



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**APLICACIÓN DE REACCIONES CATALIZADAS POR PALADIO A LA SÍNTESIS DE
DERIVADOS ESTEROIDALES**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. MARTHA CRISTINA MAYORQUÍN TORRES

DR. MARTÍN A. IGLESIAS ARTEAGA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CDMX, Septiembre 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada para mis estudios de Doctorado, con el número de CVU/Becario: 547606/294665.

Al Programa y al personal del Posgrado en Ciencias Químicas y a la Facultad de Química de la UNAM, por todas las facilidades otorgadas para la realización de este proyecto.

A la USAI.

Al Honorable Jurado.

A los integrantes del Comité Tutor.

Al Dr. Martín A. Iglesias Arteaga, mi tutor, por sus oportunos consejos y confianza durante la realización de este trabajo.

A mis padres Martha Torres y Edgar Mayorquín, por haberme dado la vida, enseñado que el trabajo constante y la dedicación hacen posible cualquier objetivo.

A mis hermanos: Leonor, Edgar y Elisa por ser mis cómplices en tantas aventuras y mis mejores amigos. A mis sobrinos Isaak, Leonardo, Itatí y Eva Lucía por llenar mi vida de alegría.

Al hombre que me mira con infinita ternura y amor: Jeferson Mateus.

A mis amigos: mis hermanos de vida y locuras.

A los flamantes integrantes del laboratorio 202-F por compartir horas y horas de trabajo y risas juntos.

A la memoria de Ricarda Torres, mi Mamá Rica.

APLICACIÓN DE REACCIONES CATALIZADAS POR PALADIO A LA SÍNTESIS DE DERIVADOS ESTEROIDALES.

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 202 del edificio F de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. Martín A. Iglesias Arteaga, con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), número de becario 294665, CVU: 547606.

Artículos publicados

1. *Synthesis of symmetrical and hybrid dimeric steroids by double Suzuki-Miyaura cross coupling of 4-bromo-3-oxo steroids and benzene-1,4-diboronic acid.* Martha C. Mayorquín-Torres, Gerardo I. Santiago-Sampedro, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga. *Synthesis* **2019**, *51*, 2909-2914.
2. *Synthesis, characterization, and solid state dynamic studies of a hydrogen bond-hindered steroidal molecular rotor with a flexible axis.* Martha C. Mayorquín-Torres, Abraham Colin-Molina, Salvador Pérez-Estrada, Annia Galano, Braulio Rodríguez-Molina, Martín A. Iglesias-Arteaga. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (7), 3768-3779.
3. *An unexpected course of a palladium catalyzed three-component reaction leading to steroid chroman ketals.* Martha C. Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga. *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 3500-3504.
4. *Synthesis of benzannulated steroid spiroketals by palladium-catalyzed spirocyclization of steroid alkynediols.* Martha C. Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga. *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 2073-2076.
5. *Crystalline arrays of side chain modified bile acids derivatives. Two novel self-assemblies based on p-p and belly-to-belly interactions.* Martha C. Mayorquín-Torres, Rafael Arcos Ramos, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga. *Steroids* **2016**, *115*, 169-176.
6. *Application of palladium-catalyzed carboxyl anhydride-boronic acid cross coupling in the synthesis of novel bile acids analogs with modified side chains.* Martha C. Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga. *Steroids* **2015**, *101*, 21-27.
7. *NMR Characterization and Crystal Structure of 22-Phenyl-3 β -acetoxy-bisnorchol-5-en-22-one.* Martha C. Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga. *J. Chem. Crystallogr.* **2014**, *44*, 501-505.

Participación en Congresos

1. 24th Conference on Isoprenoids llevado a cabo en Białystok, Polonia. *Palladium assisted synthesis of cytotoxic benzannulated steroid spiroketals*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Juan Carlos González-Orozco, Marcos Flores-Álamo, Ignacio Camacho-Arroyo, Martin A. Iglesias-Arteaga. Septiembre, **2018**. Cartel.
2. QUIMIUNAM 2018 llevado a cabo en México. *Síntesis asistida por paladio de esteroides espirocetálicos benzoanillados citotóxicos*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Juan Carlos González-Orozco, Marcos Flores-Álamo, Ignacio Camacho-Arroyo, Martin A. Iglesias-Arteaga. Agosto, **2018**. Cartel.
3. FLOHET-2018 Annual Florida Heterocyclic and Synthetic Conference llevado a cabo en Gainesville, Florida, E. U. A. *Palladium-catalyzed generation of o-quinone methides. A three-component synthesis of dimeric steroid chroman ketals*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martin A. Iglesias Arteaga. Febrero-Marzo, **2018**. Cartel.
4. FLOHET-2016 Annual Florida Heterocyclic and Synthetic Conference llevado a cabo en Gainesville, Florida, E. U. A. *Palladium Assisted Synthesis of Benzannulated Steroid Spiroketals*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martin A. Iglesias Arteaga. Febrero-Marzo, **2016**. Cartel.
5. QUIMIUNAM 2015 llevado a cabo en México. *Palladium-catalyzed cross coupling of bile acids and 2-furanylboronic acid. A convenient synthesis of 24-(furan-2-yl)-5 β -cholan-24-ones*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Elizabeth Blancas-Lozano, Martin A. Iglesias-Arteaga. Abril, **2015**. Cartel.
6. FLOHET-2015 Annual Florida Heterocyclic and Synthetic Conference llevado a cabo en Gainesville, Florida, E. U. A. *Application of palladium-catalyzed carboxyl anhydride-boronic acid cross coupling to the synthesis of novel bile acids with modified side chain*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martin A. Iglesias Arteaga. Marzo, **2015**. Cartel.
7. 22nd Conference on Isoprenoids llevado a cabo en Praga, República Checa. *Palladium-catalyzed cross coupling of bile acids and 2-furanylboronic acid. A convenient synthesis of 24-(furan-2-yl)-5 β -cholan-24-ones*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Elizabeth Blancas-Lozano, Martin A. Iglesias-Arteaga. Septiembre, **2014**. Cartel.
8. FLOHET-2014 Annual Florida Heterocyclic and Synthetic Conference llevado a cabo en Gainesville, Florida, E. U. A. *Synthesis of bile acids with modified side chains by Palladium-catalyzed cross coupling with 4-methoxycarbonylphenylboronic acid. NMR characterization and X-ray structures*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Margarita Romero-Ávila, Martin A. Iglesias-Arteaga. Marzo, **2014**. Cartel.

ÍNDICE

• Introducción	1
1. Paladio	1
2. Esteroides	9
3. Dímeros esteroidales	13
4. Bibliografía.....	17
• Objetivo general.....	22
• Capítulo 1. Ácidos biliares con cadenas laterales modificadas.....	23
1. Antecedentes.....	24
2. Objetivos.....	26
3. Resultados y discusión.....	26
3.1. Ácidos biliares con cadenas laterales modificadas.....	26
3.2. Arilcetonas derivadas de ácidos biliares.....	31
3.3. Mecanismo de reacción.....	35
4. Conclusiones.....	36
5. Perspectivas.....	39
6. Bibliografía.....	39
7. Parte experimental.....	41
• Capítulo 2. Espirocetales esteroidales.....	54
1. Antecedentes.....	55
2. Objetivos.....	59
3. Resultados y discusión.....	60
3.1. Espirocetales esteroidales benzoanillados.....	60
3.1.1. Evaluación de la actividad anticancerígena.....	65
3.2. Dímeros espirocetálicos esteroidales.....	67
4. Conclusiones.....	69
5. Perspectivas.....	71
6. Bibliografía.....	71
7. Parte experimental.....	73
• Capítulo 3. Cromancetales esteroidales.....	100
1. Antecedentes.....	101
2. Objetivos.....	103
3. Resultados y discusión.....	103
3.1. Cromancetales esteroidales.....	103
3.2. Cromancetales esteroidales diméricos.....	106
3.3. Mecanismo de reacción.....	110
4. Conclusiones.....	112
5. Perspectivas.....	113
6. Bibliografía.....	113
7. Parte experimental.....	114

• Capítulo 4. Rotores moleculares	125
1. Antecedentes.....	126
2. Objetivos.....	128
3. Resultados y discusión.....	128
3.1. Rotores moleculares derivados de esteroides con ejes de alquino y rotador de benceno.....	128
3.2. Rotores moleculares con estatores esteroidales unidos directamente al rotador.....	144
3.3. Rotor molecular esteroideal con ejes de alquino y propiedades fluorescentes.....	147
4. Conclusiones.....	148
5. Perspectivas.....	150
6. Bibliografía.....	151
7. Parte experimental.....	152
• Conclusión general	162
• Anexos	163
A1. Publicaciones	
A2. Participación en congresos	

Lista de figuras

• Introducción

Figura 1. Estructura y numeración del núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno

Figura 2. Representación en perspectiva de la estereoquímica de los esteroides de las series 5 α , 5 β , Δ^4 , Δ^5 y del anillo A aromático

Figura 3. Estructura química de la equilenina (**11**) y la estrona (**12**)

Figura 4. Algunos dímeros esteroidales naturales

Figura 5. Ejemplo de dímero natural (**20**) y dímero sintético (**21**)

Figura 6. Ejemplo de dímeros cíclico y no cíclico

Figura 7. Ejemplos de dímero simétrico (**24**) y dímero asimétrico (**23**)

Figura 8. Ejemplo de dímero unido directamente (**21**) y dímero unido mediante un espaciador (**25**)

Figura 9. Clasificación del compuesto **21**

Figura 10. Ejemplo de dímero simétrico

Figura 11. Ejemplo de dímeros no simétricos

Figura 12. Ejemplo de dímero híbrido

• Capítulo 1. Ácidos biliares con cadenas laterales modificadas

Figura 1. (A) Numeración y estructura química del ácido colánico; (B) Estructura química de algunos ácidos biliares

Figura 2. Fenilcetonas esteroidales obtenidas por nuestro grupo

Figura 3. Numeración de los carbonos de los ácidos biliares modificados **5a-e**

Figura 4. Diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de las 4-metoxifenilcetonas **4b-e** y de los ácidos biliares modificados **5c** y **5e** con los elipsoides térmicos trazados al 30 % de probabilidad

Figura 5. (A) Disposición multicapa del compuesto **4b** dominada por varias interacciones de enlace de hidrógeno, vistas a lo largo del eje cristalográfico α . (B) Disposición en columnas del compuesto **4b** formada por combinación de fuertes interacciones faciales (enlace de hidrógeno entre grupos acetilo) y apilamiento π - π de las cadenas laterales. Las interacciones se denotan por una línea rosa.

Figura 6. (A) Disposición en columnas unidas por interacciones de hidrógeno del compuesto **4e**. (B) Empaquetamiento cristalino donde se observa el apilamiento π - π de las cadenas laterales del compuesto **4e**. Las interacciones principales se denotan por una línea rosa.

Figura 7. Principales desplazamientos químicos (δ , en ppm) de ^1H de las arilcetonas obtenidas **4a**, **6a**, **7a** y **9**

Figura 8. Numeración de los carbonos de las arilcetonas obtenidas **4**, **6**, **7** y **9**

Figura 9. Diagrama ORTEP de la estructura cristalina de la arilcetona **9** con los elipsoides térmicos trazados al 30 % de probabilidad

Figura 10. Las 4-metoxicarbonilfenilcetonas **4a-e** obtenidas

Figura 11. Los ácidos biliares con cadenas laterales modificadas **5a-e** obtenidos

Figura 12. Las 3-metoxicarbonilfenilcetonas **6a-e** obtenidas

Figura 13. Las 2-furanilcetonas **7a-e** obtenidas

Figura 14. 22-fenil-3 β -acetoxi-bisnorcol-5-en-22-ona (**9**)

• Capítulo 2. Espirocetales esteroidales

Figura 1. Sistemas de anillos encontrados en los espirocetales

Figura 2. Ejemplos de compuestos portadores de la subestructura espirocetálica

Figura 3. Síntesis de espirocetales mediante ciclación oxidativa radicalaria (A), hetero-Diels-Alder (B) y cicloisomerización de alquindioles catalizadas por metales de transición (C)

Figura 4. El efecto anomérico en los sistemas espirocetálicos

Figura 5. Efecto anomérico

Figura 6. Ejemplos de espirocetales benzoanillados naturales

Figura 7. Cromanespirocetal con actividad antioxidante

Figura 8. Esteroides espirocetálicos benzoanillados obtenidos y numeración del sistema espirocetálico

Figura 9. Correlaciones NOE observadas en los espirocetales benzoanillados obtenidos

Figura 10. Diagrama ORTEP de la estructura cristalina del epóxido beta **10** derivado de la diosgenina (B) con los elipsoides térmicos trazados al 30% de probabilidad

Figura 11. Diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de dos espirocetales derivados del colesterol (A) con los elipsoides térmicos trazados al 30% de probabilidad

Figura 12. Diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de los espirocetales derivados de la diosgenina (B) con los elipsoides térmicos trazados al 30% de probabilidad

Figura 13. Diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de dos espirocetales derivados del acetato de testosterona (C) con los elipsoides térmicos trazados al 30% de probabilidad

Figura 14. Diagrama ORTEP de la estructura cristalina de un espirocetal derivado del estigmasterol (D) con los elipsoides térmicos trazados al 30% de probabilidad

Figura 15. Porcentaje de número de células de la línea U251 derivadas de glioblastoma humano tratadas con distintas concentraciones del compuesto **A16** y vehículo (DMSO 1%) durante 5 días

Figura 16. Ensayo de incorporación de BrdU

Figura 17. Numeración de los carbonos de los espirocetales hídridos obtenidos

Figura 18. Derivados espirocetálicos benzoanillados obtenidos

Figura 19. Dímeros híbridos espirocetálicos obtenidos

- **Capítulo 3. Cromancetales esteroidales**

Figura 1. Estructura general de los cromancetales

Figura 2. Algunos cromancetales naturales y sintéticos

Figura 3. Numeración de los carbonos en los cromancetales esteroidales obtenidos

Figura 4. Correlaciones NOE observadas en los cromancetales **23a-b** y **24a-b**

Figura 5. Diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de los cromancetales derivados del colesterol con los elipsoides al 30% de probabilidad

Figura 6. Estructura y numeración de los dímeros híbridos cromancetálicos obtenidos

Figura 7. A) Diagrama ORTEP de la estructura cristalina del cromancetal dimérico **A33b** derivado del colesterol (A) con los elipsoides térmicos dibujados al 30 % de probabilidad y B) cavidades y CH₂Cl₂ en la red cristalina

Figura 8. Cromancetales derivados del colesterol **23a-b** y **24a-b**

Figura 9. Dímeros híbridos cromancetálicos derivados del colesterol (A) y del estradiol

Figura 10. Dímeros híbridos cromancetálicos derivados de la diosgenina (B) y del estradiol

Figura 11. Variantes propuestas para la reacción de multicomponentes

- **Capítulo 4. Rotores moleculares**

Figura 1. Componentes principales de un rotor molecular

Figura 2. Rotores soportados en superficies tipo "RS": a) azimutal y b) perpendicular

Figura 3. Estructura general de los rotors moleculares fluorescentes y su fundamento

Figura 4. Algunos rotores moleculares donde el estator es un derivado esteroideal

Figura 5. Estructura y numeración de los dímeros esteroideales derivados del colesterol (**A**)

Figura 6. Estructura y numeración de los dímeros esteroideales derivados de la diosgenina (**B**)

Figura 7. Diagrama ORTEP de la estructura cristalina del dímero **B3** derivado de la diosgenina con los elipsoides térmicos al 30% de probabilidad

Figura 8. (a) Diagrama ORTEP de la estructura cristalina, (b) empaquetamiento cristalino y (c) comparación entre las estructuras obtenidas a diferentes temperaturas destacando la elongación de los elipsoides del compuesto **B3** (dibujados al 30 % de probabilidad)

Figura 9. Interacción observada entre el fragmento C_{Ar}-H de un rotor y el grupo C=O del rotor vecino

Figura 10. Análisis termogravimétrico (TGA) (línea negra) y calorimetría diferencial de barrido (DCS) (línea azul) del compuesto **B3**

Figura 11. Espectros de ¹³C{¹H} en disolución y en estado sólido del compuesto **B3**

Figura 12. Experimentos de ¹³C CPMAS a temperatura variable del compuesto **B3**

Figura 13. (a) Formas del espectro de deuterio experimentales (línea continua) y calculadas (línea punteada) del compuesto **B3a**, con temperaturas y frecuencias de rotación correspondientes. (b) La gráfica de Arrhenius, la energía de activación a la rotación E_a , el factor preexponencial A y la fórmula de regresión lineal

Figura 14. Espectros de ²H a temperatura variable, no mostrados en la figura 13

Figura 15. (A) Interacciones principales y (B) mapa de contorno de densidades y puntos críticos de enlace (BCP)

Figura 16. Fórmulas de correlación lineal entre la densidad de carga electrónica $\rho(r)$ y la temperatura para cada punto crítico de enlace y la suma de éstos

Figura 17. Modelos utilizados para los cálculos teóricos. A) Modelo reducido, B) modelo de enlace de hidrógeno y C) modelo completo

Figura 18. Gráfica y fórmulas de la correlación lineal entre la energía de interacción (ΔE) y la temperatura (K)

Figura 19. Representación esquemática de la partición de energía del potencial de rotación (saltos de 180 °)

Figura 20. Numeración y estructura de los dímeros esteroideales obtenidos mediante el Esquema 4

Figura 21. Diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de las α -bromocetonas **5** con los elipsoides térmicos al 30% de probabilidad

Figura 22. Compuestos esteroideales **A7** y **B7** colaterales que presentan fluorescencia

Figura 23. Dímeros esteroideales derivados del colesterol (**A**) sintetizados

Figura 24. Dímeros esteroideales derivados de la diosgenina (**B**) sintetizados

Figura 25. Dímeros esteroideales **A6**, **B6** y **AB6** y productos colaterales **A7** y **B7** obtenidos

Figura 26. Compuesto dimérico fluorescente **11** derivado del estradiol

Lista de esquemas

• Introducción

- Esquema 1. Principales reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd
- Esquema 2. Reacción de Mizoroki-Heck
- Esquema 3. Reacción de Kumada-Corriu
- Esquema 4. Reacción de Sonogashira
- Esquema 5. Reacción de Negishi
- Esquema 6. Reacción de Stille
- Esquema 7. Reacción de Suzuki-Miyaura
- Esquema 8. Reacción de Hiyama
- Esquema 9. Reacción de Buchwald-Hartwig
- Esquema 10. Reacción de cianuración (A) y reacción de Rosemund-Von Braun (B)
- Esquema 11. Reacción de carbonilación catalizada por paladio
- Esquema 12. Reacción de acoplamiento entre ácidos carboxílicos y ácidos borónicos
- Esquema 13. Reacción de Tsuji-Trost
- Esquema 14. Proceso Wacker
- Esquema 15. Mecanismo de cicloisomerización de alquinos y obtención de espirocetales
- Esquema 16. Aplicación de las reacciones de funcionalización remota de Breslow (A) y Barton (B) en esteroides
- Esquema 17. Síntesis de ácidos biliares con cadenas laterales modificadas
- Esquema 18. Reacción fotoquímica del ergosterol (**15**) para formar el bisergostatrienol (**16**)

• Capítulo 1. Ácidos biliares con cadenas laterales modificadas

- Esquema 1. Síntesis de ácidos biliares con cadenas laterales modificadas
- Esquema 2. Síntesis de ácidos biliares con cadenas laterales modificadas
- Esquema 3. Síntesis de 22-fenil-3 β -acetoxi-bisnorcol-5-en-22-ona (**9**)
- Esquema 4. Formación del anhídrido mixto
- Esquema 5. Ciclo catalítico para el acoplamiento de ácidos borónicos y biliares
- Esquema 6. Selectividad de la reacción de acoplamiento
- Esquema 7. Metodología general del acoplamiento entre ácidos carboxílicos y ácidos borónicos
- Esquema 8. Derivados acetilados y/o metoxilados del ácido biliar modificado **5e**
- Esquema 9. Procedimiento general para la acetilación de ácidos biliares
- Esquema 10. Procedimiento general para el acoplamiento entre ácidos biliares acetilados y ácidos arilborónicos
- Esquema 11. Procedimiento general para la síntesis de ácidos biliares con cadenas laterales modificadas
- Esquema 12. Procedimiento general para la síntesis de 3-metoxifenilcetonas
- Esquema 13. Procedimiento general para la síntesis de 2-furilcetonas
- Esquema 14. Procedimiento para el acoplamiento entre los ácidos bisnorcolénico y fenilborónico

• Capítulo 2. Espirocetales esteroideas

- Esquema 1. Síntesis de espirocetales mediante ciclación de dihidroxicetonas catalizada por ácido
- Esquema 2. Posibles vías de espirocetalización catalizada por Paladio (II)
- Esquema 3. Principales metodologías para las síntesis de espirocetales benzoanillados
- Esquema 4. Síntesis de espirocetales esteroideas benzoanillados **A14-16**, **B14-16**, **C14-16** y **D14-16**

Esquema 5. Síntesis de dímeros híbridos espirocetálicos
Esquema 6. Procedimiento general para la reacción de Oppenauer
Esquema 7. Procedimiento general para la reacción de epoxidación
Esquema 8. Procedimiento general para la fragmentación de Eschenmoser-Tanabe
Esquema 9. Procedimiento general para la reacción de Sonogashira
Esquema 10. Procedimiento general para la reacción de reducción
Esquema 11. Procedimiento general para la reacción de espirocetalización
Esquema 12. Reacción de reducción para la obtención de los alquinoles **17a-b**
Esquema 13. Reacción para la acetilación del estradiol en C-17
Esquema 14. Reacción de yodación del 17 β -acetato de 2-yodo estradiol (**19**)
Esquema 15. Procedimiento general para la reacción de Sonogashira
Esquema 16. Procedimiento general para la reacción de espirocetalización
Esquema 17. Procedimiento general para la reacción de saponificación

- **Capítulo 3. Cromancetales esteroidales**

Esquema 1. Metodologías para sintetizar cromancetales
Esquema 2. Uso de *o*-QM para la obtención de cromancetales
Esquema 3. Reacción por multicomponentes según Barluenga
Esquema 4. Productos obtenidos mediante la reacción de Barluenga
Esquema 5. Reacción de Multicomponentes con 4-pentin-1-ol (**25**)
Esquema 6. Reacción de Multicomponentes con 5-hexin-1-ol (**27**)
Esquema 7. Síntesis de dímeros híbridos cromancetálicos
Esquema 8. Generación del *o*-QM **35** derivado del salicilaldehído
Esquema 9. Generación de los intermediarios de éteres de enol exocíclicos
Esquema 10. Cicloadición [4+2]
Esquema 11. Generación del *o*-QM **37** derivado del estradiol
Esquema 12. Procedimiento general para la síntesis de cromancetales esteroidales
Esquema 13. Procedimiento para la reacción de multicomponentes con alquinoles no esteroidales
Esquema 14. Procedimiento para la reacción de formilación del 17 β -acetato de estradiol
Esquema 15. Reacción de multicomponentes para la obtención de dímeros híbridos esteroidales
Esquema 16. Saponificación de los dímeros híbridos esteroidales

- **Capítulo 4. Rotores moleculares**

Esquema 1. Síntesis de rotores moleculares con estatores secoesteroidales unidos mediante alquinos a un rotador de benceno
Esquema 2. Reacción de Sonogashira para obtener el dímero **B3a**
Esquema 3. Reacción de Sonogashira para obtener los dímeros **B3b** y **B3c**
Esquema 4. Síntesis de rotores moleculares con estatores esteroidales unidos directamente a un rotador de benceno
Esquema 5. Síntesis del dímero esteroideal **11** derivado del estradiol
Esquema 6. Procedimiento general para la reacción de doble acoplamiento de Sonogashira
Esquema 7. Procedimiento general para la reacción de reducción
Esquema 8. Procedimiento general para la síntesis de α -bromocetonas
Esquema 9. Procedimiento general para la reacción de doble acoplamiento de Suzuki-Miyaura
Esquema 10. Procedimiento para el doble acoplamiento de Sonogashira

Lista de tablas

• Introducción

Tabla 1. Tipos de reacciones catalizadas por paladio.

Tabla 2. Clasificación de esteroides por número de átomos de carbono.

• Capítulo 1. Ácidos biliares con cadenas laterales modificadas

Tabla 1. Funciones de los ácidos biliares en mamíferos.

Tabla 2. Rendimientos de las reacciones para obtener ácidos biliares modificados.

Tabla 3. Principales señales de RMN ^1H de los ácidos biliares modificados **5a-e** (δ , ppm).

Tabla 4. Principales señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los ácidos biliares modificados **5a-e** (δ , ppm).

Tabla 5. Rendimientos de las reacciones de acoplamiento usando diferentes ácidos borónicos.

Tabla 7. Señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la cadena lateral de las 4-metoxicarbonilfenilcetonas **4a-e** (δ , ppm).

Tabla 8. Señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la cadena lateral de las 3-metoxicarbonilfenilcetonas **6a-e** (δ , ppm).

Tabla 9. Señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la cadena lateral de las furilcetonas **7a-e** (δ , ppm).

Tabla 10. Señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la cadena lateral de la arilcetona **9** (δ , ppm).

• Capítulo 2. Espirocetales esteroidales

Tabla 1. Rendimientos de las reacciones del Esquema 4 a partir de la alquinona **11**.

Tabla 2. Principales señales de ^1H de los espirocetales esteroidales **14** (δ , ppm).

Tabla 3. Principales señales de ^1H de los espirocetales esteroidales **15** (δ , ppm).

Tabla 4. Principales señales de ^1H de los espirocetales esteroidales **16** (δ , ppm).

Tabla 5. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los espirocetales esteroidales **14** (δ , ppm).

Tabla 6. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los espirocetales esteroidales **15** (δ , ppm).

Tabla 7. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los espirocetales esteroidales **16** (δ , ppm).

Tabla 8. Valores de IC_{50} (μM) obtenidos a partir del ensayo de exclusión con azul tripán en células U251 y T47D después de cinco días de tratamiento.

Tabla 9. Rendimientos de las reacciones para la síntesis de dímeros híbridos espirocetálicos.

Tabla 10. Principales señales de ^1H de los espirocetales esteroidales híbridos (δ , ppm).

Tabla 11. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los espirocetales esteroidales híbridos (δ , ppm).

• Capítulo 3. Cromancetales esteroidales

Tabla 1. Principales señales de ^1H de los cromancetales esteroidales (δ , ppm).

Tabla 2. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los cromancetales esteroidales (δ , ppm).

Tabla 3. Rendimientos del esquema para la síntesis de dímeros híbridos cromancetálicos.

Tabla 4. Principales señales de ^1H de los cromancetales esteroidales híbridos derivados del alquinol **22a** (δ , ppm).

Tabla 5. Principales señales de ^1H de los cromancetales esteroidales híbridos derivados del alquinol **22b** (δ , ppm).

Tabla 6a. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los cromancetales híbridos derivados del alquinol **22a** (δ , ppm).

Tabla 6b. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la porción del estradiol de los cromancetales esteroidales híbridos derivados del alquinol **22a** (δ , ppm).

Tabla 7a. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los cromancetales híbridos derivados del alquinol **22b** (δ , ppm).

Tabla 7b. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la porción del estradiol de los cromancetales esteroidales híbridos derivados del alquinol **22b** (δ , ppm).

- **Capítulo 4. Rotores moleculares**

Tabla 1. Rendimientos del esquema para la síntesis de rotores moleculares con estatores esteroidales unidos mediante alquinos a un rotador de benceno.

Tabla 2. Principales señales de ^1H de los dímeros simétricos obtenidos (δ , ppm).

Tabla 3. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los dímeros simétricos obtenidos (δ , ppm).

Tabla 4. Ángulos y distancias de la interacción $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ del compuesto **B3** a temperatura variable.

Tabla 5. Principales señales de ^1H del análogo deuterado **B3a** (δ , ppm).

Tabla 6. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del análogo deuterado **B3a** (δ , ppm).

Tabla 7. Valores de la densidad de carga electrónica $\rho(r)$ y su Laplaciano $\nabla^2\rho(r)$ a diferentes temperaturas.

Tabla 8. Principales señales de ^1H de los rotores moleculares sintetizados (δ , ppm).

Tabla 9. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los rotores moleculares sintetizados (δ , ppm).

Tabla 10. Rendimientos del esquema para la síntesis de rotores moleculares esteroidales unidos directamente al rotador.

Tabla 11. Principales señales de ^1H de los dímeros esteroidales sintetizados (δ , ppm).

Tabla 12. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los dímeros esteroidales sintetizados (δ , ppm).

Tabla 13. Principales señales de ^1H de los compuestos fluorescentes colaterales (δ , ppm).

Tabla 14. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos fluorescentes colaterales (δ , ppm).

Tabla 15. Principales señales de ^1H del rotor **11** (δ , ppm).

Tabla 16. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del rotor **11** (δ , ppm).

Lista de abreviaturas

Cu(OAc)₂	acetato de cobre (II)	K₄[Fe(CN)₆]·3 H₂O	ferrocianuro potásico o hexacianoferrato (II) de potasio trihidratado
AcOEt	acetato de etilo	CsF	fluoruro de cesio
MeCN, CH₃CN	acetonitrilo	KF	fluoruro de potasio
HCl	ácido clorhídrico	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
HNO₃	ácido nítrico	K₃PO₄	fosfato de potasio
Ac₂O	anhídrido acético	Hex	hexano
ax.	axial	Ba(OH)₂	hidróxido de bario
KHCO₃	bicarbonato de potasio	KOH	hidróxido de potasio
BISTRO	bis(trimetilsilil)-2,6-octadieno	NaOH	hidróxido de sodio
NaHMDS	bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio	KH	hidruro de potasio
BCP	bond critical point, punto crítico de enlace	NaH	hidruro de sodio
B	boro	Al(<i>i</i>-Pr)₃	isopropóxido de aluminio
NaBH₄	borohidruro de sodio	MeOH	metanol
Br	bromo	<i>o</i>-QM	metiluro de <i>orto</i> -quinona
Cs₂CO₃	carbonato de cesio	CO	monóxido de carbono
Na₂CO₃	carbonato de sodio	Ni	níquel
Cs	cesio	Pd	paladio
CuCN	cianuro de cobre	ppm	partes por millón
KCN	cianuro de potasio	H₂O₂	peróxido de hidrógeno
NaCN	cianuro de sodio	Pt	platino
Me₃SiCN	cianuro de trimetilsililo	NH₂NHTs	<i>p</i> -toluenesulfonil hidrazida
Zn(CN)₂	cianuro de zinc	Rf	Relación de frentes
CuCl₂	cloruro de cobre II	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
MgCl₂	cloruro de magnesio	Na₂SO₄	sulfato de sodio
PdCl₂	cloruro de paladio II	NaOt-Bu	tert-butóxido de sodio
Cu	cobre	Pd(MeCN)₄(BF₄)₂	tetrafluoroborato de tetrakis(acetonitrilo)paladio(I)
CCD	cromatografía de capa delgada	THF	tetrahidrofurano
CPMAS	cross-polarisation (polarización cruzada), magic angle spinning (giro al ángulo mágico)	Pd(PPh₃)₄	tetrakis(trifenilfosfine)paladio(0)
CH₂Cl₂	diclorometano ó cloruro de metileno	CeCl₃·7H₂O	tricloruro de cerio (III) heptahidratado
Pd(MeCN)₂Cl₂	dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II)	NEt₃	trietilamina
PdCl₂(PPh₃)₂	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)	OTf	triflato
DRX	Difracción de Rayos X	Yb(OTf)₃	triflato de iterbio (III)
DMAP	dimetilaminopiridina	KOSiMe	trimetilsilanoato de potasio
ec.	ecuatorial	I₂	yodo
equiv.	equivalente	CuI	yoduro de cobre (I)
Sn	estaño	Zn	zinc

Resumen

El presente proyecto de investigación está basado en dos ejes fundamentales: el paladio y los esteroides.

El paladio es uno de los metales de transición más utilizado en la síntesis orgánica debido a su alta actividad catalítica, a la selectividad de sus complejos y a que se conocen con detalle los aspectos mecanísticos implicados en la conversión de las materias primas en los productos. Con las reacciones catalizadas por paladio es posible obtener compuestos de variada complejidad a partir de un gran número de metodologías que parten de una amplia diversidad de materias primas y de complejos o sales de paladio.

Los esteroides son compuestos que poseen en su estructura el núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno, se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y presentan diferentes actividades biológicas, algunas de ellas esenciales para la vida. Los dímeros esteroidales son un subgrupo dentro de los esteroides, que han pasado de ser tratados como curiosidades científicas a ocupar un lugar preponderante en diversas áreas del conocimiento, como la química supramolecular y la química medicinal.

En el presente trabajo se diseñaron y desarrollaron metodologías cuyas reacciones clave fueron catalizadas con paladio, con el objetivo de sintetizar derivados esteroidales poseedores de subestructuras de interés y algunas de estas metodologías fueron aplicadas a la síntesis de dímeros esteroidales.

En el primer capítulo se describe el desarrollo de la metodología para la generación de cinco diferentes ácidos biliares con cadenas laterales modificadas y su aplicación para obtener derivados no naturales de ácidos biliares.

En el segundo se exponen las metodologías desarrolladas para la síntesis de espirocetales y su aplicación a la obtención de dímeros derivados del estradiol. Algunos de los compuestos obtenidos fueron evaluados contra dos líneas celulares cancerígenas y se encontró una relación entre la estructura (el tipo de la cadena lateral y el tipo del sistema espirocetálico) y la actividad biológica.

En el tercer capítulo se presentan las metodologías para la síntesis de cromancetales y su aplicación a la obtención de dímeros derivados del estradiol. La reacción de multicomponentes catalizada por paladio, utilizada en este capítulo, se encuentra modulada por el largo de la cadena y el equilibrio conformacional del alquínol utilizado como materia prima.

El cuarto capítulo detalla las metodologías para la producción de rotores moleculares con estatores derivados de esteroides y el estudio en estado sólido de dos de ellos. Los rotores esteroidales estudiados presentan procesos dinámicos muy rápidos que pueden ser atribuidos a la flexibilidad del eje alquino, que está unido al estator del secoesteroide a través de fragmento $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Abstract

This research project is based on two fundamental axes: palladium and steroids.

Palladium is one of the most used transition metals in organic synthesis due to its high catalytic activity, the selectivity of its complexes, and the mechanistic aspects involved in the conversion of raw materials to products. With reactions catalyzed by palladium, it is possible to obtain compounds of varying complexity from a large number of methodologies that start from a wide variety of raw materials and palladium complexes or salts.

Steroids are compounds that have in their structure a cyclopentanoperhydrophenanthrene moiety, are widely distributed in nature and have different biological activities, some of them essential for life. Steroidal dimers are a subgroup within steroids that have gone from being treated as scientific curiosities to occupy a preponderant place in various areas of knowledge, such as supramolecular chemistry and medicinal chemistry.

In the current work, methodologies were designed and developed whose key reactions were catalyzed with palladium to synthesize steroidal derivatives possessing interesting substructures and some of these methodologies were applied to the synthesis of steroidal dimers.

The first chapter describes the development of the methodology for the generation of five different bile acids with modified side chains and their application to obtain unnatural derivatives of bile acids.

In the second chapter, the methodologies developed for the synthesis of spiroketals and their application to obtain dimers derived from estradiol are exposed. Some of the obtained compounds were evaluated against two cancer cell lines and a relationship was found between the structure (the type of the side chain and the type of the spiroketal system) and the biological activity.

In the third chapter, the methodologies for the synthesis of chromaketals and their application to obtain dimers derived from estradiol are presented. The palladium-catalyzed multicomponent reaction used in this chapter is modulated by the chain length and conformational balance of the alkynediol used as the raw material.

The fourth chapter details the methodologies for the production of molecular rotors with steroid-derived stators and the solid-state study two of them. The studied steroidal rotors have very fast dynamic processes that can be attributed to the flexibility of the alkyne axis, which is attached to the secosteroid stator through the $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2-$ fragment.

INTRODUCCIÓN

- **Introducción**

- 1. Paladio**

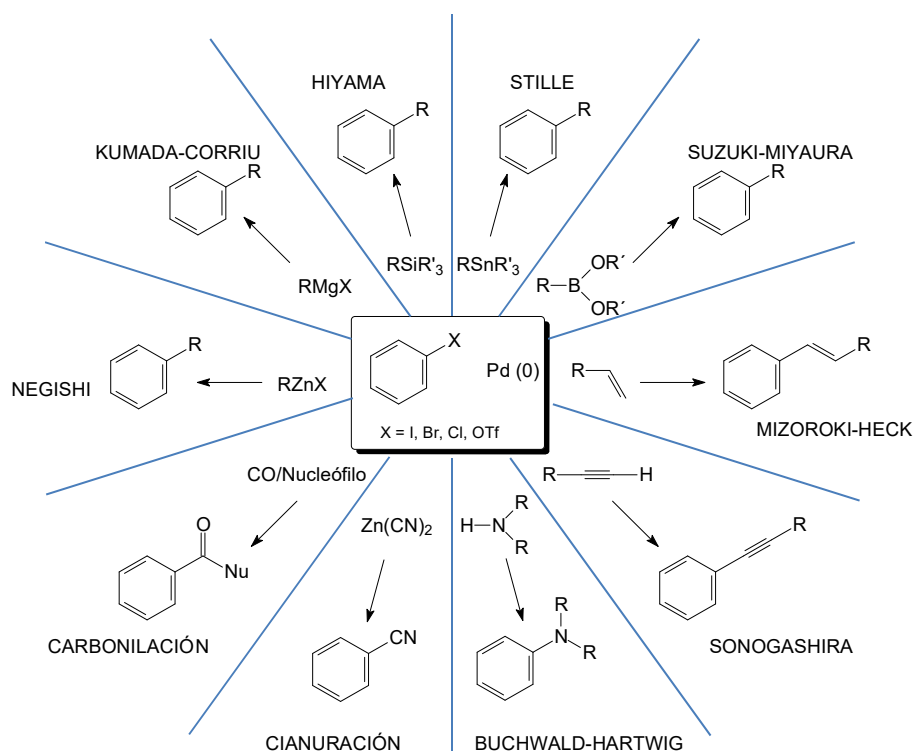
En 1803, William Hyde Wollaston aisló y caracterizó el paladio (Pd) de otros metales del grupo del platino (Pt) disolviendo el mineral de platina en una mezcla de ácidos clorhídrico (HCl) y nítrico (HNO₃) (agua regia) junto con cloruro de amonio (NH₄Cl) y hierro (Fe).¹ El Pd es un metal blando y plateado que comparte muchas características con el Pt, como un punto de fusión relativamente alto, una alta densidad, resistencia a la oxidación y a la corrosión, además de excelentes propiedades catalíticas. El Pd también es químicamente estable y conductor, por lo que es útil para aplicaciones en la industria electrónica.

A finales del siglo XVIII, el Pd se utilizó junto al Pt en un proceso de impresiones fotográficas denominado "Platinotipo", pero debido al alto precio de los metales y a su escasez esta técnica fue restringida.² El Pd y el Pt se usaron en aleaciones dentales poco después del descubrimiento de grandes depósitos en Sudáfrica y Canadá entre 1920 y 1930.³ Sin embargo, no fue sino hasta la década de 1960 que la investigación sobre las propiedades catalíticas de estos metales dio lugar a nuevas aplicaciones químicas.

Desde entonces, el Pd es el metal de transición más ampliamente utilizado debido a la alta actividad catalítica y a la selectividad de sus complejos y debido a que se han estudiado detalladamente los aspectos mecanísticos implicados en los procesos catalíticos. Con las reacciones catalizadas por Pd es posible sintetizar una gran variedad de compuestos con aplicaciones en diversas áreas como la química farmacéutica, la química de materiales, la nanotecnología, entre otras.^{4,5}

En general, las reacciones catalizadas por Pd son muy variadas respecto a los sustratos que acoplan y a la tolerancia a diversos grupos funcionales. Estas reacciones se emplean habitualmente en la síntesis de biarilos, estilbenos, olefinas y alquinos, que son derivados importantes en la química orgánica debido a su reactividad y pueden ser transformados en diversos grupos funcionales. La presencia de estos derivados orgánicos en moléculas de alto valor añadido –como fármacos, productos naturales, nuevos materiales, etc.– es muy frecuente y el Pd ha sido utilizado para obtener estas estructuras de forma más eficiente.

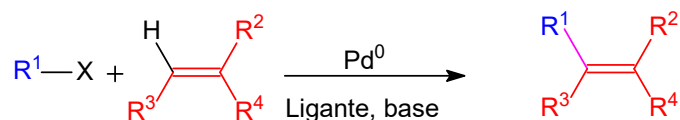
Desde las reacciones pioneras, se ha desarrollado una gran variedad de metodologías que parten de una diversa gama de materias primas y de complejos de Pd.⁶ Dentro de las reacciones catalizadas por Pd, las más utilizadas son las reacciones de Heck, Stille, Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Negishi, entre otras; que a continuación se describen (Esquema 1).



Esquema 1. Principales reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd

❖ Reacción de Mizoroki-Heck

Es una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por Pd entre haluros o triflatos y alquenos en presencia de una base, que fue descrita a inicios de la década de 1970 de forma independiente por T. Mizoroki y R. F. Heck (Esquema 2).^{6,7}



R^1 = aril, bencil, alquenil, alquil R^2, R^3, R^4 = Alquil, aril, alquenil
 X = I, Br, OTf, Cl Base: $NEt_3, Na_2CO_3, KC_2H_3O_2$

Esquema 2. Reacción de Mizoroki-Heck

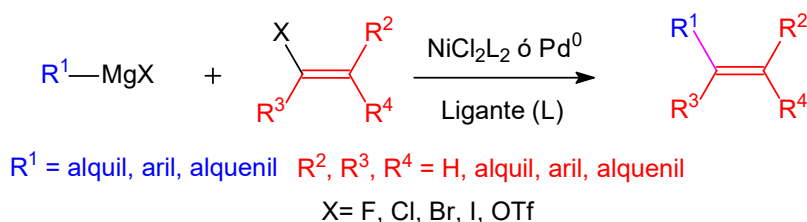
Esta reacción ha sido considerada el método más versátil y útil para la construcción de enlaces C-C en la síntesis orgánica moderna, incluso es utilizada en procesos industriales para la obtención de productos comerciales como el naproxeno y el herbicida Prosulfuron.⁸

Se ha descrito una gran cantidad de modificaciones de la reacción de Heck, que incluyen versiones asimétricas, versiones intramoleculares, catálisis heterogénea, variaciones en los disolventes, presión, temperatura, entre otras.^{9,10}

❖ Reacción de Kumada-Corriu

Es una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por Pd entre haluros y reactivos de Grignard (Esquema 3).⁶ Esta reacción fue descrita en 1972 por Kumada y Corriu de forma independiente y ha

sido utilizada en procesos industriales para generar materias primas como el *p*-cloro estireno, utilizado en la fabricación de polímeros funcionales y materiales fotoresistentes.¹¹

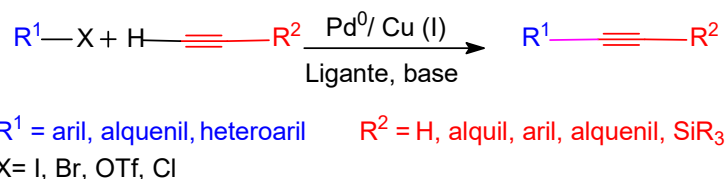


Esquema 3. Reacción de Kumada-Corriu

En un principio, la reacción de Kumada-Corriu fue descrita usando níquel (Ni) y al investigar las limitaciones y el alcance de esta metodología se observó que la actividad catalítica de este metal dependía de la naturaleza de los ligantes, por ello se utilizó el Pd cuya catálisis resultó ser más estereo y quimioselectiva.¹²

❖ Reacción de Sonogashira

Es el acoplamiento entre alquinos terminales y halogenuros de vinilo o arilo catalizado por Pd y cobre (Cu) (Esquema 4).⁶ Esta reacción fue descrita en 1975 por K. Sonogashira y debido a su versatilidad es considerada el método de alquiniación más utilizado en síntesis total ya que es capaz de generar complejidad molecular desde moléculas precursoras más simples.^{10,13}



Esquema 4. Reacción de Sonogashira

La reacción de Sonogashira es la versión catalítica del acoplamiento de Castro-Stephens descrito a inicios de la década de 1960.¹⁴ En general, la reacción de Sonogashira presenta diversas ventajas:

- ✓ Puede ser llevada a cabo a temperatura ambiente.
- ✓ Al utilizar cantidades catalíticas de Cu (entre 0.5 y 5% mol) disminuye la probabilidad de una explosión ocasionada por acetiluros de Cu sensibles a activación mecánica.¹⁵
- ✓ No es necesario que los disolventes estén secos.
- ✓ En ocasiones la base es utilizada como disolvente.
- ✓ El orden de reactividad de los haluros usados es $I \approx OTf > Br \gg Cl$.
- ✓ Tolera muy bien otros grupos funcionales.

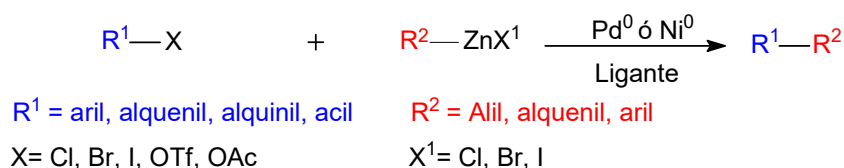
Pero también presenta algunas desventajas:

- * Es necesaria la ausencia de O₂ para garantizar la actividad catalítica del Pd y disminuir el producto derivado del homoacoplamiento de Glaser.¹⁶
- * No es recomendable al utilizar haluros poco reactivos o sustratos voluminosos.

Estos inconvenientes pueden ser solucionados mediante el uso de otras metodologías como los acoplamientos de Negishi y Suzuki.⁶

❖ Reacción de Negishi

Es el acoplamiento cruzado catalizado por Pd o Ni de organozincatos y haluros (Esquema 5).⁶ Esta reacción fue descrita en 1976 por E. Negishi como el primer acoplamiento estereoespecífico entre organoaluminatos y haluros catalizado por Ni. Posteriormente, el mismo autor demostró que los mejores rendimientos se obtenían utilizando catalizadores de Pd y organozincatos como sustratos.

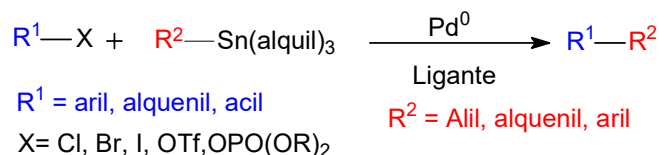


Esquema 5. Reacción de Negishi

Las reacciones de Negishi se convirtieron en el procedimiento más utilizado para la obtención de productos en condiciones muy suaves que tolera muchos grupos funcionales¹⁷ y son de gran utilidad en la síntesis total al ser utilizadas en procesos de acoplamiento de fragmentos.¹⁰

❖ Reacción de Stille

Es un acoplamiento catalizado por Pd entre un organoestano y un electrófilo para formar un enlace C-C (Esquema 6).⁶ En 1978 J. K. Stille describió el uso de compuestos organometálicos de estaño (Sn) para la síntesis de cetonas en condiciones suaves, con mejores rendimientos y con estudios mecanísticos más amplios que los reportados en años pasados por C. Eaborn y M. Kosugi, por lo que ameritó que la reacción llevara su nombre.¹⁸



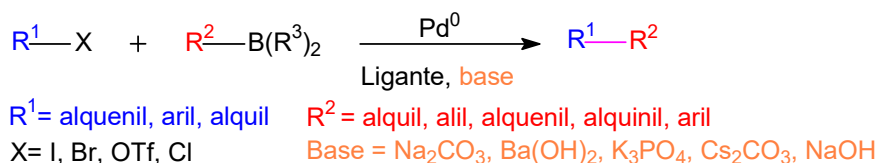
Esquema 6. Reacción de Stille

La reacción de Stille se encuentra entre los procesos catalizados por Pd más útiles para la formación de enlaces C-C presentes en moléculas de alta complejidad.¹⁰

La reacción de Stille tolera una amplia variedad de grupos funcionales. Los organoestanos son poco sensibles a la humedad y al oxígeno y se obtienen, purifican y almacenan fácilmente, por ello se considera como una alternativa a la reacción de Suzuki al reemplazar los reactivos de organoboro por organoestanos.¹⁸

❖ Reacción de Suzuki-Miyaura

Es el acoplamiento catalizado por Pd entre haluros y organoboranos en presencia de una base en cantidades estequiométricas (Esquema 7).⁶ A. Suzuki y N. Miyaura describieron en 1979 la reacción catalizada por Pd entre 1-alquenilboranos con haluros de arilo para sintetizar (E)-alquenos arilados de manera estereoselectiva.¹⁹

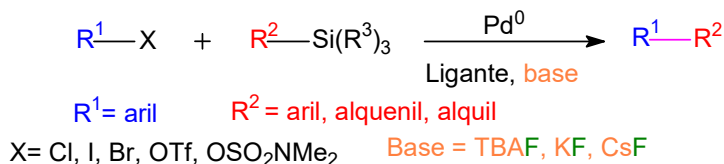


Esquema 7. Reacción de Suzuki-Miyaura

El acoplamiento de Suzuki-Miyaura proporciona una metodología sintética poderosa y útil para la formación de enlaces carbono-carbono, es considerada una herramienta sintética muy confiable, quimioselectiva y diversa. La reacción es altamente tolerante a diferentes grupos funcionales; normalmente se utilizan ésteres o ácidos borónicos obtenidos a través de distintas técnicas, se requiere de una base para facilitar la transmetalación por cuaternización del borano y los subproductos de boro (B) se eliminan fácilmente por un simple tratamiento alcalino.²⁰

❖ Reacción de Hiyama

Es el acoplamiento catalizado con Pd de organosilanos con haluros o triflatos, activados por una base en la mezcla de reacción, fue descrito en 1988 por Hiyama y colaboradores (Esquema 8).²¹

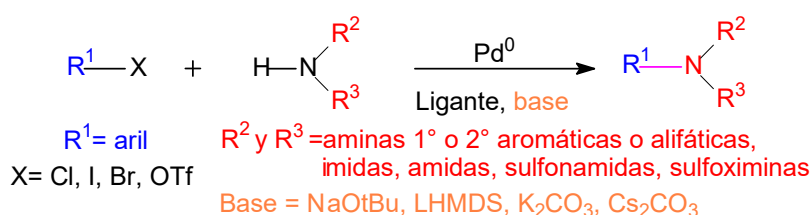


Esquema 8. Reacción de Hiyama

Los reactivos de organosilicio utilizados son de bajo costo, baja toxicidad y muy estables; esto hace que el acoplamiento de Hiyama proporcione una opción más segura y sostenible que los organometálicos de Zinc (Zn) y de estaño (Sn), ya que los primeros son pirofóricos, es decir, se inflaman espontáneamente en el aire y los segundos presentan diferentes niveles de toxicidad. Se han desarrollado metodologías que evitan el uso de la fuente de fluor partiendo de bases como KOSiMe, NaOt-Bu, NaH, NaHMDS, KH, y Cs(O) donde se requiere la formación de silanولات a partir de silanoles.²²

❖ Reacción de Buchwald-Hartwig

Es el acoplamiento catalizado por Pd de haluros de arilo con nucleófilos de amina en presencia de cantidades estequiométricas de base para generar nuevos enlaces C-N (Esquema 9).⁶ Esta reacción fue descrita independientemente por Buchwald y Hartwig en 1995.²³

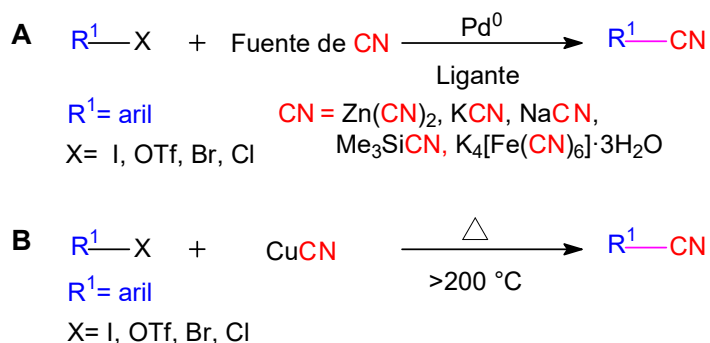


Esquema 9. Reacción de Buchwald-Hartwig

El acoplamiento de Buchwald-Hartwig ha sido ampliamente utilizado, especialmente en la síntesis de heterociclos y fármacos, en la ciencia de los materiales y en la síntesis total de productos naturales.²⁴ Las principales investigaciones para conocer el alcance de esta reacción se basan en el estudio de diferentes sistemas catalíticos dónde se ha observado la importancia de la naturaleza del ligante.²⁵

❖ Cianuración

Es la preparación de nitrilos aromáticos a partir de haluros aromáticos y una fuente de cianuro, catalizada por Pd (Esquema 10, A). La cianuración catalizada por Pd ofrece una alternativa conveniente a la reacción de Rosemund-Von Braun, que a menudo emplea el uso de altas temperaturas y puede tener un arduo trabajo en el procesamiento de la reacción (Esquema 10, B).²⁶

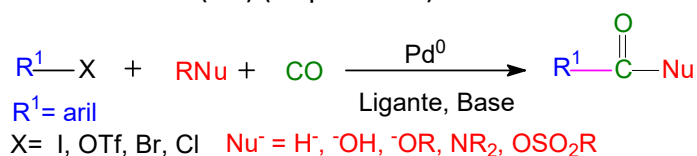


Esquema 10. Reacción de cianuración (A) y reacción de Rosemund-Von Braun (B)

Los nitrilos aromáticos son subestructuras que generalmente se encuentran en fármacos, agroquímicos, herbicidas, colorantes y productos naturales. Además, la función nitrilo sirve como un importante precursor sintético para una gama de grupos funcionales como aminas, aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos.²⁷

❖ Carbonilación

Es la preparación de compuestos carbonílicos aromáticos a partir de haluros aromáticos y nucleófilos en presencia de monóxido de carbono (CO) (Esquema 11).²⁸

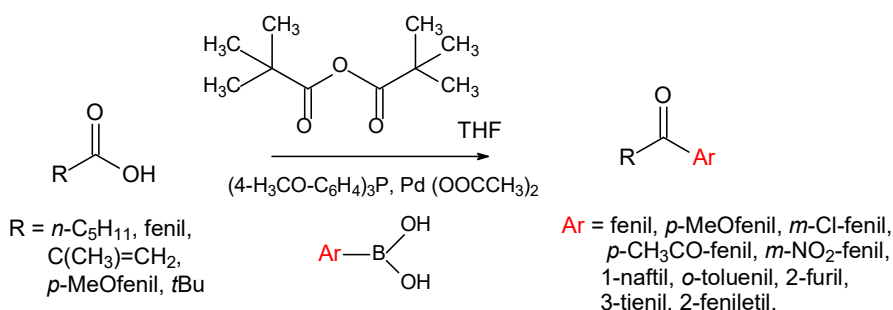


Esquema 11. Reacción de carbonilación catalizada por paladio

La reacción de carbonilación catalizada por paladio es compatible con una gama de grupos funcionales, lo que le da ventaja sobre otras metodologías que usan derivados de organolitio y reactivos de Grignard para la síntesis de aldehídos,^{29,30} amidas, ácidos, ésteres y compuestos aromáticos.³⁰

❖ Reacciones de acoplamiento entre ácidos carboxílicos y ácidos borónicos

Es la preparación de arilcetonas por acoplamiento catalizado con Pd entre ácidos borónicos y carboxílicos en presencia de anhídrido pivalico (Esquema 12). Gooßen y Ghosh desarrollaron esta técnica hace unos años.^{31a-b} Los ácidos borónicos presentan varias ventajas que los hacen atractivos para ser utilizados como fuente de carbono nucleofílico, pues son fácilmente disponibles, son relativamente estables al aire y a la humedad y toleran la presencia de una amplia variedad de grupos funcionales como .^{31c}



Esquema 12. Reacción de acoplamiento entre ácidos carboxílicos y ácidos borónicos

Las reacciones anteriores son ejemplos donde los compuestos de Pd se comportan como nucleófilos, sin embargo, existen reacciones donde la especie metalada actúa como electrófilo (Tabla 1) como la reacción de Tsuji-Trost, el proceso Wacker y las reacciones de cicloisomerización que se describen a continuación.

Tabla 1. Tipos de reacciones catalizadas por paladio

Pd ⁰	Pd ^{II}
Nucleófilo	Electrófilo
- Acoplamientos	- Reacción de Tsuji-Trost
- Carbonilación	- Proceso Wacker
- Cianuración	- Cicloisomerización

❖ Reacción de Tsuji-Trost

Es una alilación catalizada por Pd de nucleófilos de carbono con compuestos alílicos mediante un intermediario de alilpaladio (Esquema 13).^{6, 32}

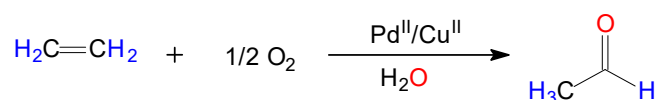


Esquema 13. Reacción de Tsuji-Trost

Esta reacción utiliza una gran variedad de sustratos alílicos con distintos grupos salientes, como acetatos, fosfonatos, haluros, epóxidos y carbonatos, y tolera una amplia gama de nucleófilos, como enolatos, enaminas y compuestos β -dicarbonílicos.³² Es considerada la primera demostración de una especie metalada que actúa como electrófilo, cuando se creía que solo se comportaban como nucleófilos.¹⁰

❖ Proceso Wacker

Es una reacción de oxidación del etileno a etanal (acetaldehído) bajo una atmósfera de oxígeno usando PdCl_2 y CuCl_2 como catalizadores (Esquema 14).⁶ Este proceso fue desarrollado en 1959 por investigadores de Wacker Chemie y es considerado uno de los más importantes en la industria química después de la Segunda Guerra Mundial.³³



Esquema 14. Proceso Wacker

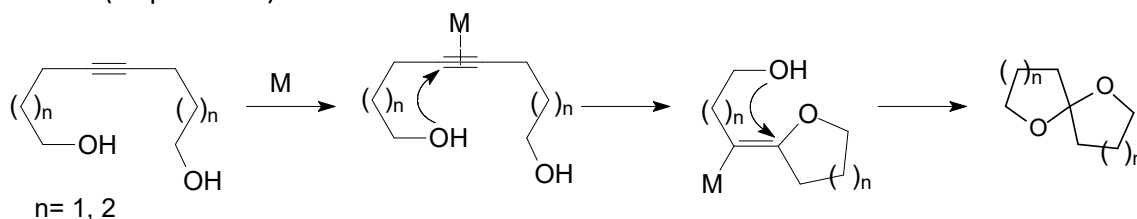
La versatilidad de esta reacción radica en la naturaleza del nucleófilo utilizado, de tal forma que pueden existir oxipaladaciones si el nucleófilo es un fenol, alcoholes o ácidos carboxílicos (trans-oxipaladación); aminopaladaciones si se utilizan aminas y carboxipaladaciones si los nucleófilos son compuestos β -dibarcóxicos o alenos, entre otros.^{33b-c}

❖ Cicloisomerización

La cicloisomerización es el reordenamiento de sustratos poliinsaturados que poseen funciones de olefina, alquino o aleno y nucleófilos mediante los cuales se forman enlaces C-C o C-heteroátomo para generar un producto cíclico.³⁴ Esta reacción se destaca por su economía atómica ya que no existe pérdida o ganancia formal de átomos, es decir, cada átomo del material de partida está presente en el producto.

Desde los trabajos pioneros de Trost en 1985,³⁵ que consideró a este tipo de reacciones como las más átomo-económicas debido a que implican adiciones simples de forma intramolecular, se han descrito una gran cantidad de reacciones de cicloisomerización catalizadas por metales de transición.^{34, 36}

El Pd es uno de los metales de transición más utilizados para reacciones de cicloadición de alquinos.³⁷ Utimoto describió que los complejos de Pd(II) pueden catalizar la adición intramolecular de alcoholes a alquinos generando los productos de cicloisomerización y aplicó esta reacción para la síntesis de espirocetales (Esquema 15).³⁸



Esquema 15. Mecanismo de cicloisomerización de alquinos y obtención de espirocetales

2. Esteroides

Los esteroides (del griego, *estereos* = sólidos, *oide* = apariencia de, significa “sustancia similar a los esteroleos”) son compuestos que se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza; poseen un esqueleto básico de cuatro anillos fusionados que consta de 17 átomos de carbono denominado ciclopentanoperhidrofenantreno (o un esqueleto derivado del anterior por expansiones o contracciones de anillo). Los cuatro anillos son denotados por las letras mayúsculas A, B, C y D leyendo de izquierda a derecha (Figura 1). Normalmente están presentes grupos metilo en C-10 y C-13 (con excepción de los gonanos y los estranos) mientras que en C-17 pueden estar presentes diferentes cadenas laterales.³⁹

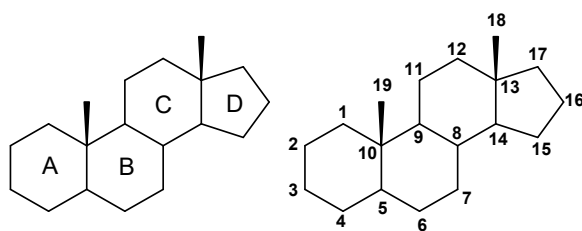


Figura 1. Estructura y numeración del núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno

Dependiendo de la fusión que exista entre los anillos A y B es posible clasificar a los esteroides en familias isoméricas: aquella con una fusión A/B-*cis* conocida también como serie 5 β , y otra con fusión A/B-*trans* denominada serie 5 α ; también pueden presentarse esteroides donde existen insaturaciones en las posiciones C-4 (Δ^4) y C-5 (Δ^5) o que el anillo A sea aromático.^{39b} La fusión de los anillos B/C y C/D es generalmente *trans* (Figura 2).

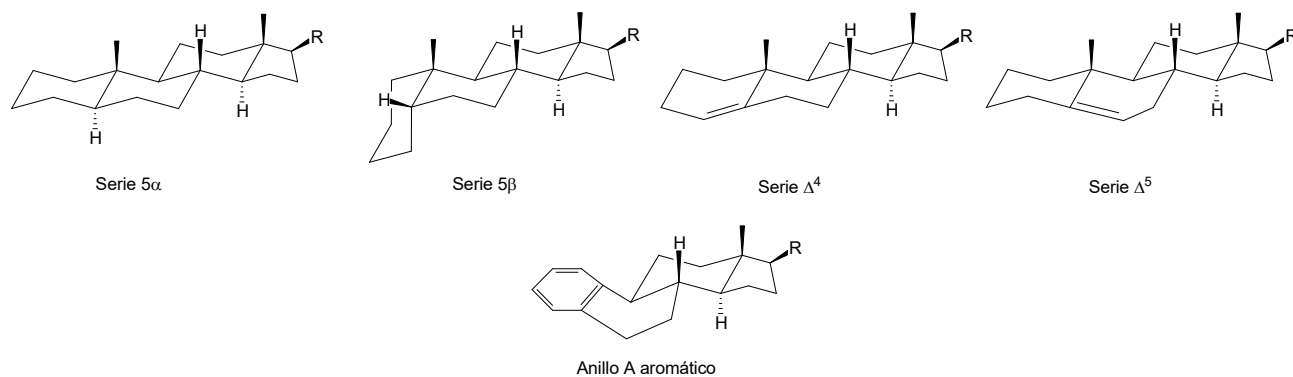
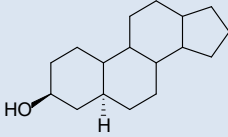
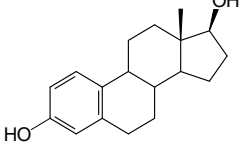
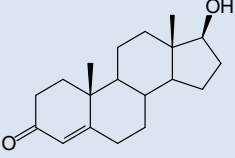
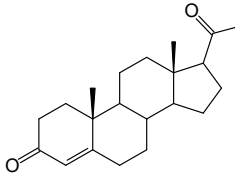
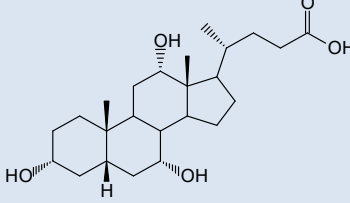
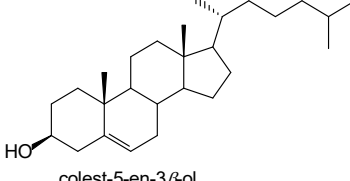
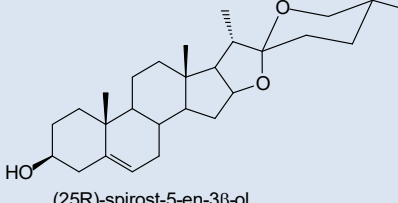


Figura 2. Representación en perspectiva de la estereoquímica de los esteroides de las series 5 α , 5 β , Δ^4 , Δ^5 y del anillo A aromático

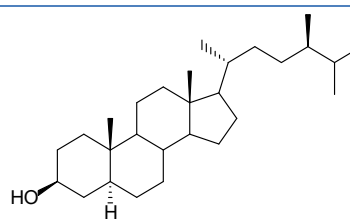
Otra forma de clasificar a los esteroides es dependiendo del número de átomos de carbono que presentan en su estructura, los diversos grupos se encuentran en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de esteroides por número de átomos de carbono. Adaptado de 39a-c

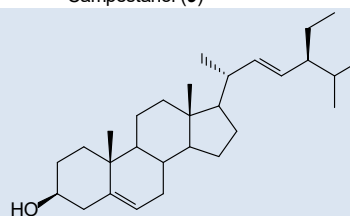
Nombre	Número de carbonos	Estructura y Ejemplo
Gonanos	17	 <p>5α-gonan-3β-ol (1)</p>
Estranos	18	 <p>3-hidroxiestra-1,3,5-trien-17β-ol Estradiol (2)</p>
Androstanos	19	 <p>17β-hidroxiandrost-4-en-3-ona Testosterona (3)</p>
Pregnanos	21	 <p>pregn-4-ene-3,20-diona Progesterona (4)</p>
Colanos	24	 <p>ácido 3α,7α,12α-trihidroxi-5β-colánico Ácido cólico (6)</p>
Colestanos	27	 <p>colest-5-en-3β-ol Colesterol (7)</p>
Espirostanos	27	 <p>(25R)-spirost-5-en-3β-ol Diosgenina (8)</p>

Ergostanos

28

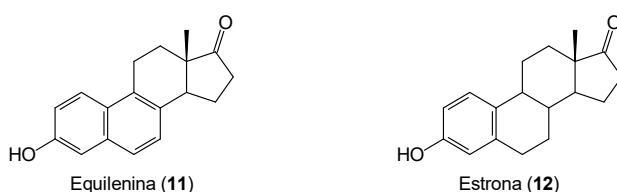
5H α -Ergostan-3 β -ol
Campestanol (9)**Estigmastanos**

29

5,22-Stigmastadien-3 β -ol
Estigmasterol (10)

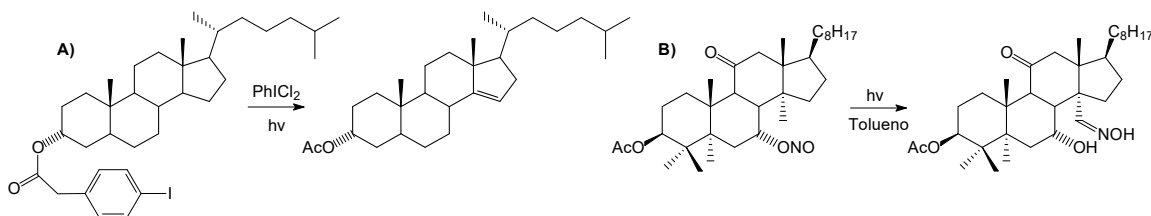
Dependiendo de las variaciones en la estructura del núcleo esteroidal es posible obtener compuestos de gran importancia para la vida como: el colesterol, los ácidos biliares, las hormonas sexuales, la vitamina D, las hormonas corticoides y las agliconas cardíacas;⁴⁰ otros que ocasionan la muerte ya que algunas de las toxinas más potentes son los alcaloides esteroideos⁴¹ y aquellos que se usan ampliamente con fines terapéuticos como antiinflamatorios, antioxidantes,^{42a} diuréticos, anabólicos, anticonceptivos, antiandrógenos, progestágenos y agentes anticancerígenos,^{42b} entre otros.

Debido a la utilidad de estos compuestos se han desarrollado diversas metodologías para la síntesis total y parcial de esteroides. Dentro de las primeras síntesis de esteroides destacan la de la equilenina (11) (Figura 3) en 1937 por Bachmann, Cole y Wilds,⁴³ la síntesis de la *o*-estrona (12) (Figura 3) descrita por Anner and Miescher en 1948,⁴⁴ la síntesis de ambas hormonas por el grupo de trabajo de Johnson⁴⁵ y en 1952 la obtención de intermediarios sintéticos para la obtención de progesterona (4), desoxicorticosterona, testosterona (3), androsterona, colesterol (7) y cortisona (5) descritos por Woodward y cols.⁴³

**Figura 3.** Estructura química de la equilenina (11) y la estrona (12)

Desde entonces se han desarrollado diversas metodologías para generar el núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno que incluyen reacciones de Diels-Alder,⁴⁶⁻⁴⁷ ciclaciones catiónicas, por radicales libres y electrocíclicas,⁴⁷ reacciones de adición de bis(trimetilsilil)-2,6-octadieno (BISTRO) a varios reactivos electrofílicos como anhídridos, cloruros de acilo o cetales,⁴⁸ entre otras. También se han desarrollado técnicas sintéticas para adicionar otros anillos al núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno.⁴⁹

Para funcionalizar los esteroides existen metodologías que implican la biotransformación de materias primas usando la actividad enzimática de microorganismos⁵⁰ y estrategias sintéticas dentro de las que destacan la funcionalización remota como las reacciones de Breslow y Barton (Esquema 16).⁵¹

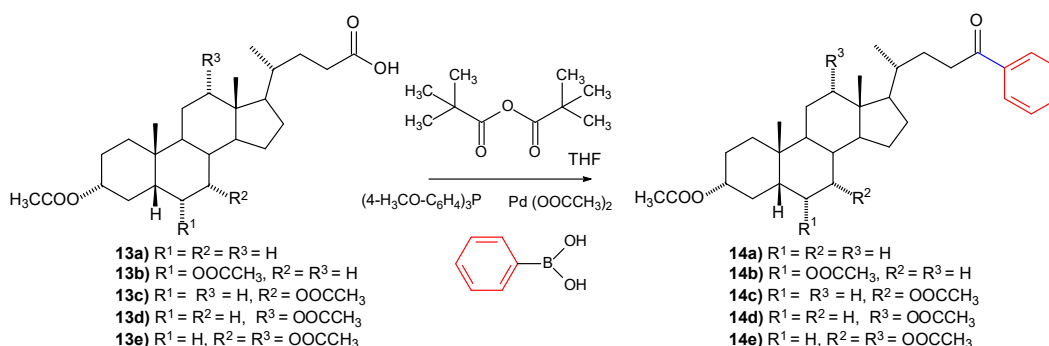


Esquema 16. Aplicación de las reacciones de funcionalización remota de Breslow (A)⁵² y Barton (B)^{51a} en esteroides

Otra forma de sintetizar y funcionalizar esteroides para generar derivados es mediante el uso de metales de transición. Las reacciones catalizadas por metales de transición han demostrado ser herramientas útiles y versátiles tanto para la construcción del núcleo esteroidal⁵³ como para la funcionalización de diferentes posiciones del esqueleto de los esteroides.⁵⁴

El Pd es uno de los metales de transición utilizados en la química de los esteroides, las reacciones más utilizadas son: la hidrogenación catalítica de dobles enlaces, la reacción de Heck, los acoplamientos cruzados de Suzuki, Sonogashira, Negishi y Kumada, la reacción de Stille, la reacción de Tsuji–Trost, la aminación de Buchwald-Hartwig, reacciones de carbonilación, alcoxycarbonilación y aminocarbonilación y reacciones de ciclación para la formación de anillos adicionales al núcleo esteroidal.^{54 y 55}

Nuestro grupo de trabajo desarrolló una metodología que emplea una reacción catalizada por Pd para producir derivados de ácidos biliares (**14a-e**) con cadenas laterales modificadas mediante la activación de la función carboxílica por la formación de un anhídrido mixto con anhídrido pivalico (Esquema 17).^{31a-b, 56} Este fue el primer acercamiento para diseñar procedimientos sintéticos usando reacciones catalizadas por Pd con el propósito de generar derivados esteroidales no naturales.



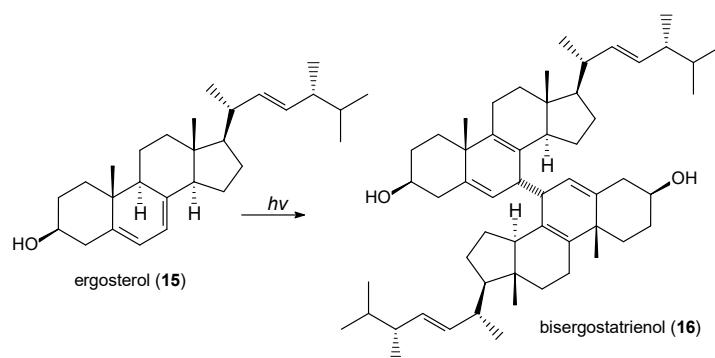
Esquema 17. Síntesis de ácidos biliares con cadenas laterales modificadas

En el presente trabajo se diseñaron y desarrollaron procedimientos sintéticos para adicionar estructuras privilegiadas en diferentes familias de esteroides como los estranos, colanos, colestanos, espirostanos y estigmastanos.

3. Dímeros esteroidales

Los dímeros esteroidales han pasado de ser sustancias excepcionalmente obtenidas como productos colaterales en la química orgánica o aisladas de organismos vivos, a ocupar un destacado lugar por sus potenciales usos en diversas áreas como la medicina, la química supramolecular y la química del reconocimiento biomimético (imitadores de enzimas), entre otras.⁵⁷

En 1928 Windaus y Borgeaud describieron la formación de un dímero al llevar a cabo estudios fotoquímicos utilizando esteroides, dónde investigaban el efecto de la luz sobre la activación del ergosterol (**15**) en ausencia de oxígeno en una solución alcohólica; tras la caracterización el producto obtenido fue denominado bisergostatrienol (**16**) (Esquema 18).⁵⁸



Esquema 18. Reacción fotoquímica del ergosterol (**15**) para formar el bisergostatrienol (**16**)

Después de este descubrimiento, se han encontrado dímeros esteroidales en organismos marinos como las esponjas (Figura 4).⁵⁷ Dentro de los dímeros esteroidales se destacan las cefalostatinas, riterazinas y crelastatinas debido a sus propiedades citotóxicas frente a células cancerígenas. La cefalostatina **1** (**17**) es considerada uno de los inhibidores de crecimiento de células cancerígenas más poderosos según el Instituto Nacional del Cáncer (NCI por sus siglas en inglés) en Estados Unidos de América.⁵⁹

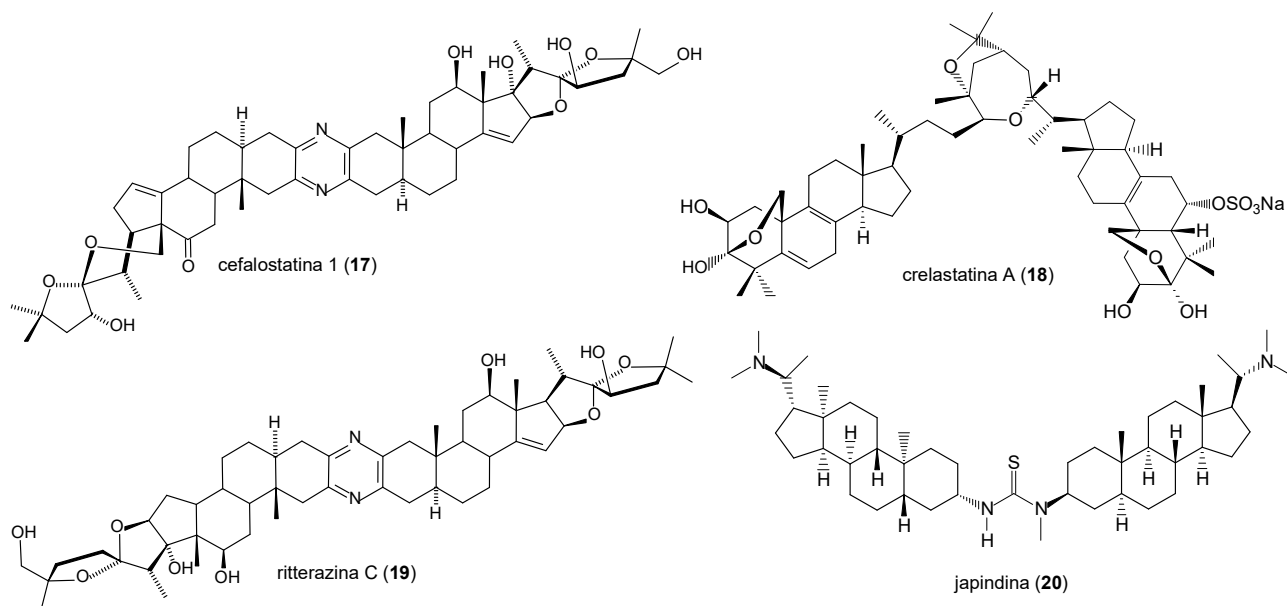


Figura 4. Algunos dímeros esteroidales naturales

Los dímeros esteroidales pueden ser clasificados de diferentes formas:⁵⁸

- A) Naturales o sintéticos. Dependiendo de la fuente de obtención.

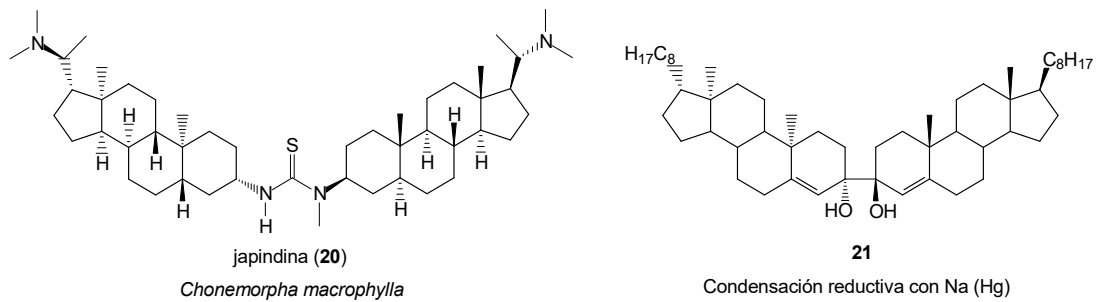


Figura 5. Ejemplo de dímero natural (**20**) y dímero sintético (**21**)^{57a}

- B) Cíclicos y acíclicos ó lineales. Se presentan en su estructura macrociclos o sistemas lineales.

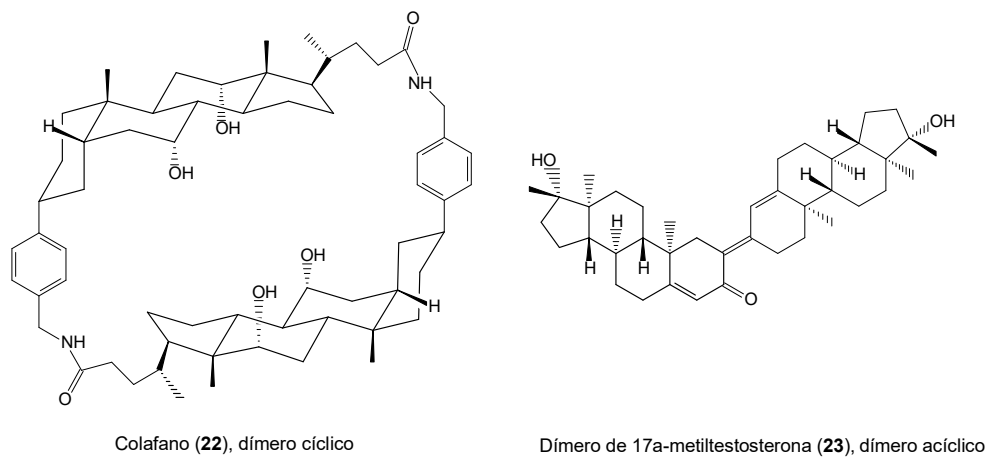


Figura 6. Ejemplo de dímeros cíclico y no cíclico⁵⁸

- C) Simétricos y no simétricos: cuando un dímero se compone de dos unidades idénticas se denomina dímero simétrico, y cuando las dos unidades idénticas no están unidas de forma simétrica o los monómeros involucrados son diferentes se denomina dímero no simétrico.

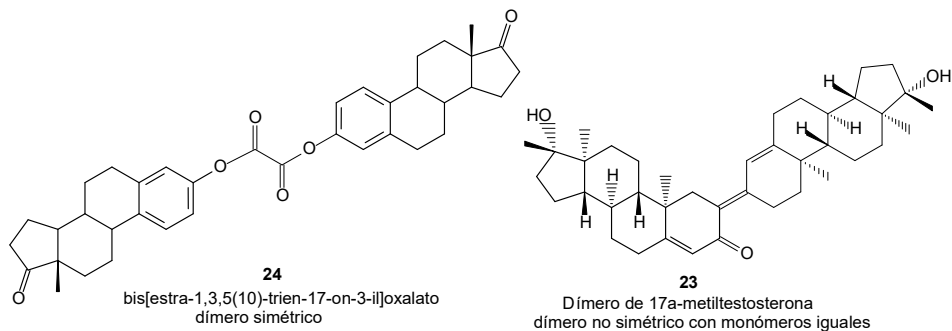


Figura 7. Ejemplos de dímero simétrico (**24**) y dímero asimétrico (**23**)^{57a}

- D) Unidos directamente o mediante un espaciador: También se clasifican dependiendo de la forma en la que los monómeros son unidos, así se encuentran los dímeros unidos

directamente (a través de unión de anillos A-A, B-B, C-C, D-D y A-D) o los unidos a través de un espaciador o por unión de las cadenas laterales.

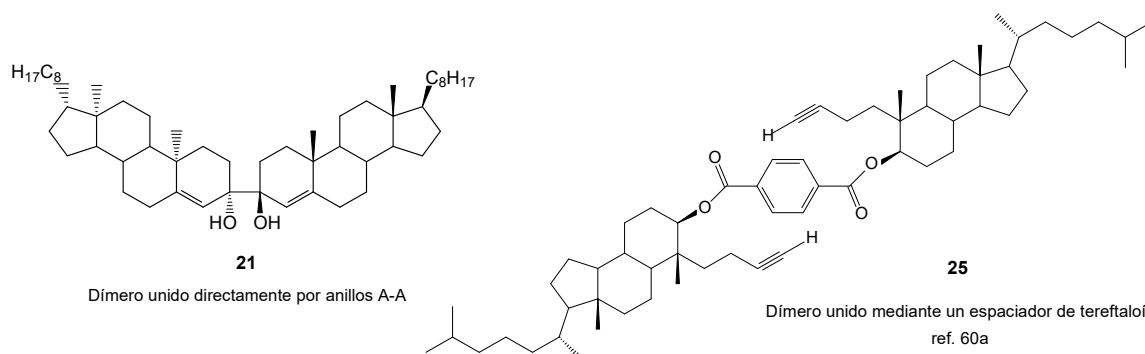


Figura 8. Ejemplo de dímero unido directamente (**21**) y dímero unido mediante un espaciador (**25**^{60a})

Como se puede observar con los ejemplos, un dímero esteroidal puede clasificarse en uno u otro grupo dependiendo de su estructura y origen, entonces el compuesto **21** (Figura 9) es un dímero simétrico, de origen sintético, no cíclico, unido directamente mediante los anillos A-A.

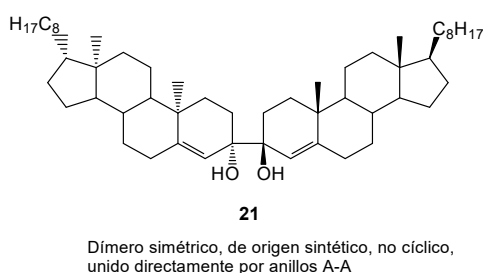


Figura 9. Clasificación del compuesto **21**

Debido al creciente número de dímeros esteroidales desarrollados en los últimos años, se hace necesaria la reclasificación de los dímeros simétricos y no simétricos, y la adición de un nuevo término: dímero híbrido. Nuestro grupo de trabajo propone las siguientes definiciones para los tres conceptos, como siguen:

- Dímero simétrico: cuando un dímero se compone de dos unidades idénticas.

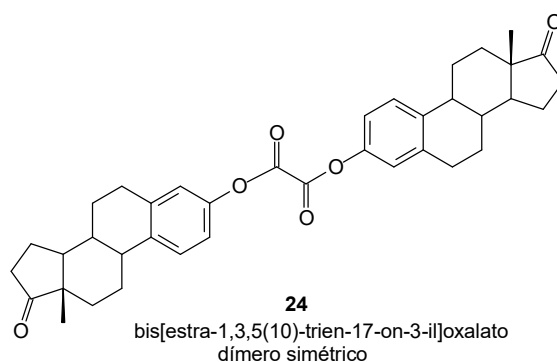


Figura 10. Ejemplo de dímero simétrico

- Dímero no simétrico: cuando un dímero se compone de dos unidades de la misma familia, pero las dos unidades no están unidas de forma simétrica ó algunos de los centros estereogénicos presentes en la molécula están invertidos o difieren en algún sustituyente.

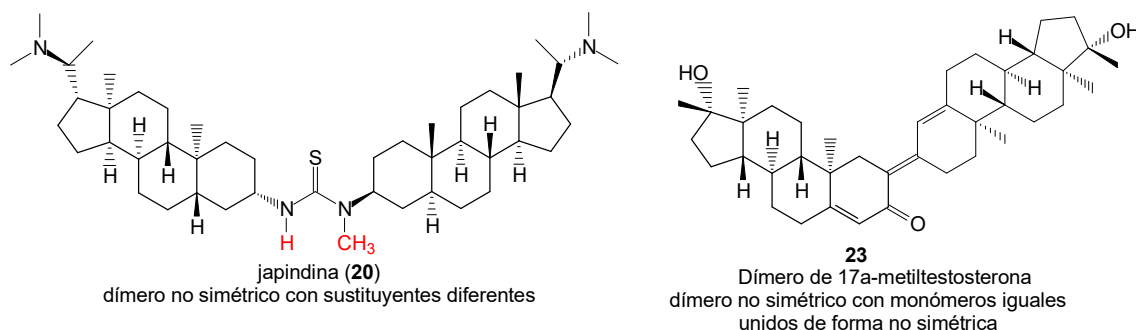


Figura 11. Ejemplo de dímeros no simétricos

- Dímero híbrido: cuando un dímero se compone de dos unidades esteroidales de familias diferentes.

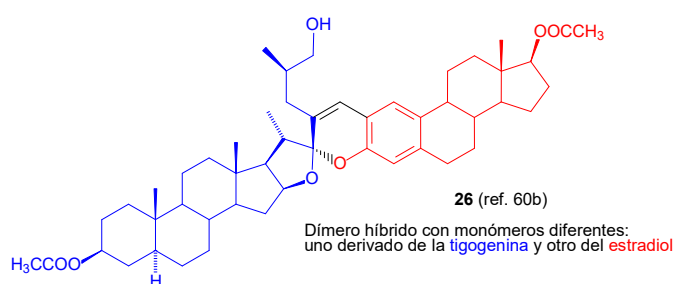


Figura 12. Ejemplo de dímero híbrido

El interés en la obtención de nuevos dímeros esteroidales naturales o sintéticos ha cobrado importancia debido a las diversas propiedades biológicas y diferentes aplicaciones que han tenido en los últimos años, tales como:

- Presentan actividades anticancerígena,⁶¹ antimicrobiana⁶² y antimalárica.⁶³
- Poseen interesantes propiedades micelares⁶⁴ y de cristales líquidos.⁶⁵
- Se utilizan como catalizadores para diferentes reacciones orgánicas donde proporcionan parámetros para la construcción de enzimas artificiales.⁶⁶
- Se usan como bloques de construcción en el diseño de “sombrillas moleculares” para la administración de fármacos o con actividad antiviral.⁶⁷
- Se usan como estatores en la construcción en rotores moleculares.⁶⁸

Nuestro grupo de investigación ha descrito la síntesis y caracterización de dímeros esteroidales unidos por un puente de tereftaloilo que presentan interesantes propiedades cristalográficas pues muestran estructuras cristalinas donde la hidrofobicidad de los esqueletos esteroidales juega un papel muy importante.^{60b} En este proyecto se desarrollaron metodologías para la obtención de dímeros esteroidales con diversas aplicaciones como lo describen los capítulos 2 al 4.

4. Bibliografía

1. Usselman, M. C. *Pure Intelligence: The Life of William Hyde Wollaston. Chapter 5. Palladium and Rhodium: 1801-1825*. University of Chicago Press, USA, **2015**.
2. Stulik, D.; Kaplan, A. *The Atlas of Analytical Signatures of Photographic Processes*. PLATINOTYPE. Getty Conservation Institute, USA, **2013**.
3. Wataha, J. C.; Hanks, C. T. Biological effects of palladium and risk of using palladium in dental casting alloys *J. Oral Rehabil.* **1996**, *23*, 309-320.
4. Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*. Segunda Edición, University Science Books, Sausalito, **1999**.
5. Magano, J.; Dunetz, J. R. Large-scale applications of transition Metal-catalyzed couplings for the synthesis of pharmaceuticals. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.
6. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press. USA, **2005**.
7. a) Heck, R. F. Arylation, methylation and carboxyalkylation of olefins by group VIII Metal derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526. b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Arylation of olefins with aryl iodide catalyzed by palladium. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1971**, *44*, 581-581.
8. De Vries, J. G. The Heck reaction in the production of fine chemicals. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086-1092.
9. a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066. b) Molnár, Á. Sustainable Heck Chemistry with New Palladium Catalysts. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 172-186.
10. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
11. Banno, T.; Hayakawa, Y.; Umeno, M. Some applications of the Grignard cross-coupling reaction in the industrial field. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 288-291.
12. Tamao, K. Discovery of the cross-coupling reaction between Grignard reagents and C(sp²) halides catalyzed by nickel-phosphine complexes. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 23-26.
13. Heravi, M. M.; Sadjadi, S. Recent advances in the application of the Sonogashira method in the synthesis of heterocyclic compounds. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7761-7775.
14. Stephens, R. D.; Castro, C. E. The substitution of aryl iodides with cuprous acetylides. A synthesis of tolanes and heterocyclics. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (12), 3313-3315.
15. Krause, N. *Modern Organocopper Chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2002**, pp. 6-7.
16. Margetić, D.; Štrukil, V. *Mechanochemical Organic Synthesis. Chapter 2: Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions*. Elsevier, **2016**, pp.74-79.
17. Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. Recent developments in Negishi cross-coupling reactions. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540-1552.
18. Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez-Illarduya, J. M.; Espinet, P. The Stille reaction, 38 years later. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040-3053.
19. a) Miyaura, N., Suzuki, A. Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst. *Chem. Commun.* **1979**, 866-867. b) Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437-3440.

20. a) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. b) Suzuki, A. Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995-1998. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168. c) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. The *B*-alkyl Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction: development, mechanistic study, and applications in natural product synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568. d) Suzuki, A. Organoborane coupling reactions (Suzuki coupling). *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2004**, *80*, 359-371.
21. Denmark, S. E.; Regens, C. S. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organosilanols and their salts: practical alternatives to Boron- and Tin-based methods. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486-1499.
22. Ranu, B. C.; Dey, R.; Chattopadhyay, K. A one-pot efficient and fast Hiyama coupling using palladium nanoparticles in water under fluoride-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3430-3432.
23. a) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. A simple catalytic method for the conversion of aryl bromides to arylamines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-1350. b) Louie, J.; Hartwig, J. F. Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides. Mechanistic studies lead to coupling in the absence of Tin reagents. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-3612.
24. Heravi, M. M.; Kheilkordi, Z.; Zadsirjan, V.; Heydari, M.; Malmir, M. Buchwald-Hartwig reaction: An overview. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *861*, 17-104.
25. Wong, S. M.; Yuen, O. Y.; Choy, P. Y.; Kwong, F. Y. When cross-coupling partners meet indolylphosphines. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293-294*, 158-186.
26. Jin, F.; Confalone, P. N. Palladium-catalyzed cyanation reactions of aryl chlorides. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3271-3273.
27. a) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M. Palladium-catalyzed cyanation of aryl halides: recent developments and perspectives. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3513-3526. b) Anbarasan, P.; Schareina, T.; Beller, M. Recent developments and perspectives in palladium-catalyzed cyanation of aryl halides: synthesis of benzonitriles. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5049-5067.
28. Brennfürher, A.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-catalyzed carbonylation reactions of aryl halides and related compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114-4133.
29. Ashfield, L.; Barnard, C. F. J. Reductive carbonylation - An efficient and practical catalytic route for the conversion of aryl halides to aldehydes. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 39-43.
30. Barnard, C. F. J. Palladium-catalyzed carbonylations - A reaction come of age. *Organometallics* **2008**, *27*, 5402-5422.
31. a) Gooßen, L. J.; Ghosh, K. Palladium-catalyzed synthesis of aryl ketones from boronic acids and carboxylic acids or anhydrides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458-3460. b) Gooßen, L. J.; Ghosh, K. Palladium-catalyzed synthesis of aryl ketones from boronic acids and carboxylic acids activated *in situ* by pivalic anhydride. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *19*, 3254-3267. c) Hall, D. G. Chapter 1. Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives en Hall, D. G. (editor), *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Wiley-VCH, **2011**, pp. 1-133.
32. a) Engelin, C. J.; Fristrup, P. Palladium catalyzed allylic C-H alkylation: a mechanistic perspective. *Molecules* **2011**, *16*, 951-969. b) Mishra, N. K.; Sharma, S.; Park, J.; Han, S.; Kim, I. S. Recent advances in catalytic C(sp²)-H allylation reactions. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2821-2847.
33. a) Jira, R. Acetaldehyde from ethylene - A retrospective on the discovery of the Wacker process. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034-9037. b) McDonald, R. I.; Liu, G.; Stahl, S. S. Palladium(II)-

- catalyzed alkene functionalization via nucleopalladation: stereochemical pathways and enantioselective catalytic applications. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981-3019. c) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. Recent advances in transition metal catalyzed oxidation of organic substrates with molecular oxygen. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329-2363.
34. Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. Enantioselective, transition metal catalyzed cycloisomerizations. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884-4908.
 35. Trost, B. M.; Shi, Y. Palladium-catalyzed cyclizations of polyenynes. A palladium zipper. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9421-9438.
 36. a) Stephen, A.; Hashmi, K. *Transition Metal-Catalyzed Cycloisomerizations of Allenes* en Krause, N.; Hashmi, A.S.K. (editors) *Modern Allene Chemistry* Vol. 2. Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 877-923. b) Aubert, C.; Fensterbank, L.; Garcia, G.; Malacria, M.; Simonneau, A. Transition metal catalyzed cycloisomerizations of 1,*n*-allenynes and -allenes. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1954-1993. c) Fairlamb, I. Asymmetric cycloisomerization of 1,6- and 1,7-enynes by transition-metal catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1048-1052.
 37. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. Transition-metal-catalyzed addition of heteroatom-hydrogen bonds to alkynes. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079-3159.
 38. Utimoto, K. Palladium catalyzed synthesis of heterocycles. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55* (11), 1845-1852.
 39. a) The Nomenclature of Steroids. *European J. Biochem.* **1969**, *10*, 1-19. b) Nomenclature of Steroids. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*(10), 1783-1822. c) Lednicer, D. *Steroid Chemistry at a Glance*. John Wiley & Sons, **2011**.
 40. Bhatti, H. N.; Khera, R. A. Biological transformations of steroidal compounds: A review. *Steroids* **2012**, *77*, 1267-1290.
 41. Pinder, A. R. *Steroidal Alkaloids* En: Coffey, S. editor. *Steroidal alkaloids in Rodd's chemistry of carbon compounds, vol. 4*. Amsterdam, Elsevier, **1987**, pp. 393-427.
 42. a) Mooradian, A. D. Antioxidant properties of steroids. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *45*(6), 509-511. b) Lin, K-T., Wang, L-H. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids* **2016**, *111*, 84-88.
 43. Bachmann, E. W.; Cole, W.; Wilds, A. L. The total synthesis of the sex hormone equilenin and its stereoisomers. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 824-839.
 44. Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M. The total synthesis of steroids. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223-4251.
 45. a) Johnson, W. S.; Petersen, J. W.; Gutsche, C. D. A new method of producing fused ring structures related to the steroids. A synthesis of equilenin. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 2274-2275. b) Johnson, W. S.; Petersen, J. W.; Gutsche, C. D. A new synthesis of fused ring structures related to the steroids. The 17-equilenones. A total synthesis of equilenin. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 2942-2955. c) Johnson, W. S.; Stromberg, V. L. The Stobbe condensation with 1-keto-2-methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrophenanthrene. A new synthesis of equilenin. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 505-510. d) Johnson, W. S.; Gutsche, C. D.; Hirschmann, R.; Stromberg, V. L. Structure and hydrogenation of key intermediates in the equilenin synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 322-326.
 46. Ibrahim-Ouali, M. Diels–Alder route to steroids and associated structures. *Steroids* **2009**, *74*, 133-162.
 47. Zeelen, F. J. Steroid total synthesis. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 607-612.

48. Ibrahim-Ouali, M. Total synthesis of steroids and heterosteroids from BISTRO. *Steroids* **2014**, *98*, 9-28.
49. a) Jeges, G.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z. The synthesis of pentacyclic steroidal polyesters in consecutive Heck and Diels-Alder reactions. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6767-6780. b) Ibrahim-Ouali, M. Synthesis of pentacyclic steroids. *Steroids*, **2008**, *73*, 775-797.
50. a) Sedlaczek, L. Biotransformations of steroids. *Crit. Rev. Biotechnol.* **1988**, *7*, 187-236. b) Mahato, S. B.; Garai, S. Advances in microbial steroid biotransformation. *Steroids* **1997**, *62*, 332-345. c) Mohamed, S. S.; El-Refai, A. H.; Sallam, L. A. L.; Abo-Zied, K. M.; Hashem, A. M.; Ali, H. A. Biotransformation of progesterone to hydroxysteroid derivatives by whole cells of *Mucor racemosus*. *Malays. J. Microbiol.* **2013**, *9*(3), 237-244. d) Donova, M. V.; Egorova, O. V. Microbial steroid transformations: current state and prospects. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2012**, *94*, 1423-1447. e) Donova, M. V. *Chapter 1. Steroid Bioconversions* en Barredo, J. L.; Herráiz, I. Editores. *Microbial Steroids. Methods and Protocols. Methods in Molecular Biology vol. 1645*, Humana Press, **2017**, pp. 1-13. f) Fernández-Cabezón, L.; Galán, B.; García, J. L. New Insights on steroid biotechnology. *Front. Microbiol.* **2018**, *9*, article 958, 1-15.
51. a) Reese, P. B. Remote functionalization reactions in steroids. *Steroids* **2001**, *66*, 481-497. b) McKee, N. A.; Parish, A. M.; Parish, E. J. The remote functionalization of steroid side chains by chromic anhydrides. *J. of Chem. and Biochem.* **2015**, *3*(1), 1-19.
52. Breslow, R.; Corcoran, R.; Snider, B. B. Remote functionalization of steroids by a radical relay mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*(21), 6791-6792.
53. Kotora, M.; Hessler, F.; Eignerová, B. Transition-metal-mediated or -catalyzed syntheses of steroids and steroid-like compounds. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 29-42.
54. Skoda-Földes, R.; Kollár, L. Transition-metal-catalyzed reactions in steroid synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4095-4129.
55. Czajkowska-Szczykowska, D.; Morzycki, J. W.; Wojtkielewicz, A. Pd-catalyzed steroid reactions. *Steroids* **2015**, *97*, 13-44.
56. a) Mayorquín-Torres, M. C.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. Synthesis of 24-phenyl-24-oxo steroids derived from bile acids by palladium-catalyzed cross coupling with phenylboronic acid. NMR characterization and X-ray structures. *Steroids* **2013**, *78*, 1092-1097.
57. a) Li, Y.; Dias, J. R. Dimeric and oligomeric steroids. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 283-304. b) Nahar, L.; Sarker, S. D.; Turner, A. B. A review on synthetic and natural steroid dimers: 1997-2006. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1349-1370.
58. Sarker, S.; Nahar, L., Editores. *Steroid Dimers: Chemistry and Applications in Drug Design and Delivery*. John Wiley & Sons, United Kingdom, **2012**, pp. 1-2.
59. a) Pettit, G. R.; Inoue, M.; Kamano, Y.; Herald, D. L.; Arm, C.; Dufresne, C.; Christie, N. D.; Schmidt, J. M.; Doubek, D. L.; Krupa, T. S. Isolation and structure of the powerful cell growth inhibitor cephalostatin I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2006-2007. b) Moser, B. R. Review of cytotoxic cephalostatins and ritterazines: isolation and synthesis. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 487-491. c) Iglesias-Arteaga, M. A.; Morzycki, J. W. *Cephalostatins and Ritterazines. The Alkaloids: Chemistry and Biology* **2013**, *72*, 153-279.
60. a) Alarcón-Manjarrez, C.; Arcos-Ramos, R.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. Synthesis, NMR and crystal characterization of dimeric terephthalates derived from epimeric 4,5-seco-cholest-3-yn-5-ols. *Steroids* **2016**, *109*, 66-72. b) Ramos-Enríquez, M. A.; Iglesias-Arteaga, M. A. Synthesis of novel hybrid steroid dimers by BF₃-Et₂O-catalyzed aldol condensation of 2-formyl-estradiol diacetate and steroid sapogenins. *Steroids* **2017**, *128*, 46-49.

61. Krstić, N. M.; Matic, I. Z.; Juranić, Z. D.; Novaković, I. T.; Sladić, D. M. Steroid dimers—*In vitro* cytotoxic and antimicrobial activities. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2014**, *143*, 365-375.
62. a) Salunke, D. B.; Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Bhat, M. K.; Nahar, P. B.; Deshpande, M. V. New steroidal dimers with antifungal and antiproliferative activity. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1591-1594. b) Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Deshpande, M. V.; Kadreppa, S.; Chattopadhyay, S.; Gonnade, R. G. Synthesis and biological evaluation of bile acid dimers linked with 1,2,3-triazole and bis-b-lactam. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3823-3830.
63. a) Opsenica, D.; Pocsfalvi, G.; Juranić, Z.; Tinant, B.; Declercq, J. P.; Kyle, D. E.; Milhous, W. K.; Šolaja, B. A. Cholic acid derivatives as 1, 2, 4, 5-tetraoxane carriers: structure and antimalarial and antiproliferative activity. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3274-3282. b) Bhattacharjee, A. K.; Carvalho, K. A.; Opsenica, D.; Šolaja, B. Structure-activity relationship study of steroidal 1,2,4,5-tetraoxane antimalarials using computational procedures. *J. Serb. Chem. Soc.* **2005**, *70*(3), 329-345.
64. a) Aher, N. G.; Pore, V. S.; Patil, S. P. Design, synthesis, and micellar properties of bile acid dimers and oligomers linked with a 1, 2, 3-triazole ring. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12927-12934. b) Zhang, Z.; Ju, Y.; Zhao, Y. Synthesis of 1, 2, 3-triazole-containing bile acid dimers and properties of inverse micellar mimic. *Chem. Lett.* **2007**, *36*(12), 1450-1451.
65. Sarkar, D. D.; Deb, R.; Chakraborty, N.; Mohiuddin, G.; Nath, R. K.; Nandiraju, R. Cholesterol-based dimeric liquid crystals: synthesis, mesomorphic behaviour of frustrated phases and DFT study. *Liquid Crystals* **2013**, *40*, 468-481.
66. a) Guthrie, J. P.; Cullimore, P. A.; McDonald, R. S.; O'Leary, S. Large hydrophobic interactions with clearly defined geometry. A dimeric steroid with catalytic properties. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 747-764. b) Guthrie, J. P.; Cossar, J.; Dawson, B. A. A water soluble dimeric steroid with catalytic properties. Rate enhancements from hydrophobic binding. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2456-2469.
67. a) Janout, V.; Lanier, M.; Regen, S. L. Molecular umbrellas. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1573-1574. b) Pospieszny, T. Molecular pockets, umbrellas and quasi podands from steroids: synthesis, structure and applications. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2015**, *12* (3), 258-270. c) Jing, B.; Janout, V.; Herold, B. C.; Klotman, M. E.; Heald, T.; Regen, S. L. Persulfated molecular umbrellas as anti-hiv and anti-HSV agents. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15930-15931. d) Janout, V.; Jing, B.; Regen, S. L. Molecular umbrella-assisted transport of an oligonucleotide across cholesterol-rich phospholipid bilayers. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15862-15870.
68. a) Rodríguez-Molina, B.; Farfán, N.; Romero, M.; Méndez-Stivalet, J. M.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A. Anisochronous dynamics in a crystalline array of steroidal molecular rotors: evidence of correlated motion within 1d helical domains. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7280-7283. b) Rodríguez-Molina, B.; Pérez-Estrada, S.; Garcia-Garibay, M. A. Amphidynamic crystals of a steroidal bicyclo[2.2.2]octane rotor: a high symmetry group that rotates faster than smaller methyl and methoxy groups. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10388-10395. c) Czajkowska-Szczykowska, D.; Jastrzebska, I.; Santillan, R.; Morzycki, Y. W. The synthesis of disteroidal macrocyclic molecular rotors by an RCM approach. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9427-9435. d) Jastrzebska, I.; Pawlak, T.; Arcos-Ramos, R.; Florez-Lopez, E.; Farfán, N.; Czajkowska-Szczykowska, D.; Maj, J.; Santillan, R.; Morzycki, Y. W.; Potrzebowski, M. J. Synthesis, structure, and local molecular dynamics for crystalline rotors based on hecogenin/botogenin steroidal frameworks. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 5698-5709.

- **Objetivo general**

Desarrollar metodologías basadas en reacciones catalizadas con paladio para la preparación de derivados esteroideos con diversas aplicaciones.

Capítulo 1. Ácidos biliares con cadenas laterales modificadas

- **Capítulo 1. Ácidos biliares con cadenas laterales modificadas**

1. Antecedentes

Los ácidos biliares son compuestos de origen natural que se encuentran en la bilis de diferentes animales y se definen como derivados hidroxilados del ácido colánico (**1**) (Figura 1, A). Estas moléculas son compuestos de 24 o 27 átomos de carbono que poseen en su estructura el núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno característico de los esteroides.^{1,2}

Los ácidos biliares de 24 átomos de carbono contienen un ácido pentanoico como sustituyente en el carbono 17 (C-17) del núcleo esteroidal y son producto del metabolismo del colesterol en el hígado de un gran número de vertebrados. Los ácidos biliares de 27 átomos de carbono poseen en la cadena lateral un sustituyente derivado del ácido octanoico, se encuentran en vertebrados poco evolucionados y son producto de la incapacidad de estos organismos para reducir el largo de la cadena lateral de ácidos C-27 a C-24.³⁻⁵

Los ácidos biliares más comunes en la naturaleza son el litocólico (**2a**), hiodesoxicólico (**2b**), quenodesoxicólico (**2c**), desoxicólico (**2d**) y cólico (**2e**) (Figura 1, B). Estos compuestos se sintetizan en el organismo a partir del colesterol y a través de una serie de hidroxilaciones seguida de la pérdida del fragmento isopropilo de la cadena lateral.⁵⁻⁷

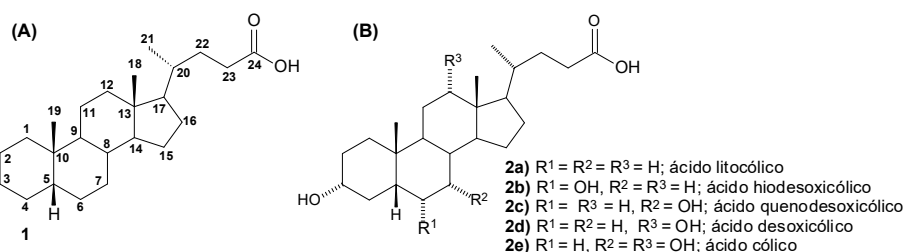


Figura 1. (A) Numeración y estructura química del ácido colánico; (B) Estructura química de algunos ácidos biliares

Si bien los ácidos biliares tienen un papel muy importante en la digestión de grasas provenientes de alimentos, ésta no es la única función que desempeñan. La Tabla 1 muestra las múltiples funciones de los ácidos biliares en los mamíferos.

Debido a la abundancia natural de los ácidos biliares estas sustancias se utilizan como materia prima en la síntesis de una amplia gama de compuestos con actividad biológica, tales como hormonas sexuales,¹⁰ brasinoesteroides y sus análogos,¹¹ agentes antioxidantes,¹² hipoglucemiantes, agentes para tratar la fibrosis quística y la pancreatitis aguda, agentes hipolipemiantes,¹³ promotores de la absorción de fármacos,¹³ radiofarmacéuticos,¹⁴ antibióticos esteroidales,¹⁵ anticancerígenos,^{13,16} etc. En la actualidad las funciones terapéuticas de los ácidos biliares prometen una expansión en cuanto a líneas de investigación se refiere.

Los ácidos biliares son excelentes bloques de construcción para la síntesis de macromoléculas y, en los últimos años, han ganado importancia debido a las potenciales aplicaciones que puedan tener para generar estructuras supramoleculares, tales como: receptores iónicos,¹⁷ colafanos y ciclocolatos,¹⁸ dendrímeros,¹⁹ gelificantes²⁰ y surfactantes.²¹ Los ácidos biliares son compuestos

interesantes para su estudio como liberadores de fármacos, en la química de polímeros, en la síntesis asimétrica y en el reconocimiento molecular, entre otras aplicaciones.

La reactividad de estos compuestos está definida por la existencia de grupos funcionales: hidroxilo (-OH), la cadena lateral y ácido carboxílico (-COOH). Los grupos hidroxilos en el núcleo esteroide poseen diferente reactividad frente a transformaciones químicas como la oxidación y la esterificación. La existencia del grupo carboxilo en la posición C-24 hace posible la transformación de la cadena lateral, siendo ésta una de las manipulaciones estructurales más comúnmente efectuada sobre dichos compuestos. Existen ejemplos en los que la función carboxílica ha sido utilizada para introducir estructuras no naturales en la cadena lateral, obteniendo compuestos biológicamente activos.^{1,2}

Tabla 1. Funciones de los ácidos biliares en mamíferos.⁵

TODO EL ORGANISMO	HÍGADO		TRACTO BILIAR		
	Hepatocito	Células endoteliales	Lumen	Colangiocito	Epitelio de la vesícula biliar
- Eliminación del colesterol	<ul style="list-style-type: none"> - Inserción de ácidos biliares a la membrana canicular y transportadores fosfolipídicos. - Inducción del flujo y secreción biliar de lípidos. - Promoción de la mitosis durante la regeneración hepática. - Regulación de la expresión genética mediante activación de FXR.⁹ - Estimulación de la síntesis y excreción de FGF-15 (factor de crecimiento de fibroblastos).⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Regulación del flujo de sangre hepática por la activación de la vía TGR5. 	<ul style="list-style-type: none"> - Disolución y transporte del colesterol y aniones orgánicos. - Disolución y transporte de cationes de metales pesados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimulación de la secreción de bicarbonato por vías CFTR y AE2. - Promoción de la proliferación ante la obstrucción del flujo biliar. 	<ul style="list-style-type: none"> - Modulación de la secreción mediada por AMPc. - Promoción de la secreción de mucina.
TEJIDO ADIPOSO PARDO	INTESTINO GRUESO		INTESTINO DELGADO		
- Promover termogénesis a través de TGR5. ⁹	Epitelio del colon y capa muscular	Enterocito del colon	Lumen	Enterocito ileal	Epitelio ileal
	<ul style="list-style-type: none"> - Promover la defecación al aumentar la motilidad intestinal.⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> - Modulación de la absorción de fluidos y electrolitos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Disolución micelar de lípidos en la dieta. - Cofactor de lipasa dependiente de sales biliares. - Efectos antimicrobianos. - Mejora la hidrólisis de proteínas de la dieta. 	<ul style="list-style-type: none"> - Regulación de la expresión genética a través de receptores nucleares. - Liberación de FGF-15 (represión de la síntesis de ácidos biliares).⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> - Secreción de factores antimicrobianos mediados por FXR.

Nuestro equipo de trabajo ha estudiado la síntesis de fenilcetonas esteroidales a través del tratamiento de ácidos biliares acetilados con anhídrido pivalico, ácido fenilborónico y trifenilfosfina, en presencia de agua y una cantidad catalítica de acetato de paladio, produciendo rendimientos de moderados a buenos de los derivados deseados (Figura 2).²²⁻²⁴

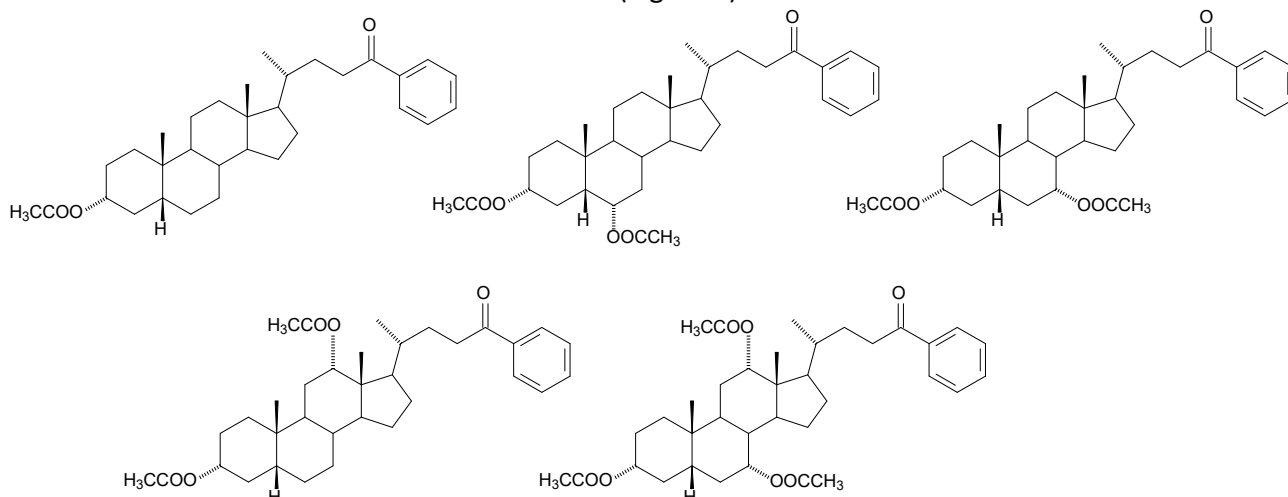


Figura 2. Fenilcetonas esteroidales obtenidas por nuestro grupo

2. Objetivos

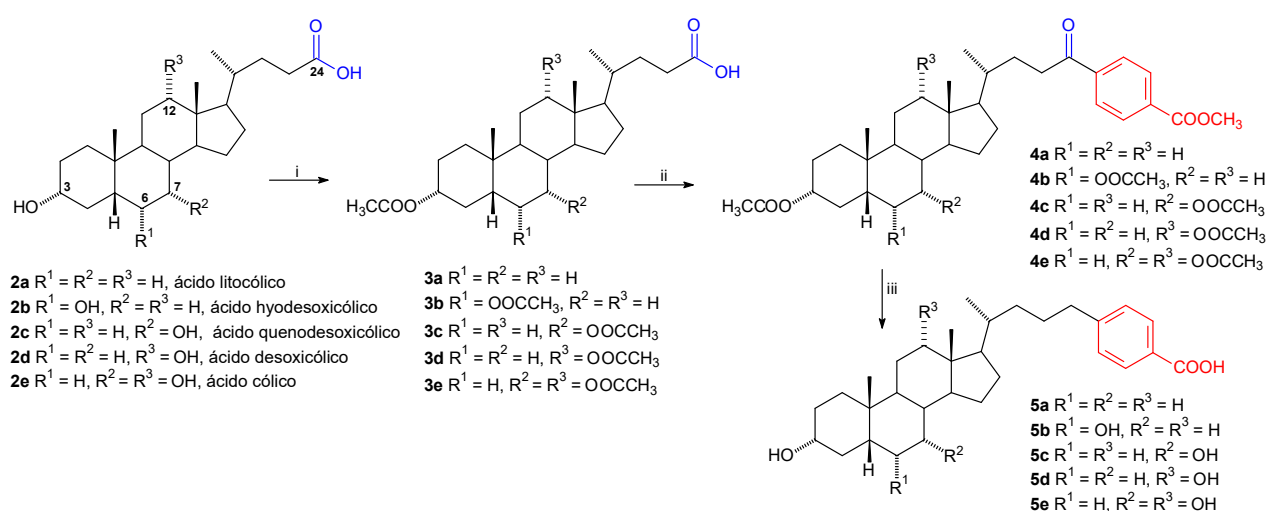
- ◆ Diseñar y desarrollar una metodología cuya reacción clave es un acoplamiento cruzado con ácidos arilborónicos catalizada por paladio para sintetizar nuevos derivados de ácidos biliares.
- ◆ Explorar el alcance de la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio utilizando diferentes ácidos arilborónicos.
- ◆ Sintetizar la 22-fenil-3β-acetoxi-bisnocol-5-en-22-ona a partir del acoplamiento cruzado de los ácidos bisnocolénico y fenilborónico para que, posteriormente, pueda ser utilizado como intermediario de la síntesis de análogos de estimuladores del crecimiento vegetal.
- ◆ Caracterizar mediante técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mono- y bidimensionales cada uno de los intermediarios y los productos finales obtenidos.

3. Resultados y discusión

3.1. Ácidos biliares con cadenas laterales modificadas

Como parte del desarrollo de la investigación de este grupo referente a la síntesis de ácidos biliares con cadenas laterales modificadas, en este proyecto se aplicó la metodología desarrollada anteriormente para la obtención de diferentes derivados de ácidos biliares (Esquema 2).

El Esquema 1 parte de la acetilación de las materias primas **2a-e** para obtener los esteroides acetilados **3a-e**, que se acoplaron con **ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico** mediante una reacción catalizada por Pd generando las arilcetonas **4a-e**. La reducción de Wolf-Kishner produjo los correspondientes ácidos biliares modificados **5a-b** en rendimientos de regulares a buenos (Tabla 2).



i) Anhídrido acético, DMAP, piridina. ii) anhídrido piválico, **4-H₃COOC-C₆H₄B(OH)₂**, (4-H₃CO-C₆H₄)₃P, Pd(OOCCH₃)₂, H₂O, THF 60°. iii) KOH, NH₂NH₂·H₂O, etilenglicol.

Esquema 1. Síntesis de ácidos biliares con cadenas laterales modificadas

Para la modificación de la cadena lateral de los ácidos biliares acetilados **3a-e** se siguió la metodología que consiste en la transformación del carboxilo en la posición C-24 a una arilcetona, mediante un acoplamiento cruzado de ácidos arilborónicos y ácidos carboxílicos catalizado por paladio, en el que la función carboxílica es activada por el anhídrido piválico (Esquema 2, reacción ii). Esta reacción fue descrita por Gooßen y Ghosh²² y se efectuaron ajustes en las condiciones de reacción para que pueda ser aplicada en derivados esteroidales como los ácidos biliares.^{23, 24} De esta forma, fueron obtenidas las arilcetonas **4a-e** en rendimientos de regulares a buenos (Tabla 2), cuya caracterización será discutida más adelante (3.2. Arilcetonas derivadas de ácidos biliares).

Los compuestos intermediarios así como los finales fueron caracterizados mediante técnicas de RMN mono- y bidimensionales, tales como ¹H, ¹³C{¹H}, HSQC, HMBC, COSY y NOESY. En la presente tesis se presenta la asignación completa de las señales observadas en los experimentos de RMN para cada compuesto.

Tabla 2. Rendimientos de las reacciones para obtener ácidos biliares modificados.

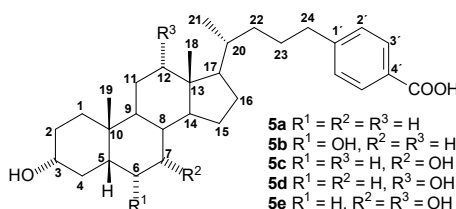
Materia prima	i. Acetilación	ii. Acoplamiento	iii. Reducción de Wolf-Kishner
2a	3a (96.3 %)	4a (64.0 %)	5a (45.0 %)
2b	3b (81.6 %)	4b (75.0 %)	5b (63.0 %)
2c	3c (82.1 %)	4c (69.0 %)	5c (43.0 %)
2d	3d (68.7 %)	4d (75.0 %)	5d (40.0 %)
2e	3e (63.8 %)	4e (77.0 %)	5e (43.0 %)

La integridad del núcleo esteroidal de los ácidos biliares modificados **5a-e** obtenidos puede verificarse por las señales de RMN ¹H asociadas a los protones carbinólicos presentes en las posiciones 3 α , 6 α , 7 α , y 12 α . Adicionalmente, las señales correspondientes a los metilos 18 y 19 características de los ácidos biliares corroboran la afirmación anterior (Tabla 3, Figura 3).

Tabla 3. Principales señales de RMN ^1H de los ácidos biliares modificados **5a-e** (δ , ppm).

Producto	H-3	H-6	H-7	H-12	H-18	H-19	H-24	H-2'	H-3'
5a	3.35 m	-	-	-	0.60 s	0.86 s	2.69-2.53 m	7.30 d	7.85 d
5b	3.43-3.20 m	3.87-3.72 m	-	-	0.58 s	0.82 s	2.68-2.52 m	7.30 d	7.84 d
5c	3.18 td	-	3.61 d	-	0.59 s	0.82 s	2.70-2.53 m	7.29 d	7.84 d
5d	3.36 m	-	-	3.77 d	0.58 s	0.83 s	2.62 ddd, 2.55 m	7.29 d	7.84 d
5e	3.18 dt	-	3.60 d	3.77 m	0.57 s	0.79 s	2.63 ddd, 2.55 td	7.29 d	7.84 d

La desaparición de las señales características de los acetatos y del grupo metoxilo presentes en las materias primas **2a-e** corrobora la remoción de estos grupos protectores. Por otra parte, la presencia de las nuevas señales asociadas a los protones H-24 indica la reducción de la función carbonílica en esta posición. Adicionalmente las señales correspondientes a los protones H-2' y H-3' evidencian la integridad del anillo aromático (Tabla 3, Figura 3).

**Figura 3.** Numeración de los carbonos de los ácidos biliares modificados **5a-e**

En RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ la integridad y funcionalización del esqueleto de los ácidos biliares modificados obtenidos puede verificarse por las señales carbinólicas asociadas a las posiciones C-3, C-6, C-7 y C-12, según el patrón de sustitución de cada compuesto. Adicionalmente, las señales correspondientes a los metilos C-18, C-19 y C-21 característicos de los ácidos biliares corroboran la anterior afirmación (Tabla 4, Figura 3).

La desaparición de la señal de ^{13}C correspondiente al grupo carbonilo en C-24 indica la reducción de esta función. La presencia del grupo fenilo portador de un grupo carboxilo enlazado a la posición C-4' puede verificarse por la presencia de las señales correspondientes a los carbonos aromáticos C-1' a C-4' y al carbono carboxílico (Tabla 4, Figura 2).

Tabla 4. Principales señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los ácidos biliares modificados **5a-e** (δ , ppm).

Producto	C-3	C-6	C-7	C-12	C-18	C-19	C-21	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	COOH
5a	69.8	26.9	26.1	39.7	11.8	23.3	18.5	128.3	128.4	129.3	147.7	167.3
5b	70.2	66.1	29.2	39.6	12.1	23.6	18.7	128.5	128.6	128.5	148	167.5
5c	70.3	34.7	66.2	39.4	11.6	22.7	18.5	128.4	128.4	129.3	147.7	167.3
5d	70.0	27.0	26.1	71.1	12.5	23.1	17.3	128.3	128.5	129.4	147.9	167.4
5e	70.5	35.3	66.3	71.0	12.3	22.6	17.3	128.4	128.4	129.3	147.8	167.3

Los estudios de DRX de monocristal efectuados con las 4-metoxicarboilfenilcetonas **4b-e** y de los compuestos **5c** y **5e**, corroboraron las estructuras propuestas (Figura 4).

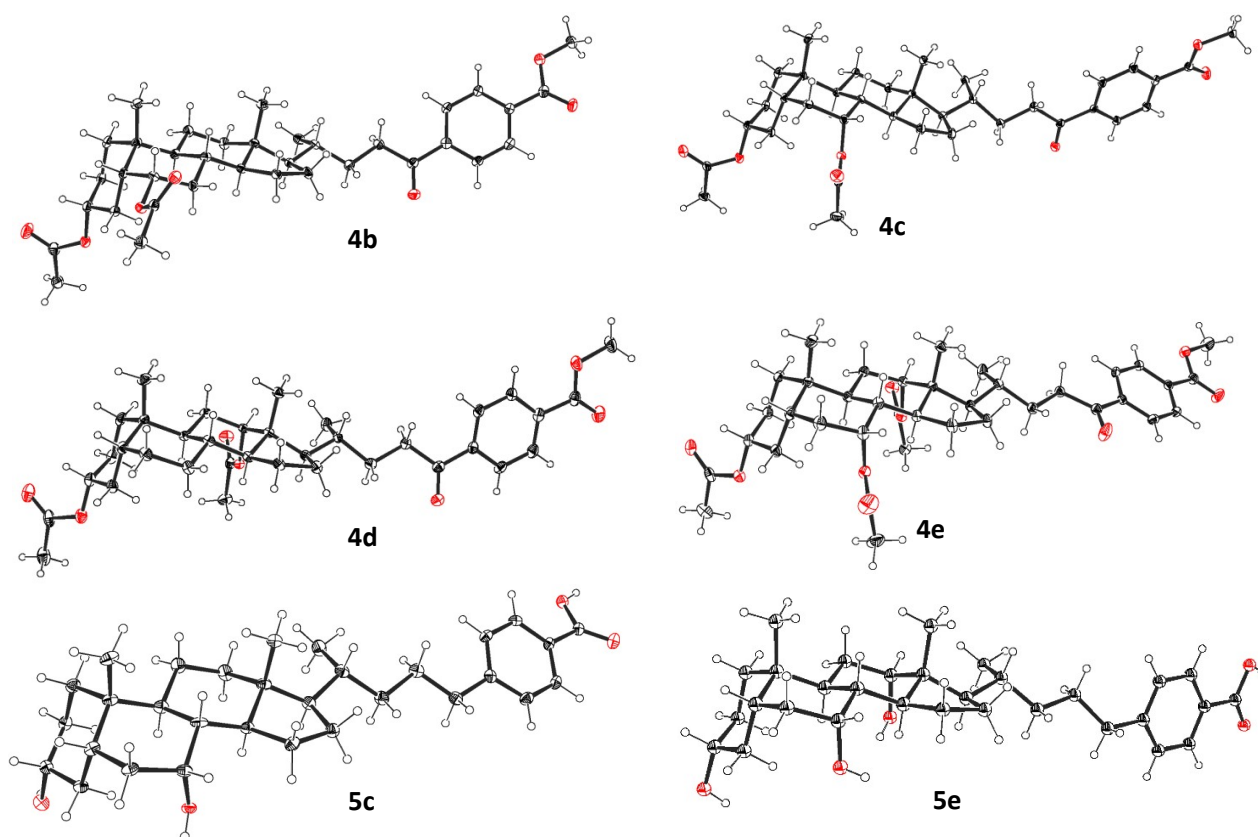


Figura 4. Diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de las 4-metoxifenilcetonas **4b-e** y de los ácidos biliares modificados **5c** y **5e** con los elipsoides térmicos trazados al 30 % de probabilidad

En las determinaciones de DRX de monocristal se encontraron interacciones débiles de enlace de hidrógeno entre donadores débiles y aceptores fuertes de hidrógeno en todos los empaquetamientos cristalinos de las 4-metoxycarbonilfenilcetonas **4b-e**. También se observó que los diferentes patrones de sustitución de los acetilos producen diversos arreglos supramoleculares y aprovechan la anfifilicidad facial del núcleo esteroideo. Estas interacciones contribuyen a la estabilidad del empaquetamiento cristalino de cada compuesto.

En el caso de las estructuras **4b** y **4e**, se observan las interacciones arriba descritas que se combinan con el apilamiento π - π de las cadenas laterales apiladas, lo cual produce notables arquitecturas supramoleculares (Figuras 5 y 6).

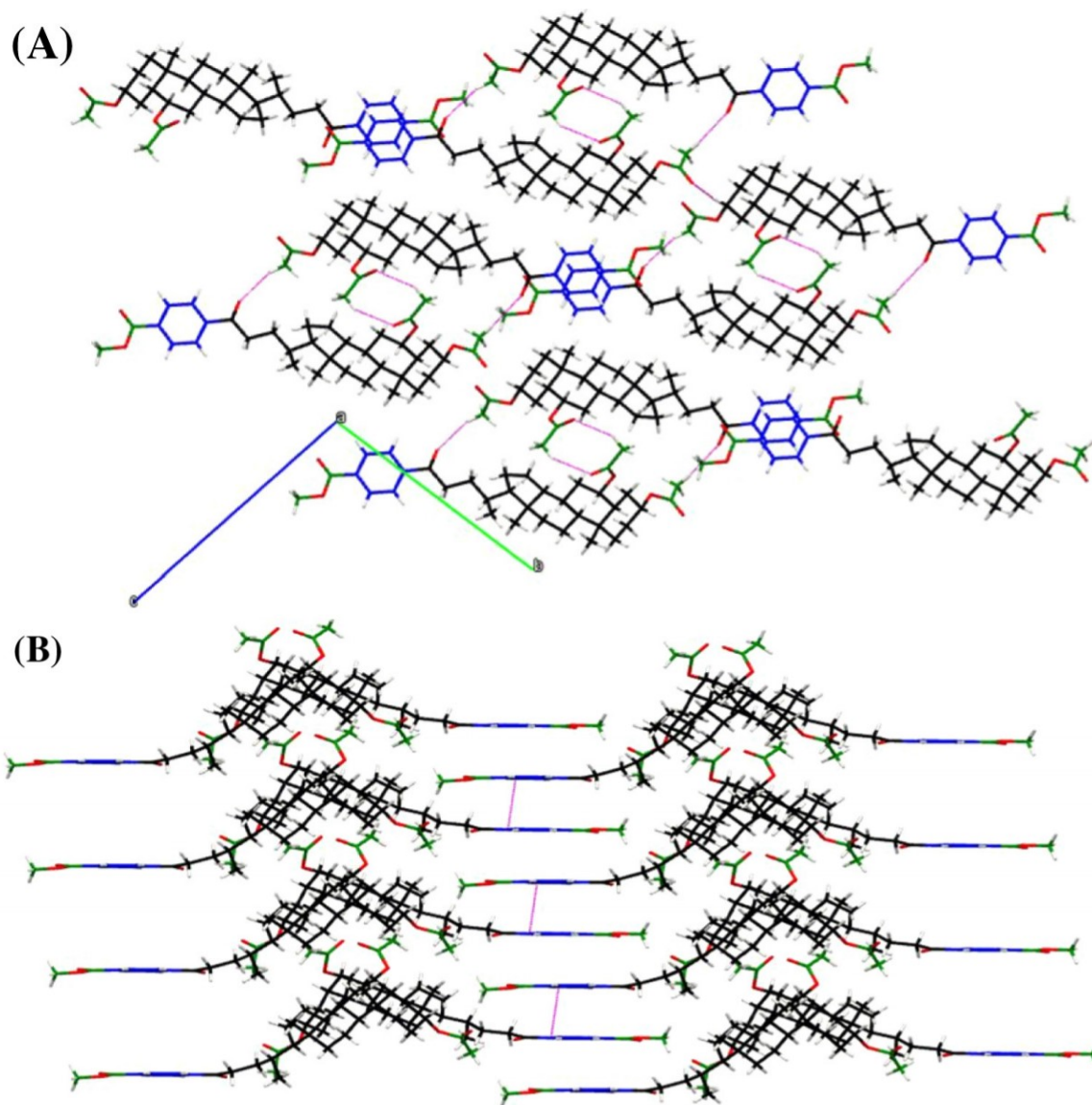


Figura 5. (A) Disposición multicapa del compuesto **4b** dominada por varias interacciones de enlace de hidrógeno, vistas a lo largo del eje cristalográfico α . (B) Disposición en columnas del compuesto **4b** formada por combinación de fuertes interacciones faciales (enlace de hidrógeno entre grupos acetilo) y apilamiento π - π de las cadenas laterales. Las interacciones se denotan por una línea rosa.

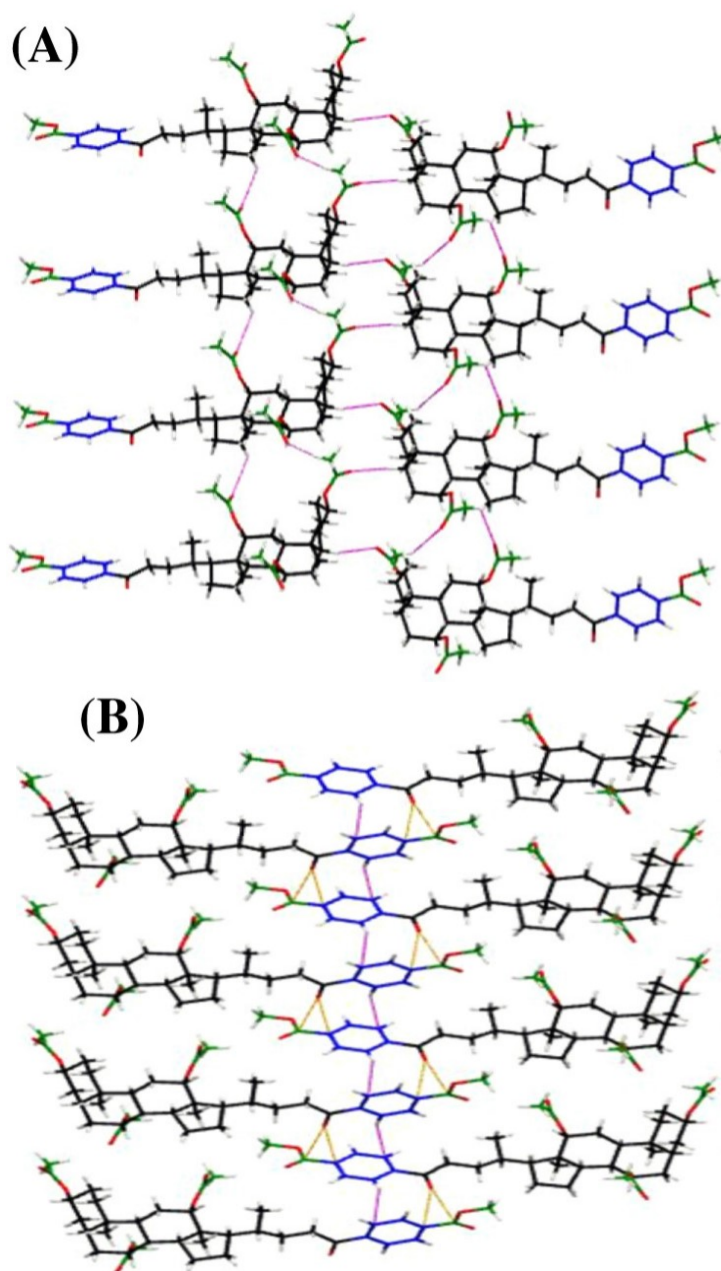
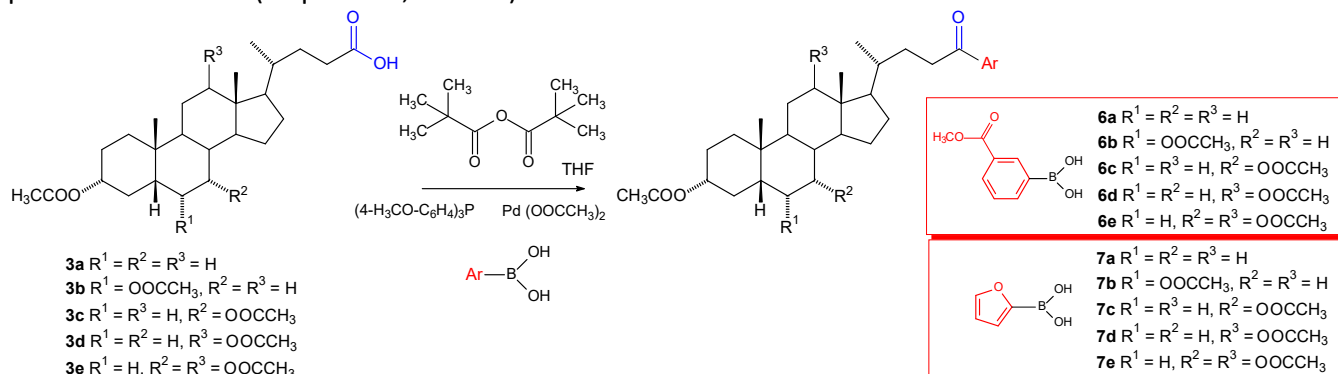


Figura 6. (A) Disposición en columnas unidas por interacciones de hidrógeno del compuesto **4e**. (B) Empaquetamiento cristalino donde se observa el apilamiento π - π de las cadenas laterales del compuesto **4e**. Las interacciones principales se denotan por una línea rosa.

3.2. Arilcetonas derivadas de ácidos biliares

Para ampliar la reacción de acoplamiento entre ácidos carboxílicos y ácidos borónicos a la síntesis de arilcetonas esteroidales se utilizaron dos diferentes ácidos borónicos: el **ácido 3-metoxycarbonilfenilborónico** y el **ácido 2-furilborónico** para obtener las correspondientes 3-metoxycarbonilfenilcetonas **6a-e** y las 2-furilcetonas **7a-e** esteroidales con rendimientos que van de pobres a regulares (Esquema 3, Tabla 5). Adicionalmente, esta metodología fue aplicada a la

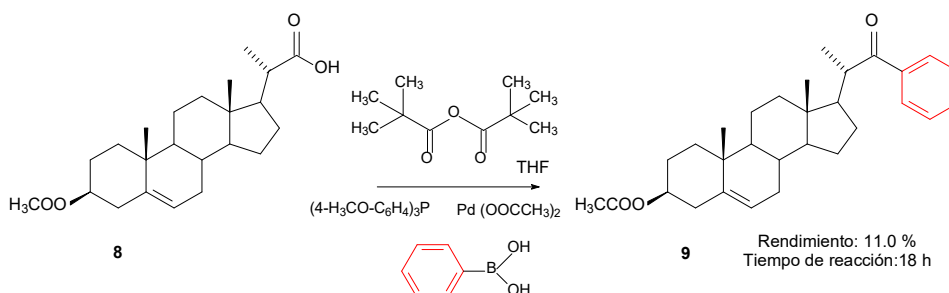
obtención de la cetona **9** derivada del ácido bisnorcolénico acetilado **8** y del ácido fenilborónico en un pobre rendimiento (Esquema 4, Tabla 6).



Esquema 2. Síntesis de ácidos biliares con cadenas laterales modificadas

Tabla 5. Rendimientos de las reacciones de acoplamiento usando diferentes ácidos borónicos.

Materia prima	ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico	ácido 2-furilborónico
3a	6a (66.0 %)	7a (26.0 %)
3b	6b (69.0 %)	7b (26.0 %)
3c	6c (52.0 %)	7c (23.0 %)
3d	6d (32.0 %)	7d (9.0 %)
3e	6e (25.0 %)	7e (21.0 %)



Esquema 3. Síntesis de 22-fenil-3β-acetoxi-bisnorcol-5-en-22-ona (**9**)

Las modificaciones estructurales sobre los ácidos biliares fueron realizadas en la cadena lateral y no produjeron variaciones significativas en las señales de 1H y $^{13}C\{^1H\}$ asociadas al esqueleto esteroide. Debido a esto, la discusión de las características espectroscópicas de las arilcetonas obtenidas se centrará en las variaciones observadas en las señales de los núcleos integrantes de la cadena lateral.

En RMN de 1H , la principal prueba de la incorporación del grupo arilo a la cadena lateral es la presencia de las señales de los protones aromáticos. Además, las señales de los protones situados en la posición alfa de la función carbonílica hacen evidente la transformación realizada. En los casos particulares de las arilcetonas **4a-e** y **6a-e**, la señal correspondiente al grupo metoxilo del éster constituye una evidencia adicional de la transformación realizada (Figura 7).

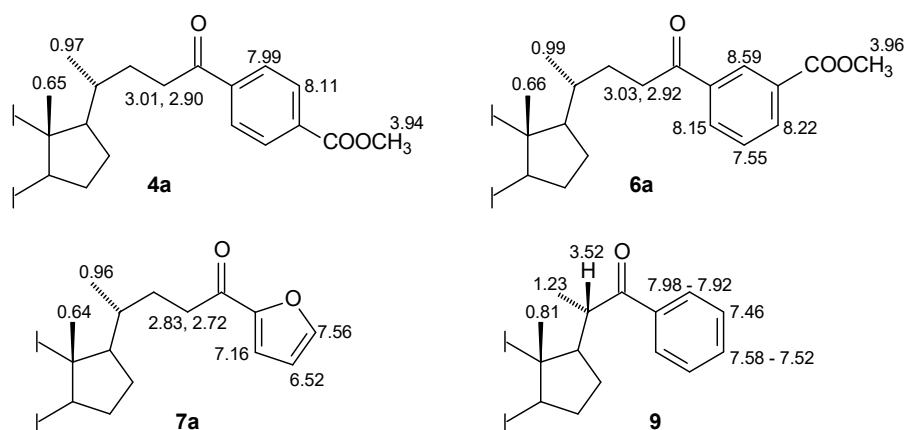


Figura 7. Principales desplazamientos químicos (δ , en ppm) de ^1H de las arilketonas obtenidas **4a**, **6a**, **7a** y **9**

En RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ los principales elementos que permiten corroborar la transformación realizada son la aparición de la señal correspondiente al grupo carbonilo en C-24 y la de las señales asociadas a los carbonos aromáticos (Tablas 7-10, Figura 8). En el caso de las arilketonas **4a-e** y **6-e**, las señales asociadas a la agrupación éster presente en los anillos aromáticos de estas familias de compuestos constituyen evidencias adicionales de la transformación realizada (Tablas 7-10, Figura 8).

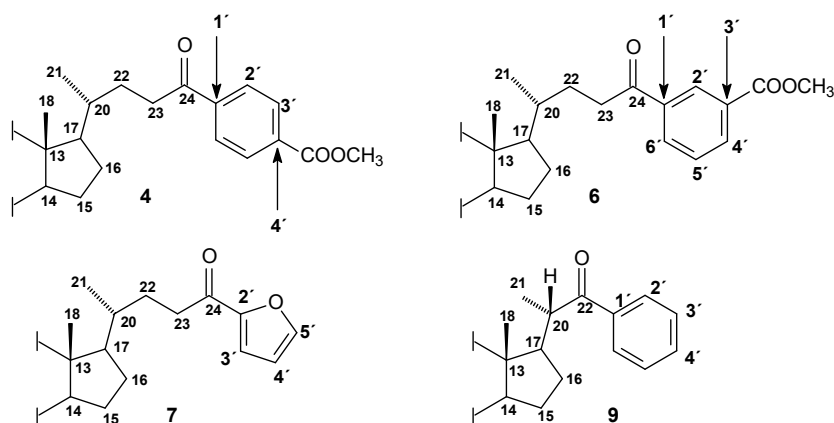


Figura 8. Numeración de los carbonos de las arilketonas obtenidas **4**, **6**, **7** y **9**

Tabla 7. Señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la cadena lateral de las 4-metoxicarbonilfenilketonas **4a-e** (δ , ppm).

Compuesto	C-20	C-21	C-22	C-23	C-24	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	COOCH_3	COOCH_3
4a	35.5	18.5	30.2	35.9	200.4	133.6	127.9	129.8	140.3	166.3	52.4
4b	35.5	18.6	30.2	35.9	200.3	133.7	127.9	129.8	140.3	166.2	52.4
4c	35.5	18.6	30.2	35.9	200.3	133.7	127.9	129.8	140.3	166.2	52.4
4d	34.9	17.9	30.1	36.1	200.2	133.7	127.9	129.8	140.2	166.2	52.4
4e	34.9	17.8	30.1	36	200.1	133.7	127.9	129.8	140.2	166.2	52.4
Promedio	35.3	18.3	30.2	36.0	200.3	133.7	127.9	129.8	140.3	166.2	52.4

Tabla 8. Señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la cadena lateral de las 3-metoxicarbonilfenilcetonas **6a-e** (δ , ppm).

Compuesto	C-20	C-21	C-22	C-23	C-24	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	COOCH ₃	COOCH ₃
6a	35.5	18.3	30.3	35.6	200	137.3	129.2	130.6	133.6	128.8	132.1	166.3	52.4
6b	35.4	18.5	30.2	35.6	199.9	137.3	129.2	130.6	133.6	128.8	132.1	166.3	52.4
6c	35.4	18.6	30.2	35.6	199.9	137.3	129.2	130.6	133.6	128.8	132.1	166.3	52.4
6d	34.9	17.8	30.1	35.8	199.9	137.2	129.1	130.6	133.7	128.8	132.1	166.3	52.3
6e	34.8	17.9	30	35.7	199.7	137.2	129.1	130.6	133.7	128.9	132.1	166.3	52.4
Promedio	35.2	18.2	30.2	35.7	199.9	137.3	129.2	130.6	133.6	128.8	132.1	166.3	52.4

Tabla 9. Señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la cadena lateral de las furilcetonas **7a-e** (δ , ppm).

Compuesto	C-20	C-21	C-22	C-23	C-24	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'
7a	35.5	18.5	30.4	35.5	190.3	152.8	116.7	112.1	146.1
7b	35.5	18.5	30.3	35.5	190.3	152.8	116.7	112.1	146
7c	35.5	18.5	30.4	35.5	190.2	152.8	116.7	112.1	146.1
7d	34.9	17.7	30.2	35.5	190.2	152.8	116.8	112.2	146.1
7e	34.8	17.7	30.1	35.4	190	152.8	116.7	112.1	146.1
Promedio	35.2	18.2	30.3	35.5	190.2	152.8	116.7	112.1	146.1

Tabla 10. Señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la cadena lateral de la arilcetona **9** (δ , ppm).

Compuesto	C-17	C-18	C-20	C-21	C-22	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'
9	56.6	12.3	42.9	17.6	204.6	137.3	128.1	128.6	132.8

La estructura de la arilcetona **9** derivada del ácido bisnorcolénico fue corroborada haciendo uso de DRX de monocristal (Figura 9).

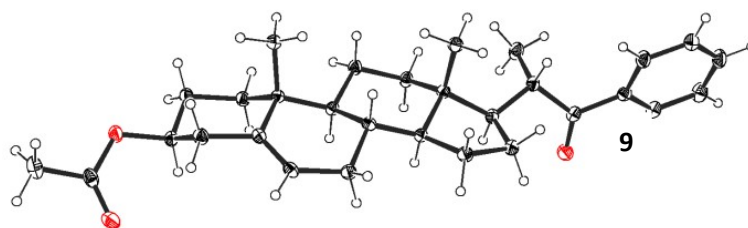
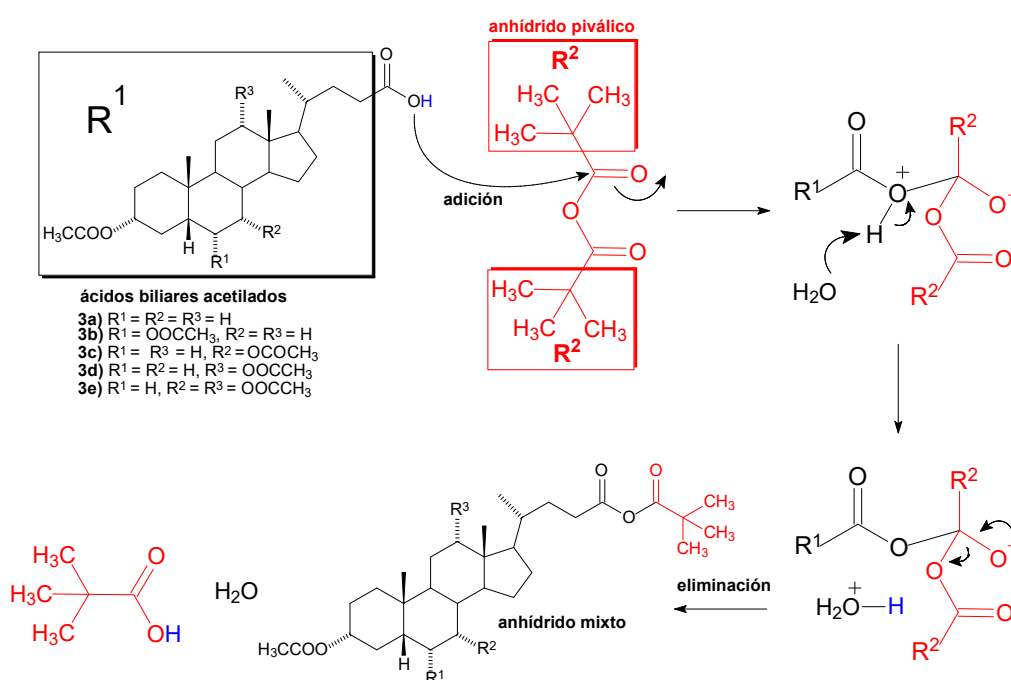


Figura 9. Diagrama ORTEP de la estructura cristalina de la arilcetona **9** con los elipsoides térmicos trazados al 30 % de probabilidad

3.3. Mecanismo de reacción

El proceso de acoplamiento está precedido por la formación de un anhídrido mixto que produce la activación del grupo carboxilo del ácido biliar. La formación del anhídrido mixto transcurre a través de los procesos de adición y eliminación característicos del mecanismo clásico de sustitución nucleofílica a derivados de ácido, en este caso el anhídrido pivalico (Esquema 5).

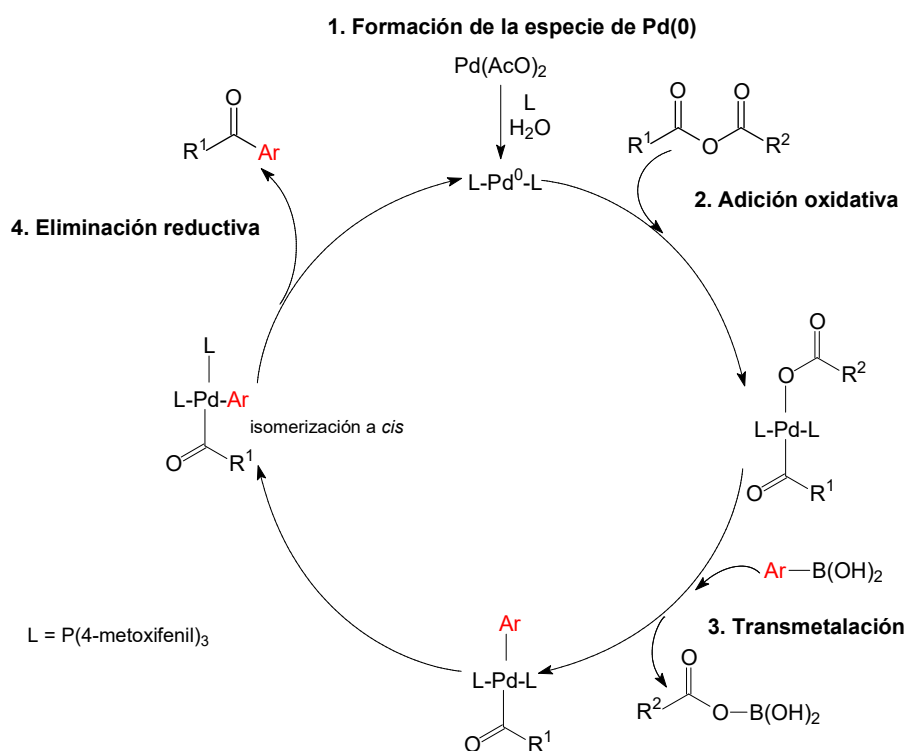


Esquema 4. Formación del anhídrido mixto

Gooßen y Ghosh²² demostraron que para que se produzca el anhídrido mixto es imprescindible la presencia de H_2O , hecho que hace suponer la participación de ésta en la disociación del protón de la función carboxílica una vez producida la adición.

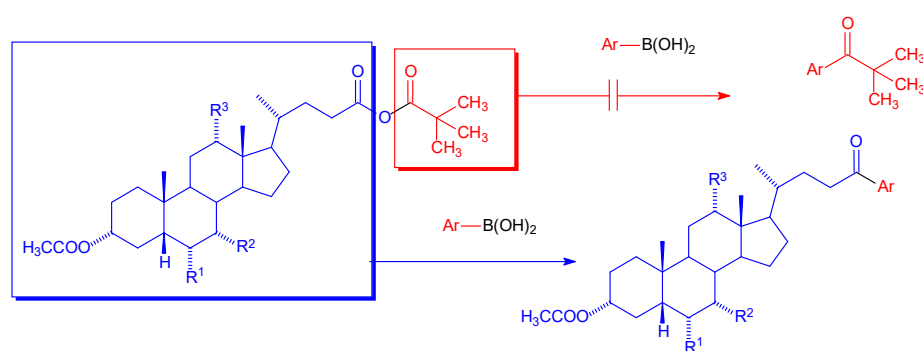
El mecanismo de la reacción de acoplamiento puede ser explicado como un ciclo catalítico (Esquema 6) donde están involucradas las reacciones siguientes:

- 1) Formación de la especie catalítica de Pd(0): la sal de Pd(II) se reduce a una especie catalíticamente activa de Pd(0) cuando se introduce un ligando.
- 2) Adición oxidativa del anhídrido mixto ($R^1CO)O(OCR^2)$ al catalizador generando el intermedio $[R^1CO[PdL_2]O(OCR^2)]$. En este paso que involucra la formación de un enlace paladio-carbono, el estado de oxidación del paladio cambia de Pd(0) a Pd(II).
- 3) Transmetalación: Ocurre la transferencia del grupo arilo desde el boro hacia el paladio produciendo la especie de paladio $R^1CO-[PdL_2]$ -arilo
- 4) Eliminación reductiva del paladio liberando el producto de acoplamiento R^1CO -arilo y recuperándose el catalizador Pd(0) que se incorpora de nuevo al ciclo.



Esquema 5. Ciclo catalítico para el acoplamiento de ácidos borónicos y biliar

Aunque podría esperarse que el acoplamiento ocurra sobre cualquiera de los dos carboxilos del anhídrido mixto, el hecho de que uno de éstos tenga como sustituyente un grupo *ter*-butilo -que es muy voluminoso- hace que la reacción se dirija hacia la formación de la cetona sobre el carboxilo estéricamente menos impedido, que en el presente caso es el proveniente del ácido biliar (Esquema 7).



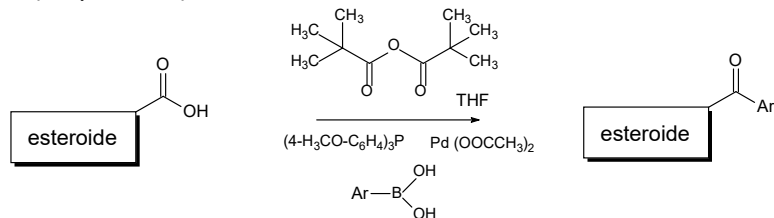
3a) R¹ = R² = R³ = H **3b)** R¹ = OOCCH₃, R² = R³ = H **3c)** R¹ = R³ = H, R² = OOCCH₃ **3d)** R¹ = R² = H, R³ = OOCCH₃ **3e)** R¹ = H, R² = R³ = OOCCH₃

Esquema 6. Selectividad de la reacción de acoplamiento

4. Conclusiones

Se desarrolló una metodología para sintetizar derivados de ácidos biliar con cadenas laterales modificadas, cuya reacción clave es un acoplamiento, catalizado por Pd, entre la función carboxílica del esteroide y un ácido arilborónico.

- El tratamiento de ácidos carboxílicos con anhídrido piválico, ácido aril- o heteroarilborónico y tris(4-metoxifenil)fosfina en presencia de agua y una cantidad catalítica de acetato de paladio (II) constituye una alternativa adecuada para obtener aril- o heteroarilcetonas derivadas de diferentes ácidos esteroidales (Esquema 8).



Esquema 7. Metodología general del acoplamiento entre ácidos carboxílicos y ácidos borónicos

- Se sintetizaron cinco nuevos derivados de ácidos biliares mediante reacciones de acoplamiento cruzado con ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico catalizadas por paladio (Figura 10).

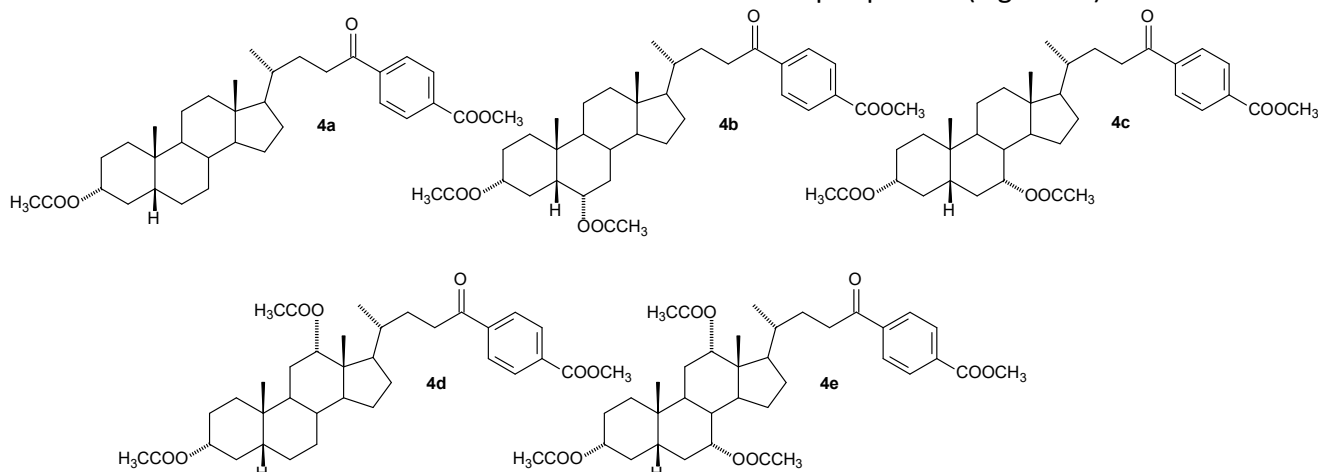


Figura 10. Las 4-metoxicarbonilfenilcetonas **4a-e** obtenidas

- Se realizó simultáneamente la saponificación de los ésteres y la reducción de la función carbonílica en la posición C-24 de las 4-metoxicarbonilfenilcetonas obteniendo cinco nuevos ácidos biliares con cadenas laterales modificadas (Figura 11).

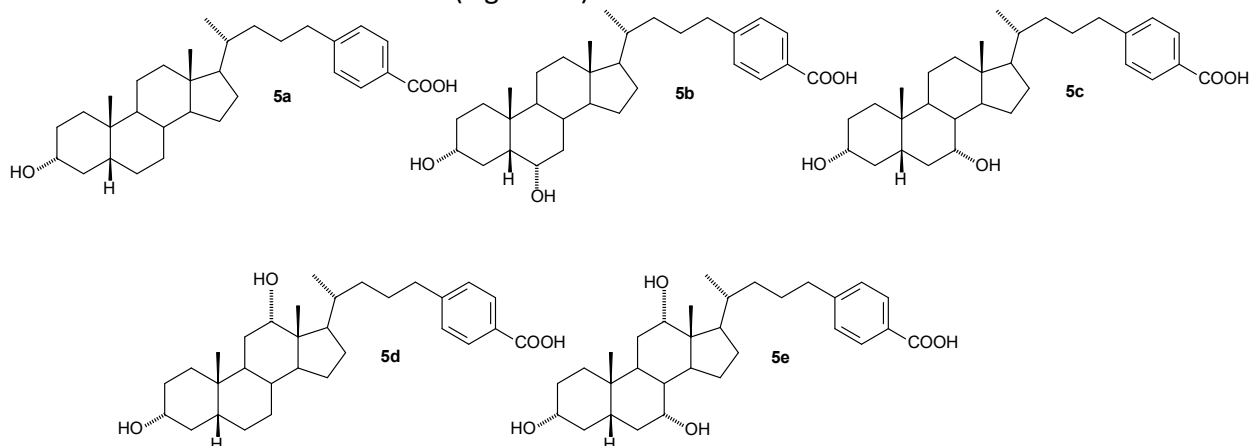


Figura 11. Los ácidos biliares con cadenas laterales modificadas **5a-e** obtenidos

- Se sintetizaron cinco nuevos derivados de ácidos biliares mediante reacciones de acoplamiento cruzado con ácido 3-metoxycarbonilfenilborónico catalizadas por paladio (Figura 12).

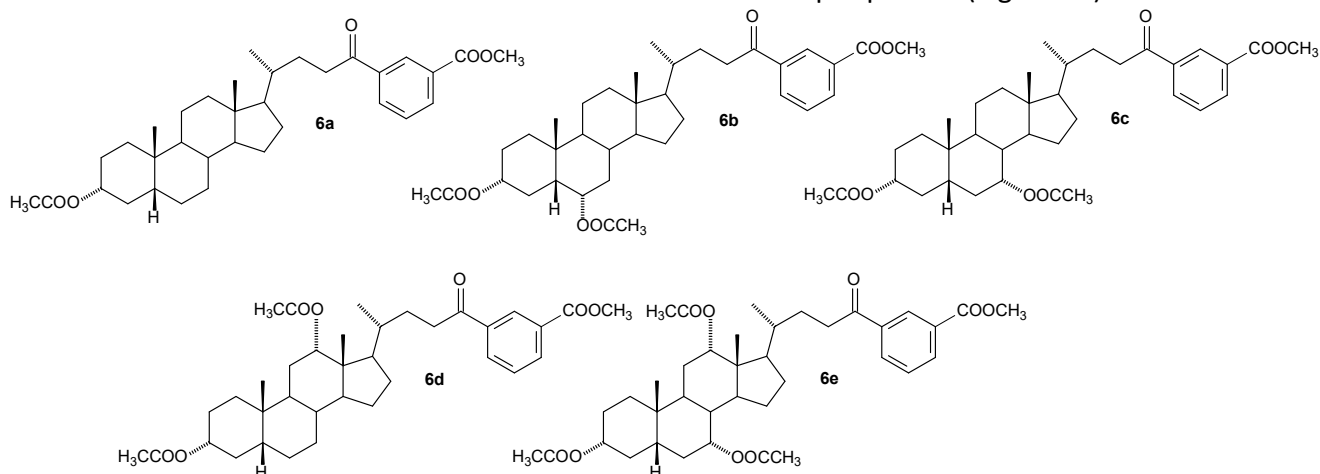


Figura 12. Las 3-metoxycarbonilfenilcetonas **6a-e** obtenidas

- Se sintetizaron cinco nuevos derivados de ácidos biliares mediante reacciones de acoplamiento cruzado con ácido 2-furanilborónico catalizadas por paladio (Figura 13).

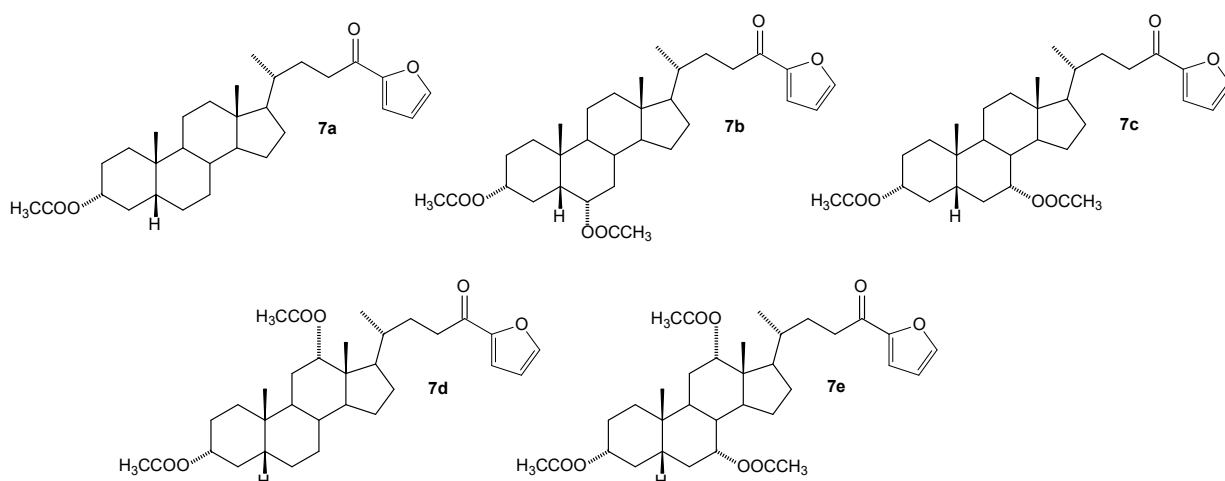


Figura 13. Las 2-furanilcetonas **7a-e** obtenidas

- Se sintetizó la 22-fenil-3 β -acetoxi-bisnorcol-5-en-22-ona **9** a partir del acoplamiento cruzado de los ácidos bisnorcolénico y fenilborónico (Figura 14).

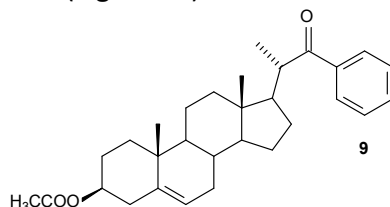
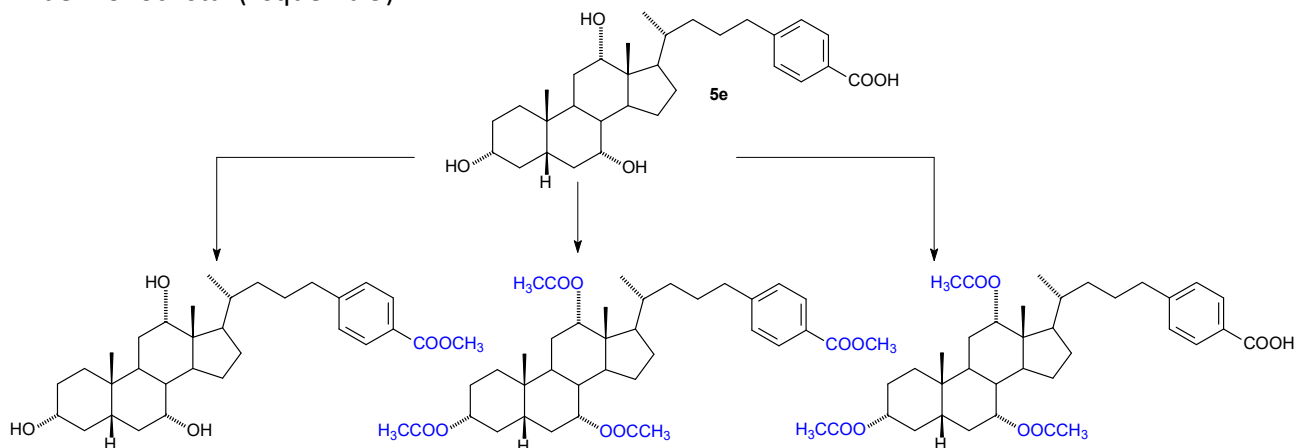


Figura 14. 22-fenil-3 β -acetoxi-bisnorcol-5-en-22-ona (**9**)

- Se caracterizaron los compuestos sintetizados mediante el uso de técnicas de RMN uni y bidimensionales combinadas y se corroboraron las estructuras cristalinas de algunos de los compuestos obtenidos por estudios de Difracción de Rayos X (DRX) de monocristal.

5. Perspectivas

- ⇒ Se sintetizarán y caracterizarán los ácidos biliares modificados derivados de las 3-metoxicarbonilfenilcetonas.
- ⇒ Se determinará a Concentración Micelar Media (CMM) de los ácidos biliares modificados y se comparará con las de los ácidos biliares naturales para conocer cómo influye la modificación introducida en esta propiedad fisicoquímica.
- ⇒ Se obtendrán los derivados acetilados y metoxilados del ácido biliar modificado **5e** y se trabajará en la obtención de monocristales adecuados para estudiar sus empaquetamientos mediante DRX de monocristal (Esquema 9).



Esquema 8. Derivados acetilados y/o metoxilados del ácido biliar modificado **5e**

6. Bibliografía

1. Kuhajda, K.; Kandrac, J.; Kevresan, S.; Mikov, M.; Fawcett, J. P. Structure and origin of bile acids: An overview. *Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet.* **2006**, *31*, 135-143.
2. Nair, P. P.; Kritchevsky, D. *The Bile Acids: Chemistry, Physiology, and Metabolism. Volume 1: Chemistry*. Plenum Press. New York, **1971**, pp. 1-46.
3. Monte, M. J.; Marin, J. J.; Antelo, A.; Vazquez-Tato, J. Bile acids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* **2009**, *15*, 804-816.
4. Shoppee, C. W. *Chemistry of the steroids*. Butter Worths Scientific Publications. London, **1958**, pp 79-90.
5. Hofmann, A.F.; Hagey, L.R. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci* **2008**, *65*, 2461-2483.
6. Kuhajda, K.; Kevresan, S.; Kandrac, J.; Fawcett, J. P.; Mikov, M. Chemical and metabolic transformations of selected bile acids. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **2006**, *31*, 179-235.
7. Qiao, X.; Ye, M.; Liu, C. F.; Yang, W. Z.; Miao, W. J.; Dong, J.; Guo, D. A. A tandem mass spectrometric study of bile acids: Interpretation of fragmentation pathways and differentiation of steroid isomers. *Steroids* **2012**, *77*, 204-211.

8. Alemi, F.; Poole, D. P.; Chiu, J.; Schoonjans, K.; Cattaruzza, F.; Grider, J. R.; Bunnett, N. W.; Corvera, C. U. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology* **2013**, *144*, 145-154.
9. Jung, D.; Inagaki, T.; Gerard, R. D.; Dawson, P. A.; Kliewer, S. A.; Mangelsdorf, D. J.; Moschetta, A. FXR agonists and FGF15 reduce fecal bile acid excretion in a mouse model of bile acid malabsorption. *J. Lipid Res.* **2007**, *48*, 2693-2700.
10. Lemos, T. L. G.; McChesney, J. D. Utilization of common natural products as synthons: preparation of progesterone from lithocholic acid. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 152-156.
11. a) Zhou, W.S.; Huang, L.F. Studies on steroidal plant-growth regulator 25. Concise stereoselective construction of sidechain of brassinosteroid from the intact sidechain of hyodeoxycholic acid: formal syntheses of brassinolide, 25-methylbrassinolide, 26, 27-bisnorbrassinolide and their related compounds. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1837-1852. b) Perez-Gil, R.; Iglesias-Arteaga, M. A.; Perez-Martinez, C.; Coll-Manchado, F.; Coll-Garcia, D.; Rosado, A. Synthesis of analogues of brassinosteroids from chenodeoxycholic acid. *European J. Org. Chem.* **1998**, *11*, 2405-2407.
12. DeLange, R. J.; Glazer, A. N. Bile acids: antioxidants or enhancers of peroxidation depending on lipid concentration. *Arch. Biochem. Biophys.* **1990**, *276*, 19-25.
13. Mikov M.; F. J. P.; Kuhajda K.; Kevresan S. Pharmacology of bile acids and their derivatives: absorption promoters and therapeutic agents. *Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet.* **2006**, *31*, 237-251.
14. Campazzi, E.; Cattabriga, M.; Marvelli, L.; Marchi, A.; Rossi, R.; Pieragnoli, M. R.; Fogagnolo, M. Organometallic radiopharmaceuticals: rhenium(I) carbonyl complexes of natural bile acids and derivatives. *Inorganica Chim. Acta* **1999**, *286*, 46-54.
15. a) Li, C.; Peters, A. S.; Meredith, E. L.; Allman, G. W.; Savage, P. B. Design and synthesis of potent sensitizers of gram-negative bacteria based on a cholic acid scaffolding. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2961-2962. b) Savage, P. B.; Li, C.; Taotafa, U.; Ding, B.; Guan, Q. Antibacterial properties of cationic steroid antibiotics. *FEMS Microbiol. Lett.* **2002**, *217*, 1-7.
16. Salvador, J. A. R.; Carvalho, J. F. S.; Neves, M. A. C.; Silvestre, S. M.; Leitão, A. J.; Silva, M. M. C.; Sá e Melo, M. L. Anticancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 324-374.
17. a) Davis, A. P.; Perry, J. J.; Warehan, R. R. Anion recognition by alkyl cholates: neutral anionophores closely related to a natural product. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4569-4572. b) Davis, A. P.; Joos, J. B. Steroids as organising elements in anion receptors. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 143-156. c) Davis, A. P. Anion binding and transport by steroid-based receptors. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2939-2951.
18. a) Gao, H.; Dias, J. R. Synthesis and characterization of dimeric bile acid ester derivatives. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 187-190. b) Gao, H.; Dias, J. R. Highly selective cyclotrimerization of lithocholic acid by DCC/DMAP reagent. *Croat. Chem. Acta* **1998**, *71*, 827-831. c) Dias, J. R.; Pascal, R. A.; Morrill, J.; Holder, A. J.; Gao, H.; Barnes, C. Remarkable structures of cyclotri(deoxycholate) and cyclotetra(24-norcholate) acetate esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4647-4652. d) Davis, A. P. Bile acid scaffolds in supramolecular chemistry: the interplay of design and synthesis. *Molecules* **2007**, *12*, 2106-2122.
19. Balasubramanian, B.; Maitra, U. Design and synthesis of novel chiral dendritic species derived from bile acids. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3035-3040.
20. a) Maitra, U.; Kumar, P. V.; Chandra, N.; D'Souza, L. J.; Prasanna, M. D.; Raju, A. R. First donor-acceptor interaction promoted gelation of organic fluids. *Chem. Commun.* **1999**, 595-596. b)

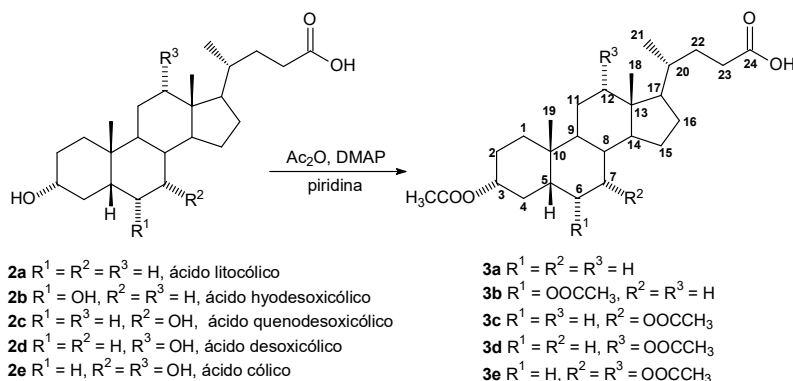
- Maitra, U.; Chakrabarty, A. Protonation and deprotonation induced organo/hydrogelation: Bile acid derived gelators containing a basic side chain. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 304-309. c) Babu, P.; Sangeetha, N. M.; Maitra, U. Supramolecular chemistry of bile acid derivatives: formation of gels. *Macromol. Symp.* **2006**, *241*, 60-67.
21. a) Alvarez-Alcalde, M.; Jover, A.; Mejjide, F.; Galantini, L.; Pavel, N. V.; Antelo, A.; Vázquez-Tato, J. Synthesis and characterization of a new gemini surfactant derived from 3 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-amine (steroid residue) and ethylenediaminetetraacetic acid (spacer). *Langmuir* **2008**, *24*, 6060-6066. b) Mukhopadhyay, S.; Maitra, U. Facile synthesis, aggregation behavior, and cholesterol solubilization ability of avicholic acid. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 31-34.
 22. a) Gooßen, L. J.; Ghosh, K. Palladium-catalyzed synthesis of aryl ketones from boronic acids and carboxylic acids or anhydrides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458-3460. b) Gooßen, L. J.; Ghosh, K. Palladium-catalyzed synthesis of aryl ketones from boronic acids and carboxylic acids activated in situ by pivalic anhydride. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *19*, 3254-3267.
 23. Mayorquín-Torres, M. C.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. Synthesis of 24-phenyl-24-oxo steroids derived from bile acids by palladium-catalyzed cross coupling with phenylboronic acid. NMR characterization and X-ray structures. *Steroids* **2013**, *78*, 1092-1097.
 24. Tesis de Licenciatura: Mayorquín Torres, M. C. "Modificación de la cadena lateral de ácidos biliares mediante acoplamiento con ácido fenilborónico." UNAM, **2013**.

7. Parte experimental

7.1. General

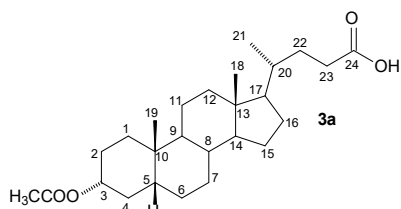
El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa delgada (CCD), usando placas ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄ de MACHEREY-NAGEL. Las placas cromatográficas se sumergieron con una disolución de vainillina al 1% en HClO₄ al 50%, y se calentaron hasta la aparición de color. Los productos se purificaron por cromatografía en columna, empleando gel de sílice de KIESELGEL 60 MACHEREY-NAGEL. Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Melt-Temp II. Los espectros de RMN se registraron en un equipo Varian INOVA 400 MHz, utilizando las señales del solvente como referencias. La asignación de las señales de RMN se hizo con ayuda de la combinación de técnicas de RMN mono y bidimensional que incluyeron, RMN ¹H, RMN ¹³C{¹H}, COSY, NOESY, HSQC y HMBC. Todos los espectros de RMN fueron procesados empleando el programa MestreNova. Los cristales de los compuestos sintetizados fueron obtenidos mediante evaporación lenta de diferentes disolventes según se indica. Las estructuras de Difracción de Rayos X fueron obtenidas por un difractómetro Oxford Diffraction Gemini "A", usando los programas CrysAlisPro y CrysAlis RED para la colección e integración de datos. Los espectros de masas de baja resolución se registraron en Espectrómetros Thermo-Electron modelo DFS (Sector de doble foco) y Jeol-SX102A. Los espectros de masas de HRMS se registraron en: Espectrómetro Thermo-Electron modelo DFS (Sector de doble foco) usando el método de ionización electrónica (EI); un espectrómetro Agilent usando el método de ionización por electrospray (ESI); un espectrómetro Perkin Elmer AxION-2 TOF usando el método de ionización química a presión atmosférica (APCI).

7.2. Acetilación de ácidos biliares

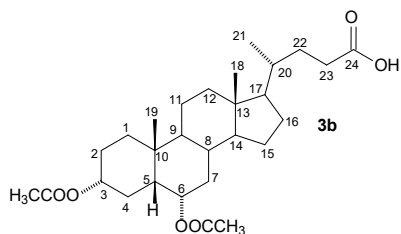


Esquema 9. Procedimiento general para la acetilación de ácidos biliares

Procedimiento general: A una disolución de 10 g del ácido biliar (**2a-e**) en piridina (140 ml) se le adicionó anhídrido acético (140 mL) y DMAP (0.1 g). La mezcla de reacción se agitó y el curso de la reacción se siguió mediante cromatografía de capa delgada (CCD) hasta que la materia prima fue totalmente consumida. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre 500 mL de HCl al 10% v/v y hielo (cantidad bastante para 1 L) con agitación vigorosa. El precipitado formado se filtró, se lavó con abundante agua fría y se disolvió en acetato de etilo. La disolución resultante se lavó con una disolución de $CuSO_4$ al 10% (3 x 70 mL) y posteriormente con agua (3 x 60 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para obtener el derivado acetilado (**3a-e**) correspondiente. Los derivados obtenidos fueron purificados en columnas cromatográficas empacadas con gel de sílice.

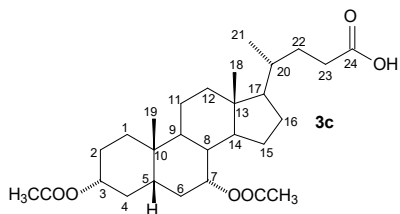


Ácido 3 α -acetoxi-5 β -colánico (3a): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la acetilación de ácidos biliares. Tiempo de reacción: 24 horas. Rendimiento: 10.6998 g, 25.6 mmol, 96.3 %; p.f. 171.1-173.5 °C (acetona). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 4.71 (ddd, $J = 16.1, 11.2, 4.7$ Hz, 1H, H-3 β), 2.54 – 2.31 (m, 1H, H-23a), 2.31 – 2.17 (m, 1H, H-23b), 2.02 (s, 1H, CH_3 acetilo), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-21), 0.64 (s, 1H, H-18). **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 35.0 C-1, 26.3 C-2, 74.4 C-3, 32.2 C-4, 41.9 C-5, 27.0 C-6, 26.6 C-7, 35.8 C-8, 40.4 C-9, 34.6 C-10, 20.8 C-11, 40.2 C-12, 42.7 C-13, 56.5 C-14, 24.2 C-15, 28.2 C-16, 56.0 C-17, 12.1 C-18, 23.4 C-19, 35.3 C-20, 18.2 C-21, 30.7 C-22, 31.0 C-23, 180.4 C-24, 21.5 CH_3 acetilo, 170.7 C=O acetilo.



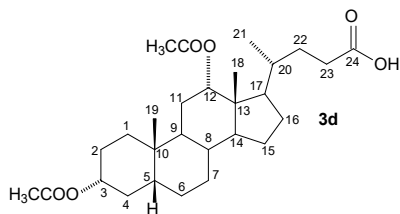
Ácido 3 α ,6 α -diacetoxi-5 β -colánico (3b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la acetilación de ácidos biliares. Con las siguientes cantidades 5.0 g de ácido hiodesoxicólico; 69.2 mL de piridina; 69.2 mL de anhídrido acético y 1% en peso de DMAP (0.05 g). Tiempo de reacción: 48 horas. Rendimiento: 4.9546 g, 10.4 mmol, 81.6 %; p.f. 98.7-100.9 °C (acetona/ CH_2Cl_2). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 5.14 (dt, $J = 12.2, 4.8$ Hz, 1H, H-6 β), 4.69 (ddd, $J = 16.0, 11.2, 4.7$ Hz, 1H, H-3 β), 2.38 (ddd, $J = 15.5, 10.1, 5.1$ Hz, 1H, H-23a), 2.25 (ddd, $J = 15.9, 9.6, 6.5$ Hz, 1H, H-23b), 2.03 (s, 3H, CH_3 acetilo), 2.01 (s, 3H, CH_3 acetilo), 0.96 (s, 3H, H-19), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz,

3H, H-21), 0.64 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 35.0 C-1, 26.4 C-2, 73.7 C-3, 26.2 C-4, 45.3 C-5, 71.0 C-6, 31.3 C-7, 34.6 C-8, 39.8 C-9, 36.0 C-10, 20.7 C-11, 39.8 C-12, 42.9 C-13, 56.1 C-14, 24.0 C-15, 28.0 C-16, 55.9 C-17, 12.0 C-18, 23.2 C-19, 35.2 C-20, 18.3 C-21, 30.7 C-22, 31.0 C-23, 179.9 C-24, 21.4, 21.4 CH_3 acetilo, 170.5, 170.5 C=O acetilo.



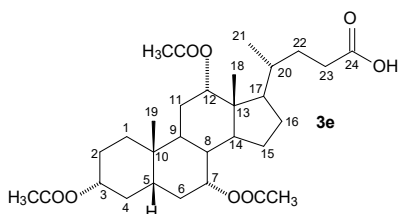
Ácido 3 α ,7 α -diacetoxi-5 β -colánico (3c): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la acetilación de ácidos biliares. Tiempo de reacción: 48 horas. Rendimiento: 9.9632 g, 20.9 mmol, 82.1 %; p.f. 215.9-217.5 °C (acetona/ CH_2Cl_2). **RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm:** 4.87 (m, H-7 β), 4.58 (ddd, $J = 15.8, 11.2, 4.4$ Hz, 1H, H-3 β), 2.38 (ddd, $J = 15.4, 10.1, 5.1$ Hz, 1H, H-24a), 2.24 (ddd, $J = 11.5, 9.1, 4.3$ Hz, 1H,

H-24b), 2.04 (s, 3H, CH_3 acetilo), 2.02 (s, 3H, CH_3 acetilo), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.92 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, H-21), 0.64 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 34.6 C-1, 26.8 C-2, 74.2 C-3, 34.9 C-4, 40.9 C-5, 31.3 C-6, 71.0 C-7, 37.9 C-8, 34.0 C-9, 34.8 C-10, 20.6 C-11, 39.5 C-12, 42.7 C-13, 50.4 C-14, 23.5 C-15, 28.0 C-16, 55.7 C-17, 11.7 C-18, 22.7 C-19, 35.2 C-20, 18.2 C-21, 30.7 C-22, 30.9 C-23, 179.9 C-24, 21.4, 21.6 CH_3 acetilo, 170.5, 170.7 C=O acetilo.



Ácido 3 α ,12 α -diacetoxi-5 β -colánico (3d): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la acetilación de ácidos biliares. Con las siguientes cantidades 8.0 g de ácido desoxicólico; 110.72 mL de piridina; 138.4 mL de anhídrido acético y 1% en peso de DMAP (0.08 g). Tiempo de reacción: 48 horas. Rendimiento 6.6782 g, 14.0 mmol, 68.7 %; aceite. **RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm:** 5.06 (m, 1H, H-12 β), 4.68 (ddd, $J = 15.9, 11.3, 4.6$ Hz, 1H, H-3 β), 2.36 (ddd, $J = 15.3, 10.0, 5.1$ Hz, 1H, H-24a), 2.21 (ddd, $J = 9.3, 8.0, 4.5$ Hz, 1H, H-24b), 2.08 (s, 3H, CH_3 acetilo), 2.01 (s, 3H, CH_3 acetilo), 0.88 (s, 3H, H-19), 0.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-21), 0.71 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 34.7 C-1,

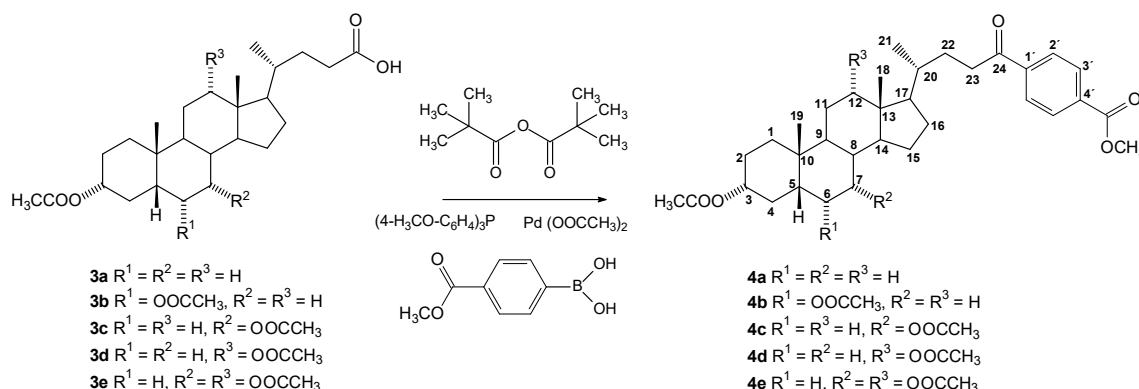
26.6 C-2, 74.2 C-3, 32.2 C-4, 41.8 C-5, 27.3 C-6, 25.8 C-7, 35.6 C-8, 34.5 C-9, 34.0 C-10, 26.8 C-11, 75.9 C-12, 45.0 C-13, 49.4 C-14, 23.4 C-15, 25.6 C-16, 47.5 C-17, 12.4 C-18, 23.0 C-19, 34.6 C-20, 17.4 C-21, 30.6 C-22, 30.9 C-23, 180.0 C-24, 21.3, 21.4 CH_3 acetilo, 170.5, 170.6 C=O acetilo.



Ácido 3 α ,7 α ,12 α -triacetoxi-5 β -colánico (3e): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la acetilación de ácidos biliares. Tiempo de reacción: 72 horas. Rendimiento: 8.35 g, 15.6 mmol, 63.8 %; aceite. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 5.08 (m, 1H, H-12 β), 4.90 (m, 1H, H-7 β), 4.57 (tt, $J = 11.3, 4.3$ Hz, 1H, H-3 β), 2.38 (ddd, $J = 15.3, 10.0, 5.0$ Hz, 1H, H-23a), 2.24 (ddd, $J = 15.8, 9.3, 6.6$ Hz, 1H, H-23b),

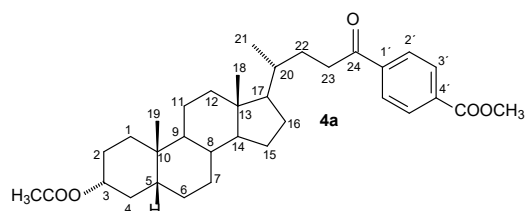
2.13 (s, 3H, CH_3 acetilo), 2.08 (s, 3H, CH_3 acetilo), 2.04 (s, 3H, CH_3 acetilo), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-21), 0.72 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 34.6 C-1, 26.9 C-2, 74.1 C-3, 34.7 C-4, 40.9 C-5, 31.2 C-6, 70.7 C-7, 37.7 C-8, 28.9 C-9, 34.3 C-10, 25.6 C-11, 75.4 C-12, 45.0 C-13, 43.4 C-14, 22.8 C-15, 27.2 C-16, 47.3 C-17, 12.3 C-18, 22.6 C-19, 34.5 C-20, 17.5 C-21, 30.5 C-22, 30.8 C-23, 179.4 C-24, 21.4, 21.5, 21.6 CH_3 acetilo, 170.4, 170.5, 170.6 C=O acetilo.

7.3. Acoplamiento con ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico

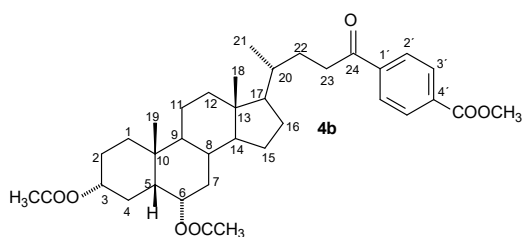


Esquema 10. Procedimiento general para el acoplamiento entre ácidos biliares acetilados y ácidos arilborónicos

Procedimiento general: En un matraz de bola se adicionaron los reactivos en el siguiente orden: acetato de paladio (II) (10.05 mg; 0.045 mmol); ácido biliar acetilado **3a-e** (1.00 mmol); anhídrido píválico (418.25 mg; 0.375 mL en 4 mL de THF; 2.25 mmol); agua (67.5 mg; 0.067 mL; 3.75 mmol); ácido arilborónico (1.8 mmol en 2 mL de THF) y tris(p-metoxifenil)fosfina (37.05 mg; 0.105 mmol). Durante la adición de los reactivos el matraz estuvo colocado en un ultrasonido; posteriormente el aire contenido se eliminó por vacío, se purgó 3 veces con Argón y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante el tiempo que se indica. Los productos se purificaron en columnas cromatográficas empacadas con gel de sílice usando hexano/acetato de etilo para obtener las arilcetonas **4a-e** correspondientes.



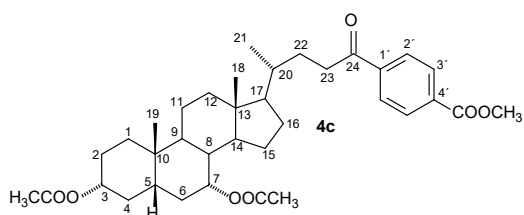
3α-acetoxy-5β-colan-24-(4'-metoxicarbonilfenil)-24-ona (4a): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, con las siguientes cantidades de ácido arilborónico el ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (323.95 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y de ácido litocólico acetilado (418.6 mg, 1.00 mmol). Tiempo de reacción: 26 horas. Rendimiento 343.5 mg, 0.64 mmol, 64.0 %; p.f. 198.9-200.5 °C (CH₂Cl₂/hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3'), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2'), 4.71 (tt, *J* = 11.3, 4.8 Hz, 1H, H-3β), 3.01 (ddd, *J* = 16.1, 10.0, 4.8 Hz, 1H, H-23a), 2.90 (ddd, *J* = 16.4, 9.4, 5.8 Hz, 1H, H-23b), 2.02 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH₃ acetilo), 0.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-21), 0.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H}(100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 35.0 C-1, 26.3 C-2, 74.4 C-3, 32.3 C-4, 41.8 C-5, 27.0 C-6, 26.6 C-7, 35.8 C-8, 40.4 C-9, 34.6 C-10, 20.8 C-11, 40.1 C-12, 42.7 C-13, 56.5 C-14, 24.2 C-15, 28.3 C-16, 56.1 C-17, 12.0 C-18, 23.3 C-19, 35.5 C-20, 18.5 C-21, 30.2 C-22, 35.9 C-23, 200.4 C-24, 133.6 C-1', 127.9 C-2', 129.8 C-3', 140.3 C-4', 166.3 C=O OCH₃, 52.4 C=O CH₃, 21.5 CH₃ acetilo, 170.6 C=O acetilo. **MS (EI), m/z (%):** 537 (0.06, MH⁺), 536 (0.12, M⁺), 315 (20), 299 (13), 298 (27), 283 (17), 257 (28), 256 (26), 255 (94), 230 (11), 229 (13), 217 (11), 216 (18), 215 (44), 203 (11), 201 (19), 191 (13), 179 (12), 178 (49), 175 (12), 173 (12), 163 (100), 161 (28), 159 (20), 149 (15), 147 (38), 145 (18), 135 (32), 134 (15), 133 (22), 131 (12), 121 (22), 120 (12), 119 (21), 109 (20), 108 (19), 107 (34), 106 (14), 105 (33), 104 (12), 97 (11), 95 (31), 94 (13), 93 (38), 91 (29), 83 (16), 81 (35), 79 (28), 77 (17), 71 (10), 69 (19), 67 (23), 57 (17), 55 (30), 43 (31), 41 (18), 40 (11).



3 α ,6 α -diacetoxi-5 β -colan-24-(4'-metoxicarbonilfenil)-24-ona (4b):

Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (323.95 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido hyodesoxicólico acetilado (476.7 mg, 1.00 mmol). Tiempo de reacción: 24 horas, Rendimiento: 445.7 mg, 0.75 mmol,

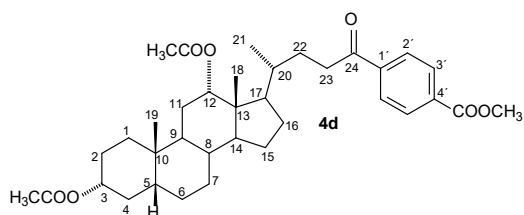
75.0 %; p.f. 146.7-148.3 °C (benceno). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 8.15 – 8.08 (m, 2H, H-3'), 8.03 – 7.94 (m, 2H, H-2'), 5.14 (dt, J = 12.3, 4.8 Hz, 1H, H-6 β), 4.69 (ddd, J = 16.0, 11.2, 4.7 Hz, 1H, H-3 β), 3.94 (s, 1H, OCH₃), 3.00 (ddd, J = 15.0, 10.0, 5.0 Hz, 1H, H-23a), 2.95 – 2.85 (m, 1H, H-23b), 2.03 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.00 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.97 (d, J = 5.5 Hz, 3H, H-21), 0.96 (s, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 35.0 C-1, 26.4 C-2, 73.6 C-3, 26.2 C-4, 45.3 C-5, 70.9 C-6, 31.3 C-7, 34.6 C-8, 39.9 C-9, 36.0 C-10, 20.7 C-11, 39.9 C-12, 42.9 C-13, 56.1 C-14, 24.1 C-15, 28.2 C-16, 56.1 C-17, 12.0 C-18, 23.2 C-19, 35.5 C-20, 18.6 C-21, 30.2 C-22, 35.9 C-23, 200.3 C-24, 133.7 C-1', 127.9 C-2', 129.8 C-3', 140.3 C-4', 166.2 C=O acetilo, 52.4 C=O acetilo, 21.4, 21.4 CH₃ acetilo, 170.4, 170.4 C=O acetilo. **MS** (EI, 70 Ev), m/z (%): 594 (0.5, M⁺), 475 (15, MH⁺-2xCH₃COOH), 474 (34, M⁺-2xCH₃COOH), 459 (14), 448 (10), 374 (18), 373 (70), 356 (18), 313 (14), 298 (16), 297 (68), 296 (40), 281 (10), 256 (18), 255 (79), 254 (13), 253 (19), 229 (13), 228 (31), 227 (13), 219 (13), 215 (25), 214 (20), 213 (46), 201 (10), 199 (15), 191 (10), 185 (15), 179 (14), 178 (91), 173 (17), 171 (12), 164 (11), 163 (100), 161 (13), 160 (12), 159 (33), 157 (10), 149 (10), 147 (20), 145 (30), 143 (10), 135 (17), 133 (20), 131 (15), 121 (20), 120 (14), 119 (16), 109 (14), 107 (26), 105 (22), 95 (34), 93 (24), 91 (12), 83 (10), 81 (30), 79 (11), 69 (14), 55 (16), 43 (25).



3 α ,7 α -diacetoxi-5 β -colan-24-(4'-metoxicarbonilfenil)-24-ona (4c):

Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (323.95 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido quenodesoxicólico acetilado (476.7 mg, 1.00 mmol).

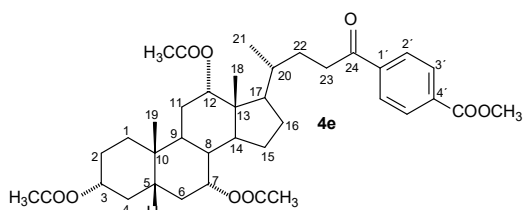
Tiempo de reacción: 42 horas. Rendimiento: 407.6 mg, 0.69 mmol, 69.0 %; p.f. 134.7-135.9 °C (CH_2Cl_2 /hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H-3'), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-2'), 3.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H-7 β), 3.18 (td, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H, H-3 β), 2.70 – 2.53 (m, 2H, H-23), 2.27 – 2.13 (m, 1H, H-4 β), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.82 (s, 3H, H-19), 0.59 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 35.0 C-1, 30.6 C-2, 70.3 C-3, 39.6 C-4, 41.4 C-5, 34.7 C-6, 66.2 C-7, 39.1 C-8, 32.3 C-9, 34.8 C-10, 20.3 C-11, 39.4 C-12, 41.9 C-13, 50.0 C-14, 27.8 C-15, 23.1 C-16, 55.6 C-17, 11.6 C-18, 22.7 C-19, 35.3 C-20, 18.5 C-21, 35.1 C-22, 27.1 C-23, 35.5 C-24, 128.4 C-1', 128.4 C-2', 129.3 C-3', 147.7 C-4', 167.3 C=O acetilo, 54.4 C=O acetilo, 21.5, 21.6 CH₃ acetilo, 170.4, 170.6 C=O acetilo. **MS** (EI, 70 Ev), m/z (%): 595 (0.014, MH⁺), 594 (0.06, M⁺), 475 (11), 474 (30), 459 (24), 315 (11), 313 (17), 297 (20), 296 (20), 256 (15), 255 (67), 254 (12), 253 (39), 229 (14), 228 (16), 227 (11), 219 (12), 215 (10), 214 (11), 213 (33), 201 (26), 199 (16), 191 (13), 185 (14), 178 (24), 173 (15), 171 (15), 164 (11), 163 (100), 161 (14), 160 (11), 159 (30), 157 (17), 155 (12), 147 (23), 145 (29), 143 (17), 135 (25), 134 (14), 133 (22), 131 (24), 129 (11), 121 (15), 120 (11), 119 (24), 117 (12), 107 (21), 106 (12), 105 (40), 95 (18), 94 (14), 93 (21), 91 (25), 81 (18), 79 (17), 77 (10), 60 (14), 45 (14), 43 (19).



3α,12α-diacetoxi-5β-colan-24-(4'-metoxicarbonilfenil)-24-ona (4d):

Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (323.95 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido desoxicólico acetilado (476.7 mg, 1.00 mmol). Tiempo de reacción: 36

horas. Rendimiento: 445.7 mg, 0.75 mmol, 75.0 %; p.f. 153.0-154.6 °C (acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 8.18 – 8.06 (m, 2H, H-3'), 8.03 – 7.87 (m, 2H, H-2'), 5.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-12β), 4.69 (tt, *J* = 11.5, 4.7 Hz, 1H, H-3β), 3.94 (s, 1H, OCH₃), 3.00 (ddd, *J* = 16.6, 9.8, 4.9 Hz, 1H, H-23a), 2.89 (ddd, *J* = 16.6, 9.1, 6.0 Hz, 1H, H-23b), 2.10 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.02 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-21), 0.73 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 34.7 C-1, 26.6 C-2, 74.1 C-3, 32.2 C-4, 41.8 C-5, 27.4 C-6, 25.8 C-7, 35.7 C-8, 34.4 C-9, 34.0 C-10, 26.9 C-11, 75.9 C-12, 45.0 C-13, 49.4 C-14, 23.4 C-15, 25.6 C-16, 47.9 C-17, 12.4 C-18, 23.0 C-19, 34.9 C-20, 17.9 C-21, 30.1 C-22, 36.1 C-23, 200.2 C-24, 133.7 C-1', 127.9 C-2', 129.8 C-3', 140.2 C-4', 166.2 C=O OCH₃, 52.4 C=O OCH₃, 21.4, 21.4 CH₃ acetilo, 170.4, 170.5 C=O acetilo. **MS (EI, 70 eV), m/z (%):** 474 (MH⁺-2XCH₃COOH, 17), 356 (13), 315 (13), 298 (16), 297 (74), 296 (31), 283 (18), 281 (10), 256 (18), 255 (83), 252 (24), 228 (10), 219 (17), 218 (10), 215 (12), 213 (15), 201 (11), 199 (12), 187 (14), 178 (19), 173 (14), 163 (100), 161 (15), 159 (18), 147 (30), 145 (24), 135 (18), 134 (21), 133 (20), 131 (18), 121 (19), 119 (22), 109 (16), 107 (29), 105 (30), 95 (22), 93 (26), 91 (18), 81 (24), 79 (16), 67 (12), 55 (13).

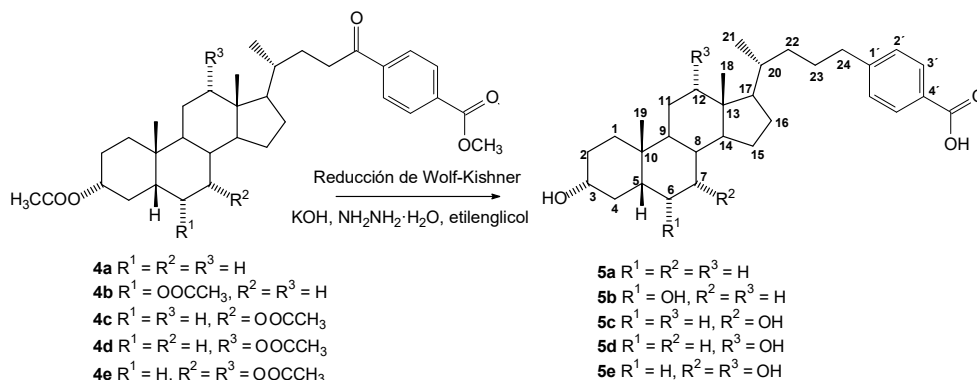


3α,7α,12α-triacetoxi-5β-colan-24-(4'-metoxicarbonilfenil)-24-ona (4e):

Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (323.95 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido cólico acetilado (534.7 mg, 1.00 mmol).

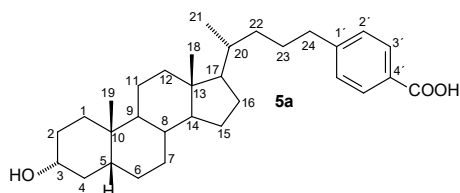
Tiempo de reacción: 46 horas. Rendimiento: 502.7 mg, 0.77 mmol, 77.0 %; p.f. 162.6-164.1 °C (acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2'), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3'), 5.12 – 5.07 (m, 1H, H-12β), 4.91 – 4.88 (m, 1H, H-7β), 4.56 (ddd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H, H-3β), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.94 (m, 2H, H-23a y H-23b), 2.13 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.07 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.03 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.87 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-21), 0.73 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 34.6 C-1, 26.9 C-2, 74.0 C-3, 34.7 C-4, 40.9 C-5, 31.2 C-6, 70.7 C-7, 37.7 C-8, 28.9 C-9, 34.3 C-10, 25.6 C-11, 75.4 C-12, 45.1 C-13, 43.4, C-14, 22.8 C-15, 27.3 C-16, 47.7 C-17, 12.3 C-18, 22.6 C-19, 34.9 C-20, 17.8 C-21, 30.1 C-22, 36.0 C-23, 200.1 C-24, 133.7 C-1', 127.9 C-2', 129.8 C-3', 140.2 C-4', 166.2 C=O OCH₃, 52.4 C=O OCH₃, 21.4, 21.5, 21.6 CH₃ acetilo, 170.3, 170.5, 170.5 C=O acetilo. **MS (EI, 70 eV), m/z (%):** 472 (MH⁺-3XCH₃COOH, 11), 355 (12), 354 (13), 313 (27), 295 (34), 294 (19), 254 (21), 253 (100), 251 (15), 226 (12), 219 (10), 211 (14), 199 (12), 197 (11), 187 (13), 185 (11), 178 (13), 171 (14), 163 (64), 159 (16), 157 (16), 147 (13), 145 (18), 143 (15), 135 (12), 131 (15), 119 (12), 107 (12), 105 (19), 95 (10), 93 (13), 91 (12), 81 (12).

7.4. Síntesis de ácidos biliares con cadenas laterales modificadas



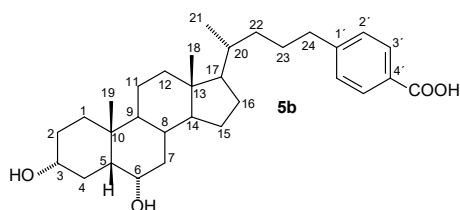
Esquema 11. Procedimiento general para la síntesis de ácidos biliares con cadenas laterales modificadas

Procedimiento general: A una suspensión de la 4-metoxicarbonilfenilcetona **4a-e** (1.0 mmol) en etilenglicol (16 mL) se le adicionó KOH (336 mg, 6 mmol) en agua (1.5 mL) y la suspensión se calentó a 120 °C durante 1 h. Posteriormente se adicionó hidrato de hidracina (3.2 mL) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar y se le adicionó una disolución de KOH (526 mg, 9.4 mmol) en agua (2.6 mL). El condensador se pasó a posición de destilación y la disolución se calentó hasta que la temperatura alcanzó 198 °C y se reflujo durante 4 horas adicionales. La mezcla se enfrió y se aciduló con HCl (10 %) hasta pH 2 y el producto se extrajo con éter etílico (2x30 mL), se lavó con H₂O (2x20 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El sólido obtenido se purificó en una columna cromatográfica empacada con gel de sílice usando un sistema de elución de acetato de etilo/metanol para obtener el ácido biliar modificado correspondiente **5a-e**.



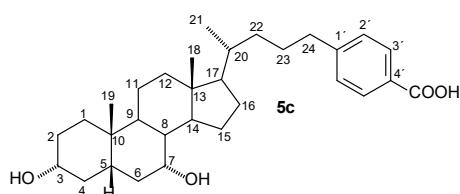
Ácido 3α-hidroxi-24-(4'-carboxifenil)-5β-colan-5'-oico (5a): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de ácidos biliares modificados. Tiempo de reacción: 6 horas. Rendimiento: 447.0 mg, 0.45 mmol, 45.0 %; p.f. 252.7-254.4 °C (metanol/acetato de etilo). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:** 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3'), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-2'),

3.35 (m, 1H, H-3β), 2.69 – 2.53 (m, 2H, H-24), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-21), 0.86 (s, 3H, H-19), 0.60 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H}(100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:** 35.4 C-1, 30.4 C-2, 69.8 C-3, 36.3 C-4, 41.5 C-5, 26.9 C-6, 26.1 C-7, 35.0 C-8, 40.0 C-9, 34.2 C-10, 20.4 C-11, 39.7 C-12, 42.2 C-13, 56.0 C-14, 23.8 C-15, 27.8 C-16, 55.6 C-17, 11.8 C-18, 23.3 C-19, 35.1 C-20, 18.5 C-21, 35.0 C-22, 27.1 C-23, 35.6 C-24, 128.3 C-1', 128.4 C-2', 129.3 C-3', 147.7 C-4', 167.3 COOH. **MS** (EI, 70 Ev), *m/z* (%): 466 (0.8, M⁺), 449 (34), 448 (100), 433 (18), 248 (14), 230 (28), 217 (23), 216 (31), 215 (60), 201 (10), 175 (12), 165 (17), 162 (11), 161 (14), 149 (16), 148 (13), 147 (14), 135 (34), 133 (10), 121 (14), 119 (10), 109 (13), 108 (12), 107 (25), 106 (10), 105 (16), 95 (28), 94 (10), 93 (21), 91 (16), 81 (23), 79 (11), 69 (10), 67 (11), 55 (13).



Ácido 3α,6α-dihidroxi-24-(4'-carboxifenil)-5β-colan-5'-oico (5b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de ácidos biliares modificados. Tiempo de reacción: 6 horas. Rendimiento: 304.1 mg, 0.63 mmol, 63.0 %; p.f. 252.4-253.9 °C

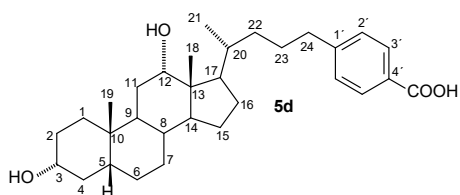
(metanol/acetato de etilo). **RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:** 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-3'), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-2'), 3.87 – 3.72 (m, 1H, H-6 β), 3.43 – 3.20 (m, 2H, H-3 β), 2.68 – 2.52 (m, 2H, H-24), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-21), 0.82 (s, 3H, H-19), 0.58 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:** 35.5 C-1, 30.3 C-2, 70.2 C-3, 34.9 C-4, 48.5 C-5, 66.1 C-6, 29.2 C-7, 34.3 C-8, 39.5 C-9, 35.5 C-10, 20.6 C-11, 39.6 C-12, 42.6 C-13, 55.9 C-14, 23.8 C-15, 27.7 C-16, 55.6 C-17, 12.1 C-18, 23.6 C-19, 35.0 C-20, 18.7 C-21, 35.0 C-22, 27.1 C-23, 35.5 C-24, 128.5 C-1', 128.6 C-2', 129.6 C-3', 148.0 C-4', 167.5 COOH . **MS** (EI, 70 Ev), m/z (%): 465 (13, MH+-H₂O), 464 (41, M+-H₂O), 449 (13), 448 (12), 447 (36), 446 (100), 432 (13), 431 (32), 392 (11), 391 (12), 255 (18), 246 (33), 232 (22), 231 (37), 229 (11), 228 (45), 215 (29), 214 (20), 213 (49), 199 (13), 187 (11), 174 (10), 173 (24), 161 (14), 160 (13), 159 (23), 149 (14), 148 (24), 147 (19), 145 (21), 136 (12), 135 (75), 134 (11), 133 (19), 131 (15), 123 (13), 122 (13), 121 (23), 120 (11), 119 (18), 117 (12), 109 (22), 108 (13), 107 (33), 106 (10), 105 (28), 97 (12), 96 (11), 95 (92), 94 (22), 93 (35), 91 (30), 83 (20), 82 (11), 81 (58), 79 (21), 73 (12), 71 (10), 69 (64), 68 (19), 67 (25), 60 (10), 57 (22), 55 (47), 43 (28), 41 (23), 28 (26), 18 (37).



Ácido 3 α ,7 α -dihidroxi-24-(4'-carboxifenil)-5 β -colan-5'-oico (5c):

Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de ácidos biliares modificados. Tiempo de reacción: 6 horas. Rendimiento: 205.2 mg, 0.43 mmol, 43.0 %; p.f. 239.6-240.5 °C (metanol). **RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:** 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-3'), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-2'), 3.61 (d, $J = 3.2$ Hz,

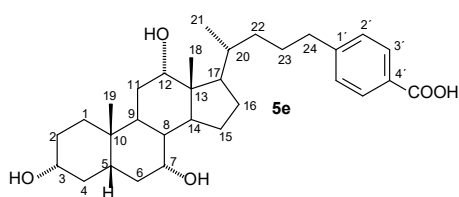
1H, H-7 β), 3.18 (td, $J = 10.9, 5.5$ Hz, 1H, H-3 β), 2.70 – 2.53 (m, 2H, H-24), 2.27 – 2.13 (m, 1H, H-4 β), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-21), 0.82 (s, 3H, H-19), 0.59 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:** 35.0 C-1, 30.6 C-2, 70.3 C-3, 39.6 C-4, 41.4 C-5, 34.7 C-6, 66.2 C-7, 39.1 C-8, 32.3 C-9, 34.8 C-10, 20.3 C-11, 39.4 C-12, 41.9 C-13, 50.0 C-14, 27.8 C-15, 23.1 C-16, 55.6 C-17, 11.6 C-18, 22.7 C-19, 35.3 C-20, 18.5 C-21, 35.1 C-22, 27.1 C-23, 35.5 C-24, 128.4 C-1', 128.4 C-2', 129.3 C-3', 147.7 C-4', 167.3 COOH . **MS** (EI, 70 Ev), m/z (%): 482 (2, M+) 447 (35), 446 (100), 432 (17), 431 (53), 392 (24), 256 (10), 255 (41), 253 (12), 246 (15), 229 (22), 228 (28), 215 (12), 214 (11), 213 (40), 207 (29), 201 (30), 199 (14), 185 (13), 173 (17), 171 (14), 162 (10), 161 (19), 160 (11), 159 (25), 157 (17), 149 (18), 148 (20), 147 (27), 146 (11), 145 (32), 143 (16), 136 (11), 135 (57) 133 (24), 131 (27), 129 (13), 121 (21), 120 (14), 119 (27), 117 (18), 109 (18), 108 (10), 107 (32) 106 (13), 105 (40), 95 (28), 94 (14), 93 (27), 91



Ácido 3 α ,12 α -dihidroxi-24-(4'-carboxifenil)-5 β -colan-5'-oico (5d):

Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de ácidos biliares modificados. Tiempo de reacción: 6 horas. Rendimiento: 195.0 mg, 0.40 mmol, 40.0 %; p.f. 243.8-245.4 °C (metanol/acetato de etilo). **RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:** 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-3'), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-2'),

3.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-12 β), 3.36 (m, 1H, H-3 β), 2.62 (ddd, $J = 14.6, 8.9, 6.1$ Hz, 1H, H-24a), 2.55 (m, 1H, H-24b), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21), 0.83 (s, 3H, H-19), 0.58 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:** 35.2 C-1, 30.3 C-2, 70.0 C-3, 36.3 C-4, 41.7 C-5, 27.0 C-6, 26.1 C-7, 33.0 C-8, 35.6 C-9, 33.8 C-10, 23.5 C-11, 71.1 C-12, 46.0 C-13, 47.4 C-14, 27.3 C-15, 28.6 C-16, 46.3 C-17, 12.5 C-18, 23.1 C-19, 35.2 C-20, 17.3 C-21, 35.2 C-22, 27.3 C-23, 35.7 C-24, 128.3 C-1', 128.5 C-2', 129.4 C-3', 147.9 C-4', 167.4 COOH .

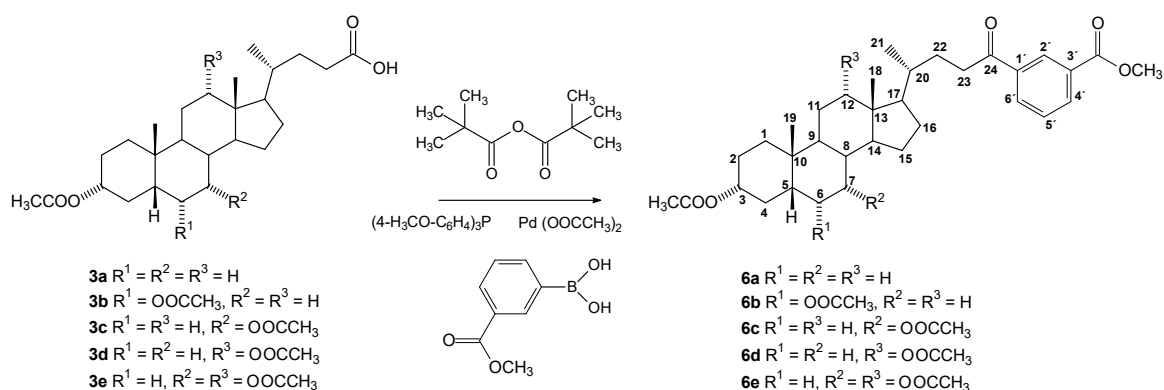


Ácido 3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-24-(4'-carboxifenil)-5 β -colan-5'-oico (5e):

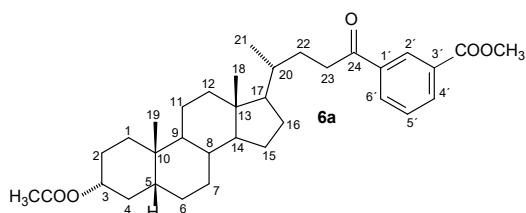
Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de ácidos biliares modificados. Tiempo de reacción: 6 horas. Rendimiento: 221.2 mg, 0.43 mmol, 43.0 %; p.f. 245.8-247.2 °C (metanol/acetato de etilo). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:** 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2Hm, H-3'), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-2'), 3.77 (m, 1H, H-12 β), 3.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-7 β), 3.18 (dt, *J* = 15.4, 5.7 Hz, 1H, H-3 β), 2.63 (ddd, *J* = 14.6, 8.8, 6.0 Hz, 1H, H-24a), 2.55 (td, *J* = 7.9, 7.3, 4.2 Hz, 1H, H-24b), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-21), 0.79 (s, 3H, H-19), 0.57 (s, 3H, H-18).

RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 34.9 C-1, 30.4 C-2, 70.5 C-3, 39.6 C-4, 41.5 C-5, 35.3 C-6, 66.3 C-7, 39.6 C-8, 26.2 C-9, 34.4 C-10, 22.8 C-11, 71.0 C-12, 45.7 C-13, 41.3 C-14, 27.4 C-15, 28.6 C-16, 46.1 C-17, 12.3 C-18, 22.6 C-19, 35.2 C-20, 17.3 C-21, 35.2 C-22, 27.3 C-23, 35.6 C-24, 128.4 C-1', 128.4 C-2', 129.3 C-3', 147.8 C-4', 167.3 COOH.

7.5. Acoplamiento con ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico



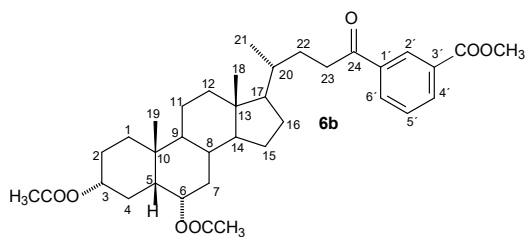
Esquema 12. Procedimiento general para la síntesis de 3-metoxifenilcetonas



3 α -acetoxi-5 β -colan-24-(3'-metoxicarbonilfenil)-24-ona (6a):

Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (647.9 mg, 3.6 mmol en 4 mL de THF) y ácido litocólico acetilado (837.2 mg, 2.00 mmol). Tiempo de reacción: 72 horas.

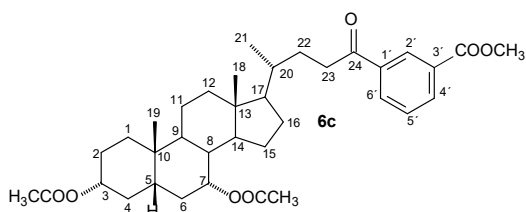
Rendimiento: 708.1 mg, 1.3 mmol, 66.0 %; p.f. 189.9-191.7 °C (acetato de etilo/hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 8.59 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2'), 8.22 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 8.15 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 4.72 (tt, *J* = 11.4, 4.8 Hz, 1H, H-3 β), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.03 (ddd, *J* = 16.3, 10.0, 4.9 Hz, 1H, H-23a), 2.92 (ddd, *J* = 16.5, 9.4, 5.9 Hz, 1H, H-23b), 0.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-21), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 35.0 C-1, 26.3 C-2, 74.4 C-3, 32.2 C-4, 41.9 C-5, 27.0 C-6, 26.6 C-7, 35.8 C-8, 40.4 C-9, 34.6 C-10, 20.8 C-11, 40.1 C-12, 42.8 C-13, 56.5 C-14, 24.2 C-15, 28.2 C-16, 56.1 C-17, 12.1 C-18, 23.1 C-19, 35.5 C-20, 18.3 C-21, 30.3 C-22, 35.6 C-23, 200.0 C-24, 137.3 C-1', 129.2 C-2', 130.6 C-3', 133.6 C-4', 128.8 C-5', 132.1 C-6', 166.3 COOCH₃, 52.4 COOCH₃, 21.4 CH₃ acetilo, 170.6 C=O acetilo.



3α,6α-diacetoxi-5β-colan-24-(3'-metoxicarbonilfenil)-24-ona (6b):

Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (323.95 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido hiodesoxicólico acetilado (476.7 mg, 1.00 mmol). Tiempo de reacción: 20 horas. Rendimiento: 409.4 mg, 0.69 mmol,

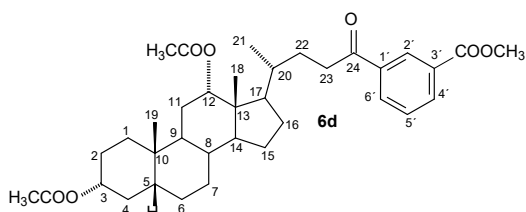
69.0 %; aceite. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 8.60 – 8.56 (m, 2H, H-2'), 8.21 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H-4'), 8.14 (ddd, *J* = 7.8, 1.9, 1.3 Hz, 1H, H-6'), 7.54 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H, H-5'), 5.14 (dt, *J* = 12.3, 4.8 Hz, 1H, H-6β), 4.69 (tt, *J* = 11.3, 4.7 Hz, 1H, H-3β), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (ddd, *J* = 16.3, 9.9, 4.9 Hz, 1H, H-23a), 2.92 (ddd, *J* = 16.5, 9.3, 5.9 Hz, 1H, H-23b), 2.03 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.00 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-21), 0.96 (s, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 35.0 C-1, 26.4 C-2, 73.7 C-3, 26.2 C-4, 45.3 C-5, 70.9 C-6, 31.3 C-7, 34.6 C-8, 39.9 C-9, 36.0 C-10, 20.7 C-11, 39.9 C-12, 42.9 C-13, 56.1 C-14, 24.1 C-15, 28.15 C-16, 56.0 C-17, 12.0 C-18, 23.2 C-19, 35.4 C-20, 18.5 C-21, 30.2 C-22, 35.6 C-23, 199.9 C-24, 137.3 C-1', 129.2 C-2', 130.6 C-3', 133.6 C-4', 128.8 C-5', 132.1 C-6', 166.3 C=O, 52.4 C=O, 21.4, 21.4 CH₃ acetilo, 170.4, 170.5 C=O acetilo.



3α,7α-diacetoxi-5β-colan-24-(3'-metoxicarbonilfenil)-24-ona (6c):

Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (323.95 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido quenodesoxicólico acetilado (476.7 mg, 1.00 mmol).

Tiempo de reacción: 24 horas. Rendimiento: 310.2 mg, 0.52 mmol, 52.0 %; p.f. 180.1-181.5 °C (acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 8.58 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-2'), 8.21 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 8.14 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 4.87 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-7β), 4.58 (tt, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H, H-3β), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (ddd, *J* = 16.5, 9.9, 5.0 Hz, 1H, H-23a), 2.93 (ddd, *J* = 16.5, 9.3, 6.0 Hz, 1H, H-23b), 2.04 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.02 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-21), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 34.6 C-1, 26.8 C-2, 74.1 C-3, 34.9 C-4, 40.9 C-5, 31.3 C-6, 71.2 C-7, 37.9 C-8, 34.1 C-9, 34.8 C-10, 20.6 C-11, 39.5 C-12, 42.7 C-13, 50.4 C-14, 23.6 C-15, 28.1 C-16, 55.9 C-17, 11.7 C-18, 22.6 C-19, 35.4 C-20, 18.6 C-21, 30.2 C-22, 35.6 C-23, 199.9 C-24, 137.3 C-1', 129.2 C-2', 130.6 C-3', 133.6 C-4', 128.8 C-5', 132.1 C-6', 166.3 C=O, 52.4 C=O, 21.4, 21.6 CH₃ acetilo, 170.4, 170.6 C=O acetilo.

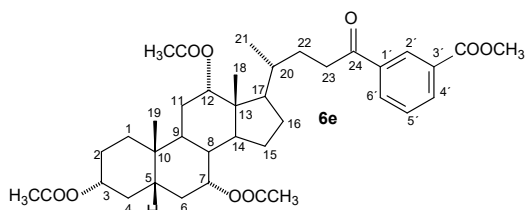


3α,12α-diacetoxi-5β-colan-24-(3'-metoxicarbonilfenil)-24-ona (6d):

Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (323.95 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido desoxicólico acetilado (476.7 mg, 1.00 mmol). Tiempo de reacción: 20

horas. Rendimiento: 190.8 mg, 0.32 mmol, 32.0 %; aceite. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 8.57 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-2'), 8.22 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 8.14 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 5.10 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-12β), 4.70 (tt, *J* = 11.3, 4.7 Hz, 1H, H-3β), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (ddd, *J* = 16.5, 9.7, 4.9 Hz, 1H, H-23a), 2.92 (ddd, *J* = 16.6, 9.1, 6.1 Hz, 1H, H-23b), 2.11 (s, 3H, CH₃

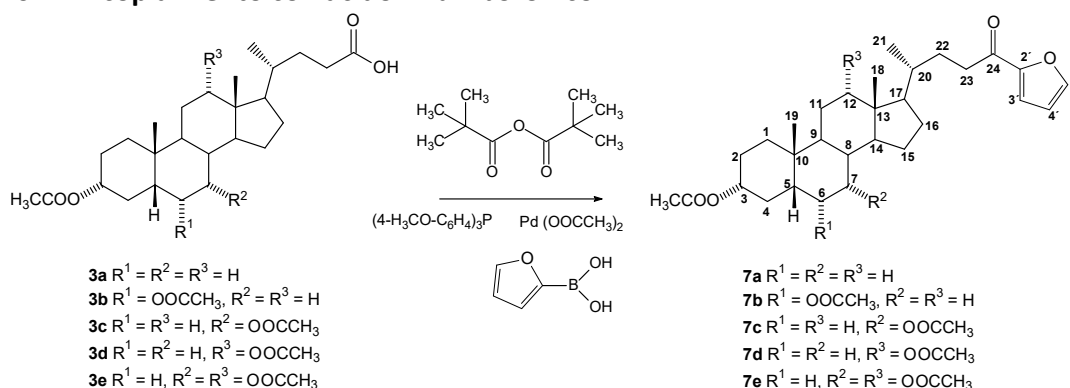
acetilo), 2.03 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.90 (s, 3H, H-10), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.74 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) **δ ppm**: 34.7 C-1, 26.6 C-2, 74.2 C-3, 32.3 C-4, 41.8 C-5, 27.4 C-6, 25.9 C-7, 35.7 C-8, 34.4 C-9, 34.0 C-10, 26.9 C-11, 75.9 C-12, 45.1 C-13, 49.4 C-14, 23.5 C-15, 25.6 C-16, 47.9 C-17, 12.4 C-18, 23.0 C-19, 34.9 C-20, 17.8 C-21, 30.1 C-22, 35.8 C-23, 199.9 C-24, 137.2 C-1', 129.1 C-2', 130.6 C-3', 133.7 C-4', 128.8 C-5', 132.1 C-6', 166.3 COOCH₃, 52.3 COOCH₃, 21.4, 21.4 CH₃ acetilo, 170.5, 170.6 C=O acetilo.



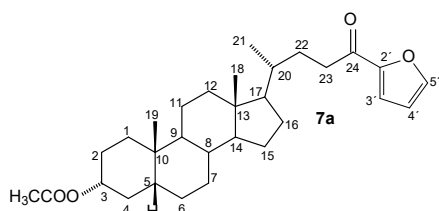
3 α ,7 α ,12 α -triacetoxi-5 β -colan-24-(3'-metoxicarbonilfenil)-24-ona (6e): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (323.95 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido cólico acetilado (534.7 mg, 1.00 mmol).

Tiempo de reacción: 23 horas. Rendimiento: 166.0 mg, 0.25 mmol, 25.0 %; aceite. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) **δ ppm**: δ 8.57 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H H-2'), 8.22 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 8.14 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 5.15 – 5.04 (m, 1H, H-12 β), 4.91 (q, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-7 β), 4.57 (tt, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H, H-3 β), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.20 – 2.77 (m, 2H, H-23), 2.15 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.09 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.04 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-21), 0.75 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) **δ ppm**: 34.6 C-1, 26.9 C-2, 74.1 C-3, 34.7 C-4, 40.9 C-5, 31.2 C-6, 70.7 C-7, 37.7 C-8, 28.9 C-9, 34.3 C-10, 25.6 C-11, 75.4 C-12, 45.1 C-13, 43.4 C-14, 22.8 C-15, 27.2 C-16, 47.6 C-17, 12.2 C-18, 22.4 C-19, 34.8 C-20, 17.9 C-21, 30.0 C-22, 35.7 C-23, 199.7 C-24, 137.2 C-1', 129.1 C-2', 130.6 C-3', 133.7 C-4', 128.9 C-5', 132.1 C-6', 166.3 COOCH₃, 52.4 COOCH₃, 21.4, 21.5, 21.6 CH₃ acetilo, 170.3, 170.5, 170.5 C=O acetilo.

7.6. Acoplamiento con ácido 2-furilborónico



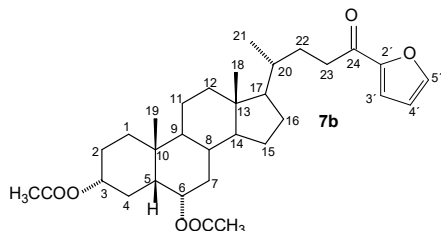
Esquema 13. Procedimiento general para la síntesis de 2-furilcetonas



3 α -acetoxi-5 β -colan-24-(2'-furil)-24-ona (7a): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 2-furilborónico (201.4 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido litocólico acetilado (418.6 mg, 1.00 mmol). Tiempo de reacción: 17 horas. Rendimiento: 125.4 mg, 0.26 mmol, 26.0 %; aceite.

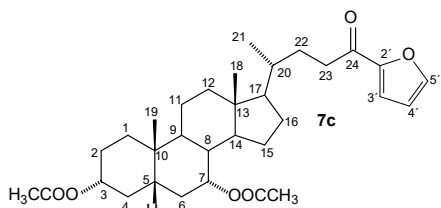
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) **δ ppm**: 7.56 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H, H-5'), 7.16 (dd, *J* = 3.5, 0.8 Hz, 1H, H-3'), 6.52 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H, H-4'), 4.71 (tt, *J* = 11.4, 4.8 Hz, 1H, H-3 β), 2.83 (ddd, *J* = 15.3, 10.3, 4.9

Hz, 1H, H-23a), 2.72 (ddd, $J = 15.5, 9.6, 6.0$ Hz, 1H, H-23b), 2.02 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H, CH₃ acetilo), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-21), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.64 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 35.0 C-1, 26.3 C-2, 74.4 C-3, 32.2 C-4, 41.9 C-5, 27.0 C-6, 26.6 C-7, 35.8 C-8, 40.4 C-9, 34.6 C-10, 20.8 C-11, 40.1 C-12, 42.7 C-13, 56.5 C-14, 24.2 C-15, 28.2 C-16, 56.0 C-17, 12.1 C-18, 23.3 C-19, 35.5 C-20, 18.5 C-21, 30.4 C-22, 35.5 C-23, 190.3 C-24, 152.8 C-2', 116.7 C-3', 112.1 C-4', 146.1 C-5', 21.5 CH₃ acetilo, 170.7 C=O acetilo.



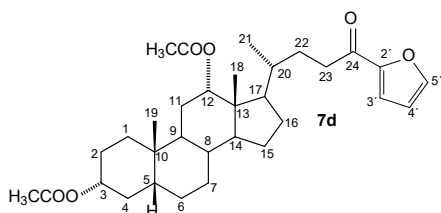
3α,6α-diacetoxi-5β-colan-24-(2'-furyl)-24-ona (7b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 2-furilborónico (201.4 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido hiodesoxicólico acetilado (476.7 mg, 1.00 mmol). Tiempo de reacción: 72 horas. Rendimiento: 137.6 mg, 0.26 mmol, 26.0 %; aceite. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.57 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz,

1H, H-5'), 7.17 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H, H-3'), 6.52 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H, H-4'), 5.14 (dt, $J = 12.7, 5.0$ Hz, 1H, H-6β), 4.69 (tt, $J = 11.3, 4.7$ Hz, 1H, H-3β), 2.83 (ddd, $J = 15.3, 10.1, 5.0$ Hz, 1H, H-23a), 2.73 (ddd, $J = 15.5, 9.5, 6.0$ Hz, 1H, H-23b), 2.03 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.01 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.97 (s, 3H, H-19), 0.96 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H, H-21), 0.64 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 35.0 C-1, 26.4 C-2, 73.7 C-3, 26.2 C-4, 45.4 C-5, 71.0 C-6, 31.3 C-7, 34.6 C-8, 39.9 C-9, 36.0 C-10, 20.7 C-11, 39.9 C-12, 42.9 C-13, 56.1 C-14, 24.1 C-15, 28.1 C-16, 56.0 C-17, 12.0 C-18, 23.2 C-19, 35.5 C-20, 18.5 C-21, 30.3 C-22, 35.5 C-23, 190.3 C-24, 152.8 C-2', 116.7 C-3', 112.1 C-4', 146.0 C-5', 21.4, 21.4 CH₃ acetilo, 170.5, 170.5 C=O acetilo.



3α,7α-diacetoxi-5β-colan-24-(2'-furyl)-24-ona (7c): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 2-furilborónico (201.4 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido quenodesoxicólico acetilado (476.7 mg, 1.00 mmol). Tiempo de reacción: 24 horas. Rendimiento: 119.8 mg, 0.23 mmol, 23.0 %;

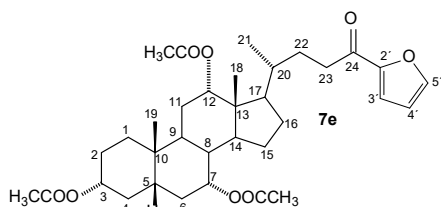
aceite. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.56 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H, H-5'), 7.16 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H, H-3'), 6.52 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H, H-4'), 4.87 (q, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-7β), 4.58 (tt, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H, H-3β), 2.83 (ddd, $J = 15.3, 10.2, 5.1$ Hz, 1H, H-23a), 2.74 (ddd, $J = 15.5, 9.5, 6.1$ Hz, 1H, H-23b), 2.04 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.02 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-21), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 34.6 C-1, 26.8 C-2, 74.2 C-3, 34.9 C-4, 40.9 C-5, 31.3 C-6, 71.3 C-7, 37.9 C-8, 34.1 C-9, 34.8 C-10, 20.6 C-11, 39.5 C-12, 42.7 C-13, 50.4 C-14, 23.6 C-15, 28.0 C-16, 55.8 C-17, 11.7 C-18, 22.6 C-19, 35.5 C-20, 18.5 C-21, 30.4 C-22, 35.5 C-23, 190.2 C-24, 152.8 C-2', 116.7 C-3', 112.1 C-4', 146.1 C-5', 21.6, 21.5 CH₃ acetilo, 170.6, 170.4 C=O acetilo.



3α,12α-diacetoxi-5β-colan-24-(2'-furyl)-24-ona (7d): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 2-furilborónico (201.4 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido desoxicólico acetilado (476.7 mg, 1.00 mmol). Tiempo de reacción: 72 horas. Rendimiento: 48.0 mg, 0.09 mmol, 9.0 %;

aceite. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.56 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H, H-5'), 7.16 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz,

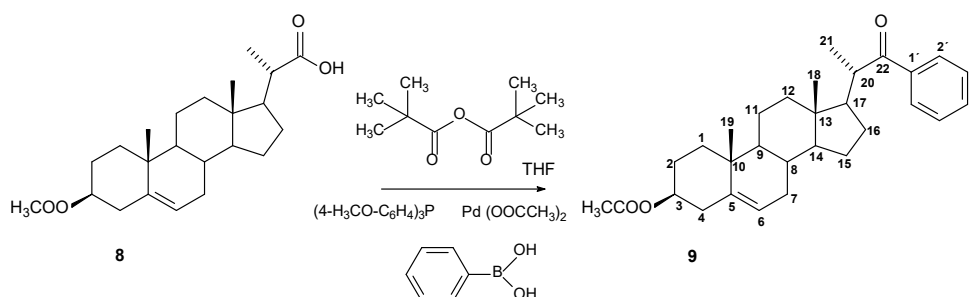
1H, H-3'), 6.52 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H, H-4'), 5.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-12 β), 4.69 (tt, $J = 11.4, 4.6$ Hz, 1H, H-3 β), 2.82 (ddd, $J = 15.1, 10.0, 4.9$ Hz, 1H, H-23a), 2.72 (ddd, $J = 15.6, 9.3, 6.2$ Hz, 1H, 23b), 2.10 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.02 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.90 (s, 3H, -19), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-21), 0.72 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H}(100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 34.7 C-1, 26.6 C-2, 74.2 C-3, 32.2 C-4, 41.8 C-5, 27.4 C-6, 25.8 C-7, 35.7 C-8, 34.4 C-9, 34.0 C-10, 26.9 C-11, 76.0 C-12, 45.0 C-13, 49.4 C-14, 23.4 C-15, 25.6 C-16, 47.8 C-17, 12.3 C-18, 23.0 C-19, 34.9 C-20, 17.7 C-21, 30.2 C-22, 35.5 C-23, 190.2 C-24, 152.8 C-2', 116.8 C-3', 112.2 C-4', 146.1 C-5', 21.4, 21.4 CH₃ acetilo, 170.6, 170.7 C=O acetilo.



3 α ,7 α ,12 α -triacetoxi-5 β -colan-24-(2'-furyl)-24-ona (7e): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido 2-furylborónico (201.4 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido cólico acetilado (534.7 mg, 1.00 mmol). Tiempo de reacción: 22 horas. Rendimiento: 125.4 mg, 0.21 mmol, 21.0 %; aceite. **RMN**

¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.56 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H, H-5'), 7.15 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3'), 6.51 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H, H-4'), 5.08 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-12 β), 4.92 – 4.86 (m, 1H, H-7 β), 4.56 (tt, $J = 11.4, 4.3$ Hz, 1H, H-3 β), 2.13 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.07 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.03 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-21), 0.72 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H}(100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 34.6 C-1, 26.9 C-2, 74.0 C-3, 34.7 C-4, 40.9 C-5, 31.2 C-6, 70.7 C-7, 37.7 C-8, 28.9 C-9, 34.3 C-10, 25.6 C-11, 75.4 C-12, 45.1 C-13, 43.4 C-14, 22.8 C-15, 27.2 C-16, 47.6 C-17, 12.2 C-18, 22.5 C-19, 34.8 C-20, 17.7 C-21, 30.1 C-22, 35.4 C-23, 190.0 C-24, 152.8 C-2', 116.7 C-3', 112.1 C-4', 146.1 C-5', 21.4, 21.4, 21.6 CH₃ acetilo, 170.5, 170.5, 170.3 C=O acetilo.

7.7. Acoplamiento entre el ácido bisnorcolénico y el ácido fenilborónico



Esquema 14. Procedimiento para el acoplamiento entre los ácidos bisnorcolénico y fenilborónico

22-fenil-3 β -acetoxi-bisnorcol-5-en-22-ona 9: Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de arilcetonas esteroidales, usando como ácido arilborónico el ácido fenilborónico (219.5 mg, 1.8 mmol en 2 mL de THF) y ácido bisnorcolénico acetilado (9) (388.6 mg, 1.00 mmol). Tiempo de reacción: 18 horas. Rendimiento: 47.2 mg, 0.11 mmol, 11.0 %; p.f. 218.4-221.3 °C (acetato de etilo/hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.98 – 7.92 (m, 2H, H-2'), 7.58 – 7.52 (m, 1H, H-4'), 7.46 (tt, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 2H, H-3'), 5.39 – 5.35 (m, 1H, H-6), 4.61 (tdd, $J = 10.6, 6.3, 3.6$ Hz, 1H, H-3 α), 3.52 (dq, $J = 10.1, 6.8$ Hz, 1H, H-20), 1.88 (m, 1H, H-17), 2.03 (s, 1H, CH₃ acetilo), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 1.04 (s, 3H, H-19), 0.81 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H}(100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 37.0 C-1, 27.8 C-2, 73.9 C-3, 38.1 C-4, 139.6 C-5, 122.5 C-6, 31.8 C-7, 31.9 C-8, 50.0 C-9, 36.6 C-10, 21.0 C-11, 39.6 C-12, 42.6 C-13, 55.9 C-14, 24.5 C-15, 27.9 C-16, 52.6 C-17, 12.3 C-18, 19.3 C-19, 42.9 C-20, 17.6 C-21, 204.6 C-22, 137.3 C-1', 128.1 C-2', 128.6 C-3', 132.8 C-4', 21.4 CH₃ acetilo, 170.4 C=O acetilo.

Capítulo 2. Espirocetales esteroidales

• Capítulo 2. Espirocetales esteroidales

1. Antecedentes

Los espirocetales son productos distribuidos en la naturaleza que han sido aislados de plantas, insectos, microorganismos, hongos y organismos marinos. Estos compuestos son cetales bicíclicos cuyos anillos están unidos por un solo átomo de carbono (carbono espiro). De forma general existen tres sistemas de anillos ilustrados en la figura 1.¹

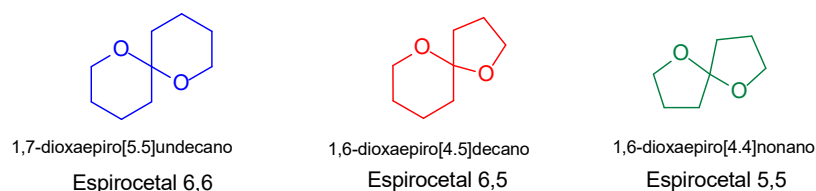


Figura 1. Sistemas de anillos encontrados en los espirocetales

La subestructura espirocetálica existe en diversos productos naturales de complejidad variable y posee una gran gama de actividades biológicas (Figura 2). El chalcograno (**1**) es un sistema espirocetálico [5,5], que actúa como feromona para atraer insectos de la especie *Pityogenes chalcographus*.² La espirofungina A (**2**) es un compuesto que ha mostrado actividad antiproliferativa en levaduras como *Candida albicans* e incluso en células de mamíferos.³ Las cefalostatinas (**3**) son un grupo de espirocetales esteroidales con potente actividad anticancerígena. Fuchs y colaboradores han asociado la citotoxicidad de las cefalostatinas a la posibilidad de formación de iones oxocarbenio producto de la apertura del fragmento espirocetálico, los cuales podrían alquilar diferentes biomoléculas produciendo la actividad anticancerígena.⁴

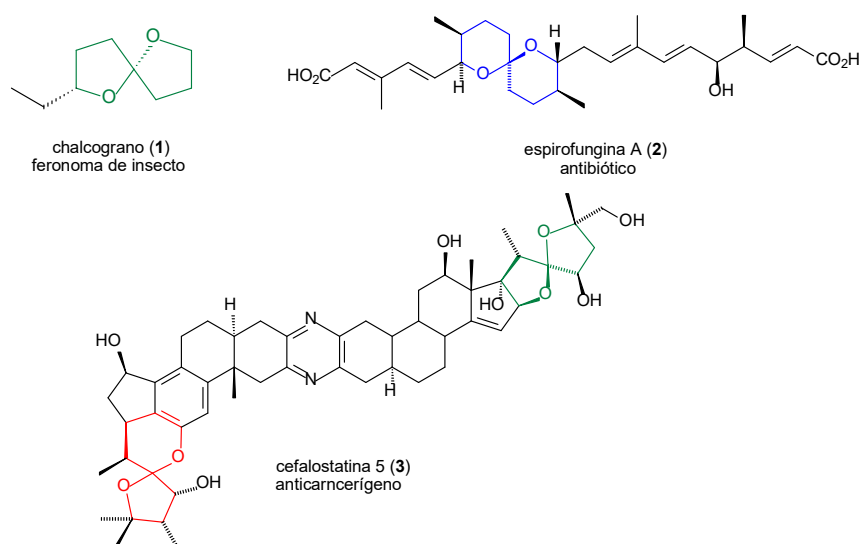
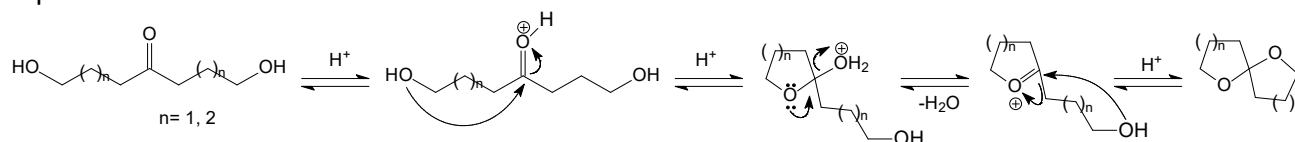


Figura 2. Ejemplos de compuestos portadores de la subestructura espirocetálica

Debido a sus potenciales usos en la química medicinal, los espirocetales son considerados estructuras privilegiadas para la obtención de compuestos sintéticos bioactivos y se ha generado una variedad de metodologías para la síntesis de estos sistemas.^{5a}

Tradicionalmente, la síntesis de espirocetales se realiza mediante la ciclación catalizada por ácido de un precursor de dihidroxicetona (Esquema 1). La reacción comienza al protonarse el carbonilo en medio ácido, posteriormente uno de los hidroxilos se adiciona al grupo carbonilo para dar paso a la eliminación de agua y a la formación un ion oxocarbenio. Por último, el hidroxilo libre se adiciona sobre éste, generando el carbono espirocetálico y dando lugar a productos termodinámicos con el número máximo de efectos anoméricos y mínimas interacciones estéricas. Esta metodología no es adecuada cuando se tienen sustratos lábiles ni cuando se requiere que los productos contengan espirocetales no anoméricos.^{1 y 5}



Esquema 1. Síntesis de espirocetales mediante ciclación de dihidroxicetonas catalizada por ácido

Como alternativas a esta síntesis, se han generado diversas metodologías dentro de las que destacan: A) la ciclación oxidativa radicalaria^{5c} que provee una alternativa para sustratos lábiles o sensibles al medio ácido y facilita la obtención del producto cinético si es necesaria una configuración determinada, B) la reacción de hetero-Diels-Alder^{5b} cuyo producto cinético es, generalmente, mayor que el termodinámico, sin embargo, cuando ambos productos son energéticamente similares se obtiene una mezcla bajo condiciones de equilibrio y C) la cicloisomerización de alquindioles catalizada con metales de transición (Figura 3).⁶

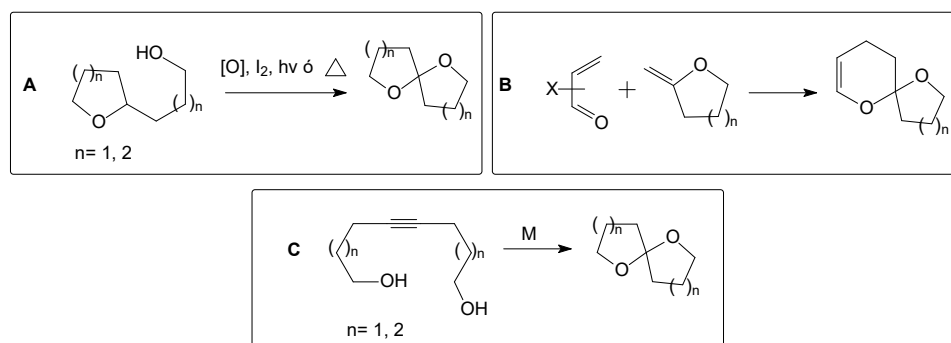
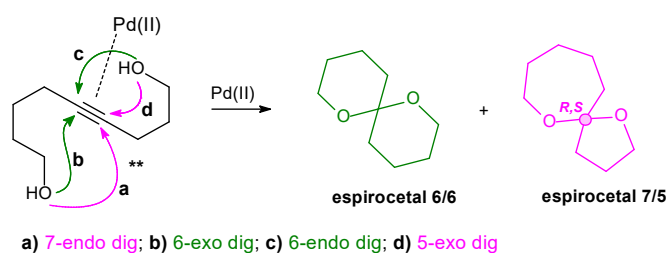


Figura 3. Síntesis de espirocetales mediante ciclación oxidativa radicalaria (A), hetero-Diels-Alder (B) y cicloisomerización de alquindioles catalizadas por metales de transición (C)

La cicloisomerización de alquindioles catalizada por metales de transición es una herramienta útil en la síntesis de espirocetales, ya que es una reacción más exotérmica, económica en cuestión de átomos, además de que se conoce que los alquinos son más estables que las cetonas. El Pd es un metal de transición utilizado para las reacciones de cicloadición a alquinos.⁷ Utimoto describió que los complejos de Pd(II) pueden catalizar la adición intramolecular de alcoholes a alquinos generando los productos de cicloisomerización y aplicó esta reacción para la síntesis de espirocetales.^{6a} A pesar de que la espirocetalización catalizada por Pd presenta gran versatilidad y tolerancia a la presencia de diferentes grupos funcionales, su mayor desventaja es la poca regioselectividad. Este problema está condicionado por el hecho de que ambos alcoholes terminales pueden reaccionar con cualquiera de los dos carbonos del triple enlace (Esquema 2).⁶



Esquema 2. Posibles vías de spirocetalización catalizada por Paladio (II)

La estereoquímica de los spirocetales está determinada por el equilibrio entre las conformaciones posibles. Las conformaciones spirocetalíticas están moduladas por varios factores, como: el efecto anomérico, las interacciones estéricas, los enlaces de hidrógeno intramoleculares y otros efectos de quelación.^{1b} Aquellos anómeros que poseen menor energía son los que presentan un mínimo de interacciones estéricas y una maximización del efecto anomérico, lo que conduce a su predominio en el equilibrio (Figura 4).

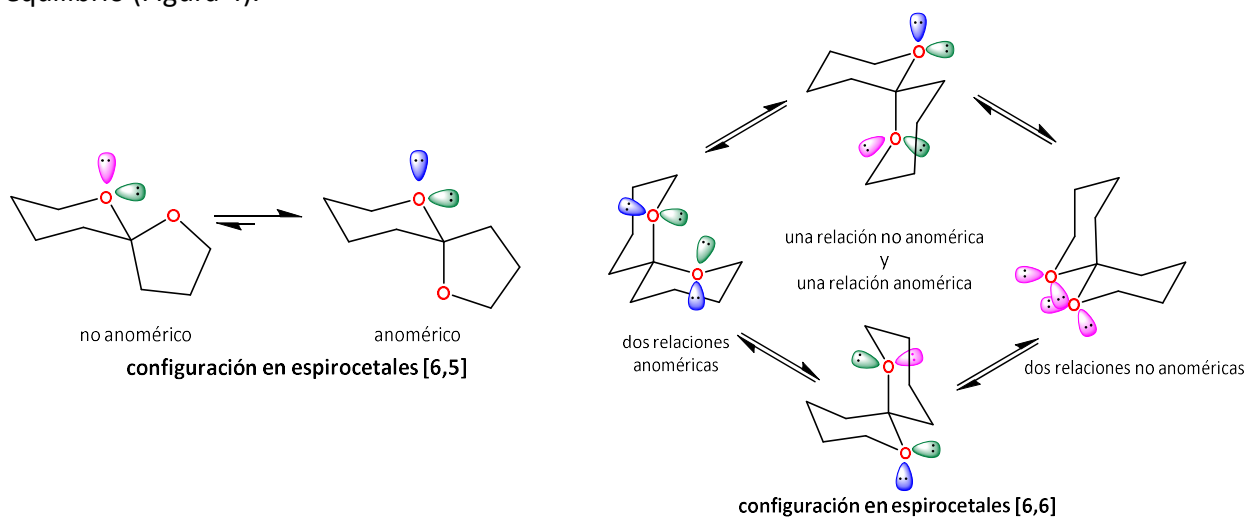


Figura 4. El efecto anomérico en los sistemas spirocetalíticos (adaptado de ref. 1b)

El efecto anomérico es la preferencia por adoptar la posición axial sobre la ecuatorial que muestran los sustituyentes electronegativos en segmentos de tipo X-C-X (dónde X son átomos electronegativos con pares de electrones no enlazados) cuando se encuentran en posición alfa respecto a un heteroátomo (Figura 5).⁸ Aún se estudia el origen del efecto anomérico, pero se cree que están implicados varios factores, como: interacciones dipolo-dipolo, interacciones de Coulomb, enlaces de hidrógeno no clásicos, interacciones hiperconjugativas, entre otras.^{8d}

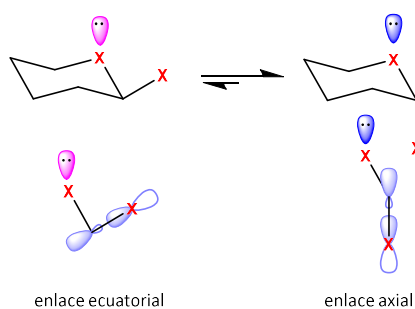


Figura 5. Efecto anomérico (adaptado de ref. 1b)

Existen diversas estrategias sintéticas para obtener espirocetales no anoméricos, dentro de las que destacan los métodos termodinámicos, como la quelación mediada por un metal o por un ácido de Lewis, la generación de enlaces de hidrógeno o el uso de sustituyentes voluminosos para generar efectos estéricos.^{1b,9} En los últimos años otros métodos han sido desarrollados, pero resultan ser muy específicos y se trabaja en la generación de técnicas más generales.

Los **espirocetales benzoanillados** son compuestos que presentan un anillo de benceno fusionado a la subestructura espirocetálica. Ejemplos de estas estructuras son: el terrienol (**4**), que no muestra actividad biológica; la chaetoquadriana A (**5**), que muestra actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa hepática en ratones; las riterazzinas y cefalostatinas (**3**) que son potentes anticancerígenos; las papulacandinas (**6**) que muestran potente actividad contra *Candida albicans* y *Saccharomyces cerevisiae* al inhibir la biosíntesis de glucano, entre otros (Figura 6).¹⁰

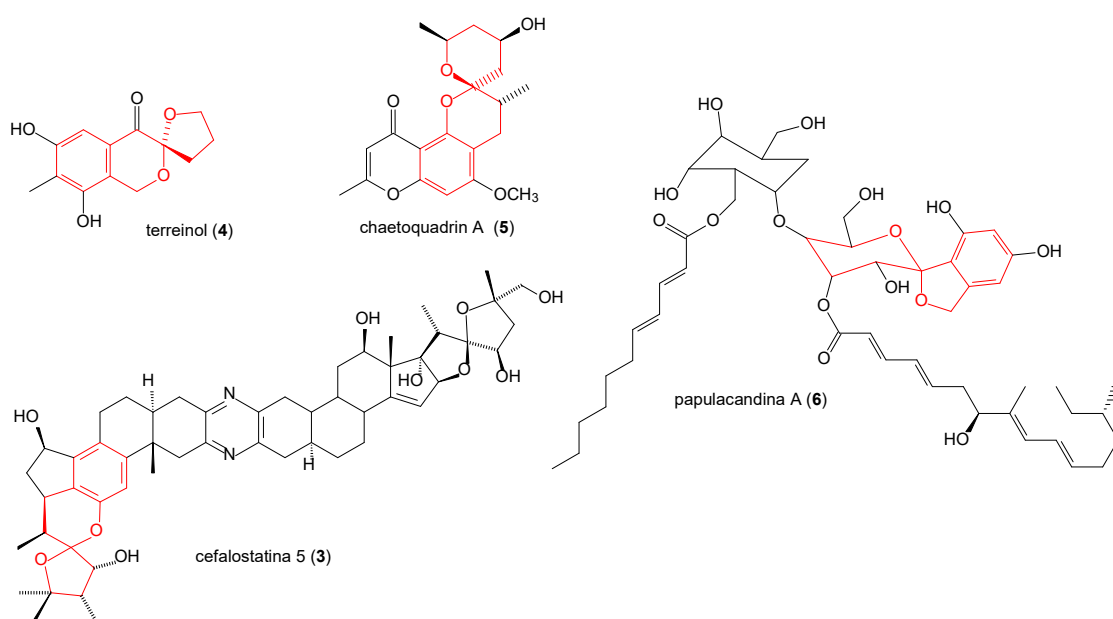
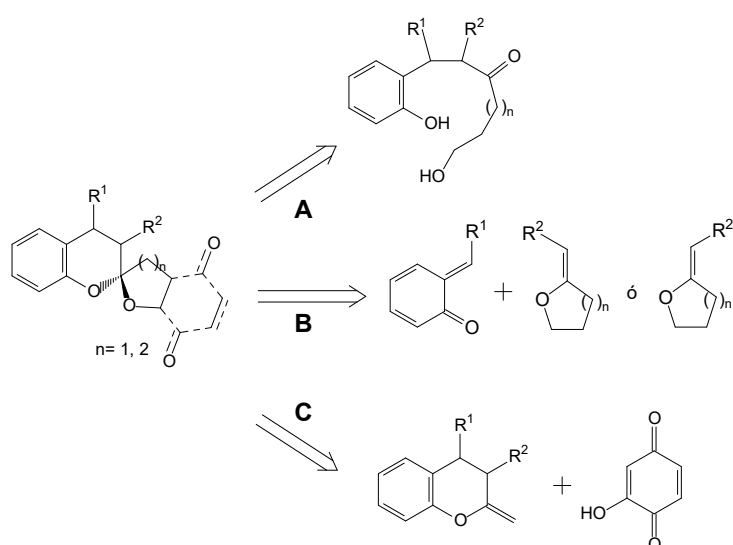


Figura 6. Ejemplos de espirocetales benzoanillados naturales

Existen varias metodologías para la síntesis de espirocetales benzoanillados, dentro de las que destacan: el método convencional que implica la deshidratación de un precursor de dihidroxicetona (Esquema 3, A); la reacción [4+2] entre un metiluro de *ortho*-quinona (*ortho*-quinone methide, *o*-QM) y un éter de enol (Esquema 3, B); y la cicloadición oxidativa [3+2] entre un éter de enol derivado del cromano y una dihidroxibenzoquinona (Esquema 3, C).^{10a} Recientemente, se han desarrollado nuevas metodologías para la obtención de estos compuestos que involucran alcoxiselenaciones, adiciones de Michel, metátesis de cierre de anillo, ciclaciones radicalarias, expansión de ciclopropanos con sustituyentes donador-receptor, reacciones intramoleculares de Ullman, hidroalcoxilaciones de alquinos, reacciones de multicomponentes catalizadas con metales de transición, entre otras.^{10b-c}



Esquema 3. Principales metodologías para las síntesis de espirocetales benzoanillados (adaptado de 10a)

Nuestro grupo de investigación describió la síntesis, caracterización y evaluación antioxidante de un grupo de espirocetales benzoanillados esteroidales, donde el compuesto **7** mostró una buena actividad antioxidante (Figura 7).¹¹

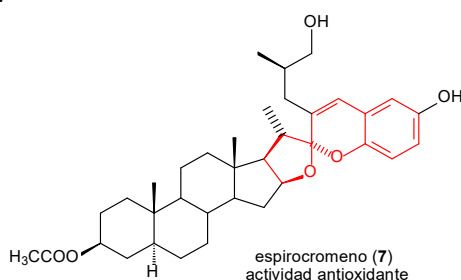


Figura 7. Cromanespirocetalo con actividad antioxidante

2. Objetivos

- ◆ Diseñar y desarrollar una metodología basada en reacciones catalizadas con paladio para la preparación de derivados esteroidales portadores de la subestructura espirocetálica.
- ◆ Aplicar la metodología desarrollada a la síntesis de dímeros esteroidales híbridos portadores de esta subestructura.
- ◆ Caracterizar mediante técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mono- y bidimensionales cada uno de los intermediarios y los productos finales obtenidos.
- ◆ Evaluar la actividad anticancerígena de los espirocetales obtenidos sobre diferentes células tumorales.

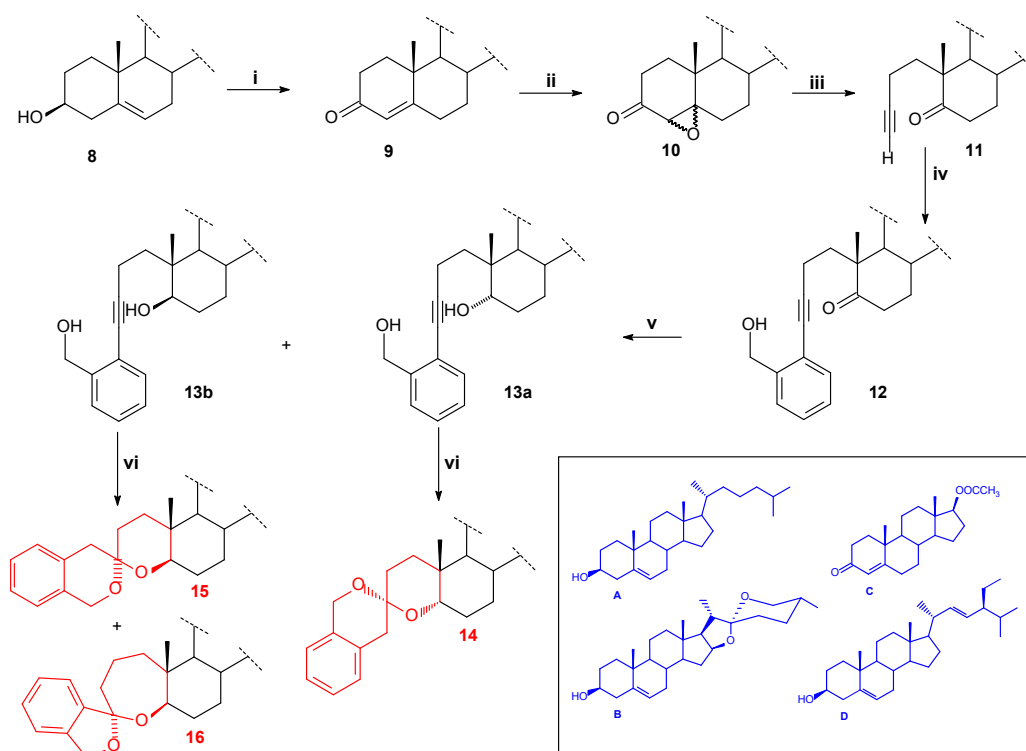
3. Resultados y discusión

3.1. Espirocetales esteroidales benzoanillados

Como parte del proyecto dedicado a la síntesis de derivados esteroidales potencialmente bioactivos, en este proyecto se diseñó, desarrolló y aplicó una metodología para la generación de espirocetales benzoanillados derivados de esteroides.

Para las síntesis de espirocetales esteroidales se planteó el siguiente esquema de reacción, que fue llevado a cabo utilizando cuatro tipos de esteroides: colesterol (**A**), diosgenina (**B**), acetato de testosterona (**C**) y estigmasterol (**D**) (Esquema 4).

Se sintetizó la alquinona (**11**) de cada esteroide mediante una metodología descrita por nuestro grupo de trabajo¹² que consiste en una reacción de Oppenauer, una epoxidación y una fragmentación de Eschenmoser-Tanabe. Posteriormente, se llevó a cabo el acoplamiento del alcohol 2-yodobencílico con la alquinona **11** en las condiciones de la reacción de Sonogashira catalizada por $[Pd(PPh_3)_4]$, para obtener el producto de acoplamiento **12** en rendimientos de buenos a excelentes. Se realizó la reducción de la función carbonílica en posición C-5 del compuesto **12** usando $NaBH_4$ para obtener la mezcla de alcoholes **13a** y **13b** en excelentes rendimientos, que fueron separados mediante cromatografía. Finalmente, mediante una ciclación catalizada por $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$ en THF y acetonitrilo, se sintetizaron los espirocetales **14**, **15** y **16** derivados de los alquindioles **13a** y **13b**, en rendimientos que van de pobres para los espirocetales **16**, a regulares y buenos para los compuestos **14** y **15**.



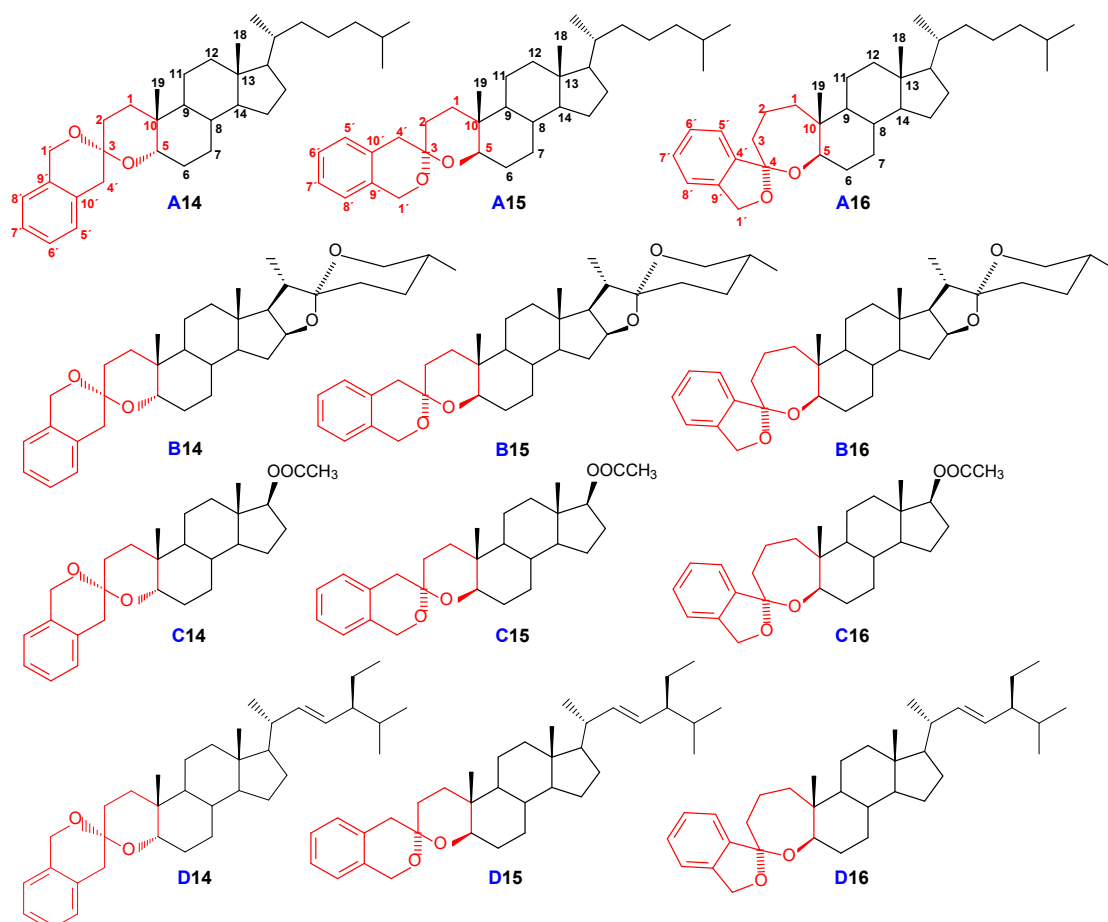
i. $Al(i\text{-}Prop)_3$, ciclohexanona, tolueno, reflujo. ii. H_2O_2 , NaOH, $CH_2Cl_2/MeOH$. iii. NH_2NHTS , $CH_2Cl_2/AcOH$.
iv. $PdCl_2(PPh_3)_2$, alcohol 2-yodobencílico, $NEt_3/CuI/THF$. v. $NaBH_4$, MeOH. vi. $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$, CH_3CN/THF .

Esquema 4. Síntesis de espirocetales esteroidales benzoanillados **A14-16**, **B14-16**, **C14-16** y **D14-16**

Tabla 1. Rendimientos de las reacciones del Esquema 4 a partir de la alquinona **11**.

Cadena lateral	iv. Acoplamiento de Sonogashira	v. Reducción	vi. Spirocetalización
A	A12 (98.8 %)	A13a-b (98.3 %, mezcla)	A14 (76.7 %)
			A15 (60.4 %) A16 (7.2 %)
B	B12 (74.0 %)	B13a-b (94.0 %, mezcla)	B14 (77.3 %)
			B15 (64.0 %) B16 (24.0 %)
C	C12 (82.0 %)	C13a-b (94.0 %, mezcla)	C14 (72.0 %)
			C15 (64.0 %) C16 (18.0 %)
D	D12 (76.3 %)	D13a-b (92.0 %, mezcla)	D14 (76.8 %)
			D15 (65.6 %) D16 (7.6 %)

Con esta metodología fue posible obtener tres espirocetales benzoanillados derivados de cada serie (Figura 8).

**Figura 8.** Esteroides espirocetálicos benzoanillados obtenidos y numeración del sistema espirocetálico

Los compuestos intermedios así como los finales fueron caracterizados mediante técnicas de RMN mono- y bidimensionales.

El núcleo esteroidal de los espirocetales **14-16** obtenidos puede verificarse por las señales de RMN ^1H asociadas a los protones de los metilos 18 y 19 características de los esteroides y por las señales correspondientes a las diferentes cadenas laterales. También, se observan las señales asociadas a los protones H-5', H-6', H-7' y H-8' que prueban la presencia del anillo aromático que forma parte de la subestructura espirocetálica (Tablas 2-4, Figura 8).

Tabla 2. Principales señales de ^1H de los espirocetales esteroidales **14** (δ , ppm).

Producto	H-5 β	H-18	H-19	H-1' pro-R	H-1' pro-S	H-4' pro-R	H-4' pro-S	H-5'	H-6'	H-7'	H-8'
A14	3.57 t	0.67 s	0.88-0.86 m	4.70 d	4.59 d	2.88 d	2.80 d	7.07 dd	7.19-7.11 m	7.00 dd	
B14	3.57 dd	0.77 s	0.88 s	4.69 d	4.59 d	2.88 d	2.81 d	7.06 dd	7.19-7.11 m	7.02-6.99 m	
C14	3.57 t	0.79 s	0.88 s	4.69 d	4.59 d	2.88 d	2.80 d	7.07 dd	7.21-7.08 m	7.03-6.96 m	
D14	3.57 t	0.79 s	0.88 s	4.69 d	4.59 d	2.88 d	2.80 d	7.07 dd	7.18- 7.11 m	7.03-6.96 m	

Tabla 3. Principales señales de ^1H de los espirocetales esteroidales **15** (δ , ppm).

Producto	H-5 α	H-18	H-19	H-1' pro-R	H-1' pro-S	H-4' pro-R	H-4' pro-S	H-5'	H-6'	H-7'	H-8'
A15	3.46 dd	0.66 s	0.94-0.91 m	4.61 d	4.72 d	2.78 d	2.90 d	7.07-7.04 m	7.17-7.10 m	7.01-6.97 m	
B15	3.51- 3.42 m	0.77 s	0.94 s	4.60 d	4.70 d	2.77 d	2.89 d	7.08-7.03 m	7.17-7.11 m	7.01-6.97 m	
C15	3.46 dd	0.78 s	0.93 s	4.61 d	4.70 d	2.77 d	2.89 d	7.07-7.04 m	7.15-7.11 m	7.00-6.97 m	
D15	3.46 dd	0.68 s	0.93 s	4.61 d	4.71 d	2.78 d	2.90 d	7.08-7.03 m	7.16- 7.10 m	7.08- 7.03 m	7.01-6.96 m

Tabla 4. Principales señales de ^1H de los espirocetales esteroidales **16** (δ , ppm).

Producto	H-5 α	H-18	H-19	H-1' a	H-1' b	H-5'	H-6'	H-7'	H-8'
A16	3.75 dd	0.63 s	0.92 s	5.03 d	4.90 d	7.45 dd	7.30-7.22 m	7.20-7.17 m	
B16	3.77 dd	0.76 s	0.94 s	5.05 d	4.92 d	7.49-7.44 m	7.32-7.25 m	7.23-7.19 m	
C16	3.78 dd	0.77 s	0.94 d	5.04 dd	4.96-4.83 m	7.48-7.44 m	7.31-7.27 m	7.21 ddd	
D16	3.78 dd	0.67 s	0.94 s	5.09-4.96 m	4.92 d	7.49-7.44 m	7.31-7.27 m	7.21 dd	

En RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ la integridad del esqueleto de los espirocetales obtenidos puede verificarse por las señales correspondientes a los metilos C-18 y C-19 característicos de los esteroides. La ausencia de las señales de los carbonos sp del alquino y la aparición de una señal propia del carbono espirocetálico C-3 indican que la cicloisomerización fue llevada a cabo. Adicionalmente, la presencia de las señales

correspondientes a los carbonos C-5' al C-10' indica la existencia del anillo aromático (Tablas 5-7, Figura 8).

Tabla 5. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los espirocetales esteroidales **14** (δ , ppm).

Producto	C-1	C-2	C-3	C-5	C-18	C-19	C-1'	C-4'	C-5'	C-6'	C-7'	C-8'	C-9'	C-10'
A14	29.4	30.7	95.7	74.4	12.0	21.1	61.5	38.8	128.8	125.5	126.3	123.8	134.0	132.0
B14	29.4	30.6	95.7	74.2	16.4	21.1	61.5	38.8	128.8	125.5	126.3	123.8	133.9	132.0
C14	29.5	30.6	95.7	74.2	12.1	21.0	61.5	38.7	128.8	125.5	126.3	123.7	133.9	131.9
D14	29.4	30.7	95.7	74.4	12.2	21.1	61.5	38.8	128.8	125.5	126.3	123.8	134.0	132.0

Tabla 6. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los espirocetales esteroidales **15** (δ , ppm).

Producto	C-1	C-2	C-3	C-5	C-18	C-19	C-1'	C-4'	C-5'	C-6'	C-7'	C-8'	C-9'	C-10'
A15	32.3	31.5	95.7	76.2	12.1	11.9	61.5	38.7	129.0	125.6	126.3	123.7	133.7	131.5
B15	32.3	31.4	95.7	76.0	16.5	11.9	61.5	38.6	129.0	125.6	126.3	123.7	133.6	131.4
C15	32.3	31.4	95.7	75.9	12.1	11.9	61.6	38.6	129.0	125.6	126.3	123.7	133.6	131.4
D15	32.3	31.5	95.7	76.1	12.3	11.9	61.5	38.6	129.0	125.6	126.3	123.7	133.7	131.5

Tabla 7. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los espirocetales esteroidales **16** (δ , ppm).

Producto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-18	C-19	C-1'	C-4'	C-5'	C-6'	C-7'	C-8'	C-9'
A16	45.2	40.0	20.6	111.1	77.7	12.0	12.5	70.3	139.7	121.2	127.6	128.3	121.1	143.7
B16	45.1	40.1	20.5	111.0	77.4	16.4	12.5	70.2	139.7	121.1	127.6	128.4	121.1	143.6
C16	45.1	39.4	20.5	111.1	77.4	12.0	12.5	70.3	139.7	121.1	127.6	128.4	121.1	143.6
D16	45.2	39.9	20.6	111.1	77.6	12.1	12.5	70.3	139.7	121.2	127.6	128.3	121.1	143.7

La configuración del centro espirocetálico en cada compuesto se pudo establecer mediante la observación de los efectos NOE, en todos los casos el espirocetal es el anómero más estable al tener el oxígeno bencílico en posición axial (Figura 9).

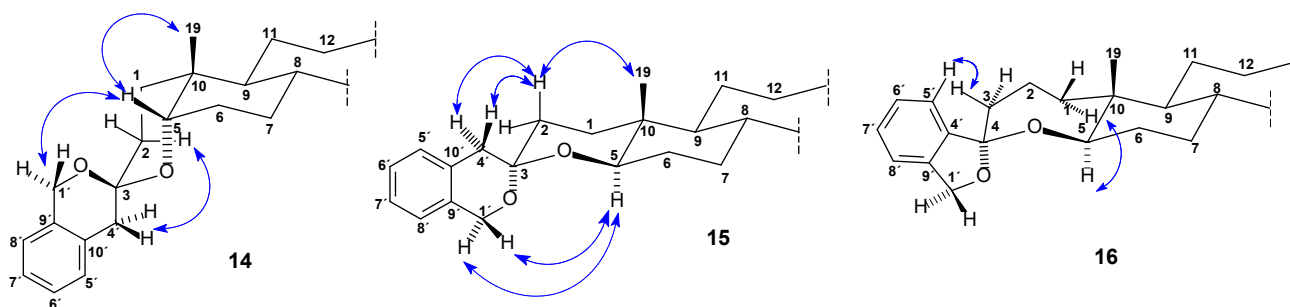


Figura 9. Correlaciones NOE observadas en los espirocetales benzoanillados obtenidos

Se obtuvieron cristales adecuados para estudios de DRX de monocristal en algunos de los productos intermedios y finales, lo que corroboró las estructuras propuestas mediante RMN (Figuras 10-14).

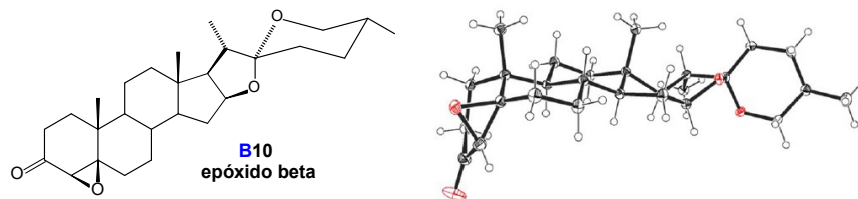


Figura 10. Diagrama ORTEP de la estructura cristalina del epóxido beta **10** derivado de la diosgenina (**B**) con los elipsoides térmicos trazados al 30% de probabilidad

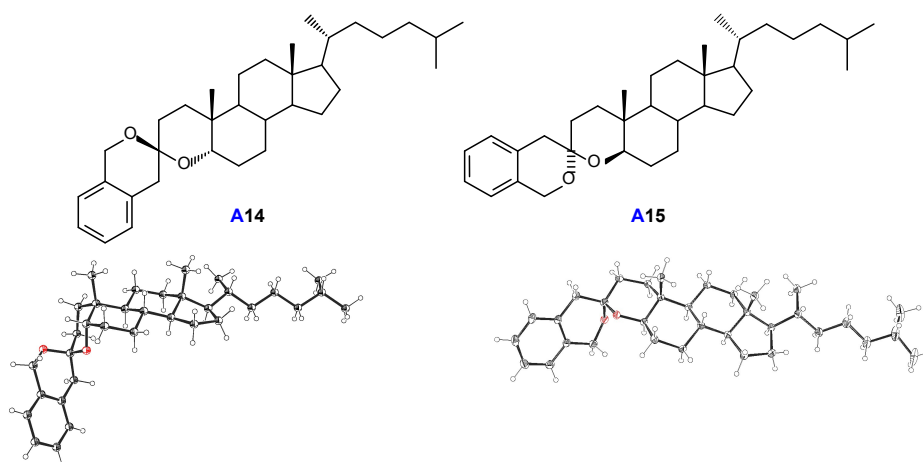


Figura 11. Diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de dos espirocetales derivados del colesterol (**A**) con los elipsoides térmicos trazados al 30% de probabilidad

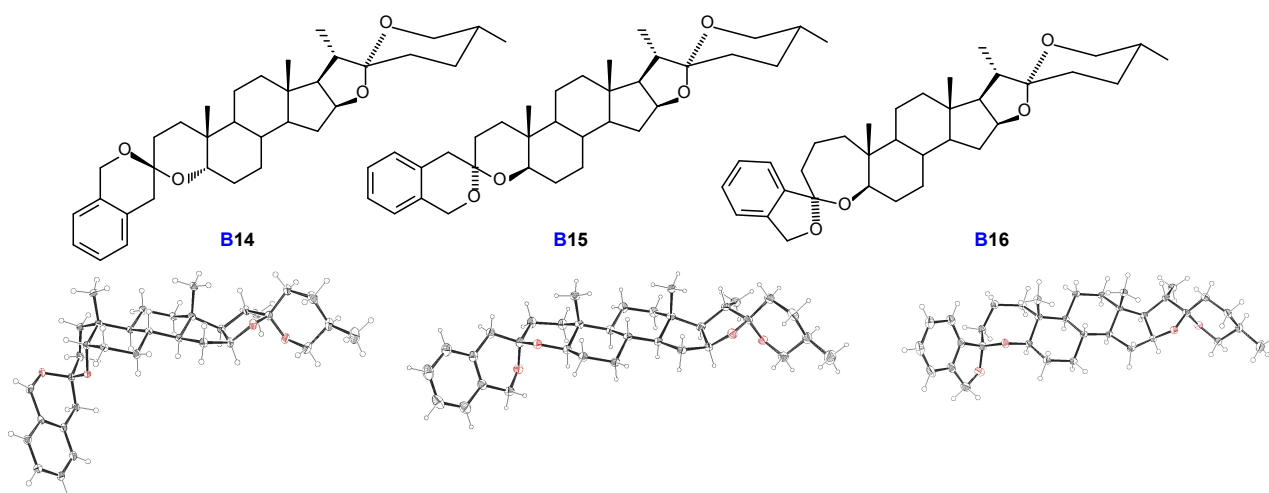


Figura 12. Diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de los espirocetales derivados de la diosgenina (**B**) con los elipsoides térmicos trazados al 30% de probabilidad

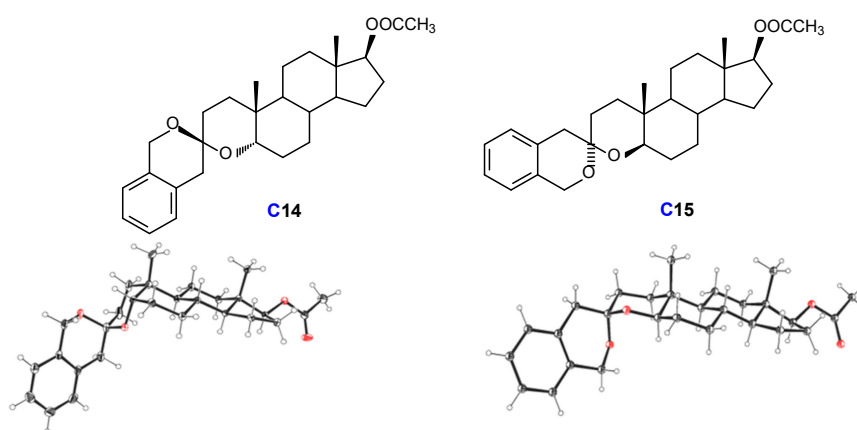


Figura 13. Diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de dos espirocetales derivados del acetato de testosterona (**C**) con los elipsoides térmicos trazados al 30% de probabilidad

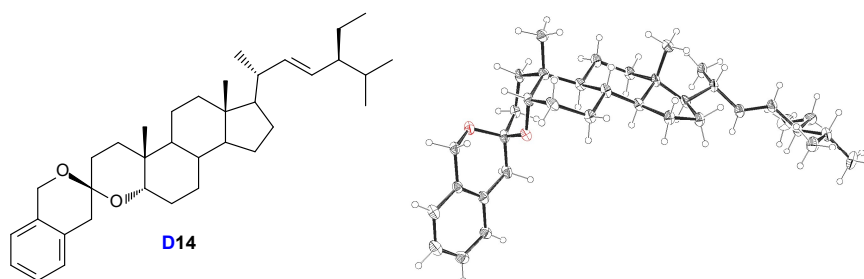


Figura 14. Diagrama ORTEP de la estructura cristalina de un espirocetal derivado del estigmasterol (**D**) con los elipsoides térmicos trazados al 30% de probabilidad

3.1.1. Evaluación de la actividad anticancerígena

Los espirocetales **A14-16**, **B14-16** y **C14-16** fueron estudiados en colaboración con el grupo de investigación del Dr. Ignacio Camacho, para que sus efectos citotóxicos fueran evaluados sobre células U251 derivadas de glioblastoma humano y células T47D derivadas de cáncer de mama humano a diferentes concentraciones (1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 μ M y 10 μ M). Se observó que en todos los casos la concentración más alta (10 μ M) de los compuestos evaluados disminuyó el número de células en comparación con el vehículo (DMSO) después de cinco días. Todos los compuestos probados fueron efectivos a concentraciones micromolares (Tabla 8). El compuesto **A16** fue el más citotóxico, teniendo en cuenta sus efectos en ambas líneas celulares (Figura 15).

Tabla 8. Valores de IC_{50} (μ M) obtenidos a partir del ensayo de exclusión con azul tripán en células U251 y T47D después de cinco días de tratamiento.

Compuesto	A14	A15	A16	B14	B15	B16	C14	C15	C16
Células U251									
IC_{50} (μ M)	9.55	6.47	8.53	>50	>50	8.06	>50	>50	20.23
Células T47D									
IC_{50} (μ M)	14.80	13.45	7.09	*	*	17.90	*	*	10.70

* Ensayo descartado para células T47D debido a la baja citotoxicidad del compuesto en células U251.

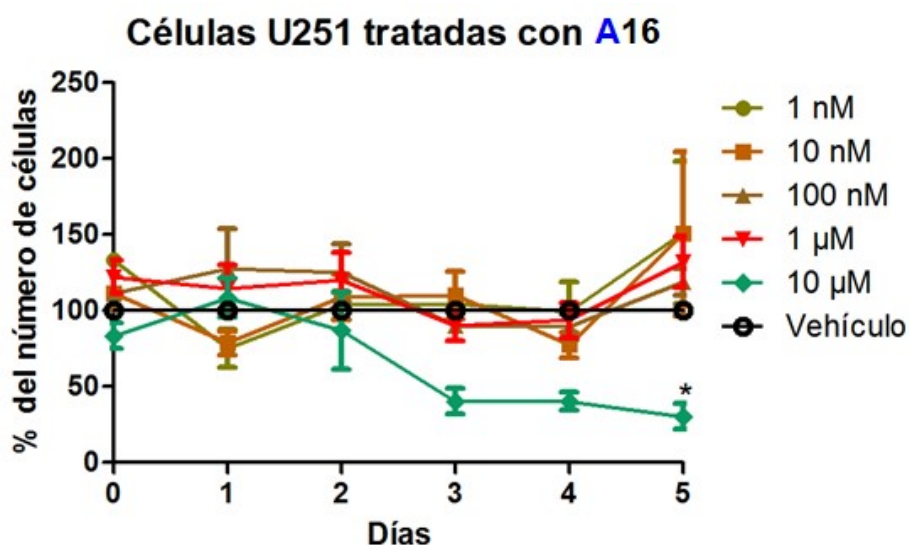


Figura 15. Porcentaje de número de células de la línea U251 derivadas de glioblastoma humano tratadas con distintas concentraciones del compuesto **A16** y vehículo (DMSO 1%) durante 5 días. Se observan diferencias significativas (* $P < 0.05$) a partir del quinto día de tratamiento cuando las células fueron tratadas con 10 μM del compuesto en comparación con el control (vehículo). Los resultados están expresados como la media \pm E.E.M. (error estándar de la media) ($n=3$).

Para determinar si la disminución en el número de células tratadas con los compuestos sintetizados fue causada por la inhibición de la proliferación celular, se realizó un ensayo de incorporación de BrdU en las células U251 tratadas durante 4 días con el compuesto **A16** que presentó mayor citotoxicidad. Los resultados muestran que **A16** (10 μM) redujo la proliferación de estas células hasta en un 38% en comparación con el vehículo (DMSO) (Figura 16), lo cual indica que los compuestos sintetizados disminuyen la capacidad de proliferación celular en células derivadas de tumores humanos.

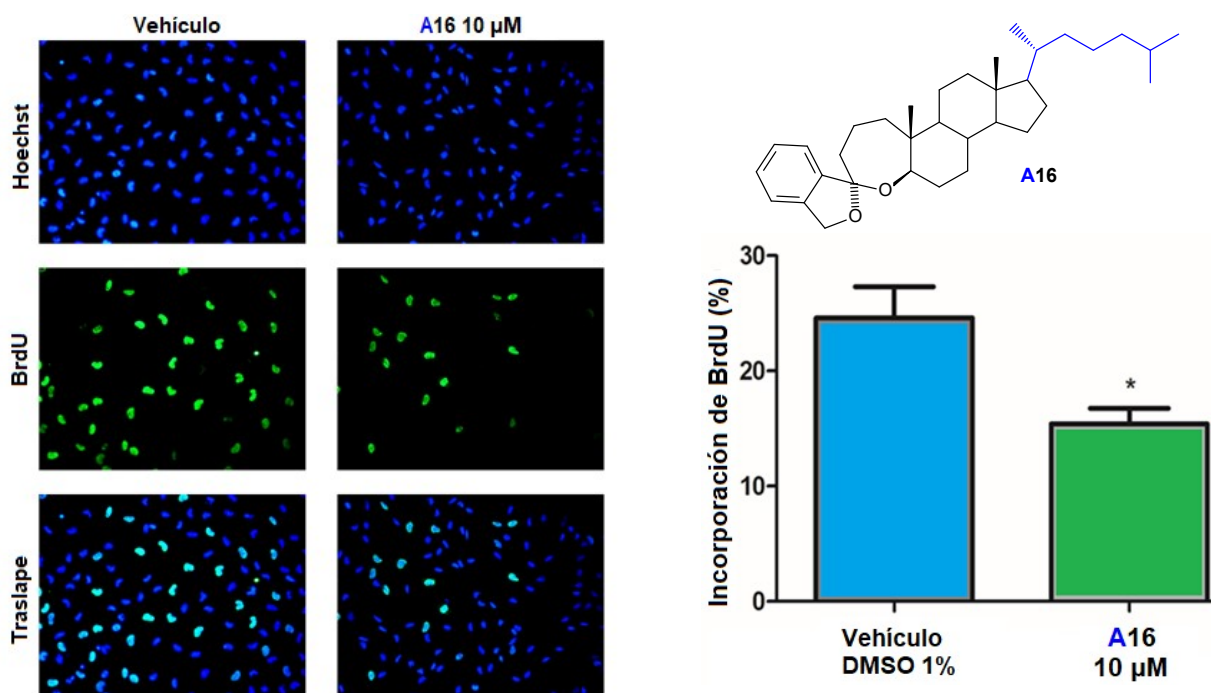


Figura 16. Ensayo de incorporación de BrdU. El número de células BrdU positivas se determinó como un porcentaje del número total de células teñidas con el colorante nuclear Hoechst. Los resultados se muestran como la media \pm E.E.M., $n=3$; * $p < 0.05$ vs. Vehículo.

3.2. Dímeros espirocetálicos esteroidales

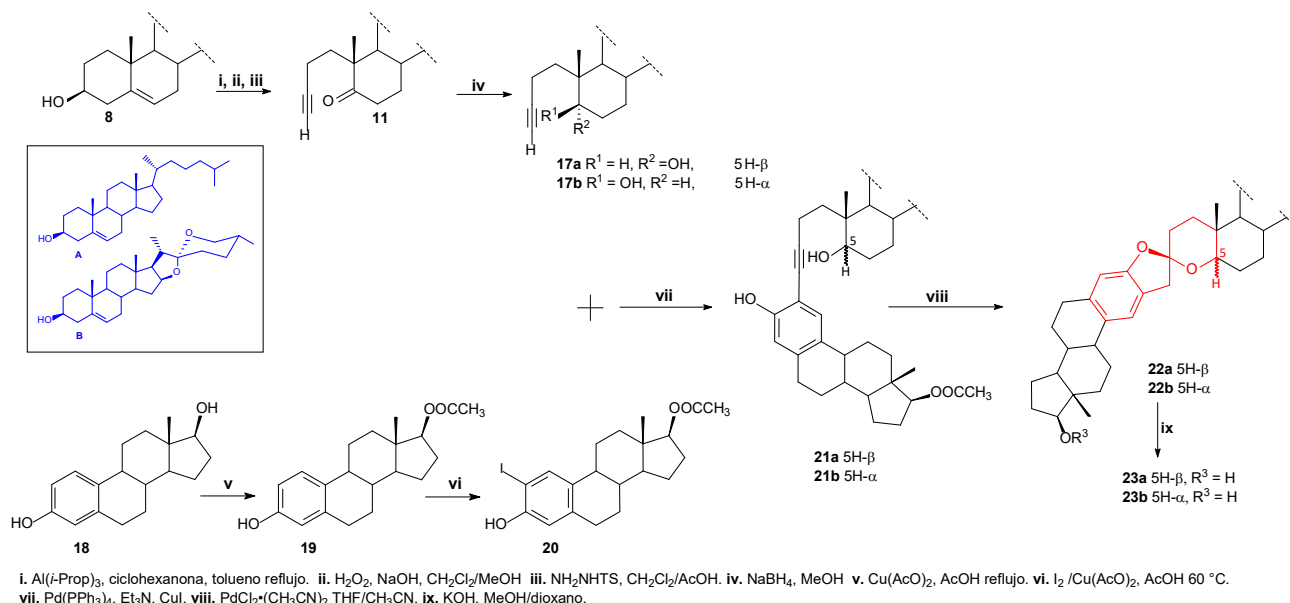
Se aplicó la metodología de la sección anterior a la síntesis de dímeros espirocetálicos con un fragmento de estradiol (**18**) y otro de colesterol (**A**) o diosgenina (**B**), según el Esquema 5.

La síntesis convergente consta de la obtención de dos materias primas por separado: 1) la preparación de la alquinona **11** derivada del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**), seguida de la reducción para obtener, en buenos rendimientos, los alquinoles **17a** y **17b** que fueron separados mediante cromatografía y 2) la acetilación selectiva del hidroxilo en C-17 del estradiol (**18**) con $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ en ácido acético con muy buen rendimiento, y su posterior yodación en C-2 con I_2 y $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ en ácido acético para obtener el intermediario **20** en buen rendimiento.

Los alquinoles **17a** y **17b** fueron acoplados mediante una reacción de Sonogashira catalizada por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ con el compuesto yodado **20**, para generar los respectivos alquindioles **21a** y **21b**, en rendimientos que van de muy buenos a regulares. Los alquindioles fueron sometidos a condiciones de cicloisomerización catalizada por $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ en THF/acetonitrilo para obtener los espirocetales diméricos **22a** y **22b**, en buenos rendimientos, que fueron saponificados para obtener los productos finales **23a** y **23b** en rendimientos que van de los excelentes a los cuantitativos.

Con esta metodología fue posible obtener cuatro dímeros híbridos derivados del estradiol (**18**) donde dos son derivados del colesterol (**A**) y dos son derivados de la diosgenina (**B**) (Tabla 9).

Los compuestos intermediarios así como los finales fueron caracterizados mediante técnicas de RMN mono- y bidimensionales.



Esquema 5. Síntesis de dímeros híbridos espirocéticos

Tabla 9. Rendimientos de las reacciones para la síntesis de dímeros híbridos espirocéticos.

Cadena lateral	vii. Acoplamiento de Sonogashira	viii. Espirocetalización	ix. Saponificación
A	21a (58.8 %)	22a (73.1 %)	23a (100 %)
	21b (80.8 %)	22b (76.2 %)	23b (94.8 %)
B	21a (44.7 %)	22a (74.4 %)	23a (96.0 %)
	21b (57.7 %)	22b (88.0 %)	23b (92.6 %)

En RMN ¹H se observaron las señales asociadas a los protones de los metilos 18 y 19 del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**), las correspondientes al metilo 18' del estradiol y a las diferentes cadenas laterales de los núcleos esteroidales de los espirocetales **23a** y **23b**. También, se observan las señales asociadas a los protones H-1' y H-4' que evidencian la presencia del anillo aromático así como las asociadas a los protones bencílicos H-4 que forman parte de la subestructura espirocética (Tabla 10, Figura 16).

Tabla 10. Principales señales de ¹H de los espirocetales esteroidales híbridos (δ, ppm).

Cadena lateral	Compuesto	Esteroides		Espirocetal				Estradiol	
		H-18	H-19	H-4 pro-R	H-4 pro-S	H-1'	H-4'	H-17'	H-18'
A	23a	0.67 s	0.89 s	3.00 d	3.11 d	7.09 s	6.51 s	3.75-3.70 m	0.77 s
	23b	0.66 s	0.95 s	3.01 d	3.10 d	7.10 s	6.53 s	3.78-3.70 m	0.77 s
B	23a	0.80-0.77 m	0.90 s	3.01 d	3.12 d	7.10 s	6.51 s	3.72 t	0.76 s
	23b	0.77 s	0.98-0.95 m	3.01 d	3.10 d	7.09 s	6.52 s	3.80-3.67 m	0.77 s

El esqueleto esteroide de los espirocetales obtenidos pudo verificarse en RMN ¹³C{¹H} por las señales de los metilos C-18 y C-19 del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**). La ausencia de las señales de los carbonos sp del alquino y la aparición de una señal correspondiente al carbono espirocético C-3,

indica que la cicloisomerización se llevó a cabo. Adicionalmente, las correspondientes señales de los carbonos C-1' al C-5', C-10', C-17' y C-18', indican la presencia del estradiol (Tabla 11, Figura 17).

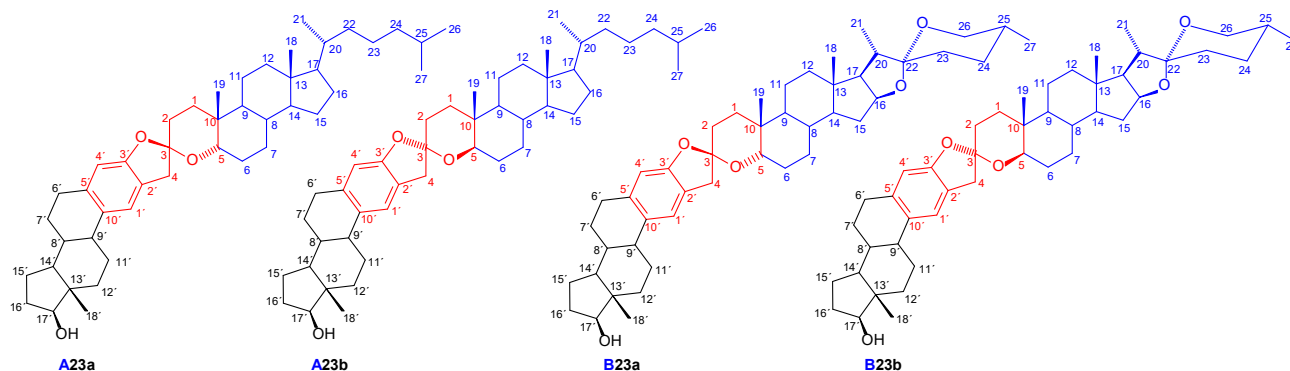


Figura 17. Numeración de los carbonos de los espirocetales híbridos obtenidos

Tabla 11. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los espirocetales esteroidales híbridos (δ , ppm).

Producto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-18	C-19	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-10'	C-17'	C-18'
A23a	30.2	30.2	110.3	42.9	75.9	12.0	20.9	121.8	123.6	156.4	109.4	136.2	132.1	82.0	11.1
A23b	33.0	31.0	110.1	42.8	77.7	12.1	11.9	121.7	123.5	156.4	109.5	136.3	132.3	81.9	11.0
B23a	30.2	30.2	110.3	42.8	75.7	16.3	20.9	121.8	123.5	156.3	109.4	136.2	132.0	81.9	11.0
B23b	32.9	31.0	110.0	42.7	77.5	16.5	11.9	121.7	123.4	156.3	109.5	136.3	132.3	81.9	11.0

La configuración del centro espirocetálico presente en los dímeros híbridos sintetizados pudo establecerse siguiendo el principio del efecto anomérico, donde el oxígeno de la porción del estradiol se encuentra en posición axial en relación al oxígeno que forma parte del anillo A del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**).

Antes de enviar los productos finales al laboratorio donde se realizan las pruebas biológicas fue necesario hacer pruebas de solubilidad en DMSO. Desafortunadamente, todos los dímeros híbridos sintetizados resultaron insolubles en este disolvente por lo que las pruebas biológicas no han podido llevarse a cabo.

4. Conclusiones

Se desarrolló una metodología para la síntesis de espirocetales derivados de esteroides, cuyas reacciones claves catalizadas por Pd son un acoplamiento de Sonogashira y una cicloisomerización.

- Se diseñó y desarrolló una metodología basada en reacciones catalizadas con paladio para la preparación de derivados esteroidales portadores de la subestructura espirocetálica, obteniendo tres espirocetales derivados del colesterol (**A**), tres espirocetales derivados de la diosgenina (**B**), tres espirocetales derivados del acetato de testosterona (**C**) y tres espirocetales derivados del estigmasterol (**D**) (Figura 18).
- Se evaluó la actividad anticancerígena sobre dos diferentes células tumorales de los espirocetales derivados del colesterol **A14-16**, la diosgenina **B14-16** y la testosterona **C14-16**, siendo el más activo el compuesto **A16**.

Tabla 8. Valores de IC₅₀ (μM) obtenidos a partir del ensayo de exclusión con azul tripán en células U251 y T47D después de cinco días de tratamiento.

Compuesto	A14	A15	A16	B14	B15	B16	C14	C15	C16
Células U251									
IC ₅₀ (μM)	9.55	6.47	8.53	>50	>50	8.06	>50	>50	20.23
Células T47D									
IC ₅₀ (μM)	14.80	13.45	7.09	*	*	17.90	*	*	10.70

* Ensayo descartado para células T47D debido a la baja citotoxicidad del compuesto en células U251.

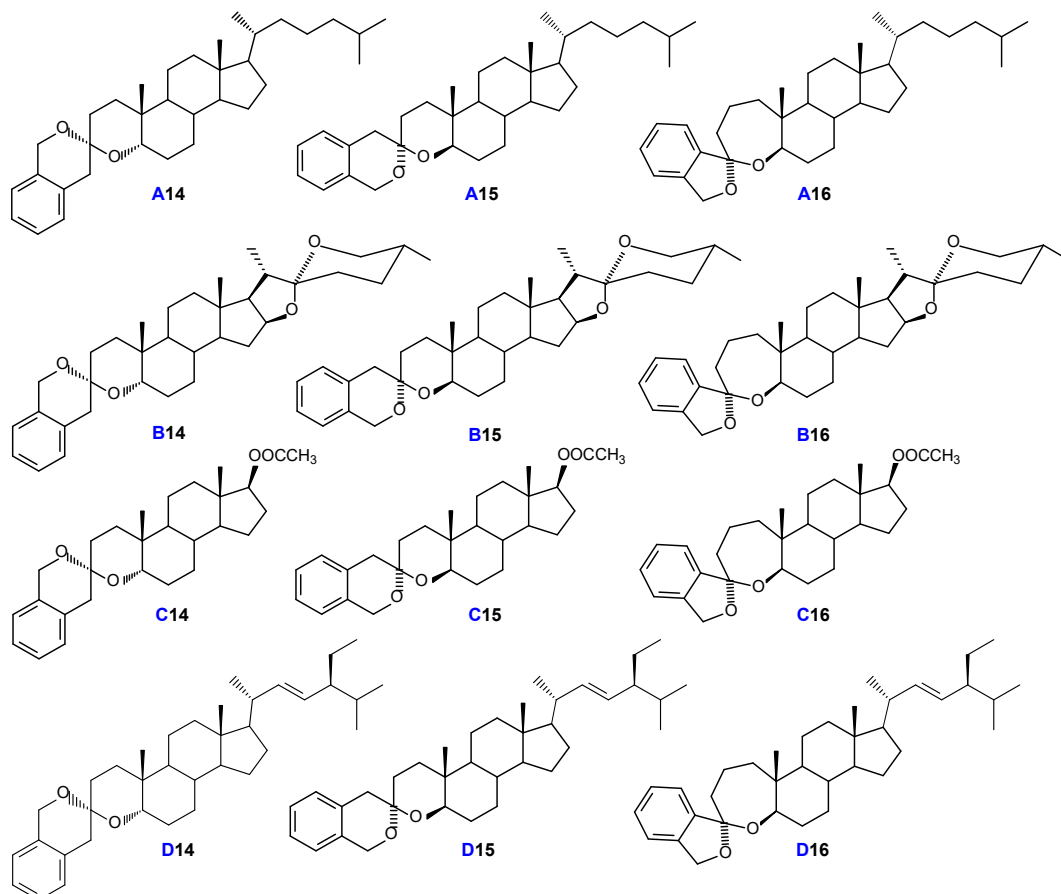


Figura 18. Derivados espirocetólicos benzoanillados obtenidos

- Se aplicó la metodología desarrollada a la obtención de dímeros espirocetólicos híbridos derivados del estradiol (**18**) y del colesterol **A23a-b** o la diosgenina **B23a-b** (Figura 19). Estos productos resultaron ser insolubles en DMSO, lo que ha imposibilitado la medición de sus efectos citotóxicos sobre células cancerosas.

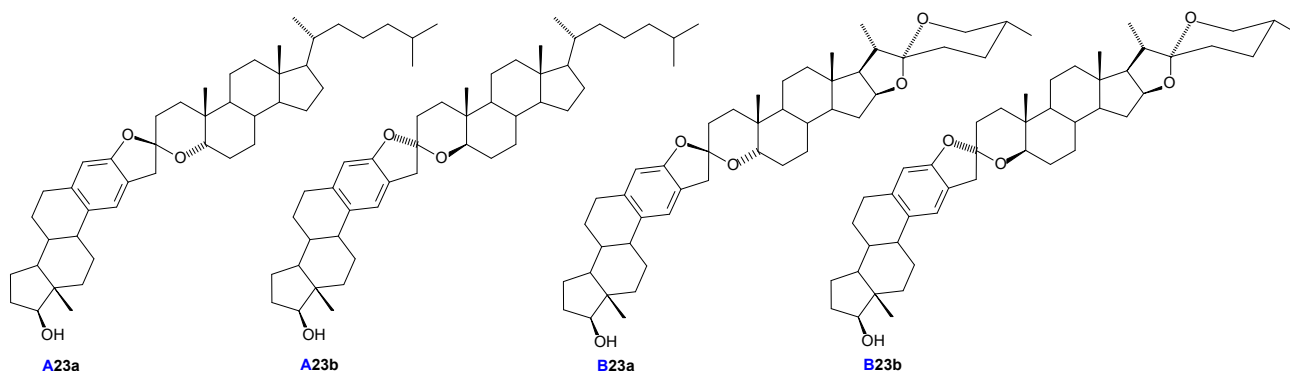


Figura 19. Dímeros híbridos espirocetálicos obtenidos

- Se caracterizaron mediante técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mono- y bidimensionales cada uno de los intermediarios y los productos finales obtenidos.
- Fue posible obtener cristales adecuados para experimentos de DRX de monocristal de algunos de los compuestos, lo que permitió corroborar las estructuras propuestas mediante RMN.

5. Perspectivas

- ⇒ Se evaluará la actividad anticancerígena en diferentes células tumorales de los espirocetales derivados del estigmasterol **D14-16**.
- ⇒ Se diseñarán y desarrollarán metodologías para la obtención de espirocetales esteroidales con diferentes sustituyentes sobre la subestructura espirocetálica y se evaluará la actividad anticancerígena de los mismos.

6. Bibliografía

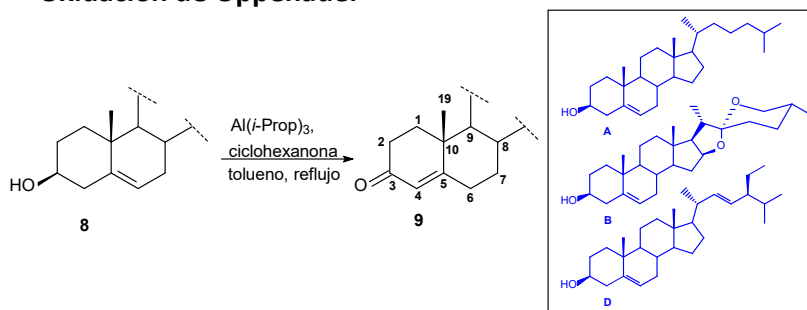
1. a) Perron, F.; Albizati, K. F. Chemistry of spiroketals. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617-1661. b) Aho, J.E.; Pihko, P. M.; Rissa, T.K. Nonanomeric spiroketals in natural products: structures, sources, and synthetic strategies. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406-4440.
2. Mori, K.; Sasaki, M.; Tamada, S.; Suguro, T.; Masuda, S. Synthesis of optically active 2-ethyl-1,6-dioxaspiro[4,4]nonane (chalcogran), the principal aggregation pheromone of *Pityogenes chalcographus* (L). *Tetrahedron* **1979**, *35*(13), 1601-1605.
3. Marjanovic, J.; Kozmin, S. A. Spirofungin A: stereoselective synthesis and inhibition of isoleucyl-tRNA synthetase. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8854-8857.
4. a) Sarker, S.; Nahar, L., Editores. *Steroid Dimers: Chemistry and Applications in Drug Design and Delivery*. John Wiley & Sons, United Kingdom, **2012**, pp. 1-2. b) Guo, C.; LaCour, T. G.; Fuchs, P. L. On the relationship of OSW-1 to the cephalostatins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 419-424.
5. a) Mead, K. T.; Brewer, B. N. Strategies in spiroketal synthesis revisited: recent applications and advances. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 227-256. b) Rizzacasa, M. A.; Pollex, A. The hetero-Diels-Alder approach to spiroketals. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1053-1059. c) Sperry, J.; Liu, Y.-C.; Brimble, M. Synthesis of natural products containing spiroketals via intramolecular hydrogen abstraction. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 29-38.

6. a) Utimoto, K. Palladium catalyzed synthesis of heterocycles. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55* (11), 1845-1852. b) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. Transition-metal-catalyzed addition of heteroatom-hydrogen bonds to alkynes. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079-3159. c) Liu, B.; De Brabander, J. K. Metal-catalyzed regioselective oxy-functionalization of internal alkynes: an entry into ketones, acetals, and spiroketals. *Organic Letters*, **2006**, *8*(21), 4907-4910. d) Tlais, S. F.; Dudley, G. B. A gold-catalyzed alkyne-diol cycloisomerization for the synthesis of oxygenated 5,5-spiroketals. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 570-577. e) Selvaratnam, S.; Ho, J. H. H.; Huleatt, P. B.; Messerle, B. A.; Chai, C. L. L. Highly efficient catalytic routes to spiroketal motifs. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 1125-1127. f) Ho, J. H. H.; Hodgson, R.; Wagler, J.; Messerle, B. A. Highly efficient Rh(I) and Ir(I) single and dual metal catalysed dihydroalkoxylation reactions of alkyne diols. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 4062-4069.
7. Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*. Segunda Edición, University Science Books, Sausalito, **1999**.
8. a) Deslongchamps, P.; Rowan, D. D.; Pothier, N.; Sauvé, G.; Saunders, J. K. 1,7-Dioxaspiro[5,5]undecanes. An excellent system for the study of stereoelectronic effects (anomeric and exo-anomeric effects) in acetals. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1105-21. b) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*. Springer-Verlag, Berlin, **1983**, pp. 1-32. c) Thatcher, G. R. J. *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*. ACS Symposium Series, Washington D. C. **1993**, pp. 1-13. d) Wiberg, K. B.; Bailey, W. F.; Lambert, K. M.; Stempel, Z. D. The anomeric effect: it's complicated. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5242-5255.
9. Favre, S.; Vogel, P.; Gerber-Lemaire, S. Recent synthetic approaches toward non-anomeric spiroketals in natural products. *Molecules* **2008**, *13*, 2570-2600.
10. a) Green, J. C.; Burnett, G. L.; Pettus, T. R. R. New strategies for natural products containing chroman spiroketals. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*(7), 1621-1631. b) Sperry, J.; Wilson, Z. E.; Rathwell, D. C. K.; Brimble, M. A. Isolation, biological activity and synthesis of benzannulated spiroketal natural products. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1117-1137. c) Barluenga, J.; Mendoza, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1644-1647.
11. Ramos-Enríquez, M. A.; Medina-Campos, O. N.; Pedraza-Chaverri, J.; Iglesias-Arteaga, M. A. Synthesis and radical scavenger properties of novel spirochromenes derived from steroid sapogeninas. *Steroids* **2015**, *98*, 132-137.
12. a) Labra-Vázquez, P.; Galano, A.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. Unambiguous assignment of ¹³C NMR signals in epimeric 4,5-epoxy-3-oxo-steroids assisted by X-ray diffraction and gauge invariant atomic orbitals calculation of absolute isotropic shieldings. *Arkivoc* **2013**, *iv*, 107-125. b) Labra-Vázquez, P.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. Synthesis, crystal structure and NMR assignments of 17β-acetoxi-4,5-secoandrost-3-yn-5-one. *J. Chem. Crystallogr.* **2013**, *43*, 605-609.
13. Iglesias-Arteaga, M. A.; Pérez Martínez, C. S.; Perez-Gil, R.; Coll-Manchado, F. ¹³C and ¹H NMR spectra of synthetic (25*R*)-5α-spirostanes. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 48-49.
14. Horiuchi, C. A.; Haga, A.; Satoh, J. Y. Novel regioselective iodination of estradiol 17β-acetate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2459-2462.

7. Parte experimental

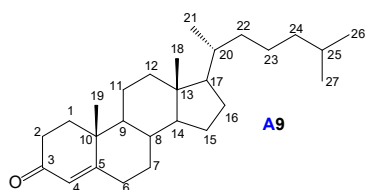
7.1. Espirocetales esteroidales benzoanillados

7.1.1. Oxidación de Oppenauer



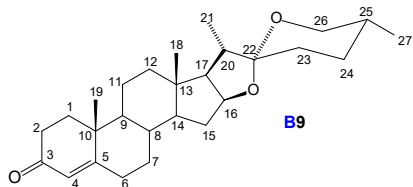
Esquema 6. Procedimiento general para la reacción de Oppenauer

Procedimiento general: De una disolución del esteroide (24 mmol) en tolueno (160 mL) y ciclohexanona (20 mL) se destilaron 10 mL, se adicionó isopropóxido de aluminio (1.47 g, 7.2 mmol) y la mezcla se refluó por tres horas. Concluida la reacción la mezcla se vertió sobre una disolución de 10 g de tartrato de sodio y potasio en agua (200 mL). Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con agua (3x50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía con una columna empacada con sílica gel.



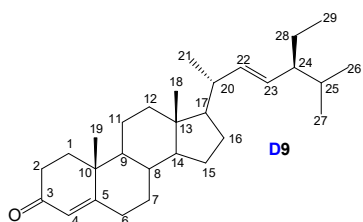
Colestan-4-en-3-ona (A9): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la oxidación de Oppenauer con 28.0 g, 72.41 mmol de colesterol (A). Rendimiento: 23.9 g, 62.13 mmol, 85.8 %; p. f. 79.5-80.5 °C (metanol). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 5.71 (s, 1H, H-4), 2.42–2.36 (m, 2H, H-2), 1.17 (s, 3H, H-19), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21), 0.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H, H-26), 0.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H, H-27), 0.69 (s, 3H, H-18).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 35.6 C-1, 34.0 C-2, 199.6 C-3, 123.7 C-4, 171.6 C-5, 32.9 C-6, 32.0 C-7, 35.6 C-8, 53.8 C-9, 38.6 C-10, 21.0 C-11, 39.6 C-12, 42.3 C-13, 55.8 C-14, 23.8 C-15, 28.1 C-16, 56.0 C-17, 11.9 C-18, 17.4 C-19, 35.7 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.1 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27.



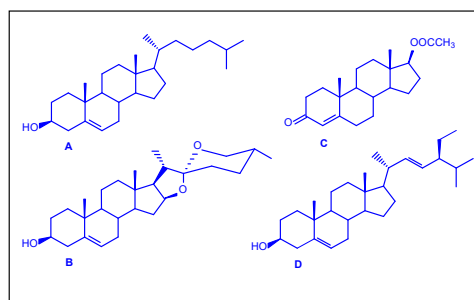
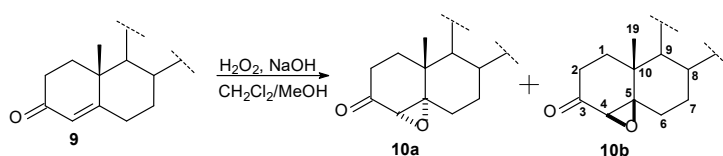
(25R)-Spirost-4-en-3-ona (B9): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la oxidación de Oppenauer. Rendimiento: 8.63 g, 20.95 mmol, 87.3 %; p. f. 189.1-190.6 °C (acetato de etilo/hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-4), 4.38 (ddd, $J = 8.8, 7.5, 6.3$ Hz, 1H, H-16), 3.45 (ddd, $J = 11.4, 4.9, 2.0$ Hz, 1H, H-26 ec.), 3.34 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-26 ax.), 1.18 (s, 3H, H-19), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-21), 0.80 (s, 3H, H-18), 0.77 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-27). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 33.6 C-1, 33.9 C-2, 199.4 C-3, 123.9 C-4, 171.1 C-5, 32.7 C-6, 32.1 C-7, 34.1 C-8, 53.7 C-9, 38.6 C-10, 20.7 C-11, 39.6 C-12, 40.3 C-13, 55.6 C-14, 31.6 C-15, 80.7 C-16, 61.9 C-17, 16.3 C-18, 17.33 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.7 C-24, 30.2 C-25, 67.0 C-26, 17.1 C-27.



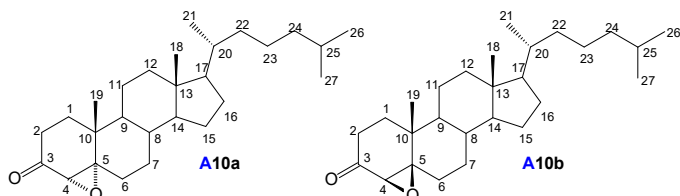
Estigmast-4,22-dien-3-ona (D9): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la oxidación de Oppenauer. Rendimiento: 8.43 g, 20.52 mmol, 85.5 %; p. f. 126.1-127.0 °C (acetato de etilo). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 5.71 (s, 1H, H-4), 5.14 (dd, $J = 15.2, 8.5$ Hz, 1H, H-22), 5.01 (dd, $J = 15.2, 8.6$ Hz, 1H, H-23), 1.17 (s, 3H, H-19), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-21), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-27), 0.80-0.89 (m, 6H, H-26 y H-29), 0.72 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 35.7 C-1, 34.0 C-2, 199.5 C-3, 123.7 C-4, 171.6 C-5, 32.9 C-6, 32.0 C-7, 35.6 C-8, 53.8 C-9, 38.6 C-10, 21.0 C-11, 39.5 C-12, 42.3 C-13, 55.9 C-14, 24.2 C-15, 28.8 C-16, 56.0 C-17, 12.1 C-18, 17.4 C-19, 40.4 C-20, 21.1 C-21, 138.1 C-22, 129.4 C-23, 51.2 C-24, 31.9 C-25, 21.1 C-26, 19.0 C-27, 25.4 C-28, 12.2 C-29. **HRMS (APCI):** m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}$ 411.36269; observado 411.35665.

7.1.2. Epoxidación



Esquema 7. Procedimiento general para la reacción de epoxidación

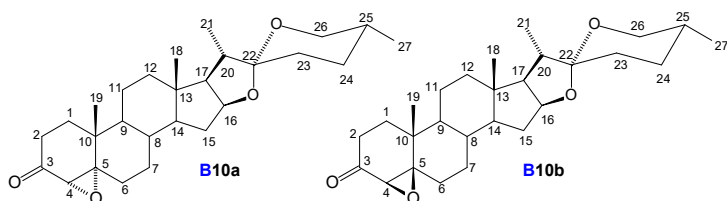
Procedimiento general: A una disolución de la cetona α,β -insaturada (20.0 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se adicionaron en el siguiente orden: 100 mL de metanol, 5.6 mL de una disolución al 10% p/v de NaOH y 11.2 mL de una disolución al 30% de H_2O_2 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 72 horas. Se adicionó agua (100 mL) y se evaporaron los disolventes al vacío hasta la aparición de un sólido blanco que fue filtrado y lavado con agua para obtener la mezcla de epóxidos. Las aguas madres se extrajeron con acetato de etilo (3x75 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con agua (4x75 mL) y salmuera (40 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para obtener una cantidad adicional de los epóxidos.



4,5-epoxi-5 α -colestan-3-ona (A10a) y 4,5-epoxi-5 β -colestan-3-ona (A10b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la epoxidación utilizando 769.3 mg, 2.0 mmol de colest-4-en-3-ona (A9). Rendimiento: 733.0 mg, 1.83 mmol, 91.5 % de una mezcla 1/3.92

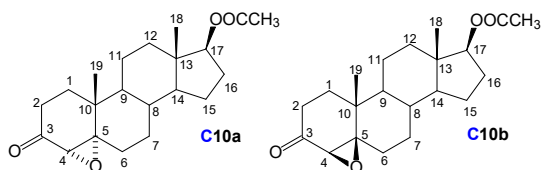
de los epóxidos cuya separación permitió obtener las muestras analíticas. **4,5-epoxi-5 α -colestan-3-ona (A10a):** p. f. 118 °C (hexano/acetona). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 3.03 (s, 1H, H-4 β), 2.39 (ddd, $J = 19.7, 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H-2 α), 2.24 (dd, $J = 19.8, 7.2$ Hz, 1H, H-2 β), 1.05 (s, 3H H-19), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-26), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-27), 0.69 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 29.1 C-1, 33.1 C-2, 207.2 C-3, 62.9 C-4, 70.3 C-5, 29.8 C-6, 29.0 C-7, 35.4 C-8, 50.7 C-9, 36.7 C-10, 21.4 C-11, 39.7 C-12, 42.5 C-13, 55.6 C-14, 23.8 C-15, 28.2 C-16, 56.2 C-17, 12.0 C-18, 16.5 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.1 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.6 C-26,

22.8 C-27. **4,5-epoxi-5 β -colestan-3-ona (A10b)**: p. f. 118-119 °C (hexano/acetona). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm**: 2.96 (s, 1H, H-4 α), 2.28 (ddd, $J = 19.4, 5.9, 2.2$ Hz, 1H, H-2 α), 2.11 (dd, $J = 19.4, 6.6$ Hz, 1H, H-2 β), 1.14 (s, 3H, H-19), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-26), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-27), 0.68 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm**: 26.1 C-1, 32.6 C-2, 206.9 C-3, 62.7 C-4, 70.5 C-5, 29.9 C-6, 30.4 C-7, 35.0 C-8, 46.4 C-9, 37.2 C-10, 21.5 C-11, 39.4 C-12, 42.6 C-13, 55.8 C-14, 23.8 C-15, 28.0 C-16, 56.1 C-17, 12.0 C-18, 19.0 C-19, 35.7 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.1 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27.



(25R)-4,5-epoxi-5 α -spirostan-3-ona (B10a) y (25R)-4,5-epoxi-5 β -spirostan-3-ona (B10b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la epoxidación usando 8.2522 g, 20.0 mmol de (25R)-Spirost-4-en-3-ona (**B9**). Rendimiento: 6.46 g, 15.1

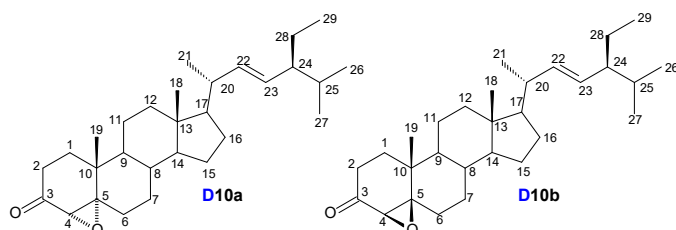
mmol, 75.4 % de una mezcla 1/3.7 de los epóxidos cuyos intentos de separación fueron infructuosos. La asignación de las señales de RMN para cada epímero en la mezcla se basó en nuestros datos reportados previamente para una serie de sapogeninas espiroásticas y 4,5-epoxi-esteroides epiméricos.¹²⁻¹³ **(25R)-4,5-epoxi-5 α -spirostan-3-ona (B10a) y (25R)-4,5-epoxi-5 β -spirostan-3-ona (B10b)**: **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm**: 4.38 (ddd, $J = 8.6, 7.5, 6.3$ Hz, H-16 **B10a** y **B10b**), 3.46 (ddd, $J = 11.0, 4.5, 2.1$ Hz, H-26 eq. **B10a** y **B10b**), 3.35 (m, 1H, H-26 ax. **B10a** y **B10b**), 3.02 (s, H-4 β , **B10a**), 2.96 (s, H-4 α , **B10b**), 1.15 (s, H-19 **B10b**), 1.06 (s, H-19 **B10a**), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, H-27 **B10a**), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, H-27 **B10b**), 0.78 (m, H-18 **B10a** y **B10b**, H-21 **B10a** y **B10b**). **(25R)-4,5-epoxi-5 α -spirostan-3-ona (B10a)**: **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm**: 29.1 C-1, 33.1 C-2, 206.9 C-3, 62.8 C-4, 70.0 C-5, 29.6 C-6, 29.1 C-7, 35.0 C-8, 50.7 C-9, 36.8 C-10, 21.2 C-11, 39.4 C-12, 40.4 C-13, 55.4 C-14, 31.7 C-15, 80.6 C-16, 62.1 C-17, 16.3 C-18, 16.5 C-19, 41.6 C-20, 14.4 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.8 C-24, 30.2 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27. **(25R)-4,5-epoxi-5 β -spirostan-3-ona (B10b)**: p.f. 199.7-201.3 °C (acetato de etilo). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm**: 26.1 C-1, 32.5 C-2, 206.7 C-3, 62.6 C-4, 70.2 C-5, 29.7 C-6, 30.5 C-7, 34.7 C-8, 46.5 C-9, 37.2 C-10, 21.3 C-11, 39.7 C-12, 40.6 C-13, 55.6 C-14, 31.7 C-15, 80.5 C-16, 62.0 C-17, 16.4 C-18, 19.0 C-19, 41.6 C-20, 14.4 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.8 C-24, 30.2 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27.



17 β -acetoxi-4,5-epoxi-5 α -androstan-3-ona (C10a) y 17 β -acetoxi-4,5-epoxi-5 β -androstan-3-ona (C10b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la epoxidación con 660.9 mg, 2.0 mmol de 17 β -Acetoxi-androstan-4-en-3-ona (**C9**). La mezcla cruda resultante de la epoxidación se

disolvió en piridina (5 mL) y anhídrido acético (1 mL) y se añadieron unos pocos cristales de DMAP y la mezcla se agitó durante 24 horas, se vertió en hielo H_2O (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4x50 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (8x40 mL), solución acuosa de CuSO_4 al 10%, agua (8x40 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para proporcionar la mezcla de los epóxidos. Rendimiento: 487.3 mg, 1.4 mmol, 70.3 % para la secuencia de epoxidación-reacetilación de la mezcla 1/3.3 de los epóxidos epiméricos cuya separación proporcionó las muestras analíticas de cada epóxido. **17 β -acetoxi-4,5-epoxi-5 α -androstan-3-ona (C10a)**: p. f. 160.0-162.0 °C (acetato de etilo). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm**: 4.60 (dd, $J = 9.2, 7.8$ Hz, 1H, H-17 α), 3.02 (s, 1H, H-4 β), 2.38 (1H, ddd, $J = 19.9, 7.4, 1.7$ Hz H-2 α), 2.24 (1H, dd, $J = 19.6, 7.7$ Hz, H-2 β), 2.01 (s, 3H, CH_3 acetilo), 1.05 (d, J

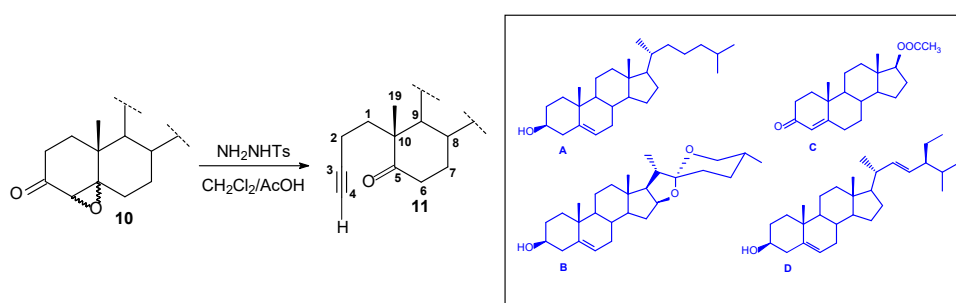
= 0.8 Hz, 3H, H-19), 0.81 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 29.0 C-1, 33.0 C-2, 206.6 C-3, 62.7 C-4, 69.9 C-5, 29.5 C-6, 28.4 C-7, 35.2 C-8, 50.6 C-9, 36.7 C-10, 21.1 C-11, 36.6 C-12, 42.5 C-13, 49.9 C-14, 23.4 C-15, 27.4 C-16, 82.4 C-17, 11.9 C-18, 16.5 C-19, 20.8 CH_3 acetilo, 170.9 C=O acetilo. **HRMS (EI, 70 eV):** m/z [M^+] calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 346.2139, observado 346.2132. **17 β -acetoxi-4,5-epoxi-5 β -androstan-3-ona (C10b):** p. f. 140.0-142.0 °C (acetato de etilo). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 4.57 (ddd, $J = 9.2, 7.7, 1.2$ Hz, 1H, H-17 α), 2.96 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H4 α), 2.28 (H-2 α), 2.12 (H-2 β), 2.02 (s, 3H, CH_3 acetilo), 1.14 (s, 3H, H-19), 0.80 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 26.1 C-1, 32.4 C-2, 206.4 C-3, 62.5 C-4, 70.0 C-5, 29.7 C-6, 29.8 C-7, 34.8 C-8, 46.4 C-9, 37.2 C-10, 21.1 C-11, 36.4 C-12, 42.6 C-13, 50.2 C-14, 23.4 C-15, 27.4 C-16, 82.4 C-17, 12.0 C-18, 18.9 C-19, 21.0 CH_3 acetilo, 171.0 C=O acetilo. **HRMS (EI, 70 eV):** m/z [M^+] calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 346.2139, observado 346.2127.



4,5-epoxi-5 α -estigmast-22-en-3-ona (D10a) y 4,5-epoxi-5 β -estigmast-22-en-3-ona (D10b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la epoxidación con 6.0 g, 14.06 mmol de estigmast-4,22-dien-3-ona (D9). Rendimiento: 5.785 g, 13.56 mmol, 94.6 % de la mezcla 1 /4.73 de los epóxidos epiméricos cuya

recristalización en hexano permitió obtener la muestra analítica de uno de ellos. **4,5-epoxi-5 β -estigmast-22-en-3-ona (D10b):** p. f. 123.1-124.2 °C (hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 5.14 (dd, $J = 15.2, 8.5$ Hz, 1H, H-22), 5.01 (dd, $J = 15.2, 8.6$ Hz, 1H, H-23), 2.96 (s, 1H, H-4), 1.14 (s, 3H, H-19), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-20), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-27), 0.82 – 0.77 (m, 6H, H-26 y H-29), 0.70 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 26.1 C-1, 32.5 C-2, 206.9 C-3, 62.7 C-4, 70.3 C-5, 29.9 C-6, 30.4 C-7, 35.0 C-8, 46.5 C-9, 37.2 C-10, 21.5 C-11, 39.3 C-12, 42.5 C-13, 55.9 C-14, 24.2 C-15, 28.8 C-16, 55.9 C-17, 12.2 C-18, 18.9 C-19, 40.4 C-20, 21.1 C-21, 138.1 C-22, 129.5 C-23, 51.2 C-24, 31.8 C-25, 19.0 C-26, 21.1 C-27. 25.4 C-28, 12.2 C-29. **HRMS (APCI):** m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_2$ 427.357606; observado 427.34761.

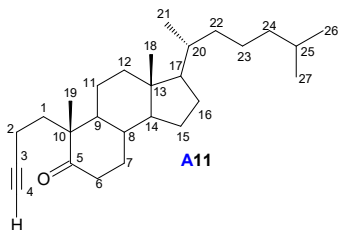
7.1.3. Fragmentación de Eschenmoser-Tanabe



Esquema 8. Procedimiento general para la fragmentación de Eschenmoser-Tanabe

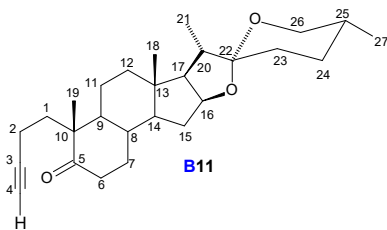
Procedimiento general: A una disolución de la mezcla diastereomérica de epóxidos (5.0 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOH}$ 1:1 (80 mL) se le adicionó *p*-toluensulfonilhidrazida (1.024 g, 5.5 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas y se vertió en una disolución concentrada de NaCl (150 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (4x50 mL), disolución acuosa al 10 % de NaHCO_3

(6x50 mL), agua (2x20 mL), salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron. El crudo obtenido fue purificado en una columna empacada con sílica gel empleando hexano/acetato de etilo como eluyente para obtener la alquinona.



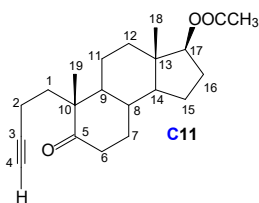
4,5-secocolest-3-in-5-ona (A11): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la fragmentación de Eschenmoser-Tanabe. Rendimiento: 1.53 g, 3.98 mmol, 79.6 %; aceite transparente. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 2.51 (td, *J* = 14.5, 6.4 Hz, 1H, H-6β), 2.25 (ddd, *J* = 14.5, 4.5, 2.3 Hz, 1H, H-6α), 1.92 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-4), 2.12 (m, 2H, H-2) 1.08 (s, 3H, H-19), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-21), 0.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, H-26), 0.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, H-27), 0.72 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:**

33.6 C-1, 13.7 C-2, 85.1 C-3, 67.9 C-4, 214.7 C-5, 38.2 C-6, 31.2 C-7, 34.8 C-8, 47.4 C-9, 50.7 C-10, 21.5 C-11, 39.3 C-12, 42.5 C-13, 55.8 C-14, 23.8 C-15, 28.1 C-16, 56.0 C-17, 12.0 C-18, 20.6 C-19, 35.7 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.8 C-26, 22.5 C-27.



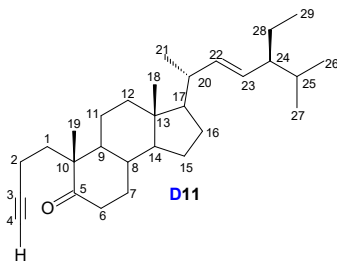
(25R)-4,5-Secoepirost-3-in-5-ona (B11): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la fragmentación de Eschenmoser-Tanabe. Rendimiento: 1.55 g, 3.76 mmol, 75.2 %; p. f. 148.1-149.6 °C (acetato de etilo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 4.40 (ddd, *J* = 8.6, 7.5, 6.3 Hz, 1H, H-16), 3.46 (ddd, *J* = 11.0, 4.6, 2.0 Hz, 1H, H-26 ec.), 3.35 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 1H, H-26 ax.), 2.53 (td, *J* = 14.4, 6.1 Hz, 1H, H-6 ax.), 2.27 (ddd, *J* = 14.7, 4.5, 2.1 Hz, 1H, H-6 ec.), 2.10 (m, 2H, H-2), 1.92

(m, 1H, H-4), 1.09 (s, 3H, H-19), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-21), 0.83 (s, 3H, H-18), 0.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-27). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 33.5 C-1, 13.7 C-2, 85.0 C-3, 68.0, C-4, 214.2 C-5, 38.0 C-6, 31.2 C-7, 34.5 C-8, 47.3 C-9, 50.7 C-10, 21.3 C-11, 39.3 C-12, 40.5 C-13, 55.6 C-14, 31.8 C-15, 80.4 C-16, 62.0 C-17, 16.4 C-18, 20.6 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.6 C-23, 28.8 C-24, 30.2 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27. **HRMS (ESI):** m/z [M+H⁺] calculado para C₂₇H₄₁O₃ 413.3056; observado 413.3064.



17β-acetoxi-4,5-secoandrost-3-in-5-ona (C11): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la fragmentación de Eschenmoser-Tanabe con 2.0 g, 5.77 mmol de la mezcla epimérica de epóxidos **C10**. Rendimiento: 1.2395 g, 3.75 mmol, 65.0 %; p. f. 90.7-92.5 °C (acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 4.59 (dd, *J* = 9.2, 7.8 Hz, 1H, H-17), 2.51 (ddd, *J* = 14.5, 6.3, 6.3 Hz, 1H, H-6 ax.), 2.26 (ddd, *J* = 14.7, 4.5, 2.4 Hz, 1H, H-6 ec.), 1.91 (m, 1H, H-4), 2.03 (s, 3H, CH₃

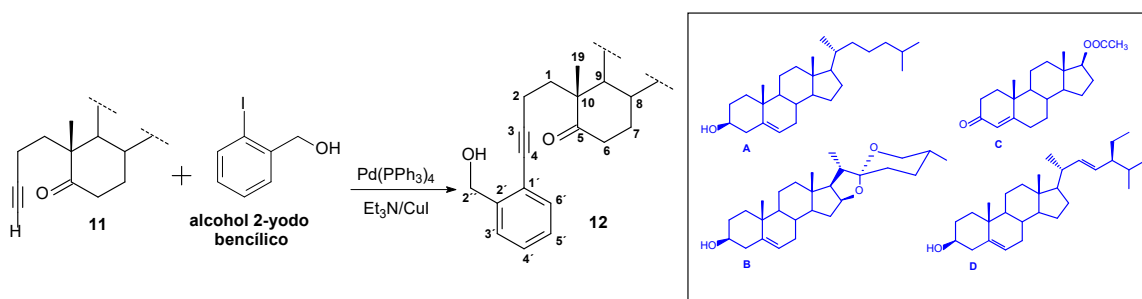
acetilo), 1.07 (s, 3H, H-19), 0.84 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 33.5 C-1, 13.7 C-2, 84.9 C-3, 68.1 C-4, 214.1 C-5, 37.9 C-6, 30.5 C-7, 34.6 C-8, 47.3 C-9, 50.7 C-10, 21.0 C-11, 36.2 C-12, 42.5 C-13, 50.2 C-14, 23.5 C-15, 27.4 C-16, 82.3 C-17, 12.0 C-18, 20.5 C-19, 21.1 CH₃ acetilo, 171.1 C=O acetilo.



4,5-Secoestigmast-3-in-22-en-5-ona (D11): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la fragmentación de Eschenmoser-Tanabe usando 4.26 g, 10.0 mmol de la mezcla epimérica de epóxidos **D10**. Rendimiento: 2.88 g, 7.01 mmol, 70.1 %; aceite. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 5.15 (dd, *J* = 15.1, 8.4 Hz, 1H, H-22), 5.02 (dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz, 1H, H-23), 2.51 (td, *J* = 14.5, 6.3 Hz, 1H, H-6 ax.), 2.26 (ddd, *J* = 14.7, 4.5, 2.3 Hz, 1H, H-6

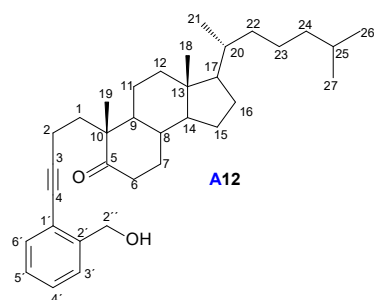
eq.), 1.08 (s, 3H, H-19), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-21), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-27), 0.82 – 0.77 (m, 6H, H-26 y H-29), 0.74 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 33.6 C-1, 13.7 C-2, 85.1 C-3, 68.0 C-4, 214.7 C-5, 38.1 C-6, 31.2 C-7, 34.8 C-8, 47.4 C-9, 50.7 C-10, 21.5 C-11, 39.2 C-12, 42.4 C-13, 55.8 C-14, 24.3 C-15, 28.7 C-16, 55.9 C-17, 12.2 C-18, 20.5 C-19, 40.4 C-20, 21.1 C-21, 138.0 C-22, 129.5 C-23, 51.2 C-24, 31.9 C-25, 19.0 C-26, 21.1 C-27, 25.4 C-28, 12.2 C-29. **HRMS (APCI):** m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}$ 411.362691; observado 411.34975.

7.1.4. Acoplamiento cruzado de Sonogashira



Esquema 9. Procedimiento general para la reacción de Sonogashira

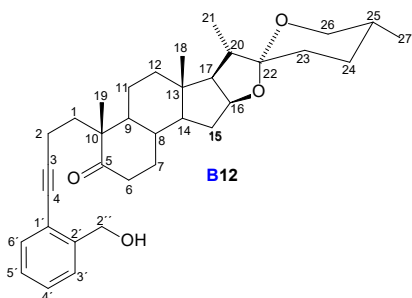
Procedimiento general: La alquinona (1.0 mmol) y el alcohol 2-iodobencílico (257.4 mg, 1.1 mmol) fueron disueltos en trietilamina (2.5 mL) con sonicación bajo atmósfera de argón. Luego se añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9.6 mg, 0.0083 mmol) y CuI (3.2 mg, 0.0166 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de argón. La mezcla se filtró a través de sílica gel, eluyendo con acetato de etilo y se evaporó el disolvente para obtener el producto crudo que fue purificado en una columna cromatográfica con 12 g de sílica gel empleando como sistema de elución hexano/acetato de etilo.



4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secolest-3-in-5-ona (A12): Se utilizó la técnica general arriba descrita para el acoplamiento de Sonogashira usando 3.0776 g, 8.0 mmol de 4,5-Secolest-3-in-5-ona (A11). Rendimiento: 3.8816 g, 7.91 mmol, 98.8 %; aceite amarillo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.41 – 7.39 (m, 1H, H-6'), 7.37 (dd, $J = 3.0, 1.5$ Hz, 1H, H-3'), 7.30 – 7.24 (m, 1H, H-5'), 7.20 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-4'), 4.77 (tt, $J = 13.0, 6.6$ Hz, 2H, H-2''), 2.52 (td, $J = 14.6, 6.4$ Hz, 1H, H-6 ax), 2.39 – 2.34 (m, 2H, H-2), 2.27 (ddd, $J = 17.5, 4.8, 2.6$ Hz, 1H, H-6

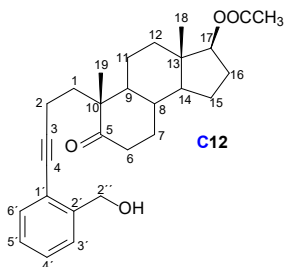
eq), 1.12 (s, 3H, H-19), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-20), 0.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, H-27), 0.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, H-26), 0.73 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 33.7 C-1, 14.9 C-2, 95.7 C-3, 78.3 C-4, 215.0 C-5, 38.1 C-6, 31.1 C-7, 34.8 C-8, 47.3 C-9, 50.6 C-10, 21.6 C-11, 39.4 C-12, 42.5 C-13, 55.8 C-14, 23.8 C-15, 28.0 C-16, 56.0 C-17, 12.0 C-18, 20.7 C-19, 35.7 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.8 C-26, 22.5 C-27, 142.5 C-1', 122.2 C-2', 64.2 C-2'', 127.4 C-3', 127.3 C-4', 127.9 C-5', 132.1 C-6'. **MS (EI, 70 eV) m/z (%):** 490 M+ (3.96), 488 (12), 473 (28), 472 (70), 471 (25), 470 (39), 458 (10), 457 (25), 387 (13), 333 (27), 332 (100), 331 (10), 332 (10), 317 (30), 314 (13), 247 (14), 223 (15), 219 (16), 212 (10), 211 (18), 209 (12), 207 (10), 201 (26), 197 (15), 195 (10), 184 (10), 177 (15), 175 (15), 174 (13), 173 (16), 161 (12), 160 (24), 159 (30), 158 (80), 157 (51), 149 (12), 147 (21), 145 (32), 144 (42), 141 (13), 135 (13), 133 (14), 131 (16), 129 (16), 128 (12), 123 (12), 121 (15), 119 (20), 118 (11), 117 (12), 115 (15), 109 (14), 107 (17), 105 (21), 95 (20), 93 (16), 91 (19), 81 (17), 79

(13), 71 (10), 69 (14), 67 (11), 57 (16), 55 (19). **HRMS (APCI):** m/z $[M+H]^+$ Calculado para $C_{34}H_{51}O_2$ 491.38891; observado 491.39405.



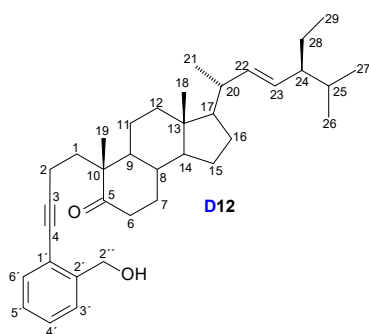
4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoespirst-3-in-5-ona (B12): Se utilizó la técnica general arriba descrita para el acoplamiento de Sonogashira. Rendimiento: 384.6 mg, 0.74 mmol, 74.0 %; p.f. 163.4-164.8 °C (CH_2Cl_2 /hexano); 166.8-167.9 °C (acetato de etilo). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 7.39 (dd, $J = 2.2, 1.3$ Hz, 1H, H-3'), 7.37 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-6'), 7.27 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, H-5'), 7.20 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, H-4'), 4.85 – 4.71 (m, 2H, H-2''), 4.41 (ddd, $J = 8.6, 7.5, 6.3$ Hz, 1H, H-16), 3.48 (ddd, $J = 10.9, 4.6, 2.0$ Hz, 1H, H-26 ec.),

3.37 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-26 ax.), 2.54 (td, $J = 14.7, 6.3$ Hz, 1H, H-6 ax.), 2.37 (ddd, $J = 14.8, 9.7, 5.7$ Hz, 2H, H-2), 2.31 (m, 1H, H-6 eq.), 1.13 (s, 3H, H-19), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 0.85 (s, 3H, H-18), 0.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-27). **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 33.7 C-1, 14.9 C-2, 95.5 C-3, 78.4 C-4, 214.5 C-5, 38.0 C-6, 31.1 C-7, 34.4 C-8, 47.3 C-9, 50.7 C-10, 21.4 C-11, 39.4 C-12, 40.5 C-13, 55.7 C-14, 31.8 C-15, 80.6 C-16, 62.0 C-17, 16.4 C-18, 20.7 C-19, 41.7 C-20, 14.4 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.2 C-25, 66.9 C-26, 17.1 C-27, 142.5 C-1', 122.2 C-2', 64.2 C-2'', 127.4 C-3', 127.3 C-4', 127.9 C-5', 132.1 C-6'. **MS (EI, 70 eV) m/z (%)** 518 M⁺ (1.39), 501 (31), 500 (100), 499 (11), 485 (26), 360 (25), 246 (17), 211 (14), 197 (11), 158 (23), 139 (28). **HRMS (APCI):** m/z $[M+H]^+$ Calculado para $C_{34}H_{47}O_4$ 519.347435; observado 519.33309.



4-(2'-(hidroximetil)fenil)-17β-acetoxi-4,5-secoandrost-3-in-5-ona (C12): Se utilizó la técnica general arriba descrita para el acoplamiento de Sonogashira. Rendimiento: 358.0 mg, 0.82 mmol, 82.0 %; p.f. 145.9-146.7 °C (CH_2Cl_2 /acetato de etilo/hexano). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 7.40 – 7.35 (m, 2H, H-3' y H-6'), 7.29 – 7.24 (m, 1H, H-5'), 7.20 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, H-4'), 4.80 (dd, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 1H, H-17α), 4.74 (dd, $J = 13.1, 6.7$ Hz, 1H, H-2''a), 4.59 (dd, $J = 9.2, 7.7$ Hz, 1H, H-2''b), 2.53 (dt, $J = 8.1, 6.4$ Hz, 1H, H-6b),

2.41 – 2.34 (m, 2H, H-2), 2.32 – 2.25 (m, 1H, H-6a), 2.04 (s, 3H, CH_3 acetilo), 1.11 (s, 3H, H-19), 0.85 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 33.7 C-1, 14.9 C-2, 95.4 C-3, 78.4 C-4, 214.4 C-5, 37.9 C-6, 30.5 C-7, 34.6 C-8, 47.2 C-9, 50.7 C-10, 21.1 C-11, 36.3 C-12, 42.5 C-13, 50.2 C-14, 23.5 C-15, 27.4 C-16, 82.4 C-17, 12.0 C-18, 20.7 C-19, 21.1 CH_3 acetilo, 171.0 C=O acetilo, 142.5 C-1', 122.1 C-2', 64.0 C-2'', 127.3 C-3', 127.3 C-4', 127.9 C-5', 132.1 C-6'. **MS (EI, 70 eV) m/z (%)** 436 M⁺ (1.62), 419 (22), 418 (86), 417 (19), 416 (21), 404 (11), 403 (39), 358 (16), 279 (10), 278 (61), 263 (20), 224 (12), 223 (22), 221 (12), 219 (10), 218 (16), 217 (10), 215 (11), 212 (16), 211 (34), 210 (16), 209 (26), 208 (10), 207 (17), 203 (15), 200 (17), 199 (11), 197 (25), 196 (12), 195 (22), 193 (12), 191 (10), 189 (13), 185 (21), 184 (13), 183 (14), 181 (18), 179 (17), 178 (15), 171 (14), 169 (12), 167 (16), 166 (11), 165 (23), 161 (12), 160 (13), 159 (34), 158 (100), 157 (60), 155 (11), 153 (10), 152 (10), 149 (11), 147 (26), 146 (19), 145 (51), 144 (17), 143 (18), 142 (19), 141 (35), 147 (10), 136 (10), 134 (10), 133 (25), 132 (12), 131 (29), 129 (32), 128 (29), 127 (10), 124 (12), 121 (12), 119 (33), 118 (16), 117 (19), 116 (10), 115 (37), 110 (11), 109 (11), 107 (22), 106 (10), 105 (38), 95 (22), 94 (16), 93 (27), 91 (52), 81 (22), 79 (24), 77 (26), 69 (10), 67 (14), 55 (21). **Análisis elemental:** calculado para $C_{28}H_{36}O_4$ C 77.03, H 8.31; observado C 76.73, H 8.47 %.

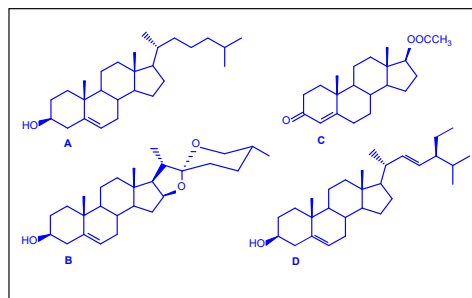
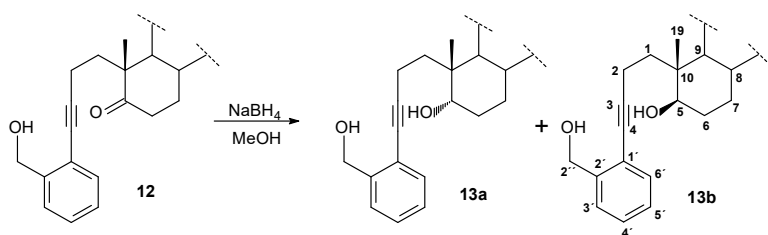


4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoestigmast-3-in-22-en-5-ona (D12): Se utilizó la técnica general arriba descrita para el acoplamiento de Sonogashira con 1.232 g, 3.0 mmol de 4,5-Secoestigmast-3-in-22-en-5-ona (D11). Rendimiento: 1.1835 g, 2.29 mmol, 76.3 %; aceite amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.39 (m, 2H, H-3' y H-6'), 7.27 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, H-5'), 7.20 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-4'), 5.15 (dd, $J = 15.2, 8.5$ Hz, 1H, H-22), 5.03 (dd, $J = 15.2, 8.6$ Hz, 1H, H-23), 4.81 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H-2''a), 4.76 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H-2''b), 2.52 (td, $J = 14.5, 6.4$ Hz, 1H, H-6 ax), 1.12 (s, 3H, H-19), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-21), 0.85

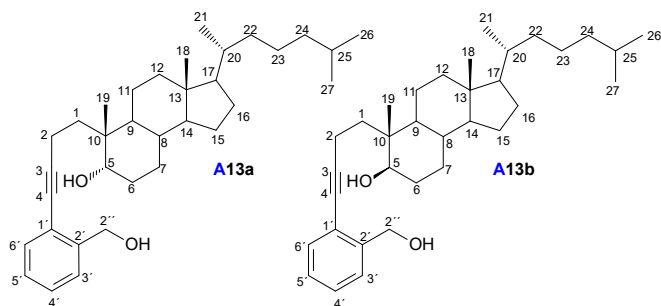
(d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-27), 0.83 – 0.78 (m, 6H, H-26 y H-29), 0.75 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 33.7 C-1, 14.9 C-2, 95.7 C-3, 78.3 C-4, 215.0 C-5, 38.1 C-6, 31.1 C-7, 34.8 C-8, 47.3 C-9, 50.6 C-10, 21.6 C-11, 39.3 C-12, 42.4 C-13, 55.8 C-14, 24.3 C-15, 28.7 C-16, 55.9 C-17, 12.2 C-18, 20.7 C-19, 40.4 C-20, 21.1 C-21, 138.0 C-22, 129.5 C-23, 51.2 C-24, 31.9 C-25, 19.0 C-26, 21.1 C-27, 25.4 C-28, 12.2 C-29, 142.5 C-1', 122.2 C-2', 64.1 C-2'', 127.4 C-3', 127.3 C-4', 127.9 C-5', 132.2 C-6'. **HRMS (APCI): m/z [$\text{M}+\text{H}^+$]** Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{O}_2$ 517.404556; observado 517.39443.

7.1.5. Reducción



Esquema 10. Procedimiento general para la reacción de reducción

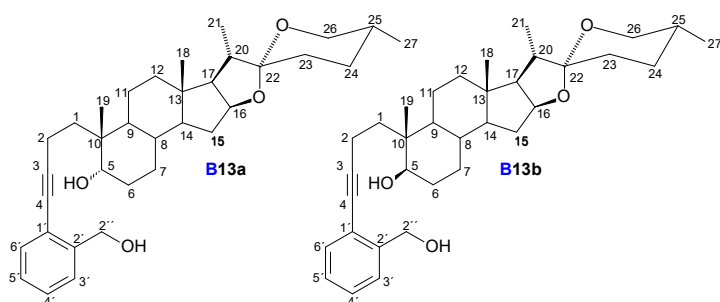
Procedimiento general: Se añadió NaBH_4 (75.7 mg, 2 mmol) a una disolución de la cetona (1 mmol) en metanol/dioxano (15 mL/5mL) y la mezcla se agitó por 30 min. Se adicionó acetona (1 mL) y se evaporó la mitad del disolvente al vacío y después se le adicionó acetato de etilo (30 mL). La mezcla de reacción fue lavada con salmuera (2x10 mL) y agua (2x20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente al vacío para obtener la mezcla de alcoholes epiméricos. Los alcoholes fueron separados mediante cromatografía en columna con sílica gel (12 g), empleando como sistema de elución una mezcla de hexano/acetato de etilo.



4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secolest-3-in-5 α -ol (A13a) y 4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secolest-3-in-5 β -ol (A13b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la reducción de la función cetona. Rendimiento: 484.4 mg, 0.983 mmol, 98.3 % de una mezcla de alcoholes en proporción 1/1.52. **4-(2'-(hidroximetil) fenil)-4,5- secolest -3- in -5 α - ol (A13a):** aceite.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.39 (td, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 2H, H-3' y H-6'), 7.30 – 7.25 (m, 1H, H-5'), 7.21 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-4'), 4.77 (s, 2H, H-2''), 3.68 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-5 β), 2.50 (ddd, $J = 11.9, 8.9, 6.6$ Hz, 1H, H-2), 0.92 – 0.89 (m, 6H, H-19 y H-21), 0.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H, H-27), 0.86 (d, $J = 1.9$ Hz,

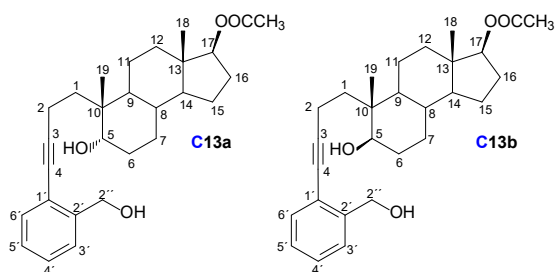
3H, H-26), 0.66 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 37.3 C-1, 13.9 C-2, 96.3 C-3, 78.1 C-4, 71.9 C-5, 24.9 C-6, 28.6 C-7, 35.3 C-8, 45.6 C-9, 39.2 C-10, 21.2 C-11, 40.1 C-12, 42.5 C-13, 55.9 C-14, 23.9 C-15, 28.2 C-16, 56.3 C-17, 12.0 C-18, 17.8 C-19, 35.8 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27, 142.4 C-1', 122.3 C-2', 64.1 C-2'', 127.6 C-3', 127.4 C-4', 127.9 C-5', 132.3 C-6'. **HRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$** Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{O}_2$ 493.404556; observado 493.40154. **4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoolest-3-in-5 β -ol (A13b):** aceite. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.41 – 7.35 (m, 2H, H-3' y H-6'), 7.28 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-5'), 7.21 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-4'), 4.81 – 4.72 (m, 2H, H-2''), 3.59 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H, H-5 α), 2.43 – 2.37 (m, 2H, H-2), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-21), 0.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, H-27), 0.86 – 0.84 (m, 6H, H-19 y H-26), 0.65 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 34.2 C-1, 13.1 C-2, 95.9 C-3, 78.0 C-4, 73.1 C-5, 30.2 C-6, 29.8 C-7, 34.7 C-8, 45.8 C-9, 40.8 C-10, 21.2 C-11, 39.8 C-12, 42.4 C-13, 56.2 C-14, 23.8 C-15, 28.2 C-16, 56.3 C-17, 12.0 C-18, 14.7 C-19, 35.7 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27, 142.4 C-1', 122.3 C-2', 64.1 C-2'', 127.6 C-3', 127.4 C-4', 127.9 C-5', 132.3 C-6'. **HRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$** Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{O}_2$ 493.404556; observado 493.39549.



4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoespirost-3-in-5 α -ol (B13a) y 4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoespirost-3-in-5 β -ol (B13b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la reducción de la función cetona. Rendimiento: 487.9 mg, 0.94 mmol, 94.0 % de una mezcla de alcoholes de la que se separaron las

muestras analíticas. **4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoespirost-3-in-5 α -ol (B13a):** p.f. 169.1-170.9 °C (CH_2Cl_2). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.39 (ddd, $J = 6.8, 5.0, 1.4$ Hz, 1H, H-3' y H-6'), 7.30 – 7.24 (m, 1H, H-5'), 7.21 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-4'), 4.77 (s, 2H, H-2''), 4.39 (ddd, $J = 8.8, 7.7, 6.0$ Hz, 1H, H-16), 3.69 (dd, $J = 2.9, 2.9$ Hz, 1H, H-5 β), 3.47 (ddd, $J = 10.9, 4.5, 2.0$ Hz, 1H, H-26 eq.), 3.37 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 1H, H-27 ax.), 2.64 – 2.34 (m, 2H, H-2), 1.86 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-20), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-27), 0.77 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 37.3 C-1, 13.9 C-2, 96.2 C-3, 78.1 C-4, 71.8 C-5, 25.1 C-6, 28.5 C-7, 34.9 C-8, 45.6 C-9, 39.2 C-10, 20.9 C-11, 40.1 C-12, 40.4 C-13, 55.7 C-14, 31.7 C-15, 80.8 C-16, 62.2 C-17, 16.4 C-18, 17.8 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 142.4 C-1', 122.1 C-2', 64.1 C-2'', 127.5 C-3', 127.4 C-4', 128.0 C-5', 132.3 C-6'. **MS (EI, 70 eV): m/z (%)** 521 $\text{M}+\text{H}^+$ (1.94), 502 (14), 500 (10), 415 (29), 373 (17), 360 (13), 246 (10), 229 (13), 215 (10), 213 (11), 207 (13), 201 (11), 199 (12), 185 (13), 181 (11), 173 (10), 161 (13), 159 (27), 158 (41), 157 (16), 147 (18), 146 (28), 145 (50), 144 (12), 143 (11), 142 (12), 141 (10), 140 (12), 139 (100), 133 (14), 132 (11), 131 (21), 129 (17), 128 (12), 121 (16), 119 (27), 118 (10), 117 (15), 115 (17), 109 (13), 107 (15), 105 (28), 104 (39), 97 (10), 95 (15), 93 (17), 91 (23), 81 (15), 79 (14), 69 (25), 67 (10), 55 (16). **HRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$** Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{O}_4$ 521.363085; observado 521.36291. **4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoespirost-3-in-5 β -ol (B13b):** p.f. 180.0-180.8 °C (acetato de etilo/hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.37 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 2H, H-3' y H-6'), 7.27 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H, H-5'), 7.21 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-4'), 4.79 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, H-2''a), 4.74 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, H-2''b), 4.39 (ddd, $J = 8.6, 7.5, 6.4$ Hz, 1H, H-16), 3.60 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H, H-5 α), 3.47 (ddd, $J = 11.0, 4.6, 2.0$ Hz, 1H, H-26 eq.), 3.37 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 1H, H-26 ax.), 2.50 – 2.27 (m, 2H, H-2), 1.86 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-20 β), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 0.87 (s, 3H, H-19), 0.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-27), 0.76 (s, 3H, H-18).

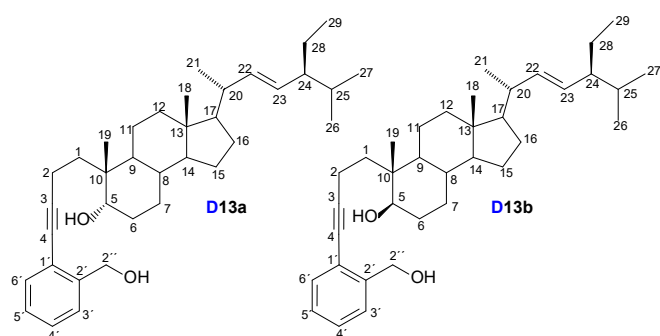
RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 34.2 C-1, 13.0 C-2, 95.7 C-3, 78.1 C-4, 72.9 C-5, 30.1 C-6, 29.9 C-7, 34.3 C-8, 45.8 C-9, 40.9 C-10, 21.0 C-11, 39.8 C-12, 40.4 C-13, 56.1 C-14, 31.8 C-15, 80.7 C-16, 62.1 C-17, 16.4 C-18, 14.8 C-19, 41.6 C-20, 14.4 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.9 C-26, 17.1 C-27, 142.4 C-1', 122.3 C-2', 64.1 C-2'', 127.6 C-3', 127.4 C-4', 127.9 C-5', 132.2 C-6'. **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 520 M^+ (2.85), 502 (21), 373 (18), 361 (10), 360 (20), 359 (13), 246 (17), 231 (13), 229 (17), 228 (12), 217 (14), 215 (14), 213 (14), 211 (12), 209 (12), 201 (28), 203 (11), 201 (17), 199 (19), 198 (14), 197 (17), 195 (15), 193 (14), 191 (11), 189 (10), 187 (14), 185 (19), 184 (11), 183 (18), 182 (10), 181 (20), 180 (11), 179 (15), 178 (14), 175 (10), 173 (17), 171 (22), 169 (15), 168 (11), 167 (12), 165 (17), 163 (16), 161 (21), 159 (31), 158 (27), 157 (21), 155 (15), 149 (14), 147 (29), 146 (26), 145 (47), 144 (22), 143 (23), 142 (21), 141 (20), 139 (100), 135 (13), 133 (23), 132 (14), 131 (26), 129 (22), 128 (18), 127 (11), 126 (15), 125 (12), 123 (11), 122 (11), 121 (28), 120 (10), 119 (30), 118 (23), 117 (20), 116 (10), 115 (31), 109 (26), 108 (10), 107 (23), 105 (25), 104 (28), 97 (20), 95 (34), 94 (12), 93 (29), 91 (22), 83 (16), 81 (24), 79 (19), 77 (21), 71 (11), 70 (12), 69 (46), 67 (17), 57 (19), 55 (34). **HRMS (APCI):** m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{O}_4$ 521.363085; observado 521.36252.



4-(2'-(hidroximetil)fenil)-17 β -acetoxi-4,5-secoandrost-3-in-5 α -ol (C13a) y 4-(2'-(hidroximetil)fenil)-17 β -acetoxi-4,5-secoandrost-3-in-5 β -ol (C13b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la reducción de la función cetona. Rendimiento: 412.3 mg, 0.94 mmol, 94.0 % de una mezcla de alcoholes en proporción 1/2.22. **4-(2-(hidroximetil)fenil)-17 β -acetoxi-4,5-secoandrost-3-**

in-5 α -ol (C13a): aceite. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.43 – 7.34 (m, 2H, H-6' y H-3'), 7.32 – 7.22 (m, 1H, H-5'), 7.21 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, H-4'), 4.77 (s, 2H, H-2''), 4.58 (dd, $J = 9.2, 7.7$ Hz, 1H, H-17 α), 3.71 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-5 α), 2.50 (ddd, $J = 10.1, 8.7, 6.6$ Hz, 2H, H-2), 2.16 (dtd, $J = 13.6, 9.3, 6.1$ Hz, 1H, H-15 β), 2.03 (s, 3H, CH_3 acetilo), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.79 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 37.3 C-1, 13.8 C-2, 96.1 C-3, 78.1 C-4, 71.7 C-5, 24.4 C-6, 28.4 C-7, 35.1 C-8, 45.5 C-9, 39.2 C-10, 20.6 C-11, 37.0 C-12, 42.5 C-13, 50.2 C-14, 23.5 C-15, 27.5 C-16, 82.8 C-17, 12.1 C-18, 17.8 C-19, 21.2 CH_3 acetilo, 171.2 C=O acetilo, 142.4 C-1', 122.1 C-2', 64.1 C-2'', 127.5 C-3', 127.4 C-4', 127.9 C-5', 132.3 C-6'. **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 439 ($\text{M}+\text{H}^+$ 1.85), 438 M^+ (5.94), 420 (19), 418 (16), 278 (23), 241 (13), 239 (10), 219 (11), 216 (12), 215 (23), 214 (15), 213 (15), 211 (12), 209 (12), 207 (30), 203 (12), 202 (28), 201 (60), 200 (18), 199 (30), 197 (20), 195 (17), 193 (11), 189 (10), 187 (22), 185 (25), 183 (15), 181 (14), 179 (14), 178 (12), 175 (10), 173 (22), 171 (18), 169 (14), 167 (15), 165 (16), 161 (20), 160 (17), 159 (46), 158 (62), 157 (36), 155 (15), 153 (12), 149 (27), 148 (11), 147 (47), 146 (76), 145 (100), 144 (29), 143 (31), 142 (34), 141 (25), 135 (12), 134 (11), 133 (32), 132 (24), 131 (54), 130 (19), 129 (58), 128 (37), 127 (14), 123 (11), 121 (21), 120 (17), 119 (52), 118 (24), 117 (35), 116 (17), 115 (39), 111 (10), 109 (16), 108 (11), 107 (33), 106 (18), 105 (74), 104 (90), 103 (11), 97 (17), 95 (31), 94 (28), 93 (39), 92 (12), 91 (56), 89 (13), 87 (11), 85 (13), 83 (19), 81 (34), 79 (33), 78 (12), 77 (39), 71 (20), 70 (11), 69 (25), 67 (21), 65 (10), 57 (33), 56 (12), 55 (38), 51 (10). **HRMS (ESI) [$\text{M}+\text{H}^+$]** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_4$ 439.2848; observado 439.2843. **4-(2'-(hidroximetil)fenil)-17 β -acetoxi-4,5-secoandrost-3-in-5 β -ol (C13b):** aceite. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.42 – 7.38 (m, 1H, H-6'), 7.38 – 7.35 (m, 1H, H-3'), 7.30 – 7.25 (m, 1H, H-5'), 7.21 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-4'), 4.83 – 4.71 (m, 2H, H-2''), 4.57 (dd, $J = 9.2, 7.8$ Hz, 1H, H-17 α), 3.61 (dd, $J = 11.5, 4.1$ Hz, 1H, H-5 β), 2.48 – 2.35 (m, 2H, H-2), 2.24 – 2.08 (m, 1H, H-15 β), 2.04 (s, 3H, CH_3 acetilo), 1.97 (dt, $J = 14.6, 8.0$ Hz, 1H, H-1a), 1.64 (m, 1H, H-1b), 0.90 (m, 1H, H-9 α), 0.86 (s, 3H, H-19), 0.78 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ**

ppm: 34.2 C-1, 13.0 C-2, 95.7 C-3, 78.1 C-4, 72.8 C-5, 30.0 C-6, 29.3 C-7, 34.5 C-8, 45.8 C-9, 40.9 C-10, 20.7 C-11, 36.7 C-12, 42.5 C-13, 50.6 C-14, 23.5 C-15, 27.5 C-16, 82.7 C-17, 12.0 C-18, 14.8 C-19, 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo, 142.4 C-1', 122.3 C-2', 64.1 C-2'', 127.6 C-3', 127.4 C-4', 128.0 C-5', 132.3 C-6'. **MS (EI, 70 eV) m/z (%)** 438 M⁺ (1.14), 215 (11), 201 (17), 199 (10), 195 (16), 193 (11), 191 (11), 189 (11), 187 (13), 185 (22), 184 (12), 183 (19), 181 (17), 179 (19), 178 (18), 175 (13), 174 (10), 173 (29), 172 (11), 171 (19), 169 (18), 168 (11), 167 (21), 166 (15), 165 (33), 161 (14), 160 (12), 159 (30), 158 (40), 157 (29), 155 (20), 153 (17), 152 (17), 147 (33), 146 (37), 145 (69), 144 (22), 143 (27), 142 (27), 141 (32), 135 (10), 133 (29), 132 (21), 131 (48), 130 (16), 129 (52), 128 (47), 127 (15), 121 (15), 120 (12), 119 (48), 118 (20), 117 (39), 116 (21), 115 (54), 109 (11), 107 (29), 106 (15), 105 (76), 104 (48), 103 (17), 95 (28), 94 (16), 93 (51), 92 (16), 91 (100), 89 (16), 83 (10), 81 (40), 80 (11), 79 (62), 78 (18), 77 (50), 69 (14), 67 (34), 65 (21), 63 (18), 60 (10), 55 (40), 53 (19), 51 (21). **HRMS (ESI) [M+H⁺]** calculado para C₂₈H₃₉O₄ 439.2848; observado 439.2842.

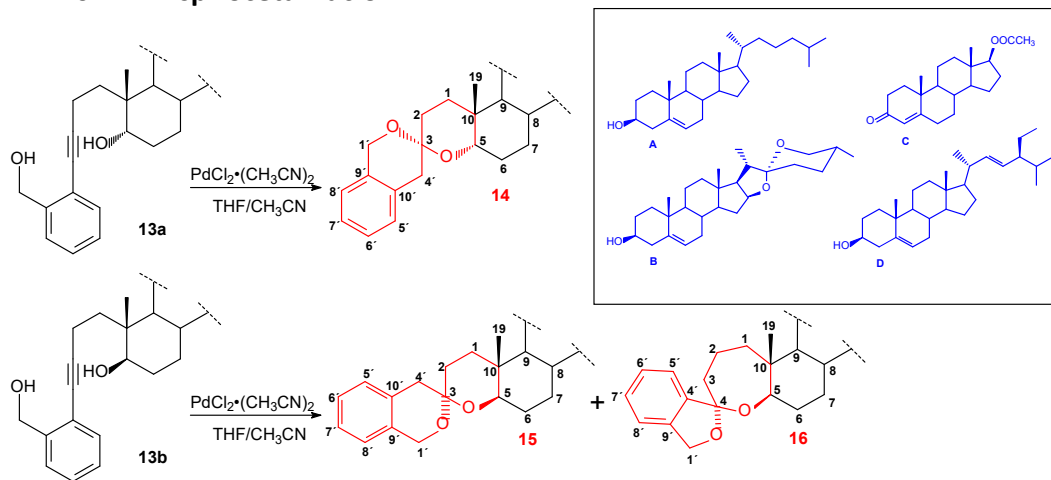


4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoestigmast-3-in-22-en-5α-ol (D13a) y 4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoestigmast-3-in-22-en-5β-ol (D13b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la reducción de la función cetona. Rendimiento: 477.3 mg, 0.92 mmol, 92.0 % de una mezcla de alcoholes en proporción 1/1.71.

4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoestigmast-3-in-22-en-5α-ol (D13a): p. f. 152.3-153.0 °C (acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.39 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 2H, H-3' y H-6'), 7.27 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H-5'), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 5.15 (dd, *J* = 15.1, 8.6 Hz, 1H, H-22), 5.01 (dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz, 1H, H-23), 4.77 (s, 2H, H-2''), 2.50 (m, 2H, H-2), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-21), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-27), 0.81 (m, 6H, H-26 y H-29), 0.68 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 37.3 C-1, 13.9 C-2, 96.3 C-3, 78.1 C-4, 72.0 C-5, 24.3 C-6, 28.6 C-7, 35.3 C-8, 45.7 C-9, 39.2 C-10, 21.2 C-11, 40.0 C-12, 42.4 C-13, 56.1 C-14, 24.9 C-15, 28.9 C-16, 56.0 C-17, 12.2 C-18, 17.8 C-19, 40.5 C-20, 21.2 C-21, 138.3 C-22, 129.3 C-23, 51.2 C-24, 31.9 C-25, 19.0 C-26, 21.1 C-27, 25.4 C-28, 12.2 C-29, 142.4 C-1', 122.1 C-2', 64.2 C-2'', 127.5 C-3', 127.4 C-4', 128.0 C-5', 132.3 C-6'. **HRMS (APCI): m/z [M+H⁺]** Calculado para C₃₆H₅₅O₂ 519.420206; observado 519.40295.

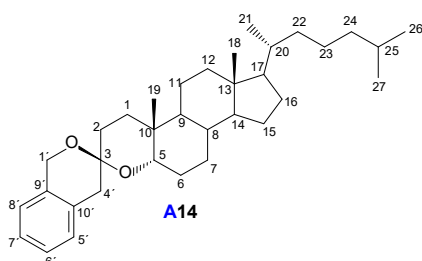
4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoestigmast-3-in-22-en-5β-ol (D13b): p. f. 141.8-143.2 °C (CH₂Cl₂). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.38 (ddd, *J* = 10.8, 7.5, 1.5 Hz, 2H, H-3' y H-6'), 7.27 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H, H-5'), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 5.15 (dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz, 1H, H-22), 5.01 (dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz, 1H, H-23), 4.81 – 4.72 (m, 2H, H-2''), 3.59 (dd, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 1H, H-5α), 2.49 – 2.33 (m, 2H, H-2), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-21), 0.87 – 0.78 (m, 12H, H-19, H-26, H-27 y H-29), 0.67 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 34.2 C-1, 13.1 C-2, 95.9 C-3, 78.0 C-4, 73.0 C-5, 30.3 C-6, 29.8 C-7, 34.7 C-8, 45.8 C-9, 40.8 C-10, 21.1 C-11, 39.7 C-12, 42.3 C-13, 56.4 C-14, 24.3 C-15, 28.9 C-16, 56.0 C-17, 12.2 C-18, 14.7 C-19, 40.5 C-20, 21.1 C-21, 138.2 C-22, 129.3 C-23, 51.2 C-24, 31.9 C-25, 19.0 C-26, 21.1 C-27, 25.4 C-28, 12.2 C-29, 142.4 C-1', 122.3 C-2', 64.1 C-2'', 127.6 C-3', 127.4 C-4', 127.9 C-5', 132.2 C-6'. **HRMS (APCI): m/z [M+H⁺]** Calculado para C₃₆H₅₅O₂ 519.420206; observado 519.40436.

7.1.6. Spirocetalización

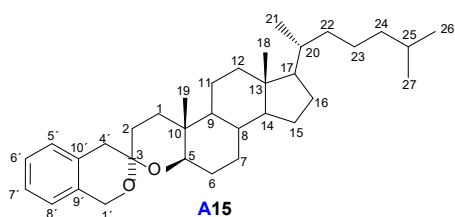


Esquema 11. Procedimiento general para la reacción de espirocetalización

Procedimiento general: Se adicionó $\text{PdCl}_2 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2$ (10 mg, 0.0385 mmol) a una disolución del alquindiol (0.5 mmol) en THF (5 mL) y CH_3CN (1.5 mL) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente hasta que el material de partida fue consumido (CCD hexano/ acetato de etilo). Se evaporó el disolvente al vacío y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel (15 g) empleando como sistema de elución hexano/acetato de etilo.

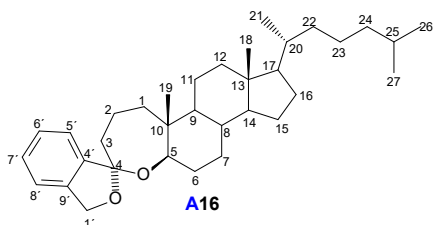


(3S)-spiro-4-oxa-5 α -colestan-3,3'-isochromane (A14): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la espirocetalización. Tiempo de reacción: 3 horas. Rendimiento: 189.2 mg, 0.38 mmol, 76.7 %; p. f. 145.7-147.2 °C (CH_2Cl_2 /acetona). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.19 – 7.11 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.07 (dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz, 1H, H-5'), 7.00 (dd, $J = 7.0, 1.9$ Hz, 1H, H-8'), 4.70 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H-1' pro-R), 4.59 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H-1' pro-S), 3.57 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-5 β), 2.88 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, H-4' pro-R), 2.80 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, H-4' pro-S), 1.79 – 1.74 (m, 1H, H-2a), 1.60 – 1.55 (m, 1H, H-2b), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21), 0.89 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, H-27), 0.88 – 0.86 (m, 6H, H-19 y H-26), 0.67 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 29.4 C-1, 30.7 C-2, 95.7 C-3, 74.4 C-5, 25.9 C-6, 26.6 C-7, 35.0 C-8, 40.0 C-9, 33.9 C-10, 20.9 C-11, 40.2 C-12, 42.7 C-13, 56.2 C-14, 23.8 C-15, 28.3 C-16, 56.4 C-17, 12.0 C-18, 21.1 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.2 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.6 C-26, 22.8 C-27, 61.5 C-1', 38.8 C-4', 128.8 C-5', 125.5 C-6', 126.3 C-7', 123.8 C-8', 134.0 C-9', 132.0 C-10'. **MS (EI, 70 eV) m/z (%)** 493 $\text{M}+\text{H}^+$ (1.26), 492 M^+ (3.67), 472 (14), 315 (12), 203 (11), 161 (14), 159 (18), 158 (14), 157 (13), 149 (13), 147 (27), 146 (50), 145 (14), 133 (11), 131 (17), 129 (10), 121 (13), 119 (14), 117 (11), 109 (13), 107 (16), 105 (34), 104 (100), 95 (22), 93 (17), 91 (18), 83 (11), 81 (22), 79 (14), 71 (13), 69 (19), 67 (13), 57 (23), 55 (25). **HRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$** Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{O}_2$ 493.404556; observado 493.40463.



(3R)-spiro-4-oxa-5 β -colestan-3,3'-isochromane (A15): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la espirocetalización. Tiempo de reacción: 3 horas. Rendimiento: 148.8 mg, 0.302 mmol, 60.4 %; p. f. 186.3-187.9 °C (CH_2Cl_2 /hexano). **RMN ^1H (400**

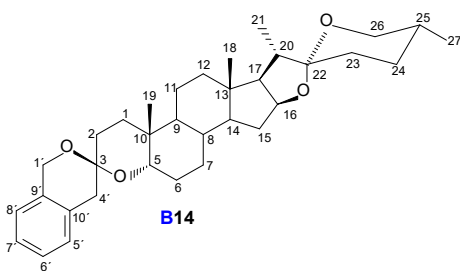
MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.17 – 7.10 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.07 – 7.04 (m, 1H, H-5'), 7.01 – 6.97 (m, 1H, H-8'), 4.72 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H-1' pro-S), 4.61 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H-1' pro-R), 3.46 (dd, *J* = 11.8, 4.4 Hz, 1H, H-5α), 2.90 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-4' pro-S), 2.78 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-4' pro-R), 1.88 – 1.81 (m, 1H, H-2a), 1.77 – 1.69 (m, 1H, H-2b), 0.94 – 0.91 (m, 6H, H-19 y H-21), 0.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, H-27), 0.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, H-26), 0.79 – 0.70 (m, 1H, H-9), 0.66 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 32.3 C-1, 31.5 C-2, 95.7 C-3, 76.2 C-5, 27.1 C-6, 30.0 C-7, 34.9 C-8, 51.5 C-9, 35.2 C-10, 20.5 C-11, 39.8 C-12, 42.7 C-13, 56.0 C-14, 23.8 C-15, 28.2 C-16, 56.2 C-17, 12.1 C-18, 11.9 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.2 C-22, 24.1 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.8 C-26, 22.6 C-27, 61.5 C-1', 38.7 C-4', 129.0 C-5', 125.6 C-6', 126.3 C-7', 123.7 C-8', 133.7 C-9', 131.5 C-10'. **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) 493 (M+H⁺ 2.8), 474 (25), 473 (27), 472 (71), 344 (25), 316 (16), 315 (35), 314 (10), 288 (10), 287 (29), 231 (11), 207 (13), 203 (19), 201 (17), 195 (14), 189 (13), 187 (17), 185 (24), 184 (34), 183 (26), 175 (20), 173 (11), 163 (10), 162 (10), 161 (21), 159 (29), 158 (30), 157 (25), 155 (10), 149 (26), 147 (47), 146 (77), 145 (26), 144 (12), 143 (10), 135 (20), 133 (23), 131 (24), 129 (19), 128 (11), 123 (12), 121 (25), 120 (12), 119 (21), 117 (18), 115 (11), 109 (20), 107 (28), 105 (48), 104 (100), 97 (13), 95 (35), 93 (27), 91 (29), 83 (19), 81 (36), 79 (25), 77 (13), 71 (19), 69 (28), 67 (20), 57 (33), 55 (37). **HRMS (APCI):** *m/z* [M+H⁺] Calculado para C₃₄H₅₃O₂ 493.404556; observado 493.39987.



spiro-[isobenzofuran-1,2'-(5β-A-homo-4a-oxa-colestan)-oxepano] (A16): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la espirocetalización. Tiempo de reacción: 3 horas. Rendimiento:

17.7 mg, 0.036 mmol, 7.2 %; p. f. 145.7-147.3 °C (acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.45 (dd, *J* = 5.0, 3.4 Hz, 1H, H-5'), 7.30 – 7.22 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.20 – 7.17 (m, 1H, H-8'), 5.03 (d, *J*

= 12.3 Hz, 1H, H-1'a), 4.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-1'b), 3.75 (dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz, 1H, H-5α), 2.07 – 1.98 (m, 1H, H-3a) 1.98 – 1.91 (m, 1H, H-1a), 1.71 – 1.61 (m, 1H, H-3b), 1.15 – 1.11 (m, 1H, H-1b), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-21), 0.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, H-26), 0.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, H-27), 0.63 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 45.2 C-1, 40.0 C-2, 20.6 C-3, 111.1 C-4, 77.7 C-5, 29.9 C-6, 30.3 C-7, 34.7 C-8, 52.9 C-9, 40.4 C-10, 21.4 C-11, 39.4 C-12, 42.4 C-13, 56.1 C-14, 23.8 C-15, 28.2 C-16, 56.2 C-17, 12.0 C-18, 12.5 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.1 C-22, 24.3 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.6 C-26, 22.8 C-27, 70.3 C-1', 139.7 C-4', 121.2 C-5', 127.6 C-6', 128.3 C-7', 121.1 C-8', 143.7 C-9'. **HRMS (APCI):** *m/z* [M+H⁺] Calculado para C₃₄H₅₃O₂ 493.404556; observado 493.40284.

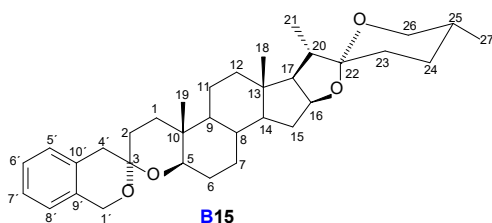


(3S)-spiro-4-oxa-5α-espirostan-3,3'-isochromane (B14): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la espirocetalización utilizando 249.7 mg, 0.48 mmol de 4-(2'-

(hidroximetil)fenil)-4,5-secoespiro-3-in-5α-ol (B13a). Tiempo de reacción: 2 horas. Rendimiento: 193.3 mg, 0.37 mmol, 77.3 %; p. f. 164.4-165.7 °C (acetona/hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.19 – 7.11 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.06 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1H, H-5'), 7.02 – 6.99 (m, 1H, H-8'), 4.69 (d, *J* = 14.6

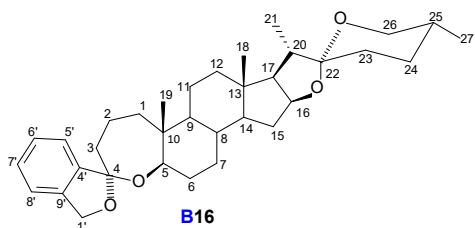
Hz, 1H, H-1' pro-R), 4.59 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H-1' pro-S), 3.57 (dd, *J* = 3.0, 3.0 Hz, 1H, H-5β), 3.47 (ddd, *J* = 10.9, 4.4, 1.9 Hz, 1H, H-26 eq.), 3.37 (t, *J* = 10.9, 19.9 Hz, 1H, H-26 eq.), 2.88 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-4' pro-R), 2.81 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-4' pro-S), 1.87 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-20β), 1.78 – 1.75 (m, 1H, H-2a), 1.58 – 1.54 (m, 1H, H-2b), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-21), 0.88 (s, 3H, H-19), 0.79 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-27), 0.77 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 29.4 C-1, 30.6 C-2, 95.7 C-3, 74.2 C-5,

26.1 C-6, 26.5 C-7, 34.7 C-8, 40.0 C-9, 34.0 C-10, 20.7 C-11, 40.2 C-12, 40.7 C-13, 56.0 C-14, 31.8 C-15, 80.9 C-16, 62.3 C-17, 16.4 C-18, 21.1 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 61.5 C-1', 38.8 C-4', 128.8 C-5', 125.5 C-6', 126.3 C-7', 123.8 C-8', 133.9 C-9', 132.0 C-10'. **MS (EI, 70 eV) m/z (%)** 521 M+H⁺ (2.49), 416 (13), 415 (41), 406 (12), 373 (31), 273 (10), 258 (13), 230 (13), 229 (19), 213 (12), 201 (14), 199 (14), 173 (11), 163 (10), 161 (14), 159 (32), 158 (18), 157 (20), 149 (15), 147 (32), 146 (60), 145 (30), 143 (10), 140 (11), 139 (86), 133 (15), 131 (27), 129 (16), 128 (10), 121 (21), 119 (22), 117 (17), 115 (16), 109 (19), 107 (19), 105 (42), 104 (100), 97 (10), 95 (20), 93 (21), 91 (28), 81 (20), 79 (17), 77 (12), 69 (27), 67 (14), 55 (22). **HRMS (APCI): m/z [M+H⁺]** Calculado para C₃₄H₄₉O₄ 521.363085; observado 521.36257.



(3R)-spiro-4-oxa-5β-epirostan-3,3'-isochromane (B15): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la espirocetalización. Tiempo de reacción: 3 horas. Rendimiento: 168.5 mg, 0.32 mmol, 64.0 %; p. f. 235.6-237.0 °C (acetato de etilo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.17 – 7.11 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.08 – 7.03 (m, 1H, H-5'), 7.01 – 6.97

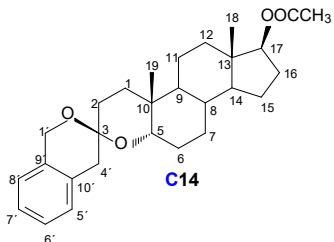
(m, 1, H-8'), 4.70 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-1' pro-S), 4.60 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H-1' pro-R), 4.40 (ddd, *J* = 8.7, 7.5, 6.3 Hz, 1H, H-16), 3.51 - 3.42 (m, 2H, H-5α y H-26 eq.), 3.37 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 1H, H-26 ax.), 2.89 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-4 pro-S), 2.77 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-4 pro-R), 1.85 (dt, *J* = 13.9, 6.2 Hz, 1H, H-20β), 1.80 – 1.77 (m, 1H, H-2a), 1.77 – 1.75 (m, 1H, H-2b), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.94 (s, 3H, H-19), 0.79 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-27), 0.77 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 32.3 C-1, 31.4 C-2, 95.7 C-3, 76.0 C-5, 27.0 C-6, 30.1 C-7, 34.6 C-8, 51.5 C-9, 35.3 C-10, 20.3 C-11, 39.9 C-12, 40.7 C-13, 55.9 C-14, 31.7 C-15, 80.8 C-16, 62.1 C-17, 16.5 C-18, 11.9 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 61.5 C-1', 38.6 C-4', 129.0 C-5', 125.6 C-6', 126.3 C-7', 123.7 C-8', 133.6 C-9', 131.4 C-10'. **MS (EI, 70 eV) m/z (%)** 521 M+H⁺ (2.45), 500 (12), 373 (36), 372 (17), 258 (26), 243 (10), 230 (12), 229 (21), 203 (10), 201 (17), 187 (10), 185 (10), 173 (10), 161 (13), 159 (22), 158 (11), 157 (10), 149 (13), 147 (28), 146 (53), 145 (16), 139 (79), 133 (12), 131 (17), 129 (10), 121 (16), 119 (13), 117 (11), 115 (10), 109 (12), 107 (12), 105 (29), 104 (100), 95 (12), 93 (13), 91 (17), 81 (12), 79 (10), 69 (19), 67 (10), 55 (14). **HRMS (APCI): m/z [M+H⁺]** Calculado para C₃₄H₄₉O₄ 521.363085; observado 521.36251.



spiro-[isobenzofuran-1,2'-(5β-A-homo-4a-oxa-epirostan)-oxepano] (B16): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la espirocetalización. Tiempo de reacción: 3 horas. Rendimiento: 62.8 mg, 0.12 mmol, 24.0 %; p. f. 254.7-255.9 °C (CH₂Cl₂/acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.49 – 7.44 (m, 1H, H-5'), 7.32 – 7.25 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.23 – 7.19 (m, 1H, H-8'), 5.05 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-1'a), 4.92 (d, *J* = 12.4 Hz,

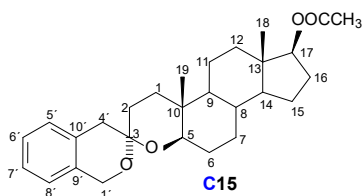
1H, H-1'b), 4.39 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-16), 3.77 (dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz, 1H, H-5α), 3.47 (ddd, *J* = 11.1, 4.5, 1.9 Hz, 1H, H-26a), 3.37 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 2.32 (dd, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H, H-12a), 2.17 (dd, *J* = 15.0, 12.2 Hz, 1H, H-12b), 2.08 – 2.00 (m, 1H, H-3a), 1.98 – 1.88 (m, 1H, H-1a), 1.69 – 1.62 (m, 1H, H-3b), 1.15 – 1.10 (m, 1H, H-1b), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-21), 0.94 (s, 3H, H-19), 0.79 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-27), 0.76 (s, 3H, H-18), 0.74 – 0.68 (m, 1H, H-9). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 45.1 C-1, 40.1 C-2, 20.5 C-3, 111.0 C-4, 77.4 C-5, 29.7 C-6, 30.3 C-7, 34.2 C-8, 52.9 C-9, 40.4 C-10, 21.1 C-11, 39.3 C-12, 40.4 C-13, 55.9 C-14, 31.8 C-15, 80.7 C-16, 62.1 C-17, 16.4 C-18, 12.5 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21,

109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.8 C-24, 30.4 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 70.2 C-1', 139.7 C-4', 121.1 C-5', 127.6 C-6', 128.4 C-7', 121.1 C-8', 143.6 C-9'. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺] Calculado para C₃₄H₄₉O₄ 521.363085; observado 521.36481.



(3S)-spiro-17β-acetoxi-4-oxa-5α-androstane-3,3'-isochromane (C14): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la espirocetalización. Tiempo de reacción: 5 horas. Rendimiento: 157.9 mg, 0.36 mmol, 72.0 %; p. f. 202.8-204.1 °C (acetato de etilo/hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.21 – 7.08 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.07 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H, H-5'), 7.03 – 6.96 (m, 1H, H-8'), 4.69 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-1' pro-R), 4.63 (m, 1H, H-17α), 4.59 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-1' pro-S), 3.57 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-5β),

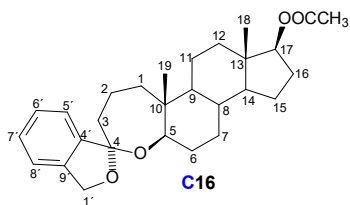
2.88 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-4' pro-R), 2.80 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-4' pro-S), 2.15 (dtd, *J* = 13.8, 9.4, 6.1 Hz, 1H, H-15β), 2.04 (s, 3H, CH₃ acetilo), 1.80 – 1.72 (m, 1H, H-2a), 1.66 – 1.56 (m, 1H, H-2b) 0.88 (s, 3H, H-19), 0.79 (s, 3H H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 29.5 C-1, 30.6 C-2, 95.7 C-3, 74.2 C-5, 26.4 C-6, 25.4 C-7, 34.8 C-8, 40.1 C-9, 34.0 C-10, 20.4 C-11, 37.1 C-12, 42.7 C-13, 50.4 C-14, 23.5 C-15, 27.6 C-16, 82.9 C-17, 12.1 C-18, 21.0 C-19, 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo, 61.5 C-1', 38.7 C-4', 128.8 C-5', 125.5 C-6', 126.3 C-7', 123.7 C-8', 133.9 C-9', 131.9 C-10'. **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 439 M+H⁺ (1.03), 438 M⁺ (3.38), 215 (11), 202 (18), 201 (17), 199 (18), 197 (13), 195 (11), 187 (11), 183 (11), 181 (11), 179 (12), 178 (11), 167 (10), 165 (19), 159 (15), 158 (11), 157 (15), 155 (13), 153 (10), 152 (10), 149 (11), 147 (19), 146 (48), 145 (20), 144 (11), 143 (15), 142 (17), 141 (24), 133 (11), 131 (25), 130 (10), 129 (35), 128 (32), 127 (10), 119 (15), 117 (21), 116 (13), 115 (37), 107 (19), 106 (14), 105 (57), 104 (100), 103 (12), 97 (13), 95 (18), 94 (13), 93 (24), 92 (13), 91 (55), 89 (11), 85 (12), 83 (17), 81 (22), 79 (32), 78 (16), 77 (30), 71 (18), 70 (12), 69 (23), 67 (19), 65 (13), 63 (11), 57 (30), 56 (13), 55 (39), 51 (12). **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺] Calculado para C₂₈H₃₉O₄ 439.284835; observado 439.28478. **Análisis elemental:** Encontrado: Calculado para C₂₈H₃₈O₄: C 76.68, H 8.73; observado C 76.45, H 8.85 %.



(3R)-spiro-17β-acetoxi-4-oxa-5β-androstane-3,3'-isochromane (C15): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la espirocetalización. Tiempo de reacción: 3 horas. Rendimiento: 139.1 mg, 0.32 mmol, 64.0 %; p. f. 218.3-219.8 °C (acetato de etilo/hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.15 – 7.11 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.07 – 7.04 (m, 1H, H-5'), 7.00 – 6.97 (m, 1H, H-8'), 4.70 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-1' pro-S), 4.61

(d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-1' pro-R), 4.60 (m, 1H, H-17α), 3.46 (dd, *J* = 11.9, 4.4 Hz, 1H, H-5α), 2.89 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-4' pro-S), 2.77 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H-4' pro-R), 2.16 (dtd, *J* = 13.8, 9.4, 6.2 Hz, 1H, H-15β), 2.04 (s, 3H, CH₃ acetilo), 1.86 (ddd, *J* = 14.0, 12.9, 5.8 Hz, 1H, H-2a), 1.77 – 1.70 (m, 1H, H-2b), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.78 (s, 3H, H-18), 0.75 (dd, *J* = 10.9, 4.4 Hz, 1H, H-9). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 32.3 C-1, 31.4 C-2, 95.7 C-3, 75.9 C-5, 26.9 C-6, 29.5 C-7, 34.7 C-8, 51.5 C-9, 35.3 C-10, 20.0 C-11, 36.7 C-12, 42.8 C-13, 50.4 C-14, 23.4 C-15, 27.5 C-16, 82.7 C-17, 12.1 C-18, 11.9 C-19, 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo, 61.6 C-1', 38.6 C-4', 129.0 C-5', 125.6 C-6', 126.3 C-7', 123.7 C-8', 133.6 C-9', 131.4 C-10'. **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) 439 (M+H⁺ 2.38), 438 M⁺ (7.97), 420 (11), 418 (19), 360 (24), 359 (25), 358 (88), 230 (14), 215 (12), 202 (16), 201 (54), 200 (19), 199 (19), 197 (10), 195 (22), 185 (27), 184 (32), 183 (41), 182 (15), 181 (16), 179 (11), 178 (11), 175 (13), 174 (11), 173 (43), 172 (10), 171 (24), 169 (15), 167 (13), 166 (10), 165 (24), 159 (26), 158 (33), 157 (33), 155 (21), 153 (13), 152 (14), 149 (11), 148 (11), 147 (41), 146 (63), 145 (41), 144 (18), 143 (16), 142 (11), 141 (19), 133 (20),

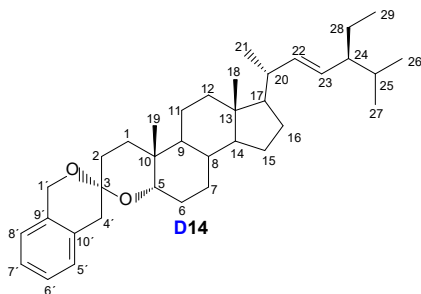
132 (10), 131 (36), 129 (37), 128 (38), 127 (12), 121 (10), 119 (22), 118 (10), 117 (32), 116 (15), 115 (34), 107 (24), 106 (10), 105 (64), 104 (100), 103 (20), 95 (23), 94 (13), 93 (49), 92 (13), 91 (76), 81 (33), 80 (10), 79 (61), 78 (17), 77 (42), 67 (23), 65 (11), 60 (11), 55 (20). **HRMS (APCI):** m/z $[M+H]^+$ Calculado para $C_{28}H_{39}O_4$ 439.284835; observado 439.28183. **Análisis elemental:** Calculado para $C_{28}H_{38}O_4$ C 76.68, H 8.73; observado C 76.47, H 8.82.



spiro-[isobenzofuran-1,2'-(17β-acetoxi-5β-A-homo-4a-oxa-androstane)-oxepano] (C16): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la espirocetalización. Tiempo de reacción: 3 horas. Rendimiento:

39.5 mg, 0.09 mmol, 18.0 %; p. f. 191.2-192.5 °C (CH_2Cl_2 /acetona). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 7.48 – 7.44 (m, 1H, H-5'), 7.31 – 7.27 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.21 (ddd, J = 6.1, 2.3, 0.9 Hz, 1H, H-8'), 5.04 (dd, J = 12.3,

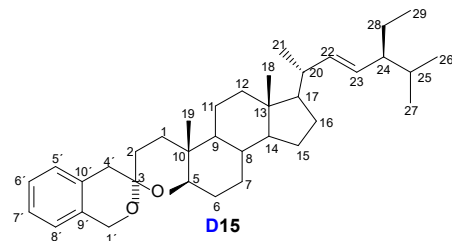
1.0 Hz, 1H, H-1'a), 4.96 – 4.83 (m, 1H, H-1'b), 4.59 (dd, J = 9.2, 7.8 Hz, 1H, H-17), 3.78 (dd, J = 11.6, 4.7 Hz, 1H, H-5 α), 2.33 (dd, J = 15.1, 7.0 Hz, 1H, H-2a), 2.18 – 2.15 (m, 1H, H-2b), 2.03 (s, 3H, CH_3 acetilo), 1.96 (dd, J = 14.3, 5.8 Hz, 1H, H-1a), 1.15 (td, J = 13.3, 2.9 Hz, 1H, H-1b), 1.04 – 0.97 (m, 1H, H-14), 0.94 (d, J = 0.7 Hz, 3H, H-19), 0.77 (s, 3H, H-18), 0.74 – 0.65 (m, 1H, H-9). **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 45.1 C-1, 39.4 C-2, 20.5 C-3, 111.1 C-4, 77.4 C-5, 29.7 C-6, 29.8 C-7, 34.5 C-8, 52.9 C-9, 40.5 C-10, 20.9 C-11, 37.0 C-12, 42.5 C-13, 50.4 C-14, 23.6 C-15, 27.5 C-16, 82.8 C-17, 12.0 C-18, 12.5 C-19, 21.2 CH_3 acetilo, 171.2 C=O acetilo, 70.3 C-1', 139.7 C-4', 121.1 C-5', 127.6 C-6', 128.4 C-7', 121.1 C-8', 143.6 C-9'. **HRMS (APCI):** m/z $[M+H]^+$ Calculado para $C_{28}H_{39}O_4$ 439.284835; observado 439.29149.



(3S)-spiro-4-oxa-5 α -estigmast-22-en-3,3'-isochromane (D14): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la espirocetalización

utilizando 518.8 mg, 1.0 mmol de 4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoestigmast-3-in-22-en-5 α -ol (**D13a**). Tiempo de reacción: 2 horas. Rendimiento: 398.5 mg, 0.768 mmol, 76.8 %; p. f. 150.2-151.7 °C (CH_2Cl_2 /hexano). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 7.18 – 7.11 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.09 – 7.05 (m, 1H, H-5'), 7.03 – 6.97 (m, 1H, H-8'), 5.17 (dd, J = 15.2, 8.5 Hz, 1H, H-22), 5.03 (dd, J = 15.1, 8.6

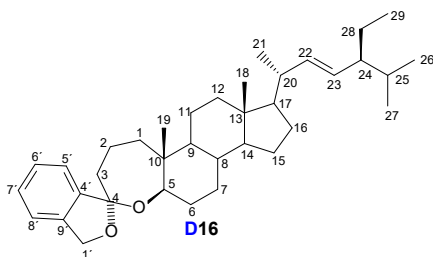
Hz, 1H, H-23), 4.70 (d, J = 14.6 Hz, 1H, H-1'pro-R), 4.59 (d, J = 14.6 Hz, 1H, H-1'pro-S), 3.57 (t, J = 3.0 Hz, 1H, H-5 β), 2.89 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H-4'pro-R), 2.81 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H-4'pro-S), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-21), 0.88 (s, 3H, H-19), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-27), 0.83 (d, J = 7.4 Hz, 3H, H-29), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-26), 0.69 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 29.4 C-1, 30.7 C-2, 95.7 C-3, 74.4 C-5, 25.9 C-6, 26.6 C-7, 35.1 C-8, 40.0 C-9, 33.9 C-10, 20.9 C-11, 40.1 C-12, 42.6 C-13, 56.2 C-14, 24.3 C-15, 29.0 C-16, 56.3 C-17, 12.2 C-18, 21.1 C-19, 40.5 C-20, 21.2 C-21, 138.3 C-22, 129.1 C-23, 51.2 C-24, 31.9 C-25, 19.0 C-26, 20.9 C-27, 25.4 C-28, 12.3 C-29, 61.5 C-1', 38.8 C-4', 128.8 C-5', 125.5 C-6', 126.3 C-7', 123.8 C-8', 134.0 C-9', 132.0 C-10'. **HRMS (APCI):** m/z $[M+H]^+$ Calculado para $C_{36}H_{55}O_2$ 519.420206; observado 519.40366.



(3R)-spiro-4-oxa-5 β -estigmast-22-en-3,3'-isochromane (D15):

Se utilizó la técnica general arriba descrita para la espirocetalización utilizando 518.8 mg, 1.0 mmol de 4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoestigmast-3-in-22-en-5 β -ol (**D13b**). Tiempo de reacción: 2 horas. Rendimiento: 340.4 mg, 0.656 mmol, 65.6 %; p. f. 189.5-191.0 °C (CH_2Cl_2 /hexano). **RMN 1H (400**

MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.16 – 7.10 (m, 1H, H-6'), 7.08 – 7.03 (m, 2H, H-5' y H-7'), 7.01 – 6.96 (m, 1H, H-8'), 5.16 (dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz, 1H, H-22), 5.02 (dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz, 1H, H-23), 4.71 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-1'pro-S), 4.61 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-1'pro-R), 3.46 (dd, *J* = 11.7, 4.5 Hz, 1H, H-5α), 2.90 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-4'pro-S), 2.78 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-4'pro-R), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-21), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-27), 0.86 – 0.77 (m, 6H, H-26 y H-29), 0.68 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 32.3 C-1, 31.5 C-2, 95.7 C-3, 76.1 C-5, 27.1 C-6, 30.0 C-7, 34.9 C-8, 51.6 C-9, 35.2 C-10, 20.5 C-11, 39.7 C-12, 42.6 C-13, 56.2 C-14, 24.2 C-15, 28.9 C-16, 56.0 C-17, 12.3 C-18, 11.9 C-19, 40.5 C-20, 21.2 C-21, 138.2 C-22, 129.0 C-23, 51.2 C-24, 31.9 C-25, 19.0 C-26, 21.1 C-27, 25.4 C-28, 12.3 C-29, 61.5 C-1', 38.6 C-4', 129.0 C-5', 125.6 C-6', 126.3 C-7', 123.7 C-8', 133.7 C-9', 131.5 C-10'. **HRMS (APCI): m/z [M+H⁺]** Calculado para C₃₆H₅₅O₂ 519.420206; observado 519.41399.

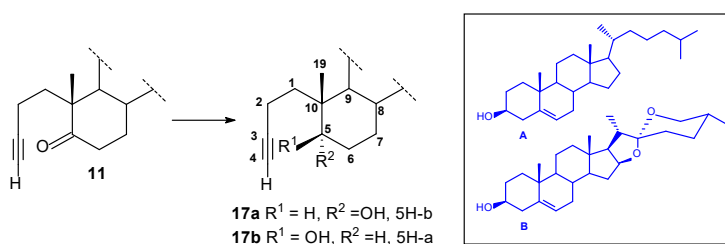


spiro-[isobenzofuran-1,2'-(5β-A-homo-4a-oxa-estigmastan-22-en)-oxepano] (D16): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la espirocetalización utilizando 518.8 mg, 1.0 mmol de 4-(2'-(hidroximetil)fenil)-4,5-secoestigmast-3-in-22-en-5β-ol (D13b). Tiempo de reacción: 2 horas. Rendimiento: 39.2 mg, 0.076 mmol, 7.6 %; p. f. 185.0-186.7 °C (CH₂Cl₂/hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.49 – 7.44 (m, 1H, H-5'), 7.31 – 7.27 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.21 (dd, *J* = 6.2, 2.2 Hz, 1H, H-8'), 5.16 (dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz, 1H, H-22), 5.09 – 4.96 (m, 2H, H-23 y H-1'a), 4.92 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-1'a), 3.78 (dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz, 1H, H-5α), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-21), 0.94 (s, 3H, H-19), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-27), 0.84 – 0.78 (m, 6H, H-26 y H-29), 0.75 – 0.69 (m, 1H, H-9), 0.67 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 45.2 C-1, 39.9 C-2, 20.6 C-3, 111.1 C-4, 77.6 C-5, 29.9 C-6, 30.3 C-7, 34.7 C-8, 52.9 C-9, 40.4 C-10, 21.4 C-11, 39.4 C-12, 42.3 C-13, 56.1 C-14, 24.4 C-15, 28.9 C-16, 56.3 C-17, 12.1 C-18, 12.5 C-19, 40.5 C-20, 21.1 C-21, 138.4 C-22, 129.2 C-23, 51.2 C-24, 31.9 C-25, 19.0 C-26, 21.1 C-27, 25.4 C-28, 12.2 C-29, 70.3 C-1', 139.7 C-4', 121.2 C-5', 127.6 C-6', 128.3 C-7', 121.1 C-8', 143.7 C-9'.

HRMS (APCI): m/z [M+H⁺] Calculado para C₃₆H₅₅O₂ 519.420206; observado 519.41445.

7.2. Dímeros híbridos espirocetálicos

7.2.1. Reducción del intermediario 11



Esquema 12. Reacción de reducción para la obtención de los alquinoles **17a-b**

- Reducción con NaBH₄

A una disolución de la alquinona (3.697 g, 9.61 mmol) en metanol (75 mL) se le adicionó lentamente NaBH₄ (0.727 g, 19.22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó acetona (10 mL) y se evaporó la mitad del disolvente al vacío. Se adicionó acetato de etilo (200 mL) y la mezcla se lavó con salmuera (2x50 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para

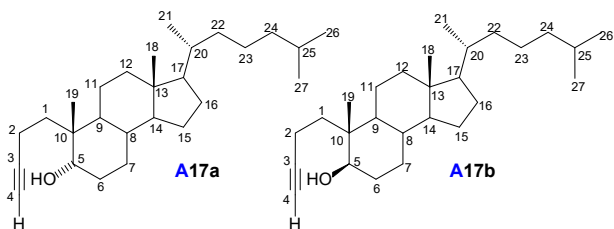
obtener la mezcla de alcoholes epiméricos que fueron separados en una columna empacada con sílica gel empleando hexano/acetato de etilo como eluyente.

- Reducción con K-selectride

A una disolución de la cetona (1.6636 g, 4.0 mmol) en 50 mL de THF seco se le agregó K-Selectride (18.4 mL de una disolución 1 M, 4.6 eq.) gota a gota en un periodo de 5 minutos a -5 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas bajo atmósfera de argón. Concluida la reacción se adicionó acetona (15 mL), la mezcla fue diluida con agua (50 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x25mL). La fase orgánica se lavó con agua (3x30 mL), salmuera (2x30mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El crudo se purificó en una columna empacada con sílica gel (80 g) empleando hexano/acetato de etilo como eluyente para obtener el alcohol.

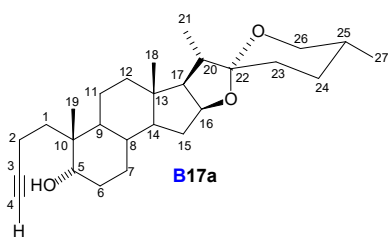
- Reducción de Luche

A una disolución de la cetona (1.55 g, 3.76 mmol) en MeOH/THF (2:1, 2.5 mL por cada 50 mg= 50 mL de MeOH, 25 mL de THF) se le CeCl₃·7H₂O (1.46 mg, 3.92 mmol) a -20 °C. La mezcla se mantuvo a esta temperatura hasta que el cloruro de cerio se disolviera. Entonces, se adicionó NaBH₄ (137.7 mg, 3.64 mmol) en pequeñas porciones durante 5 minutos. Concluida la reacción, se adicionó una disolución acuosa de HCl al 5% y 50 mL de acetato de etilo, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de KHCO₃ (3x35 mL), agua (3x35 mL), salmuera (35 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron al vacío. El crudo se purificó en una columna empacada con sílica gel empleando hexano/acetato de etilo 9/1 como eluyente para obtener el alcohol.



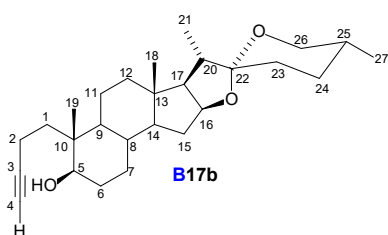
4,5-secocolest-3-in-5 α -ol (A17a) y 4,5-secocolest-3-in-5 β -ol (A17b): Se utilizó la técnica descrita arriba para la reducción usando NaBH₄. Rendimiento: 3.334 g, 8.62 mmol, 89.7 % de una mezcla de alcoholes en relación 1/1.9. **4,5-secocolest-3-in-5 α -ol (A17a):** Rendimiento: 1.138 g, 2.94 mmol, 30.6 %; p. f. 98.0-99.2 °C (metanol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:**

3.60 (dd, $J = 2.9, 2.9$ Hz, 1H, H-5 β), 2.23 (qddt, $J = 14.9, 8.8, 5.8, 2.7$ Hz, 2H, H-2), 1.97 (s, 1H, H-4), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21), 0.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H, H-26), 0.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, H-27), 0.85 (s, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 37.2 C-1, 12.7 C-2, 86.0 C-3, 68.0 C-4, 71.7 C-5, 24.9 C-6, 28.2 C-7, 35.3 C-8, 45.6 C-9, 39.0 C-10, 21.1 C-11, 40.0 C-12, 42.5 C-13, 55.9 C-14, 23.9 C-15, 28.0 C-16, 56.3 C-17, 12.0 C-18, 17.7 C-19, 35.8 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.2 C-25, 22.6 C-26, 22.8 C-27. **4,5-secocolest-3-in-5 β -ol (A17b):** Rendimiento: 2.196 g, 5.68 mmol, 59.1 %; aceite. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 3.47 (dd, $J = 11.6, 4.3$ Hz, 1H, H-5 α), 2.16–2.10 (m, 2H, H-2), 1.95 (s, 1H, H-4), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-21), 0.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H, H-26), 0.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, H-27), 0.82 (s, 3H, H-19), 0.63 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 34.1 C-1, 11.9 C-2, 85.5 C-3, 68.0 C-4, 72.8 C-5, 30.1 C-6, 29.8 C-7, 34.6 C-8, 45.7 C-9, 40.6 C-10, 21.1 C-11, 39.7 C-12, 42.4 C-13, 56.1 C-14, 23.8 C-15, 28.0 C-16, 56.2 C-17, 11.9 C-18, 14.7 C-19, 35.7 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.2 C-25, 22.5 C-26, 22.9 C-27.



4,5-secoestrost-3-in-5 α -ol (B17a): Se utilizó la técnica descrita arriba para la reducción usando K-selectride. Rendimiento: 1.0032 g, 2.42 mmol, 60.5 %; p.f. 216.6-218.1 °C (acetato de etilo/hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 4.40 (ddd, $J = 8.6, 7.4, 5.9$ Hz, 1H, H-16), 3.61 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-5 β), 3.47 (ddd, $J = 10.9, 4.5, 1.9$ Hz, 1H, H-26a), 3.37 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-26b), 2.33 – 2.15 (m, 2H, H-2), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 0.88 (s, 3H, H-19), 0.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-27),

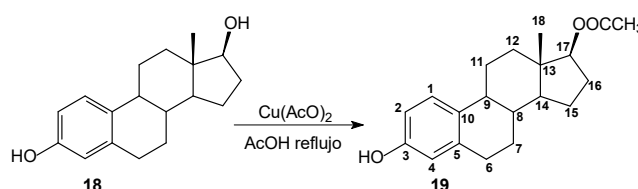
0.77 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 37.2 C-1, 12.7 C-2, 85.9 C-3, 68.0 C-4, 71.6 C-5, 28.5 C-6, 25.1 C-7, 34.9 C-8, 45.6 C-9, 39.1 C-10, 20.9 C-11, 40.1 C-12, 40.4 C-13, 55.7 C-14, 31.7 C-15, 80.8 C-16, 62.2 C-17, 16.4 C-18, 17.7 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27. **HRMS (APCI):** m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_3$ 415.321221; observado 415.31702.



4,5-secoestrost-3-in-5 β -ol (B17b): Se utilizó la técnica descrita arriba para la reducción de Luche. Rendimiento: 1.3474 g, 3.25 mmol, 86.4 %; p.f. 163.8-164.4 °C (hexano/acetato de etilo). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 4.38 (ddd, $J = 8.7, 7.6, 6.4$ Hz, 1H, H-16), 3.52 – 3.42 (m, 2H, H-5 α y H-26a), 3.35 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-26b), 2.12 (dtd, $J = 8.7, 6.5, 6.0, 2.6$ Hz, 2H, H-2), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 0.84 (s, 3H, H-19), 0.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-27), 0.75 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100**

MHz, CDCl_3) δ ppm: 34.1 C-1, 11.9 C-2, 85.4 C-3, 68.0 C-4, 72.7 C-5, 29.9 C-6, 30.0 C-7, 34.3 C-8, 45.8 C-9, 40.8 C-10, 20.9 C-11, 39.7 C-12, 40.4 C-13, 56.1 C-14, 31.8 C-15, 80.7 C-16, 62.1 C-17, 16.4 C-18, 14.8 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27. **HRMS (APCI):** m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_3$ 415.321221; observado 415.32790.

7.2.2. Acetilación selectiva del estradiol

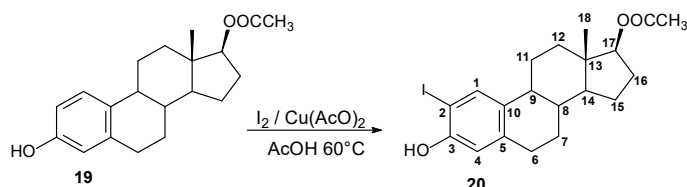


Esquema 13. Reacción para la acetilación del estradiol en C-17

17 β -acetato de estradiol (19): A una suspensión del estradiol (12 g, 44.04 mmol) en ácido acético (320 mL) se le adicionó acetato de cobre (II) monohidratado (0.2 mol equivalente $\text{Cu}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} = 8.808$ mmol = 1.7585 g) y la mezcla se relujó durante 10 horas, sin que la reacción terminara. El disolvente fue removido al vacío, se le adicionó agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4x250 mL). La fase orgánica se lavó con agua (6x250 mL), disolución acuosa de NaHCO_3 (4x250 mL), agua (3x200 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para obtener el crudo que fue purificado en una columna empacada con sílica gel (150 g) usando hexano/acetona 8/1 como eluyente para obtener el compuesto puro. Rendimiento: 11.38 g, 36.19 mmol, 82.2 %; p.f. 212.2-213.9 °C de CH_2Cl_2 /acetona, lit.¹⁴ 216-218 °C (metanol). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-1), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 6.57 (s, 1H, H-4), 4.70 (dd, $J = 9.0, 7.9$ Hz, 1H, H-17 α), 2.82 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 2H, H-6), 2.07 (s, 3H, CH_3 acetilo), 0.83 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 126.6 C-1, 112.6 C-2, 153.5 C-3, 115.3 C-4, 138.1 C-5, 29.6 C-6, 27.2 C-7, 38.5 C-8, 43.7 C-9, 132.4 C-10, 26.2 C-11, 36.8

C-12, 42.9 C-13, 49.7 C-14, 23.2 C-15, 27.5 C-16, 82.9 C-17, 12.0 C-18, 171.6 C=O acetilo, 21.2 CH₃ acetilo.

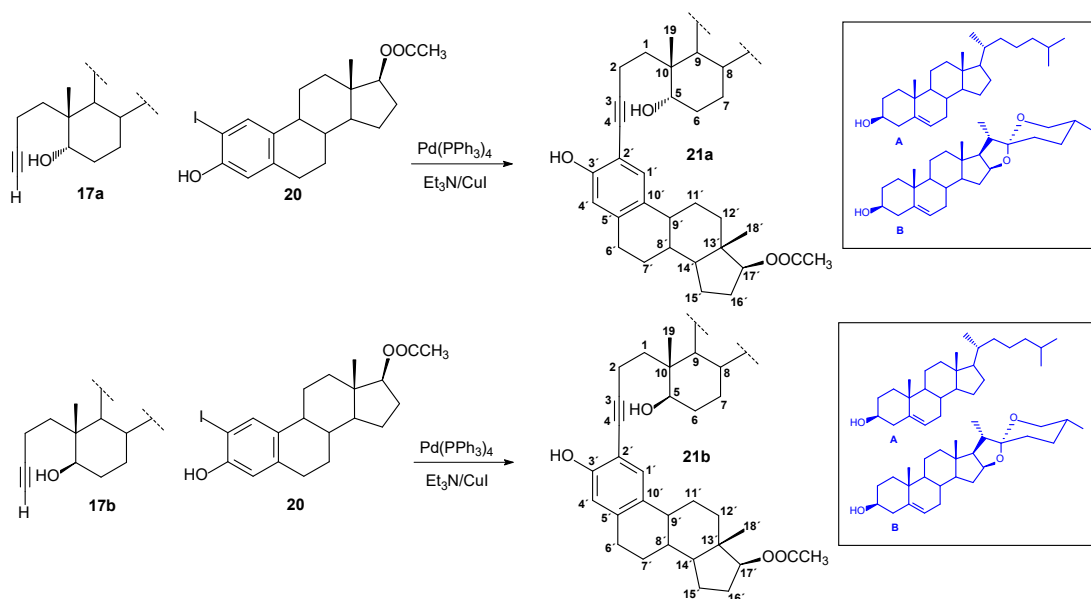
7.2.3. Yodación del 17β-acetato de estradiol (19)



Esquema 14. Reacción de yodación del 17β-acetato de 2-yodo estradiol (**19**)

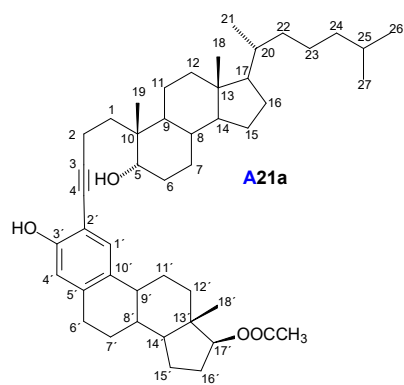
17β-acetato de 2-yodo estradiol: A una suspensión del esteroide (2.0 g, 6.4 mmol) en ácido acético (200 mL) se le adicionó yodo (2.42 g, 9.5 mmol) y acetato de cobre (II) (1.16 g, 6.4 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 horas. La disolución se filtró para remover el yoduro de cobre (I) formado. Se vertió la disolución de ácido acético en agua (900 mL) y se extrajo con éter (4x200 mL), la fase etérea se lavó con agua (6x150 mL), disolución acuosa de NaHCO₃ al 10% (4x150 mL), agua (2x150 mL), disolución al 10% de Na₂S₂O₃ (4x150 mL), agua (3x150 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El crudo fue purificado en una columna empacada con sílica gel (90 g) usando hexano/CH₂Cl₂ 3/2 para obtener el compuesto yodado **20**. Rendimiento: 1.681 g, 3.82 mmol, 59.7 %; p.f. 169.9-170.4 °C de CH₂Cl₂/metanol, lit.¹⁴ 175-177 °C (metanol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.51 (s, 1H, H-1), 6.71 (s, 1H, H-4), 4.68 (dd, *J* = 9.2, 7.8 Hz, 1H, H-17α), 2.82 – 2.74 (m, 2H, H-6), 2.06 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 135.0 C-1, 82.3 C-2, 152.5 C-3, 114.9 C-4, 139.2 C-5, 29.2 C-6, 26.9 C-7, 38.3 C-8, 43.4 C-9, 135.0 C-10, 26.2 C-11, 36.7 C-12, 42.8 C-13, 49.7 C-14, 23.2 C-15, 27.5 C-16, 82.6 C-17, 12.0 C-18, 171.3 C=O acetilo, 21.2 CH₃ acetilo.

7.2.4. Acoplamiento de Sonogashira entre 19 y los alcoholes 17a y 17b



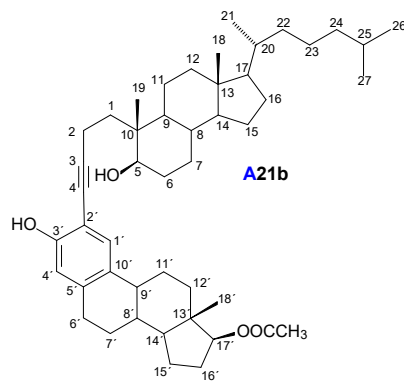
Esquema 15. Procedimiento general para la reacción de Sonogashira

Procedimiento general: El alquínol (0.55 mmol) y el esteroide yodado (220.2 mg, 0.5 mmol) fueron disueltos en trietilamina (2.5 mL) con sonicación bajo atmósfera de argón. Luego se añadieron Pd(PPh₃)₄ (4.8 mg, 0.00415 mmol) y CuI (1.6 mg, 0.0083 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de sílica gel, eluyendo con acetato de etilo y se evaporó el disolvente para obtener el producto crudo que fue purificado en una columna cromatográfica con 25 g de sílica gel empleando como sistema de elución hexano/acetato de etilo.



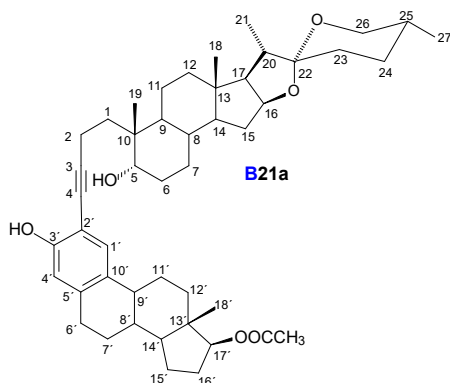
17 β -acetato de 2'-(4,5-secocolest-3-in-5 α -ol)-estradiol A21a: Se utilizó la técnica descrita arriba para el acoplamiento de Sonogashira. Rendimiento: 205.7 mg, 0.294 mmol, 58.8 %; p.f. 129.1-130.7 °C (benceno/acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.17 (s, 1H, H-1'), 6.61 (s, 1H, H-4'), 4.68 (dd, J = 9.2, 7.8 Hz, 1H, H-17' α), 3.79 (t, 1H, H-5 β), 2.79 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 2H, H-6'), 2.51 (td, J = 7.4, 2.1 Hz, 2H, H-2), 2.05 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.90 (d, J = 5.8 Hz, 6H, H-19 y H-21), 0.87 (d, J = 1.9 Hz, 3H, H-26), 0.86 (d, J = 1.9 Hz, 3H, H-27), 0.81 (s, 3H, H-18'), 0.66 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 36.8 C-1, 14.0 C-2, 97.0 C-3, 75.2 C-4, 72.0 C-5, 24.8 C-6, 28.2

C-7, 35.3 C-8, 45.7 C-9, 39.2 C-10, 21.2 C-11, 40.1 C-12, 42.5 C-13, 55.9 C-14, 23.8 C-15, 28.3 C-16, 56.3 C-17, 12.0 C-18, 17.7 C-19, 35.8 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27, 128.3 C-1', 107.55 C-2', 154.6 C-3', 114.6 C-4', 138.7 C-5', 29.6 C-6', 27.1 C-7', 38.4 C-8', 43.5 C-9', 132.0 C-10', 26.2 C-11', 36.9 C-12', 42.9 C-13', 49.8 C-14', 23.2 C-15', 27.5 C-16', 82.7 C-17', 12.0 C-18', 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo.



17 β -acetato de 2'-(4,5-secocolest-3-in-5 β -ol)-estradiol A21b: Se utilizó la técnica descrita arriba para el acoplamiento de Sonogashira. Rendimiento: 282.5 mg, 0.404 mmol, 80.8 %; p.f. 186.1-187.9 °C (acetona/hexano) **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.16 (s, 1H, H-1'), 6.61 (s, 1H, H-4'), 4.68 (dd, J = 9.2, 7.7 Hz, 1H, H-17' α), 3.75 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 1H, H-5 α), 2.79 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 2H, H-6'), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-2), 2.05 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-21), 0.87 (d, J = 1.9 Hz, 3H, H-26), 0.86 (d, J = 1.9 Hz, 3H, H-27), 0.85 (s, 3H, H-19), 0.81 (s, 3H, H-18'), 0.65 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 33.9 C-1, 13.0 C-2, 96.5

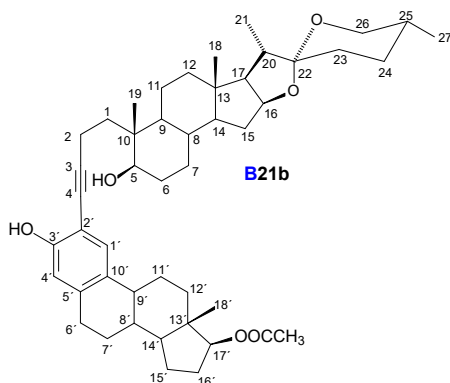
C-3, 75.3 C-4, 73.2 C-5, 30.3 C-6, 29.8 C-7, 34.7 C-8, 45.6 C-9, 40.9 C-10, 21.1 C-11, 39.7 C-12, 42.4 C-13, 56.2 C-14, 23.8 C-15, 28.2 C-16, 56.3 C-17, 12.0 C-18, 14.9 C-19, 35.7 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.6 C-26, 22.8 C-27, 128.3 C-1', 107.6 C-2', 154.7 C-3', 114.7 C-4', 138.6 C-5', 29.5 C-6', 27.1 C-7', 38.4 C-8', 43.5 C-9', 132.0 C-10', 26.1 C-11', 36.8 C-12', 42.9 C-13', 49.8 C-14', 23.2 C-15', 27.5 C-16', 82.7 C-17', 12.0 C-18', 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo.



17β-acetato de 2'-(4,5-secoestrost-3-in-5α-ol)-estradiol B21a:

Se utilizó la técnica descrita arriba para el acoplamiento de Sonogashira. Rendimiento: 162.6 mg, 0.224 mmol, 44.7 %; p.f. 172.6-174.1 °C (CH₂Cl₂/tolueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.16 (s, 1H, H-1'), 6.61 (s, 1H, H-4'), 4.71 – 4.65 (m, 1H, H-17'α), 4.43 – 4.35 (m, 1H, H-16), 3.79 (t, 1H, H-5β), 3.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-26a), 3.36 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 2.82 – 2.76 (m, 2H, H-6'), 2.51 (dt, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 2H, H-2), 2.05 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.81 (s, 3H, H-18'), 0.80 - 0.75 (m, 6H, H-18 y H-27). **RMN ¹³C{¹H} (100**

MHz, CDCl₃) δ ppm: 37.0 C-1, 13.9 C-2, 96.9 C-3, 75.2 C-4, 71.8 C-5, 25.1 C-6, 28.3 C-7, 34.9 C-8, 45.7 C-9, 39.3 C-10, 20.9 C-11, 40.1 C-12, 40.4 C-13, 55.8 C-14, 31.7 C-15, 80.8 C-16, 62.2 C-17, 16.5 C-18, 17.8 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 128.3 C-1', 107.5 C-2', 154.6 C-3', 114.5 C-4', 138.8 C-5', 29.5 C-6', 27.1 C-7', 38.4 C-8', 43.5 C-9', 132.1 C-10', 26.1 C-11', 36.8 C-12', 42.9 C-13', 49.8 C-14', 23.2 C-15', 27.5 C-16', 82.7 C-17', 12.1 C-18', 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo.

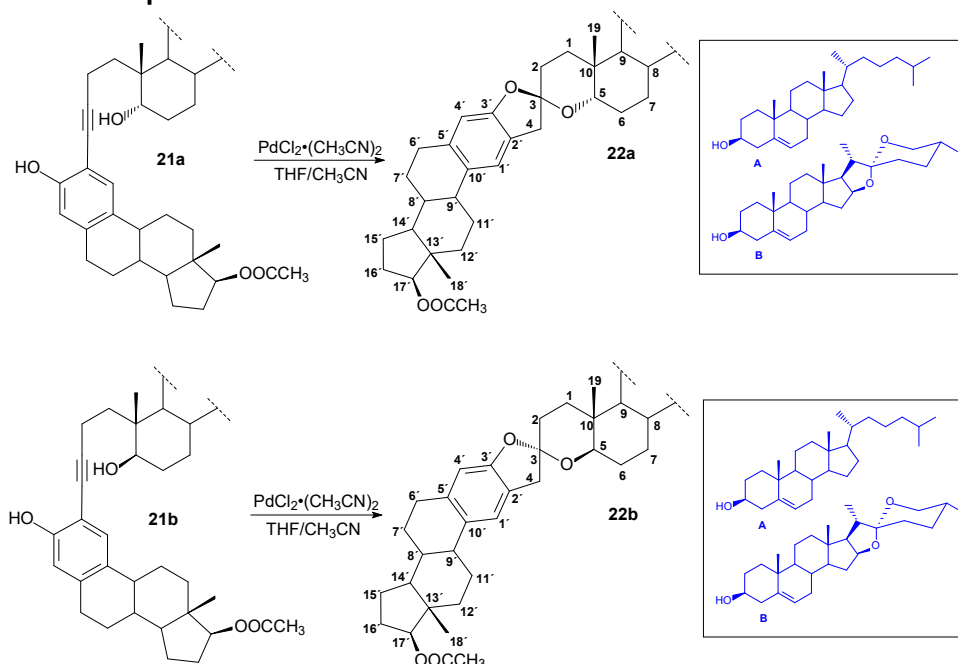


17β-acetato de 2'-(4,5-secoestrost-3-in-5β-ol)-estradiol B21b:

Se utilizó la técnica descrita arriba para el acoplamiento de Sonogashira. Rendimiento: 209.7 mg, 0.288 mmol, 57.7 %; p.f. 225.6-226.9 °C (CH₂Cl₂/metanol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.15 (s, 1H, H-1'), 6.60 (s, 1H, H-4'), 4.67 (dd, *J* = 9.2, 7.7 Hz, 1H, H-17'α), 4.43 – 4.34 (m, 1H, H-16), 3.74 (dd, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 1H, H-5α), 3.46 (ddd, *J* = 10.9, 4.6, 1.9 Hz, 1H, H-26a), 3.36 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 2.82 – 2.76 (m, 2H, H-6'), 2.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-2), 2.05 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-21), 0.86 (s, 3H, H-19), 0.80 (s, 3H, H-18'), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H,

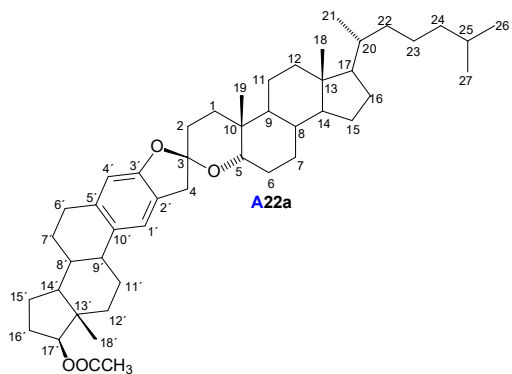
H-27), 0.75 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 33.8 C-1, 13.0 C-2, 96.4 C-3, 75.4 C-4, 73.0 C-5, 30.1 C-6, 29.7 C-7, 34.3 C-8, 45.6 C-9, 41.0 C-10, 20.9 C-11, 39.7 C-12, 40.4 C-13, 56.0 C-14, 31.8 C-15, 80.7 C-16, 62.0 C-17, 16.4 C-18, 15.0 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 128.3 C-1', 107.6 C-2', 154.7 C-3', 114.7 C-4', 138.7 C-5', 29.5 C-6', 27.0 C-7', 38.4 C-8', 43.5 C-9', 132.0 C-10', 26.1 C-11', 36.8 C-12', 42.8 C-13', 49.7 C-14', 23.2 C-15', 27.5 C-16', 82.7 C-17', 12.0 C-18', 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo.

7.2.5. Espirocetalización

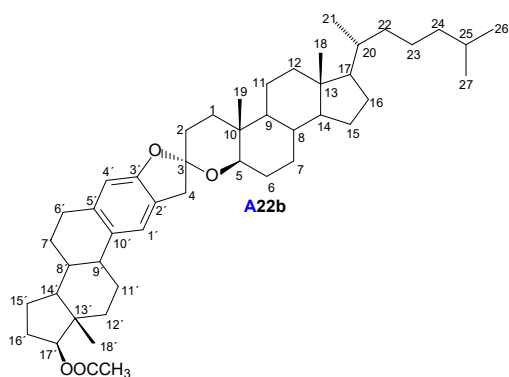


Esquema 16. Procedimiento general para la reacción de espirocetalización

Procedimiento general: Se adicionó $\text{PdCl}_2 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5 mg, 0.01925 mmol) a una disolución del alquindiol (0.25 mmol) en THF (2.5 mL) y CH_3CN (0.75 mL) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente hasta que el material de partida fue consumido (CCD hexano/acetato de etilo). Se evaporó el disolvente al vacío y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel (20 g) empleando como sistema de elución hexano/acetato de etilo.

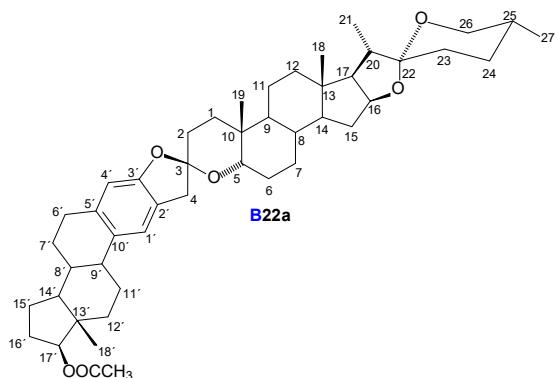


Dímero A22a: Se utilizó la técnica descrita arriba para la espirocetalización. Tiempo de reacción: 2 horas. Rendimiento: 127.8 mg, 0.183 mmol, 73.1 %; p.f. 165.9-167.4 °C (acetona/metanol). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.09 (s, 1H, H-1'), 6.51 (s, 1H, H-4'), 4.69 (dd, $J = 9.1, 7.7$ Hz, 1H, H-17' α), 3.87 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-5 β), 3.11 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-4 pro S), 3.00 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-4 pro R), 2.82 (dt, $J = 8.7, 4.6$ Hz, 2H, H-6'), 2.06 (s, 3H, CH_3 acetilo), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21), 0.89 (s, 3H, H-19), 0.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, H-26), 0.87 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, H-27), 0.82 (s, 3H, H-18'), 0.68 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 30.2 C-1, 30.2 C-2, 110.3 C-3, 42.8 C-4, 75.9 C-5, 25.7 C-6, 26.5 C-7, 35.1 C-8, 39.9 C-9, 33.7 C-10, 20.9 C-11, 40.1 C-12, 42.7 C-13, 56.2 C-14, 23.8 C-15, 28.3 C-16, 56.2 C-17, 12.0 C-18, 20.9 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.2 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27, 121.8 C-1', 123.6 C-2', 156.4 C-3', 109.4 C-4', 136.2 C-5', 29.9 C-6', 27.3 C-7', 38.7 C-8', 44.0 C-9', 132.0 C-10', 26.6 C-11', 36.9 C-12', 42.9 C-13', 49.8 C-14', 23.3 C-15', 27.6 C-16', 82.7 C-17', 12.1 C-18', 21.2 CH_3 acetilo, 171.2 C=O acetilo.



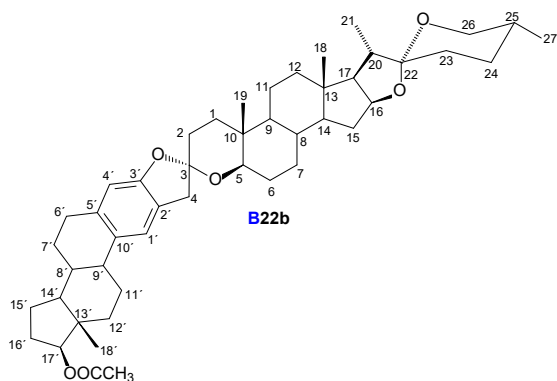
Dímero A22b: Se utilizó la técnica descrita arriba para la espirocetalización. Tiempo de reacción: 2.5 horas. Rendimiento: 133.2 mg, 0.19 mmol, 76.2 %; p.f. 206.6-208.3 °C de CH₂Cl₂/éter. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.09 (s, 1H, H-1'), 6.53 (s, 1H, H-4'), 4.69 (dd, *J* = 9.2, 7.7 Hz, 1H, H-17'α), 3.76 (dd, *J* = 11.9, 4.1 Hz, 1H, H-5α), 3.10 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-4 pro S), 3.01 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-4 pro R), 2.83 (dt, *J* = 7.3, 4.6 Hz, 2H, H-6'), 2.06 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.95 (s, 3H, H-19), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, H-26), 0.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, H-27), 0.82 (s, 3H, H-18'),

0.81 – 0.74 (m, 1H, H-9), 0.66 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 33.0 C-1, 31.1 C-2, 110.1 C-3, 42.8 C-4, 77.7 C-5, 27.0 C-6, 29.7 C-7, 34.9 C-8, 51.3 C-9, 35.0 C-10, 20.5 C-11, 39.8 C-12, 42.7 C-13, 56.0 C-14, 23.8 C-15, 28.2 C-16, 56.2 C-17, 12.1 C-18, 11.9 C-19, 35.8 C-20, 18.6 C-21, 36.2 C-22, 24.1 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27, 121.7 C-1', 123.5 C-2', 156.4 C-3', 109.4 C-4', 136.2 C-5', 30.0 C-6', 27.3 C-7', 38.7 C-8', 44.0 C-9', 132.1 C-10', 26.4 C-11', 36.9 C-12', 42.9 C-13', 49.8 C-14', 23.3 C-15', 27.6 C-16', 82.7 C-17', 12.0 C-18', 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo.



Dímero B22a: Se utilizó la técnica descrita arriba para la espirocetalización. Tiempo de reacción: 3 horas. Rendimiento: 135.2 mg, 0.186 mmol, 74.4 %; p.f. 172.6-174.1 °C (CH₂Cl₂/tolueno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.08 (s, 1H, H-1'), 6.51 (s, 1H, H-4'), 4.68 (dd, *J* = 9.2, 7.7 Hz, 1H, H-17'α), 4.45 – 4.37 (m, 1H, H-16), 3.89 – 3.86 (m, 1H, H-5β), 3.48 (ddd, *J* = 10.9, 4.2, 1.9 Hz, 1H, H-26a), 3.38 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 3.12 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-4 pro S), 3.01 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-4 pro R), 2.85 – 2.78 (m, 2H, H-6'), 2.06 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.82 (s, 3H, H-18),

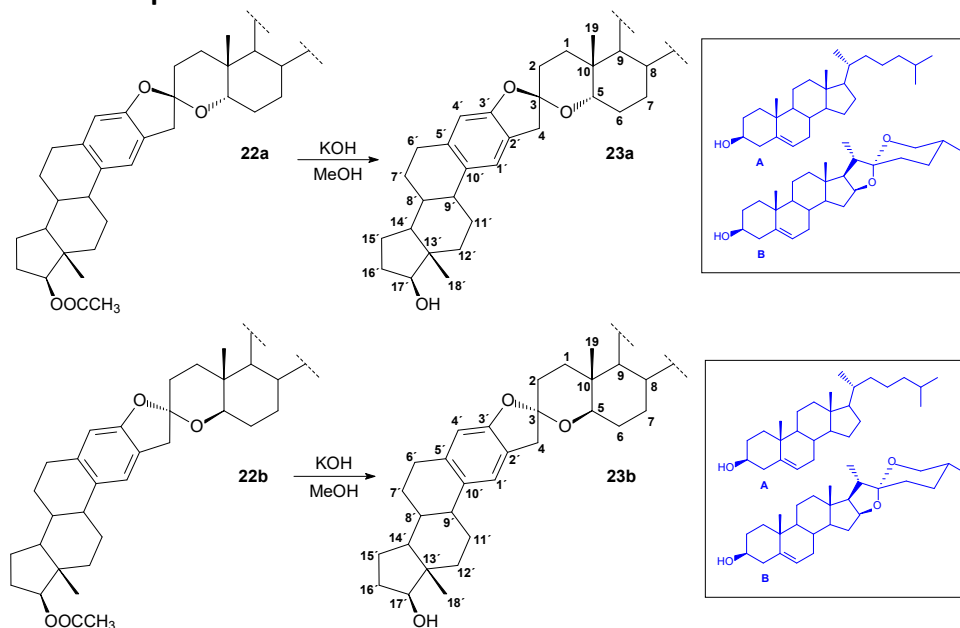
0.81 – 0.77 (m, 6H, H-27 y H-18'). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 30.2 C-1, 30.3 C-2, 110.3 C-3, 42.8 C-4, 75.6 C-5, 26.0 C-6, 26.5 C-7, 34.7 C-8, 39.9 C-9, 33.9 C-10, 20.7 C-11, 40.1 C-12, 40.7 C-13, 56.0 C-14, 31.8 C-15, 80.9 C-16, 62.3 C-17, 16.2 C-18, 20.9 C-19, 41.6 C-20, 14.6 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.9 C-26, 17.1 C-27, 121.8 C-1', 123.6 C-2', 156.4 C-3', 109.4 C-4', 136.2 C-5', 29.9 C-6', 27.3 C-7', 38.7 C-8', 44.1 C-9', 132.0 C-10', 26.5 C-11', 36.9 C-12', 42.9 C-13', 49.8 C-14', 23.3 C-15', 27.6 C-16', 82.7 C-17', 12.0 C-18', 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo.



Dímero B22b: Se utilizó la técnica descrita arriba para la espirocetalización. Tiempo de reacción: 2.5 horas. Rendimiento: 160.0 mg, 0.22 mmol, 88.0 %; p.f. 279.8-281.4 °C (CH₂Cl₂/hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.09 (s, 1H, H-1'), 6.52 (s, 1H, H-4'), 4.68 (dd, *J* = 9.1, 7.7 Hz, 1H, H-17'α), 4.43 – 4.36 (m, 1H, H-16), 3.75 (dd, *J* = 11.9, 4.1 Hz, 1H, H-5α), 3.47 (ddd, *J* = 11.0, 4.6, 1.9 Hz, 1H, H-26a), 3.37 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 3.10 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-4 pro R), 3.01 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-4 pro S), 2.86 – 2.79 (m, 2H, H-6'), 2.05 (s, 3H, CH₃

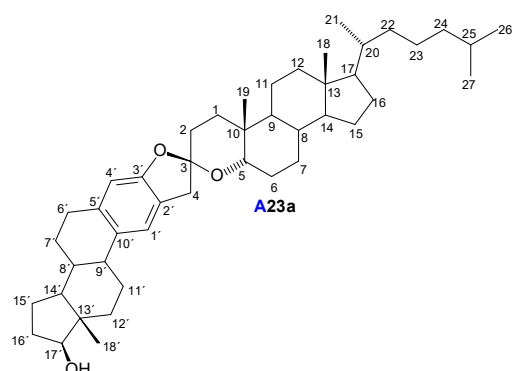
acetilo), 0.97 (m, 6H, H-19 y H-21), 0.82 (s, 3H, H-18'), 0.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-27), 0.77 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 32.9 C-1, 31.0 C-2, 110.0 C-3, 42.7 C-4, 77.5 C-5, 26.8 C-6, 29.9 C-7, 34.5 C-8, 51.3 C-9, 35.1 C-10, 20.3 C-11, 39.8 C-12, 40.7 C-13, 55.8 C-14, 31.7 C-15, 80.7 C-16, 62.1 C-17, 16.5 C-18, 11.9 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 121.7 C-1', 123.5 C-2', 156.3 C-3', 109.5 C-4', 136.3 C-5', 29.9 C-6', 27.2 C-7', 38.7 C-8', 44.0 C-9', 132.2 C-10', 26.4 C-11', 36.9 C-12', 42.9 C-13', 49.7 C-14', 23.3 C-15', 27.6 C-16', 82.7 C-17', 12.0 C-18', 21.2 CH_3 acetilo, 171.2 C=O acetilo.

7.2.6. Saponificación



Esquema 17. Procedimiento general para la reacción de saponificación

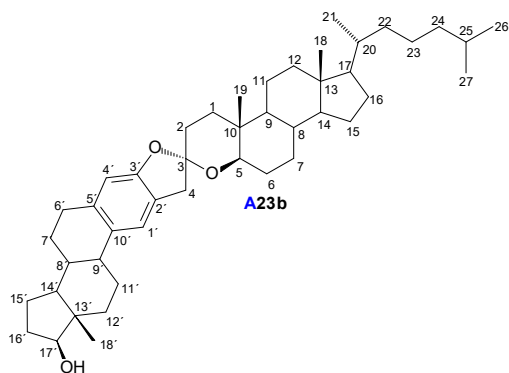
Procedimiento general: A una suspensión del esteroide en metanol se le adicionó KOH y la mezcla se agitó hasta que la reacción concluyó (CCD). Se evaporaron los disolventes volátiles y se le adicionó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x15 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3x15 mL) se secó (Na_2SO_4 anh.) y se evaporó.



Dímero A23a: Se utilizó la técnica descrita arriba para la desprotección con 25.5 mg, 0.036 mmol del dímero **A22a** en metanol/dioxano (5 mL/3 mL) y 110 mg, 1.96 mmol de KOH. Tiempo de reacción: 23 horas. Rendimiento: 23.7 mg, 0.036 mmol, 100 %; p.f. 260.1-261.7 °C (CH_2Cl_2 /acetato de etilo). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.09 (s, 1H, H-1'), 6.51 (s, 1H, H-4'), 3.88 – 3.85 (m, 1H, H-5 β), 3.75 – 3.70 (m, 1H, H-17' α), 3.11 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-4 pro S), 3.00 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-4 pro R), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21), 0.89 (s, 3H, H-19), 0.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, H-27), 0.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, H-

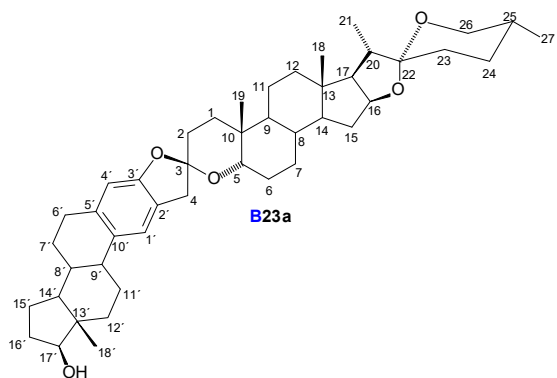
26), 0.77 (s, 3H, H-18'), 0.67 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 30.2 C-1, 30.2 C-2, 110.3 C-3, 42.9 C-4, 75.9 C-5, 25.7 C-6, 26.6 C-7, 35.1 C-8, 39.9 C-9, 33.7 C-10, 20.9 C-11, 40.1 C-12, 42.7 C-13, 56.4 C-14, 23.8 C-15, 28.3 C-16, 56.2 C-17, 12.0 C-18, 20.9 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.2

C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.6 C-26, 22.8 C-27, 121.8 C-1', 123.6 C-2', 156.4 C-3', 109.4 C-4', 136.2 C-5', 30.0 C-6', 27.3 C-7', 38.9 C-8', 44.2 C-9', 132.1 C-10', 26.6 C-11', 36.8 C-12', 43.2 C-13', 50.1 C-14', 23.1 C-15', 30.6 C-16', 82.0 C-17', 11.1 C-18'. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺] Calculado para C₄₅H₆₉O₃ 657.524671; observado 657.52194.



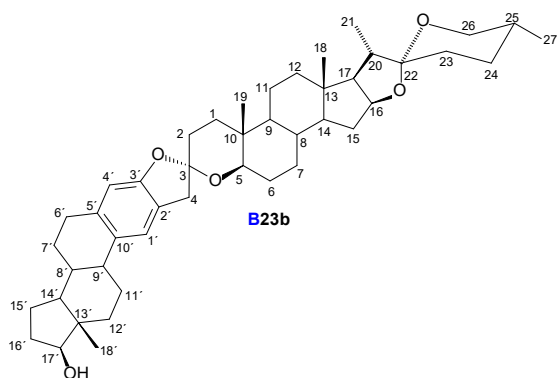
Dímero A23b: Se utilizó la técnica descrita arriba para la desprotección con 70.0 mg, 0.100 mmol del dímero **A22b** en metanol/dioxano (12 mL/7 mL) y 188.0 mg, 3.35 mmol de KOH. Tiempo de reacción: 23 horas. Rendimiento: 62.3 mg, 0.948 mmol, 94.8 %; p.f. 208.8-210.1 °C (CH₂Cl₂/metanol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.10 (s, 1H, H-1'), 6.53 (s, 1H, H-4'), 3.78 – 3.70 (m, 2H, H-5α y H-17'α), 3.10 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-4 pro S), 3.01 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-4 pro R), 2.83 (dt, *J* = 7.1, 4.3 Hz, 2H, H-6'), 0.95 (s, 3H, H-19), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-21), 0.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, H-27), 0.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, H-26), 0.77 (s, 3H, H-18'), 0.66 (s,

3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 33.0 C-1, 31.0 C-2, 110.1 C-3, 42.8 C-4, 77.7 C-5, 27.0 C-6, 29.7 C-7, 34.9 C-8, 51.3 C-9, 35.0 C-10, 20.5 C-11, 39.8 C-12, 42.8 C-13, 56.0 C-14, 23.8 C-15, 28.2 C-16, 56.2 C-17, 12.1 C-18, 11.9 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.2 C-22, 24.1 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27, 121.7 C-1', 123.5 C-2', 156.4 C-3', 109.5 C-4', 136.3 C-5', 30.0 C-6', 27.3 C-7', 39.0 C-8', 44.2 C-9', 132.3 C-10', 26.5 C-11', 36.7 C-12', 43.2 C-13', 50.1 C-14', 23.1 C-15', 30.6 C-16', 81.9 C-17', 11.0 C-18'. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺] Calculado para C₄₅H₆₉O₃ 657.524671; observado 657.51086.



Dímero B23a: Se utilizó la técnica descrita arriba para la desprotección con 55.0 mg, 0.076 mmol del dímero **B22a** en metanol/dioxano (5 mL/3 mL) y 140 mg, 2.5 mmol de KOH. Tiempo de reacción: 20 horas. Rendimiento: 50 mg, 0.073 mmol, 96.0 %; p.f. 179.3-181.1 °C (CH₂Cl₂/acetato de etilo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.10 (s, 1H, H-1'), 6.51 (s, 1H, H-4'), 4.44 – 4.37 (m, 1H, H-16), 3.89 – 3.86 (m, 1H, H-5β), 3.72 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-17'α), 3.48 (ddd, *J* = 10.8, 4.4, 1.9 Hz, 1H, H-26a), 3.38 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 3.12 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H,

H-4 pro S), 3.01 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-4 pro R), 2.90 – 2.73 (m, 2H, H-6'), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.80 – 0.77 (m, 6H, H-18 y H-27), 0.76 (s, 3H, H-18'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 30.2 C-1, 30.2 C-2, 110.3 C-3, 42.8 C-4, 75.7 C-5, 26.0 C-6, 26.5 C-7, 34.7 C-8, 39.9 C-9, 33.9 C-10, 20.7 C-11, 40.1 C-12, 40.7 C-13, 56.0 C-14, 31.8 C-15, 80.9 C-16, 62.3 C-17, 16.3 C-18, 20.9 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 121.8 C-1', 123.5 C-2', 156.3 C-3', 109.4 C-4', 136.2 C-5', 30.0 C-6', 27.3 C-7', 38.9 C-8', 44.2 C-9', 132.0 C-10', 26.5 C-11', 36.7 C-12', 43.2 C-13', 50.0 C-14', 23.1 C-15', 30.6 C-16', 81.9 C-17', 11.0 C-18'. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺] Calculado para C₄₅H₆₅O₅ 685.483201; observado 685.48812.



Dímero B23b: Se utilizó la técnica descrita arriba para la desprotección con 55.0 mg, 0.076 mmol del dímero **B22b** en metanol/dioxano (5 mL/3 mL) y 140 mg, 2.5 mmol de KOH. Tiempo de reacción: 16 horas. Rendimiento: 48.2 mg, 0.70 mmol, 92.6 %; p.f. 265.7-267.1 °C (acetato de etilo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.09 (s, 1H, H-1'), 6.52 (s, 1H, H-4'), 4.44 – 4.35 (m, 1H, H-16), 3.80 – 3.67 (m, 2H, H-5α y H-17'β), 3.47 (ddd, *J* = 11.1, 4.6, 1.9 Hz, 1H, H-26a), 3.37 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 3.10 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-4 pro-S), 3.01 (d, *J* =

16.2 Hz, 1H, H-4 pro-R), 0.98 – 0.95 (m, 6H, H-19 y H-21), 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-27), 0.77 (s, 6H, H-18 y H-18'). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 32.9 C-1, 31.0 C-2, 110.0 C-3, 42.7 C-4, 77.5 C-5, 26.9 C-6, 29.9 C-7, 34.5 C-8, 51.3 C-9, 35.1 C-10, 20.3 C-11, 39.8 C-12, 40.7 C-13, 55.8 C-14, 31.7 C-15, 80.7 C-16, 62.0 C-17, 16.5 C-18, 11.9 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.9 C-26, 17.1 C-27, 121.7 C-1', 123.4 C-2', 156.3 C-3', 109.5 C-4', 136.3 C-5', 30.0 C-6', 27.3 C-7', 38.9 C-8', 44.2 C-9', 132.3 C-10', 26.5 C-11', 36.7 C-12', 43.2 C-13', 50.0 C-14', 23.1 C-15', 30.6 C-16', 81.9 C-17', 11.0 C-18'. **HRMS (APCI):** *m/z* [M+H⁺] Calculado para C₄₅H₆₅O₅ 685.483201; observado 685.48236.

Capítulo 3. Cromancetales esteroidales

• Capítulo 3. Cromancetales esteroidales

1. Antecedentes

Los cromancetales son cetales cíclicos en los cuales un **cromeno** se encuentra unido a un tercer anillo de **oxano** (tetrahidropirano) u **oxolano** (tetrahidrofurano) (Figura 1). Estas estructuras se encuentran en la naturaleza y presentan diversas propiedades biológicas.

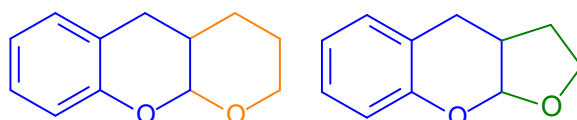


Figura 1. Estructura general de los cromancetales

La macralstonidina (**1**) fue aislada de árboles del género *Alstonia* por Schmid en 1967 y muestra actividad antimalárica contra *Plasmodia falciparum*.^{1a-b} El policétido **2** muestra una potente actividad contra los adenovirus con un valor medio de concentración efectiva (EC₅₀) de 4.6 mM.^{1b} Los compuestos **3** y **4** han tenido una aplicación generalizada como organogeladores de baja masa molecular y en el descubrimiento de fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.^{1b-d} Los xilocetales (**5-9**) son moléculas aisladas de hongos del género *Xylaria*. El xilocetal A es un potente inhibidor de la acetilcolinesterasa y bloquea los canales de calcio, lo que lo hace un buen candidato para enfermedades cerebro- y cardiovasculares y también enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. El xilocetal B tiene acción protectora contra una variedad de estímulos patofisiológicos lo que lo hace un buen candidato antioxidante en enfermedades cardiovasculares (Figura 2).²

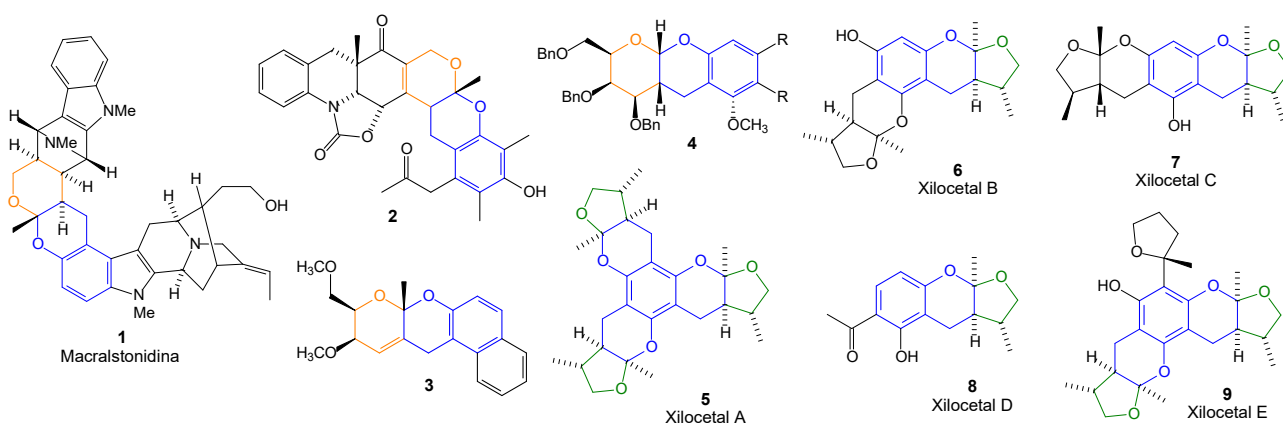
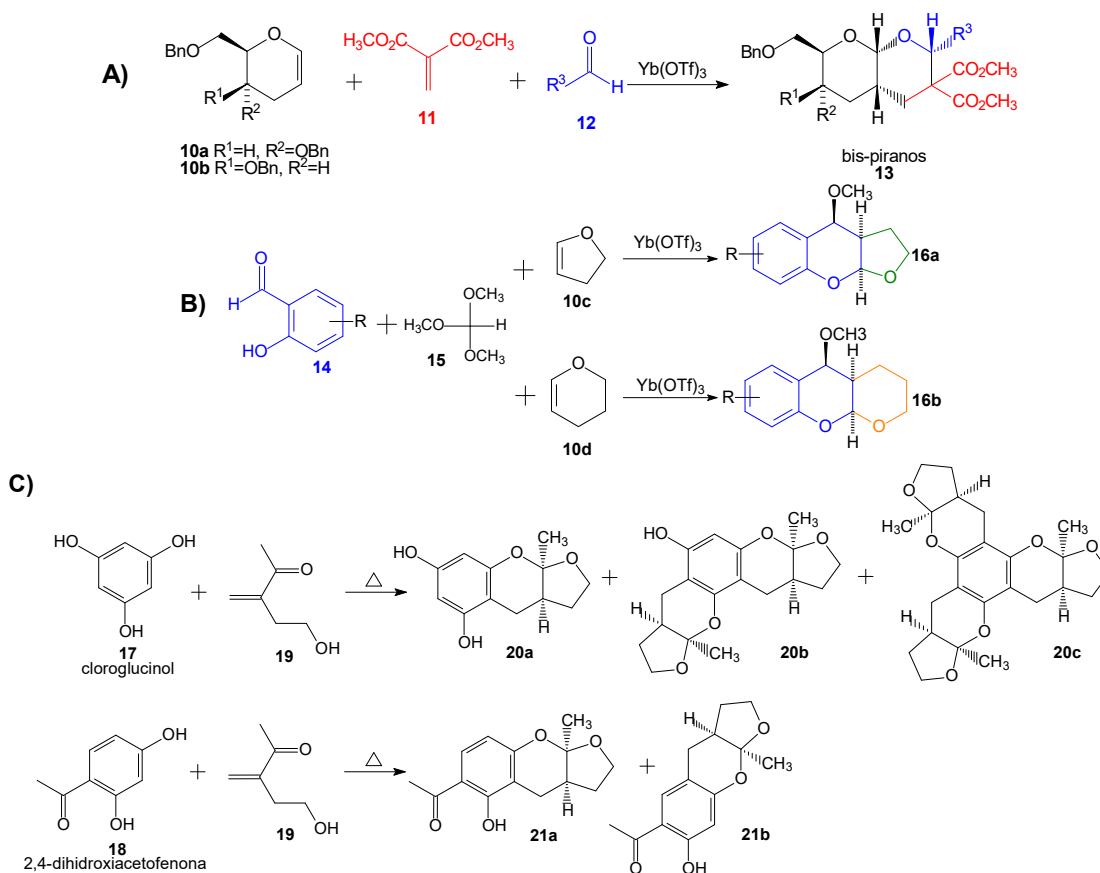


Figura 2. Algunos cromancetales naturales y sintéticos

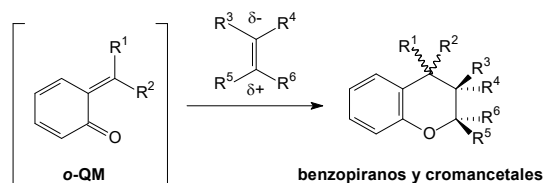
Dentro de los esfuerzos sintéticos para obtener compuestos con estructuras cromancetálicas destaca el uso de una reacción de tres componentes catalizada por Yb(OTf)₃ entre glicales (**10**), malonato de alquilideno (**11**) y aldehídos (**12**) para producir los *bis*-piranos **13** en una forma estereoselectiva, con rendimientos de moderados a buenos bajo condiciones suaves de reacción (Esquema 1, A).^{1b} Yadav y colaboradores describieron que el tratamiento de salicilaldehído (**14**), ortoformiato de trimetilo (**15**) y 2,3-dihidrofurano (**10a**) o 3,4-dihydro-2H-pirano (**10b**) en presencia Yb(OTf)₃ a temperatura ambiente, permite la formación del furano[2,3*b*]benzopirano (**16a**) o pirano[2,3*b*]benzopirano (**16b**) (Esquema 1,

B).^{1d} Por otro lado, se han obtenido diferentes xilocetales mediante la condensación de clorglucinol (**17**) o 2,4-dihidroxiacetofenona (**18**) con una enona **19** (Esquema 1, C).^{2b}



Esquema 1. Metodologías para sintetizar cromancetales

Otra forma de sintetizar cromancetales es a partir del metiluro de *orto*-quinona u *o*-QM (por sus siglas en inglés *orto*-quinone methide) y diversos nucleófilos (Figura 4). Los *o*-QM son una familia única de intermediarios reactivos que contienen un ciclohexadieno con un alquilideno exocíclico y un carbonilo. La reacción es dirigida termodinámicamente al experimentar una rearomatización. La reactividad inherente de los *o*-QM ha provocado que sean utilizados en diversas reacciones para obtener productos complejos y se han desarrollado diversos métodos para generar estos intermediarios sintéticos.³



Esquema 2. Uso de *o*-QM para la obtención de cromancetales

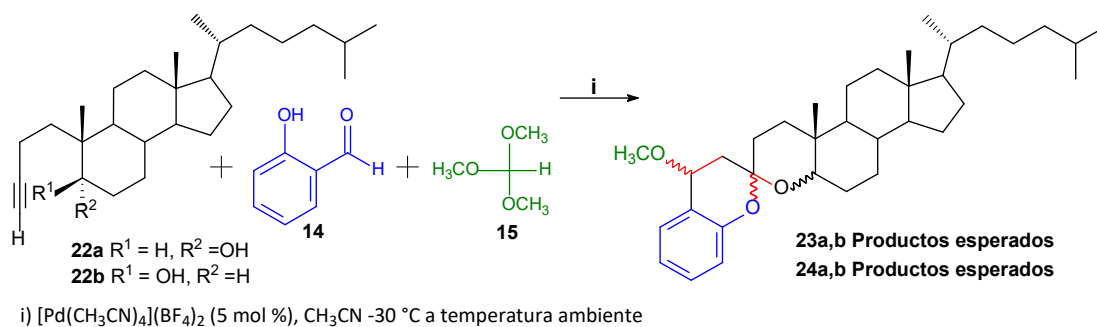
2. Objetivos

- ◆ Desarrollar una metodología basada en reacciones catalizadas con paladio para la preparación de derivados esteroidales portadores de la subestructura cromancetálica.
- ◆ Aplicar la metodología desarrollada a la síntesis de dímeros esteroidales híbridos portadores de esta subestructura.
- ◆ Caracterizar mediante técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mono- y bidimensionales cada uno de los intermediarios y los productos finales obtenidos.
- ◆ Evaluar la actividad anticancerígena en diferentes células tumorales de los compuestos obtenidos.

3. Resultados y discusión

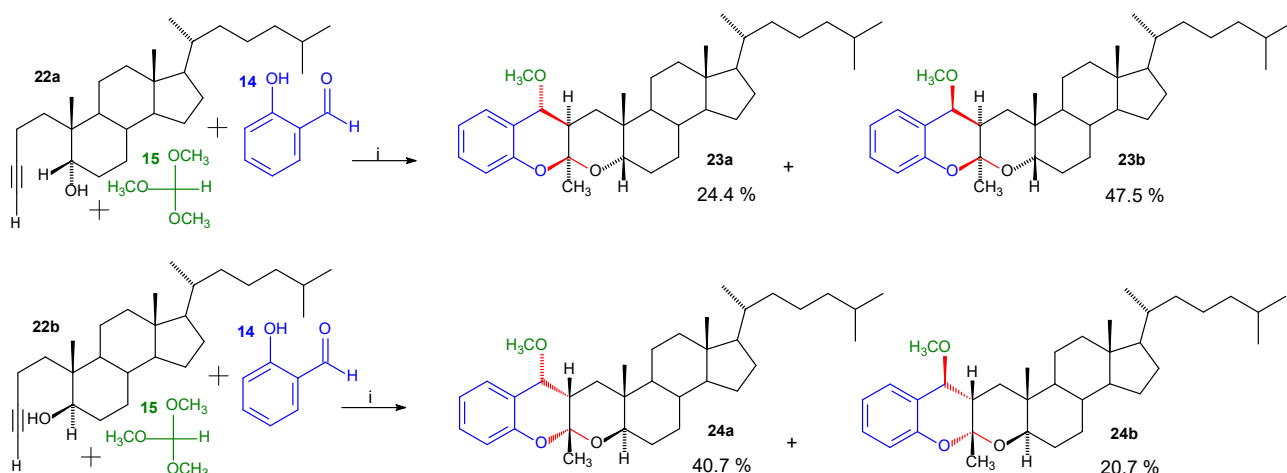
3.1. Cromancetales esteroidales

En un estudio preliminar y con el propósito de preparar espirocetales esteroidales se decidió ensayar la metodología descrita por Barluenga y cols. que consiste en hacer reaccionar un alquínol con salicilaldehído (**23**) y ortoformiato de metilo (**15**) en presencia de $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2]$, como catalizador en acetonitrilo para generar los correspondientes espirocetales (Esquema 3).⁴



Esquema 3. Reacción por multicomponentes según Barluenga ⁴

Esta metodología no proporcionó los espirocetales esperados. Una vez purificados los compuestos, se encontró que las estructuras correspondían a los cromancetales del Esquema 4 con rendimientos que van del 24.4 al 47.5 %. Esta nueva reacción de multicomponentes permitió ampliar los objetivos a nuevas rutas de síntesis para la obtención de derivados esteroidales portadores de la subestructura cromancetálica potencialmente bioactivos.



i) $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ (5 mol %), CH_3CN -20°C a temperatura ambiente

Esquema 4. Productos obtenidos mediante la reacción de Barluenga ⁴

Se pudo comprobar la integridad del núcleo esteroidal de los compuestos obtenidos mediante RMN de ^1H , al observar las señales asociadas a los protones de los metilos 18 y 19 y por las señales correspondientes a la cadena lateral de colesterol (A). Se observan las señales asociadas al cromeno incorporado H-4', H-5', H-6', H-7', H-8', que forma parte de la subestructura cromancetálica, así como las propias del dihidropirano fusionado al núcleo esteroidal H-2 y H-5. Se observan las señales asociadas al metoxilo ($-\text{OCH}_3$) sobre H-4' y las del metilo C-28 (Tabla 1, Figura 3).

Tabla 1. Principales señales de ^1H de los cromancetales esteroidales (δ , ppm).

Producto	H-2	H-5	H-18	H-19	H-4'	H-5'	H-6'	H-7'	H-8'	$-\text{OCH}_3$	H-28
23a	2.37 ddd	3.73 m	0.67 s	0.79 s	3.83 m	7.23 m	6.91 m	7.23 m	6.91 m	3.45 s	1.55 s
23b	2.46 ddd	3.82 t	0.67 s	0.82 s	4.59 d	7.42 dt	6.92 td	7.17 dddd	6.83 dd	3.52 s	1.47 s
24a	2.51 ddd	3.65 dd	0.63 s	0.98 s	4.61 d	7.42 dt	6.93 td	7.19 dddd	6.85 dd	3.52 s	1.49 s
24b	2.46 ddd	3.56 dd	0.64 s	1.01 s	3.86 d	7.24 m	6.93 m	7.24 m	6.93 m	3.45 s	1.58 s

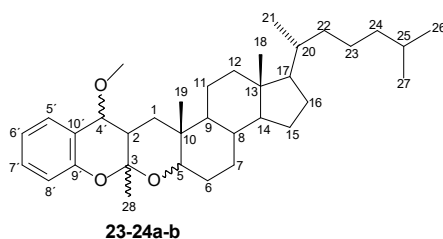


Figura 3. Numeración de los carbonos en los cromancetales esteroidales obtenidos

La caracterización de los productos en RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ evidencia la presencia del núcleo esteroidal por las señales de los carbonos C-18, C-19 y los correspondientes a la cadena lateral del colesterol. Se observan las señales que corresponden a los carbonos aromáticos C-5', C-6', C-7', C-8', C-9' y C-10' y al carbono C-4' que conforman el cromeno, además de los carbonos C-1, C-2, C-3 y C-5 que constituyen la porción del hidropirano. Se observan las señales propias del metoxilo ($-\text{OCH}_3$) y del carbono C-28 (Tabla 2, Figura 3).

Tabla 2. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los cromancetales esteroidales (δ , ppm).

Producto	C-1	C-2	C-3	C-5	C-19	C-4'	C-5'	C-6'	C-7'	C-8'	C-9'	C-10'	OCH ₃	C-28
23a	34.8	35.0	99.8	74.2	20.8	80.1	131.2	120.1	129.7	117.3	153.3	118.9	56.4	25.7
23b	28.5	32.8	101.0	75.1	21.0	75.4	127.1	120.6	129.0	116.3	152.2	120.4	56.7	25.5
24a	31.5	34.1	100.8	77.0	12.8	75.4	127.2	120.6	129.0	116.2	152.3	120.5	56.7	25.9
24b	37.8	35.9	99.8	76.5	12.6	81.2	129.9	120.2	131.2	117.2	153.4	118.7	56.4	26.9

La configuración de los nuevos centros estereogénicos formados en cada compuesto se pudo establecer mediante la observación de los efectos NOE (Figura 4).

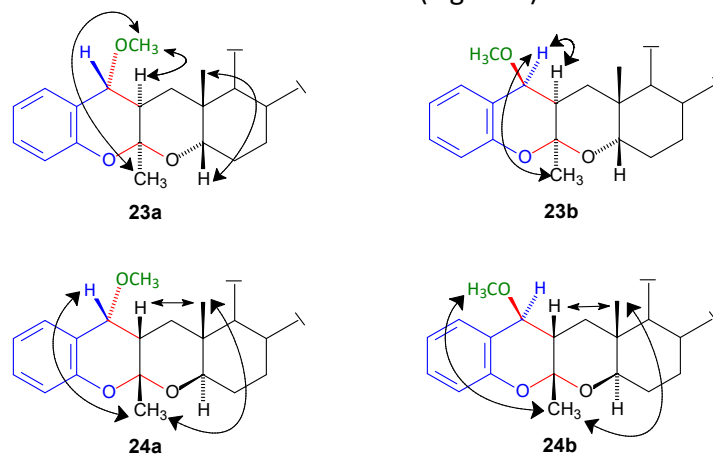


Figura 4. Correlaciones NOE observadas en los cromancetales **23a-b** y **24a-b**

Se obtuvieron cristales adecuados para estudios de DRX de monocristal en algunos de los productos, lo que corroboró las estructuras propuestas mediante RMN (Figura 5).

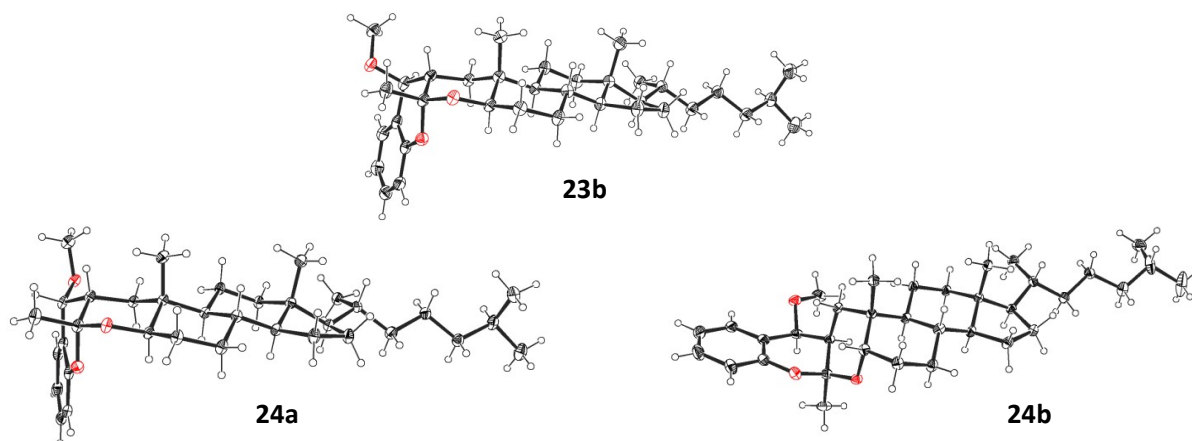
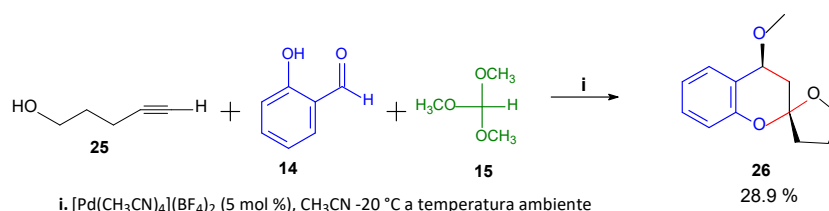


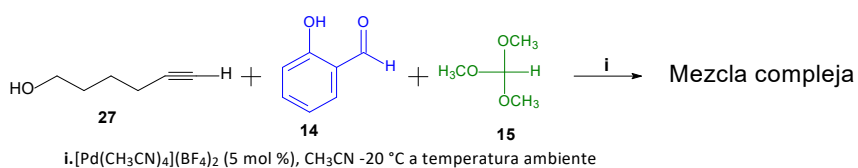
Figura 5. Diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de los cromancetales derivados del colesterol con los elipsoides al 30% de probabilidad

Con el objetivo de garantizar que las condiciones llevadas a cabo en este laboratorio eran capaces de reproducir los resultados obtenidos por Barluenga, se hizo la reacción utilizando como materia prima el 4-pentin-1-ol (**25**), de la cual se aisló y caracterizó un compuesto con estructura espirocetálica **26** con un rendimiento pobre del 28.9 % (Esquema 5). Estos resultados coinciden con los espirocetales obtenidos por Barluenga para derivados del 4-pentinol.



Esquema 5. Reacción de Multicomponentes con 4-pentin-1-ol (**25**)

Para investigar qué compuestos se producen al tener una materia prima con un carbono adicional (con respecto al pentinol) y sin restricción en el equilibrio conformacional (con respecto al alquínol esteroidal) se utilizó el 5-hexin-1-ol (**27**) en la reacción de multicomponentes. Después de cinco días de reacción se observó la presencia de materia prima y de una mezcla compleja de al menos cuatro compuestos con Rf muy similares (Esquema 6).



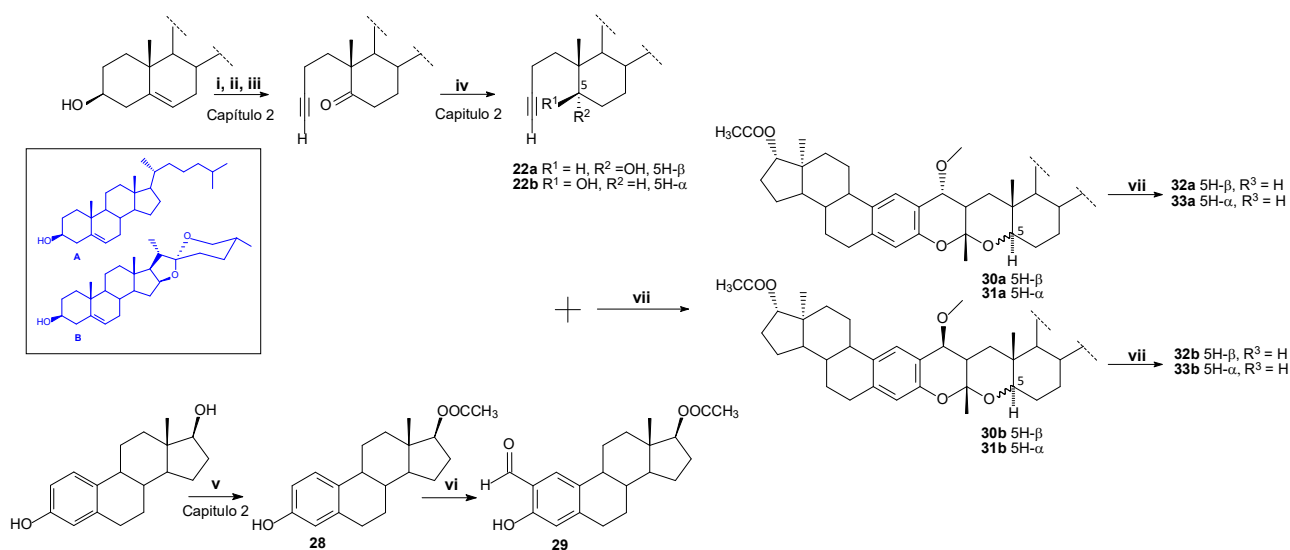
Esquema 6. Reacción de Multicomponentes con 5-hexin-1-ol (**27**)

Con estas reacciones fue posible concluir que la obtención de los espirocetales o cromancetales está modulada por el largo de la cadena y la restricción del equilibrio conformacional del alquínol que se utiliza en la reacción del multicomponentes.

3.2. Cromancetales esteroidales diméricos

Se diseñó el siguiente esquema para aplicar la reacción de multicomponentes a la síntesis de dímeros derivados del estradiol y del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**) unidos a través de una subestructura cromancetálica (Esquema 7).

La síntesis convergente consta de la preparación de dos materias primas por separado: 1) la obtención de los alquínolos **22a** y **22b** derivados del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**), mediante el procedimiento mencionado en el Capítulo 2 y 2) la acetilación selectiva del hidroxilo en C-17 del estradiol con $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ en ácido acético (Capítulo 2) para obtener el compuesto **28** y su posterior formilación en C-2 para obtener el intermediario **29**. Cada uno de los alquínolos fue sometido a las condiciones de la reacción de multicomponentes con el formilestradiol **29**, para generar los cromancetales correspondientes que fueron saponificados para obtener los productos finales **32a-b** y **33a-b** (Esquema 7).



i. Al(*i*-Prop)₃, ciclohexanona, tolueno reflujo. ii. H₂O₂, NaOH, CH₂Cl₂/MeOH. iii. NH₂NHTS, CH₂Cl₂/AcOH. iv. NaBH₄, MeOH. v. Cu(AcO)₂, AcOH reflujo. vi. Paraformaldehído, MgCl₂, NEt₃, THF. vii. [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ 5 mmol %, CH₃CN/CH₂Cl₂ -20°C a t.a. viii. KOH, MeOH/Dioxano.

Esquema 7. Síntesis de dímeros híbridos cromancetálicos

Con esta metodología fue posible obtener ocho dímeros híbridos derivados del estradiol, donde cuatro son derivados del colesterol (**A**) y cuatro son derivados de la diosgenina (**B**) (Figura 6, Tabla 3). Los compuestos intermediarios así como los finales fueron caracterizados mediante técnicas de RMN mono- y bidimensionales.

Tabla 3. Rendimientos del esquema para la síntesis de dímeros híbridos cromancetálicos.

Cadena lateral	Alquino utilizado	vii. Reacción de multicomponentes		ix. Saponificación	
A	A22a	A30a (29.8 %)	A30b (39.6 %)	A32a (92.1 %)	A32b (79.2 %)
	A22b	A31a (30.5 %)	A31b (33.8 %)	A33a (91.4 %)	A33b (93.1 %)
B	B22a	B30a (33.5 %)	B30b (18.9 %)	B32a (92.5 %)	B32b (95.7 %)
	B22b	B31a (52.9 %)	B31b (16.1 %)	B33a (91.7 %)	B33b (81.7 %)

Mediante RMN de ¹H se observó la existencia de los núcleos esteroidales de los dímeros híbridos saponificados **32a-b** y **33a-b** a través de las señales asociadas a los protones de los metilos 18 y 19 del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**) y del metilo 18' del estradiol, así como también por las señales correspondientes a los protones de las diferentes cadenas laterales. Adicionalmente, se observan las señales propias de la subestructura cromancetálica: los protones H-1', H-4', el protón H-28, los protones del metoxilo (OCH₃) y los protones H-4 (Tablas 4 y 5, Figura 6).

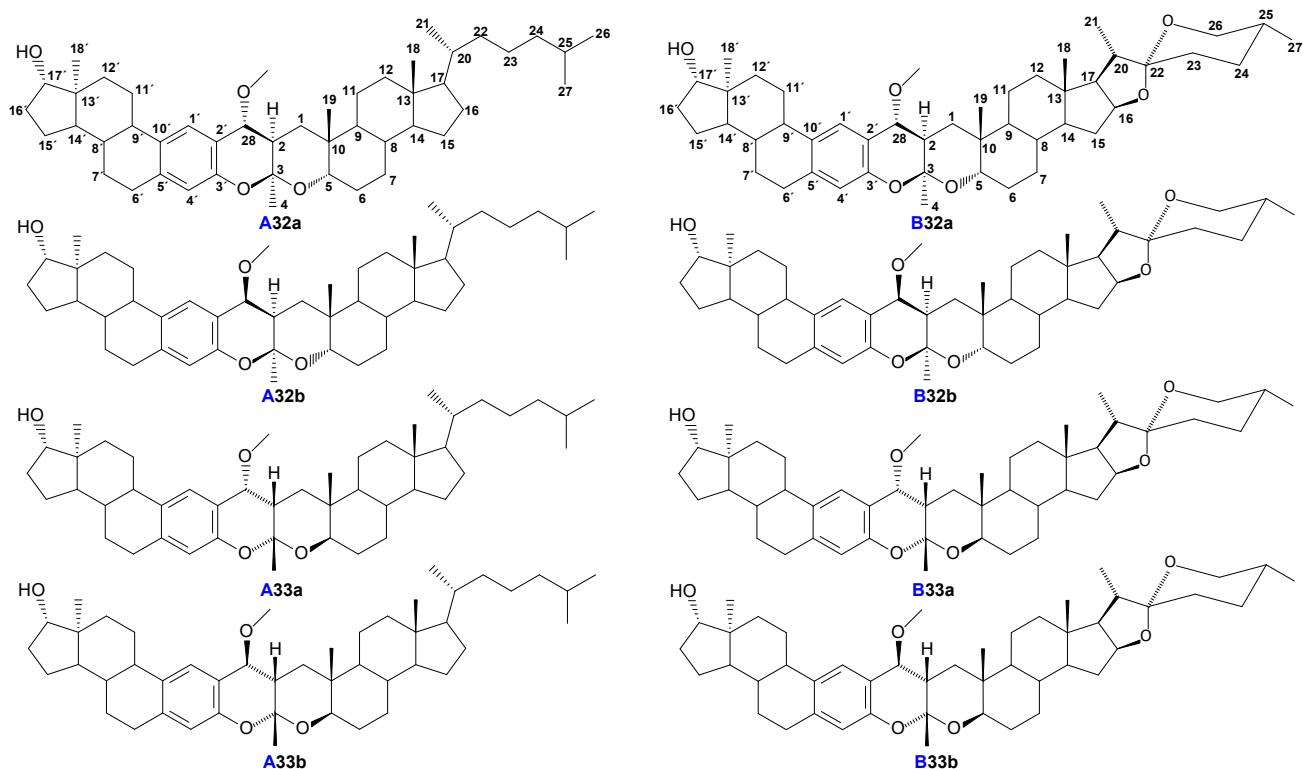


Figura 6. Estructura y numeración de los dímeros híbridos cromancetálicos obtenidos

Tabla 4. Principales señales de ^1H de los cromancetales esteroidales híbridos derivados del alquino 22a (δ , ppm).

Cadena lateral	Compuesto	Esteroides		Cromancetal				Estradiol				
		H-18	H-19	H-2 α	H-4	H-5 β	H-28	OCH ₃	H-1'	H-4'	H-17'	H-18'
A	A32a	0.66 s	0.77 s	2.34 ddd	1.53 s	3.75 – 3.68 m	β 3.78 – 3.76 m	3.43 s	7.13 d	6.62 s	3.75 – 3.68 m	0.77 s
	A32b	0.66 s	0.81 s	2.49 – 2.34 m	1.44 s	3.83 – 3.78 m	α 4.56 d	3.50 s	7.32 s	6.56 s	3.72 t	0.77 s
B	B32a	0.78 – 0.76 m	0.80 – 0.78 m	2.35 – 2.27 m	1.54 s	3.74 – 3.69 m	β 3.76 d	3.43 s	7.12 s	6.62 s	3.74 – 3.69 m	0.78 – 0.76 m
	B32b	0.77 s	0.82 s	2.42 ddd	1.45 s	3.87 – 3.77 m	α 4.56 d	3.49 s	7.31 s	6.55 s	3.76 – 3.69 m	0.77 s

Tabla 5. Principales señales de ^1H de los cromancetales esteroidales híbridos derivados del alquino **22b** (δ , ppm).

Cadena lateral	Compuesto	Esteroides		Cromancetal					Estradiol			
		H-18	H-19	H-2 β	H-4	H-5 α	H-28	OCH ₃	H-1'	H-4'	H-17'	H-18'
A	A33a	0.63 s	0.97 s	2.47 ddd	1.46 s	3.66 dd	β 4.55 d	3.49 s	7.33 s	6.58 s	3.72 t	0.77 s
	A33b	0.64 s	1.01 s	2.43 ddd	1.55 s	3.56 dd	α 3.83 d	3.44 s	7.15 s	6.64 s	3.73 t	0.78 s
B	B33a	0.75 s	0.99 s	2.47 ddd	1.46 s	3.66 dd	β 4.55 d	3.49 s	7.32 s	6.57 s	3.72 t	0.76 s
	B33b	0.75 s	1.02 s	2.46 – 2.39 m	1.55 s	3.56 dd	α 3.82 s	3.44 s	7.14 s	6.64 s	3.73 t	0.80 – 0.77 m

La presencia de los núcleos esteroidales es evidente en RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, por las señales de los carbonos asociados a los metilos C-18 y C-19 del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**) y del metilo C-18' del estradiol, así como las de los carbonos de las correspondientes cadenas laterales. Adicionalmente, es posible observar las señales que corresponden a la subestructura cromancetálica: los carbonos aromáticos C-1' al C-5' y C-10', el carbono C-28, el metoxilo (OCH₃) y los carbonos alifáticos C1-C-5 (Tablas 6a-b y 7a-b).

Tabla 6a. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los cromancetales híbridos derivados del alquino **22a** (δ , ppm).

Cadena lateral	Compuesto	Esteroides		Cromancetal						
		C-18	C-19	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-28	OCH ₃
A	A32a	12.0	20.8	34.9	35.1	99.7	25.9	74.5	80.3	56.3
	A32b	12.0	20.9	28.5	32.9	100.9	25.5	75.1	75.5	56.5
B	B32a	16.4	20.8	35.0	35.3	99.7	25.9	74.4	80.2	56.3
	B32b	16.4	20.9	28.5	32.9	100.8	25.5	74.9	75.5	56.5

Tabla 6b. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la porción del estradiol de los cromancetales esteroidales híbridos derivados del alquino **22a** (δ , ppm).

Cadena lateral	Compuesto	Estradiol						
		C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-10'	C-18'
A	A32a	128.0	116.1	151.1	116.7	132.4	138.8	11.0
	A32b	123.7	117.6	150.0	115.9	132.8	137.8	11.1
B	B32a	128.0	116.0	151.0	116.7	132.4	138.8	11.0
	B32b	123.6	117.6	149.9	115.9	132.8	137.8	11.0

Tabla 7a. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los cromancetales híbridos derivados del alquino **22b** (δ , ppm).

Cadena lateral	Compuesto	Esteroides		Cromancetal						
		C-18	C-19	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-28	OCH ₃
A	A33a	12.1	12.8	31.5	34.2	100.7	25.7	76.9	75.5	56.5
	A33b	12.1	12.6	37.8	35.7	99.6	25.8	76.3	80.4	56.3
B	B33a	16.5	12.8	31.5	34.2	100.7	25.7	76.8	75.5	56.5
	B33b	16.5	12.7	37.8	35.7	99.6	25.8	76.2	80.4	56.3

Tabla 7b. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la porción del estradiol de los cromancetales esteroidales híbridos derivados del alquinol **22b** (δ , ppm).

Cadena lateral	Compuesto	Estradiol						
		C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-10'	C-18'
A	A33a	123.7	117.2	149.9	115.8	132.8	137.7	11.0
	A33b	127.7	116.3	151.0	116.7	132.6	138.9	11.1
B	B33a	123.6	117.7	149.9	115.7	132.8	137.7	11.0
	B33b	127.7	116.2	151.0	116.7	132.7	138.9	11.1

Fue posible obtener cristales del compuesto **A33b** adecuados para su estudio en DRX de monocristal, lo que permitió corroborar las estructuras propuestas mediante RMN y además, se encontró que la red cristalina en una mezcla de CH_2Cl_2 /hexano genera una estructura con cavidades vacías y ocluye CH_2Cl_2 (Figura 7).

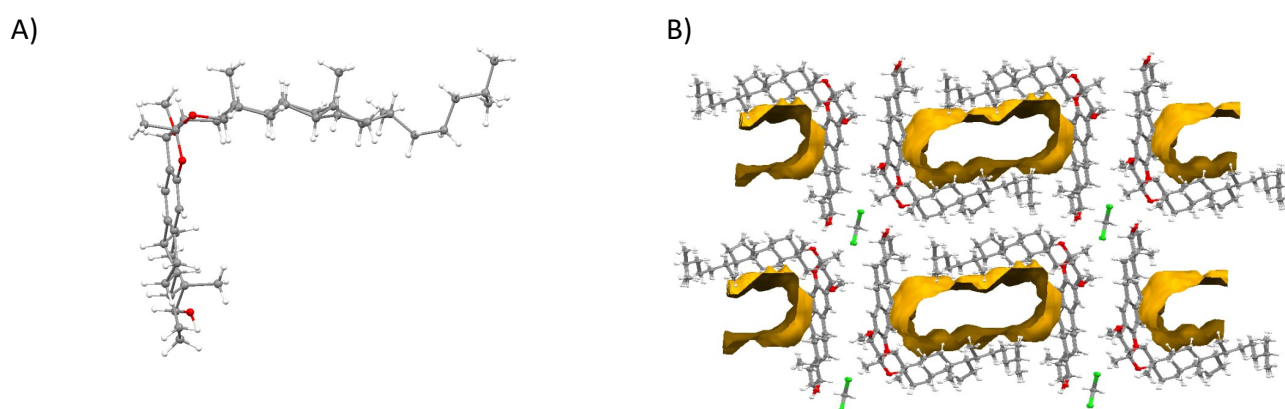
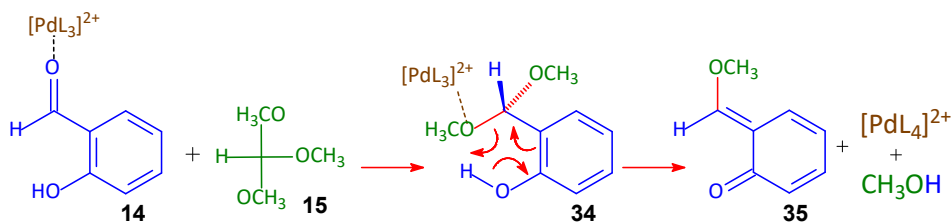


Figura 7. A) Diagrama ORTEP de la estructura cristalina del cromancetal dimérico **A33b** derivado del colesterol (**A**) con los elipsoides térmicos dibujados al 30 % de probabilidad y B) cavidades y CH_2Cl_2 en la red cristalina

Antes de enviar los productos finales al laboratorio donde se realiza la evaluación biológica, fue necesario hacer pruebas de solubilidad en DMSO, desafortunadamente ninguno de los dímeros híbridos sintetizados es soluble en este disolvente por lo que las pruebas biológicas no han podido llevarse a cabo.

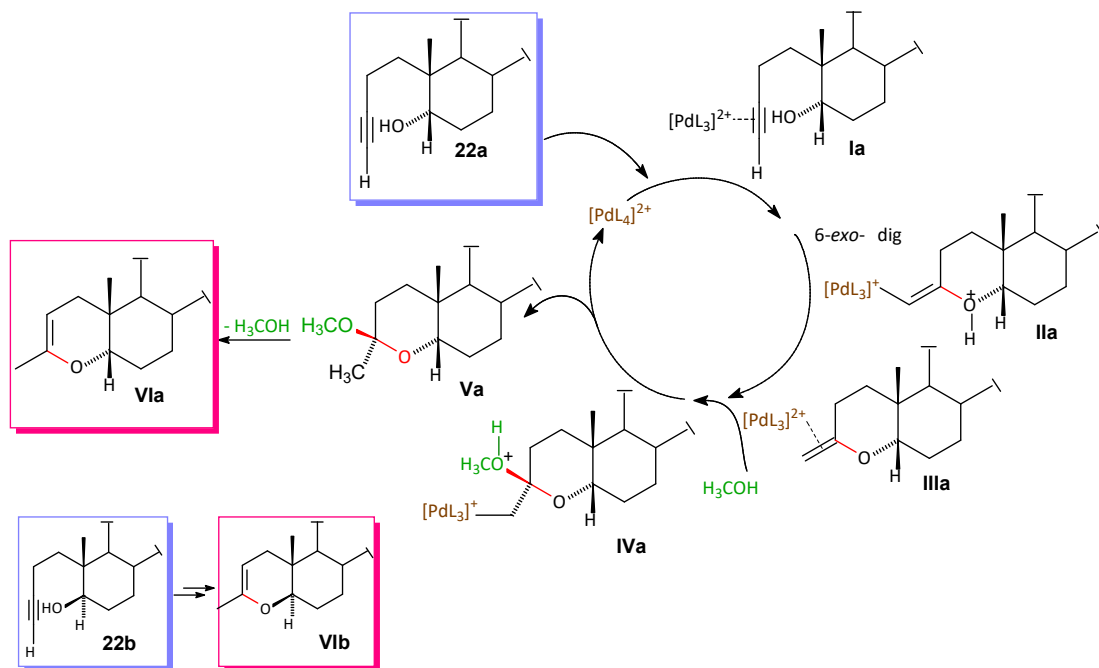
3.3. Mecanismo de reacción

En un mecanismo de reacción racional para la producción de cromancetales, el primer paso es la generación del *o*-QM **35**. La sal de paladio (II) actúa como ácido de Lewis, produciendo el dimetil cetal del salicilaldehído (**34**) que en las mismas condiciones evoluciona al intermediario **35** (Esquema 8).



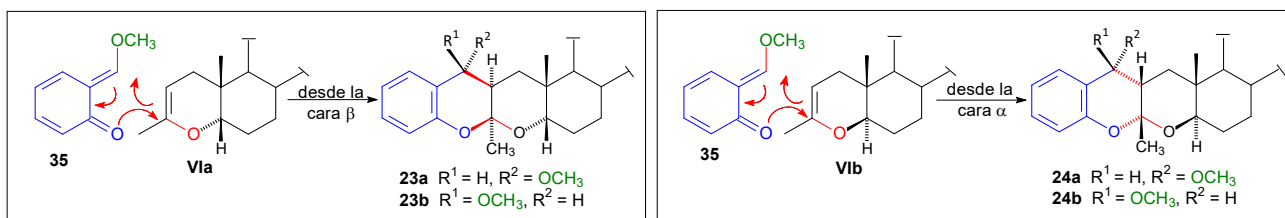
Esquema 8. Generación del *o*-QM **35** derivado del salicilaldehído

La generación de los éteres de enol intermediarios **Via** y **Vib** a partir de los alquinoles **22a** y **22b** implica la producción de un éter de enol exocíclico de seis miembros y su posterior isomerización al regioisómero endocíclico (Esquema 9).



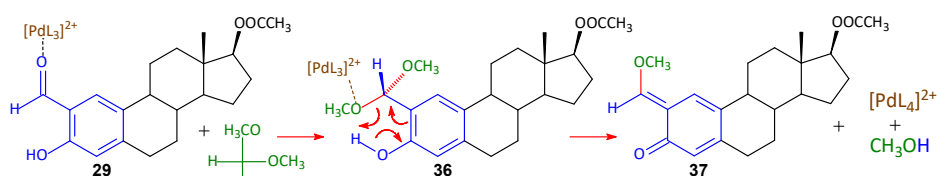
Esquema 9. Generación de los intermediarios de éteres de enol exocíclicos

Finalmente, una cicloadición [4 + 2] entre los éteres de enol **Via** o **Vib** y el σ -QM **35** conducen a los cromancetales observados (Esquema 10).



Esquema 10. Cicloadición [4+2]

Lo mismo sucede para la obtención de los dímeros híbridos, donde se genera el σ -QM **37** derivado del estradiol para su posterior cicloadición con los éteres de enol **Via** o **Vib** para obtener los compuestos **30a-b** y **31a-b** (Esquema 11).



Esquema 11. Generación del σ -QM **37** derivado del estradiol

4. Conclusiones

Se desarrolló una metodología para sintetizar cromancetales derivados de esteroides, cuya reacción clave es una reacción de multicomponentes, catalizada por Pd, entre un alquínol, ortoformiato de metilo y salicilaldehído.

- Se encontró una metodología basada en reacciones catalizadas con paladio para la preparación de derivados esteroidales portadores de la subestructura cromancetálica, obteniendo cuatro cromancetales derivados del colesterol (Figura 8).

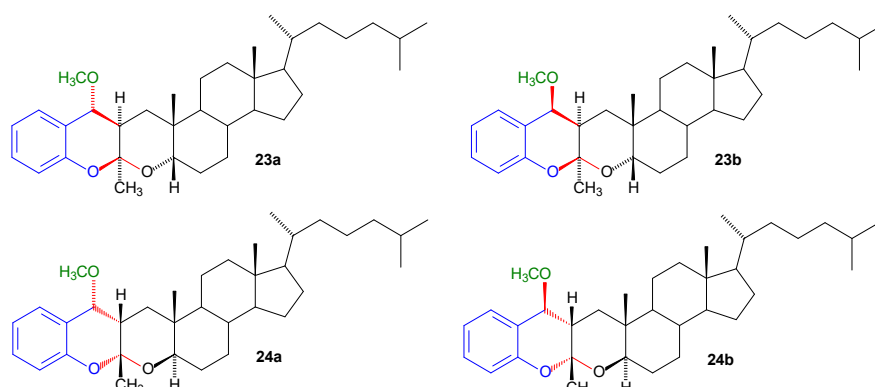


Figura 8. Cromancetales derivados del colesterol **23a-b** y **24a-b**

- Se aplicó la metodología desarrollada a la obtención de dímeros híbridos derivados del estradiol y del colesterol **A32a-b** y **A33a-b** o la diosgenina **B32a-b** y **B33a-b** unidos mediante la subestructura cromancetálica (Figuras 9 y 10). Estos productos resultaron insolubles en DMSO, lo que ha imposibilitado la medición de sus efectos citotóxicos sobre células cancerosas.

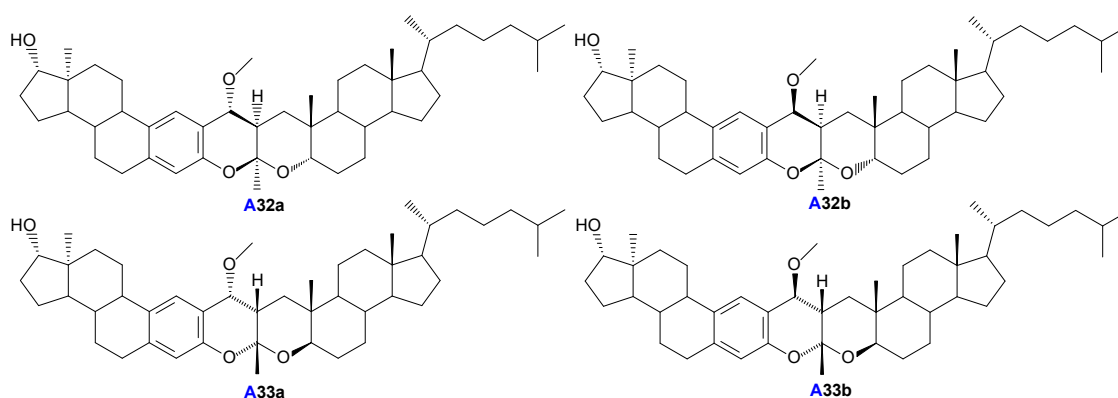


Figura 9. Dímeros híbridos cromancetálicos derivados del colesterol (**A**) y del estradiol

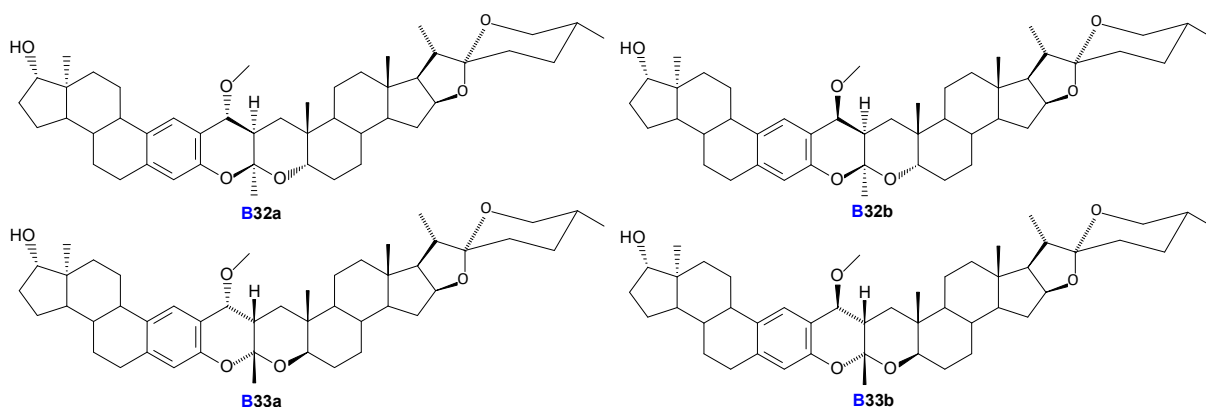


Figura 10. Dímeros híbridos cromancetálicos derivados de la diosgenina (**B**) y del estradiol

- Se caracterizaron mediante técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mono- y bidimensionales cada uno de los intermediarios y los productos finales obtenidos.
- Fue posible obtener cristales adecuados para experimentos de DRX de algunos de los compuestos, lo que permitió corroborar las estructuras propuestas mediante RMN.

5. Perspectivas

⇒ Se estudiará el alcance de la reacción de multicomponentes descrita en esta tesis al cambiar alguno de los reactivos involucrados en la misma: alquínol, salicilaldehído y/u ortoformiato de metilo (Figura 11).

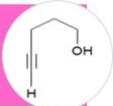
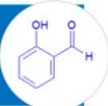
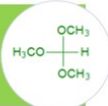
Alquínol 	Salicilaldehído 	Ortoformiato de metilo 
<ul style="list-style-type: none"> • Alquínol no esteroideal • Alquínol esteroideal • Alquínol de 5 átomos de carbono • Alquínol de 6 átomos de carbono 	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido glioxílico • Salicilaldehído sustituido 	<ul style="list-style-type: none"> • Anilina • Anilinas sustituidas

Figura 11. Variantes propuestas para la reacción de multicomponentes

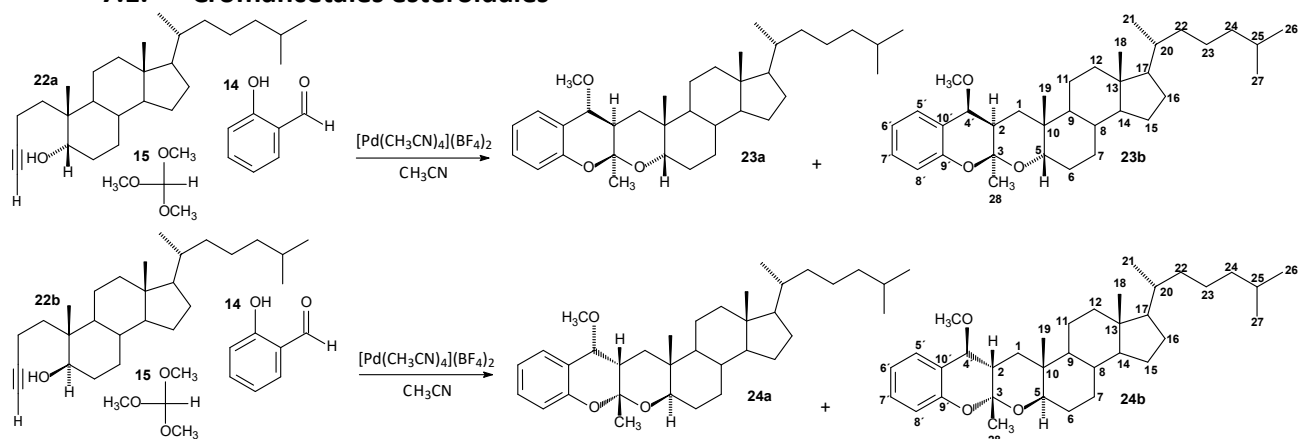
6. Bibliografía

1. a) Zhao, S.; Liao, X.; Cook, J. M. Enantiospecific, stereospecific total synthesis of (+)-majvinine, (+)-10-methoxyaffinisine, and (+)-*N*_o-methylsarpagine as well as the total synthesis of the *Alstonia* bisindole macralstonidine. *Org. Lett.* **2002**, 4(5), 687-690. b) Liang, P.; Pan, Y.; Ma, X.; Jiao, W.; Shao, H. A facile method for the synthesis of fused perhydropyran[2,3-*b*]pyrans promoted by Yb(OTf)₃. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 3763-3766. c) Airoidi, C.; D'Orazio, G.; Richichi, B.; Guzzi, C.; Baldoneschi, V.; Colombo, L.; Salmona, M.; Nativi, C.; Nicotra, F.; La Ferla, B. Structural modifications of *cis*-glycofused benzopyran compounds and their influence on the binding to amyloid β peptide. *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 299-309. d) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B .V.; Aruna,

- M.; Venugopal, C.; Ramalingam, T.; Kiran Kumar, S.; Kunwar, A C. Metal triflates catalyzed efficient synthesis of 3,4-dihydro-2H-1-benzopyrans. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2, 165-171.
2. a) Lin, Y.; Wu, X.; Feng, S.; Jiang, G.; Luo, J.; Zhou, S.; Vrijmoed, L. L. P.; Jones, E. B. G.; Krohn, K.; Steingröver, K.; Zsila, F. Five Unique Compounds: Xyloketal from Mangrove Fungus *Xylaria sp.* from the South China Sea Coast. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6252-6256. b) Krohn, K.; Riaz, M.; Flörke, U. Synthesis of xyloketal, natural products from the mangrove fungus *Xylaria sp.* *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 6, 1261-1270. c) Pettigrew, J. D.; Wilson, P. D. Total synthesis of (-)-xyloketal A. *Org. Lett.* **2006**, 8(7), 1427-1429. d) Liu, S.; Luo, R.; Xiang, Q.; Xu, X.; Qiu, L.; Pang, J. Design and synthesis of novel xyloketal derivatives and their protective activities against H₂O₂-induced HUVEC injury. *Mar. Drugs* **2015**, 13, 948-973. e) Sun, Z.-H.; Liang, F.-L.; Chen, Y.-C.; Liu, H.-X.; Li, H.-H.; Zhang, W.-M. Two new xyloketal from the endophytic fungus *Endomelanconiopsis endophytica* derived from medicinal plant *Ficus hirta*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2016**, 18(11), 1036-1041.
3. a) Pathak, T. P.; Sigman, M. S. Applications of *ortho*-quinone methide intermediates in catalysis and asymmetric synthesis. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9210-9215. b) Toteva, M. M.; Richard, J. P. The generation and reactions of quinone methides. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2011**, 45, 39-91. c) Willis, N. J.; Bray, C. D. *ortho*-Quinone methides in natural product synthesis. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18(30), 9160-9173. d) Bai, W.-J.; David, J. G.; Feng, Z.-G.; Weaver, M. G.; Wu, K.-L.; Pettus, T. R. R. The domestication of *ortho*-quinone methides. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 3655-3664. e) Wang, Z.; Sun, J. Recent advances in catalytic asymmetric reactions of *o*-quinone methides. *Synthesis* **2015**, 47, 3629-3644. f) Osipov, D. V.; Osyandin, V. A.; Klimochkin, Y. N. *ortho*-Quinone methides as key intermediates in cascade heterocyclizations. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, 86 (7), 625-687. g) Nielsen, C. D.-T.; Abas, H.; Spivey, A. C. Stereoselective reactions of *ortho*-quinone methide and *ortho*-quinone methide imines and their utility in natural product synthesis. *Synthesis* **2018**, 50, 4008-4018.
4. Barluenga, J.; Mendoza, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. A palladium(II)-catalyzed synthesis of spiroacetals through a one-pot multicomponent cascade reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1644-1647.

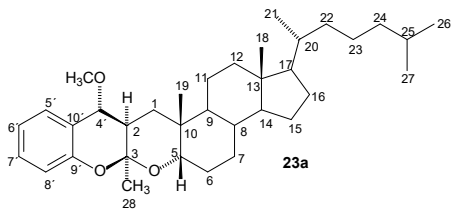
7. Parte experimental

7.1. Cromancetales esteroidales



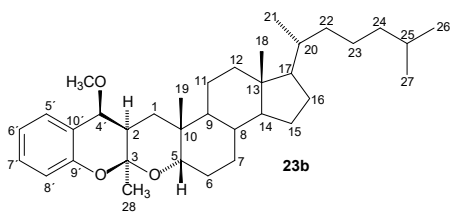
Esquema 12. Procedimiento general para la síntesis de cromancetales esteroidales

Procedimiento general: En un matraz y bajo sonicación fueron agregados el salicilaldehído (195.39 mg, 1.6 mmol), el ortoformiato de metilo (191.02 mg, 1.8 mmol), el $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$ (22.2 mg, 0.05 mmol) y 10 mL de acetonitrilo. La disolución se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente por 10 minutos y luego se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. A esta temperatura se adicionó el alquínol (1.0 mmol) y se dejó que la reacción llegara lentamente a temperatura ambiente. Una vez consumida la materia prima (CCD hexano/acetato de etilo), la mezcla se filtró a través de alúmina, eluyendo con acetato de etilo y se evaporó el disolvente para obtener el producto crudo, que fue purificado en una columna cromatográfica con 45 g de sílica gel empleando como sistema de elución hexano/acetato de etilo.



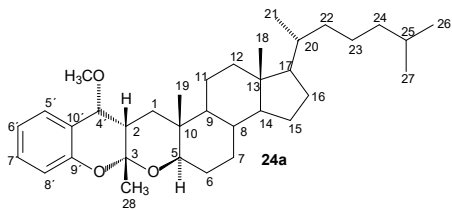
(2R,4'R)-3 α -metil-4-oxo-5 β -colestan[2,3':3,2']-4'-metoxicromano 23a: Rendimiento: 127.4 mg, 0.244 mmol, 24.4 %; p.f. 155.1-156.4 $^\circ\text{C}$ (acetato de etilo/hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.23 (m, 1H, H-5 y H-7'), 6.91 (m, 2H, H-6' y H-8'), 3.83 (m, 1H, H-4'), 3.73 (m, 1H, H-5 β), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 2.37 (ddd, $J = 14.1, 4.1, 1.5$ Hz, 1H, H-2 α), 2.04 (m, 1H, H-12 eq.),

1.73 (m, 2H, H-7), 1.55 (s, 3H, H-28), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21), 0.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, H-26), 0.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, H-27), 0.79 (s, 3H, H-19), 0.67 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 34.8 C-1, 35.0 C-2, 99.8 C-3, 74.2 C-5, 25.8 C-6, 26.5 C-7, 35.1 C-8, 40.6 C-9, 34.8 C-10, 20.9 C-11, 40.1 C-12, 42.7 C-13, 56.1 C-14, 23.8 C-15, 28.3 C-16, 56.3 C-17, 12.0 C-18, 20.8 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.2 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.6 C-26, 22.8 C-27, 25.7 C-28, 80.1 C-4', 131.2 5', 120.1 C-6', 129.7 C-7', 117.3 C-8', 153.3 C-9', 118.9 C-10', 56.4 OCH_3 . **HRMS (APCI):** m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{O}_3$ 523.4151; observado 523.4152.



(2R,4'S)-3 α -metil-4-oxo-5 β -colestan[2,3':3,2']-4'-metoxicromano 23b: Rendimiento: 248.1 mg, 0.475 mmol, 47.5 %; p.f. 160.9-162.3 $^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /Hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.42 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, H-5'), 7.17 (dddd, $J = 8.1, 7.3, 1.7, 0.8$ Hz, 1H, H-7'), 6.92 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-6'), 6.83 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H, H-8'), 4.59 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-4'),

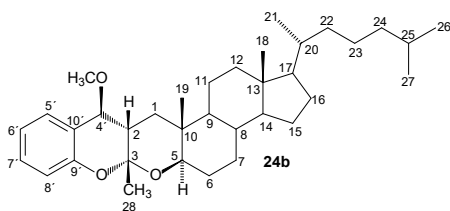
3.82 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-5 β), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 2.46 (ddd, $J = 13.4, 6.0, 3.9$ Hz, 1H, H-2 α), 2.05 (dt, $J = 12.5, 3.2$ Hz, 1H, H-12 eq.), 1.84 (dtd, $J = 13.1, 9.6, 5.7$ Hz, 1H, H-15 α), 1.47 (s, 3H, H-28), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, H-26 y H-27), 0.82 (s, 3H, H-19), 0.67 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 28.5 C-1, 32.8 C-2, 101.0 C-3, 75.1 C-5, 25.9 C-6, 26.5 C-7, 35.2 C-8, 40.9 C-9, 34.3 C-10, 21.2 C-11, 40.2 C-12, 42.7 C-13, 56.2 C-14, 23.8 C-15, 28.3 C-16, 56.4 C-17, 12.0 C-18, 21.0 C-19, 35.7 C-20, 18.7 C-21, 36.2 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.6 C-26, 22.8 C-27, 25.5 C-28, 75.4 C-4', 127.1 5', 120.6 C-6', 129.0 C-7', 116.3 C-8', 152.2 C-9', 120.4 C-10', 56.7 OCH_3 . **HRMS (APCI):** m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{O}_3$ 523.4151; observado 523.4146.



(2S,4'R)-3 β -metil-4-oxo-5 α -colestan[2,3':3,2']-4'-metoxicromano 24a: Rendimiento: 212.7 mg, 0.407 mmol, 40.7 %; p.f. 155.2-157.1 $^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /acetona). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.42 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, H-5'), 7.19 (dddd, $J = 8.1, 7.3, 1.7, 0.8$ Hz, 1H, H-7'), 6.93 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-6'), 6.85 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H, H-8'), 4.61 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-4'),

3.65 (dd, $J = 12.1, 3.8$ Hz, 1H, H-5 α), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 2.51 (ddd, $J = 13.1, 6.0, 4.4$ Hz, 1H, H-2 β), 1.90

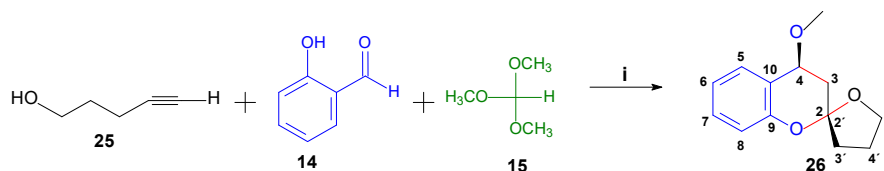
(dt, $J = 12.7, 3.5$ Hz, 1H, H-12 eq.), 1.49 (s, 3H, H-28), 0.98 (s, 3H, H-19), 0.87 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H, H-21), 0.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, H-27), 0.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, H-26), 0.63 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 31.5 C-1, 34.1 C-2, 100.8 C-3, 77.0 C-5, 26.8 C-6, 29.7 C-7, 34.8 C-8, 51.2 C-9, 35.3 C-10, 20.5 C-11, 39.5 C-12, 42.4 C-13, 55.9 C-14, 23.9 C-15, 28.2 C-16, 56.1 C-17, 12.1 C-18, 12.8 C-19, 35.8 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.1 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.8 C-26, 22.5 C-27, 25.9 C-28, 75.4 C-4', 127.2 C-5', 120.6 C-6', 129.0 C-7', 116.2 C-8', 152.3 C-9', 120.5 C-10', 56.7 OCH_3 . **HRMS (APCI):** m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{O}_3$ 523.4151; observado 523.4142.



(2S,4'S)-3β-metil-4-oxo-5α-colestan[2,3':3,2']-4'-metoxicromano 24b: Rendimiento: 108.2 mg, 0.207 mmol, 20.7 %; p.f. 159.4-161.2 °C (acetona/ CH_2Cl_2). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.24 (m, 2H, H-5' y H-7'), 6.93 (m, 2H, H-6' y H-8'), 3.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-4'), 3.56 (dd, $J = 12.1, 3.7$ Hz, 1H, H-5 α), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 2.46 (ddd, $J = 13.6, 4.7, 1.5$ Hz, 1H, H-2 β), 1.92

(dt, $J = 12.9, 3.4$ Hz, 1H, H-12 ec.), 1.58 (s, 3H, H-28), 1.01 (s, 3H, H-19), 0.91–0.81 (m, 9H, H-21, H-26 y H-27), 0.64 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 37.8 C-1, 35.9 C-2, 99.8 C-3, 76.5 C-5, 26.7 C-6, 29.7 C-7, 34.8 C-8, 51.1 C-9, 35.9 C-10, 20.5 C-11, 39.5 C-12, 42.7 C-13, 55.9 C-14, 23.9 C-15, 28.1 C-16, 56.1 C-17, 12.1 C-18, 12.6 C-19, 35.8 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.1 C-23, 39.6 C-24, 28.0 C-25, 22.8 C-26, 22.5 C-27, 26.9 C-28, 81.2 C-4', 129.9 C-5', 120.2 C-6', 131.2 C-7', 117.2 C-8', 153.4 C-9', 118.7 C-10', 56.4 OCH_3 . **HRMS (APCI):** m/z $[\text{M}+\text{H}^+-\text{CH}_3\text{OH}]$ Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{O}_2$ 491.3889; observado 491.3882.

7.2. Reacción de multicomponentes con alquinoles no esteroidales



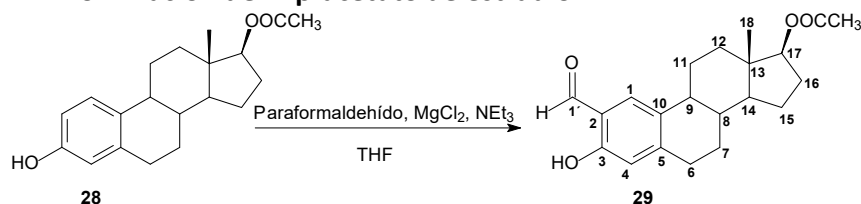
i. $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ (5 mol %), CH_3CN -20 °C a temperatura ambiente

Esquema 13. Procedimiento para la reacción de multicomponentes con alquinoles no esteroidales

(2R,4S)-4-metoxi-4',5'-dihidro-3'H-espiro[croman-2,2'-furano] (28): Se utilizó el procedimiento general de la reacción de multicomponentes usando 252.3 mg, 3.0 mmol del alquinoles no esteroidales **27**. Rendimiento: 191.3 mg, 0.868 mmol, 28.9 %; aceite. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.41 (m, 1H, H-5), 7.16 (dddd, $J = 8.1, 7.3, 1.8, 0.7$ Hz, 1H, H-7), 6.94 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-6), 6.78 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H, H-8), 4.69 (dd, $J = 9.5, 5.7$ Hz, 1H, H-4), 4.06 (td, $J = 8.2, 5.5$ Hz, 1H, H-5'a), 3.97 (ddd, $J = 8.4, 7.7, 6.2$ Hz, 1H, H-5'b), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 2.39 (dd, $J = 12.8, 5.8$ Hz, 1H, H-3a), 2.31 (m, 1H, H-3'a), 2.22 (m, 1H, H-4'a), 2.14 (dd, $J = 12.8, 9.5$ Hz, 1H, H-3b), 2.00 (dddd, $J = 11.8, 10.1, 5.6, 4.7, 2.7$ Hz, 1H, H-4'b), 1.91 (m, 1H, H-3'b). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 107.7 C-2 (C-2'), 34.8 C-3, 72.3 C-4, 127.5 C-5, 120.7 C-6, 128.9 C-7, 116.8 C-8, 152.4 C-9, 123.0 C-10. 37.4 C-3', 23.8 C-4', 68.2 C-5', 56.1 OCH_3 .

7.3. Dímeros híbridos cromanetálicos

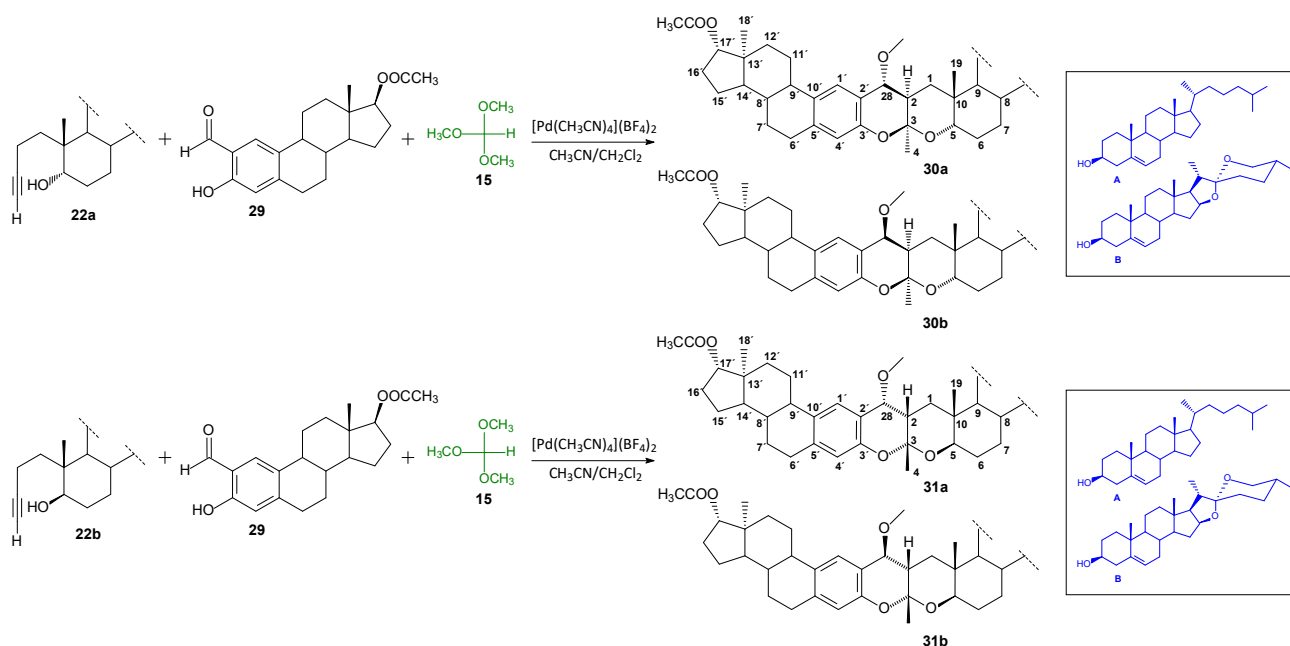
7.3.1. Formilación de 17 β -acetato de estradiol



Esquema 14. Procedimiento para la reacción de formilación del 17 β -acetato de estradiol

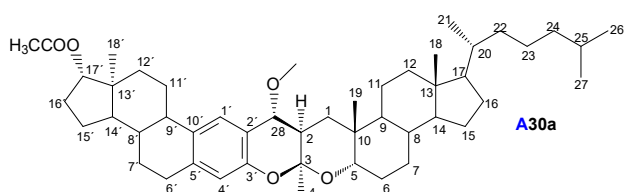
17 β -acetato de 2-formil estradiol (31): A una disolución del 17-acetato de estradiol (3.14 g, 10 mmol) en THF seco (100 mL), se le adicionaron bajo atmósfera de argón los siguientes reactivos: MgCl₂ anhidro (2.85 g, 30 mmol), Et₃N (4.2 mL, 30 mmol) y paraformaldehído (1.2 g, 40 mmol). La reacción se dejó a reflujo en atmósfera de argón durante 3 horas (CCD CH₂Cl₂/AcOEt 95/5). La mezcla se dejó enfriar, se detuvo al adicionar 50 mL de una disolución de HCl 1M y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x50 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El crudo obtenido se purificó en una columna cromatografía empacada con sílica gel (70 g) usando hexano/acetona 12/1 como eluyente. Rendimiento: 3.1 g, 9.05 mmol, 90.5 %; p.f. 175.1-176.9 de CH₂Cl₂/metanol. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 10.77 (s, 1H, H-1'), 9.80 (s, 1H, -OH), 7.40 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-1), 6.68 (s, 1H, H-4), 4.70 (dd, *J* = 9.2, 7.8 Hz, 1H, H-17 α), 2.91 – 2.85 (m, 2H, H-6), 2.06 (s, 3H, CH₃ acetilo), 0.84 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 130.4 C-1, 132.5 C-2, 159.2 C-3, 116.8 C-4, 147.9 C-5, 30.1 C-6, 26.7 C-7, 38.2 C-8, 43.2 C-9, 118.9 C-10, 26.1 C-11, 36.6 C-12, 42.8 C-13, 49.8 C-14, 23.2 C-15, 27.5 C-16, 82.4 C-17, 12.0 C-18, 196.0 C-1', 171.1 C=O acetilo, 21.2 CH₃ acetilo.

7.3.2. Reacción de multicomponentes



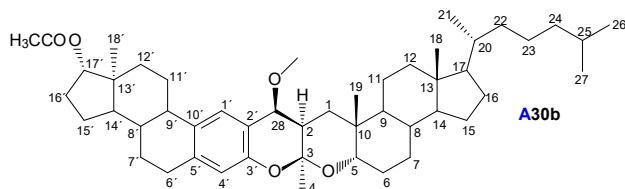
Esquema 15. Reacción de multicomponentes para la obtención de dímeros híbridos esteroidales

Procedimiento general: En un matraz y bajo sonicación se añadieron ortoformiato de metilo (95.5 mg, 0.9 mmol) y $[Pd(MeCN)_4](BF_4)_2$ (11.1 mg; 0.025 mmol) a una disolución del 17 β -acetato de 2-formil estradiol **31** (273.95 mg, 0.8 mmol), en 10 mL de acetonitrilo y 5 mL de CH_2Cl_2 . La disolución se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente por 10 minutos y luego se enfrió a -20 °C. A esta temperatura se adicionó el alquínol esteroidal (193.3 mg, 0.5 mmol) y se dejó que la reacción llegara lentamente a temperatura ambiente. Una vez consumida la materia prima (CCD hexano/acetato de etilo), la mezcla se filtró a través de alúmina, eluyendo con acetato de etilo y se evaporó el disolvente para obtener el producto crudo, que fue purificado en una columna cromatográfica.



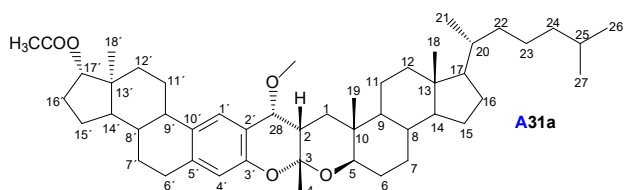
Dímero A30a: Rendimiento: 110.8 mg, 0.149 mmol, 29.8 %; p.f. 273.2-274.8 °C (acetato de etilo/acetona). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 7.11 (s, 1H, H-1'), 6.62 (s, 1H, H-4'), 4.69 (dd, J = 9.2, 7.7 Hz, 1H, H-17'), 3.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-28 β), 3.70 (m, 1H, H-5 β), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 2.82

(dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 2H, H-6'), 2.34 (m, 1H, H-2 α), 2.06 (s, 3H, CH_3 acetilo), 1.53 (s, 3H, H-4), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-21), 0.88 (d, J = 1.8 Hz, 3H, H-26), 0.86 (d, J = 1.8 Hz, 3H, H-27), 0.82 (s, 3H, H-18'), 0.77 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 34.9 C-1, 35.1 C-2, 99.7 C-3, 25.8 C-4, 74.5 C-5, 25.8 C-6, 26.5 C-7, 35.1 C-8, 40.6 C-9, 34.8 C-10, 20.9 C-11, 40.1 C-12, 42.7 C-13, 56.1 C-14, 23.8 C-15, 28.3 C-16, 56.3 C-17, 12.0 C-18, 20.8 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.2 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.6 C-26, 22.8 C-27, 80.3 C-28, 127.9 C-1', 116.2 C-2', 151.1 C-3', 116.7 C-4', 138.7 C-5', 29.3 C-6', 27.3 C-7', 38.4 C-8', 43.7 C-9', 132.3 C-10', 26.3 C-11', 36.9 C-12', 42.9 C-13', 49.9 C-14', 23.2 C-15', 27.6 C-16', 82.7 C-17', 12.1 C-18', 21.2 CH_3 acetilo, 171.2 C=O acetilo, 56.3 OCH_3 . **HRMS (APCI):** m/z $[M+H^+-MeOH]$ Calculado para $C_{48}H_{71}O_4$ 711.535236; observado 711.52161.



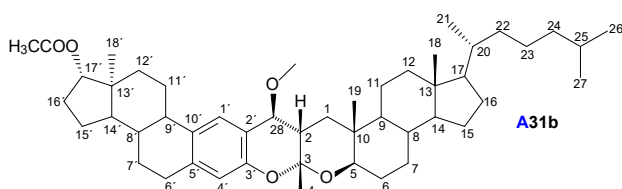
Dímero A30b: Rendimiento: 147.3 mg, 0.198 mmol, 39.6 %; p.f. 270.8-272.0 °C (CH_2Cl_2 /acetona). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 7.31 (s, 1H, H-1'), 6.56 (s, 1H, H-4'), 4.68 (dd, J = 9.2, 7.7 Hz, 1H, H-17' α), 4.56 (d, J = 5.8 Hz, 1H, H-28 α), 3.80 (m, 1H, H-5 β), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 2.81 (q, J = 4.7, 4.2 Hz,

2H, H-6'), 2.44 (ddd, J = 13.3, 6.0, 3.8 Hz, 1H, H-2 α), 2.05 (s, 3H, CH_3 acetilo), 1.44 (s, 3H, H-4), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-21), 0.88 (d, J = 1.8 Hz, 3H, H-26), 0.86 (d, J = 1.7 Hz, 3H, H-27), 0.82 (s, 3H, H-18'), 0.81 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 34.9 C-1, 35.1 C-2, 99.7 C-3, 25.8 C-4, 74.5 C-5, 25.8 C-6, 26.5 C-7, 35.1 C-8, 40.6 C-9, 34.8 C-10, 20.9 C-11, 40.1 C-12, 42.7 C-13, 56.1 C-14, 23.8 C-15, 28.3 C-16, 56.3 C-17, 12.0 C-18, 20.8 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.2 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.6 C-26, 22.8 C-27, 80.3 C-28, 127.9 C-1', 116.2 C-2', 151.1 C-3', 116.7 C-4', 138.7 C-5', 29.3 C-6', 27.3 C-7', 38.4 C-8', 43.7 C-9', 132.3 C-10', 26.3 C-11', 36.9 C-12', 42.9 C-13', 49.9 C-14', 23.2 C-15', 27.6 C-16', 82.7 C-17', 12.1 C-18', 21.2 CH_3 acetilo, 171.2 C=O acetilo, 56.3 OCH_3 . **HRMS (APCI):** m/z $[M+H^+-MeOH]$ Calculado para $C_{48}H_{71}O_4$ 711.535236; observado 711.5240.



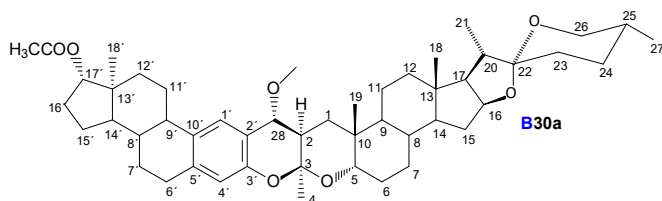
Dímero A31a: Se utilizó el procedimiento general para la reacción de multicomponentes con 386.7 mg, 1.0 mmol del alquínol **A22b**. Rendimiento:

226.3 mg, 0.305 mmol, 30.5 %; aceite. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.32 (s, 1H H-1'), 6.58 (s, 1H, H-4'), 4.68 (dd, *J* = 9.1, 7.7 Hz, 1H, H-17'α), 4.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-28β), 3.66 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H, H-5α), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 2.81 (td, *J* = 5.3, 4.5, 2.1 Hz, 2H, H-6'), 2.47 (ddd, *J* = 13.1, 6.2, 4.3 Hz, 1H, H-2β), 2.06 (s, 3H, CH₃ acetilo), 1.46 (s, 3H, H-4), 0.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, H-19), 0.89 – 0.83 (m, 9H, H-21, H-26 y H-27), 0.82 (s, 3H, H-18'), 0.63 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 31.4 C-1, 34.1 C-2, 100.7 C-3, 25.7 C-4, 76.9 C-5, 26.7 C-6, 29.7 C-7, 34.8 C-8, 51.0 C-9, 35.4 C-10, 20.5 C-11, 39.5 C-12, 42.7 C-13, 55.9 C-14, 23.8 C-15, 28.1 C-16, 56.0 C-17, 12.1 C-18, 12.8 C-19, 35.8 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.1 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27, 75.4 C-28, 123.6 C-1', 117.9 C-2', 149.9 C-3', 115.7 C-4', 132.6 C-5', 29.3 C-6', 27.2 C-7', 38.4 C-8', 43.9 C-9', 137.6 C-10', 26.1 C-11', 36.8 C-12', 42.9 C-13', 49.8 C-14', 23.2 C-15', 27.5 C-16', 82.7 C-17', 12.0 C-18, 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo, 56.5 OCH₃. **HRMS (APCI):** *m/z* [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₈H₇₁O₄ 711.535236; observado 711.53527.



Dímero A31b: Se utilizó el procedimiento general para la reacción de multicomponentes con 386.7 mg, 1.0 mmol del alquínol **A22b**. Rendimiento: 251.0 mg, 0.338 mmol, 33.8 %; aceite. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.14 (s, 1H, H-1'), 6.64 (s, 1H, H-4'), 4.69 (dd, *J* = 9.1, 7.7 Hz, 1H, H-17'α), 3.83

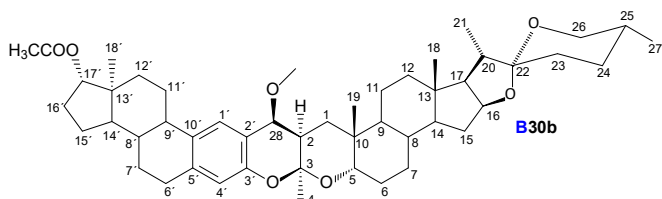
(d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-28α), 3.56 (dd, *J* = 12.0, 3.7 Hz, 1H, H-5α), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (m, 2H, H-6'), 2.43 (ddd, *J* = 13.8, 4.3, 1.5 Hz, 1H, H-2β), 2.06 (s, 3H, CH₃ acetilo), 1.55 (s, 3H, H-4), 1.01 (s, 3H, H-19), 0.93 – 0.77 (m, 12H, H-21, H-18', H-26 y H-27), 0.64 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 37.8 C-1, 35.6 C-2, 99.6 C-3, 25.8 C-4, 76.3 C-5, 26.7 C-6, 29.7 C-7, 34.7 C-8, 51.0 C-9, 36.0 C-10, 20.4 C-11, 39.6 C-12, 42.7 C-13, 56.0 C-14, 23.8 C-15, 28.1 C-16, 56.1 C-17, 12.1 C-18, 12.6 C-19, 35.7 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.1 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27, 80.3 C-28, 127.7 C-1', 116.3 C-2', 151.0 C-3', 116.7 C-4', 132.5 C-5', 29.5 C-6', 27.1 C-7', 38.5 C-8', 43.8 C-9', 138.7 C-10', 26.2 C-11', 36.9 C-12', 42.9 C-13', 49.8 C-14', 23.2 C-15', 27.6 C-16', 82.7 C-17', 12.1 C-18, 21.2 CH₃ acetilo, 171.1 C=O acetilo, 56.3 OCH₃. **HRMS (APCI):** *m/z* [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₈H₇₁O₄ 711.535236; observado 711.53811.



Dímero B30a: Se utilizó el procedimiento general para la reacción de multicomponentes con 414.6 mg, 1.0 mmol del alquínol **B22a**. Rendimiento: 258.7 mg, 0.335 mmol, 33.5 %; p.f. 280.7-281.8 °C (CH₂Cl₂/acetato de etilo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.11 (s, 1H, H-

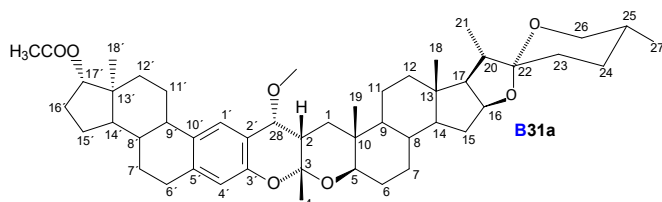
1'), 6.62 (s, 1H, H-4'), 4.69 (dd, *J* = 9.2, 7.8 Hz, 1H, H-17'β), 4.42 (td, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H, H-16), 3.77 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-28β), 3.73 – 3.69 (m, 1H, H-5β), 3.51 – 3.45 (m, 1H, H-26a), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 2.82 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 2H, H-6'), 2.06 (s, 3H, CH₃ acetilo), 1.54 (s, 3H, H-4), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-21), 0.81 (s, 3H, H-18'), 0.80 – 0.78 (m, 6H, H-19 y H-27), 0.77 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 34.8 C-1, 35.1 C-2, 99.7 C-3, 25.8 C-4, 74.5 C-5, 26.0 C-6, 26.2 C-7, 34.7 C-8, 40.5 C-9, 34.9 C-10, 20.8 C-11, 40.1 C-12, 40.6 C-13, 55.9 C-14, 31.7 C-15, 80.9 C-16, 62.2 C-17, 16.4 C-18, 20.8 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.9 C-26, 17.1 C-27, 80.2 C-28, 128.0 C-1', 116.0 C-2', 151.0 C-3', 116.7 C-4', 138.8 C-5', 29.3 C-6', 27.2 C-7', 38.3 C-8', 43.7 C-9', 132.3 C-10', 26.3 C-11', 36.8 C-12', 42.8 C-13', 49.8 C-14', 23.2 C-15', 27.5 C-16',

82.7 C-17', 12.0 C-18', 21.2 CH₃ acetilo, 171.3 C=O acetilo, 56.2 OCH₃. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₈H₆₇O₆ 739.493765; observado 739.48953.



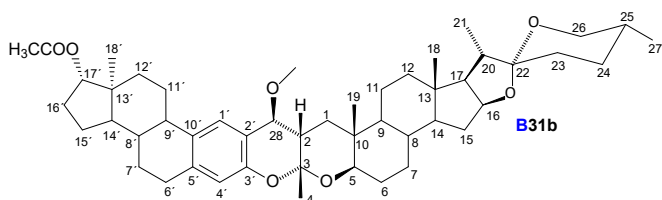
Dímero B30b: Se utilizó el procedimiento general para la reacción de multicomponentes con 414.6 mg, 1.0 mmol del alquino **B22a**. Rendimiento: 145.5 mg, 0.189 mmol, 18.9 %; p.f. 315.4-316.2 °C (CH₂Cl₂/acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.30 (s, 1H, H-1'), 6.55

(s, 1H, H-4'), 4.68 (dd, *J* = 9.2, 7.7 Hz, 1H, H-17'β), 4.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-28α), 4.41 (td, *J* = 8.2, 7.7, 5.9 Hz, 1H, H-16), 3.88 – 3.75 (m, 1H, H-5β), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 3.48 – 3.45 (m, 1H, H-26a), 3.38 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 2.80 (q, *J* = 4.7, 4.0 Hz, 2H, H-6'), 2.42 (ddd, *J* = 13.4, 6.0, 3.8 Hz, 1H, H-2α), 2.05 (s, 3H, CH₃ acetilo), 1.45 (s, 3H, H-4), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.82 (s, 3H, H-19), 0.81 (s, 3H, H-18'), 0.79 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-27), 0.77 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 28.4 C-1, 32.9 C-2, 100.9 C-3, 25.4 C-4, 74.9 C-5, 26.1 C-6, 26.4 C-7, 34.8 C-8, 40.9 C-9, 34.4 C-10, 21.0 C-11, 40.2 C-12, 40.6 C-13, 56.0 C-14, 31.8 C-15, 80.9 C-16, 62.2 C-17, 16.4 C-18, 21.0 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.9 C-26, 17.1 C-27, 75.4 C-28, 123.6 C-1', 117.5 C-2', 149.9 C-3', 115.9 C-4', 132.6 C-5', 29.4 C-6', 27.2 C-7', 38.6 C-8', 44.0 C-9', 137.7 C-10', 26.3 C-11', 36.9 C-12', 42.9 C-13', 49.8 C-14', 23.2 C-15', 27.5 C-16', 82.7 C-17', 12.1 C-18', 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo, 56.5 OCH₃. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₈H₆₇O₆ 739.493765; observado 739.49515.



Dímero B31a: Rendimiento: 204.1 mg, 0.265 mmol, 52.9 %; p.f. 204.1-205.8°C de acetato de etilo/acetona. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.31 (s, 1H, H-1'), 6.57 (s, 1H, H-4'), 4.68 (dd, *J* = 9.1, 7.7 Hz, 1H, H-17'β), 4.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-28β), 4.39 – 4.33 (m, 1H, H-16), 3.66 (dd, *J* =

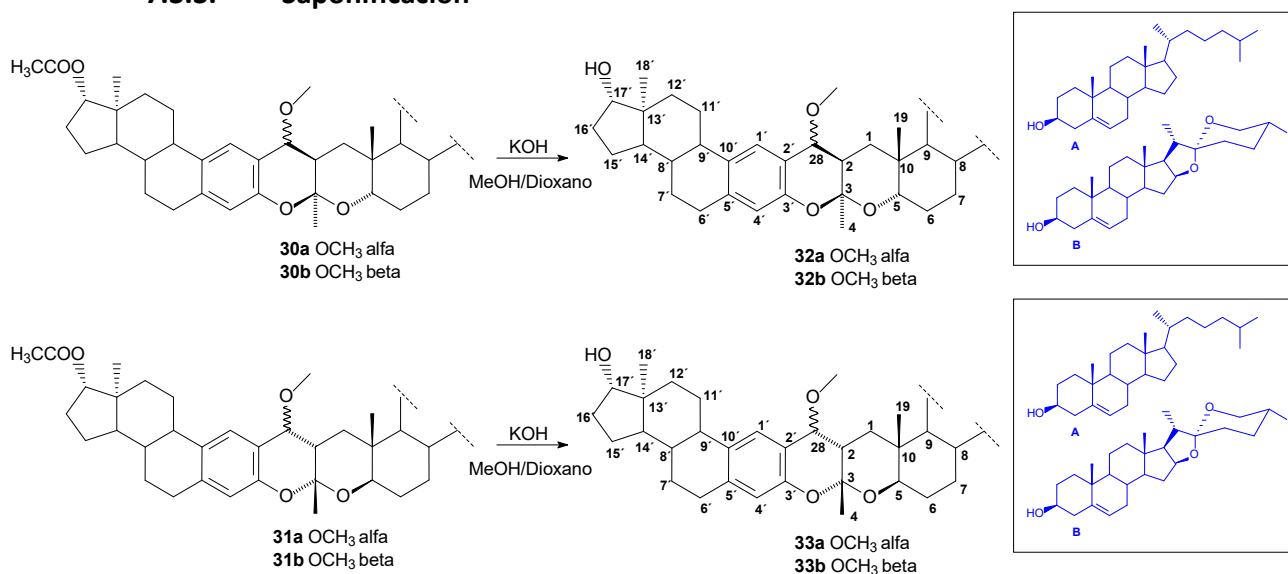
12.1, 3.7 Hz, 1H, H-5α), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (ddd, *J* = 11.5, 4.5, 1.8 Hz, 1H, H-26a), 3.35 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 2.80 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 2H, H-6'), 2.47 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 4.3 Hz, 1H, H-2β), 2.05 (s, 3H, CH₃ acetilo), 1.45 (s, 3H, H-4), 0.98 (s, 3H, H-19), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.81 (s, 3H, H-18'), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-27), 0.75 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 31.3 C-1, 34.1 C-2, 100.7 C-3, 25.7 C-4, 76.7 C-5, 26.6 C-6, 29.8 C-7, 34.4 C-8, 51.2 C-9, 35.4 C-10, 20.3 C-11, 39.7 C-12, 40.7 C-13, 55.8 C-14, 31.6 C-15, 80.7 C-16, 62.0 C-17, 16.5 C-18, 12.8 C-19, 41.5 C-20, 14.4 C-21, 109.2 C-22, 31.5 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 75.5 C-28, 123.6 C-1', 117.7 C-2', 149.9 C-3', 115.7 C-4', 132.7 C-5', 29.3 C-6', 27.2 C-7', 38.5 C-8', 43.9 C-9', 137.7 C-10', 26.1 C-11', 36.8 C-12', 42.9 C-13', 49.9 C-14', 23.2 C-15', 27.6 C-16', 82.7 C-17', 12.0 C-18', 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo, 56.5 OCH₃. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₈H₆₇O₆ 739.493765; observado 739.48991.



Dímero B31b: Rendimiento: 62.0 mg, 0.08 mmol, 16.1 %; p.f. 190.6-191.9 °C (CH₂Cl₂/benceno). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.12 (s, 1H, H-1'), 6.63 (s, 1H, H-4'), 4.69 (dd, *J* = 9.1, 7.8 Hz, 1H, H-17β), 4.36 (q, *J* = 7.4

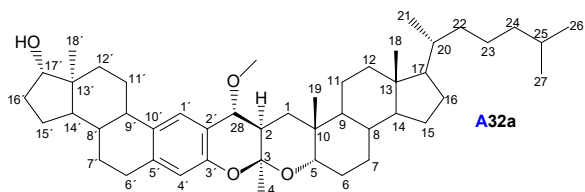
Hz, 1H, H-16), 3.82 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-28 α), 3.56 (dd, $J = 12.1, 3.8$ Hz, 1H, H-5 α), 3.47 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H, H-26a), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-26b), 2.82 (dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, 2H, H-6'), 2.42 (ddd, $J = 13.6, 4.6, 1.5$ Hz, 1H, H-2 β), 2.06 (s, 3H, CH₃ acetilo), 1.55 (s, 3H, H-4), 1.02 (s, 3H, H-19), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-21), 0.83 (s, 3H, H-18'), 0.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-27), 0.75 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 37.8 C-1, 35.6 C-2, 99.6 C-3, 25.8 C-4, 76.2 C-5, 26.6 C-6, 29.8 C-7, 34.4 C-8, 51.2 C-9, 36.0 C-10, 20.3 C-11, 39.7 C-12, 40.6 C-13, 55.8 C-14, 31.6 C-15, 80.6 C-16, 62.0 C-17, 16.5 C-18, 12.7 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 80.3 C-28, 127.8 C-1', 116.2 C-2', 151.0 C-3', 116.7 C-4', 132.5 C-5', 29.4 C-6', 27.1 C-7', 38.5 C-8', 43.8 C-9', 138.8 C-10', 26.0 C-11', 36.9 C-12', 42.9 C-13', 49.8 C-14', 23.2 C-15', 27.6 C-16', 82.7 C-17', 12.1 C-18, 21.2 CH₃ acetilo, 171.2 C=O acetilo, 56.3 OCH₃. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₈H₆₇O₆ 739.493765; observado 739.49469.

7.3.3. Saponificación



Esquema 16. Saponificación de los dímeros híbridos esteroidales

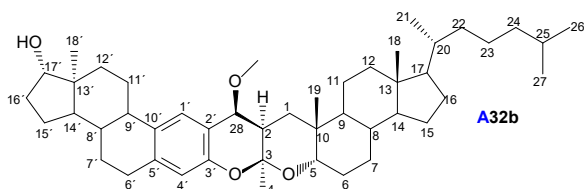
Procedimiento general: A una disolución del esteroide en metanol/dioxano, se le adicionó KOH y la mezcla se agitó hasta que la reacción concluyó (CCD). Se le adicionó agua (8 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4x6 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3x8 mL) se secó (Na₂SO₄ anhidro) y evaporó.



Dímero A32a: Se utilizó la técnica descrita para la saponificación usando 53.9 mg, 0.07 mmol del dímero en metanol/dioxano (8 mL/4 mL) y se le adicionó KOH (225.4 mg, 4.0 mmol). Tiempo de reacción: 24 horas. Rendimiento: 45.2 mg, 0.0645 mmol, 92.1 %; p.f. 240.5-241.8 °C (THF/metanol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.13 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-1'), 6.62 (s, 1H, H-4'), 3.78 – 3.76 (m, 1H, H-28 β), 3.75 – 3.68 (m, 2H, H-5 β y H-17' β), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.82 (dd, $J = 8.3, 3.7$ Hz, 2H, H-6'), 2.34 (ddd, $J = 14.0, 4.0, 1.5$ Hz, 1H, H-2 α), 1.53 (s, 3H, H-4), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21), 0.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, H-26), 0.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, H-27), 0.77 (s, 6H, H-19 y H-18'), 0.66 (s, 3H, H-18).

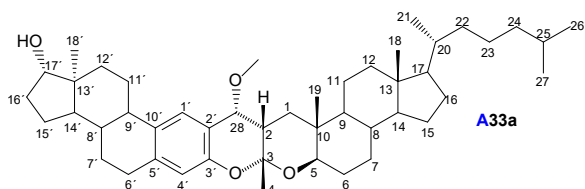
RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.13 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-1'), 6.62 (s, 1H, H-4'), 3.78 – 3.76 (m, 1H, H-28 β), 3.75 – 3.68 (m, 2H, H-5 β y H-17' β), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.82 (dd, $J = 8.3, 3.7$ Hz, 2H, H-6'), 2.34 (ddd, $J = 14.0, 4.0, 1.5$ Hz, 1H, H-2 α), 1.53 (s, 3H, H-4), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21), 0.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, H-26), 0.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, H-27), 0.77 (s, 6H, H-19 y H-18'), 0.66 (s, 3H, H-18).

ppm: 34.9 C-1, 35.1 C-2, 99.7 C-3, 25.9 C-4, 74.5 C-5, 25.8 C-6, 26.5 C-7, 35.1 C-8, 40.6 C-9, 34.8 C-10, 20.9 C-11, 40.1 C-12, 42.7 C-13, 56.3 C-14, 23.8 C-15, 28.3 C-16, 56.1 C-17, 12.0 C-18, 20.8 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.2 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.6 C-26, 22.8 C-27, 80.3 C-28, 128.0 C-1', 116.1 C-2', 151.1 C-3', 116.7 C-4', 132.4 C-5', 29.4 C-6', 27.3 C-7', 38.7 C-8', 43.9 C-9', 138.8 C-10', 26.4 C-11', 36.7 C-12', 43.2 C-13', 50.1 C-14', 23.1 C-15', 30.6 C-16', 81.9 C-17', 11.0 C-18', 56.3 OCH₃. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₆H₆₉O₃ 669.52471; observado 669.52850.



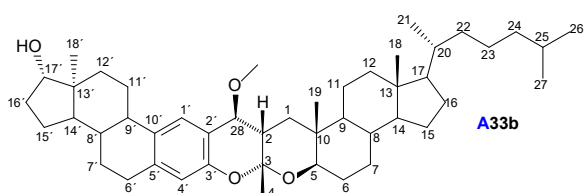
Dímero A32b: Se utilizó la técnica descrita para la saponificación usando 59.9 mg, 0.08 mmol del dímero en metanol/dioxano (8 mL/4 mL) y se le adicionó KOH (225.4 mg, 4.0 mmol). Tiempo de reacción: 16 horas. Rendimiento: 44.4 mg, 0.0633 mmol, 79.2 %; p.f. 278.6-280.1 °C (acetato de etilo/acetona). **RMN ¹H**

(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.32 (s, 1H, H-1'), 6.56 (s, 1H, H-4'), 4.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-28α), 3.83 – 3.78 (m, 1H, H-5β), 3.72 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-17'β), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 2.80 (q, *J* = 5.0, 4.1 Hz, 2H, H-6'), 2.49 – 2.34 (m, 1H, H-2α), 1.44 (s, 3H, H-4), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-21), 0.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, H-26), 0.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, H-27), 0.81 (s, 3H, H-19), 0.77 (s, 3H, H-18'), 0.66 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H}** **(100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 28.5 C-1, 32.9 C-2, 100.9 C-3, 25.5 C-4, 75.1 C-5, 25.9 C-6, 26.5 C-7, 35.2 C-8, 40.9 C-9, 34.3 C-10, 21.2 C-11, 40.2 C-12, 42.7 C-13, 56.4 C-14, 23.8 C-15, 28.3 C-16, 56.2 C-17, 12.0 C-18, 20.9 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.2 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.6 C-26, 22.8 C-27, 75.5 C-28, 123.7 C-1', 117.6 C-2', 150.0 C-3', 115.9 C-4', 132.8 C-5', 29.4 C-6', 27.3 C-7', 38.9 C-8', 44.1 C-9', 137.8 C-10', 26.4 C-11', 36.7 C-12', 43.2 C-13', 50.1 C-14', 23.1 C-15', 30.6 C-16', 81.9 C-17', 11.1 C-18', 56.5 OCH₃. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₆H₆₉O₃ 669.52471; observado 669.52810.



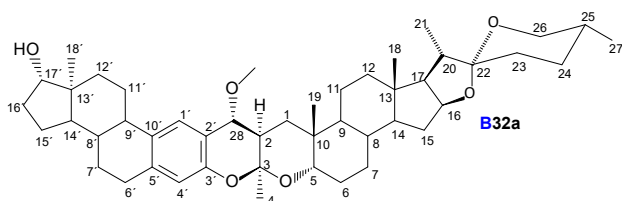
Dímero A33a: Se utilizó la técnica descrita para la saponificación usando 77.1 mg, 0.103 mmol de dímero en metanol/dioxano (6 mL/3 mL) y se le adicionó KOH (338.1 mg, 6.0 mmol). Tiempo de reacción: 1 hora. Rendimiento: 67.3 mg, 0.096 mmol,

91.4 %; p.f. 162.2-163.8 °C (CH₂Cl₂/hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.33 (s, 1H, H-1'), 6.58 (s, 1H, H-4'), 4.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-28β), 3.72 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-17'β), 3.66 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H, H-5α), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 2.81 (q, *J* = 4.9, 4.0 Hz, 2H, H-6'), 2.47 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 4.3 Hz, 1H, H-2β), 2.35 (dq, *J* = 13.3, 3.6 Hz, 1H, H-7'), 1.46 (s, 3H, H-4), 0.97 (s, 3H, H-19), 0.90 – 0.82 (m, 9H, H-21, H-26 y H-27), 0.77 (s, 3H, H-18'), 0.63 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H}** **(100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 31.5 C-1, 34.2 C-2, 100.7 C-3, 25.7 C-4, 76.9 C-5, 26.8 C-6, 29.7 C-7, 34.8 C-8, 51.1 C-9, 35.4 C-10, 20.5 C-11, 39.5 C-12, 42.7 C-13, 55.9 C-14, 23.8 C-15, 28.2 C-16, 56.1 C-17, 12.1 C-18, 12.8 C-19, 35.8 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.1 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27, 75.5 C-28, 123.7 C-1', 117.2 C-2', 149.9 C-3', 115.8 C-4', 132.8 C-5', 29.3 C-6', 27.3 C-7', 38.8 C-8', 44.1 C-9', 137.7 C-10', 26.3 C-11', 36.7 C-12', 43.3 C-13', 50.1 C-14', 23.1 C-15', 30.6 C-16', 81.9 C-17', 11.0 C-18', 56.5 OCH₃. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₆H₆₉O₃ 669.52471; observado 669.52271.



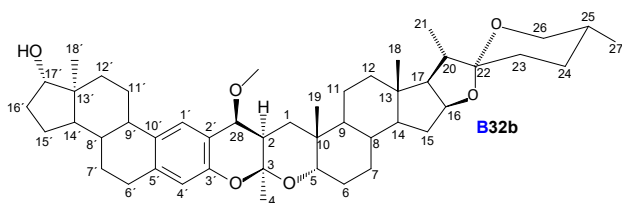
Dímero A33b: Se utilizó la técnica descrita para la saponificación usando 52.9 mg, 0.07 mmol del dímero en metanol/dioxano (4 mL/2 mL) y se le adicionó KOH

(225.4 mg, 4.0 mmol). Tiempo de reacción: 1 hora. Rendimiento: 45.7 mg, 0.065 mmol, 93.1 %; p.f. 234.4-236.1 °C (CH₂Cl₂/acetato de etilo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.15 (s, 1H, H-1'), 6.64 (s, 1H, H-4'), 3.83 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-28α), 3.73 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-17'β), 3.56 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H, H-5α), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 2.82 (dd, *J* = 9.0, 4.1 Hz, 2H, H-6'), 2.43 (ddd, *J* = 13.7, 4.5, 1.4 Hz, 1H, H-2β), 1.55 (s, 3H, H-4), 1.01 (s, 3H, H-19), 0.89 – 0.86 (m, 6H, H-21 y H-27), 0.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, H-26), 0.78 (s, 3H, H-18'), 0.64 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 37.8 C-1, 35.7 C-2, 99.6 C-3, 25.8 C-4, 76.3 C-5, 26.7 C-6, 29.7 C-7, 34.7 C-8, 51.0 C-9, 36.0 C-10, 20.4 C-11, 39.6 C-12, 42.7 C-13, 56.0 C-14, 23.8 C-15, 28.1 C-16, 56.1 C-17, 12.1 C-18, 12.6 C-19, 35.8 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.1 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27, 80.4 C-28, 127.7 C-1', 116.3 C-2', 151.0 C-3', 116.7 C-4', 132.6 C-5', 29.5 C-6', 27.2 C-7', 38.8 C-8', 43.9 C-9', 138.9 C-10', 26.2 C-11', 36.7 C-12', 43.3 C-13', 50.1 C-14', 23.1 C-15', 30.6 C-16', 81.9 C-17', 11.1 C-18', 56.3 OCH₃. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₆H₆₉O₃ 669.52471; observado 669.52690.



Dímero B32a: Se utilizó la técnica descrita para la saponificación usando 72.0 mg, 0.093 mmol del dímero en metanol/dioxano (12 mL/6 mL) y se le adicionó KOH (338.1 mg, 6.0 mmol). Tiempo de reacción: 30 horas. Rendimiento: 62.7 mg, 0.086 mmol, 92.5 %; p.f. 256.8-258.1 °C (CH₂Cl₂/AcOEt).

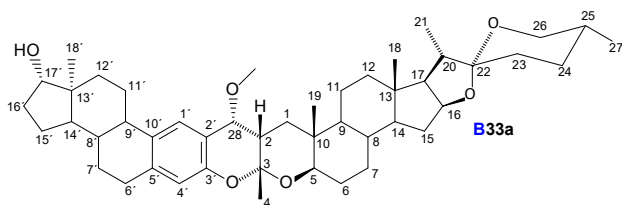
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.12 (s, 1H, H-1'), 6.62 (s, 1H, H-4'), 4.48 – 4.37 (m, 1H, H-16), 3.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-28β), 3.74 – 3.69 (m, 2H, H-5β y H-17'β), 3.48 (dt, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H, H-26a), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 2.81 (dd, *J* = 8.1, 3.6 Hz, 2H, H-6'), 2.35 – 2.27 (m, 1H, H-2α), 1.54 (s, 3H, H-4), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-21), 0.80 – 0.78 (m, 6H, H-19 y H-27), 0.78 – 0.76 (m, 6H, H-18 y H-18'). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 35.0 C-1, 35.3 C-2, 99.7 C-3, 25.9 C-4, 74.4 C-5, 26.0 C-6, 26.4 C-7, 34.8 C-8, 40.6 C-9, 34.9 C-10, 20.7 C-11, 40.1 C-12, 40.6 C-13, 55.9 C-14, 31.8 C-15, 80.9 C-16, 62.3 C-17, 16.4 C-18, 20.8 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.9 C-26, 17.1 C-27, 80.2 C-28, 128.0 C-1', 116.0 C-2', 151.0 C-3', 116.7 C-4', 132.4 C-5', 29.4 C-6', 27.2 C-7', 38.7 C-8', 43.8 C-9', 138.8 C-10', 26.4 C-11', 36.7 C-12', 43.2 C-13', 50.1 C-14', 23.1 C-15', 30.6 C-16', 81.9 C-17', 11.0 C-18', 56.3 OCH₃. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₆H₆₅O₅ 679.483201; observado 697.48508.



Dímero B32b: Se utilizó la técnica descrita para la saponificación usando 70.3 mg, 0.091 mmol del dímero en metanol/dioxano (12 mL/6 mL) y se le adicionó KOH (338.1 mg, 6.0 mmol). Tiempo de reacción: 26 horas. Rendimiento: 63.5 mg, 0.087 mmol, 95.7 %; p.f. 298.5-299.9 °C (CH₂Cl₂/AcOEt),

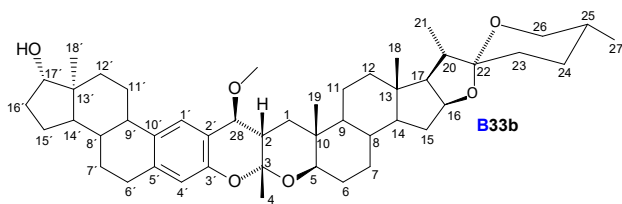
299.4-301.3 °C (CH₂Cl₂/MeOH). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.31 (s, 1H, H-1'), 6.55 (s, 1H, H-4'), 4.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-28α), 4.47 – 4.36 (m, 1H, H-16), 3.87 – 3.77 (m, 1H, H-5β), 3.76 – 3.69 (m, 1H, H-17'β), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 3.48 – 3.45 (m, 1H, H-26a), 3.38 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 2.80 (dt, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 2H, H-6'), 2.42 (ddd, *J* = 13.6, 6.1, 4.0 Hz, 1H, H-2α), 1.45 (s, 3H, H-4), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.82 (s, 3H, H-19), 0.79 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-27), 0.77 (s, 6H, H-18 y H-18'). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 28.5 C-1, 32.9 C-2, 100.8 C-3, 25.5 C-4, 74.9 C-5, 26.1 C-6, 26.4 C-7, 34.8 C-8, 40.9 C-9, 34.5 C-10, 21.0 C-11, 40.2 C-12, 40.6 C-13, 56.0 C-14, 31.8 C-15, 80.9 C-16, 62.3 C-17, 16.4 C-18, 20.9 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.3 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.9 C-26, 17.1 C-27, 75.5 C-

28, 123.6 C-1', 117.6 C-2', 149.9 C-3', 115.9 C-4', 132.8 C-5', 29.4 C-6', 27.2 C-7', 38.9 C-8', 44.1 C-9', 137.8 C-10', 26.4 C-11', 36.7 C-12', 43.2 C-13', 50.1 C-14', 23.1 C-15', 30.6 C-16', 81.9 C-17', 11.0 C-18', 56.5 OCH₃. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₆H₆₅O₅ 697.483201; observado 697.48226.



Dímero B33a: Se utilizó la técnica descrita para la saponificación usando 68.1 mg, 0.088 mmol del dímero en metanol/dioxano (6 mL/3 mL) y se le adicionó KOH (338.1 mg, 6.0 mmol). Tiempo de reacción: 1 hora. Rendimiento: 58.8 mg, 0.0807 mmol, 91.7 %; p.f. 267.2-269.0 °C (éter/acetona).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.32 (s, 1H, H-1'), 6.57 (s, 1H, H-4'), 4.55 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-28β), 4.42 – 4.30 (m, 1H, H-16), 3.72 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-17'β), 3.66 (dd, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 1H, H-5α), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26), 2.83 – 2.78 (m, 2H, H-6'), 2.47 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 4.3 Hz, 1H, H-2β), 1.46 (s, 3H, H-4), 0.99 (s, 3H, H-19), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.78 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-27), 0.76 (s, 3H, H-18'), 0.75 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 31.5 C-1, 34.2 C-2, 100.7 C-3, 25.7 C-4, 76.8 C-5, 26.6 C-6, 29.9 C-7, 34.4 C-8, 51.2 C-9, 35.5 C-10, 20.3 C-11, 39.6 C-12, 40.7 C-13, 55.8 C-14, 31.7 C-15, 80.7 C-16, 62.0 C-17, 16.5 C-18, 12.8 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 75.5 C-28, 123.6 C-1', 117.7 C-2', 149.9 C-3', 115.7 C-4', 132.8 C-5', 29.4 C-6', 27.3 C-7', 38.8 C-8', 44.1 C-9', 137.7 C-10', 26.3 C-11', 36.7 C-12', 43.3 C-13', 50.1 C-14', 23.1 C-15', 30.6 C-16', 81.9 C-17', 11.0 C-18', 56.5 OCH₃. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₆H₆₅O₅ 697.483201; observado 697.4810.



Dímero B33b: Se utilizó la técnica descrita para la saponificación usando 62.4 mg, 0.080 mmol del dímero en metanol/dioxano (12 mL/6 mL) y se le adicionó KOH (338.1 mg, 6.0 mmol). Tiempo de reacción: 17 horas. Rendimiento: 47.7 mg, 0.0655 mmol, 81.7 %; p.f. 280.9-282.0 °C (acetato de etilo/metanol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.14 (s, 1H, H-1'), 6.64 (s, 1H, H-4'), 4.36 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-16), 3.82 (s, 1H, H-28α), 3.73 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-17'β), 3.56 (dd, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 1H, H-5α), 3.44 (s, 4H, OCH₃ y H-26a), 3.35 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26b), 2.86 – 2.77 (m, 2H, H-6'), 2.46 – 2.39 (m, 1H, H-2β), 1.55 (s, 3H, H-4), 1.02 (s, 3H, H-19), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-21), 0.80 – 0.77 (m, 6H, H-27 y H-18'), 0.75 (s, 3H, H-18), 0.69 – 0.60 (m, 1H, H-9). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 37.8 C-1, 35.7 C-2, 99.6 C-3, 25.8 C-4, 76.2 C-5, 26.6 C-6, 29.8 C-7, 34.4 C-8, 51.1 C-9, 36.0 C-10, 20.3 C-11, 39.7 C-12, 40.6 C-13, 55.8 C-14, 31.6 C-15, 80.7 C-16, 62.0 C-17, 16.5 C-18, 12.7 C-19, 41.6 C-20, 14.4 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 80.4 C-28, 127.7 C-1', 116.2 C-2', 151.0 C-3', 116.7 C-4', 132.7 C-5', 29.5 C-6', 27.2 C-7', 38.8 C-8', 43.9 C-9', 138.9 C-10', 26.2 C-11', 36.7 C-12', 43.3 C-13', 50.1 C-14', 23.1 C-15', 30.6 C-16', 81.9 C-17', 11.1 C-18', 56.3 OCH₃. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺-MeOH] Calculado para C₄₆H₆₅O₅ 697.483201; observado 697.48588.

Capítulo 4. Rotores moleculares

- **Capítulo 4. Rotores moleculares**

- 1. Antecedentes**

Los rotores moleculares son compuestos que presentan algún movimiento interno, es decir, que una parte de ella gira respecto a otra parte o a una entidad macroscópica como una superficie o un sólido. Las moléculas que presentan esta característica están formadas por tres subunidades:

- 1) **Rotador o núcleo:** es el fragmento que presenta un movimiento determinado y tiene un momento de inercia pequeño.
- 2) **Estator:** es la parte estática de la molécula con respecto a la cual gira el rotor, presenta momento de inercia grande.
- 3) **Eje:** es la porción de la molécula que une al rotador y al estator (Figura 1).¹

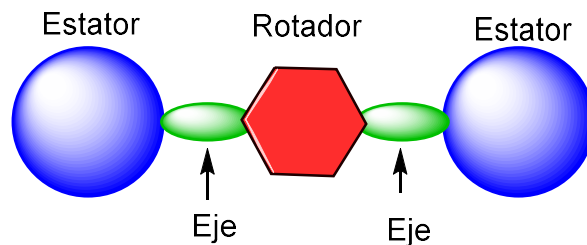


Figura 1. Componentes principales de un rotor molecular

Los rotores moleculares pueden ser clasificados en tres tipos de acuerdo con el orden de fase en la que se encuentren:

- a) En solución o gas, donde todas las partes presentan libre rotación.
- b) Sólidos, cuando se encuentran partes con movimiento dentro de estructuras con rigidez.
- c) Soportados en superficies, que pueden ser de dos tipos a) rotores tipo "R", cuando la superficie actúa como estator y b) rotores tipo "RS", cuando el estator está unido a la superficie.

Los rotores soportados en superficies tipo "RS" se clasifican dependiendo del ángulo de rotación sobre el que gira el rotador en: **rotadores azimutales** (cuando el eje de rotación es perpendicular a la superficie) y **rotadores altitudinales** (cuando el eje de rotación es paralelo a la superficie) (Figura 2).¹

Otra forma de clasificar a los rotores moleculares es dependiendo del tipo de dinámica que presentan en relación entre las fuerzas externas y el movimiento del rotor. Los sistemas impulsados son aquellos donde la presencia de una fuerza externa determina la dinámica y los sistemas donde el movimiento del rotor es modulado en su mayor parte por la energía térmica se denominan sistemas aleatorios, aunque un campo externo puede afectar la configuración estática del sistema o causa que la rotación sea unidireccional.

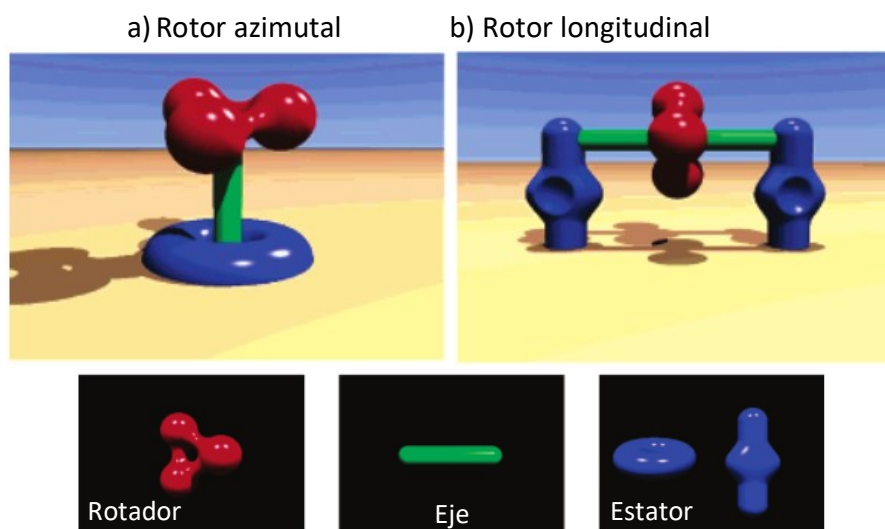


Figura 2. Rotores soportados en superficies tipo "RS": a) azimutal y b) perpendicular (ref. 1)

El estudio de los rotores moleculares ha demostrado que es posible controlar el movimiento modificando la estructura de la molécula o por medio de estímulos externos como variaciones en la temperatura, el campo eléctrico, absorción de un fotón, reacciones electroquímicas de óxido-reducción, o la unión o desunión de un ligando, entre otras.²

Los rotores moleculares pueden ser utilizados como sensores para la determinación de la viscosidad en células vivas (incluyendo organelos y canales microfluídicos), ya que se ha encontrado una correlación entre el microambiente celular y algunas enfermedades como diabetes, hipercolesterolemia y arterioesclerosis. Los sensores funcionan debido a que los rotadores se encuentran conectados mediante un eje conjugado fluorescente y si la rotación disminuye conforme aumenta la viscosidad se verá reflejado en el incremento de la fluorescencia (Figura 3).³

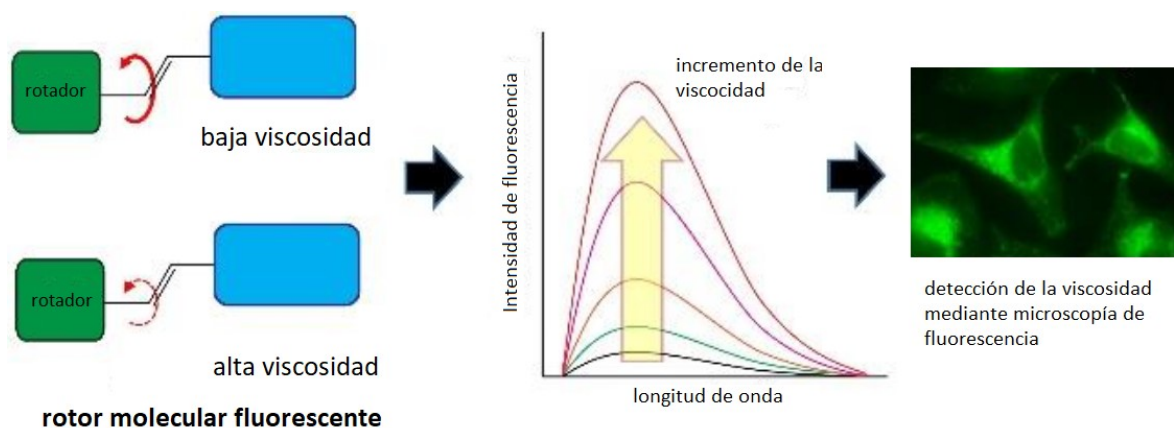


Figura 3. Estructura general de los rotores moleculares fluorescentes y su fundamento (adaptado de ref. 3b)

El diseño de los rotores moleculares necesita nuevos componentes químicos para ensamblar y producir sistemas que funcionen. Diversos grupos de investigación han descrito la construcción de

rotadores moleculares donde la porción de los estatores son derivados esteroidales que, debido a su estructura rígida y naturaleza quiral, tienen la capacidad de producir sólidos cristalinos (Figura 4).⁴

Otra ventaja del uso de esteroides en rotadores moleculares es que se pueden llevar a cabo sustituciones por diferentes grupos funcionales en el núcleo esteroidal. Estos cambios pueden influir en la formación de los arreglos cristalinos y en la capacidad de rotación del rotor resguardado por los esteroides. Esto permite explorar factores estructurales y supramoleculares que modifiquen el movimiento en estado sólido, haciendo posible el estudio de dichos fenómenos mediante técnicas analíticas como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en estado sólido y la Difracción de Rayos X de monocristal.

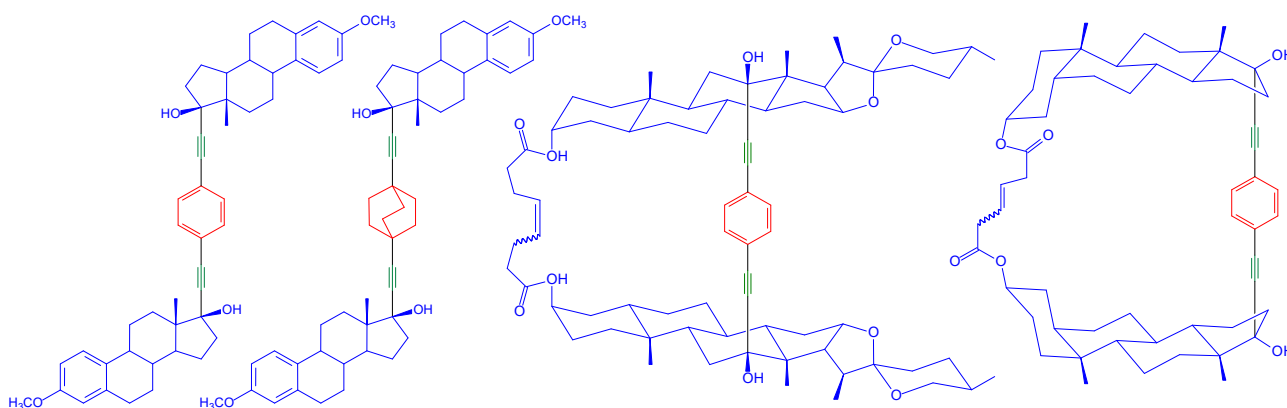


Figura 4. Algunos rotadores moleculares donde el estator es un derivado esteroidal ^{4a-d}

2. Objetivos

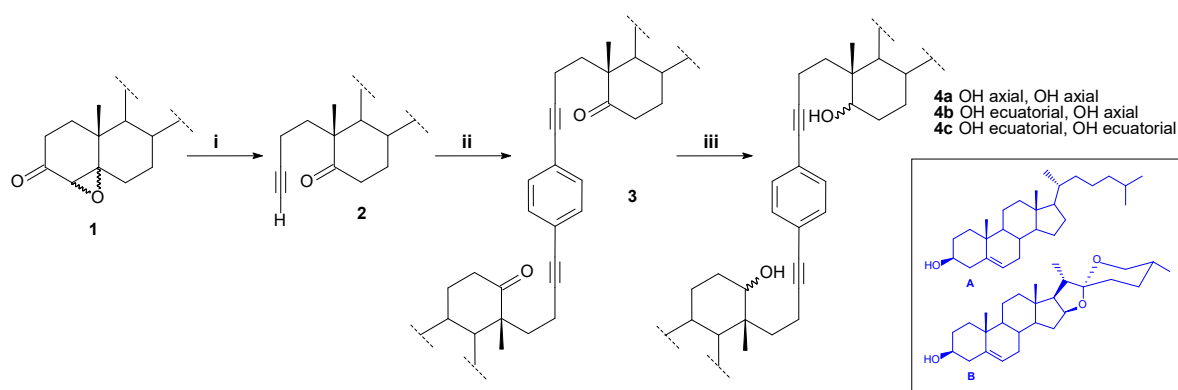
- ◆ Diseñar y desarrollar una metodología basada en reacciones catalizadas con paladio para la preparación de derivados esteroidales diméricos.
- ◆ Caracterizar mediante técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mono- y bidimensionales cada uno de los intermediarios y los productos finales obtenidos.
- ◆ Caracterizar en estado sólido los productos diméricos sintetizados.

3. Resultados y discusión

Como parte del desarrollo de la investigación de este grupo de trabajo referente a la síntesis de dímeros esteroidales, en este proyecto se diseñaron y desarrollaron metodologías que permitieron la obtención de dímeros esteroidales para el estudio de sus propiedades en estado sólido.

3.1. Rotadores moleculares derivados de esteroides con ejes de alquino y rotador de benceno

Se diseñó y desarrolló el esquema de reacción para obtener rotadores moleculares portadores de estatores derivados de esteroides unidos por puentes de alquinos a un rotador de benceno (Esquema 1).



i. NH_2NHTS , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOH}$. ii. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 1,4-diyodobenceno, $\text{NEt}_3/\text{CuI}/\text{THF}$. iii. NaBH_4 , $\text{MeOH}/\text{Dioxano}$.

Esquema 1. Síntesis de rotores moleculares con estatores secoesteroidales unidos mediante alquinos a un rotador de benceno

Para la obtención de estos compuestos, se sintetizó la alquinona **2** derivada del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**) mediante el procedimiento ya mencionado en el Capítulo 2. Esta alquinona fue acoplada con 1,4-diyodobenceno en condiciones de la reacción de Sonogashira para obtener el intermediario **3** en buenos rendimientos, cuya función carbonílica fue reducida a la mezcla de alcoholes con NaBH_4 en $\text{MeOH}/\text{dioxano}$ en excelentes rendimientos. Los alcoholes **4a-c** fueron separados y caracterizados mediante técnicas de RMN (Esquema 1).

Con la metodología del Esquema 1 fue posible obtener y caracterizar los dímeros derivados del colesterol **A3** y **A4a-c**, los dímeros derivados de la diosgenina **B3** y la mezcla insoluble de los alcoholes **B4a-c** que no fue separada debido a su poca solubilidad en disolventes orgánicos (Figuras 5 y 6, Tabla 1).

Tabla 1. Rendimientos del esquema para la síntesis de rotores moleculares con estatores esteroidales unidos mediante alquinos a un rotador de benceno.

Cadena lateral	ii. Acoplamiento de Sonogashira	iii. Reducción
A	A3 (76.9 %)	A4a-c (94.5 %, mezcla)
B	B3 (70.2 %)	B4a-c (Mezcla insoluble)

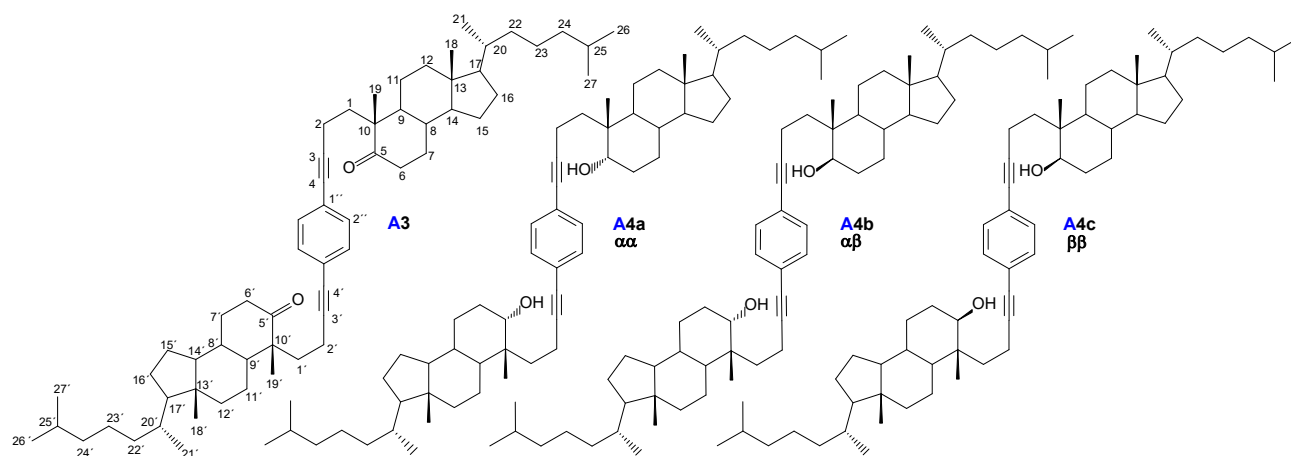


Figura 5. Estructura y numeración de los dímeros esteroidales derivados del colesterol (**A**)

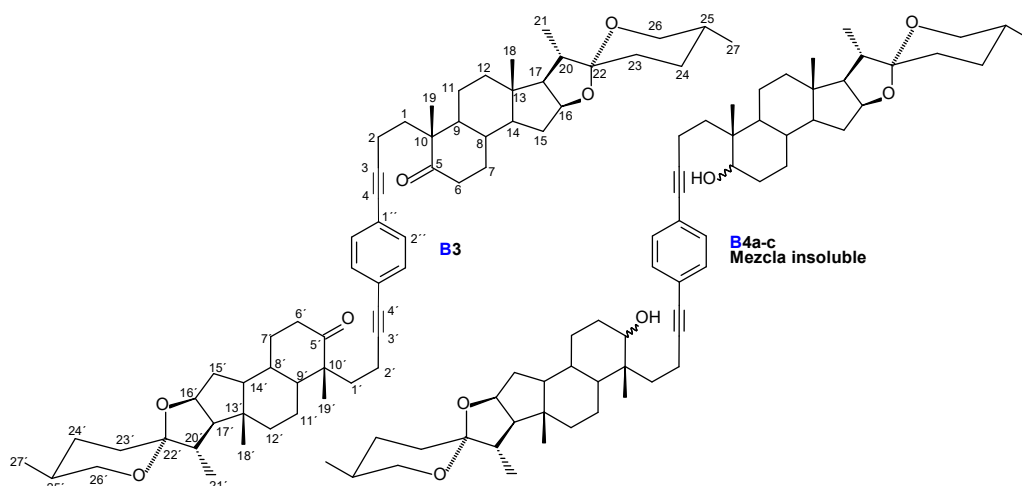


Figura 6. Estructura y numeración de los dímeros esteroidales derivados de la diosgenina (**B**)

Los compuestos intermediarios así como los finales fueron caracterizados mediante técnicas de RMN mono- y bidimensionales.

En RMN ^1H se verificó la existencia de los núcleos de secoesteroide de los dímeros **3** y **4a-c** obtenidos, mediante las señales de los protones de los metilos 18 y 19 del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**) y las señales correspondientes a las diferentes cadenas laterales. También, se observa la señal asociada a los protones del anillo del benceno y, en el caso de los dímeros reducidos, se observa la señal del protón H-5 (Tabla 2, Figuras 5 y 6).

Las señales, en RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$, correspondientes a los metilos C-18 y C-19 del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**) indican la presencia de los núcleos secoesteroidales. Las señales correspondientes al eje en el rotor son los carbonos C-3 y C-4 del alquino y los carbonos C-1 y C-2 de los metilenos. Adicionalmente, la presencia de las señales propias de los carbonos C-1'' y C-2'' indica la existencia del anillo aromático (Tabla 3, Figuras 5 y 6).

Tabla 2. Principales señales de ^1H de los dímeros simétricos obtenidos (δ , ppm).

Cadena lateral	Compuesto	H-2		H-5		H-18		H-19		H-2''
A	A3	2.40 – 2.32 m		--		0.73 s		1.11 s		7.27 s
	A4a	2.56 – 2.32 m		3.66 t		0.66 s		0.90 m		7.28 s
	A4b	H-2 2.39 – 2.26 m	H-2' 2.54 – 2.40 m	H-5 3.53 dd	H-5' 3.66 t	H-18 0.65 s	H-18' 0.66 s	H-19 0.85 s	H-19' 0.92 – 0.88 m	7.28 s
	A4c	2.44 – 2.26 m		3.53 dd		0.65 s		0.85 s		7.28 s
B	B3	H-2a H-2'a 2.37 ddd	H-2b H-2'b 2.24 m	--		0.84 s		1.11 s		7.25 s

Tabla 3. Principales señales de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ de los dímeros simétricos obtenidos (δ , ppm).

Cadena lateral	Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-18	C-19	C-1''	C-2''		
A	A3	33.7	14.9	92.2	80.4	214.8	12.0	20.7	123.1	131.3		
	A4a	37.4	13.8	92.9	80.3	71.9	12.0	17.7	123.0	131.3		
	A4b	C-1	34.3	13.0	92.5	80.2	73.0	12.0	C-19	14.7	123.0	131.3
		C-1'	37.4	13.8	92.9	80.3	71.9		C-19'	17.8		
A4c	34.3	13.0	92.5	80.2	73.0	12.0	14.7	123.0	131.3			
B	B3	33.7	14.8	92.1	80.4	214.3	16.4	20.7	123.1	131.2		

El dímero **B3** cristalizó durante el proceso de purificación y fue entregado al equipo de trabajo del Dr. Braulio Rodríguez Molina con el objetivo de estudiar sus características en estado sólido (Figura 7).

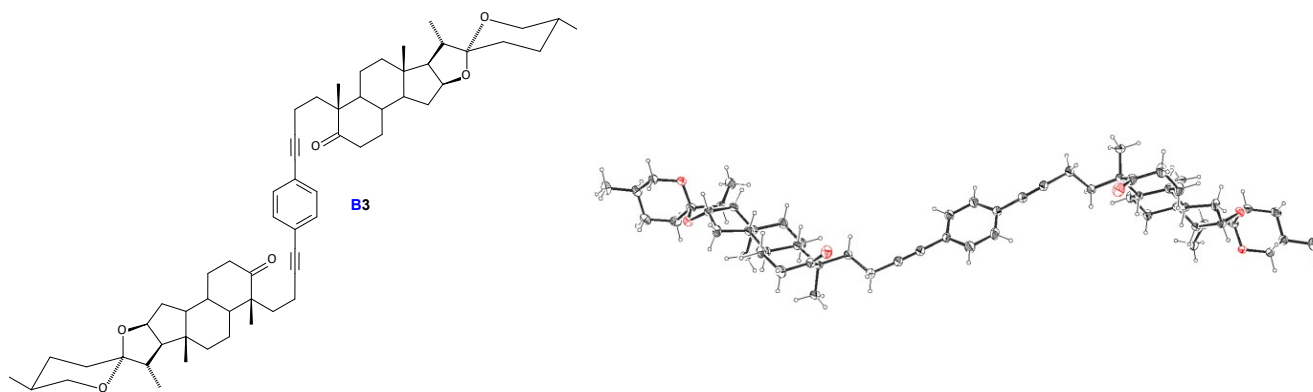


Figura 7. Diagrama ORTEP de la estructura cristalina del dímero **B3** derivado de la diosgenina con los elipsoides térmicos al 30% de probabilidad

La caracterización del compuesto en estado sólido se llevó a cabo a través de estudios de difracción rayos X de monocristal a temperatura variable (293 K – 100 K \pm 2 K). La estructura molecular se resolvió en un sistema monoclinico con grupo espacial C2 en todas las temperaturas. La unidad asimétrica comprende una molécula completa ($Z'=1$) es decir, todos los átomos en la estructura son cristalográficamente no equivalentes debido a la quiralidad del estator esteroide. La estructura molecular reveló que las dos mitades del estator muestran una conformación *anti*, lo que obliga a la molécula a adoptar la forma de una "S" distorsionada, probablemente debido a los metilenos C-1 y C-2 flexibles (Figura 8a). Una inspección del empaquetamiento cristalino del compuesto mostró que se asemeja a una bicapa lipídica cuyas moléculas vecinas se encuentran apiladas formando una escalera, dejando al rotor de benceno y el eje de alquino relativamente aislados del medio. Los fragmentos de etinilo (C-1 y C-2) en todas las moléculas se encuentran en planos casi paralelos ligeramente desplazados uno del otro, cada anillo de benceno en las moléculas vecinas son casi perpendiculares entre sí (Figura 8b).

No fue posible extraer conclusiones de la evidencia del movimiento rotacional en el anillo central de benceno debido a que no se observó ningún cambio cristalográfico a las temperaturas estudiadas. Sin embargo, los elipsoides térmicos del fragmento 1,4-dietinilfenileno a 293 (2) K, comparados con los

del experimento a 100 (2) K, mostraron alargamientos significativos en dirección perpendicular al plano del anillo de benceno (Figura 8c). Esto proporciona evidencia de la existencia de una oscilación y / o vibración del anillo aromático a temperatura ambiente en una dirección preferida que se minimiza en temperaturas más bajas.

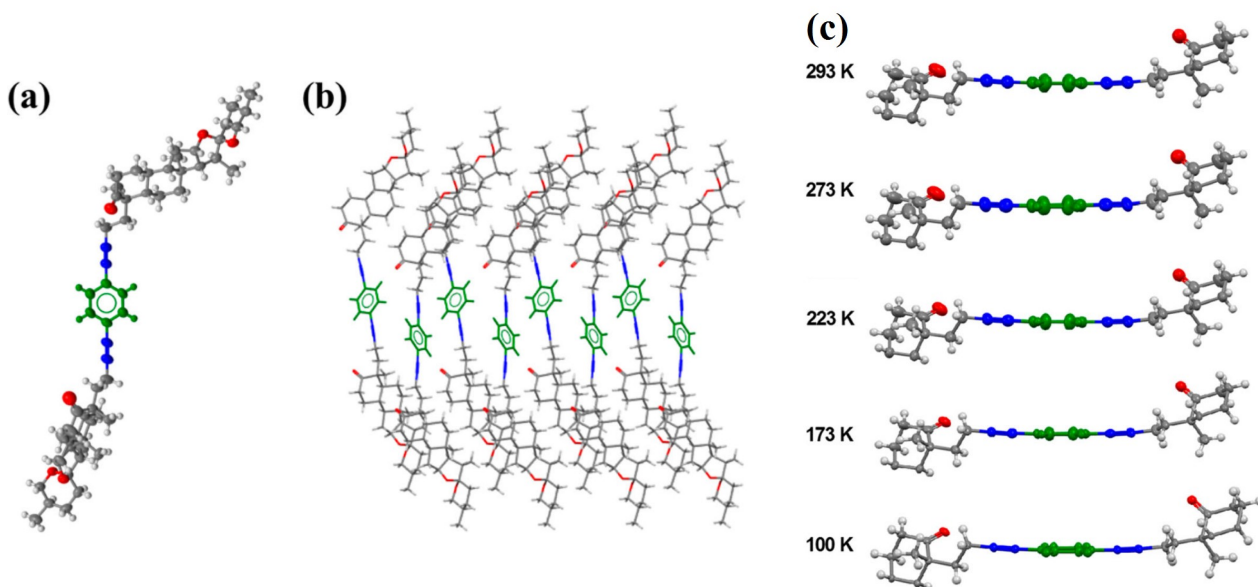


Figura 8. (a) Diagrama ORTEP de la estructura cristalina, (b) empaquetamiento cristalino y (c) comparación entre las estructuras obtenidas a diferentes temperaturas destacando la elongación de los elipsoides del compuesto **B3** (dibujados al 30 % de probabilidad)

En una inspección más detallada del cristal, se observó una interacción entre el anillo de benceno de un rotador y un carbonilo vecino de otro. En este enlace, el fragmento $C_{Ar}-H$ debe considerarse como el donante de enlace de hidrógeno y el grupo $C=O$ como aceptor de enlace de hidrógeno (Figura 9). La distancia entre el hidrógeno y el oxígeno a temperatura ambiente es de 2.50 Å, siendo más corta que la suma de sus radios de van der Waals (2.61 Å). El ángulo observado entre el fragmento $C_{Ar}-H \cdots O$ es de 151.6°, que es consistente con el descrito para este tipo de interacción (152°).⁵

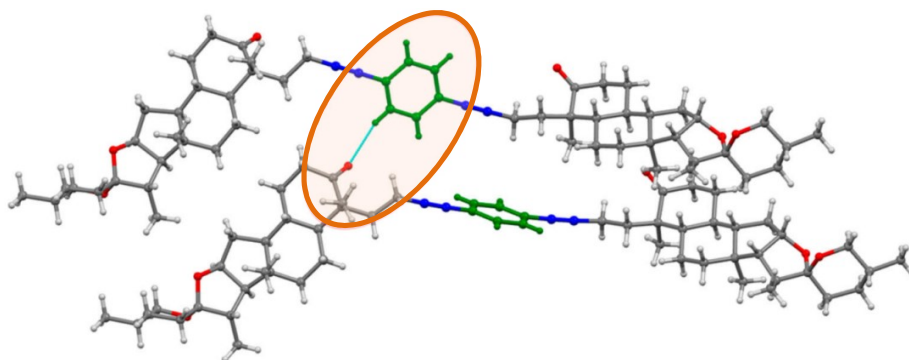


Figura 9. Interacción observada entre el fragmento $C_{Ar}-H$ de un rotador y el grupo $C=O$ del rotador vecino

Los datos de rayos X a temperatura variable hicieron posible observar que la distancia entre el hidrógeno aromático y el átomo de oxígeno se acorta a temperaturas más bajas, mientras que el

ángulo de la interacción varía muy poco (Tabla 4). La disminución en las distancias de enlace sugiere que esta interacción se vuelve más fuerte conforme baja la temperatura y podría ser importante en la dinámica del estado sólido de compuesto **B3**.

Tabla 4. Ángulos y distancias de la interacción $C_{Ar}-H---O=C$ del compuesto **B3** a temperatura variable.

Temperatura (K)	Distancia donador-aceptor	Distancia hidrógeno-aceptor	Ángulo donador-hidrógeno-aceptor
	$C-H---O$ (Å)	$C-H---O=C$ (Å)	$C-H---O$ (°)
293	3.342	2.50	151.6
273	3.344	2.51	149.28
223	3.313	2.46	150.71
173	3.306	2.44	151.38
100	3.283	2.41	152.18

Se llevaron a cabo estudios de calorimetría (DSC) y termogravimetría (TGA), encontrándose que los cristales del compuesto **B3** son estables a temperaturas cercanas a los 227.3 °C dónde comienza una gran transición endotérmica alcanzando un pico en 232.0 °C (punto de fusión). Los estudios de calorimetría mostraron que el sólido no contiene moléculas de disolvente en la estructura cristalina, no tiene transiciones de fase ni pérdida de peso hasta su descomposición arriba de 330 °C (Figura 10).

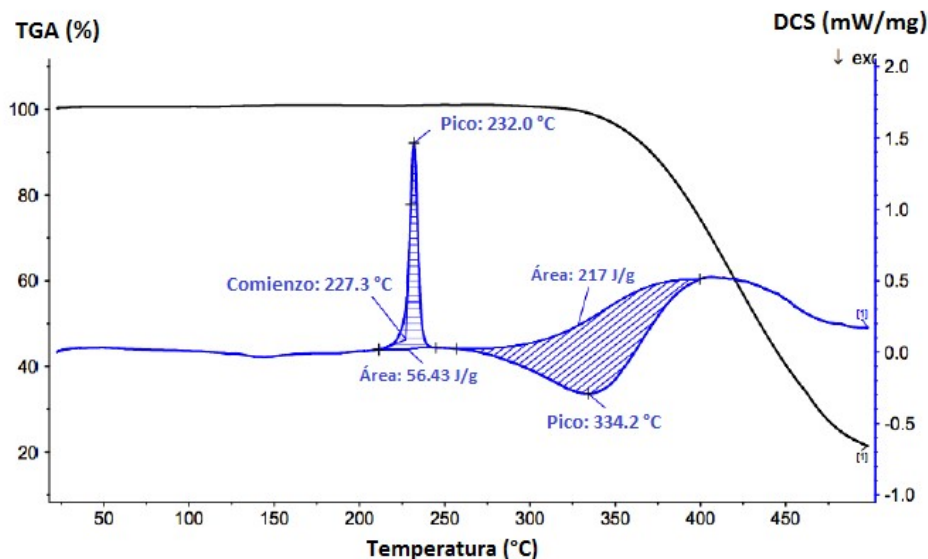


Figura 10. Análisis termogravimétrico (TGA) (línea negra) y calorimetría diferencial de barrido (DCS) (línea azul) del compuesto **B3**

Se llevaron a cabo experimentos de RMN-CPMAS a 293 K del compuesto **B3**, las señales en este experimento concuerdan con las señales de los experimentos de RMN en disolución y con los datos recopilados de DRX, dónde a la mayoría de los átomos cristalográficamente no equivalentes les corresponde una señal en el espectro de RMN con corrimientos químicos similares (Figura 11). En los casos dónde los carbonos no equivalentes son observados como una sola señal se debe a la moderada resolución obtenida con un magneto de 7.05 T que no es suficiente para distinguir los pares de carbonos a pesar de la alta cristalinidad de la muestra.

En el espectro de RMN en disolución se observa una señal en 214.3 ppm asociada a los carbonilos C-5 y C-5' que son equivalentes debido al rápido movimiento en disolución y en la región de los aromáticos se observa la presencia de la señal correspondiente a los carbonos aromáticos equivalentes del benceno. En los espectros de los experimentos en estado sólido se observan dos señales en 213.6 ppm (C-5) y 212.6 ppm (C-5') que corresponden a los carbonilos no equivalentes y en la región de los aromáticos dónde se esperaba que aparecieran cuatro señales, se observó una sola señal a 131.1 ppm debido, probablemente, a la existencia de un proceso dinámico muy rápido (Figura 11).

Para afirmar o refutar la existencia del rápido proceso dinámico, se realizó el experimento de ^{13}C CPMAS-NQS para discriminar entre los átomos de carbono protonados y cuaternarios. Esta secuencia de pulsos remueve las señales de los átomos de carbono protonados (-CH y -CH₂) sin afectar las señales de los grupos con mayor movilidad como los metilos (-CH₃). Si existiera un proceso dinámico rápido, es decir, que el anillo de benceno estuviera rotando rápidamente, la señal a 131.1 ppm se mantendría inalterada. Afortunadamente, este experimento mostró que se mantuvieron las señales asignadas a los carbonos cuaternarios, a los metilos y a los carbonos aromáticos, lo que afirma la existencia de un proceso dinámico rápido.

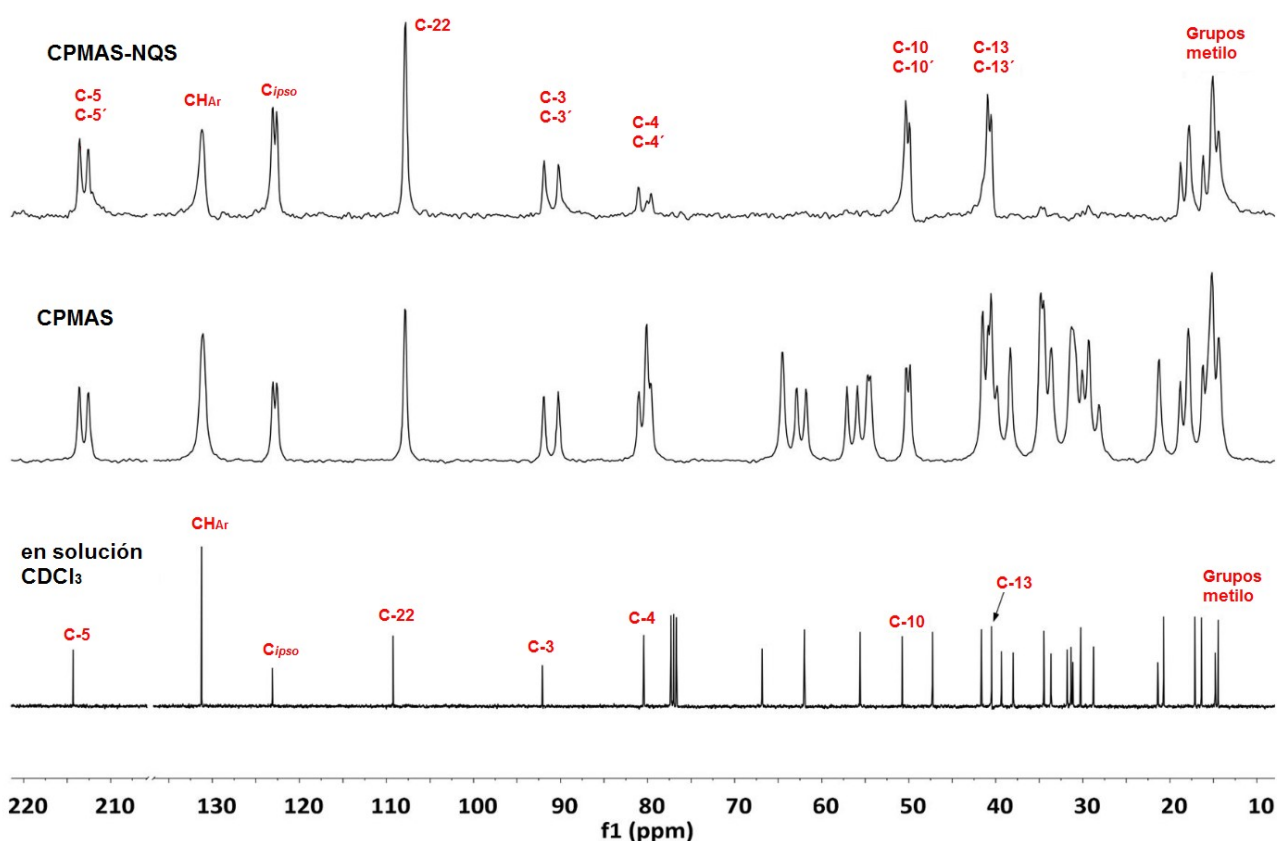


Figura 11. Espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en disolución y en estado sólido del compuesto **B3**

Para obtener más información acerca del proceso dinámico del rotor se llevó a cabo el experimento de ^{13}C CPMAS a temperatura variable, esperando observar la división de las señales como ocurre en los procesos dinámicos típicos (10^1 a 10^4 Hz) al disminuir la temperatura. Sin embargo, cuando los

experimentos se llevaron a cabo entre 295 y 155 K únicamente se observó una señal aromática más ancha (Figura 12). Esto indica que la frecuencia de rotación logró disminuirse al bajar la temperatura, pero no lo suficiente para separar las señales, lo que indica que la frecuencia de rotación está fuera de los alcances de medición de esta técnica.

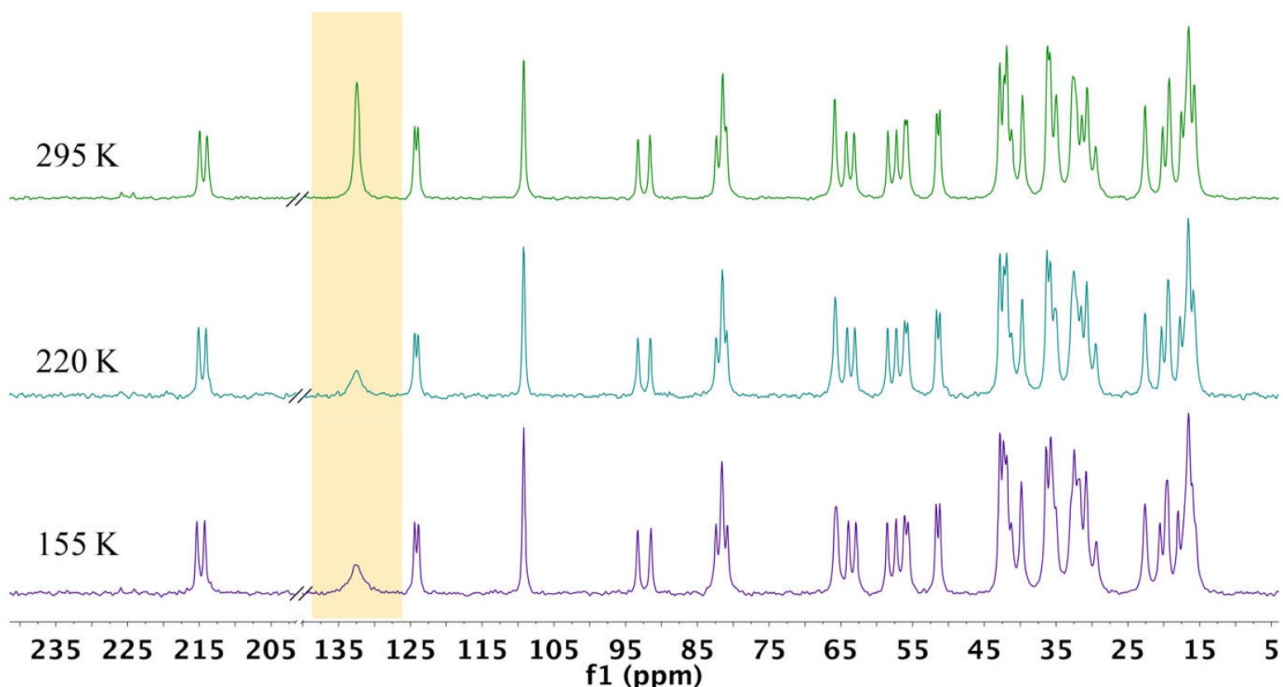
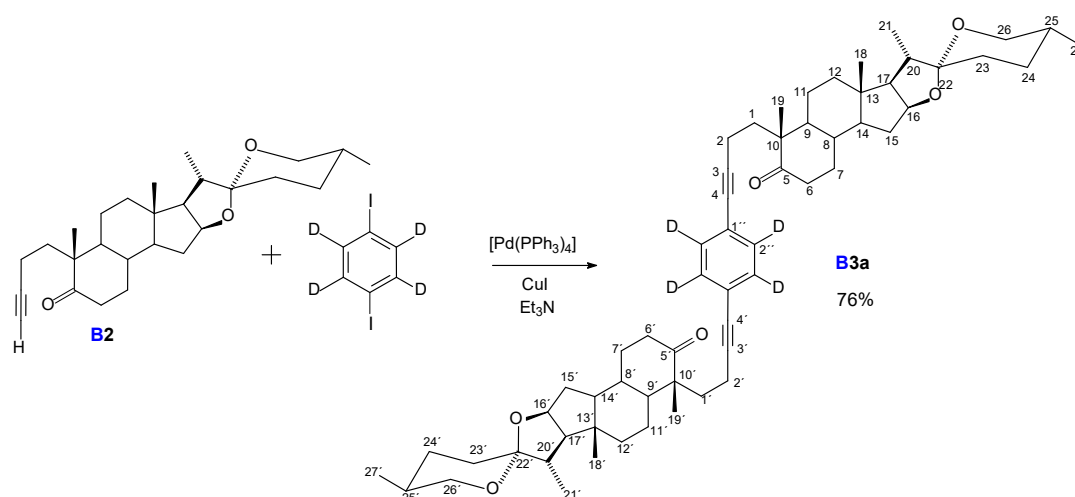


Figura 12. Experimentos de ^{13}C CPMAS a temperatura variable del compuesto **B3**

Para estudiar más detalladamente la dinámica del rotor molecular fue necesario sintetizar el análogo deuterado **B3a** (Esquema 12), para estudiar este proceso mediante RMN de deuterio a diferentes temperaturas. El deuterio produce señales de RMN muy anchas en el estado sólido debido a su acoplamiento cuadrupolar. A pesar de esto, es una excelente técnica para explorar la dinámica del estado sólido porque permite describir procesos dinámicos en el intervalo de 10^4 a 10^8 Hz.⁶ Además, el enlace C-D es muy sensible al entorno del fragmento móvil y puede ser utilizado para determinar la geometría del posible movimiento.



Esquema 2. Reacción de Sonogashira para obtener el dímero **B3a**

El compuesto **B3a** se caracterizó por técnicas de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Tablas 5 y 6), adicionalmente se obtuvieron cristales para estudios de difracción de polvos, donde se observó que presenta el mismo empaquetamiento cristalino que su análogo no deuterado **B3**.

Tabla 5. Principales señales de ^1H del análogo deuterado **B3a** (δ , ppm).

Compuesto	H-2a	H-2b	H-18	H-19	H-2''
B3a	2.36 ddd	2.27 m	0.83 s	1.11 s	--

Tabla 6. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del análogo deuterado **B3a** (δ , ppm).

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-18	C-19	C-1''	C-2''
B3a	33.6	14.8	92.1	80.3	214.3	16.3	20.7	123.0	131.1 130.8 130.6

Para obtener los espectros ^2H correspondientes, se preparó y caracterizó una muestra cristalina del derivado **B3a** como se hizo para su análogo no deuterado **B3**. Se observó que la forma de la línea obtenida a temperatura ambiente refleja que el grupo fenileno deuterado experimenta saltos de 180° en el rango de intercambio rápido (Figura 13). Esta frecuencia de rotación tan alta es considerada inusual en rotores esteroidales ya que se tiene reporte de que solo un par de ellos han alcanzado los MHz de frecuencia.^{4a}

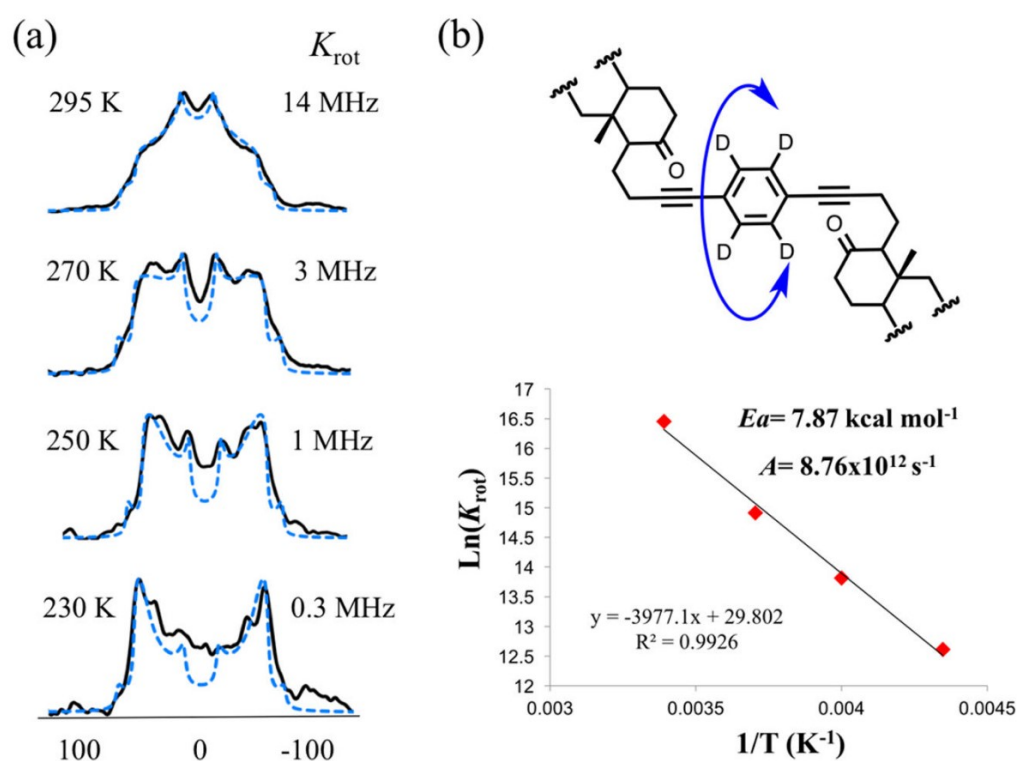


Figura 13. (a) Formas del espectro de deuterio experimentales (línea continua) y calculadas (línea punteada) del compuesto **B3a**, con temperaturas y frecuencias de rotación correspondientes. (b) La gráfica de Arrhenius, la energía de activación a la rotación E_a , el factor preexponencial A y la fórmula de regresión lineal.

Se llevó a cabo un conjunto de experimentos a temperatura variable para verificar si el proceso de rotación se puede ralentizar y develar la naturaleza de este movimiento. En estos experimentos, se observó un cambio en la forma de la línea, como se espera cuando se trata de un proceso de rotación activado térmicamente. La forma de la línea entre 295 y 230 K podría ajustarse usando un proceso de rotación de 180° (Figura 13a), pero aún a temperaturas bajas algunas pequeñas características en la forma de la línea fueron observadas, sugiriendo un proceso dinámico adicional (Figura 14).

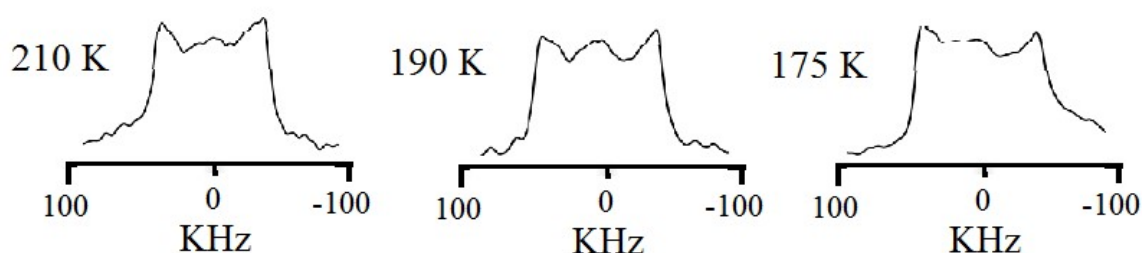


Figura 14. Espectros de ^2H a temperatura variable, no mostrados en la figura 13

El probable proceso dinámico adicional puede deberse a otras trayectorias que se superponen con la rotación de fenileno. Estas trayectorias pueden ser atribuidas a la oscilación y/o flexión de la parte que existe entre los ejes de alquino y del estator, es decir, el fragmento que comprende los carbonos

C-1, C-2 y C-1', C-2'. Este posible modo vibracional podría estar presente a temperaturas mayores, pero probablemente es enmascarado por la rápida y predominante rotación de 180 ° del fragmento de 1,4- dietinilfenileno.

De la gráfica de $\ln(K_{rot})$ vs $1/T$, fue posible obtener la energía de activación (E_a) de 7.87 kcal/mol para la rotación del fenileno y un factor preexponencial $A = 8.76 \times 10^{12} \text{ s}^{-1}$, que concuerda con el valor esperado para la rotación inercial de un fenileno.⁷

Dado que la frecuencia de rotación de **B3** a temperatura ambiente se estableció en el régimen de MHz, fue sorprendente que el E_a calculada fuera mayor que los 7.19 kcal/mol reportados en un rotor esteroideal descrito previamente con rotaciones en régimen de kHz a temperatura ambiente.⁸ Por lo tanto, se consideró que la barrera relativamente alta para la rotación en **B3** podría deberse al efecto restrictivo del enlace de hidrógeno entre el $C_{Ar}-H$ y el oxígeno del carbonilo,⁹ dado que esta interacción tiene una barrera estimada de 3 kcal/mol.¹⁰ Es decir, la naturaleza atractiva de esta interacción podría aumentar la barrera de activación para la rotación en esta molécula, aunque la rotación a temperatura ambiente es de 14 MHz. Estos datos experimentales nos llevaron a estimar la naturaleza y la contribución de esta interacción intermolecular por medio de cálculos teóricos realizados en colaboración con la Dra. Annia Galano.

Para caracterizar la interacción de enlace de hidrógeno entre el fragmento $C_{Ar}-H$ y el grupo $C=O$, se realizó un análisis topológico de la densidad de carga electrónica, $\rho(r)$, y se encontró un punto crítico de enlace BCP1 (bond critical point, BCP por sus siglas en inglés) que confirma la interacción propuesta (Figura 15). También fue encontrada una segunda interacción del tipo H- π (BCP2), cuyos valores demuestran que es mucho más débil que la primera. La tabla 7 muestra los valores de $\rho(r)$ y su Laplaciano, $\nabla^2\rho(r)$, para las geometrías experimentalmente identificadas a cada temperatura investigada. Los valores de $\nabla^2\rho(r)$ son negativos en ambos BCP, lo que indica que la densidad de carga electrónica se concentra en la región espacial entre las moléculas que interactúan.

Se encontró una correlación lineal entre los valores de $\rho(r)$ y la temperatura y se observó que las interacciones existentes se vuelven más fuertes a medida que la temperatura disminuye (Figura 16). Los valores de $\rho(r)$ son considerados un indicador directo de la fuerza de interacción ya que miden cuantitativamente la concentración de carga electrónica en la región internuclear.¹¹

Como se observa en la figura 16, el coeficiente de regresión lineal R^2 es mayor para la densidad de carga electrónica $\rho(r)$ de BCP1, pero cuando se consideran ambos puntos críticos de enlace el valor se vuelve mayor (0.98). Esto puede ser evidencia de la importancia de la interacción BCP1 entre moléculas de rotores adyacentes, siendo casi despreciable la interacción BCP2, observando de nuevo que la fuerza de las interacciones aumenta al disminuir la temperatura.

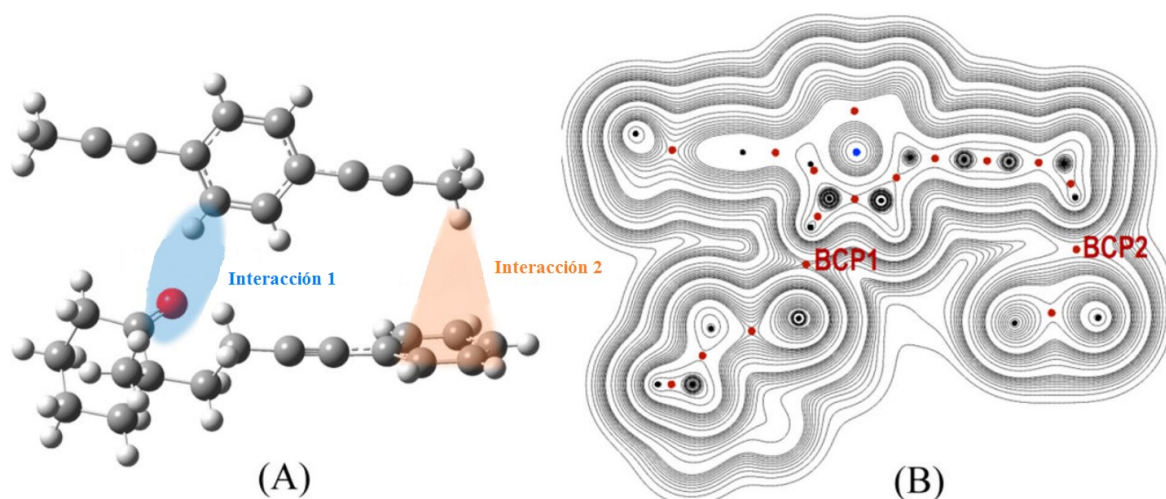


Figura 15. (A) Interacciones principales y (B) mapa de contorno de densidades y puntos críticos de enlace (BCP)

Tabla 7. Valores de la densidad de carga electrónica $\rho(r)$ y su Laplaciano $\nabla^2\rho(r)$ a diferentes temperaturas.

T (K)	BCP1		BCP2	
	ρ	L	ρ	L
293	0.00773	-0.00688	0.00260	-0.00175
273	0.00759	-0.00671	0.00280	-0.00187
223	0.00833	-0.00748	0.00283	-0.00189
173	0.00867	-0.00779	0.00298	-0.00197
100	0.00915	-0.00834	0.00308	-0.00203

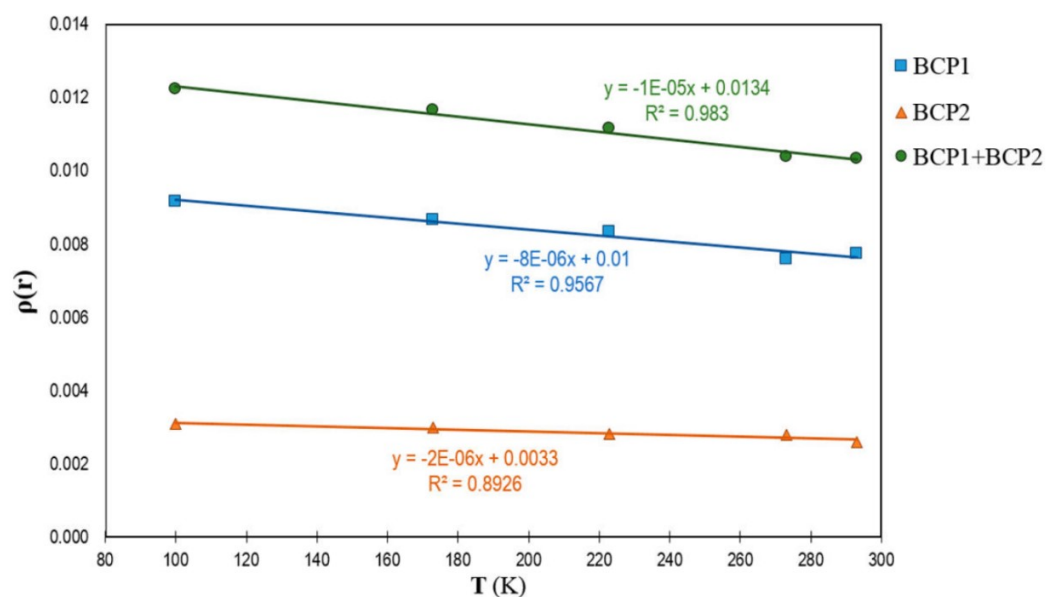


Figura 16. Fórmulas de correlación lineal entre la densidad de carga electrónica $\rho(r)$ y la temperatura para cada punto crítico de enlace y la suma de éstos

Para caracterizar las interacciones atractivas entre rotores adyacentes se llevó a cabo la estimación de la energía de estabilización electrónica (ΔE) asociada con tal interacción. Para ello, los valores de ΔE fueron calculados como la diferencia entre la energía del complejo molecular (E^{AB}) y la de los fragmentos separados (E^A y E^B): $\Delta E = (E^A + E^B) - E^{AB}$.

Esta estimación se realizó considerando el modelo reducido y el completo (Figura 17, A y C), la figura 18 muestra las gráficas de la regresión lineal entre la energía de interacción (ΔE) y la temperatura (K) para ambos casos y se observa que los datos son congruentes con los obtenidos en el análisis topológico, es decir, que la interacción entre los fragmentos adyacentes se vuelve más fuerte a medida que disminuye la temperatura.

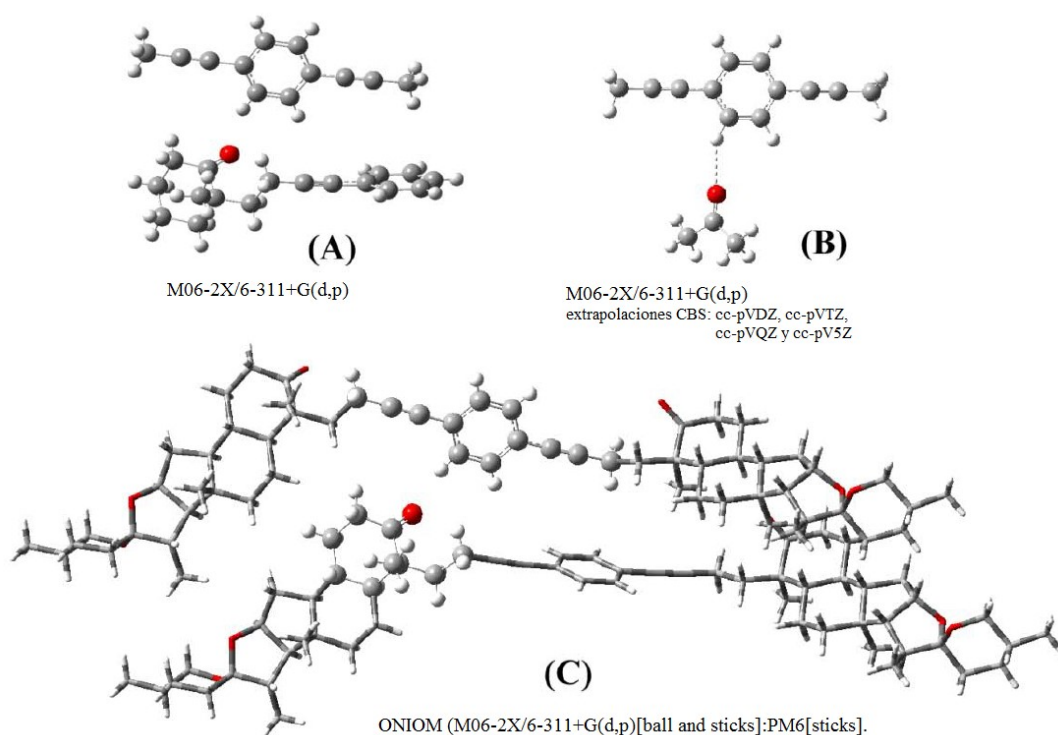


Figura 17. Modelos utilizados para los cálculos teóricos. A) Modelo reducido, B) modelo de enlace de hidrógeno y C) modelo completo

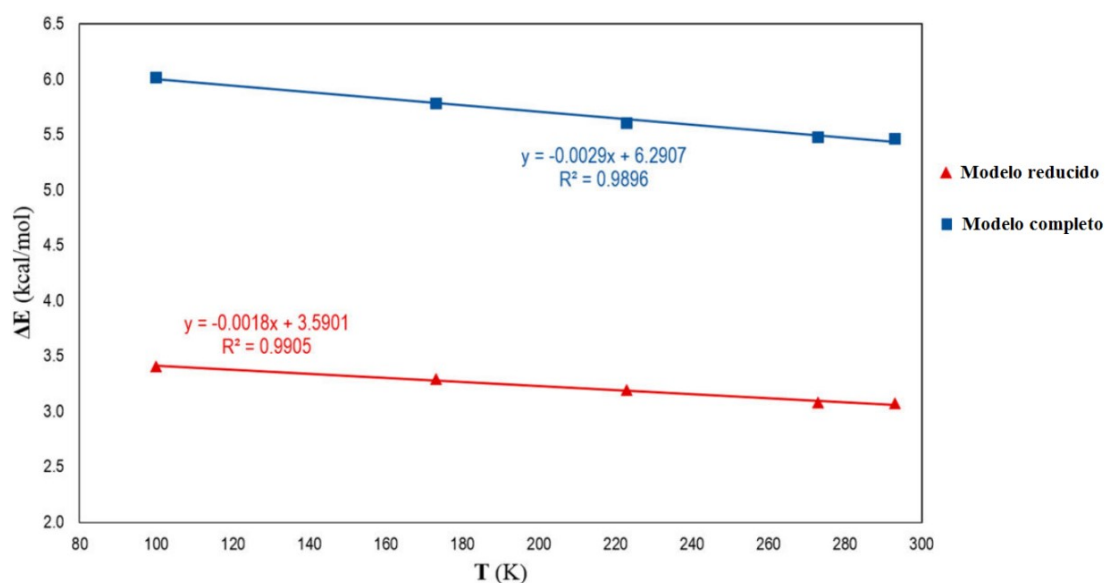


Figura 18. Gráfica y fórmulas de la correlación lineal entre la energía de interacción (ΔE) y la temperatura (K)

El hecho de que la energía de estabilización sea mayor para el modelo completo puede encontrar explicación en las interacciones de dispersión entre las cadenas laterales de ambos rotores moleculares. Aunque se predice que la interacción tipo enlace de hidrógeno entre el C_{Ar} -H y el grupo C=O es la más fuerte en este modelo, otras interacciones más débiles pero significativas pueden contribuir al empaquetamiento de los rotores moleculares.

Para validar la contribución del enlace de hidrógeno (EH), se llevaron a cabo cálculos computacionales con un nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p) usando como modelo el fragmento del rotor con la interacción a estudiar (Figura 17, B). De estos cálculos, la energía asociada a la interacción (E_{EH}) es de **2.3 kcal/mol**. Este valor concuerda con lo propuesto por Scheiner,¹⁰ cuyo valor difiere en 0.7 kcal/mol, que se encuentra por debajo de la precisión química (1 kcal/mol) y por debajo de la incertidumbre inherente a ambos cálculos teóricos.

Con el propósito de obtener un valor más confiable para el sistema, se recalculó la energía de interacción del enlace de hidrógeno (E_{EH}) para eliminar los Errores de Superposición de Conjunto Completo de Funciones de Base (BSSE, basis set superposition error, por sus siglas en inglés). Se utilizaron los conjuntos de bases consistentes de Duning (ccpVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ, y cc-pV5Z) y las extrapolaciones se realizaron utilizando una expresión tipo Koppler.¹² El valor extrapolado fue de **1.7 kcal/mol**.

Recientemente se propuso que se espera que las interacciones CH - - - O=C tengan valores de E_{EH} en el intervalo de -3 a -1 kcal/mol.¹³ La E_{EH} del sistema estudiado se encuentra dentro de este intervalo, y con los datos obtenidos mediante diferentes métodos de estimación se puede proponer que para este sistema la energía de interacción del enlace de hidrógeno E_{EH} se encuentra en alrededor de **2 kcal/mol**.

La interacción del enlace de hidrógeno entre el fragmento $C_{Ar}H \cdots O=C$, es aquella que afecta de forma más significativa la rotación del grupo fenileno y no se espera que las interacciones de dispersión entre las cadenas laterales obstaculicen la rotación de este grupo. Para evaluar las diferentes contribuciones a la barrera de rotación se estudió la superficie de energía electrónica asociada. Para ello, se exploró el ángulo diedro en el modelo reducido, utilizando porciones de 10° , a partir de la estructura molecular de rayos X del compuesto **B3** con la conformación de energía mínima. Se encontró que el ángulo en el cual se alcanza la energía máxima es de 100° (Figura 19).

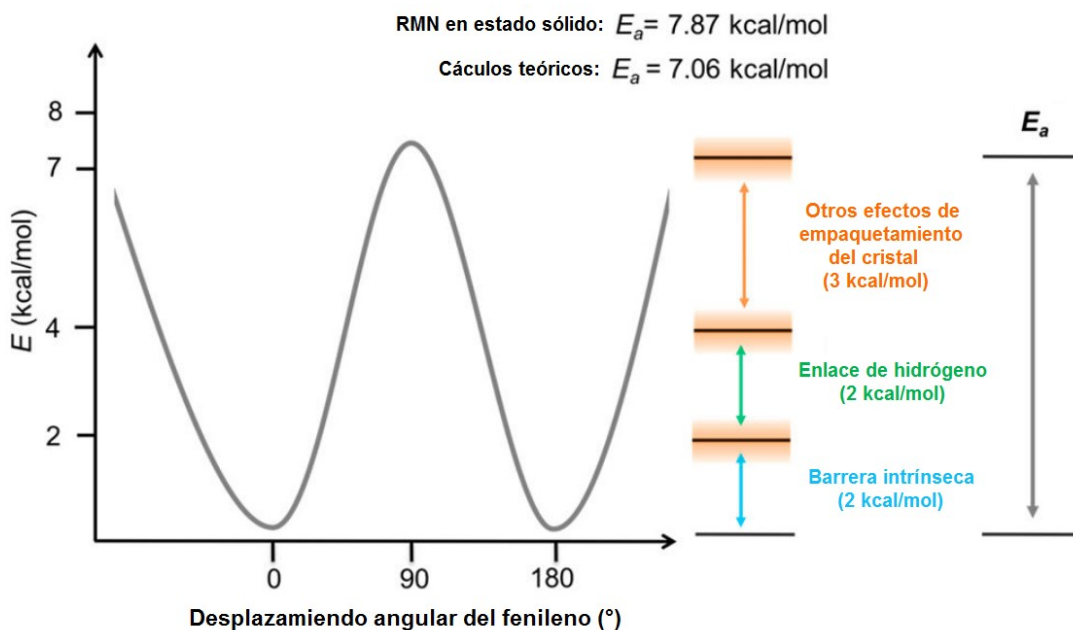


Figura 19. Representación esquemática de la partición de energía del potencial de rotación (saltos de 180°). Las barras de colores indican la incertidumbre inherente a los cálculos teóricos y representan aproximadamente 1 kcal/mol.

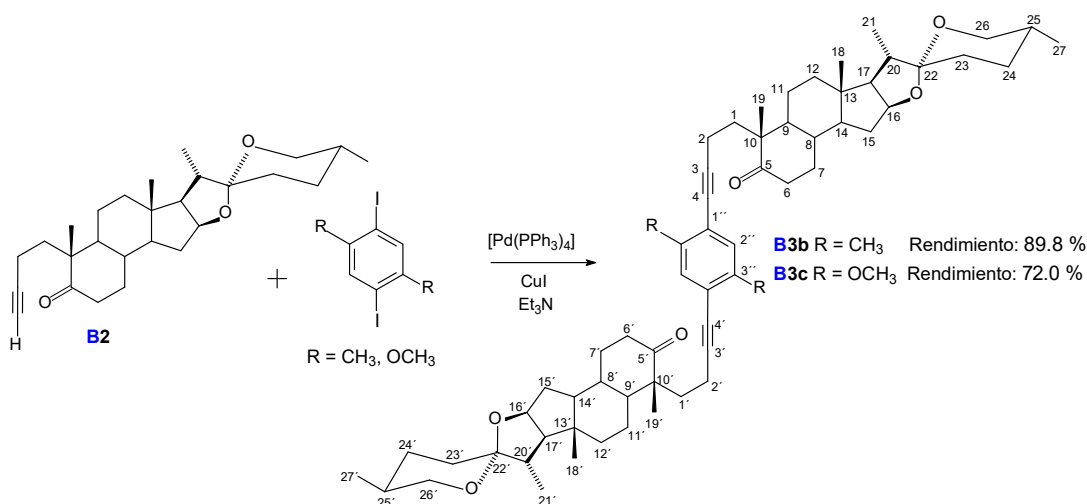
Con el valor de máxima energía, se calculó la barrera electrónica para un rotador aislado ($E_a = 1.95$ kcal/mol) y para el modelo completo ($E_a = 7.06$ kcal/mol). Resultando que el valor de la barrera de rotación en el modelo completo se acerca mucho al valor obtenido a partir de la RMN en estado sólido ($E_a = 7.87$ kcal/mol).

A partir de estos datos, es posible proponer la contribución de al menos tres elementos: (i) el componente intrínseco (E_a del rotador aislado), que según los cálculos realizados para el rotador aislado es de aproximadamente 2 kcal/mol; (ii) el costo energético para romper la interacción del enlace de hidrógeno (E_{EH}) alrededor de 2 kcal/mol; (iii) los efectos del empaquetamiento cristalino (EC) adicionales con un valor aproximado de 3 kcal/mol y calculado de la siguiente manera: $EC = E_a$ del modelo completo $- (E_{EH} + E_a$ del rotor aislado) (Figura 19). Si se considera que la energía de activación experimental es aproximadamente 1 kcal/mol superior que la calculada, los efectos del empaquetamiento cristalino podrían tener un valor mayor de aproximadamente 3 a 4 kcal/mol.

En conclusión, la combinación de la flexibilidad estructural del fragmento C-1, C-2 y C-1' y C-2' y el efecto de un enlace de hidrógeno C-H \cdots O=C modula el movimiento de rotación de la molécula

estudiada. Si se realizan modificaciones estructurales sobre este rotor molecular se podría aportar más información sobre el comportamiento dinámico del mismo.

Con el objetivo de estudiar el efecto de algunas variaciones estructurales sobre la dinámica en estado sólido, se sintetizaron otros rotores moleculares esteroidales con modificaciones en el anillo aromático (Esquema 3). Los compuestos **B3b** y **B3c** fueron sintetizados en buenos rendimientos y caracterizados por técnicas de RMN.



Esquema 3. Reacción de Sonogashira para obtener los dímeros **B3b** y **B3c**

En RMN ^1H se verificó la presencia del esqueleto de secoesteroide de los dímeros **B3b** y **B3c** obtenidos mediante las señales de asociadas a los protones de los metilos 18 y 19 de la diosgenina (**B**) y por las señales correspondientes a la cadena lateral espiroestánica, también se observan la señal asociada a los protones del anillo del benceno H-2'' propios del anillo aromático y las señales asociadas a los metilos o metoxilos presentes en C-3'' del benceno (Tabla 8, Esquema 3).

Tabla 8. Principales señales de ^1H de los rotores moleculares sintetizados (δ , ppm).

Compuesto	H-2	H-18	H-19	H-2''	CH ₃	OCH ₃
B3b	2.38 dd	0.84 s	1.12 s	7.14 s	2.29 s	--
B3c	2.38 ddd	0.83 s	1.11 s	6.84 s	--	3.79 s

Las señales en RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ correspondientes a los metilos C-18 y C-19 de la diosgenina (**B**) indican la presencia del esqueleto de secoesteroide de los compuestos **B3b** y **B3c** puede verificarse por Las señales correspondientes al eje en el rotor son los carbonos C-3 y C-4 del alquino y los carbonos C-1 y C-2 de los metilenos. Adicionalmente, la presencia de las señales correspondientes a los carbonos aromáticos C-1'', C-2'' y C-3'' y del metilo o del metoxilo indica la integridad del anillo de benceno (Tabla 9, Esquema 3).

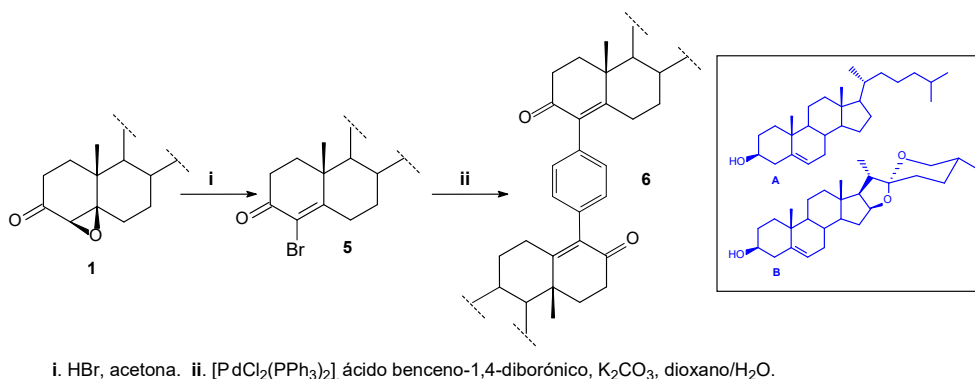
Tabla 9. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los rotores moleculares sintetizados (δ , ppm).

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-18	C-19	C-1''	C-2''	C-3''
B3b	34.0	15.0	95.2	79.4	214.3	16.4	20.7	122.8	132.4	136.7
B3c	33.7	15.1	96.1	76.6	214.3	16.4	20.7	113.1	115.7	153.6

Hasta el momento se trabaja en la obtención de cristales adecuados para su estudio en estado sólido con la finalidad de determinar los efectos de las modificaciones estructurales realizadas.

3.2. Rotores moleculares con estatores esteroidales unidos directamente al rotador

Se diseñó y desarrolló el esquema de reacción para obtener rotores moleculares con estatores derivados de esteroides unidos directamente al rotador de benceno (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de rotores moleculares con estatores esteroidales unidos directamente a un rotador de benceno

Se separó el epóxido beta **1** de la mezcla resultante de la epoxidación (ver Capítulo 2) y éste fue convertido a la α -bromocetona **5** en rendimientos cuantitativos con HBr en acetona. La α -bromocetona **5** fue sometida a condiciones de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura usando ácido benceno-1,4-diborónico para obtener el dímero **6** que fue purificado y caracterizado por RMN (Esquema 1, sección B).

Con esta metodología fue posible obtener y caracterizar un dímero derivado del colesterol **A6**, uno de la diosgenina **B6** en buenos rendimientos y un dímero híbrido **AB6** derivado de ambos en un rendimiento pobre (Figura 20, tabla 10).

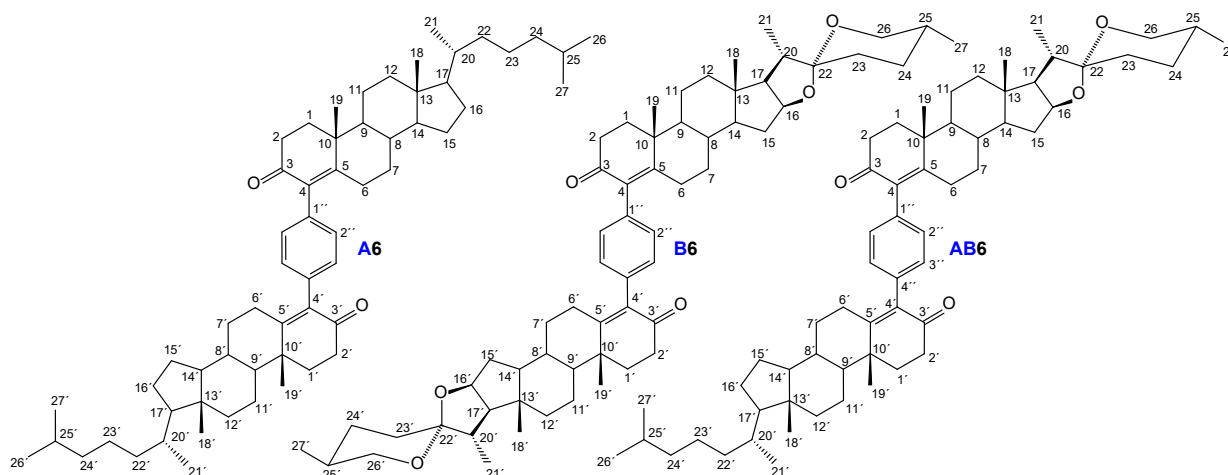


Figura 20. Numeración y estructura de los dímeros esteroidales obtenidos mediante el Esquema 4

Tabla 10. Rendimientos del esquema para la síntesis de rotores moleculares esteroidales unidos directamente al rotador.

Cadena lateral	iv. Bromación	v. Acoplamiento de Suzuki
A	A5 (100 %)	A6 (79.5 %)
B	B5 (100 %)	B6 (64.3 %)
A y B	A5 (100 %) y B5 (100 %)	AB6 (32.6 %)

Los compuestos intermediarios así como los finales fueron caracterizados mediante técnicas de RMN mono- y bidimensionales. Fue posible obtener cristales adecuados para estudios de DRX de monocristal de las α -bromocetonas **5** del colesterol (**A**) y la diosgenina (**B**) (Figura 21).

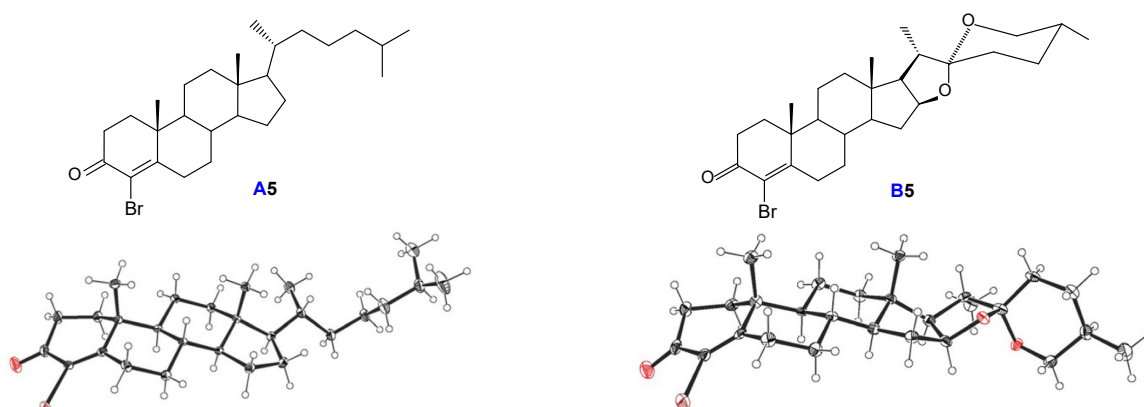


Figura 21. Diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de las α -bromocetonas **5** con los elipsoides térmicos al 30% de probabilidad

En RMN de ^1H se observó la presencia de los núcleos esteroidales de los dímeros obtenidos mediante las señales asociadas a los protones de los metilos 18, 19 del colesterol (**A**) y/o la diosgenina (**B**) y por las señales propias de los protones de las diferentes cadenas laterales. También se observan las señales de los protones aromáticos (Tabla 11, Figura 20).

Tabla 11. Principales señales de ^1H de los dímeros esteroidales sintetizados (δ , ppm).

Cadena lateral	Compuesto	H-2	H-18	H-19	H-2''
A	A6	2.57 ddd	0.72 s	1.28 s	6.98 s
B	B6	2.56 ddd	0.83 s	1.29 s	6.96 s
AB	AB6	2.56 ddd	H-18 0.83 s	H-19 1.29 s	6.97 s
			H-18' 0.71 s	H-19' 1.27 s	

En RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ es evidente la existencia de los núcleos esteroidales por la presencia de los carbonos asociados a los metilos C-18 y C-19 del colesterol (**A**) y/o la diosgenina (**B**) y de los carbonos de las correspondientes cadenas laterales. Adicionalmente, es posible observar las señales correspondientes al anillo de benceno, y las señales de los carbonos C-3 al C-5 que demuestran la presencia de la cetona α , β insaturada (Tabla 12, Figura 20).

Tabla 12. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los dímeros esteroidales sintetizados (δ , ppm).

Cadena lateral	Compuesto	C-3	C-4	C-5	C-18	C-19	C-1''	C-2''	C-3''	C-4''
A	6	198.0	135.1	166.8	12.0	17.8	135.1	129.6	--	--
B	6	197.7	135.2	166.1	16.4	17.9	135.1	129.6	--	--
AB	6	C-3 197.8 C-3' 197.9	C-4 135.2 C-4' 135.0	C-5 166.1 C-5' 166.6	C-18 16.4 C-18' 12.0	C-19 17.9 C-19' 17.8	135.0	129.6	129.5	135.2

Se repitió el esquema de reacción para producir una mayor cantidad de los dímeros **A6** y **B6**, y se obtuvieron los dímeros deseados además de dos subproductos que fueron purificados y caracterizados mediante técnicas de RMN. Las estructuras de los subproductos **A7** y **B7** se presentan en la figura 22 y durante su manejo se observó que poseen interesantes propiedades de fluorescencia.

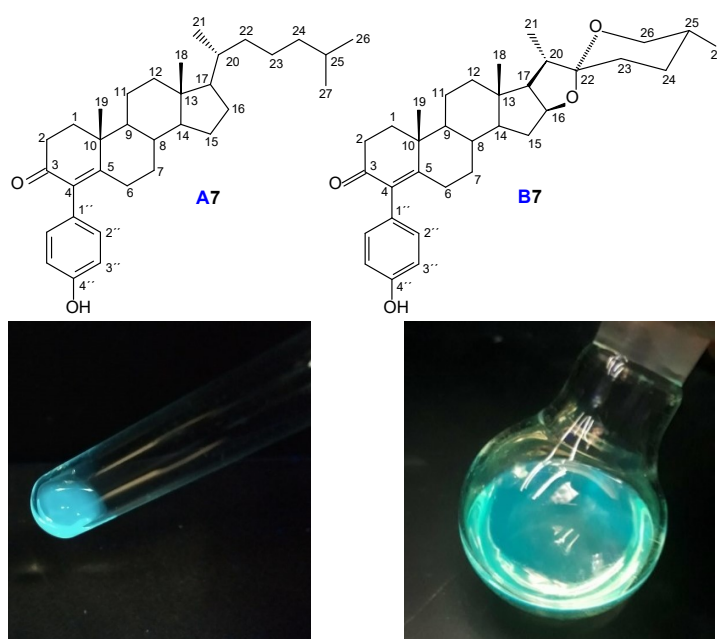


Figura 22. Compuestos esteroidales **A7** y **B7** colaterales que presentan fluorescencia

La presencia de estos subproductos se puede explicar a través de una reacción de hidroxidesboronación o desborilación catalizada por paladio, cuyas condiciones y mecanismo de reacción están siendo estudiados por nuestro grupo de trabajo.

Se comprobó la existencia de los núcleos esteroidales en los compuestos obtenidos mediante las señales asociadas a los protones de los metilos 18 y 19 del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**) y por las señales de los protones de las cadenas laterales en RMN de ^1H . También se observan las señales de los protones aromáticos que evidencian la presencia del anillo aromático (Tabla 13, Figura 22).

Tabla 13. Principales señales de ^1H de los compuestos fluorescentes colaterales (δ , ppm).

Cadena lateral	Compuesto	H-2	H-18	H-19	H-2''	H-3''
A	A7	2.55 – 2.48 m	0.71 s	1.27 s	6.80 d	6.68 d
B	B7	2.62 – 2.54 m	0.83 s	1.28 s	6.80 d	6.70 d

En RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, la presencia de los carbonos de los metilos C-18 y C-19 del colesterol (**A**) o la diosgenina (**B**) y de los carbonos de las cadenas laterales indica la existencia de los núcleos esteroidales. Adicionalmente, se observan las señales correspondientes al anillo de benceno y las señales de los carbonos C-3 al C-5 propias de una cetona α, β insaturada (Tabla 14, Figura 22).

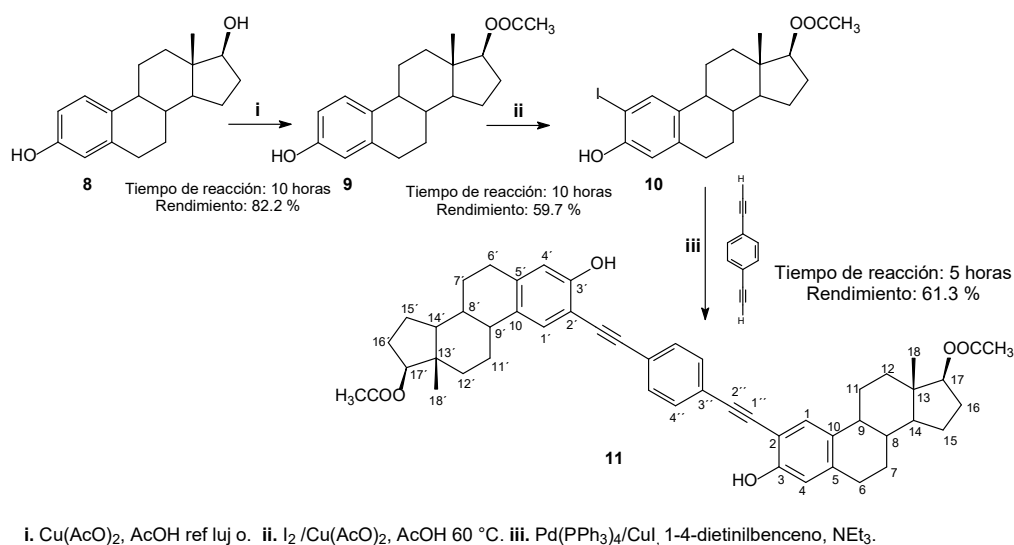
Tabla 14. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos fluorescentes colaterales (δ , ppm).

Cadena lateral	Compuesto	C-3	C-4	C-5	C-18	C-19	C-1''	C-2''	C-3''	C-4''
A	A6	199.4	134.9	167.6	12.0	17.9	128.1	130.9	115.4	155.1
B	B6	198.9	135.0	166.7	16.4	17.8	128.1	130.8	115.2	155.2

Estos compuestos serán estudiados más adelante debido a sus interesantes propiedades fluorescentes.

3.3. Rotor molecular esteroideal con ejes de alquino y propiedades fluorescentes

Con el objetivo de sintetizar un compuesto capaz de generar fluorescencia y que tenga una estructura de rotor molecular esteroideal, se planteó y se desarrolló el esquema de síntesis para generar el compuesto dimérico **11** derivado del estradiol (**8**) (Esquema 5). El esquema parte del estradiol (**8**), donde los pasos de acetilación selectiva del hidroxilo en C-17 y la yodación llevan al producto **10**, que en presencia del 1-4-dietinilbenceno y paladio reaccionaron para producir el dímero **11** cuya estructura fue determinada haciendo uso de técnicas de RMN mono y bidimensionales combinadas.



Esquema 5. Síntesis del dímero esteroideal **11** derivado del estradiol

En RMN de ^1H se hace evidente la presencia de los núcleos esteroidales por las señales asociadas a los protones del metilo 18 y por los protones del CH_3 del grupo acetilo sobre el carbono C-17. En RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, la presencia de los núcleos esteroidales se evidencian por las señales de los carbonos del metilo C-18 del estradiol (**8**), además se observan las señales de los carbonos propios del anillo de benceno y las señales de los carbonos del alquino (Tablas 15 y 16, Esquema 5).

Tabla 15. Principales señales de ^1H del rotor **11** (δ , ppm).

Compuesto	H-1	H-4	H-4''	H-18	CH ₃ acetilo	OH fenólico
11	7.32 s	6.70 s	7.50 s	0.84 s	2.06 s	5.62 d

Tabla 16. Principales señales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del rotor **11** (δ , ppm).

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-10	C-1''	C-2''	C-3''	C-4''	C-18	CH ₃ acetilo	C=O acetilo
11	128.6	106.6	154.9	114.7	132.8	140.3	85.9	94.9	122.8	131.5	12.0	21.2	171.2

Se trabaja en la cristalización del compuesto **11** para corroborar la estructura propuesta mediante DRX, estudiar su dinámica en estado sólido y sus propiedades fluorescentes.

4. Conclusiones

Se desarrollaron metodologías para la síntesis de dímeros derivados de esteroides para ser estudiados como rotores moleculares. Las reacciones claves, catalizadas con Pd, utilizadas en estas metodologías fueron los dobles acoplamientos de Sonogashira y de Suzuki-Miyahara.

- Se diseñó y desarrolló una metodología basada en reacciones catalizadas con paladio para la preparación de derivados diméricos, obteniendo: cuatro dímeros derivados del colesterol **A3** y **A4a-c** (Figura 23), cuatro dímeros derivado de la diosgenina **B3**, **B3a-c** y la mezcla insoluble de los alcoholes **B4a-c** que no fue separada (Figura 24).

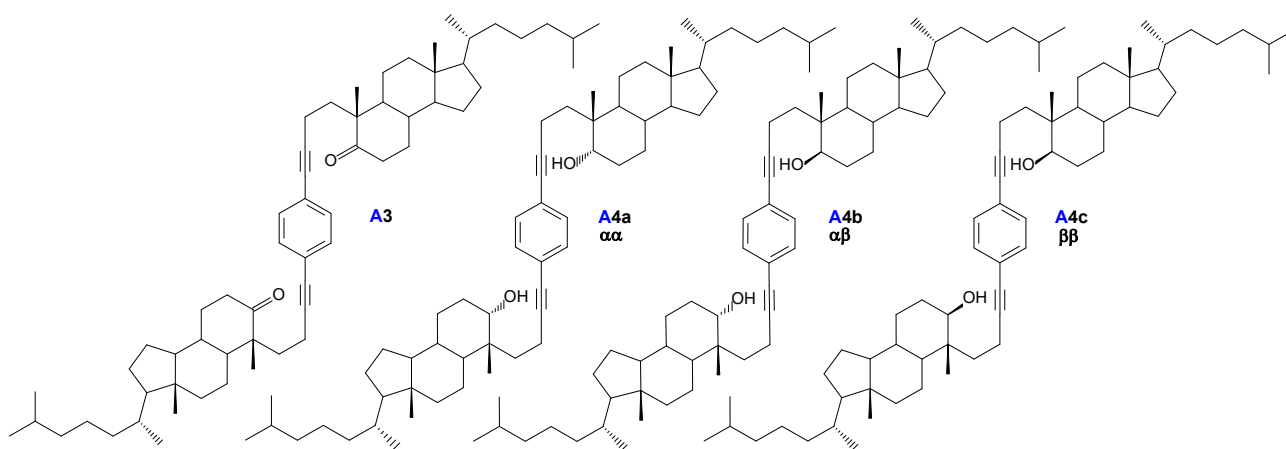


Figura 23. Dímeros derivados del colesterol (**A**) sintetizados

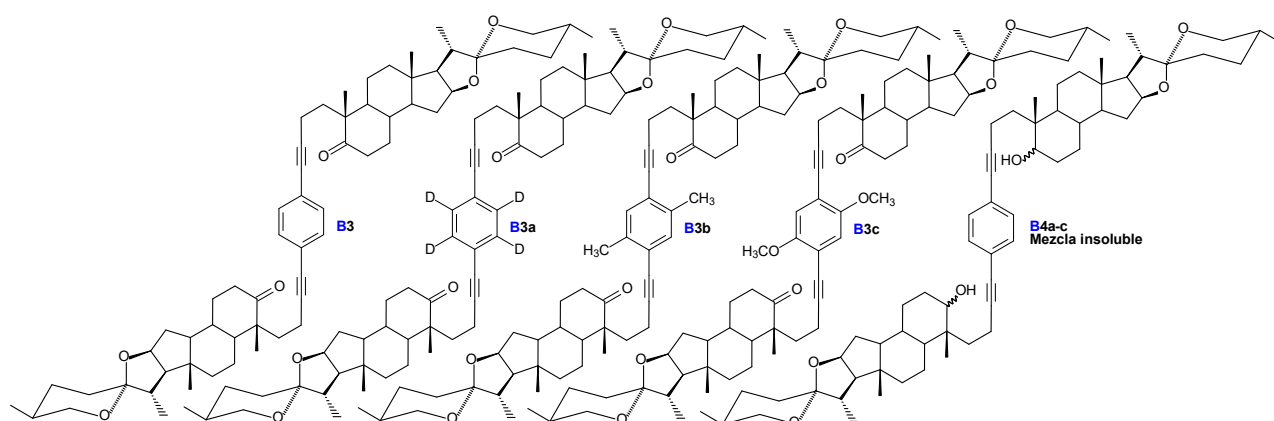


Figura 24. Dímeros derivados de la diosgenina (**B**) sintetizados

- Los dímeros **B3** y **B3a** se caracterizaron en estado sólido. Se estudió y describió la dinámica de estos productos en colaboración con el Dr. Rodríguez y la Dra. Annia Galano.
- Los estudios de Difracción de Rayos X a temperatura variable (293-100 K) arrojaron que los cristales del compuesto **B3** son estables a bajas temperaturas.
- Los experimentos de RMN ^2H en estado sólido revelaron que el análogo deuterado **B3a** rota a una frecuencia de 14 MHz a temperatura ambiente. Esta frecuencia inusualmente alta se debe a la flexibilidad del eje alquino, que está conectado al estator de secoesteroide a través de un fragmento $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2-$.
- El proceso de rotación tiene una energía de activación de $E_a = 7.87$ kcal/mol y es afectado por un enlace de hidrógeno intermolecular que dificulta el movimiento del fenileno.
- La interacción entre los rotores adyacentes se caracterizó utilizando cálculos teóricos. La relación con la temperatura se confirmó mediante análisis topológicos.
- A partir de los datos experimentales y teóricos, fue posible proponer una partición de la E_a en tres contribuciones: 1) el costo de la rotación intrínseca (~ 2 kcal/mol), 2) la interacción del enlace de hidrógeno (~ 3 kcal/mol), y 3) los efectos del empaquetamiento cristalino ($\sim 2-3$ kcal/mol).
- Se diseñó y desarrolló una metodología basada en reacciones catalizadas con paladio para la preparación de derivados esteroidales diméricos, obteniendo: un dímero **A6** derivado del colesterol, un dímero **B6** derivado de la diosgenina, un dímero híbrido **AB6** derivado de ambos y dos productos colaterales **A7** y **B7** que presentan propiedades de fluorescencia (Figura 25).

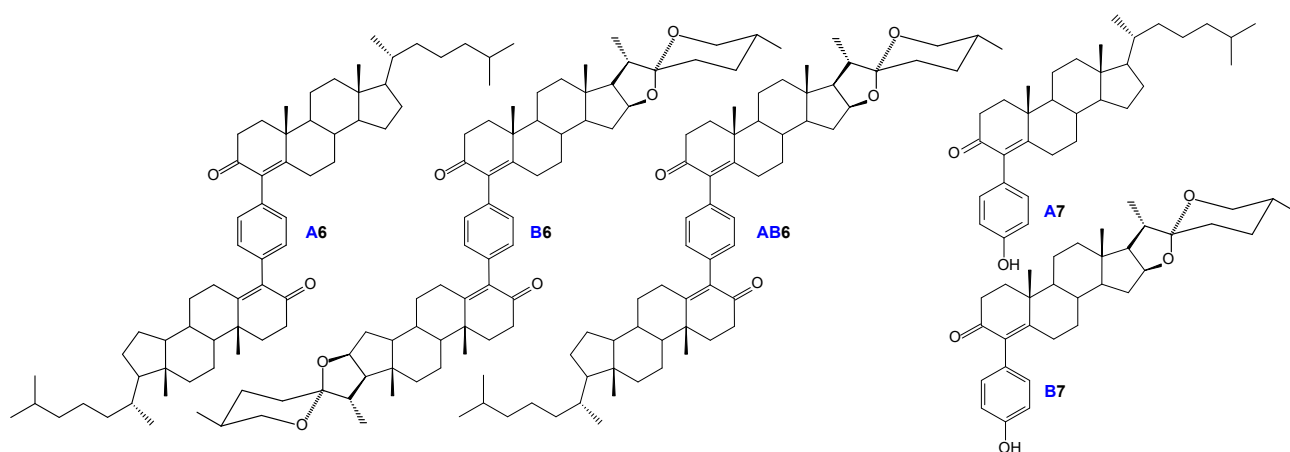


Figura 25. Dímeros esteroidales **A6**, **B6** y **AB6** y productos colaterales **A7** y **B7** obtenidos

- Se planteó y desarrolló un esquema de síntesis para generar el compuesto dimérico **11** derivado del estradiol (**8**) que presenta interesantes propiedades de fluorescencia (Figura 26).

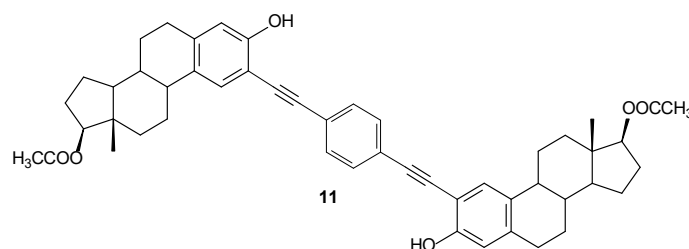


Figura 26. Compuesto dimérico fluorescente **11** derivado del estradiol

- Se caracterizaron mediante técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mono- y bidimensionales cada uno de los intermediarios y los productos finales obtenidos, de algunos intermediarios y productos fue posible obtener cristales adecuados para estudios de DRX lo que corroboró las estructuras propuestas.

5. Perspectivas

- ⇒ Se separará la mezcla de alcoholes diméricos **B4a-c** derivados de la diosgenina y se trabajará en la obtención de cristales adecuados para estudios de DRX.
- ⇒ Se trabajará en la obtención de cristales adecuados de los rotores moleculares **B3b** y **B3c** para su estudio en estado sólido con la finalidad de determinar los efectos de las modificaciones estructurales realizadas sobre el anillo de benceno.
- ⇒ Se optimizarán las condiciones de la reacción de doble acoplamiento de Suzuki-Miyaura para la obtención de los dímeros **A6**, **B6** y **AB6** en mejores rendimientos.
- ⇒ Se trabajará en la obtención de cristales adecuados de los rotores moleculares **A6**, **B6** y **AB6** para su estudio en estado sólido.
- ⇒ Se estudiarán las condiciones de la reacción de doble acoplamiento de Suzuki-Miyaura para obtener los compuestos fluorescentes colaterales **A7** y **B7** en mejores rendimientos, se explicará la existencia de estos subproductos mediante un mecanismo de reacción.

- ⇒ Se caracterizarán las propiedades fluorescentes de los compuestos **A7** y **B7**.
- ⇒ Se caracterizarán las propiedades fluorescentes del compuesto **11** y se trabajará en la obtención de cristales adecuados para corroborar la estructura propuesta mediante DRX y estudiar su dinámica en estado sólido.

6. Bibliografía

1. Kottas, G. S.; Clarke, L. I.; Horinek, D.; Michl, J. Artificial molecular rotors. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281-1376.
2. a) Abendroth, J. M.; Bushuyev, O. S.; Weiss, P. S.; Barret, C. J. Controlling motion at the nanoscale: rise of the molecular machines. *ACS Nano* **2015**, *9*(8), 7746-7768. b) Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Nussbaumer, A. L. Artificial molecular machines. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10081-10206.
3. a) Suhling, K.; Levitt, J. A.; Chung, P.; Kuimova, M. K.; Yahioglu, G. Fluorescence lifetime imaging of molecular rotors in living cells. *J. Vis. Exp.* **2012**, *60*, e2925, doi: 10.3791/2925. b) Lee, S.-C.; Heo, J.; Woo, H. C.; Lee, J.-A.; Seo, Y. H.; Lee, C.-L.; Kim, S.; Kwon, O.-P. Fluorescent molecular rotors for viscosity sensors. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*(52), 13706-13718.
4. a) Rodríguez-Molina, B.; Farfán, N.; Romero, M.; Méndez-Stivalet, J. M.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A. Anisochronous dynamics in a crystalline array of steroidal molecular rotors: evidence of correlated motion within 1D helical domains. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7280-7283. b) Rodríguez-Molina, B.; Pérez-Estrada, S.; Garcia-Garibay, M. A. Amphidynamic crystals of a steroidal bicyclo[2.2.2]octane rotor: a high symmetry group that rotates faster than smaller methyl and methoxy groups. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10388-10395. c) Czajkowska-Szczykowska, D.; Jastrzebska, I.; Santillan, R.; Morzycki, Y. W. The synthesis of disteroidal macrocyclic molecular rotors by an RCM approach. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9427-9435. d) Jastrzebska, I.; Pawlak, T.; Arcos-Ramos, R.; Florez-Lopez, E.; Farfán, N.; Czajkowska-Szczykowska, D.; Maj, J.; Santillan, R.; Morzycki, Y. W.; Potrzebowski, M. J. Synthesis, structure, and local molecular dynamics for crystalline rotors based on hecogenin/botogenin steroidal frameworks. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 5698-5709.
5. Taylor, R.; Kennard, O. Crystallographic evidence for the existence of C—H...O, C—H...N, and C—H...Cl hydrogen bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5063-5070.
6. Duer, M. J. *Introduction to Solid-State NMR Spectroscopy*; Blackwell: Oxford, **2004**.
7. Kowski, A. Fluorescence anisotropy: theory and applications of rotational depolarization. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **1993**, *23*, 459-529.
8. Czajkowska-Szczykowska, D.; Rodríguez-Molina, B.; Magaña-Vergara, N. E.; Santillan, R.; Morzycki, J. W.; Garcia-Garibay, M. A. Macrocyclic molecular rotors with bridged steroidal frameworks. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9970-9978.
9. Zhang, Q.-C.; Wu, F.-T.; Hao, H.-M.; Xu, H.; Zhao, H.-X.; Long, L.-S.; Huang, R.-B.; Zheng, L.-S. Modulating the rotation of a molecular rotor through hydrogen-bonding interactions between the rotator and stator. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12602-12605.
10. Scheiner, S. Relative strengths of NH...O and CH...O hydrogen bonds between polypeptide chain segments. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 16132-16141.
11. a) Bader, R. F. W.; Essen, H. The characterization of atomic interactions. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 1943-1960. b) Bader, R. F. W.; MacDougall, P. J.; Lau, C. D. Bonded and nonbonded charge

concentrations and their relation to molecular geometry and reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1594-1605.

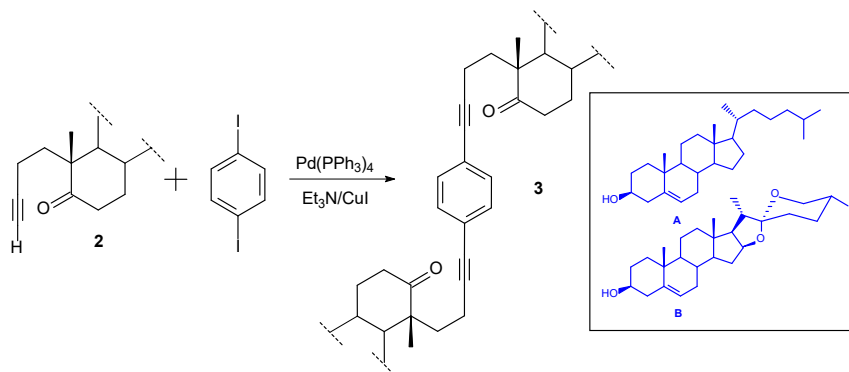
12. Klopper, W.; Bak, K. L.; Jørgensen, P.; Olsen, J.; Helgaker, T. Highly accurate calculations of molecular electronic structure. *J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.* **1999**, *32*, R103-R130.
13. Afonin, A. V.; Vashchenko, A. V.; Sigalov, M. V. Estimating the energy of intramolecular hydrogen bonds from ¹H NMR and QTAIM calculations. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11199-11211.
14. a) Chochrek, P.; Wicha, J. 1,3-Chirality transfer by fragmentation of allylsulfinic acids: a diastereoselective approach to vinyl bromides related to *trans*-hydrindane or *trans*-decalin. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2534-2542. b) Fei, X.-S.; Tian, W.-S.; Chen, Q.-Y. New, convenient route for trifluoromethylation of steroidal molecules. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1139-1142.

7. Parte experimental

Las técnicas de síntesis para obtener el intermediario **1** a partir del colesterol (**A**) y de la diosgenina (**B**) están descritas en el Capítulo 2, de la Sección 7.1.1. Oxidación de Oppenauer a la Sección 7.1.2. Epoxidación.

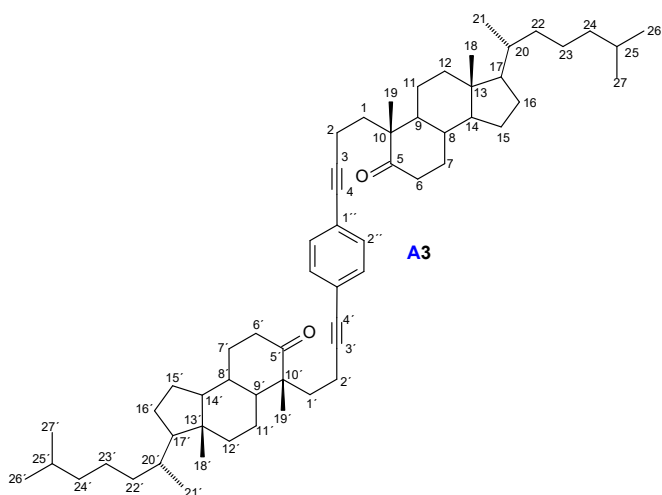
7.1. Rotores moleculares derivados de esteroides con ejes de alquino y rotador de benceno

7.1.1. Doble acoplamiento de Sonogashira



Esquema 6. Procedimiento general para la reacción de doble acoplamiento de Sonogashira

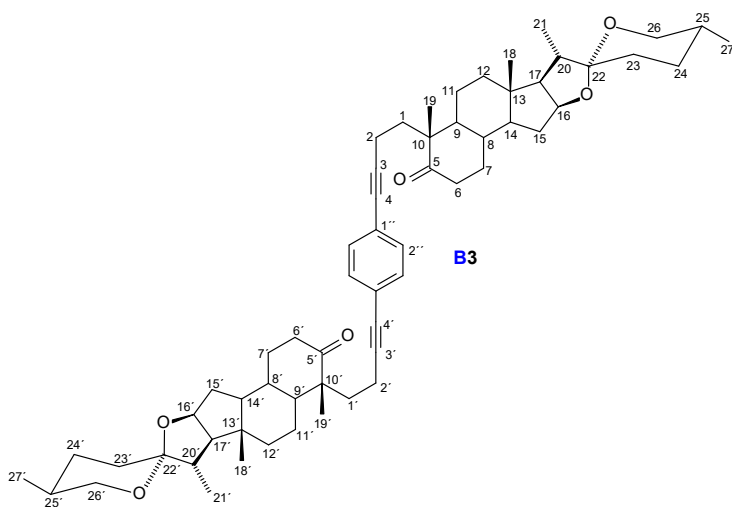
Procedimiento general: La alquinona (1.1 mmol) y el 1,4-diyodobenceno (165.0 mg, 0.5 mmol) fueron disueltos en trietilamina (2.5 mL) con sonicación bajo atmósfera de argón. Luego se añadieron [Pd(PPh₃)₄] (9.6 mg, 0.0083 mmol) y CuI (3.2 mg, 0.0166 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla se filtró a través de sílica gel, eluyendo con acetato de etilo y se evaporó el disolvente para obtener el producto crudo que fue purificado en una columna cromatográfica con 30 g de sílica gel empleando como sistema de elución hexano/acetato de etilo.



1',4'-Di(4,5-secolest-3-in-5-ona-4-il)-benzeno

A3: Se utilizó la técnica descrita arriba para el acoplamiento de Sonogashira. Tiempo de reacción: 1 hora. Rendimiento: 324.6 mg, 0.385 mmol, 76.9 %; aceite. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.27 (s, 4H, H-2''), 2.53 (td, $J = 14.5, 6.3$ Hz, 2H, H-6 ax. y H-6' ax.), 2.40 – 2.32 (m, 4H, H-2 y H-2'), 1.11 (s, 6H, H-19 y H-19'), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, H-21 y H-21'), 0.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H, H-26 y H-26'), 0.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H, H-27 y H-27'), 0.73 (s, 3H, H-18 y H-18'). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 33.7 C-1 C-1', 14.9 C-2 C-2', 92.2 C-3 C-3', 80.4 C-4 C-4', 214.8 C-5 C-5',

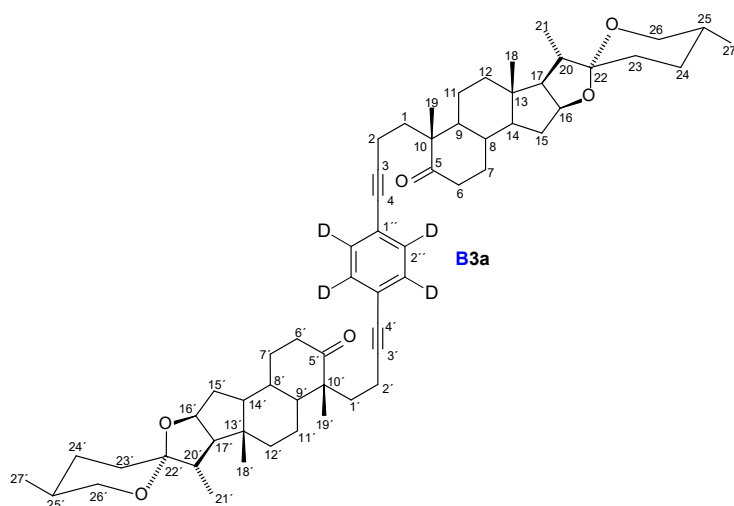
38.3 C-6 C-6', 31.2 C-7 C-7', 34.9 C-8 C-8', 47.4 C-9 C-9', 50.7 C-10 C-10', 21.6 C-11 C-11', 39.4 C-12 C-12', 42.5 C-13 C-13', 55.8 C-14 C-14', 23.8 C-15 C-15', 28.1 C-16 C-16', 56.0 C-17 C-17', 12.0 C-18 C-18', 20.7 C-19 C-19', 35.7 C-20 C-20', 18.6 C-21 C-21', 36.1 C-22 C-22', 24.2 C-23 C-23', 39.5 C-24 C-24', 28.0 C-25 C-25', 22.6 C-26 C-26', 22.8 C-27 C-27', 123.1 C-1'', 131.3 C-2''.



1',4'-Di((25R)-4,5-secospirost-3-in-5-ona-4-il)-benzeno

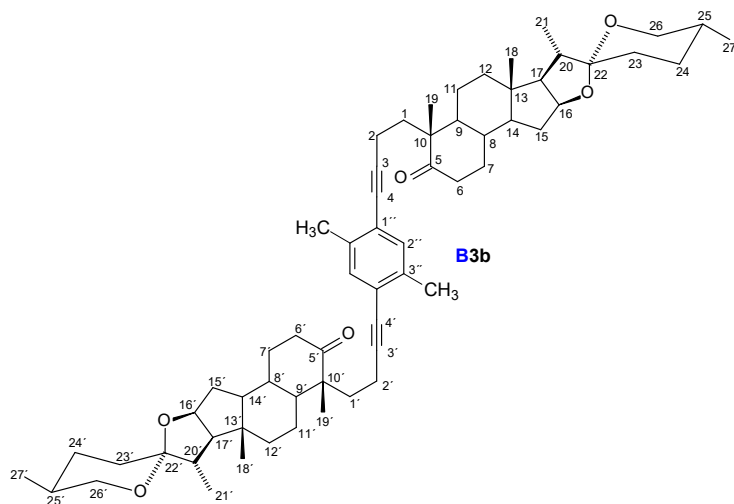
B3: Se utilizó la técnica descrita arriba para el acoplamiento de Sonogashira. Tiempo de reacción: 1 hora. Rendimiento: 316.0 mg, 0.351 mmol, 70.2 %; p.f. 223.9-225.0 °C (acetato de etilo/hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.25 (s, 4H, H-2''), 4.40 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 6.3$ Hz, 2H, H-16 y H-16'), 3.47 (ddd, $J = 10.6, 4.5, 2.0$ Hz, 2H, H-26 ax. y H-26' ax.), 3.36 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 2H, H-26 eq. y H-26' eq.), 2.54 (td, $J = 14.5, 6.1$ Hz, 2H, H-6 ax. y H-6' ax), 2.37 (ddd, $J = 15.5, 10.0, 5.4$ Hz, 2H, H-2a y H-2a'), 2.39

(m, 2H, H-6 eq. y H-6' eq), 2.24 (m, 2H, H-2b y H-2b'), 1.11 (s, 6H, H-19 y H-19'), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H-21 y H-21'), 0.84 (s, 6H, H-18 y H-18'), 0.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H-27 y H-27'). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 33.7 C-1 C-1', 14.8 C-2 C-2', 92.1 C-3 C-3', 80.4 C-4 C-4', 214.3 C-5 C-5', 38.0 C-6 C-6', 31.2 C-7 C-7', 34.5 C-8 C-8', 47.3 C-9 C-9', 50.7 C-10 C-10', 21.4 C-11 C-11', 39.4 C-12 C-12', 40.5 C-13 C-13', 55.6 C-14 C-14', 31.8 C-15 C-15', 80.4 C-16 C-16', 62.0 C-17 C-17', 16.4 C-18 C-18', 20.7 C-19 C-19', 41.6 C-20 C-20', 14.5 C-21 C-21', 109.2 C-22 C-22', 31.4 C-23 C-23', 28.8 C-24 C-24', 30.2 C-25 C-25', 66.8 C-26 C-26', 17.1 C-27 C-27', 123.1 C-1'', 131.2 C-2''. **HRMS (FAB):** m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{83}\text{O}_6$ 899.6190; observado 899.6190.



1',4'-Di((25R)-4,5-secospirost-3-in-5-ona-4-il)-benceno-D₄ B3a: Se utilizó la técnica descrita arriba para el acoplamiento de Sonogashira utilizando 1,4-diyodobenceno deuterado (166.9 mg, 0.5 mmol) y 4.5 mL de trietilamina. Tiempo de reacción: 1 hora. Rendimiento: 346.2 mg, 0.383 mmol, 76.6 %; p.f. 226.6-227.4 °C (acetato de etilo/hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 4.40 (ddd, *J* = 8.5, 7.4, 6.3 Hz, 2H, H-16 y H-16'), 3.46 (ddd, *J* = 11.1, 4.6, 2.0 Hz, 2H, H-26 eq. y H-26' eq.), 3.35 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 2H, H-26 ax. y H-26' ax.), 2.54 (td, *J* = 14.5, 6.1 Hz, 2H, H-6 ax. y

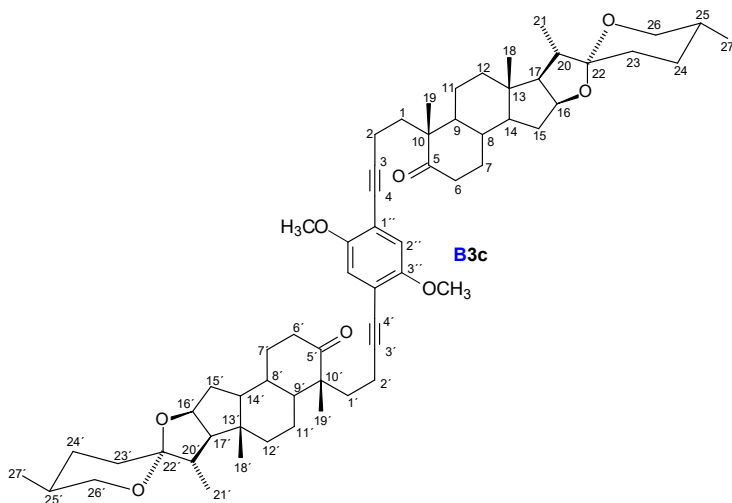
H-6' ax.), 2.36 (ddd, *J* = 15.5, 10.0, 5.4 Hz, 2H, H-2a y H-2a'), 2.30 (m, 2H, H-6 eq. y H-6' eq.), 2.27 (m, 2H, H-2b y H-2'b), 1.11 (s, 6H, H-19 y H-19'), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, H-21 y H-21'), 0.83 (s, 6H, H-18 y H-18'), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, H-27 y H-27'). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 33.6 C-1 C-1', 14.8 C-2 C-2', 92.1 C-3 C-3', 80.3 C-4 C-4', 214.3 C-5 C-5', 38.0 C-6 C-6', 31.1 C-7 C-7', 34.5 C-8 C-8', 47.3 C-9 C-9', 50.7 C-10 C-10', 21.4 C-11 C-11', 39.3 C-12 C-12', 40.5 C-13 C-13', 55.6 C-14 C-14', 31.8 C-15 C-15', 80.4 C-16 C-16', 62.0 C-17 C-17', 16.3 C-18 C-18', 20.7 C-19 C-19', 41.6 C-20 C-20', 14.4 C-21 C-21', 109.2 C-22 C-22', 31.3 C-23 C-23', 28.8 C-24 C-24', 30.2 C-25 C-25', 66.8 C-26 C-26', 17.1 C-27 C-27', 123.0 C1'', 131.1, 130.8, 130.6 C-2''. **HRMS (FAB):** *m/z* [M+H⁺] Calculado para C₆₀H₇₉D₄O₆ 903.6441; observado 903.6438.



1',4'-Di((25R)-4,5-secospirost-3-in-5-ona-4-il)-2,5-dimetilbenceno B3b: Se utilizó la técnica descrita arriba para el acoplamiento de Sonogashira utilizando 1,4-diyodo-2,5-dimetilbenceno (179.0 mg, 0.5 mmol). Tiempo de reacción: 1 hora. Rendimiento: 416.4 mg, 0.449 mmol, 89.8 %; p.f. 224.1-225.9 °C (CH₂Cl₂/acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 7.14 (s, 2H, H-2''), 4.40 (ddd, *J* = 8.6, 7.5, 6.3 Hz, 2H, H-16 y H-16'), 3.50 – 3.43 (m, 2H, H-26 eq. y H-26' eq.), 3.36 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H, H-26 ax. y H-26' ax.), 2.63 – 2.46 (m, 2H, H-6 ax. y H-6' ax.), 2.38 (dd, *J* = 10.4, 5.6 Hz,

2H, H-2a y H-2a'), 2.29 (s, 6H, CH₃ fenilo), 1.12 (s, 6H, H-19 y H-19'), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, H-21 y H-21'), 0.84 (s, 6H, H-18 y H-18'), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, H-27 y H-27'). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 34.0 C-1 C-1', 15.0 C-2 C-2', 95.2 C-3 C-3', 79.4 C-4 C-4', 214.3 C-5 C-5', 38.1 C-6 C-6', 31.2 C-7 C-7', 34.5 C-8 C-8', 47.4 C-9 C-9', 50.8 C-10 C-10', 21.4 C-11 C-11', 39.4 C-12 C-12', 40.5 C-13 C-13', 55.6 C-14 C-14', 31.8 C-15 C-15', 80.5 C-16 C-16', 62.0 C-17 C-17', 16.4 C-18 C-18', 20.7 C-19 C-19', 41.6 C-20 C-20', 14.4 C-21 C-21', 109.2 C-22 C-22', 31.4 C-23 C-23', 28.8 C-24 C-24', 30.2 C-25 C-25', 66.9 C-26

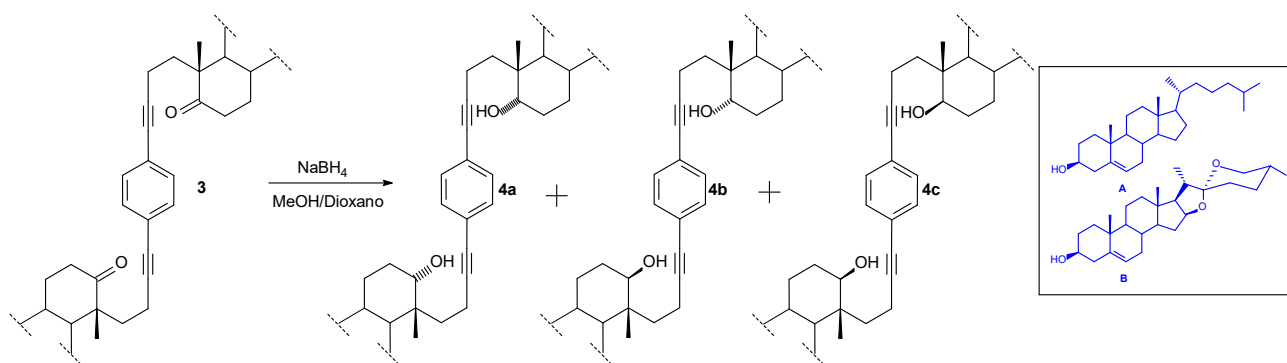
C-26', 17.1 C-27 C-27', 122.8 C1'', 132.4 C-2'', 136.7 C-3'', 19.9 CH₃ fenilo. **HRMS (APCI):** m/z [M+H]⁺ Calculado para C₆₂H₈₇O₆ 927.65027; observado 927.64122.



1',4'-Di((25R)-4,5-secospirost-3-in-5-ona-4-il)-2,5-dimetoxibenceno B3c: Se utilizó la técnica descrita arriba para el acoplamiento de Sonogashira utilizando 1,4-diyodo-2,5-dimetoxibenceno (194.9 mg, 0.5 mmol). Tiempo de reacción: 23 horas. Rendimiento: 345.8 mg, 0.36 mmol, 72.0 %; p.f. 249.3-249.9 °C (acetato de etilo/hexano), 249.1-250.3 °C (CH₂Cl₂/acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 6.84 (s, 2H, H-2''), 4.40 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 6.3 Hz, 2H, H-16 y H-16'), 3.79 (s, 6H, OCH₃ fenilo), 3.51 – 3.42 (m, 2H, H-26 eq. y H-26' eq.), 3.35 (t, *J* =

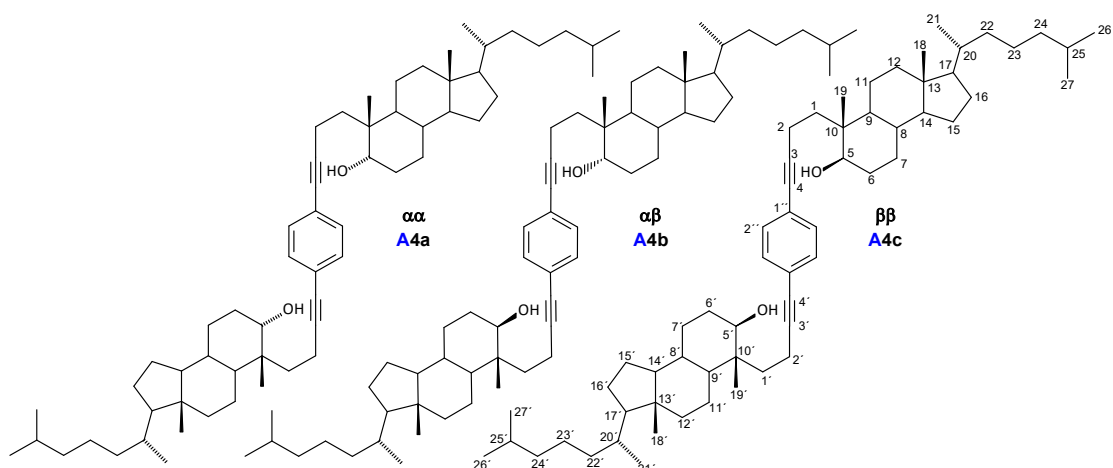
10.9 Hz, 2H, H-26 ax. y H-26' ax.), 2.60 – 2.46 (m, 2H, H-6 ax. y H-6' ax.), 2.38 (ddd, *J* = 26.3, 10.1, 5.7 Hz, 4H, H-2 y H-2'), 1.11 (s, 6H, H-19 y H-19'), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, H-21 y H-21'), 0.83 (s, 6H, H-18 y H-18'), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, H-27 y H-27'). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 33.7 C-1 C-1', 15.1 C-2 C-2', 96.1 C-3 C-3', 76.6 C-4 C-4', 214.3 C-5 C-5', 38.0 C-6 C-6', 31.1 C-7 C-7', 34.5 C-8 C-8', 47.3 C-9 C-9', 50.8 C-10 C-10', 21.4 C-11 C-11', 39.4 C-12 C-12', 40.5 C-13 C-13', 55.6 C-14 C-14', 31.8 C-15 C-15', 80.5 C-16 C-16', 62.0 C-17 C-17', 16.4 C-18 C-18', 20.7 C-19 C-19', 41.6 C-20 C-20', 14.5 C-21 C-21', 109.2 C-22 C-22', 31.3 C-23 C-23', 28.8 C-24 C-24', 30.2 C-25 C-25', 66.9 C-26 C-26', 17.1 C-27 C-27', 113.1 C1'', 115.7 C-2'', 153.6 C-3'', 56.4 OCH₃ fenilo.

7.1.2. Reacción de reducción



Esquema 7. Procedimiento general para la reacción de reducción

Procedimiento general: A una suspensión de la dicetona en MeOH/dioxano (3/2) se le adicionó lentamente NaBH₄ y se agitó hasta que la reacción terminara. Al concluir la reacción se le añadió acetona (14.0 mL), se evaporó al vacío la mitad de los disolventes y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3x20 mL) se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para obtener la mezcla de alcoholes.



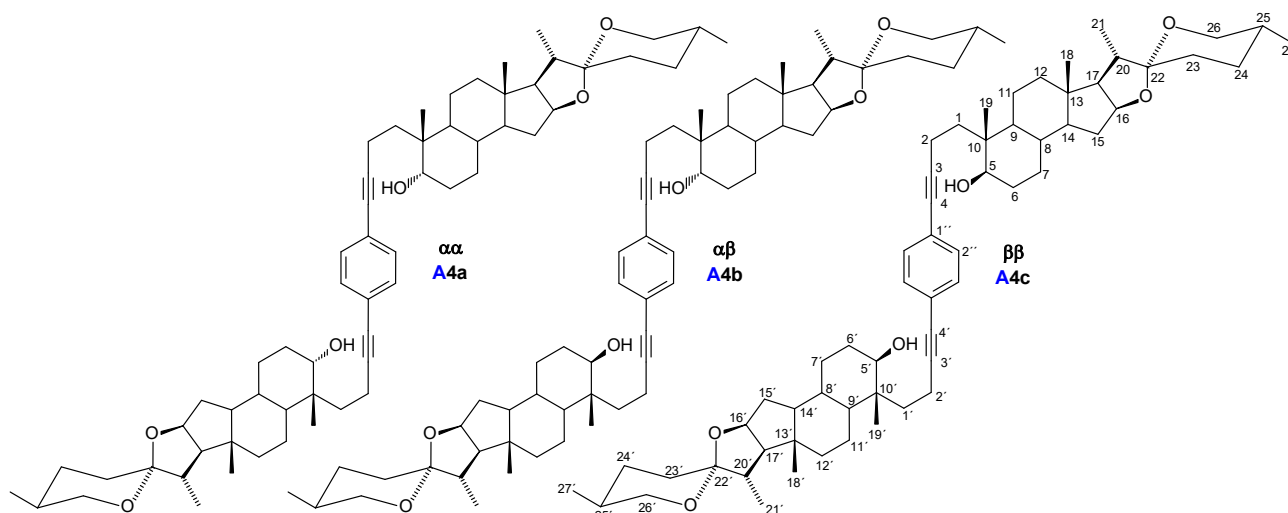
Se utilizó la técnica descrita arriba para la reducción con 653.1 mg, 0.774 mmol de la dicetona **A3**, 70 mL del disolvente y 110.2 mg, 2.9 mmol de NaBH_4 , los alcoholes fueron separados en una columna cromatográfica con sílica gel (30 g) usando hexano/acetato de etilo 20/1 a gradiente. Tiempo de reacción: 30 minutos. Rendimiento de la mezcla de alcoholes: 620.0 mg, 0.732 mmol, 94.5 %.

1',4'-Di(4,5-secolest-3-in-5 α -ol-4-il)-benceno **A4a:** p.f. 223.4-224.9 °C (benceno). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.28 (s, 4H, H-2''), 3.66 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H, H-5 y H-5'), 2.56 – 2.32 (m, 4H, H-2 y H-2'), 1.98 (dt, $J = 12.4, 3.1$ Hz, 2H, H-12 eq. y H-12' eq), 0.90 (m, 12H, H-21, H-21', H-19 y H-19'), 0.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 6H, H-26 y H-26'), 0.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H, H-27 y H-27'), 0.66 (s, 3H, H-18 y H-18'). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 37.4 C-1 C-1', 13.8 C-2 C-2', 92.9 C-3 C-3', 80.3 C-4 C-4', 71.9 C-5 C-5', 24.9 C-6 C-6', 28.6 C-7 C-7', 35.3 C-8 C-8', 45.7 C-9 C-9', 39.2 C-10 C-10', 21.2 C-11 C-11', 40.1 C-12 C-12', 42.5 C-13 C-13', 55.9 C-14 C-14', 23.9 C-15 C-15', 28.2 C-16 C-16', 56.3 C-17 C-17', 12.0 C-18 C-18', 17.7 C-19 C-19', 35.8 C-20 C-20', 18.7 C-21 C-21', 36.2 C-22 C-22', 24.2 C-23 C-23', 39.5 C-24 C-24', 28.0 C-25 C-25', 22.6 C-26 C-26', 22.8 C-27 C-27', 123.0 C-1'', 131.3 C-2''. **HRMS (APCI):** m/z [M^+] Calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{94}\text{O}_2$ 846.725383; observado 846.73646.

1'-(4,5-secolest-3-in-5 α -ol-4-il),4'-(4,5-secolest-3-in-5 β -ol-4-il)-benceno **A4b:** p.f. 169.7-170.7 °C (CH_2Cl_2 /hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.28 (s, 4H, H-2''), 3.66 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-5'), 3.53 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H, H-5), 2.54 – 2.40 (m, 2H, H-2'), 2.39 – 2.26 (m, 2H, H-2), 0.92 – 0.88 (m, 9H, H-21, H-21' y H-19'), 0.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 6H, H-26 y H-26'), 0.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 6H, H-27 y H-27'), 0.85 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-18'), 0.65 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 34.3 C-1, 13.0 C-2, 92.5 C-3, 80.2 C-4, 73.0 C-5, 30.2 C-6, 29.8 C-7, 34.7 C-8, 45.8 C-9, 40.8 C-10, 21.2 C-11, 39.8 C-12, 42.5 C-13, 56.2 C-14, 23.8 C-15, 28.2 C-16, 56.3 C-17, 12.0 C-18, 14.7 C-19, 35.7 C-20, 18.6 C-21, 36.2 C-22, 24.2 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.6 C-26, 22.8 C-27, 123.0 C-1'', 131.3 C-2'', 37.4 C-1', 13.8 C-2', 92.9 C-3', 80.3 C-4', 71.9 C-5', 24.9 C-6', 28.6 C-7', 35.3 C-8', 45.7 C-9', 39.1 C-10', 21.2 C-11', 40.1 C-12', 42.5 C-13', 55.9 C-14', 23.9 C-15', 28.2 C-16', 56.3 C-17', 12.0 C-18', 17.8 C-19', 35.8 C-20', 18.7 C-21', 36.2 C-22', 24.2 C-23', 39.5 C-24', 28.0 C-25', 22.6 C-26', 22.8 C-27'.

1',4'-Di(4,5-secolest-3-in-5 β -ol-4-il)-benceno **A4c:** p.f. 101.7-103.0 °C (benceno). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.28 (s, 4H, H-2''), 3.53 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 2H, H-5 y H-5'), 2.44 – 2.26 (m, 4H, H-2 y H-2'), 1.98 (m, 2H, H-12 eq. y H-12 eq'), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, H-21 y H-21'), 0.87 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H, H-26 y H-26'), 0.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H, H-27 y H-27'), 0.85 (s, 6H, H-19 y H-19'), 0.65 (s, 6H, H-18 y H-18'). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 34.3 C-1 C-1', 13.0 C-2 C-2', 92.5 C-3 C-3', 80.2 C-4 C-4',

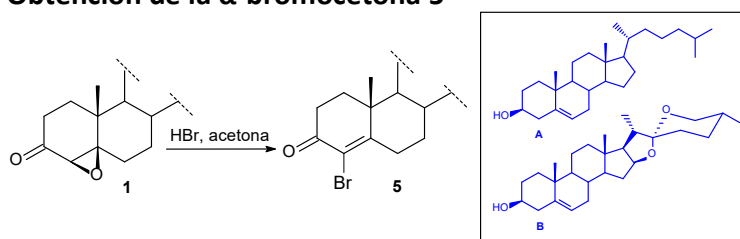
73.0 C-5 C-5', 30.2 C-6 C-6', 29.8 C-7 C-7', 34.7 C-8 C-8', 45.8 C-9 C-9', 40.8 C-10 C-10', 21.2 C-11 C-11', 39.8 C-12 C-12', 42.5 C-13 C-13', 56.2 C-14 C-14', 23.8 C-15 C-15', 28.2 C-16 C-16', 56.3 C-17 C-17', 12.0 C-18 C-18', 14.7 C-19 C-19', 35.7 C-20 C-20', 18.6 C-21 C-21', 36.1 C-22 C-22', 24.2 C-23 C-23', 39.5 C-24 C-24', 28.0 C-25 C-25', 22.6 C-26 C-26', 22.8 C-27 C-27', 123.0 C-1'', 131.3 C-2''. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺] Calculado para C₆₀H₉₅O₂ 847.733208; observado 847.7210.



Se utilizó la técnica descrita arriba para la reducción con 500.0 mg, 0.556 mmol de la dicetona **B3**, 100 mL del disolvente y 84.7 mg, 2.24 mmol de NaBH₄. Tiempo de reacción: 1 hora. La mezcla de alcoholes es insoluble en los disolventes orgánicos usados en el trabajo del laboratorio, no fue posible separar los alcoholes para su caracterización.

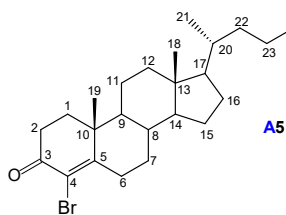
7.2. Rotores moleculares con estatores esteroidales unidos directamente al rotador

7.2.1. Obtención de la α -bromocetona 5

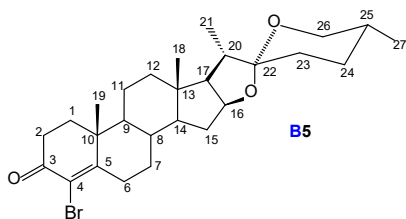


Esquema 8. Procedimiento general para la síntesis de α -bromocetonas

Procedimiento general: A una disolución de la 4 β -epoxi-cetona **1** (3.00 mmol) en acetona (40 mL) se le adicionó una disolución acuosa de HBr al 40% (1.2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después fue diluída con agua (75 mL) y se extrajo con hexano (para **A**) o acetato de etilo (para **B**) (3x100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3x100 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para obtener la 4-bromocetona **5** correspondiente.

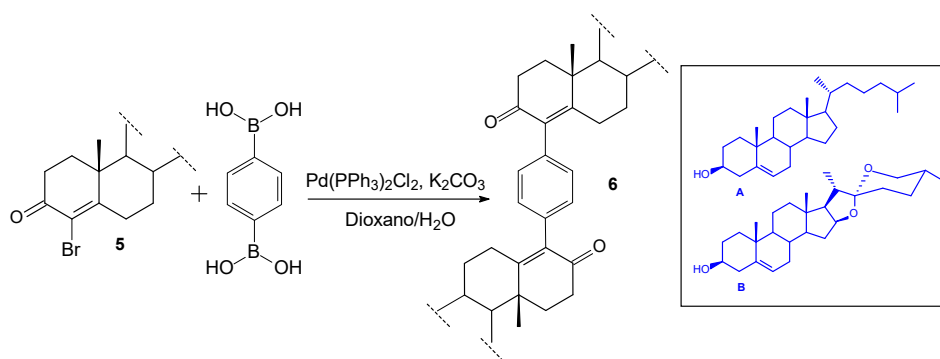


4-Bromo-colest-4-en-3-ona A5: Se utilizó la técnica descrita arriba para la bromación con 1.202 g, 3 mmol de **A1**. Rendimiento: 1.2946 g, 2.79 mmol, 93.1 %; p.f. 114.0-116.1 °C (acetato de etilo), lit.^{14a} 115-116 °C (acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 3.25 (ddd, *J* = 14.9, 4.1, 2.6 Hz, 1H, H-6 eq.), 2.72–2.47 (m, 2H, H-2), 2.24 (ddd, *J* = 14.9, 13.9, 5.2 Hz, 1H, H-6 ax.), 2.08–1.94 (m, 2H, H-1 eq. y H-12 eq.), 1.73 (td, *J* = 13.6, 5.3 Hz, 1H, H-1ax.), 1.22 (s, 3H, H-19), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-21), 0.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, H-26), 0.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, H-25), 0.70 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 34.5 C-1, 34.0 C-2, 190.8 C-3, 121.7 C-4, 168.4 C-5, 32.9 C-6, 31.3 C-7, 35.2 C-8, 54.0 C-9, 42.5 C-10, 21.2 C-11, 39.6 C-12, 42.4 C-13, 55.8 C-14, 23.8 C-15, 28.2 C-16, 56.0 C-17, 11.9 C-18, 17.8 C-19, 35.7 C-20, 18.6 C-21, 36.1 C-22, 24.1 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27.



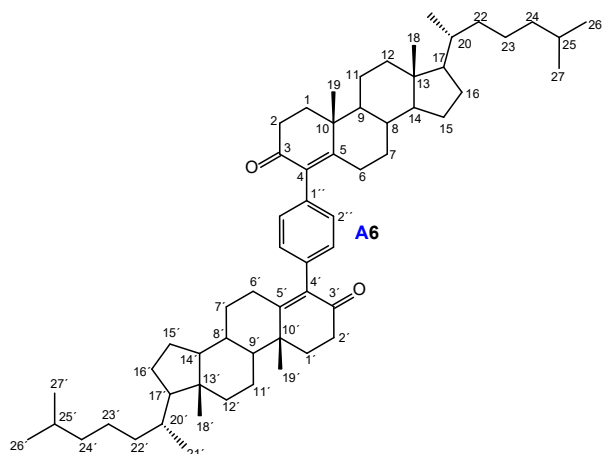
(25R)-4-Bromo-spirost-4-en-3-ona B5: Se utilizó la técnica descrita arriba para la bromación con 1.286 g, 3 mmol de **B1**. Rendimiento: 1.4612 g, 2.97 mmol, 99.1 %; p. f. 180.4-182.1 °C (acetato de etilo/hexano), lit.^{14b} 225.0–225.5 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 4.40 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 6.4 Hz, 1H, H-16), 3.46 (ddd, *J* = 10.9, 4.6, 2.0 Hz, 1H, H-26 eq.), 3.35 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 1H, H-26 ax.), 3.26 (ddd, *J* = 14.9, 4.1, 2.6 Hz, 1H, H-6 eq.), 2.68–2.47 (m, 2H, H-2), 2.26 (ddd, *J* = 14.8, 13.9, 5.2 Hz, 1H, H-6 ax.), 1.23 (s, 3H, H-19), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-21), 0.81 (s, 3H, H-18), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-27). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 34.5 C-1, 33.9 C-2, 190.6 C-3, 121.9 C-4, 167.9 C-5, 32.8 C-6, 31.3 C-7, 34.8 C-8, 53.9 C-9, 42.5 C-10, 21.0 C-11, 39.6 C-12, 40.3 C-13, 55.5 C-14, 31.6 C-15, 80.6 C-16, 61.9 C-17, 16.3 C-18, 17.9 C-19, 41.6 C-20, 14.4 C-21, 109.2 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.2 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27.

7.2.2. Doble acoplamiento de Suzuki-Miyaura



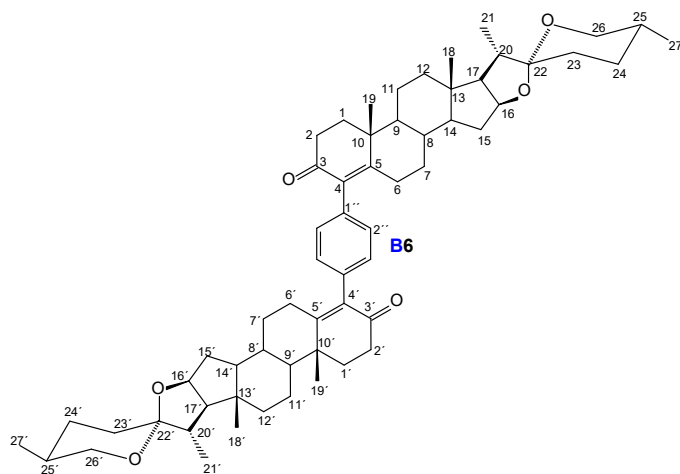
Esquema 9. Procedimiento general para la reacción de doble acoplamiento de Suzuki-Miyaura

Procedimiento general: En un matraz de bola fueron adicionados: 4-bromoesteroide (927.08 mg, 2.0 mmol), ácido bencen-1,4-diborónico (165.8 mg, 1.0 mmol), K₂CO₃ (240 mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (32 mg, 0.04 mmol) y 20 mL de Dioxano/H₂O (3/1). La mezcla se agitó en atmósfera de argón a reflujo por 6 horas y después fue diluida con acetato de etilo (60 mL) y agua (40 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x30 mL), disolución saturada de NaCl (3x30 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para obtener el crudo que fue purificado por cromatografía para obtener el dímero simétrico.

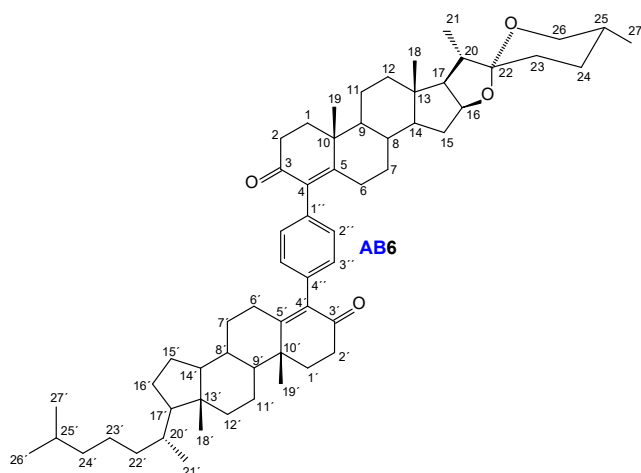


1',4'-Di(4-il-colest-4-en-3-ona)-benceno A6: Se utilizó la técnica descrita arriba para el doble acoplamiento usando 927.08 mg, 2.0 mmol de la bromocetona **A5**, el producto fue purificado usando como sistema de elución hexano/acetato de etilo 8/1. Rendimiento: 670.9 mg, 0.795 mmol, 79.5 %; p.f. 175.9-177.0 °C (hexano/acetato de etilo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 6.98 (s, 4H, C-2''), 2.57 (ddd, *J* = 16.3, 14.3, 4.8 Hz, 2H, H-2 ax. y H-2' ax.), 2.51–2.41 (m, 2H, H-6 ax. y H-6' ax.), 1.28 (s, 6H, H-19 y H-19'), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, H-21 y H-21'), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H-26 y H-26'), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H-27 y H-27'), 0.72 (s, 6H, H-18 y H-18'). **RMN**

¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 35.1 C-1 C-1', 34.3 C-2 C-2', 198.0 C-3 C-3', 135.1 C-4 C-4', 166.8 C-5 C-5', 29.3 C-6 C-6', 32.5 C-7 C-7', 35.4 C-8 C-8', 54.6 C-9 C-9', 39.2 C-10 C-10', 21.1 C-11 C-11', 39.8 C-12 C-12', 42.4 C-13 C-13', 56.0 C-14 C-14', 23.8 C-15 C-15', 28.2 C-16 C-16', 56.1 C-17 C-17', 12.0 C-18 C-18', 17.8 C-19 C-19', 35.8 C-20 C-20', 18.6 C-21 C-21', 36.1 C-22 C-22', 24.1 C-23 C-23', 39.5 C-24 C-24', 28.0 C-25 C-25', 22.5 C-26 C-26', 22.8 C-27 C-27', 135.1 C-1'', 129.6 C-2''. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺] Calculado para C₆₀H₉₁O₂ 843.7019; observado 843.6971.

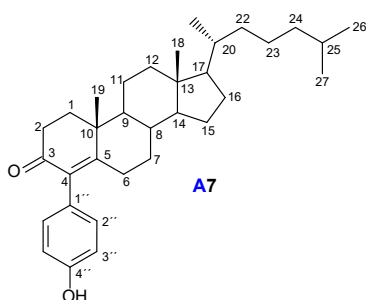


1',4'-di(4-il-(25R)-spirost-4-en-3-ona)-benceno B6: Se utilizó la técnica descrita arriba para el doble acoplamiento usando 589.8 mg, 1.2 mmol de la bromocetona **B5**, 82.8 mg, 0.5 mmol de ácido bencen-1,4-diborónico, 120 mg de K₂CO₃, 16 mg, 0.02 mmol de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y 10 mL de Dioxano/H₂O (3/1). El producto fue purificado usando como sistema de elución CH₂Cl₂/acetato de etilo 15/1. Rendimiento: 289.0 mg, 0.32 mmol, 64.3 %; p.f. 335.9-337.4 °C (CH₂Cl₂/acetona). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 6.96 (s, 4H, H-2''), 4.40 (m, 2H, H-16 y H-16'), 3.47 (ddd, *J* = 11.3, 1.9, 1.9 Hz, 2H, H-26 eq. y H-26 eq.), 3.36 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 2H, H-26 ax. y H-26' ax.), 2.56 (ddd, *J* = 16.3, 14.3, 4.8 Hz, 2H, H-2 ax. y H-2' ax.), 1.87 (p, *J* = 6.9 Hz, 1 H, H-20β y H-20'β), 1.29 (s, 6H, H-19 y H-19'), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-21 y H-21'), 0.83 (s, 6H, H-18 y H-18'), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, H-27 y H-27'). **RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 35.1 C-1 C-1', 34.2 C-2 C-2', 197.7 C-3 C-3', 135.2 C-4 C-4', 166.1 C-5 C-5', 29.2 C-6 C-6', 32.6 C-7 C-7', 35.1 C-8 C-8', 54.6 C-9 C-9', 39.2 C-10 C-10', 20.9 C-11 C-11', 39.8 C-12 C-12', 40.4 C-13 C-13', 55.8 C-14 C-14', 31.4 C-15 C-15', 80.7 C-16 C-16', 62.0 C-17 C-17', 16.4 C-18 C-18', 17.9 C-19 C-19', 41.6 C-20 C-20', 14.4 C-21 C-21', 109.2 C-22 C-22', 31.7 C-23 C-23', 28.8 C-24 C-24', 30.3 C-25 C-25', 66.9 C-26 C-26', 17.1 C-27 C-27', 135.1 C-1'', 129.6 C-2''. **HRMS (APCI):** m/z [M+H⁺] Calculado para C₆₀H₈₃O₆ 899.6190; observado 899.6157.



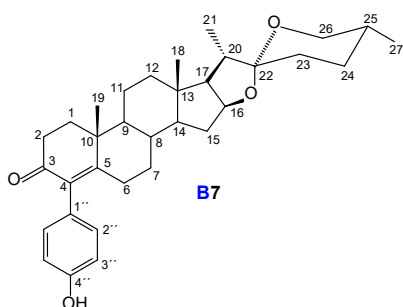
1'-(4-il-(25R)-spirost-4-en-3-ona)-4'-(4-il-colest-4-en-3-ona)-beceno AB6: Se utilizó la técnica descrita arriba para el doble acoplamiento usando 463.5 mg, 1 mmol de la bromocetona **A5**; 491.5 mg, 1.0 mmol de la bromocetona **B5**; 165.8 mg, 1.0 mmol de ácido bencen-1,4-diborónico; 240 mg de K_2CO_3 ; 32 mg, 0.04 mmol de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y 40 mL de Dioxano/ H_2O (3/1). El producto fue purificado usando como sistema de elución hexano/acetato de etilo 8/1. Rendimiento: 284.3 mg, 0.326 mmol, 32.6 %; p.f. 233.7-234.9 °C (CH_2Cl_2 / acetona). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 6.97 (s, 4H, H-2''), 4.40 (ddd,

$J = 8.1, 7.7, 6.5$ Hz, 1H, H-16), 3.47 (ddd, $J = 11.0, 4.5, 2.0$ Hz, 1H, H-26 eq.), 3.36 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 1H, H-26 ax.), 2.56 (ddd, $J = 16.3, 14.3, 4.8$ Hz, 2H, H-2 ax. y H-2' ax.), 1.87 (m, 1H, H-20 β), 1.29 (s, 3H, H-19), 1.27 (s, 3H, H-19'), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-21), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-21'), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-26' y H-27'), 0.83 (s, 3H, H-18), 0.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-27), 0.71 (s, 3H, H-18'). **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 35.1 C-1, 34.2 C-2, 197.8 C-3, 135.2 C-4, 166.1 C-5, 29.2 C-6, 32.6 C-7, 35.0 C-8, 54.6 C-9, 39.2 C-10, 20.9 C-11, 39.8 C-12, 40.4 C-13, 55.8 C-14, 31.4 C-15, 80.7 C-16, 62.0 C-17, 16.4 C-18, 17.9 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.6 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27, 135.0 C-1'', 129.6 C-2'', 129.5 C-3'', 135.2 C-4'', 35.1 C-1', 34.2 C-2', 197.9 C-3', 135.0 C-4', 166.6 C-5', 29.3 C-6', 32.5 C-7', 35.4 C-8', 54.6 C-9', 39.2 C-10', 21.1 C-11', 39.8 C-12', 42.4 C-13', 56.0 C-14', 23.8 C-15', 28.2 C-16', 56.1 C-17', 12.0 C-18', 17.8 C-19', 35.7 C-20', 18.6 C-21', 36.1 C-22', 24.1 C-23', 39.5 C-24', 28.0 C-25', 22.5 C-26', 22.8 C-27'. **HRMS (APCI):** m/z $[M+H]^+$ Calculado para $C_{60}H_{87}O_4$ 871.6604; observado 871.6674. En esta reacción, también se obtuvieron los dímeros simétricos **A6** (Rendimiento: 178.6 mg, 0.212 mmol, 21.2 %) y **B6** (Rendimiento: 128.1 mg, 0.142 mmol, 14.2 %).



4-(p-fenol)-colest-4-en-3-ona A7: Se utilizó la técnica descrita arriba para el doble acoplamiento. Rendimiento: 151.5 mg, 0.317 mmol, 31.7 %; p. f. 157.6-159.1 °C (CH_2Cl_2). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-2''), 6.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3''), 2.55 – 2.48 (m, 1H, H-2 ax.), 2.44 – 2.38 (m, 1H, H-6 ax.), 1.27 (s, 3H, H-19), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-21), 0.87 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, H-27), 0.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, H-26), 0.71 (s, 3H, H-18). **RMN $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 35.0 C-1, 34.2 C-2, 199.4 C-3, 134.9 C-4, 167.6 C-5, 29.3 C-6, 32.5 C-7, 35.4 C-8,

54.6 C-9, 39.2 C-10, 21.1 C-11, 39.7 C-12, 42.4 C-13, 56.0 C-14, 23.8 C-15, 28.2 C-16, 56.1 C-17, 12.0 C-18, 17.9 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.1 C-22, 24.1 C-23, 39.5 C-24, 28.0 C-25, 22.5 C-26, 22.8 C-27, 128.1 C-1'', 130.9 C-2'', 115.4 C-3'', 155.1 C-4''. **HRMS (ESI):** m/z $[M+H]^+$ Calculado para $C_{33}H_{49}O_2$ 477.37326; observado 477.37195.



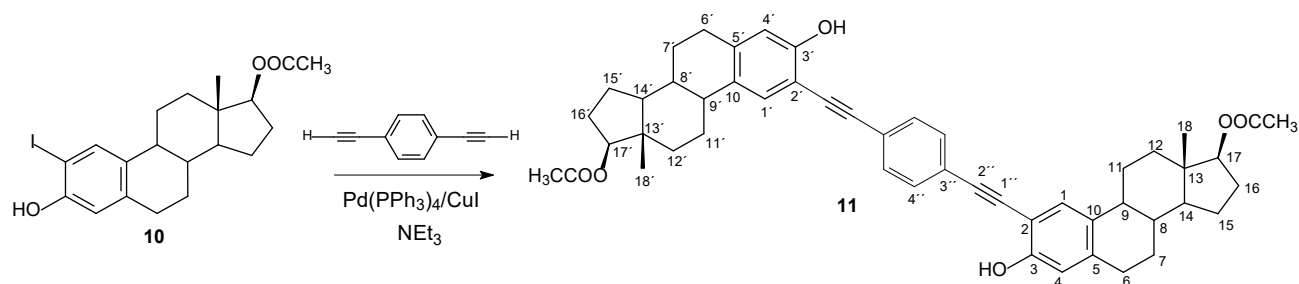
(25R)-4-(p-fenol)-spirost-4-en-3-ona B7: Se utilizó la técnica descrita arriba para el doble acoplamiento. Rendimiento: 297.4 mg, 0.589 mmol, 58.9 %; p.f. 266.8-268.3 °C (CH_2Cl_2). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:** 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-2''), 6.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3''), 4.45 – 4.38 (m, 1H, H-16), 3.51 – 3.45 (m, 1H, H-26 eq.), 3.36

(t, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-26 ax.), 2.62 – 2.54 (m, 1H, H-2 ax.), 2.54 – 2.46 (m, 1H, H-2 eq.), 2.44 – 2.37 (m, 1H, H-6 ax.), 1.88 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-20b), 1.28 (s, 3H, H-19), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 0.83 (s, 3H, H-18), 0.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-27). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 35.0 C-1, 34.2 C-2, 198.9 C-3, 135.0 C-4, 166.7 C-5, 29.1 C-6, 32.5 C-7, 35.0 C-8, 54.6 C-9, 39.3 C-10, 20.9 C-11, 39.7 C-12, 40.4 C-13, 55.7 C-14, 31.3 C-15, 80.8 C-16, 61.9 C-17, 16.4 C-18, 17.8 C-19, 41.7 C-20, 14.4 C-21, 109.4 C-22, 31.6 C-23, 28.7 C-24, 30.2 C-25, 66.9 C-26, 17.1 C-27, 128.1 C-1'', 130.8 C-2'', 115.2 C-3'', 155.2 C-4''. **HRMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{O}_4$ 505.3318; observado 505.3342.

7.3. Rotor molecular esteroidal con puentes de alquino y propiedades fluorescentes

Las técnicas de síntesis para obtener el intermedio **10** a partir del estradiol **8** están descritas en el Capítulo 2, Sección 7.2.2. Acetilación selectiva del estradiol y 7.2.3. Yodación del 17 β -acetato de estradiol.

7.3.1. Doble acoplamiento de Sonogashira



Esquema 10. Procedimiento para el doble acoplamiento de Sonogashira

1',4'-di(17 β -acetoxi-2-propinil-estradiol)-benceno **11:** A una disolución del 17 β -monoacetato de 2-yodo estradiol **10** (484.35 mg, 1.1 mmol) y el 1,4-dietinilbenceno (63.1 mg, 0.5 mmol) en trietilamina (3.0 mL) se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9.6 mg, 0.0083 mmol) y CuI (3.2 mg, 0.0166 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas en atmósfera de argón. Concluida la reacción, se adicionó acetato de etilo (15 mL) y la mezcla se filtró a través de sílica gel, eluyendo con acetato de etilo y se evaporó el disolvente para obtener el producto crudo que fue purificado en una columna cromatográfica con 30 g de sílica gel empleando como sistema de elución hexano/acetato de etilo 6/1 a gradiente. Rendimiento: 230.1 mg, 0.306 mmol, 61.3 %; p.f. 244.9-246.2 °C (CH_2Cl_2 /metanol). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 7.50 (s, 4H, H-4''), 7.32 (s, 2H, H-1 y H-1'), 6.70 (s, 2H, H-4 y H-4'), 5.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, OH fenol), 4.72–4.67 (m, 2H, H-17 y H-17'), 2.85 (dd, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 4H, H-6 y H-6'), 2.06 (s, 6H, CH_3 acetilo), 0.84 (s, 6H, H-18 y H-18'). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 128.6 C-1 C-1', 106.6 C-2 C-2', 154.9 C-3 C-3', 114.7 C-4 C-4', 132.8 C-5 C-5', 29.7 C-6 C-6', 27.0 C-7 C-7', 38.3 C-8 C-8', 43.5 C-9 C-9', 140.3 C-10 C-10', 26.1 C-11 C-11', 36.8 C-12 C-12', 42.9 C-13 C-13', 49.8 C-14 C-14', 23.2 C-15 C-15', 27.5 C-16 C-16', 82.6 C-17 C-17', 12.0 C-18 C-18', 171.2 C=O acetilo, 21.2 CH_3 acetilo, 85.9 C-1'', 94.9 C-2'', 122.8 C-3'', 131.5 C-4''.

- **Conclusión general**

En la presente tesis se desarrollaron metodologías cuyas reacciones clave son catalizadas por Pd, que parten de materias primas de diferentes familias esteroidales, tales como: colanos, colestanos, espirostanos, androstanos, estranos y estigmastanos; y permiten sintetizar derivados con potenciales usos en la química medicinal (anticancerígenos, moduladores de los receptores estrogénicos, etc.) o en la química supramolecular (colafanos, cicocolatos, rotores moleculares, etc.).


Anexos

- Anexos

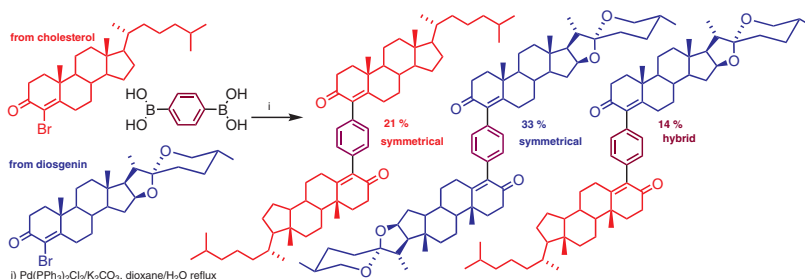
A1. Publicaciones

- A. *Synthesis of symmetrical and hybrid dimeric steroids by double Suzuki-Miyaura cross coupling of 4-bromo-3-oxo steroids and benzene-1,4-diboronic acid.* Martha C. Mayorquín-Torres, Gerardo I. Santiago-Sampedro, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga. *Synthesis* **2019**, *51*, 2909-2914.
- B. *Synthesis, characterization, and solid state dynamic studies of a hydrogen bond-hindered steroidal molecular rotor with a flexible axis.* Martha C. Mayorquín-Torres, Abraham Colin-Molina, Salvador Pérez-Estrada, Annia Galano, Braulio Rodríguez-Molina, Martín A. Iglesias-Arteaga. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (7), 3768-3779.
- C. *An unexpected course of a palladium catalyzed three-component reaction leading to steroid chroman ketals.* Martha C. Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga. *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 3500-3504.
- D. *Synthesis of benzannulated steroid spiroketals by palladium-catalyzed spirocyclization of steroid alkynediols.* Martha C. Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga. *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 2073-2076.
- E. *Crystalline arrays of side chain modified bile acids derivatives. Two novel self-assemblies based on p-p and belly-to-belly interactions.* Martha C. Mayorquín-Torres, Rafael Arcos Ramos, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga. *Steroids* **2016**, *115*, 169-176.
- F. *Application of palladium-catalyzed carboxyl anhydride-boronic acid cross coupling in the synthesis of novel bile acids analogs with modified side chains.* Martha C. Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga. *Steroids* **2015**, *101*, 21-27.
- G. *NMR Characterization and Crystal Structure of 22-Phenyl-3 β -acetoxy-bisnorchol-5-en-22-one.* Martha C. Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga. *J. Chem. Crystallogr.* **2014**, *44*, 501-505.

Synthesis of Symmetrical and Hybrid Dimeric Steroids by Double Suzuki–Miyaura Cross Coupling of 4-Bromo-3-oxo Steroids and Benzene-1,4-diboronic Acid

Martha C. Mayorquín-Torres
Gerardo I. Santiago-Sampedro
Marcos Flores-Álamo
Martín. A. Iglesias-Arteaga* 

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, 04510 CDMX, México
martin.iglesias@unam.mx



Received: 20.02.2019

Accepted after revision: 18.03.2019

Published online: 10.04.2019

DOI: 10.1055/s-0037-1611484; Art ID: ss-2019-m0115-op

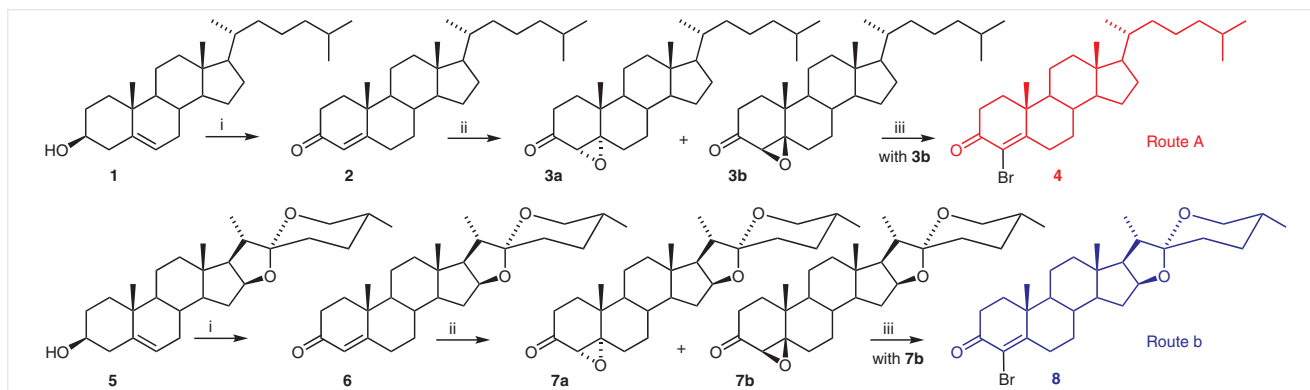
Abstract Two symmetrical dimers and one hybrid dimer in which the steroid cores are connected by a 1,4-phenylene moiety were obtained by double Suzuki–Miyaura cross coupling of benzene-1,4-diboronic acid with 4-bromo-4-en-3-oxosteroids derived from cholesterol and diosgenin. Detailed NMR characterization of the obtained dimers is described.

Key words cholesterol, diosgenin, 4-bromo-4-en-3-oxosteroids, benzene-1,4-diboronic acid, double Suzuki–Miyaura cross coupling, steroid dimers, NMR, X-ray diffraction

The subfamily of steroid dimers gained its first members when compounds considered as mere curiosities were isolated from Nature¹ or were found as side products of some reactions.² In the last decades the interesting chemical, biological, and physical properties of the increasing number of steroid dimers isolated from living organisms or

synthesized have triggered intense activity in this field.³ The large number of steroid dimers reported to date include compounds that have shown properties as catalysts,⁴ artificial receptors⁵ or molecular umbrellas⁶ as well as activity as sulfatase inhibitors,⁷ antimalarials,⁸ or cytotoxic and anti-proliferative agents⁹ amongst others.³ Recent solid-state studies revealed that several crystalline steroid dimers act as molecular rotors.¹⁰

As a part of our ongoing program on the study of the properties of such compounds, we have described the synthesis of several symmetrical and hybrid dimers derived from cholesterol, diosgenin, testosterone and estradiol in which the steroid cores are bridged by different structural fragments.¹¹ In particular, we have recently described dimeric terephthalates of the 5 α - and 5 β -epimers of 4,5-*seco*-cholest-3-yn-5-ol as well as dimeric 4,5-*seco*-3-yn-5-ones, in which the facial hydrophobicity of the steroidal frameworks plays an important role in the crystal packing, forcing the dimeric molecules to accommodate the steroid cores in cisoid or linear conformations.^{11a,c} We have also de-



Scheme 1 Synthesis of bromoenones **4** and **8**. Reagents and conditions: (i) Oppenauer oxidation; (ii) H₂O₂, NaOH, CH₂Cl₂, CH₃OH; fractional crystallization; (iii) 40 % HBr (aq), acetone.

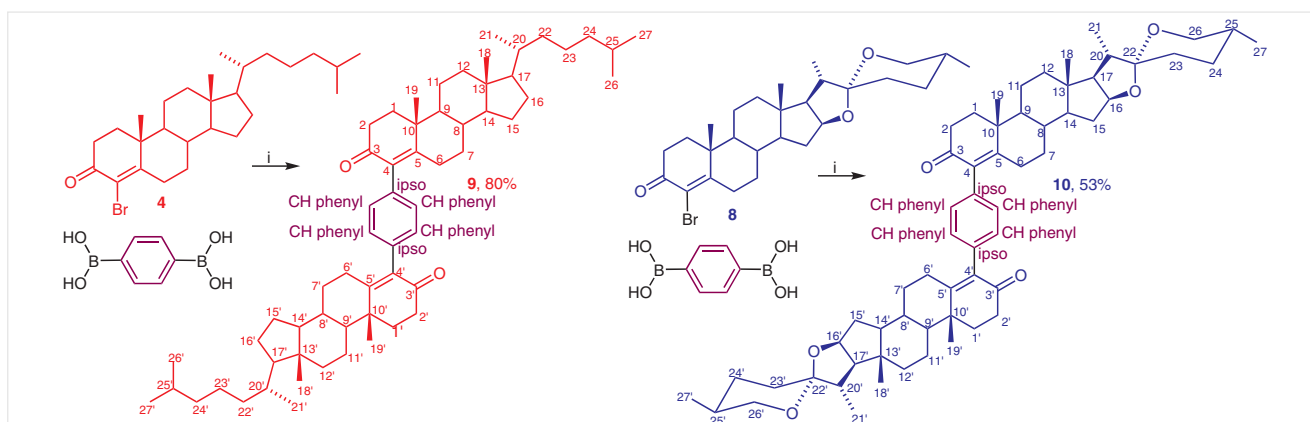
scribed two crystalline symmetrical dimers derived from diosgenin that exhibit interesting properties as molecular rotors with fast dynamic processes in the solid state at room temperature that are significantly influenced by non-conventional intermolecular hydrogen bonds, which hinder the rotation of the phenyl fragment at lower temperatures.^{10c}

The results described above prompted us to set up procedures for the synthesis of dimers, in which the steroid cores are connected by a 1,4-phenylene moiety. Herein, we describe the synthesis of steroid dimers employing a double Suzuki–Miyaura cross coupling of benzene-1,4-diboronic acid with 4-bromo-4-en-3-oxosteroids derived from cholesterol and diosgenin. Detailed NMR characterization of the obtained dimers and synthetic intermediates is described. X-ray crystal structures of several synthetic intermediates are also provided.

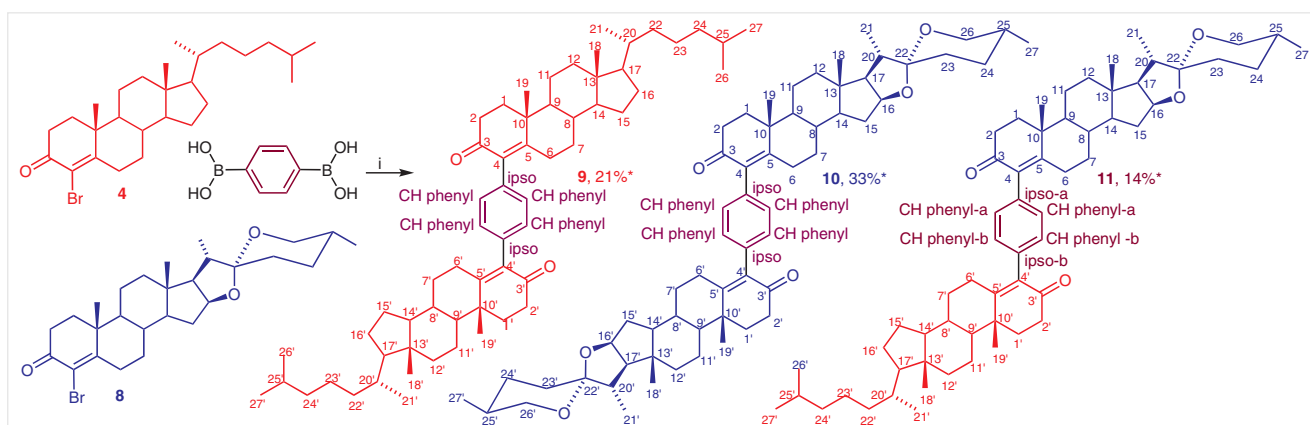
Oppenauer oxidation of cholesterol (**1**) afforded the α,β -unsaturated ketone **2** that, on treatment with $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$, produced a mixture of diastereomeric epoxides **3a** and **3b**.¹² Treatment of the mixture of epoxides **3a** and **3b** with 40%

HBr (aq) produced bromoenone **4** and the unchanged epoxide **3a**, which were separated by column chromatography. Nevertheless, during such separation, we observed extensive decomposition of bromoenone **4**, which, in our hands, proved to be light-sensitive on silica gel. To avoid long manipulation of **4**, we found it more convenient to perform this step with the pure β -epoxide **3b**, which can be obtained in pure state by fractional crystallization of the **3a/3b** mixture in hexane, and cleanly produced bromoenone **4** that was sufficiently pure for the next step (Scheme 1, Route A). Similar treatment of diosgenin, including separation of the β -epoxide **7b** from the diastereomeric **7a/7b** mixture by fractional crystallization in hexane/ethyl acetate, led to bromoenone **8** (Scheme 1, Route B).

Treatment of a mixture of benzene-1,4-diboronic acid and 4-bromo-4-en-3-oxosteroids **4** or **8** with $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ and K_2CO_3 in refluxing dioxane/ H_2O afforded the corresponding symmetric dimers **9** or **10** (Scheme 2). When a 1:1 mixture of **4** and **8** was submitted to the same treatment, the hybrid dimer **11** (14%) was obtained along with the symmetric partners **9** (21%) and **10** (33%) (Scheme 3;



Scheme 2 Synthesis of symmetrical steroids dimers **9** and **10**. Reagents and conditions: i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , dioxane, H_2O reflux.



Scheme 3 Random cross coupling. Reagents and conditions: i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , dioxane, H_2O reflux. * Yields are referred to benzene-1,4-diboronic acid.

Table 1 Selected ^1H NMR Signals of Steroid Dimers **9–11**

	9^a	10^a	11	
			Cholestane part	Spirostone part
H-Phenyl	6.98 s	6.96 s	6.97 s	
H-2 ax.	2.57 ddd	2.56 ddd	2.56 ddd	
H-16 β	N.A.	4.40 m	N.A.	4.40 ddd
H-18	0.72 s	0.83 s	0.71 s	0.83 s
H-19	1.28 s	1.29 s	1.27 s	1.29 s
H-20 β	N.A.	1.87 p	N.A.	1.87 p
H-21	0.92 d	0.97 d	0.91 d	0.97 d
H-26	0.87 d	3.47 eq. ddd; 3.36 ax. dd	0.86 d	3.47 eq. ddd; 3.36 ax. dd
H-27	0.86 d	0.78 d	0.86 d	0.78 d

^a Since **9** and **10** are C_2 symmetrical, the chemical shifts are identical for both halves.

yields relative to benzene-1,4-diboronic acid). The relative amounts obtained of the products **9**, **10** and **11** from the 'random cross-coupling' is as yet unexplained; the fact that the mixed product **11** is the least rather than the most abundant is, to us, unexpected.

Table 2 Selected ^{13}C NMR Signals of Steroid Dimers **9–11**

	9^a	10^a	11	
C-1	35.1	35.1	35.1	
C-2	34.3	34.2	34.2	
C-3	198.0	197.7	197.8, 197.9	
C-4	135.1	135.2	135.2, 135.0	
C-5	166.8	166.1	166.1, 166.6	
C-6	29.3	29.2	29.2, 29.3	
C-7	32.5	32.6	32.6, 32.5	
C-8	35.4	35.1	35.0, 35.4	
C-9	54.6	54.6	54.6	
C-10	39.2	39.2	39.2	
C-18	12.0	16.4	12.0 C-18'	16.4 C-18
C-19	17.8	17.9	17.8	
C- <i>ipso</i>	135.1	135.1	135.0, 135.2	
CH phenyl	129.6	129.6	129.6, 129.5	

^a Since **9** and **10** are C_2 symmetrical, the chemical shifts are identical for both halves.

Although all attempts at crystallization produced amorphous solids that were unsuitable for X-ray diffraction experiments, we decide to run a detailed NMR characterization of the obtained dimers that provides useful reference data for additional experiments that are projected. NMR signal assignment was carried out with the aid of a combination of 1D and 2D NMR techniques that included ^1H , ^{13}C ,

^1H – ^1H COSY, NOESY, HSQC and HMBC. Table 1 and Table 2 show selected ^1H and ^{13}C signals of the obtained dimers **9–11**.

In summary, we have set up procedures for double Suzuki–Miyaura cross couplings of 4-bromo-3-oxo steroids with benzene 1,4-diboronic acid that allow the synthesis of symmetrical and hybrid steroid dimers in which the cores are connected by a 1,4-phenylene moiety.

Reactions were monitored by TLC on ALUGRAM® SIL G/UV254 plates from Macherey–Nagel. Chromatographic plates were sprayed with a 1% solution of vanillin in 50% HClO_4 and heated until color developed. Melting points were measured with a Melt-Temp II apparatus. NMR spectra were recorded in CDCl_3 solutions with a Varian INOVA 400 spectrometer using the solvent signals 7.26 ppm for ^1H and 77.00 ppm for ^{13}C as references. All NMR spectra were recorded using the standard pulse sequences and parameters recommended by the manufacturer and were processed by employing MestreNova (<http://mestrelab.com/>). Copies of the ^1H and ^{13}C NMR spectra are given in the Supporting Information. Mass spectra were registered in a Thermo-Electron spectrometer model DFS (Double Focus Sector). HRMS (APCI) spectra were registered with a Perkin Elmer AxION-2 TOF MS spectrometer. X-ray measurements were performed with an Oxford Diffraction Atlas (Gemini) diffractometer.

CCDC 1897512 (**4**), CCDC 1897513 (**7b**) and CCDC 1897514 (**8**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. The data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/getstructures.

4,5-Epoxy-5 α -cholestan-3-one (**3a**) and 4,5-Epoxy-5 β -cholestan-3-one (**3b**)

MeOH (100 mL), 10% NaOH solution (5.6 mL) and 30% H_2O_2 (11.2 mL) were sequentially added to a solution of the α,β -unsaturated ketone **2**^{11a} (7.2800 g, 20 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) and the resulting mixture was stirred for 72 h at r.t. The mixture was neutralized with 10% aqueous acetic acid solution, 10% aqueous Na_2SO_3 solution (40 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 10 min. Evaporation of the organic solvent under reduced pressure produced a solid that was filtered off and washed with water to afford the mixture of

epoxides **3a** and **3b** (4.89 g). The mother liquor was extracted with EtOAc (3 × 150 mL) and the organic layer was washed with water (4 × 150 mL), and brine (80 mL), dried (anhyd. Na₂SO₄) and evaporated to afford an additional amount (960 mg) of the mixture of **3a** and **3b**. Total yield: 5.85 g (73%) (dr **3a/3b**, 1:3.92).¹² Fractional recrystallization from hexane afforded epoxide **3b**.

4,5-Epoxy-5β-cholestan-3-one (**3b**)

Mp 118.0 °C (from hexane–EtOAc); Lit. 118.0–119.0 °C.¹²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.96 (s, 1 H, H-4α), 2.28 (ddd, *J* = 19.4, 5.9, 2.2 Hz, 1 H, H-2α), 2.14 (dd, *J* = 13.4, 6.5 Hz, 1 H, H-2β), 1.14 (s, 3 H, H-19), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, H-21), 0.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 3 H, H-26), 0.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 3 H, H-27), 0.68 (s, 3 H, H-18).

¹³C NMR (100.52 MHz): δ = 26.1 (C-1), 32.6 (C-2), 206.9 (C-3), 62.7 (C-4), 70.5 (C-5), 29.9 (C-6), 30.4 (C-7), 35.0 (C-8), 46.4 (C-9), 37.2 (C-10), 21.5 (C-11), 39.4 (C-12), 42.6 (C-13), 55.8 (C-14), 23.8 (C-15), 28.1 (C-16), 56.1 (C-17), 12.0 (C-18), 19.0 (C-19), 35.7 (C-20), 18.6 (C-21), 36.1 (C-22), 24.2 (C-23), 39.5 (C-24), 28.0 (C-25), 22.8 (C-26), 22.5 (C-27).

4-Bromo-cholest-4-en-3-one (**4**)

A suspension of 4β,5-epoxy-5β-cholest-3-one (**3b**) (1.202 g, 3 mmol) in acetone (40 mL) was gently warmed until dissolution and cooled to r.t. Aqueous HBr (40%, 1.2 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 2 h and diluted with water (75 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3 × 100 mL), washed with water (3 × 100 mL), dried (anhyd. Na₂SO₄) and evaporated to give 4-bromocholest-4-en-3-one.

Yield: 1.2946 g (93%); mp 114.0–116.1 °C (from EtOAc) [Lit.¹³ 115–116 °C].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.25 (ddd, *J* = 14.9, 4.1, 2.6 Hz, 1 H, H-6 equiv), 2.72–2.47 (m, 2 H, H-2), 2.24 (ddd, *J* = 14.9, 13.9, 5.2 Hz, 1 H, H-6 ax.), 2.08–1.94 (m, 2 H, H-1eq. and H-12eq.), 1.73 (td, *J* = 13.6, 5.3 Hz, 1 H, H-1ax.), 1.22 (s, 3 H, H-19), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, H-21), 0.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 3 H, H-26), 0.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 3 H, H-25), 0.70 (s, 3 H, H-18).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.53 MHz): δ = 34.5 (C-1), 34.0 (C-2), 190.8 (C-3), 121.7 (C-4), 168.4 (C-5), 32.9 (C-6), 31.3 (C-7), 35.2 (C-8), 54.0 (C-9), 42.5 (C-10), 21.2 (C-11), 39.6 (C-12), 42.4 (C-13), 55.8 (C-14), 23.8 (C-15), 28.2 (C-16), 56.0 (C-17), 11.9 (C-18), 17.8 (C-19), 35.7 (C-20), 18.6 (C-21), 36.1 (C-22), 24.1 (C-23), 39.5 (C-24), 28.0 (C-25), 22.5 (C-26), 22.8 (C-27).

An X-ray crystal structure (CCDC 1897512) for the compound was obtained (Figure 1).

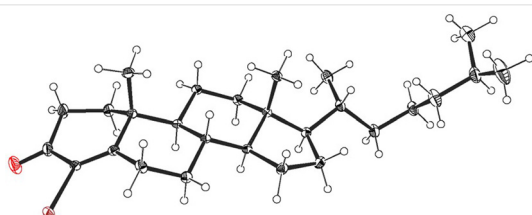


Figure 1 Crystal structure of bromoketone **4** with the thermal ellipsoids drawn at 30% probability¹⁴

(25R)-Spirost-4-en-3-one (**6**)

Diosgenin (**5**) (9.95 g, 24 mmol) and cyclohexanone (20 mL) were dissolved in toluene (160 mL) and 10 mL of the solvent was distilled off. Aluminum isopropoxide (1.47 g) was added and the mixture was heated at reflux for 3 h, poured into a solution of sodium tartrate (10 g in 200 mL of water), stirred for 20 min and filtered. The organic layer was washed with water (3 × 50 mL), dried (anhyd. Na₂SO₄) and evaporated. Chromatographic purification afforded the desired α,β-unsaturated ketone **2**.

Yield: 8.63 g (20.95 mmol, 87%); mp 189.1–190.6 °C (from EtOAc/hexane) [Lit.^{10c} 186–188 °C].

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 4.38 (ddd, *J* = 8.8, 7.5, 6.3 Hz, 1 H), 3.45 (ddd, *J* = 11.4, 4.9, 2.0 Hz, 1 H), 3.34 (t, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 1.18 (s, 3 H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.80 (s, 3 H), 0.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H).

¹³C NMR (100.52 MHz): δ = 33.6 (C-1), 33.9 (C-2), 199.4 (C-3), 123.9 (C-4), 171.1 (C-5), 32.7 (C-6), 32.1 (C-7), 34.1 (C-8), 53.7 (C-9), 38.6 (C-10), 20.7 (C-11), 39.6 (C-12), 40.3 (C-13), 55.6 (C-14), 31.6 (C-15), 80.7 (C-16), 61.9 (C-17), 16.3 (C-18), 17.33 (C-19), 41.6 (C-20), 14.5 (C-21), 109.2 (C-22), 31.3 (C-23), 28.7 (C-24), 30.2 (C-25), 67.0 (C-26), 17.1 (C-27).

(25R)-4,5-Epoxy-5α-spirostan-3-one (**7a**) and (25R)-4,5-Epoxy-5β-spirostan-3-one (**7b**)

MeOH (100 mL), 10% p/v NaOH solution (5.6 mL) and 30% H₂O₂ (11.2 mL) were added sequentially to a solution of the α,β-unsaturated ketone **2** (8.2522 g, 20.0 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) and the resulting mixture was stirred for 72 h at r.t. Water was added and the solvent was evaporated until a copious precipitate was produced. The solid was filtered, washed with water and dried in the filter. Crystallization from hexane/EtOAc afforded a 1:3.02 mixture of the epimeric epoxides (**7a**) and (**7b**) (total yield: 6.46 g, 75%).^{10c} Fractional recrystallization from hexane/EtOAc afforded epoxide **7b**.

(25R)-4,5-Epoxy-5β-spirostan-3-one (**7b**)

Mp 199.7–201.3 °C (from EtOAc).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.39 (ddd, *J* = 8.6, 7.5, 6.3 Hz, 1 H, H-16α), 3.46 (ddd, *J* = 10.9, 4.6, 2.0 Hz, 1 H, H-26 eq.), 3.35 (t, *J* = 10.9 Hz, 1 H, H-26 ax.), 2.96 (s, 1 H, H-4α), 1.15 (s, 3 H, H-19), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, H-21), 0.79 (s, 3 H, H-18), 0.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, H-27).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.53 MHz): δ = 26.1 (C-1), 32.5 (C-2), 206.7 (C-3), 62.6 (C-4), 70.2 (C-5), 29.7 (C-6), 30.5 (C-7), 34.7 (C-8), 46.5 (C-9), 37.2 (C-10), 21.3 (C-11), 39.7 (C-12), 40.6 (C-13), 55.6 (C-14), 31.7 (C-15), 80.5 (C-16), 62.0 (C-17), 16.4 (C-18), 19.0 (C-19), 41.6 (C-20), 14.4 (C-21), 109.2 (C-22), 31.3 (C-23), 28.8 (C-24), 30.2 (C-25), 66.8 (C-26), 17.1 (C-27).

An X-ray crystal structure (CCDC 1897513) for the compound was obtained (Figure 2).

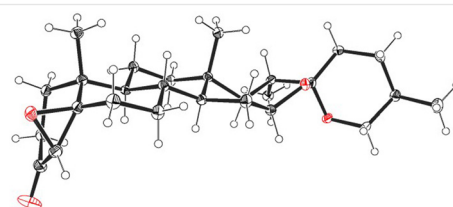


Figure 2 Crystal structure of the epoxide **7b** with the thermal ellipsoids drawn at 30% probability¹⁴

(25R)-4-Bromo-spirost-4-en-3-one (8)

When the epoxide **7b** (1.286 g, 3 mmol) was treated with 40% HBr (aq) as described for the synthesis of **4**, bromoenone **8** was produced. Yield: 1.4612 g (99%); mp 180.4–182.1 °C (from hexane/EtOAc) [Lit.¹⁵ 225.0–225.5 °C].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.40 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 6.4 Hz, 1 H, H-16), 3.46 (ddd, *J* = 10.9, 4.6, 2.0 Hz, 1 H, H-26 eq.), 3.35 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 1 H, H-26 ax.), 3.26 (ddd, *J* = 14.9, 4.1, 2.6 Hz, 1 H, H-6 eq.), 2.68–2.47 (m, 2 H, H-2), 2.26 (ddd, *J* = 14.8, 13.9, 5.2 Hz, 1 H, H-6 ax.), 1.23 (s, 3 H, H-19), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, H-21), 0.81 (s, 3 H, H-18), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, H-27).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.53 MHz): δ = 34.5 (C-1), 33.9 (C-2), 190.6 (C-3), 121.9 (C-4), 167.9 (C-5), 32.8 (C-6), 31.3 (C-7), 34.8 (C-8), 53.9 (C-9), 42.5 (C-10), 21.0 (C-11), 39.6 (C-12), 40.3 (C-13), 55.5 (C-14), 31.6 (C-15), 80.6 (C-16), 61.9 (C-17), 16.3 (C-18), 17.9 (C-19), 41.6 (C-20), 14.4 (C-21), 109.2 (C-22), 31.4 (C-23), 28.8 (C-24), 30.2 (C-25), 66.8 (C-26), 17.1 (C-27).

An X-ray crystal structure (CCDC 1897514) for the compound was obtained (Figure 3).

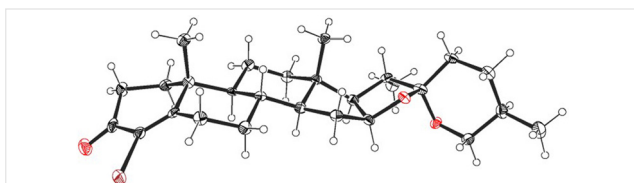


Figure 3 Crystal structure of bromoketone **8** with the thermal ellipsoids drawn at 30% probability¹⁴

Benzene-1,4-di(4-yl-cholest-4-en-3-one) (9)

A mixture of bromoenone **4** (927.08 mg, 2.0 mmol), benzene-1,4-diboronic acid (165.8 mg, 1.0 mmol), K₂CO₃ (240 mg) and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (32 mg, 0.04 mmol) was heated at reflux in dioxane/H₂O (20 mL, 3:1) for 6 hours under argon atmosphere. After dilution with EtOAc (60 mL), water (40 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with water (3 × 30 mL), brine (3 × 30 mL), dried with Na₂SO₄ and evaporated. The produced solid was purified in a chromatographic column packed with silica gel using hexanes/ethyl acetate (8:1) mixture for elution, to afford the symmetric dimer **9**.

Yield: 670.9 mg (0.795 mmol, 80%); mp 175.9–177.0 °C (from hexane/EtOAc).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.98 (s, 4 H, phenyl), 2.57 (ddd, *J* = 16.3, 14.3, 4.8 Hz, 2 H, H-2 ax. and H-2 ax.), 2.51–2.41 (m, 4 H), 1.28 (s, 6 H, H-19 and H-19'), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H, H-21 and H-21'), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H, H-26 and H-26'), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H, H-27 and H-27'), 0.72 (s, 6 H, H-18 and H-18').

¹³C NMR (CDCl₃, 100.53 MHz): δ = 35.1 (C-1 C-1'), 34.3 (C-2 C-2'), 198.0 (C-3 C-3'), 135.1 (C-4 C-4'), 166.8 (C-5 C-5'), 29.3 (C-6 C-6'), 32.5 (C-7 C-7'), 35.4 (C-8 C-8'), 54.6 (C-9 C-9'), 39.2 (C-10 C-10'), 21.1 (C-11 C-11'), 39.8 (C-12 C-12'), 42.4 (C-13 C-13'), 56.0 (C-14 C-14'), 23.8 (C-15 C-15'), 28.2 (C-16 C-16'), 56.1 (C-17 C-17'), 12.0 (C-18 C-18'), 17.8 (C-19 C-19'), 35.8 (C-20 C-20'), 18.6 (C-21 C-21'), 36.1 (C-22 C-22'), 24.1 (C-23 C-23'), 39.5 (C-24 C-24'), 28.0 (C-25 C-25'), 22.5 (C-26 C-26'), 22.8 (C-27 C-27'), *Phenyl ring*: 135.1 (*ipso*), 129.6 (CH-phenyl).

HRMS (APCI): *m/z* [MH⁺] calcd for C₆₀H₉₁O₂: 843.7019; found: 843.6971.

Benzene-1,4-di(4-yl-(25R)-spirost-4-en-3-one) (10)

The procedure described above employing 4-bromoeneone **8** (589.8 mg, 1.2 mmol), benzene-1,4-diboronic acid (82.8 mg, 0.5 mmol), K₂CO₃ (120 mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16 mg, 0.02 mmol) and dioxane/H₂O (3:1, 10 mL), afforded the symmetric dimer **10** after purification in a chromatographic column packed with silica gel and eluted with CH₂Cl₂/EtOAc 15:1.

Yield: 289 mg (0.32 mmol, 53%); mp 335.9–337.4 °C (from CH₂Cl₂/acetone).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.96 (s, 4 H, H-Ph), 4.40 (m, 2 H, H-16 and H-16'), 3.47 (ddd, *J* = 11.3, 1.9, 1.9 Hz, 2 H, H-26 eq. and H-26 eq.), 3.36 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 2 H, H-26 ax. and H-26 ax.), 2.56 (ddd, *J* = 16.3, 14.3, 4.8 Hz, 2 H), 2.51–2.42 (m, 4 H), 1.87 (p, *J* = 6.9 Hz, 1 H, H-20β and H-20β'), 1.29 (s, 6 H, H-19 and H-19'), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H, H-21 and H-21'), 0.83 (s, 6 H, H-18'), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 6 H, H-27').

¹³C NMR (CDCl₃, 100.53 MHz): δ = 35.1 (C-1 C-1'), 34.2 (C-2 C-2'), 197.7 (C-3 C-3'), 135.2 (C-4 C-4'), 166.1 (C-5 C-5'), 29.2 (C-6 C-6'), 32.6 (C-7 C-7'), 35.1 (C-8 C-8'), 54.6 (C-9 C-9'), 39.2 (C-10 C-10'), 20.9 (C-11 C-11'), 39.8 (C-12 C-12'), 40.4 (C-13 C-13'), 55.8 (C-14 C-14'), 31.4 (C-15 C-15'), 80.7 (C-16 C-16'), 62.0 (C-17 C-17'), 16.4 (C-18 C-18'), 17.9 (C-19 C-19'), 41.6 (C-20 C-20'), 14.4 (C-21 C-21'), 109.2 (C-22 C-22'), 31.7 (C-23 C-23'), 28.8 (C-24 C-24'), 30.3 (C-25 C-25'), 66.9 (C-26 C-26'), 17.1 (C-27 C-27'), *Phenyl ring*: 135.1 (*ipso*), 129.6 (CH phenyl).

HRMS (APCI): *m/z* [MH⁺] calcd for C₆₀H₈₃O₆: 899.6190; found: 899.6157.

Benzene-1-(4-yl-(25R)-spirost-4-en-3-one)-4-(4-yl-cholest-4-en-3-one) (11)

A mixture of the bromoenones **4** (463.5 mg, 1 mmol) and **8** (491.51 mg, 1.0 mmol), benzene-1,4-diboronic acid (165.8 mg, 1.0 mmol), K₂CO₃ (240 mg) and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (32 mg, 0.04 mmol), dioxane/H₂O (40 mL, 3:1) was treated as described above to afford a mixture of the symmetric dimers **9** and **10** together with the hybrid partner **11**. Separation in a chromatographic column packed with silica gel and eluted with hexane/EtOAc 8:1 afforded **9** (178.6 mg, 0.212 mmol, 21%), **10** (284.3 mg, 0.326 mmol, 33%) identical as described above, and the desired hybrid dimer **11** (128 mg, 0.142 mmol, 14%).

Mp 233.7–234.9 °C (from CH₂Cl₂/acetone).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.40 (ddd, *J* = 8.1, 7.7, 6.5 Hz, 1 H, H-16), 3.47 (ddd, *J* = 11.0, 4.5, 2.0 Hz, 1 H, H-26 eq.), 3.36 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 1 H, H-26 ax.), 2.56 (ddd, *J* = 16.3, 14.3, 4.8 Hz, 2 H, H-2 ax. and H-2' ax.), 2.50–2.41 (m, 4 H), 1.87 (m, 1 H, H-20β), 1.29 (s, 3 H, H-19), 1.27 (s, 3 H, H-19'), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-21), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, H-21'), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H, H-26' and H-27'), 0.83 (s, 3 H, H-18), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, H-27), 0.71 (s, 3 H, H-18'), *Phenyl ring*: 6.97 (s, 4 H, CH phenyl).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.53 MHz): δ = 35.1 (C-1), 34.2 (C-2), 197.8 (C-3), 135.2 (C-4), 166.1 (C-5), 29.2 (C-6), 32.6 (C-7), 35.0 (C-8), 54.6 (C-9), 39.2 (C-10), 20.9 (C-11), 39.8 (C-12), 40.4 (C-13), 55.8 (C-14), 31.4 (C-15), 80.7 (C-16), 62.0 (C-17), 16.4 (C-18), 17.9 (C-19), 41.6 (C-20), 14.5 (C-21), 109.2 (C-22), 31.6 (C-23), 28.8 (C-24), 30.3 (C-25), 66.8 (C-26), 17.1 (C-27). *Cholestane part*: 35.1 (C-1'), 34.2 (C-2'), 197.9 (C-3'), 135.0 (C-4'), 166.6 (C-5'), 29.3 (C-6'), 32.5 (C-7'), 35.4 (C-8'), 54.6 (C-9'), 39.2 (C-10'), 21.1 (C-11'), 39.8 (C-12'), 42.4 (C-13'), 56.0 (C-14'), 23.8 (C-15'), 28.2 (C-16'), 56.1 (C-17'), 12.0 (C-18'), 17.8 (C-19'), 35.7 (C-20'), 18.6 (C-21'), 36.1 (C-22'), 24.1 (C-23'), 39.5 (C-24'), 28.0 (C-25'), 22.5 (C-26'), 22.8 (C-27'). *Phenyl ring*: 135.0 (*ipso*-a), 129.6 (CH phenyl-a), 135.2 (*ipso*-b), 129.5 (CH phenyl-b).

HRMS (APCI): m/z [MH⁺] calcd for C₆₀H₈₇O₄: 871.6604; found: 871.6671.

Funding Information

Financial support was provided by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Scholarship # 294665 granted to M.C.M.T.), the Facultad de Química-UNAM (PAIP-5000-9063), and the Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-IN212417).

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611484>.

References

- (1) (a) Banerji, J.; Chatterjee, A. *Indian J. Chem.* **1973**, *11*, 1056. (b) Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Dufresne, G.; Inoue, M.; Christie, N.; Schmidt, K. M.; Doubek, D. L. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1509.
- (2) (a) Owades, J. L. *Experientia* **1950**, *6*, 258. (b) Mosettig, E.; Scheer, I. J. *Org. Chem.* **1952**, *17*, 764. (c) Crabbe, P.; Zderic, J. A. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1961**, *70*, 403.
- (3) For reviews, see: (a) Sarker, S.; Nahar, L. *Steroid Dimers. Chemistry and Applications in Drug Design and Delivery*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, **2012**. (b) Li, Y.; Ray-Dias, J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 283. (c) Nahar, L.; Sarker, S. D.; Turner, A. B. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1349.
- (4) Guthrie, J. P.; Cossar, J.; Darson, B. A. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2456.
- (5) (a) Joachimiak, R.; Paryzek, Z. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2004**, *49*, 127. (b) Chattopadhyay, P.; Pandey, P. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8620.
- (6) (a) Janout, V.; Lanier, M.; Regen, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1573. (b) Janout, V.; Staina, I. V.; Bandyopadhyay, P.; Regen, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9926.
- (7) Fournier, D.; Poirier, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 693.
- (8) (a) Todorovic, N. M.; Stefanovic, M.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Makler, M. T.; Solaja, B. A. *Steroids* **1996**, *61*, 688. (b) Opsenica, D.; Pocsfalvi, G.; Juranic, Z.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Kyle, D. E.; Milhous, W. K.; Solaja, B. A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3274.
- (9) Iglesias-Arteaga, M. A.; Morzycki, J. W. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Vol. 72; Knölker, H.-J., Ed.; Academic Press: London, **2013**.
- (10) (a) Czajkowska-Szczykowska, D.; Rodríguez-Molina, B.; Magaña-Vergara, N. E.; Santillan, R.; Morzycki, J. W.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9970. (b) Pérez-Estrada, S.; Rodríguez-Molina, B.; Xiao, L.; Santillan, R.; Jiménez-Osés, G.; Houk, K. N.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2175. (c) Mayorquín-Torres, M. C.; Colin-Molina, A.; Pérez-Estrada, S.; Galano, A.; Rodríguez-Molina, B.; Iglesias-Arteaga, M. A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3768.
- (11) (a) Alarcón-Manjarrez, C.; Arcos-Ramos, R.; Flores-Álamo, M.; Iglesias Arteaga, M. A. *Steroids* **2016**, *109*, 66. (b) Ramos-Enríquez, M. A.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Steroids* **2017**, *128*, 46. (c) Valdez-García, R. M.; Alarcón-Manjarrez, C.; Arcos-Ramos, R.; Flores-Álamo, M.; Iglesias Arteaga, M. A. *ARKIVOC* **2018**, (iv), 13. (d) Ramos-Enríquez, M. A.; Raróvá, L.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Steroids* **2018**, *140*, 58.
- (12) Vazquez-Labra, P.; Galano, A.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *ARKIVOC* **2013**, (iv), 107.
- (13) Chochrek, P.; Wicha, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2534.
- (14) For X-ray data and discussion see Supporting Information.
- (15) Fei, X.-S.; Tian, W.-S.; Chen, Q.-Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1139.

Synthesis, Characterization, and Solid State Dynamic Studies of a Hydrogen Bond-Hindered Steroidal Molecular Rotor with a Flexible Axis

Martha C. Mayorquín-Torres,[†] Abraham Colin-Molina,[‡] Salvador Pérez-Estrada,[§] Annia Galano,^{*,||} Braulio Rodríguez-Molina,^{*,‡,||} and Martín A. Iglesias-Arteaga^{*,†,||}

[†]Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, México

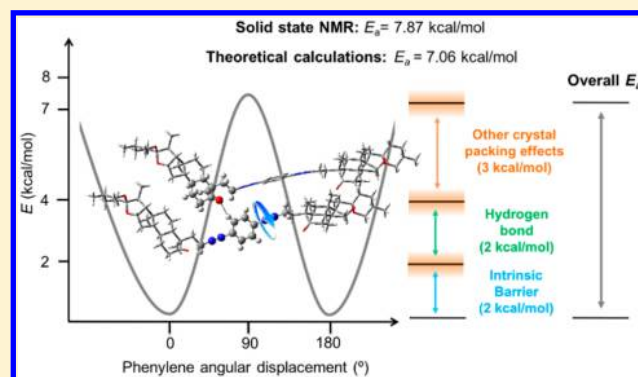
[‡]Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, México

[§]Department of Chemistry and Biochemistry, University of California, Los Angeles, California 90095, United States

^{||}Departamento de Química, División de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco No.186, C.P.09340 Ciudad de México, México

Supporting Information

ABSTRACT: A novel steroid molecular rotor was obtained in four steps from the naturally occurring spirostane sapogenin diosgenin. The structural and dynamic characterization was carried out by solution NMR, VT X-ray diffraction, solid state ¹³C CPMAS, and solid state ²H NMR experiments. They allowed the identification of a fast dynamic process with a frequency of 14 MHz at room temperature, featuring a barrier to rotation $E_a = 7.87$ kcal mol⁻¹. The gathered experimental evidence indicated the presence of a hydrogen bond that becomes stronger as the temperature lowers. This interaction was characterized using theoretical calculations, based on topological analyses of the electronic density and energies. In addition, combining theoretical calculations with experimental measurements, it was possible to propose a partition to E_a (~8 kcal/mol) into three contributions, that are the cost of the intrinsic rotation (~2 kcal/mol), the hydrogen bond interaction (~2 kcal/mol), and the packing effects (~2–3 kcal/mol). The findings from the present work highlight the relevance of the individual components in the function of molecular machines in the solid state.



INTRODUCTION

Steroid dimers constitute a developing field in which an increasing number of linear or cyclic dimers has been either isolated from different living organisms or designed and synthesized to develop tailored physical, biological, or chemical properties.¹ Some of these dimers are formed through spacer-connected monomers that, to the best of our knowledge, contain an intact steroid skeleton.²

The design of molecular scaffolds is particularly attractive for the synthesis of molecular machines^{3,4} and in particular for crystalline Steroid Molecular Rotors (SMR), in which the rigidity of the steroidal framework can be used to induce the crystallization of the molecules, while the spacer between the monomers can be appropriately modified to accommodate small rotating groups. The resulting SMR follow a wheel-and-axle design and have been the focus of recent reports.⁵ This class of rotors have shown exciting internal motion in the solid state, prompting us to explore new structural modifications that can change the behavior so far observed.

The SMR so far reported consist of two steroid frameworks that together constitute the stator (fragment with less degrees of freedom), linked to substituted or nonsubstituted 1,4-diethynylphenylenes, that act as the rotators (rotating fragments). Most of these compounds have been obtained following procedures that involve the addition of an ethynyl moiety to carbonyl functions, a group that can reside in different positions of the steroid framework, and the subsequent coupling of the free alkyne with 1,4-diiodobenzene derivatives, leading to the desired SMR. In those rotors, the 1,4-diethynylphenylene moiety is attached to the surrounding rigid steroids. Additional structural transformations have led to macrocyclic dimers of increased rigidity, minimizing the steroidal degrees of freedom upon crystallization (Figure 1).

As a part of our ongoing program for the development of steroid-based crystalline systems,^{5,6} we have become interested

Received: January 16, 2018

Published: March 5, 2018

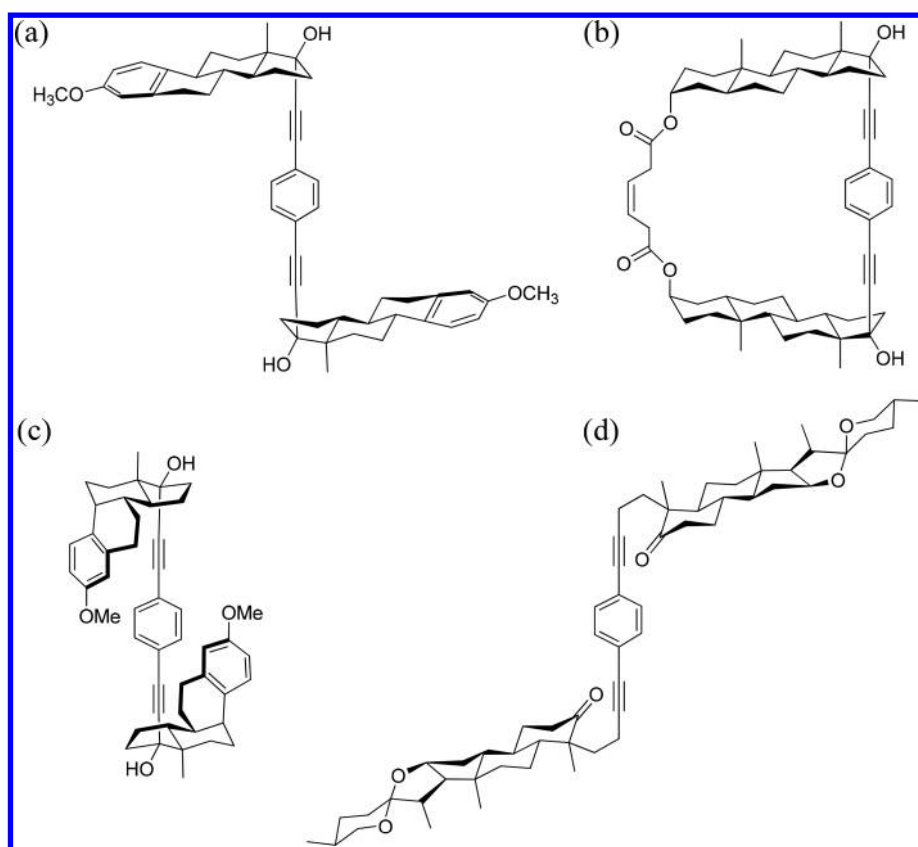
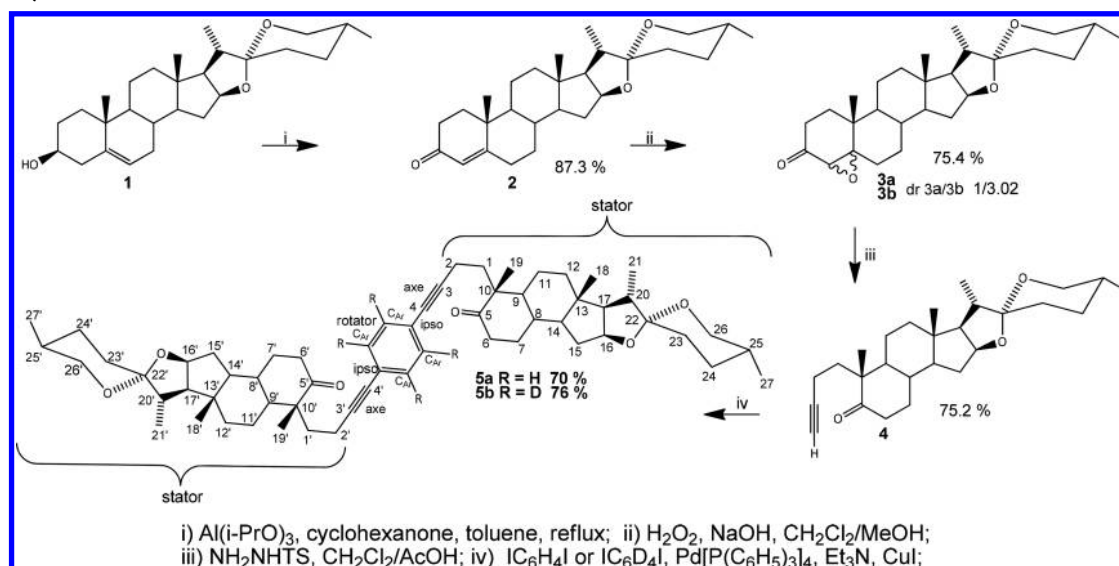


Figure 1. Some previously described SMR (a–c)⁵ and (d) the herein studied compound.

Scheme 1. Synthesis of SMR 5a and 5b



in SMR with more flexible structures, which in turn may show interesting physical properties. Herein we report the synthesis, characterization, and solid state dynamic studies of the novel SMR **5**, featuring a 1,4-phenylene rotator in which the surrounding ethynyl groups are attached to the secosteroid stator through aliphatic $\text{CH}_2\text{--CH}_2$ fragments, endowing additional flexibility to the axis. This is an apparently small but significant structural change of the steroidal skeleton. It acts synergistically, with the embedded carbonyl group, to modulate the thermally activated rotational process. Such a process is

very fast at room temperature, as detailed by the variable temperature X-ray single crystal experiments, ^{13}C NMR CPMAS and VT solid state ^2H NMR studies herein discussed.

RESULTS AND DISCUSSION

The alkyne **4** was obtained through a three-step sequence that included (i) Oppenauer oxidation of diosgenin (**1**), (ii) $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ epoxidation of the α,β -unsaturated ketone **2** to produce a 1/3.02 mixture of the known epimeric epoxides (**3a**) and (**3b**)⁷ that resisted all attempts at separation and (iii)

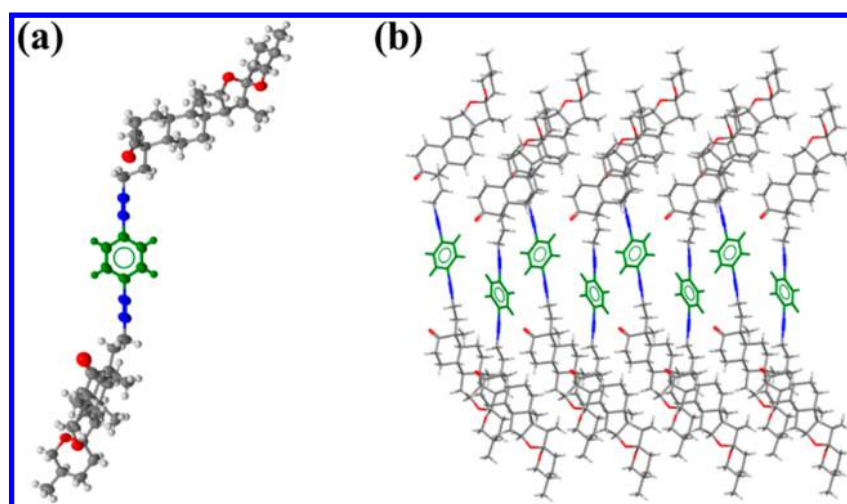


Figure 2. (a) Molecular structure (ellipsoids drawn at 30% probability) and (b) crystal packing of compound **5a**.

Eschenmoser-Tanabe fragmentation of the mixture of the epoxides **3 α** and **3 β** . Sonogashira coupling of **4** with 1,4-diiodobenzene or 1,4-diiodobenzene- D_4 afforded the dimers **5a** or **5b**, respectively (Scheme 1).

Solid State Characterization. *Single Crystal X-ray Studies.* At all explored temperatures [293(2) K – 100(2) K] the structure of compound **5a** was solved in the monoclinic system with space group $C2$. The significant crystallographic parameters are compiled in Table S1.

Given the chirality of the steroidal stator, the asymmetric unit comprises one entire molecule ($Z' = 1$); that is, all the atoms in the structure are crystallographically nonequivalent. The molecular structure revealed that the two stator halves show an anti conformation, leading the molecule to adopt the shape of a distorted “S”, most likely due to the flexible methylene linkages (Figure 2a). The crystal packing of **5a** resembles the array of a lipid bilayer, with neighboring molecules stacking together forming a stepladder, leaving the 1,4-diethynylphenylene component relatively isolated in the middle. While the ethynyl fragments in all molecules lie in almost parallel planes slightly displaced one from each other, each phenylene group in neighboring molecules are almost perpendicular to each other (Figure 2b).

Since no crystallographic disorder was observed at any of the studied temperatures, it was not possible to extract conclusive evidence of rotational motion in the central benzene ring. Nevertheless, the thermal ellipsoids of the 1,4-diethynylphenylene moiety at 293(2) K, when compared to that of the experiment at 100(2) K, showed significant elongations in the orthogonal direction to the 1,4-diethynyl axis (Figure 3). This evidences an oscillation and/or vibration of the aromatic ring at room temperature in a preferred direction, that is minimized at lower temperatures.

A detailed inspection of the crystal array, revealed a close contact between the central aromatic ring of a rotor and a neighboring carbonyl group. This interaction has been recognized as an archetype of the weak hydrogen bond.⁸ In this bond, the C_{Ar} -H fragment should be considered as the donor and the $C=O$ group as the acceptor (Figure 4). The distance between the hydrogen and the oxygen atoms at room temperature is 2.50 Å, which is substantially shorter than the sum of their van der Waals radii (2.61 Å).⁹ Moreover, the observed C–H...O angle of 151.6° is consistent with the mean

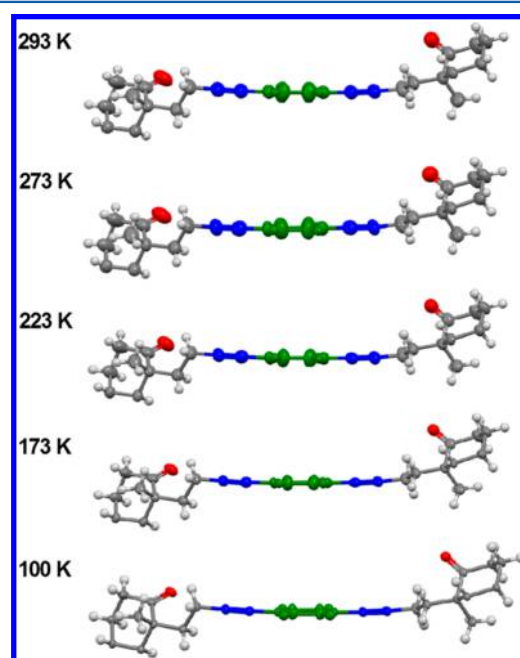


Figure 3. Lateral view and comparison between the structures of **5a** obtained at room (top) and lower temperatures, highlighting the elongation of the ellipsoids (drawn at 30% probability).

value of this interaction (152°), as described in a detailed manner by Taylor.¹⁰

More importantly, the X-ray data of a single crystal collected between 293 and 100 K made possible to determine that the distance between the aromatic hydrogen and the oxygen atoms is shortened at lower temperatures, while the angle of the interaction changes marginally (Table 1). The shortened distances suggests that the weak interaction becomes stronger at lower temperatures and might play an important role in the solid-state dynamics.

Phase Purity (PXRD) and Thermal Stability (DSC and TGA). Bearing in mind the structure of compound **5a**, it seemed possible that during the crystallization process the two steroids of the stator could adopt numerous conformations one respective to the other, possibly yielding multiple crystal arrays. To rule out the presence of other crystal phases within a larger sample, powder X-ray diffraction analysis was carried out. This

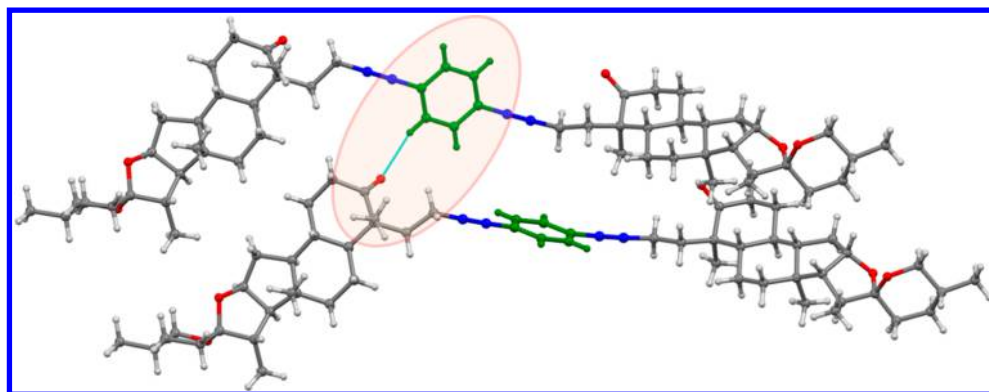


Figure 4. Weak CH...O=C hydrogen bond between the central aromatic ring and a neighboring carbonyl group of an adjacent rotor in compound **5a**.

Table 1. Distances and Angles the CH...O=C Interaction in **5a** at Different Temperatures

temperature (K)	distance CH...O donor-acceptor (Å)	distance CH...O=C hydrogen-acceptor (Å)	C-H...O angle donor-hydrogen-acceptor (deg)
293 K	3.342	2.50	151.6
273 K	3.344	2.51	149.28
223 K	3.313	2.46	150.71
173 K	3.306	2.44	151.38
100 K	3.283	2.41	152.18

analysis yielded an excellent match between the experimental diffraction pattern, collected between 4 and 70 ($2\theta^\circ$), and the calculated one obtained from the single crystal diffraction studies, corroborating the sample homogeneity (Figure S1).

Complementarily, the thermal stability of this crystal array at high temperatures was evaluated using differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetric analysis (TGA). The calorimetry studies indicated that the solid does not contain solvent molecules in the crystal lattice and is highly stable because no phase transitions were observed upon heating from room temperature up to 227.3 °C, where the onset of a large endothermic transition was observed, reaching a peak at 232.0 °C. This endotherm was assigned to the melting point of compound **5a**. The thermogravimetric analysis did not show any loss of weight from room temperature to 300 °C. Above this temperature, the sample steadily loses weight that was attributed to sample decomposition, in agreement with a noticeable exothermic transition in the DSC trace (Figure S2).

Spectroscopic Characterization: ^{13}C NMR in Solution and ^{13}C NMR CPMAS. To gain more information for the ^{13}C CPMAS experiments, the assignment of all the ^{13}C NMR signals from the experiment in CDCl_3 solutions of **5a** and **5b** was carried out (vide infra experimental part). The most salient ^{13}C chemical shifts of the SMR are collected in Table 2. In addition to the signals associated with the steroid cores and the methyl groups, those that characterize the spirostanoic side chains of both stators (C-16 C-16', C-22 C-22', and C-26 C-26'), and the downfield signals of the 1,4-diethynylphenylene moiety (C-3 C-3', C-4 C-4', 2xC-*ipso* and C_{Ar}), can be easily recognized. As expected, a small triplet associated with the C_{Ar} -D coupling was observed in the deuterated compound **5b**.

Subsequently, the crystalline sample of compound **5a** was submitted to $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ cross-polarization magic-angle spinning experiments (CPMAS) at 293 K (Figure 5). The sharp signals in the ^{13}C CPMAS experiment at room temperature are in excellent agreement with the data provided by solution NMR and X-ray studies; that is, most of the crystallographically

Table 2. Selected ^{13}C NMR Signals of the SMR **5a** and **5b**

signals	^{13}C NMR (CDCl_3)		^{13}C NMR CPMAS
	5a	5b	5a
C-3 C-3'	92.1	92.1	91.9, 90.3
C-4 C-4'	80.4	80.3	81.0, 79.6
C-5 C-5'	214.3	214.3	213.6, 212.6
C-10 C10'	50.5	50.7	50.3, 49.9
C-11 C-11'	21.4	21.3	21.2
C-13 C-13'	40.5	40.5	40.9, 40.5
C-14 C-14'	55.6	55.6	54.7, 54.4
C-16 C-16'	80.4	80.4	80.1
C-17 C-17'	62.0	62.0	62.9, 61.8
C-22 C-22'	109.3	109.2	107.9
C-26 C-26'	66.8	66.8	64.5
C_{ipso} $\text{C}_{\text{-ipso}}$	123.1	122.9	123.0, 122.6
C_{Ar}	131.2	130.8 ($t, J_{\text{C-D}} = 25$ Hz)	131.1

nonequivalent carbon atom of the structure ($Z' = 1$) were observable in the spectrum, and the chemical shifts showed a good agreement. For instance, two signals at 213.6 (C-5) ppm and 212.6 ppm (C-5') were observed in the carbonyl region, in stark contrast to solution ^{13}C NMR, where only one signal at 214.3 ppm represents the two carbonyl atoms (C-5 and C-5') that become equivalent due to the rapid tumbling of the molecule (Table 2). The fact that some nonequivalent atom pairs were observed as single signals in the ^{13}C CPMAS spectrum (i.e., C-16 and C-16' at 80.1 ppm or C-22 and C-22' at 107.9 ppm) could be explained by the moderate resolution obtained in the 7.05 T magnet, which despite the high crystallinity of the sample is not high enough to distinguish between some atom pairs.

Even considering the modest resolution, four signals were expected in the aromatic region but only one intense peak was observed at 131.1 ppm. The presence of only one signal could be the result of two options: (1) the chemical shifts of the four aromatic CH carbon atoms are coincidentally isochronous which is improbable or (2) a fast, dynamic process takes place,

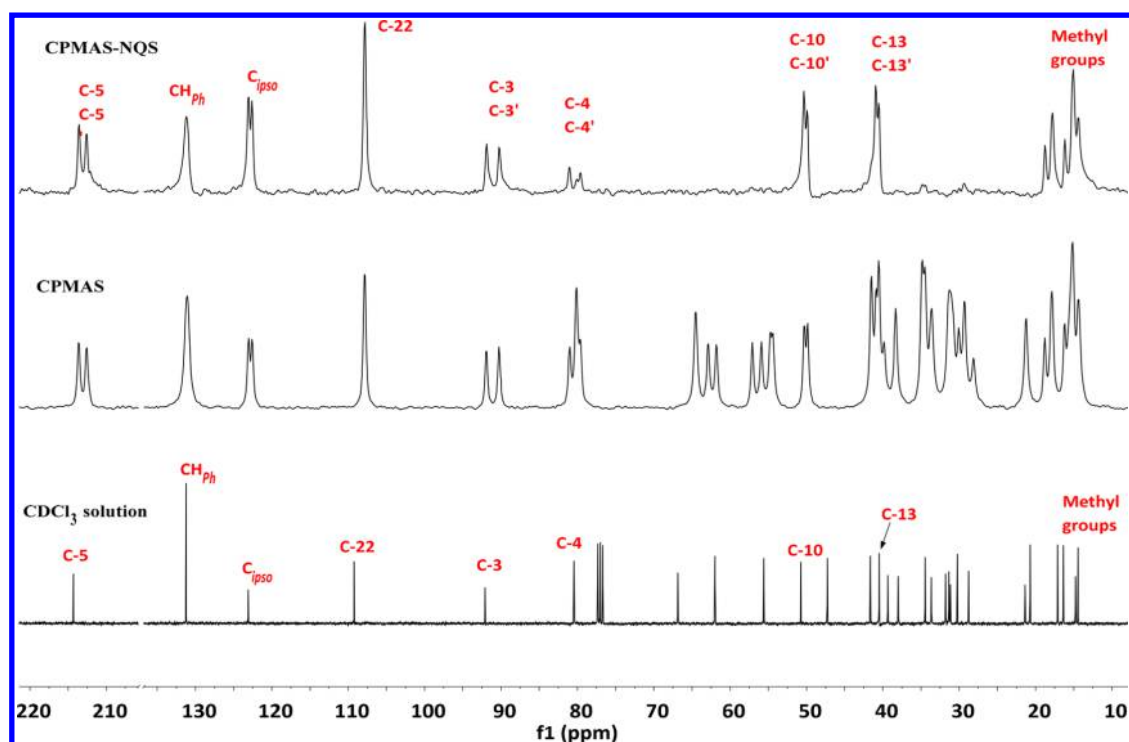


Figure 5. ^{13}C NMR spectra of compound **5a** at 295 K.

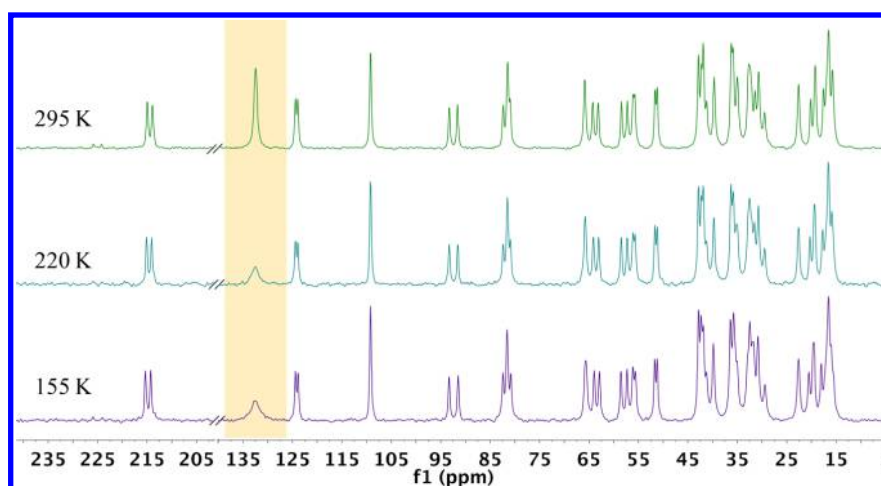


Figure 6. Variable temperature ^{13}C CPMAS spectra of **5a**.

and thus the carbon atoms become equivalent. If the first option is true, CPMAS could not shed more light upon the matter, unless access to a stronger magnetic field could be secured.

The second option was explored using the dipolar-dephasing version of the ^{13}C CPMAS-NQS. This strategy has been used before to discriminate between protonated and quaternary carbon atoms, making easier the assignment of complex spectra.¹⁴ This experiment removes the signals of the protonated carbon atoms, mainly $-\text{CH}$ and $-\text{CH}_2$, but highly mobile groups (i.e., methyl groups) are not drastically affected by the pulse sequence, so their signals remain unchanged in the spectrum. In the case of compound **5a**, if the central phenylene is rotating, the signal at ca. 131 ppm should not be affected by this experiment. Gratifyingly, the NQS spectrum (Figure 5) showed not only the chemical shifts assigned to the quaternary carbons and the methyl groups but also those assigned to the

aromatic carbons, suggesting that the phenylene is indeed experiencing fast intramolecular motion, as postulated above.

After the initial results, it became evident that additional experiments were needed to gather more information about the dynamic process. Typically, dynamic processes with frequencies occurring within 10^1 to 10^4 Hz can be characterized by ^{13}C CPMAS coalescence experiments and subsequent line shape analysis. Considering that the chemical exchange of the compound **5a** was fast at room temperature, it seemed possible that low temperature experiments could cause the splitting of the signals. An additional advantage for these experiments is that due to the aliphatic architecture of this SMR, the NMR spectrum only contains signals of the central 1,4-phenylene in the aromatic region. When ^{13}C CPMAS experiments between 295 and 155 K were carried out, only a significantly broadened line shape of the aromatic signals was observed. Such change indicates that the frequency of the motion has been lowered,

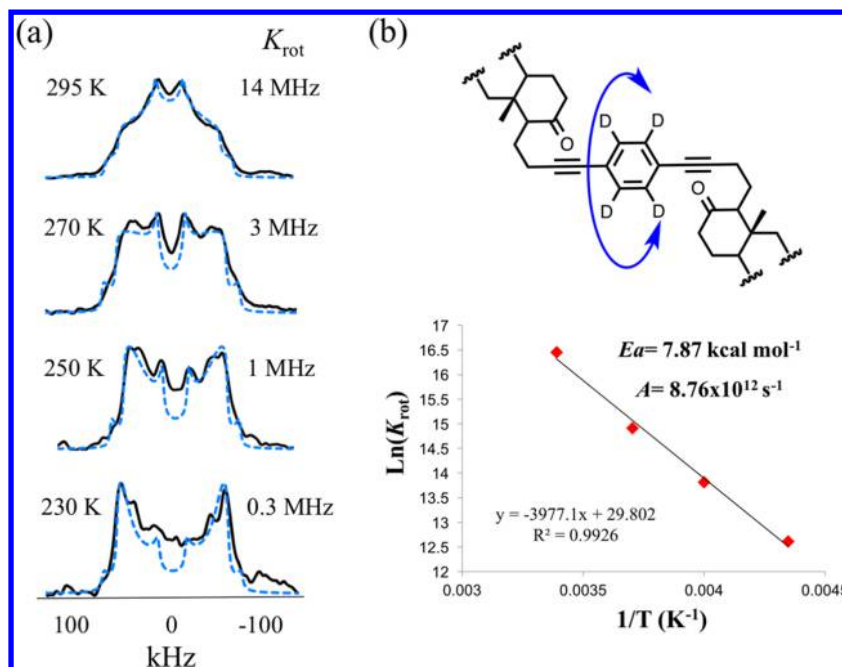


Figure 7. (a) Experimental (solid line) and calculated (dashed line) deuterium line shapes of compound **5b**, with the corresponding temperatures and rotational frequencies. (b) The resulting Arrhenius plot, activation energy to rotation E_a , the pre-exponential factor A and the corresponding linear regression formulas.

but unfortunately, the lowest temperature achievable in the spectrometer was not enough to split the signals (Figure 6). This suggested that the chemical exchange is beyond the time scale of this technique; a fact that was confirmed by using solid state ^2H NMR, as described in the following section.

Solid State Deuterium NMR Dynamics Using Spin Echo. Deuterium produces very wide NMR signals in the solid-state due to its quadrupolar coupling. Despite this, the ^2H spin echo is an excellent technique to explore solid state dynamics because it can accurately describe molecular motions in the range of $10^4 - 10^8$ Hz.¹¹ Deuterated crystalline samples that do not undergo motion or are in the slow exchange ($<10^4$ Hz), show a line shape known as Pake pattern, which is characterized by two singularities separated by 132 kHz, resulting from the two allowed spin transitions ($-1, 0, 1$).¹²

On the other hand, if the fragment is involved in any motion between 10^4 Hz and 10^8 Hz (intermediate exchange), the resulting spectrum at any given temperature would be represented by a line shape that can be fitted to a characteristic rotational frequency (k_{rot}). Such fitting would allow the extraction of the rotational activation energy of the process using an Arrhenius plot of $\ln(k_{\text{rot}})$ versus $1/T$ (K).

Lastly, if the intramolecular motion reaches rotational frequencies faster than 10^8 Hz (fast exchange), such a dynamic process is beyond the detection limit of this technique and shows a characteristic line shape that does not change any further. In addition, the C–D bond is very sensitive to the surroundings of the mobile fragment; therefore, it can be used to determine the geometry of the possible motion [i.e., distinction of the rotation of phenylene groups (C_2 , 180° jumps), methyl groups (C_3 , 120° jumps), or other mobile fragments with higher point-group symmetry (C_4 or C_6)].

As reported in the synthesis section, the rotor with the deuterated benzene ring **5b** was readily obtained starting from 1,4-diisobenzene- d_4 . To obtain the corresponding ^2H spectra, a crystalline sample of the deuterated derivative **5b** was prepared

and characterized as done for **5a**. Notably, the line shape obtained at room temperature clearly reflects that the deuterated phenylene experiences 180° jumps in the fast exchange range (Figure 7, panels a and b). Such high rotational frequency is indeed surprising, and it was considered unusual in steroidal rotors. Only a couple of SMR have reached the MHz frequency, considered as the result of privileged crystalline arrays.^{5a} Consequently, a set of VT experiments was carried out to verify if the rotational process can be slowed and unveil the nature of this motion.

When a set of VT ^2H experiments was carried out, a change in the line shape was observed, as expected when dealing with a thermally activated rotational process. The line shapes between 295 and 230 K could be reasonably fitted using a single rotational process undergoing a 180° rotation. At even lower temperatures, some small features in the line shapes were observed, suggesting an additional dynamic process (Figure S3).

It may be considered that those singularities at the lower temperatures could come from additional trajectories that overlap with the phenylene rotation. These additional vibrational components might be attributed to the oscillation and/or additional bending modes of the flexible moiety, which includes the phenylene rotor, the alkyne axes, together with the C-1—C-2 and C-1'—C-2' fragments of the steroidal stator. This possible vibrational mode could also be present at higher temperatures, but it was not detectable because it is probably masked by the fast and prevailing 180° rotation of the 1,4-diethynylphenylene moiety.

From an Arrhenius plot of $\ln(K_{\text{rot}})$ against $1/T$, it was possible to extract an activation energy of $7.87 \text{ kcal mol}^{-1}$ for the rotation of the phenylene in **5a** and a pre-exponential factor $A = 8.76 \times 10^{12} \text{ s}^{-1}$ (Figure 7). The value of A agrees well with that expected for the inertial rotation of a phenylene.¹³ Given that the rotation frequency of **5a** at room temperature lays in the MHz regime, it was surprising that the calculated E_a was

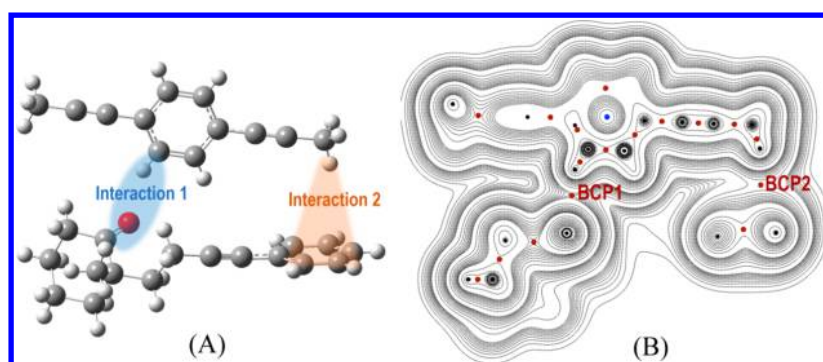


Figure 8. (A) Main interactions, (B) density contour map, and bond critical points (BCP).

higher than the $7.19 \text{ kcal mol}^{-1}$ reported in a previous SMR, with rotations in the kHz regime at room temperature.^{5b} Therefore, it was considered that the relatively high barrier to rotation in **5a** could be due to the restricting effect of the $\text{CH}\cdots\text{O}=\text{C}$ hydrogen bond,¹⁴ given that this interaction has been previously estimated to have a strength of 3 kcal mol^{-1} .¹⁵ In other words, the attractive nature of this interaction could raise the activation barrier to rotation in this molecule, even though the rotation at room temperature is 14 MHz.

These experimental data prompted us to estimate the nature and the contribution of this intermolecular interaction by means of theoretical calculations.

Theoretical Characterization of the Hydrogen Bond.

According to IUPAC recommendations, “The hydrogen bond is an attractive interaction between a hydrogen atom from a molecule or a molecular fragment $\text{X}-\text{H}$ in which X is more electronegative than H, and an atom or a group of atoms in the same or a different molecule, in which there is evidence of bond formation”.¹⁶ In the same work, it was mentioned that one of the characteristics of hydrogen bonds is the presence of a bond critical point between H and Y. Thus, topological analyses of the electronic charge density, $\rho(r)$, were performed to characterize the hydrogen bondlike interaction between the $\text{C}=\text{O}$ group and the $\text{C}=\text{O}$ group. The associated bond critical point (BCP) was found (BCP1, Figure 8), which confirms the proposed interaction.

In addition, another BCP was also found (BCP2, Figure 8), which corresponds to an $\text{H}-\pi$ interaction. The values of $\rho(r)$ and its Laplacian, $\nabla^2\rho(r)$, for the geometries experimentally identified at each investigated temperature, are reported in Table 3. The values of $\nabla^2\rho(r)$ are negative at both BCPs, indicating that the electronic charge density is concentrated in the space region between the interacting molecules. In addition, the values of $\rho(r)$ and $\nabla^2\rho(r)$ at the BCPs clearly show that the $\text{H}-\pi$ interaction is significantly weaker than the hydrogen

Table 3. Values of the Electronic Charge Density, $\rho(r)$, and its Laplacian, $\nabla^2\rho(r)$, at Different Temperatures

T (K)	BCP1		BCP2	
	ρ	L	ρ	L
293	0.00773	-0.00688	0.00260	-0.00175
273	0.00759	-0.00671	0.00280	-0.00187
223	0.00833	-0.00748	0.00283	-0.00189
173	0.00867	-0.00779	0.00298	-0.00197
100	0.00915	-0.00834	0.00308	-0.00203

bondlike interaction between the $\text{C}=\text{O}$ group and the $\text{C}=\text{O}$ group.

A linear correlation was also found between the $\rho(r)$ values and the temperature (Figure 9), which clearly shows that the

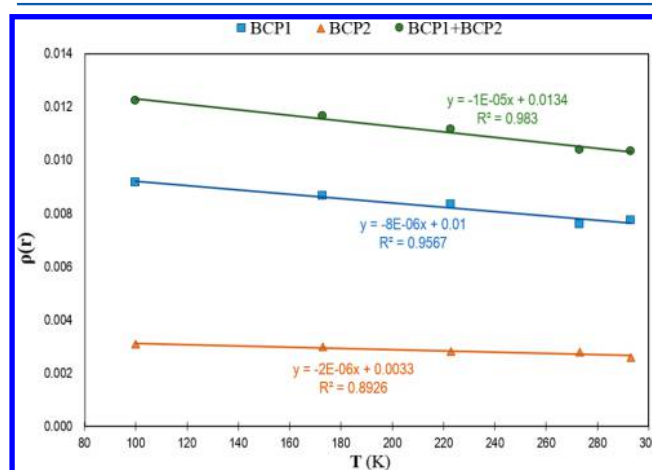


Figure 9. Electronic charge density, $\rho(r)$, at the bond critical points (BCP) vs temperature. Each linear correlation includes the corresponding linear regression formulas.

interactions get stronger as the temperature decreases. Since the values of $\rho(r)$ quantitatively measure the electronic charge concentration in the internuclear region, the values of $\rho(r)$ are a direct indicator of the interaction strength.¹⁷ Interestingly, the linear regression coefficient (R^2) is larger for the $\rho(r)$ of BCP1 than for BCP2 (0.96 and 0.89, respectively). Moreover, when considering these two BCP together, the R^2 value becomes even higher (0.98). This might be taken as evidence that the importance of BCP1 on the interactions between adjacent molecular rotors is larger than that of BCP2, albeit the role of the $\text{H}-\pi$ interaction is not negligible. In the three cases (considering BCP1, BCP2, and BCP1+BCP2), the value of $\rho(r)$ increases 15–16% as the temperatures goes from 293 to 100 K, which is significant.

A different approach was also explored to characterize the attractive interactions between adjacent rotors. It consisted of estimating the electronic stabilization energy (ΔE) associated with such interaction. To that purpose, the ΔE values were calculated as the difference between the energy of the molecular complex (E^{AB}) and that of the separated fragments (E^{A} and E^{B}):

$$\Delta E = (E^{\text{A}} + E^{\text{B}}) - E^{\text{AB}}$$

The obtained results, when considering both the reduced and the complete models are shown in Figure 10.

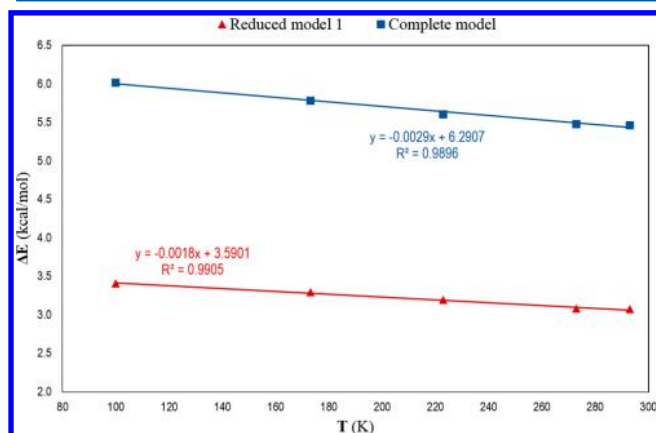


Figure 10. Interaction energy (ΔE) vs temperature. Each linear correlation includes the corresponding linear regression formulas.

In the case of ΔE , the linear relationship with the temperature is also clear (the R^2 value is 0.99, regardless of the used model). In addition, the trends shown in Figure 10 are consistent with those from the topological analyses (i.e., the interaction between adjacent fragments become stronger as the temperature decreases).

The finding that the stabilization energy is larger for the complete model can be explained by the likely dispersion interactions between the side chains in both rotors. Therefore, albeit the hydrogen bondlike interaction between the CAr–H fragment and the C=O group is predicted to be the strongest one, other weaker but still significant interactions also contribute to the packed arrangements of the molecular rotors.

To validate the proposed contribution of the HB, calculations at M06-2X/6-311+G(d,p) level of theory were performed for a model system that is a fragment of the rotor investigated here, but only with the CH \cdots O=C interaction (see Figure S9B). From this calculation, the energy associated with the HB is 2.3 kcal/mol. This is in good agreement with that proposed by Scheiner,¹⁵ the difference (0.7 kcal/mol) is below the chemical accuracy (1 kcal/mol) and also below the uncertainties inherent to both theoretical calculations. The structural differences between the Scheiner model and ours seem to be only of minor importance based on the fact that the investigated HB is essentially local in nature. However, to obtain a more reliable value for the system under investigation here, the HB interaction energy (E_{HB}) was recalculated to eliminate basis sets superposition errors (BSSE). Although the most common way to do so is to use counterpoise (CP) corrections, there are numerous reports suggesting that CP overcorrects the BSSE.^{18–22} Therefore, extrapolations to complete basis sets (ECBS) have been performed instead. To that purpose, correlated consisting Dunning's basis sets (cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ, and cc-pV5Z) were used, and the extrapolations were performed using the Koppler-type²³ expression. The extrapolated value was found to be 1.7 kcal/mol.

In addition, other approaches were also used to estimate HB interaction energies. It was estimated according to (a) Espinosa's approach, which is based on QTAIM, specifically on the dependence of E_{HB} on the local potential energy (V): $E_{\text{HB}} = 0.5 V$.²⁴ (b) Another approach based on V recently

proposed by Afonin et al.: $E_{\text{HB}} = 0.27 - 0.45 V$.²⁵ (c) The NMR approach, based on the relationship between E_{HB} and the chemical shift ($\Delta\delta$) of the H-bonded proton. $E_{\text{HB}} = \Delta\delta + 0.4$.²⁵

The values obtained for E_{HB} were 1.4, 1.2, and 1.7 kcal/mol for approaches (a–c, respectively). The latter being in excellent agreement with the CBS extrapolated value, which is assumed to be the most accurate one. It was recently proposed that CH \cdots O=C HB interactions are expected to have E_{HB} values in the -3 to -1 kcal/mol range.²⁵ The E_{HB} corresponding to the case studied here is within that range, regardless of the approach used to estimate it. Moreover, considering the data obtained for E_{HB} with the different used approaches, it can be proposed that the energy of the HB interaction, in this case, is around 2 kcal/mol.

Theoretical Calculations of the Activation Energy to Rotation E_a . On the basis of the results presented in the previous section, among other intermolecular interactions, the hydrogen bond involving the C=O group has a significant effect over the rotating fragment. In other words, the dispersion interactions between side chains are not expected to hinder the rotation of the phenylene fragment, and the effect of the surrounding H- π interaction on this is expected to be very small.

Furthermore, to evaluate the different contributions to the rotation barrier, the associated electronic energy surface was explored. To that purpose, the dihedral angle in the reduced model was scanned, using 10° steps, starting from the X-ray molecular structure as the minimum energy conformation. It was found that the angle at which the maximum energy is reached is about 100° , which is in good agreement with the 2-fold model, where the maximum energy is expected to be near 90° (Figure 11). With the use of the maximum energy value,

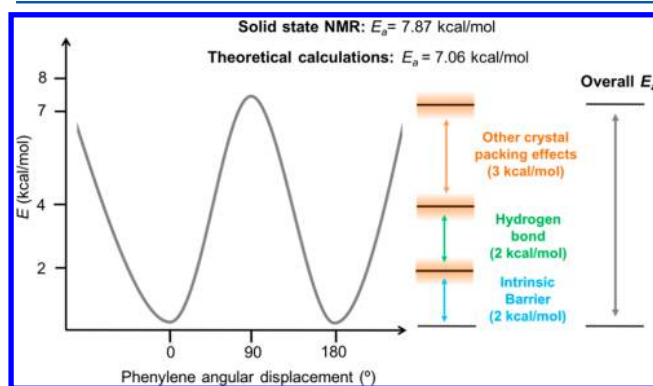


Figure 11. Schematic representation of the energy partition of the 2-fold (180° jumps) rotational potential of compound 5a: intrinsic barrier to rotation (2 kcal mol $^{-1}$), CH \cdots O=C hydrogen bond (2 kcal mol $^{-1}$) and packing effects (2–3 kcal mol $^{-1}$). The colored bars indicate the uncertainty inherent to the theoretical calculations and represent approximately 1 kcal mol $^{-1}$.

the electronic barrier was estimated for a single rotor and for the complete model (Figure S9). In the isolated rotor, it is only 1.95 kcal/mol, while in the complete model the calculated barrier is 7.06 kcal/mol. The latter value is in complete agreement with the E_a value obtained from the solid-state NMR data (7.87 kcal/mol).

Accordingly, an energy partition can be proposed, where at least three contributions can be identified (Figure 11): (i) The intrinsic component, which according to the calculations performed for the isolated rotor is about 2 kcal/mol. (ii) The

energy cost of breaking the hydrogen bond (HB) interaction, about 2 kcal/mol. (iii) Additional packing effects, responsible for the difference between (i) + (ii) and the barrier of the complete model [i.e., 7 kcal/mol – (2 + 2) kcal/mol \approx 3 kcal/mol].

However, (iii) could be higher considering that the experimental activation energy is about 1 kcal/mol higher than the calculated one. Thus, in the studied SMR, the contributions from the packing effects are expected to be about 3 to 4 kcal/mol.

CONCLUSIONS

The design, synthesis, and spectroscopic characterization of the crystalline SMR **5** was carried out. X-ray diffraction studies ran between 293 and 100 K corroborated that the crystal array is stable at low temperatures. Additional solid state ^2H NMR experiments revealed that, at room temperature, the deuterated analog of compound **5** (**5b**) undergoes very fast 180° rotations at 14 MHz frequency. This unusually high frequency was attributed to the flexibility of the alkyne axis, which is linked to the secosteroid stator through an $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ moiety.

The activation energy of $E_a = 7.87 \text{ kcal mol}^{-1}$ found for this rotational process is significantly influenced by a nonconventional intermolecular hydrogen bond, which hinders the motion of the rotating fragment. The observed hydrogen bond interaction between adjacent rotors was characterized using theoretical calculations. The relationship with the temperature was confirmed using topological analyses.

Combining theoretical calculations with experimental measurements, it was possible to propose a partition of E_a into three contributions. They are the cost of the intrinsic rotation (~ 2 kcal/mol), the hydrogen bond interaction (~ 3 kcal/mol), and the packing effects ($\sim 2-3$ kcal/mol).

Additional features of the ^2H line shapes noticed below 230 K could be attributed to vibrational components or further angular trajectories of the flexible moiety that includes the phenylene rotator, the alkyne axes, together with the C-1—C-2 and C-1'—C-2' fragments of the steroidal stator. This small oscillation mode could not be fully described, and it might be present at higher temperatures but is not measurable because it is masked by the fast and dominant 2-fold rotation of the 1,4-diethynylphenylene moiety.

In summary, the amalgamation of the structural flexibility and the effect of a $\text{CH}\cdots\text{O}=\text{C}$ hydrogen bond modulates the rotational motion of this novel SMR. The inclusion of structural modifications to this SMR that might shed light on the dynamic behavior of this kind of rotor are currently underway.

EXPERIMENTAL SECTION

Synthesis and Characterization. General Conditions. Reactions were monitored by TLC on Alugram SIL G/UV254 plates from Macherey-Nagel. Chromatographic plates were sprayed with a 1% solution of vanillin in 50% HClO_4 and heated until color developed. Melting points were measured on a Melt-Temp II apparatus and are uncorrected. NMR spectra were recorded in CDCl_3 solutions in a Varian INOVA 400 MHz spectrometer using the solvent signal as references. NMR signal assignments were carried out with the aid of a combination of 1D and 2D NMR techniques that included ^1H , ^{13}C , $^1\text{H}-^1\text{H}$ correlated spectroscopy (COSY), nuclear overhauser effect spectroscopy (NOESY), heteronuclear single quantum correlation (HSQC), and heteronuclear multiple bond correlation (HMBC). All 2D NMR spectra were recorded using the standard pulse sequences and parameters recommended by the manufacturer and were

processed employing the MestreNova NMR processing program (see <http://mestrelab.com/>). Mass spectra were registered in a Jeol, AccuTOF JMS-T100LC spectrometer using the electron spray ionization with time-of-flight technique and in the MStation JMS-700 spectrometer using the fast atom bombardment with quadrupole mass analyzer.

(25R)-Spirost-4-en-3-one (**2**). Diosgenin (**1**) (9.95 g, 24 mmol mmol) and cyclohexanone (20 mL) were dissolved in toluene (160 mL), and 10 mL of the solvent were distilled off. Aluminum isopropoxide (1.47 g) was added, and the mixture was refluxed for 3 h, poured into a solution of sodium tartrate (10 g in 200 mL of water), stirred for 20 min, and filtered. The organic layer was washed with water (3 \times 50 mL), dried (anh. Na_2SO_4), and evaporated. Chromatographic purification afforded the desired α,β -unsaturated ketone **2** (8.63 g, 20.95 mmol, 87.3%). Mp: 189.1–190.6 $^\circ\text{C}$ (from ethyl acetate/hexane). Lit.:²⁶ 186–188 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.38 (ddd, $J = 8.8, 7.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.45 (ddd, $J = 11.4, 4.9, 2.0$ Hz, 1H), 3.34 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.77 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100.52 MHz): δ 33.6 C-1, 33.9 C-2, 199.4 C-3, 123.9, C-4, 171.1 C-5, 32.7 C-6, 32.1 C-7, 34.1 C-8, 53.7 C-9, 38.6 C-10, 20.7 C-11, 39.6 C-12, 40.3 C-13, 55.6 C-14, 31.6 C-15, 80.7 C-16, 61.9 C-17, 16.3 C-18, 17.33 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.7 C-24, 30.2 C-25, 67.0 C-26, 17.1 C-27.

(25R)-4,5-Epoxy-5 α -spirostan-3-one (**3a**) and (25R)-4,5-epoxy-5 β -spirostan-3-one (**3b**) methanol (100 mL) 10% p/v NaOH solution (5.6 mL) and 30% H_2O_2 (11.2 mL) were added in this order to a solution of the α,β -unsaturated ketone **2** (8.2522 g, 20.0 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL), and the resulting mixture was stirred for 72 h at room temperature. Water was added, and the solvent was evaporated until a copious precipitate was produced. The solid was filtered, washed with water, and dried in the filter. Crystallization from hexane ethyl acetate afforded 6.46 g (75.4%) of a 1/3.02 mixture of the known epimeric epoxides (**3a**) and (**3b**)⁷ that resisted all attempts at separation and was used in the next step without further purification or separation. DR was calculated by relative integration of the signals of H-4 in each epimer. Assignment of the NMR signals for each epimer in the mixture was based on our previously reported data for a series of spirostan sapogenins^{27a} and epimeric 4,5-epoxy-steroids.^{27b}

(25R)-4,5-Epoxy-5 α -spirostan-3-one (**3a**) and (25R)-4,5-epoxy-5 β -spirostan-3-one (**3b**) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 4.38 (ddd, $J = 8.6, 7.5, 6.3$ Hz, H-16 **3a** and **3b**), 3.46 (ddd, $J = 11.0, 4.5, 2.1$ Hz, H-26 eq. **3a** and **3b**), 3.35 (m, 1H, H-26 ax. **3a** and **3b**), 3.02 (s, H-4 β , **3a**), 2.96 (s, H4 α , **3b**), 1.15 (s, H-19 **3b**), 1.06 (s, H-19 **3a**), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, H-27 **3a**), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, H-27 **3b**), 0.78 (m H-18 **3a** and **3b**, H-21 **3a** and **3b**)

(25R)-4,5-Epoxy-5 α -spirostan-3-one (**3a**) ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.53 MHz): δ 29.1 C-1, 33.1 C-2, 206.9 C-3, 62.8 C-4, 70.0 C-5, 29.6 C-6, 29.1 C-7, 35.0 C-8, 50.7 C-9, 36.8 C-10, 21.2 C-11, 39.4 C-12, 40.4 C-13, 55.4 C-14, 31.7 C-15, 80.6 C-16, 62.1 C-17, 16.3 C-18, 16.5 C-19, 41.6 C-20, 14.4 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.8 C-24, 30.2 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27.

(25R)-4,5-Epoxy-5 β -spirostan-3-one (**3b**) ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.53 MHz): δ 26.1 C-1, 32.5 C-2, 206.7 C-3, 62.6 C-4, 70.2 C-5, 29.7 C-6, 30.5 C-7, 34.7 C-8, 46.5 C-9, 37.2 C-10, 21.3 C-11, 39.7 C-12, 40.6 C-13, 55.6 C-14, 31.7 C-15, 80.5 C-16, 62.0 C-17, 16.4 C-18, 19.0 C-19, 41.6 C-20, 14.4 C-21, 109.2 C-22, 31.3 C-23, 28.8 C-24, 30.2 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27.

(25R)-4,5-Secospirost-3-yn-5-one (**4**). *p*-Toluenesulfonyl hydrazide (1.024 g, 5.5 mmol, 1.1 equiv) was slowly added during 20 min to a solution of a mixture of the diastereomeric epoxides **3a** and **3b** (2.14 g, 5.0 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOH}$ 1/1 (80 mL), and the mixture was stirred for 2.5 h before pouring into saturated NaCl solution (150 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 \times 50 mL). The combined organic layers were washed with water (4 \times 50 mL), 10% aqueous NaHCO_3 (6 \times 50 mL), water (2 \times 20 mL), brine (20 mL); dried (anh. Na_2SO_4) and evaporated. The obtained syrup was purified in a column packed with silica gel (80 g) employing hexane/ethyl acetate 12/1 as eluent, to afford the alkyne **4** (1.55 g, 75.2%). Mp: 148.1–149.6 $^\circ\text{C}$ (from

ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.40 (ddd, $J = 8.6, 7.5, 6.3$ Hz, 1H, H-16 β), 3.46 (ddd, $J = 11.0, 4.6, 2.0$ Hz, 1H, H-26 equiv), 3.35 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 1H, H-26 ax.), 2.53 (td, $J = 14.4, 6.1$ Hz, 1H, H-6 ax.), 2.27 (ddd, $J = 14.7, 4.5, 2.1$ Hz, 1H, H-6 equiv), 2.10 (m, 2H, H-2), 1.92 (m, 1H, H-4), 1.09 (s, 3H, H-19), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-21), 0.83 (s, 3H, H-18), 0.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-27). ^{13}C NMR (100.52 MHz): δ 33.5 C-1, 13.7 C-2, 85.0 C-3, 68.0, C-4, 214.2 C-5, 38.0 C-6, 31.2 C-7, 34.5 C-8, 47.3 C-9, 50.7 C-10, 21.3 C-11, 39.3 C-12, 40.5 C-13, 55.6 C-14, 31.8 C-15, 80.4 C-16, 62.0 C-17, 16.4 C-18, 20.6 C-19, 41.6 C-20, 14.5 C-21, 109.2 C-22, 31.6 C-23, 28.8 C-24, 30.2 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 413.3056; found, 413.3064.

General Procedure for Sonogashira Coupling. 1,4-Diiodobenzene (165.0 mg, 0.5 mmol) or 1,4-diiodobenzene- D_4 (166.9 mg, 0.5 mmol), (25R)-4,5-secospirost-3-yn-5-one (**4**) (453.9 mg, 1.1 mmol), and triethylamine (2.5 mL)* were placed in a dry flask under sonication. After the addition of $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ (9.6 mg, 0.0083 mmol) and CuI (3.2 mg, 0.0166 mmol), the flask was purged three times with Ar under sonication and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Finally, the reaction mixture was filtered through a plug of silica gel employing ethyl acetate as eluent, and the solvent was removed in vacuo to produce the crude adduct that was purified in a chromatographic column packed with silica gel (30 g) employing hexane/ethyl acetate, 15/1 as eluent to afford the product **5a** or **5b**. *The reaction with the deuterated analog (1,4-diiodobenzene- D_4) was carried out in 4.5 mL of triethylamine

1',4'-Di((25R)-4,5-secospirost-3-yn-5-one-4-yl)-benzene (5a**).** Yield 316.0 mg, 0.35 mmol, 70%. Mp: 223.9–225.0 °C (from ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.25 (s, 4H, H-phenylene), 4.40 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 6.3$ Hz, 2H, H-16 and H-16'), 3.47 (ddd, $J = 10.6, 4.5, 2.0$ Hz, 2H, H-26 ax. H-26' ax.), 3.36 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 2H, H-26 eq. H-26' eq.), 2.54 (td, $J = 14.5, 6.1$ Hz, 2H, H-6 ax. H-6' ax.), 2.37 (ddd, $J = 15.5, 10.0, 5.4$ Hz, 2H, H-2a H-2a'), 2.29 (m, 1H, H-6 eq. H-6' eq.), 2.24 (m, 2H, H-2b H-2b'), 1.11 (s, 6H, H-19 H-19'), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H-21 H-21'), 0.84 (s, 6H, H-18 H-18'), 0.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H-27 H-27'). ^{13}C NMR (100.53 MHz): δ 33.7 C-1 C-1', 14.8 C-2 C-2', 92.1 C-3 C-3', 80.4 C-4 C-4', 214.3 C-5 C-5', 38.0 C-6 C-6', 31.2 C-7 C-7', 34.5 C-8 C-8', 47.3 C-9 C-9', 50.7 C-10 C-10', 21.4 C-11 C-11', 39.4 C-12 C-12', 40.5 C-13 C-13', 55.6 C-14 C-14', 31.8 C-15 C-15', 80.4 C-16 C-16', 62.0 C-17 C-17', 16.4 C-18 C-18', 20.7 C-19 C-19', 41.6 C-20 C-20', 14.5 C-21 C-21', 109.2 C-22 C-22', 31.4 C-23 C-23', 28.8 C-24 C-24', 30.2 C-25 C-25', 66.8 C-26 C-26', 17.1 C-27 C-27', 123.1 2x ipso phenylene, 131.2 4x CH phenylene. HRMS (FAB): calculated for $\text{C}_{60}\text{H}_{83}\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 899.6190; found, 899.6190.

1',4'-Di-((25R)-4,5-secospirost-3-yn-5-one-4-yl)-benzene- D_4 (5b**).** Yield 346.2 mg, (0.38 mmol, 76%). Mp: 226.6–227.4 °C (from ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.40 (ddd, $J = 8.5, 7.4, 6.3$ Hz, 2H, H-16 H-16'), 3.46 (ddd, $J = 11.1, 4.6, 2.0$ Hz, 2H, H-26 eq. H-26' eq.), 3.35 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 2H, H-26 ax. H-26' ax.), 2.54 (td, $J = 14.5, 6.1$ Hz, 2H, H-6 ax. H-6' ax.), 2.36 (ddd, $J = 15.5, 10.0, 5.4$ Hz, 2H, H-2a, and H-2a'), 2.30 (m, 2H, H-6 eq. and H-6' eq.), 2.27 (m, 2H, H-2b, and H-2b'), 1.11 (s, 6H, H-19 H-19'), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, H-21 H-21'), 0.83 (s, 6H, H-18 H-18'), 0.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H-27 H-27'). ^{13}C NMR (100.53 MHz): δ 33.6 C-1 C-1', 14.8 C-2 C-2', 92.1 C-3 C-3', 80.3 C-4 C-4', 214.3 C-5 C-5', 38.0 C-6 C-6', 31.1 C-7 C-7', 34.5 C-8 C-8', 47.3 C-9 C-9', 50.7 C-10 C-10', 21.4 C-11 C-11', 39.3 C-12 C-12', 40.5 C-13 C-13', 55.6 C-14 C-14', 31.8 C-15 C-15', 80.4 C-16 C-16', 62.0 C-17 C-17', 16.3 C-18 C-18', 20.7 C-19 C-19', 41.6 C-20 C-20', 14.4 C-21 C-21', 109.2 C-22 C-22', 31.3 C-23 C-23', 28.8 C-24 C-24', 30.2 C-25 C-25', 66.8 C-26 C-26', 17.1 C-27 C-27', 123.0 2x ipso phenylene, 131.1, 130.8. 130.6, 4 x CH phenylene. HRMS (FAB) calculated for $\text{C}_{60}\text{H}_{79}\text{D}_4\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 903.6441; found, 903.6438.

Solid State Studies. Crystal Growth and X-ray Diffraction. Single crystals of **5a** suitable for X-ray studies were grown by slow evaporation of ethyl acetate/hexane solutions in open vials. The resulting prisms were collected in a Bruker Apex-Duo with a D8 goniometer and APEX II detector using $\text{Mo K}\alpha$ radiation. To rule out crystallographic phase transitions at low temperature, a single crystal

specimen was fully collected at 293(2) K and at 100(2) K, and short collections (connectivity only) were verified at 273(2) K, at 223(2) K and at 223(2) K. The X-ray refinement of all the structures was carried out using direct methods using SHELXL.²⁸ All the non-hydrogen atoms were refined anisotropically, and the hydrogens were placed geometrically (Table S1, Figures S4 to S8).

Powder X-ray Diffraction Experiments. Powder X-ray diffraction data was taken from the same crystalline material before the solid-state NMR experiments and compared with the calculated data from the single crystal X-ray structure. The analyses of compound **5b** was carried out in a Panalytical XPERT-PRO using $\text{Cu K}\alpha_1 = 1.5406 \text{ \AA}$ radiation at room temperature. Data were collected at room temperature in the range of $2\theta = 5\text{--}55^\circ$ (step of 0.016° , step time 133–163 s).

Solid State NMR Samples. All solid state NMR spectra were recorded in a Bruker Avance 300 spectrometer.

Solid State ^{13}C CPMAS. The crystalline compound **5a** was packed in a 4 mm wide ZrO_2 rotor with a ceramic cap for variable temperature measurements. All the experiments were carried out under N_2 atmosphere. The solid-state NMR ^{13}C CPMAS spectra of **5a** were recorded at variable temperatures using a ^{13}C frequency of 75.47 MHz, with a ^1H broadband decoupler in a 4 mm broadband probe. The dipolar dephasing experiments used a spinning frequency of 10 kHz for the removal of spinning sidebands, and an optimized cross-polarization contact time of 5 ms was used.

Solid State ^2H NMR Experiments. The deuterated derivative **5b** was crystallized in the same conditions and solvent (ethyl acetate/hexane) described for **5a** and packed inside a glass rod surrounded by Teflon caps. Static wide-line deuterium NMR was carried out at variable temperatures in a spectrometer operating at 46 MHz.

Thermal Analysis (TGA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC). Calorimetry and thermogravimetric analysis were performed in a Netzsch instrument under nitrogen atmosphere. The crystalline sample of **5a** (3.354 mg) crystallized in hexane/ethyl acetate was analyzed using a heating ramp of $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

Line Shape Simulations. NMR spectra were simulated with the NMRWeblab program,²⁹ using the following parameters: QCC = 176 kHz, cone angle $\theta = 60^\circ$, and recycle delay = 50 μs . A line broadening of 4.0 and 2.5 MHz was applied for the simulated and experimental traces, respectively.

Theoretical Calculations. All the electronic calculations were performed with the Gaussian 09 package of programs.³⁰ For the analyses based on the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM),¹⁷ a reduced model was used (see Figure S9A) and the calculations were carried out with the M06-2X functional³¹ combined with the 6-311+G(d,p) basis set. Only single point calculations were performed in this case, and the wave functions were obtained for each structure at their experimental geometries. The M06-2X functional has been chosen because it performs well for thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions.³¹ For the estimation of the interaction energies, the two-layer ONIOM method³² was used for the complete model including two adjacent rotors (see Figure S9). The high level layer was treated at the same level of theory mentioned above, while the low level layer was computed using the semiempirical method PM6, which has been proven to be more accurate than other semiempirical methods, particularly in the prediction of the energies and geometries of hydrogen bonding (HB) interactions.³³

■ ASSOCIATED CONTENT

📄 Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.8b00134.

NMR spectra of all obtained compounds. Crystallographic data, thermogravimetric analysis and differential scanning calorimetry for compound **5a**, variable temperature ^2H spin echo experiments for compound **5b**, ORTEP plots of the **5a** crystal structure at various

temperatures, models used for theoretical calculations (PDF)

5a at 100 K (CIF)

5a at 293 K (CIF)

Reduced model data (TXT)

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: martin.iglesias@unam.mx. Tel: 52(55) 56223899, ext 44417. Fax: 52(55) 56223899.

*E-mail: brodriguez@iquimica.unam.mx. Tel: 52(55) 56224405.

*E-mail: agal@xanum.uam.mx. Tel: 52(55) 58044600, ext 4372.

ORCID

Annia Galano: 0000-0002-1470-3060

Braulio Rodríguez-Molina: 0000-0002-1851-9957

Martín A. Iglesias-Arteaga: 0000-0003-4764-7664

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge the financial support provided by The Faculty of Chemistry-UNAM (Grant PAIP-5000-9063), DGAPA-UNAM (Grant PAPIIT-IN212417), and CONACyT (Grant 238913). M.C.M.T. and A.C.M. thank CONACYT (Scholarships 294665 and 576483). Thanks are due to the UCLA Department of Chemistry and Biochemistry for solid state ²H NMR experiments. We thank the technical assistance from Dr. Carmen García-Gonzalez, Dr. Diego Martínez Otero (CCIQS), and M. C. Alejandra Nuñez Pineda (CCIQS). We thank Professor John Boulton for correcting the manuscript.

REFERENCES

- (1) Li, Y.; Dias, J. R. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 283–304. (b) Nahar, L.; Sarker, S. D.; Turner, A. B. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1349–1370. (c) Iglesias-Arteaga, M. A.; Morzycki, J. W. Cephalostatins and Ritterazines. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Elsevier: Amsterdam, 2013; Vol. 72, pp 153–279.
- (2) Nahar, L.; Sarker, S. D. *Steroid Dimers. Chemistry and Applications in Drug Design and Delivery*; John Wiley & Sons, Ltd., 2012.
- (3) In solution: (a) Kaleta, J.; Chen, J.; Bastien, G.; Dracinsky, M.; Masat, M.; Rogers, C. T.; Feringa, B. L.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10486–10498. (b) Aprahamian, I. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 97–99. (c) Conyard, J.; Stacko, P.; Chen, J.; McDonagh, S.; Hall, C. R.; Laptanok, S. P.; Browne, W. R.; Feringa, B. L.; Meech, S. R. *J. Phys. Chem. A* **2017**, *121*, 2138–2150.
- (4) In solid state: (a) Jiang, X.; O'Brien, Z. J.; Yang, S.; Lai, L. H.; Buenaflores, J.; Tan, C.; Khan, S.; Houk, K. N.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4650–4656. (b) Masuda, T.; Arase, J.; Inagaki, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohhara, T.; Nakao, A.; Momma, H.; Kwon, E.; Setaka, W. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 4392–4401. (c) Dron, P. I.; Zhao, K.; Kaleta, J.; Shen, Y.; Wen, J.; Shoemaker, R. K.; Rogers, C. T.; Michl, J. *Adv. Funct. Mater.* **2016**, *26*, 5718–5732.
- (5) (a) Rodríguez-Molina, B.; Farfán, N.; Romero, M.; Méndez-Stivalet, J. M.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7280–7283. (b) Czajkowska-Szczykowska, D.; Rodríguez-Molina, B.; Magaña-Vergara, N. E.; Santillan, R.; Morzycki, J. W.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9970–9978. (c) Pérez-Estrada, S.; Rodríguez-Molina, B.; Xiao, L.; Santillan, R.; Jiménez-Osés, G.; Houk, K. N.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2175–2178.
- (6) Alarcón-Manjarrez, C.; Arcos-Ramos, R.; Álamo, M. F.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Steroids* **2016**, *109*, 66–72.
- (7) Pabón, A.; Escobar, G.; Vargas, E.; Cruz, V.; Notario, R.; Blair, S.; Echeverri, F. *Molecules* **2013**, *18*, 3356–3378.
- (8) Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*; Oxford University Press: Great Britain, 2001.
- (9) Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
- (10) Taylor, R.; Kennard, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5063–5070.
- (11) Duer, M. J. *Introduction to Solid-State NMR Spectroscopy*; Blackwell: Oxford, 2004.
- (12) Wasylishen, R. E.; Ashbrook, S. E.; Wimperis, S. *NMR of Quadrupolar Nuclei in Solid Materials*; Wiley: Chichester, United Kingdom, 2012.
- (13) Kawski, A. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **1993**, *23*, 459–529.
- (14) Zhang, Q.-C.; Wu, F.-T.; Hao, H.-M.; Xu, H.; Zhao, H.-X.; Long, L.-S.; Huang, R.-B.; Zheng, L.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12602–12605.
- (15) Scheiner, S. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 16132–16141.
- (16) Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637–1641.
- (17) (a) Bader, R. F. W.; Essen, H. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 1943–1960. (b) Bader, R. F. W.; MacDougall, P. J.; Lau, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1594–1605.
- (18) Schwenke, D. W.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 2418–2426.
- (19) Hunt, S. W.; Leopold, K. R. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 5498–5506.
- (20) Valdés, H.; Sordo, J. A. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 3690–3701.
- (21) Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1203–1210.
- (22) Alvarez-Idaboy, J. R.; Galano, A. *Theor. Chem. Acc.* **2010**, *126*, 75–85.
- (23) Klopffer, W.; Bak, K. L.; Jørgensen, P.; Olsen, J.; Helgaker, T. *J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.* **1999**, *32*, R103–R130.
- (24) Espinosa, E.; Molins, E.; Lecomte, C. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *285*, 170–173.
- (25) Afonin, A. V.; Vashchenko, A. V.; Sigalov, M. V. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11199–11211.
- (26) Marker, R. E.; Tsukamoto, T.; Turner, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2525–2532.
- (27) (a) Iglesias-Arteaga, M. A.; Pérez Martínez, C. S.; Pérez-Gil, R.; Coll-Manchado, F. *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, 48–49. (b) Labra-Vázquez, P.; Galano, A.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Arkivoc* **2013**, *iv*, 107–125.
- (28) (a) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr.* **2015**, *C71*, 3–8. (b) Crystallographic data for compound 5a have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary material numbers CCDC 1573044 (293 K) and 1573045 (100 K). Copies of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK.
- (29) Macho, V.; Brombacher, L.; Spiess, H. W. *Appl. Magn. Reson.* **2001**, *20*, 405–432.
- (30) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö;

Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, revision B.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

(31) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.

(32) Dapprich, S.; Komáromi, I.; Byun, K. S.; Morokuma, K.; Frisch, M. J. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1999**, *461–462*, 1–21.

(33) Stewart, J. J. P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1173–1213.



An unexpected course of a palladium catalyzed three-component reaction leading to steroid chroman ketals



Martha C. Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga*

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 June 2017

Revised 14 July 2017

Accepted 24 July 2017

Available online 26 July 2017

Keywords:

Pd-catalyzed three-component reaction

Steroid chroman ketals

NMR

X-ray diffraction

ABSTRACT

A previously reported Pd-catalyzed MCR of 4-pentyn-1-ol derivatives with salicylaldehyde and methyl orthoformate follows an unexpected course when carried out with the 5 α - and 5 β -epimers of 4,5-seco-cholestan-5-ol, leading to chroman ketals. The homologation of the alkyne and the restriction of its conformational equilibrium trigger a drastically different reaction course.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

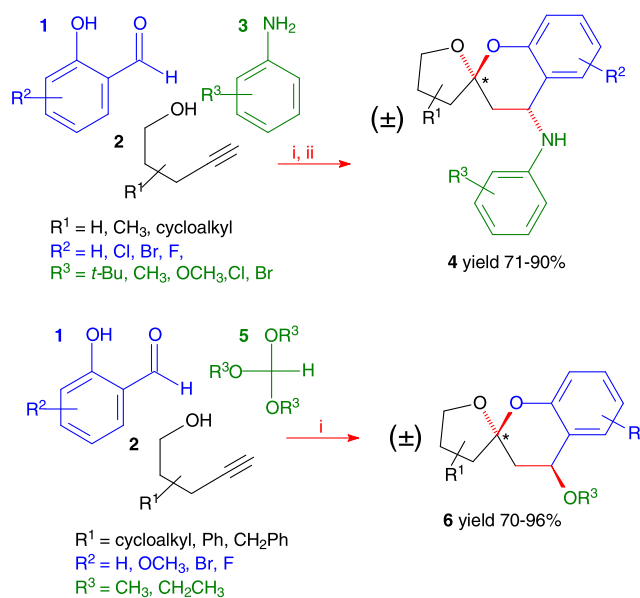
Multicomponent reactions (MCRs) are established as powerful tools in organic synthesis. The combination of a wide variety of starting materials allows the incorporation of a wide range of functional groups and substituents in single structures of increased complexity and diversity.¹

Barluenga and coworkers recently reported that a Pd(II)-catalyzed MCR combining derivatives of salicylaldehyde (**1**), 4-pentyn-1-ol (**2**), and aniline (**3**) led to an anomeric mixture of the chroman spiroketals **4** that after an equilibration step produced good to excellent yields of a single diastereomer. In the same report, when the anilines were substituted by alkyl orthoformates (**5**), high yields of a single anomer of the 4-alkoxy-chroman spiroketals (**6**) were obtained. Interestingly the reaction employing the alkyl orthoformates produced a single anomer, the equilibration step being unnecessary. In addition, the configuration obtained at C-4 is the opposite of that produced in the reaction with anilines (Scheme 1).²

We have recently described the synthesis of several benzannulated steroid spiroketals³; some of them exhibited interesting properties as radical scavengers.^{3b} This prompted us to set up procedures for the synthesis of steroid chroman spiroketals starting from the 5 α and 5 β epimers of 4,5-seco-cholestan-5-ol **7a** and **7b** and employing the above described MCRs, having in mind that both the configuration at C-5 and the presence of the C-19 methyl group in the β -side of the proposed enol ether intermediates **8a,b** may exert some control in the diastereoselectivity of the reaction (Scheme 2).

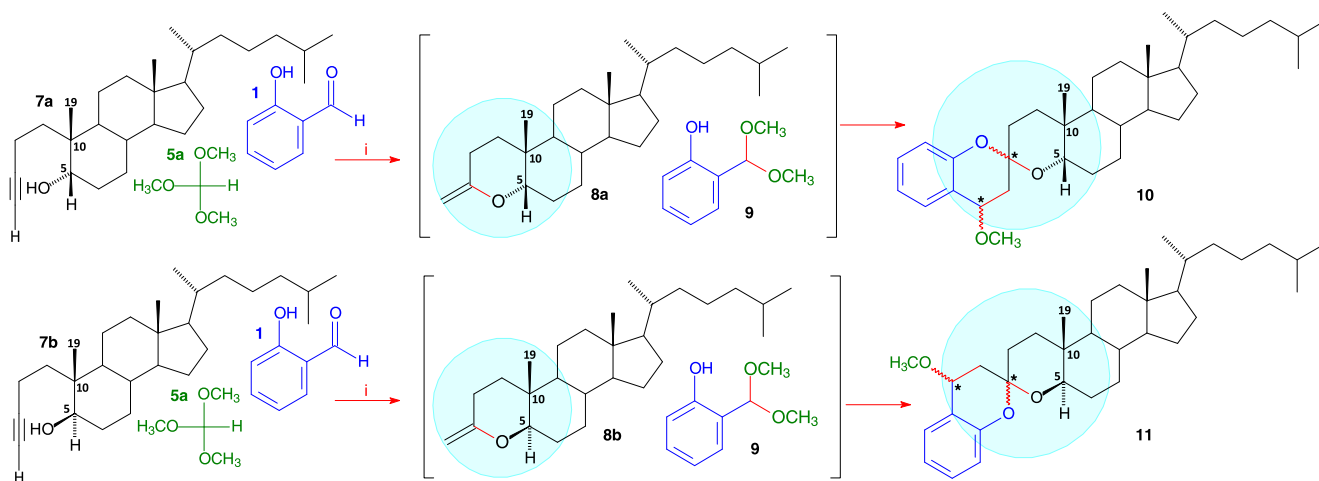
* Corresponding author.

E-mail address: martin.iglesias@unam.mx (M.A. Iglesias-Arteaga).



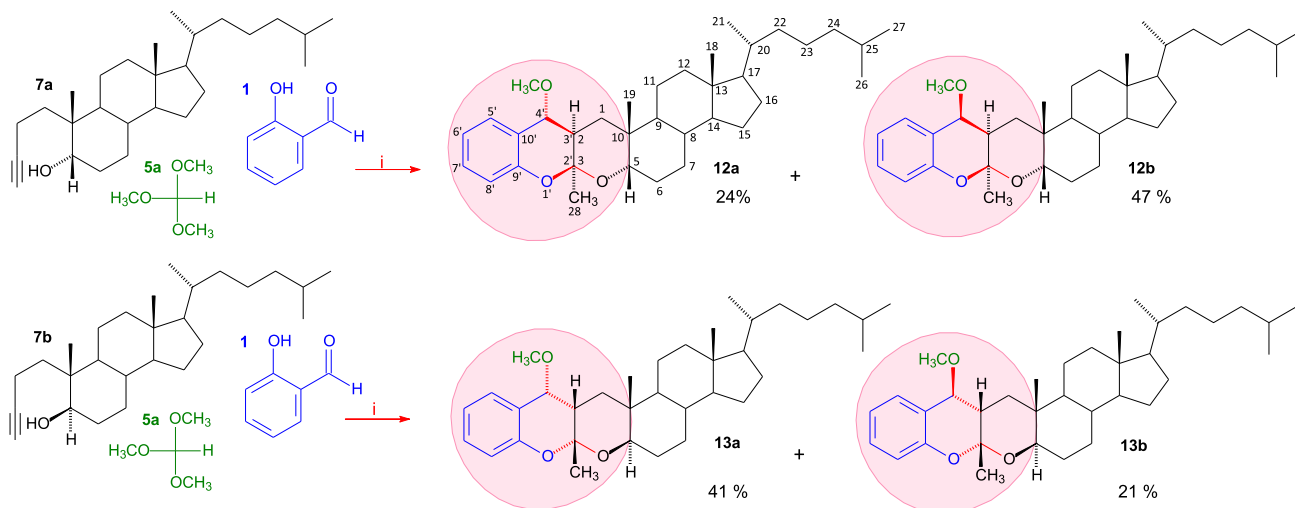
Scheme 1. MCRs synthesis of chroman spiroketals.

When our previously described 4,5-seco-cholestan-5 α -ol **7a**⁴ was treated in the same conditions described by Barluenga, the steroid chroman ketals **12a** and **12b** were obtained instead of the



i) $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ (5 mol %), CH_3CN -30 °C to rt

Scheme 2. Proposed synthesis of the steroid chroman spiroketals **10** and **11**.



i) $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ (5 mol %), CH_3CN -20 °C to rt

Scheme 3. Synthesis of the steroid chroman ketals **12a,b** and **13a,b**.

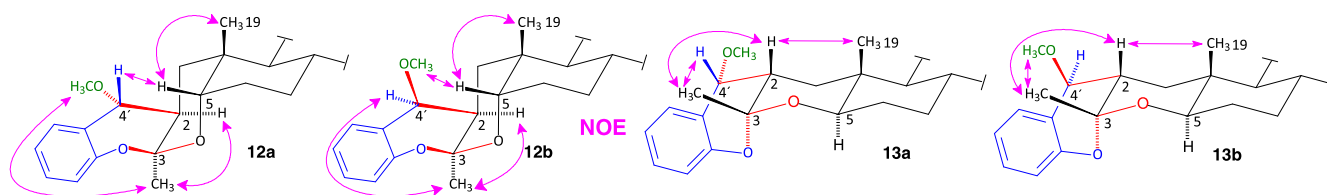


Fig. 1. Selected NOE correlations observed in the obtained compounds.

expected steroid chroman spiroketal **10**. Similarly, the reaction of the 5 β -epimer **7b**⁴ produced **13a** and **13b** instead of the expected spiroketal **11** (Scheme 3).

The characterization and assignment of the NMR signals of the obtained compounds were assisted by combined 1D and 2D NMR techniques that included ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC, ^1H - ^1H COSY and NOESY.⁵ The configurations of the new chiral centers at C-2, C-3 and C-4' in each compound can easily be established by observation of NOE effects (Fig. 1). Single crystal X-ray diffraction

corroborated the proposed structures and the configurations of the newly generated chiral centers (Fig. 2).⁶

The intermediacy of the endocyclic enol ethers **Va** and **Vb** becomes evident from the structure of the obtained compounds. This implies the initial production of a 6-membered exocyclic enol ether and its subsequent isomerization to the endocyclic regioisomer. In a reasonable pathway, an intramolecular 6-*exo*-dig hydroalkoxylation⁷ may lead to **8a** that undergoes Pd-catalyzed hydroalkoxylation with methanol released from the methyl

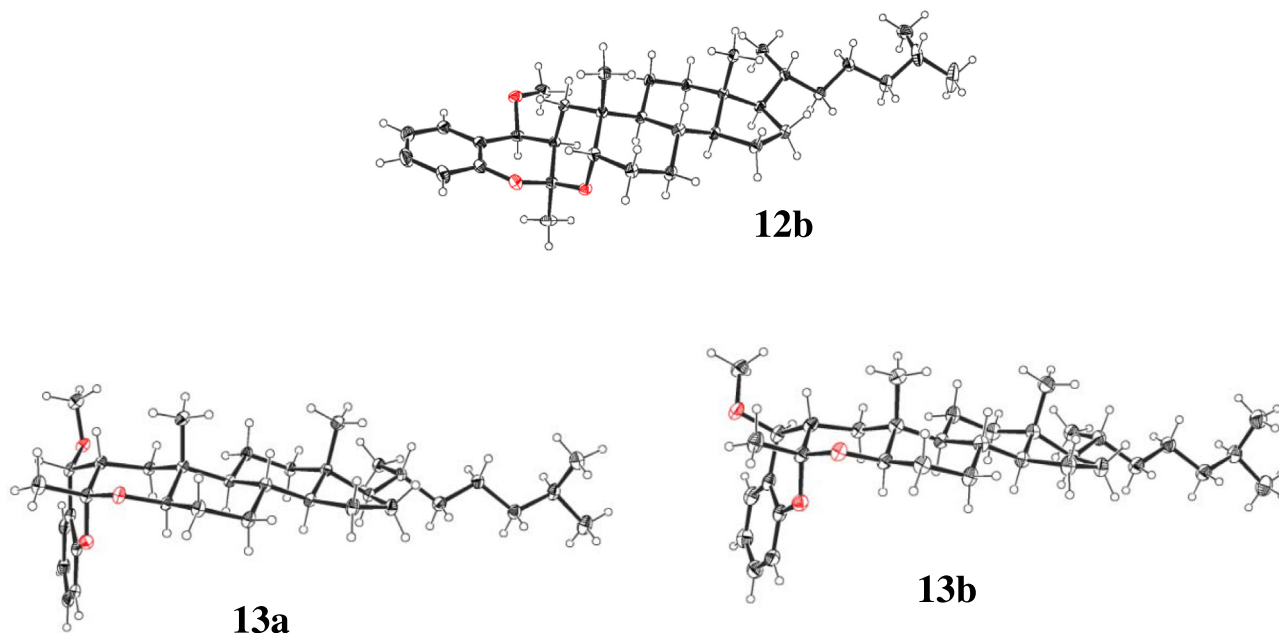
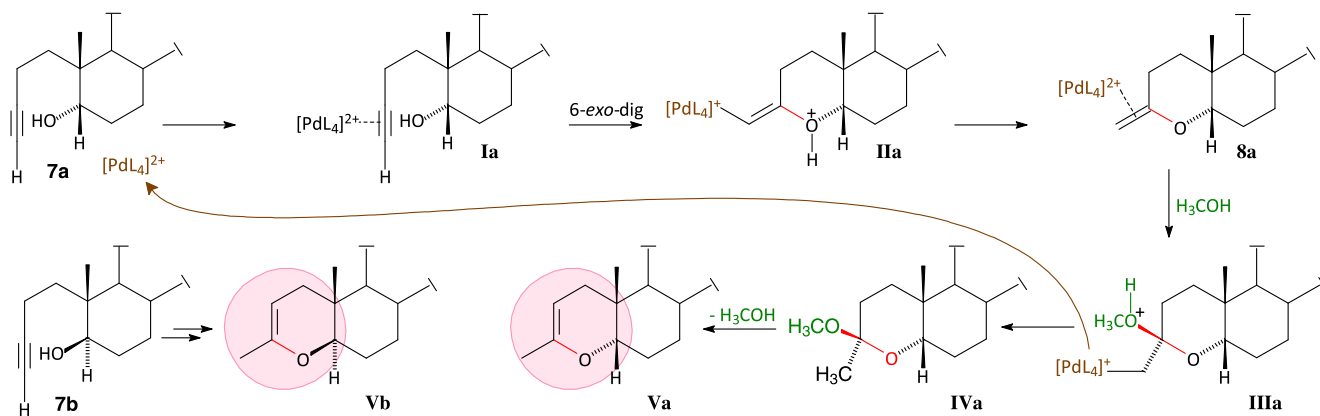
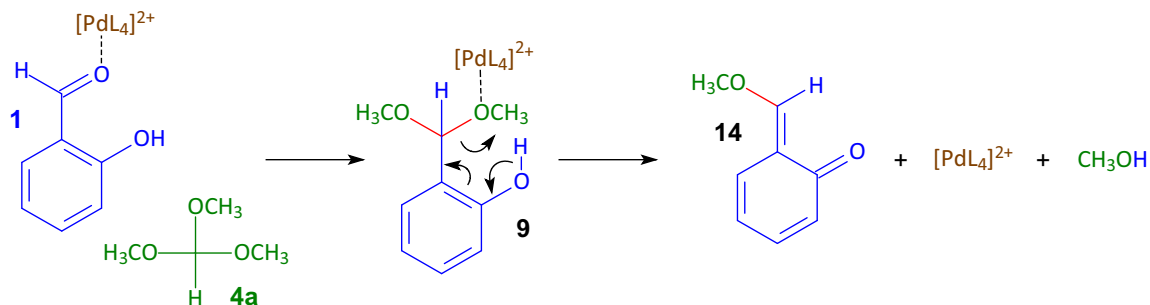


Fig. 2. Crystal structures of the steroid chroman ketals **12b**, **13a** and **13b** with the thermal ellipsoids drawn at 30% probability.



Scheme 4. Generation of the enol ether intermediates **Va** and **Vb**.

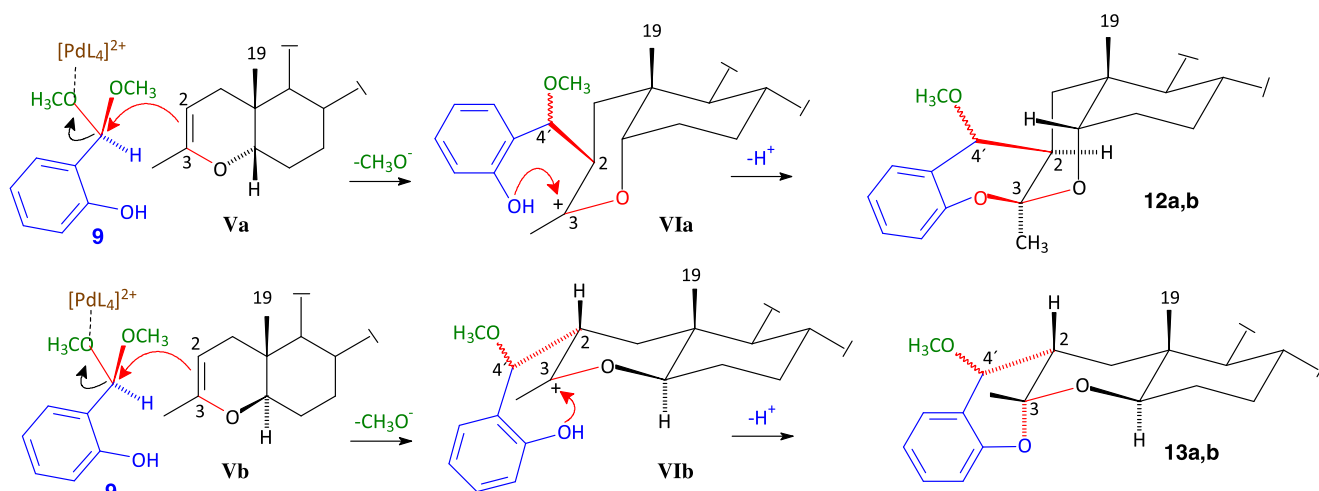


Scheme 5. Plausible generation of intermediates **9** and **14**.

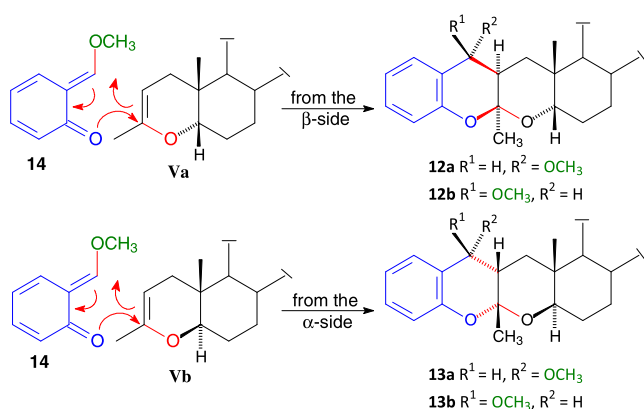
orthoester, leading to the methyl ketal **IVa**. Loss of methanol should lead to the endocyclic enol ether **Va**. A similar course can be claimed for the generation of **Vb** from **7b** (Scheme 4).

The palladium salt may act as Lewis acid, favoring the production of salicylaldehyde dimethyl ketal (**9**) that under the same conditions may evolve to the *ortho*-quinonemethide **14** (Scheme 5).⁸

At this point two different pathways can be claimed to justify the occurrence of the observed steroid chroman ketals. A stepwise pathway comprises the Pd(II)-catalyzed addition of the enol ether **Va** to salicylaldehyde dimethyl ketal (**9**) to produce **Vla**. Steric hindrance in the α -side of ring A of **Va** justifies the β -orientation of the new bond between C-2 and C-4'. Attack of the phenolic hydroxyl to



Scheme 6. The stepwise pathway.



Scheme 7. The [4+2] cycloaddition pathway.

C-3 from the β -side of **VIa** leads to the observed chroman ketals **12a** and **12b** in which the axial orientation of the phenolic oxygen attached to C-3 results in more stable anomers. A similar pathway in which the α -orientation of the new bond between C-2 and C-4' arises from the steric hindrance exerted by the C-19 methyl group in the β -side of ring A of **Vb** explains the occurrence of the ketals **13a** and **13b** and their configurations at C-2. Again the axial orientation of the phenolic oxygen attached to C-3 corresponds to the more stable anomer (Scheme 6).

In a second pathway, a [4+2] cycloaddition between the enol ethers **Va** or **Vb** and the *ortho*-quinonemethide⁸ (**14**) may lead to the observed compounds. Again, steric hindrance controls the direction of the approach and justifies the diastereoselective generation of the chiral centers at C-2 and C-3 (Scheme 7). The configuration at C-4' that bears the methoxy group arises from the endo/exo modes of the cycloadditions.

In an additional experiment, the palladium catalyzed reaction of 5-hexyn-1-ol with salicylaldehyde and methyl orthoformate produced a complex mixture of at least six inseparable compounds. This suggests that considering compounds **7a** and **7b** as derivatives of 5-hexyn-1-ol with restricted conformational equilibrium, such restriction also plays a crucial role in the outcome of the reaction.

Conclusions

We have found that the Pd catalyzed reactions of the 5α and 5β -epimers of 4,5-secocholestan-5-ol with salicylaldehyde and methyl

orthoformate follow a course that significantly differs from that reported by Barluenga and coworkers for the same reaction of 4-pentyn-1-ol derivatives. It seems convincing that the difference between the sizes of the alkynols combined with the restriction of conformational equilibrium of the alkyne moieties are enough to trigger a drastically different reaction pathway. This new three-component reaction opens a straightforward synthetic approach to chroman ketals. Experiments to explore the application of the reaction of conformational restricted derivatives of 5-hexyn-1-ol to the synthesis of naturally occurring chroman ketals and to explore the involved reaction mechanisms are in course of development.

Acknowledgements

The authors acknowledge the financial support provided by Dirección General de Asuntos del Personal Académico UNAM (Project DGAPA-IN212417) and the Faculty of Chemistry UNAM (PAIP-5000-9063). Thanks are due to CONACyT-México for the scholarship granted to M.C.M-T. We want to express our gratitude to Dr. John Boulton for proof reading the manuscript and for the useful comments.

A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.07.081>.

References

- (a) Zhu Jieping, Bienayme Hugues, eds. *Multicomponent Reactions*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2005;
(b) Dömling A, Wang W, Wang K. *Chem Rev*. 2012;112:3083–3185;
(c) Rotstein BH, Zaretsky S, Rai V, Yudin AK. *Chem Rev*. 2014;114:8323–8359;
(d) Sunderhaus JD, Martin SF. *Chem Eur J*. 2009;15:1300–1308;
(e) Biggs-Houck JE, Younai A, Shaw JT. *Curr Opin Chem Biol*. 2010;14:371–382;
(f) Ulaczyk-Lesanko A, Hall DG. *Curr Opin Chem Biol*. 2005;9:266–276.
- Barluenga J, Mendoza A, Rodríguez F, Fañanás JF. *Angew Chem Int Ed*. 2009;48:1644–1647.
- (a) Ramos-Enríquez MA, Iglesias-Arteaga MA. *Tetrahedron Lett*. 2014;55:3325–3327;
(b) Ramos-Enríquez MA, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J, Iglesias-Arteaga MA. *Steroids*. 2015;98:132–137;
(c) Mayorquín-Torres MC, Flores-Álamo M, Iglesias-Arteaga MA. *Tetrahedron Lett*. 2017;58:2073–2076.
- Alarcón-Manjarrez C, Arcos-Ramos R, Flores-Álamo M, Iglesias-Arteaga MA. *Steroids*. 2016;109:66–72.

5. **Supporting information** file contains the detailed experimental procedure, spectral data and copies of ^1H and ^{13}C NMR spectra of obtained compounds.
6. Crystallographic data have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary material numbers CCDC 1557661 (**12a**); CCDC 1557662 (**13a**) and CCDC 1557663 (**13b**). Copies of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.
7. (a) Utimoto K. *Pure Appl Chem.* 1983;55:1845–1852;
(b) Gabriele B, Salerno G, Fazio A, Pittelli R. *Tetrahedron.* 2003;59:6251–6259.
8. (a) Tanaka K, Hoshino Y, Honda K. *Tetrahedron Lett.* 2016;57:2448–2450;
(b) Miyazaki H, Honda K, Asami M, Inoue S. *J Org Chem.* 1999;64:9507–9511.



Synthesis of benzannulated steroid spiroketals by palladium-catalyzed spirocyclization of steroid alkynediols



Martha C. Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martin A. Iglesias-Arteaga*

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 March 2017

Revised 12 April 2017

Accepted 14 April 2017

Available online 17 April 2017

Keywords:

Steroid alkynediols

Palladium-catalyzed spirocyclization

Benzannulated steroid spiroketals

NMR

X-ray diffraction

ABSTRACT

Sonogashira coupling of 17 β -acetoxy-4,5-secoandrost-3-yn-5-one with 2-iodobenzyl alcohol, followed by NABH₄ reduction afforded two epimeric steroid alkynediols that after separation underwent palladium-catalyzed spirocyclization to produce the corresponding benzannulated steroid spiroketals. The hitherto unknown spiroketals were characterized their NMR spectra and the structures were confirmed by X-ray diffraction studies.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Spiroketals are widespread naturally occurring compounds that can be isolated from marine and terrestrial sources that include microbes, plants, fungi and insects. The growing pharmacological importance of compounds containing spiroketal assemblies has triggered an increased interest in their synthesis and chemical reactivity.¹ Benzannulated spiroketals constitute a more reduced subfamily that includes from simple compounds like the inactive terrienol (**1**)² or the inhibitor of the mouse liver monoamine-oxidase chaetoquadrin A (**2**)³ to structurally complex substances that have gained increased attention due to the wide spectrum of biological activities exhibited (Fig. 1).⁴

Despite the vast number of steroid spiroketals isolated from nature, that includes more than 150 spirostane sapogenins,⁵ hipuristanols,⁶ cephalostatins, ritterazines⁷ and many others, the only two naturally occurring *Benzannulated Steroid Spiroketals* (BSS) so far reported, are cephalostatins 5 (**6**) and 6 (**7**) (Fig. 1), that show strong inhibitory activity against murine P388 lymphocytic leukaemia cell line.^{7c}

Despite the interesting biological activity of benzannulated spiroketals, no systematic effort towards the synthesis of steroidal members of this family has been recorded. Consequently, the domain of BSS is reduced and data on their biological properties are minimal. To the best of our knowledge, our recently reported

spirochromenes **8a–c** and **9a–c** are the only six synthetic BSS so far described (Fig. 2).⁸ Compounds **8c** and **9c**, showed interesting properties as radical scavengers.^{8a}

This prompted us to setup synthetic procedures and characterization methodologies to initiate a project on the preparation and systematic screening of the biological activity of synthetic BSS.

Despite the poor regioselectivity that has been observed in several cases, palladium-catalyzed spirocyclization of alkynediols has established as a convenient alternative for the synthesis of diverse spiroketals.⁹ Herein we report on the synthesis and unambiguous characterization of two epimeric BSS by palladium-catalyzed spirocyclization of steroidal alkynediols.

Results and discussion

17 β -Acetoxy-4,5-secoandrost-3-yn-5-one (**12**) was obtained from testosterone acetate (**10**) via epoxidation followed by Eschenmoser-Tanabe fragmentation according our previously described protocol.¹⁰ Sonogashira coupling of **12** with 2-iodobenzyl alcohol led to the adduct **13** that on reduction with NaBH₄ in methanol afforded a 1/2.2 mixture of the epimeric alkynediols **14a** and **14b** (calculated by relative integration of H-5 in each epimer) (Scheme 1).

Treatment of acetonitrile solutions of the alkynediols **14a** or **14b** with 7.7 mol% of PdCl₂·(CH₃CN)₂ at room temperature afforded the corresponding spiroketals **15a** and **15b** in moderate yields (Scheme 2).

Assignments of the ¹H and ¹³C NMR signals and elucidation of the structures of the spiroketals **15a** and **15b** were carried out

* Corresponding author.

E-mail address: martin.iglesias@unam.mx (M.A. Iglesias-Arteaga).

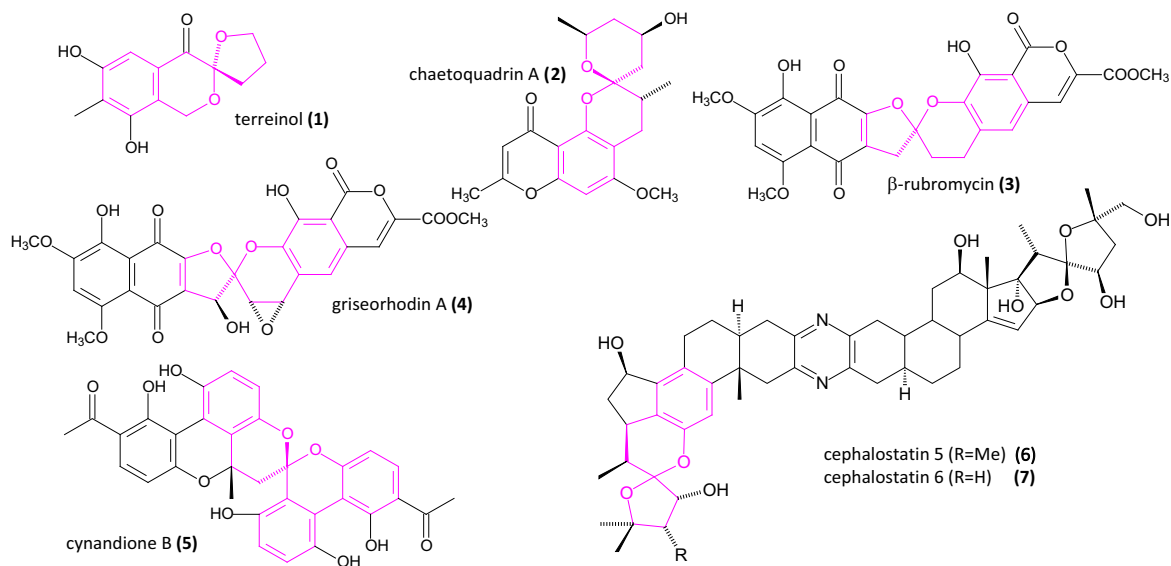


Fig. 1. Some naturally occurring benzannulated spiroketals.

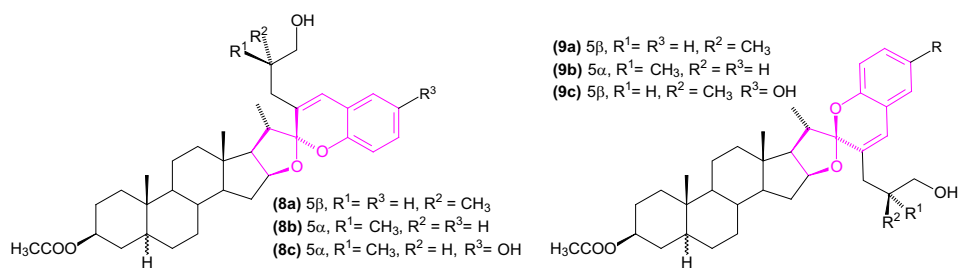
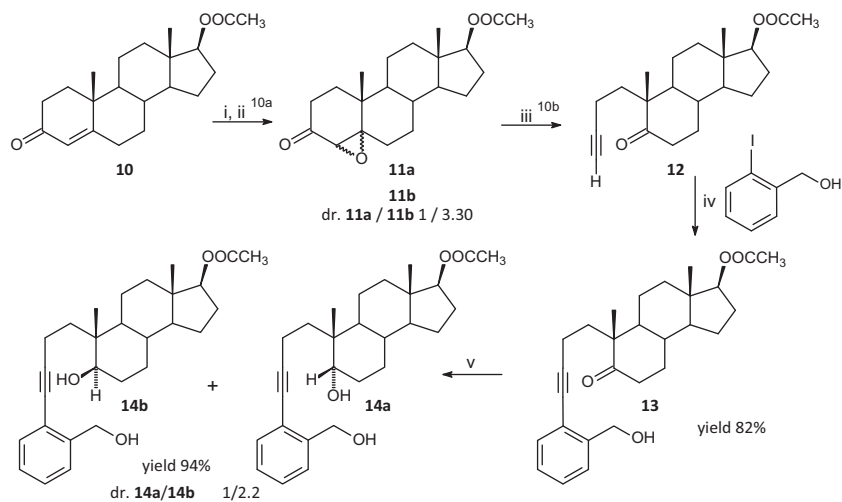
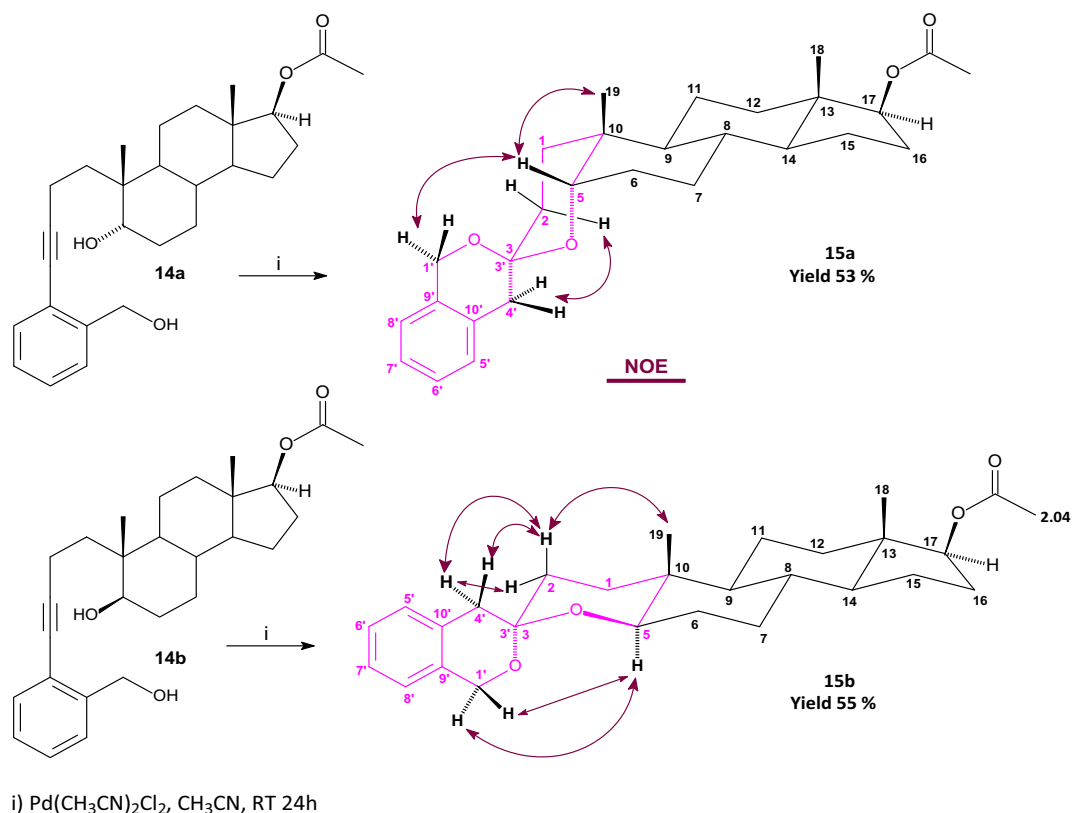


Fig. 2. Synthetic benzannulated steroid spiroketals.



Scheme 1. Synthesis of the steroid alkyne diols 14a and 14b.



Scheme 2. Palladium catalyzed spirocyclization of the steroid alkynediols **15a** and **15b**. Selected NOE correlations.

Table 1
Selected ¹H and ¹³C NMR signals of spiroketals **15a** and **15b**.

#	15a		15b	
	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H
1	29.5	n.a.	32.3	n.a.
2	30.6	1.76 (m) ax., 1.58 (m) eq.	31.4	1.86 (ddd) ax., 1.72 (m) eq.
3 (3')	95.7	–	95.7	–
5	74.2	3.57 (dd)	75.9	3.47 (dd)
6	24.4	n.a.	26.9	n.a.
9	40.0	n.a.	51.5	n.a.
10	34.0	–	35.3	–
17	82.9	4.63 (m)	82.7	4.60 (m)
18	12.1	0.79 (s)	12.1	0.78 (s)
19	21.0	0.88 (s)	11.9	0.93 (s)
1'	61.5	4.69 (d), 4.59 (d)	61.6	4.70 (d), 4.61 (d)
4'	38.7	2.88 (d), 2.80 (d)	38.6	2.89 (d), 2.77 (d)
5'	128.8	7.07 (dd)	129.0	7.06 (m)
6'	125.5	7.15 (m)	125.6	7.13 (m)
7'	126.3	7.15 (m)	126.3	7.13 (m)
8'	123.7	7.00 (m)	123.7	6.99 (m)
9'	133.9	–	133.6	–
10'	131.9	–	131.4	–

* Overlapped; n.a. not assigned.

employing a combination of 1D and 2D NMR techniques. Table 1 shows selected NMR signals of spiroketals **15a** and **15b**. NOE correlations (Scheme 2) allowed the determination of the configuration of the spiroketal centre at C-3, that in both cases correspond to the more stable anomer, having the benzyl oxygen in axial orientation. X-ray diffraction corroborated the proposed structures (Fig. 3).

Conclusions

Starting from testosterone acetate (**10**) we have setup a straightforward procedure for the synthesis of steroids bearing a benzannulated spiroketal moiety in the A-ring. Further experiments directed to improve the yield of the palladium-catalyzed

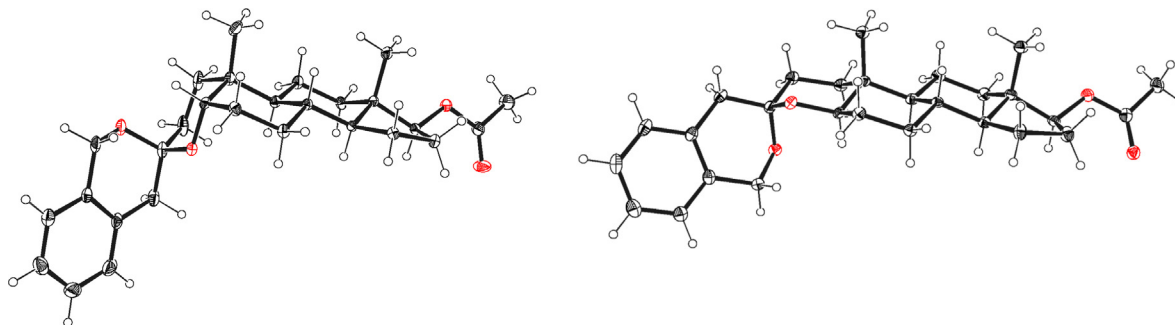


Fig. 3. Crystal structures of the benzannulated spiroketals **15a** (left) and **15b** (right) with the thermal ellipsoids drawn at 30% probability.¹¹

spirocyclization and extension of this methodology to other steroid skeletons are on development.

Acknowledgements

The authors acknowledge the financial support provided by Dirección General de Asuntos del Personal Académico (Project DGAPA-IN212417) and the Faculty of Chemistry (PAIP-5000-9063). Thanks are due to CONACyT-México for the scholarship granted to M.C.M-T.

A. Supplementary data

Experimental procedures, characterization, copies of NMR spectra for all compounds, and X-ray diffraction data for spiroketals **15a** and **15b**. Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.04.051>.

References

- Perron F, Albizati KF. *Chem Rev.* 1989;89:1617–1661;
 - Jacobs MF, Kitching W. *Curr Org Chem.* 1998;2:395–436;
 - Raju BR, Saikia AK. *Molecules.* 2008;13:1942–2038;
 - Favre S, Vogel P, Gerber-Lemaire S. *Molecules.* 2008;13:2570–2600.
- Macedo FC, Porto ALM, Marsaioli AJ. *Tetrahedron Lett.* 2004;45:53–55;
 - Macedo FC, Marsaioli AJ. *Magn Reson Chem.* 2005;43:251–255;
 - Wu SH, Chen YW, Qin S, Huang R. *J Basic Microbiol.* 2008;48:140–142.
- Fujimoto H, Nozawa M, Okuyama E, Ishibashi M. *Chem Pharm Bull.* 2002;50:330–336.
- For review see: Sperry J, Wilson ZE, Rathwell DCK, Brimble MA. *Nat Prod Rep.* 2010;27:1117–1137; Selected references (a) Brockmann H, Renneberg KH. *Naturwissenschaften.* 1953;40:59–60;
 - Ueno T, Takahashi H, Oda M, et al. *Biochemistry.* 2000;39:5995–6002;
 - Stroshane RM, Chan JA, Rubalcaba EA, Garretson AL, Aszalos AA, Roller PP. *J Antibiot.* 1979;32:197–204;
 - Lin CN, Huang PL, Wang JJ, et al. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1380:115–122;
 - Huang PL, Won SJ, Day SH, Lin CN. *Helv Chim Acta.* 1999;82:1716–1720.
- Agrawal PK, Jain DC, Gupta RK, Thakur RS. *Phytochemistry.* 1985;24:2479–2496;
 - Agrawal PK, Jain DC, Pathak AK. *Magn Res Chem.* 1995;33:923–953.
- Rao ChB, Ramana KV, Rao DV, Fahy E, Faulkner DJ. *J Nat Prod.* 1988;51:954–958;
 - González N, Barral MA, Rodríguez J, Jiménez C. *Tetrahedron.* 2001;57:3487–3497;
 - Sheu J-H, Chao C-H, Wang G-H, et al. *Tetrahedron Lett.* 2004;45:6413–6416;
 - Chao C-H, Huang L-F, Yang Y-L, et al. *J Nat Prod.* 2005;68:880–885;
 - Ravindar K, Reddy MS, Lindqvist L, Pelletier J, Deslongchamps P. *J Org Chem.* 2011;76:1269–1284.
- Lee S, LaCour TG, Fuchs PL. *Chem Rev.* 2009;109:2275–2314. For reviews see;
 - Iglesias-Arteaga MA, Morzycki JW. Cephalostatins and ritterazines. In: Knölker HJ, ed. *The alkaloids: chemistry and biology*, Vol. 72. Amsterdam: Elsevier; 2013:153–279;
 - Pettit GR, Kamano Y, Dufresne C, et al. *Can J Chem.* 1989;67:1509–1513.
- Ramos-Enríquez MA, Iglesias-Arteaga MA. *Tetrahedron Lett.* 2014;55:3325–3327;
 - Ramos-Enríquez MA, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J, Iglesias-Arteaga MA. *Steroids.* 2015;98:132–137.
- Utimoto K. *Pure Appl Chem.* 1983;55:1845–1852;
 - Liu B, De Brabander JK. *Org Lett.* 2006;8:4907–4910;
 - Trost BM, Horne DB, Woltering MJ. *Angew Chem Int Ed.* 2003;42:5987–5990.
- Labra-Vázquez P, Galano A, Romero-Ávila M, Flores-Álamo M, Iglesias-Arteaga MA. *ARKIVOC.* 2013;iv:107–125;
 - Labra-Vázquez P, Romero-Ávila M, Flores-Álamo M, Iglesias-Arteaga MA. *J Chem Crystallogr.* 2013;43:605–609.
- Crystallographic data have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary material numbers CCDC 1536533 for compound **15a** and CCDC 1536532 for compound **15b**. Copies of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.



Crystalline arrays of side chain modified bile acids derivatives. Two novel self-assemblies based on π - π and *belly-to-belly* interactions



Martha C. Mayorquín-Torres^a, Rafael Arcos-Ramos^b, Marcos Flores-Álamo^a, Martín A. Iglesias-Arteaga^{a,*}

^a Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, Mexico

^b Instituto de Ciencias Nucleares, Departamento de Química de Radiaciones y Radioquímica, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 May 2016

Received in revised form 10 September 2016

Accepted 13 September 2016

Available online 16 September 2016

Keywords:

Side chain modified bile acids

Single X-ray diffraction

Crystalline arrays

π -Stacking

Steroidal supramolecular self-assemblies

ABSTRACT

Crystalline derivatives of side chain modified bile acids were efficiently prepared from the naturally occurring steroids by palladium-catalyzed cross coupling reaction as a key step. The solvent-free crystalline bile acids derivatives **2b–e** are readily accessed by slow evaporation from selected solvents. A variety of steroidal scaffolds were found and elucidated by SXRD studies. The crystal packing of the title compounds are dominated by hydrogen-bonding interactions established between differently positioned acetyl protecting groups, which in the case of **2b** and **2e** take advantage of the facial amphiphilicity producing two novel steroidal supramolecular self-assemblies combining π - π and strong facial interactions. Thus, these crystalline arrays of side chain modified bile acids represent promising scaffolds for research and implementation in biomolecular materials or inclusion phenomena.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

The understanding of molecular recognition to develop inclusion complexes based on steroids is a growing area. Current efforts to understand the supramolecular chemistry of steroids are largely based on receptor binding studies by combining biological, spectroscopic and X-ray diffraction techniques [1–7]. Although Crystal Engineering emerged as a powerful tool to develop molecular scaffolds in a reliable manner [8–14], the prediction of the crystal arrangements [15] remains as a major challenge because the packing motifs, in which non-covalent interactions control the packing, maximizing contacts and therefore minimizing the possibility to produce voids, are specific for each system.

In this sense, the steroidal crystalline solids are useful to construct functional materials because of their chiral, robust and poly-functional rigid molecular structure. Bile acids are readily available steroids that possess an amphiphilic facial nature [16–19] with a hydrophobic β face (*back*) and a hydrophilic α side (*belly*) [20]. These compounds have been widely studied due to their interesting chemical and physical properties as well as their utility in drug synthesis, biomedicine and in the development of supramolecular materials for nanoscience purposes [21–25]. Bile acids and their

derivatives can generate a wide variety of rigid frameworks that exploit their intrinsic facial amphiphilicity. In addition, the introduction and/or modification of H-bonding functionalities in the steroidal core permits the interaction with polar guests, while the hydrophobic nature of the skeleton ensures compatibility with non-polar media.

Examples of inclusion complexes based on bile acids have been studied as anion receptors and transporters [26–28], chemosensors [29,30], in food chemistry [31], and in asymmetric catalysis [32]. Molecular motifs based on these compounds provide crystal lattices with the capacity to occlude different organic molecules. Due their characteristic molecular structure, the host molecules are generally packed by intermolecular hydrogen bonds forming layers or channels with the necessary volume to retain different guests. While profuse X-ray structural data for inclusion complexes based on bile acids are available [33], reports on the crystal structure and supramolecular assemblies of the naturally occurring members of this family are rather scarce [34–42]. In addition, to the best of our knowledge, the reported crystallographic data relating to bile acids corresponds to derivatives in which the functional groups in the skeleton have been modified while the side chain remained intact or was slightly modified.

In the course of a project on the synthesis of potentially bioactive steroid derivatives we have found that some of the involved synthetic intermediates bearing an aromatic moiety in the chain produce interesting supramolecular assemblies in which

* Corresponding author at: Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., Mexico.

E-mail address: martin.iglesias@unam.mx (M.A. Iglesias-Arteaga).

the packing is controlled by hydrogen-bonding combined with both hydrophobic interactions in the steroidal core, and π - π stacking in the side chain [38]. This prompted us to undertake a systematic study with synthetic derivatives of five naturally occurring bile acids in which the side chain has been drastically modified. Herein we report on the crystal structures of a series of acetylated bile acids derivatives bearing a (4'-methoxycarbonylphenyl)-24-one moiety in the side chain.

2. Experimental

The starting acetylated bile acids **1d-e** were prepared following the standard $\text{Ac}_2\text{O}/\text{pyr}/\text{DMAP}$ procedure. 3 α -Acetoxy-5 β -cholan-24-(4'-methoxycarbonylphenyl)-24-one (**2a**), 3 $\alpha,6\alpha$ -diacetoxy-5 β -cholan-24-(4'-methoxycarbonylphenyl)-24-one (**2b**), and 3 $\alpha,7\alpha$ -diacetoxy-5 β -cholan-24-(4'-methoxycarbonylphenyl)-24-one (**2c**) were previously obtained following the cross coupling procedure described below [38]. Reactions were monitored by TLC on ALUGRAM[®] SIL G/UV254 plates from Macherey-Nagel. Chromatographic plates were sprayed with a 1% solution of vanillin in 50% HClO_4 and heated until color developed. Melting points were measured on a Melt-Temp II apparatus. Mass spectra were registered in a Thermo-Electron spectrometer model DFS (Double Focus Sector). NMR spectra were recorded in CDCl_3 solution in a Varian INOVA 400 spectrometer using the solvent signal 7.26 ppm for ^1H and 77.00 ppm for ^{13}C as references. All 2D NMR spectra were recorded using the standard pulse sequences and parameters recommended by the manufacturer and were processed employing the MestreNova NMR program [See <http://mestrelab.com/>]. NMR signals assignments were carried out with the aid of a combination of 1D and 2D NMR techniques that included ^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY), Heteronuclear Single Quantum Correlation (HSQC) and Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC). J values are given in Hz. X-ray powder diffraction analyses of compound **2a** was registered on $\text{K}\alpha\text{Cu}\alpha = 1.5404$, 35 kV, 30 mA in a Bruker AXS diffractometer Model Avance Davinvi D8. Single X-ray structural data was collected on an Oxford Diffraction Gemini "A" diffractometer. Crystallographic data have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center as [Supplementary Material](#) numbers CCDC 1000678 (**2b**), 1022662 (**2c**), 1000679 (**2d**) and 1000680 (**2e**). Copies of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

General procedure for palladium-catalyzed carboxyl anhydride-boronic acid cross coupling. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.01 g, 0.05 mmol); the acetylated bile acid **1d-e** (1 mmol); pivalic anhydride (0.42 g, 0.4 mL, 2.3 mmol in THF 4 mL); water (0.07 g, 0.07 mL, 3.8 mmol); 4-methoxycarbonylphenylboronic acid (0.32 g, 1.8 mmol in THF, 2 mL) and tris(*p*-methoxyphenyl)phosphine (0.04 g, 0.1 mmol) were mixed under sonication and the flask was purged 3 times with Ar. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 24 h and the solvent was evaporated. Purification by chromatography in a column packed with silica gel employing a gradient of hexane/ethyl acetate as eluent afforded the corresponding coupling product.

3 $\alpha,12\alpha$ -Diacetoxy-5 β -cholan-24-(4'-methoxycarbonylphenyl)-24-one (**2d**): Yield 0.45 g (0.75 mmol, 75%). mp 153.0–154.6 °C (from acetone). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.18 – 8.06 (m, 2H, H-3'), 8.03–7.87 (m, 2H, H-2'), 5.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-12 β), 4.69 (tt, $J = 11.5, 4.7$ Hz, 1H, H-3 β), 3.94 (s, 1H, OMe), 3.00 (ddd, $J = 16.6, 9.8, 4.9$ Hz, 1H, H-23a), 2.89 (ddd, $J = 16.6, 9.1, 6.0$ Hz, 1H, H-23b), 2.10 (s, 3H, Me acetyl), 2.02 (s, 3H, Me acetyl), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-21), 0.73 (s, 3H, H-18) ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 34.7 C-1, 26.6 C-2, 74.1 C-3, 32.2 C-4, 41.8 C-5, 27.4 C-6, 25.8 C-7, 35.7 C-8, 34.4 C-9, 34.0 C-10, 26.9 C-11, 75.9 C-12, 45.0 C-13, 49.4 C-14, 23.4 C-15, 25.6 C-16, 47.9 C-17, 12.4 C-18, 23.0 C-19, 34.9 C-20, 17.9 C-21, 30.1 C-22, 36.1 C-23, 200.2 C-24, 133.7 C-1', 127.9 C-2', 129.8 C-3', 140.2 C-4', 166.2 COOMe, 52.4 COOMe, 21.4, 21.4 Me acetyl, 170.4, 170.5 C=O acetyl. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 474 ($\text{MH}^+ - 2$ [CH_3COOH], 17), 356 (13), 315 (13), 298 (16), 297 (74), 296 (31), 283 (18), 281 (10), 256 (18), 255 (83), 252 (24), 228 (10), 219 (17), 218 (10), 215 (12), 213 (15), 201 (11), 199 (12), 187 (14), 178 (19), 173 (14), 163 (100), 161 (15), 159 (18), 147 (30), 145 (24), 135 (18), 134 (21), 133 (20), 131 (18), 121 (19), 119 (22), 109 (16), 107 (29), 105 (30), 95 (22), 93 (26), 91 (18), 81 (24), 79 (16), 67 (12), 55 (13). Elemental analysis: Found: C, 73.2; H, 8.1. Calc. for $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_7$: C, 72.7; H 8.5%.

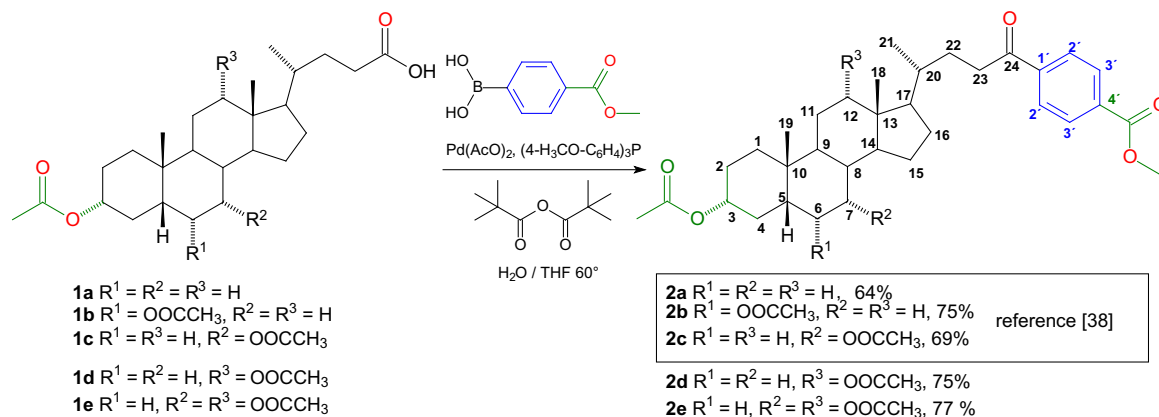
3 $\alpha,7\alpha,12\alpha$ -Triacetoxy-5 β -cholan-24-(4'-methoxycarbonylphenyl)-24-one (**2e**): Yield 0.50 g (0.77 mmol, 77%). mp 162.6–164.1 °C (from acetone). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-2'), 7.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3'), 5.12–5.07 (m, 1H, H-12 β), 4.91–4.88 (m, 1H, H-7 β), 4.56 (ddd, $J = 11.3, 4.3$ Hz, 1H, H-3 β), 3.94 (s, 3H, OMe), 2.94 (m, 2H, H-23a and H-23b), 2.13 (s, 3H, Me acetyl), 2.07 (s, 3H, Me acetyl), 2.03 (s, 3H, Me acetyl), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.87 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, H-21), 0.73 (s, 3H, H-18) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 34.6 C-1, 26.9 C-2, 74.0 C-3, 34.7 C-4, 40.9 C-5, 31.2 C-6, 70.7 C-7, 37.7 C-8, 28.9 C-9, 34.3 C-10, 25.6 C-11, 75.4 C-12, 45.1 C-13 43.4, C-14, 22.8 C-15, 27.3 C-16, 47.7 C-17, 12.3 C-18, 22.6 C-19, 34.9 C-20, 17.8 C-21, 30.1 C-22, 36.0 C-23, 200.1 C-24, 133.7 C-1', 127.9 C-2', 129.8 C-3', 140.2 C-4', 166.2 COOMe, 52.4 COOMe, 21.4, 21.5, 21.6 Me acetyl, 170.3, 170.5, 170.5 C=O acetyl. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 472 ($\text{MH}^+ - 3x$ [CH_3COOH], 11), 355 (12), 354 (13), 313 (27), 295 (34), 294 (19), 254 (21), 253 (100), 251 (15), 226 (12), 219 (10), 211 (14), 199 (12), 197 (11), 187 (13), 185 (11), 178 (13), 171 (14), 163 (64), 159 (16), 157 (16), 147 (13), 145 (18), 143 (15), 135 (12), 131 (15), 119 (12), 107 (12), 105 (19), 95 (10), 93 (13), 91 (12), 81 (12). Elemental analysis: Found: C, 70.1; H, 7.9. Calc. for $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{O}_9$: C, 69.9; H 8.0%.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis and characterization

Activation of carboxylic by pivalic anhydride followed by palladium-catalyzed cross coupling with boronic acids produce good yields of arylketones [43]. We have extended this procedure to the synthesis of side chain modified bile acids **2a-c** [38]. Application of this methodology to the acetylated bile acids **1d-e** afforded good yields of the hitherto unknown aryl ketones **2d-e** (Scheme 1).

Unambiguous NMR signal assignments (see [Supporting Information](#)) for the obtained compounds was carried out employing a combination of 1D and 2D techniques that included ^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY), Heteronuclear Single Quantum Correlation (HSQC) and Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC). In addition to the well known NMR characteristics derived from the acetylated steroid core of bile acids, compounds **2d-e** bearing a (4'-methoxycarbonylphenyl)-24-one moiety in the side chain can be recognized by the signals of the aromatic protons H-2' (8.03–7.94 ppm) and H-3' (8.15–8.08 ppm). Additionally, the presence of the signals corresponding to the methoxyl group (3.94 ppm) and the downfield shifted H-23 protons (3.20–2.62 ppm) characterize the ^1H NMR spectra of the studied compounds. In the ^{13}C NMR spectra of compounds **2d-e**, the presence of introduced moiety can easily be corroborated by the signals of the aromatic carbons C-1' to C-6', as well as those of the ester fragment (166.2 C=O; 52.4 OCH_3), the



Scheme 1. Synthesis of 24-(4'-methoxycarbonylphenyl)-5β-cholan-24-ones.

ketone present in C-24 (200.3 ppm) and the downfield signal of C-23 (35.9 ppm).

3.2. Single X-ray diffraction studies

Single X-ray structural data were collected on an Oxford Diffraction Gemini "A" diffractometer with CCD area detector ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$, monochromator: graphite) source equipped with a sealed tube X-ray source at 130 (2) K for **2b–e**. CrysAlisPro and CrysAlis RED software packages were used for data collection and data integration [44]. Mercury [45] and ORTEP-3 [46] were used to prepare artwork representations. Crystallographic data are compiled in Table 1.

In general, weak hydrogen bonding interactions between weak donors and strong acceptors are present in the crystal packing of compounds **2b–e**; these interactions are combined with π - π stacking in the case of **2b** and **2e**. It is well known that there is no limit to the number of interactions between polar hydrogens with electronegative atoms of neighboring molecules. These interactions contribute to the stability of the crystalline arrangement and depend on the nature of both the donor and the acceptor of hydro-

gen bonds [47]. In all cases, the different positions of the acetyl protecting groups produce supramolecular arrangements which take advantage of the facial amphiphilicity of the steroidal core. It is noteworthy that all the crystal structures were obtained solvent-free.

Suitable crystals of **2b** were obtained as colorless prisms by slow evaporation of a benzene solution in a partially closed glass vial. The molecular structure of **2b** was solved in the triclinic space group P1 with two molecules per asymmetric unit stacked in pairs (Fig. 1). Due to the characteristic structure of the bile acids, this compound shows a distorted "L" conformation, the measured angles between the carbon directly attached to the oxygen atoms ($\angle\text{C3C6C24 } 101^\circ$ and 105° respectively) are close to orthogonality. The conformational differences between both molecules comes from the different torsion angles ($\angle\text{C13C17C20C22}$ and $\angle\text{C22C23C24C1}'$) in the side chain, 172° and 160° for molecule A, and 179° and 172° for molecule B. In the crystal packing the steroidal cores are fixed through dimeric hydrogen bonds D_2^2 (8) between the acetyl protecting groups at C-6 (ca. 2.49 Å). The molecules show an anti-parallel *head-to-head* facial arrangement being turned almost 180° . For this reason, the acetyl group at C-3

Table 1
Crystallographic data for compounds **2b–e**.

Parameter	2b	2c	2d	2e
a	6.942 (4)	6.023 (4)	11.112 (6)	12.179 (17)
b	14.943 (11)	13.169 (8)	18.101 (8)	9.0586 (11)
c	16.458 (12)	39.903 (4)	32.705 (18)	16.659 (2)
α	96.132 (6)	90.0	90.0	90.0
β	94.942 (6)	90.0	90.0	105.312 (14)
γ	101.966 (6)	90.0	90.0	90.0
Temperature (K)	130	130	130	130
Space group	P1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁
Crystal system	Triclinic	Orthorhombic	Orthorhombic	Monoclinic
Volume	1650.3 (2)	3185.7 (5)	6578.8 (6)	1772.7 (4)
Moiety formula	C ₃₆ H ₅₀ O ₇	C ₃₆ H ₅₀ O ₇	C ₃₆ H ₅₀ O ₇	C ₃₈ H ₅₂ O ₉
Molecular Weight	594.76	594.76	594.76	652.79
δx (g/cm ³)	1.197	1.240	1.201	1.223
Z	2	4	8	2
μ_u (mm ⁻¹)	0.082	0.084	0.082	0.086
h,k,l max	8, 18, 20	7, 16, 49	14, 22, 41	15, 11, 21
Nref	8808	6169	12878	7423
θ_{max}	26.056	26.366	26.731	26.725
Correction method	Analytical	Analytical	Analytical	Analytical
R (reflections)	0.0520 (7202)	0.0631 (4393)	0.0489 (9654)	0.0402 (6497)
wR ₂ (reflections)	0.1363 (8808)	0.1655 (6169)	0.1004 (12878)	0.0938 (7423)
S	1.037	1.100	1.055	1.026

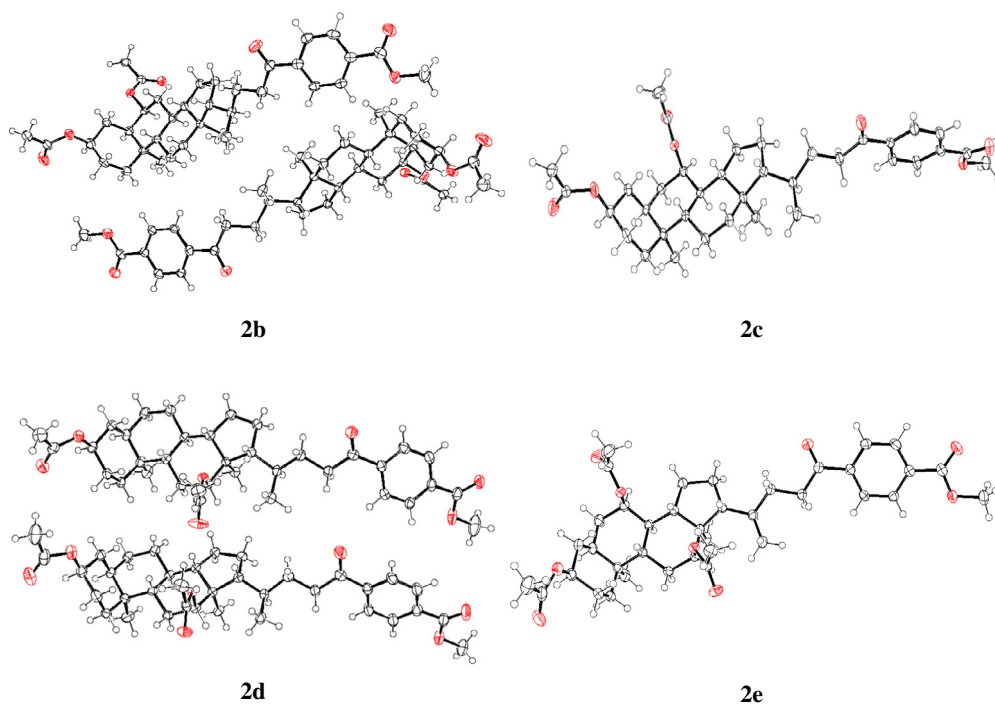


Fig. 1. ORTEP diagrams for compounds **2b–e**, thermal ellipsoids are drawn at 50% probability for all atoms other than hydrogen.

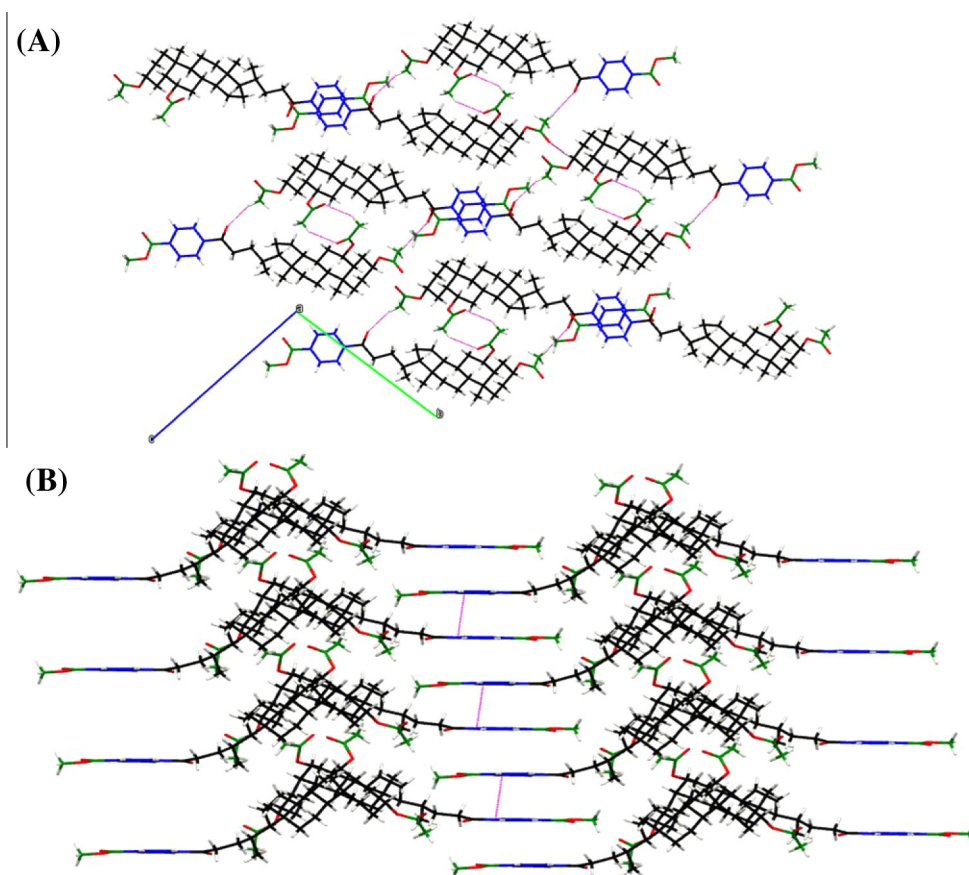


Fig. 2. (A) Multilayered arrangement dominated by several hydrogen-bonding interactions, viewed along crystallographic *a* axis. (B) Columnar arrangement formed by combination of strong facial (*belly to belly*) interactions (hydrogen bonding between acetyl groups) and π - π stacking of the side chains.

interacts with the carbonyl group of the side chain by weak hydrogen-bonding C–H···O (2.59 Å) interactions forming a multilayered arrangement along the crystallographic *a* axis (Fig. 2A). This particular arrangement places the aromatic ring of the side chain of one molecule near to the tail of other, both connected by displaced *face-to-face* (3.67 Å and 3.63 Å) π -stacking interactions forming a 3D columnar self-assembly. The α -face of the steroidal fragment is oriented inward the column minimizing in this manner the bulk steric effect, which is in agreement with previous reports [48]. In the crystal lattice, the columnar domains are held by the side chains and closely packed through the hydrophobic face of the steroidal moiety as shown in Fig. 2B. Noteworthy, all the hydrogen bonding functionalities are involved in intermolecular interactions.

Crystals of compound **2c** were obtained as colorless needles by slow evaporation of a methylene chloride/hexane solution in partially closed glass vials [38]. The molecular structure of compound **2c** was solved in the orthorhombic P 2₁2₁2₁ space group with one molecule per asymmetric unit and Z = 4 (Fig. 1). In compound **2c** the second acetyl protecting group is located at position C-7. This minor structural modification produces remarkable changes in the crystal packing as well as in the molecular structure. For instance, the presence of the acetyl group at C-7 induces opening of the “L” angle $\angle C3C7C24$ (123°), which was higher compared with that of compound **2b**. Additional differences were found in the torsion angles $\angle C13C17C20C22$ (180°) and $\angle C22C23C24C1'$ (178°) which are close to linearity. In addition, the measured angle (86°) between the calculated mean planes of the steroidal core (carbon atoms of B, C and D rings) and the modified side chain indicates that these fragments are almost orthogonal. This molecular

arrangement produces a columnar packing formed by the steroidal cores with the side chain inside of them. Once again dimeric hydrogen bonds D₂² (8) are present and the distances between the hydrogen donor and acceptor are higher than in **2b**. The acetyl protecting group at C-3 interacts (C–H···O 3.43 and 2.52 Å) with the same motif of two neighboring molecules, aligning the steroidal cores in a parallel *head-to-head* manner and creating a one-dimensional layer that expands along the crystallographic *a* axis (Fig. 3A). This causes an interaction (C–H···O_{carbonyl}, 2.41 Å) between the acetyl group at C-7 and a neighboring side chain, forming a second one-dimensional layer along the crystallographic *c* axis (Fig. 3B).

Solvent-free colorless needles of compound **2d** were grown by slow evaporation of an acetone solution in partially closed glass vials. The molecular structure (Fig. 1) was solved in the orthorhombic space group P 2₁2₁2₁ (Z = 8) with two molecules per asymmetric unit aligned in pairs almost in a parallel manner. For derivative **2d**, the structural change relies on the different position of the second acetyl group (at C-12) in comparison with **2b** (at C-6) and **2c** (at C-7). In a similar manner than **2c**, this structural modification induces the opening of the “L” angle $\angle C3C12C24$ (147° and 149°). Both acetyl groups are pointing to the same face of the steroidal core, distorting the conformation of the side chain as evidenced the torsion angle values $\angle C13C17C20C22$ (172°) and $\angle C22C23C24C1'$ (167°) for molecule (a). In the case of molecule (b), these values are close to linearity (179° and 179°, respectively). The conformation of the side chains are distorted by almost 30° between each other. The molecules of **2d** are joined by weak hydrogen bonding C–H···O_{carbonyl} (2.62 Å and 2.59 Å) interactions

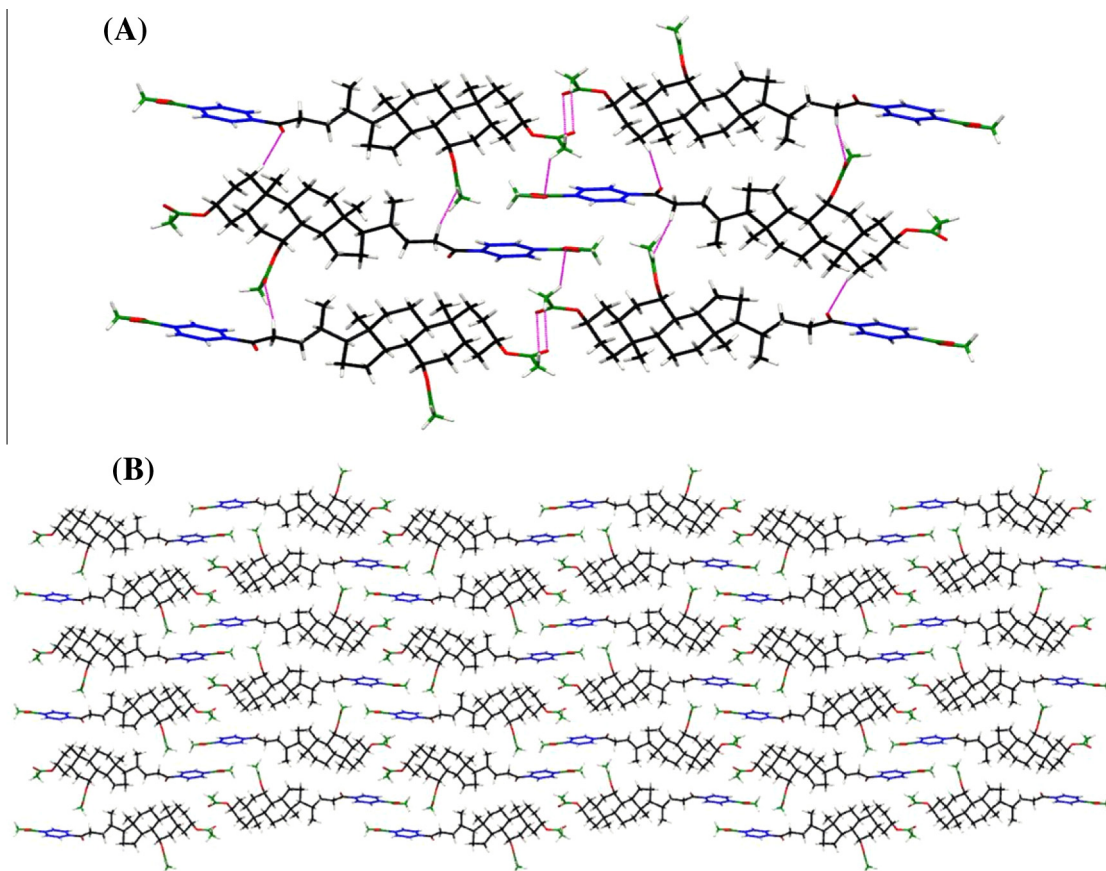


Fig. 3. (A) Classical C–H···O interactions between three different acetyl protecting groups at C-1 present in compound **2c**, and (B) Columnar arrangement produced between the steroidal cores.

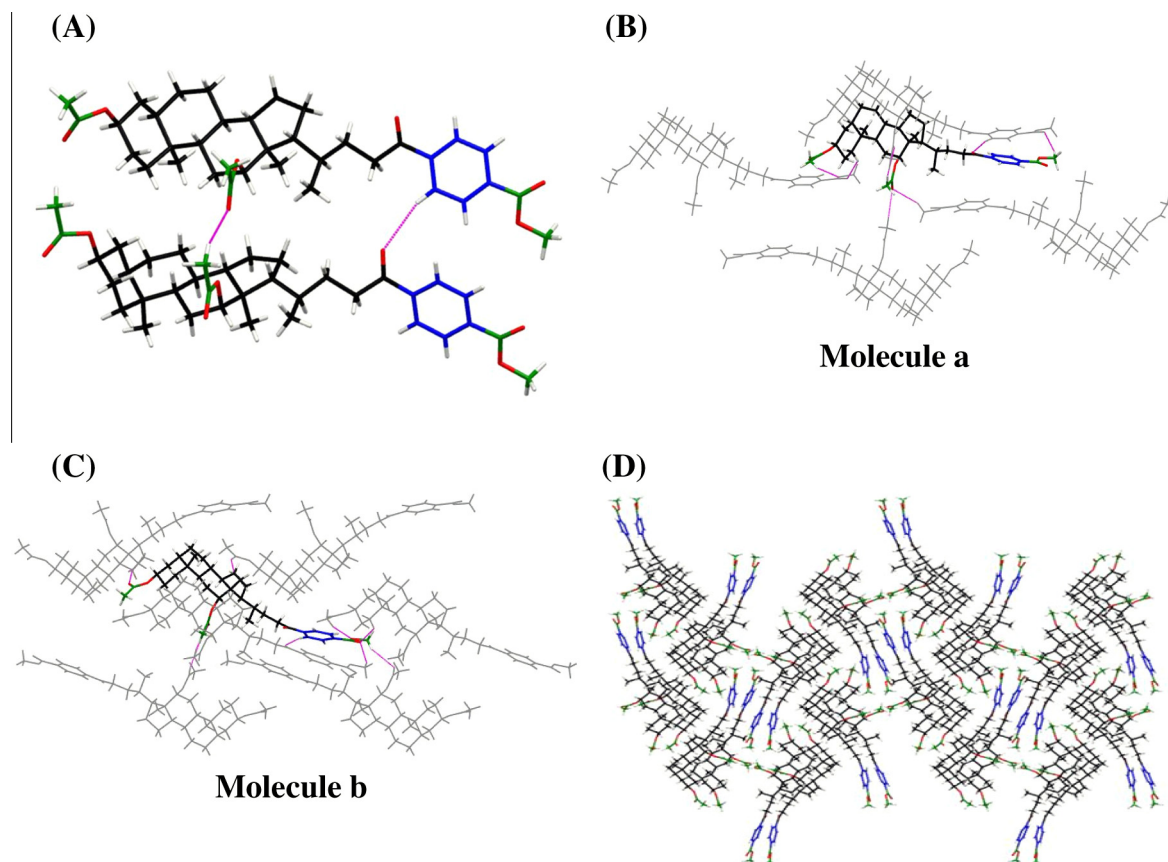


Fig. 4. (A) Compound **2d** crystallized in pairs, (B) Molecule (a) interacts with six different neighbors via the acetyl groups, (C) molecule (b) interacts with eight different neighbors, (D) crystal packing observed in compound **2d**.

(Fig. 4A). The acetyl protecting group at C-12 position promotes a densely packed crystal, and once again the steroidal cores exploit their facial amphiphilicity to produce numerous hydrophobic interactions between them. The molecules that compose the pairs are non-equivalent due to the different shaped side chains and the conformations of the acetyl protecting groups that lead to a variation in the packing. While molecule (a) is joined via hydrogen bond C–H...O interactions with four different neighbors, in molecule (b), C–H...O interactions with three different neighbors complete the packing (Fig. 6).

Compound **2e** crystallized as solvent-free colorless needles by slow evaporation of an acetone solution in partially closed glass vials. The structure was solved in the monoclinic $P 2_1$ space group with two molecules per unit cell (Fig. 1), aligned in an anti-parallel facial *head-to-head* manner and joined by the three acetyl protecting groups. In comparison with compounds **2b–d**, the introduction of a third acetyl moiety in compound **2e** has the effect to produce less densely packed crystals. Compound **2e** presents similar values of torsion angle values $\angle C13C17C20C22$ (175°) and $\angle C22C23C24C1'$ (170°) compared with compounds **2b–d**. Analysis of the crystal packing in compound **2e** revealed significant similarities with **2b**. Due to the anti-parallel arrangement displayed by the molecules, the steroidal cores are held together by several hydrophobic and weak hydrogen bonding interactions. While the acetyl group at C-3 position establishes two different C–H...O (2.52 Å and 2.54 Å) with neighbors molecules, the acetyl group at C-7, interacts with three different molecules via C–H...O (2.64 Å)

and bifurcated C–H...O hydrogen bonds (2.52 and 2.64 Å). In a similar manner, the acetyl at C-12 establishes C–H...O (2.52 Å) and bifurcated C–H...O (2.39 and 2.60 Å) hydrogen bonds with three different neighbors. The combination of these interactions produce a one-dimensional columnar arrangement with the acetyl groups oriented inward the column and the side chains placed at the periphery (Fig. 5A), as observed in compound **2b**. The differences between compounds **2e** and **2b** mainly rely in the conformation of the side chains. The anti-parallel *head-to-head* arrangement that the steroidal cores adopt due to the multifunctional hydrogen bond and hydrophobic interactions forces the side chains of **2e** to interact in an *edge-to-edge* π -stacking mode, gluing the different columns (Fig. 5B).

Although no high quality single crystals of compound **2a** were obtained after several crystallization attempts with different solvent mixtures, a freshly crystallized sample from CH_2Cl_2 /hexane was analyzed by powder XRD, to determine the crystallinity and identity by comparison with the calculated X-ray powder patterns of the derivatives **2b–e** (diffractograms were obtained from the experimental coordinates of the structural models) [49]. The powder pattern of compound **2a** showed sharp Bragg diffraction peaks in the 5–50 (2θ) range indicating the high crystallinity of the sample as shown in Fig. 6. Powder pattern of compound **2a** was different compared with those calculated for compounds **2b–e**, demonstrating the influence of the acetyl groups in the differences presented on the crystal packing shown by the studied bile acid derivatives.

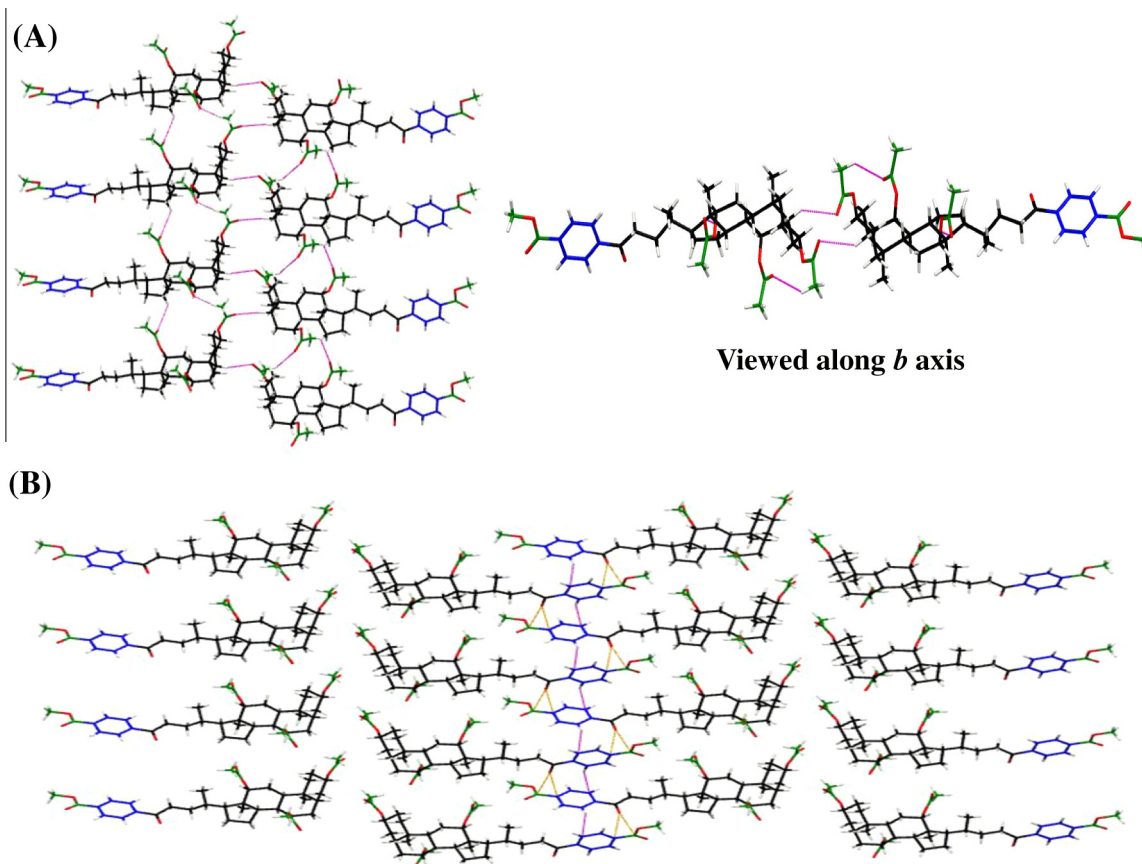


Fig. 5. (A) Hydrogen-bonded columnar arrangement present in compound **2e**, (B) π -Stacked crystal packing found in compound **2e** (edge-to-edge interactions between side chains).

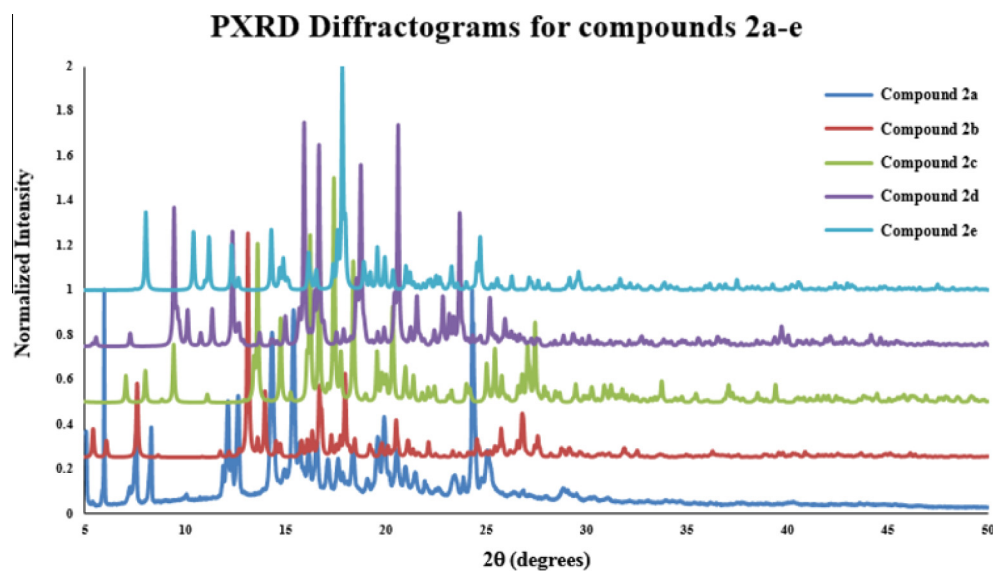


Fig. 6. PXRD diffractograms for compounds **2a-e**.

4. Conclusions

In this work we describe the crystal structures and molecular packing of four different side chain modified acetylated bile acids. The introduction of a 4'-methoxycarbonyl moiety in the side chain produces novel crystal arrangements in which the acetylated hydroxyl functions play an crucial role. The variation on the

position of the acetyl protecting groups produces remarkable changes in the crystal packing motifs. In all the cases, the supramolecular arrangements are dominated by weak hydrogen bonding and strong facial interactions, which in the case of **2b** and **2e** produces columnar motifs which are joined to each other by π -stacked side chains, producing remarkable novel supramolecular architectures.

Acknowledgement

The authors acknowledge the financial support provided by *Dirección General de Asuntos del Personal Académico* (Project DGAPA-IN211714) and the Faculty of Chemistry (PAIP-5000-9063). Thanks are due to CONACYT-Mexico for the scholarship Granted to M.C.M-T and to DGAPA-ICN for a postdoctoral fellowship granted to R.A.-R. We want to express our gratitude to Rosa I. del Villar Morales, Georgina Duarte Lisci (USAI-UNAM) for recording NMR and MS spectra, and to Dr. Carlos Cobas from Mestrelab for assistance with the MestreNova NMR processing program. We thank Professor John A. Boulton for correcting the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2016.09.007>.

References

- [1] D. Ayan, J. Roy, R. Maltais, D.J. Poirier, Impact of estradiol structural modifications (18-methyl and/or 17-hydroxy inversion of configuration) on the *in vitro* and *in vivo* estrogenic activity, *Steroid Biochem. Mol. Biol.* 127 (2011) 324–330.
- [2] K.K. Hill, S.C. Roemer, M.E.A. Churchill, D.P. Edwards, Structural and functional analysis of domains of the progesterone receptor, *Mol. Cell. Endocrinol.* 348 (2012) 418–429.
- [3] M. Zhu, C. Zhang, J.C. Nwachukwu, S. Srinivasa, V. Cavett, Y. Zheng, K.E. Carlson, C. Dong, J.A. Katzenellenbogen, K.W. Nettles, H.B. Zhou, Bicyclic core estrogens as full antagonists: synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships of estrogen receptor ligands based on oxabicyclic core arylsulfonamides, *Org. Biomol. Chem.* 10 (2012) 8692–8700.
- [4] J.K. Colucci, E.A. Ortlund, X-Ray crystal structure of the ancestral 3-ketosteroid receptor-progesterone-mifepristone complex shows mifepristone bound at the coactivator binding interface, *PLoS One* 8 (2013) e80761.
- [5] S.J. Lusher, H.C.A. Raaijmakers, D. Vu-Phan, B. Kazemier, R. Bosch, R. McGuire, R. Azevedo, H. Hamersma, K. Dechering, A. Oubrie, M. van Duin, J. de Vlieg, X-Ray structures of progesterone receptor ligand binding domain in its agonist state reveal differing mechanisms for mixed profiles of 11- β -substituted steroids, *J. Biol. Chem.* 287 (2012) 20333–20343.
- [6] S. Rachwal, E. Pop, M.E. Brewster, Structural studies of luteal progesterone and other analogs of prednisolone using NMR techniques, *Steroids* 61 (1996) 524–530.
- [7] J.T. Paivarinta, A.T. Posso, M. Hotokka, E. Muttonen, Aggregation and solvation of steroid molecules in different solvents, *Cryst. Growth Des.* 2 (2002) 121–126.
- [8] G.R. Desiraju, Supramolecular synthons in crystal engineering- A new organic synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34 (1995) 2311–2327.
- [9] G.R. Desiraju, Crystal engineering: a holistic view, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46 (2007) 8342–8356.
- [10] G.R. Desiraju, J. Vittal, A. Ramanan, *Crystal Engineering*, World Scientific Publishing Co., Singapore, 2011.
- [11] M.D. Hollinsworth, Crystal engineering: from structure to function, *Science* 295 (2002) 2410–2413.
- [12] O.M. Yaghi, M. O’Keeffe, N.W. Ockwig, H.K. Chae, M. Eddaoudi, J. Kim, Reticular synthesis and the design of new materials, *Nature* 423 (2003) 705–714.
- [13] J.D. Wuest, Engineering crystals by the strategy of molecular tectonics, *Chem. Commun.* 5830–5837 (2005).
- [14] A.J. Cruz-Cabeza, G.M. Day, W. Jones, Predicting inclusion behaviour and framework structures in organic crystals, *Chem. Eur. J.* 15 (2009) 13033–13040.
- [15] S.M. Woodley, R. Catlow, Crystal structure prediction from first principles, *Nat. Mater.* 7 (2008) 937–946.
- [16] M.C. Carey, D.M. Small, Micelle formation by bile salts. Physical-chemical and thermodynamic considerations, *Arch. Intern. Med.* 120 (1972) 506–527.
- [17] A.F. Hofmann, K.J. Mysels, Bile salts as biological surfactants, *Colloids Surf.* 30 (1988) 145–173.
- [18] S. Mukhopadhyay, U. Maitra, Chemistry and biology of bile acids, *Curr. Sci.* 87 (2004) 1666–1683.
- [19] A. Enhsen, W. Kramer, G. Wess, Bile acids in drug discovery, *Drug Discovery Today* 3 (1998) 409–418.
- [20] M. Mikiji Miyata, N. Tohnai, I. Hisaki, Supramolecular chirality in crystalline assemblies of bile acids and their derivatives; Three-axial, tilt, helical, and bundle chirality, *Molecules* 12 (12) (2007) 1973–2000.
- [21] J. Tamminen, E. Kolehmainen, Bile acids as building blocks of supramolecular hosts, *Molecules* 6 (2001) 21–46.
- [22] A.P. Davis, Bile acid scaffolds in supramolecular chemistry: the interplay of design and synthesis, *Molecules* 12 (2007) 2106–2122.
- [23] S. Bhat, U. Mitra, Hydrogels as reaction vessels: acenaphthylene dimerization in hydrogels derived from bile acid analogues, *Molecules* 12 (2007) 2181–2189.
- [24] U. Nonappa, Mitra, Unlocking the potential of bile acids in synthesis, supramolecular/materials chemistry and nanoscience, *Org. Biomol. Chem.* 6 (2008) 657–669.
- [25] A.F. Hofmann, L.R. Hagey, Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology and therapeutics, *Cell. Mol. Life Sci.* 65 (2008) 2461–2483.
- [26] A.P. Davis, Cholaphanes, et al., Steroids as structural components in molecular engineering, *Chem. Soc. Rev.* 22 (1993) 243–253.
- [27] A.P. Davis, D.N. Sheppard, B.D. Smith, Development of synthetic membrane transporters for anions, *Chem. Soc. Rev.* 36 (2007) 348–357.
- [28] P.R. Brotherhood, A.P. Davis, Steroid-based anion receptors and transporters, *Chem. Soc. Rev.* 39 (2010) 3633–3647.
- [29] H. Ikeda, T. Murayama, A. Ueno, Skeleton-selective fluorescent chemosensor based on cyclodextrin bearing a 4-amino-7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazole moiety, *Org. Biomol. Chem.* 3 (2005) 4262–4267.
- [30] M. Narita, J. Itoh, T. Kikuchi, F. Hamada, A high sensitivity fluorescent chemosensory system based on β -cyclodextrin dimer modified with dansyl moieties, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 42 (2002) 107–114.
- [31] F. Silva, A. Figueiras, E. Gallardo, C. Nerin, F.C. Domingues, Strategies to improve solubility and stability of stilbene antioxidants: a comparative study between cyclodextrins and bile acids, *Food Chem.* 145 (2014) 115–125.
- [32] O. Bortolini, G. Fantin, M. Fogagnolo, Bile acids in asymmetric synthesis and chiral discrimination, *Chirality* 22 (2010) 486–494.
- [33] K. Nakano, K. Auraya, I. Hisaki, N. Tohnai, M. Miyata, Flexible host frameworks with diverse cavities in inclusion crystals of bile acids and their derivatives, *Chem. Rec.* 9 (2009) 124–135.
- [34] Nonappa, M. Lahtinen, S. Ikonen, E. Kolehmainen, R. Kauppinen, Solid-state NMR, X-Ray diffraction, and thermoanalytical studies towards the identification, isolation, and structural characterization of polymorphs in natural bile acids, *Cryst. Growth Des.* 9 (2009) 4710–4719.
- [35] E. Virtanen, A. Valkonen, J. Tamminen, E. Kolehmainen, Comparison of calculated DFT/B3LYP and experimental ^{13}C and ^{17}O NMR chemical shifts, ab initio HF/6-31G* optimized structures, and single crystal X-ray structures of some substituted methyl 5 β -cholan-24-oates, *J. Mol. Struct.* 650 (2003) 201–212.
- [36] F. Meijide, J.V. Trillo, S. de Frutos, L. Galantini, N.V. Pavel, V.H. Soto, A. Jover, J. Vázquez-Tato, Crystal structure of head-to-head dimers of cholic and deoxycholic acid derivatives with different symmetric bridges, *Steroids* 78 (2013) 247–254.
- [37] J. Miragaya, A. Jover, F. Fraga, F. Meijide, J. Vázquez-Tato, Enantioresolution and chameleonic mimicry of 2-butanol with an adamantylacetyl derivative of cholic acid, *Cryst. Growth Des.* 10 (2010) 1124–1129.
- [38] M.C. Mayorquin-Torres, M. Flores-Alamo, M.A. Iglesias-Arteaga, Application of palladium-catalyzed carboxyl anhydride-boronic acid cross coupling in the synthesis of novel bile acids analogs with modified side chains, *Steroids* 101 (2015) 21–27.
- [39] V. Tinajero-Delgado, M. Flores-Alamo, M.A. Iglesias-Arteaga, Synthesis NMR Characterization and Crystal Structure of Methyl 3 α ,7 α -diacetoxy-12-oxo-13-oxa-C-homo-5 β -cholanate, *J. Chem. Crystallogr.* 45 (2015) 114–119.
- [40] M.C. Mayorquin-Torres, M. Flores-Alamo, M.A. Iglesias-Arteaga, NMR characterization and crystal structure of 22-Phenyl-3 β -acetoxy-bisnorchol-5 α -en-22-one, *J. Chem. Crystallogr.* 44 (2014) 501–505.
- [41] V. Tinajero-Delgado, M. Romero-Avila, M. Flores-Alamo, M.A. Iglesias-Arteaga, Synthesis, NMR characterization and crystal structure of Methyl-3 α ,7 α -Dihydroxy-12-oxo-5 β -cholanate, *J. Chem. Crystallogr.* 44 (2014) 487–492.
- [42] M.C. Mayorquin-Torres, M. Romero-Avila, M. Flores-Alamo, M.A. Iglesias-Arteaga, Synthesis of 24-phenyl-24-oxo steroids derived from bile acids by palladium-catalyzed cross coupling with phenylboronic acid. NMR characterization and X-ray structures, *Steroids* 78 (2013) 1092–1097.
- [43] L.J. Gooben, K. Ghosh, Palladium-catalyzed synthesis of aryl ketones from boronic acids and carboxylic acids activated in situ by pivalic anhydride, *Eur. J. Org. Chem.* 3254–3267 (2002).
- [44] CrysAlis CCD and CrysAlis RED, Oxford Diffraction, Abingdon, 2009.
- [45] C.F. Macrae, P.R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, K.J. van de Streek, Mercury: visualization and analysis of crystal structures, *J. Appl. Cryst.* 39 (2006) 453–457.
- [46] L.J. Farrugia, WinGX and ORTEP for windows: an update, *J. Appl. Cryst.* 45 (2012) 849–854.
- [47] G.R. Desiraju, Hydrogen bridges in crystal engineering: interactions without borders, *Acc. Chem. Res.* 35 (2002) 565–573.
- [48] T. Friscic, R.W. Lancaster, L. Fabian, P.G. Karamertzanis, Tunable recognition of the steroid α -face by adjacent π -electron density, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107 (2010) 13216–13221.
- [49] Calculated powder X-ray patterns of compounds 2b–e considers isotropic ADPs (Uiso) of 0.05 Å² for all atoms, the H were exclude of the simulation, neither the absorption, noise or background are considered; All reflections have a symmetric pseudo-Voigt peak shape with a FWHM (Full width at half maximum) of 0.1° 2 θ (medium resolution), also assuming laboratory X-ray source type and fixed slit widths, Cu K α 1 (λ = 1.5406 Å).



Application of palladium-catalyzed carboxyl anhydride-boronic acid cross coupling in the synthesis of novel bile acids analogs with modified side chains



Martha C. Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga*

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 April 2015

Received in revised form 21 May 2015

Accepted 25 May 2015

Available online 3 June 2015

Keywords:

Palladium-catalyzed cross coupling

Boronic acids

Side chain modified bile acids

NMR

X-ray diffraction

ABSTRACT

Palladium-catalyzed cross coupling of 4-methoxycarbonyl phenylboronic acid with acetylated bile acids in which the carboxyl functions was activated by formation of a mixed anhydride with pivalic anhydride afforded the cross coupled compounds, which were converted in novel side chain modified bile acids by one pot carbonyl reduction/removal of the protecting acetyl groups by Wolff–Kishner reduction. Unambiguous assignments of the NMR signals and crystal characterization of the heretofore unknown compounds are provided.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Bile acids constitute a subfamily of steroids that has been the focus of intensive attention for nearly a century [1,2]. Some members of this family have been employed as starting materials in the synthesis bioactive steroids as sex hormones [3], brassinosteroids and their analogues [4,5], Gram-negative bacteria sensitizers and steroid antibiotics [6–8]. Bile acids have also played a major role in supramolecular chemistry serving as building blocks in the synthesis of ion receptors [9–11], molecular scaffolds [12], cholaphanes [13,14], cyclopeptides and cyclocholates [15–18], as well as dendrimers [19], gelators [20–22], and surfactants amongst others [23–25].

In general the above-mentioned applications imply the introduction of non-natural functionality in both, the steroid framework and the side chain. Palladium catalyzed reactions are useful tools in steroid total synthesis and for the introduction of structural modifications in the skeleton and/or the side chain of this family of compounds [26]. We have recently employed a previously reported palladium-catalyzed cross coupling between *in situ*-generated carboxyl anhydrides and phenylboronic acid [27–28] as a convenient way to obtain 24-phenyl-24-oxo steroids derived from the acetates of different naturally occurring bile acids [29]. Herein we describe the application of this methodology to synthesis of

novel bile acids in which the side chain has been enlarged by attaching a 4-carboxyphenyl moiety at position C-24.

2. Experimental

The starting acetylated bile acids **1a–c** [29] were prepared following the standard $\text{Ac}_2\text{O}/\text{pyr}/\text{DMAP}$ procedure. Reactions were monitored by TLC on ALUGRAM® SIL G/UV254 plates from MACHEREY-NAGEL. Chromatographic plates were sprayed with a 1% solution of vanillin in 50% HClO_4 and heated until color developed. Melting points were measured on a Melt-Temp II apparatus. Mass spectra were registered in a Thermo-Electron and Jeol-SX102A spectrometers. NMR spectra were recorded in CDCl_3 or $\text{DMSO}-d_6$ solutions in a Varian INOVA 400 spectrometer using the solvents signal as references. NMR signals assignments were carried out with the aid of a combination of 1D and 2D NMR techniques that included ^1H , ^{13}C , COSY, Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY), Heteronuclear Single Quantum Correlation (HSQC) and Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC) [30]. Mono-crystal X-ray diffraction of compound **3c** corroborated the obtained structure [31].

2.1. General procedure for palladium-catalyzed carboxyl anhydride-boronic acid cross coupling

$\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (10.05 mg, 0.045 mmol), the acetylated bile acid **1a–c** (1 mmol), pivalic anhydride (418.25 mg, 0.375 mL, 2.25 mmol in

* Corresponding author. Tel./fax: +52 (55) 56223899x44417.

E-mail address: martin.iglesias@unam.mx (M.A. Iglesias-Arteaga).

THF 4 mL), water (67.5 mg, 0.067 mL, 3.75 mmol), 4-methoxycarbonylphenylboronic acid (323.95 mg, 1.8 mmol in THF, 2 mL) and tris(4-methoxyphenyl)phosphine (37.05 mg, 0.105 mmol) were mixed in this order under sonication and the flask was purge 3 times with Ar. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 24 h and the solvent was evaporated. Purification in a chromatographic column packed with silica gel employing a gradient of hexane/ethyl acetate as eluent afforded the corresponding coupling product.

2.1.1. 3 α -Acetoxy-24-(4'-methoxycarbonylphenyl)-5 β -cholan-24-one (**2a**)

Yield 343.5 mg, 64%. Mp. 198.9–200.5 °C (from CH₂Cl₂/hexane). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3'), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2'), 4.71 (tt, *J* = 11.3, 4.8 Hz, 1H, H-3 β), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.01 (ddd, *J* = 16.1, 10.0, 4.8 Hz, 1H, H-24a), 2.90 (ddd, *J* = 16.4, 9.4, 5.8 Hz, 1H, H-24b), 2.02 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH₃ acetyl), 0.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-21), 0.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-18). ¹³C NMR (100.52 MHz) δ ppm: 35.0 C-1, 26.3 C-2, 74.4 C-3, 32.3 C-4, 41.8 C-5, 27.0 C-6, 26.6 C-7, 35.8 C-8, 40.4 C-9, 34.6 C-10, 20.8 C-11, 40.1 C-12, 42.7 C-13, 56.5 C-14, 24.2 C-15, 28.3 C-16, 56.1 C-17, 12.0 C-18, 23.3 C-19, 35.5 C-20, 18.5 C-21, 30.2 C-22, 35.9 C-23, 200.4 C-24, 133.6 C-1', 127.9 C-2', 129.8 C-3', 140.3 C-4', 166.3 COOCH₃ (C-5'), 52.4 COOCH₃, 21.5 CH₃ acetyl, 170.6 C=O acetyl. MS (EI, 70 Ev), *m/z* (%): 537 (0.06, MH⁺), 536 (0.12, M⁺), 315 (20), 299 (13), 298 (27), 283 (17), 257 (28), 256 (26), 255 (94), 230 (11), 229 (13), 217 (11), 216 (18), 215 (44), 203 (11), 201 (19), 191 (13), 179 (12), 178 (49), 175 (12), 173 (12), 163 (100), 161 (28), 159 (20), 149 (15), 147 (38), 145 (18), 135 (32), 134 (15), 133 (22), 131 (12), 121 (22), 120 (12), 119 (21), 109 (20), 108 (19), 107 (34), 106 (14), 105 (33), 104 (12), 97 (11), 95 (31), 94 (13), 93 (38), 91 (29), 83 (16), 81 (35), 79 (28), 77 (17), 71 (10), 69 (19), 67 (23), 57 (17), 55 (30), 43 (31), 41 (18), 40 (11).

2.1.2. 3 α ,6 α -Diacetoxy-24-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-5 β -cholan-24-one (**2b**)

Yield 445.7 mg, 75%. Mp 146.7–148.3 °C (from benzene). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.15–8.08 (m, 2H, H-3'), 8.03–7.94 (m, 2H, H-2'), 5.14 (dt, *J* = 12.3, 4.8 Hz, 1H, H-6 β), 4.69 (ddd, *J* = 16.0, 11.2, 4.7 Hz, 1H, H-3 β), 3.94 (s, 1H, OCH₃), 3.00 (ddd, *J* = 15.0, 10.0, 5.0 Hz, 1H, H23a), 2.95–2.85 (m, 1H, H-23b), 2.03 (s, 3H, CH₃ acetyl), 2.00 (s, 3H, CH₃ acetyl), 0.97 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H, H-21), 0.96 (s, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-18). ¹³C NMR (100.52 MHz) δ ppm: 35.0 C-1, 26.4 C-2, 73.6 C-3, 26.2 C-4, 45.3 C-5, 70.9 C-6, 31.3 C-7, 34.6 C-8, 39.9 C-9, 36.0 C-10, 20.7 C-11, 39.9 C-12, 42.9 C-13, 56.1 C-14, 24.1 C-15, 28.2 C-16, 56.1 C-17, 12.0 C-18, 23.2 C-19, 35.5 C-20, 18.6 C-21, 30.2 C-22, 35.9 C-23, 200.3 C-24, 133.7 C-1', 127.9 C-2', 129.8 C-3', 140.3 C-4', 166.2 COOCH₃, 52.4 COOCH₃, 21.4, 21.4 CH₃ acetyl, 170.4, 170.4 C=O acetyl. MS (EI, 70 Ev), *m/z* (%): 594 (0.5, M⁺), 475 (15, MH⁺-2xCH₃COOH), 474 (34, M⁺-2xCH₃COOH), 459 (14), 448 (10), 374 (18), 373 (70), 356 (18), 313 (14), 298 (16), 297 (68), 296 (40), 281 (10), 256 (18), 255 (79), 254 (13), 253 (19), 229 (13), 228 (31), 227 (13), 219 (13), 215 (25), 214 (20), 213(46), 201 (10), 199 (15), 191 (10), 185 (15), 179 (14), 178 (91), 173 (17), 171 (12), 164 (11), 163 (100), 161 (13), 160 (12), 159 (33), 157 (10), 149 (10), 147 (20), 145 (30), 143 (10), 135 (17), 133 (20), 131 (15), 121 (20), 120 (14), 119 (16), 109 (14), 107 (26), 105 (22), 95 (34), 93 (24), 91 (12), 83 (10), 81 (30), 79 (11), 69 (14), 55 (16), 43 (25).

2.1.3. 3 α ,7 α -Diacetoxy-24-(4'-methoxycarbonylphenyl)-5 β -cholan-24-one (**2c**)

Yield 407.6 mg, 69%. Mp. 134.7–135.9 °C (from CH₂Cl₂/hexane). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3'), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2'), 4.87 (q, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-7 β), 4.58

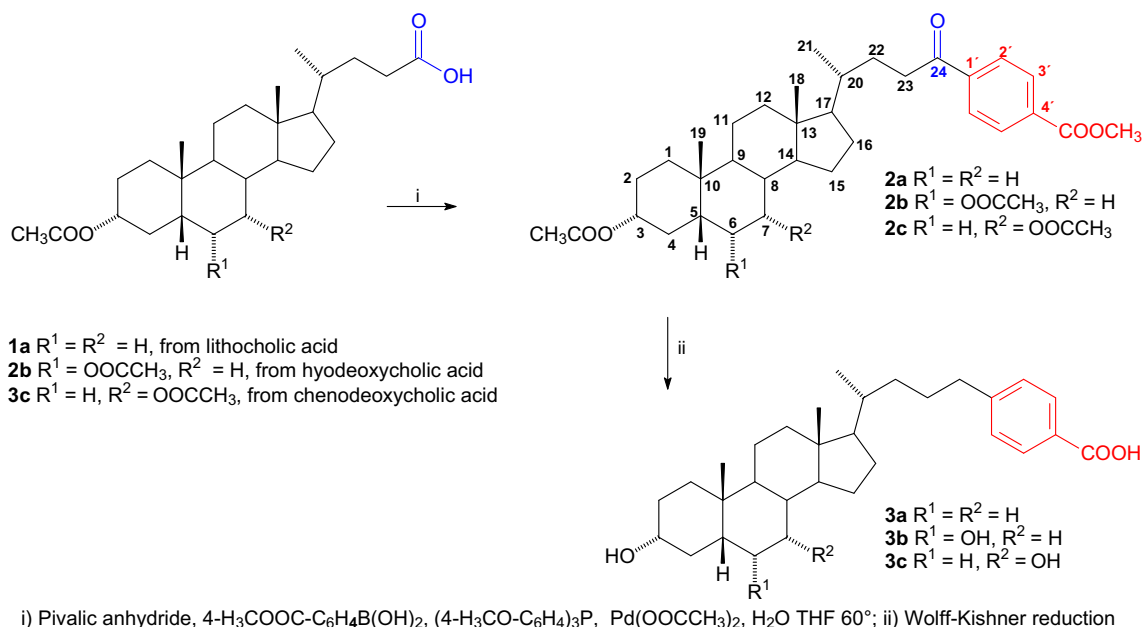
(tt, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H, H-3 β), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.20–2.62 (m, 2H, H-23), 2.04 (s, 3H, CH₃ acetyl), 2.02 (s, 3H, CH₃ acetyl), 0.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-21), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-21). ¹³C NMR (100.52 MHz) δ ppm: 34.6 C-1, 26.8 C-2, 74.2 C-3, 32.9 C-4, 40.9 C-5, 31.3 C-6, 71.2 C-7, 37.9 C-8, 34.1 C-9, 34.8 C-10, 20.7 C-11, 39.5 C-12, 42.7 C-13, 50.4 C-14, 23.6 C-15, 28.1 C-16, 55.9 C-17, 11.7 C-18, 22.7 C-19, 35.5 C-20, 18.6 C-21, 30.2 C-22, 35.9 C-23, 200.3 C-24, 133.7 C-1', 127.9 C-2', 129.8 C-3', 140.3 C-4', 166.2 COOCH₃ (C-5'), 52.4 COOCH₃, 21.5, 21.6 CH₃ acetyl, 170.4, 170.6 C=O acetyl. MS (EI, 70 Ev), *m/z* (%): 595 (0.014, MH⁺), 594 (0.06, M⁺), 475 (11), 474 (30), 459 (24), 315 (11), 313 (17), 297 (20), 296 (20), 256 (15), 255 (67), 254 (12), 253 (39), 229 (14), 228 (16), 227 (11), 219 (12), 215 (10), 214 (11), 213 (33), 201 (26), 199 (16), 191 (13), 185 (14), 178 (24), 173 (15), 171 (15), 164 (11), 163 (100), 161 (14), 160 (11), 159 (30), 157 (17), 155 (12), 147 (23), 145 (29), 143 (17), 135 (25), 134 (14), 133 (22), 131 (24), 129 (11), 121 (15), 120 (11), 119 (24), 117 (12), 107 (21), 106 (12), 105 (40), 95 (18), 94 (14), 93 (21), 91 (25), 81 (18), 79 (17), 77 (10), 60 (14), 45 (14), 43 (19).

2.2. General procedure for Wolff-Kishner reduction

A solution of KOH (336 mg, 6 mmol) in water (1.5 mL) was added to a suspension of the steroid **2a–c** (1 mmol) in ethylene glycol (16 mL) and the mixture was stirred at 120 °C for 1 h. Hydrazine hydrate solution (3.2 mL) was added to the cooled mixture and the resulting solution was stirred at 120 °C for 1 h followed by addition of a solution of KOH (526 mg) in water (2.6 mL) and the mixture was distilled until the temperature raised to 198 °C. The mixture was refluxed for 4 h, cooled in an ice bath, acidified to pH 2 with 10% HCl and extracted with diethyl ether (2 × 30 mL). The organic layer was washed with water (2 × 20 mL), dried (anh. Na₂SO₄) and evaporated. Purification in a chromatographic column packed with silica gel employing ethyl acetate/methanol 95/5 as eluent afforded the desired modified bile acid.

Table 1
Crystal data and structure refinement for compound **3c**.

Compound 3c	Parameters
Empirical formula	C ₃₁ H ₄₆ O ₄
Formula weight	482.68
Temperature	130 (2) K
Wavelength	1.54184 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 12.423 (4) Å <i>b</i> = 10.3324 (14) Å <i>c</i> = 21.061 (7) Å β = 100.21 (3)° 2660.6 (13) Å ³
Volume	
Z	4
Density (calculated)	1.205 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.606 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	1056
Crystal size	0.480 × 0.140 × 0.037 mm ³
Theta range for data collection	3.615–73.866°
Index ranges	–15 <= <i>h</i> <= 14, –12 <= <i>k</i> <= 8, –25 <= <i>l</i> <= 24
Reflections collected	9804
Independent reflections	7555 [<i>R</i> (int) = 0.0682]
Completeness to theta = 67.684°	99.8%
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data/restraints/parameters	7555/7/655
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.001
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0578, <i>wR</i> 2 = 0.1278
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0876, <i>wR</i> 2 = 0.1555
Absolute structure parameter	–0.1 (4)
Largest diff. peak and hole	0.240 and –0.273 e Å ⁻³



Scheme 1. Synthesis of side chain-modified bile acids.

2.2.1. 3 α -Hydroxy-24-(4'-carboxyphenyl)-5 β -cholan-5'-oic acid (**3a**)

Yield 208.6 mg, 45% Mp. 252.7–254.4 °C (from MeOH/EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.85 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3'), 7.30 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-2'), 3.35 (*m*, 1H, H-3 β), 2.69–2.53 (*m*, 2H, H-24), 0.88 (*d*, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-21), 0.86 (*s*, 3H, H-19), 0.60 (*s*, 3H, H-18). ¹³C NMR (100.52 MHz) δ ppm: 35.4 C-1, 30.4 C-2, 69.8 C-3, 36.3 C-4, 41.5 C-5, 26.9 C-6, 26.1 C-7, 35.0 C-8, 40.0 C-9, 34.2 C-10, 20.4 C-11, 39.7 C-12, 42.2 C-13, 56.0 C-14, 23.8 C-15, 27.8 C-16, 55.6 C-17, 11.8 C-18, 23.3 C-19, 35.1 C-20, 18.5 C-21, 35.0 C-22, 27.1 C-23, 35.6 C-24, 128.3 C-1', 128.4 C-2', 129.3 C-3', 147.7 C-4', 167.3 COOH (C-5'). MS (EI, 70 Ev), *m/z* (%): 466 (0.8, M⁺), 449 (34), 448 (100), 433 (18), 248 (14), 230 (28), 217 (23), 216 (31), 215 (60), 201 (10), 175 (12), 165 (17), 162 (11), 161 (14), 149 (16), 148 (13), 147 (14), 135 (34), 133 (10), 121 (14), 119 (10), 109 (13), 108 (12), 107 (25), 106 (10), 105 (16), 95 (28), 94 (10), 93 (21), 91 (16), 81 (23), 79 (11), 69 (10), 67 (11), 55 (13).

2.2.2. 3 α ,6 α -Dihydroxy-24-(4'-carboxyphenyl)-5 β -cholan-5'-oic acid (**3b**)

Yield 304.1 mg, 63% Mp. 252.4–253.9 °C (from MeOH/EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.84 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3'), 7.30 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-2'), 3.87–3.72 (*m*, 1H, H-6 β), 3.43–3.20 (*m*, 2H, H-3 β), 2.68–2.52 (*m*, 2H, H-23), 0.87 (*d*, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.82

(*s*, 3H, H-19), 0.58 (*s*, 3H, H-18). ¹³C NMR (100.52 MHz) δ ppm: 35.5 C-1, 30.3 C-2, 70.2 C-3, 34.9 C-4, 48.5 C-5, 66.1 C-6, 29.2 C-7, 34.3 C-8, 39.5 C-9, 35.5 C-10, 20.6 C-11, 39.6 C-12, 42.6 C-13, 55.9 C-14, 23.8 C-15, 27.7 C-16, 55.6 C-17, 12.1 C-18, 23.6 C-19, 128.5 C-1', 128.6 C-2', 129.6 C-3', 148.0 C-4', 167.5 C-5'. MS (EI, 70 Ev), *m/z* (%): 465 (13, MH⁺-H₂O), 464 (41, M⁺-H₂O), 449 (13), 448 (12), 447 (36), 446 (100), 432 (13), 431 (32), 392 (11), 391 (12), 255 (18), 246 (33), 232 (22), 231 (37), 229 (11), 228 (45), 215 (29), 214 (20), 213 (49), 199 (13), 187 (11), 174 (10), 173 (24), 161 (14), 160 (13), 159 (23), 149 (14), 148 (24), 147 (19), 145 (21), 136 (12), 135 (75), 134 (11), 133 (19), 131 (15), 123 (13), 122 (13), 121 (23), 120 (11), 119 (18), 117 (12), 109 (22), 108 (13), 107 (33), 106 (10), 105 (28), 97 (12), 96 (11), 95 (92), 94 (22), 93 (35), 91 (30), 83 (20), 82 (11), 81 (58), 79 (21), 73 (12), 71 (10), 69 (64), 68 (19), 67 (25), 60 (10), 57 (22), 55 (47), 43 (28), 41 (23), 28 (26), 18 (37).

2.2.3. 3 α ,7 α -Dihydroxy-24-(4'-carboxyphenyl)-5 β -cholan-5'-oic acid (**3c**)

Yield 205.2 mg, 43% Mp. 244.3–245.7 °C (from MeOH/EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.84 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-3'), 7.29 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-2'), 3.61 (*d*, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-7 β), 3.18 (*td*, *J* = 10.9, 5.5 Hz, 1H, H-3 β), 2.70–2.53 (*m*, 2H, H-24), 2.27–2.13 (*m*,

Table 2

Average ¹³C NMR shielding effects in the side chain of compounds 2a–c.

	C-20	C-21	C-22	C-23	C-24	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	COOCH ₃	COOCH ₃
1a	35.3	18.2	30.7	31.0	180.4	–	–	–	–	–	–
2a	35.5	18.5	30.2	35.9	200.4	133.6	127.9	129.8	140.3	166.3	52.4
Δ	+0.2	+0.3	–0.5	+4.9	+20.0	–	–	–	–	–	–
1b	35.2	18.3	30.7	31.0	179.9	–	–	–	–	–	–
2b	35.5	18.6	30.2	35.9	200.3	133.7	127.9	129.8	140.3	166.2	52.4
Δ	+0.3	+0.3	–0.5	+4.9	+20.4	–	–	–	–	–	–
1c	34.6	17.4	30.6	30.9	180.0	–	–	–	–	–	–
2c	35.5	18.6	30.2	35.9	200.3	133.7	127.9	129.8	140.3	166.2	52.4
Δ	+0.9	+1.2	–0.4	+5.0	+20.3	–	–	–	–	–	–
A	+0.5	+0.6	–0.5	+4.9	+20.2	–	–	–	–	–	–

A (average) = $\frac{\sum \Delta \text{ppm}}{3}$ referred to the starting compounds 1a–c.

Table 3
Average ^{13}C NMR shielding effects in the side chain of compounds **3a–c**.

	C-20	C-21	C-22	C-23	C-24	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	COOX	COOCH_3
2a	35.5	18.5	30.2	35.9	200.4	133.6	127.9	129.8	140.3	166.3	52.4
3a	35.1	18.5	35.0	27.1	35.6	128.3	128.4	129.3	147.7	167.3	–
Δ	–0.4	0.0	+4.8	–8.8	–164.8	–5.3	+0.5	–0.5	+7.4	+1.0	–
2b	35.5	18.6	30.2	35.9	200.3	133.7	127.9	129.8	140.3	166.2	52.4
3b	35.0	18.7	35.0	27.1	35.5	128.5	128.6	128.5	148.0	167.5	–
Δ	–0.5	+0.1	+4.8	–8.8	–164.8	–5.2	+0.7	–1.3	+7.7	+1.3	–
2c	35.5	18.6	30.2	35.9	200.3	133.7	127.9	129.8	140.3	166.2	52.4
3c	35.3	18.5	35.1	27.1	35.5	128.4	128.4	129.3	147.7	167.3	–
Δ	–0.2	–0.1	+4.9	–8.8	–164.8	–5.3	+0.5	–0.5	+7.4	+1.1	–
A	–0.4	0.0	+4.8	–8.8	8164.8	–5.3	+0.6	80.8	+7.5	+1.1	–

A (average) = \sum_3^{ppm} referred to the phenylketones **2a–c**. X = CH_3 **2a–c**; X = H **3a–c**.

Table 4
Selected bond lengths and angles for compound **3c**.

Bond	Distance (Å)
C(1A)–C(2A)	1.518 (8)
C(1A)–C(10A)	1.555 (8)
C(3A)–O(1A)	1.436 (7)
C(7A)–O(2A)	1.441 (7)
C(17A)–C(20A)	1.550 (8)
C(24A)–C(25A)	1.522 (8)
C(31A)–O(3A)	1.226 (7)
C(31A)–O(4A)	1.328 (7)
C(1B)–C(2B)	1.515 (8)
C(1B)–C(10B)	1.539 (8)
C(3B)–O(1B)	1.452 (7)
C(7B)–O(2B)	1.450 (6)
C(17B)–C(20B)	1.532 (7)
C(24B)–C(25B)	1.500 (9)
C(31B)–O(3B)	1.208 (7)
C(31B)–O(4B)	1.315 (7)
Angles	(°)
C(2A)–C(1A)–C(10A)	113.8 (5)
O(1A)–C(3A)–C(4A)	107.1 (4)
O(2A)–C(7A)–C(8A)	107.1 (4)
C(22A)–C(20A)–C(17A)	109.5 (5)
O(3A)–C(31A)–O(4A)	122.8 (5)
C(2B)–C(1B)–C(10B)	113.9 (5)
O(1B)–C(3B)–C(4B)	107.3 (5)
O(2B)–C(7B)–C(8B)	112.4 (4)
C(17B)–C(20B)–C(22B)	109.3 (4)
O(3B)–C(31B)–O(4B)	123.4 (6)

1H, H-4 β), 0.88 (*d*, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.82 (*s*, 3H, H-19), 0.59 (*s*, 3H, H-18). ^{13}C NMR (100.52 MHz) δ ppm: 35.0 C-1, 30.6 C-2, 70.3 C-3, 39.6 C-4, 41.4 C-5, 34.7 C-6, 66.2 C-7, 39.1 C-8, 32.3 C-9, 34.8 C-10, 20.3 C-11, 39.4 C-12, 41.9 C-13, 50.0 C-14, 27.8 C-15, 23.1 C-16, 55.6 C-17, 11.6 C-18, 22.7 C-19, 35.3 C-20, 18.5 C-21, 35.1 C-22, 27.1 C-23, 35.5 C-24, 128.4 C-1', 128.4 C-2', 129.3 C-3', 147.2 C-4', 167.3 COOH (C-5'). MS (EI, 70 Ev), *m/z* (%): 482 (2, M^+) 447 (35), 446 (100), 432 (17), 431 (53), 392 (24), 256 (10), 255 (41), 253 (12), 246 (15), 229 (22), 228 (28), 215 (12), 214 (11), 213 (40), 207 (29), 201 (30), 199 (14), 185 (13), 173 (17), 171 (14), 162 (10), 161 (19), 160 (11), 159 (25), 157 (17), 149 (18), 148 (20), 147 (27), 146 (11), 145 (32), 143 (16), 136 (11), 135 (57) 133 (24), 131 (27), 129 (13), 121 (21), 120 (14), 119 (27), 117 (18), 109 (18), 108 (10), 107 (32) 106 (13), 105 (40), 95 (28), 94 (14), 93 (27), 91 (39), 81 (23), 79 (20), 77 (11), 69 (12), 67 (14), 55 (16), 44 (14).

3. X-ray crystallography

A suitable single crystal of compound **3c** was mounted on a glass fiber and crystallographic data were collected with an Oxford Diffraction Gemini "A" diffractometer with a CCD area detector ($\lambda_{\text{CuK}\alpha}$ = 1.54184 Å, monochromator: graphite) at 130 K. Unit cell parameters were determined with a set of three runs of 15 frames (1° in ω). The collected data set consisted of 9 runs of 628 frames of intensity (1° in ω), and a crystal-to-detector distance

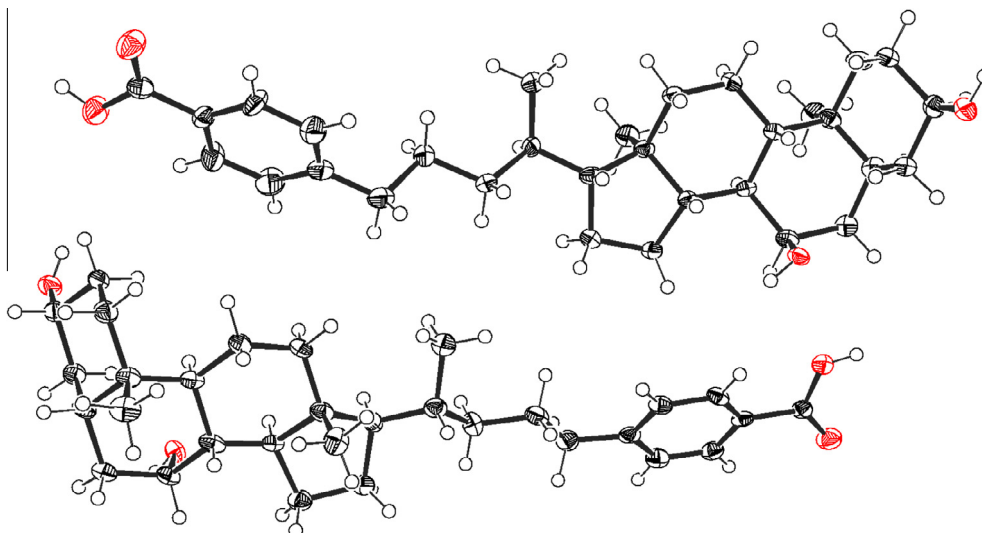


Fig. 1. View in perspective of the molecules A and B of **3c** compound with the thermal ellipsoids drawn at 60% probability.

Table 5
Least-square overlay analysis of the pair of molecules A and B of compound **3c**.

Rings	Molecule-A vs Molecule-B
A	0.0151
B	0.0174
C	0.0242
D	0.0093

of 55.00 mm. The double pass method of scanning was used to exclude any noise. The collected frames were integrated by using an orientation matrix determined from the narrow frame scans.

CrysAlisPro and CrysAlis RED software packages [32] were used for data collection and data integration. Analysis of the integrated data did not reveal any decay. Final cell parameters were determined by a global refinement of 1584 reflections ($\theta < 73.232^\circ$). Collected data were corrected for absorption effects by using an Analytical numeric absorption correction [33] using a multifaceted crystal model based on expressions upon the Laue symmetry using equivalent reflections. Structure solution and refinement were carried out with the programs SHELXS97 and SHELXL97 respectively [34]. ORTEP-3 for Windows was employed for molecular graphics and material for publication was prepared using WinGX [35].

Full-matrix least-squares refinement was carried out by minimizing $(Fo^2 - Fc^2)^2$. All nonhydrogen atoms were refined anisotropically. The H atoms of the hydroxy group (H–O) were located in a difference map and refined isotropically with $U_{iso}(H) = 1.5$ for (O). Hydrogen atoms attached to carbon atoms were placed in geometrically idealized positions and refined as riding on their parent atoms, with C–H = 0.95–1.00 Å with $U_{iso}(H) = 1.2$ Ueq(C) for aromatic, methylene and methyne groups, and $U_{iso}(H) = 1.5$ Ueq(C) for methyl group. Crystal data and experimental details of the structure determination are listed in Table 1.

The absolute configuration of the title compound can be assumed without risk, as that known for the starting material, considering that the synthetic transformations carried out do not affect the chirality in the naturally occurring steroid framework. Additionally, the assumed absolute configuration was corroborated by analysis of 2065 Bijvoet pairs. Although the refined Flack parameter $\chi = 0.1(4)$ [36] is not definitive, the Hooft parameter $y = 0.4(4)$ and Hooft P2(true) = 0.6 [37] are strong indicators that the reported configuration is correct.

4. Results and discussion

In situ preparation of mixed anhydrides by treatment of acetylated bile acids acid **1a–c** with pivalic anhydride, followed by palladium-catalyzed cross coupling with 4-methoxycarbonyl phenylboronic acid in THF, in the presence of tris-(4-methoxyphenyl)-phosphine and water, [27–29] afforded the corresponding 4'-methoxycarbonylphenyl ketones **2a–c**. Reduction of the carbonyl at position C-24 in compounds **2a–c** under the Wolff–Kishner

Table 6
Calculated puckering parameters for molecules A and B of compound **3c**.

Ring	Q (Å)		θ (°)		φ (°)		Direction of the calculation
	Molecule A	Molecule B	Molecule A	Molecule B	Molecule A	Molecule B	
A	0.571 (6)	0.561 (6)	176.4 (6)	176.7 (6)	229 (10)	245 (11)	From C-1 to C-10, counterclockwise
B	0.557 (6)	0.561 (6)	7.7 (6)	10.5 (6)	270 (5)	254 (3)	From C-5 to C-10, counterclockwise
C	0.558 (6)	0.536 (6)	3.3 (6)	8.1 (6)	241 (49)	233 (4)	From C-8 to C-14, clockwise
	Q2 (Å)		φ (°)		τ (°)		
	Molecule A	Molecule B	Molecule A	Molecule B	Molecule A	Molecule B	
D	0.473 (6)	0.475 (6)	188.4 (8)	190.4 (8)	47.9 (3)	48.3 (3)	From C-13 to C-17, counterclockwise

Table 7
Ring conformation descriptors for molecules A and B of compound **3c**.

Rings	Molecule-A	Molecule-B
A	Very similar to a chair	Very similar to a chair
B	Very similar to a chair	Very similar to a chair
C	Very similar to a chair	Close to a chair
D	Envelope on C (13A)	Twisted on C13B–C14B

Table 8
Hydrogen bonds for **3c** [Å and °].

D–H...A	d (D–H)	d (H...A)	d (D...A)	\angle (DHA)
C(4A)–H(4AB)...O(2A)	0.99	2.42	3.098 (7)	124.9
O(1A)–H(1E)...O(3A)#1	0.85 (2)	2.16 (3)	2.989 (6)	167 (7)
O(2A)–H(2E)...O(4A)#2	0.87 (2)	2.19 (3)	3.039 (6)	165 (6)
O(4A)–H(4E)...O(1A)#3	0.87 (2)	1.74 (3)	2.584 (6)	162 (7)
C(4B)–H(4BA)...O(2B)	0.99	2.49	3.130 (7)	121.9
O(1B)–H(1F)...O(2B)#4	0.85 (2)	2.05 (3)	2.880 (6)	167 (7)
O(2B)–H(2F)...O(3B)#5	0.85 (2)	2.02 (3)	2.849 (6)	164 (6)
O(4B)–H(4F)...O(1B)#6	0.87 (2)	1.75 (3)	2.614 (6)	174 (8)
C(4A)–H(4AB)...O(2A)	0.99	2.42	3.098 (7)	124.9
O(1A)–H(1E)...O(3A)#1	0.85 (2)	2.16 (3)	2.989 (6)	167 (7)
O(2A)–H(2E)...O(4A)#2	0.87 (2)	2.19 (3)	3.039 (6)	165 (6)
O(4A)–H(4E)...O(1A)#3	0.87 (2)	1.74 (3)	2.584 (6)	162 (7)
C(4B)–H(4BA)...O(2B)	0.99	2.49	3.130 (7)	121.9
O(1B)–H(1F)...O(2B)#4	0.85 (2)	2.05 (3)	2.880 (6)	167 (7)
O(2B)–H(2F)...O(3B)#5	0.85 (2)	2.02 (3)	2.849 (6)	164 (6)
O(4B)–H(4F)...O(1B)#6	0.87 (2)	1.75 (3)	2.614 (6)	174 (8)

conditions also resulted in the removal of the protecting groups to afford the modified bile acids **3a–c** (Scheme 1).

The introduction of the 4'-carboxyphenyl moiety can be recognized by appearance of the signals associated to the aromatic protons H-2' (8.03–7.94 ppm) and H-3' protons (8.15–8.08 ppm). Additionally the presence of the signals corresponding to the methoxyl group (3.94 ppm) and the downfield shift of the H-23 protons (3.20–2.62 ppm) compared to those of the starting materials (2.54–2.17 ppm [29]) corroborate the transformation.

Similarly, in the ^{13}C NMR spectra of compounds **2a–c**, the presence of 4'-carboxyphenyl moiety can be easily corroborated by the signals of the aromatic carbons C-1' to C-6', as well as those of the ester fragment. In addition, the introduction of the new substructure produces significant downfield shifts of the signals of C-23 and C-24 (Table 2).

While the reduction of the carbonyl function at C-24 can be verified by in the ^1H spectra of compounds **3a–c** by the appearance of the signals of the H-24 protons (2.70–2.52 ppm), the hydrolysis of the ester at C-4' can be recognized by the disappearance of the methoxyl signal. Additionally the absence of the signals corresponding to the CH_3 of the acetyl groups and the upfield shift of the carbinol protons indicate the removal of the acetates.

The reduction of the carbonyl group at C-24 is characterized in the ^{13}C NMR spectra by the strong upfield shift of the signal corresponding to C-24. Upfield shifts of the signals of C-23 and C-1' as

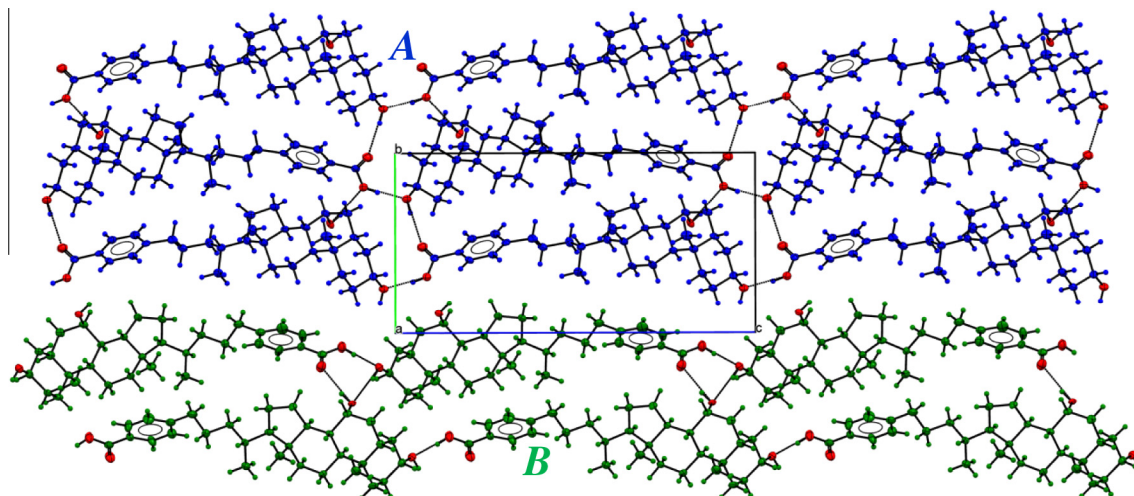


Fig. 2. Crystal structure of **3c** compound viewed along the *a* axis, showing the short contacts between the symmetry equivalent for *molecule A* (blue) and *molecule B* (green) extending along the *b*–*c* plane. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

well as downfield shift of C-22 are also produced by this transformation. The hydrolysis of the carboxylic ester can be verified by the absence of the signal corresponding to the OCH₃ group and the downfield shift of C-4' and the carboxyl carbon (Table 3).

5. Crystal structure discussion

The asymmetric unit of **3c** compound consist of two independent units of 3 α ,7 α -dihydroxy-24-(4'-carboxyphenyl)-5 β -cholan-5'-oic acid, (*molecules A and B*) (Table 4) wherein each is composed of the three six-membered A-, B- and C-rings and the five-membered D-ring. The steroid skeleton, that is composed by the fused ABCD rings, bear axial methyl groups attached to C-10 β and C-13 β positions and a 1-methyl-4-(4'-carboxyphenyl)-butyl side chain bonded to the C-17 β position. Compound **3c** has *cis* A/B, *trans* B/C and *trans* C/D ring junctions (Fig. 1).

In order to establish differences among the studied *molecules A and B* of compound **3c**, a least-squares overlay analysis of the structures by pairs was performed. Table 5 shows the results obtained with the Mercury program [38].

Molecules A and B show slight differences in conformation and puckering parameters (Tables 6–8). The five-membered D ring which bears the 1-methyl-4-(4'-carboxyphenyl)-butyl side chain bonded to the C-17 β , shows an envelope conformation on C-13A in *molecule A* and a twisted conformation on C-13B–C-14B in *molecule B* and the torsion angles are 177.0(5)° for C-17A–C-20A–C-22A–C-23A and 170.3(5)° for C-17B–C-20B–C-22B–C-23B; notice that the observed deviations in rings A to D are less than 0.0242 (Table 5).

The main bond contacts present in compound **3c** are intermolecular hydrogen bonds C–H...O. Each *molecule A and B* show C–H...O bonds with its neighbors related by the symmetry operations: #1 $-x+1, y-1/2, -z+1$; #2 $-x+1, y+1/2, -z+1$; #3 $x,y,z-1$; #4 $-x,y-1/2, -z$; #5 $-x, +1/2, -z+1$ and #6 $x,y,z+1$ (Table 8), showing the C₁¹(21), R₂²(38), R₄⁴(48) and R₄⁴(50) graphical sets. All these complex interactions form a crystal array with the *molecules A and B* forming layers which are parallel to plane *b*–*c* (Fig. 2).

6. Conclusions

The developed synthetic protocol paves the way for the preparation of a new family of modified bile acids in which the carboxyl

moiety of the side chain of the naturally occurring compounds, has become attached to the para position of the introduced phenyl ring. Extension of this straightforward methodology to the preparation of equivalent derivatives starting from other naturally occurring bile acids and studies on their aggregation behavior and applications as building blocks for supramolecular hosts are in progress.

Acknowledgments

The authors acknowledge the financial support provided by Dirección General de Asuntos del Personal Académico (Project DGAPA-IN211714) and the Faculty of Chemistry (PAIP-5000-9063). Thanks are due to CONACYT-Mexico for the scholarship granted to M.A.R.-E. We want to express our gratitude to Rosa I. del Villar Morales (USAI-UNAM) for recording NMR spectra and to Dr. Carlos Cobas from Mestrelab for assistance with the MestreNova NMR processing program.

References

- [1] Fieser L, Feiser M. Steroids. New York: Reinhold; 1959 (references therein).
- [2] Setchell KDR, Kritchevsky D, Nair PP. The bile acids, 1. New York: Plenum Press; 1971. p. 249–83.
- [3] Lemos TLG, McChesney JD. Utilization of common natural products as synthons: preparation of progesterone from lithocholic acid. J Nat Prod 1990;53:152–6.
- [4] Zhou W-S, Huang L-F. Tetrahedron 1992;48:1837–52.
- [5] Perez-Gil R, Iglesias-Arteaga MA, Perez-Martinez C, Coll-Manchado F, Coll-García D, Rosado A. Synthesis of analogues of brassinosteroids from chenodeoxycholic acid. Eur J Org Chem 1998;2405–7.
- [6] Li C, Peters AS, Meredith EL, Allman GW, Savage PB. Design and synthesis of potent sensitizers of gram-negative bacteria based on a cholic acid scaffolding. J Am Chem Soc 1998;120:2961–2.
- [7] Savage PB, Li C, Taotafa U, Ding B, Guan Q. Antibacterial properties of cationic steroid antibiotics. FEMS Microbiol Lett 2002;217:1–7.
- [8] Ding B, Guan QY, Walsh JP, Boswell JS, Winter TW, Winter ES, Boyd SS, Li CH, Savage PB. Correlation of the antibacterial activities of cationic peptide antibiotics and cationic steroid antibiotics. J Med Chem 2002;45(3):663–9.
- [9] Davis AP, Perry JJ, Warehan RR. Anion recognition by alkyl cholates: neutral anionophores closely related to a natural product. Tetrahedron Lett 1998;39:4569–72.
- [10] Davis AP, Joos JB. Steroids as organizing elements in anion receptors. Coord Chem Rev 2003;240:143–56.
- [11] Davis AP. Anion binding and transport by steroid-based receptors. Coord Chem Rev 2006;250:2939–51.
- [12] del Amo V, Siracusa L, Markidis T, Baragaña B, Bhattarai KM, Galobardes M, Naredo G, Pérez-Payán MN, Davis AP. Differentially-protected steroidal triamines; scaffolds with potential for medicinal, supramolecular, and combinatorial chemistry. Org Biomol Chem 2004;2:3320–8.

- [13] Czajkowska-Szczykowska D, Morzycki JW. Synthesis of cholaphanes by ring closing metathesis. *Tetrahedron Lett* 2007;48:2851–5.
- [14] Bhattarai KM, Davis AP, Perry JJ, Walter CJ. A new generation of “cholaphanes”: steroid-derived macrocyclic hosts with enhanced solubility and controlled flexibility. *J Org Chem* 1997;62:8463–73.
- [15] Gao H, Dias JR. Synthesis and characterization of dimeric bile acid ester derivatives. *J Prakt Chem* 1997;339:187–90.
- [16] Dias JR, Pascal RA, Morrill J, Holder AJ, Gao H, Barnes C. Remarkable structures of cyclotri(deoxycholate) and cyclotetra(24-norcholate) acetate esters. *J Am Chem Soc* 2002;124:4647–52.
- [17] Tamminen J, Kolehmainen E. Bile acids as building blocks of supramolecular hosts. *Molecules* 2001;6:21–46 (For reviews see).
- [18] Davis AP. Bile acid scaffolds in supramolecular chemistry: the interplay of design and synthesis. *Molecules* 2007;12:2106–22.
- [19] Balasubramanian B, Maitra U. Design and synthesis of novel chiral dendritic species derived from bile acids. *J Org Chem* 2001;66:3035–40.
- [20] Maitra U, Kumar PV, Chandra N, D'Souza LJ, Prasanna MD, Raju AR. First donor–acceptor interaction promoted gelation of organic fluids. *Chem Commun* 1999:595–6.
- [21] Maitra U, Chakrabarty A. Protonation and deprotonation induced organo/hydrogelation: bile acid derived gelators containing a basic side chain beilstein. *J Org Chem* 2011;7:304–9.
- [22] Babu P, Sangeetha NM, Maitra U. Supramolecular chemistry of bile acid derivatives: formation of gels. *Macromol Symp* 2006;241:60–7 (for review see).
- [23] Alvarez-Alcalde M, Jover A, Meijide F, Galantini L, Pavel NV, Antelo A, Vázquez-Tato J. Synthesis and characterization of a new gemini surfactant derived from 3 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-amine (steroid residue) and ethylenediaminetetra-acetic acid (spacer). *Langmuir* 2008;24:6060–6.
- [24] Mukhopadhyay S, Maitra U. Facile synthesis, aggregation behavior, and cholesterol solubilization ability of avicholic acid. *Org Lett* 2004;6(1):31–4.
- [25] Nonappa, Maitra U. First chemical synthesis, aggregation behavior and cholesterol solubilization properties of pythocholic acid and 16 α -hydroxycholic acid. *Eur J Org Chem* 2007:3331–6.
- [26] Czajkowska-Szczykowska D, Morzycki JW, Wojtkielewicz A. *Steroids* 2015;97:13–44.
- [27] Gooben LJ, Ghosh K. Palladium-catalyzed synthesis of aryl ketones from boronic acids and carboxylic acids or anhydrides. *Angew Chem Int Ed* 2001;40:3458–60.
- [28] Gooben LJ, Ghosh K. Palladium-catalyzed synthesis of aryl ketones from boronic acids and carboxylic acids activated in situ by pivalic anhydride. *Eur J Org Chem* 2002:3254–67.
- [29] Mayorquín-Torres MC, Romero-Ávila M, Flores-Álamo M, Iglesias-Arteaga MA. Synthesis of 24-phenyl-24-oxo steroids derived from bile acids by palladium-catalyzed cross coupling with phenylboronic acid NMR characterization and X-ray structures. *Steroids* 2013;78:1092–7.
- [30] All 2D NMR spectra were recorded using the standard pulse sequences and parameters recommended by the manufacturer and processed and were processed employing the MestreNova NMR processing program [See <http://mestrelab.com/>].
- [31] Crystallographic data for compounds have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary material and CCDC-1022662 (3c). Copy of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. E-mail:deposit@ccdc.cam.ac.uk.
- [32] Oxford Diffraction CrysAlis CCD, CrysAlis RED. Abingdon, England: Oxford Diffraction Ltd; 2009.
- [33] Clark RC, Reid JS. The analytical calculation of absorption in multifaceted Crystals. *Acta Crystallogr* 1995;51:887–97.
- [34] Sheldrick GM. A program for crystal structure solution. *Acta Crystallogr A* 2008;A64:112–22.
- [35] Farrugia LJ. WinGX and ORTEP for Windows: an update. *J Appl Crystallogr* 2012;45:849–54.
- [36] Flack HD. On enantiomorph-polarity estimation. *Acta Cryst* 1983;A39:876–81.
- [37] Hooft RWW, Straver LH, Spek AL. Determination of absolute structure using Bayesian statistics on Bijvoet differences. *J Appl Crystallogr* 2008;41:96–103.
- [38] Macrae CF, Edgington PR, McCabe P, Pidcock E, Shields GP, Taylor R, Towler M, van de Streek J. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. *J Appl Cryst* 2006;39:453–7.

NMR Characterization and Crystal Structure of 22-Phenyl-3 β -acetoxy-bisnorchol-5-en-22-one

Martha C. Mayorquín-Torres · Marcos Flores-Álamo ·
Martin A. Iglesias-Arteaga

Received: 9 April 2014 / Accepted: 20 August 2014 / Published online: 2 September 2014
© Springer Science+Business Media New York 2014

Abstract Palladium catalyzed cross coupling between 3 β -acetoxy-bisnorchol-5-en-22-oic acid and phenylboronic acid produced the hereto unknown 22-phenyl-3 β -acetoxy-bisnorchol-5-en-22-one which crystallizes in the monoclinic system with space group $P2_1$. The presence of 17 β -substituent that bears both the C21 methyl group and the introduced phenylketone moiety provides a twisted conformation on C13–C14 for the D ring with asymmetry parameters (Altona et al., Tetrahedron 24:13–32, 1968): $\Delta = 711.4$, $\tau_m = 47.3$ (2), $\Delta C_2(C13-C14) = 5.7$ (3), $\Delta C_s(C13) = 14.0$ (3) and $\Delta C_s(C14) = 21.6$ (3) $^\circ$. The angle 77.20 (8) $^\circ$ between planes of the steroid-ABCD framework and phenyl ring evidences the relative orthogonal positions of these fragments. The 1H and ^{13}C NMR characterization of the obtained compound are described.

Keywords Palladium catalyzed cross coupling · Steroidal phenyl ketone · X-ray diffraction · NMR assignments

Introduction

Steroids are widespread in both the natural and synthetic kingdoms. In addition to their intrinsic biological activity, many naturally occurring steroids have been employed as starting materials for the synthesis of bioactive compounds that include drugs [1], ecdysteroids [2], cytotoxic steroids [3–5], and plant growth promoting substances [6–8].

In connection with our program on the synthesis of potentially bioactive steroids, we have become interested in the synthesis and structural characterization of steroids bearing a phenylketone moiety and derived from bile acids [9]. Herein we report on the crystal structure and NMR characterization of 22-phenyl-3 β -acetoxy-bisnorchol-5-en-22-one (**2**) derived from the palladium catalyzed cross coupling between 3 β -acetoxy-bisnorchol-5-en-22-oic acid (**1**) and phenylboronic acid.

Experimental

General Conditions

The purity of the starting material **1** that was purchased from Steraloids and recrystallized from ethyl acetate/hexane was corroborated by its 1H and ^{13}C NMR spectra (vide infra). Reagents and solvents were purchased from Aldrich and were used without further purification. Reactions were monitored by TLC on ALUGRAM[®] SIL G/UV254 plates from MACHEREY–NAGEL. Chromatographic plates were sprayed with a 1 % solution of vanillin in 50 % $HClO_4$ and heated until color developed. Melting points were measured on a Melt-Temp II. Mass spectra were registered in a Thermo-electron spectrometer model DFS (double focus sector). NMR spectra of the starting material **1** and the obtained phenyl ketone **2** were recorded in $CDCl_3$ solution in Varian INOVA 400 using the solvent signals as references. NMR signals assignments were made with the aid of a combination of 2D homonuclear (1H – 1H) and heteronuclear (1H – ^{13}C) correlation techniques, which included 1H – 1H COSY, 1H – 1H nuclear overhauser effect spectroscopy (NOESY), heteronuclear single quantum correlation (HSQC) and heteronuclear multiple bond

M. C. Mayorquín-Torres · M. Flores-Álamo ·
M. A. Iglesias-Arteaga (✉)
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de
México, Ciudad Universitaria, 04510 Mexico, D.F., Mexico
e-mail: martin.iglesias@unam.mx

correlation (HMBC). All 2D NMR spectra were recorded using the standard pulse sequences and parameters recommended by the manufacturer and were processed employing the MestreNova NMR processing program [See <http://mestrelab.com/>].

3 β -acetoxy-bisnorchol-5-en-22-oic acid (**1**)

M.p. 239–241 °C from (hexane/ethyl acetate). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.36 (dd, $J = 4.9, 2.6$ Hz, 1H, H₆), 4.74–4.43 (m, 1H, H₃), 2.16 (m, 1H, H₁₇), 2.41 (dq, $J = 10.7, 6.8$ Hz, 1H, H₂₀), 2.02 (s, 3H, CH₃ acetyl), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H₂₁), 1.01 (s, 3H, H₁₉), 0.70 (s, 3H, H₁₈). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.58 MHz): δ (ppm) 36.92 C₁, 27.69 C₂, 73.92 C₃, 38.03 C₄, 139.56 C₅, 122.45 C₆, 31.80 C₇, 31.76 C₈, 49.86 C₉, 36.53 C₁₀, 20.92 C₁₁, 39.47 C₁₂, 42.51 C₁₃, 56.19 C₁₄, 24.33 C₁₅, 27.23 C₁₆, 52.35 C₁₇, 12.02 C₁₈, 19.30 C₁₉, 42.43 C₂₀, 17.02 C₂₁, 182.92 C₂₂, 21.41 CH₃ acetyl, 170.63 C=O acetyl.

22-phenyl-3 β -acetoxy-bisnorchol-5-en-22-one (**2**)

Pd (CH₃COO)₂ (10.05 mg, 0.045 mmol), the acetylated binorcholenic acid (**1**) (1.00 mmol), pivalic anhydride (418.25 mg, 2.25 mmol dissolved in 4 mL of THF); H₂O (0.067 mL, 67.5 mg, 3.75 mmol); phenylboronic acid (219 mg, 1.8 mmol dissolved in 2 mL of THF) and tris(*p*-methoxyphenyl)phosphine (37.05 mg, 0.105 mmol) were added in this order to a flask under sonication and the atmosphere was purged with Ar twice. The reaction mixture was stirred under Ar at 60 °C until TLC indicated consumption of the starting material before addition of silica gel (1 g) and evaporation of the solvent. The resulting solid was applied to a chromatographic column packed with a slurry of silica gel (20 g) in hexane and eluted with a 99/1 mixture of ethyl acetate/hexane. Evaporation of the adequate fractions afforded the 22 mg of the desired phenyl ketone (5 %) M.p. 218–221 °C from (hexane/ethyl acetate) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.98–7.92 (m, 2H, H *orto*), 7.58–7.52 (m, 1H, H *para*), 7.46 (tt, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 2H, H *meta*), 5.39–5.35 (m, 1H, H₆), 4.61 (tdd, $J = 10.6, 6.3, 3.6$ Hz, 1H, H_{3 α}), 3.52 (dq, $J = 10.1, 6.8$ Hz, 1H, H₂₀), 1.88 (m, 1H, H₁₇), 2.03 (s, 1H, CH₃ acetyl), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H₂₁), 1.04 (s, 3H, H₁₉), 0.81 (s, 3H, H₁₈). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.58 MHz): δ (ppm) 36.98 C₁, 27.76 C₂, 73.94 C₃, 38.11 C₄, 139.62 C₅, 122.52 C₆, 31.82 C₇, 31.87 C₈, 49.97 C₉, 36.60 C₁₀, 21.01 C₁₁, 39.61 C₁₂, 42.59 C₁₃, 55.90 C₁₄, 24.52 C₁₅, 27.87 C₁₆, 52.60 C₁₇, 12.31 C₁₈, 19.33 C₁₉, 42.91 C₂₀, 17.59 C₂₁, 204.60 C₂₂, 137.31 C *ipso*, 128.06 C *orto*, 128.57 C *meta*, 132.77 C *para*, 21.41 CH₃ acetyl, 170.43 C=O acetyl.

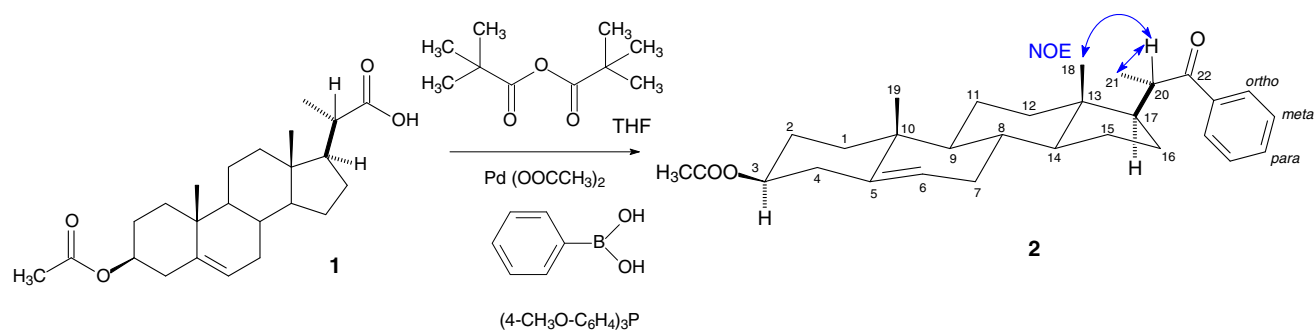
A crystal of the phenylketone **2** mounted on a glass fiber was studied with an Oxford Diffraction Gemini “A”

Table 1 Crystal data and structure refinement for the phenylketone **2**

Empirical formula	C ₃₀ H ₄₀ O ₃
Formula weight	448.62
Temperature	130 (2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 11.843 (2) Å b = 9.2223 (13) Å c = 12.651 (3) Å $\beta = 117.48 (3)^\circ$
Volume	1225.7 (5) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.216 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.076 mm ⁻¹
F(000)	488
Theta range for data collection	3.441–29.436°
Index ranges	–16 ≤ h ≤ 14, –11 ≤ k ≤ 12, –15 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	9937
Independent reflections	5384 [R(int) = 0.0393]
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	5384/1/302
Goodness-of-fit on F ²	1.062
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R ₁ = 0.0484, wR ₂ = 0.0989
R indices (all data)	R ₁ = 0.0628, wR ₂ = 0.1104
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.186 and –0.258 e.Å ⁻³

diffractometer with a CCD area detector ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073$ Å, monochromator: graphite) source equipped with a sealed tube X-ray source at 130 K. Unit cell constants were determined with a set of 15/3 narrow frame/runs (1° in ω) scans. A data set consisted of 308 frames of intensity data collected with a frame width of 1° in ω , a counting time of 3–12 s/frame, and a crystal-to-detector distance of 55.00 mm. The double pass method of scanning was used to exclude any noise. The collected frames were integrated by using an orientation matrix determined from the narrow frame scans.

CrysAlisPro and CrysAlis RED software packages [10] were used for data collection and data integration. Analysis of the integrated data did not reveal any decay. Final cell constants were determined by a global refinement of 9937 reflections ($3.44 < \theta < 29.43^\circ$). Collected data were corrected for absorbance by using Analytical numeric absorption correction [11] using a multifaceted crystal model based on expressions upon the Laue symmetry using equivalent reflections. Structure solution and refinement were carried out with the programs SHELXS97 and

**Scheme 1** Synthesis of the phenylketone **2****Table 2** Main effects in the ^1H signals due to the introduction of the phenyl group

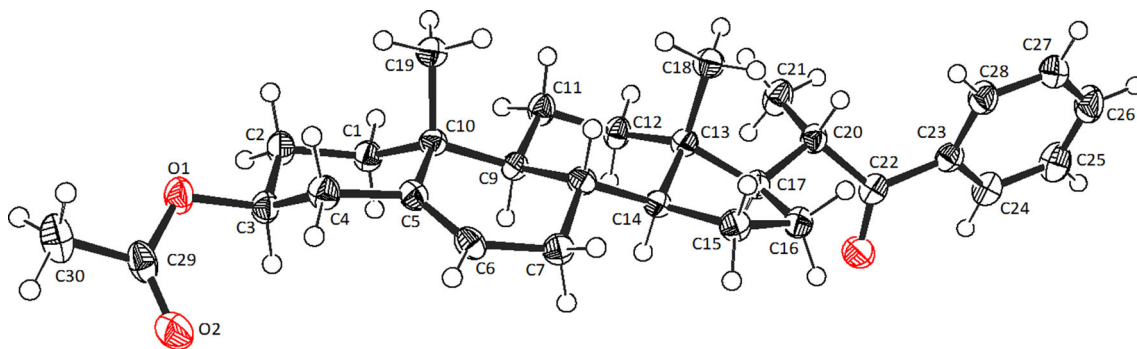
	δH3	δH6	δH17	δH18	δH19	δH20	δH21
1	4.59	5.36	2.16	0.70	1.01	2.41	1.23
2	4.61	5.37	1.88	0.81	1.04	3.52	1.23
Δ	+0.02	+0.01	-0.28	+0.11	+0.03	+1.11	0

$$\Delta = \delta_2 - \delta_1$$

Table 3 Main effects in the ^{13}C signals due to the introduction of the phenyl group

	δC12	δC13	δC14	δC15	δC16	δC17	δC18	δC20	δC21	δC22
1	39.47	42.51	56.19	24.33	27.23	52.35	12.02	42.43	17.02	182.92
2	39.61	42.59	55.90	24.52	27.87	52.60	12.31	42.91	17.59	204.60
Δ	+0.14	+0.08	-0.29	+0.19	+0.64	+0.25	+0.29	+0.48	+0.57	+21.68

$$\Delta = \delta_2 - \delta_1$$

**Fig. 1** Crystal structure of compound **2** with the thermal ellipsoids drawn at 50 % probability

SHELXL97 [12]. Molecular graphics were generated with ORTEP-3 for Windows [13], and the software used to prepare material for publication was WinGX [14].

Full-matrix least-squares refinement was carried out by minimizing $(F_o^2 - F_c^2)^2$. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. H atoms attached to C atoms were placed in geometrically idealized positions and refined as riding on their parent atoms, with C–H = 0.95–1.00 Å with $U_{iso}(\text{H}) = 1.2U_{eq}(\text{C})$ for aromatic, methylene and methine groups, and $U_{iso}(\text{H}) = 1.5U_{eq}(\text{C})$ for methyl group. Crystal data and experimental details of the structures determination are listed in Table 1.

Crystallographic data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary material number CCDC 992481. Copies of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

Results and Discussion

Reaction of the starting material **1** with pivalic anhydride followed by palladium-catalyzed cross coupling with

Table 4 Selected bond lengths [Å] and angles [°] for compound **2**

Bond	Distance (Å)
C(1)–C(2)	1.530 (4)
C(1)–C(10)	1.549 (4)
C(3)–O(1)	1.461 (3)
C(4)–C(5)	1.508 (4)
C(5)–C(6)	1.328 (4)
C(5)–C(10)	1.528 (3)
C(6)–C(7)	1.493 (4)
C(17)–C(20)	1.529 (3)
C(22)–O(3)	1.216 (3)
C(22)–C(23)	1.507 (4)
C(23)–C(28)	1.384 (4)
C(23)–C(24)	1.395 (4)
C(29)–O(2)	1.200 (4)
Angles	(°)
C(2)–C(1)–C(10)	114.8 (2)
O(1)–C(3)–C(4)	108.1 (2)
C(6)–C(5)–C(4)	120.6 (2)
C(6)–C(5)–C(10)	123.5 (2)
C(5)–C(6)–C(7)	125.1 (2)
C(15)–C(16)–C(17)	106.2 (2)
C(20)–C(17)–C(13)	119.0 (2)
C(20)–C(17)–C(16)	110.6 (2)
O(3)–C(22)–C(23)	119.2 (2)
O(3)–C(22)–C(20)	121.2 (2)
C(23)–C(22)–C(20)	119.4 (2)
O(2)–C(29)–O(1)	123.8 (3)
O(2)–C(29)–C(30)	125.1 (2)
O(1)–C(29)–C(30)	111.2 (2)
C(29)–O(1)–C(3)	115.5 (2)

Table 5 Calculated puckering parameters for compound **2**

Ring	Q (Å)	θ (°)	φ (°)	Order and direction of the calculation
A	0.544 (3)	7.5 (3)	82 (2)	From C(1) to C (10), counterclockwise
B	0.460 (3)	50.2 (4)	210.7 (4)	From C(5) to C (10), counterclockwise
C	0.573 (3)	4.5 (3)	261 (4)	From C(8) to C (14), clockwise
Ring	q(2) (Å)	φ (°)	Order and direction of the calculation	
D	0.465 (3)	193.0 (3)	From C (13) to C (17), counterclockwise	

phenylboronic acid in THF, in the presence of tris-(4-methoxyphenyl)-phosphine and H₂O afforded the phenylketone **2** in low yield (Scheme 1).

The introduction of the 22-phenyl-22-oxo moiety can be easily verified by observation of the ¹H and ¹³C NMR signals associated to the aromatic ring as well as the presence of a new functional signal corresponding to the carbonyl group at C22. In addition to the downfield shift of the signal of C22, the presence of the new moiety only exerts significant changes in the protons attached to positions C-17, C-18 and C-20 (See Tables 2 and 3).

The ¹H and ¹³C resonance signals associated to the functionality present in the steroid framework confirm its integrity. The strong NOE effect observed between the signals of H-20 and H-18 evidences the β-orientation of the C17–C20 bond indicating the integrity of the chiral environment around the reaction center.

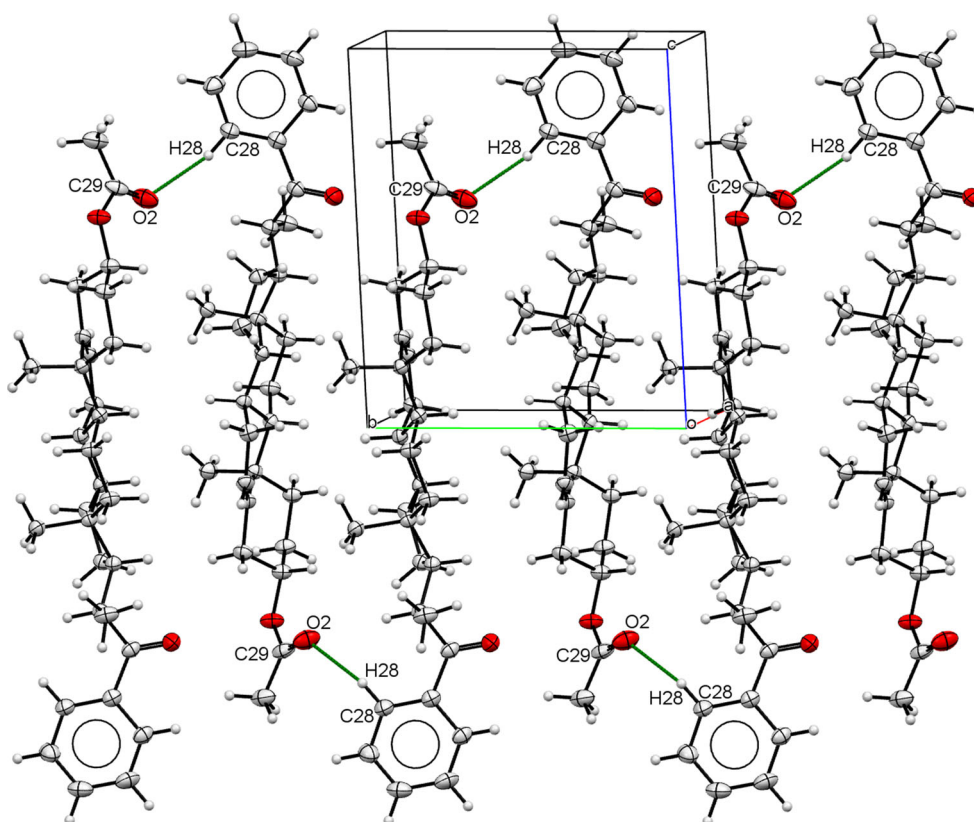
X-ray Crystallography Discussion

Figure 1 shows the crystal structure of compound **2**. In the absence of significant anomalous scattering effects and knowing that the synthetic transformation performed does not affect the chirality of the steroid framework, the absolute configuration of each chiral center in the obtained compound can be assigned as that known for the starting material (**1**).

For the A, C and D rings in compound **2** the average magnitude of the Csp³–Csp³ distance is 1.53 Å. The *trans*-fused steroid *ABCD* framework bears β-axial methyl groups attached to C10 and C13 (Table 4). The presence of the acetoxy group bonded to C3 does not disturb the chair conformation of ring A (Table 5) [15], that has rotational symmetry with a pseudo-C₂ axis that bisects the C3–C4 bond with asymmetry parameters [16] ΔC₂ (C3–C4) = 8.4(3)° and ΔC_s (C3) = 3.9(2)°. The double bond between atoms C5 and C6 (1.328 (4) Å) in the ring B causes produces an almost perfect envelope conformation with asymmetry parameters ΔC₂(C5–C6) = 0.7(3), ΔC₂(C6–C7) = 43.5 (4), ΔC_s(C5) = 21.0(3), ΔC_s(C6) = 20.3(3) and ΔC_s(C7) = 41.2 (3)°. Ring C assumes a chair conformation with asymmetry parameters: ΔC₂(C8–C9) = 5.0 (3), ΔC_s(C8) = 5.6 (2) and ΔC_s(C9) = 2.7(2)°. In the five-membered D ring, the presence of 17β-substituent that bears both the C21 methyl group and phenylketone moiety provides a twisted conformation on C13–C14 with asymmetry parameters [17]: Δ = 711.4, τ_m = 47.3 (2), ΔC₂(C13–C14) = 5.7 (3), ΔC_s(C13) = 14.0 (3) and ΔC_s(C14) = 21.6 (3)°. The angle 77.20 (8)° between planes of the steroid-*ABCD* framework and phenyl ring evidences the relative orthogonal positions of these fragments.

In the crystal structure there is one interaction C–H...O of hydrogen bond type. Each molecule features one interaction C28–H28...O2 (2.39 Å) to its neighbor related by

Fig. 2 Crystal array of compound **2**; view along the *a* axis; with perspective to plane formed by *b* and *c* axes emphasizing the C(17) motif



the symmetry operation $1-x, 1/2+y, -z$; forming the $C_1^1(17)$ motif. The intermolecular interaction described above is observed along the *b-c* plane lead to infinite laminar array in supramolecular network (Fig. 2).

Acknowledgements The authors acknowledge the financial support provided by *Dirección General de Asuntos del Personal Académico* (Project DGAPA-IN211714) and the Faculty of Chemistry-UNAM (PAPIIT-5000-9063). We want to express our gratitude to Dr. Carlos Cobas from Mestrelab[®] for assistance with the MestreNova NMR processing program and to Minerva Monroy-Barreto (USAI) for recording NMR spectra. Thanks are due to CONACYT-México for the scholarship granted to M.C.M-T.

References

- Lednicer D (2009) Strategies for organic drug synthesis, 2nd edn. Wiley, Hoboken and references therein
- Lee E, Liu YT, Solomon PH, Nakanishi K (1976) J Am Chem Soc 98:1634–1635
- Lee S, LaCour TG, Fuchs PL (2009) Chem Rev 109:2275–2314
- Gryszkiewicz-Wojtkielewicz A, Jastrzębska I, Morzycki JW, Romanowska DB (2003) Curr Org Chem 2003(7):1257–1277
- Iglesias-Arteaga MA, Morzycki JW (2013) Cephalostatins and Ritterazines. In: Knölker HJ (ed) The Alkaloids: Chemistry and Biology, vol 72. Elsevier, Amsterdam, pp 153–279
- Romero-Ávila M, de Dios-Bravo G, Méndez-Stivalet JM, Rodríguez-Sotres R, Iglesias-Arteaga MA (2007) Steroids 72:955–959
- Rosado-Abón A, de Dios-Bravo G, Rodríguez-Sotres R, Iglesias-Arteaga MA (2012) Steroids 77:461–466
- Rosado-Abón A, de Dios-Bravo G, Rodríguez-Sotres R, Iglesias-Arteaga MA (2013) J Steroid Biochem & Mol Biol 134:45–50
- Mayorquin-Torres MC, Romero-Ávila M, Flores-Alamo M, Iglesias-Arteaga MA (2013) Steroids 78:1092–1097
- CrysAlis CCD and CrysAlis R (2009) Oxford Diffraction, Abingdon
- Clark RC, Reid JS (1995) Acta Crystallogr A51:887–897
- Sheldrick GM (2008) Acta Crystallogr A64:112–122
- Farrugia LJ (1997) Appl Crystallogr 30:565
- Farrugia LJ (1999) J Appl Crystallogr 32:837–838
- Cremer D, Pople JA (1975) J Am Chem Soc 97:1354–1358
- Duax WL, Weeks CM, Rohrer DC (1976) Topics in Stereochemistry. Eliel E.L. Allinger N, Vol. 2. John Wiley, New York, p 271–283
- Altona C, Geise HJ, Romers C (1968) Tetrahedron 24:13–32

- Anexos

A2. Participación en congresos

- A. 24th Conference on Isoprenoids llevado a cabo en Białystok, Polonia. *Palladium assisted synthesis of cytotoxic benzannulated steroid spiroketals*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Juan Carlos González-Orozco, Marcos Flores-Álamo, Ignacio Camacho-Arroyo, Martin A. Iglesias-Arteaga. Septiembre, **2018**. Cartel.
- B. QUIMIUNAM 2018 llevado a cabo en México. *Síntesis asistida por paladio de esteroides espirocetálicos benzoanillados citotóxicos*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Juan Carlos González-Orozco, Marcos Flores-Álamo, Ignacio Camacho-Arroyo, Martin A. Iglesias-Arteaga. Agosto, **2018**. Cartel.
- C. FLOHET-2018 Annual Florida Heterocyclic and Synthetic Conference llevado a cabo en Gainesville, Florida, E. U. A. *Palladium-catalyzed generation of o-quinone methides. A three-component synthesis of dimeric steroid chroman ketals*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martin A. Iglesias Arteaga. Febrero-Marzo, **2018**. Cartel.
- D. FLOHET-2016 Annual Florida Heterocyclic and Synthetic Conference llevado a cabo en Gainesville, Florida, E. U. A. *Palladium Assisted Synthesis of Benzannulated Steroid Spiroketals*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martin A. Iglesias Arteaga. Febrero-Marzo, **2016**. Cartel.
- E. QUIMIUNAM 2015 llevado a cabo en México. *Palladium-catalyzed cross coupling of bile acids and 2-furanylboronic acid. A convenient synthesis of 24-(furan-2-yl)-5 β -cholan-24-ones*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Elizabeth Blancas-Lozano, Martin A. Iglesias-Arteaga. Abril, **2015**. Cartel.
- F. FLOHET-2015 Annual Florida Heterocyclic and Synthetic Conference llevado a cabo en Gainesville, Florida, E. U. A. *Application of palladium-catalyzed carboxyl anhydride-boronic acid cross coupling to the synthesis of novel bile acids with modified side chain*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martin A. Iglesias Arteaga. Marzo, **2015**. Cartel.
- G. 22nd Conference on Isoprenoids llevado a cabo en Praga, República Checa. *Palladium-catalyzed cross coupling of bile acids and 2-furanylboronic acid. A convenient synthesis of 24-(furan-2-yl)-5 β -cholan-24-ones*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Elizabeth Blancas-Lozano, Martin A. Iglesias-Arteaga. Septiembre, **2014**. Cartel.
- H. FLOHET-2014 Annual Florida Heterocyclic and Synthetic Conference llevado a cabo en Gainesville, Florida, E. U. A. *Synthesis of bile acids with modified side chains by Palladium-catalyzed cross coupling with 4-methoxycarbonylphenylboronic acid. NMR characterization and X-ray structures*. Martha Cristina Mayorquín-Torres, Margarita Romero-Ávila, Martin A. Iglesias-Arteaga. Marzo, **2014**. Cartel.

MARTHA CRISTINA MAYORQUÍN-TORRES, JUAN CARLOS GONZÁLEZ-OROZCO, MARCOS FLORES-ÁLAMO, IGNACIO CAMACHO-ARROYO, MARTIN A. IGLESIAS-ARTEAGA*

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, C.P. 04510. México, D.F. e-mail address: martin.iglesias@unam.mx.

Introduction

The growing pharmacological importance of a wide variety **Spiroketal**s isolated from marine and terrestrial organisms has triggered a great interest in their synthesis and chemical reactivity.¹ **Benzannulated spiroketals** constitute a more reduced subfamily that includes from simple compounds to structurally complex substances that have diverse biological activities, that include cytotoxicity against cancer cells.²

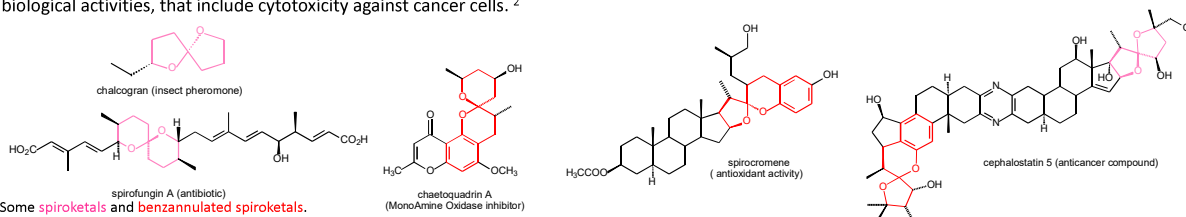
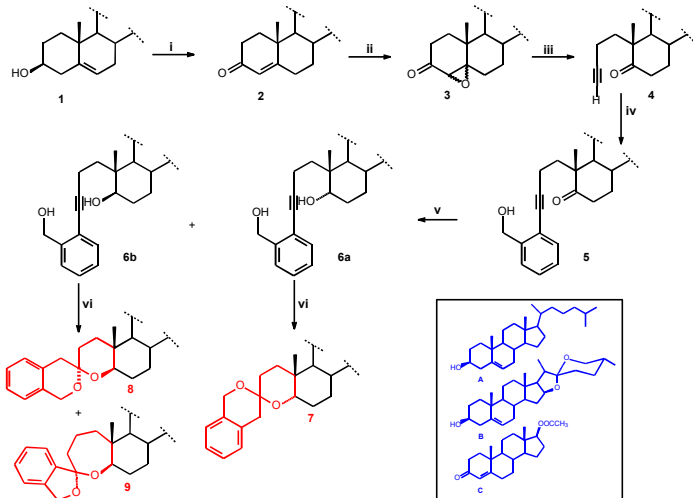


Figure 1. Some **spiroketals** and **benzannulated spiroketals**.

As a part of our project on the synthesis of potentially bioactive steroids, we have become interested in the synthesis and the study of the cytotoxicity of **benzannulated spiroketals** derived from **cholesterol (A)**, **diosgenin (B)** and **testosterone acetate (C)**.

Results y discusion

Oppenauer oxidation of steroid (**1**), followed by epoxidation of **2** led to a mixture of the epoxides **3**,³ that were submitted to Eschenmoser-Tanabe fragmentation to produce the alkyne **4**.⁴ Sonogashira coupling of **4** with 2-iodobenzyl alcohol led to the adduct **5** that was reduced with NaBH₄ in methanol to a mixture of the epimeric alkyndiols **6a** and **6b**. Treatment of the alkyndiols **6a** or **6b** with Pd[CH₃CN]₂Cl₂ afforded the corresponding **benzannulated spiroketals 7-9** in good yields (Scheme 1).⁵



i. Al(*i*-Prop)₃, cyclohexanone, toluene, reflux. ii. H₂O₂, NaOH, CH₂Cl₂/MeOH. iii. NH₂NHTS, CH₂Cl₂/AcOH. iv. PdCl₂(PPh₃)₂, 2-Iodobenzyl alcohol, NEt₃/CuI/THF. v. NaBH₄, MeOH. vi. Pd(CH₃CN)₂Cl₂.CH₃CN/THF.

Scheme 1. Synthesis of **steroidal benzannulated spiroketals**.

The characterization and assignment of the NMR signals of the obtained compounds were performed by 1D and 2D NMR techniques including ¹H, ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC, HMBC and NOESY. The structures obtained were corroborated by X-ray diffraction studies. (Figure 1)

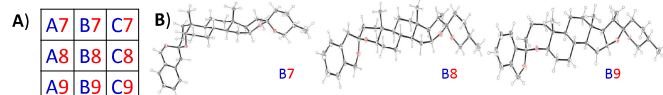


Figure 2. A) Obtained compounds and B) crystalline structures of the benzoannulated spiroketals **B7**, **B8** and **B9** derived from **diosgenin**.

Nine compounds were obtained following the described methodology and their cytotoxic effects were evaluated in U251 cells derived from human glioblastoma and T47D cells derived from human breast cancer at different concentrations (1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 μM and 10 μM).

A trypan blue exclusion assay, showed that in all cases the highest concentration (10 μM) decreased the number of cells after five days, compared to the vehicle. All the compounds tested were effective at micromolar concentrations (Table 1). Compound **A9** showed the higher cytotoxicity, considering its effects in both cell lines (Figure 3).

Compound	A7	A8	A9	B7	B8	B9	C7	C8	C9
U251 Cells	9.55	6.47	8.53	>50	>50	8.06	>50	>50	20.23
IC ₅₀ (μM)									
T47D Cells	14.80	13.45	7.09	*	*	17.90	*	*	10.70
IC ₅₀ (μM)									

Table 1. IC₅₀ (μM) values obtained from trypan blue exclusion assay in U251 and T47D cells after five days of treatment.

* Discarded assay for T47D cells due to the low cytotoxicity of the compound in U251 cells.

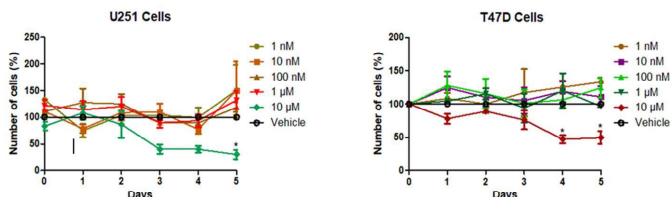


Figure 3. Percentage of cell number of lines U251 and T47D treated with different concentrations of compound **A9** for 5 days. The results are shown as the mean ± S.E.M., n = 3; * p < 0.05 vs. Vehicle.

To determine whether the decrease in the number of cells treated with the synthesized compounds was caused by the inhibition of cell proliferation, a BrdU incorporation assay was carried out in U251 cells treated for 4 days with the most cytotoxic compound **A9**. Results show that **A9** (10 μM) reduced the cell proliferation by to 38% compared to the vehicle (Figure 4), which indicates that the here in described synthetic steroids decrease cell proliferation in cells derived from human tumors.

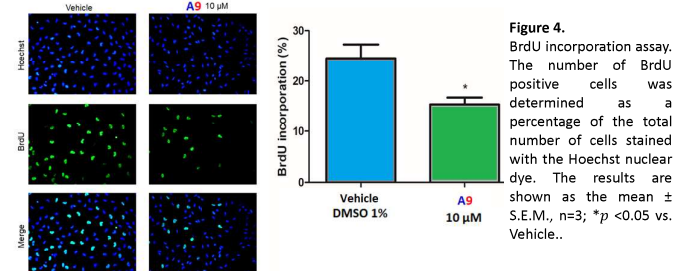


Figure 4. BrdU incorporation assay. The number of BrdU positive cells was determined as a percentage of the total number of cells stained with the Hoechst nuclear dye. The results are shown as the mean ± S.E.M., n=3; *p < 0.05 vs. Vehicle..

Conclusions

A procedure was developed to obtain **steroidal benzannulated spiroketals** in good yields. These compounds were characterized by mono and two-dimensional NMR techniques and their cytotoxic activity was evaluated against cells derived from human glioblastoma cancer (U251) and from human breast cancer (T47D). All the evaluated compounds decreased the number of cells with respect to the vehicle and were effective at micromolar concentrations, compound **A9** was the most cytotoxic for both cell lines. The results obtained in the BrdU incorporation assay indicate that the cytotoxic activity of these compounds is due to the decrease in cell proliferation capacity.

References

- a) Perron, F.; Albizzati, K. F. *Chem Rev.* **1989**, *89*, 1617-1661. b) Jacobs, M. F.; Kitching, W. *Curr Org Chem.* **1998**, *2*, 395-436. c) Raju, B. R.; Saikia, A. K. *Molecules* **2008**, *13*, 1942-2038. d) Favre, S.; Vogel, P.; Gerber-Lemaire, S. *Molecules* **2008**, *13*, 2570-2600.
- a) Sperry, J.; Wilson, Z. E.; Rathwell, D. C. K.; Brimble, M. A. *Nat Prod Rep.* **2010**, *27*, 1117-1137. b) Ramos-Enríquez, M. A.; Medina-Campos, O. N.; Pedraza-Chaverri, J.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Steroids* **2015**, *98*, 132-137.
- Labra-Vázquez, P.; Galano, A.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *ARKIVOC* **2013**, *iv*, 107-125.
- Labra-Vázquez, P.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *J. Chem. Crystallogr.* **2013**, *43*, 605-609.
- Mayorquín-Torres, M. C.; Flores Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3500.

Acknowledgements

The authors acknowledge the financial support provided by "Dirección General de Asuntos del Personal Académico" (Project DGAPA-IN211714) and the Faculty of Chemistry (PAPIIT-5000-9063). M.C.M.-T. thanks CONACYT-Mexico for the scholarship granted. Thanks to Rosa I. del Villar Morales and Nayeli Lopez Balbiaux (USAI-UNAM) for recording NMR spectra.



SÍNTESIS ASISTIDA POR PALADIO DE ESTEROIDES ESPIROCETÁLICOS BENZOANILLADOS CITOTÓXICOS



MARTHA CRISTINA MAYORQUÍN-TORRES, JUAN CARLOS GONZÁLEZ-OROZCO, MARCOS FLORES-ÁLAMO, IGNACIO CAMACHO-ARROYO, MARTIN A. IGLESIAS-ARTEAGA*.

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, C.P. 04510. México, D.F. e-mail address: martin.iglesias@unam.mx.

Introducción

Los **espirocetales** son compuestos que pueden ser aislados de organismos marinos y terrestres. La creciente importancia farmacológica de los compuestos que contienen subestructuras espirocetálicas ha despertado un interés en su síntesis y reactividad química.¹ Los **espirocetales benzoanillados** constituyen una reducida subfamilia que incluye desde compuestos simples hasta sustancias estructuralmente complejas que poseen una amplia variedad de actividades biológicas, dentro de las que destaca su citotoxicidad frente a células cancerosas.²

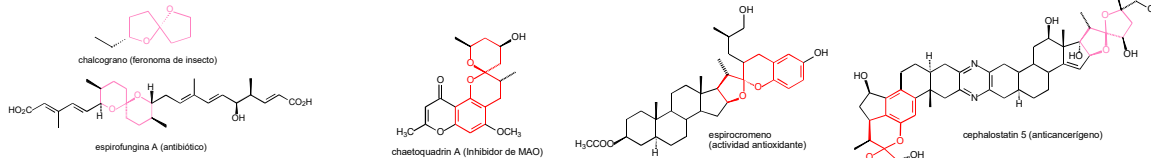
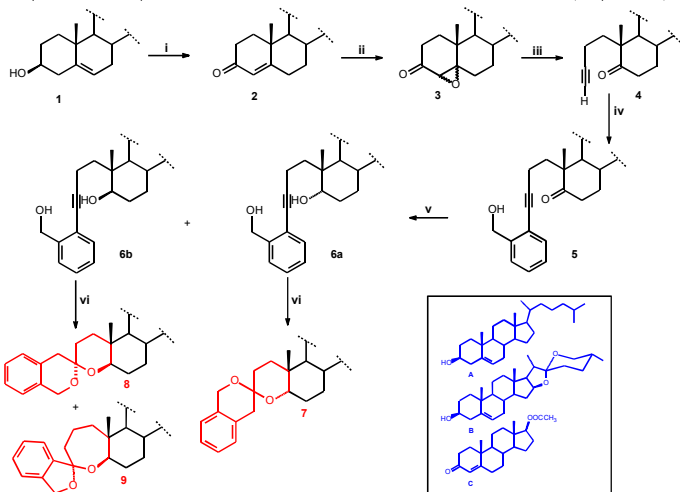


Figura 1. Algunos **espirocetales** y **espirocetales benzoanillados**.

Como parte de nuestro proyecto sobre la síntesis de esteroides potencialmente bioactivos, en este trabajo se describe la síntesis de espirocetales benzoanillados derivados de **colesterol (A)**, **diosgenina (B)** y **acetato de testosterona (C)** y su evaluación citotóxica frente a líneas celulares derivadas de tumores humanos.

Resultados y discusión

La oxidación de Oppenauer sobre el esteroide **1**, seguida de la epoxidación de **2** produjo una mezcla de los epóxidos **3**,³ que fueron sometidos a la fragmentación de Eschenmoser-Tanabe para producir la alquinona **4**.⁴ El acoplamiento de Sonogashira de **4** con el alcohol 2-yodobencilico condujo al aducto **5** que se redujo a una mezcla de alquindioles **6a** y **6b** con NaBH₄. El tratamiento de los alquindioles **6a** o **6b** con Pd(CH₃CN)₂Cl₂ proporcionó los correspondientes espirocetales benzoanillados **7-9** con buenos rendimientos (Esquema 1).⁵



i. Al(*i*-Prop)₃, ciclohexanona, tolueno reflujo. ii. H₂O₂, NaOH, CH₂Cl₂/MeOH. iii. NH₂NHTS, CH₂Cl₂/AcOH. iv. PdCl₂(PPh₃)₂, alcohol 2-yodobencilico, NEt₃/CuI/THF. v. NaBH₄, MeOH. vi. Pd(CH₃CN)₂Cl₂, CH₃CN/THF.

Esquema 1. Síntesis de **espirocetales benzoanillados esteroideos**.

La caracterización y asignación de las señales de RMN de los compuestos obtenidos se realizaron mediante técnicas de RMN 1D y 2D que incluyen ¹H, ¹³C, ¹H-¹H COSY, HSQC, HMBC y NOESY. Las estructuras obtenidas se corroboraron mediante estudios de Difracción de Rayos X. (Figura 1)

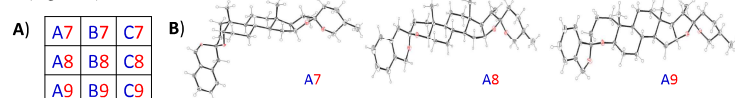


Figura 2. A) Compuestos obtenidos y B) estructuras cristalinas de los espirocetales benzoanillados **A7**, **A8** y **A9** derivados del **colesterol**.

Siguiendo la metodología anterior fue posible obtener nueve compuestos que, tras su caracterización, fueron evaluados sus efectos citotóxicos sobre células U251 derivadas de glioblastoma humano y células T47D derivadas de cáncer de mama humano a diferentes concentraciones (1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 μM y 10 μM).

Mediante un ensayo de exclusión con azul de tripan, se observó que en todos los casos la concentración más alta (10 μM) de los compuestos evaluados disminuyó el número de células en comparación con el vehículo después de cinco días. Todos los compuestos probados fueron efectivos a concentraciones micromolares (Tabla 1). El compuesto **A9** fue el más citotóxico, teniendo en cuenta sus efectos en ambas líneas celulares (Figura 3).

Compuesto	A7	A8	A9	B7	B8	B9	C7	C8	C9
Células U251									
IC ₅₀ (μM)	9.55	6.47	8.53	>50	>50	8.06	>50	>50	20.23
Células T47D									
IC ₅₀ (μM)	14.80	13.45	7.09	*	*	17.90	*	*	10.70

Tabla 1. Valores de IC₅₀ (μM) obtenidos a partir del ensayo de exclusión con azul tripan en células U251 y T47D después de cinco días de tratamiento.

* Ensayo descartado para células T47D debido a la baja citotoxicidad del compuesto en células U251.

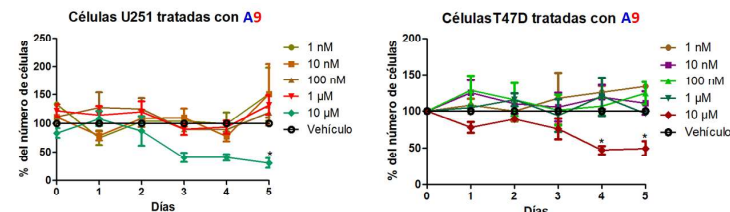


Figura 3. Porcentaje de número de células de las líneas U251 y T47D tratadas con distintas concentraciones del compuesto **A9** durante 5 días. Los resultados se muestran como la media ± S.E.M., n=3; *p < 0.05 vs. Vehículo.

Para determinar si la disminución en el número de células tratadas con los compuestos sintetizados fue causada por la inhibición de la proliferación celular, se realizó un ensayo de incorporación de BrdU en las células U251 tratadas durante 4 días con el compuesto **A9** que presentó mayor citotoxicidad. Los resultados muestran que **A9** (10 μM) redujo la proliferación de estas células hasta en un 38% en comparación con el vehículo (Figura 4), lo cual indica que los compuestos sintetizados disminuyen la capacidad de proliferación celular en células derivadas de tumores humanos.

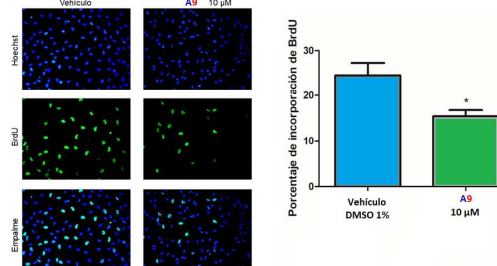


Figura 4. Ensayo de incorporación de BrdU. El número de células BrdU positivas se determinó como un porcentaje del número total de células teñidas con el colorante nuclear Hoechst. Los resultados se muestran como la media ± S.E.M., n=3; *p < 0.05 vs. Vehículo.

Conclusiones

Se desarrolló un procedimiento para obtener **espirocetales benzoanillados esteroideos** en buenos rendimientos. Estos compuestos fueron caracterizados mediante técnicas de RMN mono y bidimensionales y se determinó su actividad citotóxica frente a células derivadas de cáncer de glioblastoma humano (U251) y de cáncer de mama humano (T47D). Todos los compuestos evaluados disminuyeron el número de células con respecto al vehículo y fueron efectivos a concentraciones micromolares, siendo el compuesto **A9** el más citotóxico para ambas líneas celulares. Los resultados obtenidos en el ensayo de incorporación de BrdU indican que la actividad citotóxica de estos compuestos se debe a que disminuyen la capacidad de proliferación celular.

Referencias

1. a) Perron, F.; Albizzati, K. F. *Chem Rev.* **1989**, *89*, 1617-1661. b) Jacobs, M. F.; Kitching, W. *Curr Org Chem.* **1998**, *2*, 395-436. c) Raju, B. R.; Saikia, A. K. *Molecules* **2008**, *13*, 1942-2038. d) Favre, S.; Vogel, P.; Gerber-Lemaire, S. *Molecules* **2008**, *13*, 2570-2600.
2. a) Sperry, J.; Wilson, Z. E.; Rathwell, D. C. K.; Brimble, M. A. *Nat Prod Rep.* **2010**, *27*, 1117-1137. b) Ramos-Enriquez, M. A.; Medina-Campos, O. N.; Pedraza-Chaverri, J.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Steroids* **2015**, *98*, 132-137.
3. Labra-Vázquez, P.; Galano, A.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *ARKIVOC* **2013**, *iv*, 107-125.
4. Labra-Vázquez, P.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *J. Chem. Crystallogr.* **2013**, *43*, 605-609.
5. Mayorquín-Torres, M. C.; Flores Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3500.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo financiero brindado por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (Proyecto DGAPA-IN211714) y la Facultad de Química (PAPIIT-5000-9063), al CONACyT-México por la beca otorgada a M.C.M.T. y a Rosa I. del Villar Morales (USAI-UNAM) por registrar los espectros de RMN.





PALLADIUM-CATALYZED GENERATION OF *o*-QUINONE METHIDES. A THREE-COMPONENT SYNTHESIS OF DIMERIC STEROID CHROMAN KETALS.



MARTHA C. MAYORQUÍN-TORRES, MARCOS FLORES-ÁLAMO, MARTIN A. IGLESIAS ARTEAGA*

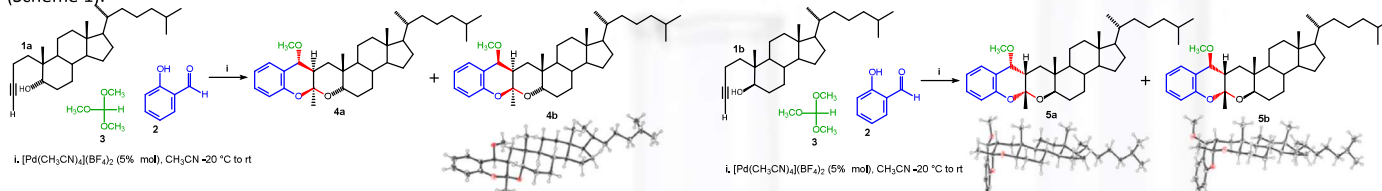
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, C.P. 04510. México, D.F.

e-mail address: martin.iglesias@unam.mx.

Introduction

Ortho-quinone methides (*o*-QMs) are highly reactive intermediates that have received considerable attention. Their ability to participate in [4 + 2] cycloadditions with electron rich dienophiles confers *o*-QMs a significant importance as tools for the assembly of structures increased complexity.¹ Generation of *o*-QMs can be achieved by several methods that includes photochemistry or thermal initiation, as well as Lewis acid, base or oxidative treatment of phenol derivatives.²

We have recently reported the synthesis of chromane ketals by a three-component reaction that comprises: a) generation of an enol ether by Pd-catalyzed cyclization of an **alkinol**; b) Pd-catalyzed generation of an *o*-QMs from **salicylaldehyde** and **trimethyl orthoformate**, and c) a [4 + 2] cycloaddition between the enol ether and the *o*-QMs (Scheme 1).

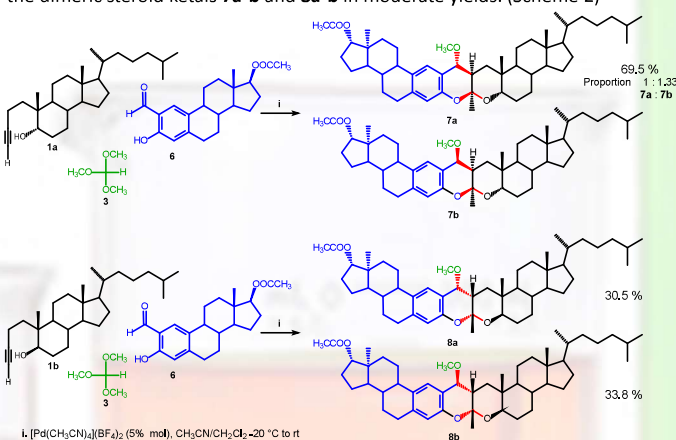


Scheme 1. Synthesis of steroid chroman ketals and the crystal structures of the steroid chroman ketals **4b**, **5a** and **5b** with the thermal ellipsoids drawn at 30% probability.

Herein we describe the synthesis of dimeric steroid chroman ketals by a Pd-catalyzed three-component reaction of **2-formylestradiol-17-monoacetate** (**6**), **trimethyl orthoformate** and the **alkinols 1a** and **1b**.

Results and discussion

Treatment of **2-formylestradiol-17-monoacetate**, **trimethyl orthoformate** and the **alkinols 1a** and **1b** with $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ in acetonitrile led to a mixture of the dimeric steroid ketals **7a-b** and **8a-b** in moderate yields. (Scheme 2)



Scheme 2. Synthesis of dimeric steroid chroman ketals.

The characterization and assignment of the NMR signals of the obtained compounds were assisted by combined 1D and 2D NMR techniques that included ¹H, ¹³C, HSQC, HMBC, ¹H-¹H COSY and NOESY. (Figure 1)

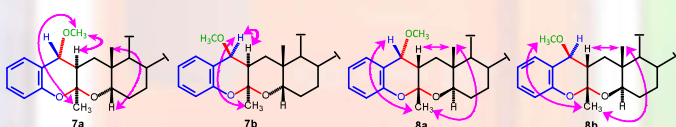
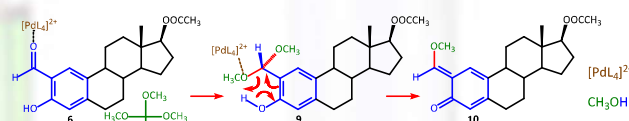


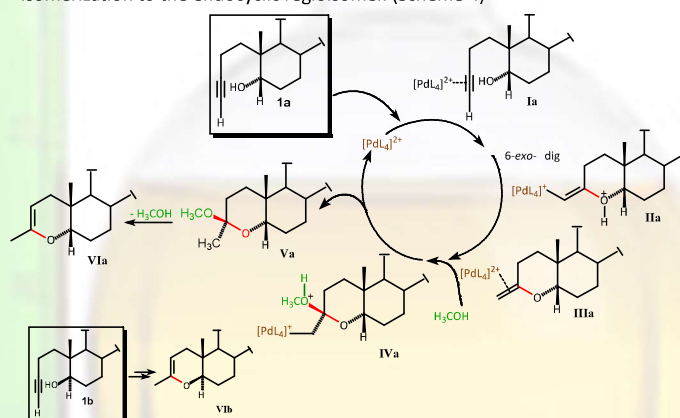
Figure 1. Selected NOE correlations observed in the obtained compounds.

In a rational reaction mechanism for the production of chroman ketals, the first step is the generation of the *o*-QM **10**. The palladium salt act as Lewis acid, producing the salicylaldehyde dimethyl ketal (**9**) that under the same conditions evolve to **10**. (Scheme 3)



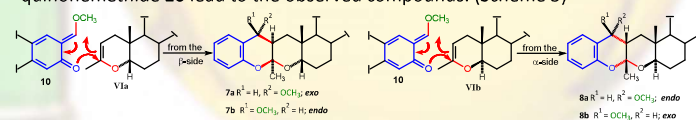
Scheme 3. Generation of the *o*-QM intermediate.

The generation of the enol ethers intermediates **VIa** and **VIb** implies the production of a 6-membered exocyclic enol ether and its subsequent isomerization to the endocyclic regioisomer. (Scheme 4)



Scheme 4. Generation of the exocyclic enol ether intermediates.

Then, a [4+2] cycloaddition between the enol ethers **VIa** or **VIb** and the ortho-quinonemethide **10** lead to the observed compounds. (Scheme 5)



Scheme 5. [4+2] Cycloaddition.

Conclusions

Pd-catalyzed three-component reaction of **2-formylestradiol-17-monoacetate** (**6**), **trimethyl orthoformate** and the **alkinols 1a** and **1b** leads to dimeric steroids bearing a chromane ketalic moiety. We have setup a straightforward procedure for the synthesis of chromane ketals. Extension of this methodology to other steroid skeletons are on development.

References

1. a) Amouri, H.; Le Bras, J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 501. b) Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9210. c) Willis, N.; Bray, C. D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9160. d) Bai, W.-J.; David, J. G.; Feng, Z.-G.; Weaver, M. G.; Wu, K.-L.; Petus, T. R. R. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3655.
2. Singh, M. S.; Nagaraju, A.; Anad, N.; Chowdhury, S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 55924
3. Mayorquín-Torres, M. C.; Flores Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3500.



FLOHET-2018 Annual Florida
Heterocyclic and Synthetic
Conference, Gainesville FL, USA



Acknowledgements

The authors acknowledge the financial support provided by "Dirección General de Asuntos del Personal Académico" (Project DGAPA-IN21714) and the Faculty of Chemistry (PAPIIT-5000-9063). M.C.M.-T. thanks CONACyT-Mexico for the scholarship granted. Thanks to Rosa I. del Villar Morales (USAI-UNAM) for recording NMR spectra.



PALLADIUM ASSISTED SYNTHESIS OF BENZANNULATED STEROID SPIROKETALS

MARTHA C. MAYORQUÍN-TORRES, MARCOS FLORES ÁLAMO, MARTIN A. IGLESIAS ARTEAGA*

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, C.P. 04510. México, D.F.

e-mail address: martin.iglesias@unam.mx.

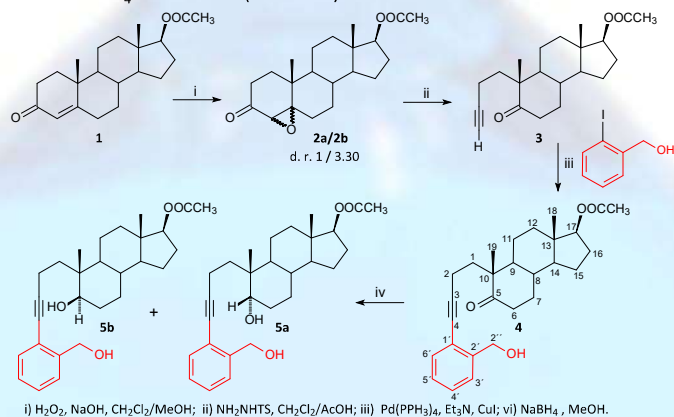


Introduction

The spiroketal moiety is a structural subunit that is often found in naturally occurring substances isolated from bacteria, insects and plants.^{1,2} As a part of our ongoing project on the synthesis of potentially bioactive steroids, we have focused our attention on the synthesis of steroids with unnatural moieties. We have recently directed our attention to the synthesis of steroid bearing a spiroketal substructure fused to the A-ring. Herein we describe the introduction of this fragment employing Pd-Catalyzed cyclization of alkyne diols derived from testosterone acetate (**1**).

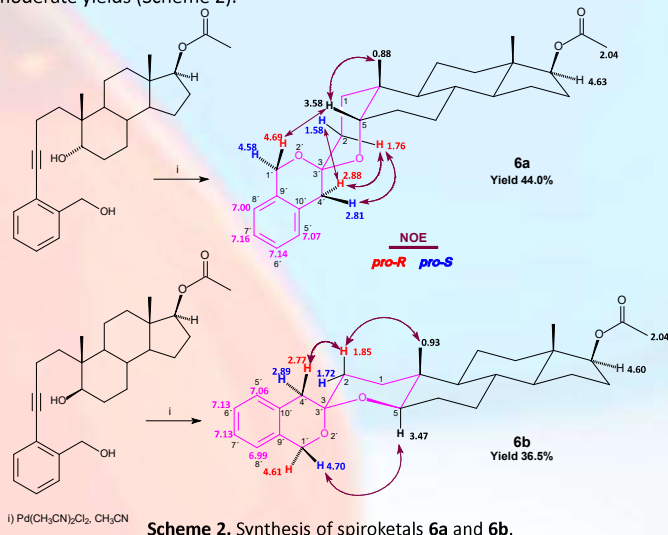
Results and discussion

Epoxidation testosterone acetate (**1**) led to a 1/3.30 mixture of the epoxides **2a** and **2b**³, that were submitted to Eschenmoser-Tanabe fragmentation to produce the alkyne **3**⁴. Sonogashira coupling of **3** with 2-iodobenzyl alcohol led to the adduct **4** that was reduced to a 1/2.2 mixture of the epimeric alkyndiols **5a** and **5b** by treatment with NaBH₄ in methanol (Scheme 1).



Scheme 1. Synthesis of diols **5a** and **5b**.

Treatment of acetonitrile solutions of the alkyndiols **5a** or **5b** with 7.7 mol % of Pd[CH₃CN]₂Cl₂ at room temperature⁵ afforded the corresponding spiroketals **6a** and **6b** in moderate yields (Scheme 2).



Scheme 2. Synthesis of spiroketals **6a** and **6b**.

The obtained compounds (**1-6b**) were fully characterized by their NMR spectra. NMR signals assignments were carried out with the aid of a combination of 1D and 2D NMR techniques that included ¹H, ¹³C, ¹H–¹H COSY, Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY), Heteronuclear Single Quantum Correlation (HSQC) and Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC). (Tables 1-2) X-Ray diffraction corroborated the proposed structures (Figure 1).

Table 1. ¹H NMR signals of the obtained compounds.

HH	4	5a	5b
H-1a	--	1.74, m	1.97, dt
H-1b	--	1.64, m	1.64, m
H-2	--	2.50, ddd	2.48-2.35, m
H-5α	--	--	3.61, dd
H-5β	--	3.71, t	--
H-6α	2.32-2.25, m	--	--
H-6β	2.53, dt	--	--
H-16β	--	2.16, dtd	2.24-2.08, m
H-17α	4.80, dd	4.58, dd	4.57, dd
CH ₃ -18	0.85, s	0.79, s	0.78, s
CH ₃ -19	1.11, s	0.92, s	0.86, s
H-2'' a	4.74, dd	4.77, s	4.83-4.71, m
H-2'' b	4.59, dd	--	--
H-3'	7.40-7.35, m	7.43-7.34, m	7.37, m
H-4'	7.20, td	7.21, td	7.21, td
H-5'	7.27, m	7.28, m	7.27, m
H-6'	7.40-7.35, m	7.43-7.34, m	7.39, m
CH ₃ acetyl	2.04, s	2.03, s	2.04, s

Table 2. ¹³C NMR signals of the obtained compounds.

C#	4	5a	5b	C#	6a	6b
1	33.7	37.3	34.2	1	29.5	32.3
2	14.9	13.8	13.0	2	30.6	31.4
3	95.4	96.1	95.7	3	95.7	95.7
4	78.4	78.1	78.1	4	--	--
5	214.4	71.7	72.8	5	74.2	75.9
6	37.9	24.4	30.0	6	26.4	26.9
7	30.5	28.4	29.3	7	25.4	29.5
8	34.6	35.1	34.5	8	34.8	34.7
9	47.2	45.5	45.8	9	40.1	51.5
10	50.7	39.2	40.9	10	34.0	35.3
11	21.1	20.6	20.7	11	20.4	20.0
12	36.3	37.0	36.7	12	37.1	36.7
13	42.5	42.5	42.5	13	42.7	42.8
14	50.2	50.2	50.6	14	50.4	50.4
15	23.5	23.5	23.5	15	23.5	23.4
16	27.4	27.5	27.5	16	27.6	27.5
17	82.4	82.8	82.7	17	82.9	82.7
18	12.0	12.1	12.0	18	12.1	12.1
19	20.7	17.8	14.8	19	21.0	11.9
1'	142.5	142.4	142.4	1'	61.5	61.6
2'	122.1	122.1	122.3	2'	95.7	95.7
2''	64.0	64.1	64.1	4'	38.7	38.6
3'	127.3	127.5	127.6	5'	128.8	129.0
4'	127.3	127.4	127.4	6'	125.5	125.6
5'	127.9	127.9	128.0	7'	126.3	126.3
6'	132.1	132.3	132.3	8'	123.7	123.7
--	--	--	--	9'	133.9	133.6
--	--	--	--	10'	131.9	131.4
CH ₃ acetyl	21.1	21.2	21.2	CH ₃ acetyl	21.2	21.2
C=O acetyl	171.0	171.2	171.2	C=O acetyl	171.2	171.2

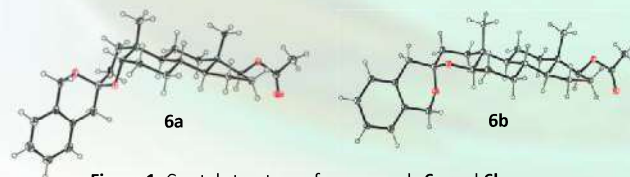


Figure 1. Crystal structure of compounds **6a** and **6b**.

Conclusions

Pd-Catalyzed cyclization of alkyne diols with Pd[CH₃CN]₂Cl₂ in acetonitrile at room temperature afforded moderate yield of benzanulated steroid spiroketals. This procedure provides a convenient synthesis of steroids bearing a spiroketal moiety in the A-ring. Studies to improve the yields of the spiroketalization are on development.

References

- Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617-1661.
- Aho, J. E.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406-4440.
- Labra-Vázquez, P.; Galano, A.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *ARKIVOC* **2013**, *iv*, 107-125.
- Labra-Vázquez, P.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *J. Chem. Crystallogr.* **2013**, *43*, 605-609.
- Ramana, C. V.; Suryawanshi, S. B.; Gonnade, R. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2842-2845.

Acknowledgements

The authors acknowledge the financial support provided by "Dirección General de Asuntos del Personal Académico" (Project DGAPA-IN211714) and the Faculty of Chemistry (PAPIIT-5000-9063). M.C.M-T. thanks CONACYT-Mexico for the scholarship granted. Thanks to Rosa I. del Villar Morales (USAI-UNAM) for recording NMR spectra.



PALLADIUM-CATALYZED CROSS COUPLING OF BILE ACIDS AND 2-FURANYLBORONIC ACID.

A CONVENIENT SYNTHESIS OF 24-(FURAN-2-YL)-5 β -CHOLAN-24-ONES.

MARTHA C. MAYORQUÍN-TORRES, ELIZABETH BLANCAS-LOZANO, MARTIN A. IGLESIAS ARTEAGA*

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, C.P. 04510. México, D.F.

e-mail address: martin.iglesias@unam.mx.

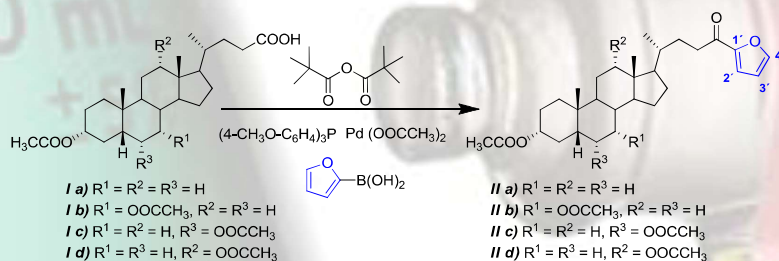


Introduction

As a part of our ongoing project on the synthesis of potentially bioactive steroids, we have focused our attention in the synthesis of steroids unnatural moieties in the side chain, employing the palladium catalyzed cross coupling of bile and phenylboronic acids.¹⁻⁴ We have recently directed our attention to the synthesis of steroid bearing a heteroaryl ketones in the side chain. Herein we describe the introduction of a furanyl ketone in the side chain of bile acids.

Results and discussion

Treatment of acetylated bile acids with palladium acetate, pyvalic anhydride, tris-(4-methoxy-phenyl)-phosphine and 2-furanylboronic acid afforded the corresponding 24-(furan-2-yl)-5 β -cholan-24-one (**IIa-d**) in moderate yield (Scheme 1).



Scheme 1. Synthesis of 24-(furan-2-yl)-5 β -cholan-24-ones.

The obtained compounds (**IIa-d**) were fully characterized by their NMR spectra. NMR signals assignments were carried out with the aid of a combination of 1D and 2D NMR techniques that included ¹H, ¹³C, ¹H-¹H COSY, Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY), Heteronuclear Single Quantum Correlation (HSQC) and Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC). (Tables 1-3)

Table 1. ¹H NMR signals of the obtained compounds.

	IIa	IIb	IIc	II d
H-3β	4.71 tt <i>J</i> 11.4, 4.8 Hz	4.58 tt <i>J</i> 11.4, 4.5 Hz	4.69 tt <i>J</i> 11.3, 4.7 Hz	4.69 tt <i>J</i> 11.4, 4.6 Hz
H-6β	-	4.87 q <i>J</i> 3.1 Hz	5.14 dt <i>J</i> 12.7, 5.0 Hz	-
H-7β	-	-	-	-
H-12β	-	-	-	5.08 d <i>J</i> 2.8 Hz
CH₃-18	0.64 s	0.65 s	0.64 s	0.72 s
CH₃-19	0.92 s	0.92 s	0.97 s	0.90 s
CH₃-21	0.96 d <i>J</i> 6.3 Hz	0.97 d <i>J</i> 6.3 Hz	0.96 d <i>J</i> 5.3 Hz	0.85 d <i>J</i> 6.3 Hz
H-23a	2.83 ddd <i>J</i> 15.3, 10.3, 4.9 Hz	2.83 ddd <i>J</i> 15.3, 10.2, 5.1 Hz	2.83 ddd <i>J</i> 15.3, 10.1, 5.0 Hz	2.82 ddd <i>J</i> 15.1, 10.0, 4.9 Hz
H-23b	2.72 ddd <i>J</i> 15.5, 9.6, 6.0 Hz	2.74 ddd <i>J</i> 15.5, 9.5, 6.1 Hz	2.73 ddd <i>J</i> 15.5, 9.5, 6.0 Hz	2.72 ddd <i>J</i> 15.6, 9.3, 6.2 Hz
2'	7.16 dd <i>J</i> 3.5, 0.8 Hz	7.16 dd <i>J</i> 3.6, 0.8 Hz	7.17 dd <i>J</i> 3.6, 0.8 Hz	7.16 dd <i>J</i> 3.6, 0.8 Hz
3'	6.52 dd <i>J</i> 3.6, 1.7 Hz	6.52 dd <i>J</i> 3.6, 1.7 Hz	6.52 dd <i>J</i> 3.6, 1.7 Hz	6.52 dd <i>J</i> 3.5, 1.7 Hz
4'	7.57 dd <i>J</i> 1.8, 0.8 Hz	7.56 dd <i>J</i> 1.7, 0.8 Hz	7.57 dd <i>J</i> 1.8, 0.8 Hz	7.56 dd <i>J</i> 1.8, 0.8 Hz
CH₃ acetilo	2.02 d <i>J</i> 0.6 Hz	2.04 s 2.02 s	2.03 s 2.01 s	2.10 s 2.02 s

Table 2. ¹³C NMR signals of the obtained compounds.

C#	IIa	IIb	IIc	II d
1	35.0	34.6	35.0	34.7
2	26.3	26.8	26.4	26.6
3	74.4	74.2	73.7	74.2
4	32.2	34.9	26.2	32.2
5	41.9	40.9	45.4	41.8
6	27.0	31.3	71.0	27.4
7	26.6	71.3	31.3	25.8
8	35.8	37.9	34.6	35.7
9	40.4	34.1	39.9	34.4
10	34.6	34.8	36.0	34.0
11	20.8	20.6	20.7	26.9
12	40.1	39.5	39.9	76.0
13	42.7	42.7	42.9	45.0
14	56.5	50.4	56.1	49.4
15	24.2	23.6	24.1	23.4
16	28.2	28.0	28.1	25.6
17	56.0	55.8	56.0	47.8
18	12.1	11.7	12.0	12.3
19	23.3	22.6	23.2	23.0
20	35.5	35.5	35.5	34.9
21	18.5	18.5	18.5	17.7
22	30.4	30.4	30.3	30.2
23	35.5	35.5	35.5	35.5
24	190.3	190.2	190.3	190.2
1'	152.8	152.8	152.8	152.8
2'	116.7	116.7	116.7	116.8
3'	112.1	112.1	112.1	112.2
4'	146.1	146.1	146.0	146.1
CH ₃ acetyl	21.5	21.5, 21.6	21.4, 21.4	21.4, 21.4
C=O acetyl	170.7	170.4, 170.6	170.5, 170.5	170.6, 170.7

Table 3. ¹³C NMR shielding effects in the side chain of the obtained compounds.

	C-20	C-21	C-22	C-23	C-24	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'
Ia	35.3	18.2	31	31	180	-	-	-	-
IIa	35.5	18.5	30	35.5	190	153	117	112	146
Δ	-0.2	-0.3	0.3	-4.5	-9.9	-	-	-	-
Ib	34.6	17.4	31	30.9	180	-	-	-	-
IIb	35.5	18.5	30	35.5	190	153	117	112	146
Δ	-0.9	-1.1	0.2	-4.6	-10.2	-	-	-	-
Ic	35.2	18.3	31	31	180	-	-	-	-
IIc	35.5	18.5	30	35.5	190	153	117	112	146
Δ	-0.3	-0.2	0.4	-4.5	-10.4	-	-	-	-
Id	35.2	18.2	31	30.9	180	-	-	-	-
II d	34.9	17.7	30	35.5	190	153	117	112	146
Δ	0.3	0.5	0.5	-4.6	-10.3	-	-	-	-
A	-0.27	-0.28	0.4	-4.6	-10.2	-	-	-	-

$$A (\text{Average}) = \frac{\sum \Delta \text{ ppm}}{4}$$

Conclusions

Palladium-catalyzed cross coupling of 2-furanylboronic acid with acetylated bile acids in which the carboxyl functions have been activated as a mixed anhydride with pyvalic anhydride, afforded moderate yield of 24-(furan-2-yl)-5 β -cholan-24-ones. This procedure provides a convenient alternative for the synthesis of steroid bearing a heteroaryl ketone moiety in the side chain.

References

- Gooßen, L. J.; Ghosh, K. *Angew. Chem.* **113**, 3566 (2001).
- Gooßen, L. J.; Ghosh, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 3458 (2001).
- Gooßen, L. J.; Ghosh, K. *Eur. J. Org. Chem.* 3254 (2002).
- Mayorquín-Torres, M. C.; Romero-Ávila, M.; Flores Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Steroids*. **78**, 1092 (2013).

Acknowledgements

The authors acknowledge the financial support provided by "Dirección General de Asuntos del Personal Académico" (Project DGAPA-IN211714) and the Faculty of Chemistry (PAPIIT-5000-9063). M.C.M-T. thanks CONACyT-Mexico for the scholarship granted. Thanks to Rosa I. del Villar Morales (USAI-UNAM) for recording NMR spectra.

Application of palladium-catalyzed carboxyl anhydride-boronic acid cross coupling to the synthesis of novel bile acids with modified side chain.



Martha C. Mayorquín-Torres, Marcos Flores-Álamo, Martín A. Iglesias-Arteaga*

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, C.P. 04510. México, D.F.

e-mail address: martin.iglesias@unam.mx.

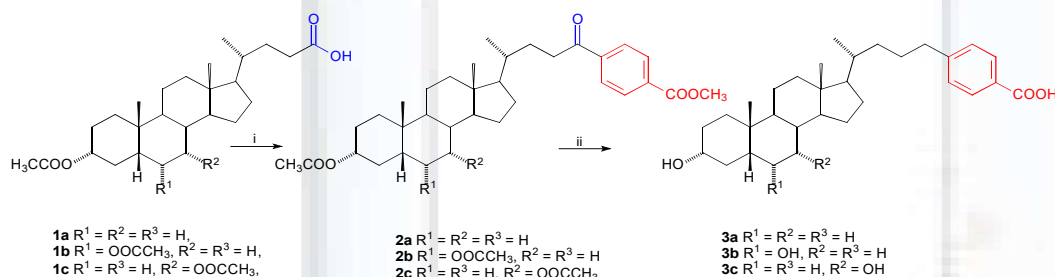


Introduction

Bile acids have play a paramount role in supramolecular chemistry serving as building blocks in the synthesis of ion receptors, molecular scaffolds, cholaphanes, cyclopeptides and cyclocholates, as well as dendrimers, gelators, and surfactants amongst others.¹⁻⁴ In general the above-mentioned applications imply the introduction of non-natural functionality in both, the steroid framework and the side chain. We have recently described the palladium-catalyzed cross coupling between *in situ*-generated carboxyl anhydrides and phenylboronic acid as a convenient way to obtain 24-phenyl-24-oxo steroids derived from the acetates of different naturally occurring bile acids.⁵ Herein we describe the application of this methodology to synthesis of three novel bile acid derivatives in which the side chain has been enlarged by attaching a 4-carboxyphenyl moiety at position C-24.

Results and discussion

In situ preparation of mixed anhydrides by treatment of acetylated bile acids acid **1a-c** with pivalic anhydride, followed by palladium-catalyzed cross coupling with 4-methoxycarbonyl phenylboronic acid in THF, in the presence of tris-(4-methoxyphenyl)-phospine and water, afforded the corresponding 4'-methoxycarbonylphenyl ketones **2a-c**. Reduction of the carbonyl at position C-24 in compounds **2a-c** under the Wolf-Kishner conditions also produced the removal of the protecting groups to afford the modified bile acids **3a-c** (Scheme 1). The obtained compounds were fully characterized by their ¹H and ¹³C NMR spectra, (Tables 1 and 2). X-Ray diffraction corroborated the proposed structures (Figure 1).



i) Pivalic anhydride, 4-H₃COOC-C₆H₄B(OH)₂, (4-H₃CO-C₆H₄)₃P, Pd(OOCCH₃)₂, H₂O THF 60°; ii) Wolf-Kishner reduction

Scheme 1. Synthesis of the side chain-modified bile acids **3a-c**

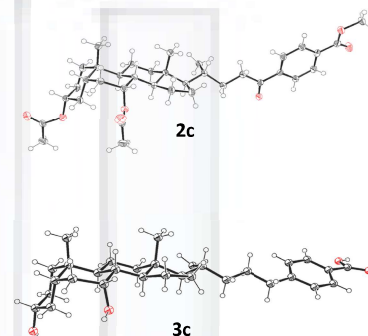


Figure 1. Crystal structure of compound **2c** and **3c**.

Table 1. Main ¹H NMR signals of the obtained compounds

	H-3β	H-6β	H-7β	H-18	H-19	H-21	H-23	H-2'	H-3'	OCH ₃	CH ₃ acetyl
2a	4.71 m	-	-	0.65 s	0.92 s	0.97 d	3.01 m/2.90 m	7.99 d	8.11 d	3.94 s	2.02 s
2b	4.69 m	5.15 m	-	0.65 s	0.96 s	0.97 d	3.00 m/2.90 m	7.99 d	8.11 d	3.94 s	2.00/2.04 s
2c	4.58	-	4.87	0.66 s	0.93 s	0.98 d	3.00m/2.92 m	7.99 d	8.11 d	3.94 s	2.02/2.04 s
H-24											
3a	3.35 m	-	-	0.60 s	0.86 s	0.88 d	2.69-2.53 m	7.30 d	7.85 d	-	-
3b	3.27 m	3.80 m	-	0.58 s	0.82 s	0.87 d	2.68-2.52 m	7.30 d	7.84 d	-	-
3c	3.18 m	-	3.61 m	0.59 s	0.82 s	0.88 d	2.70-2.53 m	7.29 d	7.84 d	-	-

Table 2. ¹³C NMR signals of the obtained compounds.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18	C-19	C-20	C-21	C-22	C-23	C-24	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	COOCH ₃	COOCH ₃
2a	35.0	26.3	74.4	32.3	41.8	27.0	26.6	35.8	40.4	34.6	20.8	40.1	42.7	56.5	24.2	28.3	56.1	12.0	23.3	35.5	18.5	30.2	35.9	200.4	133.6	127.9	129.8	140.3	166.3	52.4
2b	35.0	26.4	73.6	26.2	45.3	70.9	31.3	34.6	39.9	36.0	20.7	39.9	42.9	56.1	24.1	28.2	56.1	12.0	23.2	35.5	18.6	30.2	35.9	200.3	133.7	127.9	129.8	140.3	166.2	52.4
2c	34.6	26.8	74.2	32.9	40.9	31.3	71.2	37.9	34.1	34.8	20.7	39.5	42.7	50.4	23.6	28.1	55.9	11.7	22.7	35.5	18.6	30.2	35.9	200.3	133.7	127.9	129.8	140.3	166.2	52.4
3a	35.4	30.4	69.8	36.3	41.5	26.9	26.1	35.0	40.0	34.2	20.4	39.7	42.2	56.0	23.8	27.8	55.6	11.8	23.3	35.1	18.5	35.0	27.1	35.6	128.3	128.4	129.3	147.7	167.3	-
3b	35.5	30.3	70.2	34.9	48.5	66.1	29.2	34.3	39.5	35.5	20.6	39.6	42.6	55.9	23.8	27.7	55.6	12.1	23.6	35.0	18.7	35.0	27.1	35.5	128.5	128.6	129.6	148.0	167.5	-
3c	35.0	30.6	70.3	39.6	41.4	34.7	66.2	39.1	32.3	34.8	20.3	39.4	41.9	50.0	27.8	23.1	55.6	11.6	22.7	35.3	18.5	35.1	27.1	35.5	128.4	128.4	129.3	147.7	167.3	-

Conclusion

We have developed a synthetic protocol that paves the way for the preparation of a new family of modified bile acids in which the carboxyl moiety that characterizes the side chain of naturally occurring bile acids has been moved to the *para* position of the introduced phenyl ring.

Acknowledgements

The authors acknowledge the financial support provided by "Dirección General de Asuntos del Personal Académico" (Project DGAPA-IN211714) and the Faculty of Chemistry (PAPIIT-5000-9063). M.C.M-T. thanks CONACyT-Mexico for the scholarship granted. Thanks to Rosa I. del Villar Morales (USAI-UNAM) for recording NMR spectra.

References

- Tamminen, J.; Kolehmainen, E. *Molecules* **2001**, *6*, 21-46.
- Davis, A.P. *Molecules* **2007**, *12*, 2106-2122.
- Davis, A.P.; Joos J.B. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 143-146.
- Davis, A.P. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2939-2951.
- Mayorquín-Torres, M.C.; Romero-Ávila, M.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M.A. *Steroids* **2013**, *78*, 1092-1097.

PALLADIUM-CATALYZED CROSS COUPLING OF BILE ACIDS AND 2-FURANYLBORONIC ACID.

A CONVENIENT SYNTHESIS OF 24-(FURAN-2-YL)-5 β -CHOLAN-24-ONES.

MARTHA C. MAYORQUÍN-TORRES, ELIZABETH BLANCAS-LOZANO, MARTIN A. IGLESIAS ARTEAGA*

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, C.P. 04510. México, D.F.

e-mail address: martin.iglesias@unam.mx.

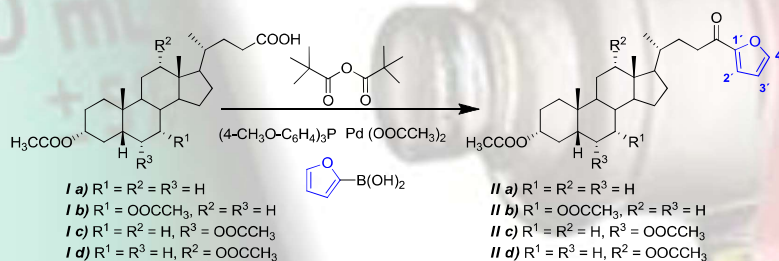


Introduction

As a part of our ongoing project on the synthesis of potentially bioactive steroids, we have focused our attention in the synthesis of steroids unnatural moieties in the side chain, employing the palladium catalyzed cross coupling of bile and phenylboronic acids.¹⁻⁴ We have recently directed our attention to the synthesis of steroid bearing a heteroaryl ketones in the side chain. Herein we describe the introduction of a furanyl ketone in the side chain of bile acids.

Results and discussion

Treatment of acetylated bile acids with palladium acetate, pyvalic anhydride, tris-(4-methoxy-phenyl)-phosphine and 2-furanylboronic acid afforded the corresponding 24-(furan-2-yl)-5 β -cholan-24-one (**IIa-d**) in moderate yield (Scheme 1).



Scheme 1. Synthesis of 24-(furan-2-yl)-5 β -cholan-24-ones.

The obtained compounds (**IIa-d**) were fully characterized by their NMR spectra. NMR signals assignments were carried out with the aid of a combination of 1D and 2D NMR techniques that included ¹H, ¹³C, ¹H-¹H COSY, Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY), Heteronuclear Single Quantum Correlation (HSQC) and Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC). (Tables 1-3)

Table 1. ¹H NMR signals of the obtained compounds.

	IIa	IIb	IIc	II d
H-3β	4.71 tt <i>J</i> 11.4, 4.8 Hz	4.58 tt <i>J</i> 11.4, 4.5 Hz	4.69 tt <i>J</i> 11.3, 4.7 Hz	4.69 tt <i>J</i> 11.4, 4.6 Hz
H-6β	-	4.87 q <i>J</i> 3.1 Hz	5.14 dt <i>J</i> 12.7, 5.0 Hz	-
H-7β	-	-	-	-
H-12β	-	-	-	5.08 d <i>J</i> 2.8 Hz
CH₃-18	0.64 s	0.65 s	0.64 s	0.72 s
CH₃-19	0.92 s	0.92 s	0.97 s	0.90 s
CH₃-21	0.96 d <i>J</i> 6.3 Hz	0.97 d <i>J</i> 6.3 Hz	0.96 d <i>J</i> 5.3 Hz	0.85 d <i>J</i> 6.3 Hz
H-23a	2.83 ddd <i>J</i> 15.3, 10.3, 4.9 Hz	2.83 ddd <i>J</i> 15.3, 10.2, 5.1 Hz	2.83 ddd <i>J</i> 15.3, 10.1, 5.0 Hz	2.82 ddd <i>J</i> 15.1, 10.0, 4.9 Hz
H-23b	2.72 ddd <i>J</i> 15.5, 9.6, 6.0 Hz	2.74 ddd <i>J</i> 15.5, 9.5, 6.1 Hz	2.73 ddd <i>J</i> 15.5, 9.5, 6.0 Hz	2.72 ddd <i>J</i> 15.6, 9.3, 6.2 Hz
2'	7.16 dd <i>J</i> 3.5, 0.8 Hz	7.16 dd <i>J</i> 3.6, 0.8 Hz	7.17 dd <i>J</i> 3.6, 0.8 Hz	7.16 dd <i>J</i> 3.6, 0.8 Hz
3'	6.52 dd <i>J</i> 3.6, 1.7 Hz	6.52 dd <i>J</i> 3.6, 1.7 Hz	6.52 dd <i>J</i> 3.6, 1.7 Hz	6.52 dd <i>J</i> 3.5, 1.7 Hz
4'	7.57 dd <i>J</i> 1.8, 0.8 Hz	7.56 dd <i>J</i> 1.7, 0.8 Hz	7.57 dd <i>J</i> 1.8, 0.8 Hz	7.56 dd <i>J</i> 1.8, 0.8 Hz
CH₃ acetilo	2.02 d <i>J</i> 0.6 Hz	2.04 s <i>J</i> 0.6 Hz	2.03 s <i>J</i> 0.6 Hz	2.10 s <i>J</i> 0.6 Hz

Table 2. ¹³C NMR signals of the obtained compounds.

C#	IIa	IIb	IIc	II d
1	35.0	34.6	35.0	34.7
2	26.3	26.8	26.4	26.6
3	74.4	74.2	73.7	74.2
4	32.2	34.9	26.2	32.2
5	41.9	40.9	45.4	41.8
6	27.0	31.3	71.0	27.4
7	26.6	71.3	31.3	25.8
8	35.8	37.9	34.6	35.7
9	40.4	34.1	39.9	34.4
10	34.6	34.8	36.0	34.0
11	20.8	20.6	20.7	26.9
12	40.1	39.5	39.9	76.0
13	42.7	42.7	42.9	45.0
14	56.5	50.4	56.1	49.4
15	24.2	23.6	24.1	23.4
16	28.2	28.0	28.1	25.6
17	56.0	55.8	56.0	47.8
18	12.1	11.7	12.0	12.3
19	23.3	22.6	23.2	23.0
20	35.5	35.5	35.5	34.9
21	18.5	18.5	18.5	17.7
22	30.4	30.4	30.3	30.2
23	35.5	35.5	35.5	35.5
24	190.3	190.2	190.3	190.2
1'	152.8	152.8	152.8	152.8
2'	116.7	116.7	116.7	116.8
3'	112.1	112.1	112.1	112.2
4'	146.1	146.1	146.0	146.1
CH ₃ acetyl	21.5	21.5, 21.6	21.4, 21.4	21.4, 21.4
C=O acetyl	170.7	170.4, 170.6	170.5, 170.5	170.6, 170.7

Table 3. ¹³C NMR shielding effects in the side chain of the obtained compounds.

	C-20	C-21	C-22	C-23	C-24	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'
Ia	35.3	18.2	31	31	180	-	-	-	-
IIa	35.5	18.5	30	35.5	190	153	117	112	146
Δ	-0.2	-0.3	0.3	-4.5	-9.9	-	-	-	-
Ib	34.6	17.4	31	30.9	180	-	-	-	-
IIb	35.5	18.5	30	35.5	190	153	117	112	146
Δ	-0.9	-1.1	0.2	-4.6	-10.2	-	-	-	-
Ic	35.2	18.3	31	31	180	-	-	-	-
IIc	35.5	18.5	30	35.5	190	153	117	112	146
Δ	-0.3	-0.2	0.4	-4.5	-10.4	-	-	-	-
Id	35.2	18.2	31	30.9	180	-	-	-	-
II d	34.9	17.7	30	35.5	190	153	117	112	146
Δ	0.3	0.5	0.5	-4.6	-10.3	-	-	-	-
A	-0.27	-0.28	0.4	-4.6	-10.2	-	-	-	-

$$A (\text{Average}) = \frac{\sum \Delta \text{ ppm}}{4}$$

Conclusions

Palladium-catalyzed cross coupling of 2-furanylboronic acid with acetylated bile acids in which the carboxyl functions have been activated as a mixed anhydride with pyvalic anhydride, afforded moderate yield of 24-(furan-2-yl)-5 β -cholan-24-ones. This procedure provides a convenient alternative for the synthesis of steroid bearing a heteroaryl ketone moiety in the side chain.

References

- Gooßen, L. J.; Ghosh, K. *Angew. Chem.* **113**, 3566 (2001).
- Gooßen, L. J.; Ghosh, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 3458 (2001).
- Gooßen, L. J.; Ghosh, K. *Eur. J. Org. Chem.* 3254 (2002).
- Mayorquín-Torres, M. C.; Romero-Ávila, M.; Flores Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Steroids*. **78**, 1092 (2013).

Acknowledgements

The authors acknowledge the financial support provided by "Dirección General de Asuntos del Personal Académico" (Project DGAPA-IN211714) and the Faculty of Chemistry (PAPIIT-5000-9063). M.C.M-T. thanks CONACyT-Mexico for the scholarship granted. Thanks to Rosa I. del Villar Morales (USAI-UNAM) for recording NMR spectra.

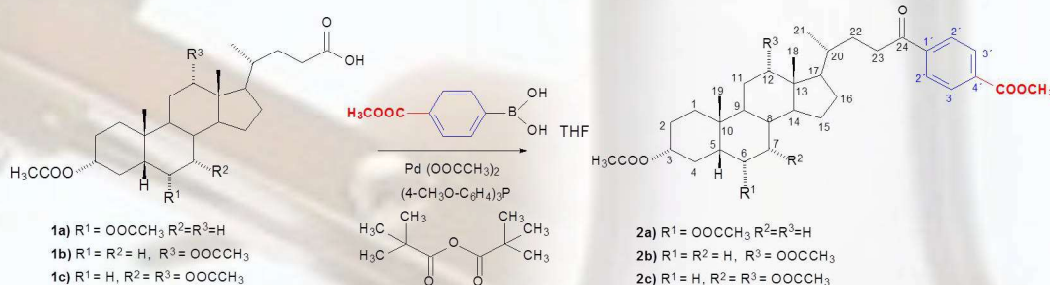
Synthesis of bile acid with modified side chains by Palladium-catalyzed cross coupling with 4-methoxycarbonylphenylboronic acid

NMR characterization and X-ray structures

Martha C. Mayorquín-Torres, Margarita Romero-Ávila, Marcos Flores-Álamo, Martin A. Iglesias-Arteaga*

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., México. Email: martin.iglesias@unam.mx

Palladium-catalyzed cross coupling of 4-methoxycarbonylphenylboronic acid with acetylated bile acids **1a-c** in which the carboxyl functions were activated by formation of a mixed anhydride with pivalic anhydride afforded moderate to good yield of bile acids with modified side chains **2a-c** (Scheme 1). Unambiguous assignments of the NMR signals were made with the aid of combined 1D and 2D NMR techniques.



Scheme 1

Table 1

	2a	2b	2c
C-1	35.0	34.7	34.6
C-2	26.4	26.6	26.9
C-3	73.6	71.2	71.0
C-4	26.2	32.4	34.7
C-5	45.3	41.8	40.9
C-6	70.9	27.4	31.2
C-7	31.3	25.8	70.7
C-8	34.6	35.7	37.7
C-9	39.9	34.4	28.9
C-10	36.0	34.0	34.3
C-11	20.7	26.9	25.6
C-12	39.9	75.9	75.4
C-13	42.9	45.1	45.1
C-14	56.1	49.4	43.4
C-15	24.1	23.4	22.8
C-16	28.2	25.6	27.3
C-17	56.1	47.9	47.7
C-18	12.0	12.4	12.3
C-19	23.2	23.0	22.7
C-20	35.5	34.9	34.9
C-21	18.6	17.9	17.8
C-22	30.2	30.1	30.1
C-23	35.9	36.1	36.0
C-24	200.3	200.2	200.1
C-1'	133.7	133.7	133.7
C-2'	127.9	127.9	127.9
C-3'	129.8	129.8	129.8
C-4'	140.3	140.2	140.2
COOCH ₃	166.2	166.2	166.2
COOCH ₃	52.4	52.4	54.2
CH ₃ acetyl	21.4, 21.4	21.4, 21.4	21.4, 21.5, 21.6
C=O acetyl	170.4, 170.4	170.4, 170.5	170.3, 170.5, 170.5

2a ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.15 – 8.08 (m, 2H, H-3'), 8.03 – 7.94 (m, 2H, H-2'), 5.14 (dt, *J* = 12.3, 4.8 Hz, 1H, H-6β), 4.69 (ddd, *J* = 16.0, 11.2, 4.7 Hz, 1H, H-3β), 3.94 (s, 1H, OCH₃), 3.00 (ddd, *J* = 15.0, 10.0, 5.0 Hz, 1H, H23a), 2.95 – 2.85 (m, 1H, H-23b), 2.03 (s, 3H, CH₃ acetyl), 2.00 (s, 3H, CH₃ acetyl), 0.97 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H, H-21), 0.96 (s, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-18).

2b ¹H NMR (Chloroform-*d*, 400 MHz): δ (ppm) 8.18 – 8.06 (m, 2H, H-3'), 8.03 – 7.87 (m, 1H, H-2'), 5.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-12b), 4.69 (tt, *J* = 11.5, 4.7 Hz, 1H, H-3b), 3.94 (s, 1H, OCH₃), 3.00 (ddd, *J* = 16.6, 9.8, 4.9 Hz, 1H, H-23a), 2.89 (ddd, *J* = 16.6, 9.1, 6.0 Hz, 1H, H-23b), 2.10 (s, 3H, CH₃ acetyl), 2.02 (s, 3H, CH₃ acetyl), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-21), 0.73 (s, 3H, H-18).

2c ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 8.10 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H 2'), 7.97 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H 3'), 5.12 – 5.07 (1H, m, H 12β), 4.91 – 4.88 (1H, m, H-7β), 4.56 (1H, ddd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, H-3β), 3.94 (3H, s, OCH₃), 2.94 (2H, m, H23a and H23b), 2.13 (3H, s, CH₃ acetyl), 2.07 (3H, s, CH₃ acetyl), 2.03 (3H, s, CH₃ acetyl), 0.91 (3H, s, H-19), 0.87 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-21), 0.73 (3H, s, H-18).

X-ray diffraction studies confirmed the obtained structures (Figure 1).

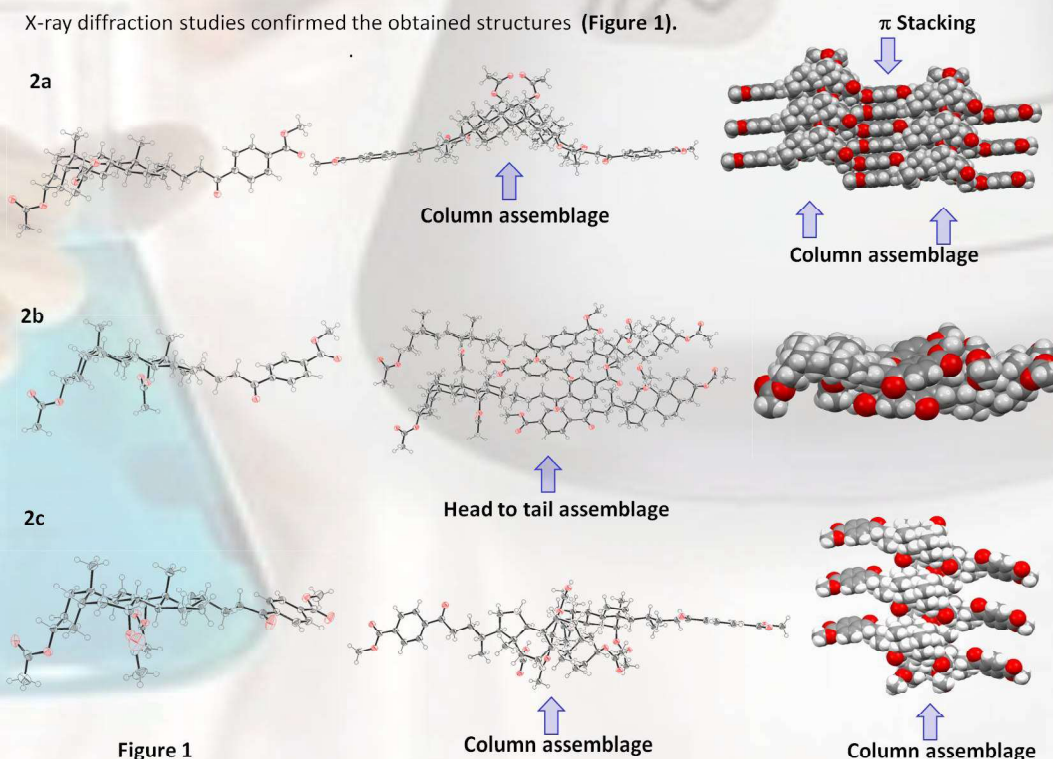


Figure 1



ACKNOWLEDGMENTS: The authors acknowledge the financial support provided by Dirección General de Asuntos del Personal Académico (Project DGAPA-IN211714) and the Faculty of Chemistry (PAPIIT-5000-9063). Thanks are due to CONACYT-México for the scholarship granted to M.C.M-T.