



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS DE DÍMEROS ESTEROIDALES DERIVADOS DE
ESTRADIOL, ÁCIDO CÓLICO, COLESTEROL Y DIOSGENINA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. GERARDO IVÁN SANTIAGO SAMPEDRO

**DR. MARTÍN A. IGLESIAS ARTEAGA
FACULTAD DE QUÍMICA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO DE 2022



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE DÍMEROS ESTEROIDALES DERIVADOS DE
ESTRADIOL, ÁCIDO CÓLICO, COLESTEROL Y DIOSGENINA**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. GERARDO IVÁN SANTIAGO SAMPEDRO

DR. MARTÍN A. IGLESIAS ARTEAGA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



Ciudad de México, junio de 2022

Agradecimientos

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

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para mis estudios de Maestría. (No. CVU/No. De Becario: 1032795/1032795).

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

A mis padres Ofelia Sampedro y Ángel Santiago, por haberme enseñado que con dedicación, pasión y trabajo duro puede uno alcanzar cualquier meta.

A mis hermanos, por apoyarme y motivarme en todo momento.

A la mujer que se ha convertido en un pilar fundamental en mi vida: Rosa Linares.

A mis amigos del laboratorio 202-F por compartir horas de trabajo y risas.

Índice

Justificación.....	4
Introducción.....	4
Antecedentes	4
Esteroides.....	4
Esteroides relevantes para este trabajo.....	5
Estradiol.....	5
Ácidos biliares (AB)	6
Colesterol.....	6
Diosgenina.....	7
Dímeros esteroidales.....	7
Reacciones catalizadas por Paladio.....	9
Fluorescencia	10
Compuestos fluorescentes	12
Hipótesis.....	14
Objetivo general	14
Objetivos particulares.....	14
Desarrollo experimental y resultados	16
Condiciones generales.....	16
Síntesis de derivados del estradiol	16
Síntesis de protección en ácido cólico.....	18
Procedimiento general para la síntesis de <i>n</i> -yodobenzoatos esteroidales.....	19
Derivados del ácido cólico	20
Derivados del colesterol.....	22
Derivados de la diosgenina.....	22
Procedimiento general para la síntesis de acoplamiento de Sonogashira	23
Derivados del ácido cólico	23
Derivados del colesterol.....	26
Derivados de la diosgenina.....	26
Estudios de absorbancia y fluorescencia	27
Discusión de resultados	28
Síntesis de dímeros a partir de estradiol.....	28
Dímeros derivados del ácido cólico.....	29

Síntesis de los dímeros 37 y 39 a partir de colesterol y diosgenina.	32
Propiedades fotofísicas del dímero 34a derivado del ácido cólico	33
Conclusiones.....	34
Referencias	35

Justificación

El acoplamiento doble de Sonogashira como una estrategia de dimerización permitirá obtener nuevos dímeros esteroidales a partir de estradiol, ácido cólico, colesterol y diosgenina, con propiedades nuevas o más interesantes que sus unidades monoméricas.

Introducción

Los dímeros esteroidales han evolucionado de simples curiosidades aisladas de la naturaleza¹ o como subproductos de determinadas reacciones², hasta llegar a un campo en rápido desarrollo. En las últimas décadas las importantes propiedades biológicas y físicas de un número creciente dímeros esteroidales, ya sea aislados de organismos vivos o sintetizados en un laboratorio, han estimulado una intensa actividad de investigación.³ Actualmente, la familia de los dímeros esteroidales cuenta con numerosos integrantes que han mostrado diversas propiedades como rotores moleculares,⁴ catalizadores,⁵ receptores artificiales,⁶ sombrillas moleculares,⁷ entre muchas otras.

Por otra parte, la investigación en las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio ha tenido un gran impacto en la síntesis orgánica desarrollada en laboratorios y de manera muy particular en la industria.⁸⁻⁹ En nuestro equipo de trabajo se han estudiado acoplamientos dobles de Suzuki-Miyaura empleando el ácido 1,4-fenilendiborónico y derivados de 4-bromo-4-en-3-oxo-esteroides, describiendo la síntesis de nuevos dímeros en su forma simétrica e híbrida y llevando a cabo su caracterización por medio de RMN.¹⁰

Inspirados en la dimerización como estrategia para la búsqueda de nuevas propiedades, nuestro equipo de trabajo busca diseñar nuevos dímeros esteroidales usando reacciones de acoplamiento catalizada por paladio.

Antecedentes

Esteroides

Los esteroides son compuestos orgánicos de origen natural que contienen un esqueleto tetracíclico denominado ciclopentanoperhidrofenantreno (Figura 1).¹¹ En esta familia se agrupan varios compuestos de crucial importancia para el mantenimiento y desarrollo de la vida, tales como el colesterol, los ácidos biliares, las hormonas sexuales y adrenocorticales y la vitamina D.

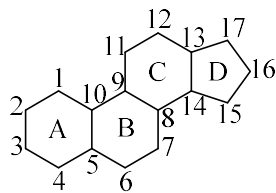


Figura 1. Estructura del esqueleto ciclopentanoperhidrofenantreno y su numeración.

Los esteroides se agrupan en esqueletos básicos, que están determinados por la cantidad de átomos de carbono (Figura 2). Es común encontrar grupos metilo en las posiciones C-10 y C-13 y la presencia de una cadena lateral alifática en C-17 o una cadena lateral espirocetálica que está formada por dos fragmentos heterocíclicos unidos a través del carbono C-22. En la naturaleza se pueden encontrar numerosos derivados con un grupo hidroxilo en la posición C-3, C-7 y/o C-12.

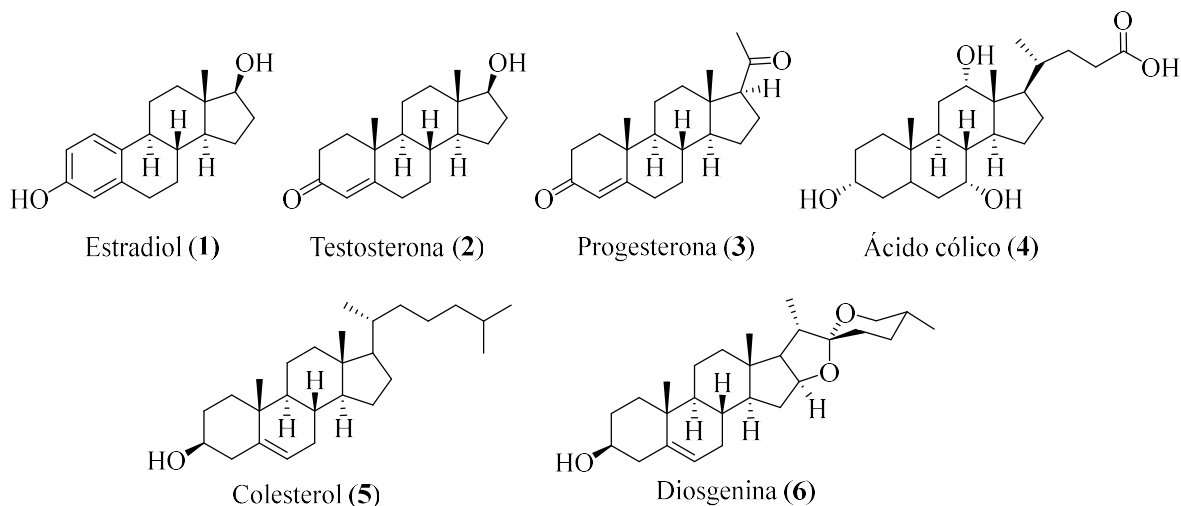


Figura 2. Algunos esteroides naturales y sus esqueletos básicos [número de carbonos].

Esteroides relevantes para este trabajo.

Estradiol

El estradiol (1) es un esteroide que posee un núcleo básico de estrano (18 carbonos) portador de un anillo A aromático y grupos hidroxilos en las posiciones C-3 y C-17 (Figura 1). Este compuesto pertenece a la familia de los estrógenos que son hormonas sexuales femeninas producidas en los ovarios. El estradiol tiene efecto en el desarrollo del cerebro,¹² en los órganos reproductivos masculinos y femeninos, las glándulas mamarias y los sistemas esquelético y cardiovascular.¹³ Este compuesto forma parte de las hormonas gonadales que son consideradas neuroesteroides, esto quiere decir que, la familia de los estrógenos es sintetizada en áreas del cerebro.¹⁴

Ácidos biliares (AB)

Los ácidos biliares (AB), son compuestos de origen animal y se definen como derivados hidroxilados del ácido cólico (**4**) (Figura 2). Son compuestos de 24 átomos de carbono y contienen una cadena alifática en la posición C-17 y son producto de la biosíntesis del colesterol en el hígado en un gran número de mamíferos.¹⁵ Los AB primarios corresponden al ácido cólico (**4**) y al quenodesoxicólico, que se convierten en ácidos conjugados AB-aminoácidos dentro del hígado para luego transformarse en ácidos desoxicólico y litocólico, siendo estos AB secundarios. Este proceso ocurre durante la digestión de los mamíferos.¹⁶

Estas moléculas actúan como tensoactivos para solubilizar grasas y vitaminas que posteriormente son absorbidas por el colon. Esto ocurre por la formación de micelas alrededor de las moléculas lipofílicas, después la micela entrega las moléculas al epitelio (célula que recubre al intestino delgado) para su absorción y procesamiento.¹⁷

Si bien los AB desempeñan un papel importante en el proceso de digestión, esta no es la única aplicación ya que su versatilidad permite sintetizar estructuras de mayor complejidad, como dendrímeros, oligómeros, macrociclos, canastas y pinzas moleculares¹⁸, además han sido considerados en el diseño de nuevas moléculas para la química supramolecular.

Colesterol

El colesterol (**5**) es un esteroide con un núcleo básico de colestano portador de un grupo hidroxilo en la posición C-3 y una cadena lateral de 8 átomos de carbono en la posición C-17 del núcleo esteroidal (Figura 2). Se encuentra presente en los animales vertebrados e invertebrados y en gran abundancia como componente de la membrana celular, pero se concentra en mayor proporción en el cerebro, el hígado, la piel y las glándulas adrenales. Además de funcionar como elemento estructural de membranas celulares, el colesterol (**5**) es un importante precursor de otros esteroides biológicamente activos, como los ácidos biliares, hormonas sexuales y la vitamina D3.¹⁹

Además de sus funciones biológicas, el colesterol (**5**) tiene un efecto biológico negativo pues como sucede con otros lípidos, parece haber una correlación entre sus niveles en la sangre y las enfermedades del corazón. Esto es debido a que se deposita en las paredes internas de las arterias, bloqueándolas, llegando a ocasionar accidentes cardiovasculares.²⁰

Diosgenina

La diosgenina (**6**) es una sapogenina esteroidal con un núcleo básico de espirostanos portador de un grupo hidroxilo en la posición C-3 y una cadena lateral de tipo espiroestánica. (Figura 2). Las sapogeninas se encuentran en la naturaleza en forma de glicósidos denominados saponinas, las cuales presentan una gran diversidad de propiedades biológicas y pueden ser aisladas de plantas superiores²¹ e invertebrados marinos.²² Entre las plantas que contienen saponinas y son utilizadas medicinalmente están las dioscoreas, ágaves, Liliaceae (*Smilax*), entre otras.²³ Mediante la hidrólisis ácida de las saponinas se obtienen las sapogeninas,²⁴ compuestos de gran interés para la industria farmacéutica por ser precursores en la preparación de hormonas esteroidales, como es el caso de la diosgenina (**6**), que se obtiene, principalmente a partir de las partes subterráneas de distintas especies de lianas herbáceas tropicales del género *Dioscorea*.²⁵

Dímeros esteroidales

Los dímeros esteroidales han evolucionado de simples curiosidades aisladas como subproductos de reacciones o de la naturaleza, a un campo donde se registra una intensa actividad encaminada a desarrollar nuevas aplicaciones y propiedades.²⁶

Además de las cefalostatinas y riterazinas, dímeros de origen natural con una potente actividad citotóxica frente a células tumorales (Figura 3),²⁷ se ha descrito una gran cantidad de derivados diméricos sintéticos con propiedades como catalizadores,²⁸ detergentes,¹⁸ cristales líquidos,²⁹ y más recientemente rotores moleculares cristalinos.³⁰

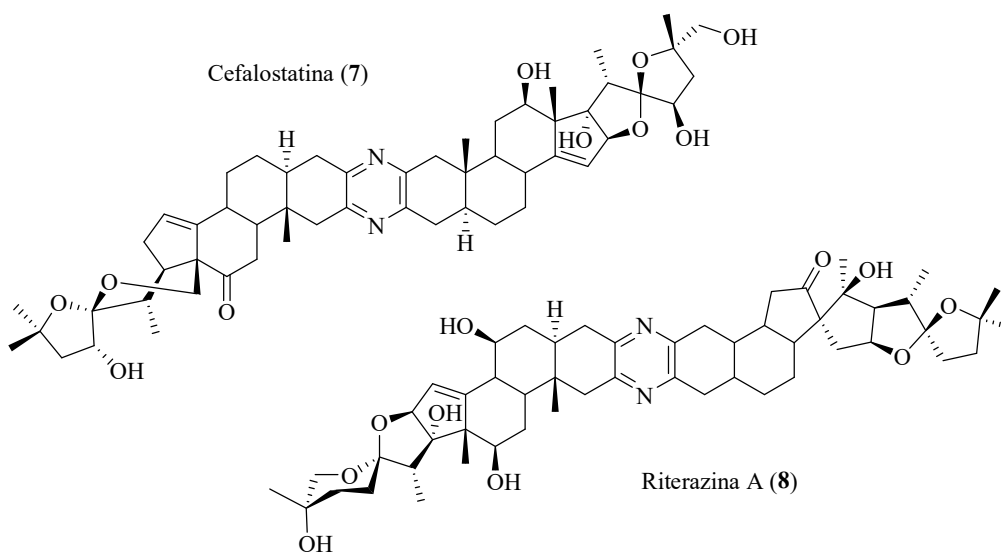


Figura 3. Estructura de la Cefalostatina 1 (**7**) y la Riterazina A (**8**)

Nuestro grupo ha descrito la síntesis de una gran variedad de esteroides diméricos que han mostrado propiedades como rotores moleculares cristalinos (**9** y **10**) o generan arreglos cristalinos de interés para la ciencia de los materiales (**11-14**) (Figura 4).³¹⁻³⁶

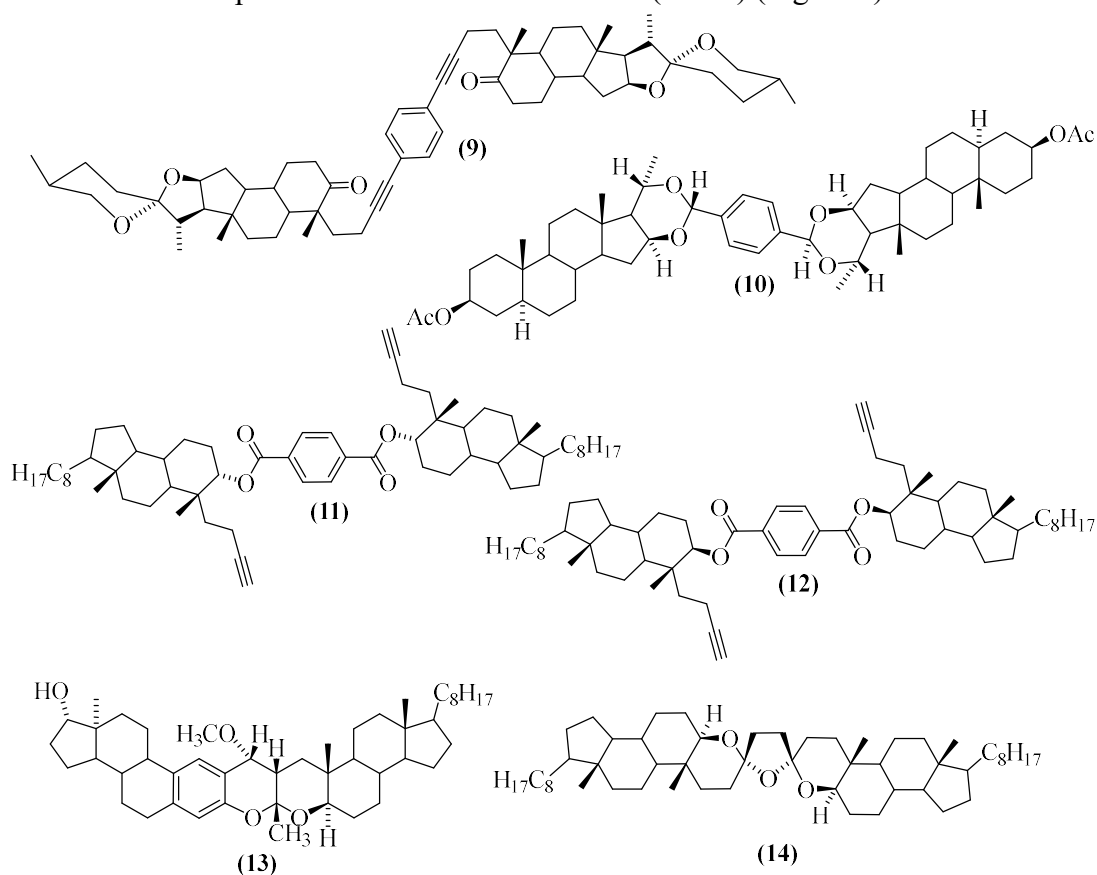


Figura 4. Rotores moleculares y dímeros cristalinos sintetizados en nuestro grupo de investigación.

Adicionalmente, existen otros dímeros esteroidales cuyas propiedades en el estado sólido están en estudio (**Figura 5**).^{10,37}

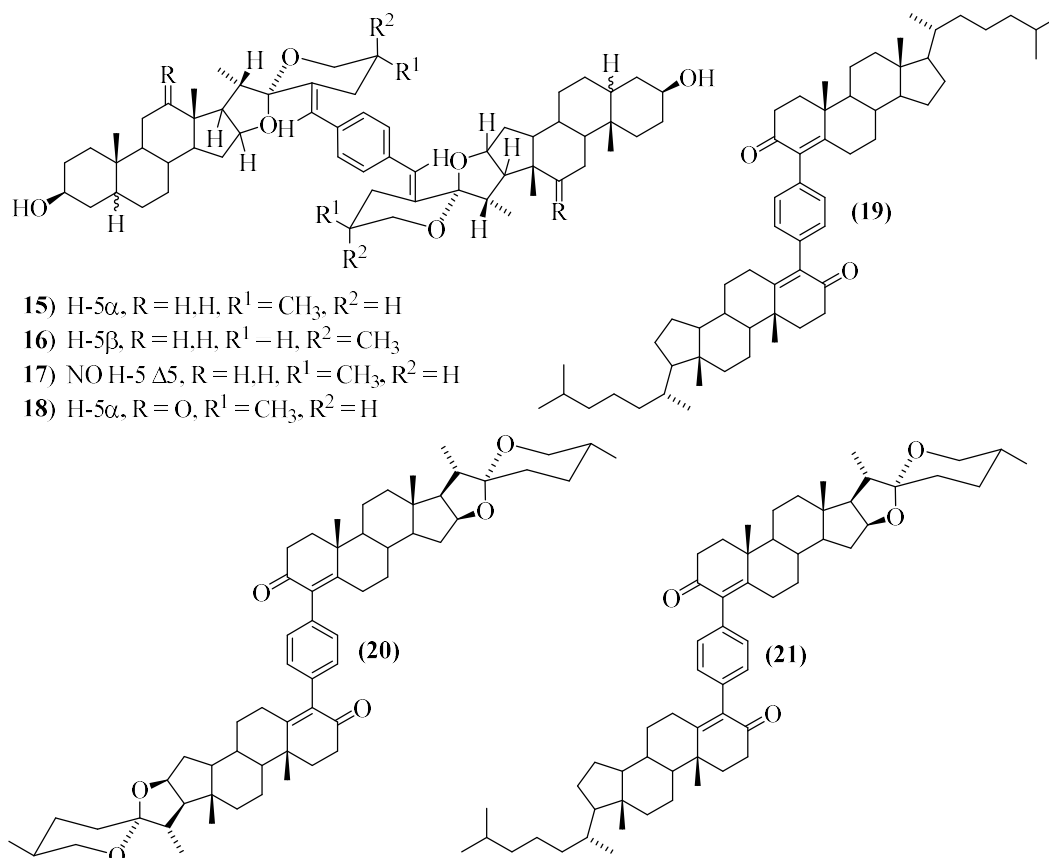


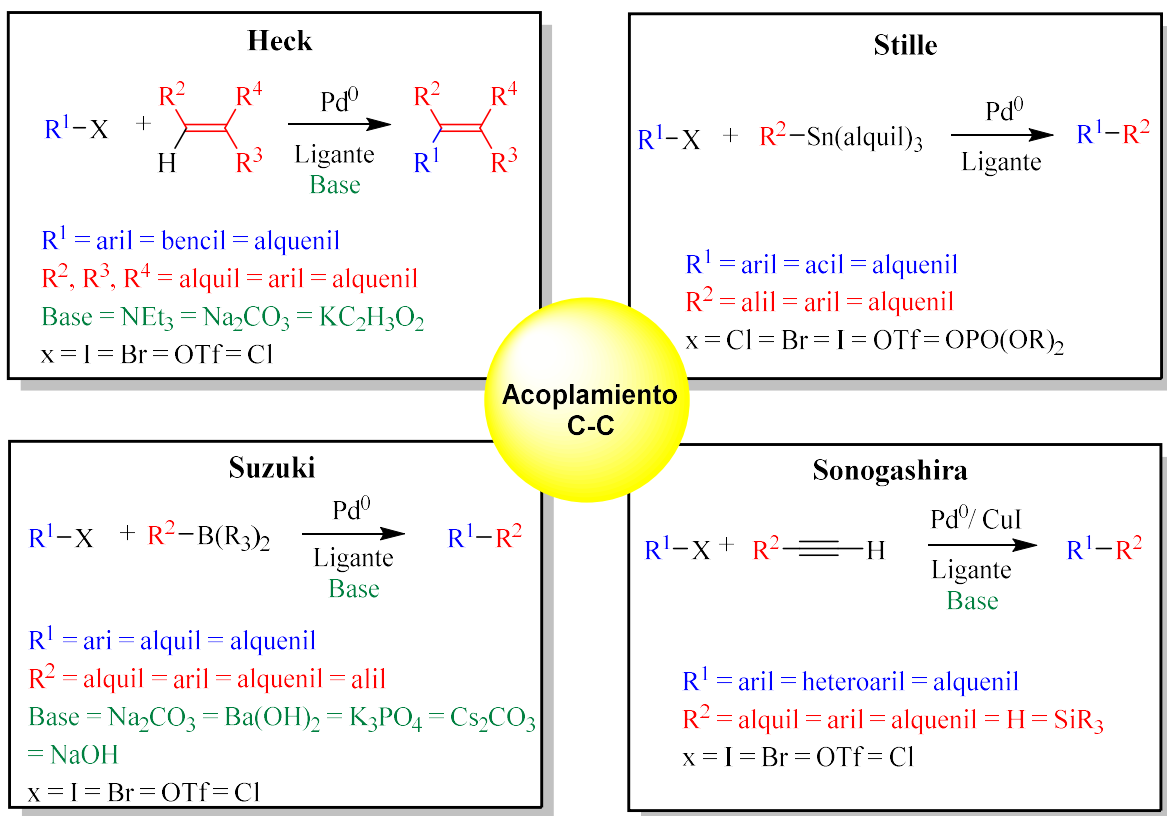
Figura 5. Dímeros esteroidales que se encuentran en estudio.

Reacciones catalizadas por Paladio

La catálisis se describe, según la definición de Berzelius, como un proceso en el que la velocidad de una reacción es influida por una sustancia cuya concentración no varía en el curso de la reacción.³⁸

En 1803 William Hyde Wollstone consiguió aislar paladio durante un proceso fisicoquímico en el tratamiento del platino crudo.³⁹ El paladio (Pd) es un metal de transición del grupo del platino (Pt) que tiene un punto de fusión alto, y muestra resistencia a la oxidación y corrosión, es maleable y dúctil. Las excelentes propiedades catalíticas del Pd tienen un gran impacto en la industria, lo que justifica la existencia de un gran interés en el desarrollo de nuevas aplicaciones sintéticas.

Las reacciones catalizadas por paladio más destacadas son las de Heck,⁴⁰ Stille,⁴¹ Suzuki-Miyaura⁴² y Sonogashira⁴³ (Esquema 1) que han sido ampliamente utilizadas en la síntesis de una gran variedad de compuestos.⁴⁴ Recientemente, en nuestro grupo de trabajo se desarrolló una serie de reacciones de doble acoplamiento Suzuki-Miyaura,¹⁰ y Sonogashira³¹ para la síntesis de dímeros esteroidales.



Esquema 1. Reacciones catalizadas por Pd más destacadas.

Fluorescencia

La fluorescencia ha tomado gran importancia en los últimos años debido al incremento en el uso de técnicas biológicas. Por ejemplo, es uno de los métodos más utilizados en el campo de la salud, tales como biotecnología, diagnóstico de enfermedades, secuenciación de ADN o análisis genético.⁴⁵ El fenómeno de la fluorescencia es un proceso de emisión de luz por moléculas que son excitadas con radiación electromagnética

El fenómeno de la fluorescencia es un proceso de emisión de luz por moléculas que son excitadas con radiación electromagnética. La energía absorbida que se ha tomado de la luz no se pierde. Esta energía puede aparecer en diferentes formas, como calor, como energía que activa una reacción química y también puede ser transformada en luz de mayor longitud de onda, a este fenómeno se le llama luminiscencia.⁴⁶

Las moléculas poseen pares de electrones que se encuentran apareados (espines opuestos), constituyendo un estado de energía basal (S_0). Al incidir una radiación, uno de los electrones pasara a un orbital de mayor energía o estado excitado. Si la orientación del spin se mantiene, se dice que el par electrónico se encuentra en un estado de singulete excitado (S_1). A este proceso se le llama transición singulete-singulete. Por el contrario, si el electrón del orbital

excitado invierte la orientación de spin y queda desapareado con el electrón del estado basal, se dice que se encuentra en un estado triplete excitado (T_1)⁴⁶ (Figura 6).

En el caso de la fluorescencia, al aplicar una fuente de luz externa pasa de un estado basal (S_0) a un estado excitado (S_1) manteniendo espín opuestos. A medida que vuelve a su estado basal, se libera energía y luz a una longitud de onda diferente. En cambio, la fosforescencia es la emisión de luz a partir de estados excitados del triplete (T_1), donde el electrón excitado mantiene la misma orientación de espín que el electrón del estado basal. En estos procesos hay lapsos de tiempos entre la absorción o excitación y la emisión de luz por la molécula.

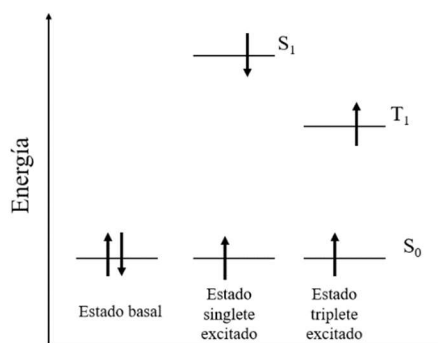


Figura 6. Diagrama de energía para los estados excitados de una molécula.

Normalmente, el tiempo de vida media para el fenómeno de fluorescencia es breve, esto es debido a que hay diferentes formas en que la molécula excitada libera su exceso de energía, relajándose hasta llegar a su estado basal. Entre los más importantes están: conversión interna, relajación vibracional, cruzamiento entre sistema y fluorescencia⁴⁷ (Figura 7).

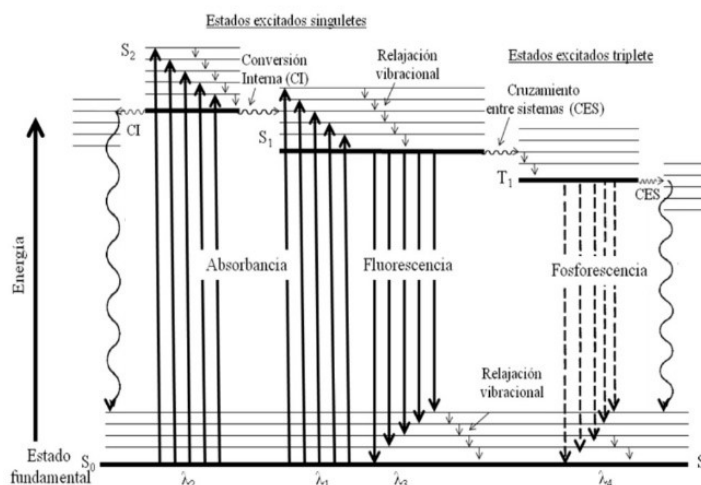


Figura 7. Diagrama de Jablonski mostrando procesos de excitación y relajación.

Compuestos fluorescentes

Generalmente, la fluorescencia requiere de moléculas con un sistema conjugado planar como en moléculas aromáticas relacionadas con benceno. Existen otras moléculas que contienen un anillo aromático como el trifófano, y sus derivados también son capaces de producir fluorescencia.^{48,49} En su momento, se pensaba que solo los compuestos aromáticos podrían ser fluorescentes, sin embargo, los compuestos no aromáticos que contienen sistemas π -conjugados, también pueden emitir fluorescencia. Un claro ejemplo de compuestos fluorescentes que carecen de un anillo aromático son las hormonas esteroidales como la cortisona y la aldosterona.⁵⁰⁻⁵² A continuación, se muestran algunos ejemplos de sustancias fluorescentes típicas también llamadas fluoróforos (Figura 8).

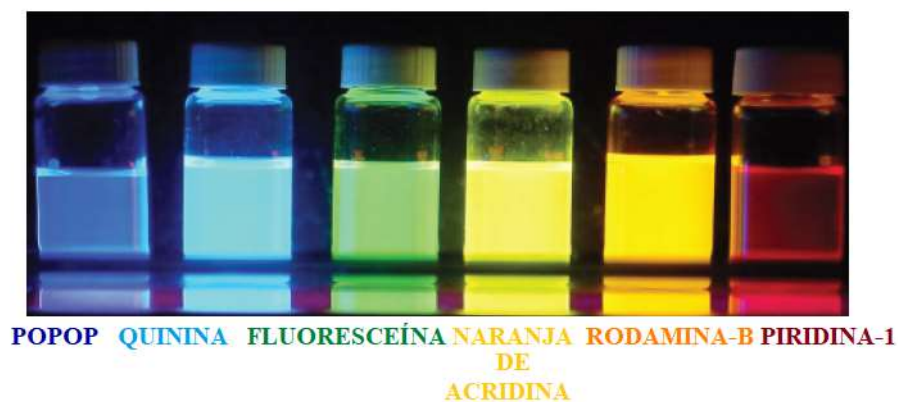
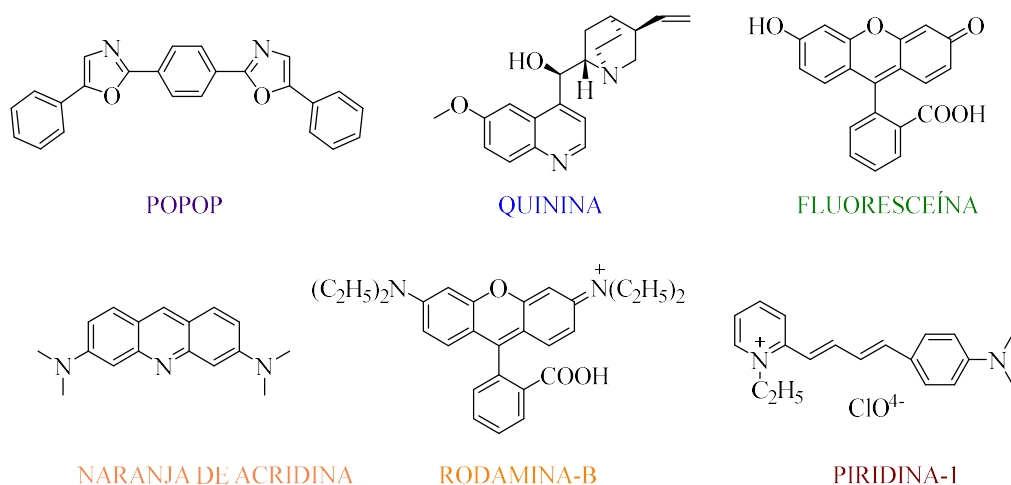


Figura 8. Ejemplo de fluoróforos.⁵¹

La incorporación de fragmentos fluorescentes en dímeros esteroidales representa una oportunidad de generar compuestos con propiedades fotofísicas únicas, propiedades que

pueden ser estudiadas para el desarrollo de sensores, sondas fluorescentes, sistemas de liberación de fármacos y materiales fluorescentes.^{53,54}

Fragmentos como el tetrafeniletileno (**22**) o el 1,4-Bis(feniletinil)benceno (**23**) (Figura 9) incorporados a ácidos biliares han sido estudiados para producir ensamblajes supramoleculares,^{55,56} que al ser basados en biomoléculas podrían encontrar una aplicación en medicina o biología.

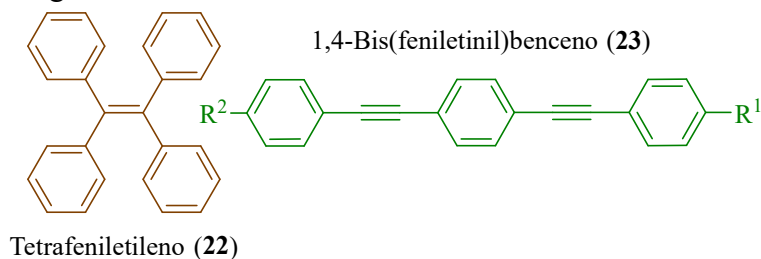


Figura 9. Sistema π -conjugado [Tetrafeniletileno (**22**) y 1,4-Bis(feniletinil)benceno (**23**)].

Hipótesis

El doble acoplamiento de Sonogashira entre 1,4-dietinilbenceno y *n*-yodobenzoatos esteroideos es una estrategia de dimerización que permitirá la obtención de dímeros fluorescentes esteroideos. Modificaciones, tales como la acetilación y desprotección de los grupos hidroxilos en el esqueleto esteroideo afectará el empaquetamiento cristalino en los compuestos finales.

Objetivo general

Diseñar y sintetizar nuevos dímeros fluorescentes esteroideos a partir del estradiol, ácido cólico, colesterol y diosgenina usando como reacción de dimerización reacciones de doble acoplamiento de Sonogashira.

Objetivos particulares

- Sintetizar el 2-yodoestradiol-17 β -acetato (**25**) mediante una secuencia de acetilación-yodación a partir del estradiol.
- Realizar el doble acoplamiento de Sonogashira entre el compuesto yodado (**25**) y el 1,4-dietinilbenceno para formar el dímero (**26**).
- Usando el dímero (**26**) llevar a cabo la obtención de los nuevos dímeros (**27** y **28**); el primero mediante la acetilación del hidroxilo en C-3 y el segundo al realizar una ciclación intramolecular catalizada por paladio.
- Preparar el colato de metilo (**29**) mediante esterificación del ácido cólico.
- Acetilar el colato de metilo (**29**) y desproteger selectivamente la posición C-3 para obtener el derivado de colato de metilo (**31**).
- Sintetizar *o,m,p*-yodobenzoatos a partir del compuesto (**29**) usando los ácidos *o,m,p*-yodobenzoico respectivamente.
- Sintetizar *o,m,p*-yodobenzoatos a partir del compuesto (**31**) usando los ácidos *o,m,p*-yodobenzoico respectivamente.
- Llevar a cabo la síntesis de dímeros fluorescentes a partir de los yodobenzoatos derivados del colato de metilo y 1,4-dietinilbenceno.

- Sintetizar el *o*-yodobenzoato **34** a partir de colesterol y realizar el acoplamiento de Sonogashira empleando el 1,4-dietinilbenceno.
- Sintetizar el *o*-yodobenzoato **35** a partir de diosgenina y realizar el acoplamiento de Sonogashira empleando el 1,4-dietinilbenceno.
- Caracterizar todos los compuestos obtenidos mediante el uso de técnicas de resonancia magnética nuclear en una y dos dimensiones, espectrometría de masas y puntos de fusión en el caso de sólidos.

Desarrollo experimental y resultados

Condiciones generales.

El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía de capa delgada (CCD) usando placas Alugram® SIL G / UV254 de Macherey-Nagel. Las placas cromatográficas se sumergieron en una solución al 0.65% de vainillina en etanol al 98% y H₂SO₄ al 2% y se calentaron hasta la aparición de las manchas. Los puntos de fusión se midieron en un aparato Melt-Temp II. Los espectros de RMN 1D y 2D se registraron en soluciones de CDCl₃ en un espectrómetro Varian INOVA de 400 MHz utilizando la señal del disolvente como referencia y se procesaron empleando el programa de procesamiento de RMN MestreNova. Todos los espectros de RMN 2D se registraron utilizando las secuencias de pulsos estándar y los parámetros recomendados por el fabricante. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Jeol, AccuTOF JMS-T100LC utilizando la técnica de ionización por impacto electrónico con tiempo de vuelo y en el espectrómetro MStation JMS-800 utilizando el bombardeo rápido de átomos con analizador de masas de cuadrupolo.

Síntesis de derivados del estradiol

17β-acetato de estradiol (24). A una disolución de estradiol (3.0 g, 11.01 mmol) en ácido acético (80 mL), se le adicionó acetato de cobre (II) (439.6 mg, 2.2 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 horas a reflujo. Concluida la reacción, la solución se vertió en una mezcla de agua con hielo formando un precipitado. Se filtró el sólido y se disolvió en etanol. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó y el crudo de la reacción fue purificado en una columna cromatográfica empacada con gel de sílice (90 g) que fue eluída con mezcla de hexano/Acetato de etilo (4/1). Tiempo de reacción: 5 horas, Rendimiento: 3.02 g, (9.61 mmol, 87%), p.f. 216-218 °C.⁵⁷ **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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), 0.83 (s, 3H, H-18), 2.07 (s, 3H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) 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, 12.17 C-18, 171.6 C=O, 21.2 CH₃.

17β-acetato de 2-yodoestradiol (25). A una disolución de (24) (1.0 g, 3.2 mmol) en ácido acético (100 mL), se le adicionó yodo (1.21 g, 4.8 mmol) y acetato de cobre (II) (0.58 g, 3.2 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 horas. Concluida la reacción, la mezcla se filtró para remover el yoduro de cobre (I) formado. La disolución resultante se vertió en H₂O (900 mL) y se extrajo en éter etílico (4 x 200 mL), la fase orgánica se lavó con H₂O (6 x 150 mL), disolución saturada de NaHCO₃ (4 x 150 mL) y disolución de Na₂S₂O₃ al 10% (4 x 150 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó y el crudo de la reacción fue purificado en una columna cromatográfica empacada con gel de sílice (90 g) que fue eluída

con mezcla de hexano/CH₂Cl₂ (3/2). Tiempo de reacción: 10 horas, Rendimiento: 605 mg, (1.37 mmol, 43%), p.f. 176-177 °C (recristalizado en metanol).⁵⁷ **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.51 (s, 1H, H-1), 6.71 (s, 1H, H-4), 5.21 (s, 1H, OH), 4.68 (m, 1H, H-17), 0.82 (s, *J* = 2.2 Hz, 3H, H-18), 2.06 (s, 3H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** 126.9 C-1, 135.1 C-2, 152.8 C-3, 112.0 C-4, 134.4 C-5, 29.3 C-6, 27.7 C-7, 38.4 C-8, 43.6 C-9, 139.5 C-10, 26.3 C-11, 37.2 C-12, 43.0 C-13, 49.8 C-14, 23.4 C-15, 27.7 C-16, 82.8 C-17, 12.2 C-18, 171.4 C=O, 21.3 CH₃.

1,4-di(17β-acetoxi-2-propinil-estradiol)-benceno (26). El 17-monoacetato-2-yodo-estradiol (484.4 mg, 1.1 mmol) y 1,4-dietinilbenceno (63 mg, 0.5 mmol) se disolvieron con trietilamina (3 mL) bajo sonicación y en atmosfera de argón. A la mezcla completamente disuelta se le adicionó el catalizador de paladio [Pd (PPh₃)₄] (9.6 mg, 0.0083 mmol) y yoduro de cobre (I) (3.2 mg, 0.017 mmol), la reacción se dejó bajo agitación durante 5 horas en atmosfera de argón. Concluida la reacción, se adicionó acetato de etilo (15 mL), la mezcla se filtró a través de sílice gel (5 g), la disolución se evaporó para obtener el crudo de reacción. El producto fue purificado por cromatografía en columna empacada con gel de sílice (30 g) que fue eluida con mezcla de hexano/acetato de etilo (6/1). Tiempo de reacción: 5 horas, rendimiento: 281.6 mg, (0.37 mmol, 75%). 220 °C de descomposición. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.50 (s, 4H, fenilo central), 7.32 (s, *J* = 1.1 Hz, 2H, H-1 H-1'), 6.70 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, H-4 H-4'), 4.68 (dd, *J* = 9.2, 7.8 Hz, 2H, H-17 H-17'), 0.84 (s, 6H, H-18 H-18'), 2.06 (s, 6H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Anillo fenilo central* 131.4 4x C-H, 122.7 2x ipso; *alquino* 94.9-85.9. *Esteroides* 128.6 C-1 C-1', 106.6 C-2 C-2', 154.9 C-3 C-3', 114.6 C-4 C-4', 132.8 C-5 C-5', 29.3 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', 82.7 C-17 C-17', 12.0 C-18 C-18', 171.2 2x C=O, 21.2 2x CH₃ acetilo.

1,4-di(3, 17β-diacetoxi-2-propinil-estradiol)-benceno (27). A una disolución del esteroide (26) (53 mg, 0.071 mmol) en piridina (2 mL), se añadió anhídrido acético (1 mL) y un cristal de DMAP. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 45 horas. Concluida la reacción, se vertió en agua con hielo (10 mL) y posteriormente se adicionó HCl al 10% (2 mL). El sólido producido se filtró y se lavó con abundante agua. El compuesto orgánico se disolvió con acetato de etilo (25 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución de CuSO₄ al 10 % (4 x 10 mL), H₂O (2 x 10 mL) y una disolución saturada de NaCl (10 mL). El crudo final se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El producto fue purificado por cromatografía en columna empacada con gel de sílice (10 g) que fue eluida con mezcla de hexano/acetato de etilo (6/1). Tiempo de reacción: 45 horas, rendimiento: 57 mg, (0.069 mmol, 97%), p.f. 140 °C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.48 (s, 4H, fenilo central), 7.43 (s, 2H, H-1 H-1'), 6.83 (s, 2H, H-4 H-4'), 4.69 (dd, *J* = 9.2, 7.7 Hz, 2H, H-17 H-17'), 0.83 (s, 6H, H-18 H-18'), 2.06 (s, 6H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ**

(ppm): *Anillo fenilo central* 131.4 4x C-H, 123.0 2x ipso, *alquino* 92.6-86.9. *Esteroides* 130.1 C-1 C-1', 113.8 C-2 C-2', 149.0 C-3 C-3', 122.2 C-4 C-4', 138.2 C-5 C-5', 29.5 C-6 C-6', 27.0 C-7 C-7', 37.9 C-8 C-8', 43.7 C-9 C-9', 139.4 C-10 C-10', 26.8 C-11 C-11', 36.7 C-12 C-12', 42.8 C-13 C-13', 49.7 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 2x C=O, 21.2 2x CH₃ acetilo, 169.2 2x C=O, 20.9 2x CH₃ acetilo.

1,4-di(2,3-benzofuranoestradiol)-benceno (28). En un matraz seco se adicionó [PdCl₂(CN)₂] (1.4 mg, 0.0052 mmol) a una disolución de dímero (**26**) (50 mg, 0.067 mmol) en THF (1.8 mL) y CH₃CN (0.53 mL), la mezcla de reacción se dejó agitar bajo atmosfera de argón a temperatura ambiente durante 21 horas. Una vez concluida la reacción, se evaporó el disolvente a vacío obteniendo el crudo de reacción. El producto fue purificado por cromatografía en columna empacada con gel de sílice (10 g) que fue eluida con mezcla de hexano/acetato de etilo (10/1). Tiempo de reacción: 21 horas, rendimiento: 24 mg, (0.031 mmol, 47%). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.90 (d, *J* = 0.6 Hz, 4H, fenilo central), 7.01 (t, *J* = 0.7 Hz, 2H, H-furano), 7.51 (s, 2H, H-1 H-1'), 7.28 (s, *J* = 0.6 Hz, 2H, H-4 H-4'), 4.74 (dd, *J* = 9.1, 7.7 Hz, 2H, H-17 H-17'), 0.88 (s, 6H, H-18 H-18'), 2.06 (s, 6H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *fenilo central* 124.9 4x C-H, 153.6 2x ipso, *Furano* 153.9 C-2' C-2'', 101.8 C-3' C-3'', *Esteroides* 117.1 C-1 C-1', 130.3 C-2 C-2', 154.9 C-3 C-3', 110.5 C-4 C-4', 135.7 C-5 C-5', 30.1 C-6 C-6', 27.3 C-7 C-7', 38.5 C-8 C-8', 44.2 C-9 C-9', 134.2 C-10 C-10', 26.4 C-11 C-11', 36.9 C-12 C-12', 42.9, C-13 C-13', 50.0 C-14 C-14', 23.3 C-15 C-15', 27.6 C-16 C-16', 82.7 C-17 C-17', 12.0 C-18 C-18', 171.3 2x C=O, 21.2 2x CH₃ acetilo.

Síntesis de protección en ácido cólico

Colato de metilo (29). A una disolución de ácido cólico (4.32 g, 10 mmol) en metanol (9 mL) se adicionó HCl concentrado (0.3 mL), la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 1 hora. Concluida la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se vertió en un vaso de precipitado con hielo. El sólido producido se filtró, se lavó con agua y se dejó secar en corriente de aire. Tiempo de reacción 1 hora, rendimiento: 5.1 g (9.92 mmol, 97%). p.f. 152-153 °C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.94 (s, 1H, H-3), 3.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-7), 3.44–3.38 (m, 1H, H-12), 0.88 (s, 3H, H-18), 0.97 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-21), 3.65 (s, 3H, CH₃ acetilo); **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** 34.9 C-1, 30.3 C-2, 73.2 C-3, 39.5 C-4, 41.6 C-5, 31.2 C-6, 68.5 C-7, 35.5 C-8, 28.2 C-9, 34.7 C-10, 26.4 C-11, 71.9 C-12, 46.4 C-13, 41.6 C-14, 22.5 C-15, 27.6 C-16, 47.0 C-17, 12.4 C-18, 23.3 C-19, 35.4 C-20, 17.4 C-21, 31.0 C-22, 31.6 C-23, 175.0 C-24, 51.6 CH₃ acetilo.

3α, 7α, 12α-triacetoxi-5β-colato de metilo (30). A una disolución de colato de metilo (4.2 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) en baño de hielo, se adicionó Ac₂O (5 mL) y BF₃-OEt₂ (2.5

mL). La mezcla se dejó agitar durante 1 minuto y posteriormente se vertió a un vaso con agua helada dejándola 15 minutos en agitación. Al término del tiempo se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (3 x 50 mL), con una disolución de NaHCO₃ al 10% (3 x 50 mL), H₂O (3 x 50 mL) y una disolución de NaCl saturada (1 x 50 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para obtener el crudo de la reacción. Tiempo de reacción 16 minutos, rendimiento: 5.32 g, (9.7 mmol, 97%). P.f. 90 °C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 4.75 (ddd, *J* = 11.0, 6.7, 4.3 Hz, 1H, H-3), 4.88 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-7), 5.06 (s, 1H, H-12), 0.79 (s, 3H, H-18), 0.89 (s, 3H, H-19), 0.79 (s, 3H, H-21), 3.64 (s, 3H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** 35.0, C-1, 30.6 C-2, 71.8 C-3, 38.8 C-4, 41.1 C-5, 31.5 C-6, 71.0 C-7, 37.9 C-8, 29.1 C-9, 34.4 C-10, 25.7 C-11, 75.6 C12, 45.2 C-13, 43.5 C-14, 22.9 C-15, 27.3 C-16, 47.5 C-17, 12.4 C-18, 22.7 C-19, 34.7 C-20, 17.6 C-21, 30.8 C-22, 31.0 C-23, 174.7 C-24, 51.5 O-CH₃ acetilo, 170.6 C=O, 21.5 CH₃, C-3', 170.8 C=O y 21.8 CH₃ en C-7, 170.8 C=O y 21.6 CH₃ en C-12.

3α-hidroxi- 7α, 12α-diacetoxi-5β-colato de metilo (31). A una disolución del esteroide **27** (2.65 g, 4.83 mmol) en metanol (40 mL) se le adicionó K₂CO₃ (1.2 g, 8.7 mmol) y la mezcla se dejó en agitación hasta que la reacción concluyó. Posteriormente se adicionó ácido acético (1.5 mL) y se vertió sobre agua fría. El sólido se disolvió con acetato de etilo y las fases fueron separadas. La fase orgánica se lavó con una disolución de NaCl (1 x 50 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para obtener el crudo de la reacción.

Tiempo de reacción 2 horas, rendimiento: 2.44 g, (4.7 mmol, 99%). P.f. 90-92 °C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 3.49 (ddd, *J* = 11.0, 6.7, 4.3 Hz, 1H, H-3), 4.88 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-7), 5.06 (s, 1H, H-12), 0.71 (s, 3H, H-18), 0.89 (s, 3H, H-19), 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-21), 2.33 (ddd, *J* = 15.2, 10.0, 5.0 Hz, 2H, H-23), 3.64 (s, 3H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** 35.0, C-1, 30.6 C-2, 71.8 C-3, 38.8 C-4, 41.1 C-5, 31.5 C-6, 71.0 C-7, 37.9 C-8, 29.1 C-9, 34.4 C-10, 25.7 C-11, 75.6 C12, 45.2 C-13, 43.5 C-14, 22.9 C-15, 27.3 C-16, 47.5 C-17, 12.4 C-18, 22.7 C-19, 34.7 C-20, 17.6 C-21, 30.8 C-22, 31.0 C-23, 174.7 C-24, 51.5 O-CH₃, 170.8 C=O y 21.8 CH₃ en C-7, 170.8 C=O y 21.6 CH₃ en C-12.

Procedimiento general para la síntesis de *n*-yodobenzoatos esteroídales

A una disolución de esteroide (1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le adicionó el ácido yodobenzoico correspondiente (248 mg, 1 mmol), DCC (227 mg, 1.1 mmol) y DMAP (12 mg, 0.1 mmol) y la mezcla se agitó en atmosfera de Ar, hasta la desaparición de la materia prima (CCD). Concluida la reacción la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (40 mL) y se filtró. La disolución resultante se lavó con HCl al 0.5 N (2 x 40 mL), con disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 40 mL) y H₂O (1 x 40 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para obtener el crudo de la reacción. Los derivados yodobenzoatos fueron purificados en columnas cromatográficas empacadas con gel de sílice que fueron eluidas con mezcla de hexano acetato de etilo.

Derivados del ácido cólico

7a, -12a-dihidroxi-3a-(2-yodobenzoiloxi)-5β-colato de metilo (32a): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de *n*-yodobenzoatos esteroidales. Esteroide (**29**) (2.12 g, 5.0 mmol); ácido-2-yodobenzoico (1.24 g, 5.0 mmol); DCC (1.14 g, 5.5 mmol); DMAP (61 mg, 0.5 mmol); CH₂Cl₂ (30 mL) Tiempo de reacción 24 horas, rendimiento: 1.96 g, (3 mmol, 60%), p.f. 175.3-175.9°C (recristalizado en hexano/acetato de etilo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** *Benzoato* 7.95 (dd, *J*=7.9, 1.4 Hz, 1H, H-3'), 7.76 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H, H-6'), 7.36 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 7.11 (td, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H, H-4'); *Esteroides* 4.84 (tt, *J*=11.4, 4.4 Hz, 1H, H-3), 2.49 (q, *J*=12.9 Hz, 1H, H-4), 3.85 (p, *J*=3.2 Hz, 1H, H-7), 3.97 (t, *J*=2.9 Hz, 1H, H-12), 0.67 (s, 3H, H-18), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.96 (d, *J*=6.1 Hz, 3H, H-21), 2.36 (ddd, *J*=14.7, 9.6, 4.9 Hz, 1H, H-23), 2.29 – 2.18 (m, 2H, H-9 y H-23), 3.65 (s, 3H, OCH₃). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Benzoato* 166.1 C=O, 135.7 C-1', 94.0 C-2', 141.1 C-3', 132.3 C-4', 127.7 C-5', 130.7 C-6'; *Esteroides* 34.9 C-1, 27.4 C-2, 75.9 C-3, 35.0 C-4, 41.3 C-5, 34.3 C-6, 68.2 C-7, 39.4 C-8, 26.6 C-9, 34.7 C-10, 23.6 C-11, 72.9 C-12, 46.5 C-13, 42.0 C-14, 26.6 C-15, 28.3 C-16, 47.2 C-17, 12.4 C-18, 22.4 C-19, 35.2 C-20, 17.3 C-21, 30.8 C-22, 31.0 C-23, 174.7 C-24, 51.5 O-CH₃ acetilo.

7a, -12a-dihidroxi-3a-(3-yodobenzoiloxi)-5β-colato de metilo (32b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de *n*-yodobenzoatos esteroidales. Esteroide (**29**) (2.12 g, 5.0 mmol); ácido-2-yodobenzoico (1.24 g, 5.0 mmol); DCC (1.14 g, 5.5 mmol); DMAP (61 mg, 0.5 mmol); CH₂Cl₂ (30 mL) Tiempo de reacción 24 horas, rendimiento: 2.5 g, (3.85 mmol, 77%). P.f. 182.5-184 °C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** *Benzoato* 8.33 (s, 1H, H-2'), 7.85 (d, *J*=7.9 Hz, 1H, H-4'), 7.26 (s, 1H, H-5'), 7.16 (t, *J*=7.8 Hz, 1H, H-6'); *Esteroides* 4.81 (tt, *J*=10.9, 4.2 Hz, 1H, H-3), 3.87 (s, 1H, H-7), 4.03 (s, 1H, H-12), 0.71 (s, 3H, H-18), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.98 (d, *J*=6.2 Hz, 3H, H-21), 3.66 (s, 3H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Benzoato* 164.8 C=O, 133.0 C-1', 138.4 C-2', 93.8 C-3', 141.6 C-4', 130.1 C-5', 129.0 C-6'), *Esteroides* 34.9 C-1, 27.4 C-2, 75.6 C-3, 35.0 C-4, 41.3 C-5, 34.3 C-6, 68.5 C-7, 39.4 C-8, 26.6 C-9, 34.7 C-10, 23.6 C-11, 73.2 C-12, 46.5 C-13, 42.0 C-14, 26.6 C-15, 28.3 C-16, 47.2 C-17, 12.7 C-18, 22.6 C-19, 35.2 C-20, 17.6 C-21, 30.8 C-22, 31.0 C-23, 174.7 C-24, 174.9 C=O, 51.7 O-CH₃ acetilo.

7a, -12a-dihidroxi-3a-(4-yodobenzoiloxi)-5β-colato de metilo (32c): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de *n*-yodobenzoatos esteroidales. Esteroide (**29**) (2.12 g, 5.0 mmol); ácido-2-yodobenzoico (1.24 g, 5.0 mmol); DCC (1.14 g, 5.5 mmol); DMAP (61 mg, 0.5 mmol); CH₂Cl₂ (30 mL) Tiempo de reacción 24 horas, rendimiento: 2.28 g, (3.5 mmol, 70%). P.f. 194-195 °C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** *Benzoato* 7.73 (q, *J*=8.6 Hz, 2H, H-2'), 7.76 (q, *J*=8.6 Hz, 2H, H-3'), 4.79 (tt, *J*=10.9, 4.2 Hz, 1H, H-3), 3.87 (d, *J*=52.7 Hz, 1H, H-7), 3.99 (d, *J*=52.7 Hz, 1H, H-12), 0.70 (s, 3H, H-18), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.97 (d, *J*=6.3 Hz, 3H, H-21), 3.66 (s, 3H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H}**

RMN (CDCl₃) δ (ppm): *Benzoato* 165.8 C=O, 130.6 C-1', 131.2 C-2', 137.7 C-3', 100.5 C-4', *Esteroides* 34.8 C-1, 27.6 C-2, 75.4 C-3, 35.1 C-4, 35.0 C-5, 34.6 C-6, 68.4 C-7, 39.6 C-8, 26.9 C-9, 34.9 C-10, 26.4 C-11, 73.1 C-12, 46.5 C-13, 42.0 C-14, 26.6 C-15, 28.3 C-16, 47.2 C-17, 12.7 C-18, 22.6 C-19, 36.2 C-20, 17.5 C-21, 30.8 C-22, 31.0 C-23, 174.9 C=O C-24, 51.7 O-CH₃ acetilo.

7a, 12α-diacetoxi-3α-(2-yodobenzoiloxi)-5β-colato de metilo (33a) Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de *n*-yodobenzoatos esteroidales. *Esteroides* (31) (1.6 g, 3.16 mmol); ácido-2-yodobenzoico (784 mg, 3.16 mmol); DCC (735 mg, 3.56 mmol); DMAP (61 mg, 0.5 mmol); CH₂Cl₂ (20 mL) Tiempo de reacción 24 horas, rendimiento: 1.46 g, (1.99 mmol, 63 %), p.f. 140.5-148.8°C (recristalizado en acetato de etilo/diclorometano).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): *Benzoato* 7.94 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H-3'), 7.13 (dddd, *J* = 7.9, 7.4, 1.7, 0.4 Hz, 1H, H-4'), 7.40 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-5'), 7.67 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H-6'), 4.84 (tt, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H, H-3), 4.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-7), 5.08 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-12), 0.72 (s, 3H, H-18), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-21), 3.64 (s, 3H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Benzoato* 166.7, C=O, 141.0- C-1', 93.5 C-2', 136.8 C-3', 132.4 C-4', 128.0 C-5', 130.5 C-6' *Esteroides* 34.5 C-1, 31.0 C-2, 76.1 C-3, 37.35 C-4, 41.0 C-5, 31.3 C-6, 70.8 C-7, 37.8 C-8, 29.0 C-9, 34.5 C-10, 25.7 C-11, 75.5 C-12, 45.1 C-13, 43.5 C-14, 22.6 C-15, 27.3 C-16, 47.2 C-17, 12.3 C-18, 22.6 C-19, 34.5 C-20, 17.6 C-21, 30.8 C-22, 30.8 C-23, 174.7 C-24, 51.6 O-CH₃, 170.5 C=O y 21.6 en C-7, 170.7 C=O y 21.6 CH₃ en C-12.

7a, 12α-diacetoxi-3α-(3-yodobenzoiloxi)-5β-colato de metilo (33b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de *n*-yodobenzoatos esteroidales. *Esteroides* (31) (1.6 g, 3.16 mmol); ácido-2-yodobenzoico (784 mg, 3.16 mmol); DCC (735 mg, 3.56 mmol); DMAP (61 mg, 0.5 mmol); CH₂Cl₂ (20 mL) Tiempo de reacción 24 horas, rendimiento: 1.55 g, (2.11 mmol, 66 %), p.f. 68.5-70.6°C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** *Benzoato* 8.32 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-2'), 7.87 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H, H-4'), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 7.99 – 7.95 (m, 1H, H-6'). *Esteroides* 4.76 (tt, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-3), 4.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-7), 5.09 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-12), 0.73 (s, 3H, H-18), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-21), 3.64 (s, 3H, CH₃ acetilo), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Benzoato* 164.7, C=O, 132.8 C-1', 138.4 C-2', 93.9 C-3', 141.7 C-4', 130.1 C-5', 128.8 C-6', *Esteroides* 34.5 C-1, 31.4 C-2, 75.5 C-3, 37.8 C-4, 41.1 C-5, 31.4 C-6 70.8 C-7, 37.0 C-8, 29.0 C-9, 34.5 C-10, 27.0 C-11, 75.5 C-12, 45.2 C-13, 43.5 C-14, 22.7 C-15, 27.0 C-16, 47.5 C-17, 12.4 C-18, 22.7 C-19, 34.5 C-20, 17.6 C-21, 30.9 C-22, 30.8 C-23, 174.7 C=O C-24, 51.7 O-CH₃, 170.5 C=O y 21.6 CH₃ en C-7, 170.7 C=O y 21.8 CH₃ en C-12.

7a, 12α-diacetoxi-3α-(4-yodobenzoiloxi)-5β-colato de metilo (33c): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de *n*-yodobenzoatos esteroidales. *Esteroides* (31) (1.6

g, 3.16 mmol); acido-2-yodobenzoico (784 mg, 3.16 mmol); DCC (735 mg, 3.56 mmol); DMAP (61 mg, 0.5 mmol); CH₂Cl₂ (20 mL) Tiempo de reacción 24 horas, rendimiento: 1.50 g, (2.04 mmol, 61 %), p.f. 75.4-77.7°C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** *Benzoato* 7.82 – 7.75 (m, 1H, H-2'), 7.75 – 7.67 (m, 1H, H-3'). *Esteroides* 4.77 (ddd, *J* = 15.5, 11.2, 4.1 Hz, 1H, H-3), 5.09 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-7), 4.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-12), 0.73 (s, 3H, H-18), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-21), 3.65 (s, 3H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Benzoato* 165.7, C=O, 130.4 C-1', 131.1 C-2', 137.7 C-3', 100.6 C-4', *Esteroides* 34.5 C-1, 34.3 C-2, 75.3 C-3, 37.6 C-4, 40.8 C-5, 31.1 C-6, 70.8 C-7, 34.6 C-8, 28.8 C-9, 34.5 C-10, 27.1 C-11, 70.5 C-12, 45.0 C-13, 43.3 C-14, 22.7 C-15, 26.8 C-16, 47.3 C-17, 12.4 C-18, 22.7 C-19, 34.6 C-20, 17.6 C-21, 30.7 C-22, 30.8 C-23, 174.7 C=O, C-24, 51.7 O-CH₃, 170.2 C=O y 21.5 CH₃ en C-7, 170.4 C=O y 21.3 CH₃ en C-12.

Derivados del colesterol

3β-(2-yodobenzoiloxi)-5,6-en-colesterol (36): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de *n*-yodobenzoatos esteroidales, colesterol (1.94 g, 5.0 mmol); acido-2-yodobenzoico (1.24 g, 5.0 mmol); DCC (1.14 g, 5.5 mmol); DMAP (61 mg, 0.5 mmol); CH₂Cl₂ (25 mL) Tiempo de reacción 8 horas, rendimiento: 2.19 g, (3.56 mmol, 71%), p.f. 95°C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** *Benzoato* 7.76 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H-3'), 7.97 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, H-4'), 7.39 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 7.13 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H-6'). *Esteroides* 4.95 – 4.82 (m, 1H, H-3), 5.43 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H, H-6), 1.05 (m, 1H, H-17), 0.68 (s, 3H, H-18), 1.04 (s, 3H, H-19), 0.94 (s, 3H, H-21). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Benzoato* 165.8, 132.6 C-1', 94.0 C-2', 130.9 C-3', 127.9 C-4', 127.9 C-5', 132.9 C-6', *Esteroides* 34.2 C-1, 23.0 C-2, 75.1 C-3, 38.4 C-4, 139.6 C-5, 122.8 C-6, 32.0 C-7, 36.8 C-8, 50.0 C-9, 39.8 C-10, 21.2 C-11, 39.7 C-12, 42.3 C-13, 56.7 C-14, 23.0 C-15, 28.2 C-16, 56.1 C-17, 11.9 C-18, 19.3 C-19, 35.8 C-20, 18.7 C-21, 36.3 C-22, 24.0 C-23, 39.5 C-24, 28.8 C-25, 22.8 C-26, 22.6 C-27.

Derivados de la diosgenina

3β-(2-yodobenzoiloxi)-5,6-en-diosgenina (38): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de *n*-yodobenzoatos esteroidales, diosgenina (2.07 mg, 5.0 mmol); acido-2-yodobenzoico (1.24 g, 5.0 mmol); DCC (1.14 g, 5.5 mmol); DMAP (61 mg, 0.5 mmol); CH₂Cl₂ (25 mL) Tiempo de reacción 8 horas, rendimiento: 1.84 g, (2.85 mmol, 57%), p.f. 177-178 °C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** *Benzoato* 7.76 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H-3'), 7.39 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H-4'), 7.13 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H-5'), 7.96 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H-6'). *Esteroides* 4.96 – 4.81 (m, 1H, H-3), 5.42 (dt, *J* = 3.2, 1.7 Hz, 1H, H-6), 4.41 (ddd, *J* = 8.6, 7.6, 6.3 Hz, 1H, H-16), 1.77 (dd, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 1H, H-17), 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-18), 1.07 (s, 3H, H-19), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H,

H-21), 3.53 – 3.29 (m, 2H, H-26), 1.07 (s, 3H, H-27). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3) δ (ppm): *Benzoato* 166.1, 132.6 C-1', 93.9 C-2', 134.1 C-3', 131.5 C-4', 128.1 C-5', 130.4 C-6'. *Esteroides* 37.0 C-1, 27.9 C-2, 75.6 C-3, 38.2 C-4, 139.6 C-5, 122.6 C-6, 32.1 C-7, 31.4 C-8, 50.0 C-9, 36.8 C-10, 20.8 C-11, 39.7 C-12, 40.3 C-13, 56.4 C-14, 31.8 C-15, 80.8 C-16, 62.1 C-17, 16.3 C-18, 19.4 C-19, 41.6 C-20, 14.6 C-21, 109.3 C-22, 31.4 C-23, 28.8 C-24, 30.3 C-25, 66.8 C-26, 17.1 C-27

Procedimiento general para la síntesis de acoplamiento de Sonogashira

En un matraz bola seco y bajo sonicación se adicionaron 1,4-dietinilbenceno (31.5 mg, 0.25 mmol), esteroide (0.6 mmol) y trietilamina (2.5 mL), al no disolverse por completo se agregó THF (5 mL). La solución se desgasificó. Después se adicionó $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (4.8 mg, 0.00415 mmol) y CuI (1.6 mg, 0.0083 mmol), la reacción se dejó bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 4 h. Al término de la reacción se adicionó acetato de etilo (20 mL), la mezcla de reacción se filtró en columna cromatografía sobre sílica gel y se eluyó con acetato de etilo. El disolvente orgánico se evaporó para obtener el crudo de reacción. El compuesto fue purificado por cromatografía en columna.

Derivados del ácido cólico

Bis (3a, 7a, 12a –dihidroxi-24-metoxi-5 β -colan-24-ona-3- il) 2,2'-[(1,4-fenileno-bis(etino-2,1-diil))] dibenzoato (34a): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de acoplamiento de Sonogashira. (**32a**) (815.8 mg, 1.25 mmol); 1,4-dietinilbenceno (66 mg, 0.52 mmol); trietilamina (5.3 mL); THF (5 mL); $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (9.98 mg, 0.00864 mmol); CuI (3.29 mg, 0.01725 mmol). Tiempo de reacción 8 horas, rendimiento: 336 mg, (0.29 mmol, 55%), p.f. 156.2-158.7°C (p.f. tomado en polvo). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm):** *Benzoato* 7.98 (dd, $J=7.9, 1.4$ Hz, 2H, H-6'), 7.61 (dd, $J=7.8, 1.3$ Hz, 2H, H-3'), 7.47 (td, $J=7.6, 1.5$ Hz, 2H, H-4'), 7.37 (td, $J=7.6, 1.4$ Hz, 2H, H-5'), 7.64 (s, 4H, H-fenilo central); *Esteroides* 4.87 (tt, $J=11.3, 4.2$ Hz, 2H, H-3 H-3''), 2.50 (q, $J=12.9$ Hz, 2H, H-4 H-4''), 3.80 (d, $J=3.0$ Hz, 2H, H-7 H-7''), 3.97 (t, $J=3.0$ Hz, 2H, H-12 H-12''), 2.32 – 2.08 (m, 6H, H-23 H-23'' y H-9 H-9''), 0.66 (s, 6H, H-18 H-18''), 0.91 (s, 6H, H-19 H-19''), 0.93 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, H-21 H-21''), 3.64 (s, 6H, OCH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3) δ (ppm): *Anillo fenilo central* 131.3 4 x C-H, 132.3 2 x ipso; alquino 93.8-90.2; *Benzoato* 166.0 C=O, 132.6 C-1', 123.2 C-2', 134.0 C-3', 134.4 C-4', 128.0 C-5', 130.6 C-6'; *Esteroides* 35.0 C-1 C-1'', 27.4 C-2 C-2'', 75.5 C-3 C-3'', 35.3 C-4 C-4'', 41.4 C-5 C-5'', 34.2 C-6 C-6'', 68.0 C-7 C-7'', 39.6 C-8 C-8'', 26.8 C-9 C-9'', 34.8 C-10 C-10'', 23.1 C-11 C-11'', 72.8 C-12 C-12'', 46.6 C-13 C-13'', 42.1 C-14 C-14'', 27.0 C-15 C-15'', 28.5 C-16 C-16'', 47.3 C-17 C-17'', 12.5 C-18 C-18'', 22.6 C-19 C-19'', 35.1 C-20 C-20'', 17.2 C-21 C-21'', 30.8 C-22 C-22'', 31.2 C-23 C-23'', 174.6 C=O C-24 C-24'', 51.4 2x OCH_3 .

Bis (3a, 7a, 12a –dihidroxi-24-metoxi-5β-colan-24-ona-3- il) 3,3'- [(1,4-fenileno-bis-(etino-2,1-di il))] dibenzoato (34b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de acoplamiento de Sonogashira. (**32b**) (815.8 mg, 1.25 mmol); 1,4-dietinilbenceno (66 mg, 0.52 mmol); rietilamina (5.3 mL); THF (5 mL); [Pd (PPh₃)₄] (9.98 mg, 0.00864 mmol); CuI (3.29 mg, 0.01725 mmol). Tiempo de reacción 8 horas, rendimiento: 440 mg, (0.37 mmol, 72%). P.f. 171-174°C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm):** *Benzoato* 8.18 (t, *J*=1.8 Hz, 2H, H-2'), 7.68 (dq, *J*=7.8, 1.6 Hz, 2H, H-4'), 7.42 (t, *J*=7.8 Hz, 2H, H-5'), 8.00 (dt, *J*=7.9 Hz, 1.4 Hz, 2H, H-6'), 7.54 (s, 4H, H-fenilo central); *Esteroides* 2.50 (q, *J*=12.7 Hz, 4H, H-2 H-2''), 4.83 (tt, *J*=11.4, 4.2 Hz, 2H, H-3 H-3''), 3.87 (q, *J*=3.1 Hz, 2H, H-7 H-7''), 4.01 (d, *J*=3.1 Hz, 2H, H-12 H-12''), 0.67 (s, 6H, H-18 H-18''), 0.90 (s, 6H, H-19 H-19''), 0.98 (d, *J*=6.1 Hz, 6H, H-21 H-21''), 3.65 (s, 6H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Anillo fenilo central* 131.6 4x C-H, 123.0 2x ipso; *alquino* 89.8-90.4 C-H; *Benzoato* 165.3 C=O, 131.3 C-1', 132.6 C-2', 123.3 C-3', 135.4 C-4', 128.3 C-5', 129.5 C-6', *Esteroides* 35.1 C-1 C-1'', 27.5 C-2 C-2'', 75.2 C-3 C-3'', 35.2 C-4 C-4'', 41.2 C-5 C-5'', 34.5 C-6 C-6'', 68.3 C-7 C-7'', 39.4 C-8 C-8'', 26.7 C-9 C-9'', 34.7 C-10 C-10'', 23.1 C-11 C-11'', 73.0 C-12 C-12'', 46.6 C-13 C-13'', 42.0 C-14 C-14'', 26.7 C-15 C-15'', 28.3 C-16 C-16'', 47.3 C-17 C-17'', 12.4 C-18 C-18'', 22.4 C-19 C-19'', 35.2 C-20 C-20'', 17.3 C-21 C-21'', 30.9 C-22 C-22'', 31.1 C-23 C-23, 174.7 C=O C-24 C-24'', 51.5 2x O-CH₃.

Bis (3a, 7a, 12a –dihidroxi-24-metoxi-5β-colan-24-ona-3- il) 4,4'-[(1,4-fenileno-bis-(etino-2,1-di il))] dibenzoato (34c): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de acoplamiento de Sonogashira. (**32c**) (700 mg, 1.07 mmol); 1,4-dietinilbenceno (66 mg, 0.52 mmol); trietilamina (5.3 mL); THF (5 mL); [Pd (PPh₃)₄] (9.98 mg, 0.00864 mmol); CuI (3.29 mg, 0.01725 mmol). Tiempo de reacción 8 horas, rendimiento: 336 mg, (0.29 mmol, 58%). P.f. 289.5-292°C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** *Benzoato* 8.01 (d, *J*=8.4 Hz, 4H, H-2'), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 4H, H-3'), 7.53 (s, 4H, H-fenilo central); *Esteroides* 4.82 (tt, *J*=11.2 Hz, 4.4 Hz, 2H, H-3 H-3''), 3.87 (q, *J*=3.1 Hz, 2H, H-7 H-7''), 4.01 (t, *J*=2.9 Hz, 2H, H-12 H-12''), 0.70 (s, 6H, H-18 H-18''), 0.92 (s, 6H, H-19 H-19''), 3.66 (s, 6H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Anillo fenilo central* 131.7 4x C-H, 123.0 2x ipso; *alquino* 91.7-90.8; *Benzoato* 165.7, 130.5 C-1', 129.5 C-2', 131.3 C-3', 127.3 C-4'; *Esteroides* 35.2 C-1 C-1'', 26.7 C-2 C-2'', 75.1 C-3 C-3'', 34.9 C-4 C-4'', 41.2 C-5 C-5'', 34.5 C-6 C-6'', 68.2 C-7 C-7'', 39.5 C-8 C-8'', 26.7 C-9 C-9'', 34.7 C-10 C-10'', 23.2 C-11 C-11'', 72.9 C-12 C-12'', 46.6 C-13 C-13'', 42.0 C-14 C-14'', 27.4 C-15 C-15'', 28.4 C-16 C-16'', 47.3 C-17 C-17'', 12.6 C-18 C-18'', 22.5 C-19 C-19'', 35.2 C-20 C-20'', 17.3 C-21 C-21'', 30.8 C-22 C-22'', 31.0 C-23 C-23'', 174.7 C=O C-24 C-24'', 51.5 2x O-CH₃.

Bis (3a, 7a, 12a –dimetoxicarbonil-24-metoxi-5β-colan-24-ona-3- il) 2,2'-[(1,4-fenileno-bis-(etino-2,1-di il))] dibenzoato (35a): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la

síntesis de acoplamiento de Sonogashira. (**33a**) (737 mg, 1.0 mmol); 1,4-dietinilbenceno (66 mg, 0.52 mmol); trietilamina (5.5 mL); THF (5 mL); [Pd (PPh₃)₄] (9.98 mg, 0.00864 mmol); CuI (3.29 mg, 0.01725 mmol). Tiempo de reacción 24 horas, rendimiento: 424 mg, (0.32 mmol, 61%). P.f. 151-152.5 (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** *Benzoato* 7.65 (dd, *J*=7.7, 1.3 Hz, 2H, H-3'), 7.49 (td, *J*=7.6, 1.4 Hz, 2H, H-4'), 7.39 (td, *J*=7.6, 1.4 Hz, 2H, H-5'), 7.91 (dd, *J*=7.9 Hz, 1.4 Hz, 2H, H-6'), 7.59 (s, 4H, H-fenilo central); *Esteroides* 4.86 (ddt, *J* = 22.6, 7.2, 3.6 Hz, 2H, H-3 H-3''), 4.92 (ddt, *J* = 22.6, 7.2, 3.6 Hz, 2H, H-7 H-7''), 5.09 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H, H-12 H-12''), 0.73 (s, 6H, H-18 H-18''), 0.94 (s, 6H, H-19 H-19''), 0.79 (d, *J*=6.4 Hz, 6H, H-21 H-21''), 3.62 (s, 6H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Anillo fenilo central* 131.7 4x C-H, 123.4 2x ipso, *alquino* 90.2- 93.7; *Benzoato* 165.7, 132.5 C-1', 123.1 C-2', 134.2 C-3', 131.5 C-4', 128.1 C-5', 130.1 C-6', *Esteroides* 34.6 C-1 C-1'', 27.0 C-2 C-2'', 75.3 C-3 C-3'', 34.7 C-4 C-4'', 41.0 C-5 C-5'', 31.2 C-6 C-6'', 70.5 C-7 C-7'', 37.7 C-8 C-8'', 29.1 C-9 C-9'', 34.6 C-10 C-10'', 25.7 C-11 C-11'', 75.4 C-12 C-12'', 45.1 C-13 C-13'', 43.6 C-14 C-14'', 22.7 C-15 C-15'', 27.1 C-16 C-16'', 47.5 C-17 C-17'', 12.2 C-18 C-18'', 22.5 C-19 C-19'', 35.0 C-20 C-20'', 17.3 C-21 C-21'', 30.7 C-22 C-22'', 30.9 C-23 C-23'', 174.4 C-24 C-24'', 51.5 2x OCH₃.

Bis (3α, 7α, 12α –dimetoxicarbonil-24-metoxi-5β-colan-24-ona-3- il) 3,3'-[(1,4-fenileno-bis-(etino-2,1-di il))] dibenzoato (35b): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de acoplamiento de Sonogashira. (**33b**) (815.8 mg, 1.25 mmol); 1,4-dietinilbenceno (66 mg, 0.52 mmol); trietilamina (5.3 mL); THF (5 mL); [Pd (PPh₃)₄] (9.98 mg, 0.00864 mmol); CuI (3.29 mg, 0.01725 mmol). Tiempo de reacción 27 horas, rendimiento: 611 mg, (0.46 mmol, 91%). P.f. 147-148°C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** *Benzoato* 8.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, H-2'), 7.70 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H, H-4'), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-5'), 7.99 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H, H-6'), 7.52 (s, 4H, H-fenilo central); *Esteroides* 4.80 (tt, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 2H, H-3 H-3''), 4.92 (q, *J* = 3.1 Hz, 2H, H-7 H-7''), 5.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H, H-12 H-12''), 0.73 (s, 6H, H-18 H-18''), 0.94 (s, 6H, H-19 H-19''), 0.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, H-21 H-21''), 2.34 (ddd, *J* = 15.2, 10.0, 5.0 Hz, 4H, H-23 H-23''), 3.65 (s, 6H, CH₃ acetilo), **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Anillo fenilo central* 131.6 4x C-H, 122.9 2x ipso, *alquino* 89.8- 90.3; *Benzoato* 165.3, 131.1 C-1', 132.5 C-2', 123.3 C-3', 135.5 C-4', 128.5 C-5', 129.3 C-6', *Esteroides* 34.6 C-1 C-1'', 27.0 C-2 C-2'', 75.2 C-3 C-3'', 34.7 C-4 C-4'', 40.9 C-5 C-5'', 31.2 C-6 C-6'', 70.7 C-7 C-7'', 37.7 C-8 C-8'', 28.9 C-9 C-9'', 34.6 C-10 C-10'', 25.6 C-11 C-11'', 75.4 C-12 C-12'', 45.0 C-13 C-13'', 43.4 C-14 C-14'', 22.8 C-15 C-15'', 27.1 C-16 C-16'', 47.3 C-17 C-17'', 12.1 C-18 C-18'', 22.5 C-19 C-19'', 34.4 C-20 C-20'', 17.4 C-21 C-21'', 30.7 C-22 C-22'', 30.8 C-23 C-23'', 174.5 C-24 C-24'', 51.5 2x O-CH₃.

Bis (3α, 7α, 12α –dimetoxicarbonil-24-metoxi-5β-colan-24-ona-3- il) 4,4'-[(1,4-fenileno-bis-(etino-2,1-di il))] dibenzoato (35c): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de acoplamiento de Sonogashira. (**33c**) (815.8 mg, 1.25 mmol); 1,4-dietinilbenceno

(66 mg, 0.52 mmol); trietilamina (5.3 mL); THF (5 mL); [Pd (PPh₃)₄] (9.98 mg, 0.00864 mmol); CuI (3.29 mg, 0.01725 mmol). Tiempo de reacción 7 horas, rendimiento: 584 mg, (0.44 mmol, 87%). P.f. 151-152.5 (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** *Benzoato* 8.01 (m, 4H, H-2'), 7.58 (m, 4H, H-3'), 7.54 (s, 4H, H-fenilo central); *Esteroides* 4.79 (tt, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 2H, H-3 H-3''), 4.92 (q, *J* = 3.1 Hz, 2H, H-7 H-7''), 5.09 (t, *J* = 2.9 Hz, 2H, H-12 H-12''), 0.73 (s, 6H, H-18 H-18''), 0.94 (s, 6H, H-19 H-19''), 0.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, H-18 H-18''), 3.65 (s, 6H, CH₃ acetilo). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Anillo fenilo central* 131.7 4x C-H, 122.9 2x ipso, *alquino* 90.7-91.7; *Benzoato* 165.5, 130.3 C-1', 129.4 C-2', 131.4 C-3', 127.4 C-4', *Esteroides* 34.6 C-1 C-1'', 26.9 C-2 C-2'', 75.0 C-3 C-3'', 34.7 C-4 C-4'', 40.9 C-5 C-5'', 31.2 C-6 C-6'', 70.6 C-7 C-7'', 37.7 C-8 C-8'', 28.9 C-9 C-9'', 34.6 C-10 C-10'', 25.6 C-11 C-11'', 75.3 C-12 C-12'', 45.0 C-13 C-13'', 43.4 C-14 C-14'', 27.1 C-15 C-15'', 22.8 C-16 C-16'', 47.3 C-17 C-17'', 12.1 C-18 C-18'', 22.5 C-19 C-19'', 34.3 C-20 C-20'', 17.4 C-21 C-21'', 30.7 C-22 C-22'', 30.8 C-23 C-23, 174.5 C-24 C-24'', 51.5 2x OCH₃.

Derivados del colesterol

Bis ((3β)-cholest-5-en-3-il) 2,2'-[(1,4-fenileno) bis-(etino 2,1 di il)] dibenzoato (37): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de acoplamiento de Sonogashira. **(34)** (370 mg, 0.6 mmol); 1,4-dietinilbenceno (31.5 mg, 0.25 mmol); trietilamina (2.5 mL); THF (5 mL); [Pd (PPh₃)₄] (4.8 mg, 0.00415 mmol); CuI (1.6 mg, 0.0083 mmol). Tiempo de reacción 4 horas, rendimiento: 69 mg, (0.06 mmol, 25%), punto de fusión: 216.5-217.5 °C. (Hex/AceOEt). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-3'), 7.58 – 7.53 (m, 2H, H-4'), 7.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-5'), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-6'), 7.55 (s, 4H, H-fenilo central); *Esteroides* 4.98 – 4.86 (m, 2H, H-3 H-3''), 5.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H-6 H-6''), 0.68 (s, 6H, H-18 H-18''), 0.91 (dd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 6H, H-19 H-19''), 0.86 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 6H, H-21 H-21''). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Anillo fenilo central* 131.6 4x C-H, 123.4 2x ipso, *alquino* 90.3-93.8; *Benzoato* 165.8, 132.6 C-1', 123.2 C-2', 134.1 C-3', 131.5 C-4', 128.1 C-5', 130.5 C-6'; *Esteroides* 34.2 C-1 C-1'', 23.0 C-2 C-2'', 75.1 C-3 C-3'', 38.4 C-4 C-4'', 139.6 C-5 C-5'', 122.8 C-6 C-6'', 32.0 C-7 C-7'', 36.8 C-8 C-8'', 50.0 C-9 C-9'', 39.8 C-10 C-10'', 21.2 C-11 C-11'', 39.7 C-12 C-12'', 42.3 C-13 C-13'', 56.7 C-14 C-14'', 23.0 C-15 C-15'', 28.2 C-16 C-16'', 56.1 C-17 C-17'', 11.9 C-18 C-18'', 19.3 C-19 C-19'', 35.8 C-20 C-20'', 18.7 C-21 C-21'', 36.3 C-22 C-22'', 24.0 C-23 C-23'', 39.5 C-24 C-24'', 28.8 C-25 C-25'', 22.8 C-26 C-26'', 22.6 C-27 C-27''.

Derivados de la diosgenina

Bis ((3β, 25R)-spirost-5-en-3-il) 2,2'-[(1,4-fenileno) bis-(etino 2,1 di il)] dibenzoato (39): Se utilizó la técnica general arriba descrita para la síntesis de acoplamiento de Sonogashira. **(35)** (387 mg, 0.6 mmol); 1,4-dietinilbenceno (31.5 mg, 0.25 mmol); trietilamina (2.5 mL); THF (5 mL); [Pd (PPh₃)₄] (9.98 mg, 0.00864 mmol); CuI (3.29 mg, 0.01725 mmol). Tiempo

de reacción 4 horas, rendimiento: 113 mg, (0.1 mmol, 39%). P.f. 177-178°C (p.f. tomado en polvo). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 7.66 – 7.61 (m, 2H, H-3'), 7.49 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 2H, H-4'), 7.39 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H, H-5'), 7.97 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H, H-6'), 7.55 (s, 4H, H-fenilo central); *Esteroides* 4.99 – 4.83 (m, 2H, H-3 H-3''), 5.40 (dt, *J* = 3.7, 1.8 Hz, 2H, H-H6 H-6''), 4.46 – 4.33 (m, 2H, H-16 H-16''), 0.79 (t, *J* = 3.2 Hz, 6H, H-18 H-18''), 1.02 (s, 6H, H-19 H-19''), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-21 H-21''), 3.54 – 3.32 (m, 4H, H-26 H-26''), 0.79 (s, 6H, H-27 H-27''). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ (ppm):** *Anillo fenilo central* 131.6 4x C-H, 123.4 2x ipso, *alquino* 90.3-93.8; *Benzoato* 165.7, 132.6 C-1', 123.2 C-2', 134.1 C-3', 131.5 C-4', 128.1 C-5', 130.4 C-6'; *Esteroides* 37.0 C-1 C-1'', 27.9 C-2 C-2'', 74.9 C-3 C-3'', 38.2 C-4 C-4'', 139.6 C-5 C-5'', 122.5 C-6 C-6'', 32.1 C-7 C-7'', 31.4 C-8 C-8'', 50.0 C-9 C-9'', 36.8 C-10 C-10'', 20.8 C-11 C-11'', 39.7 C-12 C-12'', 40.3 C-13 C-13'', 56.4 C-14 C-14'', 31.8 C-15 C-15'', 80.8 C-16 C-16'', 62.1 C-17 C-17'', 16.3 C-18 C-18'', 19.3 C-19 C-19'', 41.6 C-20 C-20'', 14.5 C-21 C-21'', 109.3 C-22 C-22'', 31.4 C-23 C-23'', 28.8 C-24 C-24'', 30.3 C-25 C-25'', 66.8 C-26 C-26'', 17.1 C-27 C-27''.

Estudios de absorción y fluorescencia

Los espectros de absorción se registraron con un espectrómetro Cary 50 y los espectros de fluorescencia se registraron con un fluorímetro Cary Eclipse (Varian).

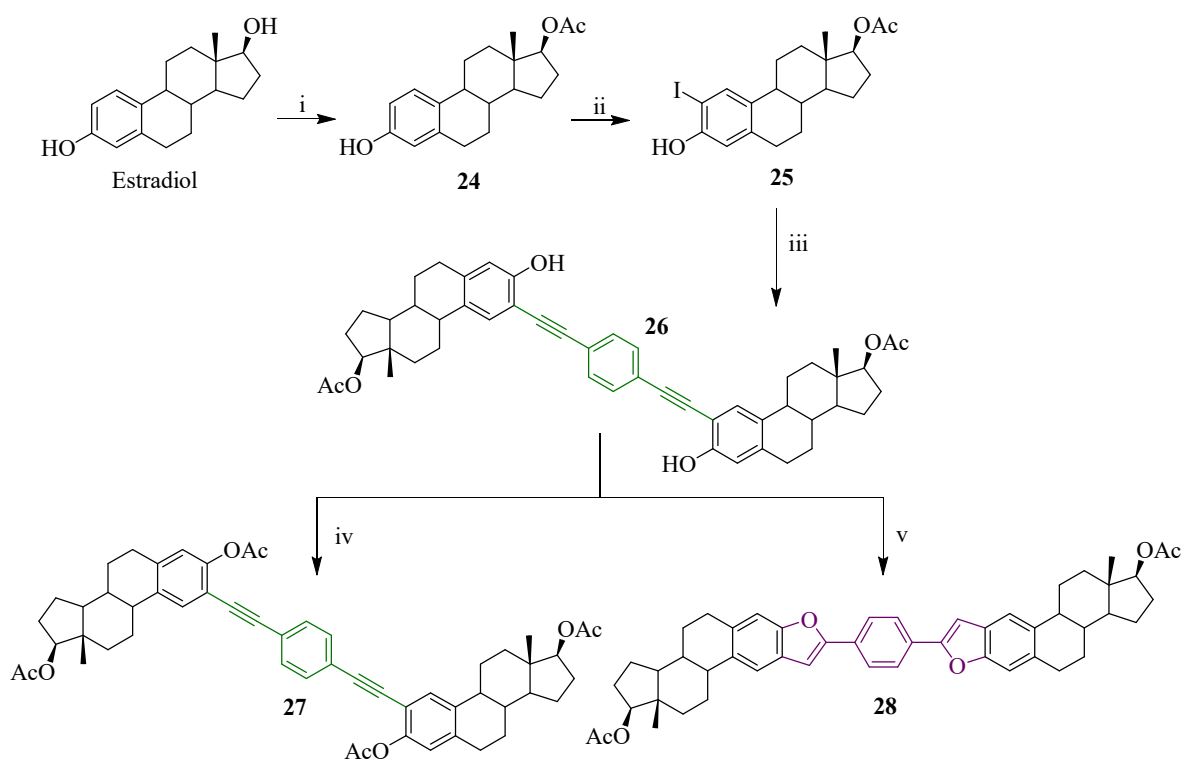
Se preparó una disolución stock del dímero **36a** en THF a una concentración conocida de [1M], posteriormente se hizo una dilución para llegar a una concentración de [4x10⁻⁶ M]. Por otro lado, para los experimentos de agregación, se realizaron adicionando agua en incrementos graduales de 5% manteniendo el volumen de la celda. Los espectros de absorción y emisión se midieron consecutivamente.

Para el experimento de estabilidad de los agregados se preparó un analito con proporción 30/70, THF/H₂O a una concentración [4x10⁻⁶ M]. Las mediciones de Uv-visible se hicieron bajo sonicación, los datos se tomaron cada 30 minutos.

Discusión de resultados

Síntesis de dímeros a partir de estradiol.

La acetilación regioselectiva del hidroxilo en C-17 del estradiol usando ácido acético y acetato de cobre (II) dio lugar al compuesto acetilado **24**, que posteriormente fue tratado con I₂, acetato de cobre (II) y ácido acético para dar lugar a la formación del 17β-monoacetato-2-yodoestradiol (**25**) con rendimientos de 87% para la acetilación y 43% para la yodación. El rendimiento bajo de la yodación se debe a la fotosensibilidad del halógeno. Para evitar la descomposición del compuesto yodado **25**, se acopló inmediatamente con el 1,4-dietinilbenceno obteniendo el dímero **26** en buenos rendimientos. Debido a que los intentos de cristalización del dímero **26** no tuvieron éxito, se decidió acetilar los grupos hidroxilos para favorecer otro tipo de interacciones no covalentes obteniendo el nuevo dímero **27**, con el cual tampoco se obtuvieron cristales. Por otra parte, el dímero **26** al ser tratado con Pd⁰ promovió una ciclación intramolecular generando el compuesto **28** que posee un anillo de benzofurano, que puede ser usado en estudios de actividad biológica ya que se han encontrados propiedades bactericidas en compuestos que contienen este tipo de anillos.

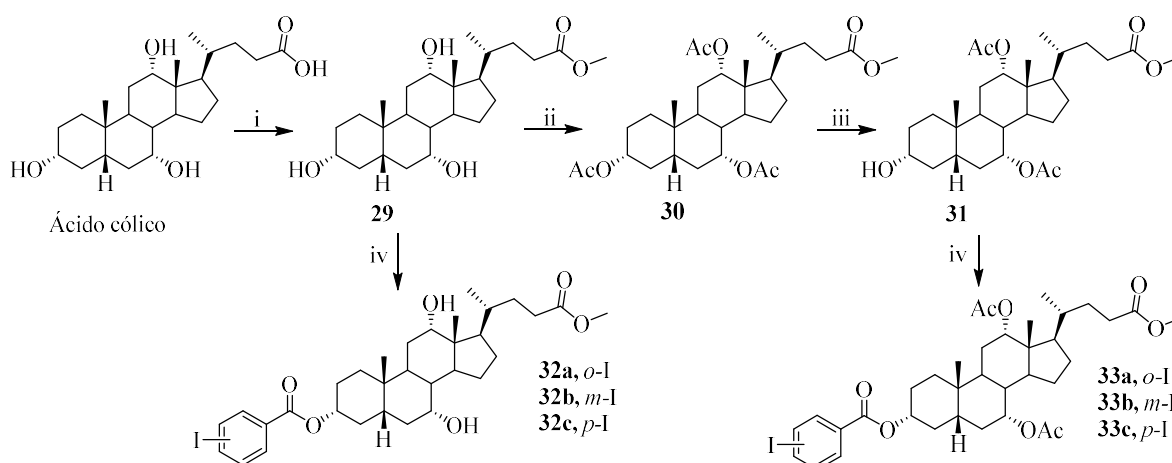


i) Cu[CH₃COO]₂, AcOH; ii) I₂, Cu[CH₃COO]₂; iii) 1,4-dietinilbenceno, Pd(PPh₃)₄, CuI;
iv) Piridina, Ac₂O, DMAP; v) PdCl₂(CN)₂, THF, CH₃CN

Esquema 3. Síntesis de los dímeros **26**, **27** y **28** a partir de estradiol.

Dímeros derivados del ácido cólico.

Continuando con la síntesis de dímeros esteroidales se utilizó el ácido cólico para generar una batería de nuevos dímeros unidos mediante el C-3 a través de un enlace tipo éster. Para esto el ácido cólico se esterificó obteniendo el colato de metilo (**29**) que posteriormente fue protegido mediante acetilación y tratado con K_2CO_3 obteniendo el compuesto **31**. De manera independiente tanto el colato de metilo (**29**) como el triol diacetilado **31** se hicieron reaccionar en condiciones de Steglich con los diferentes ácidos *n*-yodobenzoicos, lo que dio lugar a los benzoatos **32a-c** y **33a-c** en rendimientos de moderados a buenos (Esquema 2). El objetivo de tener estas modificaciones en los grupos hidroxilo es favorecer la cristalización y evaluar cómo afecta al empaquetamiento cristalino en los compuestos finales. La obtención de los benzoatos y la sustitución en el anillo aromático se confirmó con ayuda de las constantes de acoplamiento en 1H y los desplazamientos en ^{13}C . Para el caso de los benzoatos **32a** y **32c** se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X (Figura 10).



i) CH₃OH, HCl; ii) CH₂Cl₂, Ac₂O, BF₃·OEt₂; iii) CH₃OH, K₂CO₃; iv) ácido *n*-yodobenzoico, CH₂Cl₂, DCC, DMAP.

Esquema 2. Síntesis de los benzoatos **29a-c** y **30a-c**.

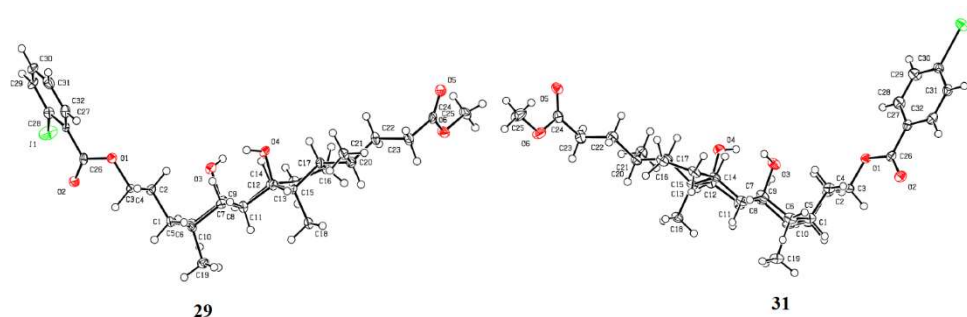
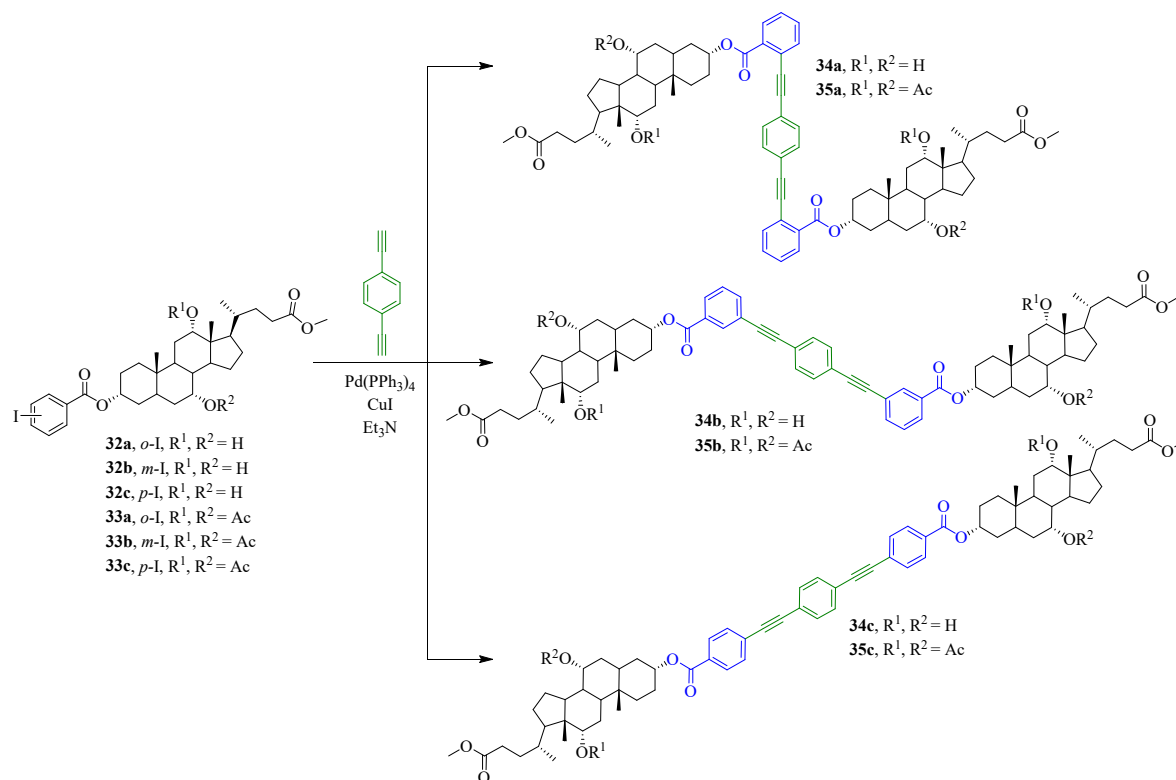


Figura 10. Estructura de rayos X de compuestos **32a** y **32c** con los elipsoides térmicos trazados al 50% de probabilidad.

Una vez preparados los yodobenzoatos (**32a-c** y **33a-c**) estos se acoplaron con el 1,4-dietinilbenceno en las condiciones de Sonogashira previamente explorada (Esquema 3). Los dímeros **34a-c** y **35a-c** se obtuvieron en rendimientos de 55%, 72% y 58% para la serie de **34a-c** y de 61%, 91% y 87% para la serie de **35a-c** de moderados a buenos debido al acoplamiento de Glaser colateral.

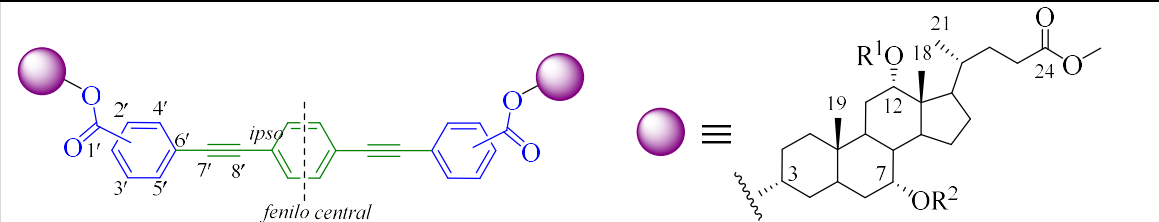


Esquema 3. Síntesis de los dímeros **34a-c** y **35a-c**.

Todos los dímeros fueron caracterizados mediante RMN de 1D y 2D, en la tabla 1 se muestran las señales más características de ¹H y ¹³C. Las señales que corroboran la obtención del producto de acoplamiento son la señal simple observada en ¹H para el anillo central entre

7.61 ppm y 7.52 ppm y las señales en ^{13}C correspondientes al alquino observadas entre 89.8 ppm y 93.8 ppm. Desafortunadamente, no se pudo obtener ningún cristal de los dímeros para su estudio por difracción de rayos X.

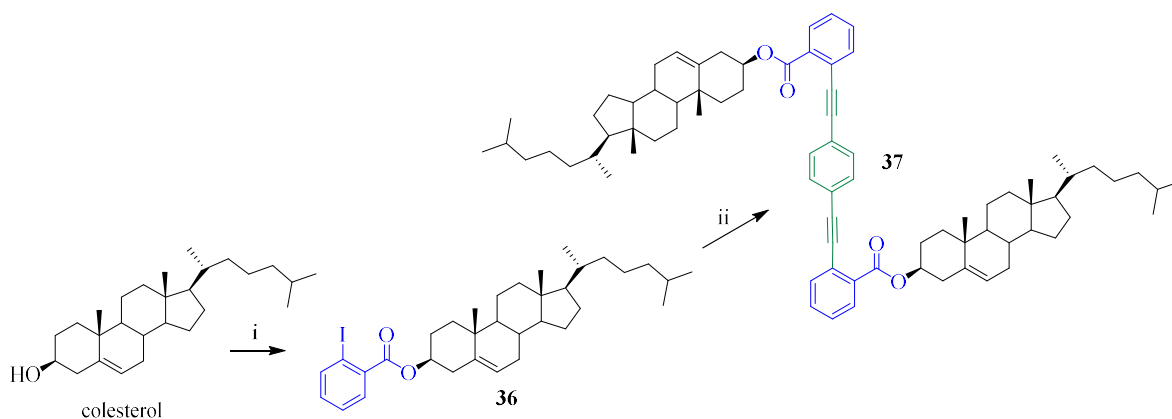
Tabla 1. Principales señales de RMN ^1H y ^{13}C de los dímeros **34a-c** y **35a-c**.



	34a		34b		34c		35a		35b		35c	
#	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
CH-f.central	7.61	131.8	7.54	131.7	7.53	131.6	7.59	132.5	7.52	131.7	7.54	131.3
<i>ipso</i>	-	123.3	-	123.4	-	123.0	-	122.9	-	123	-	122.9
C=O	-	166.0	-	165.3	-	165.7	-	165.7	-	165.3	-	165.5
1'	-	132.6	-	131.3	-	-	-	132.5	-	131.1	-	-
2'	-	123.2	8.18	132.6	8.01	130.5	-	123.1	8.17	132.5	8.01	130.3
3'	7.61	134.0	-	123.3	8.01	129.5	7.65	134.2	-	123.3	8.01	129.4
4'	7.47	134.4	7.68	135.4	7.56	131.3	7.49	131.5	7.70	135.5	7.58	131.4
5'	7.37	128.0	7.42	128.3	7.56	127.3	7.39	128.1	7.44	128.5	7.58	127.4
6'	7.98	130.6	8.00	129.5	-	-	7.91	130.1	7.99	129.3	-	-
7'	-	90.2	-	89.9	-	90.8	-	90.2	-	89.8	-	90.7
8'	-	93.8	-	90.4	-	91.7	-	93.7	-	90.3	-	91.7
3	4.87	75.5	4.83	75.2	4.82	75.1	4.86	75.3	4.80	75.2	4.79	75.0
7	3.80	68.0	3.87	68.3	3.87	68.2	4.92	70.5	4.92	70.7	4.92	70.6
12	3.97	72.8	4.01	73.0	4.01	72.9	5.09	75.4	5.09	75.4	5.09	75.3
18	0.66	12.5	0.67	12.4	0.70	12.6	0.73	12.2	0.73	12.1	0.73	12.1
19	0.91	22.6	0.90	22.4	0.92	22.5	0.94	22.5	0.94	22.5	0.94	22.5
21	0.93	17.2	0.98	17.3	1.01	17.3	0.79	17.3	0.81	17.4	0.81	17.4
24	-	174.6	-	174.7	-	174.7	-	174.4	-	174.5	-	174.5
OMe	3.64	51.4	3.65	51.5	3.66	51.5	3.62	51.5	3.65	51.5	3.65	51.5

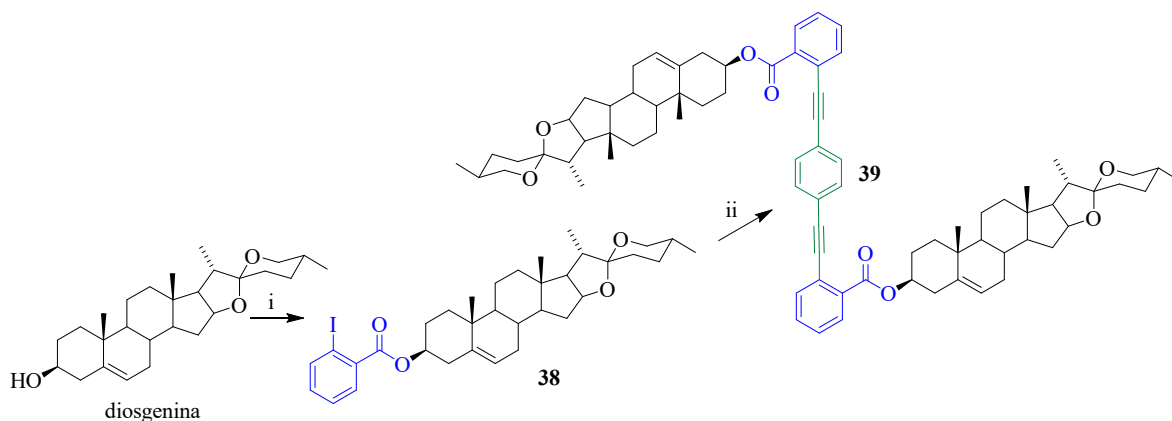
Síntesis de los dímeros **37** y **39** a partir de colesterol y diosgenina.

Con la finalidad de iniciar la exploración con otros esteroides de tipo colestano y espirostanos e indagar en la obtención de cristales útiles para áreas como el estudio de la dinámica en estado sólido de rotores moleculares, se prepararon dos nuevos dímeros a partir del colesterol y diosgenina. La esterificación del colesterol con el ácido 2-yodobenzoico nos permitió obtener el benzoato **36** (71%), que fue acoplado con el 1,4-dietinilbenceno en las condiciones previamente exploradas, lo que dio lugar al dímero **37** en un rendimiento del 25% (Esquema 4). Usando esta misma secuencia de reacciones se preparó el dímero **39** con rendimientos del 57% y 39%, respectivamente (Esquema 5). Debido al tiempo solo se exploró la síntesis usando el benzoato sustituido en posición *orto* y hasta el momento los ensayos de cristalización no han resultado satisfactorios.



i) ácido *o*-yodobenzoico, DCC, DMAP, CH₂Cl₂; ii) 1,4-dietinilbenceno, Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N

Esquema 4. Síntesis del dímero **38** a partir de colesterol.



i) ácido *o*-yodobenzoico, DCC, DMAP, CH₂Cl₂; ii) 1,4-dietinilbenceno, Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N

Esquema 5. Síntesis de dímero **39** a partir de diosgenina.

Propiedades fotofísicas del dímero **34a** derivado del ácido cólico

El comportamiento del compuesto **34a** en disolución mostró una intensa emisión en color azul. Como era de esperar el perfil de absorción de **34a** es cualitativamente similar al descrito para el bis(feniletinil)benceno.³⁰

En los experimentos de absorbancia se observó una λ_{ex} de 340 nm las cuales generó dos bandas de emisión (λ_{em}) a 373 y 390 nm en los experimentos de fluorescencia, por otra parte, el rendimiento cuántico es considerado bueno dando un valor del 61%.

Con la finalidad de estudiar el comportamiento de fluorescencia del compuesto **34a** se propuso realizar experimentos de agregación en donde se buscaron sistemas de disolventes adecuados para su estudio llegando a encontrar la mezcla THF/H₂O. El objetivo de estudio era encontrar modificaciones notables en los espectros de fluorescencia, las cuales se lograron observar en esta mezcla de disolventes.

Cuando la fracción THF/H₂O está $\leq 65\%$ se nota un decremento gradual en la banda de $\lambda_{em} = 370$ nm y manteniendo a $\lambda_{em} = 418$ nm. Por consiguiente, cuando el contenido de fracción THF/H₂O esta $\geq 70\%$ mostró un corrimiento hacia el rojo con una $\lambda_{em} = 395$ nm y un hombro en $\lambda_{em} = 418$ nm. (Figura 11) Este fenómeno implica posibles agregados supramoleculares de la molécula **34a**.

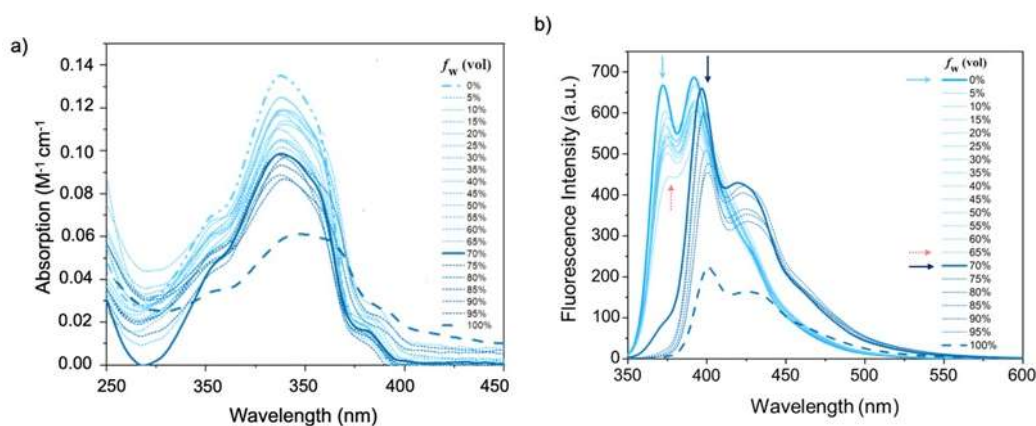


Figura 11. Propiedades fotofísicas del compuesto (**34a**), a diferentes contenidos de agua con incrementos graduales de 5%. a) Uv-visible; b) Fluorescencia.

Para visualizar el efecto del agua y corroborar si realmente sufre agregación, se llevaron a cabo experimentos de dispersión de luz dinámica (DLS) utilizando las mismas condiciones que se realizaron en los experimentos de fluorescencia.

Cuando el compuesto **34a** está completamente disuelto, no se observó presencia de agregados, pero al comenzar la adición de agua, apreciaron partículas, alcanzando un tamaño máximo de $1.69 \pm 0.5 \mu\text{m}$ cuando la cantidad de THF/H₂O = 70%, coincidiendo con los experimentos de fluorescencia en donde se muestra el corrimiento al rojo.

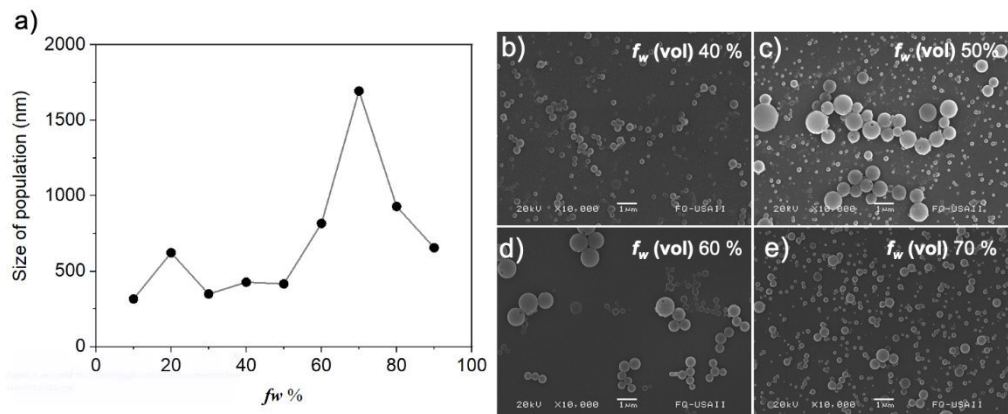


Figura 12. Estudios de agregación del compuesto **34a**. a) Dispersión dinámica de luz; b-e) microscopia electrónica de barrido (SEM).

Teniendo evidencia sobre la presencia de agregados, se realizaron estudios de microscopia electrónica de barrido (SEM) con la finalidad de analizar su morfología y el tamaño de partícula (Figura 12). Este estudio ayudo a confirmar la presencia de partículas esféricas que van en aumento al tener mayor cantidad de H₂O generando una concordancia con los resultados de DLS. La formación de estas partículas se le puede atribuir por el aumento de polaridad causado por la presencia de H₂O.

Conclusiones

- Se diseñó una metodología para la formación de dímeros usando como estrategia de dimerización un acomplamiento doble de Sonogashira entre yodobenzoatos y el 1,4-dietinilbenceno.
- Usando el dímero **26** se prepararon 2 nuevos dímeros: El dímero protegido **27** por la acetilación del hidroxilo en C-3 y el benzofurano **28** mediante una ciclación intramolecular, este último de gran interés para estudios biológicos.
- Los yodobenzoatos derivados del ácido cólico se obtuvieron en rendimientos de buenos a moderados. En el caso de los benzoatos **32a** y **32c** las estructuras fueron corroboradas por rayos X.
- Se obtuvo una batería de 6 nuevos dímeros a partir de un ácido biliar. El dímero **34a** mostró agregación al adicionar agua provocando cambios en los espectros de fluorescencia, lo que nos permitió realizar estudios adicionales de agregación.
- Se sintetizó el dímero **37** a partir de colesterol en un rendimiento global de 25%.

- Se sintetizó el dímero **39** a partir de diosgenina en un rendimiento global de 39%.
- Todos los compuestos fueron caracterizados mediante el uso de técnicas de RMN uni y bidimensionales combinadas.

Parte de los resultados de este trabajo fueron publicados en el siguiente artículo:

Self-Assembly of an Amphiphilic Bile Acid Dimer: A Combined Experimental and Theoretical Study of Its Medium-Responsive Fluorescence Gerardo I. Santiago-Sampedro, Andrés Aguilar-Granda, Aaron Torres-Huerta, Marcos Flores-Álamo, Mauricio Maldonado-Domínguez, Braulio Rodríguez-Molina, Martín A. Iglesias-Arteaga. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2255–2266.

Referencias

1. Banerji, J.; Chatterjee, A. *Indian J. Chem.* **1973**, *11*, 1056–1057. (b) Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Dufresne, G.; Inoue, M.; Christie, N.; Schmidt, K. M.; Doubek, D. L. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1509–1513.
2. (a) Owades, J. L. *Experientia.* **1950**, *6*, 258–261. (b) Mosettig, E.; Scheer, I. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 764–769. (c) Crabbe, P.; Zderic, J. A. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1961**, *70*, 403–409.
3. (a) Sarker, S.; Nahar, L. *Steroid Dimers. Chemistry and Applications in Drug Design and Delivery.* John Wiley & Sons, Ltd. UK, **2012**. (b) Li, Y.; Ray-Dias, J. *J. Chem. Rev.* **1997**, *97*, 283–304. (c) Nahar, L.; Sarker, S.D.; Turner, A. B. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1349–1370.
4. (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.
5. Guthrie, J. P.; Cossar, J.; Darson, B. A. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2456–2469.
6. (a) Joachimiak, R.; Paryzek, Z. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2004**, *49*, 127–132. (b) Chattopadhyay, P.; Pandey, P. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8620–8624.
7. (a) Janout, V.; Lanier, M.; Regen, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1573–1574. (b) Janout, V.; Staina, I. V.; Bandyopadhyay, P.; Regen, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9926–9927.

8. Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*. Second edition, University Science Books, Sausalito, **1999**.
9. Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.
10. Mayorquín-Torres, M. C., Santiago-Sampedro, G. I., Flores-Álamo, M., Iglesias-Arteaga, M. A. *Synthesis*, **2019**; *51(15)*: 2909-2914.
11. Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1783-1822.
12. Lednicer, D. *Steroid Chemistry at a Glance*, Ed. John Wiley & Sons Ltd. Reino Unido, **2011**, 2-9.
13. Hall J. M., Couse J. F., Korach K. S., *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 36869-36872.
14. Luine V. N.; Estradiol and cognitive function: Past, present and future, *Hormones and Behavior*, **2014**, *66,4*, 602-618.
15. Qiao, X.; Ye, M.; Liu, C. F.; Yang, W. Z.; Miao, W. J.; Dong, J.; Guo, D. A. *Steroids*, **2012**, *77*, 204-211.
16. Knudtson C. A.; Días J. R.; *Steroids*. **2019**, *151*, 108442.
17. Nair P. P., Kritchevsky D., *The Bile Acids: Chemistry, Physiology, and Metabolism*, Plenum, New York, **1971**, *1*, 3-9.
18. Davis A.P., *Molecules*, **2007**, *12*, 2106-2122.
19. Tudela, V., **1996**, *El colesterol: lo Bueno y lo malo*, FCE, La ciencia para todos.
20. Moss, G.P., *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1783-1822.
21. Wolfender J.-L., Rodríguez S., Hostettmann K., *J. Chromatography A*, **1998**, *794*, 299-316.
22. Perron F.; Albizati K.F., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1617-1661.
23. Dewick, P.M. *Medicinal Natural Products*, Second Edition, Ed. John Wiley & Sons Ltd. Inglaterra, **2002**, 232-241.
24. López M.T., Saponósidos. *Ámbito Farmacéutico, Fitoterapia. OFFARM*, **2001**, *20(06)*, 124-128.
25. Sarker S. D., *Steroid Dimers, Chemistry and Applications in Drug Design and Delivery*, First Edition, Ed. John Wiley & Sons Ltd. Inglaterra, **2012**.
26. Iglesias-Arteaga, M. A.; Morzycki, J. W., *Cephalostatins and Ritterazines. In The Alkaloids*; H.-J. Knölker, Academic Press, First Edition, **2013**, 209-210.
27. Guthrie, J.P.; Cossar, J.; Dawson, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2456-69.
28. Imrie, C.T.; Henderson P.A.; Yeap, G-Y., *Liquid Crystals*, **2009**, *36*, 755-777.
29. 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.
30. Vargas-Romero K., Martínez-Torres F. C., Aguilar-Granda A., Pérez-Estrada S., Flores-Alamo M., Rodríguez-Molina B., Iglesias-Arteaga M. A., *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8501-8509.
31. Mayorquín-Torres M. C., Colin-Molina A., Pérez-Estrada S., Galano A., Rodríguez-Molina B., Iglesias-Arteaga M. A., *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3768-3779.

32. Alarcón-Manjarrez C., Arcos-Ramos R., Flores Álamo M., Iglesias-Arteaga M. A., *Steroids*, **2016**, *109*, 66–72.
33. Valdez-Garcia R. M, Alarcon-Manjarrez C., Galano A., Rodriguez-Molina B., Flores-Alamo M., Iglesias-Arteaga M. A., *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4916–4927.
34. Mayorquín-Torres M. C, Navarro-Huerta A., Maldonado-Domínguez M., Flores-Álamo M., Rodríguez-Molina B., Iglesias-Arteaga M. A., *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 4112–4120.
35. Mayorquín-Torres M. C., Maldonado-Domínguez M., Flores-Álamo M., Iglesias-Arteaga M. A., *Synthesis*, **2022**, *54*, 643–654.
36. Ramos-Enríquez M. A., Rárová L., Iglesias-Arteaga M. A., *Steroids*, **2018**, *140*, 58–61.
37. Sad, Mario, and Castro, Mario. **2014**. *Fundamentos de catálisis heterogénea*. Santa Fe: Ediciones UNL. Accessed November 26, 2021. ProQuest Ebook Central.
38. Mayorquin, M.; Aplicación de reacciones catalizadas por paladio a la síntesis de derivados esteroideos, Universidad Nacional Autónoma de México, **2019**.
39. Heck R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 20, 5518–5526.
40. Milstein D., Stille J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 11, 3636–3638.
41. Miyaura N., Yamada K., Suzuki A., *Tetrahedron*, **1979**, *20*, 36, 3437–3440.
42. Sonogashira, K., Tohda, Y., & Hagihara, N., *Tetrahedron*, **1975**, *16(50)*, 4467–4470.
43. Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*. Second Edition, University Science Books, Sausalito, **1999**.
44. Nolan S.P., Navarro O., *Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, *Elsevier*, **2013**.
45. Teale FWJ, Weber G, *J. Biochem*, **1957**, *65*, 476– 482.
46. Nijegorodov NI.; Downey WS., *J. Phys Chem*, **1994**, *98*, 5639–5643.
47. Shimizu M.; Hiyama T., *J. Chem.–An Asian*, **2010**, *5*, 1516–1531.
48. Fedorov VI.; Cherkasova OP.; Samoilova ES.; Native fluorescence of steroid hormones excited by UV laser radiation, **2004**.
49. Dawson WR.; Windsor MW.; Fluorescence yields of aromatic compounds, *J. Phys Chem*, **1968**, *72*, 3251–3260.
50. Stringaria C.; Cinquinb A.; Cinquin O., *PNAS*, **2011**, *108*, 33.
51. Shimomura O., *J. of Microscopy*, **2005**, *217*, 3–15.
52. Roy, K.; Kayal, S.; Ravi Kumar, V.; Beeby, A.; Ariese, F., *J. Phys. Chem. A*, **2017**, *121*, 6538–6546.
53. Chen, H.; Zhang, E.; Yang, G.; Li, L.; Wu, L.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Chen, G.; Jiang, M., *ACS Macro Lett.* **2019**, *8*, 893–898.
54. Liang, J.; Tang, B. Z.; Liu, B., *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2798–2811.
55. Zhang, M.; Yin, X.; Tian, T.; Liang, Y.; Li, W.; Lan, Y.; Li, J.; Zhou, M.; Ju, Y.; Li, G., *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10210–10213.

56. Li, Y.; Li, G.; Wang, X.; Li, W.; Su, Z.; Zhang, Y.; Ju, Y., *J. Chem. - Eur.* **2009**, *15*, 6399–6407.
57. Horiuchi C. A.; Haga A.; Satoh J. Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 2459-2462.