 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 16 h de agitación a temperatura ambiente, la reacción se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH_2Cl_2 (3 \times 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO_3 , y se filtraron sobre Na_2SO_4 anhidro, seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (9:1) permitió obtener el compuesto **77** anteriormente descrito (78 mg, 72%).³²

Método B:

El compuesto **56** (100 mg, 0.21 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (2.1 mL) a temperatura ambiente, enseguida se adicionó Ac_2O (0.1 mL, 1.05 mmol.) y ZnCl_2 (57.9 mg, 0.42 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 4 h de agitación a temperatura ambiente, la reacción se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH_2Cl_2 (3 \times 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO_3 , y se filtraron sobre Na_2SO_4 anhidro seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (9:1), permitió obtener **77** (61 mg, 56%) previamente reportado³² y el nuevo compuesto **112** (52.5 mg, 44%).

Método C:

El compuesto **56** (200 mg, 0.42 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (4.2 mL), a temperatura ambiente, enseguida se adicionó Ac_2O (0.2 mL, 2.11 mmol.) y ZnCl_2 (115 mg, 0.84 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, la reacción se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH_2Cl_2 (3 \times 50 ml). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (9:1), permitió obtener (126 mg, 56%) del compuesto **77**³² y (80 mg, 33%) del derivado **112**.

Método D:

El compuesto **56** (200 mg, 0.42 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (4.2 mL), en un sistema provisto de baño de hielo, manteniendo la temperatura a 0 °C, enseguida se adicionó Ac₂O (0.2 mL, 2.11 mmol.) y ZnCl₂ (115 mg, 0.84 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 1 h de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente manteniendo la agitación constante durante 1h adicional, enseguida, la reacción se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (9:1), permitió obtener (169.8 mg, 77%) de **77**³² y (54.9 mg, 25%) del furostanol **108**.

Método E:

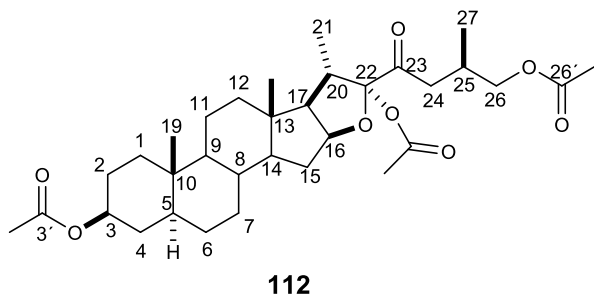
El compuesto **56** (100 mg, 0.21 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2.1 mL), en un sistema provisto de baño de hielo, manteniendo la temperatura a 0 °C, enseguida se adicionó Ac₂O (0.1 mL, 1.05 mmol.) y ZnCl₂ (57.5 mg, 0.42 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 1 h de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente manteniendo la agitación constante durante 1h adicional, la reacción se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil

hexano-acetato de etilo (9:1), permitió obtener **77** (32.5 mg, 30%) previamente reportado³² y el furostanol **108** (65.6 mg, 60%).

Método F:

El compuesto **56** (100 mg, 0.42 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2.1 mL), en un sistema provisto de baño de hielo, manteniendo la temperatura a 0 °C, enseguida se adicionó Ac₂O (0.1 mL, 1.05 mmol.) y ZnCl₂ (57.5 mg, 0.42 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 2 h de agitación a 0 °C, la reacción se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (9:1), permitió obtener **77** (23.3 mg, 20%) previamente reportado³² el furostanol **108** (67.4 mg 59%) y el nuevo furostano triacetilado **112** (24 mg, 20%).

5.9.1.1 (22*R*,25*R*)-3β,22α,26-triacetato-5α-colestan-23-ona (**112**)



C₃₃H₅₀O₈
R_f: 0.5 (7:3 Hexano/AcOEt)
Polvo blanco
Pf: 109-110 °C

IR ν_{\max} cm⁻¹(ATR): 2967, 2931, 2852, 1739 (C=O), 1725 (C=O), 1459, 1390, 1378, 1364, 1275, 1247, 1231, 1131, 1026, 996, 937, 914, 897, 836, 764, 749.

EMHR 597.339790 [M+Na]⁺ (calculado para C₃₃H₅₀O₈+Na⁺ 597.34034)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.66 (2H, m, H-3, H-16), 3.94 (2H, dd, *J*= 5.8, H-26a, H-26b), 2.98 (1H, dd, *J*= 16.9, 3.4 Hz H-24a), 2.43 (1H, dd, *J*= 13.7, 6.5 Hz H-25), 2.39 (1H,

dd, $J = 8.8$ Hz H-24b), 2.05 (3H, s, 22'-OCOCH₃), 2.05 (3H, s, 26'-OCOCH₃), 2.02 (3H, s, 3'-OCOCH₃), 1.10 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-18), 0.94 (3H, d, $J = 6.4$ Hz H-27), 0.84 (3H, s, H-21), 0.83 (3H, s, H-19).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 203.01 (C-23), 171.2 (26'-OCOCH₃), 170.7 (3'-OCOCH₃), 169.6, (22'-OCOCH₃), 110.7 (C-22), 84.7(C-3), 73.5(C-16), 68.3 (C-26), 61.1 (C-17), 56.4 (C-14), 54.1 (C-5), 44.6 (C-9), 41.0 (C-24), 40.9 (C-13), 39.6 (C-12), 39.1 (C-20), 36.7 (C-1), 35.6 (C-10), 35.0 (C-8), 33.9 (C-4), 32.1 (C-6), 31.7 (C-15), 28.4 (C-7), 27.7 (C-25), 27.4 (C-2), 21.4 (C-11), 20.9 (3',22'26'-OCOCH₃), 20.9 (3',22'26'-OCOCH₃) 20.7 (3',22'26'-OCOCH₃), 16.9 (C-18), 16.5 (C-27), 14.2 (C-21), 12.2 (C-19).

5.9.2 (22*R*,25*R*)- 3 β ,22 α ,26-triacetato-colest-5-en-23-ona (113)

Método A:

El compuesto **57** (100 mg, 0.21 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2.1 mL) a temperatura ambiente, enseguida se adicionó Ac₂O (0.1 mL, 1.08 mmol.) y ZnCl₂ (58 mg, 0.42 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 2 h de agitación a t.a. la mezcla se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 \times 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (9:1), proporcionó los compuestos **78**,³² (76 mg, 70%) y el nuevo furostano triacetilado **113** (32.4 mg, 27%).

Método B:

El compuesto **57** (100 mg, 0.21 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2.1 mL), en un sistema provisto de baño de hielo manteniendo la temperatura a 0 °C, enseguida se adicionó Ac₂O (0.1 mL, 1.06 mmol.) y ZnCl₂ (289 mg, 2.12 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 1 h de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente manteniendo la agitación constante durante 1 h adicional. Enseguida la mezcla se vertió sobre

hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (9:1), permitió obtener **78** (76 mg, 70%),³² y **113** (32.4 mg, 27%).

Método C:

El compuesto **57** (200 mg, 0.42 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (4.2 mL), en un sistema provisto de baño de hielo, manteniendo la temperatura a 0 °C, enseguida se adicionó Ac₂O (0.2 mL, 2.12 mmol.) y ZnCl₂ (115.8 mg, 0.85 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 1 h de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente manteniendo la agitación constante durante 1 h, la mezcla se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (9:1), permitió obtener **78** (122 mg, 56%)³² y **113** (73.2 mg, 30%).

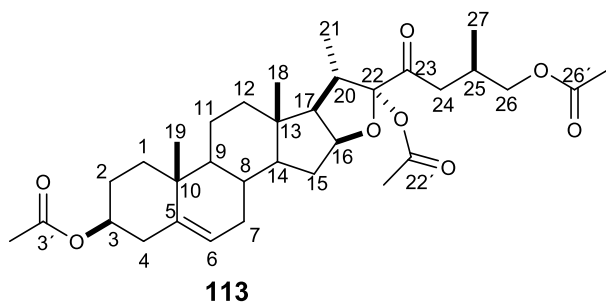
Método D:

El compuesto **57** (100 mg, 0.21 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2.1 mL), en un sistema provisto de baño de hielo, manteniendo la temperatura a 0 °C, enseguida se adicionó Ac₂O (0.1 mL, 1.06 mmol.) y ZnCl₂ (57.9 mg, 0.42 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 2 h de agitación a 0 °C, la mezcla se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (9:1), permitió obtener **78** (21.6 mg, 20%) previamente reportado,³² el furostanol **109** (63.8 mg, 56%) y **113** (15 mg, 12%).

Método F:

El compuesto **57** (100 mg, 0.21 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2.1 mL), a temperatura ambiente, enseguida se adicionó Ac₂O (0.1 mL, 1.06 mmol.) y ZnCl₂ (57.9 mg, 0.42 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de la evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (9:1), permitió obtener **78** (41.6 mg, 38%) previamente reportado,³² y **113** (51.8 mg, 42%).

5.9.2.1 (22*R*,25*R*)-3β,22α,26-triacetato-colest-5-en-23-ona (**113**)



C₃₃H₄₈O₈

R_f: 0.5 (7:3 Hexano/AcOEt)

Polvo blanco

Pf: 102-104 °C

IR ν_{\max} cm⁻¹(ATR): 2936, 2891, 2852, 1740 (C=O), 1725 (C=O), 1459, 1363, 1246, 1230, 1163, 1135, 1084, 1030, 1010, 996, 965, 917, 897, 835, 736.

EMHR: 595.324140[M+Na]⁺ (calculado para C₃₃H₄₈O₈ +Na⁺ 595.32469)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.38 (1H, m, H-6), 4.65 (1H, m, H-16), 4.61 (1H, m, H-3), 3.96 (2H, m, H-26a, H-26b), 3.00 (1H, m, H-24), 2.06 (3H, s, 26'-OCOCH₃), 2.06 (3H, s, 22'-OCOCH₃), 2.04 (3H, s, 3'-OCOCH₃), 1.13 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H-21), 1.05 (3H, s, H-19), 0.95 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, H-27), 0.86 (3H, s, H-18).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 203.1 (C-23), 171.2 (26'- OCOCH_3), 170.6 (3'- OCOCH_3), 169.6 (22'- OCOCH_3), 139.7 (C-5), 122.1 (C-6), 110.8 (C-22), 84.7 (C-16), 73.8 (C-3), 68.3 (C-26), 61.0 (C-17), 56.6 (C-14), 49.8 (C-9), 40.9 (C-24), 40.7 (C-13), 39.3 (C-12), 39.2 (C-20), 38.1 (C-4), 36.9 (C-1), 36.7 (C-10), 31.9 (C-7), 31.8 (C-15), 31.4 (C-8), 27.7 (C-2), 27.7 (C-25), 21.4 (3'- OCOCH_3), 20.9 (22'- OCOCH_3), 20.7 (C-11), 20.7 (26'- OCOCH_3), 19.3 (C-19), 16.9 (C-27), 16.3 (C-18), 14.3 (C-21).

5.9.3 (22*R*,25*R*)-3 β ,22 α ,26-triacetato-5 α -furostan-12,23-diona (**114**) y (22*S*,25*S*)-3 β ,22 β ,26-triacetato-5 α -furostan-12,23-diona (**115**)

Método A:

El compuesto **60** (200 mg, 0.4 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (4.1 mL), en un sistema provisto de baño de hielo, manteniendo la temperatura a 0 °C, enseguida se adicionó Ac_2O (0.19 mL, 5 equiv.) y ZnCl_2 (111.7 mg, 2 equiv.) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 1 h de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente manteniendo la agitación constante durante 1h. Enseguida la mezcla se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH_2Cl_2 (3 \times 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO_3 , y se filtraron sobre Na_2SO_4 anhidro seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (80:20), proporcionó **79** (105.7 mg, 49%) previamente reportado³² y los nuevos compuestos **114** (50.7 mg, 21%) y **115** (39.5 mg 16%).

Método B:

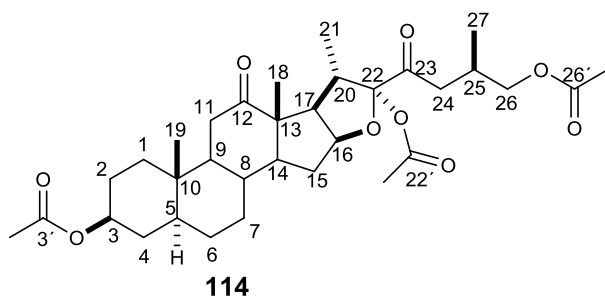
El compuesto **60** (100 mg, 0.2 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL) en un sistema provisto de baño de hielo, manteniendo la temperatura a 0 °C, enseguida se adicionó Ac_2O (0.09 mL, 5 equiv.) y ZnCl_2 (55 mg, 2 equiv.) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 1 h de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente manteniendo la agitación constante durante 1 h. Enseguida la mezcla se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH_2Cl_2 (3 \times 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua,

una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (80:20), proporciono (55 mg, 50%) de **79**,³² (36 mg, 15%) de **114** y (18 mg, 10%) de **115**.

Método C:

El compuesto **60** (100 mg, 0.2 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL), en un sistema provisto de baño de hielo, manteniendo la temperatura a 0 °C, enseguida se adicionó Ac₂O (0.09 mL, 5 equiv.), y ZnCl₂ (224 mg, 8 equiv.) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 1 h de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente manteniendo la agitación constante durante 1 h. Enseguida la mezcla se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (80:20), proporcionó (46.4 mg, 43%) de **79**³² y (53.9 mg, 45%) **114** y (4.4 mg, 4%) de **115**.

5.9.3.1 (22*R*,25*R*)- 3β,22α,26-triacetato-5α-furostan-12,23-diona (**114**)



C₃₃H₄₈O₉
*R*_f: 0.22 (7:3 Hexano/AcOEt)
Cristales blancos
Pf: 146-148 °C

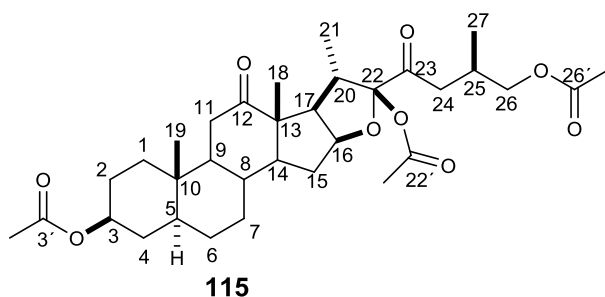
IR ν_{\max} cm⁻¹(KBr): 2936, 2878, 2853, 1726 (C=O), 1707 (C=O), 1452, 1431, 1367, 1238, 1153, 1134, 1078, 1032, 1011, 959, 918, 900, 866, 730.

EMHR 611.319054 [M+Na]⁺ (calculada para C₃₃H₄₈O₉ + Na⁺ 611.32).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.68 (1H, m, H-3) 4.58 (1H, m, H-16), 3.94 (2H, m, H-26a, H-26b), 2.26 (1H, dd, *J* = 18.1, 4.9 Hz H-24a), 2.66 (1H, dd, *J* = 8.9, 6.5 Hz H-17), 2.34 (1H, dd, *J* = 18.1, 8 Hz H-24b), 2.07 (3H, s, 23'-OCOCH₃), 2.05 (3H, s, 26'-OCOCH₃), 2.03 (3H, s, 3'-OCOCH₃), 1.20 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H-21), 1.12 (3H, s, H-18), 0.93 (3H, s, H-19), 0.93 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H-27).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 212.4 (C-12), 202.4 (C-22), 171.1 (26'-OCOCH₃), 170.5 (3'-OCOCH₃), 169.6 (23'-OCOCH₃), 110.5 (C-23), 82.9 (C-16), 73.0 (C-3), 68.2 (C-26), 55.7 (C-14), 55.2 (C-9), 55.1 (C-13), 52.4 (C-17), 44.3 (C-5), 40.8 (C-24), 39.7 (C-20), 37.5 (C-11), 36.1 (C-1), 36.0 (C-10), 34.3 (C-8), 33.6 (C-4), 31.3 (C-7), 31.1 (C-15), 28.0 (C-6), 27.6 (C-25), 27.1 (C-2), 21.3 (3'-OCOCH₃), 20.9 (26'-OCOCH₃), 20.6 (23'-OCOCH₃), 16.9 (C-19), 15.9 (C-18), 12.9 (C-21), 11.8 (C-27).

5.9.3.2 (2*S*,25*R*)-3β,22β,26-triacetato-5α-furostan-12,23-diona (115)



C₃₃H₄₈O₉
R_f: 0.32 (7:3 Hexano/AcOEt)
Polvo blanco
Pf: 139-140 °C

IR ν_{max} cm⁻¹(KBr): 2969, 2933, 2859, 1735 (C=O), 1712 (C=O), 1449, 1371, 1231, 1167, 1132, 1074, 1032, 1018, 1001, 977, 954, 939, 908, 874, 855, 822, 748.

EMHR 611.319054 [M+Na]⁺ (calculada para C₃₃H₄₈O₉ + Na⁺ 611.32).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.68 (1H, m, H-3), 4.39 (1H, m, H-16), 3.94 (2H, dd, *J* = 5.6 Hz, H-26a, H-26b), 2.49 (2H, m, H-17, H-11a), 2.35 (1H, m, H-14), 2.13 (1H, m, H-25), 2.08

y 2.02 (6H, s, 3'-23'-OCOCH₃), 2.02 (3H, s, 26'-OCOCH₃), 1.22 (3H, s, H-18), 1.22 (3H, d, *J* = 4.9 Hz, H-21), 1.03 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-27), 0.94 (3H, s, H-19).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 212.0 (C-12), 207 (C-22), 171.1 (26'-OCOCH₃), 170.5 (3', 23'-OCOCH₃), 170.5 (3', 23'-OCOCH₃), 100.7 (C-23), 73.0 (C-3), 73.0 (C-16), 69.0 (C-26), 56.7 (C-13), 55.9 (C-14), 52.5 (C-9), 46.5 (C-17), 44.3 (C-5), 40.5 (C-20), 39.9 (C-14), 38.1 (C-11), 36.2 (C-1), 36.1 (C-10), 34.3 (C-8), 33.7 (C-24), 32.6 (C-7), 31.4 (C-15), 28.1 (C-6), 27.9 (C-25), 27.1 (C-2), 21.4 (3',23',26'-OCOCH₃), 20.9 (3',23',26'-OCOCH₃), 20.9 (3',23',26'-OCOCH₃), 18.5 (C-19), 14.3 (C-18), 13.0 (C-21), 11.8 (C-27).

5.9.4 (22*R*,25*R*)-3β,22α,26-triacetato-colest-5-en-12,23-diona (116) y (22*S*,25*R*)-3β,22β,26-triacetato-colest-5-en-12,23-diona (117)

Método A:

El compuesto **76** (100 mg, 0.21 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2.1 mL), en un sistema provisto de baño de hielo, manteniendo la temperatura a 0 °C, enseguida se adicionó Ac₂O (0.09 mL, 1.02 mmol.) y ZnCl₂ (55 mg, 0.41 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 1 h de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente manteniendo la agitación constante durante 1h, enseguida la mezcla se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (8:2), permitió obtener (44.6 mg, 41%) de **80**,³² (42.3 mg, 35%) de **116** y (17.2 mg, 14%) de **117**.

Método B:

El compuesto **76** (100 mg, 0.21 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2.1 mL), en un sistema provisto de baño de hielo, manteniendo la temperatura a 0 °C, enseguida se adicionó Ac₂O (0.09 mL, 1.02 mmol.) y ZnCl₂ (223 mg, 1.64 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno,

después de 1 h de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente manteniendo la agitación constante durante 1h, enseguida la mezcla se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro, seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (8:2), permitió obtener (76 mg, 70%) de **80**,³² y (16.6 mg, 14%) de **116**.

Método C:

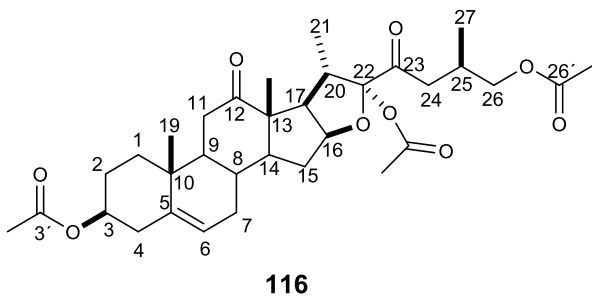
El compuesto **76** (200 mg, 0.21 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (4.1 mL), a t.a., enseguida se adicionó Ac₂O (0.19 mL, 2.06 mmol.) y ZnCl₂ (112.4 mg, 0.82 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 1.5 h a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (8:2), permitió obtener (177.4 mg, 81%) de **80**³² y (40.7 mg, 17%) de **116**.

Método D:

El compuesto **76** (200 mg, 0.42 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (4.1 mL), en un sistema provisto de baño de hielo, manteniendo la temperatura a 0 °C, enseguida se adicionó Ac₂O (0.19 mL, 2.06 mmol.) y ZnCl₂ (112.4 mg, 0.82 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 1 h de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente manteniendo la agitación constante durante 1h. adicional, la mezcla se vertió sobre hielo y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃, y se filtraron sobre Na₂SO₄ anhidro seguido de evaporación del disolvente al vacío. La purificación del crudo de reacción

mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil hexano-acetato de etilo (8:2), permitió obtener (124.5 mg, 57%) de **80**³² y (79 mg, 33%) de **116**.

5.9.4.1. (22R,25R)-3β,22α,26-triacetato-colest-5-en-12,23-diona (116)



$C_{33}H_{46}O_9$
 R_f : 0.24 (7:3 Hexano/AcOEt)
Cristales blancos
Pf: 194-196 °C

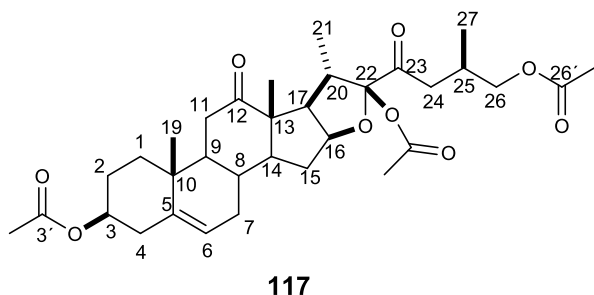
IR ν_{max} cm^{-1} (ATR): 2945, 2904, 1740 (C=O), 1729 (C=O), 1705 (C=O), 1458, 1442, 1363, 1246, 1229, 1185, 1134, 1093, 1030, 1008, 997, 962, 736.

Análisis elemental para $C_{33}H_{46}O_9$: C 67.6%, H 7.90 %, O 24.54%. Encontrado C: 67.30 H: 8.04, O 24.66.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.44 (1H, m, H-6), 4.61 (1H, m, H-3), 4.61 (1H, m, H-16), 3.96 (2H, m, H-26a, H-26b), 2.98 (1H, m, H-24), 2.73 (1H, m, H-17), 2.08 (3H, s, 26'- $OCOCH_3$), 2.06 (3H, s, 22'- $OCOCH_3$), 2.05 (3H, s, 3'- $OCOCH_3$), 1.22 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-21), 1.16 (3H, s, H-18), 1.15 (3H, s, H-19), 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-27).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 212.3 (C-12), 202.5 (C-23), 171.2 (22'- $OCOCH_3$), 170.5 (26'- $OCOCH_3$), 169.7 (3'- $OCOCH_3$), 139.6 (C-5) 121.9 (C-6), 110.7 (C-22), 83.0 (C-16), 73.3 (C-3), 68.3 (C-26), 56.0 (C-14), 54.9 (C-13), 52.2 (C-17), 52.0 (C-9), 40.9 (C-24), 39.8 (C-20), 37.9 (C-4), 37.3 (C-10), 37.1 (C-11), 36.6 (C-1), 31.5 (C-7), 31.3 (C-15), 30.7 (C-8), 27.7 (C-25), 27.5 (C-2), 21.4 (3'- $OCOCH_3$), 20.9 (22'- $OCOCH_3$), 20.7 (26'- $OCOCH_3$), 18.9 (C-18), 17.0 (C-27), 15.9 (C-19), 12.9 (C-21).

5.9.4.2. (22*S*,25*R*)-3β,22 β,26-triacetato-colest-5-en-12,23-diona (117)



$C_{33}H_{46}O_9$

R_f : 0.19 (7:3 Hexano/AcOEt)

polvo blanco

Pf: 147-150 °C

IR ν_{max} cm^{-1} (ATR): 2969, 2937, 2908, 2874, 1728 (C=O), 1709 (C=O), 1455, 1436, 1367, 1235, 1175, 1130, 1031, 1012, 953, 905, 818, 764, 731.

EMHR 609.303404 $[M+Na]^+$ (calculado para $C_{33}H_{46}O_9 + Na^+$ 609.30)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.43 (1H, m, H-6), 4.59 (1H, m, H-3), 4.40 (1H, m, H-16), 3.94 (2H, m, H-26a, H-26b), 2.09 (3H, s, 23'-OCOCH₃), 2.06 (3H, s, 23'-OCOCH₃), 2.04 (3H, s, 26'-OCOCH₃), 1.25 (3H, s, H-18), 1.22 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-21), 1.15 (3H, s, H-19), 1.03 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-27).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 211.9 (C-12), 206.8 (C-22), 171.0 (26'-OCOCH₃), 170.5 (26'-OCOCH₃), 170.3 (26'-OCOCH₃), 139.5 (C-5), 121.8 (C-6), 100.6 (C-23), 73.2 (C-3), 72.9 (C-16), 69.0 (C-26), 56.3 (C-13), 52.7 (C-14), 52.5 (C-9), 46.2 (C-17), 40.5 (C-24), 39.8 (C-20), 37.8 (C-4), 37.5 (C-11), 37.3 (C-10), 36.4 (C-1), 32.7 (C-15), 31.4 (C-7), 30.8 (C-8), 27.8 (C-25), 27.4 (C-2), 21.3 (26'-OCOCH₃), 20.8 (3' o 23'-OCOCH₃), 20.8 (3' o 23'-OCOCH₃), 18.8 (C-19), 18.4 (C-27), 14.1 (C-18), 12.9 (C-21).

5.10. Procedimiento general para obtención de las lactonas 121-123

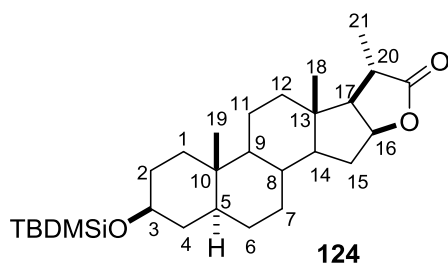
La obtención de la lactonas bisnorcolánicas: 3β-hidroxi-5α-pregnan-20,16β -carbolactona (**121**), 3α-hidroxi-16,22-epoxi -5β- pregnan-20,16 β -carbolactona (**123**) y 3β-

hidroxi-16,22-epoxi-5 β -pregnan-20,16 β -carbolactona (**122**) se realizó mediante la metodología previamente descrita.⁴⁰ La confirmación de los productos se llevó a cabo por comparación con los datos de RMN reportados.⁴⁰

5.11. Obtención del compuesto **124**

A una solución del compuesto **121** (1.05 g, 3.03 mmol) en DMF anhidra (20 mL) se le adicionó imidazol (413 mg, 6.07 mmol) y cloruro de ter-butildimetilsililo (685 mg, 4.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se vertió en una solución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 \times 100 mL). El extracto orgánico se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro seguido de la evaporación a vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando como fase móvil, acetato de etilo/hexano (7:93) para proporcionar el compuesto **124** (1.326 g, 95%).

5.11.1. 3 β -ter-butildimetilsililoxi-5 α -pregnan-20,16 β -carbolactona (**124**)



C₂₈H₄₈O₃

p.f. 116–118 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 2931, 2855, 1757, 1183, 1092, 1059, 837.

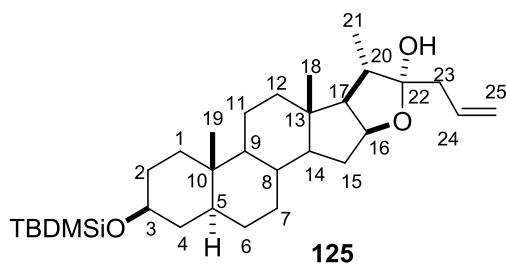
EMHR (ESI-TOF) m/z [M+ Na]⁺ calculada para C₂₈H₄₈O₃SiNa 483.3270., Encontrada 483.3283.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 4.96–4.91 (m, 1H), 3.58–3.52 (m, 1H), 2.58 (dq, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 2.30–2.23 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.06 (s, 6H);

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 181.3 (C), 82.8 (CH), 72.0 (CH), 59.1 (CH), 54.7 (CH), 54.5 (CH), 45.0 (CH), 41.7 (C), 38.6 (CH_2), 38.4 (CH_2), 37.1 (CH_2), 36.1 (CH), 35.6 (C), 34.9 (CH), 33.0 (CH_2), 32.2 (CH_2), 31.9 (CH_2), 28.5 (CH_2), 25.9 ($3 \times \text{CH}_3$), 20.5 (CH_2), 18.2 (C), 18.0 (CH_3), 13.9 (CH_3), 12.4 (CH_3), -4.6 ($2 \times \text{CH}_3$).

5.12. Preparación de (22*S*)-3 β -terc-butildimetilsililoxi-16,22-epoxi-5 α -furost-24-en-22-ol (**125**)

A una solución de **124** (1.255 g, 2.72 mmol) en THF anhidro (15 mL) a -78°C (hielo-seco/acetona) se agregó gota a gota una solución de bromuro de alilmagnesio (2.9 mL, 2.90 mmol, 1 M en éter etílico). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos en atmósfera de argón manteniendo los -78°C , después se adicionó una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente. El producto se extrajo tres veces con éter etílico ($3 \times 100\text{ mL}$). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaCl , se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/hexano (6:94) para proporcionar el compuesto **125** con un rendimiento del (1.123 g, 82%)



$\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_3$
pf 117-120 $^\circ\text{C}$
cristales blancos

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3582, 3559, 2930, 2855, 1382, 1253, 1093, 1059, 869, 837.

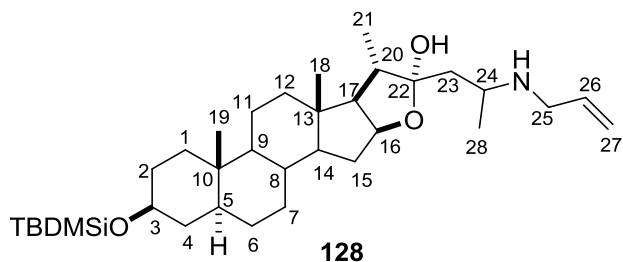
HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{SiNa}$ 525.3740, encontrada 525.3757.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5.98–5.87 (m, 1H), 5.21–5.15 (m, 2H), 4.61–4.55 (m, 1H), 3.57–3.52 (m, 1H), 2.47 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.05 (s, 6H);

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 132.9 (CH), 119.6 (CH₂), 108.9 (C), 81.5 (CH), 72.1 (CH), 62.6 (CH), 56.3 (CH), 54.5 (CH), 45.0 (CH), 43.4 (CH₂), 40.9 (C), 40.2 (CH), 40.0 (CH₂), 38.7 (CH₂), 37.2 (CH₂), 35.6 (C), 35.1 (CH), 32.3 (CH₂), 31.9 (CH₂), 31.7 (CH₂), 28.7 (CH₂), 25.9 (3 × CH₃), 21.0 (CH₂), 18.3(C), 16.5 (CH₃), 15.3 (CH₃), 12.4 (CH₃), -4.6 (2 × CH₃);

5.13. Preparación de 128 a partir de 125

A una solución de **125** (50 mg, 0,1 mmol) con (5 mL) de alilamina se agregó tamiz molecular de 4 Å. La solución se agitó durante 2 horas a 50 °C y después se adicionaron (0,2 mL) de Et₃N. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre celita. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol/cloroformo (1:9) para obtener (35 mg, 63%) del lactol **128**.



C₃₄H₆₁NO₃

pf 134-136 °C

cristales blancos

IR v_{max} (cm⁻¹) 3170, 2923, 1641, 1456, 1250, 1056, 986, 829.

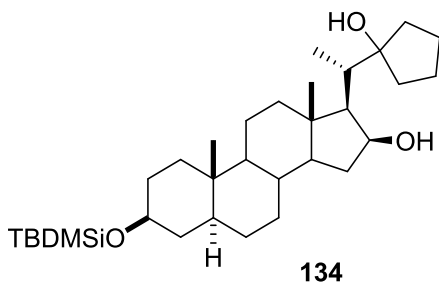
EMHR (ESI-TOF) *m/z* [M + Na]⁺ calculada para C₃₄H₆₁NO₃SiNa 582.4318, encontrada 582.4347.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 5.93–5.86 (m, 1H), 5.21–5.06 (m, 2H), 4.58 (dd, $J = 14.2, 7.6$ Hz, 1H), 3.60–3.48 (m, 1H), 3.44–3.36 (m, 1H), 3.36–3.26 (m, 1H), 3.26–3.16 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.05 (s, 6H);

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 136.1 (CH), 116.1 (CH_2), 110.9 (C), 80.5 (CH), 72.1 (CH), 62.3 (CH), 56.2 (CH), 54.4 (CH), 50.6 (CH), 48.6 (CH_2), 45.0 (CH), 42.6 (CH_2), 42.0 (CH), 40.6 (C), 40.1 (CH_2), 38.7 (CH_2), 37.1 (CH_2), 35.6 (C), 35.1 (CH), 32.3 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.9 (CH_2), 28.7 (CH_2), 25.9 ($3 \times \text{CH}_3$), 21.0 (CH_2), 21.0 (CH_3), 18.3 (C), 16.5 (CH_3), 15.3 (CH_3), 12.4 (CH_3), -4.6 ($2 \times \text{CH}_3$);

5.14. Preparación del diol **134** a partir de **124**

Se colocaron (20 mg, 0,08 mmol, 0,72 eq.) de yodo, virutas de magnesio (3,2 mg, 0,13 mmol, 1,2 equiv.) y THF seco (10 mL) en un matraz de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo. La mezcla se calentó a 65°C bajo atmósfera de argón y se añadió gota a gota una solución de 1,4-dibromobutano (0,033 mL, 59 mg, 0,275 mmol, 2,5 eq.) después de haber agitado la mezcla durante 10 minutos a esta temperatura, se añadió lentamente la lactona **124** (50 mg, 0,11 mmol) en THF (5 mL) y se continuó la agitación a reflujo durante 15 minutos adicionales. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . El crudo se extrajo tres veces con éter etílico (3×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice eluyendo con hexano / acetato de etilo (9:1) para proporcionar (44 mg, 79%) del diol **134**.



$\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_3$
p.f. 216-218 °C
cristales blancos

IR ν_{\max} (cm^{-1}) 3264, 2930, 2180, 1456, 1249, 1086, 839, 767.

EMHR (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_3\text{SiNa}$ 541.4053, encontrado 541.4026.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4.40–4.28 (m, 1H), 3.62–3.47 (m, 1H), 3.99 (s, 1H-OH), 2.43–2.30 (m, 1H), 2.26–2.10 (m, 1H), 2.09–1.94 (m, 2H), 1.44 (s, 8H), 0.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.06 (s, 6H);

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 87.5 (C), 72.9 (CH), 72.2 (CH), 59.3 (CH), 54.4 (CH), 54.3 (CH), 45.0 (CH), 43.5 (C), 40.8 (CH_2), 40.4 (CH_2), 38.6 (CH_2), 37.1 (CH_2), 36.8 (CH), 35.5 (C), 35.2 (CH), 34.0 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 28.7 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.9 ($3 \times \text{CH}_3$), 24.2 (CH_2), 23.6 (CH_2), 21.1 (CH_2), 18.3 (C), 15.9 (CH_3), 13.1 (CH_3), 12.4 (CH_3), -4.6 ($2 \times \text{CH}_3$).

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1. Reactividad de los 22-oxo-23-espirocetales **56-57**, **60** y **76** con TiCl₄

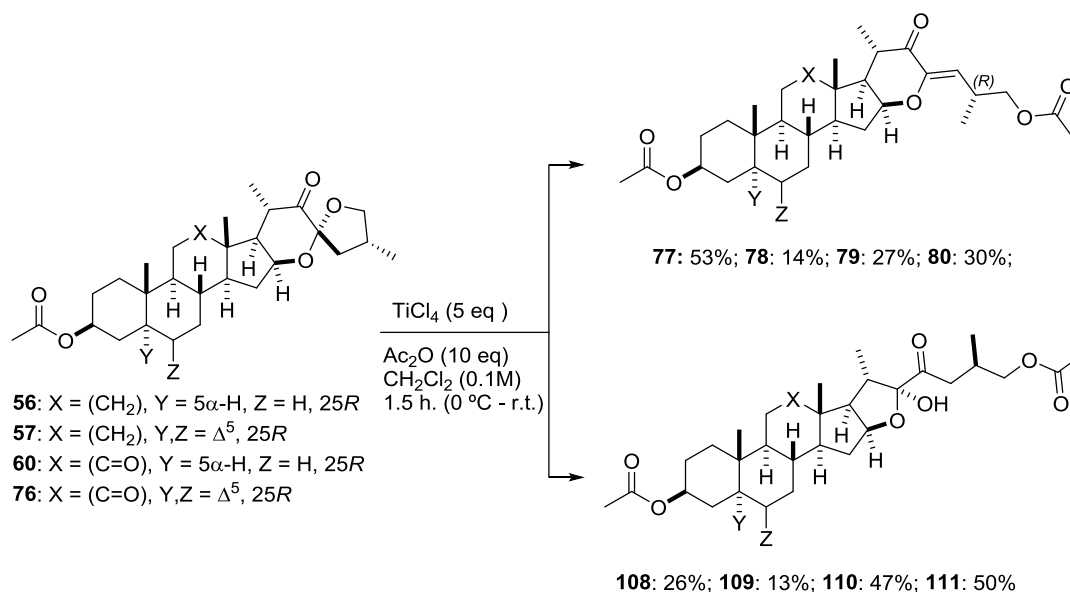
Considerando que las sapogeninas de la serie *25R* y *25S*, presentan una reactividad muy marcada en términos de la formación de diversos productos bajo condiciones ácidas, y dando lugar a diferentes rearrreglos en los anillos E/F,³⁵⁻³⁸ al inicio de este proyecto se decidió realizar la apertura de los 22-oxo-23-espirocetales **56**, **57**, **60** y **76** con TiCl₄.

Las aperturas se iniciaron usando iguales equivalentes, tiempos de reacción y temperatura como las descritas en el trabajo previo de mi maestría,^{32, 39} únicamente cambiando el ácido de Lewis BF₃ por TiCl₄. La selección del ácido de Lewis se realizó considerando la mayor acidez del TiCl₄ en comparación con BF₃,⁴¹⁻⁴² y otros factores como, afinidad a los grupos carbonilo y ambientes estéricos alrededor del sitio de coordinación.⁴³ Además, es bien conocido, que el uso de TiCl₄ en lugar de BF₃ tiene un efecto significativo en el curso de varias reacciones, por ejemplo, acilaciones de olefinas, alquilación de Friedel-Crafts⁴⁴ y también diferentes reordenamientos, en los que la sustitución de BF₃ por TiCl₄ puede cambiar el curso de la reacción.⁴⁵⁻⁴⁶

Para realizar el estudio de estas aperturas se llevó a cabo la preparación de las materias primas (*25R*)-23-oxosapogeninas **50-53** a partir de las sapogeninas espirocetálicas **16**, **19**, **27** y **48** vía la oxidación de Barton,⁴⁷ posteriormente se realizó la isomerización para obtener los 22-oxo-23-espirosapogeninas **56**, **57**, **60** y **76** de acuerdo con la metodología descrita por Suarez.²¹

Enseguida se hizo reaccionar la 22-oxo-23-espirohecogenina **60** con 5 equiv. de TiCl₄ y anhídrido acético en CH₂Cl₂ por 30 minutos a 0 °C, posteriormente la mezcla de reacción se dejó en agitación 1 hora a temperatura ambiente, transcurrido este tiempo se observó la formación de dos compuestos con diferente factor de retención por placa cromatográfica. La reacción de la 22-oxo-23-espirobotogenina **76** en iguales condiciones de reacción también formó dos productos. El análisis de RMN después de la purificación por cromatografía en

columna de los crudos de reacción permitió identificar que la estructura de los compuestos minoritarios (27-30%), correspondía a los derivados colestánicos **79** y **80**, anteriormente obtenidos como único producto en las reacciones con el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.³² Mientras que los nuevos productos mayoritarios que presentan una anillación de tipo furostanol **110** y **111** se obtuvieron en rendimientos moderados del 47 al 50%. En el caso de la apertura de los (25*R*)-22-oxo-23-espirocetalates **56** y **57**, estos formaron los nuevos compuestos **108** y **109** en bajos rendimientos (13-26%) y mezcla epimérica, acompañados de los derivados colestánicos **77** y **78** en rendimientos del 14 y 53% (Esquema 19).



Esquema 19. Apertura de 22-oxo-23-espirocetales **56**, **57**, **60** y **76** con TiCl_4 en anhídrido acético.

La asignación de la estructura de **77-80** se realizó por comparación con los datos espectroscópicos previamente reportados en nuestro grupo de trabajo.³² A manera de ejemplo en la figura 6 se muestra el espectro de RMN de ¹H del compuesto **79** donde se observa la presencia de una señal doble en 5.67 ppm con $J_{24-25} = 9.3 \text{ Hz}$, asignada a H-24. Además, una señal múltiple en 3.96 ppm que corresponde a los hidrógenos diastereotópicos de 26. También se observan dos señales múltiples en 2.96 y 2.60 ppm asignadas para H-25 y H-20 respectivamente, así como las señales simples que pertenecen a los metilos 18 y 19 en 1.27 y 0.96 ppm respectivamente y dos señales dobles para los metilos secundarios 21 y 27 en 1.18 y 1.04 ppm.

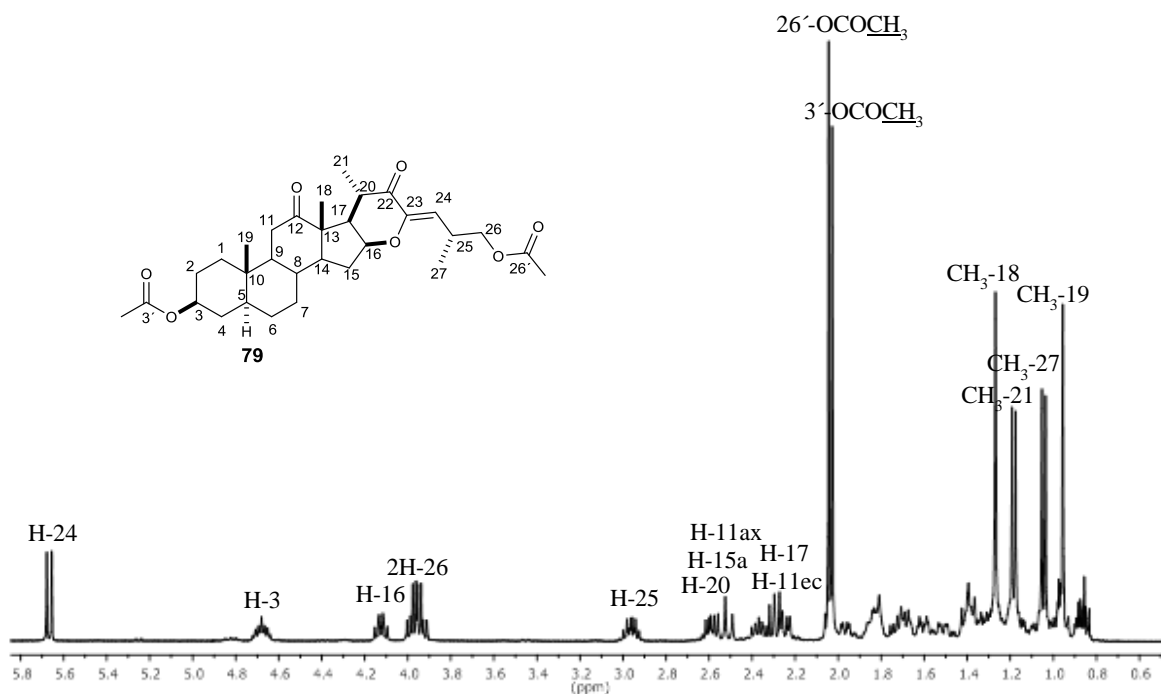


Figura 6. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para **79** en CDCl_3 .

Para la caracterización estructural de los nuevos furostanoles **108-111**, el análisis de los espectros de IR presentó bandas anchas en 3437, 3481, 3426 and 3456 cm^{-1} dando evidencia de la presencia del grupo funcional hidroxilo.

En la figura 7 se muestra un ejemplo del espectro de RMN de ^1H de **110**, observando en 4.69 ppm una señal múltiple que integra para dos, asignada a H-16 y H-3 respectivamente. En 4.09 ppm se observó una señal simple ancha asignada al grupo $-\text{OH}$ sustituido en C-22, además los hidrógenos diastereotópicos de la posición 26 se observaron como una señal múltiple en 3.96 ppm confirmando la apertura del anillo F de la cadena terminal. También se localizaron las señales características que corresponden a los metilos cuaternarios CH_3 -18 y CH_3 -19 en 1.18 ppm y 0.95 ppm respectivamente, así como los metilos secundarios CH_3 -21 y CH_3 -27 en 1.04 ppm y 0.96 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **110** (Figura 8) se observaron las 31 señales esperadas, dentro de las que destacan dos señales características a grupos carbonilos en 212.6 ppm y 207.1 asignadas a los C-12 y C-23 con ayuda del experimento de HMBC. Las dos señales de los carbonilos de acetato sustituidos en C-26 y C-3 se asignaron en 171.0 y 170.5. Los carbonos adyacentes al átomo de oxígeno C-16, C-3 y C-26 se asignaron en 82.5, 73.1 y 68.3 ppm respectivamente.

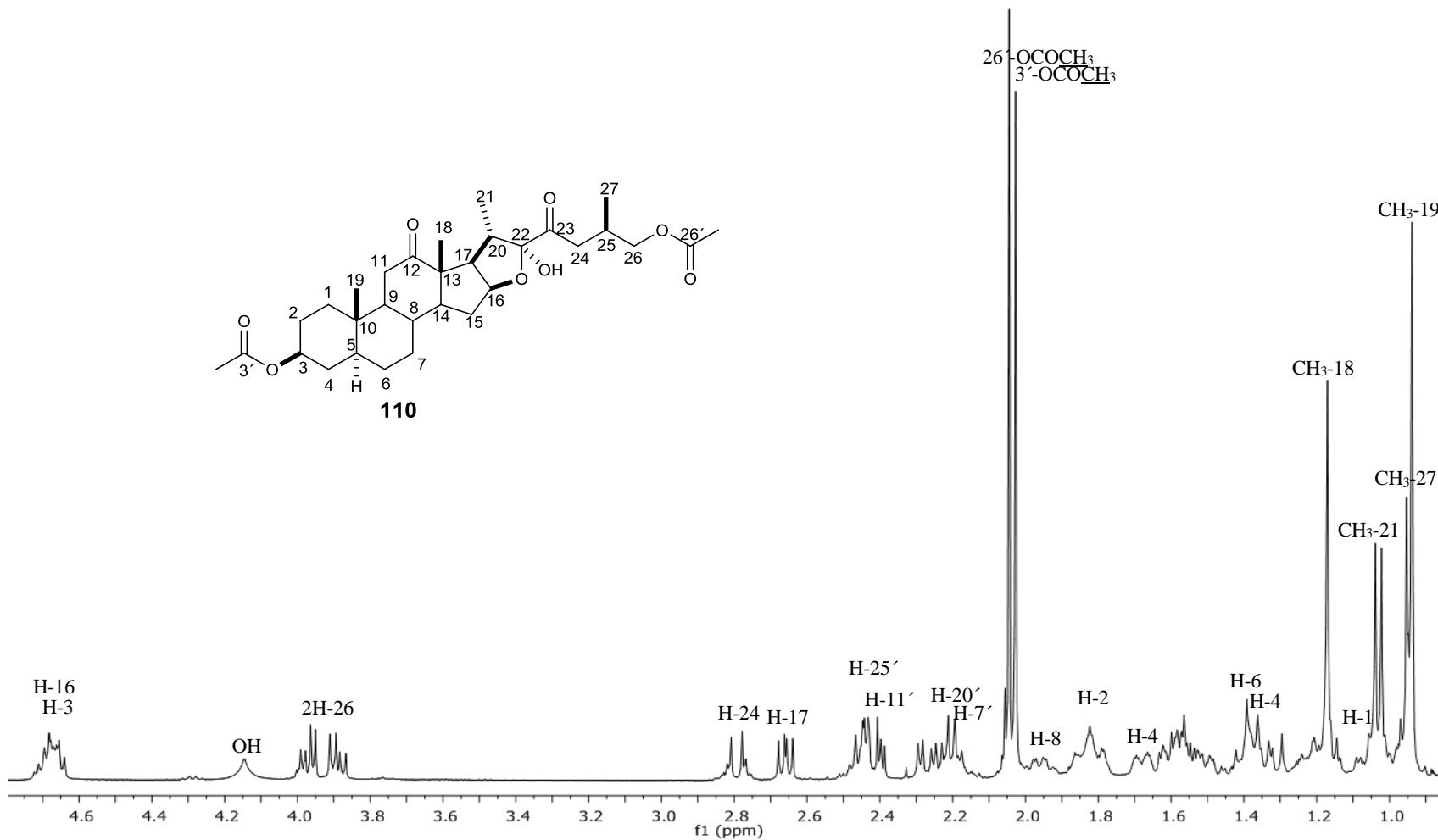


Figura 7. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para **110** en CDCl_3 .

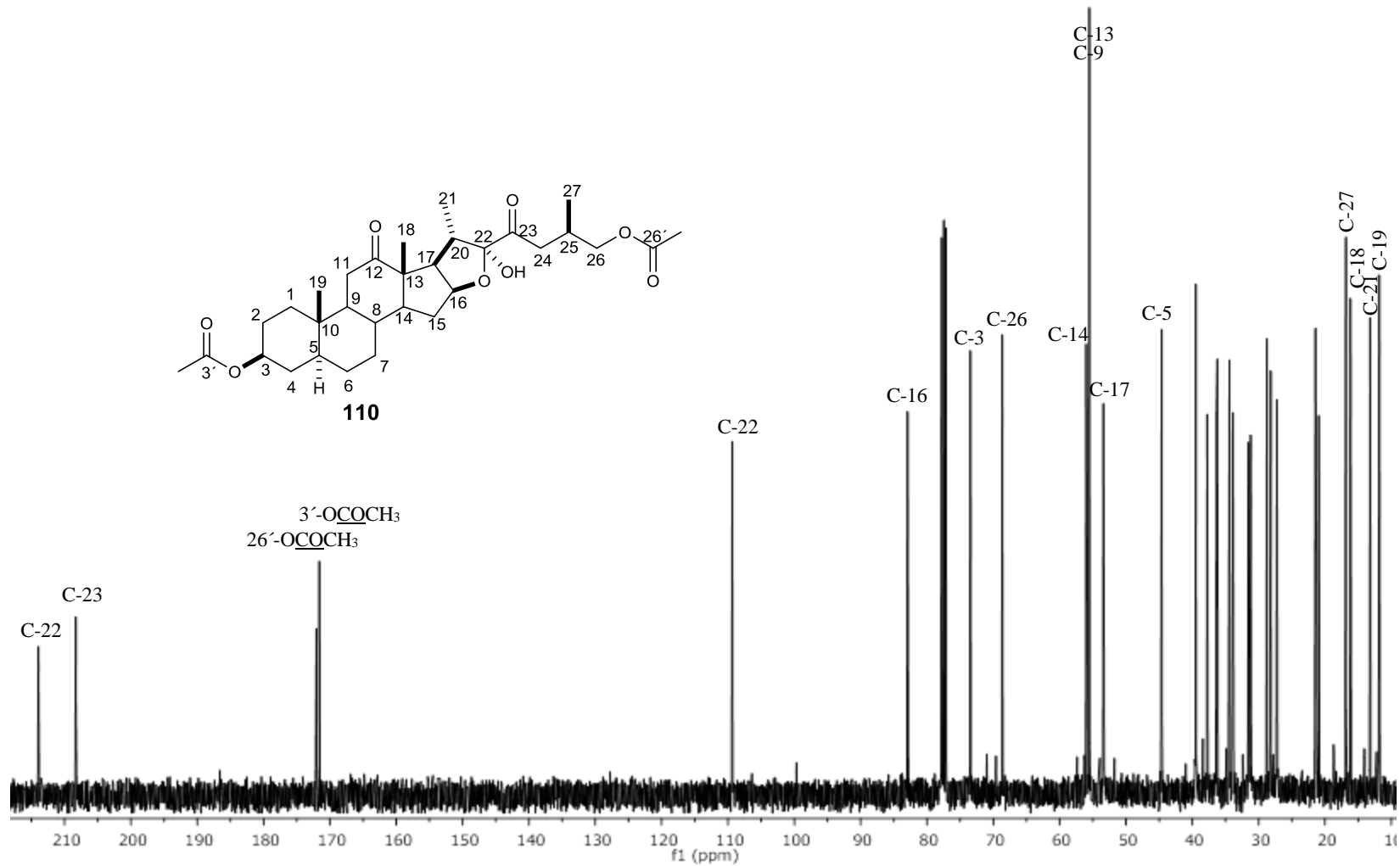


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) para **110** en CDCl_3 .

El espectro HSQC (Figura 9) de **110** mostró la correlación de los carbonos C-16 en 82.5 ppm con H-16 en 4.69 ppm, C-3 en 73.1 ppm con H-3 en 4.69 ppm y C-26 en 68.3 ppm con la señal múltiple en 3.96 ppm que integra para dos hidrógenos. Por otra parte, el C-17 en 53.2 ppm y el C-24 en 39.3 ppm correlacionaron con los protones H-17 en 2.67 ppm e H-24 en 2.80 ppm respectivamente. El C-27 en 16.8 ppm presenta correlación con la señal de protón CH₃-27 en 0.96 ppm, de C-18 en 16.1 ppm, con CH₃-18 en 1.18 ppm, C-21 en 13.1 ppm con CH₃-21 en 1.04 ppm y C-19 en 11.8 con los hidrógenos de CH₃-19 en 0.95.

En la figura 10 se muestra el espectro COSY de **110** observando las correlaciones homonucleares de H-17 en 2.67 ppm con los H-20 en 2.23 ppm e H-16 en 4.69 ppm. La señal que corresponde a los dos H-26 en 3.96 ppm correlacionaron con el H-25 en 2.46 ppm y a su vez este con el H-24 en 2.80 ppm, este experimento fue de gran utilidad en la asignación inequívoca y elucidación estructural.

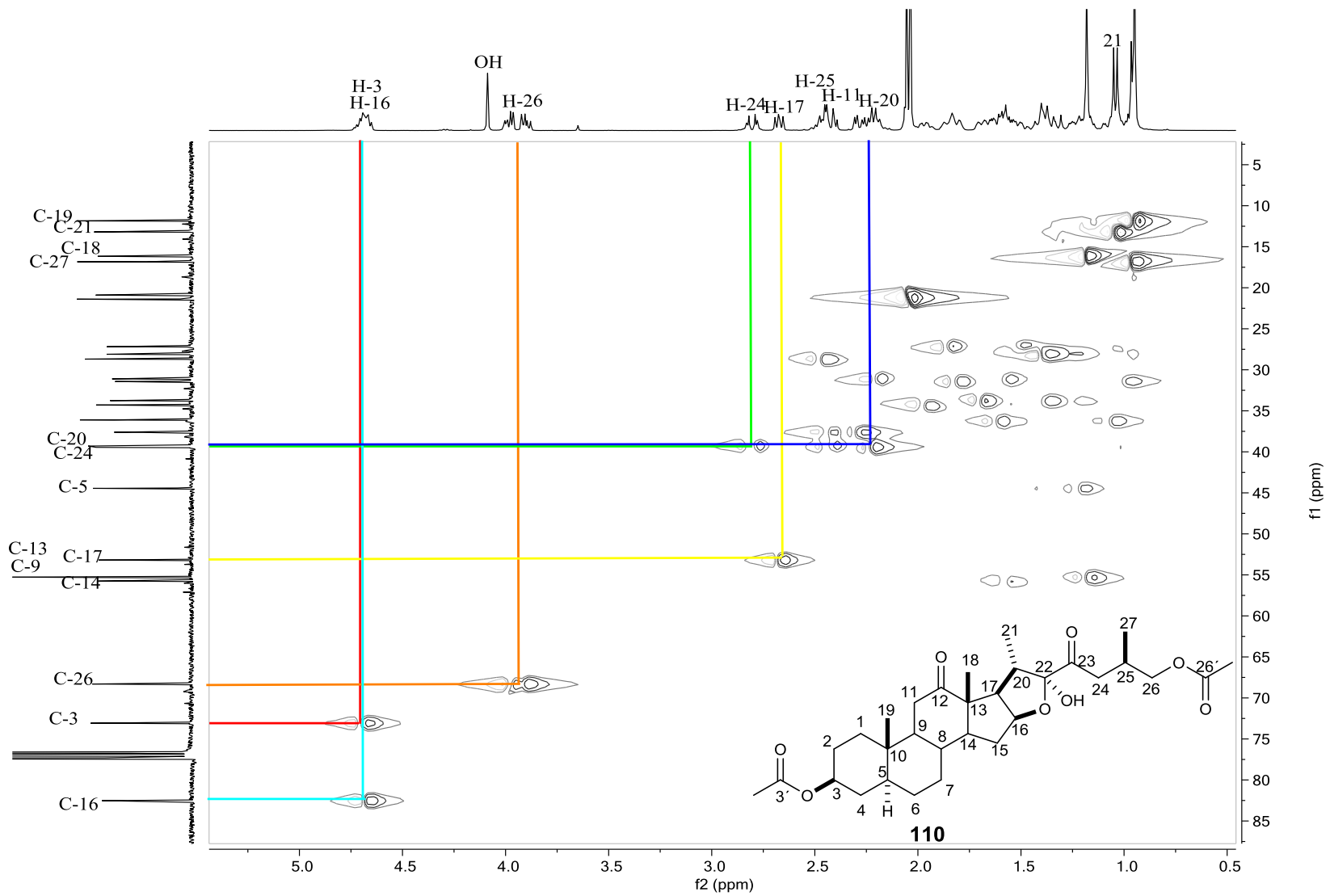


Figura 9. Espectro HSQC para **110** en CDCl_3 .

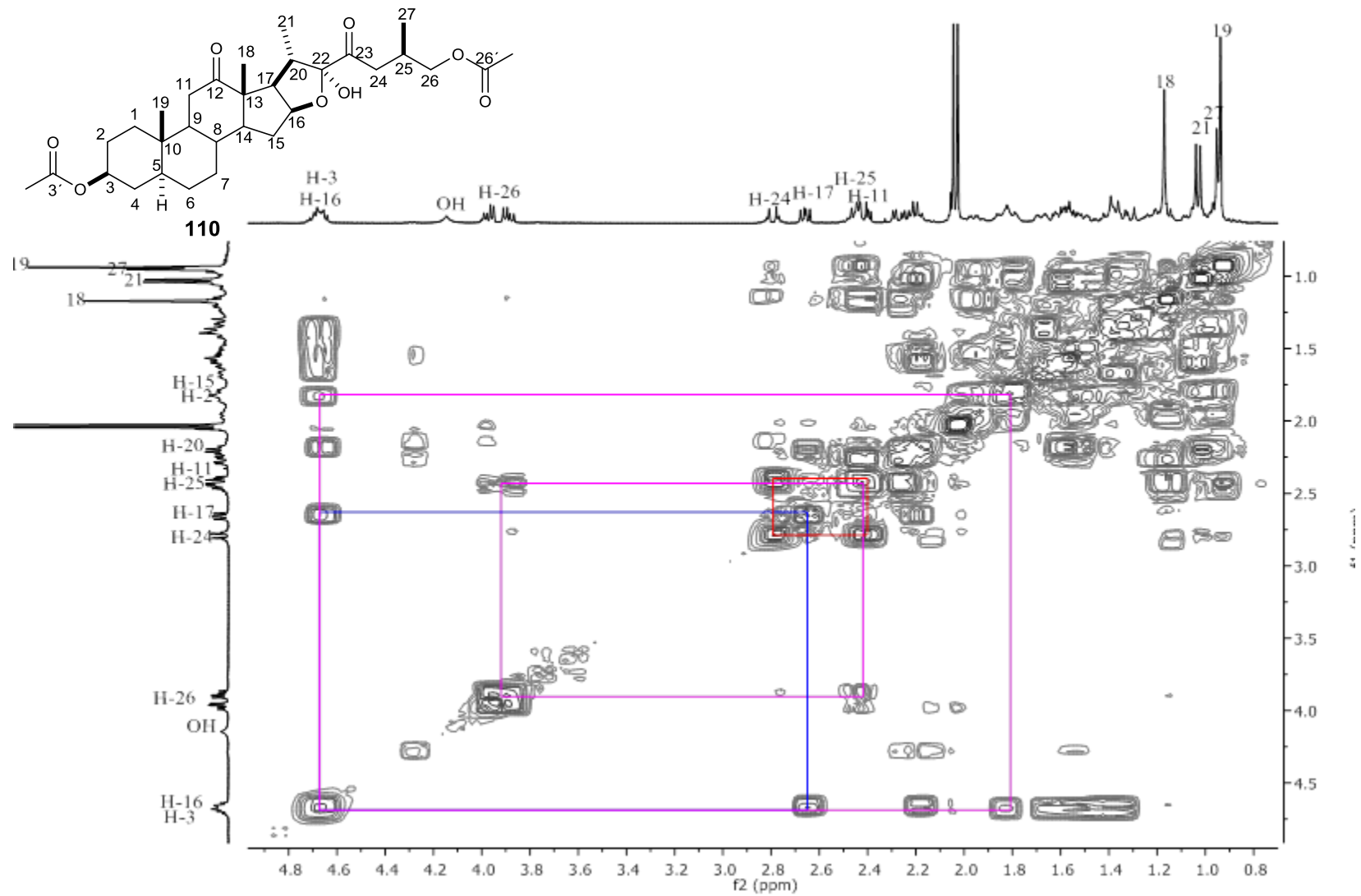


Figura 10. Espectro COSY para **110** en CDCl_3 .

Mediante el experimento DEPT de **110** se determinó un total de seis metilos, nueve metilenos, nueve metinos y siete carbonos cuaternarios por diferencia con el espectro de ^{13}C que corresponden a la estructura propuesta (Figura 11).

Mientras con ayuda del experimento HMBC (Figura 12) se asignó la señal en 212.6 ppm como C-12 debido a que correlacionó a 3 enlaces con el CH_3 -18 en 1.18 ppm y a dos enlaces con los hidrógenos diasterotópicos de la posición once localizados en 2.40 ppm y 2.28 ppm. También mostró correlación a tres enlaces con el H-17 en 2.67 ppm. Por otra parte, el C-23 correlacionó a dos y tres enlaces con los H-24, H-25 y H-20 localizados en 2.80 ppm, 2.46 ppm y 2.23 ppm respectivamente. Los carbonilos de acetilo sustituidos en la posición 26 y 3, se asignaron en 171.0 ppm y 170.5 ppm respectivamente por la correlación a tres enlaces de distancia con los H-26 en 3.96 ppm e H-3 en 4.69 ppm.

Adicionalmente con el experimento NOESY (Figura 13) de **110** fue posible identificar una correlación a través del espacio del CH_3 -21 en 1.04 ppm con la señal del hidroxilo en 4.09 ppm. Debido a que se conoce que los hidrógenos del CH_3 -21 se encuentran en α se sugiere que el grupo $-\text{OH}$ de este nuevo compuesto también se encuentre sustituido en posición α sobre el carbono hemiacetálico C-22.

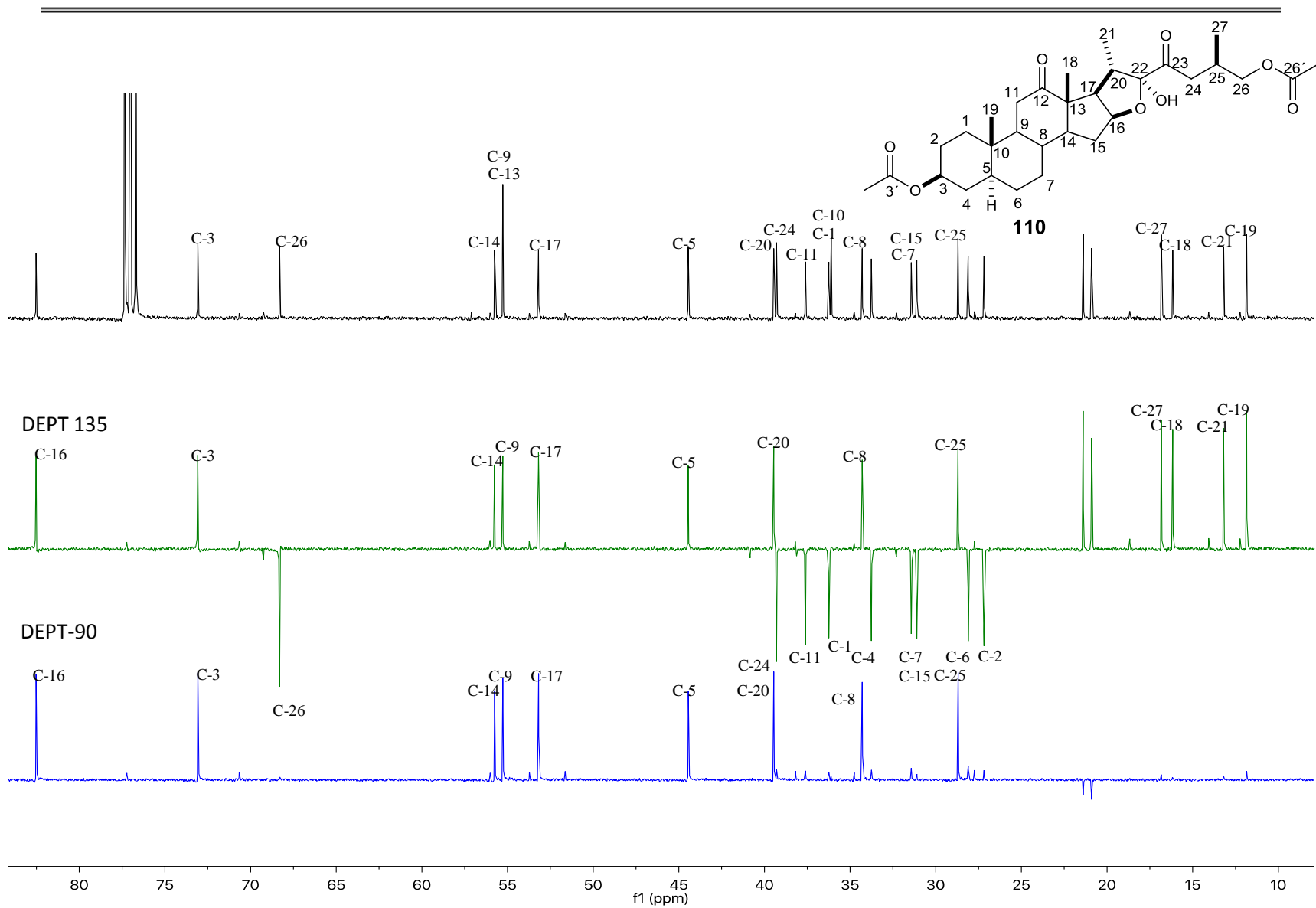


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) DEPT 135 y 90 para **110** en CDCl_3 .

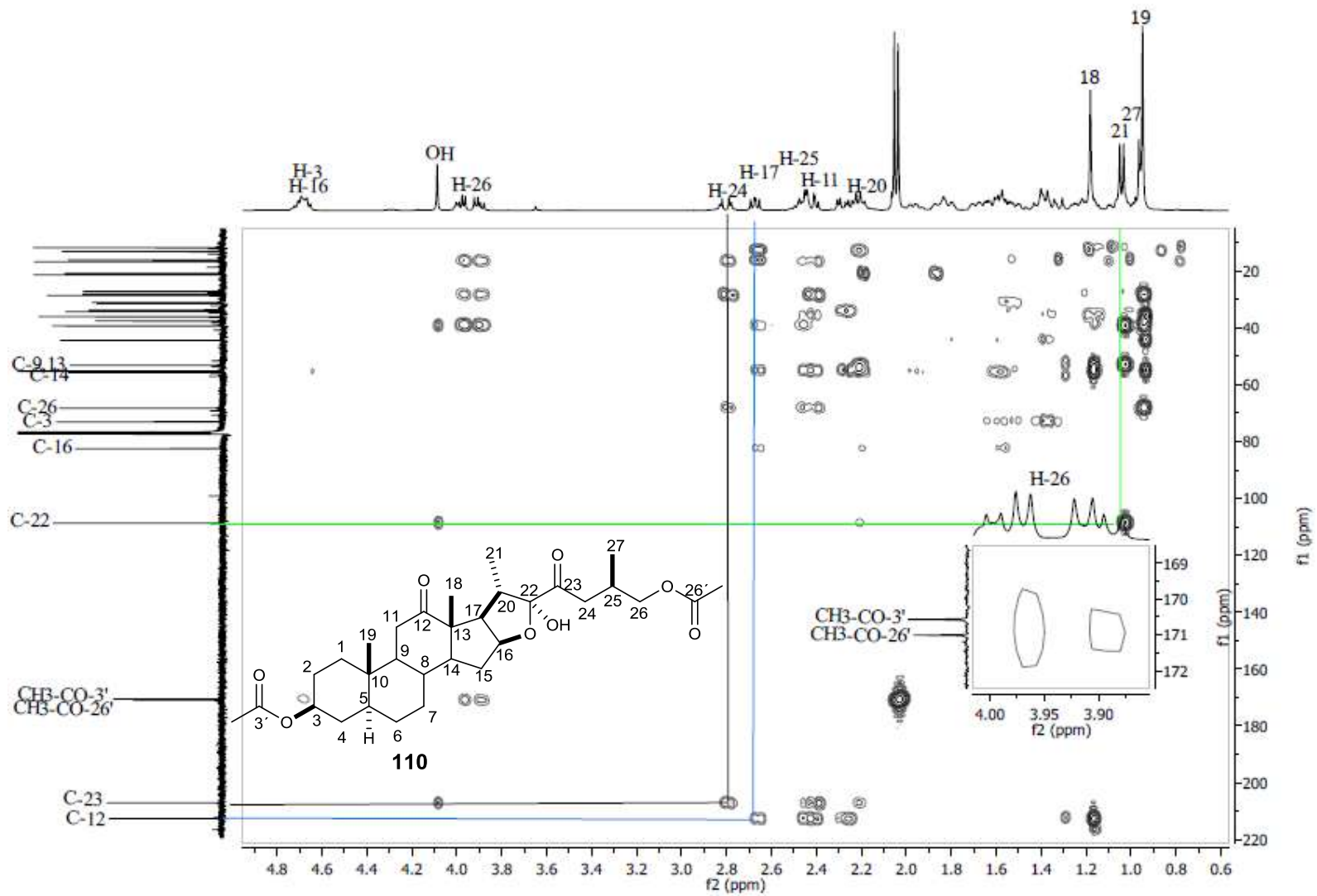


Figura 12. Espectro HMBC para **110** en CDCl_3 .

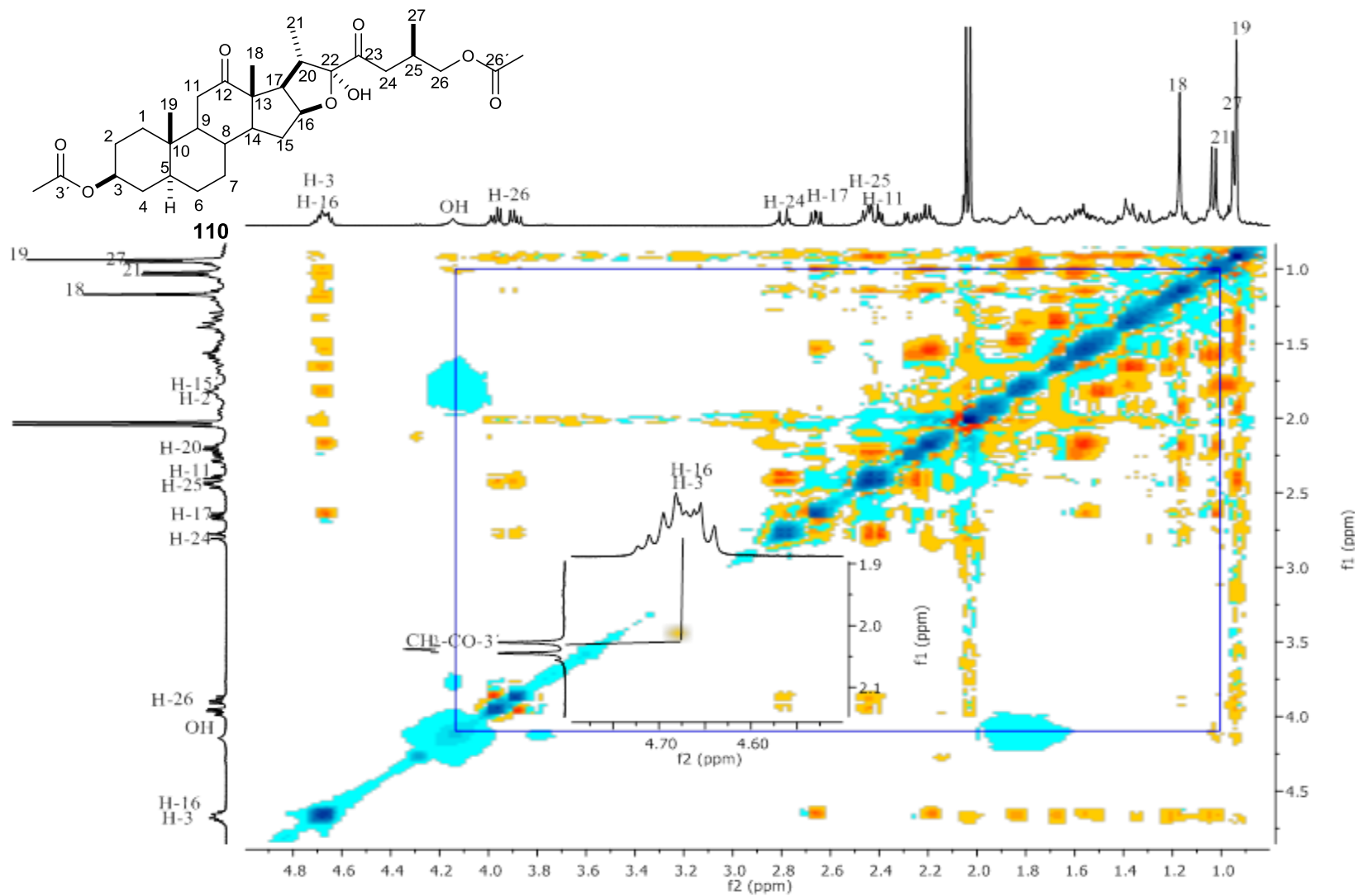


Figura 13. Espectro NOESY para **110** en CDCl₃.

Los espectros HRMS de **108-111** mostraron el ion molecular $[M-OH]^+$ que se puede justificar debido a la escisión β del grupo hidroxilo con respecto al O16 en el anillo E de tetrahidrofurano, formando el estable y conocido ion oxonio (ver esquema 6).⁴⁴

Por otra parte, en relación con la estereoquímica de los furostan-22-oles, la configuración α del grupo 22-hidroxilo es prevalente en la naturaleza y en consecuencia, el isómero β es menos documentado.^{48-50, 52} En este contexto, considerando que los derivados **108-111** mostraron desplazamientos químicos en el rango de 108.7 a 109.7 ppm para el carbono hemicetálico, en un inicio asignamos tentativamente la orientación 22 α -hidroxilo por comparación con los desplazamientos de ¹³C reportados para furostanoles sustituidos en α ,^{46, 51-52} lo anterior, también con apoyo de la correlación observada a través del espacio entre el CH₃-21 y 22-OH (Figura 13) en el experimento NOESY del compuesto **110**.

La estructura de **110** se confirmó con ayuda del análisis por difracción de rayos-X, ya que éste compuesto se obtuvo en forma de cristales incoloros con punto de fusión 127-129 °C después de su tratamiento mediante evaporación lenta en una mezcla éter etílico-hexano (1:1). El derivado **110** cristalizó en un sistema monoclinico con grupo espacial C2, éste último poco común en los esteroides, ya que a menudo cristalizan en los grupos espaciales P2₁2₁2₁ y P2₁.^{24, 53} El análisis cristalino mostró configuración *S* y *R* en los C-20 y C-25 respectivamente. Además, se confirmó la sustitución en α del grupo hidroxilo del carbono hemicetálico C-22. El grupo acetilo en O-26 se mostró ligeramente desordenado, lo que puede ser atribuido a la rotación libre de este fragmento. El análisis del empaquetamiento cristalino reveló interacciones intermoleculares a través de enlaces de hidrógeno convencionales O(22)-H(22)⋯O(30), 1.99 (11) Å con ángulo D-H⋯A = 150° menores a la suma de los radios de van der Waals (Figura 14).⁵⁴

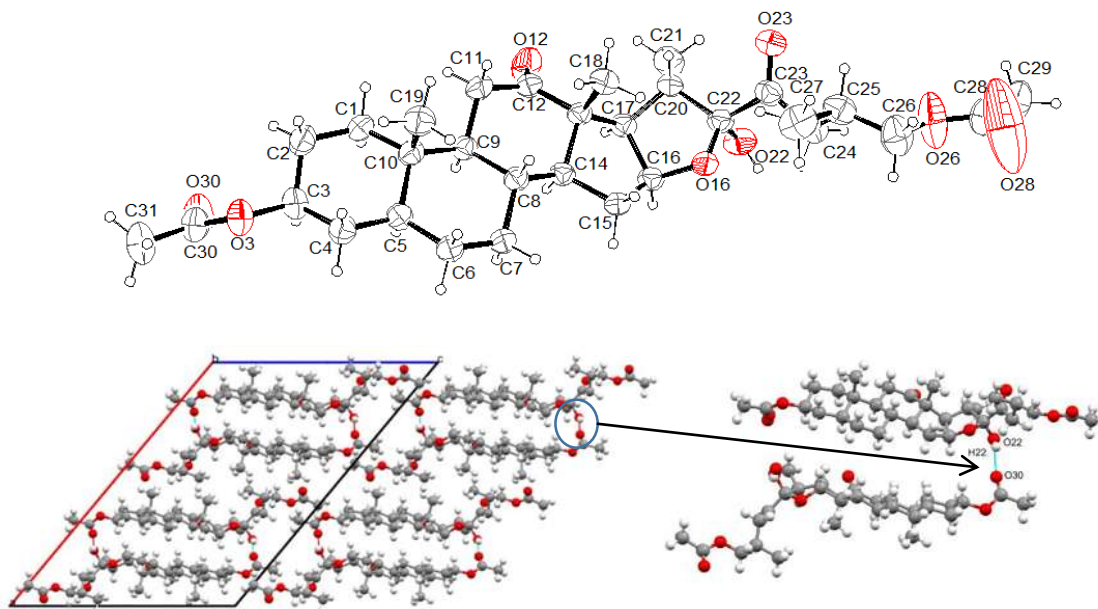
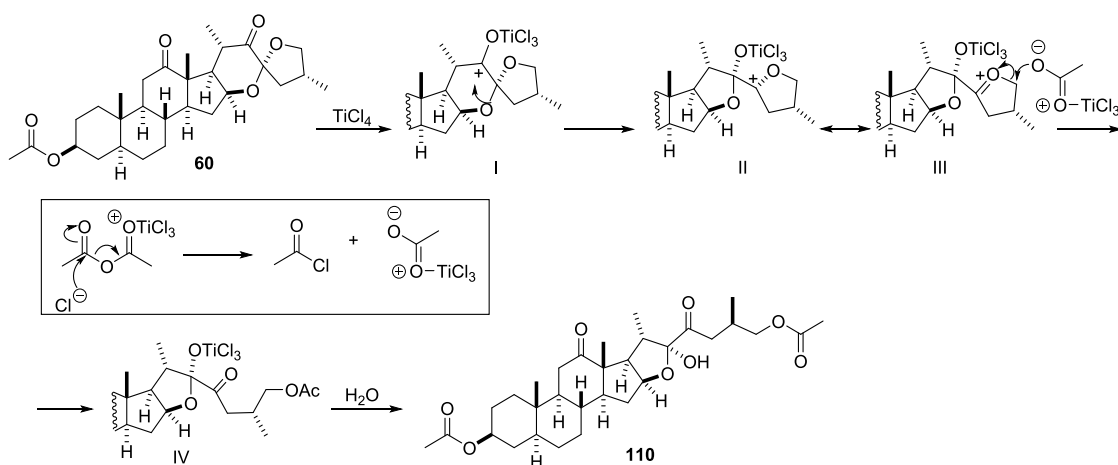


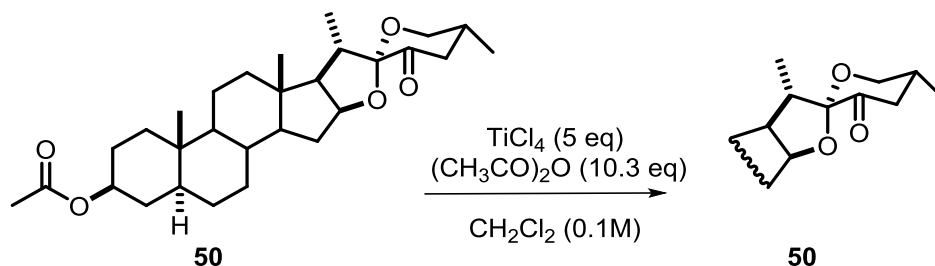
Figura 14. a) Estructura molecular del (22*S*,25*R*)-3 β ,26-diacetato-22 α -hidroxi-16,22-epoxi-5 α -furostan-12,23-diona- (**110**) con elipsoides al 30% de probabilidad. b) Estructura molecular a lo largo del eje cristalográfico *b*.

En el esquema 20, se propone un mecanismo para la formación de los derivados hemiacetálicos **108-111**. Como primer paso se sugiere que el ácido de Lewis TiCl_4 se coordina al O-22 liberando un Cl, enseguida se promueve la migración del enlace O-16 hacia C-22, para formar el intermediario bisfuránico II que genera el intermediario oxonio III altamente reactivo. El Cl^- liberado en un inicio, activa al anhídrido acético generando cloruro de acilo y el ion acetil que a su vez reacciona con el C-26, susceptible de ataque nucleofílico y promoviendo la apertura del anillo F. Finalmente la hidrólisis de IV justifica la formación de los furostanoles.



Esquema 20. Mecanismo de formación para los furostanos **108-111**.

Para descartar la obtención directa de los furostanos **108-111** a partir de las 23-cetonas, el compuesto **50** se hizo reaccionar con TiCl_4 , sin embargo, en estas condiciones de reacción únicamente se observó como producto principal la materia prima por placa cromatográfica y trazas de un subproducto para el cual su factor de retención no corresponde al de los furostanos.



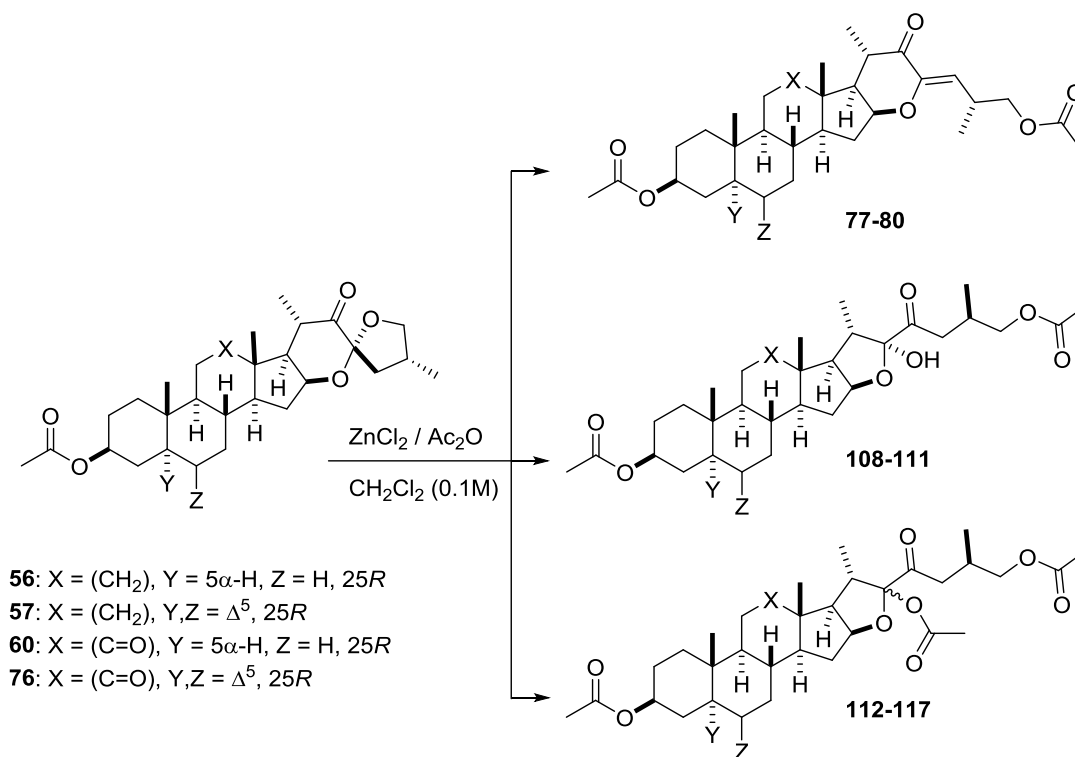
Esquema 21. Ensayo de apertura catalizada con TiCl_4 de **50**.

6.2. Reactividad de 22-oxo-23-espirocetales con ZnCl_2

Con los resultados obtenidos mediante el uso del TiCl_4 y BF_3 , como segunda parte de este proyecto se decidió llevar a cabo la apertura de los 23-espirocetales **56**, **57**, **60** y **76** en presencia de ZnCl_2 . Lo anterior teniendo en cuenta que el ZnCl_2 es blando y capaz de formar especies tetraédricas rígidas, así como su versatilidad con sitios vacantes para sustratos, como: carbonilos, éteres, alcóxidos o aminas, además, su conformación bidentada genera quelatos con una disposición estereoquímica rígida, que favorece la estereoselectividad de

las reacciones que cataliza por el impedimento en los intermediarios participantes, lo que conduce en la mayoría de los casos a un alta especificidad en las reacciones.⁵⁵

Cuando se llevaron a cabo las reacciones de apertura en presencia del $ZnCl_2$ mediante las condiciones de reacción mostradas en el esquema 23, se observó por TLC la formación de tres productos principales, confirmando con estos resultados la sensibilidad de estos sustratos frente al uso de diferentes ácidos. Por lo anterior y considerando que incluso el uso de un mismo ácido en diferente cantidad o modo de adición influye sobre la formación de diferentes productos, decidimos realizar varios ensayos modificando los equivalentes del $ZnCl_2$, temperatura y tiempo de la reacción. En las tablas 1-4 se muestran los resultados obtenidos en términos de rendimientos para cada uno de los productos.



Esquema 22. Apertura regioselectiva del anillo F con $ZnCl_2$.

Tabla 1. Resultados de la apertura de **56** con ZnCl₂.

Ensayo	56 (mg)	Temp./Tiempo	ZnCl ₂ (equiv.)	Ac ₂ O (equiv.)	77 (%)	108 (%)	112 (%)
1	100	4 días t.a.	-	100	-	-	-
2	100	16 h t.a.	2	100	72	-	-
3	100	4 h t.a.	2	5	56	-	44
4	200	2 h t.a.	2	5	57	-	33
5	200	1 h 0 °C + 1 h t.a.	2	5	77	25	-
6	100	1 h 0 °C + 1 h t.a.	2	5	30	60	-
7	100	2 h 0 °C	2	5	20	59	20

Las reacciones se llevaron a cabo a una concentración 0.1 M del 22-ceto-23-espirocetal en CH₂Cl₂. Los rendimientos se determinaron después de la purificación del crudo de reacción.

Tabla 2. Resultados de la apertura de **57** con ZnCl₂.

Ensayo	57 mg	Temp./Tiempo	ZnCl ₂ (equiv.)	Ac ₂ O (equiv.)	78 (%)	109 (%)	113 (%)
1	100	4 h. t.a.	2	5	70	-	27
2	100	1 h 0 °C + 1 h t.a.	10	5	47	-	22
3	200	1 h 0 °C + 1 h t.a.	2	5	56	-	30
4	100	2 h. 0 °C	2	5	20	56	12
5	100	2 h t.a.	2	5	38	-	42

Las reacciones se llevaron a cabo a una concentración 0.1 M del 22-oxo-23-espirocetal en CH₂Cl₂. Los rendimientos se determinaron después de la purificación del crudo de reacción.

Tabla 3. Resultados de la apertura de **60** con ZnCl₂.

Ensayo	60 (mg)	Temp./ Tiempo	ZnCl ₂ (equiv.)	Ac ₂ O (equiv.)	79 (%)	110 (%)	114 (%)	115 (%)
1	200	1 h 0 °C + 1 h t.a.	2	5	49	-	21	16
4	200	1 h 0 °C + 1 h t.a.	2	5	51	-	24	18
5	100	1 h 0 °C + 1 h t.a.	8	5	43	-	45	4

Las reacciones se llevaron a cabo a una concentración 0.1 M del 22-oxo-23-espirocetal en CH₂Cl₂. Los rendimientos se determinaron después de la purificación del crudo de reacción.

Tabla 4. Resultados de la apertura de **76** con ZnCl₂.

Ensayo	76 (mg)	Temp./ Tiempo	ZnCl ₂ (equiv.)	Ac ₂ O (equiv.)	80 (%)	111 (%)	116 (22R) (%)	117 (22S) (%)
1	100	1 h 0 °C + 1 h t.a.	2	5	41	-	35	14
2	100	1 h 0 °C + 1 h t.a.	8	5	70	-	14	-
3	200	1.5 h./t.a.	2	5	81	-	17	-
4	200	1 h. 0 °C + 1 h t.a.	2	5	57		33	trazas

Las reacciones se llevaron a cabo a una concentración 0.1 M del 22-ceto-23-espirocetal en CH₂Cl₂. Los rendimientos se determinaron después de la purificación del crudo de reacción.

A diferencia de los bajos rendimientos encontrados para la obtención de los furostanos **108** y **109** en presencia de TiCl_4 (ver esquema 20), con los resultados mostrados en las tablas 1 y 2, se hace notar que los rendimientos de estos compuestos se incrementan notablemente 56-60%, cuando la reacción procede con ZnCl_2 /baño de hielo, como se indica en los ensayos 6, 7 de la Tabla 1 y el ensayo 4 de la Tabla 2.

Por otra parte, los compuestos **56** y **57** con ZnCl_2 favorecen la formación de los nuevos derivados triacetilados **112** y **113** en rendimientos aceptables 42-44%, en las condiciones que se muestra en las tablas 1 ensayo 3 y tabla 2 ensayo 5.

Adicionalmente, para este caso los 23-espirocetales **60** y **76** producen los nuevos compuestos triacetilados, **114** y **116** acompañados de su epímero- β **115** y **117** en rendimientos del 14-18% respectivamente.

En las figuras 15 y 16 se muestra un ejemplo comparativo de la RMN de ^1H de los epímeros **114** y **116** con los furostanos triacetilados de la configuración opuesta **115** y **117**.

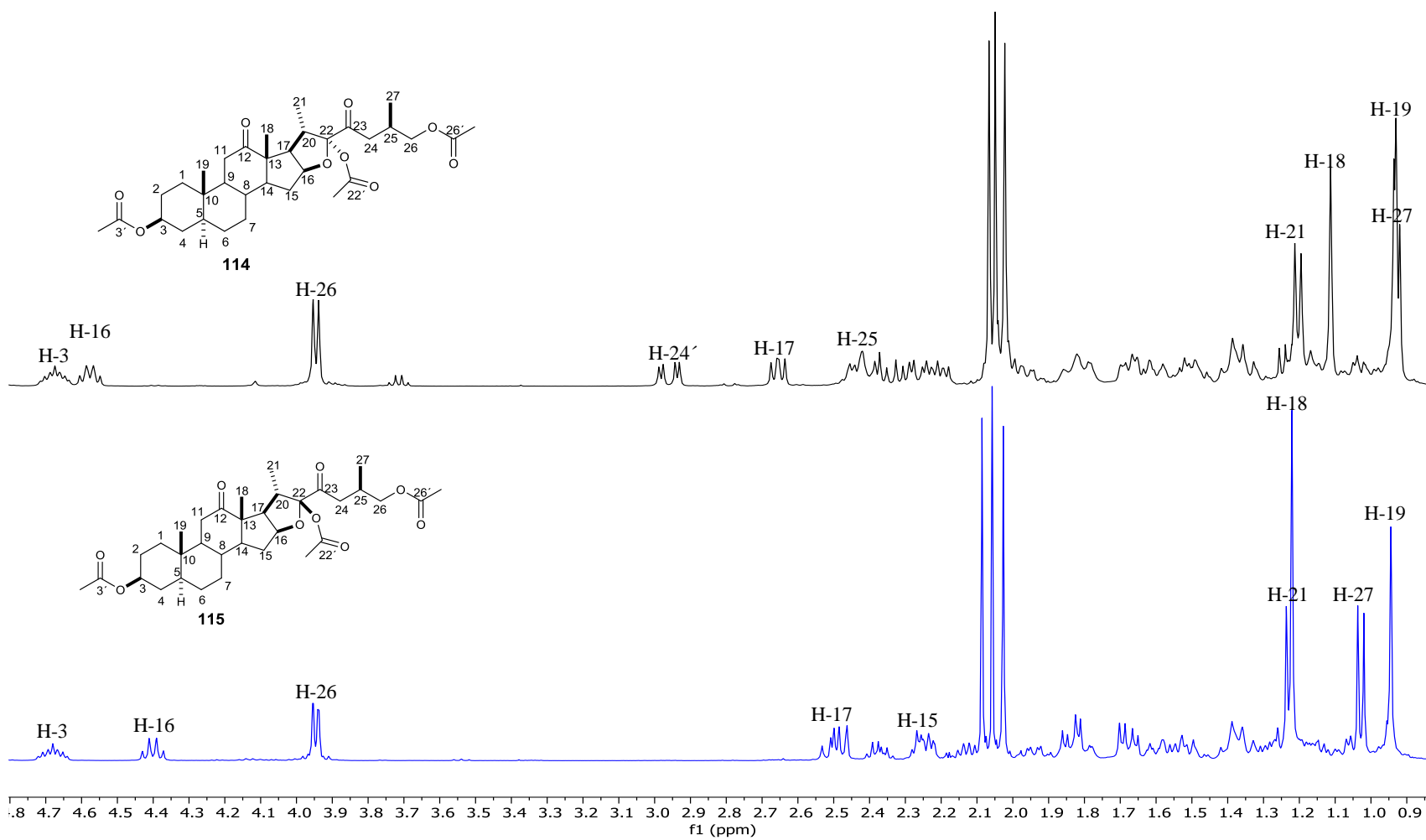


Figura 15. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para **114** y **115** en CDCl_3 .

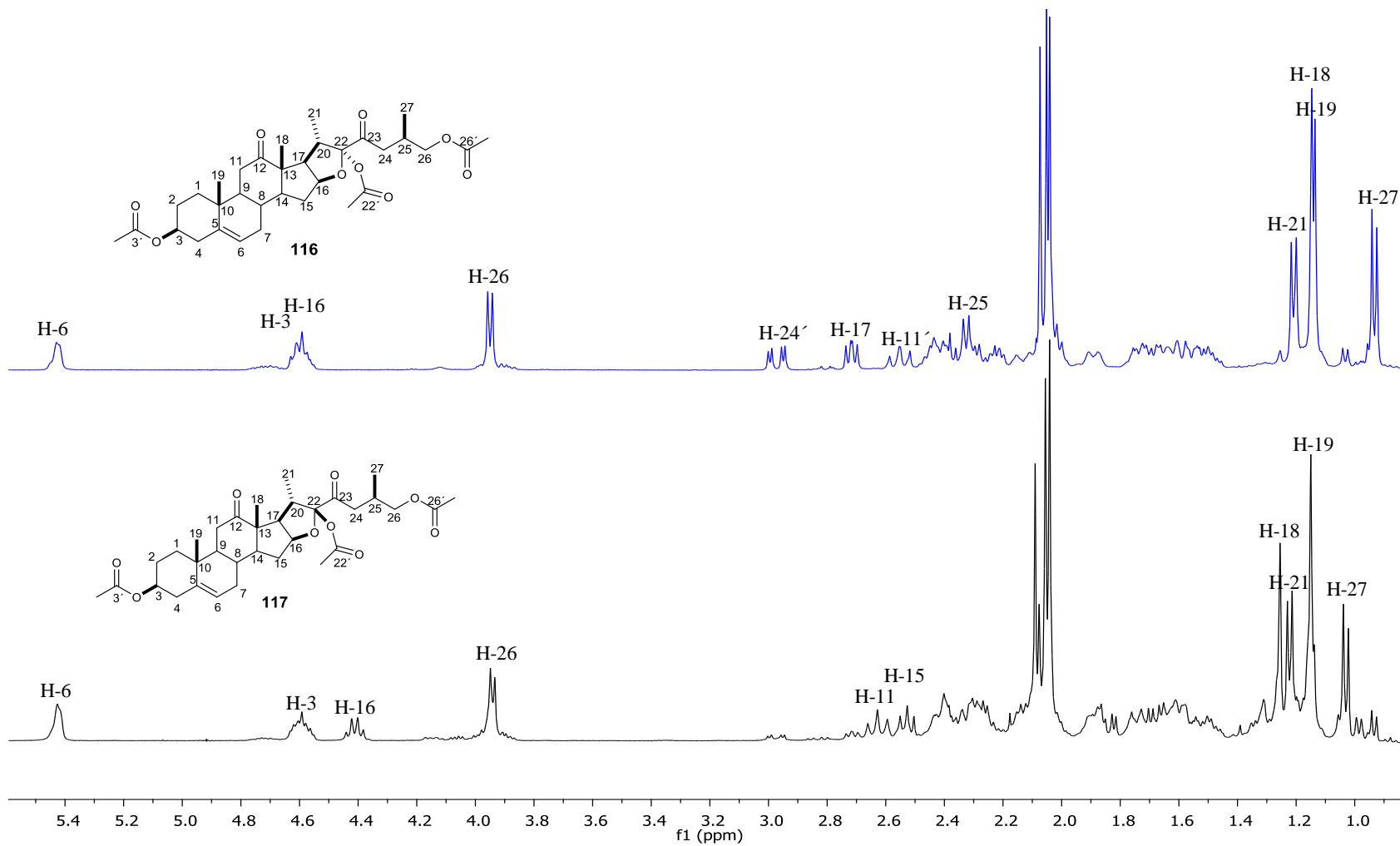
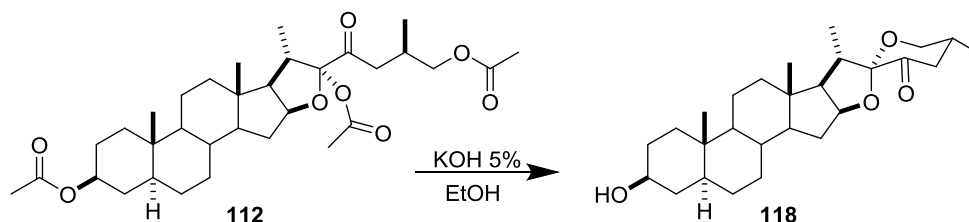


Figura 16. Espectro de RMN ¹H (400 MHz) para **116** y **117** en CDCl₃.

Con el ZnCl_2 también se puede orientar la reacción hacia la formación diastereoselectiva de los derivados colestánicos **79** y **80** con el doble enlace exocíclico en los C23-C24, en rendimientos del 41-81%.

Con el objetivo de obtener cristales para difracción de rayos-X de **112**, se llevó a cabo su hidrólisis básica (Esquema 23)., sin embargo, mediante placa cromatográfica se observó la formación de un compuesto mayoritario el cual se identificó como 22*S*-23-cetotigogenina **118** por RMN ^1H (Figura 17), para descartar la posibilidad de que la ciclación se hubiese inducido por el tratamiento ligeramente ácido que se dio al crudo durante la extracción, se decidió explorar nuevamente la hidrólisis sin adición de ácido durante la extracción (ver esquema 24).



Esquema 23. Hidrólisis de **112**.

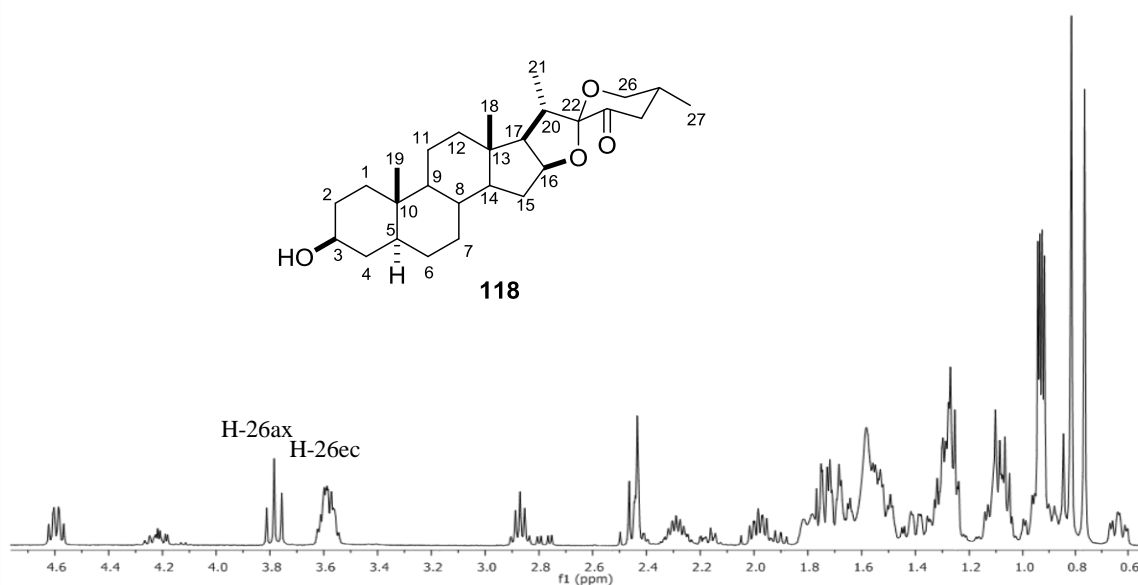
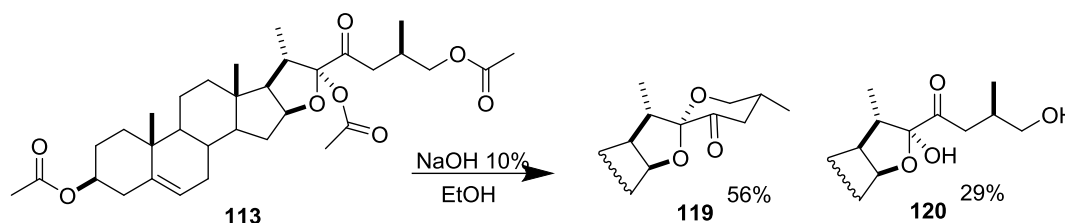


Figura 17. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de **118** en CDCl_3 .

Cuando esta reacción se llevó a cabo con NaOH al 10% en etanol utilizando la materia prima **113**, a los 15 minutos se observó en placa cromatográfica la formación de dos productos con factor de retención diferente a la materia prima, la purificación del crudo de reacción permitió identificar al producto mayoritario como la 22*S*-23-cetodiosgenina **119** y el hemiacetal **120** en rendimientos del 56 y 29%. Los productos ciclados **118** y **119** de configuración 22*S*, sugiere que los productos triacetilados mayoritarios **112-117** son los que presentan configuración *S* en C-22, ya que un compuesto de configuración opuesta podría dar lugar a la 23-cetapogenina epimérica en C-22 al momento de la ciclización. En la figura 16 se anexan los espectros de los compuestos **119** y **120**.



Esquema 24. Hidrólisis de **114**.

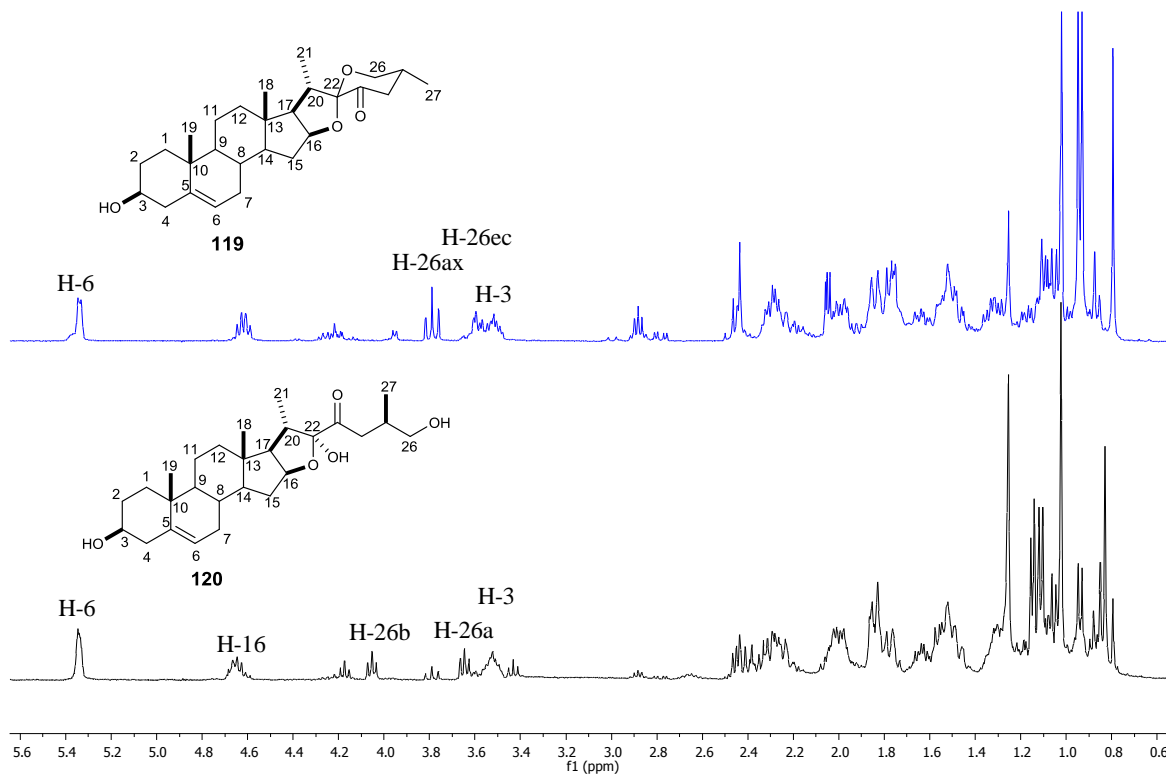
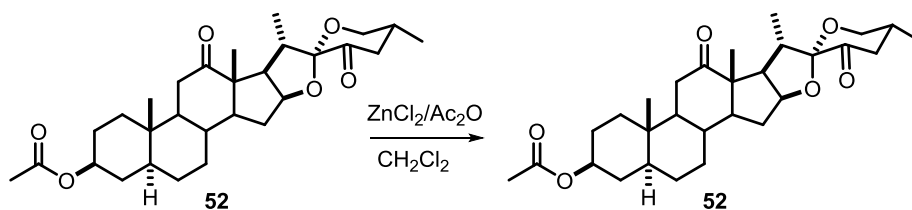


Figura 18. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de **119** y **120** en CDCl_3 .

Para descartar la posible obtención de los derivados hemicetálicos mediante la apertura directa de las 23-cetosapogeninas con el ácido de Lewis, se realizó la reacción de **52** en iguales condiciones a las ensayadas para la apertura de las 22-cetosapogeninas con ZnCl_2 , sin embargo, únicamente se observó recuperación de la materia prima.



Esquema 25. Apertura catalizada con ZnCl_2 de **52**.

La confirmación de la estructura de los nuevos furostanos triacetilados **112-117**, también se realizó con ayuda del análisis por difracción de rayos-X de los cristales de **116**, observando que el epímero mayoritario corresponde al producto 23α -acetilado, por otra parte, también se observó que la configuración de los C20 y C25 se mantiene como *S* y *R* (Figura 19). Los cristales de este compuesto fueron obtenidos por evaporación lenta, en una mezcla cloroformo-acetona (1:1). El compuesto cristalizó en un sistema monoclinico, con grupo espacial P2_1 y al igual que su derivado furostanol **110**, el grupo acetilo en O-26 también se encuentra ligeramente desordenado, debido a la libre rotación de la cadena terminal.

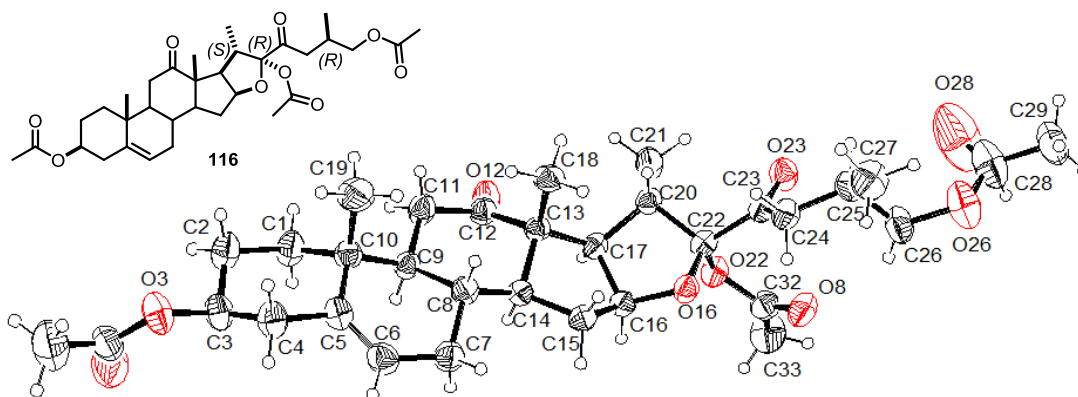


Figura 19. Estructura molecular de $(22R,25R)$ - $3\beta,22\alpha,26$ -triacetato-colest-5-en-12,23-diona (**116**) con las elipses al 35% de probabilidad.

La asignación estructural inequívoca del epímero mayoritario **116** se realizó con ayuda de la RMN de 1D y 2D, por ejemplo, en la figura 20 se muestra el espectro de RMN de ^1H para este compuesto, en el que se observa una señal múltiple en 4.68 ppm asignada a H-3 así como una señal múltiple en 4.61 ppm que se asignó a H-16. Los hidrógenos diastereotópicos de la posición 26 se observaron como una señal dd en 3.94 ppm. Las señales de los metilos cuaternarios CH_3 -18 y CH_3 -19 se asignaron en 1.12 y 0.93 ppm respectivamente, así como los metilos secundarios CH_3 -21 y CH_3 -27 en 1.20 ppm y 0.93 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **116** (Figura 21) se observan las 33 señales esperadas, dentro de las que destacan señales características de grupos carbonilos en 212.4 ppm y en 206.4 ppm que corresponden a los C-12 y C-22. Las tres señales de los carbonilos de acetilo sustituidos en C-26, C3 y C-23 se asignaron en 171.1, 170.5 y 169.6 ppm, y en 110.5 ppm se asignó la del C-23, El resto de las señales se asignaron de igual forma con ayuda de los experimentos HSQC y HMBC.

Para el compuesto **116** con ayuda del experimento DEPT (Figura 22) se asignaron las señales que corresponden a un total de siete metilos, nueve metilenos, nueve metinos y ocho carbonos cuaternarios por diferencia con el espectro de ^{13}C que corresponden a la estructura propuesta.

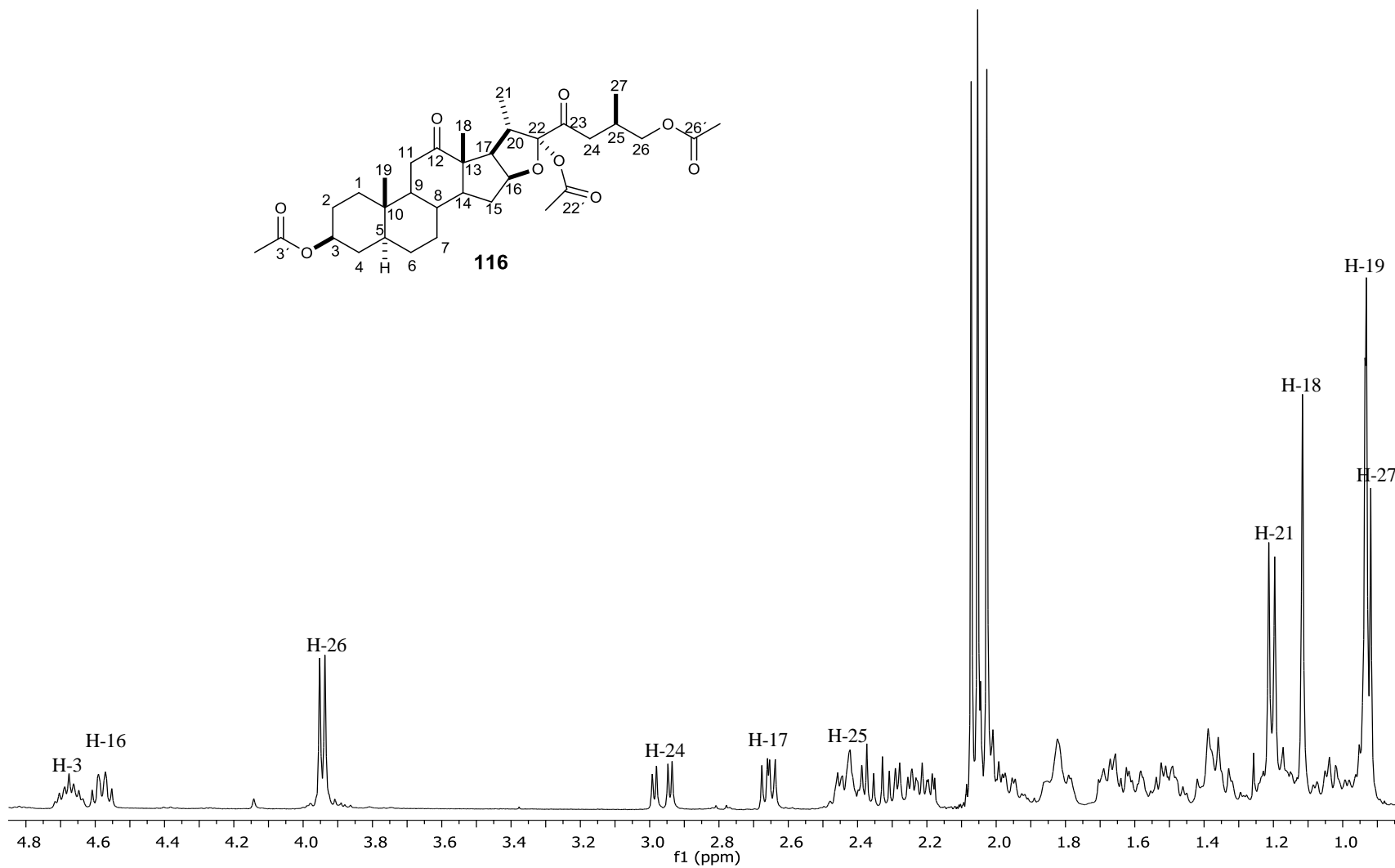


Figura 20. Espectro de RMN 1H (400 MHz) de **116** en CDCl₃.

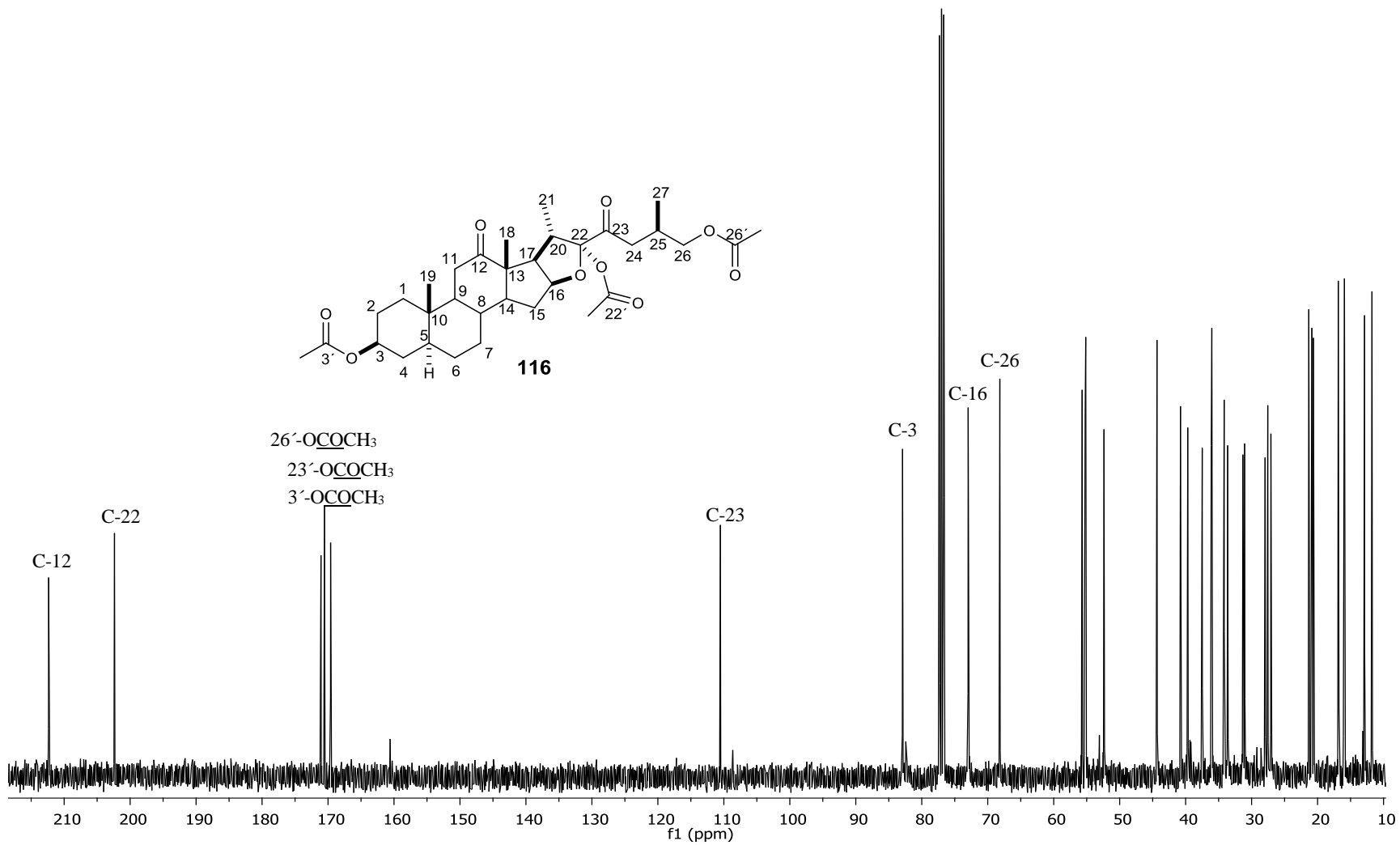


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de **116** en CDCl_3 .

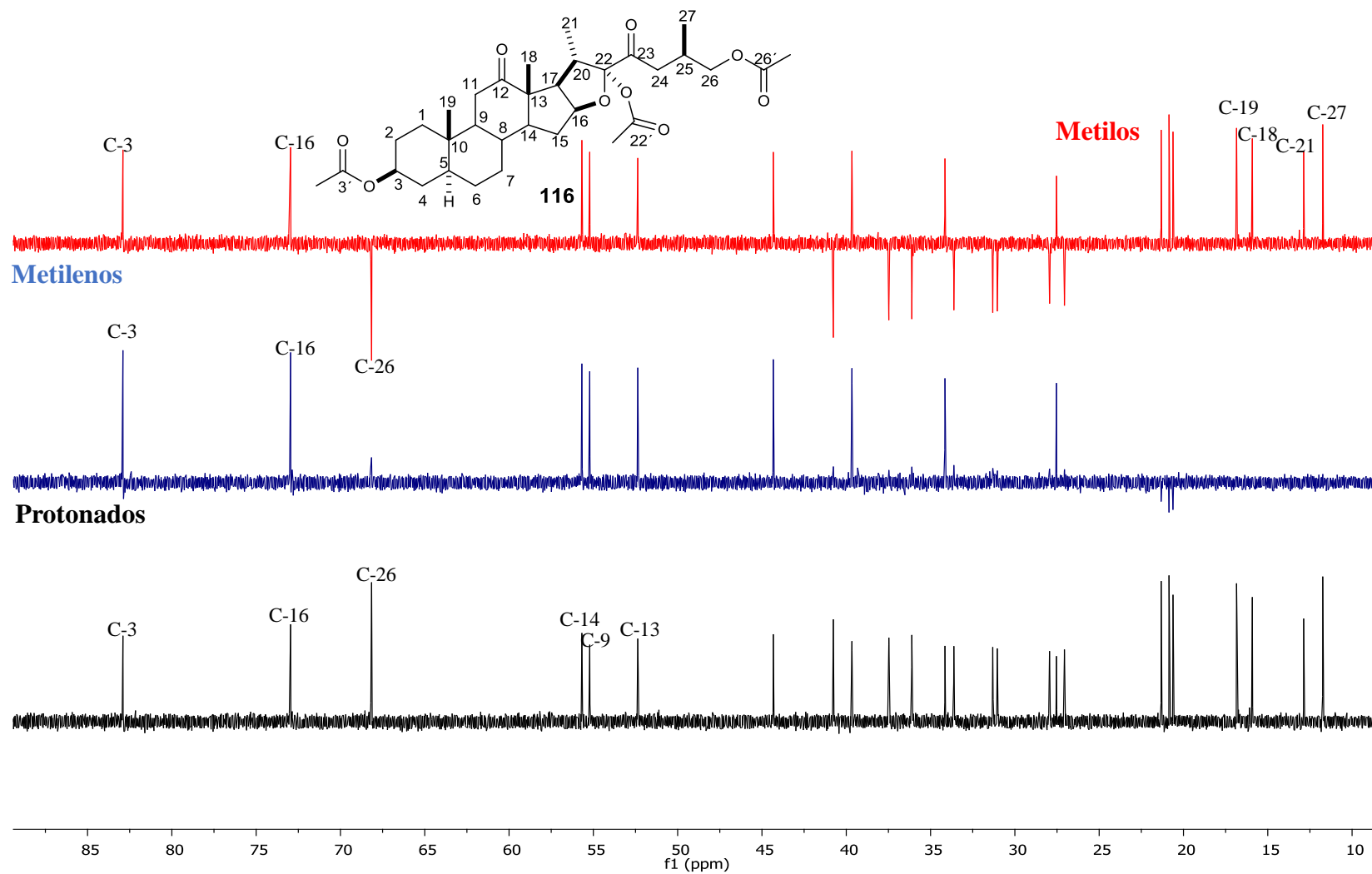


Figura 22. Espectro de DEPT (100 MHz) de **116** en CDCl_3 .

El experimento HSQC (Figura 23) mostró las siguientes correlaciones heteronucleares, C-16 en 82.91 ppm con el H-16 en 4.58 ppm, C-3 en 72.97 ppm con H-3 en 4.68 ppm y C-26 en 68.17 ppm con la señal múltiple en 3.94 ppm que integra para dos protones, también se observó la correlación de C-24 en 40.78 ppm con los protones H-24 en 2.96 ppm. Los carbonos C-18 en 15.93 ppm y C-19 en 16.86 ppm mostraron correlación con los CH₃-19 en 0.93 ppm y CH₃-18 en 1.12 ppm así como C-21 en 12.88 ppm y C-27 en 11.75 ppm con el CH₃-21 en 1.20 ppm, y CH₃-27 en 0.93 ppm, así mismo el resto de las señales se asignó mediante esta secuencia.

En la figura 24 se muestra el espectro COSY de **116** que muestra las correlaciones homonucleares del H-16 en 4.58 ppm con los hidrógenos diastereotópicos H-15 y H-15' en 2.18 ppm y 1.62 ppm, también mostró correlación con H-17 en 2.16 ppm. Los dos H-26 en 3.94 ppm correlacionaron con el H-25 en 2.44 ppm; además se observó la correlación del H-24 en 2.96 ppm con H-25 en 2.44 ppm.

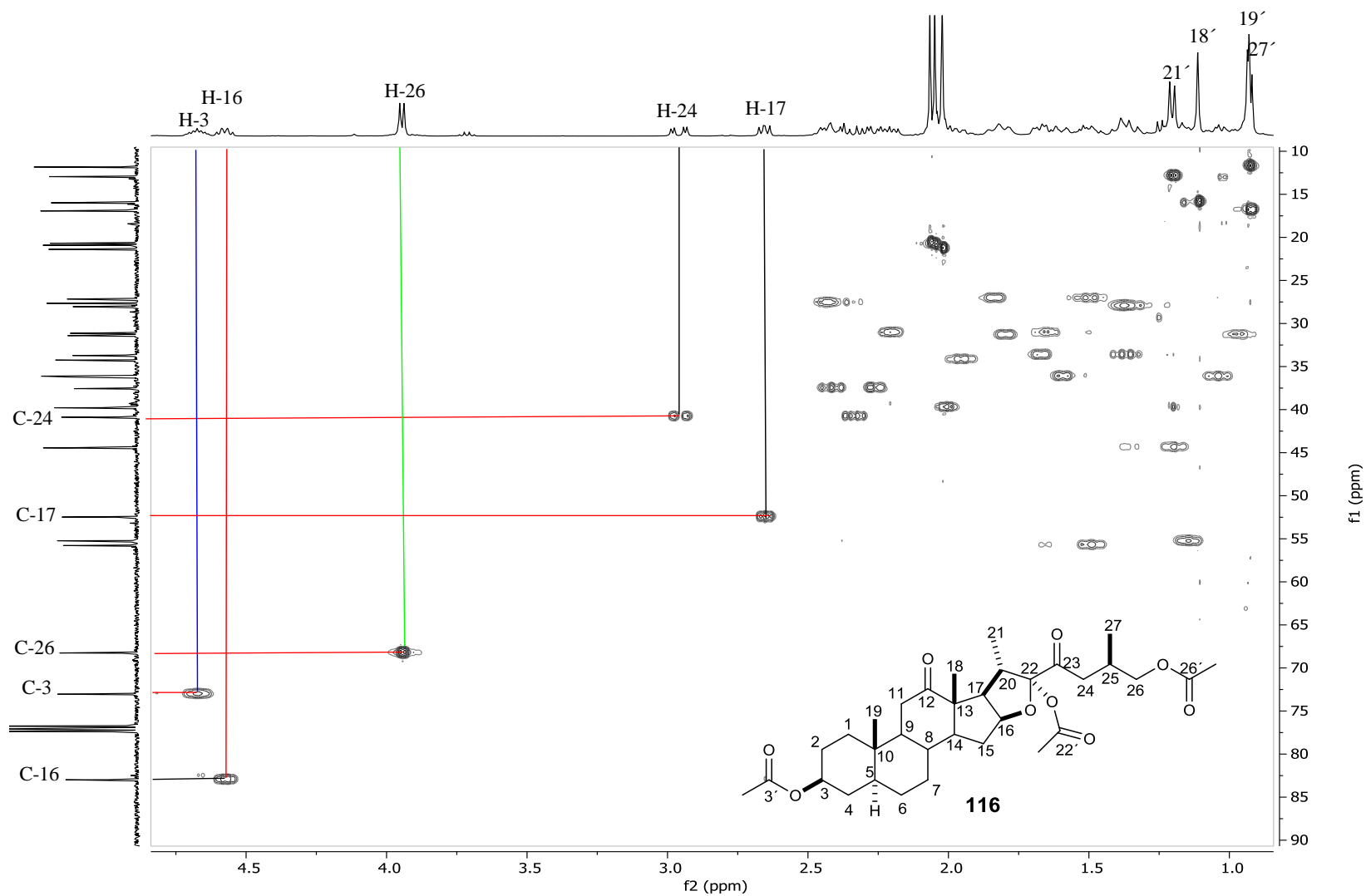


Figura 23. Espectro HSQC de **116** en CDCl_3 .

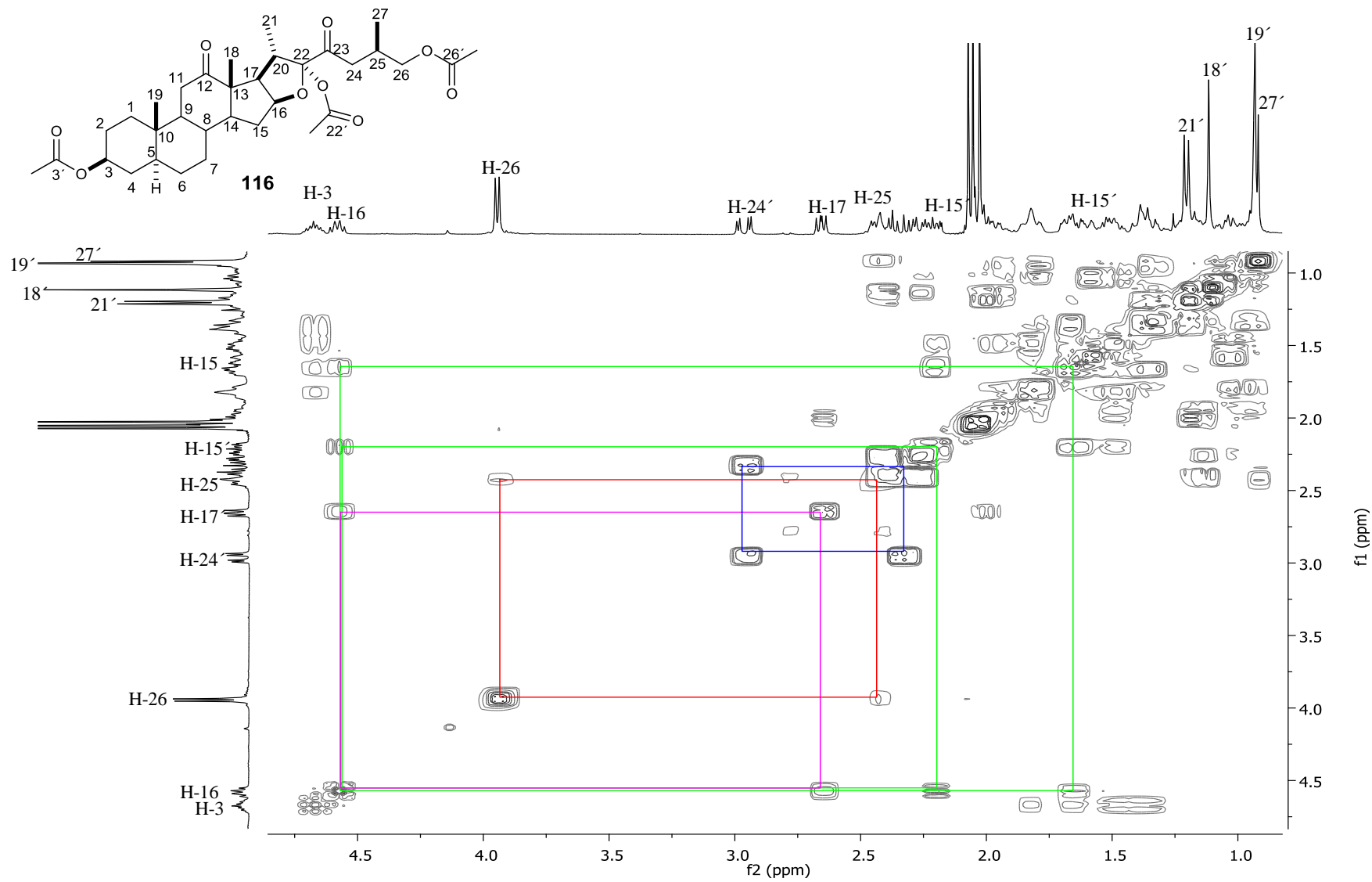


Figura 24. Espectro COSY de **116** en CDCl₃.

El experimento HMBC (Figura 25) fue de gran utilidad para asignar inequívocamente carbonos cuaternarios; a continuación se describen algunas de estas correlaciones a larga distancia: El carbono C-22 en 202.38 ppm presenta correlación a 3 enlaces de distancia con H-24 en 2.96 ppm, el C-12 en 212.36 ppm también mostró correlación con CH₃-18 en 1.12 ppm y una correlación con H-11 en 2.39 ppm a dos enlaces de distancia. Por otra parte, para el C-23 en 110.53 ppm se observó correlación a cuatro enlaces con CH₃-21 localizados en 1.20 ppm, el resto de los carbonos se asignó de la misma manera mediante el análisis de este experimento.

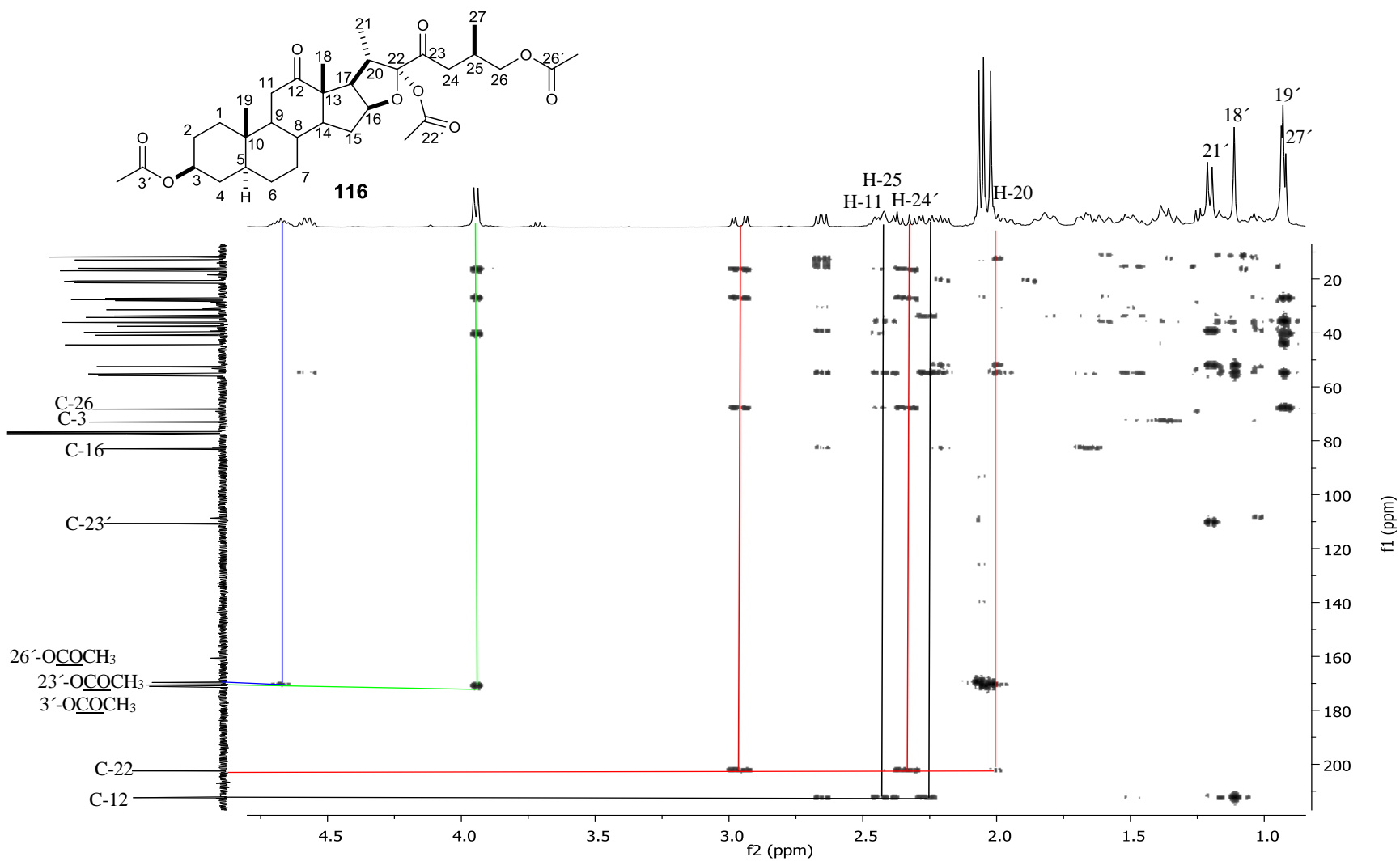
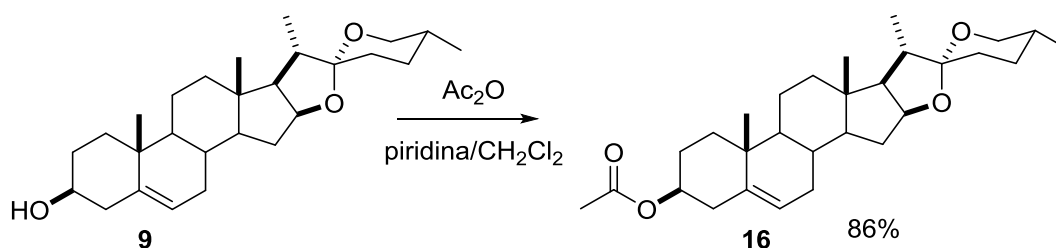


Figura 25. Espectro HMBC de **116** en CDCl₃.

6.3. Aproximación a la síntesis de análogos de de Soladulcina (82) y Tomatidina (83).

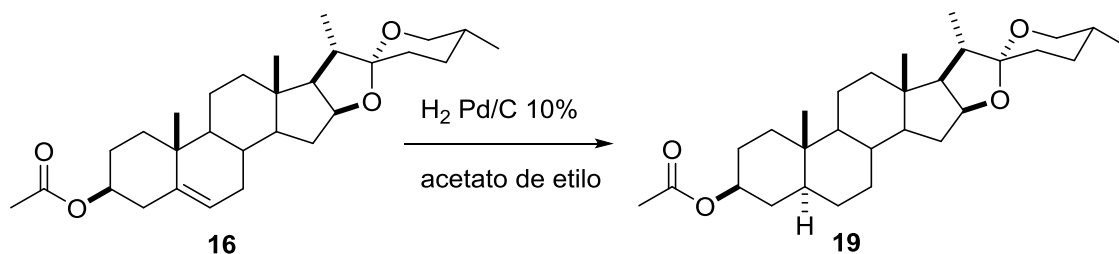
6.3.1. Hidrogenación catalítica de la diosgenina

En un inicio se decidió estudiar la hidrogenación catalítica de diosgenina a 5 bar de presión en mezcla de acetato de etilo y etanol (2: 1), sin embargo, en estas condiciones la reacción no procedió. Por lo anterior, se llevaron a cabo otros ensayos cambiando disolventes sin obtener resultados satisfactorios. En este sentido, se decidió iniciar con la acetilación de diosgenina seguida de la hidrogenación catalítica. La esterificación del grupo 3-OH proporcionó el derivado acetilado (**16**) con un rendimiento del 86%.



Esquema 26. Acetilación de diosgenina.

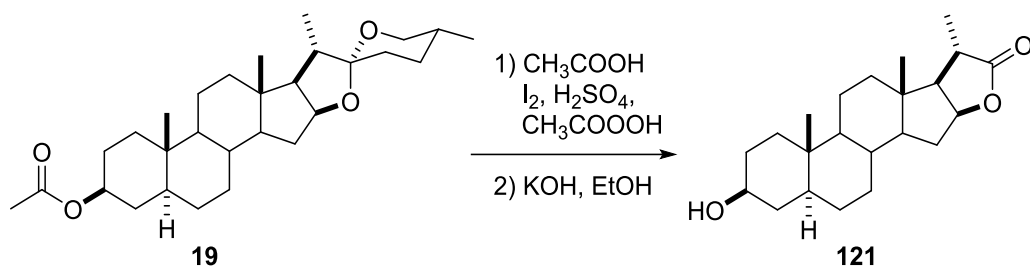
Enseguida se llevó a cabo la hidrogenación catalítica a una presión de 5 bar y 50 °C utilizando acetato de etilo como disolvente, obteniendo el acetato de tigogenina **19** en rendimiento cuantitativo.



Esquema 27. Hidrogenación catalítica de diosgenina **16**.

6.3.2. Obtención de las lactonas bisnorcolánicas 121-123

La degradación del anillo F de tigogenina que conduce a la lactona **121** se realizó de acuerdo con el procedimiento previamente descrito.⁴⁰ La sapogenina se trató con ácido peroxiacético en presencia de H₂SO₄ y Iodo, generando la lactona **121** con un rendimiento del 83% en rendimientos similares a los ya reportados.⁴⁰



Esquema 28. Síntesis de la lactona bisnorcolánica **121**.

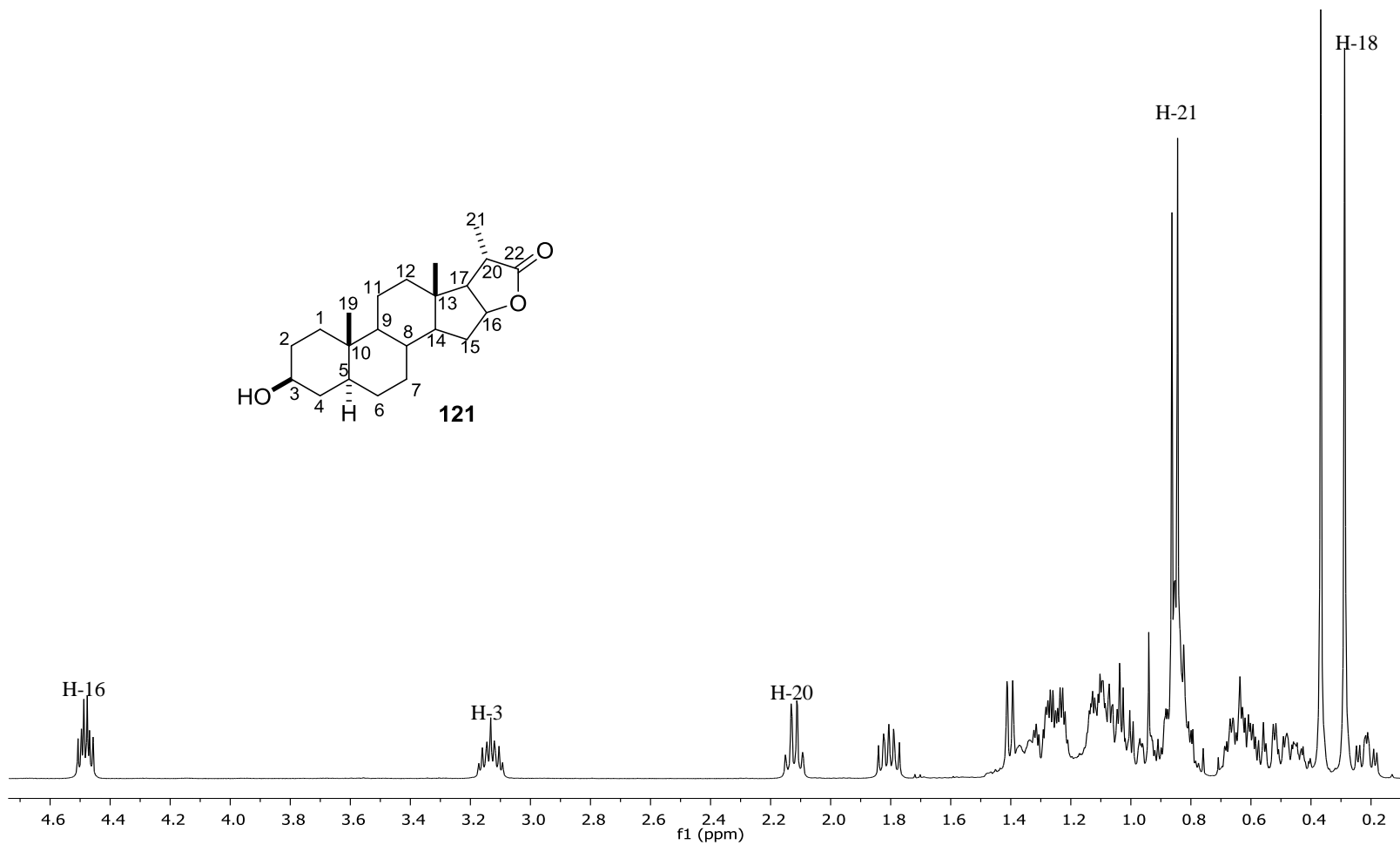
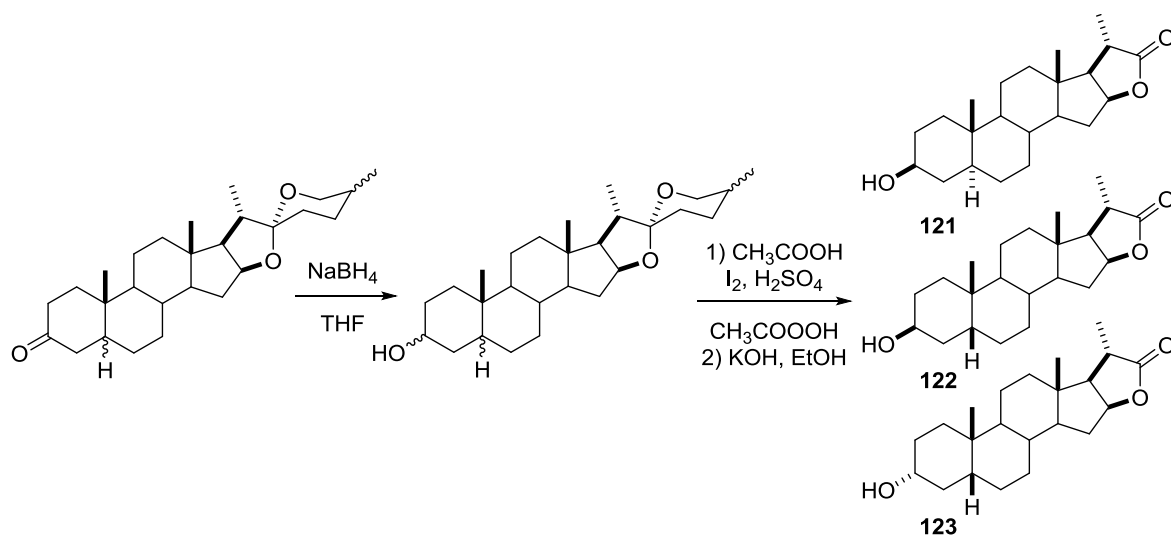


Figura 26. Espectro ^1H para **121** en CDCl_3 .

También se obtuvieron otras lactonas derivadas de *epi*-esmilagenona (Esquema 29). Para esto la mezcla comercial de diastereoisómeros 3-oxo-espirocetal se sometió a condiciones de reducción con NaBH₄, seguido de la degradación del anillo F de los espirostanos, obteniendo las lactonas **121-123**, las cuales se separaron en una columna de gel de sílice y se identificaron mediante su análisis espectral de RMN (Figura 27).



Esquema 29. Síntesis de lactonas diastereoméricas de *epi*-esmilagenona.

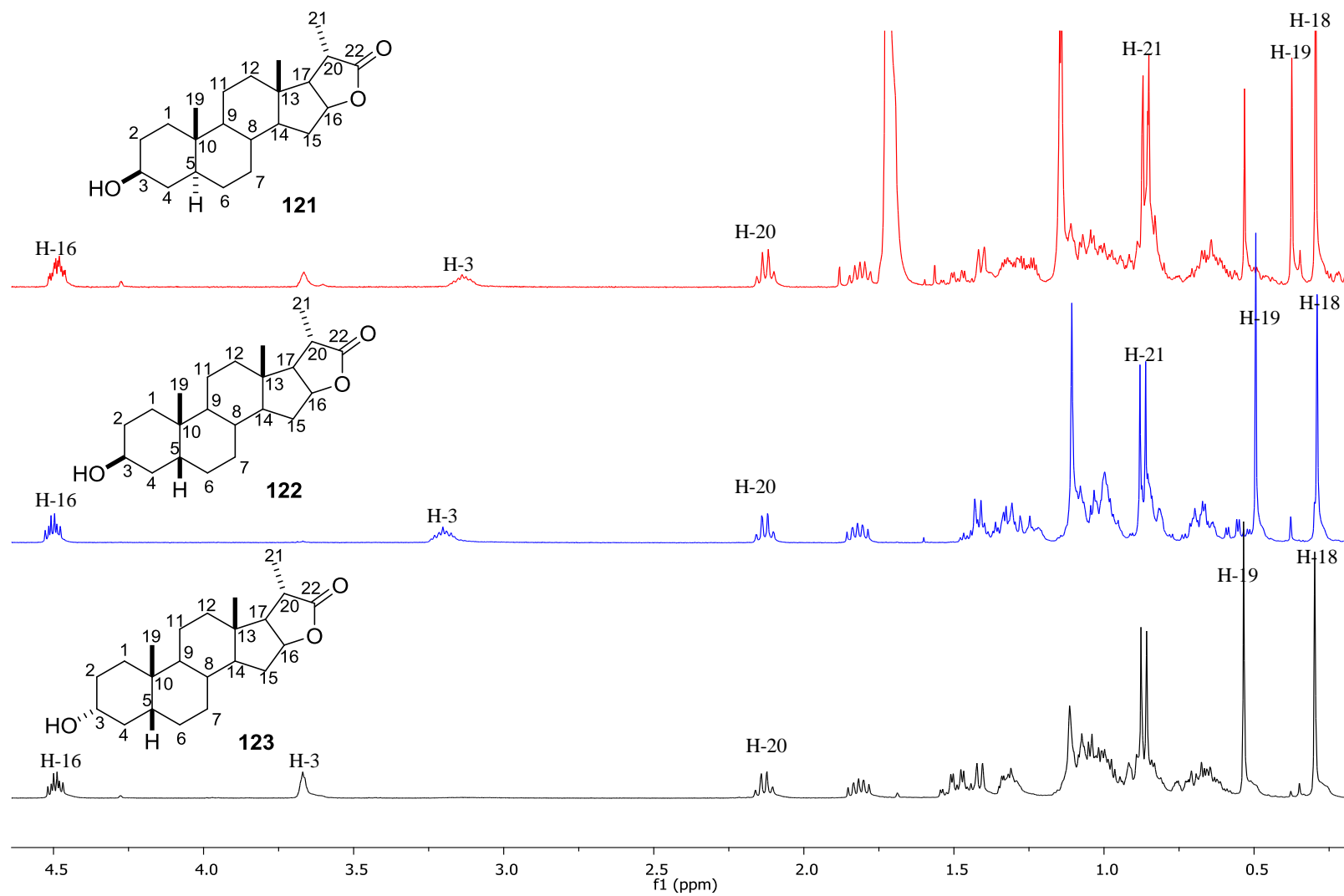


Figura 27. Espectro de ^1H de las lactonas bisnorcolánicas **121**, **122** y **123** en CDCl_3 .

6.3.3 Protección con TBDMS del compuesto 121

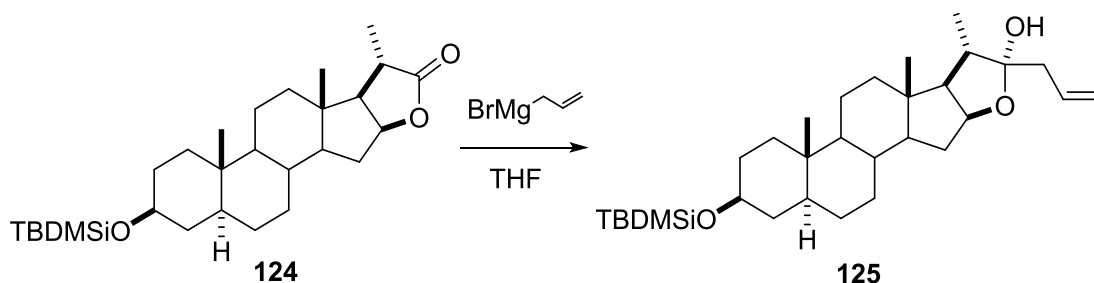
La lactona **121** se transformó en el éter de silil **124** en un rendimiento del 95% en rendimiento similar a los reportados.⁴⁰ La estructura se confirmó al comparar sus datos de RMN con los de la literatura.⁴⁰



Esquema 30. Protección de la lactona **121** con TBDMS-Cl.

6.3.4 Reacción Grignard para la preparación del alil lactol 125

La lactona protegida se trató con bromuro de alilmagnesio en THF a -78°C . La reacción se completó en 15 minutos y se obtuvo el lactol deseado con un rendimiento del 84%.



Esquema 31. Reacción de **124** con bromuro de alilmagnesio.

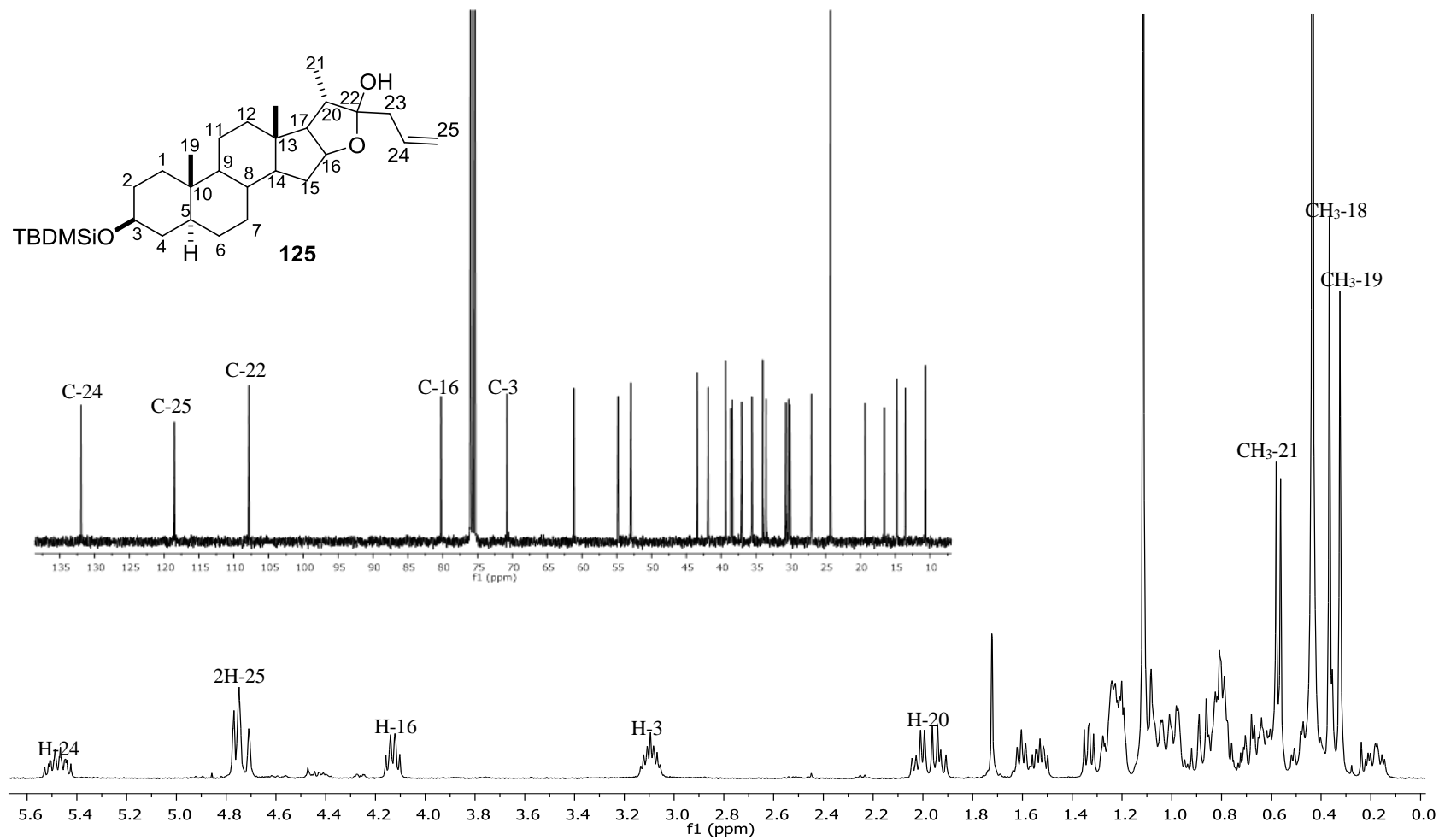
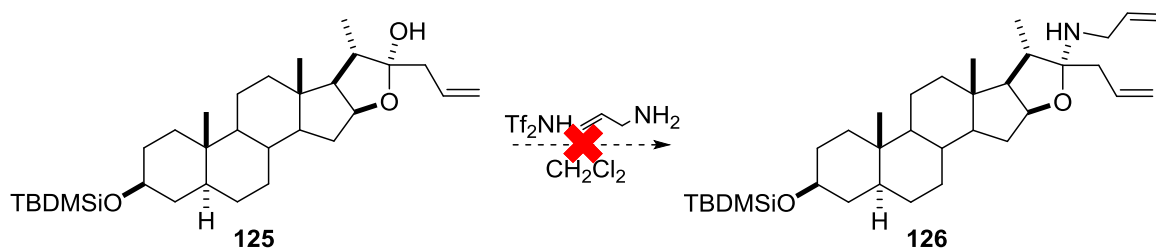


Figura 28. Espectro ^1H y ^{13}C para **125** en CDCl_3 .

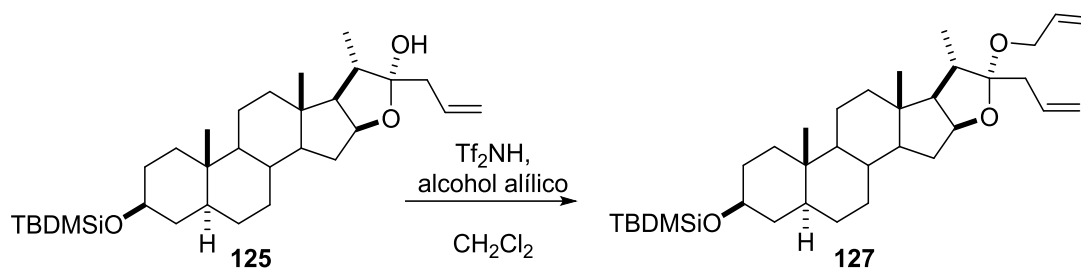
6.3.5 Aproximación a la síntesis de azaesteroides

Como primer paso, se probó la metodología descrita anteriormente por el grupo del prof. Morzycki,⁴⁰ la cual consistió en utilizar como nucleófilo la alilamina en lugar del alcohol alílico (Esquema 32) y el catalizador (Tf_2NH), sin embargo, en estas condiciones la reacción no procedió.



Esquema 32. Ensayo de **125** con alilamina.

Para descartar que los resultados anteriores se pudieran deber a una posible degradación del catalizador, se realizó la reacción con el alcohol alílico en presencia del mismo catalizador, observando la formación cuantitativa del producto **127**.

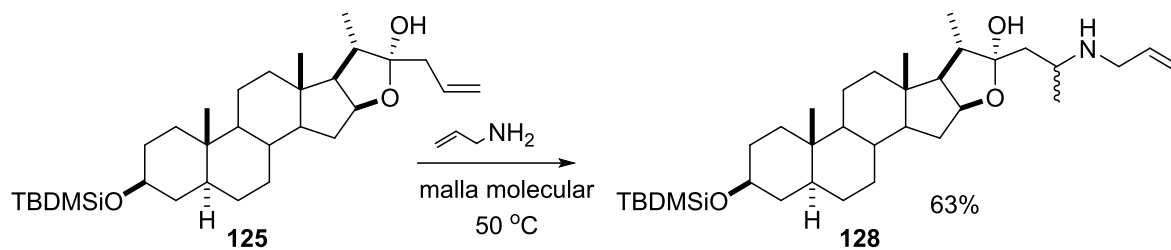


Esquema 33. Síntesis del cetal **127**.

Con base en el resultado anterior, se procedió a realizar varios ensayos cambiando las condiciones de reacción con la alilamina (tiempo, temperatura, cantidades de reactivos y disolventes), los resultados se muestran en la tabla 5.

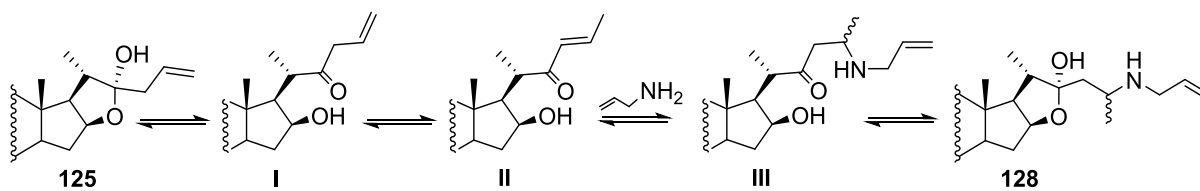
Tabla 5. Variación de las condiciones de reacción utilizando el lactol 125 y alilamina como nucleófilo.								
Ensayo	Alilamina equiv.	Disolvente	Tf ₂ NH equiv.	Tf ₂ O equiv.	CuCl equiv.	MgBr ₂ ·Et ₂ O equiv.	Malla molecular	Temp.
1	10	CH ₂ Cl ₂	1.05				✓	-78 °C - t.a.
2	10	CH ₂ Cl ₂	2				✓	-78 °C - t.a.
3	60	CH ₂ Cl ₂	3				✓	-78 °C - t.a.
4	1.5	CH ₂ Cl ₂	6				✓	-78 °C - t.a.
5	2.5	CH ₂ Cl ₂		2			✓	-78 °C - t.a.
6	2	CH ₂ Cl ₂			0.05		✓	65 °C
7	2	CH ₂ Cl ₂				1	✓	65 °C
8	Exceso	-					✓	50 °C
9	Exceso						✓	t.a.

Con los ensayos anteriores no fue posible la obtención del compuesto deseado oxazaspiro **126**, ya que en algunos casos únicamente se obtenía la recuperación de la materia prima y en otros se observaba la degradación de esta por placa cromatográfica. Por otra parte, cuando la reacción se llevó a cabo únicamente en presencia de malla molecular (ensayo 8), se observó la formación de un producto principal, para el cual después de su análisis por RMN se determinó una estructura de tipo **128** (Esquema 34). El nuevo compuesto **128** se obtuvo en 63% de rendimiento.



Esquema 34. Reacción de **125** con alilamina.

La formación del lactol **128** se puede explicar por la adición de la alilamina al intermediario isomerizado de tipo hidroxicetona III (Esquema 35).



Esquema 35. Propuesta para la formación del compuesto **128**.

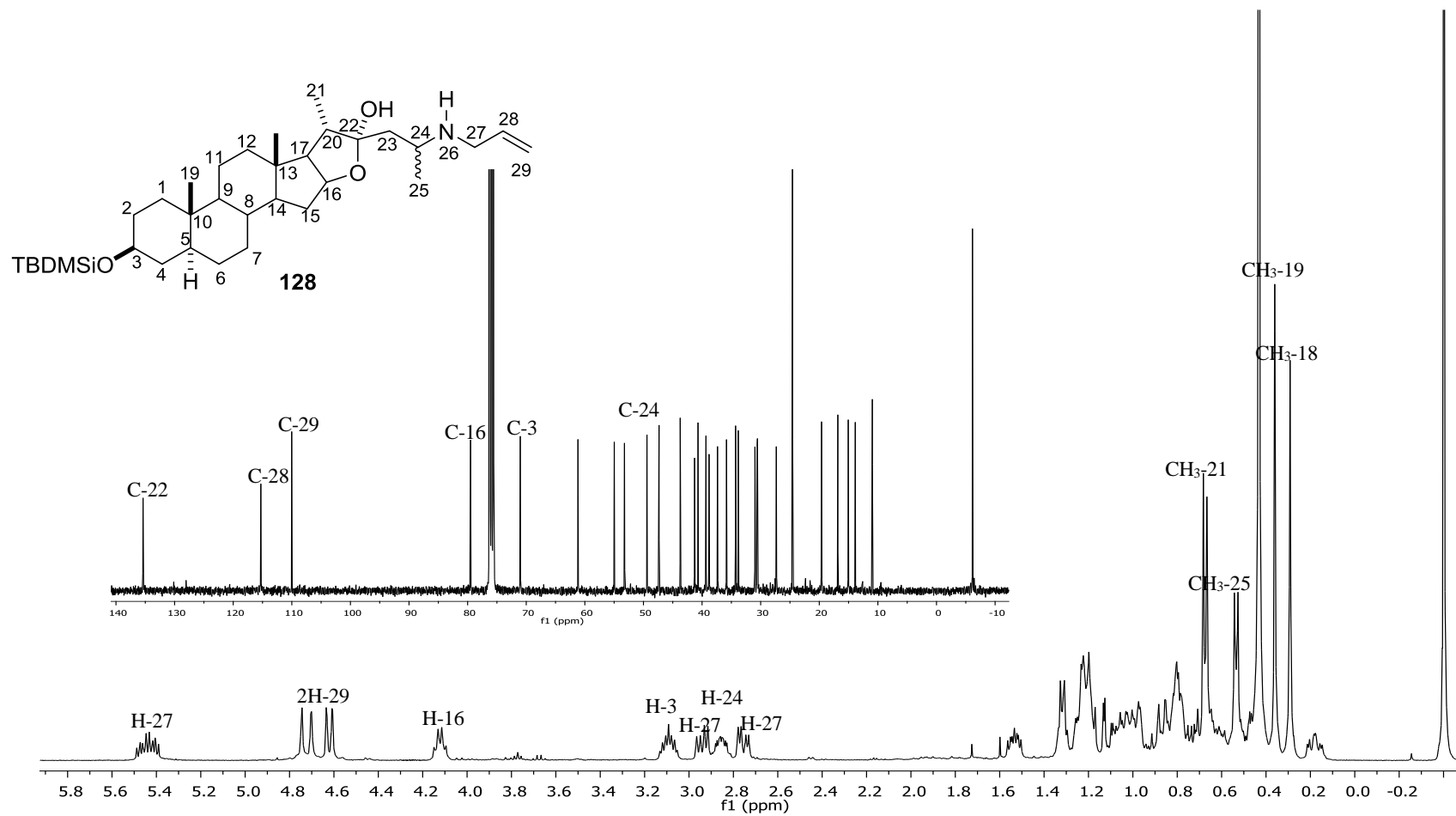
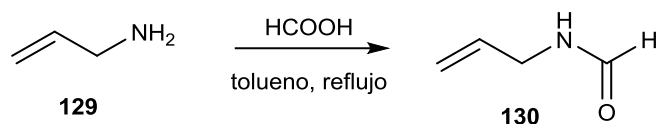


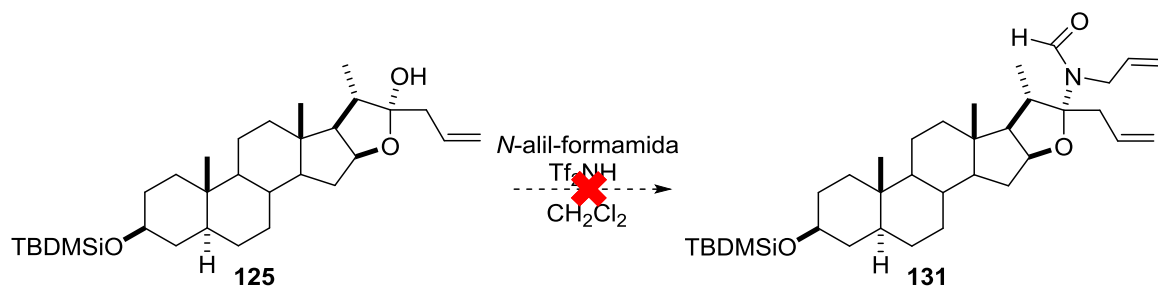
Figura 29. Espectro de ^1H y ^{13}C para **128** en CDCl_3 .

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se procedió a reducir la basicidad de la amina **129** para hacerla comparable al alcohol. Con este propósito, se convirtió la alilamina en el derivado *N*-formilo **130**. La reacción se realizó utilizando el aparato Dean-Stark con ácido fórmico y tolueno a reflujo (Esquema 36).



Esquema 36. Formilación de la alilamina **129**.

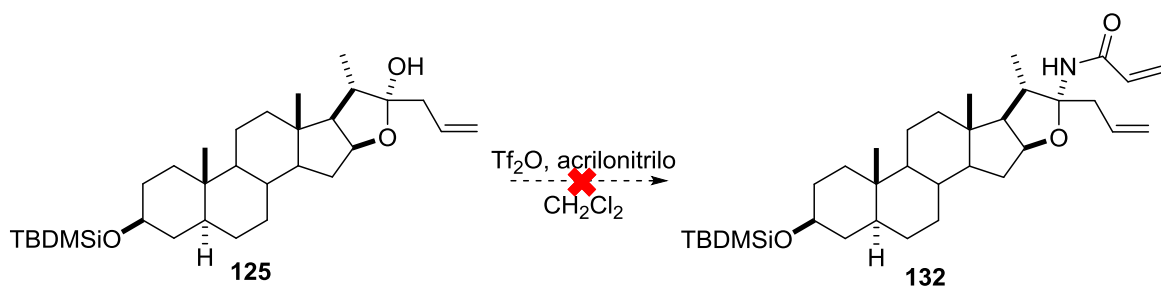
Con la *N*-alil-formamida **72**, se procedió a realizar varios ensayos para la obtención del compuesto **73**. Los resultados se describen en la tabla 6., sin embargo, durante todos los ensayos únicamente se observó recuperación de **125**.



Esquema 37. Reacción de **125** con *N*-alil-formamida.

Tabla 6. Condiciones de reacción usando lactol 125 y <i>N</i> -alil-formamida.					
Ensayo	Tf ₂ NH equiv.	<i>N</i> -alil-formamida equiv.	MgBr ₂ ·Et ₂ O equiv.	Malla molecular	Temp.
1	1.05	5		x	-78 °C - RT
2	1.05	25		x	-78 °C - RT
3	1.05	5		x	0 °C
4		1	1	x	65 °C
5	1.05	10		x	-78 °C

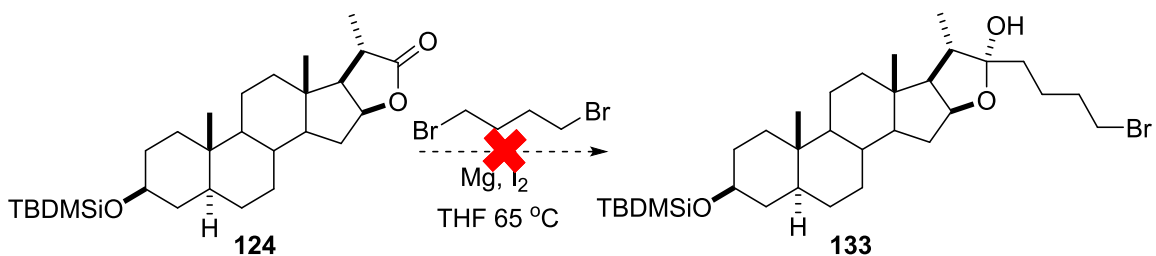
Buscando en la literatura, encontramos un informe de que el uso de acrilonitrilo en presencia de Tf_2O en diclorometano puede convertir los alcoholes en amidas, desafortunadamente estas condiciones estaban dedicadas a los alcoholes terciarios (reacción de Ritter mejorada)⁵⁶ y en el caso del lactol **125** no hubo reacción (Esquema 38). La Tabla 7 resume todos los intentos que se hicieron.



Esquema 38. Reacción de **125** con acrilonitrilo

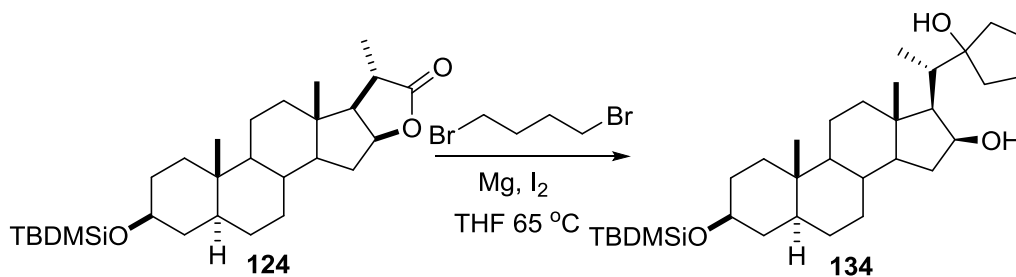
Tabla 7. Variación de condiciones de reacción usando lactol 125 y acrilonitrilo						
Entrada	Tf_2NH equiv.	Tf_2O equiv.	Acrilonitrilo equiv.	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ equiv.	Malla molecular	Temp.
1		1	2		x	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ – t.a.
2	1.05		10		x	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ – t.a.
3			1	1	x	$65\text{ }^\circ\text{C}$

Por los resultados anteriores se decidió explorar otra ruta de síntesis (Esquema 39) para la obtención de derivados de soladulcina (**82**) y tomatidina (**83**). La lactona **124** se hizo reaccionar con el reactivo de Grignard, producido con un exceso de 1,4-dibromobutano con Magnesio y Iodo.



Esquema 39. Reacción de **124** frente a condiciones Grignard.

Desafortunadamente, solo se obtuvo el derivado ciclado **134** (Figura 30), se cambiaron las condiciones de esta reacción, pero no se resolvió el problema (Tabla 8).



Esquema 40. Reacción de **124** con el reactivo de Grignard.

Tabla 8. Variaciones a la reacción de Grignard					
	Mg	I ₂	1,4-dibromobutano	Temp.	Disolvente
1	0.13 mmol	1 cristal	0.270 mmol	65 °C	THF
2	0.53 mmol	1 cristal	2.136 mmol	-78 °C – t.a.	THF
3	0.90 mmol	1 cristal	1.181 mmol	0 °C – t.a.	THF
4	1.39 mmol	1 cristal	1.67 mmol	0°C – t.a.	THF
5	0.34 mmol	1 cristal	1.39 mmol	0 °C - 50 °C	THF
6	0.78 mmol	1 cristal	3.12 mmol	65 °C	THF

7	1.08 mmol	1 cristal	4.11 mmol	-78 °C – t.a.	Et ₂ O
8	0.9 mmol	1 cristal	3.62 mmol	-78 °C - 35 °C	Et ₂ O
9	2.55 mmol	no	10.2 mmol	t.a.	THF
10	2.75 mmol	no	55.12 mmol	0 °C	THF

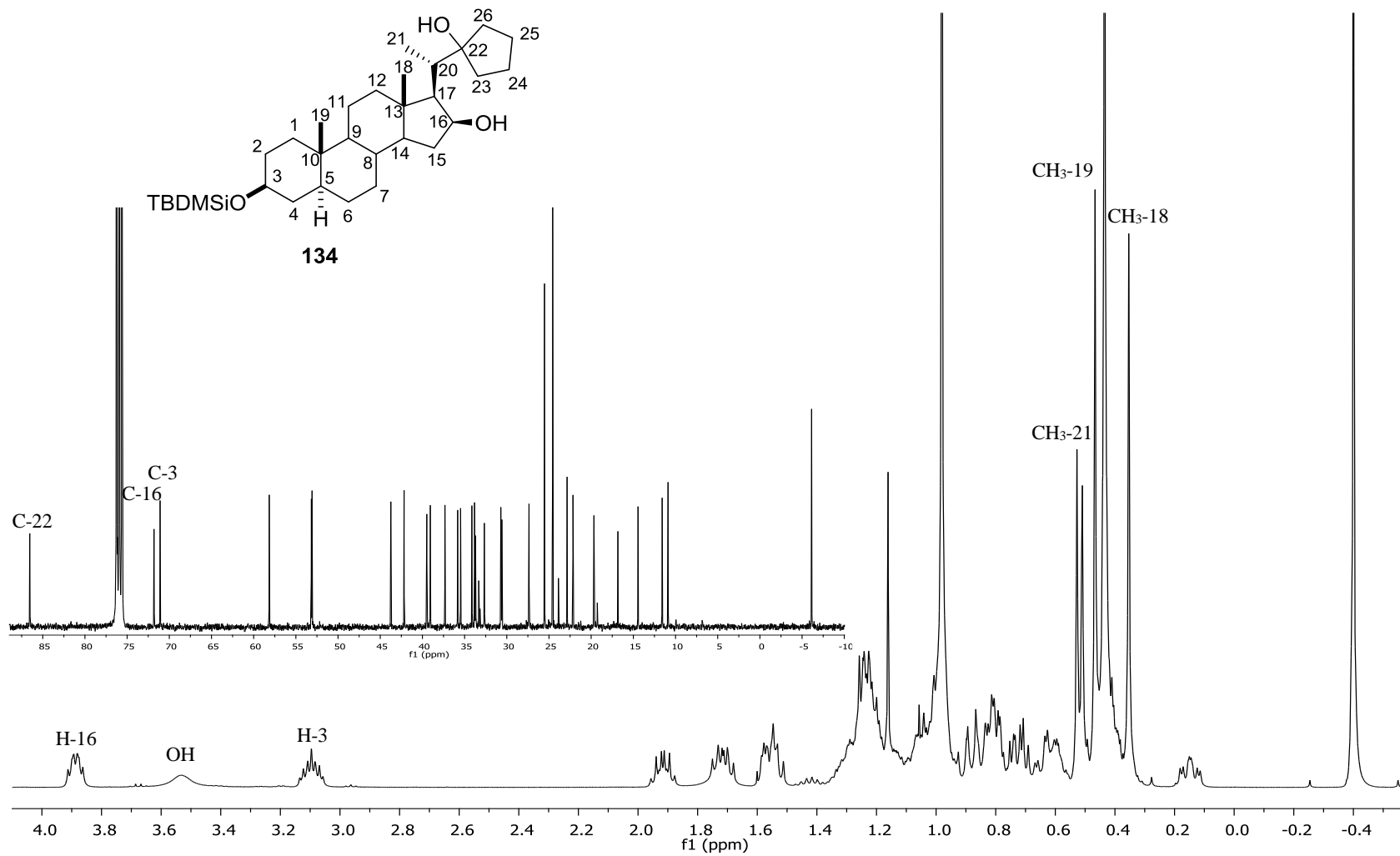


Figura 30. Espectro ^1H y ^{13}C para **134** en CDCl_3 .

7. CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis y caracterización estructural de los nuevos derivados colestánicos **108-111** y **112-117**, obtenidos vía rearrreglos sobre los anillos E/F de los 22-oxo-23-espirocetales **56-57**, **60**, **76** (serie 25R), y promovidos por la apertura en presencia de TiCl_4 ⁵⁷ y ZnCl_2 .

La apertura de los 22-oxo-23-espirocetales **56-57**, **60**, **76** con TiCl_4 produce regio y estereoselectivamente los derivados colestánicos **77-80** y los nuevos furostanoles **108-111**.

La sustitución α -OH sobre el nuevo centro quiral en C-22 de los compuestos **108-111**, se confirmó mediante el análisis de difracción de rayos-X del compuesto **110** y también se realizó por comparación con los desplazamientos químicos ^{13}C de otros análogos hemiacetálicos.

Se propuso un mecanismo tentativo para la formación de **108-111**; el cual consiste en la apertura del anillo F por el ácido de Lewis, seguido de un reordenamiento para formar un intermediario bisfuránico catiónico, esto último promovido por el uso del TiCl_4 en presencia de anhídrido acético.

La apertura de los compuestos **56-57**, **60**, **76** con ZnCl_2 también forman los derivados colestánicos **77-80** y dependiendo de las condiciones de reacción utilizadas (cantidad del ácido de Lewis, temperatura y tiempo), producen los nuevos derivados furostánicos triacetilados **112-114** y **116**, además de los epímeros **115** y **117**.

El análisis comparativo de los resultados observados sobre el uso de TiCl_4 y ZnCl_2 con los derivados **56-57**, **60**, **76**, permitió establecer que la apertura de estos compuestos con TiCl_4 (5 eq. de ácido, Ac_2O , CH_2Cl_2 , a 0 °C 30 min y 1 h temperatura ambiente) favorece la obtención de los furostanoles **110-111** en rendimientos moderados (47-50%) y **108-109** en bajos rendimientos (14-53%), por otra parte, con el ZnCl_2 (Tablas 1-4) se obtienen los productos **108-109** en mejores rendimientos (56-60%), pero además cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, se producen los derivados triacetilados **112** y **113** en rendimientos del (42-44%).

Los 23-espirocetales **60** y **76** con ZnCl_2 , forman únicamente los furostanos triacetilados **114** y **116** en rendimientos del (35-45%), para este caso también se lograron identificar sus epímeros triacetilados **115** y **117** en rendimientos del (14-16%). En todos los ensayos con el TiCl_4 y ZnCl_2 se observó la formación de los derivados colestánicos con una piranona en el anillo E, **77-80**.

Los derivados furostanólicos **108-111** y los triacetilados **112-117** se asignaron inequívocamente mediante el análisis de las técnicas combinadas de RMN (1D y 2D). Para el caso del compuesto **116** su estructura y la estereoquímica del nuevo centro quiral en C-22 también se confirmó por difracción de rayos-X.

Se llevó a cabo la obtención de las lactonas bisnorcolánicas **121-123** a partir de tigogenina y *epi*-esmilagenona. Con el compuesto **121** se hicieron diversas reacciones con el interés de obtener el derivado alilamina **126**, intermediario clave en la síntesis de análogos de soladulcina (**82**) y tomatidina (**83**). Después de varios ensayos los derivados **127**, **128** y **134** fueron identificados, contribuyendo con los primeros resultados en relación a la síntesis de análogos de **82** y **83**.⁵⁸

8. BIBLIOGRAFÍA

1. a). A. Romo de Vivar Romo, *Química de la Flora Mexicana*, UNAM, México DF, 2006. b). L. Grauso, A. Yegdaneh, M. Sharifi, A. Mangoni, B. Zolfaghari, V. Lanzotti, Molecular Networking-Based Analysis of Cytotoxic Saponins from Sea Cucumber *Holothuria atra*. *Mar. Drugs* 17 (2019) 86.
2. a) K. Hostettmann, A. Marston, *Saponins*; University: Cambridge, UK, 1995. b). P. López-Perea, F. A. Guzmán-Ortiz, A. D. Román-Gutiérrez, J. Castro-Rosas, C. A. Gómez-Aldapa, M. L. Rodríguez-Marín, R. N. Falfán-Cortés, L. G. González-Olivares, J. G. Torruco-Uco, Bioactive compounds and antioxidant activity of wheat bran and barley husk in the extracts with different polarity, *I. J. Food Properties*, 22 (2019) 646-658.
3. Y. Mimaki, Y. Sashida, Steroidal saponins from the *liliaceae* plants and their biological activities, *Adv. Exp. Med. Biol.* 404 (1996) 101-110.
4. I. Jastrzebska, "Chemistry of steroidal saponins - New advances in a classical field", *Current Organic Chemistry*, 16 (2012) 353-372. b) A. Tobarí, M. Teshima, J. Koyanagi, M. Kawase, H. Miyamae, K. Yoza, A. Takasaki, Y. Nagamura, S. Saito, Spirostanols obtained by cyclization of pseudosaponin derivatives and comparison of anti-platelet agglutination activities of spirostanol glycosides, *Eur. J. Med. Chem.* 35 (2000) 511-527.
5. a) R.E. Marker, E. Rohrmann, Sterols. LXXXVIII. Pregnanediols from Sarsasapogenin, *J. Am. Chem. Soc.* 62 (1940) 518-520. b) R. E. Marker, E. Rohrmann, Sterols. XCVI. allo-pregnanediols from tigogenin, *J. Am. Chem. Soc.* 62 (1940) 898-900.
6. a) Y. Mimaki, Y. Sashida, *Saponins Used in Traditional and Modern Medicine*. Waller and Yamasaki, Plenum Press, New York 404 (1996) 101. b) M. Thakur, M. F. Melzig, H. Fuchs, A. Weng, *Chemistry and pharmacology of saponins: special focus on cytotoxic properties*.

-
- Botanics: Targets and Therapy 1 (2011) 19-29. c) I. Podolak, A. Galanty, D. Sobolewska, Saponins as cytotoxic agents: a review *Phytochem Rev.* 9 (2010) 425-474.
7. C. Yang, W. Lin, L. Zhao, J. Cai, A new furostanol saponin from *Dendrobium chrysanthum* Lindl. with cytotoxic activity, *Nat. Prod. Res.* 26 (2018) 1-5.
 8. J. Xue, P. Liu, Y. Pan, Z. Guo. A Total Synthesis of OSW-1. *J. Org. Chem.* 73 (2008) 157-161.
 9. M. Kuroda, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Yamori, T. Tsuruo, Galtonioside A, a novel cytotoxic cholestane glycoside from *Galtonia candicans*. *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 251-255.
 10. A. Wojtkielewicz, U. Kiełczewska, J. W. Morzycki. Two-step Synthesis of Solasodine Pivalate from Diosgenin Pivalate. *Molecules*, 24 (2019) 1132.
 11. M. A. Naveed, N. S. Riaz, B. Jabeen, M. Ashraf, T. Ismail, A. Jabbar, Longipetalosides A–C, new steroidal saponins from *Tribulus longipetalus*, *Steroids*, 83 (2014) 45-51.
 12. G. A. Mohamed, S. R. M. Ibrahim, L. A. Shaala, K.Z. Alshali, D. T. A. Youssef, Urgineaglyceride A: a new monoacylglycerol from the Egyptian *Drimia maritima* bulbs. *Natural Product Research*, 28 (2014) 1583-1590.
 13. G. Ren, H. X. Qiao, J. Yang, C. X. Zhou, Protective effects of steroids from *Allium chinense* against H₂O₂-induced oxidative stress in rat cardiac H9C2 cells, *Phytother. Res.* 24 (2010) 404–409.
 14. J. C. Hilario-Martínez, R. Zeferino-Díaz, M. A. Muñoz-Hernández, Ma. G. Hernández-Linares, J. L. Cabellos, G. Merino, J. Sandoval-Ramírez, Zhendong Jin, M. A. Fernández-Herrera, Regioselective Spirostan E-Ring Opening for the Synthesis of Dihydropyran Steroidal Frameworks, *Org. Lett.* 18 (2016) 1772-1775.

-
15. A. Wojtkielewicz, U. Kielczewska, B. Banel, J. W. Morzycki, Study on the reaction of diosgenin acetate with trimethylsilylazide catalyzed by Lewis acids, *Steroids* 147 (2019) 58-61.
16. K. Vargas-Romero, O. Alberto¹, M. Flores-Álamo, M. A. Iglesias-Arteaga, Baeyer-Villiger reaction of steroid sapogenins by CF₃COOH-H₂O₂. A short cut to pregnan-3 β ,16 β ,20-triol 3-monoacetates *Steroids* 128 (2017) 1-5.
17. M. A. Ramos Enríquez, M. Flores-Álamo, M. A. Iglesias-Arteaga, An unexpected BF₃·Et₂O-catalyzed rearrangement of 23*E* benzylidenespirostanes to spiro[furan-indenes] *Tetrahedron Letters* 57 (2016) 2249-2252.
18. J. Seok Lee P. L. Fuchs, Efficient Protocol for Ring Opening of Spiroketal Using Trifluoroacetyl Trifluoromethanesulfonate (TFAT), *Organic Lett.* 5 (2003) 3619-3622.
19. O. Viñas-Bravo, R. Martínez-Pascual, J.L. Vega-Baez, V. Gómez-Calvario, J. Sandoval-Ramírez, S. Montiel-Smith, S. Meza-Reyes, A. López-De Rosas, M. Martínez-Montiel, M. Reyes, J.A. Ruiz, Rapid conversion of spirostans into furostan skeletons at room temperature, *steroids*, 77 (2012) 59-66.
20. S. Cheng, Y. Du, B. Ma, D. Tan, Total synthesis of a furostan saponin, timosaponin BII, *Org. Biomol. Chem.* 7 (2009) 3112-3118.
21. R. Hernández, J.J. Marrero-Tellado, K. Prout, E. Suárez, Lewis acid-mediated isomerisation of (25*R*)-3 β -acetoxy-5 α -spirostan-23-one, a C-22 spiroacetal: an approach to the synthesis of C-23 spiroacetal steroidal sapogenins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1992) 275-277.
22. C. Betancor, R.L. Dorta, R. Freire, A. Martín, T. Prangé, E. Suárez, Stereospecific synthesis of 1,6-dioxadecalins and 2,2'-linked ditetrahydrofurans by rearrangement of steroidal spiroacetals, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 6355-6362.

-
23. M.K. Cyrański, J. Frelek, I. Jastrzębska, J.W. Morzycki, Rearrangement of 23-oxospirostanes to the 22-oxo-23-spiroketal isomers promoted by Lewis acids—X-ray crystal structure of (23*R*,25*S*)-3β-acetoxy-16β,23:23,26-diepoxy-5β-cholestan-22-one, *Steroids*, 69 (2004) 395-400.
24. Y. López, R. Santillan, N. Farfán, New bisfuran derivative from sarsasapogenin. An X-ray and NMR analysis, *Steroids* 71 (2006) 12-17.
25. M.A. Iglesias-Arteaga, R.O. Arcos-Ramos, J.M. Méndez-Stivalet, The unexpected course of the reaction of steroid sapogenins with diacetyliodobenzene and BF₃·Et₂O in formic acid, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 7485-7488.
26. M. K. Cyrański, J. Frelek, I. Jastrzębska, J. W. Morzycki, Rearrangement of 23-oxospirostanes to the 22-oxo-23-spiroketal isomers promoted by Lewis acids—X-ray crystal structure of (23*R*,25*S*)-3β-acetoxy-16β,23:23,26-diepoxy-5β-cholestan-22-one, *Steroids* 69 (2004) 395-400.
27. I. Jastrzębska, L. Siergiejczyk, A. M. Tomkiel, Z. Urbańczyk-Lipkowska, D. Wójcik, J. W. Morzycki, On reactions of steroidal 23-oxo and 23,24-epoxysapogenins with Lewis acids, *Steroids*, 74 (2009) 675-683.
28. M. Macias-Alonso, J. W. Morzycki, M. A. Iglesias-Arteaga, M. Macias-Alonso, J. W. Morzycki, M. A. Iglesias-Arteaga, Studies on the BF₃·Et₂O catalyzed Baeyer–Villiger reaction of spiroketalic steroidal ketones, *Steroids* 76 (2011) 317–323.
29. I. Vázquez-Ramírez, M. Macías-Alonso, R. O. Arcos-Ramos, K.M. Ruíz-Pérez, D. O. Solano-Ramírez, M.A. Iglesias-Arteaga, ¹H and ¹³C NMR characteristics of synthetic derivatives of steroid sapogenins Part III. 16β,23:23,26-Diepoxy side chains, *Steroids* 73 (2008) 642–651.

-
30. M. Macías-Alonso, M. Flores-Alamo, M. A. Iglesias-Arteaga, Beckmann reactions of steroidal spirocyclic oximes derived from the 16 β ,23:23,26-diepoxy 22-oxo moiety, *Steroids* 74 (2009) 112-120.
31. Y. López, L. Rodríguez, R.E. Del Río, N. Farfán, J.W. Morzycki, R. Santillan Regioselective cleavage of 22-oxo-23-spiroketal. Novel cholestanic frameworks with pyranone and cyclopentenone E rings on the side chain, *Steroids* 77 (2012) 534–541.
32. A. Corona-Díaz, J. P. García-Merinos, Y. López, J. B. González-Campos, R. E. del Río, R. Santillan, N. Farfán, J.W. Morzycki, Regio- and stereoselective cleavage of steroidal 22-oxo-23-spiroketal catalyzed by BF₃·Et₂O, *Steroids* 100 (2015) 36-43.
33. A. Arenas-González, L.A. Mendez-Delgado, P. Merino-Montiel, J.M. Padrón, S. Montiel-Smith, J.L. Vega-Báez, S. Meza-Reyes, Synthesis of monomeric and dimeric steroids containing [1,2,4]triazolo[1,5- α]pyrimidines, *Steroids* 116 (2016) 13-19.
34. F.C. Uhle, The transformation of pseudosapogenins to steroid alkaloids, *J. Am. Chem. Soc.* 76, (1954). 4245-4246.
35. X. Zha, H. Sun, J. Hao, Y. Zhang, Efficient synthesis of solasodine, O-acetylsolasodine, and soladulcidine as anticancer steroidal alkaloids. *Chem. Biodivers.* 4 (2007) 25-31.
36. M. Koag, S. Lee, Discovery of hypiodite-mediated aminyl radical cyclization lacking a nitrogen radical-stabilizing group: Application to synthesis of an oxazaspiroketal-containing cephalostatin analog, *Org. Lett.* 13 (2011) 4766-4769
37. G. Wei, J. Wang, Y. Du, Total synthesis of solamargine, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 2930–2933.
38. Y. Kou, M.C. Koag, Y. Cheun, A. Shin, S. Lee, Application of hypiodite-mediated aminyl radical cyclization to synthesis of solasodine acetate, *Steroids* 77 (2012) 1069-1074.

-
39. A. Corona-Díaz, Apertura regio y estereoselectiva de 22-ceto-23-espirocetales de la serie 25r catalizada con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Tesis maestría, UMSNH, 2015.
40. D. Czajkowska, J. W. Morzycki, R. Santillan, L. Siergieczyk, Synthesis of “Glycospirostanes” via Ring-Closing Metathesis. *Steroids* 74 (2009) 1073–1079.
41. V. Branchadell, A. Oliva, The Lewis acidity scale of boron trihalides. An ab initio study, *J. Mol. Struct. Theochem.* 236 (1991) 75-84.
42. T. Koizumi, E. Mochizuki, K. Kokubo, T. Oshima, Mechanism of Novel Consecutive Rearrangements of Cyclobutene-Fused Diphenylhomobenzoquinones Catalyzed by Lewis Acids, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 4577-4585.
43. S. Shambayati, W.E. Crowe, S.L. Schreiber, On the Conformation and Structure of Organometal Complexes in the Solid State: Two Studies Relevant to Chemical Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 256-272.
44. S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, A Novel Classification of Lewis Acids on the Basis of Activity and Selectivity, *Chem. Eur. J.* 6 (2000) 3491-3494.
45. T. Koizumi, E. Mochizuki, K. Kokubo, T. Oshima, Mechanism of Novel Consecutive Rearrangements of Cyclobutene-Fused Diphenylhomobenzoquinones Catalyzed by Lewis Acids, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 4577-4585.
46. M. Nishizawa, Y. Iwamoto, H. Takao, H. Imagawa, T. Sugihara, The C-Ring Problem of Sterol Biosynthesis: TiCl_4 -Induced Rearrangement into the Anti-Markovnikov Cation Corresponding to the C-Ring, *Org. Lett.* 2 (2000) 1685-1687.
47. D.H.R. Barton, P.G. Sammes, M.V. Taylor, E. Werstiuk, Transformation of the steroidal sapogenin side chain. Part I. Reactions of 9(11)-dehydrohecogenin acetate with nitrous acid and with paraformaldehyde, *J. Chem. Soc.* (1970) 1977-1981.

-
48. V. Lanzotti, E. Barile, V. Antignani, G. Bonanomi, F. Scala, Antifungal saponins from bulbs of garlic, *Allium sativum* L. var. Voghiera, *Phytochemistry*, 78 (2012) 126–134.
49. M Sadeghi, B. Zolfaghari, M. Senatore, V. Lanzotti, Spirostane, furostane and cholestane saponins from Persian leek with antifungal activity, *Food Chemistry*, 141 (2013) 1512–1521.
50. E. Barile, B. Zolfaghari, S. E. Sajjadi, V. Lanzotti, Saponins of *Allium elburzense*. *J. Nat. Prod.* 67 (2004) 2037-2042.
51. P. Wang, J. Hao, X. Zhang, C. Wang, H. Guan, M. Li, Synthesis of furostanol glycosides: discovery of a potent α -glucosidase inhibitor, *Org. Biomol. Chem.* 14 (2016) 9362-9374.
52. E. Barile, R. Capasso, A.A. Izzo, V. Lanzotti, S.E. Sajjadi, B. Zolfaghari, Structure-activity relationships for saponins from *Allium hirtifolium* and *Allium elburzense* and their antispasmodic activity, *Planta Med.* 71 (2005) 1010-1018.
53. E. Fattorusso, M. Iorizzi, V. Lanzotti, O. Tagliatela-Scafati, Chemical Composition of Shallot (*Allium ascalonicum* Hort.), *J. Agric. Food Chem.* 50 (2002) 5686-5690.
54. M.E. Ochoa, A. Aguilar-Granda, P.I. Ramirez-Montes, V. Barba, Y. López, R. Santillan, N. Farfán, Designed Synthesis of "L" Shaped 17-halo-aryl-ethynyl steroids, *CrystEngComm.* 18 (2016) 6830-6840.
55. Y. Motoyama, H. Nishiyama, Mg(II) and Zn(II) Lewis Acids. In *Lewis Acids in Organic Synthesis*, H. Yamamoto (2008).
56. A. Garcia Martinez, R. Martinez Alvarez, E. Teso Vilar, A. Garcia Fraile, M. Hanack, L.R. Subramanian, An improved modification of ritter reaction, *Tetrahedron Lett.* 30, (1989) 581-582.
57. A. Corona-Díaz, J. P. García-Merinos, M. E. Ochoa, R. E del Río, R. Santillan, S. Rojas-Lima, J. W. Morzycki, Y. López. TiCl_4 catalyzed cleavage of (25*R*)-22-oxo-23-spiroketal. *Synthesis*

of sapogenins with furostanol and pyranone E rings on the side chain. *Steroids*. (2019) Aceptado.

58. Dorota Czajkowska-Szczykowska, Alejandro Corona Díaz, Grzegorz Aleksiejczuk, Yliana López Castro, Jacek W. Morzycki. Access to 27-Nortomatidine and 27-Norsoladulcidine Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*. 84, (2019), 4104-4111.

9. APÉNDICE

DATOS CRISTALOGRAFICOS DE LOS COMPUESTOS 110 Y 116

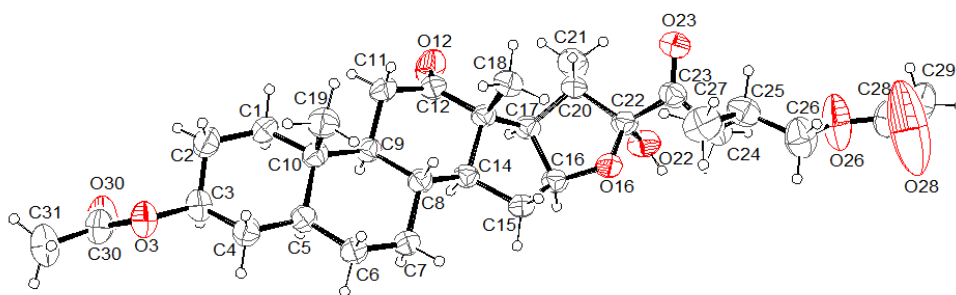


Figura 31. Estructura molecular de **110** con elipsoides al 30% de probabilidad.

Tabla 5. Datos de cristal y refinamiento de estructura para **110**.

Formula condensada	C ₃₁ H ₄₆ O ₈
Peso	546.68
Temperatura	293(2) K
Sistema Cristalino, grupo espacial	Monoclinic, C 2
Celda unitaria dimensiones	
a (Å)	26.979(5)
b (Å)	7.6817(6)
c (Å)	19.156(6)
α (°)	90
β (°)	129.75(3)
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	3052.4(16)
Z	4
Densidad calculada (mg/m ³)	1.190
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.688

F(000)	1184
Cristal medidas	0.16 × 0.15 × 0.12
Rango theta para colección de datos θ	3.000 to 77.692
Reflecciones colectadas / unica	38816 / 6484 [R(int) = 0.0868]
Índices limitantes	34<=h<=34, -9<=k<=9, -24<=l<=22
Integridad con theta	67.679 to 100.0 %
Datos / restricciones / parametros	6484 / 1 / 362
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
Goodness-of-fit on F ²	1.042
Goodness-of-fit on F ²	1.042
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0645, wR2 = 0.1645
R indices (all data)	R1 = 0.1058, wR2 = 0.2072
Parámetro de estructura absoluta	0.2(2)
Largest diff. peak and hole	0.292 and -0.294 e.A ⁻³

Tabla 6. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para **110**. U (eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1205(3)	6104(8)	2400(4)	77(1)
C(2)	1072(4)	5874(9)	1501(4)	88(2)
C(3)	1466(3)	4405(9)	1567(4)	79(2)
C(4)	1344(3)	2718(8)	1851(4)	77(1)
C(5)	1508(3)	2984(7)	2763(4)	67(1)

C(6)	1490(3)	1286(7)	3163(4)	72(1)
C(7)	1745(3)	1559(7)	4130(4)	73(1)
C(8)	1395(2)	3040(6)	4197(3)	61(1)
C(9)	1390(3)	4706(7)	3749(4)	63(1)
C(10)	1111(3)	4445(7)	2754(4)	67(1)
C(11)	1085(4)	6241(8)	3879(4)	81(2)
C(12)	1380(3)	6510(7)	4871(4)	74(1)
C(13)	1378(2)	4882(6)	5311(4)	61(1)
C(14)	1722(3)	3439(6)	5186(3)	62(1)
C(15)	1841(3)	2006(7)	5823(4)	70(1)
C(16)	2050(3)	3035(7)	6657(4)	69(1)
C(17)	1832(3)	4956(7)	6371(4)	66(1)
C(18)	682(3)	4383(9)	4884(4)	80(2)
C(19)	387(3)	3987(10)	2134(4)	88(2)
C(20)	1560(3)	5495(7)	6841(4)	70(1)
C(21)	1867(5)	7152(9)	7407(6)	101(2)
C(22)	1691(3)	3853(8)	7408(3)	68(1)
C(23)	1164(3)	3365(9)	7459(4)	76(1)
C(24)	1192(3)	1573(9)	7799(4)	83(2)
C(25)	536(4)	728(11)	7293(5)	94(2)
C(26)	548(5)	-762(14)	7805(7)	121(3)
C(27)	271(5)	116(14)	6343(5)	119(3)
C(28)	587(5)	-832(12)	9063(7)	114(3)

C(29)	855(7)	-89(15)	9952(7)	149(5)
C(30)	1642(4)	4930(10)	513(4)	88(2)
C(31)	1472(5)	4390(14)	-363(5)	116(3)
O(3)	1308(2)	4066(7)	694(3)	86(1)
O(12)	1596(4)	7862(6)	5238(4)	115(2)
O(16)	1725(2)	2424(5)	6979(3)	72(1)
O(22)	2275(2)	4047(8)	8312(3)	91(1)
O(23)	759(2)	4433(7)	7257(4)	96(1)
O(26)	759(5)	-131(13)	8660(5)	170(4)
O(28)	285(10)	-1980(30)	8755(10)	387(16)
O(30)	2031(3)	6014(9)	1006(4)	127(2)

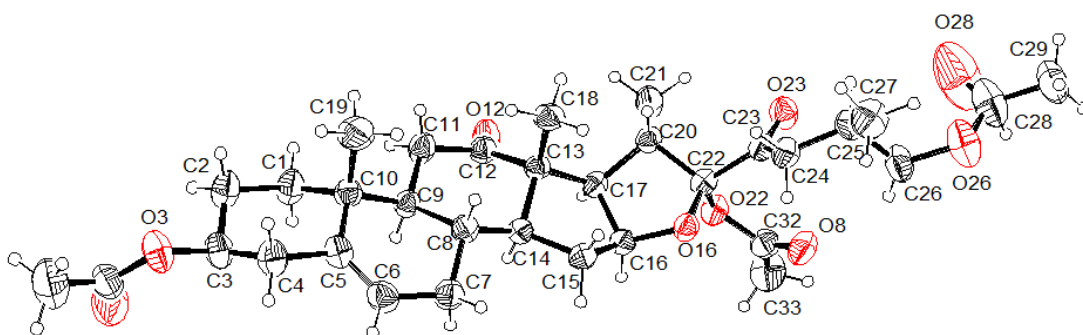


Figura 32. Estructura molecular de **116**. Con elipses al 35% de probabilidad.

Tabla 7. Datos de cristal y refinamiento de estructura para **116**

Formula condensada	C ₃₃ H ₄₆ O ₉
Peso	586.72
Temperatura	273(2) K
Sistema Cristalino, grupo espacial	Monoclinic, P 21
Celda unitaria dimensiones	
a (Å)	12.0164(5)
b (Å)	10.6791(4)
c (Å)	12.2207(4)
α (°)	90
β (°)	90.8180(10)
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	1568.05(10)
Z	2
Densidad calculada (mg/m ³)	1.236
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.087

F(000)	630
Cristal medidas	0.586 × 0.346 × 0.274 mm
Theta range for data collection θ	2.360 to 29.573
Reflecciones colectadas / unica	17520 / 8206 [R(int) = 0.0451]
Limiting indices	-14 ≤ h ≤ 16, -13 ≤ k ≤ 14, -16 ≤ l ≤ 16
Integridad con theta	25.242 99.5%
Datos / restricciones / parametros	8206 / 1 / 379
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
Goodness-of-fit on F ²	1.032
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0710, wR2 = 0.1806
R indices (all data)	R1 = 0.1272, wR2 = 0.2273
Parámetro de estructura absoluta	0.0(6)
Largest diff. peak and hole	0.538 and -0.347 e.Å ⁻³

Tabla 8. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para **116**. U (eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	6751(5)	6474(6)	10052(5)	71(2)
C(2)	7383(5)	6053(7)	11093(5)	75(2)
C(3)	6565(5)	5726(5)	11953(4)	66(1)
C(4)	5777(5)	4719(6)	11573(4)	67(1)
C(5)	5182(4)	5078(5)	10520(4)	57(1)
C(6)	4088(5)	5003(6)	10440(4)	67(1)
C(7)	3406(4)	5292(6)	9435(4)	65(1)
C(8)	4121(4)	5368(5)	8416(4)	51(1)
C(9)	5174(4)	6139(4)	8698(4)	49(1)

C(10)	5916(4)	5496(5)	9588(4)	54(1)
C(11)	5842(4)	6547(6)	7683(4)	66(1)
C(12)	5148(4)	6943(5)	6693(4)	53(1)
C(13)	4197(4)	6067(4)	6405(3)	46(1)
C(14)	3501(4)	5956(4)	7466(4)	48(1)
C(15)	2414(4)	5402(5)	7062(4)	55(1)
C(16)	2187(4)	6184(4)	6039(4)	49(1)
C(17)	3326(4)	6599(4)	5581(4)	47(1)
C(18)	4675(5)	4807(5)	6062(4)	61(1)
C(19)	6539(6)	4366(7)	9129(6)	87(2)
C(20)	3303(4)	6117(4)	4392(4)	49(1)
C(21)	3892(5)	6946(6)	3578(4)	70(2)
C(22)	2054(4)	5928(4)	4182(4)	48(1)
C(23)	1828(4)	4994(4)	3244(4)	51(1)
C(24)	1437(5)	3701(5)	3497(4)	59(1)
C(25)	1047(5)	2958(5)	2504(5)	64(1)
C(26)	-18(6)	3511(6)	2031(5)	80(2)
C(27)	896(6)	1576(6)	2773(6)	85(2)
C(28)	-287(10)	2897(9)	183(7)	116(3)
C(29)	-712(8)	1995(9)	-592(6)	112(3)
C(30)	7365(5)	5986(7)	13740(5)	76(2)
C(31)	7830(8)	5294(11)	14666(7)	127(3)
C(32)	483(5)	7119(6)	3586(5)	65(1)
C(33)	57(7)	8417(7)	3414(7)	99(2)
O(3)	7141(4)	5224(4)	12917(3)	80(1)
O(8)	-30(3)	6157(4)	3457(4)	76(1)
O(12)	5370(3)	7871(4)	6185(3)	76(1)
O(16)	1629(2)	5490(3)	5173(2)	52(1)
O(22)	1573(3)	7129(3)	3916(3)	58(1)
O(23)	2054(3)	5324(4)	2333(3)	66(1)
O(26)	-496(6)	2758(5)	1153(4)	115(2)
O(28)	447(12)	3718(10)	-82(7)	219(6)
O(30)	7181(5)	7086(6)	13714(5)	118(2)

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

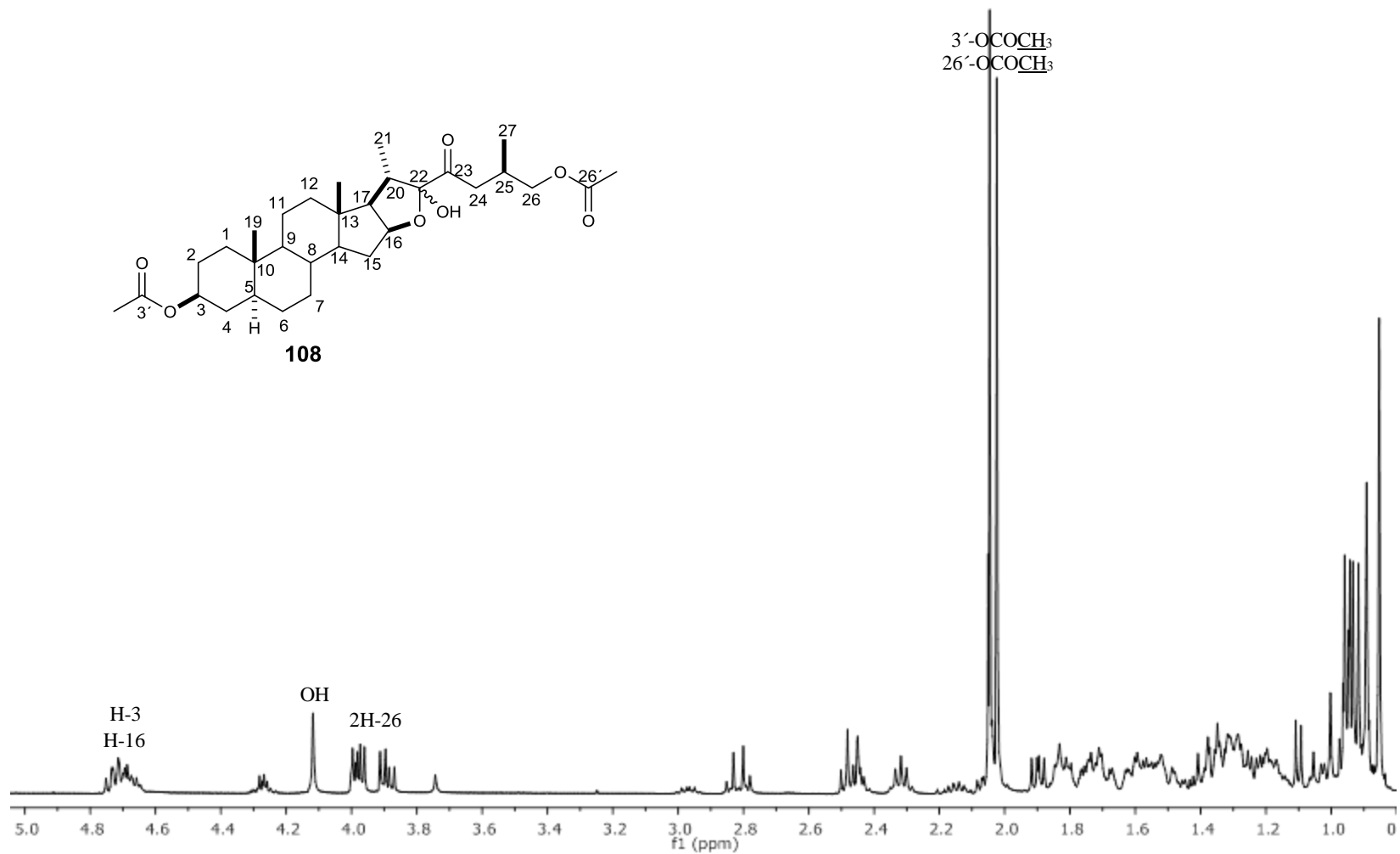


Figura 33. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para **108** en CDCl_3 .

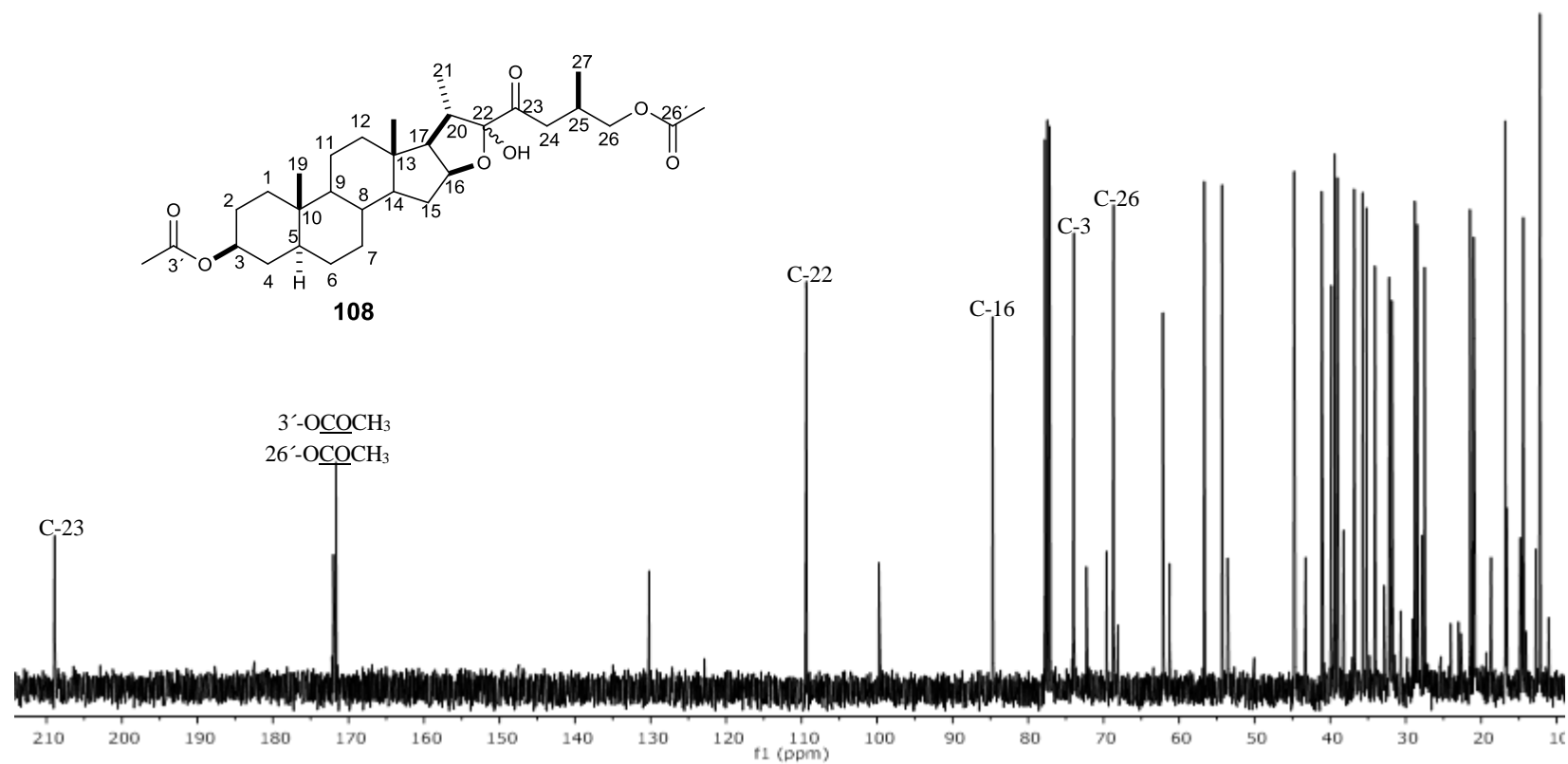


Figura 34. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) para **108** en CDCl₃.

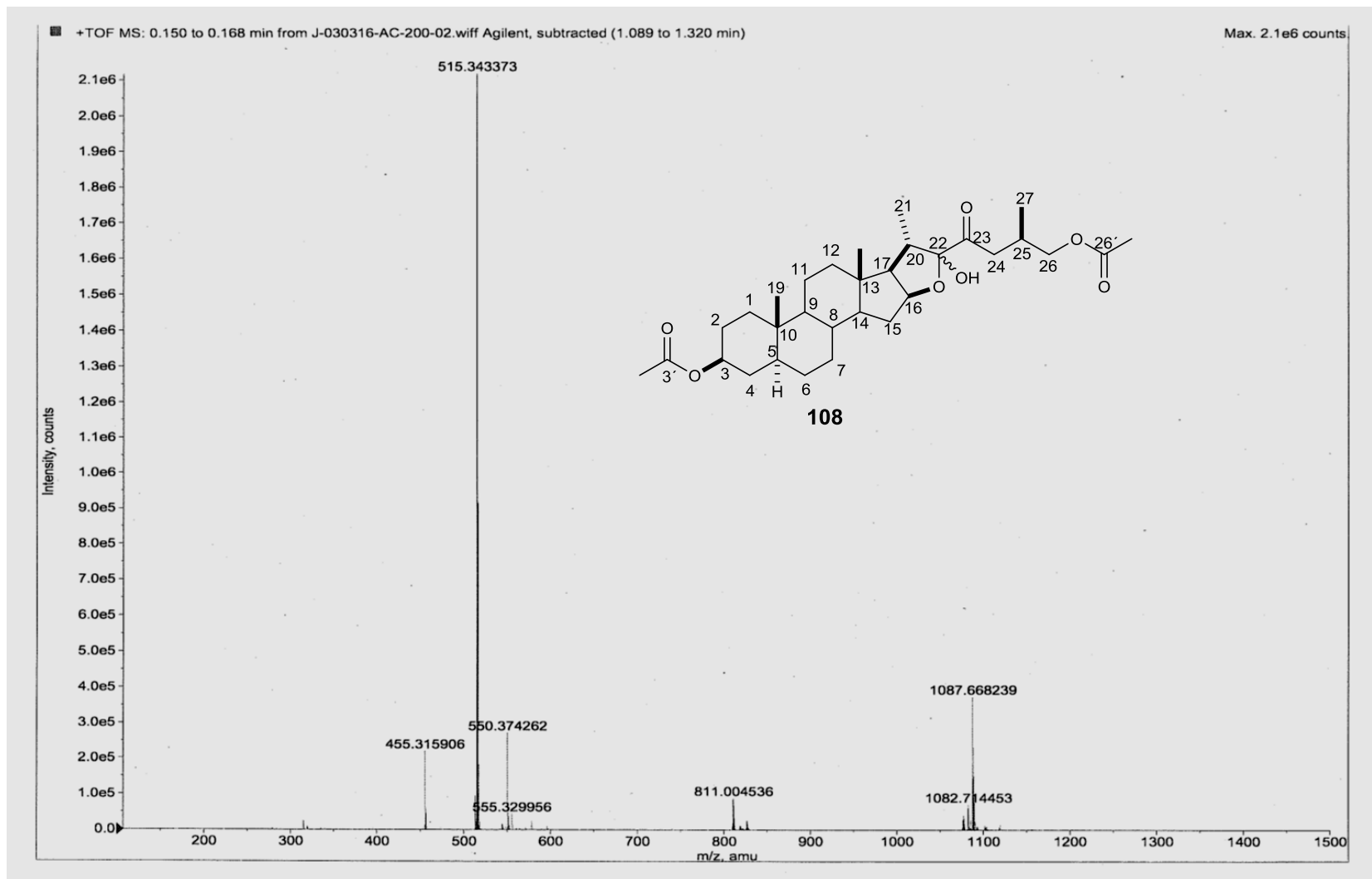


Figura 35. Espectro de MSHR para 108.

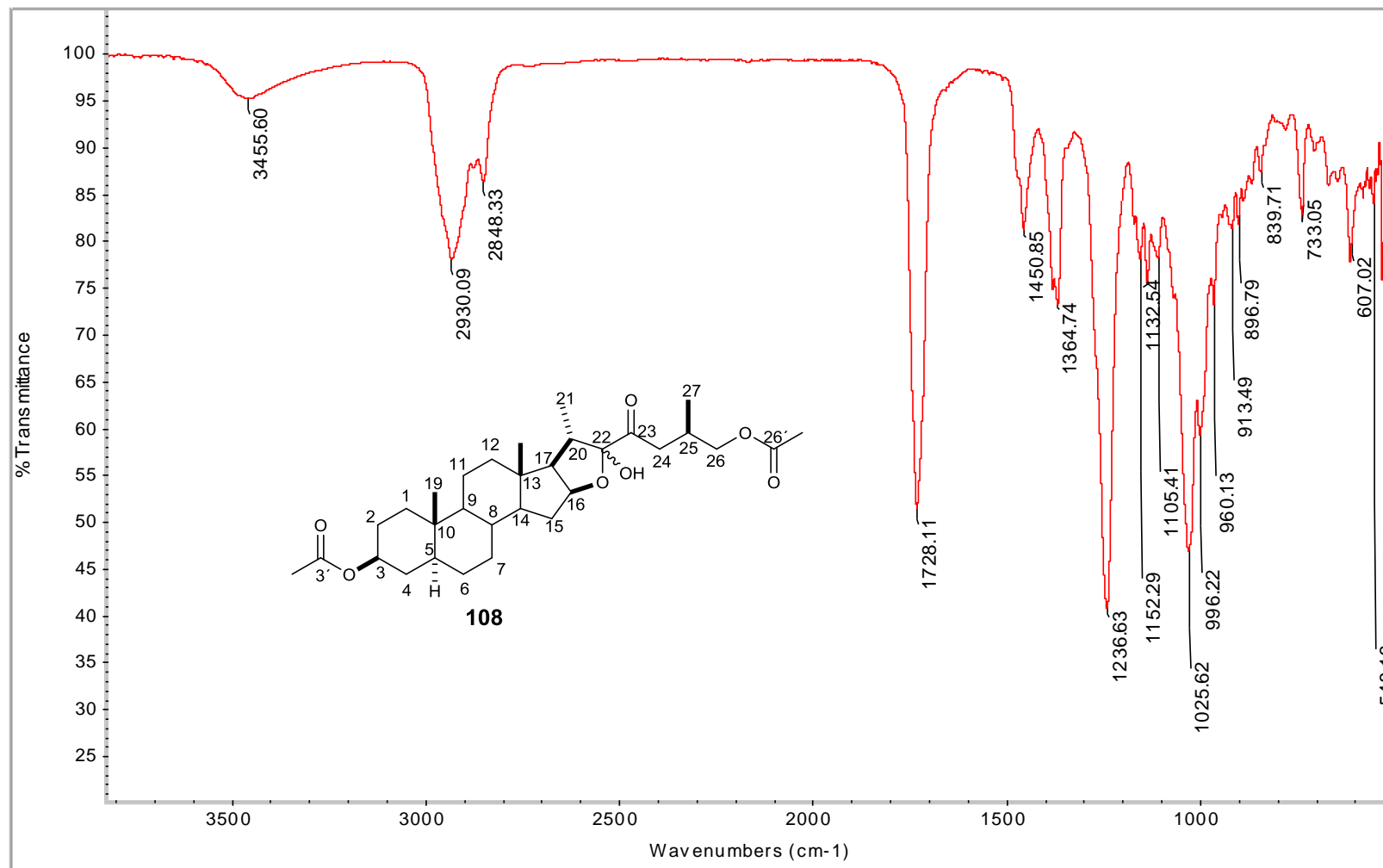


Figura 36. Espectro de IR para 108.

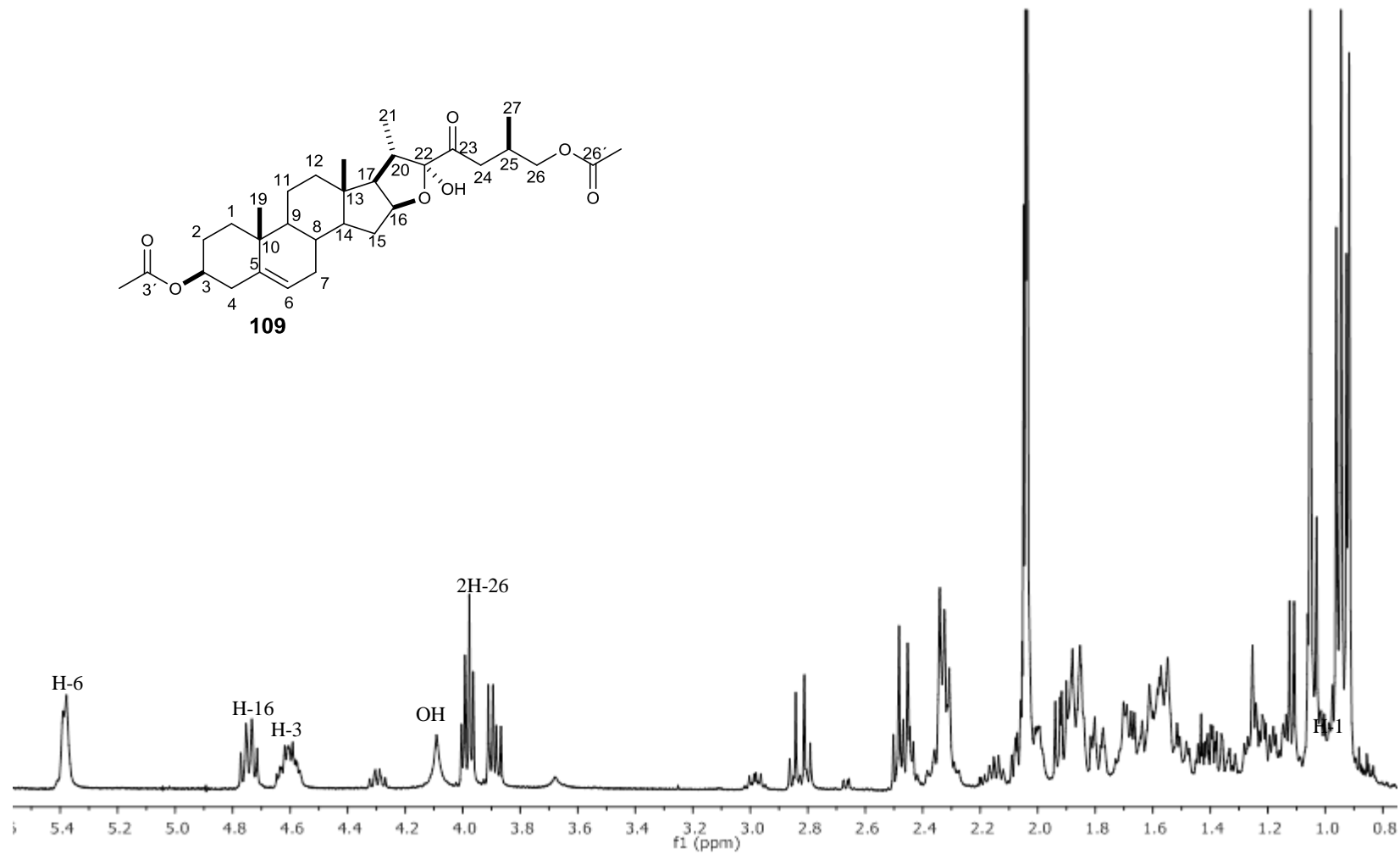


Figura 37. Espectro de RMN ¹H (400 MHz) para **109** en CDCl₃.

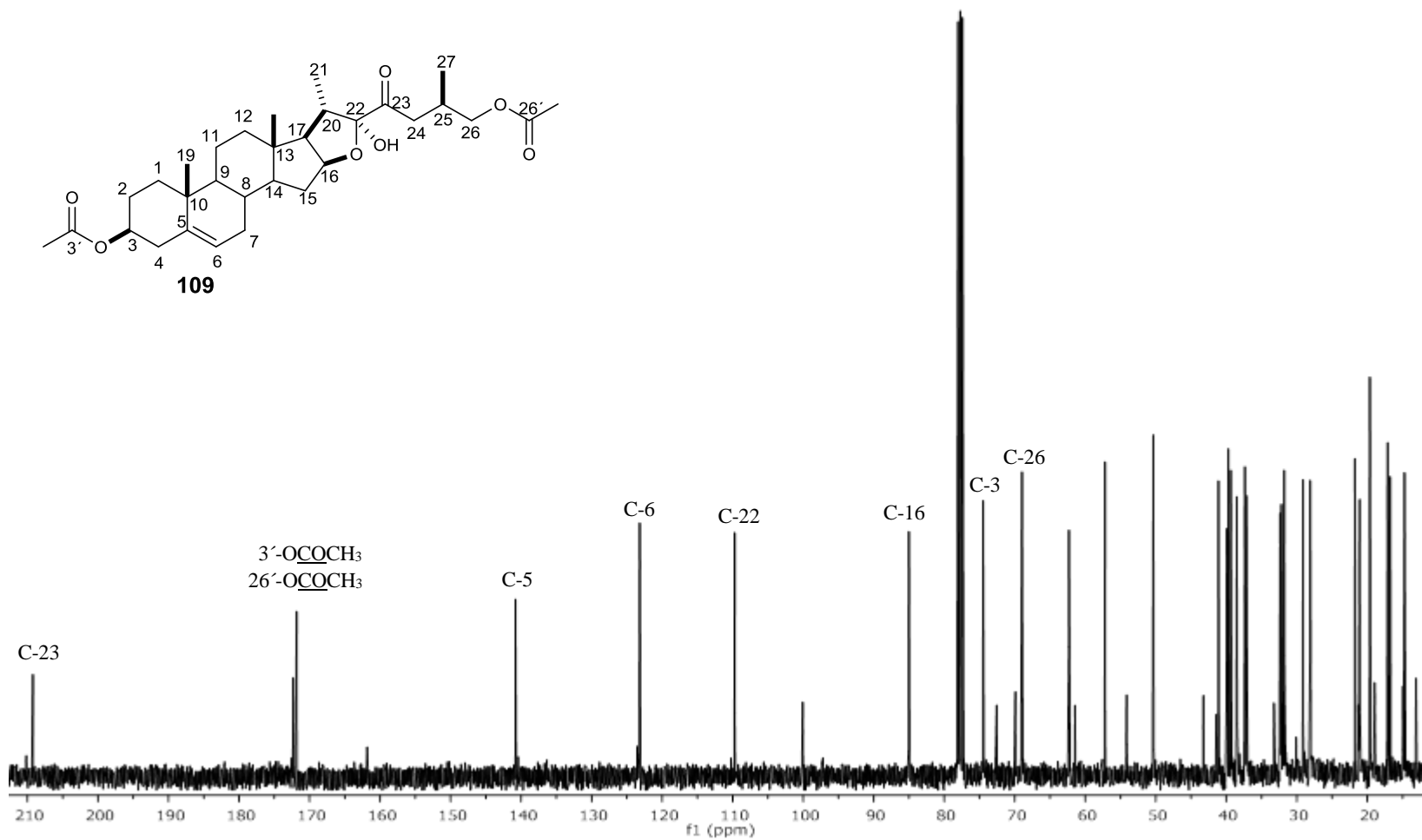


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) para **109** en CDCl_3 .

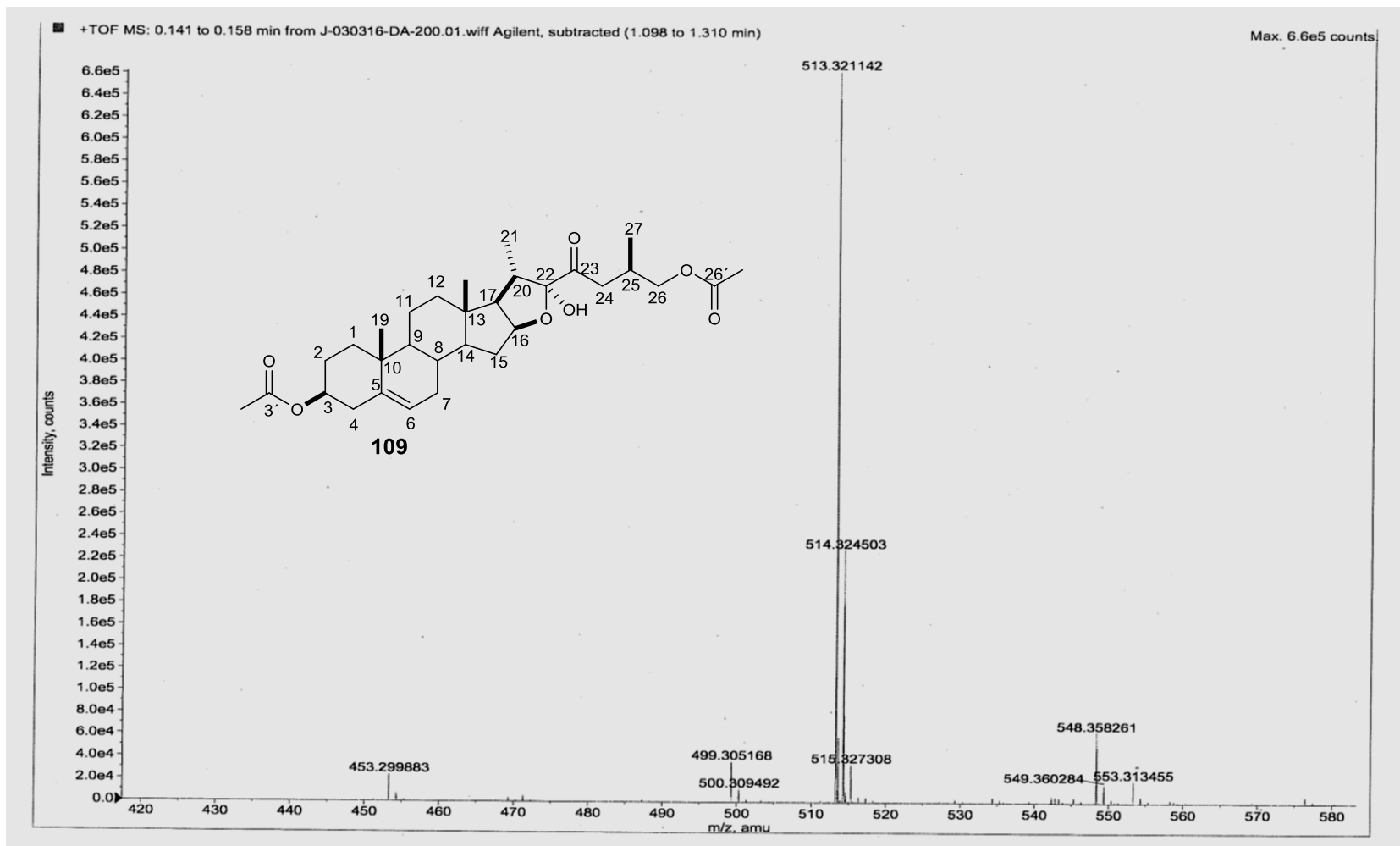


Figura 39. Espectro de MSHR para 108.

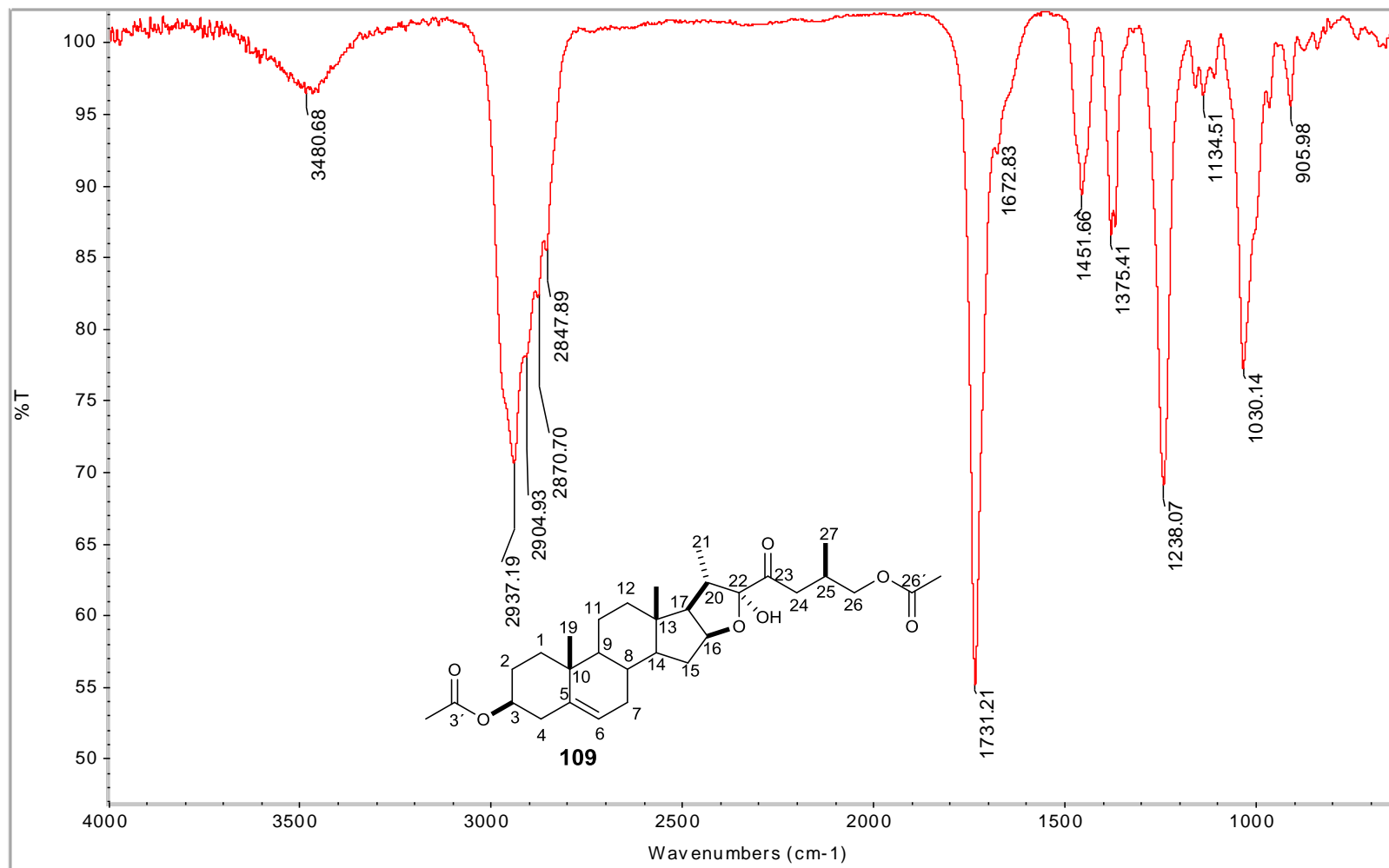


Figura 40. Espectro de IR para 109.

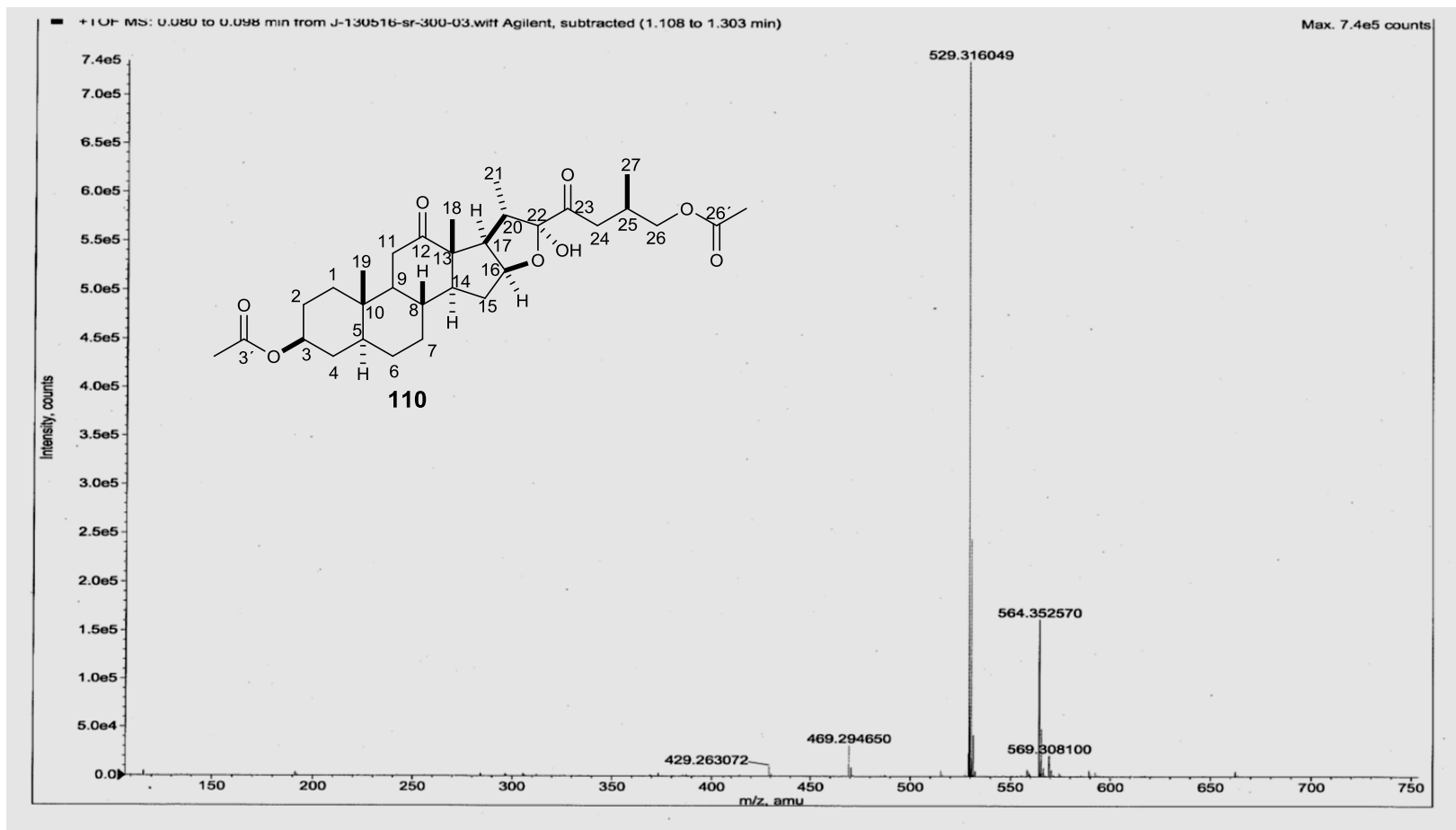


Figura 41. Espectro de HMHR para 110.

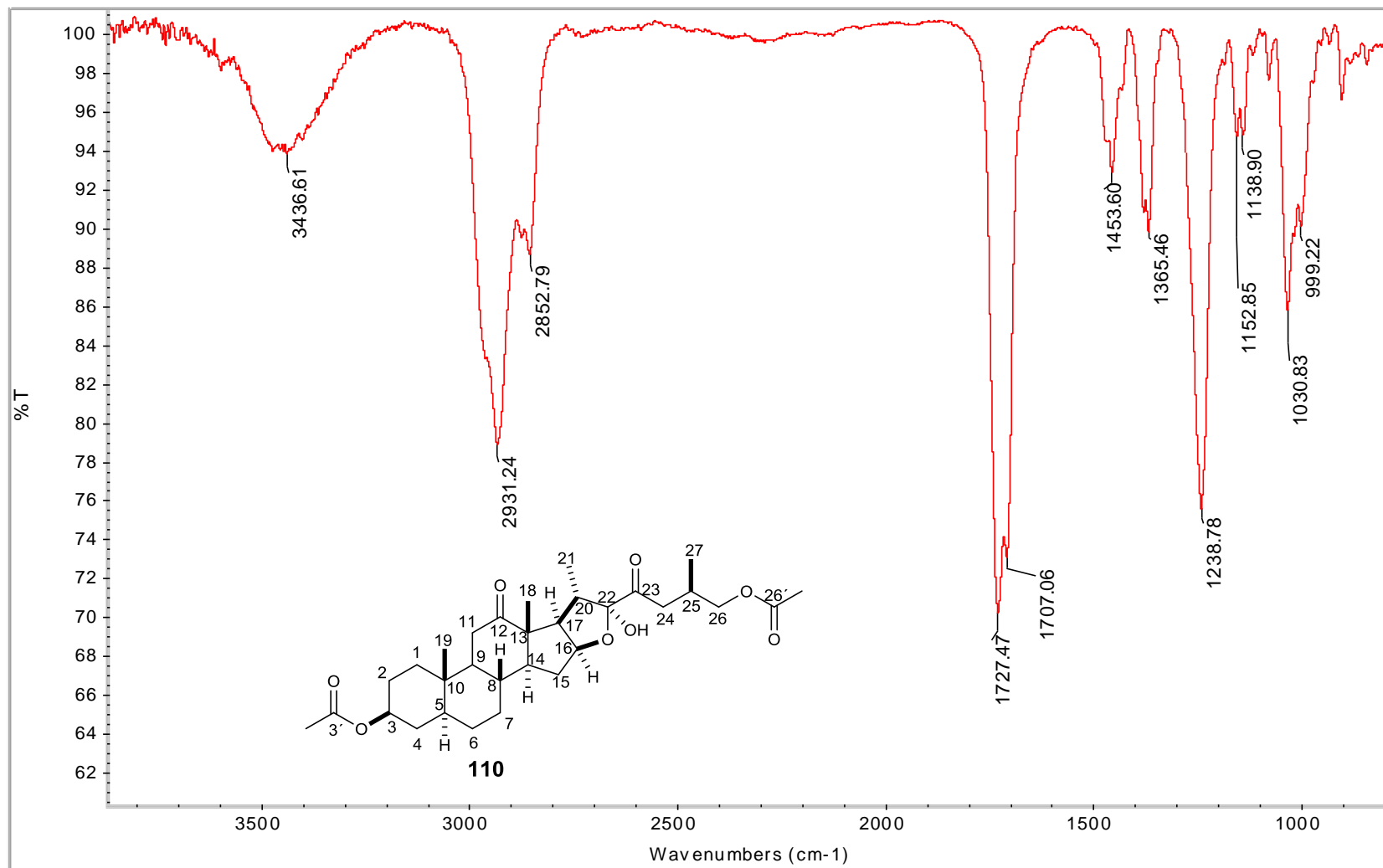


Figura 42. Espectro de IR para 110.

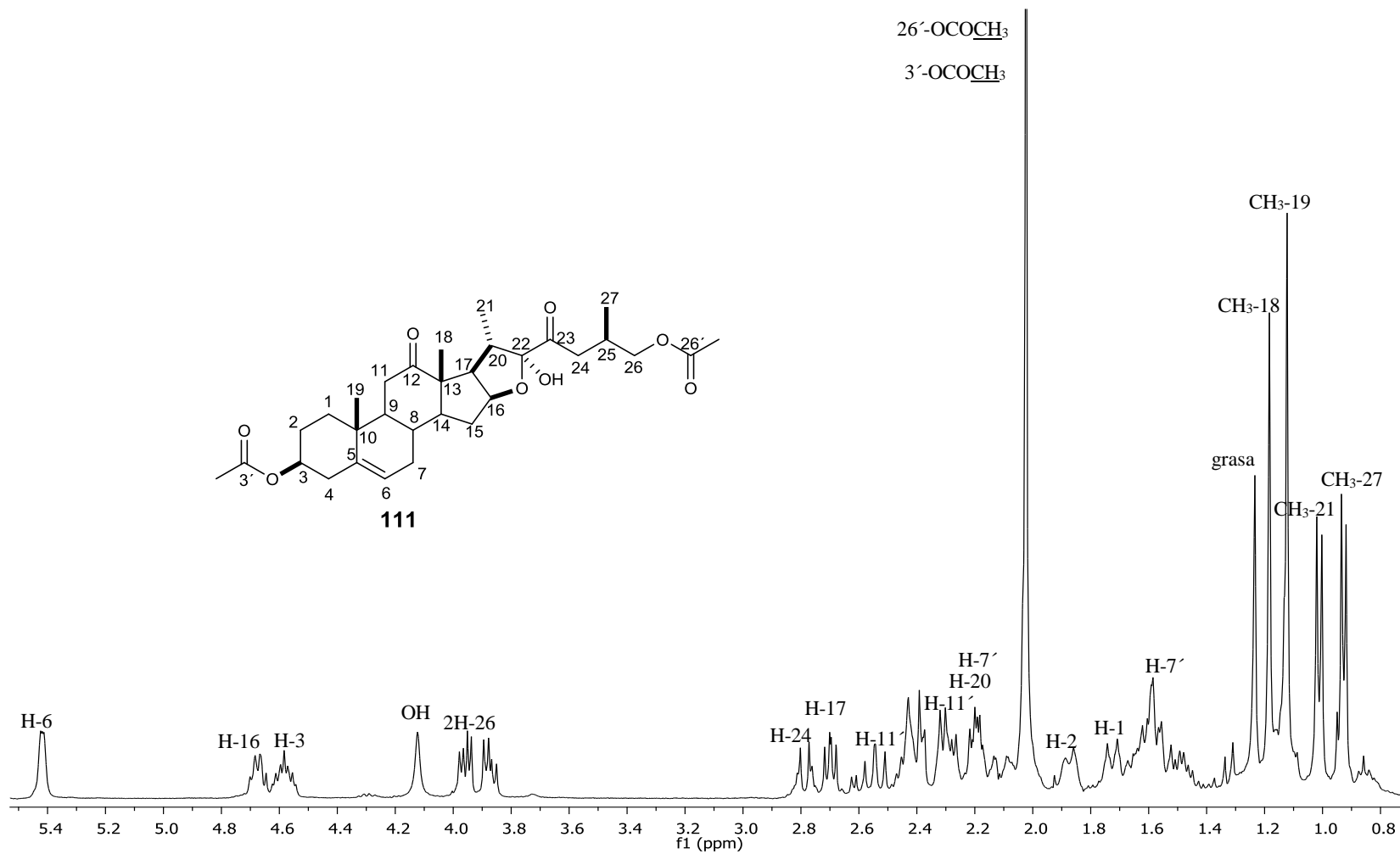


Figura 43. Espectro de RMN ¹H (400 MHz) para **111** en CDCl₃.

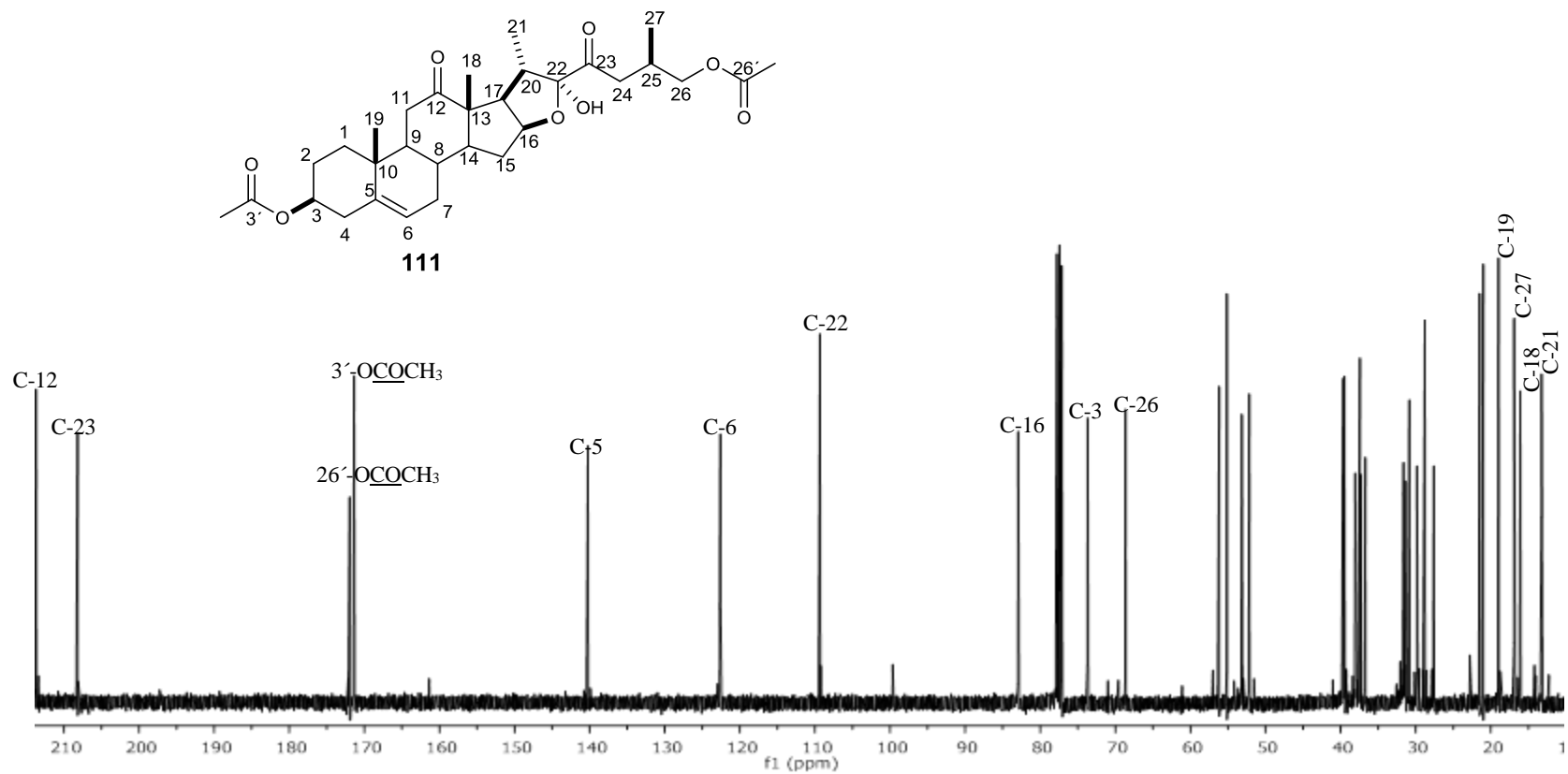


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) para **111** en CDCl_3 .

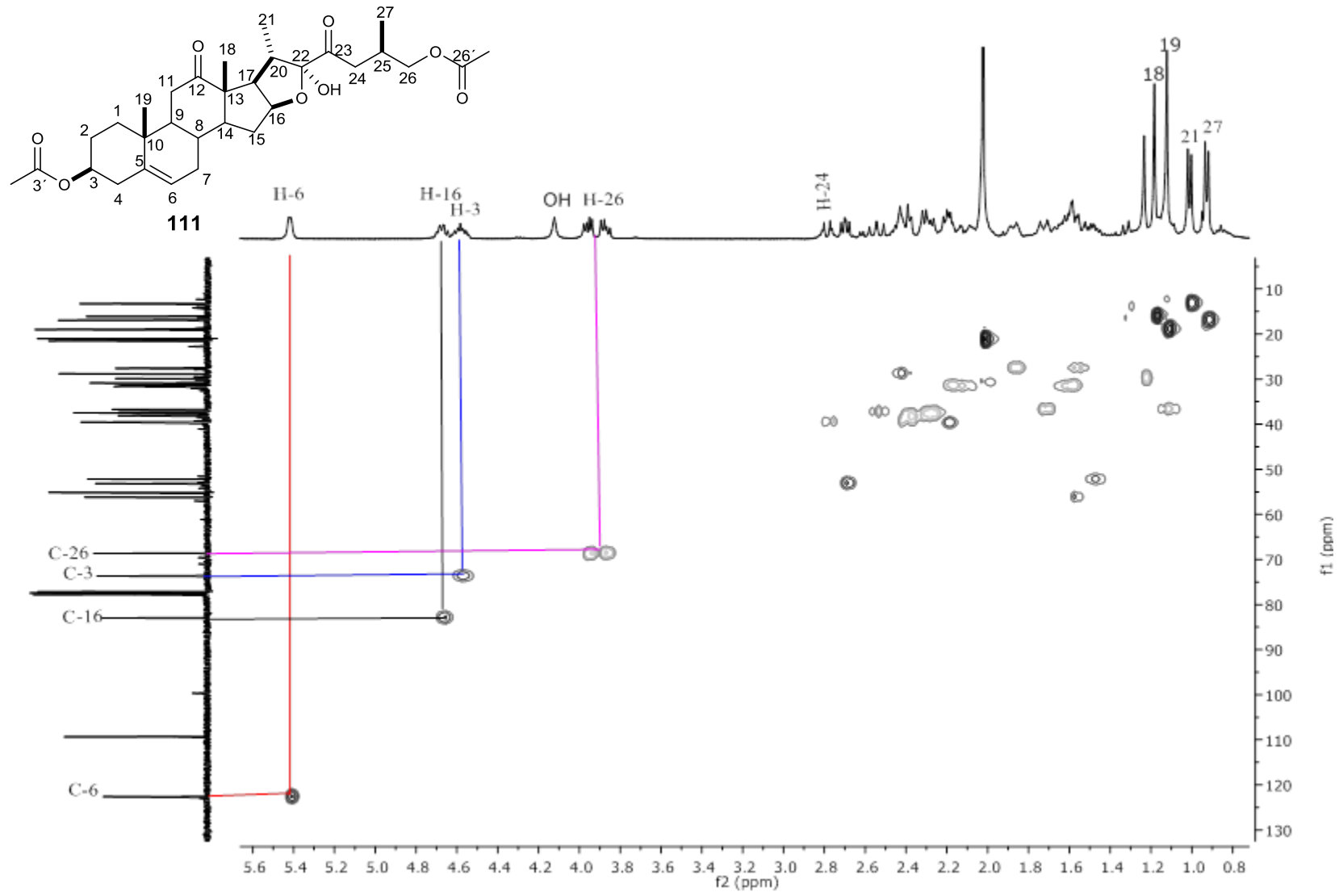


Figura 45. Espectro HSQC para **111** en CDCl₃.

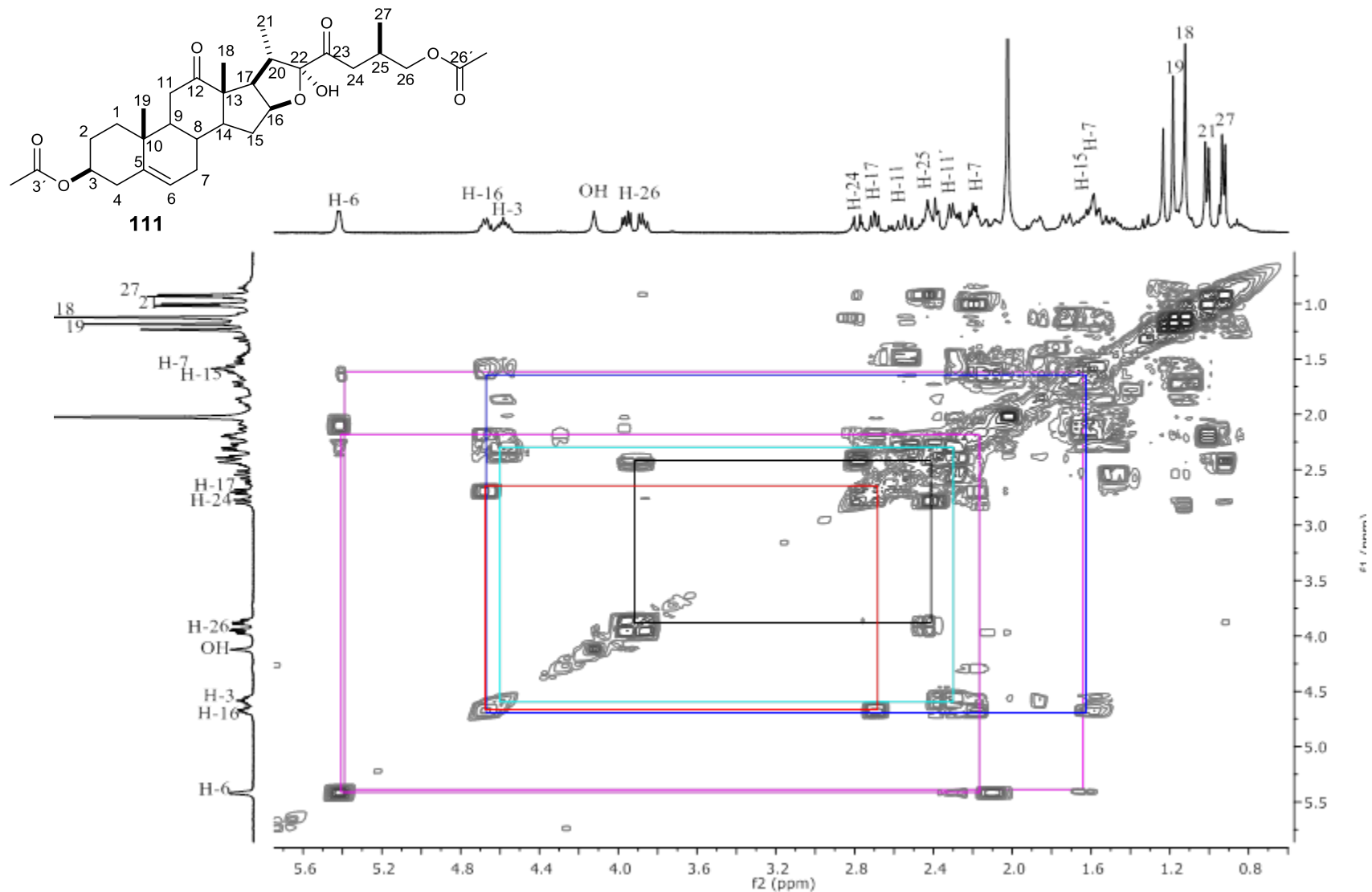


Figura 46. Espectro COSY para 111 en CDCl₃.

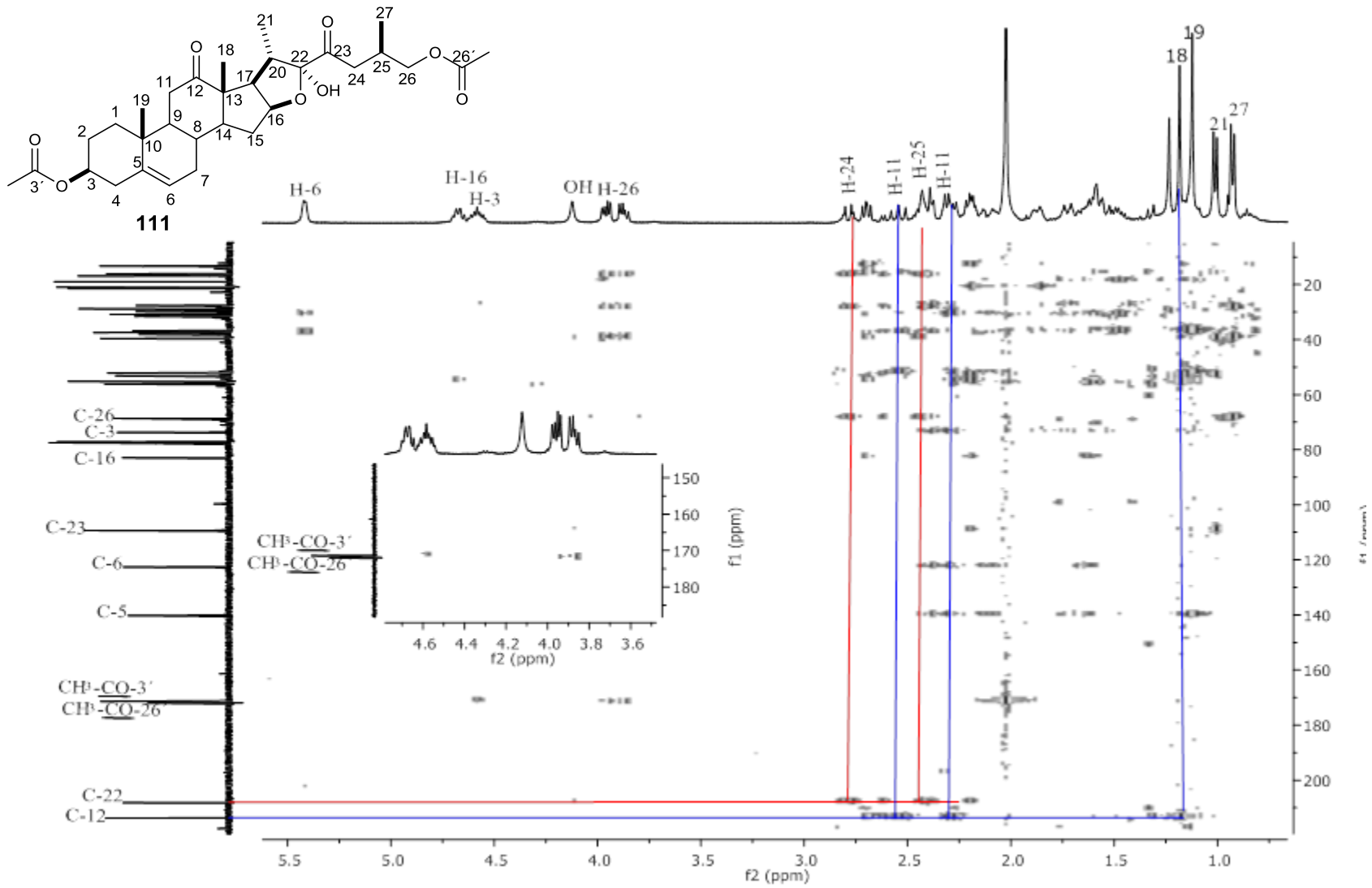


Figura 47. Espectro HMBC para 111 en CDCl_3 .

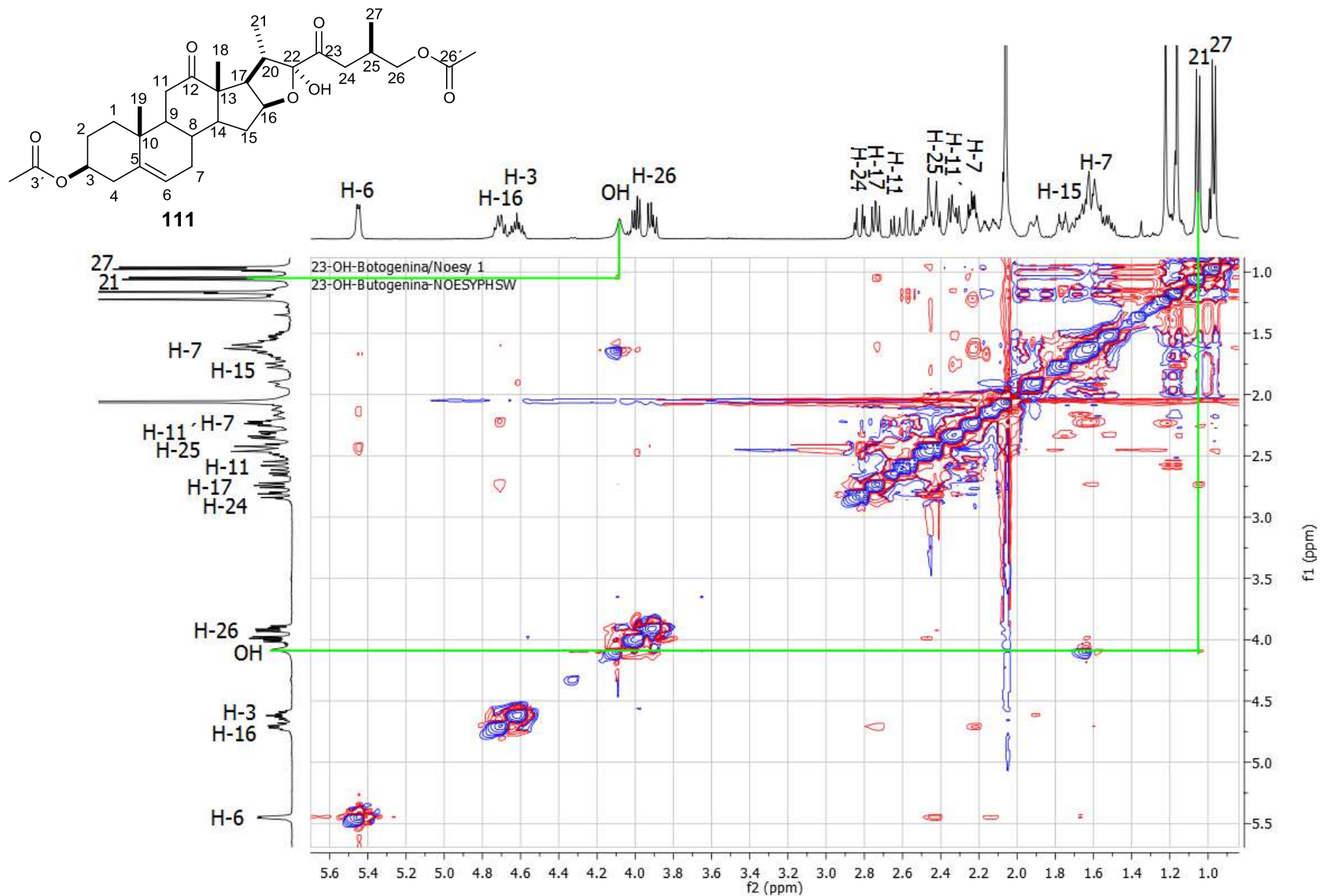


Figura 48. Espectro de NOESY (400 MHz) para **111** en CDCl₃.

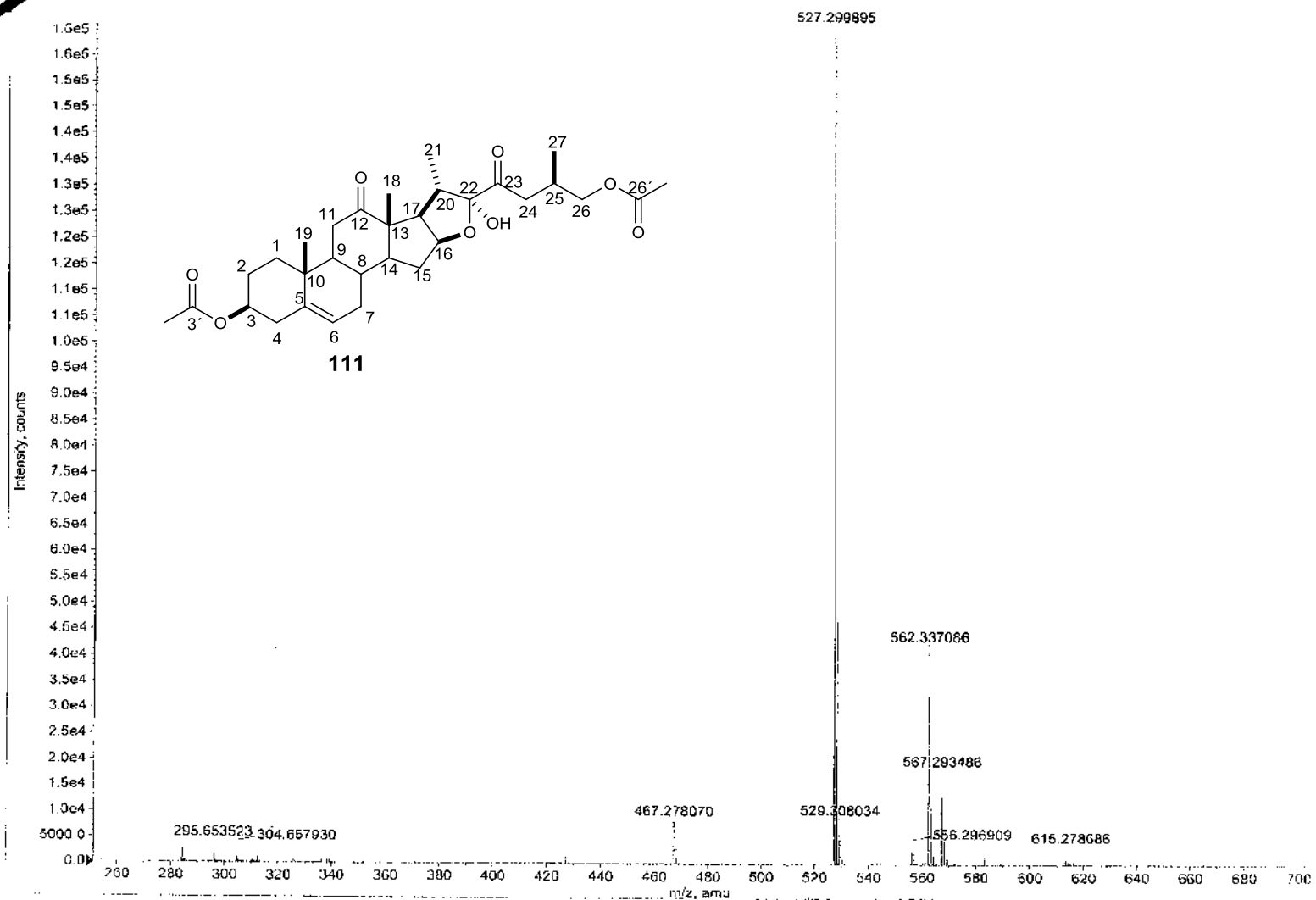


Figura 49. Espectro de MSHR para 110.

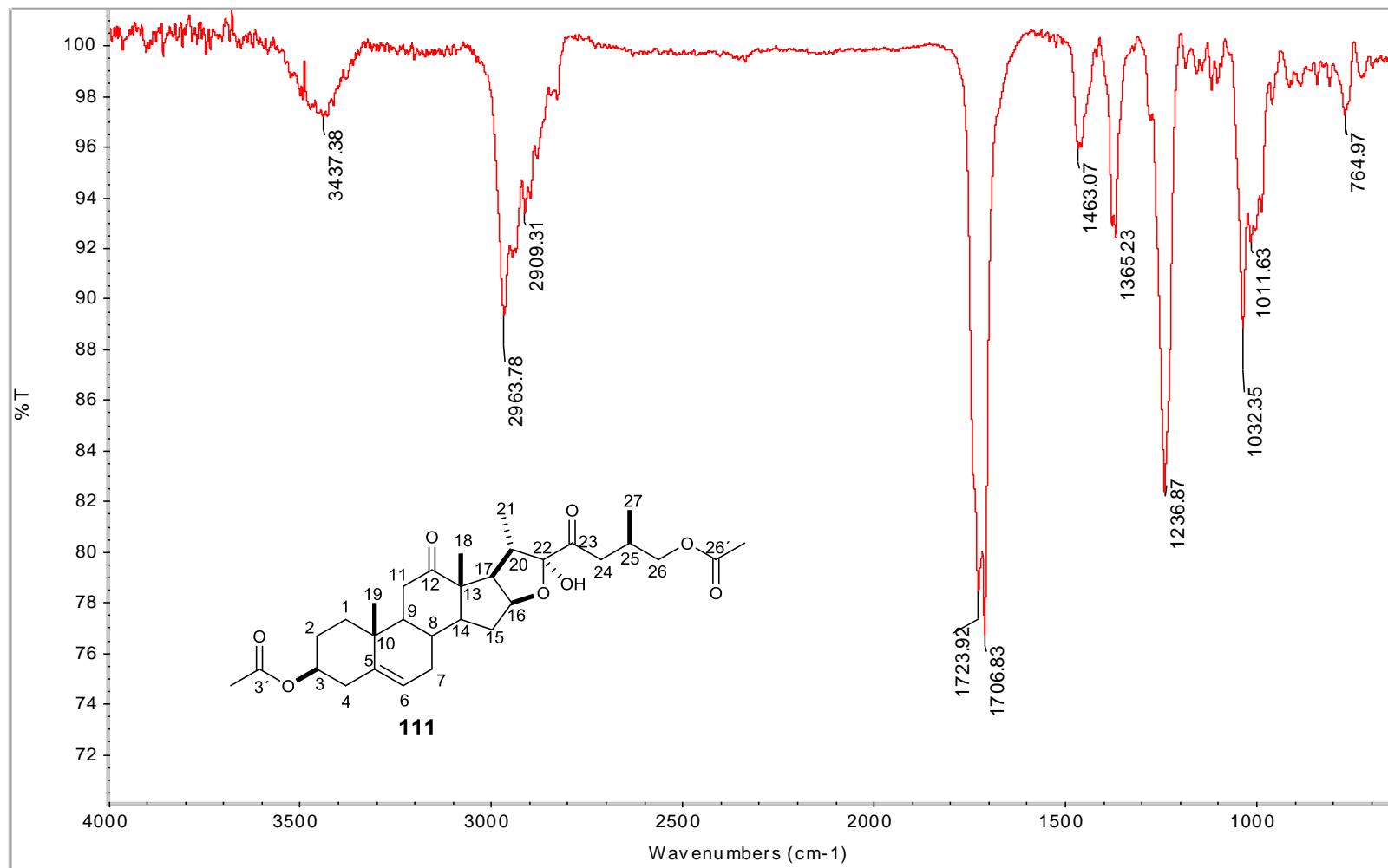


Figura 50. Espectro de IR para 111.

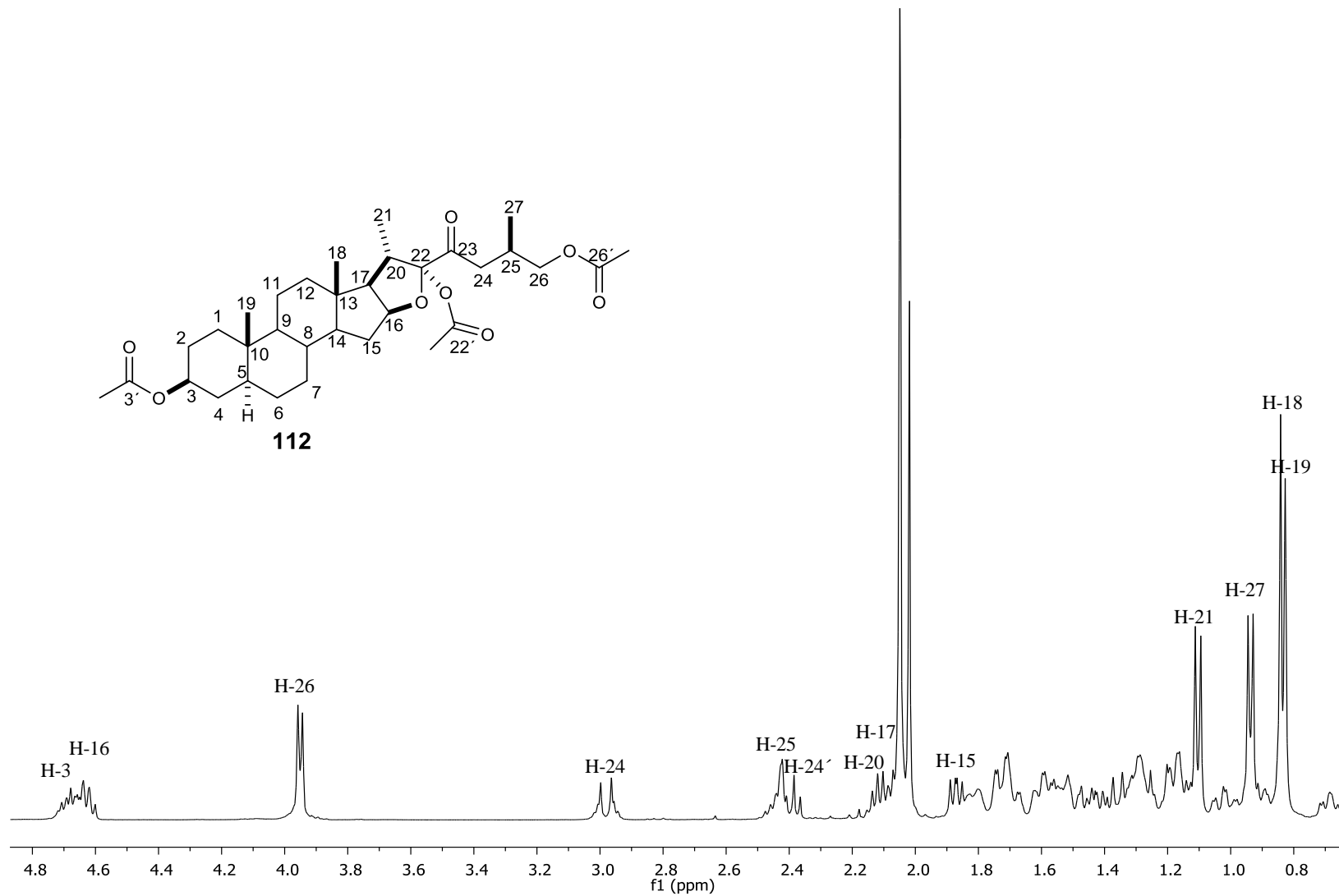


Figura 51. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de 112 en CDCl_3 .

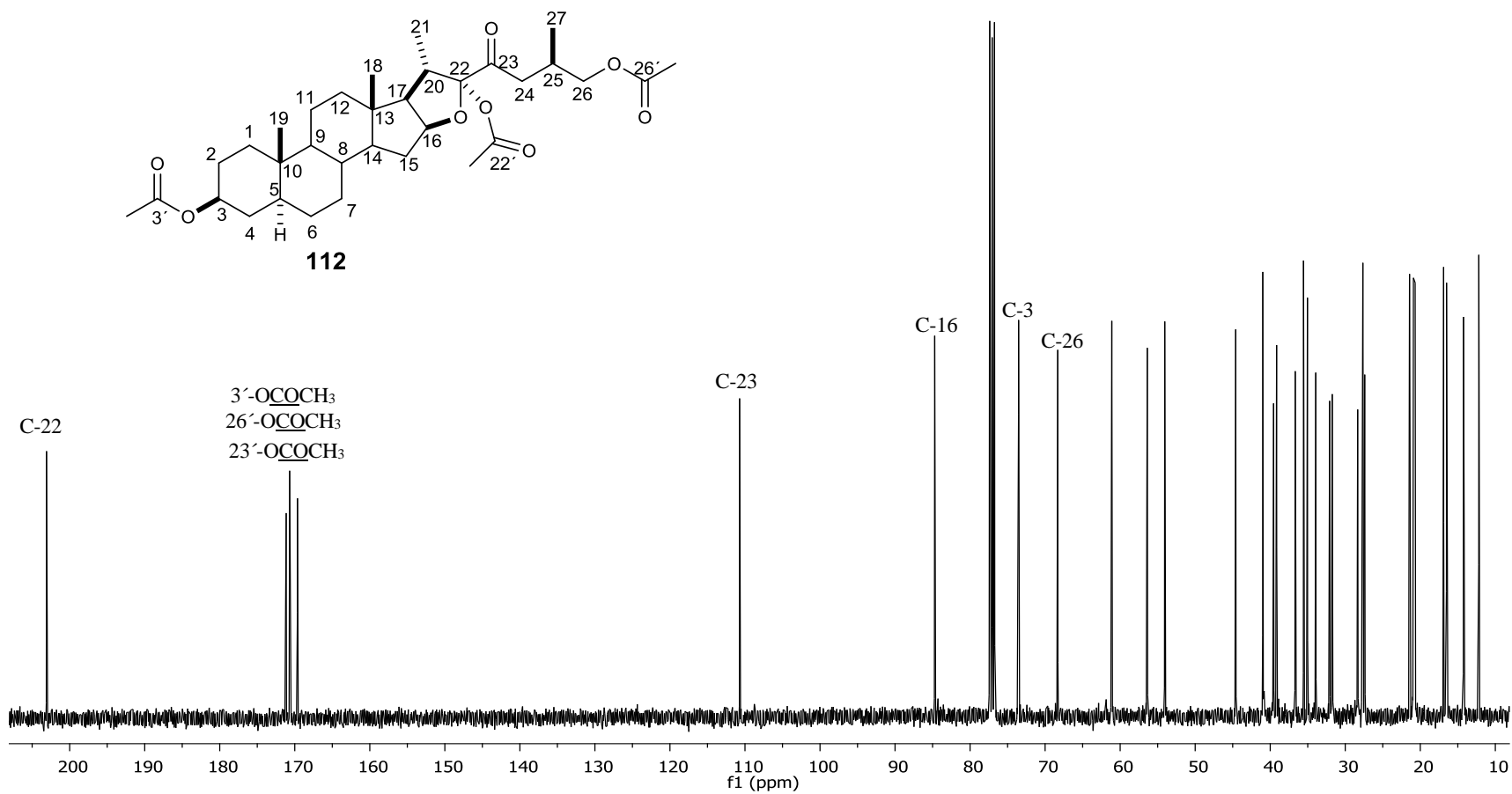


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de **112** en CDCl_3 .

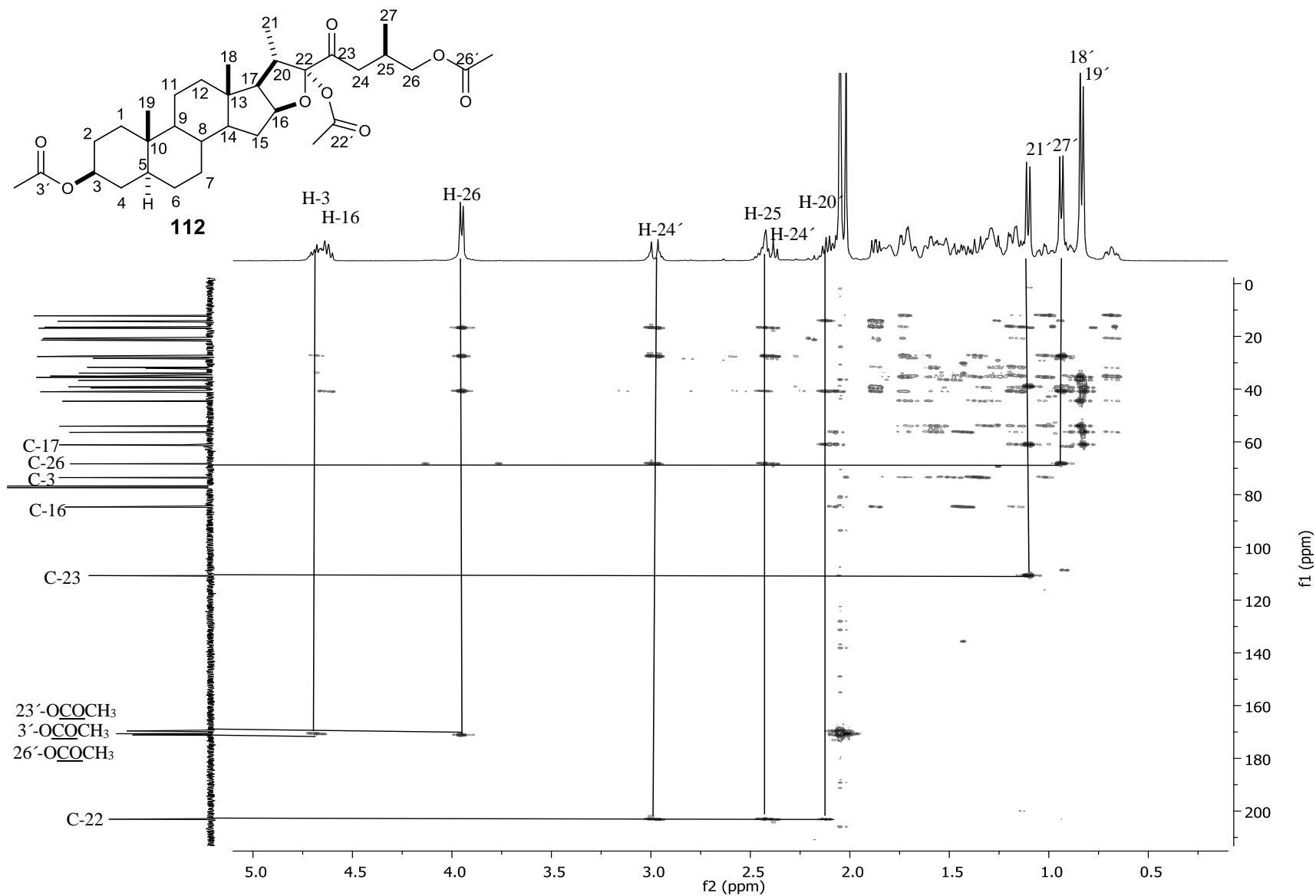


Figura 53. Espectro HMBC de **112** en CDCl₃.

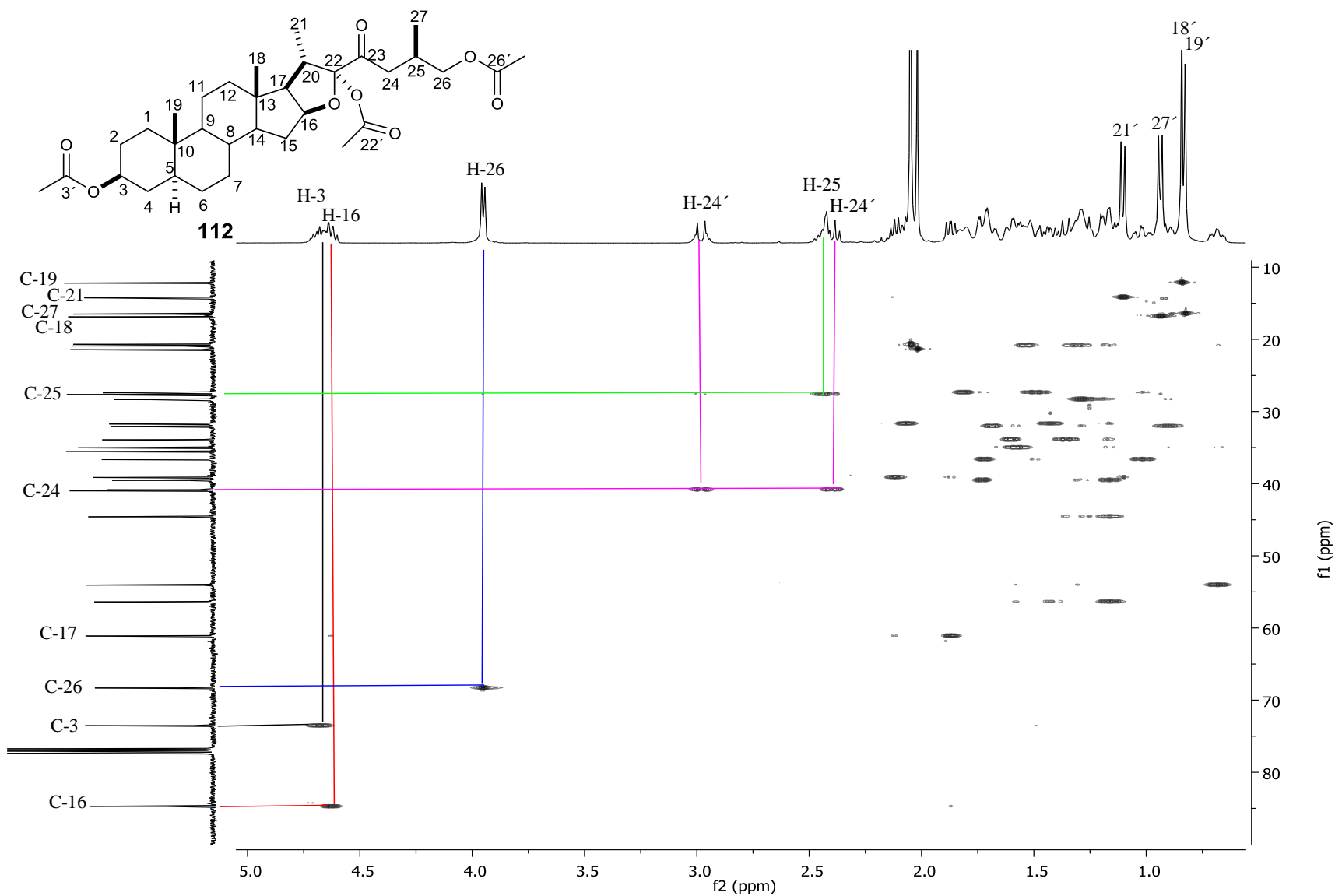


Figura 54. Espectro HSQC para **112** en CDCl_3 .

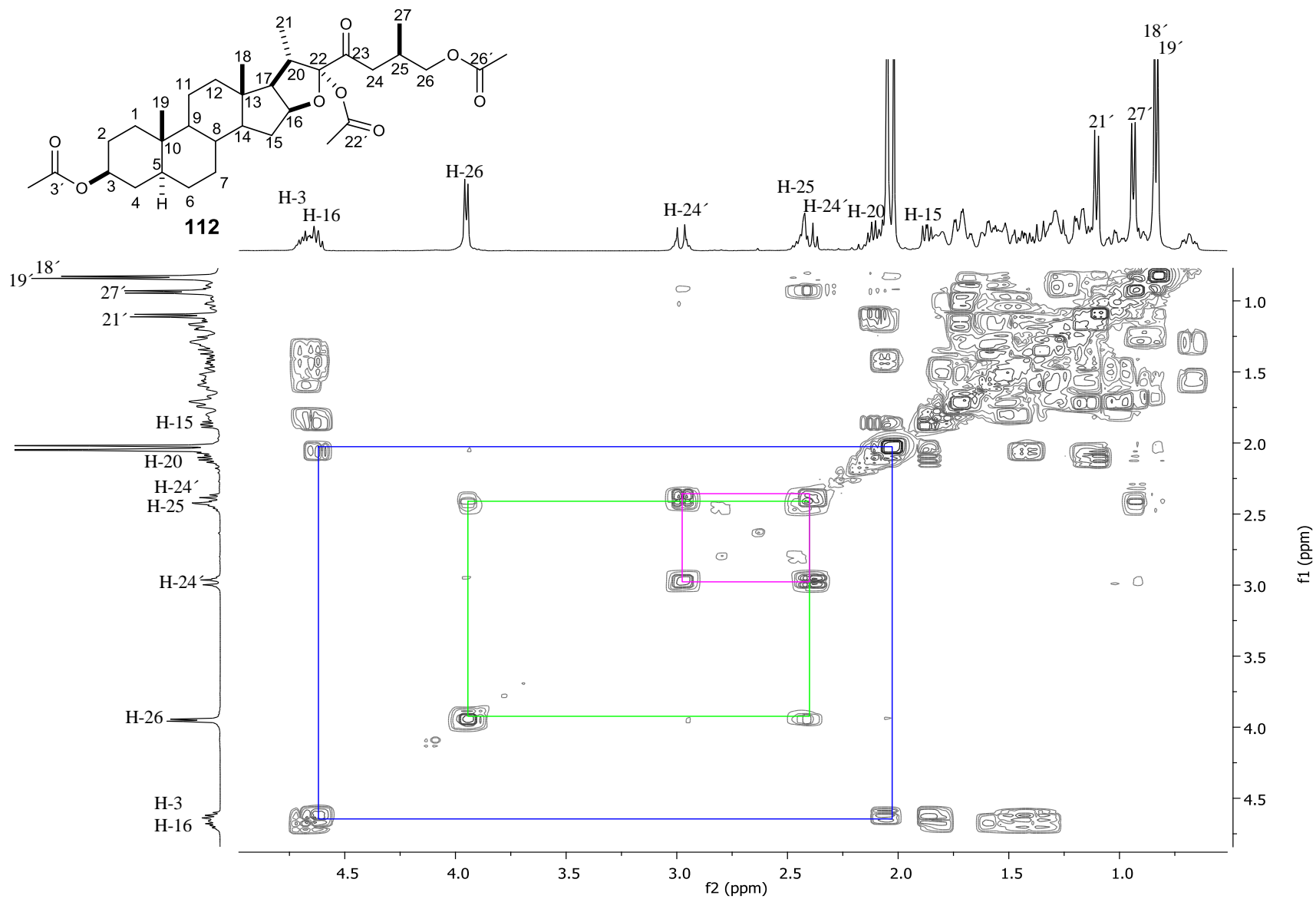


Figura 55. Espectro COSY para **112** en CDCl₃.

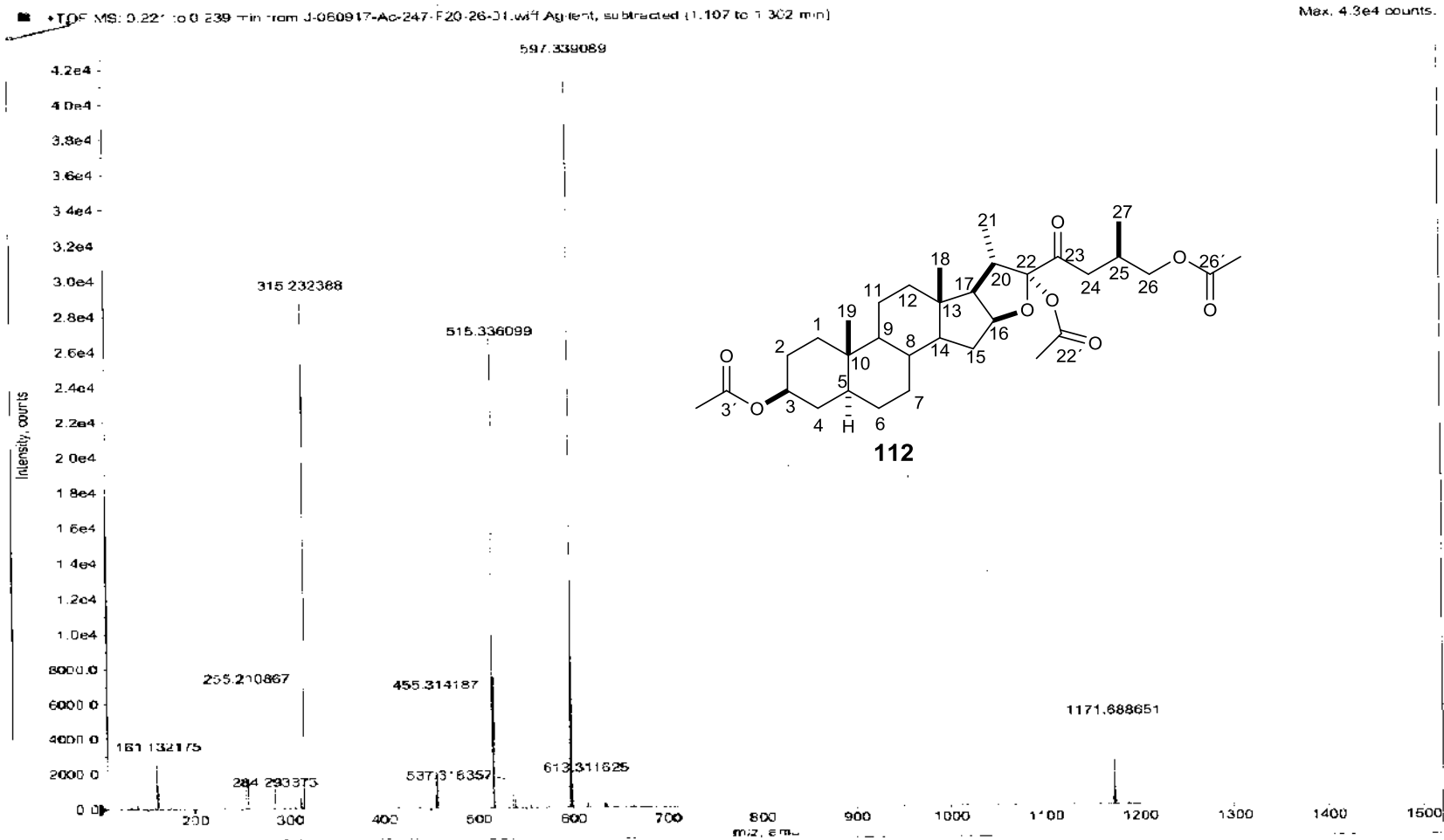


Figura 56. Espectro de MSHR para 112.

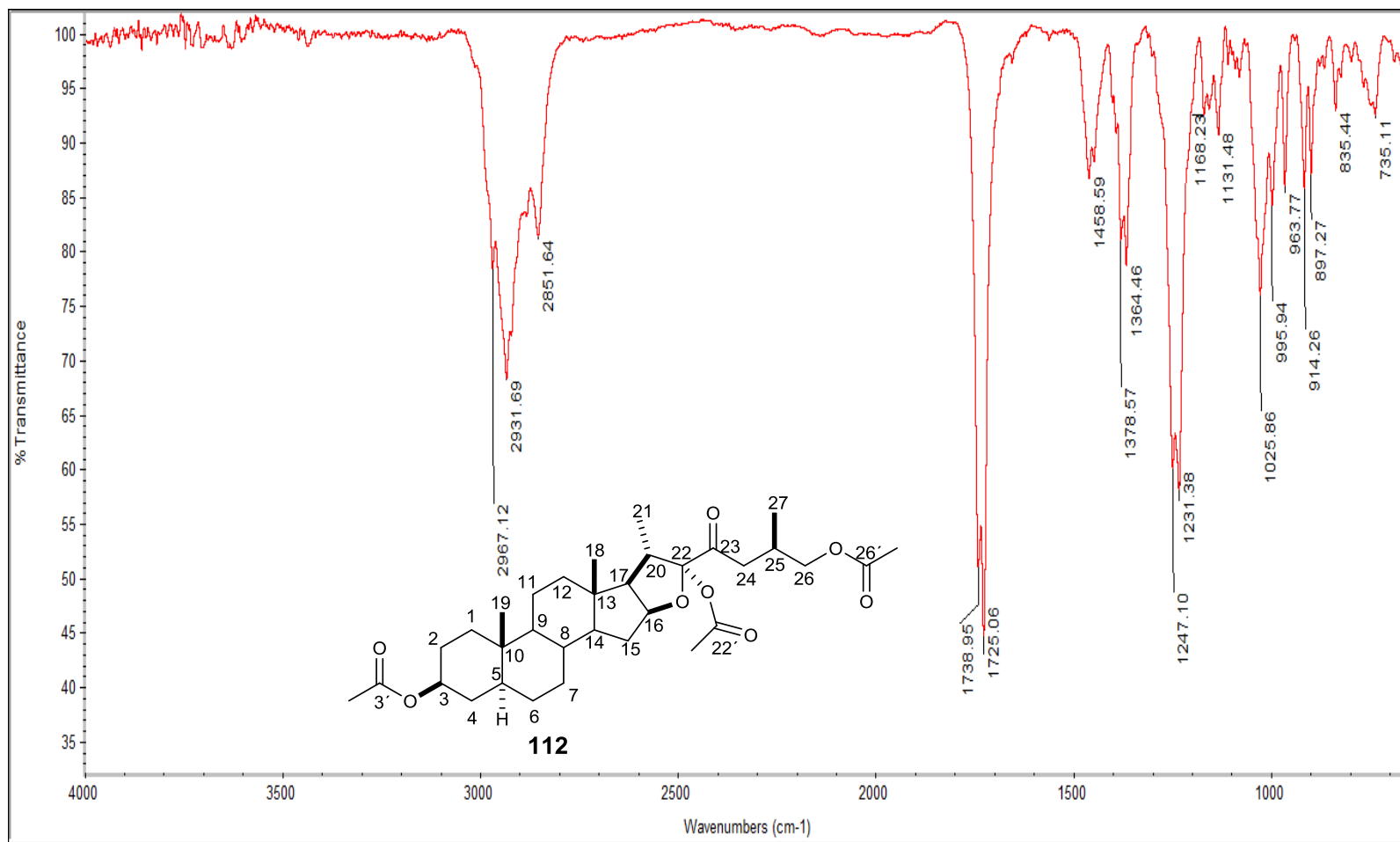


Figura 57. Espectro de IR para 112.

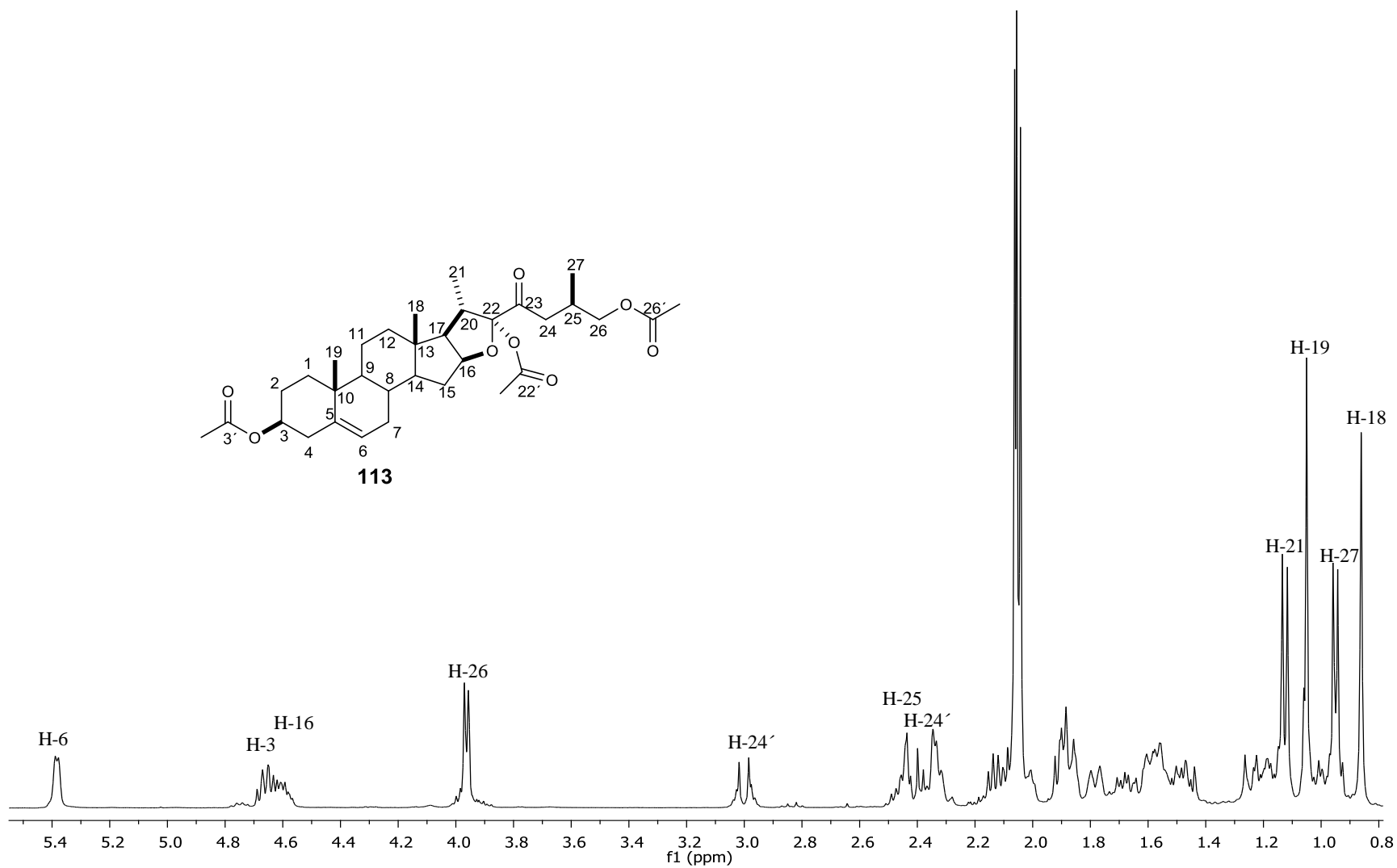


Figura 58. Espectro de RMN H^1 (400 MHz) para **113** en CDCl_3 .

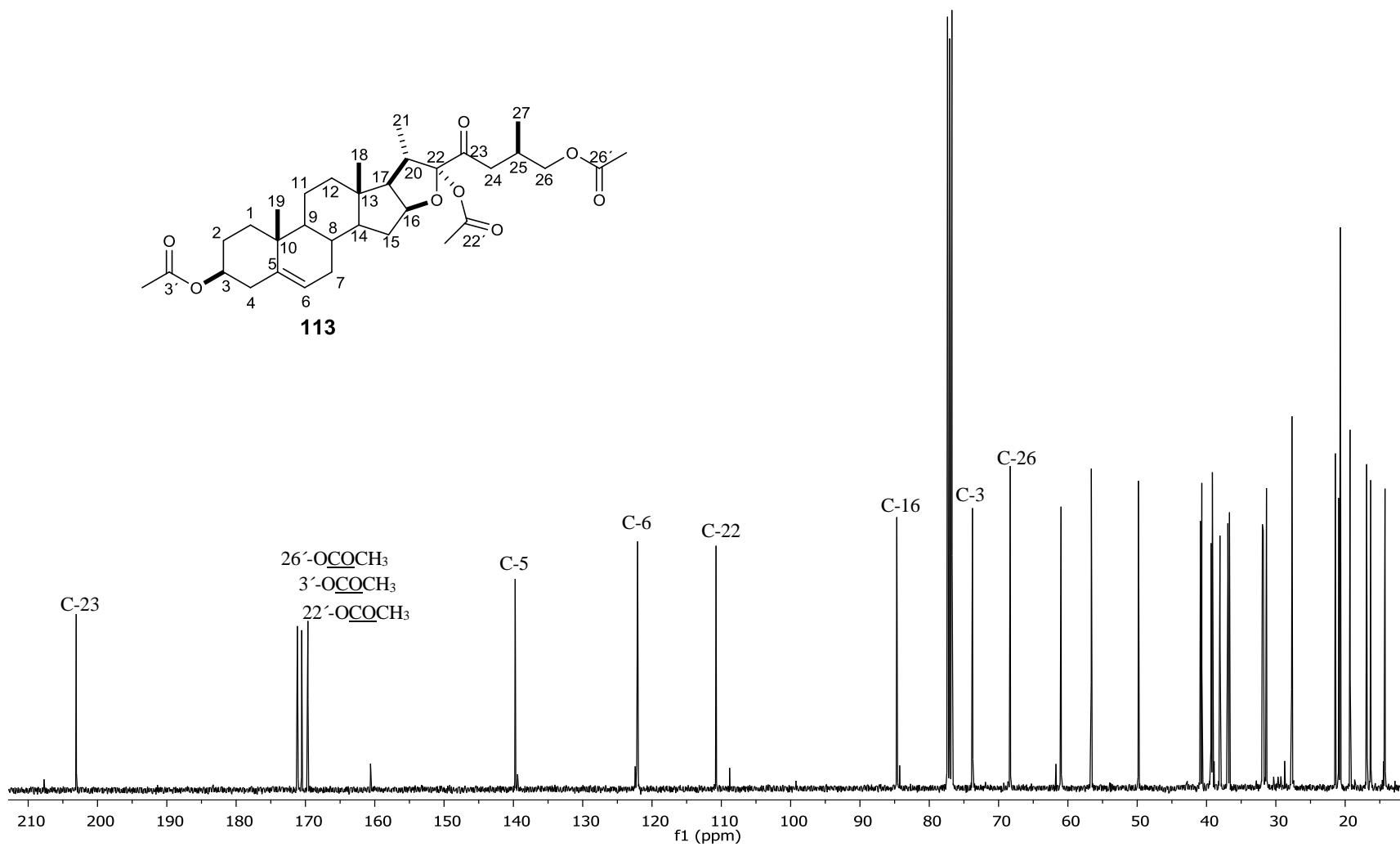


Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) para **113** en CDCl_3 .

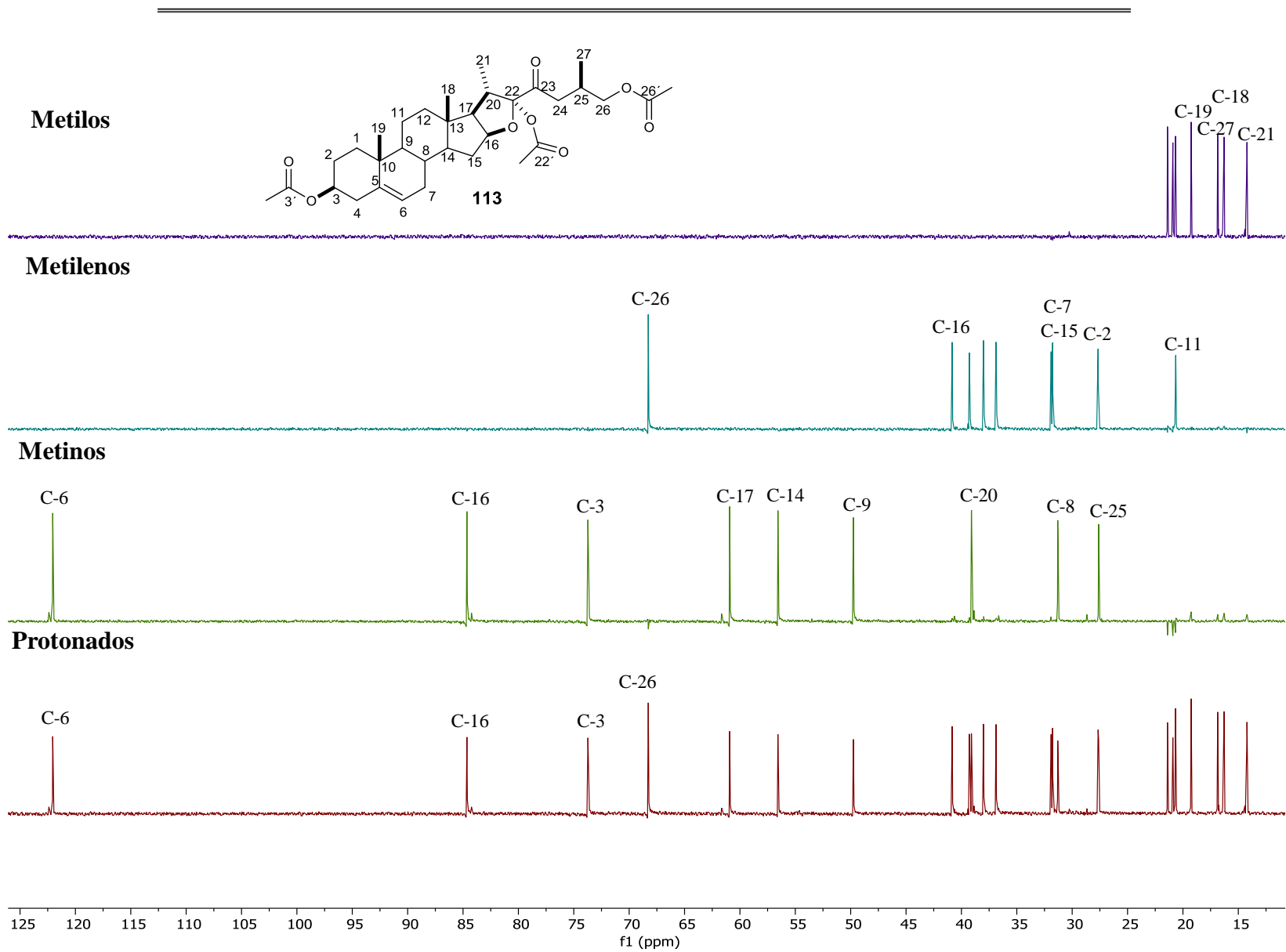


Figura 60. Espectro de DEPT (100 MHz) de **113** en CDCl_3 .

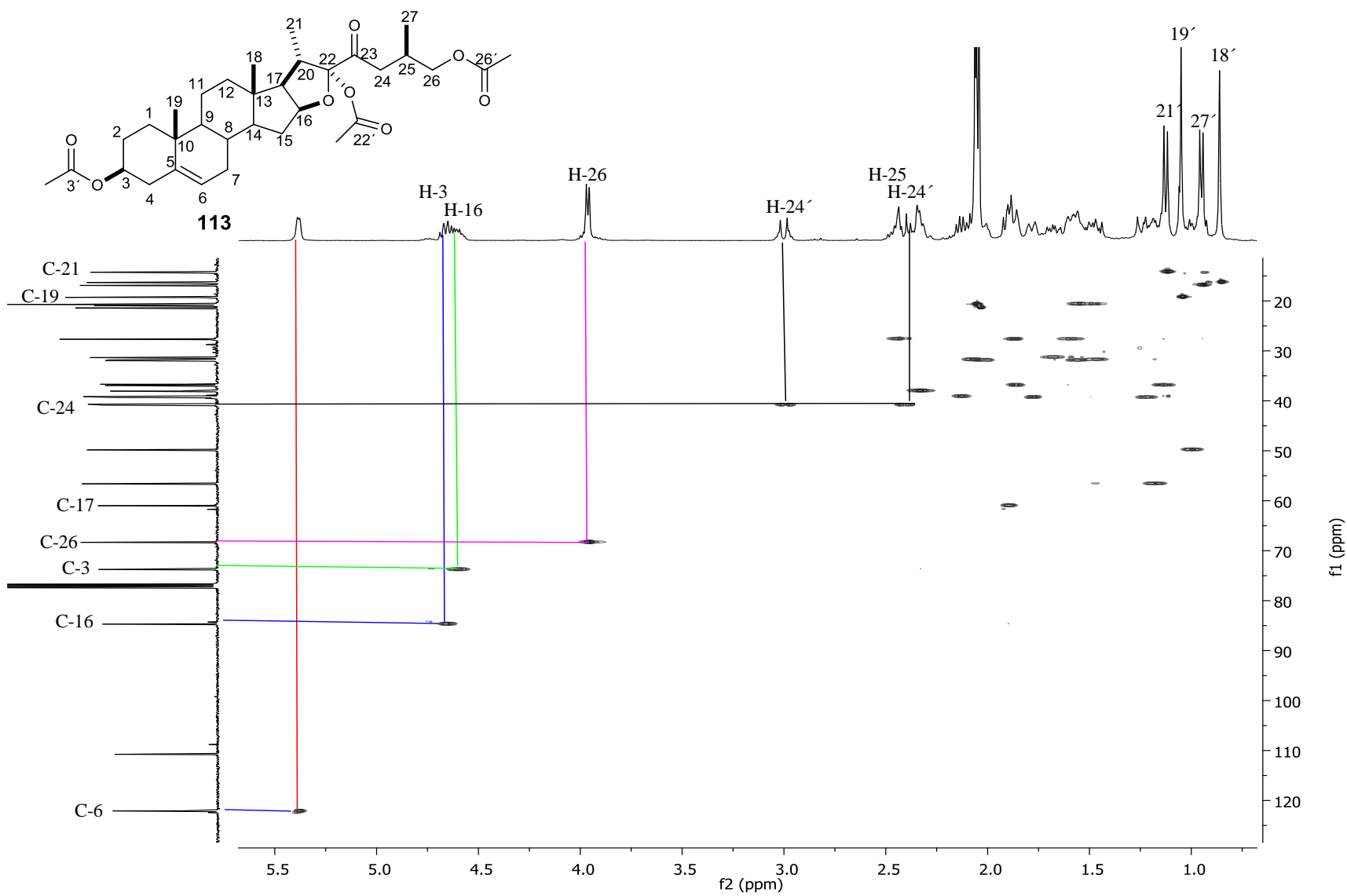


Figura 61. Espectro HSQC para **113** en CDCl_3

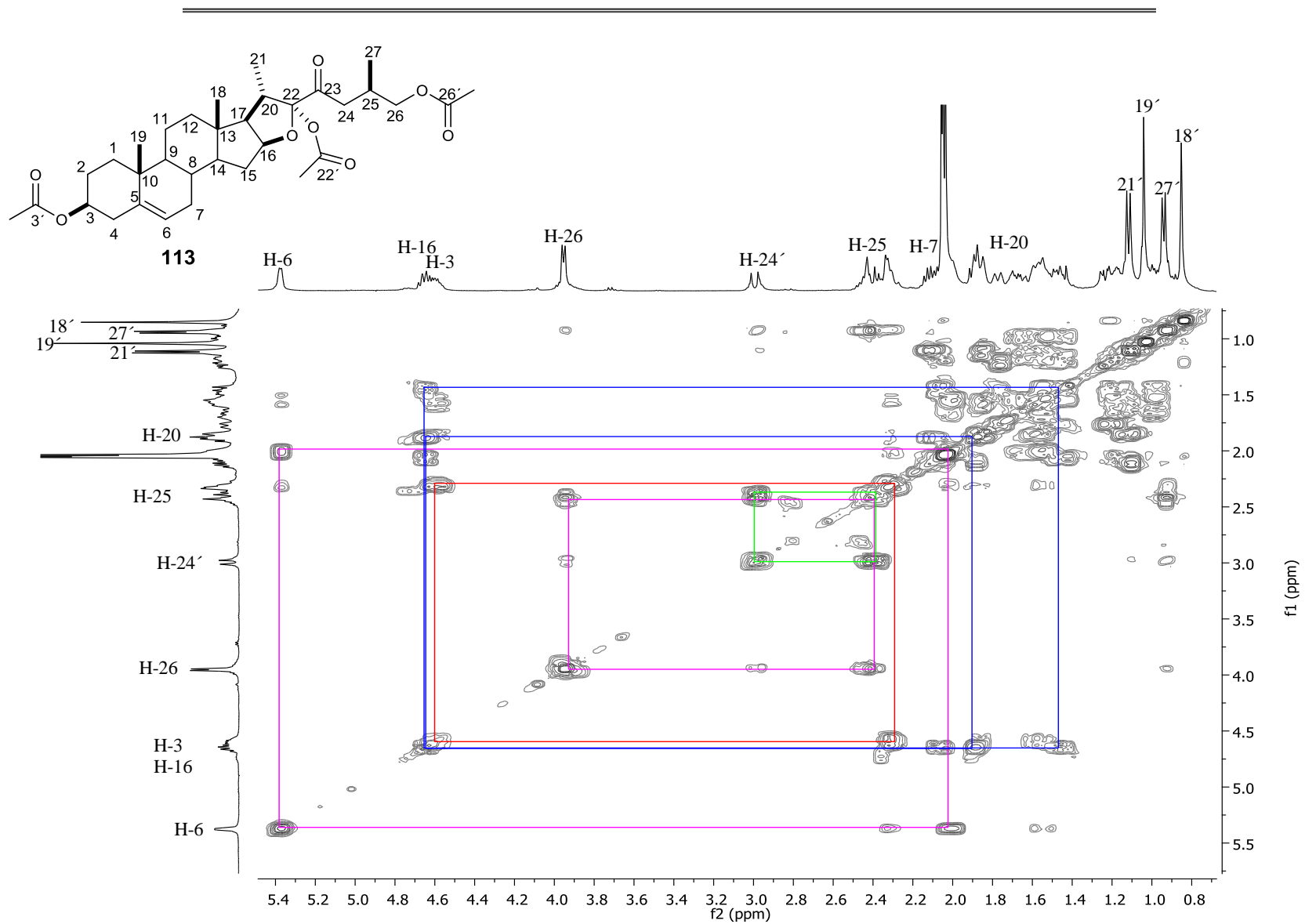


Figura 62. Espectro COSY para **113** en CDCl₃.

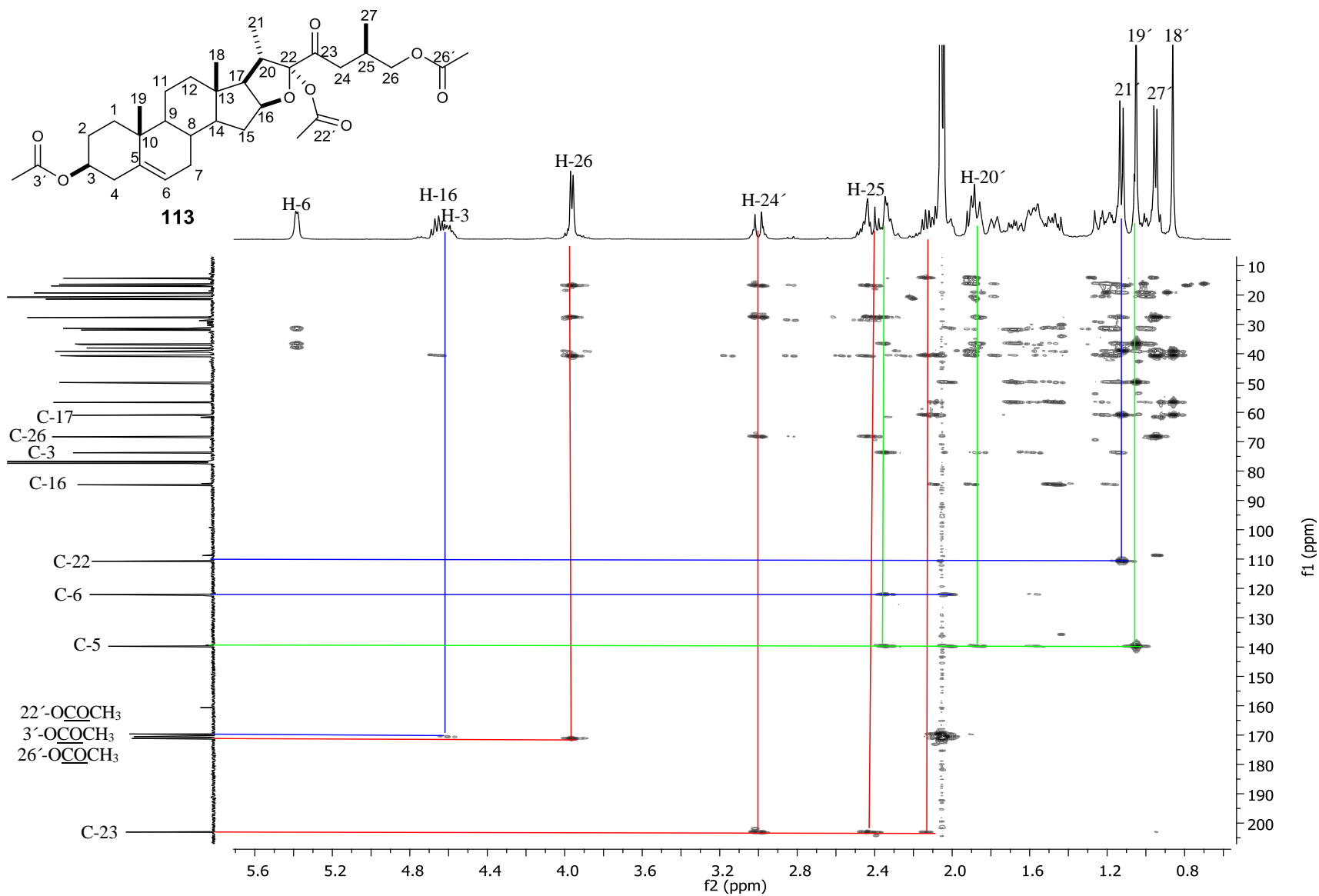


Figura 63. Espectro HMBC para **113** en CDCl₃.

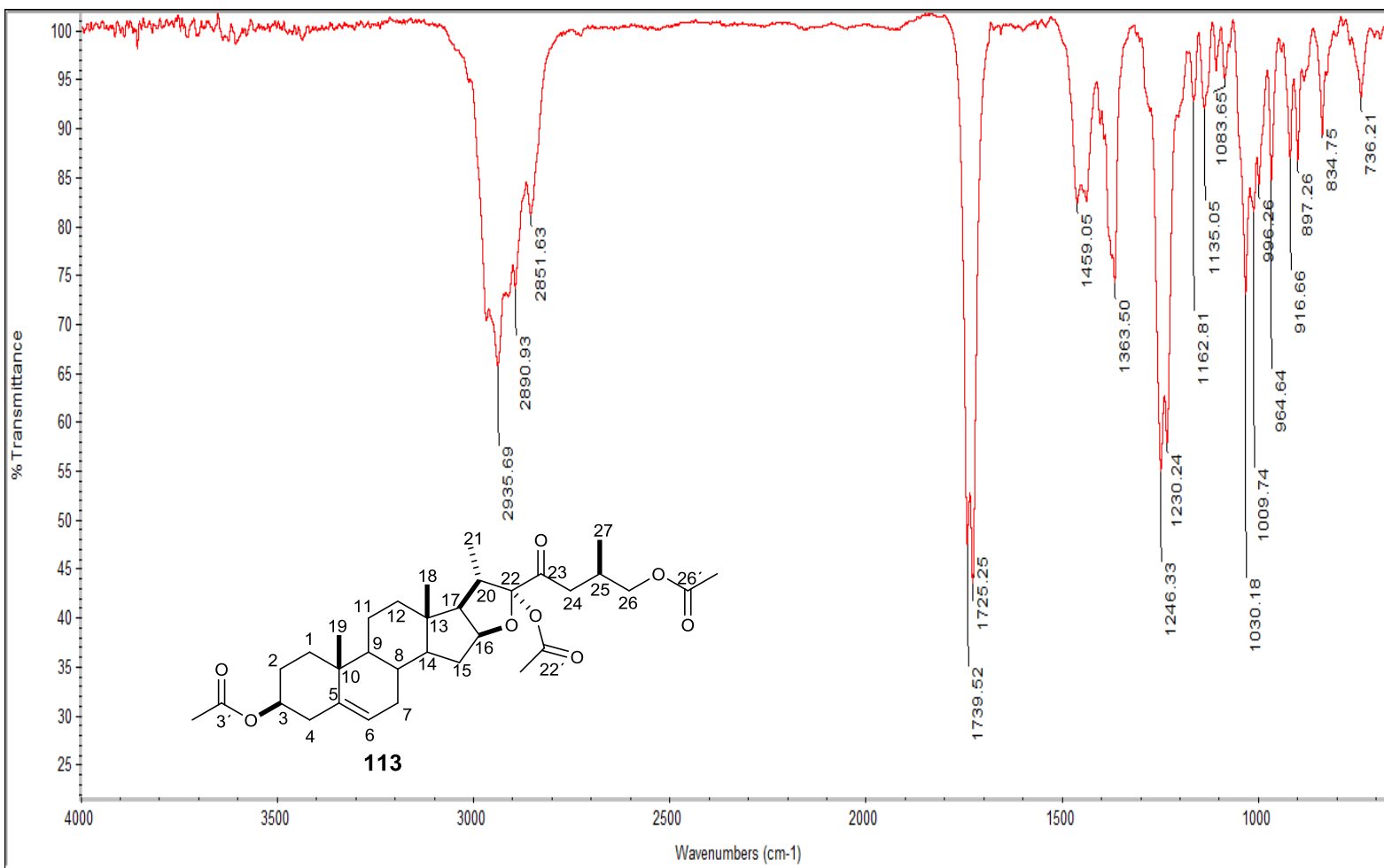


Figura 65. Espectro IR para 113.

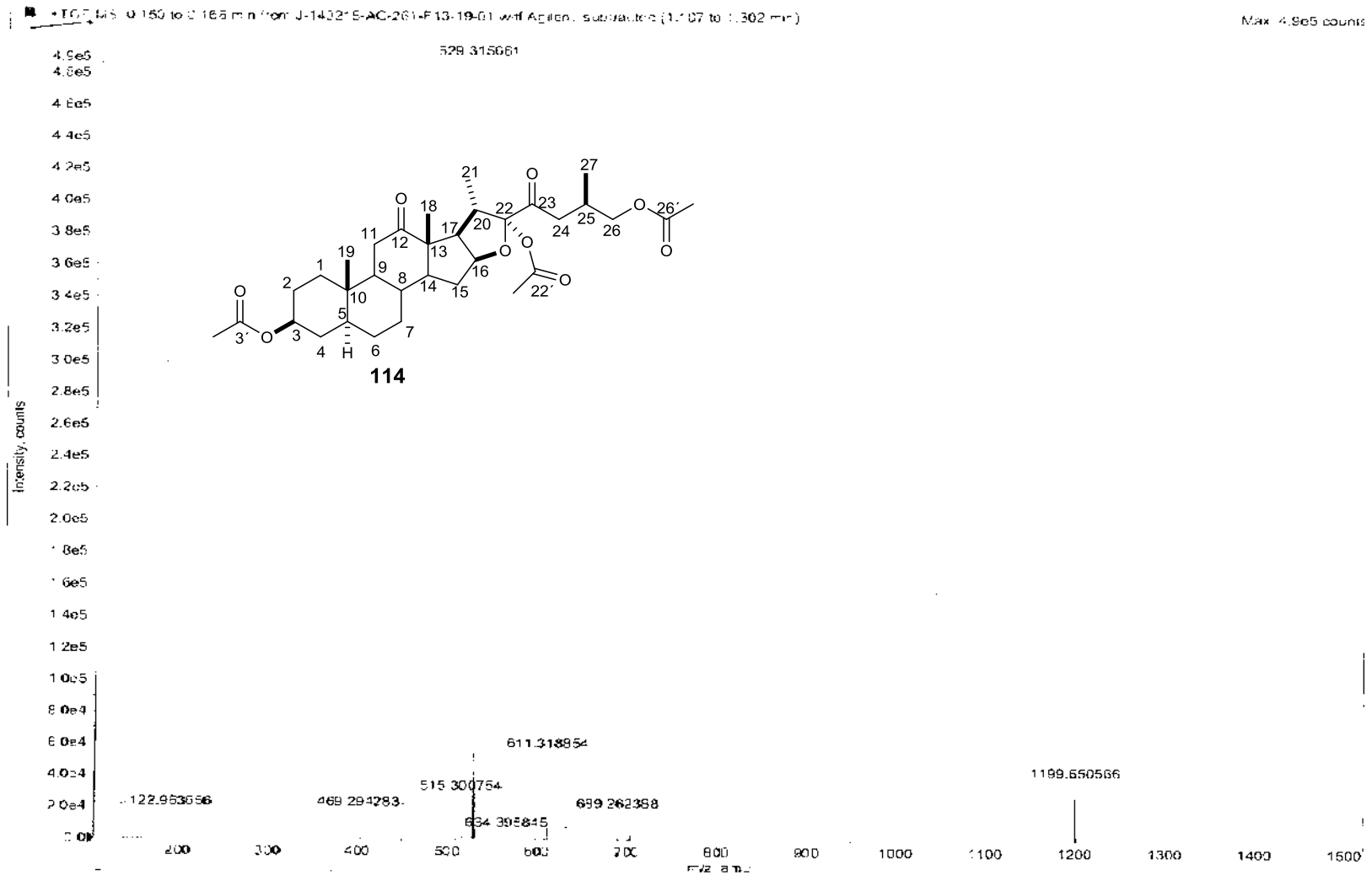


Figura 66. Espectro de MSHR para 114.

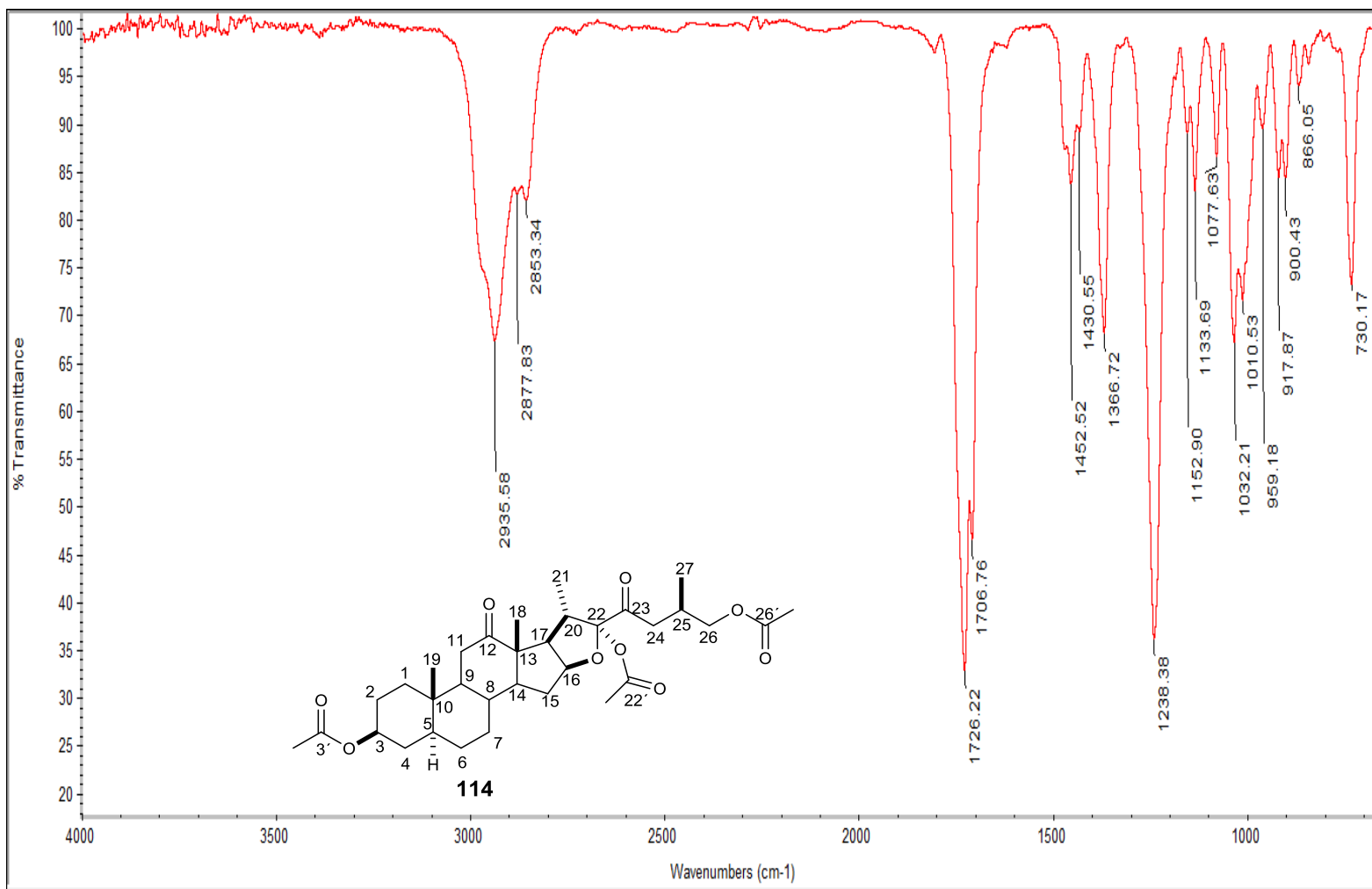


Figura 67. Espectro IR para 114.

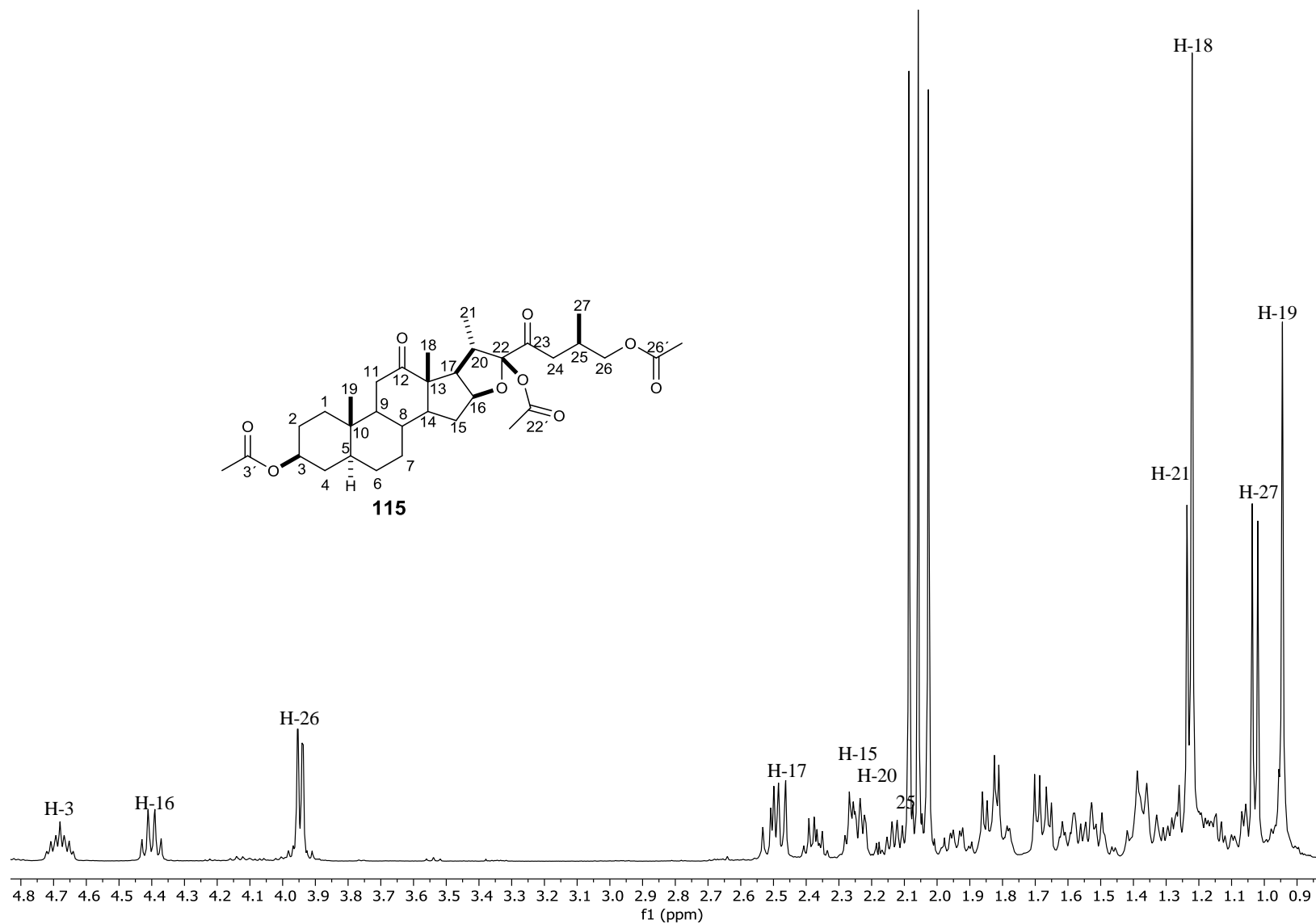


Figura 68. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de **115** en CDCl_3 .

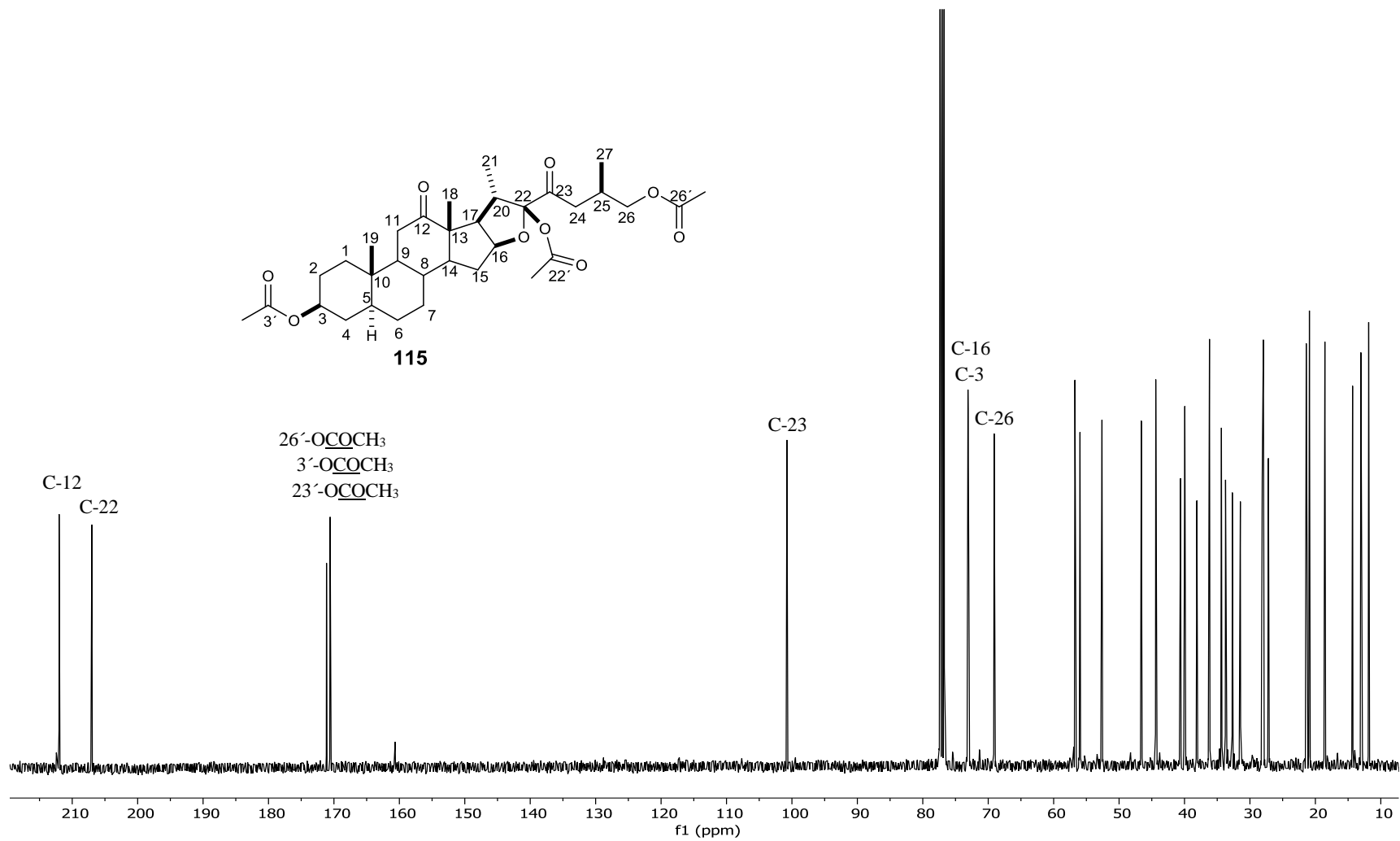


Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de **115** en CDCl_3 .

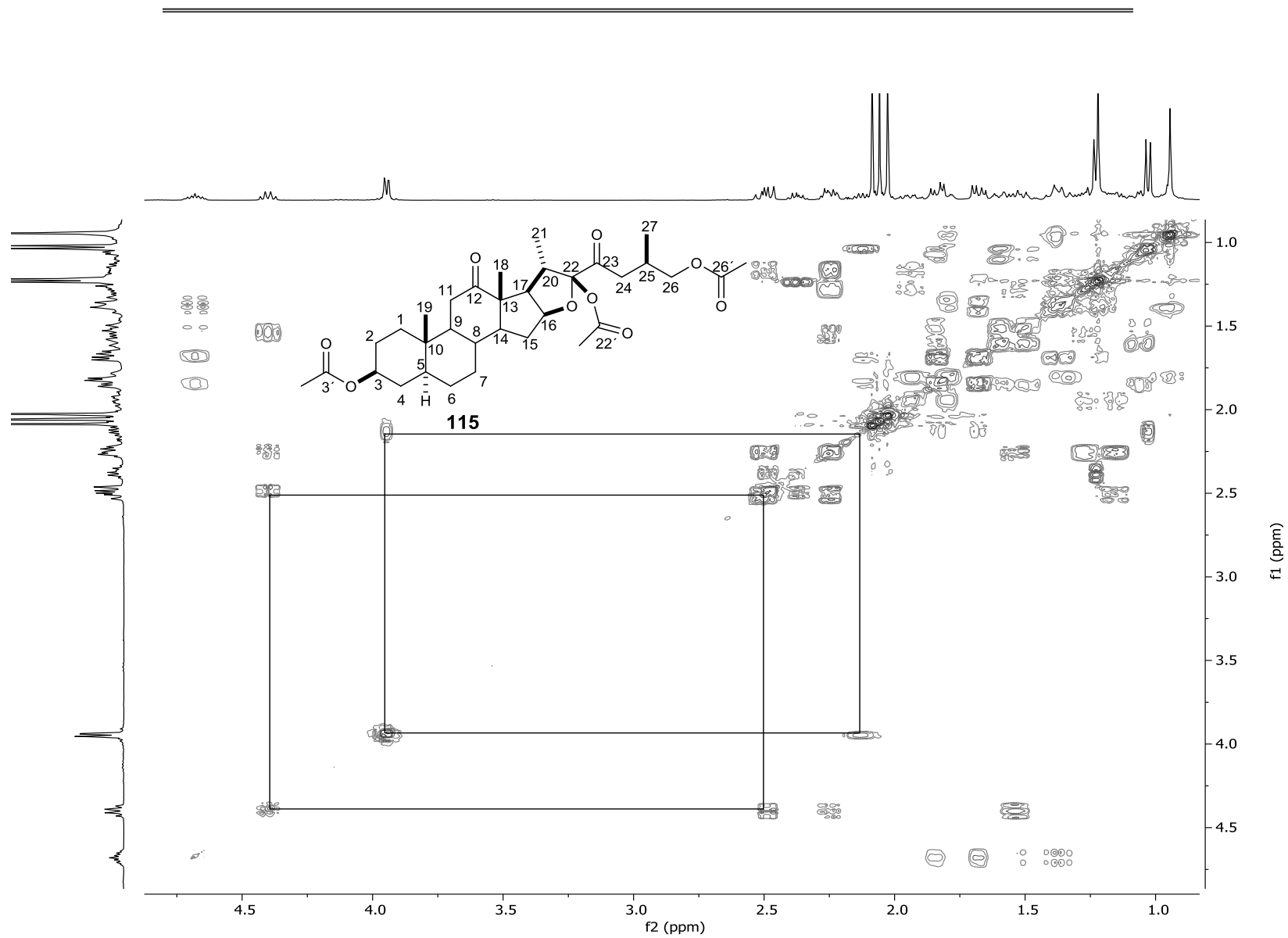


Figura 70. Espectro de COSY de 115 en CDCl₃.

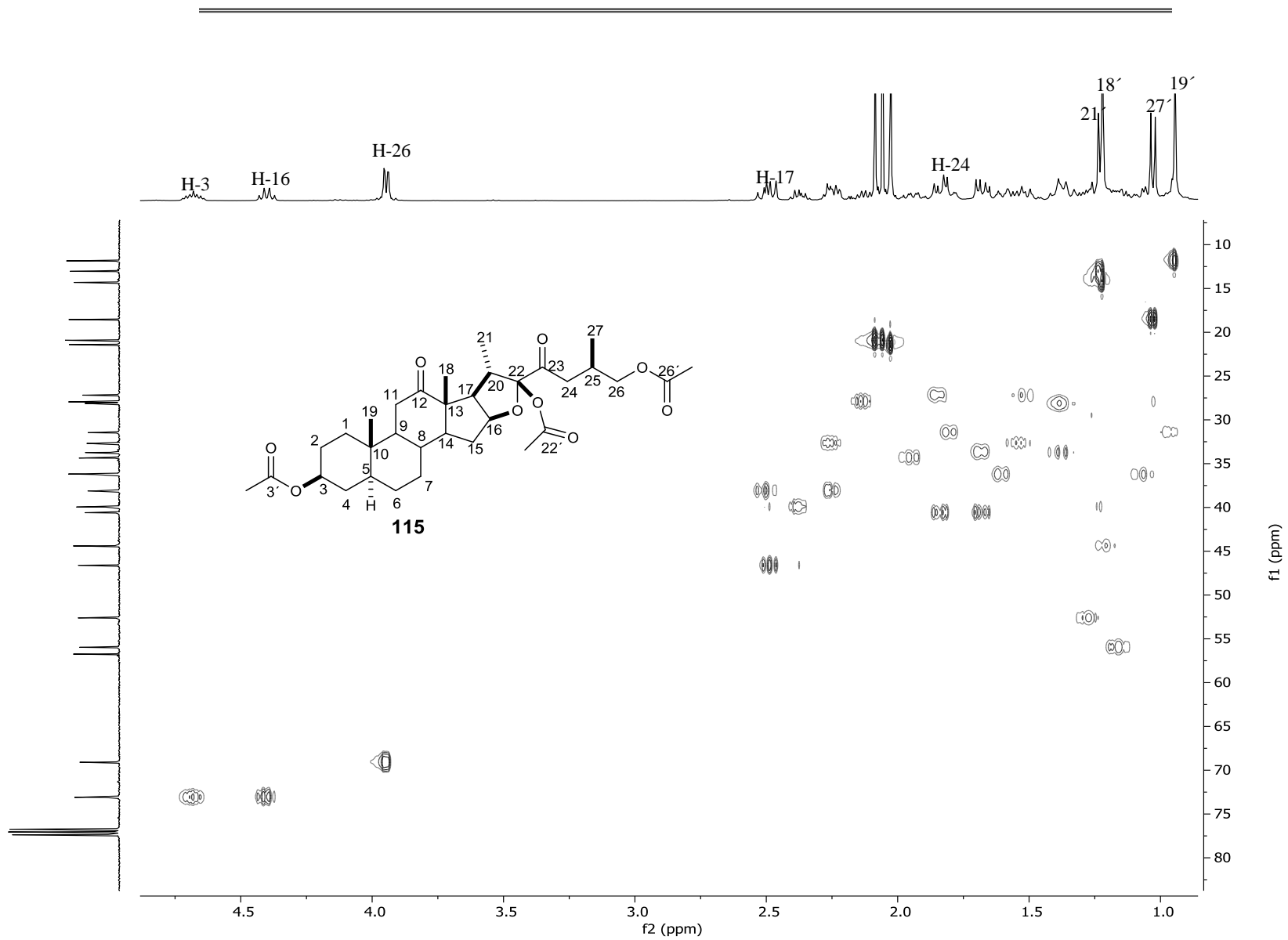


Figura 71. Espectro de RMN HSQC de **115** en CDCl₃.

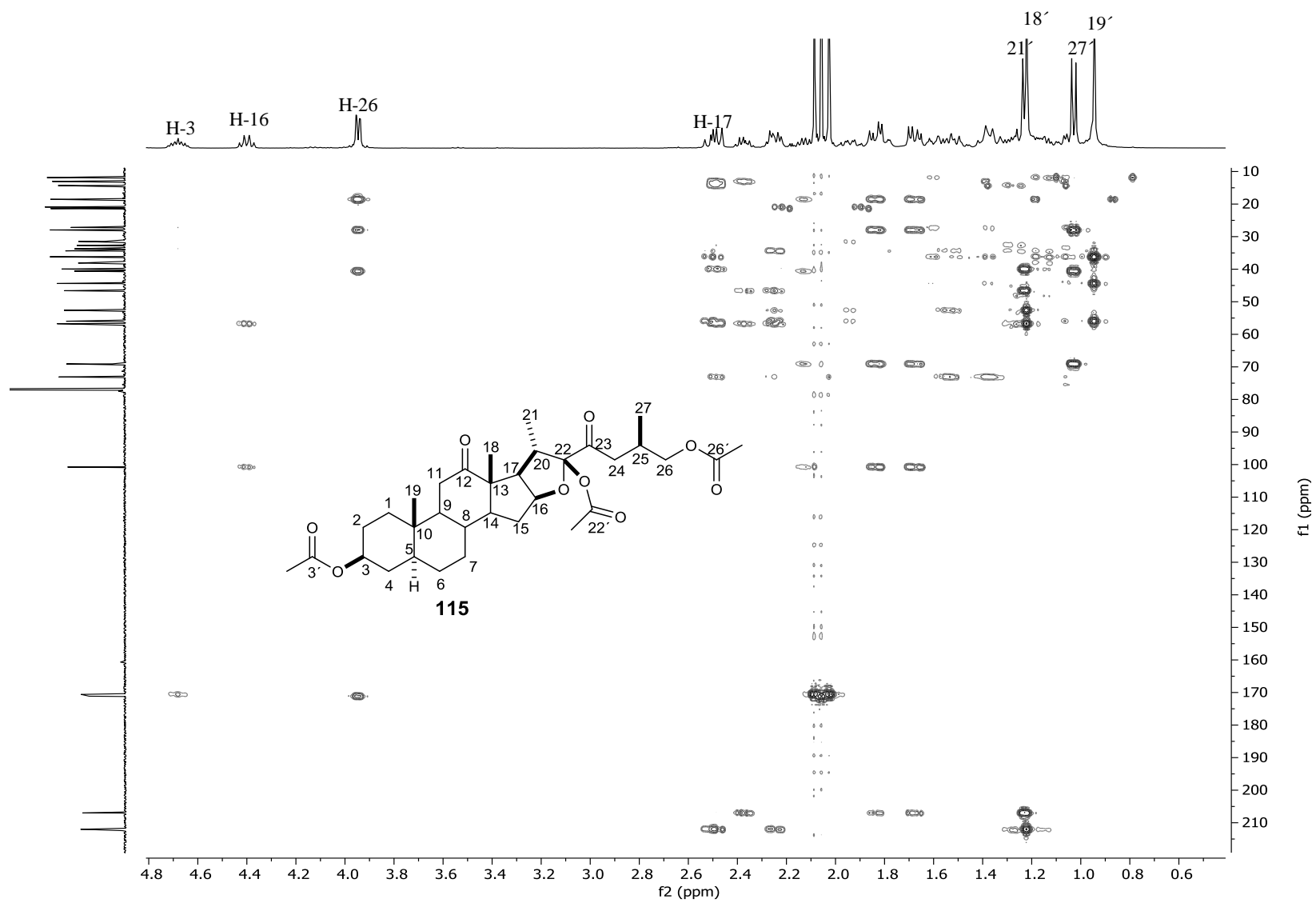


Figura 72. Espectro HMBC de **115** en CDCl_3 .

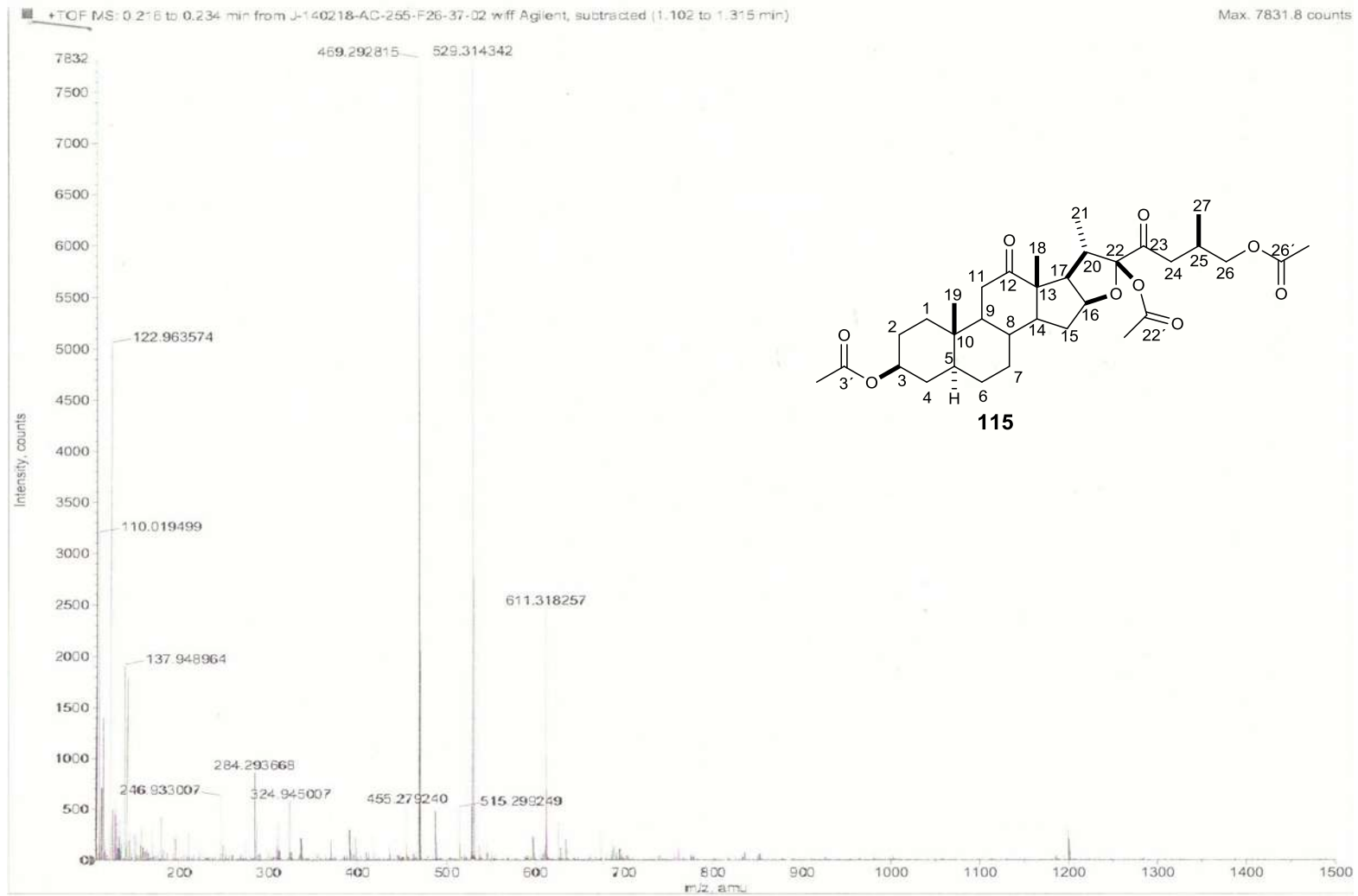


Figura 73. Espectro de MSHR para 115.

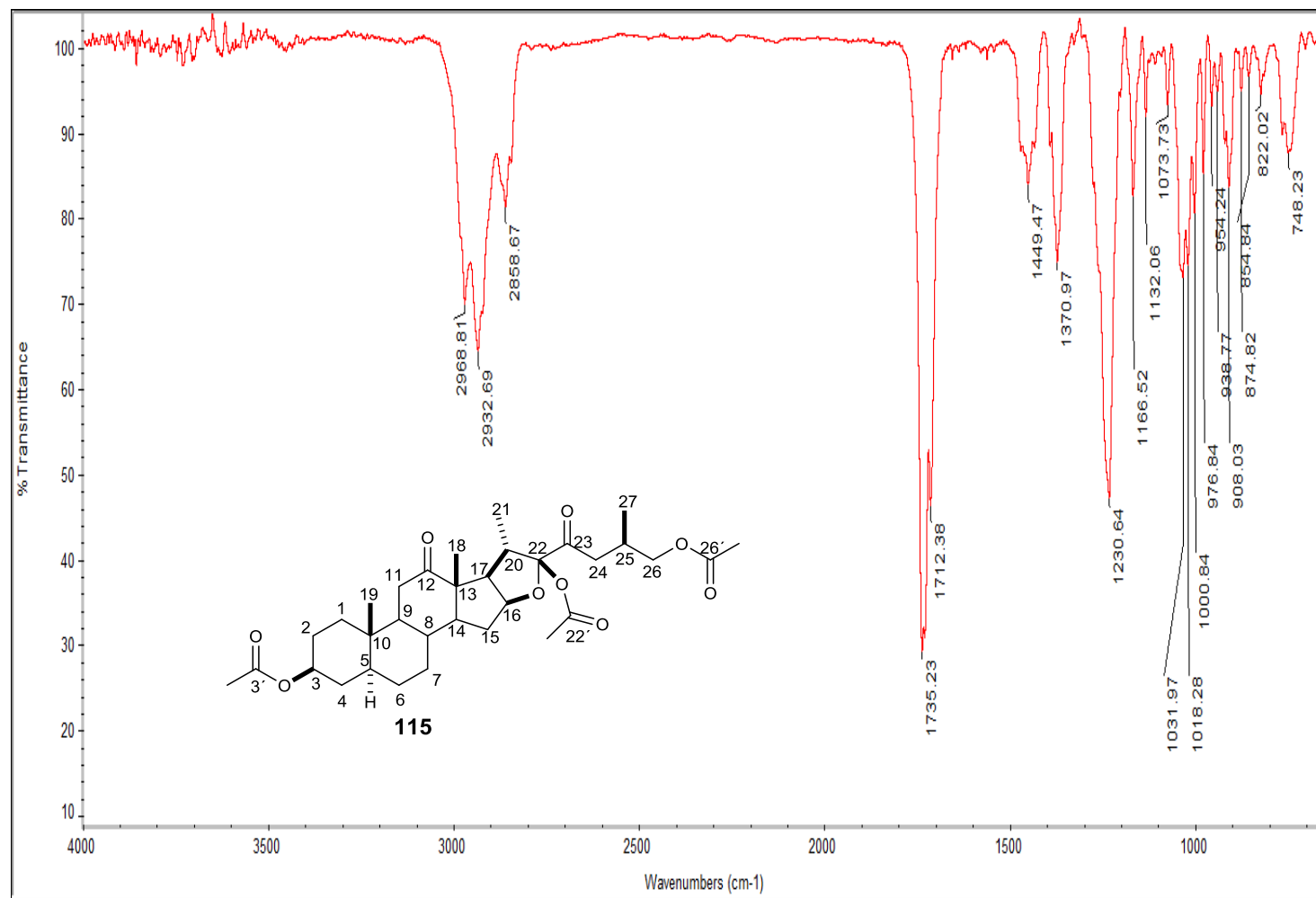


Figura 74. Espectro IR para 115.

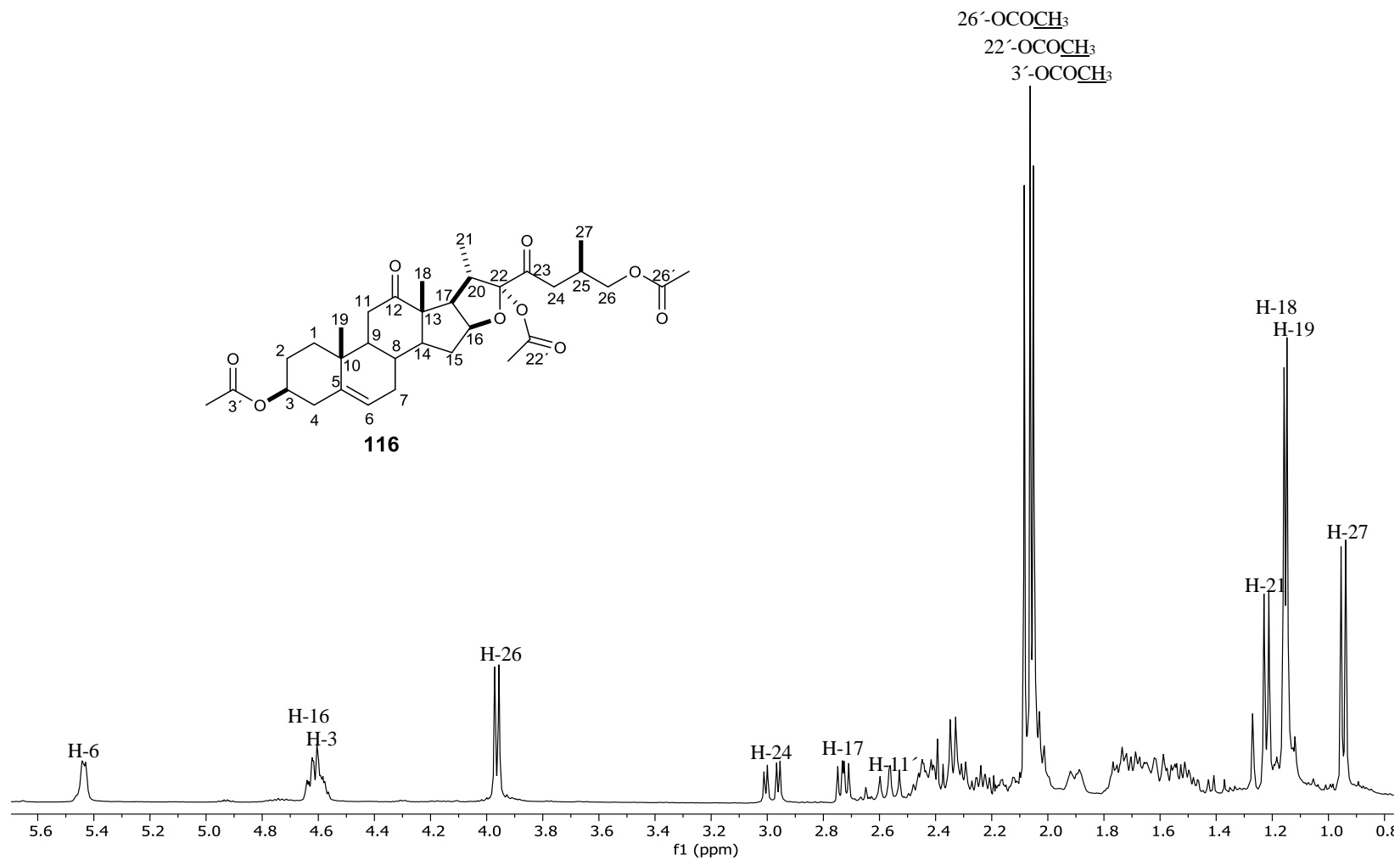


Figura 75. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de **116** en CDCl_3 .

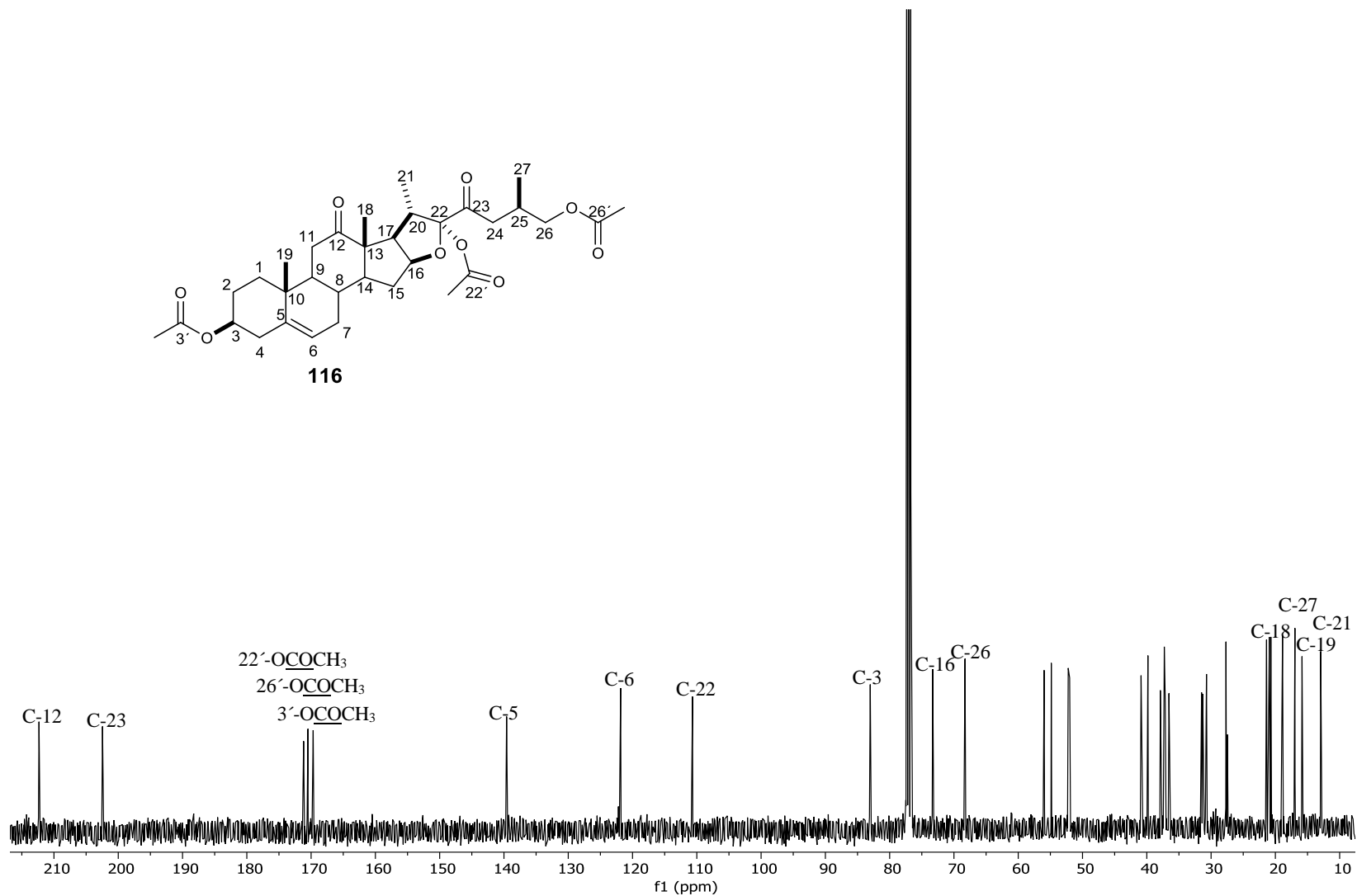


Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de **116** en CDCl_3 .

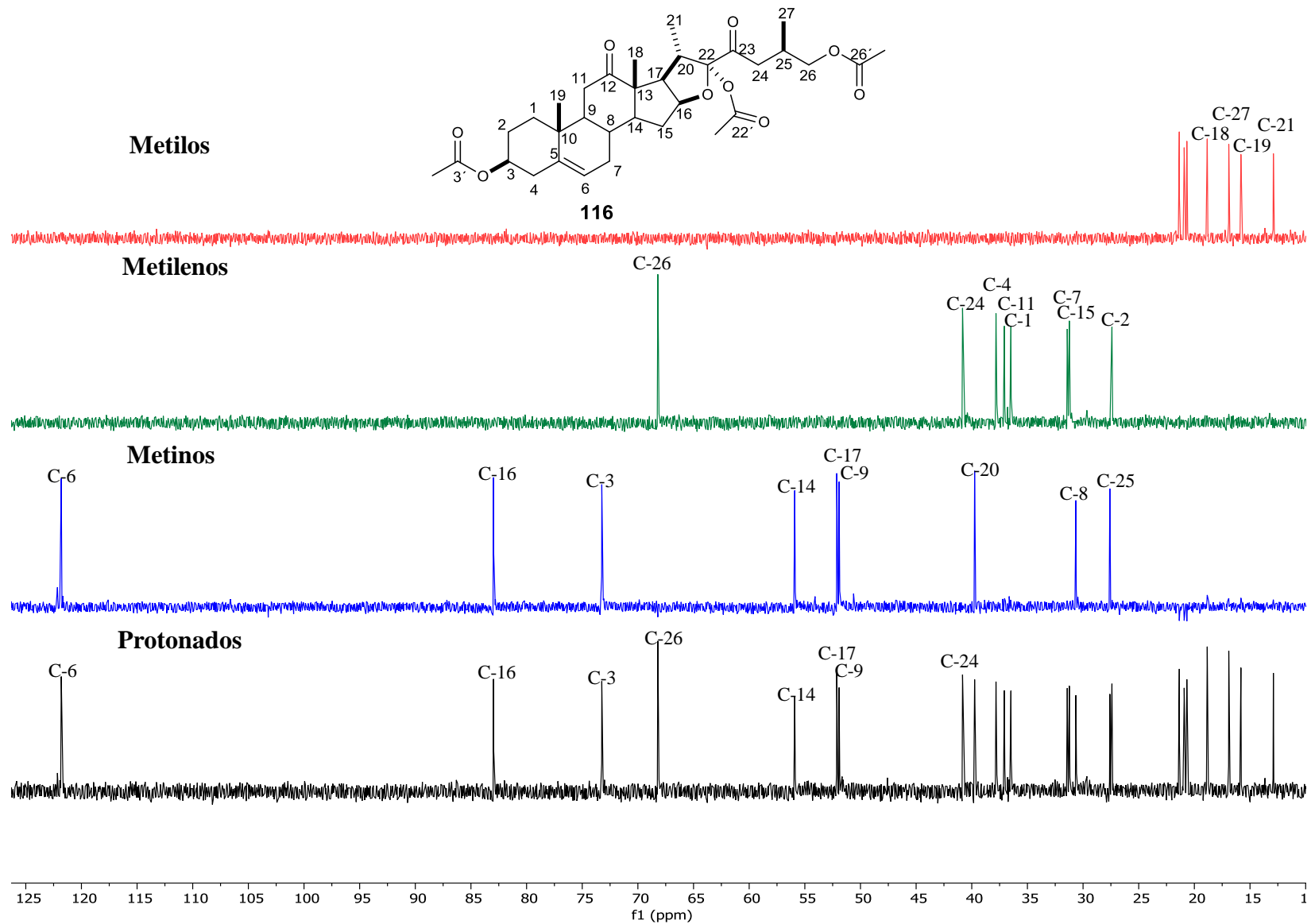


Figura 77. Espectro de DEPT (100 MHz) de **116** en CDCl_3 .

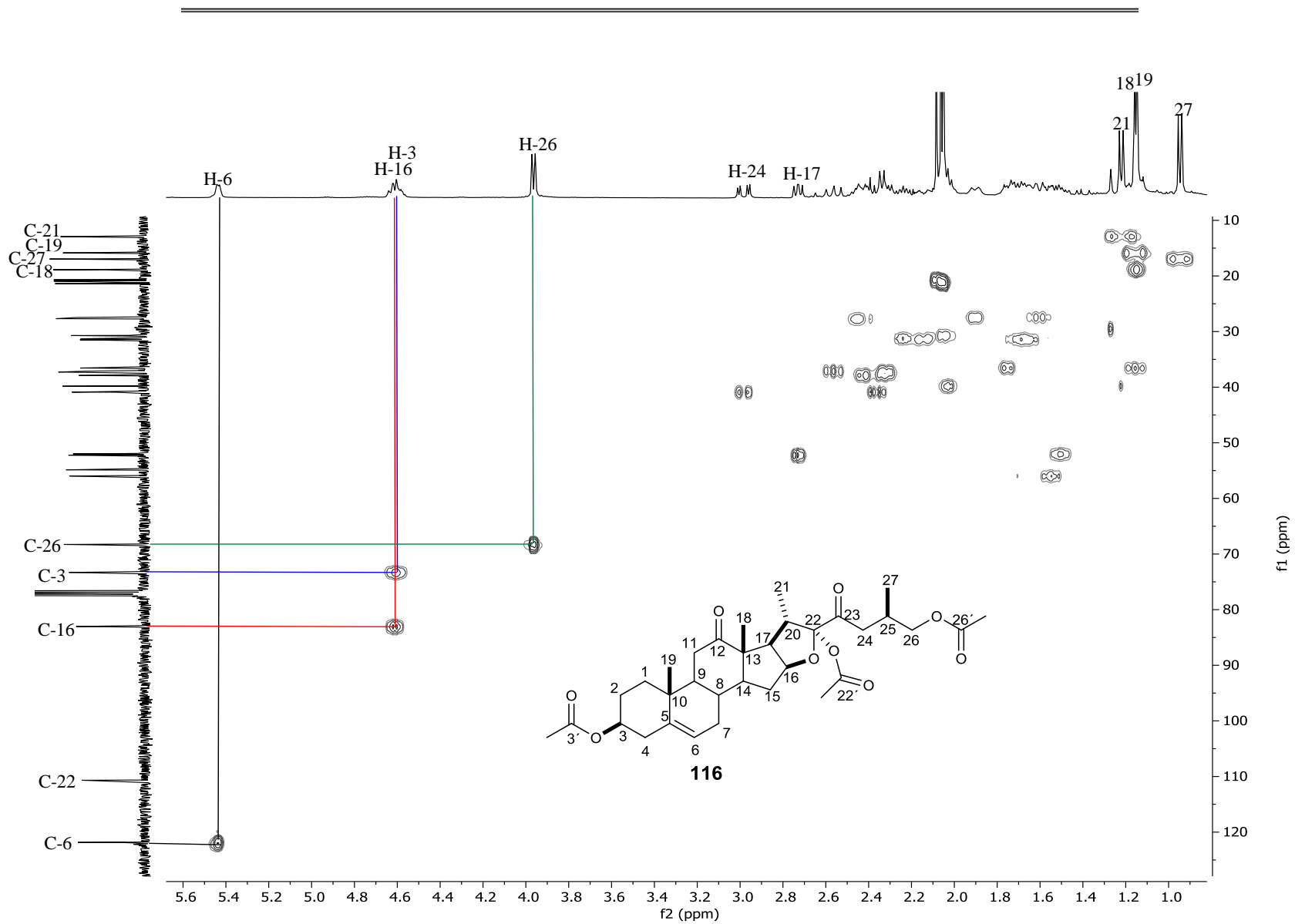


Figura 78. Espectro HSQC de **116** en CDCl_3 .

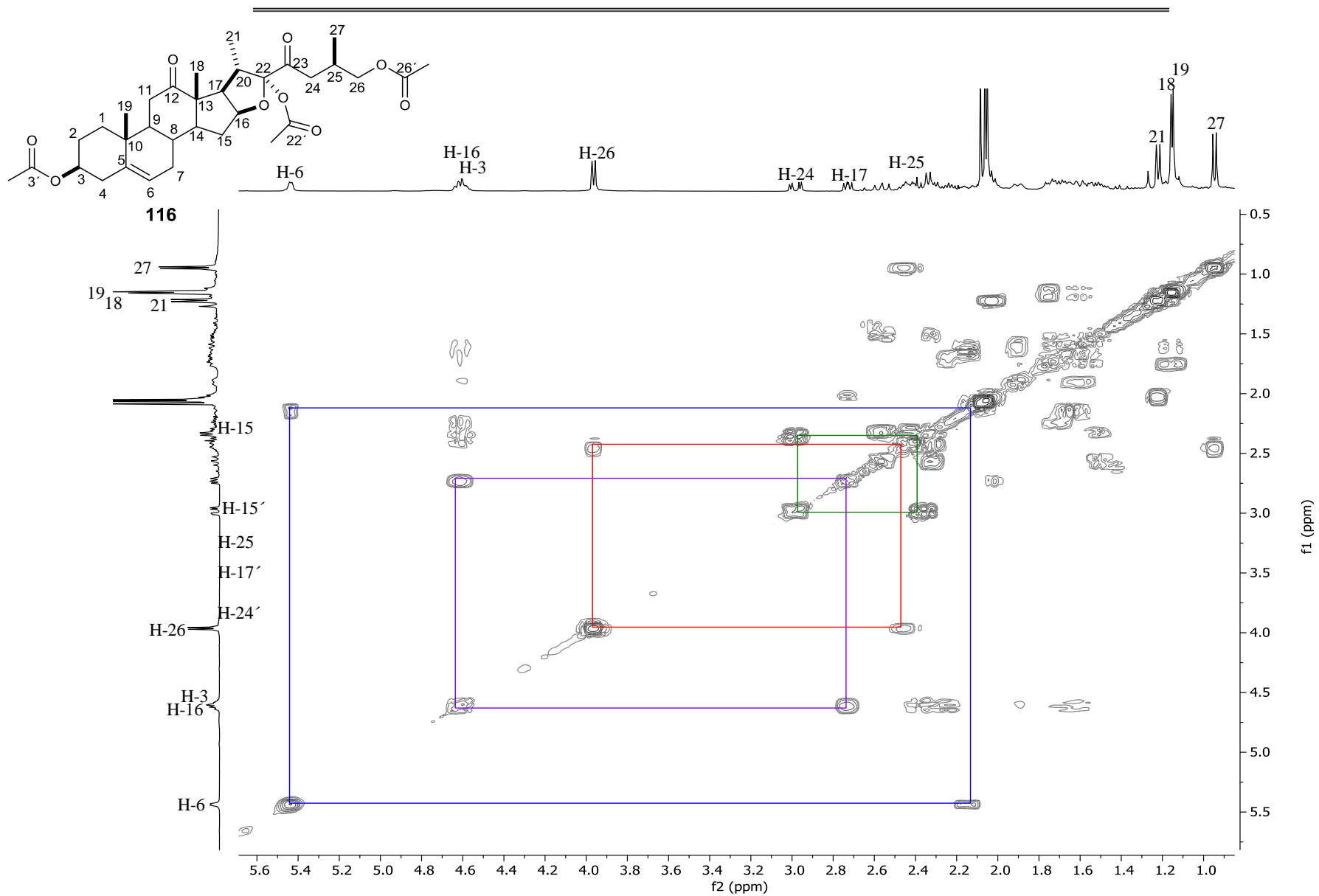


Figura 79. Espectro COSY de **116** en CDCl_3

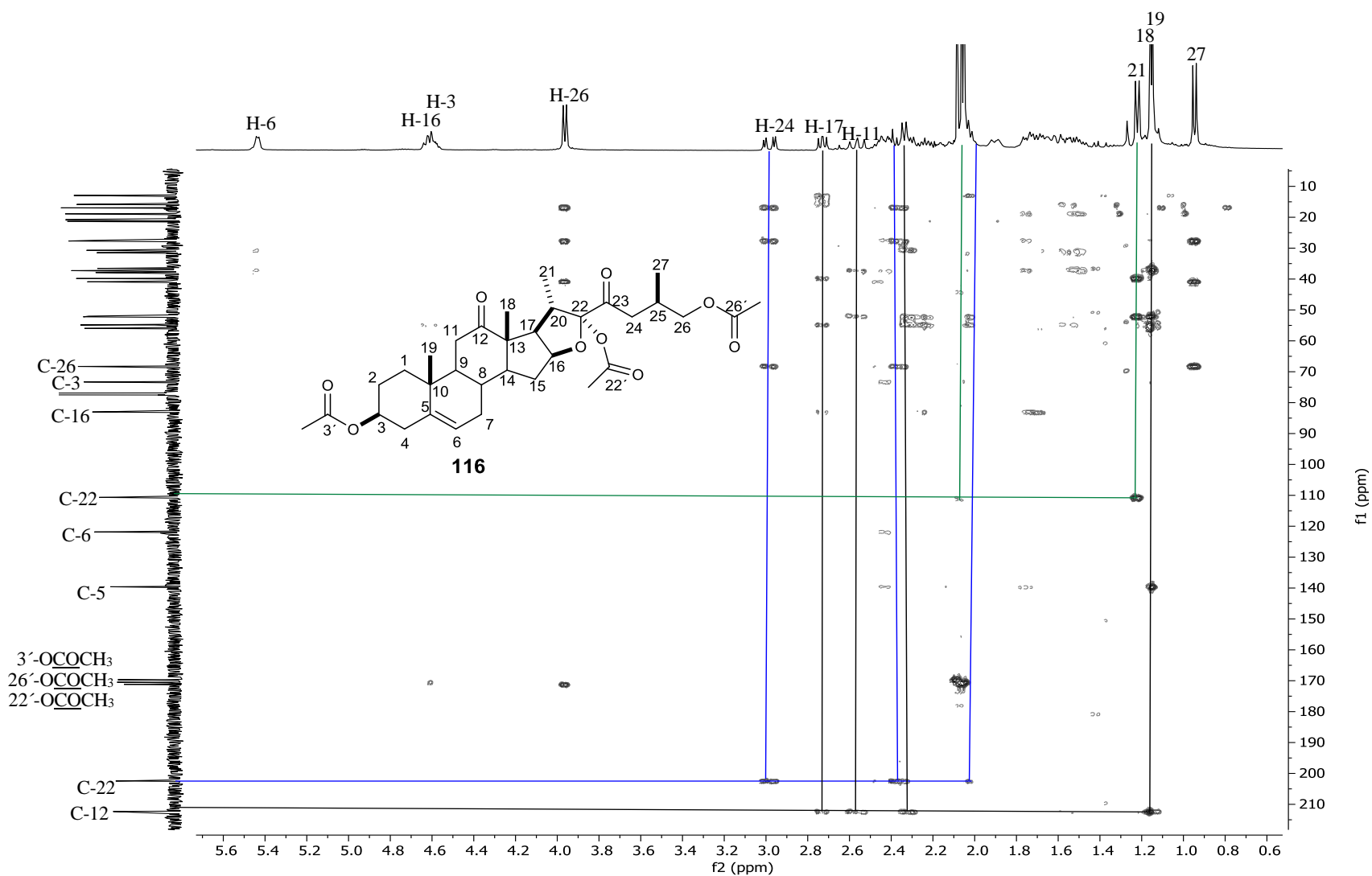
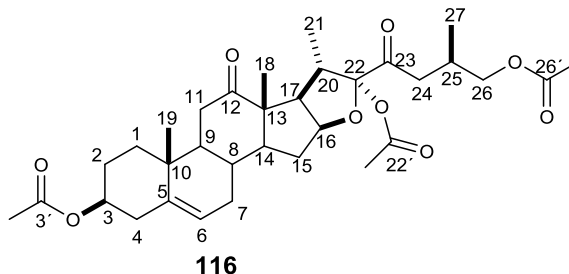


Figura 80. Espectro HMBC de **116** en CDCl_3 .



Eager Xperience Summarize Results

Date : 23/04/2019 at 14:25:38

Method Name : NCHS

Method Filename : Default.mth

Group No : 1	Element %			
Sample Name	Nitrogen	Carbon	Hydrogen	Sulphur
RS-Jenny01	0	67.29895782	8.040402412	0

1 Sample(s) in Group No : 1

Component Name	Average	Std. Dev.	% Rel. S. D.	Variance
Nitrogen	0	0.00000	0.0000	0.0000
Carbon	67.29895782	0.00000	0.0000	0.0000
Hydrogen	8.040402412	0.00000	0.0000	0.0000
Sulphur	0	0.00000	0.0000	0.0000

Figura 81. Análisis elemental para **116**.

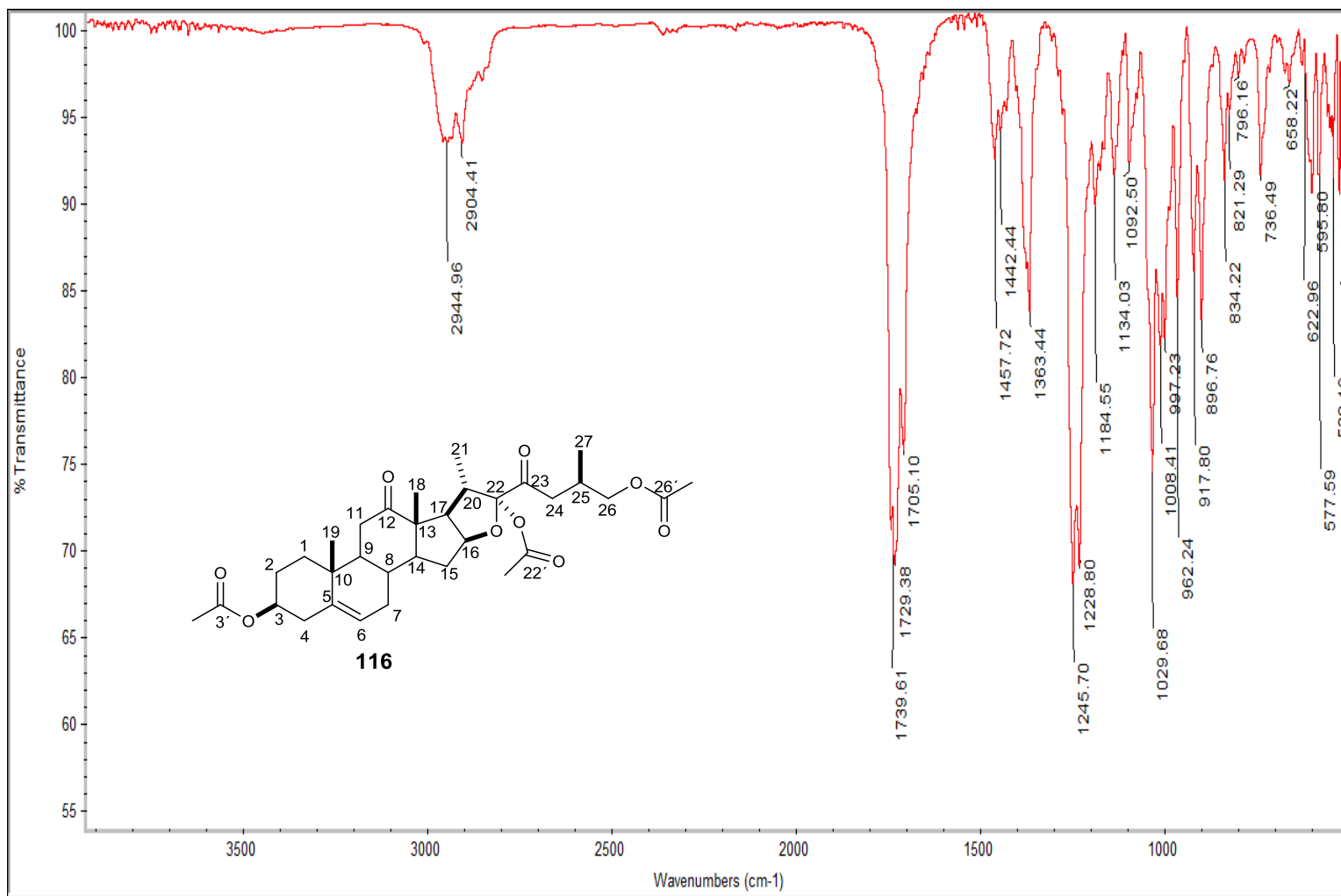


Figura 82. Espectro IR para 116.

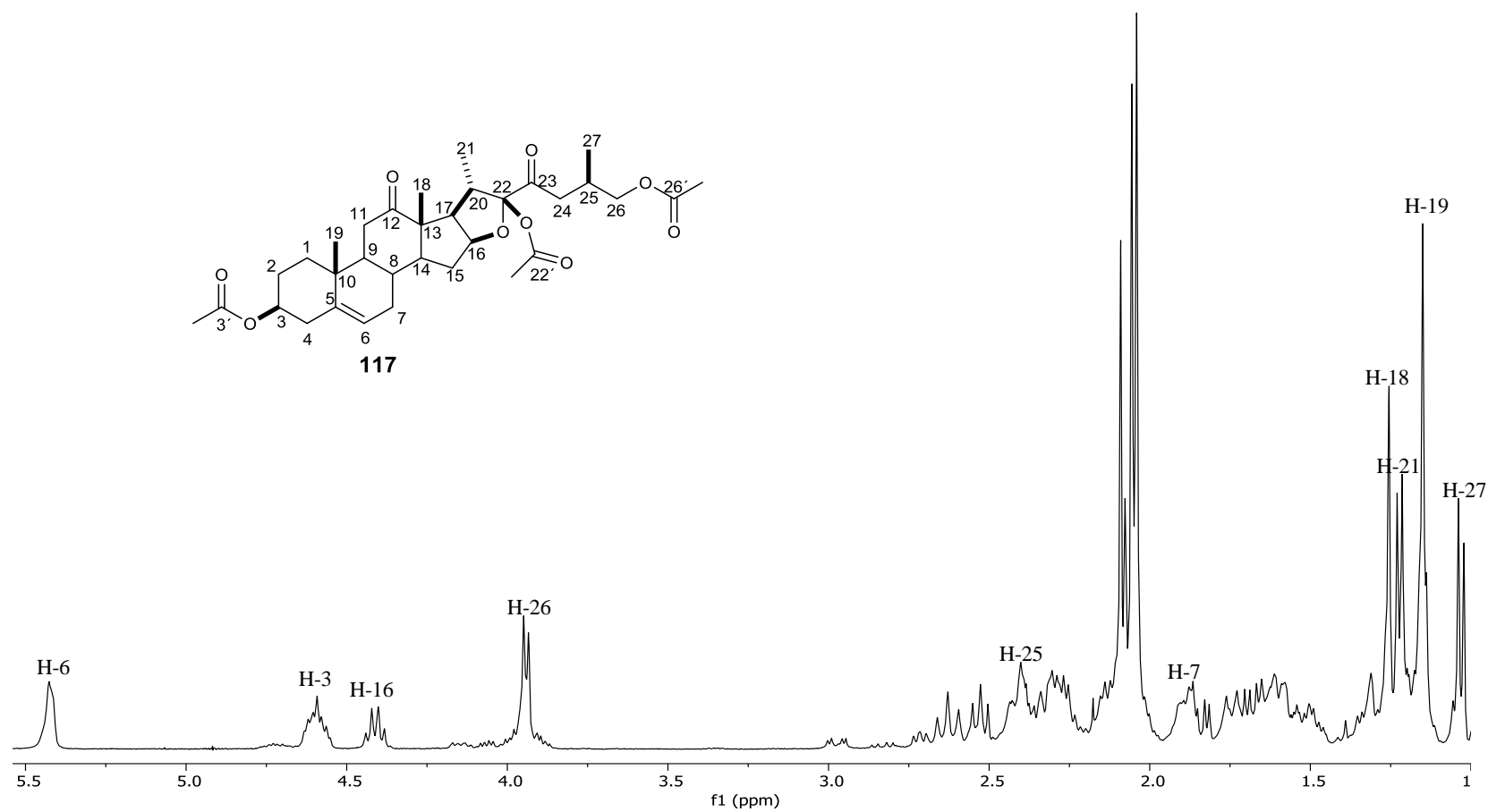


Figura 83. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de **117** en CDCl_3 .

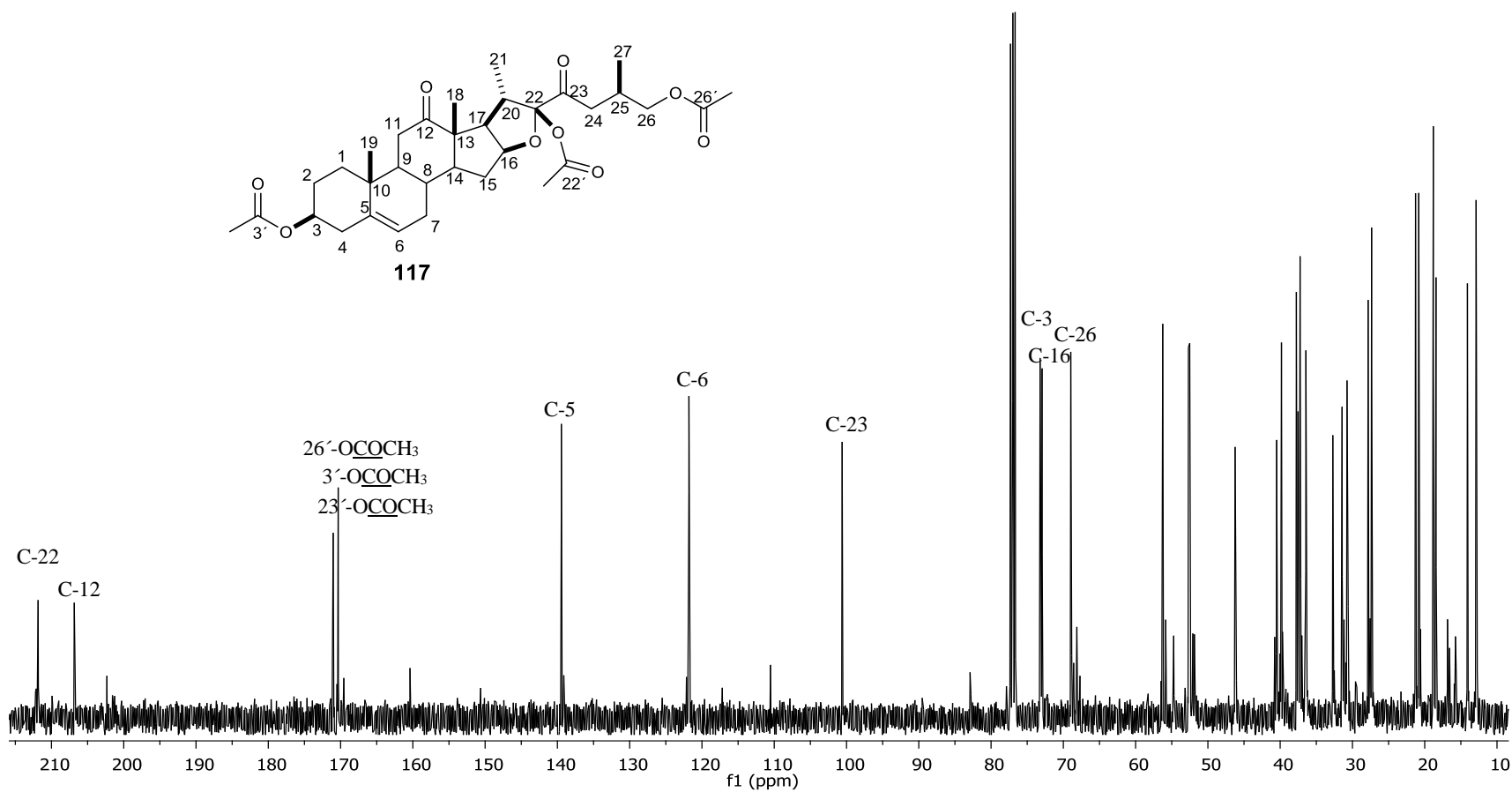


Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de **117** en CDCl_3 .

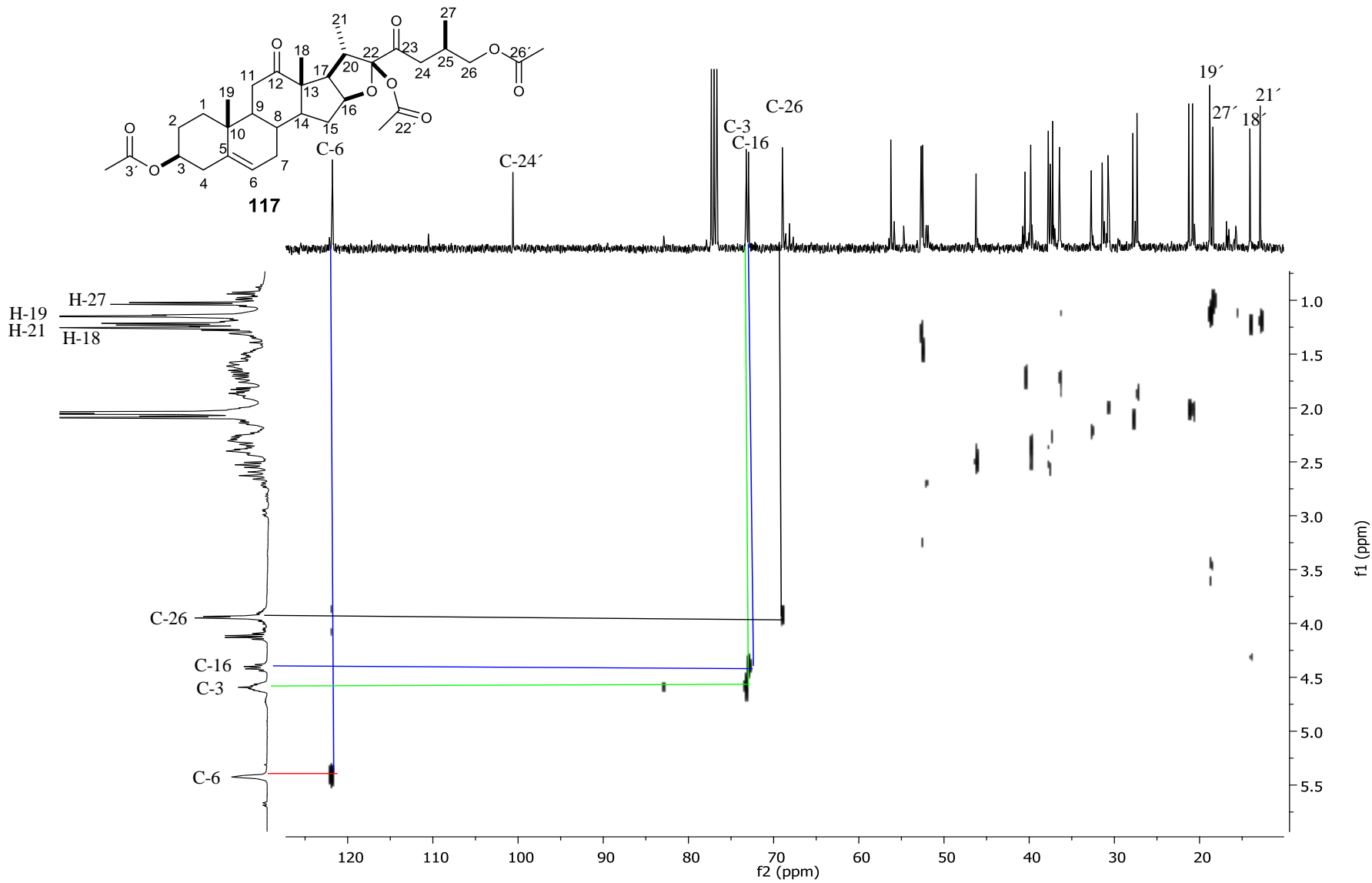


Figura 85. Espectro HETCOR para 117 en CDCl_3 .

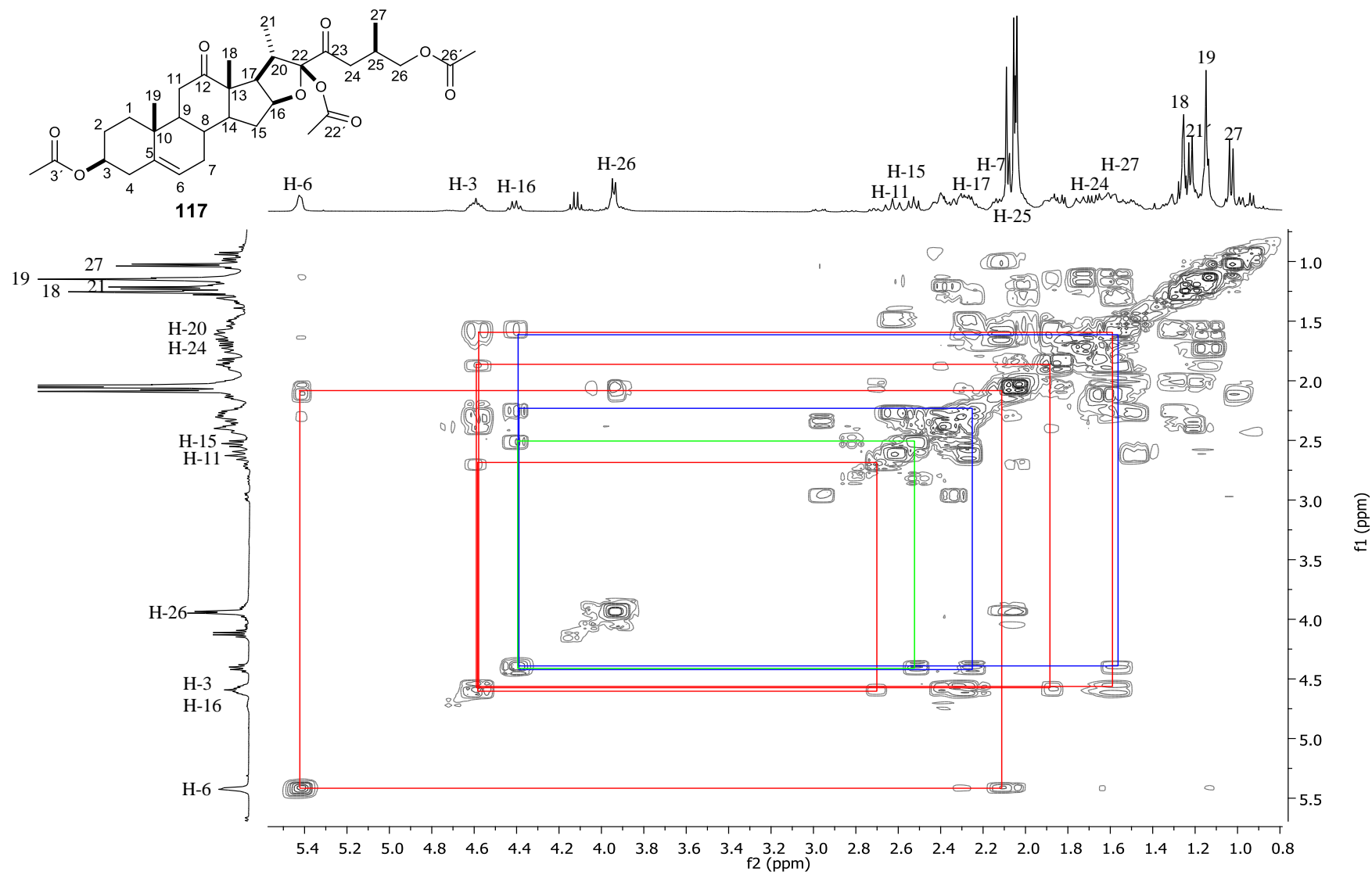


Figura 86. Espectro COSY para **117** en CDCl₃.

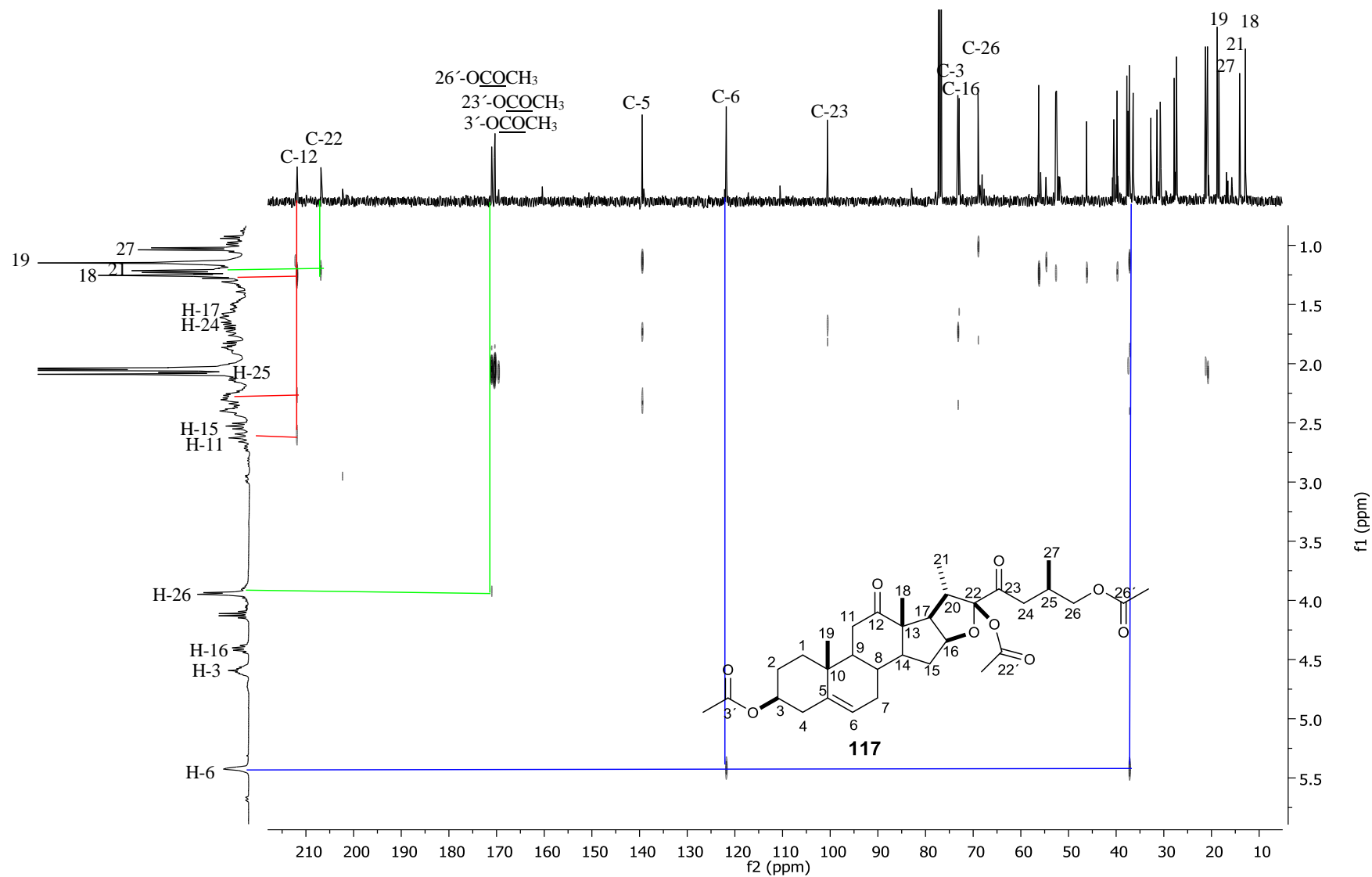


Figura 87. Espectro HECOR LD para 117 en CDCl₃.

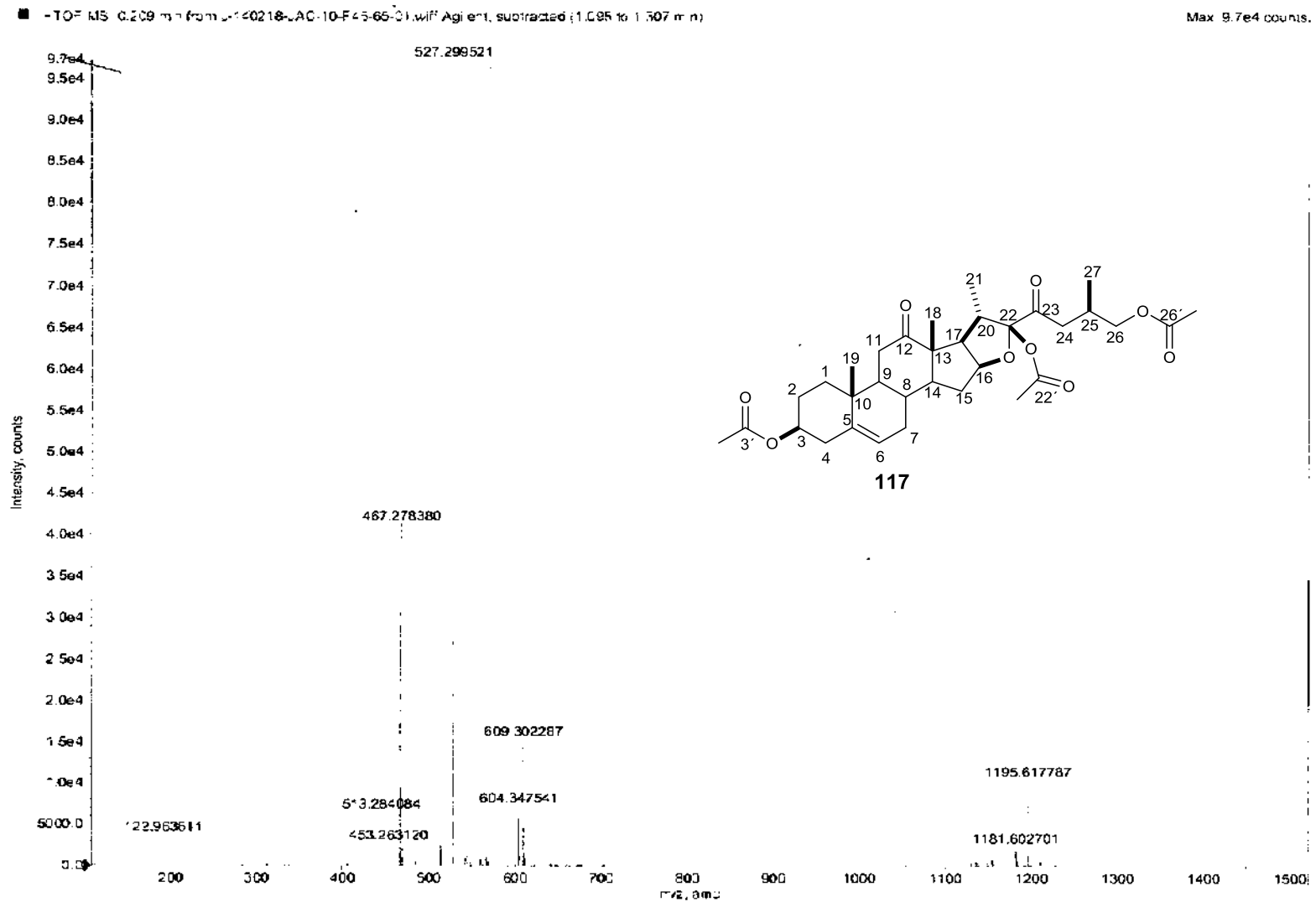


Figura 88. Espectro de MSHR para 117.

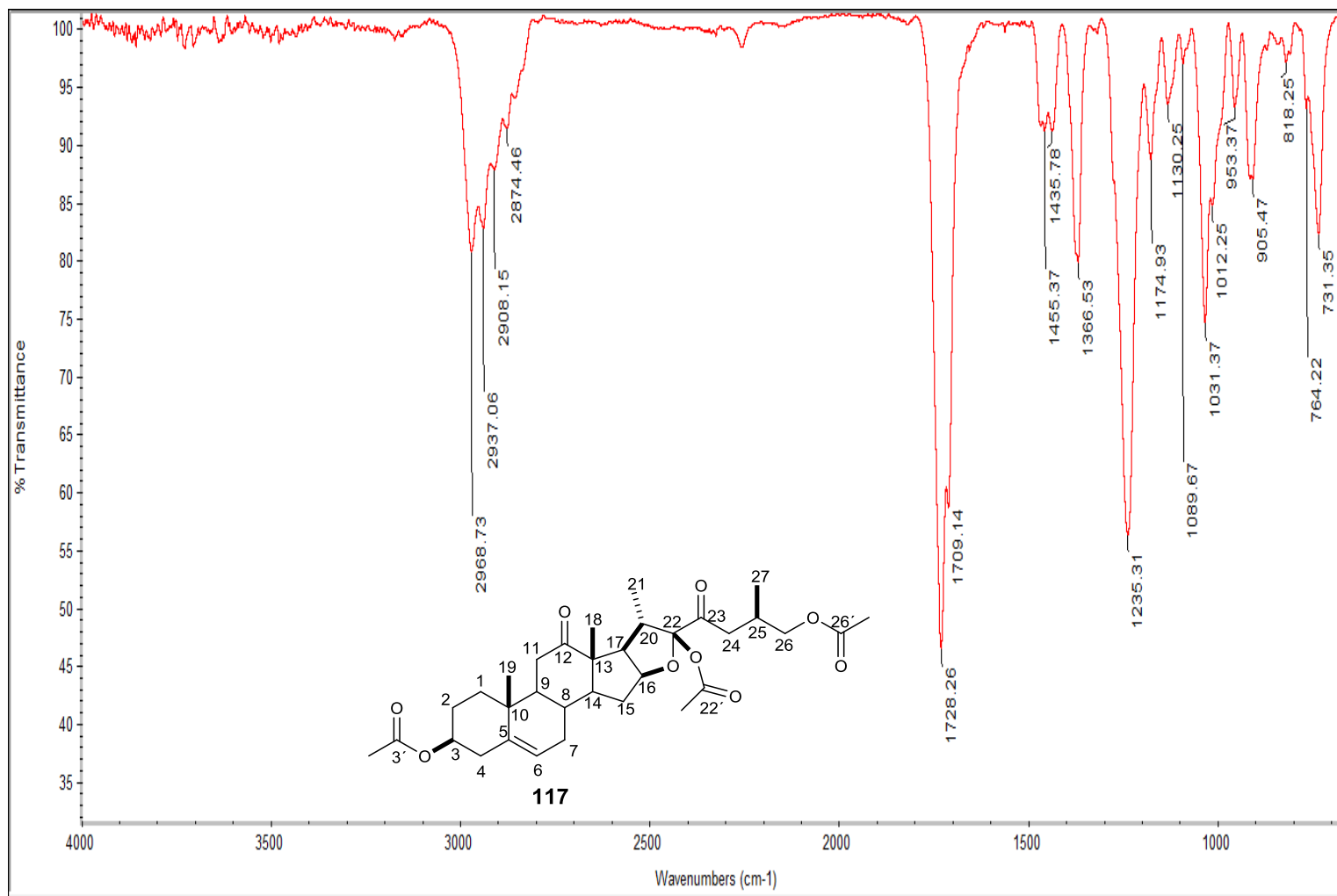


Figura 89. Espectro IR para 117.

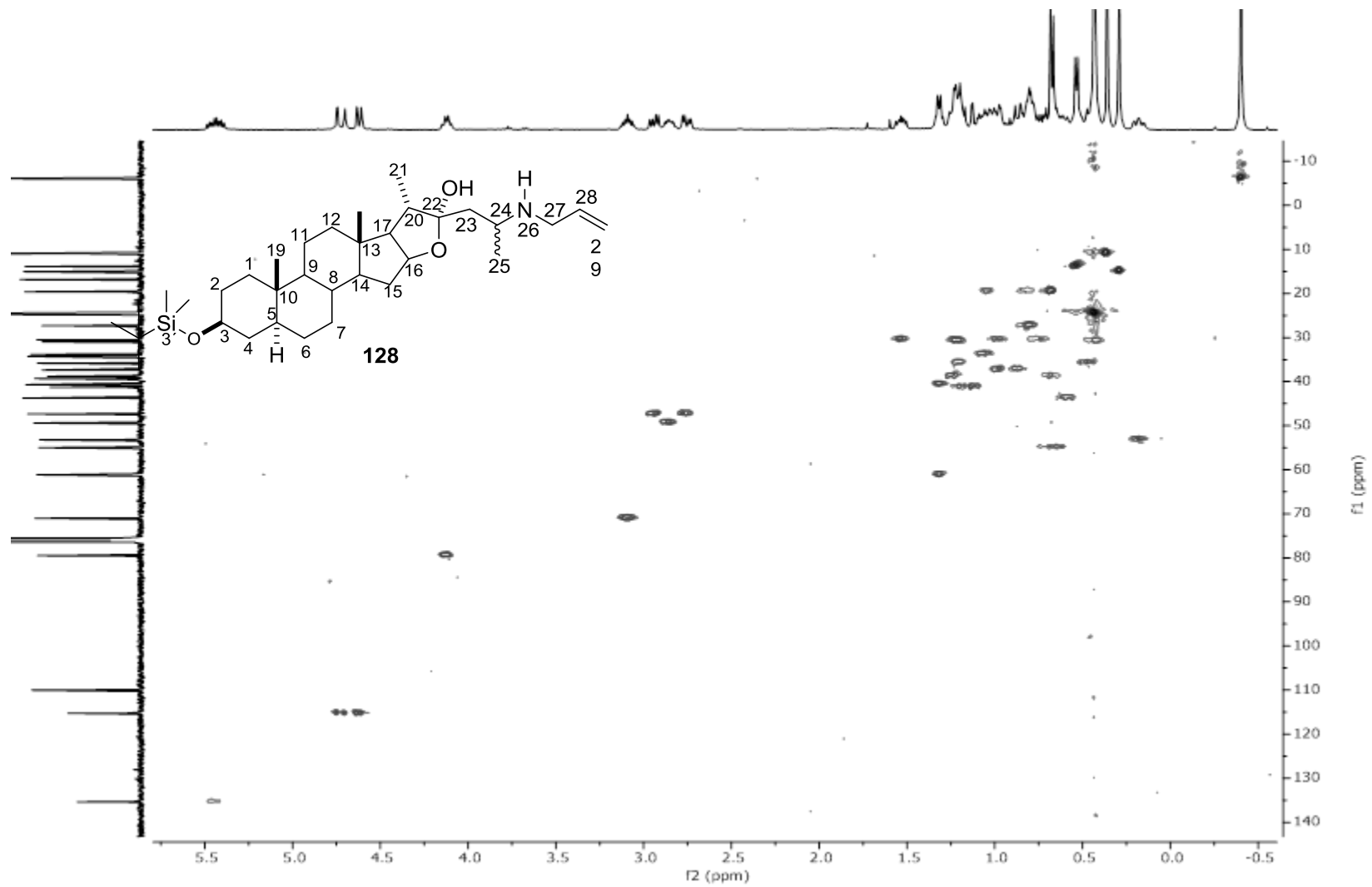


Figura 90. Espectro HSQC para 128 en CDCl_3 .

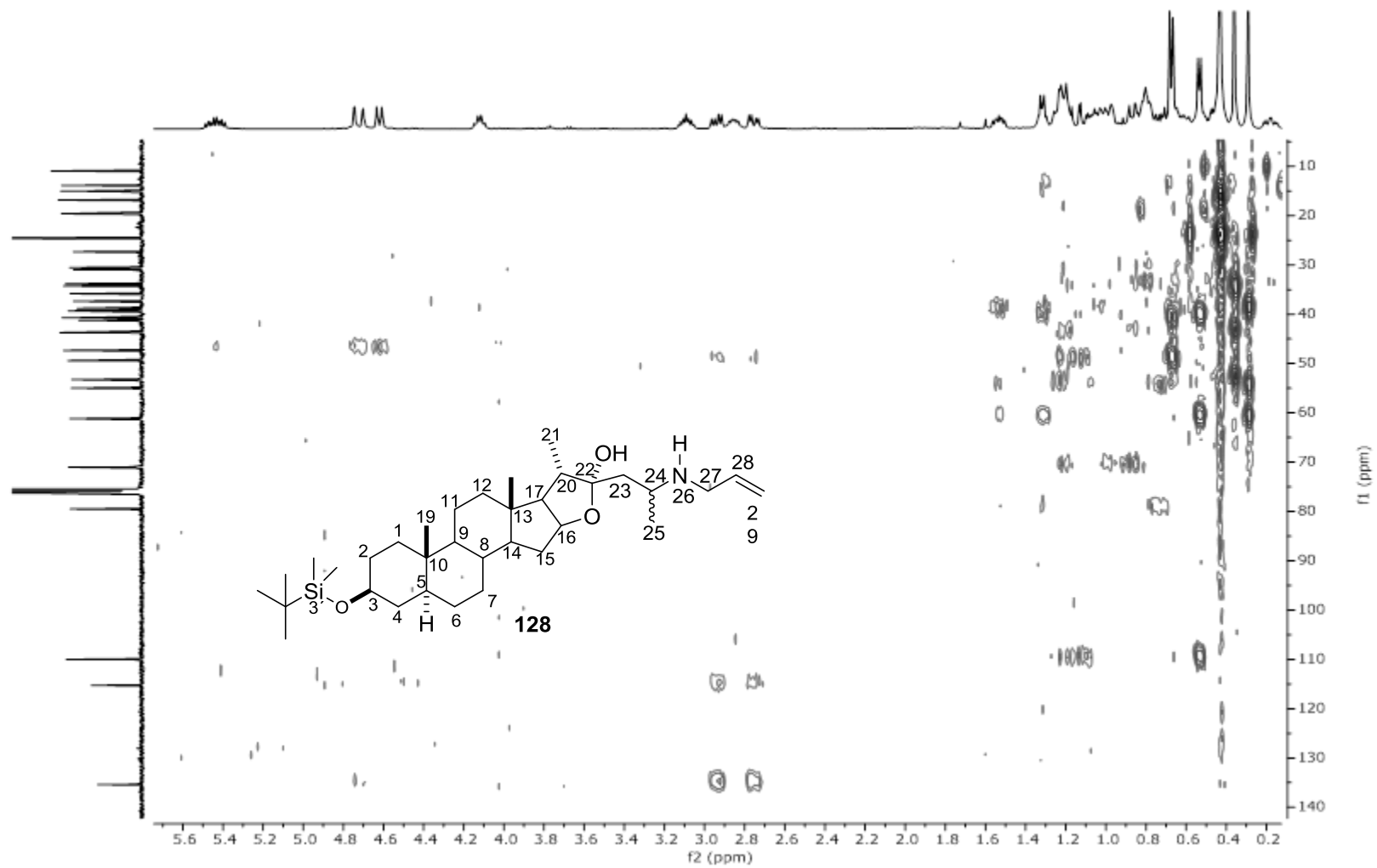


Figura 91. Espectro HMBC para **128** en CDCl_3 .

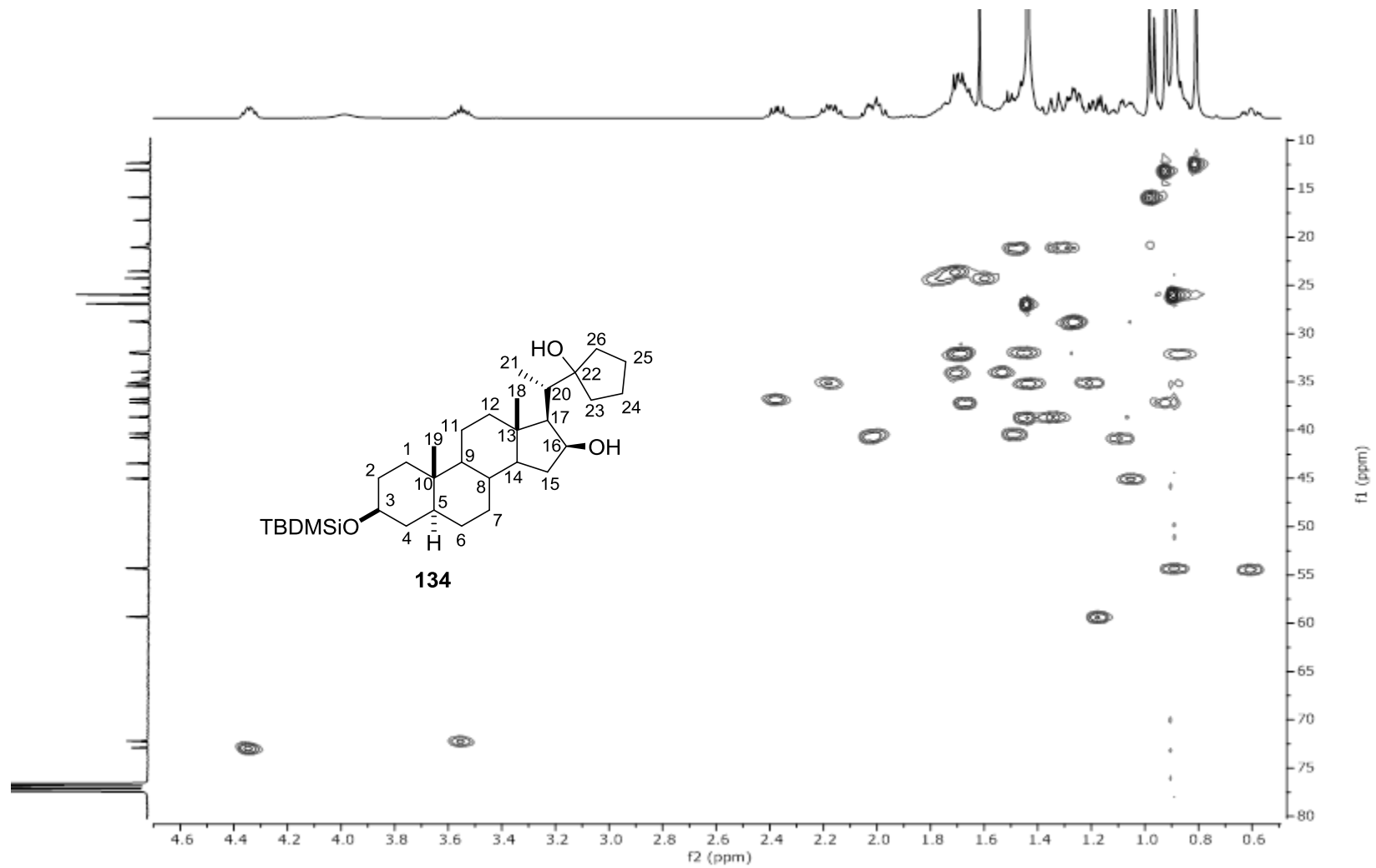


Figura 92. Espectro HSQC para **134** en CDCl_3 .

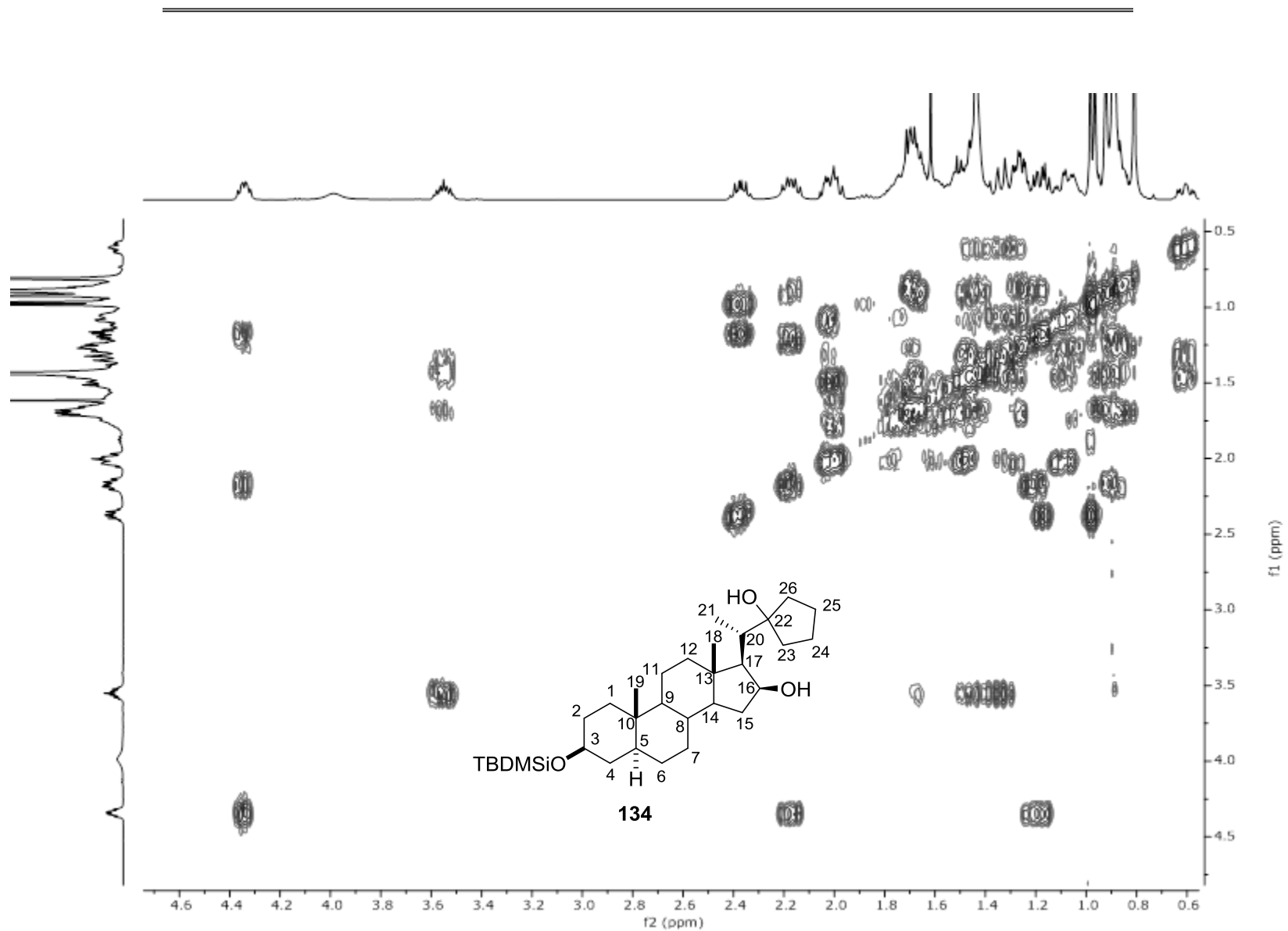


Figura 92. Espectro COSY para 134 en CDCl₃.