



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN NUEVO DERIVADO COLESTÁNICO DE BOTOGENINA”

TESIS QUE PRESENTA:
JUAN LUIS CORTÉS MUÑOZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

ASESORES:
D.C. YLIANA LÓPEZ CASTRO

D.Q. JUAN PABLO GARCÍA MERINOS

Morelia, Michoacán.

Diciembre, 2015

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en la ciudad de Morelia, Michoacán, bajo la dirección de la D.C. Yliana López Castro y el D.Q. Juan Pablo García Merinos, con apoyo financiero de los proyectos. CONACYT (183980) y CIC-UMSNH.

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

- **Juan Luis Cortés Muñoz**, D.Q. Juan Pablo García Merinos, D.C. Yliana López Castro **“SINTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE UN NUEVO DERIVADO COLESTÁNICO DE TIGOGENINA”** presentado en el Cuarto Verano Nicolaita de Investigación realizado del 22 de junio al 14 de agosto del 2015 en Morelia, Mich.
- **Juan Luis Cortés Muñoz**, D.C. Yliana López. **“SÍNTESIS DE UN NUEVO DERIVADO COLESTÁNICO A PARTIR DE BOTOGENINA”** presentado en el “Congreso Nacional del XX Verano de la Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico”, realizado del 19 al 22 de agosto del 2015 en Nuevo Vallarta, Nay.
- **Juan Luis Cortés Muñoz**, Alejandro Corona Díaz, J. Pablo García Merinos, Yliana López, M. Eugenia Ochoa Becerra, Rosa E. del Río, Rosa Santillán. **“APERTURA CON $TiCl_4$ DE 23-ESPIROSTANOS DE BOTOGENINA”** presentado en el 10mo. Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y 4to Encuentro de jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, realizado el 24 y 25 de septiembre de 2015 en Morelia, Mich.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. ANTECEDENTES.....	9
4.1 Biogénesis de las sapogeninas espirostánicas.....	9
4.2 Importancia de la botogenina en la síntesis de la cortisona.....	11
4.3 Modificaciones de la cadena lateral de botogenina.....	14
5. OBJETIVOS	19
5.1 Objetivo general	19
5.2 Objetivos específicos.....	19
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	21
7. CONCLUSIONES	37
8. PARTE EXPERIMENTAL	38
8.1 Instrumentación y equipo.....	38
8.2 Oxidación de la (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-espirostan-5-en-12-ona (1) con NaNO ₂ /BF ₃ ·OEt ₂	39
8.3 (25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-5 α -espirostan-12,23-diona (2).....	39
8.4 Preparación de (23 <i>R</i> , 25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-16 β , 23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (3).....	40
8.5 (23 <i>R</i> , 25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-16 β , 23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (3).....	40
8.6 Apertura con TiCl ₄ del (23 <i>R</i> , 25 <i>R</i>)-3 β -acetoxi-16 β , 23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (3).....	41
8.7 (23 <i>Z</i> , 25 <i>R</i>)-3 β , 26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-5,23-en-12,22-diona (4)	42
8.8 (23 <i>R</i>)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-23 α -hidroxi-5-en-12,22-diona (5).....	43
9. BIBLIOGRAFÍA	44
10. GLOSARIO DE TÉRMINOS	48
10.1 Acrónimos	49

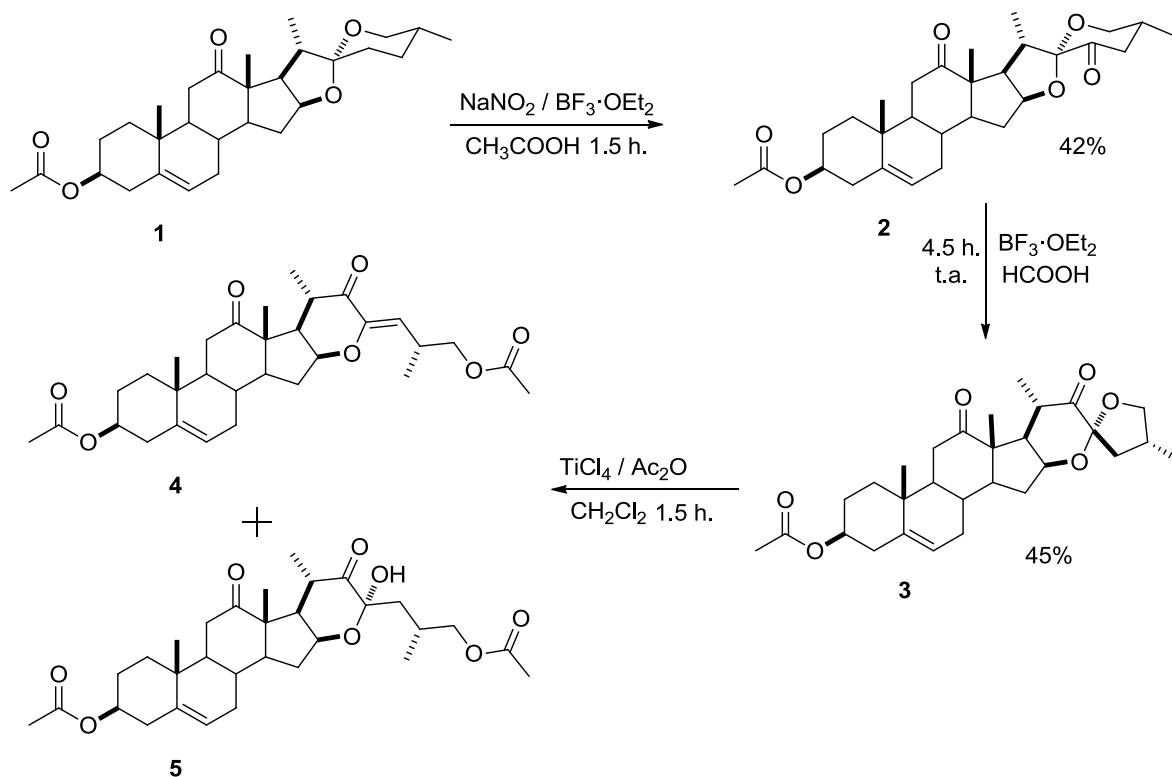
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Ac ₂ O	Anhídrido acético
ax	Axial
CCF	Cromatografía en capa fina
DCM	Diclorometano
°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento químico
d	doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
ec	Ecuatorial
EM	Espectrometría de masas
EtOH	Etanol
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
M	Molar
m/z	Relación masa carga

min	Minutos
mL	Militros
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S	Simple
T	Triple
t.a.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
ν	Frecuencia

1. RESUMEN

El presente trabajo describe una nueva metodología para la síntesis del derivado colestánico **5** a partir de Acetato de Botogenina (**1**). El producto se obtuvo mediante la apertura del anillo F del compuesto **3** con TiCl_4 y anhídrido acético. La estructura del nuevo derivado colestánico **5** se asignó mediante RMN de una y dos dimensiones.

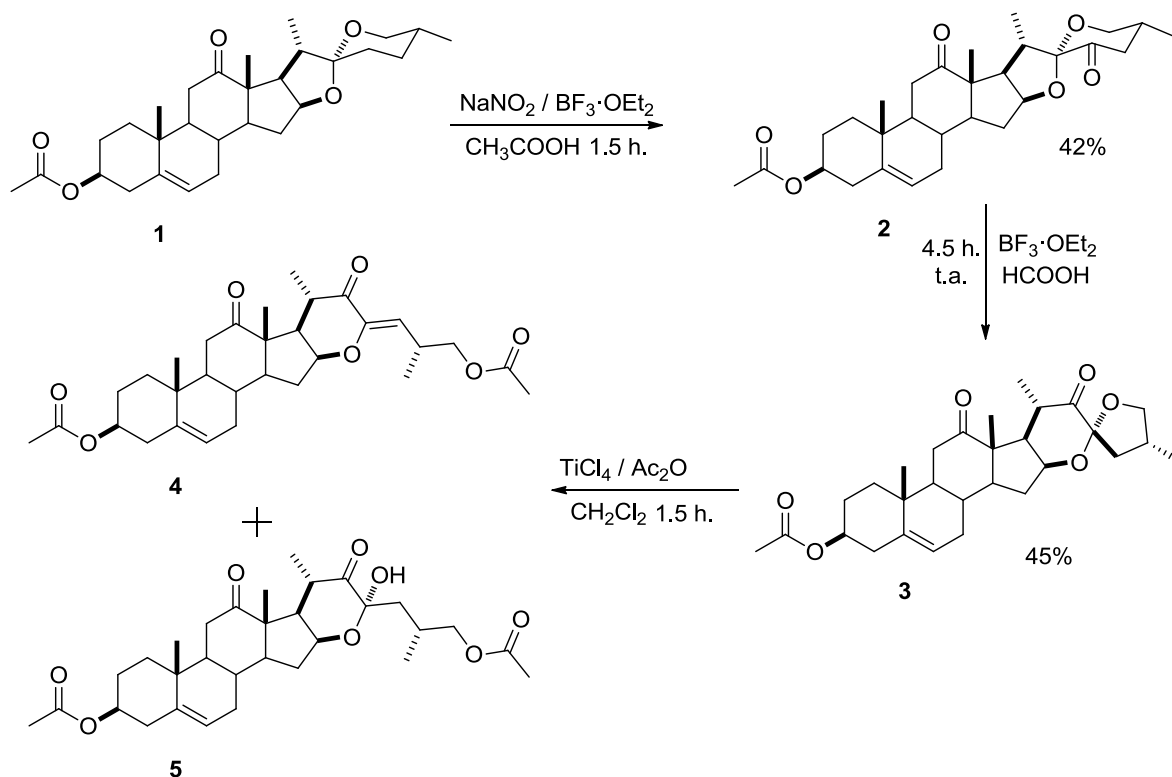


Esquema 1. Ruta sintética para obtener los compuestos **4** y **5**.

Palabras clave: Sapogenina, Botogenina, Gentrogenina, 12-cetodiosgenina, RMN.

2. ABSTRACT

This work describes a new methodology for the synthesis of cholestanic derivative **5** from botogenin acetate (**1**). The product was obtained from the opening of the F ring of compound **3** with TiCl_4 and acetic anhydride. The structure of the new steroidal derivative **5** was established using one and two dimensional NMR experiments.



Scheme 1. Synthetic route for compounds **4** and **5**.

Keywords: Sapogenin, Botogenin, Gentrogenin, 12-Ketodiosgenin, NMR.

3. INTRODUCCIÓN

Las saponinas son compuestos de estructuras complejas que contienen una aglicona no polar denominada sapogenina, que regularmente se encuentra acoplada a uno o más fragmentos de azúcar que pueden estar unidas en diferentes partes de la aglicona.¹ Pueden ser de dos tipos: triterpénicas o esteroidales (**Figura 1**).² Su función como metabolitos secundarios dentro de las plantas contribuyen en la defensa contra el ataque de insectos, además, una gran variedad de saponinas son conocidas por tener propiedades antimicrobianas y antifúngicas. Dentro de las propiedades beneficiosas para la salud, se conoce que muchas de estas se consumen como parte de la dieta humana en forma de suplementos alimenticios,³ además de sus propiedades biológicas como anti-inflamatorios, inmunoestimulantes, hipocolesterolémicos, antiparasitarios y citotóxicas.¹

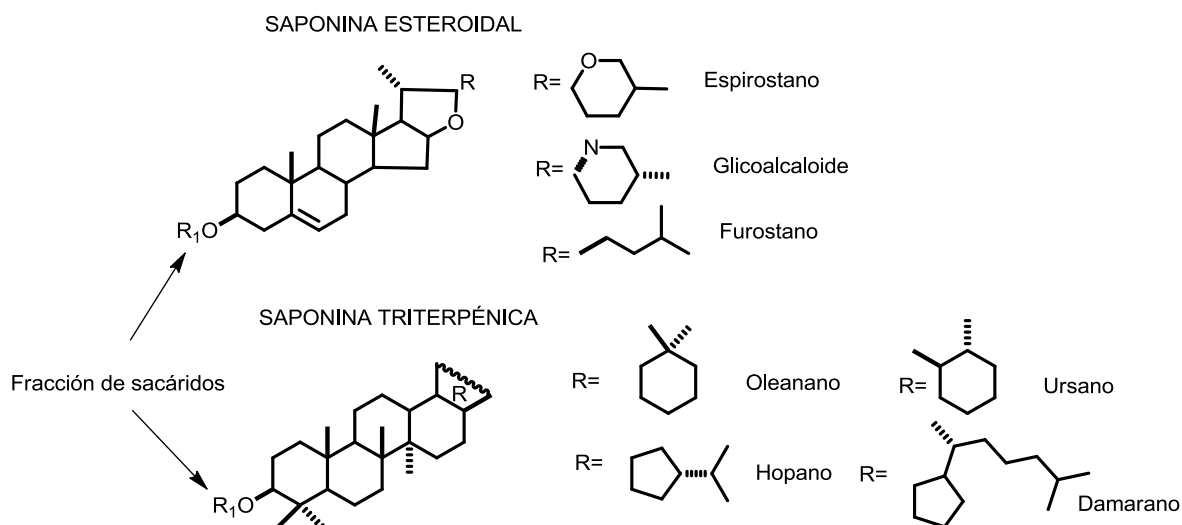


Figura 1. Clasificación de las saponinas.

Las saponinas esteroidales se encuentran ampliamente distribuidas en el reino vegetal y se han aislado en más de 100 especies de plantas,⁴ por lo general

en las monocotiledóneas, como son: *Liliaceae* (*Agavaceae*), *Dioscoreaceae* y *Amaryllidaceae*. En las dicotiledóneas, se les ha encontrado en las familias *Solanaceae* y *Scrophulariaceae* (**Figura 2**).⁵ Existen diferentes sapogeninas esteroidales, las de tipo glicoalcaloide, furostánicas, y espirostánicas; siendo estas últimas las más explotadas a nivel industrial para la síntesis de un gran número de esteroides medicinalmente importantes.⁶

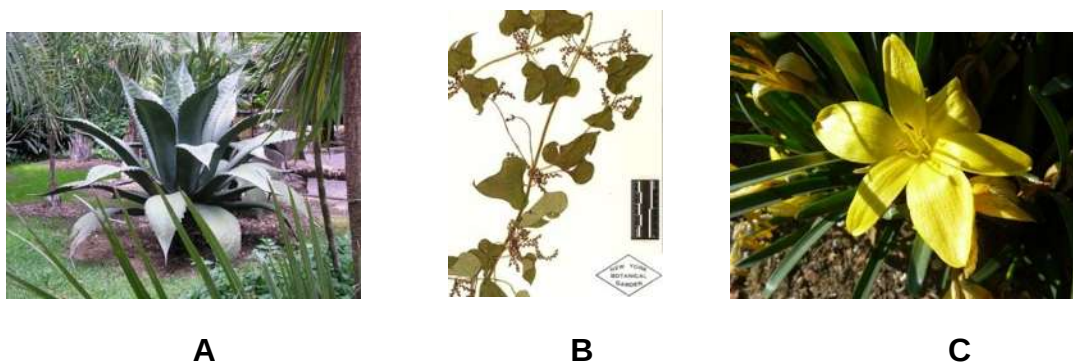
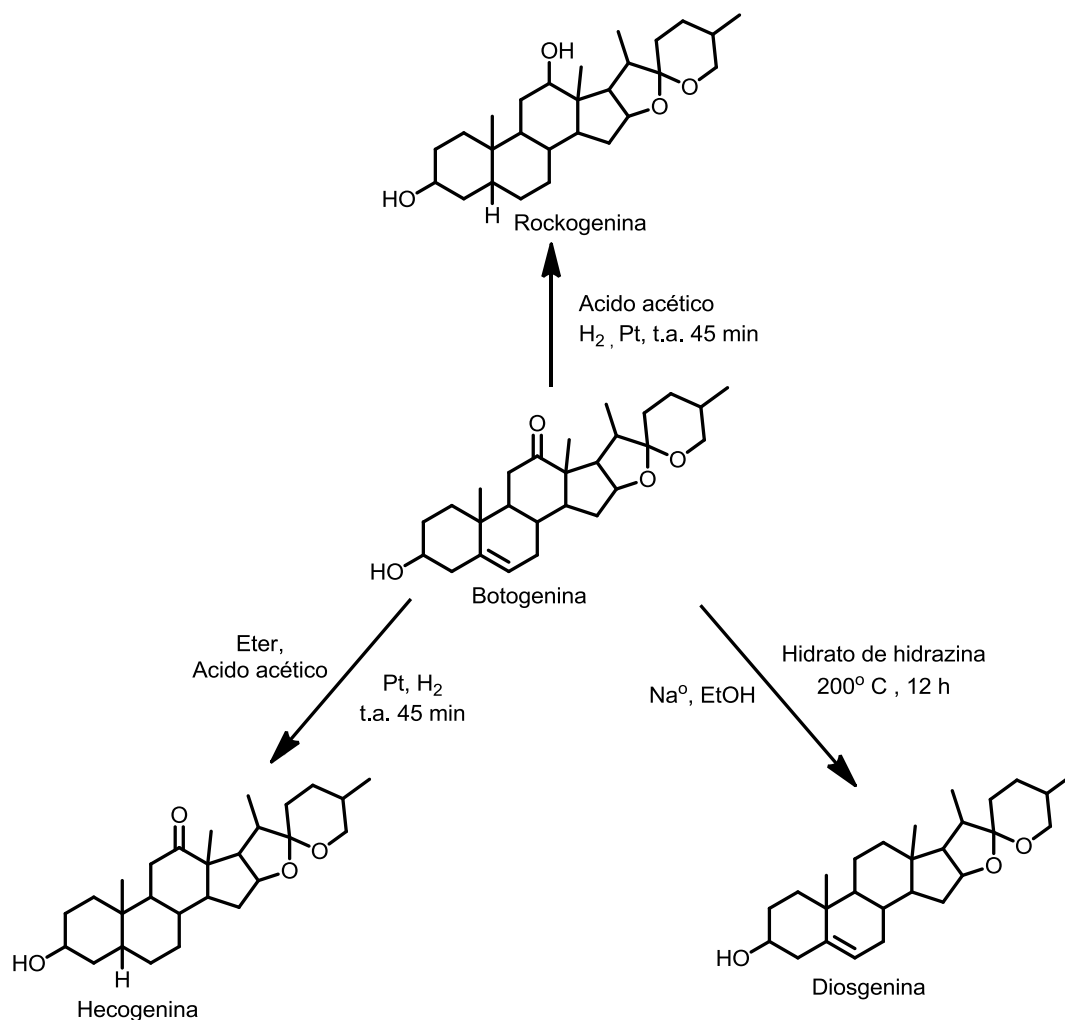


Figura 2. *Agavaceae* (A) *Dioscoreaceae* (B) y *Amaryllidaceae* (C).

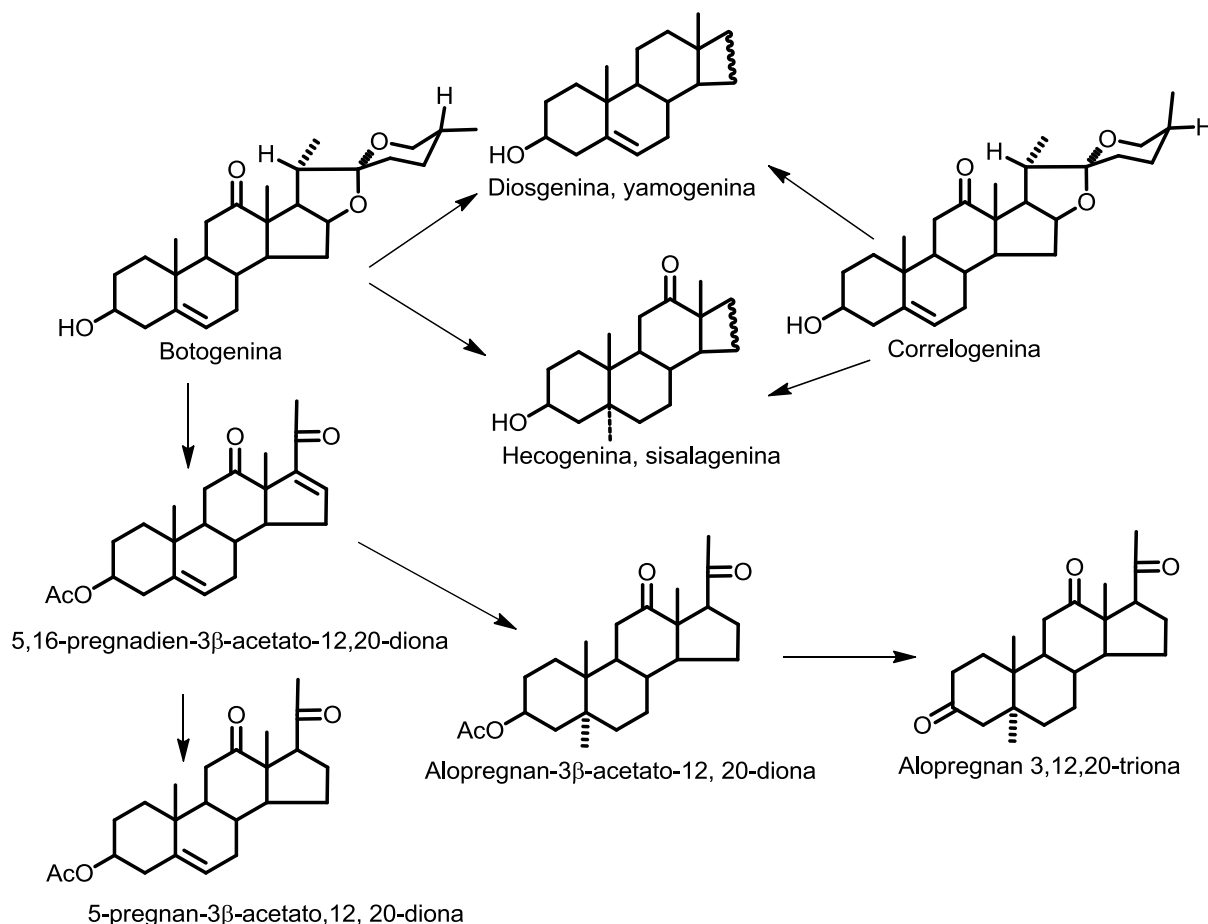
La historia de las sapogeninas espirotánicas inicia en 1939 cuando Russell E. Marker aisló en cantidades considerables la diosgenina a partir de un tubérculo denominado "cabeza de negro" (*Dioscorea macrostachya*)⁷ y debido a la relevancia que tuvo el sintetizar por primera vez progesterona a partir de diosgenina en tan solo cinco pasos, diversos estudios se realizaron con el interés sobre el aislamiento de estos derivados espirostánicos a partir de diferentes plantas; en 1947 Russell E. Marker⁸ reportó por primera vez el aislamiento de la saponina esteroideal botogenina (12-cetodiosgenina o gentrogenina), obtenida de una mezcla de sapogeninas de *Dioscorea mexicana*.

En esa época no se contaba con los métodos espectroscópicos sofisticados para caracterizar inequívocamente este tipo de estructuras complejas, por lo que para la correcta asignación de esta nueva saponina realizó la correlación química entre diosgenina, hecogenina y rockogenina que previamente habían sido establecidas (**Esquema 2**)⁸.



Esquema 2. Asignación de botogenina por Marker.

Posteriormente en 1957 Wall E. y col. aislaron la botogenina y correlogénina (**Esquema 3**) de la especie *Dioscorea spiculiflora*, en un 20 a 55 % del total de las saponinas contenidas en la planta⁹ así como de otras especies de *Dioscorea* como *D. pieuliflora* y *D. composita*. Los tubérculos de varias especies de *Dioscorea* son una de las fuentes importantes de medicamentos utilizados para la síntesis comercial de progesterona, cortisona y otros productos de esteroides.¹⁰



Esquema 3. Caracterización de botogenina y correlogenina realizada por Marker.

También se ha identificado la botogenina (12-cetodiosgenina o gentrogenina) en varios géneros de *Agave* en la *A. sisalana* Perrine, *A. ghiesbreghtii*, *A. bergeri* Trelease, *A. ferox*, *A. fourcroydes* Lem, *A. lechuguilla* Torrey¹¹, *A. americana* y *A. salmiana* y otras 8 especies, junto con saponinas: hecogenina, manogenina, yucagenina, agavogenina, sarsasapogenina, texogenina, esmilagenina, gitogenina, tigogenina, diosgenina, ruizgenina y clorogenina.^{12,13} las cuales se encuentran distribuidas en zonas áridas, terrenos calizos y rocosos.

En 2015 Leal-Díaz y col. reportaron la presencia de kammogenina, manogenina, gentrogenina y hecogenina en los extractos de aguamiel de *A. americana* y *A. salmiana*, este líquido dulce y translúcido se ha consumido como una bebida fresca desde tiempos precolombinos, fermentando esta bebida se produce la bebida alcohólica tradicional mexicana llamada pulque (**Figura 3**).

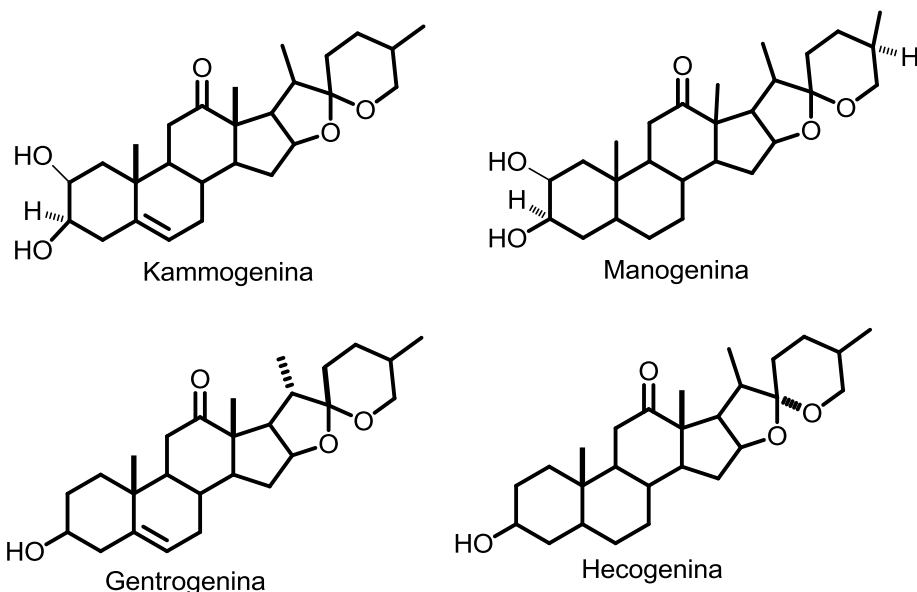
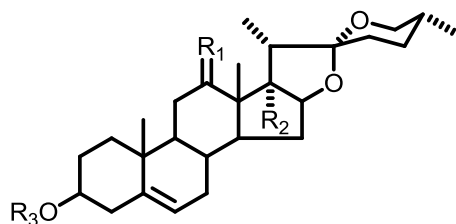


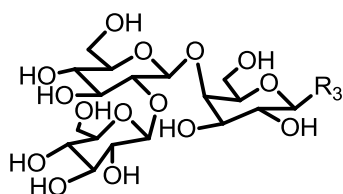
Figura 3. Sapogeninas detectadas en el extracto hidrolizado de aguamiel de *A. salmiana* y *A. americana*.

Actualmente se han descubierto nuevas saponinas en diversas plantas las cuales contienen botogenina y son utilizadas como remedios curativos en distintas regiones de Asia, ejemplos de estas son los pratiósidos D (**6a**) y E (**6b**) aislados de la planta *Polygonatum prattii* utilizada en la medicina china por sus efectos sobre las enfermedades pulmonares, dolor de estómago y diabetes¹⁴, otro glucósido de botogenina (**7**) obtenido de los rizomas de *Polygonatum alte-lobatum* Hayata planta endémica de Formosan y comúnmente utilizada en Taiwan como anticonvulsivo.¹⁵ En 2009 se aisló el ypsilandrósido G (**8**) de la planta *Ypsilandra thibetica* Franch. (*Liliaceae*) usada en la medicina tradicional china como hemostático, y además presenta moderada actividad inhibitoria contra diversas líneas celulares (K562, SPC-A-1, BGC-823, Eca-109 Y AGS) y total inhibición contra *C. albicans*.¹⁶ El cyrtoneósido A (**9**) se reportó de la planta *Polygonatum cyrtoneuma* Hua en 2013 utilizada como tónico pulmonar y cólicos abdominales.¹⁷ Recientemente el magueyosido G descrito del *Agave offoyana* presenta actividad fitotóxica (**Figura 4**).¹⁸



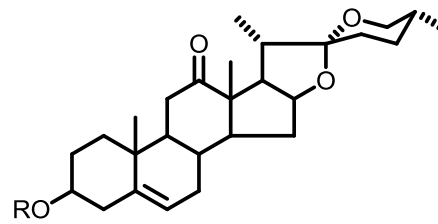
6a.-R₁ = O R₂ = H (Pratiósido D1)

6b.-R₁ = OH R₂ = H (Pratiósido E1)

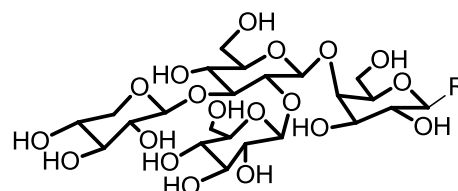


Enfermedades pulmonares,
palpitaciones, dolor de estómago y diabetes.

P. pratti



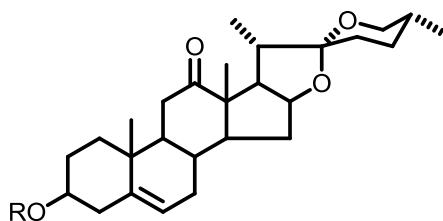
7



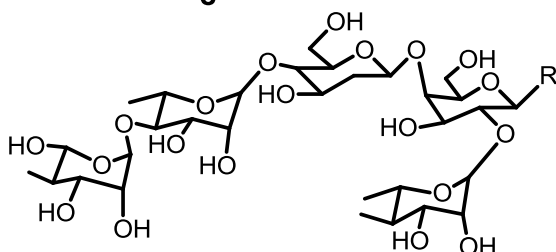
Tetraósido de botogenina

Anticonvulsivo

P. alte lobatum



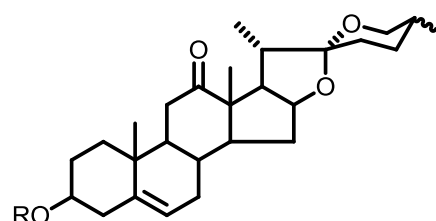
8



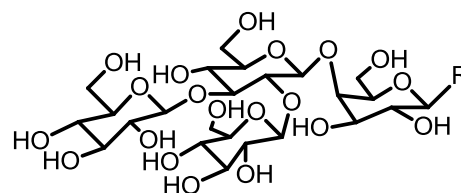
Ypsilandrósido G

Hemoestático, citotóxico y antifúngico

Ypsilandra thibetica



9



cyrtonemosido A

Fármaco tónica y cólicos abdominales.

P. cyrtonema Hua

Figura 4. Saponinas con actividad biológica conteniendo botogenina en la aglicona.

4. ANTECEDENTES

4.1 Biogénesis de las sapogeninas espirostánicas

Los productos naturales han sido una fuente importante de compuestos para la síntesis de principios activos de medicamentos. En 1990 aproximadamente el 80% de los fármacos utilizados fueron productos naturales o análogos sintéticos; hoy en día casi el 50% de los fármacos aprobados están siendo a base de productos naturales.¹⁹

Diversos esteroides de origen natural se han descrito a detalle en relación a su caracterización estructural y reactividad química por sus diferentes propiedades farmacológicas, incluyendo antiinflamatorios, antidiabéticos y antioxidantes dando particular atención por su potencial actividad como agentes anticancerígenos.²⁰ En este sentido las sapogeninas esteroidales de tipo espirostánicas representan un caso particular de compuestos que se encuentran ampliamente distribuidos en plantas y algunos organismos marinos, los cuales exhiben una extensa gama de actividades biológicas, se aislan como glicósidos esteroidales (saponinas) y este tipo de sustratos se han utilizado durante muchos años como materia prima barata para la industria farmacéutica en la síntesis de hormonas sexuales y adrenocorticales, análogos de vitamina D, anabólicos y antiinflamatorios.²¹ Por lo anterior, diversos estudios fueron realizados con la finalidad de conocer la biogénesis de las sapogeninas esteroidales en las plantas, remarcando que el contenido y tipo de estos compuestos difiere tanto de la estación del año así como de la edad de la planta.²² Por ejemplo en la planta joven de *Agave parassana* se encuentra solamente la sapogenina esteroideal manogenina, mientras que en estado de floración contiene una mezcla de hecogenina, gitogenina y tigogenina. En la planta joven de *Agave funkiana* se reportó una mezcla de mexogenina y samogenina mientras que durante la floración estas sapogeninas se convierten a

esmilagenina. La mezcla de sapogeninas encontradas en plantas jóvenes de *Agave roezliana* son la neomexogenina y neosamogenina, estos productos difieren de mexogenina y samogenina en la configuración del C-23 de la fusión espirocetálica; en estado de floración solo presenta la sarsasapogenina (**Figura 5**).²³

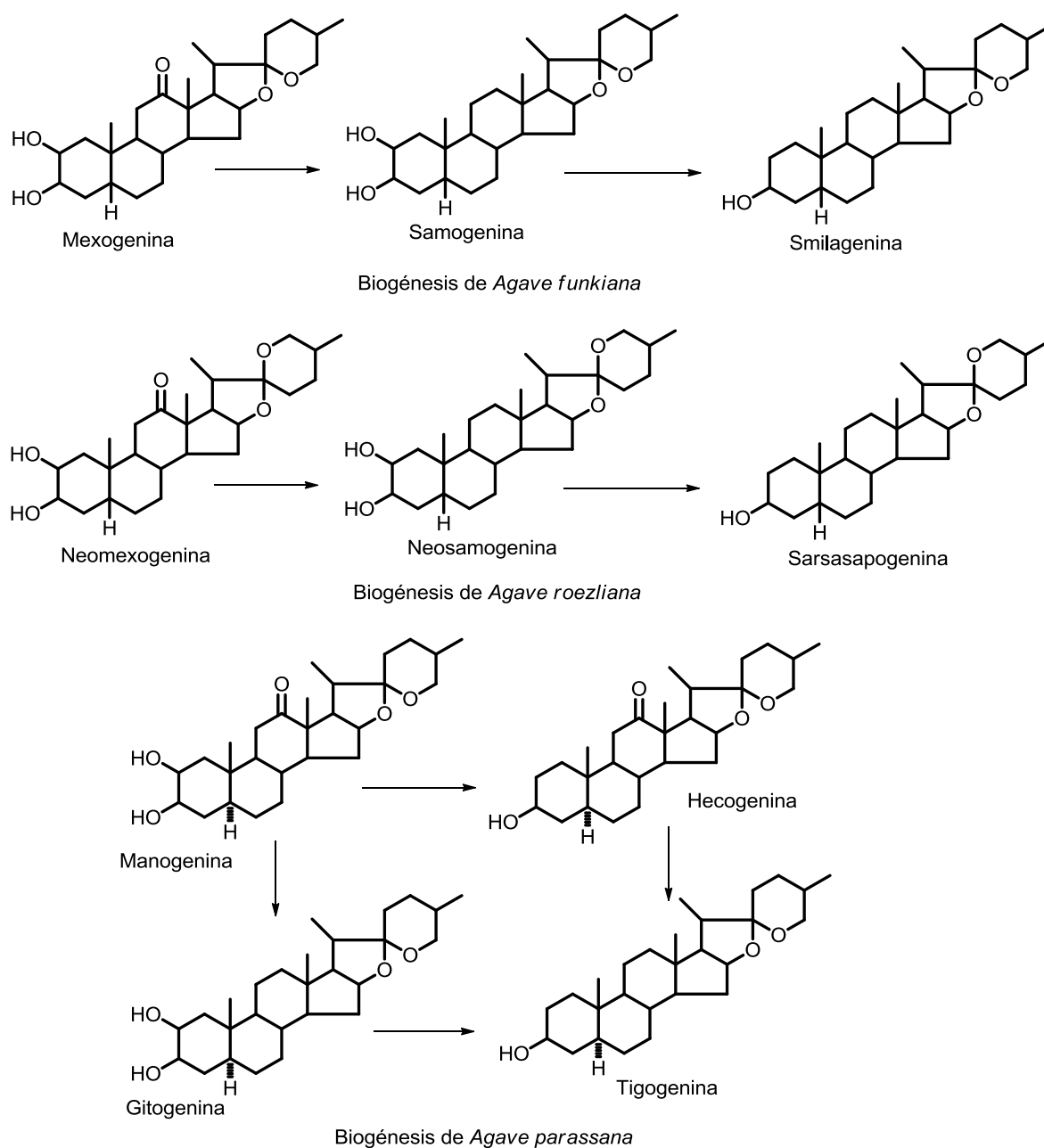


Figura 5 Biogénesis de las sapogeninas espirostánicas.

4.2 Importancia de la botogenina en la síntesis de la cortisona

La palabra “cortisona” fue introducida por E.C. Kendall de la Fundación Mayo quien identificó por primera vez un compuesto que previamente había sido referido a la 11-dihidro-17-hidroxycorticosterona la cual llamó “compuesto E”. Ésta fue aislada en forma cristalina de extractos de glándulas adrenales de buey en 1935. Posteriormente, el aislamiento y caracterización de sus propiedades físicas y químicas generales fueron completadas por Mason, Meyer y Kendall, Wintersteiner, Pfiffner y Reichstein. La cortisona es una estructura orgánica esteroidea de gran importancia, ya que influye en el funcionamiento de muchos de los sistemas corporales (corazón, músculos, huesos y los sistemas endocrino y nervioso). Suprime el sistema inmunitario, reduciendo así la respuesta inflamatoria, neutralizando el dolor e hinchazón en el sitio dañado, presenta una gran cantidad de efectos en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas, además de mantener el equilibrio de fluidos y electrolitos.²⁴

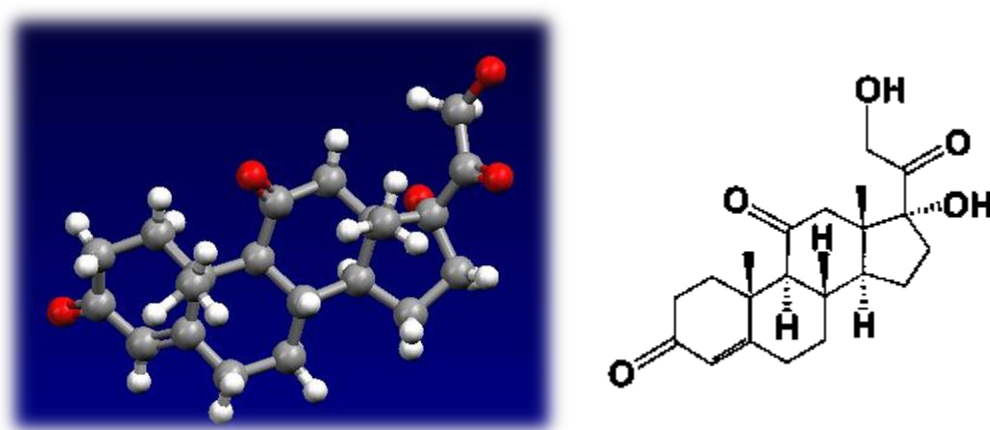
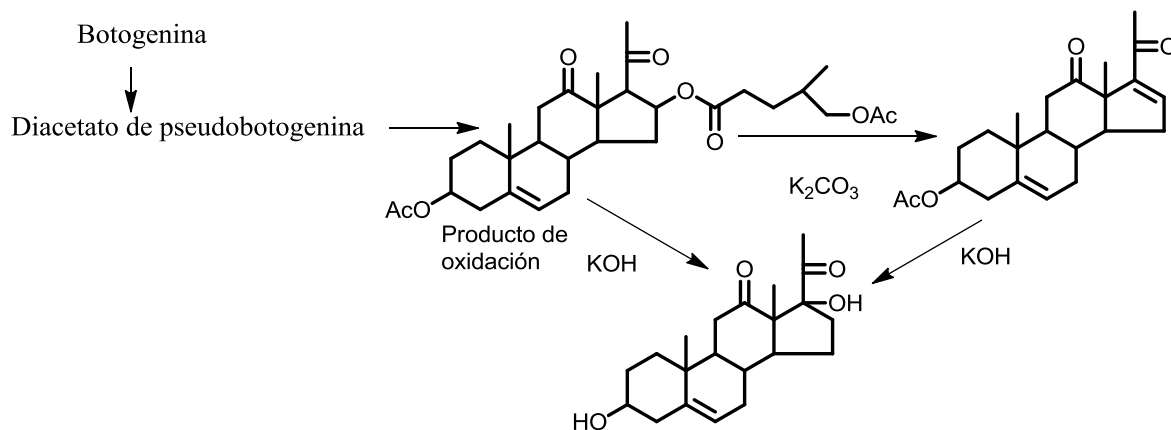


Figura 6. Estructura de la cortisona.

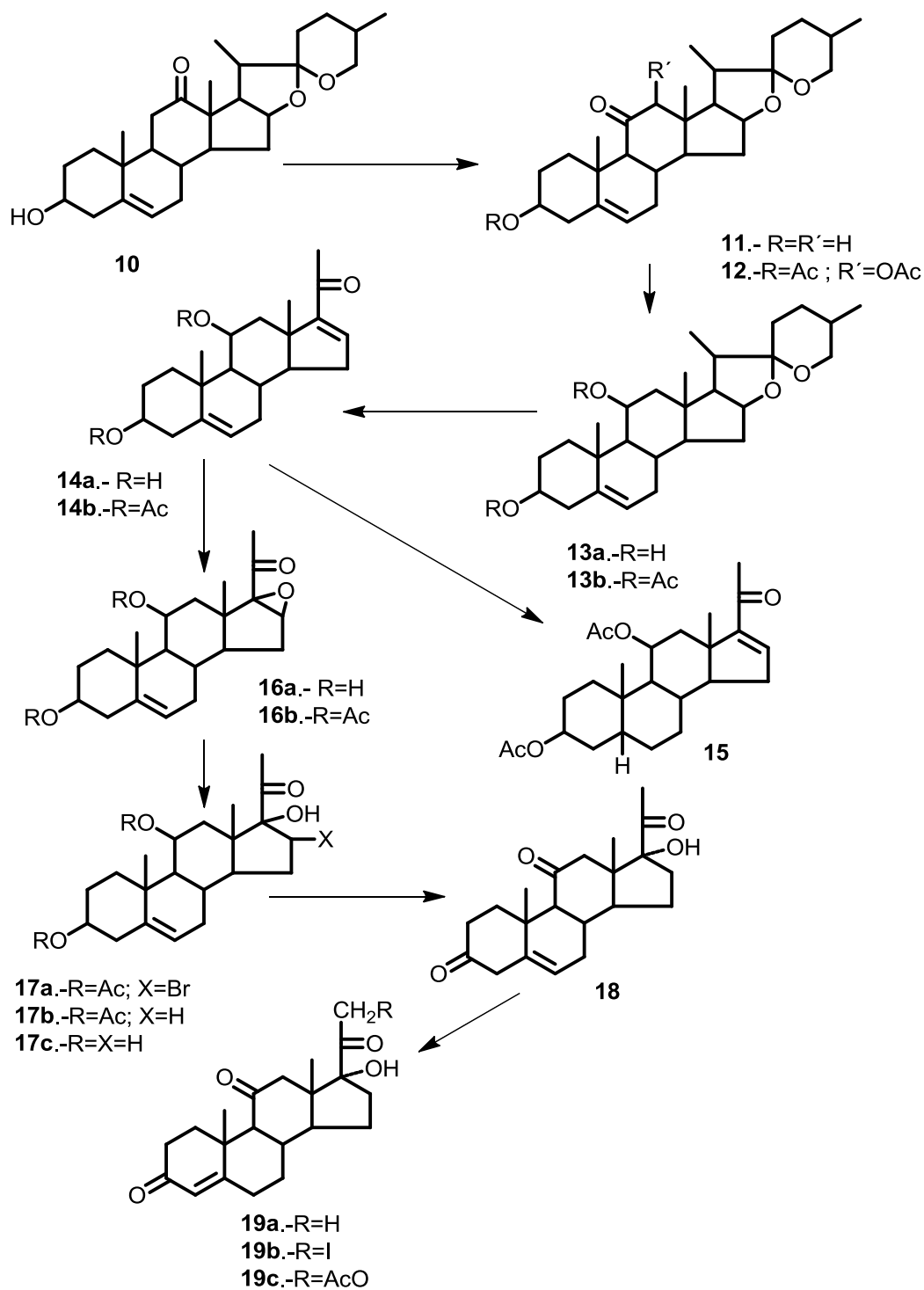
El descubrimiento de la cortisona como una cura para la artritis reumatoide puso especial atención en muchos laboratorios que practicaron diversos métodos para su síntesis (**Figura 6**). En 1949 Marker publicó la síntesis de la 5-pregnen-3-ol-12,20-diona a partir de botogenina y neobotogenina convirtiéndolas en materias primas potenciales para la síntesis de hormonas tipo corticales.²⁵ Meses después

en ese mismo año Marker publicó la obtención del 17-hidroxi-20-cetopregnano a partir de botogenina, dando a conocer un buen método para la preparación de estos compuestos (**Esquema 4**).²⁶



Esquema 4.- Metodología propuesta por Marker para la síntesis de cortisona.

Fue hasta 1959 cuando Harpern y Djerassi de los Laboratorios Syntex lograron la obtención de la cortisona por primera vez a partir de botogenina, la elección de esta fue particularmente adecuado como materia prima por la presencia del doble enlace entre el carbono 5 y 6 (**Esquema 5**).²⁷



Esquema 5. Síntesis de cortisona a partir de botogenina.

4.3 Modificaciones de la cadena lateral de botogenina

Suárez y col. en 1973 describieron por primera vez la apertura del anillo E de sapogeninas espirostánicas catalizadas con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, obteniendo el 22, 26-epoxi-5 α -colestán-22-eno-(**20**) en buenos rendimientos.²⁸ Por otro lado Singh y Dhar, reportaron el esqueleto de la 22,26-epoxicolestán-3,5-dien-16-ona (**21**) mediante tratamiento de la diosgenina con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a elevadas temperaturas;²⁹ mientras que Sandoval³⁰ y Rincon³¹ en los años 1995 y 2006 obtuvieron resultados similares a los de Suarez, describiendo la preparación regioselectiva del análogo 22,26-epoxi-5 α -colestán-22-en-12-ona (**22**), mediante la apertura del anillo E de hecogenina en medio ácido (**Figura 7**).

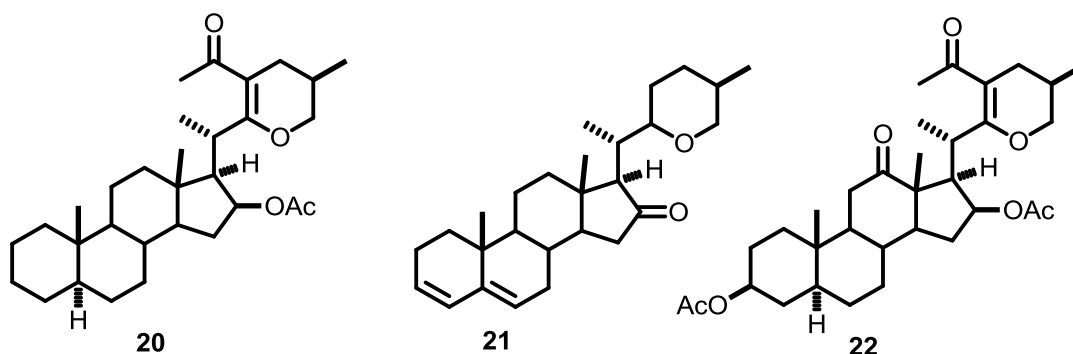
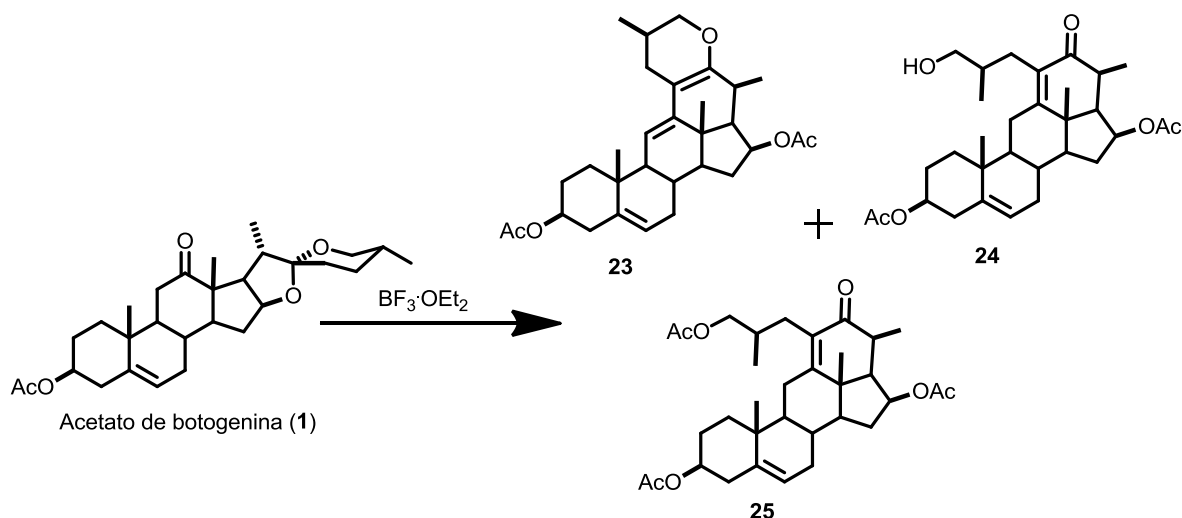


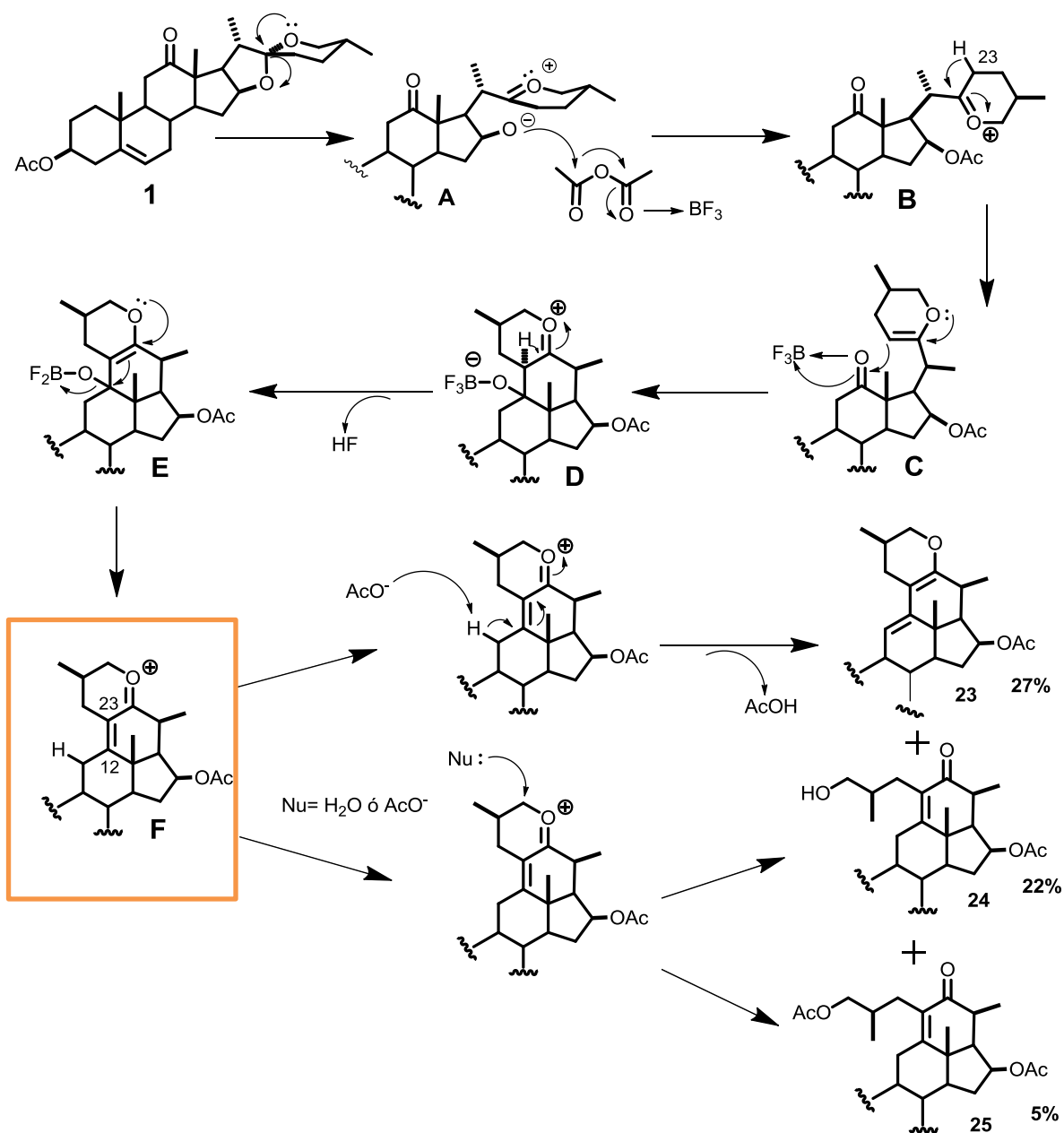
Figura 7. Compuestos obtenidos por la apertura ácida de la cadena lateral de sapogeninas espirostánicas.

Posteriormente Pérez y colaboradores en 2010 reportaron la apertura del anillo E y F de botogenina, mediante catálisis empleando los ácidos de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y ZnCl_2 obteniendo los nuevos derivados hexacíclicos (**23-25**) (**Esquema 6**).



Esquema 6. Apertura del anillo E y F de botogenina

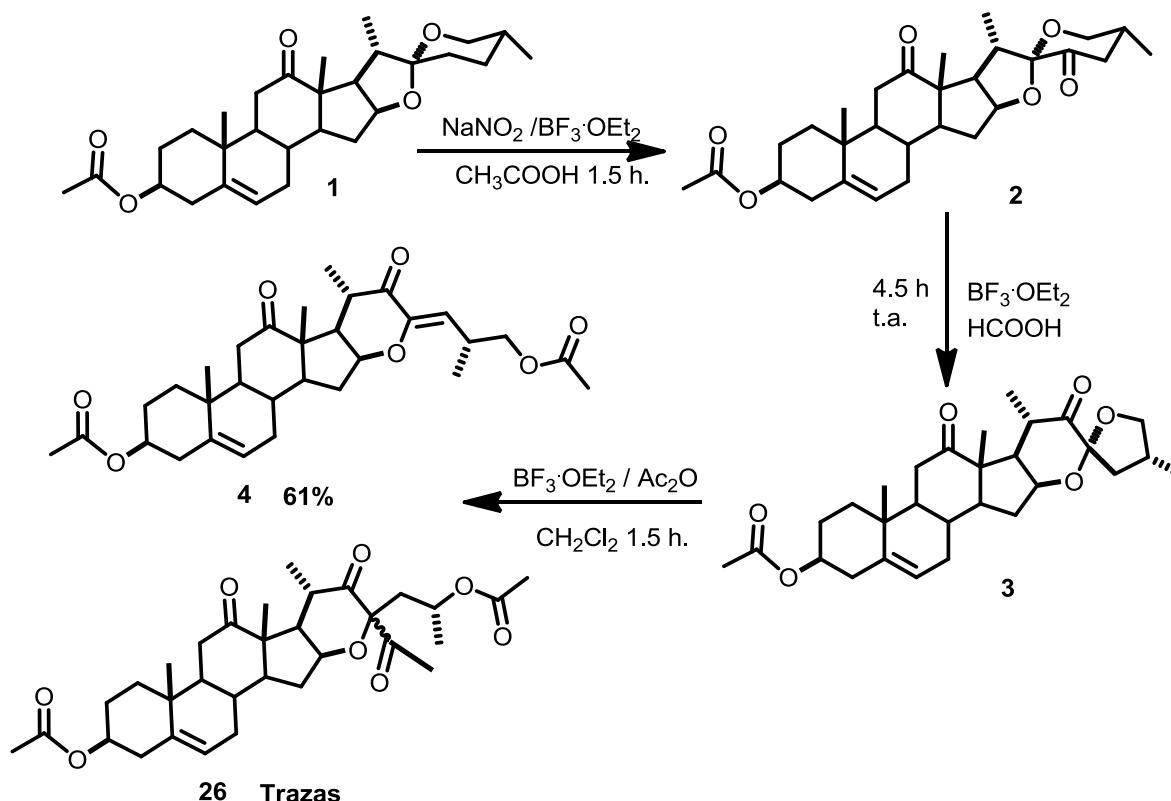
Para explicar la formación de los compuestos (**23-25**) propone un mecanismo de reacción (**Esquema 7**) en el cual la apertura del anillo E es promovida por el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. El primer paso involucra la formación de un ión oxocarbenio **A** y la apertura del anillo E. La posterior acetilación del O16 y la eliminación de un protón del C23, conducen a la formación de un intermediario del tipo dehidropirano **B**. La rotación del enlace σ entre los carbonos 17 y 20 permite alcanzar una disposición adecuada del enol del éter para atacar al sistema π del grupo carbonilo sobre el C12 **C**, direccionando a la obtención del alcoholato **D**. La pérdida del H del C23 permite al oxígeno tetrahidropiránico recuperar su par electrónico y así dar **E**, que por eliminación del fluoroborato lleva a la obtención del oxocarbenio **F**, el cual es el intermediario común en la obtención de derivados policíclicos. El compuesto **23** se obtiene por eliminación del protón C11, mientras que un ataque nucleofílico por parte del acetato lleva a la obtención del compuesto **25**. Finalmente durante el tratamiento de la reacción el intermediario **F** puede reaccionar con H_2O dirigiendo la síntesis del derivado **24**.²¹



Esquema 7. Mecanismo propuesto para la formación de (23-25).

Recientemente en 2015 nuestro grupo de trabajo³², reportó la apertura de 22-oxo-23-espirocetales catalizada con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en anhídrido acético obteniendo nuevos derivados colestánicos de botogenina, diosgenina, hecogenina y tigogenina en buenos rendimientos y condiciones suaves de reacción. En el esquema 8 se describe la ruta de síntesis, en la cual como primer paso utilizan la oxidación de Barton, seguida de una isomerización en la cadena terminal de la 23-

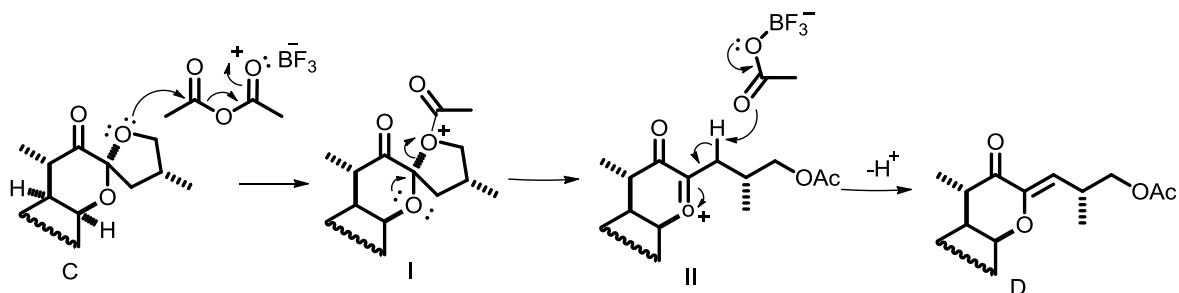
cetona **2**. Posteriormente cuando el isómero **3** se trata con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ produce regio y estereoselectivamente el derivado colestánico **4** en 61% de rendimiento, acompañado de trazas del subproducto acilado en C-23.



Esquema 8. Apertura regio y estereoselectiva del compuesto **3** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

El mecanismo de reacción propuesto para la formación del compuesto **4** primeramente se lleva a cabo la apertura del anillo F la cual es promovida por una molécula de anhídrido acético activada por el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, produciendo el ion oxonio **I**. Enseguida el anillo de tetrahidrofurano sufre una apertura con la posterior abstracción del protón en C-24 justificando la formación de la cetona α, β insaturada **4**. En este mecanismo se sugiere que el anhídrido acético se aproxima al átomo de oxígeno del lado opuesto al grupo metilo en C-25. La reacción es completamente con Z-estereoselectiva y la razón de esto es por la preferencia del intermediario **II** que asume la conformación que se muestra en el esquema 8 ya

que una conformación alternativa conllevaría al isómero *E* el cual sería más alto en energía. (Esquema 8).



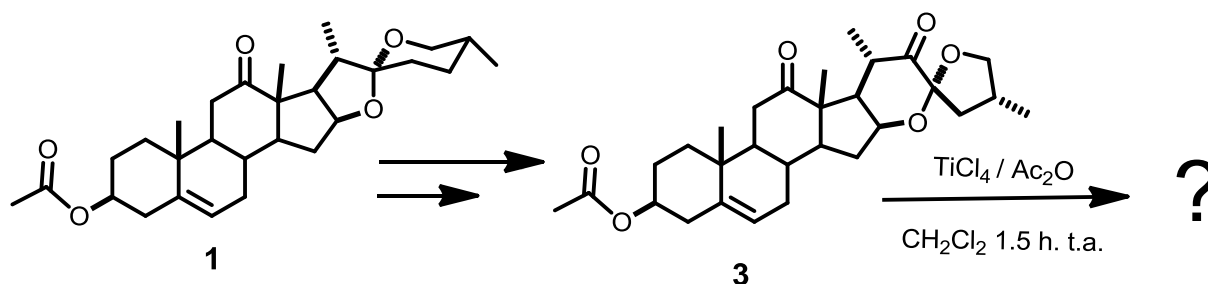
Esquema 9. Mecanismo propuesto para la formación de **D**.

La reactividad de las sapogeninas espirostanicas de la serie (25*R*) es muy variada ya que interviene en ella tanto la estereoquímica de los diferentes centros quirales como la reactividad de los grupos funcionales en el esqueleto esteroidal, debido a esto en nuestro grupo de trabajo estamos interesados en el estudio de estos compuestos espirostánicos con diferentes ácidos de Lewis.

5. OBJETIVOS

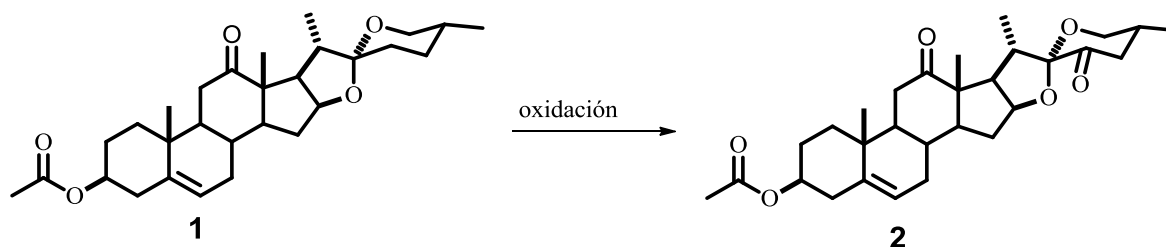
5.1 Objetivo general

Evaluar la regio y estereoselectividad de la apertura de la 22-ceto-23-espirobogenina frente al tratamiento con TiCl_4 .

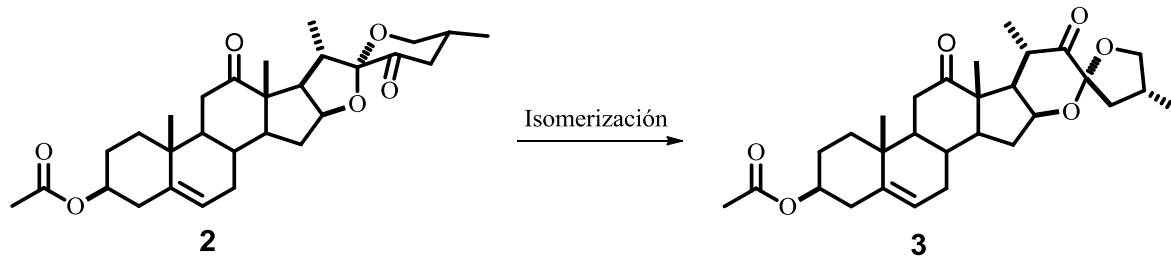


5.2 Objetivos específicos

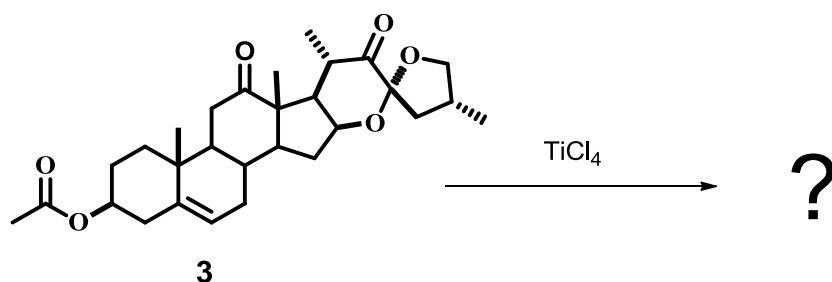
Obtener la 23-cetobogenina vía oxidación de Barton.



Obtener la 22-ceto-23-espirobogenina a partir de las 23-cetobogenina.



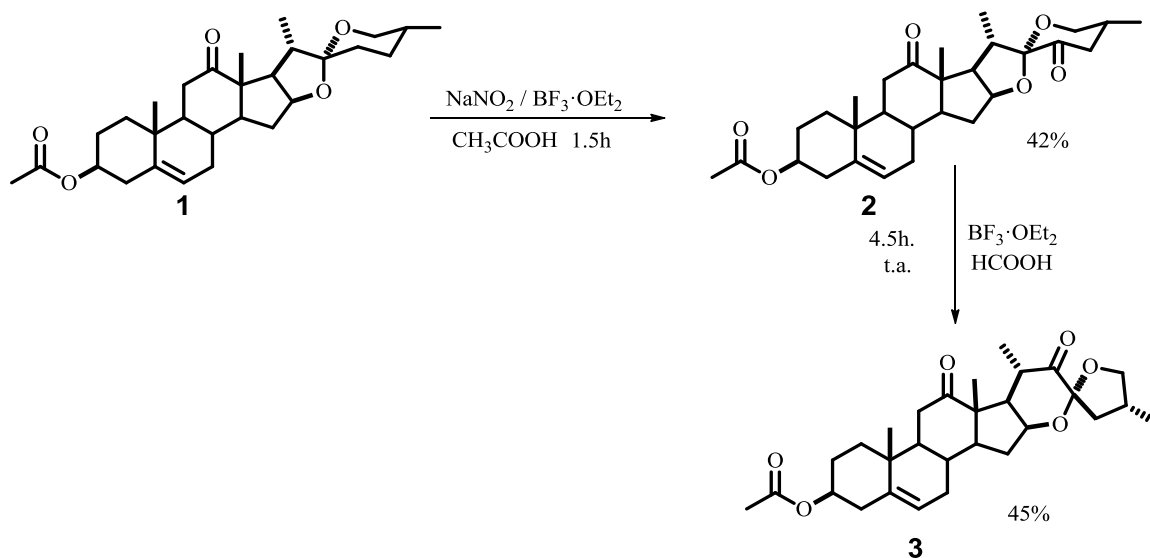
Estudiar el comportamiento químico de la 22-ceto-23-espirobotogenina frente a la catálisis con TiCl_4 . Con los resultados obtenidos evaluar la regio y estereoselectividad de la apertura bajo estas condiciones.



Para el o los nuevos compuestos, asignar la estereoquímica y asignación estructural mediante los datos espectroscópicos de RMN, IR y HRMS.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo a los objetivos planteados, el acetato de botogenina (**1**) se oxidó en condiciones de Barton con NaNO_3 y BF_3 en ácido acético glacial durante 1h 30min, después de la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna, se obtuvo el compuesto (**2**) con un rendimiento de 42%, su asignación se realizó por comparación con los datos espectroscópicos previamente reportados en nuestro grupo de trabajo^{32,33} para después llevar a cabo su isomerización con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y ácido fórmico. La 22-ceto-23-espirobotogenina (**3**) se obtuvo en un rendimiento del 45% a partir de la metodología mostrada en el esquema 9.



Esquema 9. Preparación de la 22-ceto 23-espirobotogenina (**3**).

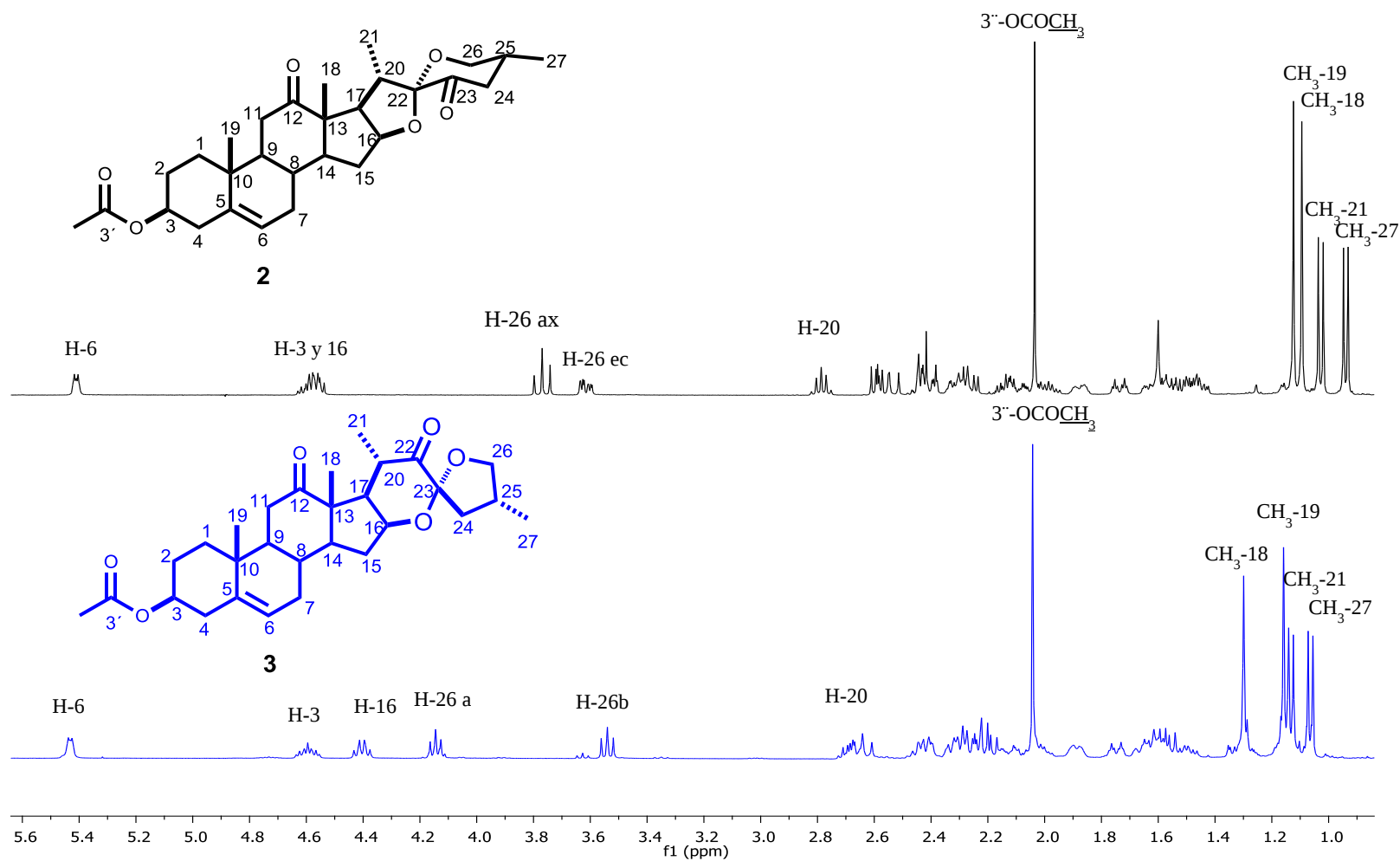
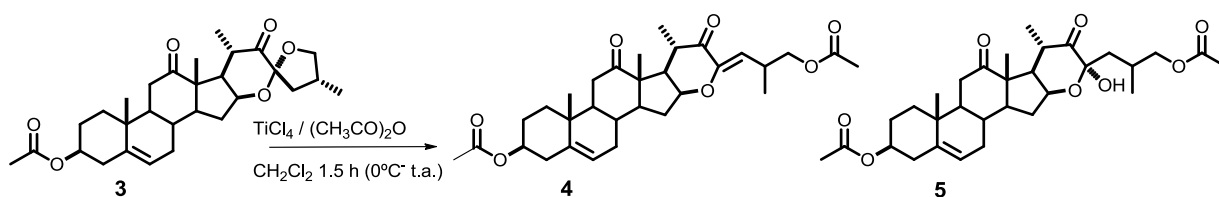


Figura 8. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de los compuestos **2** y **3** en CDCl_3 .

En la **figura 8** se muestra el espectro de ^1H de los compuestos **2** y **3**, en los que se puede observar que uno de los cambios más significativos en el derivado **3** son los hidrógenos diastereotópicos H-26a y H-26b que por formar parte de un anillo de cinco miembros aparecen como dos señales doble de dobles con ($J_{gem} = J_{26a-25} = 7.6 \text{ Hz}$) y ($J_{gem} = J_{26b-25} = 8.5 \text{ Hz}$) en 4.15 ppm y 3.54 ppm respectivamente

Posteriormente la 22-ceto-23-espirobotogenina (**3**) se hizo reaccionar con TiCl_4 en diclorometano desde 0°C hasta temperatura ambiente durante 1.5 h. (**Esquema 10**). Encontrando que en estas condiciones el compuesto **3**, produce el derivado colestánico **4** en 33%, y el nuevo compuesto **5** en 27% de rendimiento respectivamente.



Esquema 10. Apertura regioselectiva del compuesto **3**.

La asignación del compuesto **4** se realizó por comparación con los datos espectroscópicos previamente reportados en nuestro grupo de trabajo.⁵⁰

En la **figura 9** se muestra el espectro de RMN ^1H de **4** en el que se observa la presencia de las dos señales dobles en 5.68 ppm ($J_{24-25} = 9.3 \text{ Hz}$) y 5.42 ppm ($J = 5.2 \text{ Hz}$) características de los hidrógenos vinílicos H-24 y H-6 respectivamente. Además los hidrógenos diasterotópicos de la posición 26 también se observaron como una señal múltiple en 3.96 ppm confirmando la apertura del anillo F de la cadena terminal.

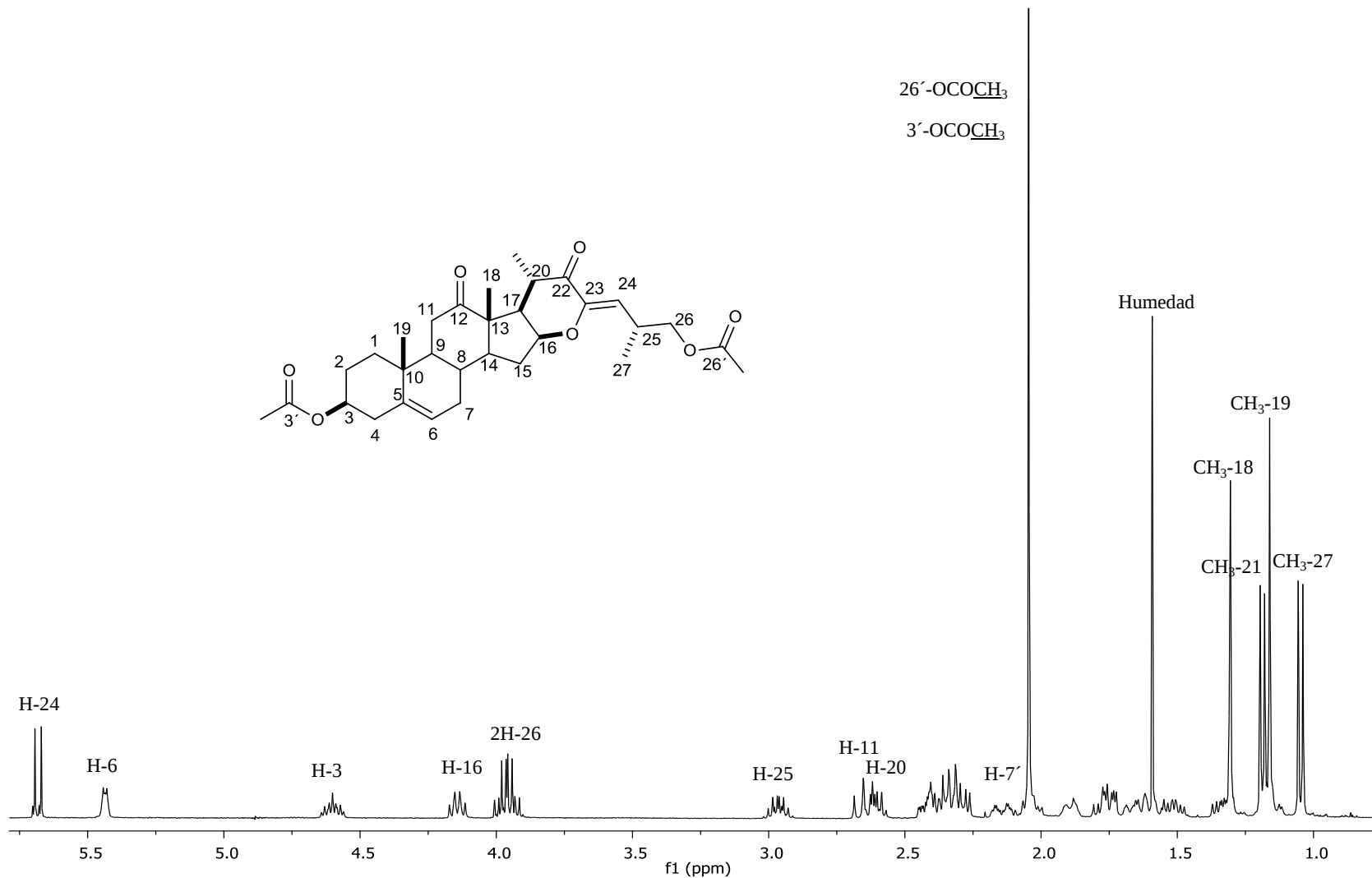


Figura 9. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) para **4** en CDCl_3 .

La asignación del nuevo compuesto **5** se realizó con ayuda de los siguientes datos espectroscópicos. El espectro de RMN de ^1H (**Figura 10**) mostró una señal doble en 5.42 ppm ($J_2 = 4.7$ Hz) que se asignó al H-6., en 4.67 ppm y 4.58 ppm se observaron las dos señales múltiples asignadas a H-16 y H-3 respectivamente. Además los hidrógenos diasterotópicos de la posición 26 se observaron como una señal múltiple en 3.92 ppm confirmando la apertura del anillo F de la cadena terminal. También se confirmó la presencia de las señales de los metilos cuaternarios CH_3 -18 y CH_3 -19 en 1.18 ppm y 1.12 ppm respectivamente así como los metilos secundarios CH_3 -21 y CH_3 -27 en 1.01 ppm y 0.93 ppm.

En su espectro de RMN de ^{13}C de **5** (**Figura 11**) se observaron las 31 señales esperadas, dentro de las que destacan 2 señales características de grupos carbonilos en 213.7 ppm y 208.1 ppm asignadas a los C-12 y C-22, con ayuda del experimento de HMBC. Las dos señales de los carbonilos de acetato sustituidos en C-26 y C-3 se asignaron en 171.9 ppm y 171.3 ppm y también fueron asignadas con el experimento HMBC. El resto de los carbonos se asignó con los experimentos HSQC y HMBC.

Con ayuda del experimento DEPT se contabilizaron un total de seis metilos, ocho metilenos, nueve metinos y ocho carbonos cuaternarios.

23-OH-Botogenina/Proton

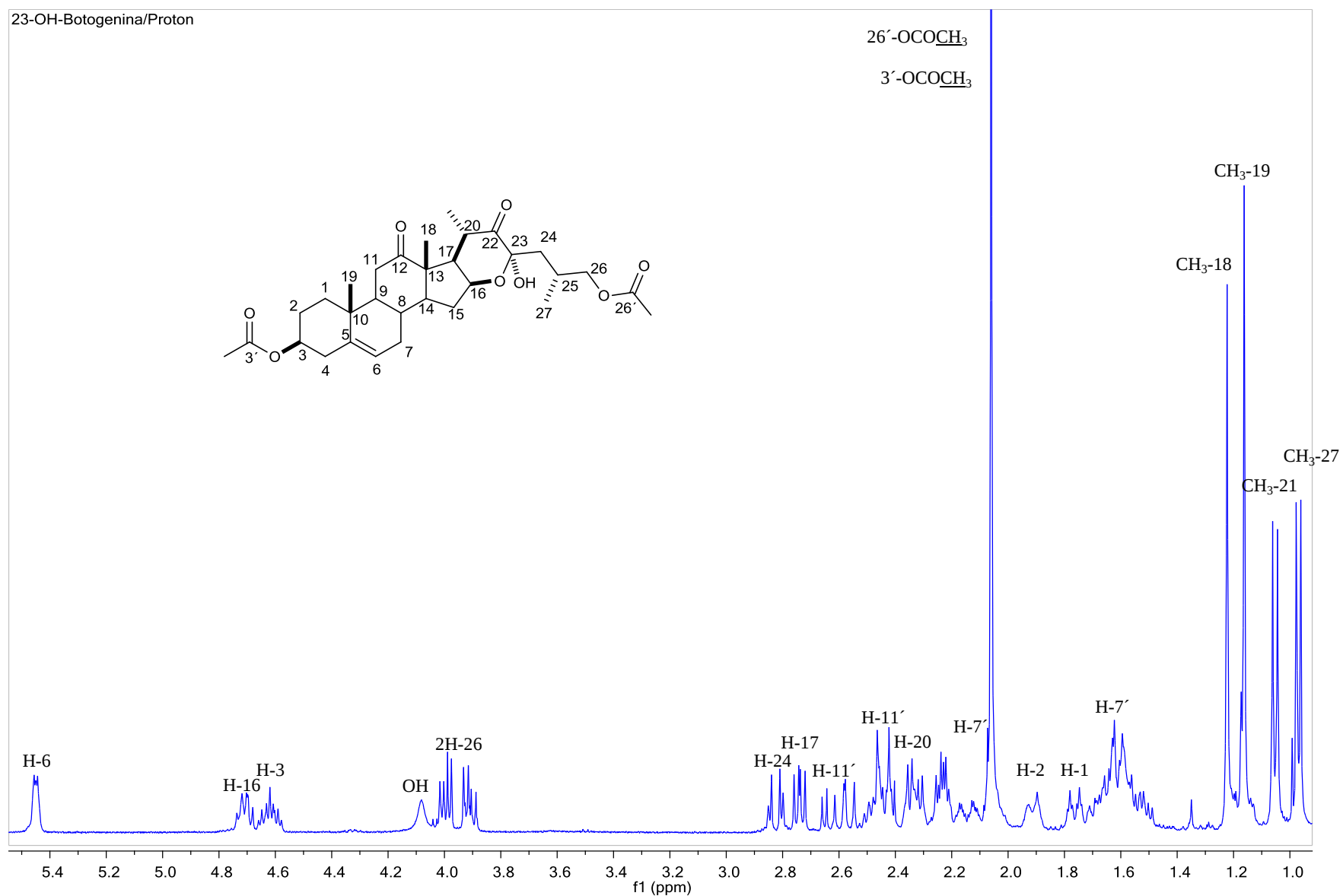


Figura 10 . Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de **5** en CDCl_3 .

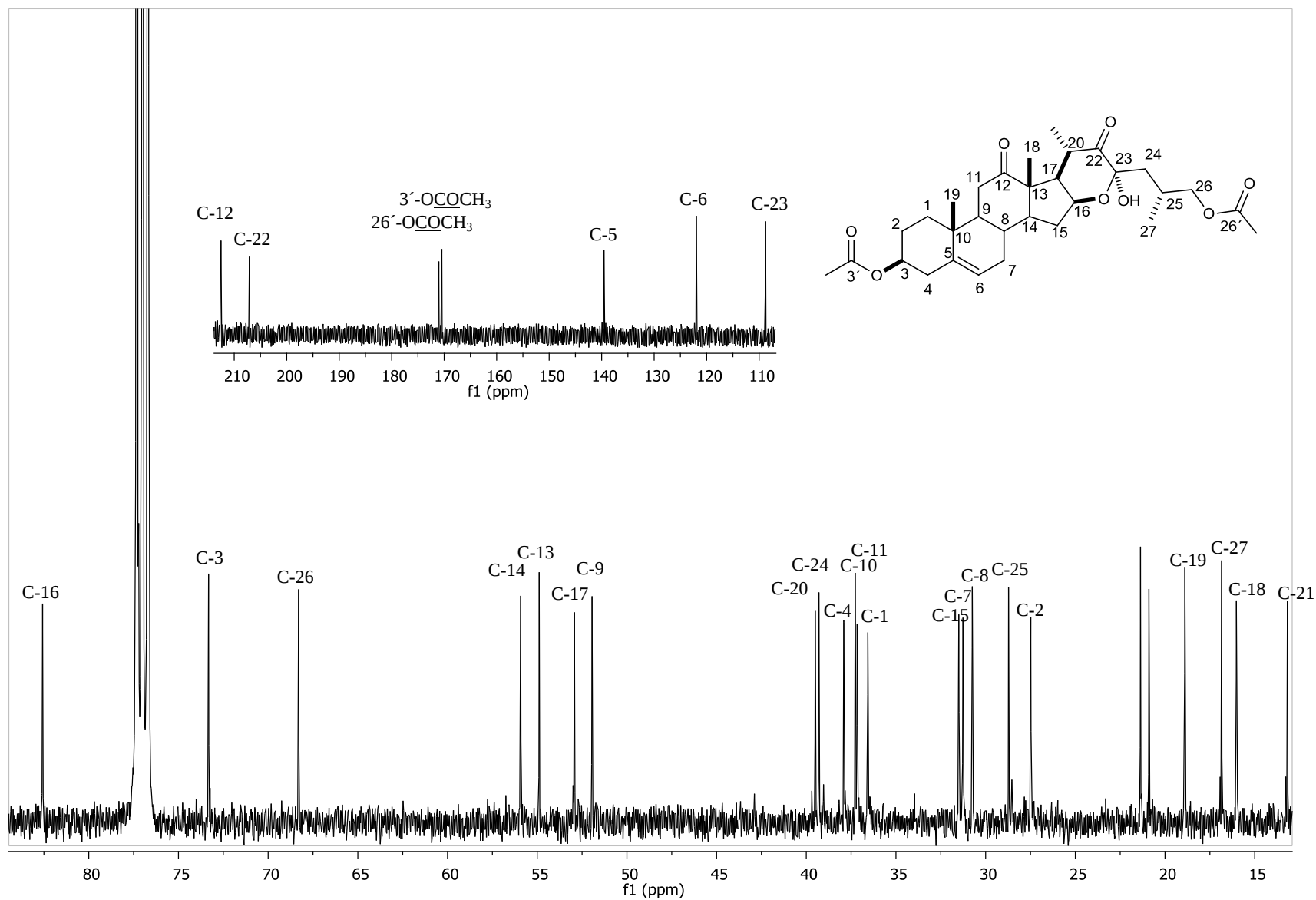


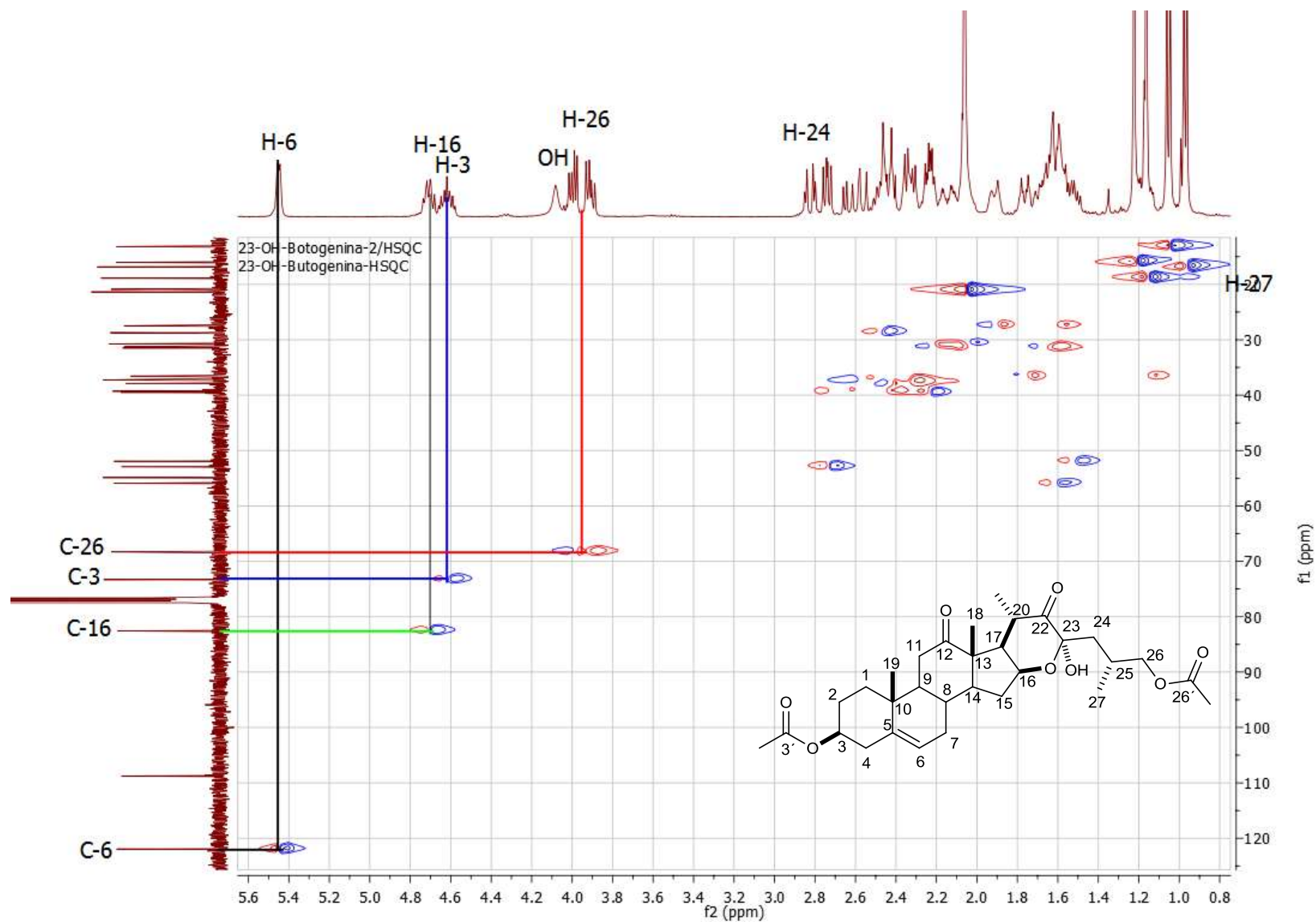
Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de **5** en CDCl_3 .

En el experimento HSQC (**Figura 12**) se logró asignar las siguientes señales mediante correlación heteronuclear: C-6 en 122.6 ppm con el H-6 en 5.42 ppm, los carbonos unidos a oxígeno C-16 en 82.9 ppm con H-16 en 4.67 ppm, C-3 en 73.7 ppm con H-3 en 4.58 ppm y C-26 en 68.6 ppm con la señal múltiple en 3.92 ppm que integra para dos protones. El C-17 en 53.1 ppm y C-24 en 39.5 ppm con los protones H-17 en 2.70 ppm y H-24 en 2.79 ppm respectivamente. Los carbonos C-19 en 18.9 ppm y C-18 en 16.0 ppm con los CH₃-19 en 1.12 ppm y CH₃-18 en 1.18 ppm así como los C-21 en 13.2 ppm y C-27 en 16.9 ppm con el CH₃-21 en 1.01 ppm, y CH₃-27 en 0.93 ppm respectivamente, el resto de las señales se asignó de la misma manera.

En la (**Figura 13**) se muestra el espectro COSY, de **5** el cual fue de gran utilidad para asignar algunos hidrógenos mediante correlaciones homonucleares por ejemplo el H-17 en 2.70 ppm mostro correlaciones con los protones H-20 en 2.21 ppm y H-16 en 4.67 ppm. Los dos H-26 en 3.92 ppm correlacionaron con el H-25 en 2.44 ppm; también se observó la correlación del H-16 en 4.67 ppm con los dos hidrógenos diastereotópicos de la posición 15 localizados en 2.12 ppm y 1.61 ppm respectivamente.

En el espectro de infrarrojo (**Figura 16**) se observó una banda de estiramiento característica de grupos hidroxilo en 3437 cm⁻¹, además en 1709, cm⁻¹ se observaron dos bandas de absorción asignadas a los grupos carbonilos en C-12, y C-22 respectivamente.

El espectro de masas de alta resolución (**Figura 17**) para este compuesto mostró el ion molecular [M⁺-H₂O] = 527.300330 contra una masa calculada de 544.30, confirmando el peso molecular de la estructura propuesta.



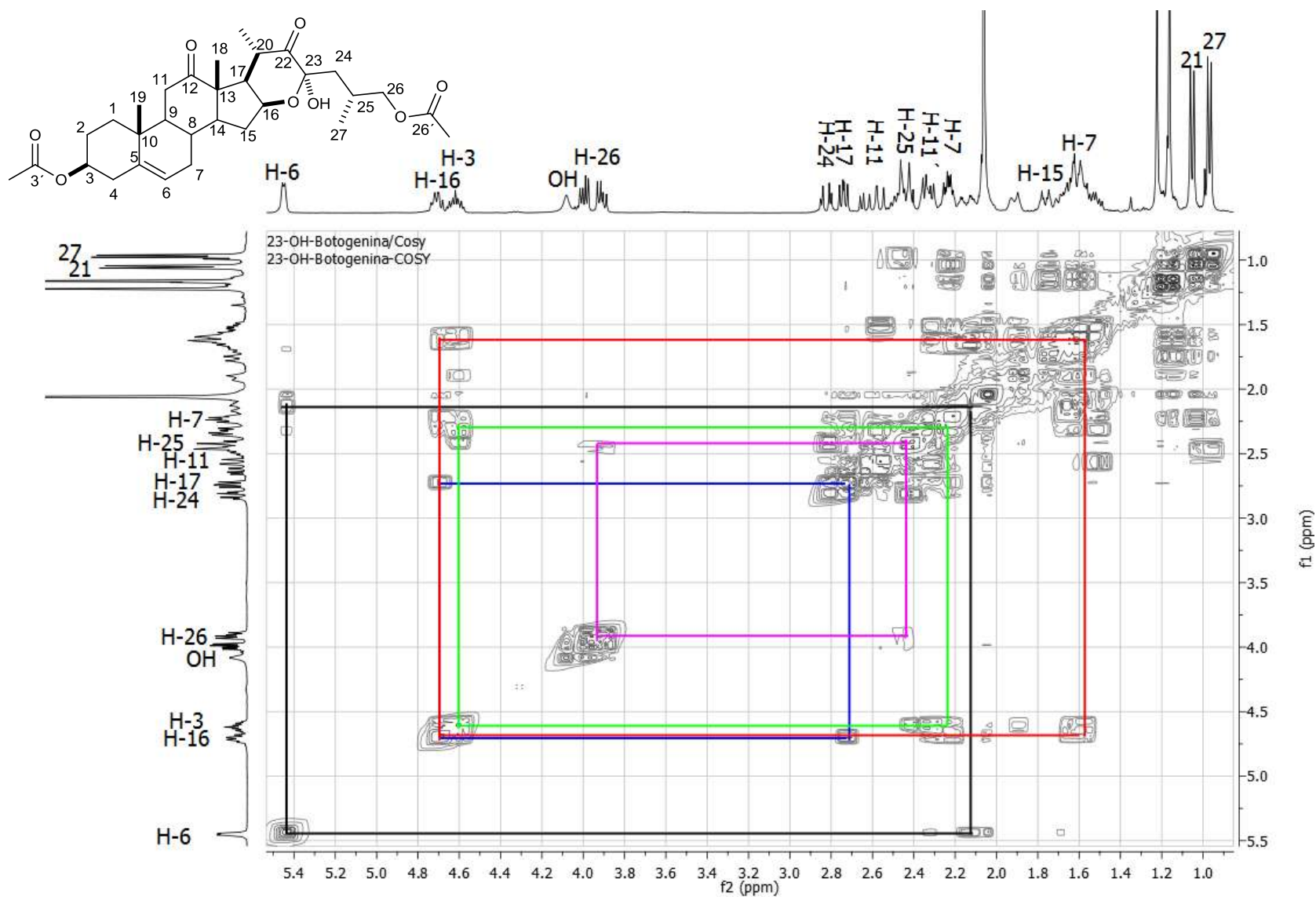


Figura 13. Espectro COSY de 5.

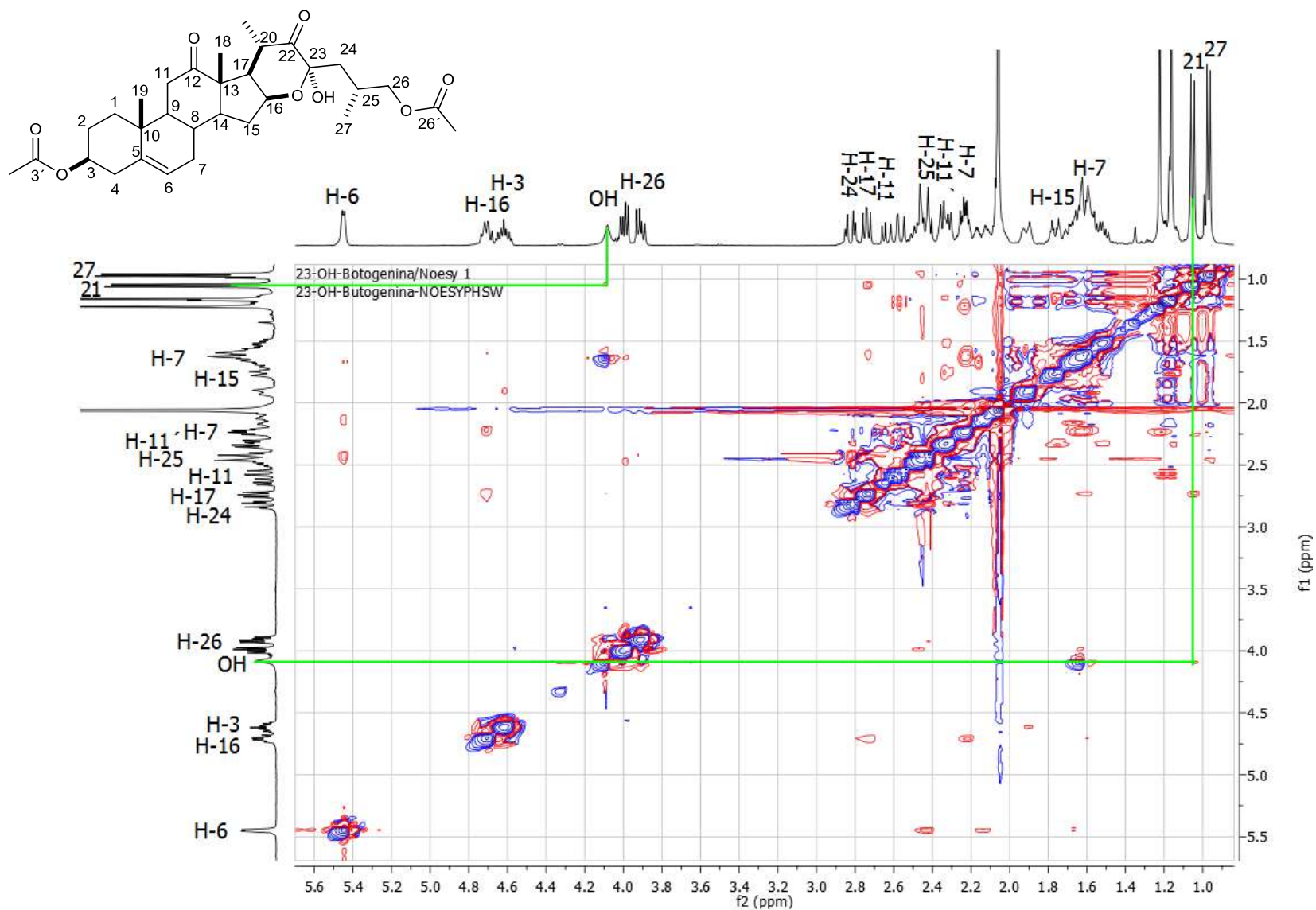


Figura 14. Espectro NOESY de 5.

El experimento NOESY (**Figura 14**) permitió determinar la estereoquímica relativa del nuevo centro quiral en C-23. Esto debido a que se conoce que los hidrógenos del Me-21 se encuentran en α ya que en el espectro se observa una correlación a través del espacio entre el Me-21 y el hidroxilo en C-23; por lo tanto se concluye que este sustituyente se encuentra α en esta posición, de tal manera que la estereoquímica para este nuevo centro quiral es 23-*R*.

El experimento HMBC (**Figura 15**) se asignaron inequívocamente algunos carbonos cuaternarios; a continuación se describen algunas de estas correlaciones a larga distancia: El carbono en 213.7 ppm se asignó como C-12 debido a que correlacionó a 3 enlaces con CH₃-18 en 1.18 ppm a dos enlaces con los hidrógenos diasterotópicos de H-11 localizados en 2.54 ppm y 2.29 ppm. Por otra parte, para el C-22 se observó correlación a dos, tres y cuatro enlaces con los H-20, H-24 y H-25 localizados en 2.21 ppm, 2.79 ppm y 2.44 ppm respectivamente. Los carbonilos de acetilo sustituidos en la posición 26 y 3 se asignaron en 171.9 ppm y 171.3 ppm debido a que mostraron correlación a tres enlaces con los H-26 y H-3 en 3.92 ppm con 4.58 ppm. La correlación del C-5 en 140.2 ppm con el CH₃-19 localizado en 1.12 ppm fue de utilidad para asignar inequívocamente los hidrógenos de este metilo; el resto de los carbonos se asignó de la misma manera mediante el análisis de este experimento.

Con estos resultados (**Esquema 10**) y haciendo un análisis de los productos obtenidos anteriormente con el BF₃·OEt₂ en el trabajo recientemente reportado en nuestro grupo de trabajo³² es evidente que estos 22-ceto-23-espirostanos forman preferentemente los derivados colestánicos provenientes de la apertura del anillo F, sin embargo dependiendo del 23-espiroetano y del ácido de Lewis se puede favorecer la obtención nuevos productos del reordenamiento de la cadena lateral.

En relación a los resultados del (**Esquema 10**) se abren nuevas perspectivas para explorar la apertura del 23-espiroetano **3** de botogenina con TiCl₄, variando los equivalentes del ácido de Lewis, tiempos y temperaturas de

reacción con la finalidad de evaluar si existe alguna modificación en la relación de los productos de reacción **4** y **5**.

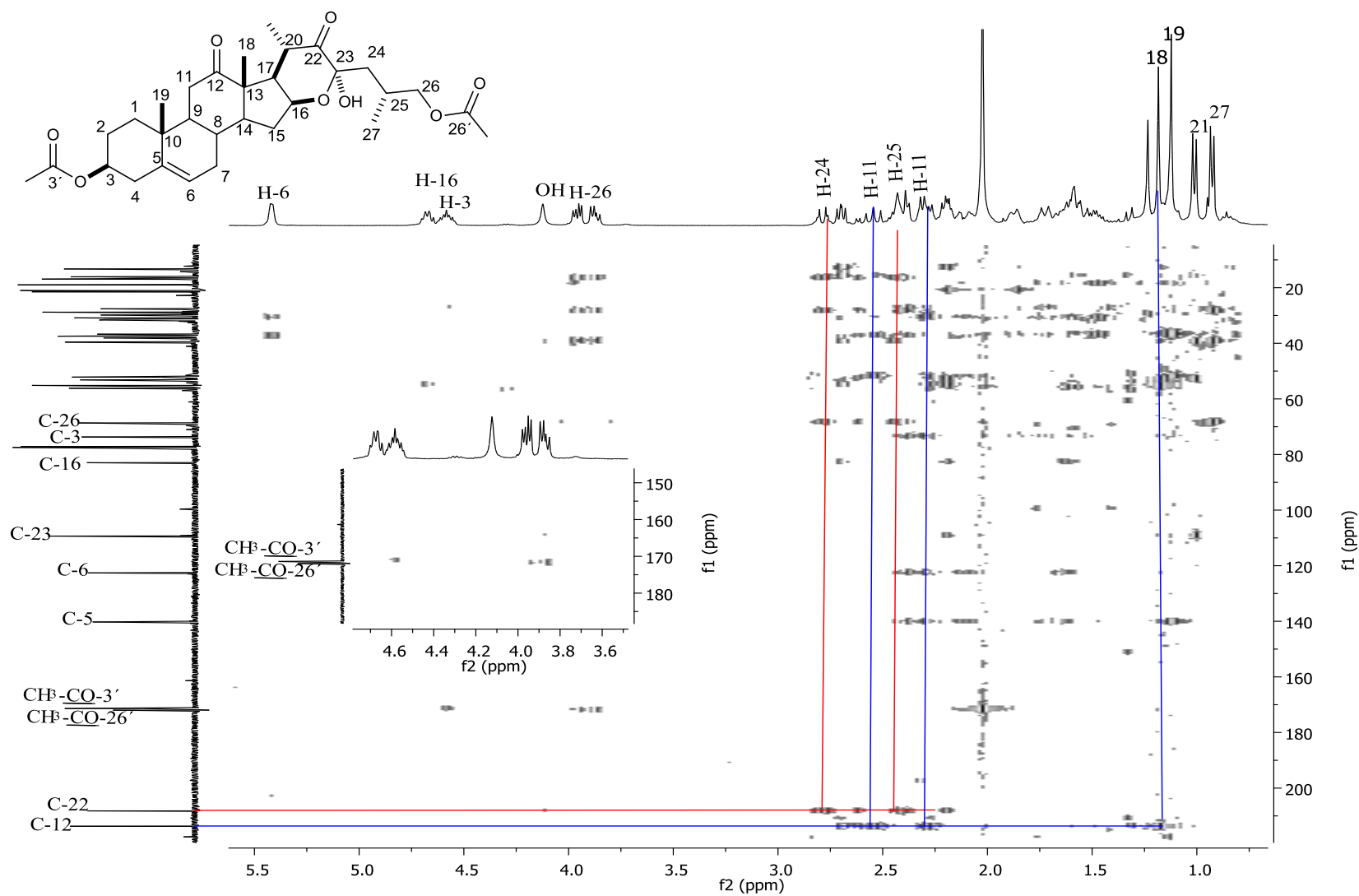


Figura 15. Espectro HMBC para 5.

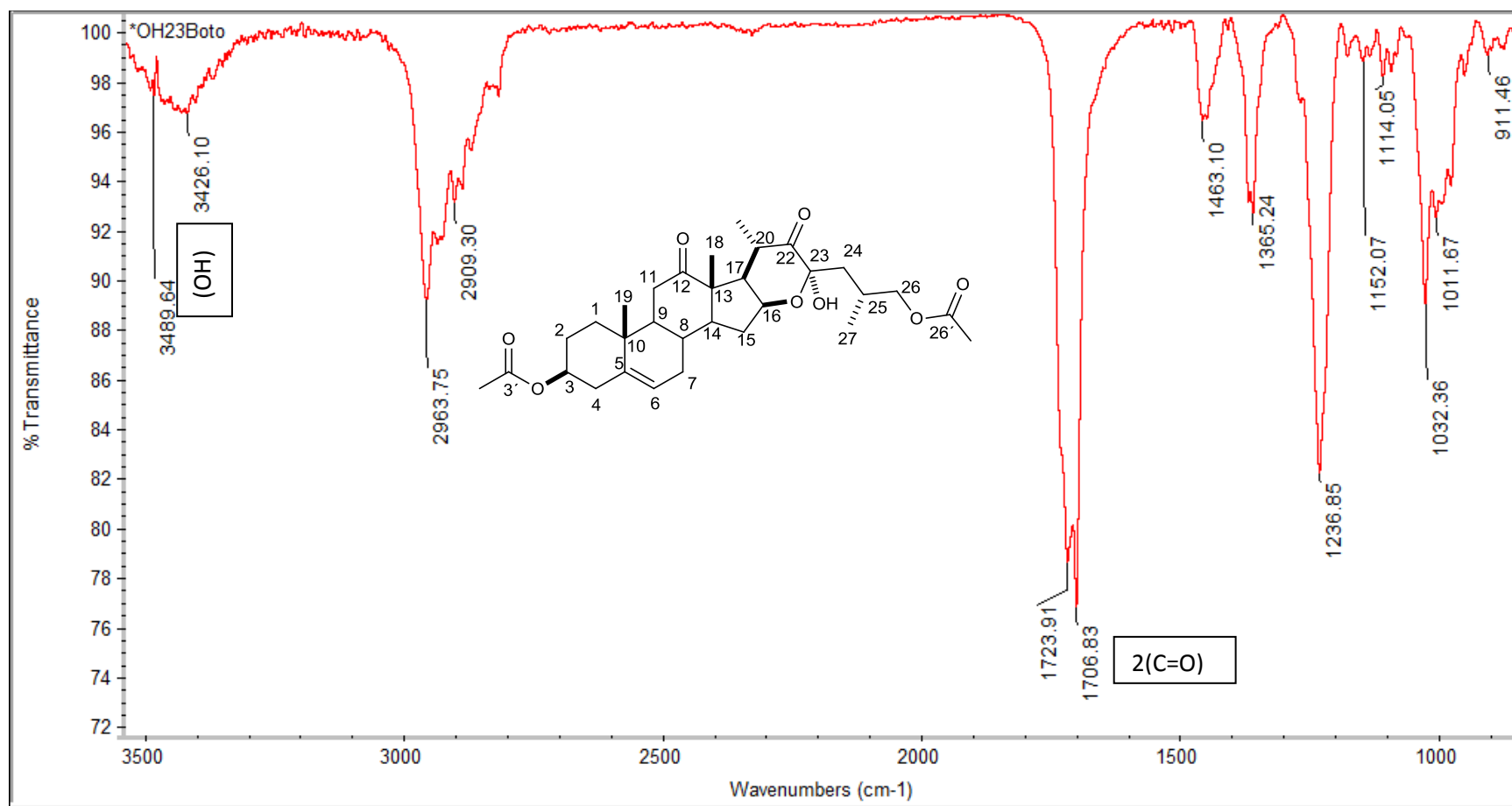


Figura 16. Espectro de IR para 5.

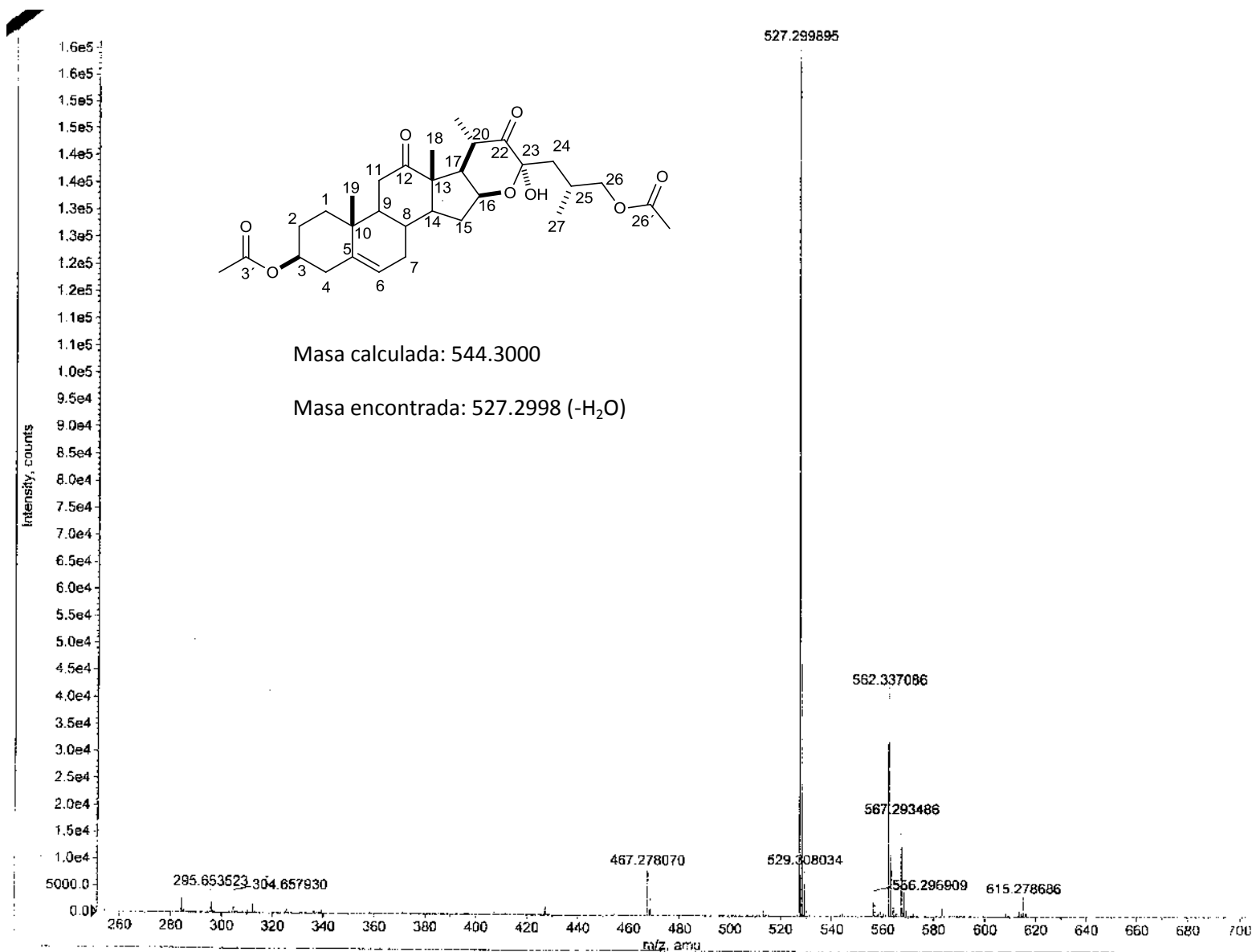
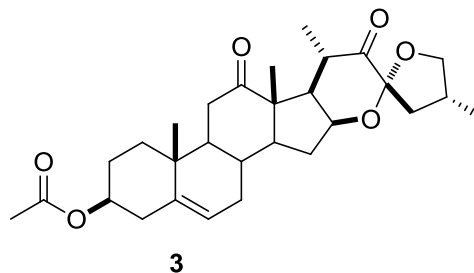
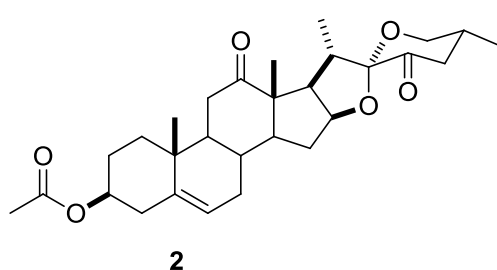


Figura 17. Espectro de Masas de alta resolución para el compuesto 5.

7. CONCLUSIONES

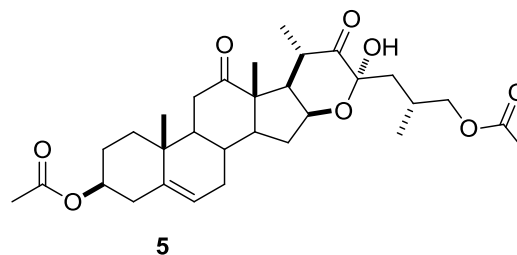
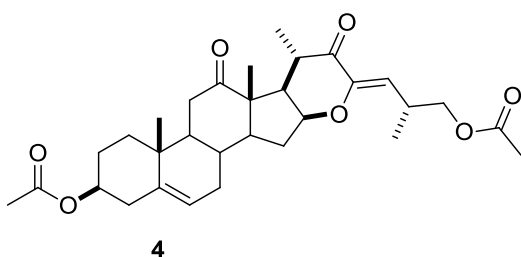
La asignación de los compuestos **2** (42 %) y **3** (45 %) se realizó mediante la comparación de los datos espectroscópicos de RMN previamente reportada en nuestro grupo de trabajo.³³



La apertura ácida del 22-oxo-23-espirocetal (**3**) dió como resultados la formación del derivado colestánico **4**, recientemente reportado en nuestro grupo de trabajo y el nuevo derivado hemicetálico **5** en 33 y 27 % de rendimiento respectivamente.

La asignación inequívoca del nuevo compuesto **5**, se realizó mediante espectroscopía de RMN en una y dos dimensiones, IR y HMRS.

La obtención del nuevo hemicetal **5**, abre nuevas perspectivas para estudiar las mismas condiciones de reacción con otras sapogeninas espirostánicas.



8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Instrumentación y equipo

Los espectros de resonancia Magnética Nuclear de (^1H , ^{13}C , DEPT, HETCOR, COSY y HMBC) se determinaron en los espectrofotómetros Varian Mercury Plus 400, Jeol ECA 500 y Bruker BioSpin GmbH 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 . El espectro de masa alta resolución (HRMS) fue adquirido en un espectrómetro Agilent Technologies, modelo 1100 acoplado a un cromatógrafo de gases TOF con una fuente APCI. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en los espectrómetros Thermo Scientific Nicolet iS10 usando la técnica ATR (ν , cm^{-1}). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Scientific y Fisher-Johns, y no están corregidos. Los reactivos se compraron de la casa comercial Sigma-Aldrich.

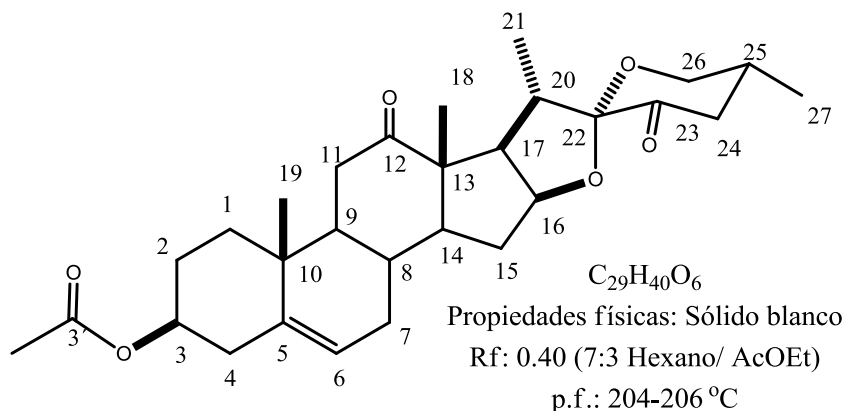
El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplasas (4 cm x 3 cm) de gel de sílice de 0.2 mm de espesor soportado en placas de aluminio, provistos además de un factor de revelado F_{254} . El revelado de las cromatoplasas se realizó con una lámpara de luz ultravioleta a 254 nm, también con una solución de H_2SO_4 /agua (30% V/V).

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

8.2 Oxidación de la (25*R*)-3β-acetoxi-espirostan-5-en-12-ona (**1**) con NaNO₂/BF₃·OEt₂

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

8.3 (25*R*)-3β-acetoxi-5α-espirostan-12,23-diona (**2**).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.41 (1H,m,H-6), 4.58 (2H,m,H-3,H-16),3.77 (1H, dd, J_{gem} = J_{26ax-25ax}=11.2Hz, H-26ax), 3.61 (1H,ddd, J_{gem} = 11.2 Hz, J_{26eq-25ax} = 4.5 Hz, J_{26eq-24eq} = 1.3 Hz, H-26eq),2.79 (1H,m,H-20), 2.59 (2H, m, H-17, H-11ax), 2.04 (3H, s, 3'-OCOCH₃),1.12 (3H,s, CH₃-19),1.09 (3H, s, CH₃-18),1.03 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH₃-21), 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz, CH₃-27).

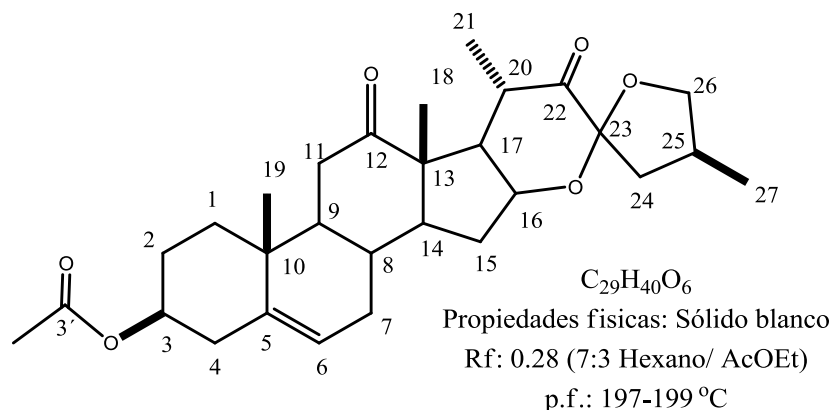
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 212.9 (C-12), 201.6 (C-23), 170.5 (3'- OCOCH₃), 139.6 (C-5), 122.0 (C-6), 109.8 (C-22), 81.7 (C-16),73.4 (C-3), 65.8 (C-26), 55.9

(C-14), 55.1 (C-13), 52.8 (C-17), 52.1 (C-9), 45.3 (C-24), 37.9 (C-4), 37.3 (C-10), 37.2 (C-11), 36.6 (C-1), 35.6 (C-25), 35.5 (C-20), 31.5 (C-7), 31.3 (C-15), 30.8 (C-8), 27.5 (C-2), 21.4 (3'-OCOCH₃), 18.9 (C-19), 17.2 (C-27), 15.7 (C-18), 13.1 (C-21).

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

A una solución de 400 mg (0.825 mmol) de (25*R*)-3β-acetoxi-5α-espirostan-12,23-diona (2) en ácido fórmico (8.25 mL) se le adicionó lentamente 1.15 mL (9.32 mmol) de BF₃·OEt₂, posteriormente la reacción se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 4.5 h. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y se le hicieron 3 lavados con solución saturada de NaHCO₃, después se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad para obtener 409.4 mg del crudo de reacción. Posteriormente el crudo se purificó en una columna empacada con silica gel (70-230 Mesh) obteniendo en una mezcla de Hexano/AcOEt (9:1) (180.8 mg, 45 %) del compuesto (23*R*, 25*R*)-3β-acetoxi-16β, 23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (3) con recuperación de la materia prima (2) (115.8 mg, 28%).

8.5 (23*R*, 25*R*)-3β-acetoxi-16β, 23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (3)

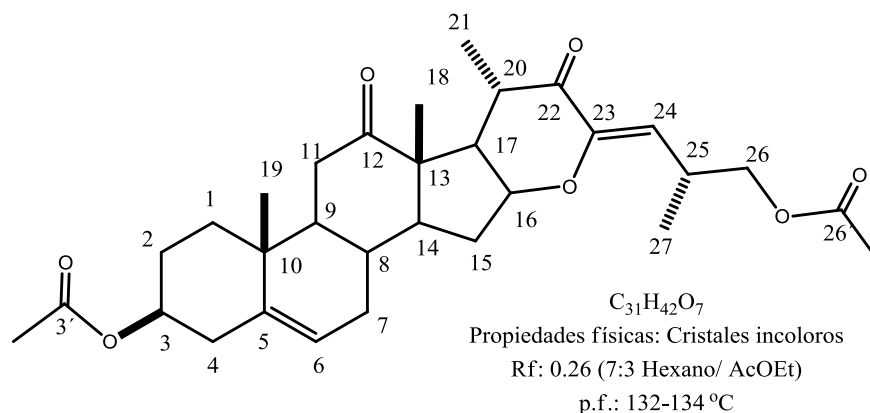


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.43 (1H, m, H-6), 4.59 (1H, m, H-3), 4.41 (1H, m, H-16), 4.14 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{26a-25} = 7.6$ Hz, H-26 a), 3.54 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{26b-25} = 8.5$ Hz, H-26b), 2.66 (2H, m, H-20, H-11ax), 2.42 (2H, m, H-25, H-4), 2.04 (3H, s, 3'-OCOCH₃), 1.29 (3H, s, CH₃-18), 1.15 (3H, s, CH₃-19), 1.14 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH₃-21), 1.06 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH₃-27).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 212.3 (C-12), 212.1 (C-22), 170.4 (3'-OCOCH₃), 139.5 (C-5), 121.9 (C-6), 107.6 (C-23), 75.4 (C-26), 73.3 (C-3), 71.3 (C-16), 56.5 (C-13), 53.5 (C-14), 52.7 (C-17), 48.0 (C-9), 43.8 (C-24), 40.1 (C-20), 37.9 (C-4), 37.6 (C-11), 37.4 (C-10), 36.6 (C-1), 33.4 (C-25), 32.6 (C-15), 31.5 (C-7), 31.1 (C-8), 27.4 (C-2), 21.4 (3'-OCOCH₃), 18.9 (C-19), 16.6 (C-27), 13.8 (C-18), 12.7 (C-21).

8.6 Apertura con TiCl_4 del (23*R*, 25*R*)-3 β -acetoxi-16 β , 23:23,26-diepoxi-colestan-5-en-12,22-diona (**3**)

A una solución de 100 mg (0.20 mmol) del compuesto (**3**) previamente disuelto en 2.06 mL de CH_2Cl_2 destilado y en atmósfera de nitrógeno se le adicionaron 0.2 mL de Ac_2O (2.12 mmol) en un baño de hielo, después se agregó lentamente 0.12 mL de TiCl_4 (1.02 mmol), y la reacción se mantuvo 30 minutos en baño de hielo, transcurrido este tiempo la reacción se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente durante 1 h adicional. La extracción se realizó usando CH_2Cl_2 como fase orgánica y efectuando tres lavados con una solución saturada de NaHCO_3 , posteriormente se filtró sobre NaSO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. Finalmente el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empacada con silica gel (70-230 Mesh) obteniendo en una mezcla de Hexano/ AcOEt (8:2) (66.80 mg, 33%) del compuesto (23*Z*, 25*R*)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-5,23-en-12,22-diona (**4**) y (27%) del hemicetal (**5**).

8.7 (23Z, 25R)-3 β , 26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-5,23-en-12,22-diona (4)

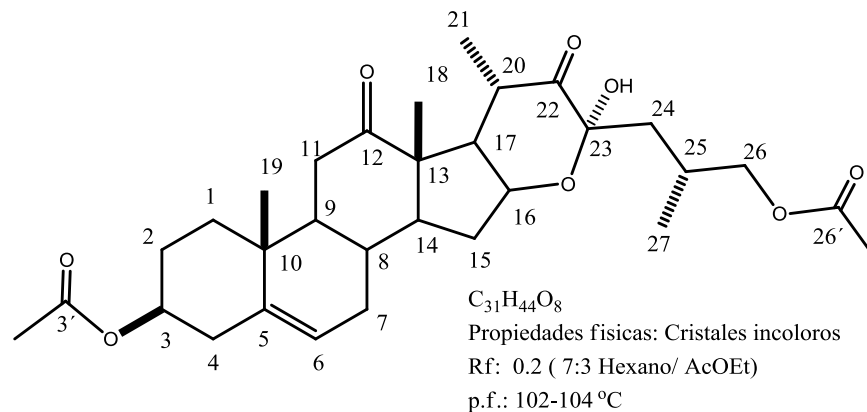
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.68 (1H, d, $J_{24-25} = 9.3$ Hz, H-24), 5.44 (1H, m, H-6), 4.60 (1H, m, H-3), 4.14 (1H, m, H-16), 3.99 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.6$ Hz $J_{26a-25} = 6.4$ Hz, H-26a), 3.94 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.6$ Hz $J_{26a-25} = 6.5$ Hz, H-26b), 2.97 (1H, m, H-25), 2.65 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{11ax-9ax} = 11.3$ Hz, H-11ax), 2.60 (1H, m, H-20), 2.05 (6H, s, 3',26'-OCOCH₃), 1.31 (3H, s, CH₃-18), 1.19 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH₃-21), 1.16 (3H, s, CH₃-19), 1.05 (3H, d, $J = 6.9$ CH₃-27).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 212.3 (C-12), 199.2 (C-22), 171.1 (26'-OCOCH₃), 170.5 (3'-OCOCH₃), 150.8 (C-23), 139.7 (C-5), 121.9 (C-9), 117.4 (C-24), 78.1 (C-16), 73.4 (C-3), 67.9 (C-26), 56.7 (C-13), 53.3 (C-14), 52.7 (C-9), 47.4 (C-17), 40.1 (C-20), 37.9 (C-4), 37.7 (C-11), 37.5 (C-10), 36.7 (C-1), 32.7 (C-15), 31.6 (C-7), 31.1 (C-8), 29.6 (C-25), 27.5 (C-2), 21.5, 21.0 (3',26'-OCOCH₃), 19.0 (C-19), 16.9 (C-27), 14.2 (C-18), 12.9 (C-21).

EMIE m/z (%) = 467 (M⁺ - CH₃COO, 37), 466 (100), 451 (10), 383 (1), 178 (28), 163 (25), 145 (17), 82 (85), 69 (85).

EMHR: C₃₁H₄₃O₇ [M+H]⁺, calculado 527.3008, encontrado 527.3007

IR ν_{max} cm⁻¹ (ATR): 2974 (CH₃), 2944 (CH₂), 1729 (C=O), 1704 (C=O), 1641 (C=O), 1454 (CH₃), 1229 (C-O), 1028 (C-O-C).

**8.8 (23*R*)-3 β ,26-diacetoxi-16 β ,23-epoxi-colestan-23 α -hidroxi-5-en-12,22-diona
(5)**

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.42 (1H, d, H-6; $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 4.67 (1H, dd, $J = 14.3, 7.8$ Hz, H-16), 4.58 (1H, m, H-3), 4.12 (1H, s, ancha, OH-23), 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 de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 213.7 (C-12), 208.1 (C-22), 171.9 (26'-OCOCH₃), 171.3 (3'-OCOCH₃), 140.2 (C-5), 122.6 (C-6), 109.3 (C-23), 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).

EMHR: $[M^+ - H_2O] = 527.300330$.

IR ν_{max} cm^{-1} (ATR): 3426 (OH), 2963 (CH₃), 2909 (CH₂), 1723 (C=O), 1706 (C=O), 1454 (CH₃), 1365 (C-H), 1236 (C-O), 1032 (C-O-C).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Leal-Díaz, A. M.; Santos-Zea, L.; Martínez-Escobedo, H.C.; Guajardo-Flores, D.; Gutiérrez-Urbe, J. A.; Serna-Saldivar, S.O.; *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2015**, 63, 3924.
2. Chaieb, I.; *Tunisian Journal of Plant Protection*, **2010**, 5, 39.
3. a) Oakenfull, D.; *Food Chemistry*, **1981**, 6, 19. b) Podolak, I.; Galanty, A.; Sobolewska, D.; *Phytochemistry Reviews*, **2010**, 9:425
4. Tesis de Doctorado de Oscar Humberto Pérez Díaz, CINVESTAV, **2011**.
5. Hernández, S.; Lugo, C.; Eugenia C.; Díaz, J.; Villanueva, S.; Extracción y cuantificación indirecta de las saponinas de agave lechuguilla Torrey-Gnosis [en línea] **2005**; [Fecha de consulta: 28 de octubre de 2015] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=73000311> ISSN
6. a) Hanson, J. R.; *Natural Product Reports*, **2005**, 22, 104; b) Djerassi, C.; *Steroids Made it possible*; American Chemical Society; Washington, DC, **1990**.
7. Marker, R.E.; Tsukamoto, T.; Turner, T. L.; *Journal of the American Chemical Society*, **1940**, 62, 2525.
8. Marker, R.E.; López, J.; *Journal of the American Chemical Society*, **1947**, 69, 2398
9. Wall, E.M.; Willaman, J.J.; Perlstein, T.; Correll, D.S.; Gentry, H.S.; *Journal of the American Pharmacists Association*, **1957**, Vol. XLVI, No. 3, 155.

10. Preston, W. H.; Haun, Jr., J. R.; Garvin, J. W.; Daum, R. J.; *Economic botany* **1963**, 324.
11. Blunden, G.; Yi, Y.; Jewers, K.; *Phytochemistry*, **1978**, 17, 1923.
12. Marker R.E.; Wagner, R. B.; Ulshafer, E.; Wittbecker, D.; Goldsmith, J.; Ruof, C.; *Journal of the American Chemical Society*, **1943**, 65, 1199
13. Marker, R.E.; López, J.; *Journal of the American Chemical Society*, **1947**, 69, 2375.
14. Xing-Cong, L.; Chong-Reng, Y.; Hiromichi, M.; Ryoji, K.; Kazuo, Y.; *Phytochemistry*, **1993**, 33, 2, 465.
15. Huang, P.L.; Gang, K.H.; Wu, R.R.; Lin, C.N.; *Phytochemistry*, **1997**, 44, 7, 1369.
16. Xie, B.B.; Liu, H.Y.; Ni, W.; Chen, C.X.; *Steroids*, **2009**, 74, 950.
17. Ma, K.; Huang, X.; Kong, L.; *Chemistry of Natural Compounds*, **2013**, 49, 888.
18. Pérez, A.J.; Simonet, A.M.; Calle, J.M.; Pecio, L.; Guerra, J.O.; Stochmal, A.; Macías, F. A.; *Phytochemistry*, **2014**, 105, 92.
19. Harvey, A.L.; *Drug Discovery Today*, **2008**, 13, 19, 894.
20. Trouillas, P.; Corbière, C.; Liagre, B.; Duroux, J.L.; Beneytout, J.L.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2005**, 13, 1141.

21. Pérez-Díaz, J.O.H.; Vega-Baez, J.L.; Sandoval-Ramírez, J.; Meza-Reyes, S.; Montiel-Smith, S.; Farfán, N.; Santillán, R.; *Steroids*, **2010**, 75,1127.
22. Marker, R.E.; López, J.; *Journal of the American Chemical Society*, **1947**, 69, 2375.
23. Marker, R.E.; López, J.; *Journal of the American Chemical Society*, **1947**, 69, 2383.
24. Dwight, J. I.; *Endocrine Review The Biologic Properties Of Cortisone: A Review*, **1950**, 1312.
25. Marker, R.E.; *Journal of the American Chemical Society*, **1949**, 71, 2656.
26. Marker, R.E.; *Journal of the American Chemical Society*, **1949**, 71, 4149.
27. Halpern, O.; Djerassi, C.; *Journal of the American Chemical Society*, **1959**, 81,439.
28. González, A.G.; Francisco, C.G.; Freire, R.; Hernández, R.; Salazar, J.A.; Suárez, E.; *Tetrahedron Letters*, **1976**, 16, 1325.
29. Singh, A. K.; Dhar, D.N.; *Bulletin des Sociétés Chimiques Chimiques Belges*, **1981**, 90, 981.
30. Sandoval, J.S.; Castro, A.; Meza, S.; Reyes, F.; Santillán, R.; Farfán, N.; *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 5143.
31. Rincón, S.; Del Río, R.E.; Sandoval-Ramírez, J.; Meza-Reyes, S.; Montiel-Smith, S.; Fernández, Ma. A.; Farfán, N.; Santillán, R.; *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2594.

32. Corona-Díaz, A.; García-Merinos, J.P.; López, Y.; González-Campos, J.B.; Del Río, R. E.; Santillan, R.; Farfán, N.; Morzycki, J. W.; *Steroids*, **2015**, *100*, 36.

33. Tesis de Maestría de Alejandro Corona-Díaz, IIQB-UMSNH **2015**.

10. GLOSARIO DE TÉRMINOS

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

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

MULTIPLICIDAD. Número e intensidad relativa de las señales debido al acoplamiento entre espines.

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

PICOS CRUZADOS. Señales de correlación que se muestran en los espectros de RMN de dos dimensiones y que dependen de dos frecuencias diferentes.

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

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

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

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

ESPECTRÓMETRO. Instrumento empleado para realizar mediciones de frecuencia en el espectro electromagnético, en RMN los aparatos consisten

normalmente de un imán, un transmisor/receptor, una consola y una o mas computadoras.

10.1 Acrónimos

Los acrónimos se utilizan de acuerdo al idioma inglés.

HRMS	H igh R esolution M ass S pectrum. Espectroscopia de masas alta resolución
DEPT	D istortionless E nhancement by P olarization T ransfer, Mejoramiento sin distorsiones por medio de transferencia de polarización.
COSY	C ORrelated S pectroscop Y , Correlación espectroscópica.
HMBC	H eteronuclear M ultiple- B ond C orrelation, Correlación heteronuclear via multiples enlaces.
NOESY	N OE S pectroscopy. Correlación de núcleos a través del espacio.
HSQC	H eteronuclear S imple Q uantum C oherence. Correlación heteronuclear a un enlace de distancia.