



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

ESTUDIO DE NUEVAS TRANSPOSICIONES EN LA CADENA LATERAL DE SAPOGENINAS ESTEROIDALES Y SUS DERIVADOS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

LIC. Q. JUAN ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

DR. MARTÍN ANDRÉS IGLESIAS ARTEAGA

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 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

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

ESTUDIO DE NUEVAS TRANSPOSICIONES EN LA CADENA LATERAL DE SAPOGENINAS ESTEROIDALES Y SUS DERIVADOS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

LIC. Q. JUAN ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

DR. MARTÍN ANDRÉS IGLESIAS ARTEAGA

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM



Ciudad de México, junio 2022

Índice	
1. Introducción	5
2. Justificación	5
3. Objetivos	5
3.1. General	5
3.2. Particulares	5
4. Antecedentes	5
4.1. Sapogeninas Esteroidales (SE)	5
4.1.1. Generalidades	5
4.1.2. Características estructurales	6
4.1.3. Fuente de Obtención de las Sapogeninas Esteroidales	7
4.1.4. Reactividad de sapogeninas esteroideas	7
4.2. Lactonas	10
4.2.1. Lactonas Esteroidales	10
5. Hipótesis	11
6. Desarrollo experimental y resultados	12
6.1. General	12
6.2. Parte experimental	12
6.2.1. Obtención de rockogenina (43) y 12-epirockogenina (44).	12
6.2.2. Método general de acetilación para las SE	12
6.2.3. Metodología general de condensación/lactonización usando 2-oxoácidos.	13
6.2.4. Metodología general para la reacción de hidrólisis de los compuestos 54a-j.	16
6.2.5 Metodología general de la oxidación con reactivo de Jones (RJ)	20
6.2.6 Metodología general de la oxidación de enlaces dobles con el reactivo de Jones	22
7. Discusión de resultados	22
7.1. Reacciones de condensación/lactonización usando 2-oxoácidos.	23
7.1.1 Derivados de ácido glioxílico	23
7.1.2 Derivados de ácido pirúvico	23
7.2. Reacciones de hidrólisis de los compuestos derivados de 2-oxoácidos	24
7.2.1 Derivados de ácido glioxílico	24
7.2.2 Derivados de ácido pirúvico	27
7.3 Apertura oxidativa de sapogeninas con el reactivo de Jones (RJ)	27
8. Conclusiones	29

Agradecimientos

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México, al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por confiar en mí y por el apoyo brindado durante este proceso.

A la Facultad de Química UNAM por el soporte brindado a través del Proyecto PAPIIT 5000-9063.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico brindado a mi persona para la realización de este posgrado (No. CVU: 1082149).

Al Dr. Martín Andrés Iglesias Arteaga por su incondicional apoyo e interés en mi crecimiento no sólo académico, sino personal.

A los sinodales miembros del jurado: Dr. Eduardo Peña Cabrera, Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, Dr. Luis Ángel Polindara García, Dr. Héctor García Ortega y al Dr. Baldomero Esquivel Rodríguez por el tiempo e interés brindado hacia este trabajo, así como sus aportaciones hacia el mismo.

A Rosa María Martínez López y Alfredo Hernández Cortés, mis padres, por su apoyo incondicional hacia mi persona, a mis hermanos Brenda y Alfredo a quienes quiero mucho y a mi pareja, Gaby, quién me ha brindado su amor incondicional.

A mis amigos y hermanos del laboratorio 202-F, quienes hicieron más alegres cada uno de mis días realizando este proyecto y a quienes quiero demasiado.

1. Introducción

El hecho de que las Sapogeninas Esteroidales (SE) hayan sido utilizadas como materias primas para sintetizar compuestos con actividad biológica ha ofrecido mejores herramientas para el químico sintético, por ello, el estudio de la reactividad de las SE ha ido avanzando conforme evoluciona la química. Debido a esto es necesario conocer las cualidades estructurales y la reactividad que presentan esta familia de compuestos; así como proponer y optimizar nuevos procesos de síntesis, en el caso particular de este trabajo se pretenderá llevar a cabo dos síntesis distintas; por un lado, la síntesis de lactonas α,β insaturadas y por el otro la síntesis de ácidos carboxílicos, ambos aplicados a esqueletos de Sapogeninas Esteroidales (SE).

2. Justificación

A partir de los años cuarenta se comenzó a estudiar la posibilidad de sintetizar moléculas bioactivas. Uno de los grandes avances fue mediante la degradación de materias primas o bloques más complejos, es decir, como Pigmalión esculpió a Galatea a partir del mármol; se lograron esculpir moléculas como la pregnenolona, progesterona y algunos corticoides de gran importancia para la época a partir de moléculas más complejas como las SE.

En la actualidad existe un gran interés en estos esqueletos esteroidales, sobre todo en aquellos que contengan grupos funcionales de tipo lactona y/o ácido carboxílico debido a su abundancia en la naturaleza, su capacidad para ser intermediarios en rutas de síntesis y su potencial bioactividad. Por tal motivo, para este trabajo se emplearán algunas SE y se modificará la cadena lateral mediante dos vías: Condensación Aldólica-Ciclación con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y oxidación con reactivo de Jones soportado sobre gel de sílice (RJ), para generar estructuras más complejas que puedan brindar al químico del mañana nuevos intermediarios de síntesis.

3. Objetivos

3.1. General

- Estudiar la condensación aldólica-ciclación de acetatos de SE y su hidrólisis en medio básico.
- Estudiar la oxidación de acetatos de SE con el reactivo de Jones soportado en gel de sílice.

3.2. Particulares

- Obtener rockogenina y 12-epirockogenina mediante la reducción de hecogenina-
- Llevar a cabo la acetilación de las SE (tigogenina, sarsasapogenina, esmilagenina, diosgenina, rockogenina y 12-epirockogenina).
- Explorar la reactividad de la cadena lateral al hacer reaccionar el correspondiente acetato de SE con 2-oxoácidos (ácido glioxílico y ácido pirúvico) en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.
- Explorar la reactividad de la cadena lateral al hacer reaccionar el correspondiente acetato de SE con RJ.
- Purificar y caracterizar los compuestos por Resonancia Magnética Nuclear (1D y 2D), Difracción de Rayos X de monocristal y punto de fusión.

4. Antecedentes

4.1. Sapogeninas Esteroidales (SE)

4.1.1. Generalidades

Las SE son moléculas complejas que se encuentran en la naturaleza en forma de glicósidos denominados saponinas, que se conocen por su capacidad de formar espumas estables en agua.¹ Debido a su estructura química formada por un glicósido (parte polar) y un aglicón (parte no polar). Las

saponinas ofrecen una buena capacidad tensoactiva y también poseen actividad hemolítica,² actividad citotóxica/antitumoral, entre otras.³

Las saponinas están formadas por la unión de uno o varios glicósidos en la parte polar. Sin embargo, los más representativos son *D*-glucosa, *D*-galactosa, *D*-xilosa, *L*-arabinosa, *L*-fructosa, ácido glucorónico, ácido galacturónico, entre otros.⁴

Por otro lado, según la parte lipofílica de la molécula también llamada genina o sapogenina, las saponinas se clasifican en tres grandes familias según Hosttetmann y Martson: glicósidos triterpénicos (1), glicósidos esteroidales (2) y glicósidos alcaloideos esteroidales (3) (Figura 1).⁴

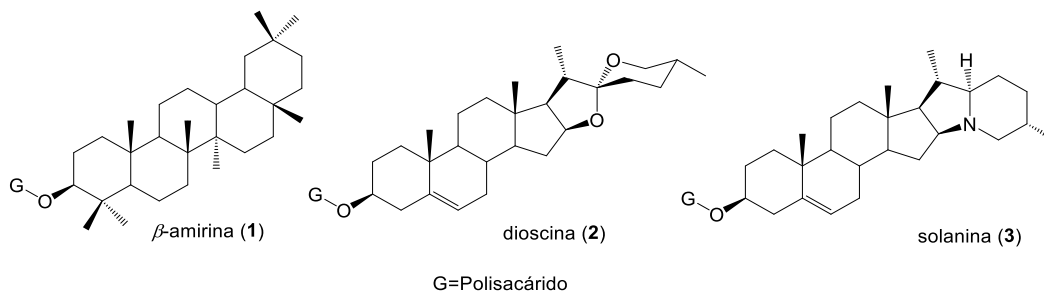


Figura 1. Clasificación de Saponinas.

Los glicósidos esteroidales se pueden dividir a su vez en tres familias que son colestanoideos (4), espirostanoideos (5) y furostanoideos (6) (Figura 2).⁵

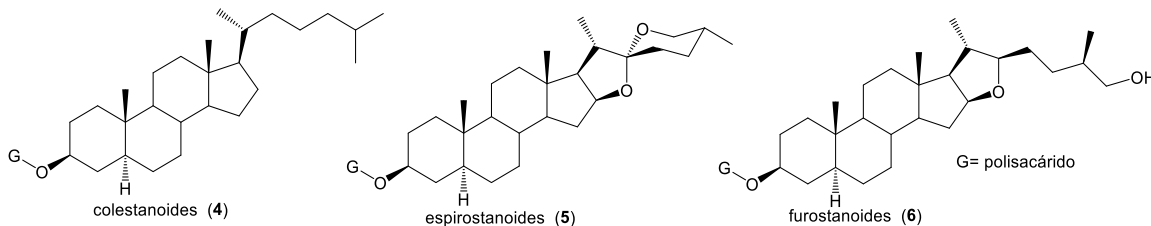


Figura 2. Clasificación de los glicósidos esteroidales.

4.1.2. Características estructurales

La hidrólisis ácida de las saponinas espirostánicas da lugar a las correspondientes sapogeninas espirostánicas (en los cuales se centra este trabajo), que están formados por un esqueleto de 27 átomos de carbono, contienen 5 anillos de carbonos fusionados, un sistema espirocetálico entre los anillos E y F de la cadena lateral; por otro lado se diferencian por los centros asimétricos en C-5 y C-25.⁶ Es así que podemos encontrar por un lado las familias 5α , 5β , Δ^5 y por otro $25R$ y $25S$ (Figura 3).

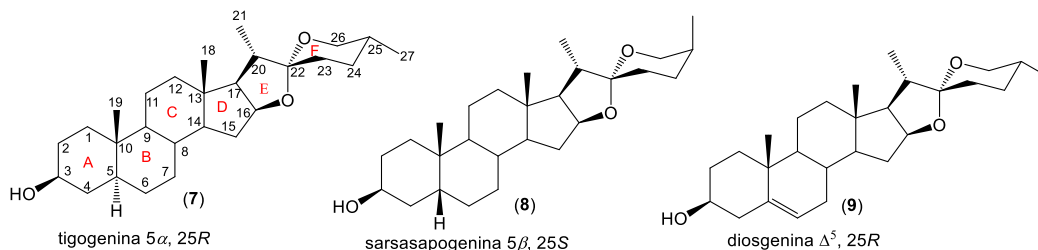


Figura 3. Configuración en C-5 y C-25 de las SE.

4.1.3. Fuente de Obtención de las Saponinas Esteroidales

Las SE son metabolitos secundarios que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Algunos de los géneros en los que podríamos encontrarlas son *Agave*, *Chlorogalum*, *Yucca*, *Dioscorea*,⁷ *Aesculus*, *Aralia*, *Centella*, *Kalopanax*, *Polygala*, *Panax*, *Sampindus* y *Soja*.⁸

Por otro lado, no sólo las plantas contienen este tipo de metabolitos secundarios, también se han aislado de algunas estrellas marinas (*Asteroidea*), erizos (*Echinoidea*) y pepinos de mar (*Holothuroidea*).^[9] En estos casos las SE no son convencionales y se encuentran estructuralmente hablando más emparentadas con el lanosterol que con el colesterol ya que poseen 30 átomos de carbono y no 27; el bivittosido D (**10**) (Figura 4) se encuentra en *Bohadschia bivittata*, *B. argus*, *B. marmorata* y el holothurinosido A (Figura 4) en *Holothuria forskalii*, en forma de saponinas esteroidales, es decir unidos a polisacáridos formados esencialmente por xilosa, glucosa y quinovosa.⁹

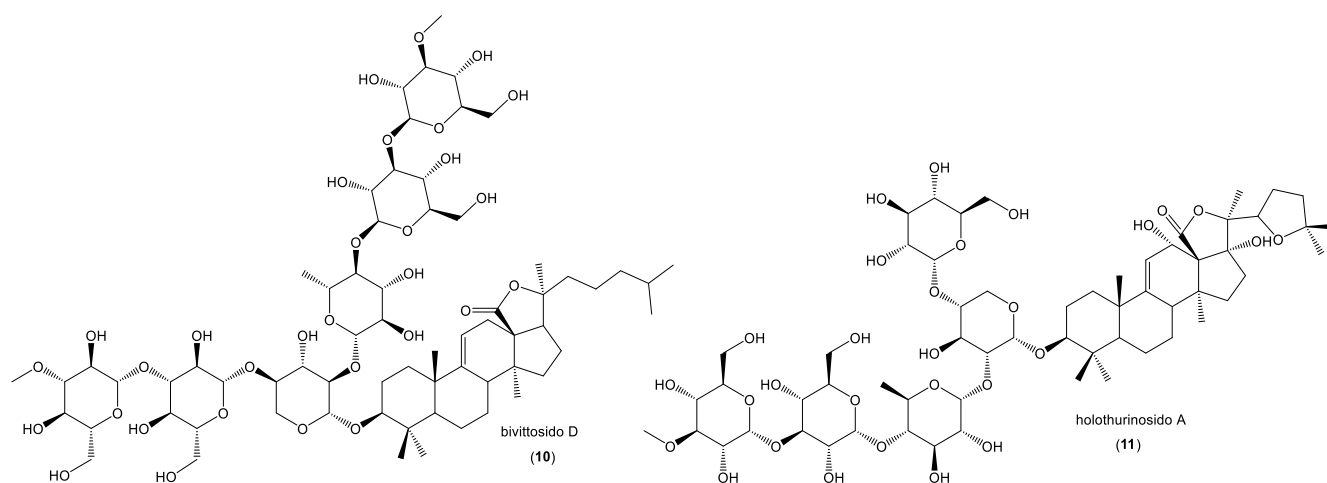


Figura 4. Saponinas esteroidales encontradas en organismos marinos.

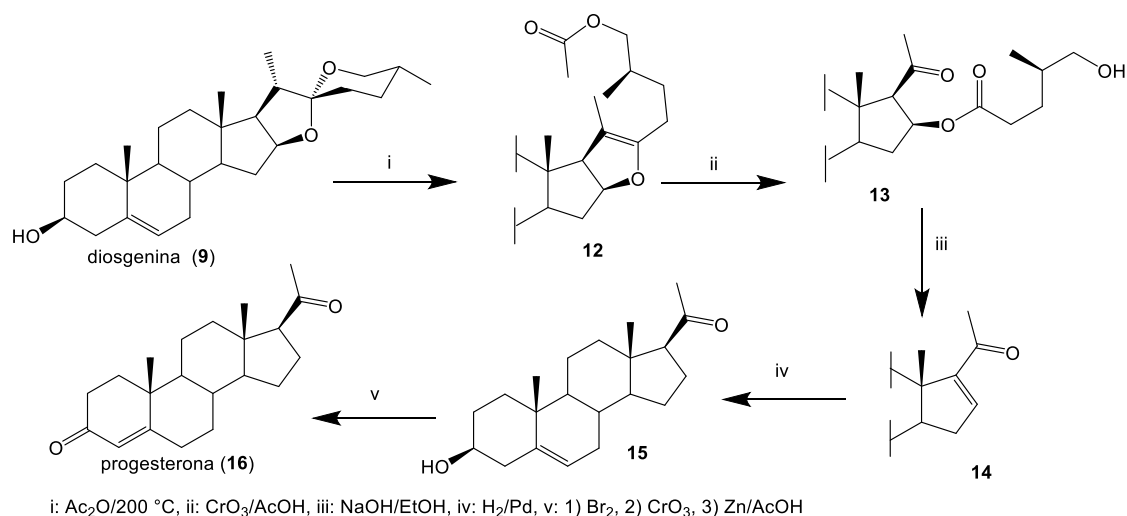
Una de las SE más importantes es la diosgenina, inicialmente aislada de *Dioscorea tokoro Makino* por Tsikamoto en 1936.¹⁰ Esta saponina se encuentra principalmente en los rizomas de algunas plantas con una abundancia del 5 al 15%.

En América latina, la diosgenina (**9**) se extrae de la *Dioscorea mexicana*, *D. spiculiflora*, *D. composita* y *D. floribunda*, y es usada industrialmente para la síntesis de progesterona.^{7,11}

Gracias a los trabajos de Marker E. Russell y colaboradores se logró llegar a la progesterona (**16**) a partir de la diosgenina (**9**) siguiendo la ruta que se muestra en el Esquema 1. Este trabajo sentó las bases para la industria de los esteroides así como la reactividad de las SE.^{12,13}

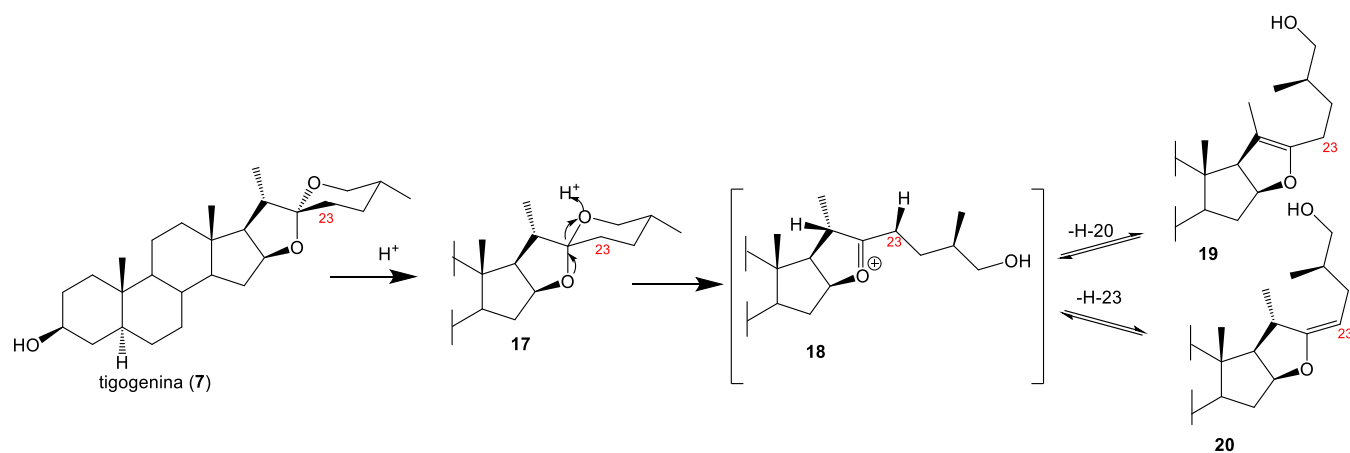
4.1.4. Reactividad de saponinas esteroidales

La reactividad en el núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno de las SE se ve opacada por la reactividad de la cadena lateral espirocetálica, gracias a los cánones sintéticos que se han seguido hasta ahora para llegar a las moléculas objetivo con características bioactivas, ejemplo de ello la degradación de Marker (Esquema 1).^{12, 13}



Esquema 1. Ruta de la degradación de Marker para obtener progesterona (16).

Los anillos E y F en las SE reaccionan de manera particular, siendo los centros de atención las posiciones C-20, C-22 y C-23, con las cuales se puede trabajar para producir la apertura reversible del anillo F en medio ácido (Esquema 2).^{14,15}

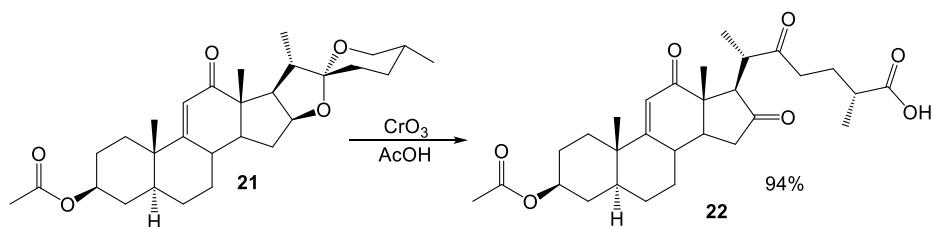


Esquema 2. Formación de éteres de enol **19** y **20** a partir de la tigogenina **7**.

Gracias a este mecanismo se propuso la posibilidad de que la posición C-23 (éter de enol), actuara como nucleófilo dando paso a una serie de reacciones ya conocidas, pero no aplicadas aún a estos sistemas.

4.1.4.3. Ácidos sapogenólicos.

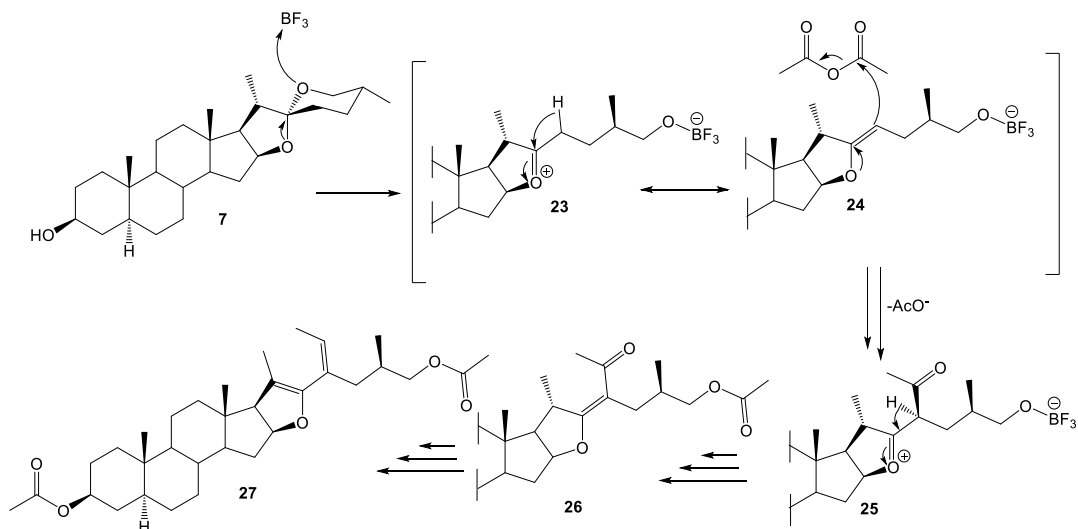
En 1971, Barton retomó la idea de Marker para la apertura de los anillos E y F de las sapogeninas como estrategia para futuras degradaciones de la cadena lateral, sintetizando así esteroides de cadena lateral abierta con la funcionalidad de ácido carboxílico en C-26 (Esquema 3).¹⁶



Esquema 3. Apertura oxidativa de la cadena lateral con CrO_3 .

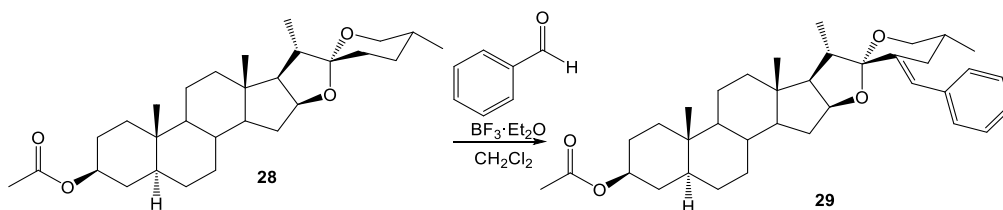
4.1.4.5. Condensaciones aldólicas

Las condensaciones aldólicas en sistemas esteroidales han sido un tema de estudio desde hace décadas, sobre todo para la ciclación de nuevos anillos mediante reacciones tipo Michael.¹⁷ Sin embargo, este no es el único uso; se sabe desde 1962 que cuando tigogenina (**7**) se hace reaccionar con anhídrido acético en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, uno de los subproductos que se obtiene es el de la acilación en C-23 (**27**), como consecuencia del ataque nucleofílico del éter de enol **24** al anhídrido acético promovido por la apertura del anillo F en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Esquema 4).¹⁸



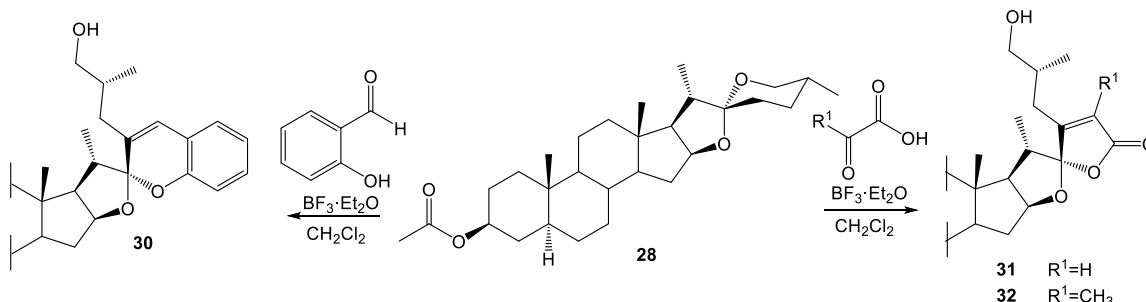
Esquema 4. Acilación de tigogenina (**7**).

De acuerdo con la reactividad observada anteriormente en las SE se puede asumir que el intermediario éter de enol promovido por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ tiene la posibilidad de reaccionar mediante condensaciones aldólicas. Es así como surge la idea previa en nuestro grupo de trabajo para formar 23E-bencilidenespirostanos mediante la condensación aldólica de espirostanos y benzaldehído en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Esquema 5).^{19, 20}



Esquema 5. Condensación aldólica de **28** con benzaldehído.

Posteriormente, dos ideas más fueron evaluadas usando otro tipo de electrófilos: en el primer escenario se evaluó el salicilaldehído en lugar de benzaldehído, generando espirocromenos esteroideos **30** vía condensación aldólica-espirocetalización y en el segundo escenario, al usar 2-oxoácidos como el ácido glioxílico y el ácido pirúvico se obtuvieron espirolactonas α,β insaturadas **31** y **32**, respectivamente (Esquema 6).^{21,22}



Esquema 6. Síntesis de espirocromenos (**30**) y espirolactonas (**31-32**).

4.2. Lactonas

Las lactonas son ésteres cíclicos ampliamente distribuidos en la naturaleza. Los carbonos dentro del ciclo en las lactonas se nombran con las letras griegas; comúnmente se les nombra como el hidroxilácido precursor añadiendo los prefijos propio, butiro, etc. Normalmente son de gran estabilidad cuando los ciclos que forma son de 5 o 6 miembros y son usadas en la industria de los sabores y fragancias, ya que algunas poseen olores característicos.

4.2.1. Lactonas Esteroidales

En la familia de los esteroides, las lactonas esteroideas forman una parte muy importante, ya que se encuentran en muchas de las estructuras de importancia biológica y farmacológica. Algunos ejemplos son la brasinólida (**33**) (promotor de crecimiento vegetal), withaferina A (**34**) (antiemética y citotóxica), withanólida E (**35**) (citotóxica), las cardenólidas (**36**) y algunas otras estructuras de origen sintético (**37**) (Figura 5).²³⁻²⁶

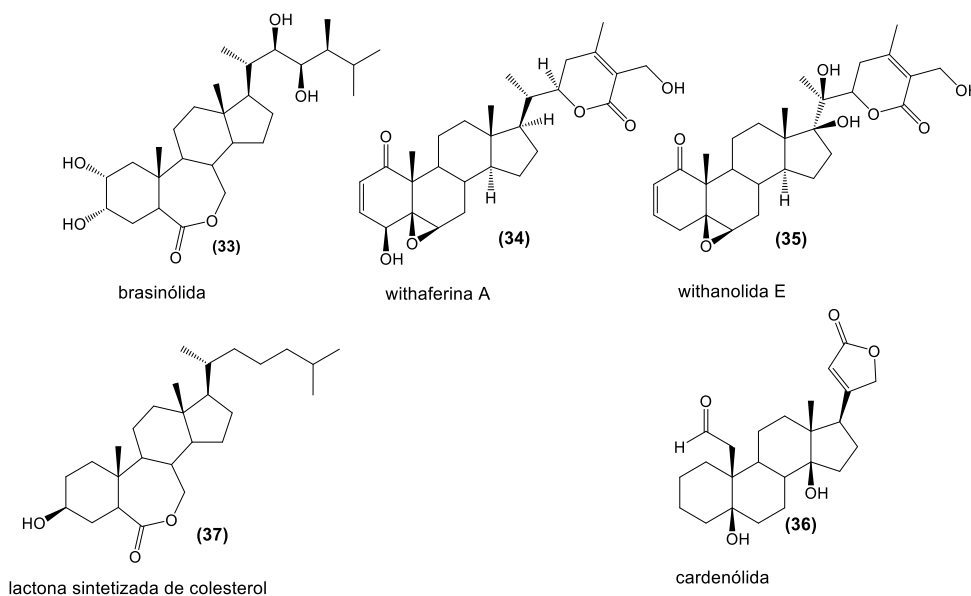


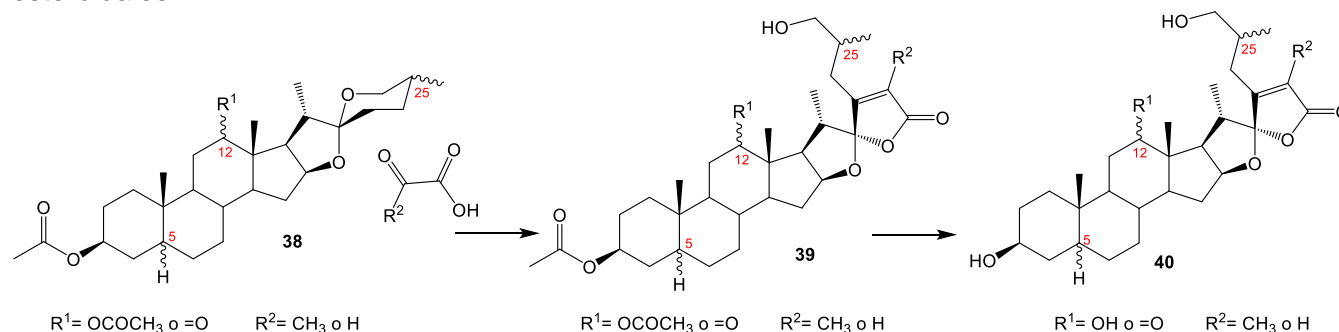
Figura 5. Lactonas esteroideas con actividad biológica.

Con base a lo anterior es importante y de relevancia la exploración de las condensaciones aldólicas catalizadas ácido de Lewis para proponer mecanismos que ayuden a conocer la reactividad de nuevas materias primas como las SE, para poder estudiar la actividad biológica de los aductos. Esto debido a que algunos espirocromenos sintetizados por el grupo de trabajo han resultado tener buena actividad citotóxica y antitumoral y este podría ser el caso de los productos obtenidos en este trabajo.²⁷⁻³⁰

Por otra parte se encontró por serendipia en nuestro grupo de trabajo que las sapogeninas pueden reaccionar por medio de una apertura oxidativa con RJ. Sin embargo, hasta ahora las síntesis de este tipo se han llevado a cabo con rendimientos muy pobres por lo que estudiaremos la posibilidad de optimización del rendimiento así como los productos que se obtengan en ello.

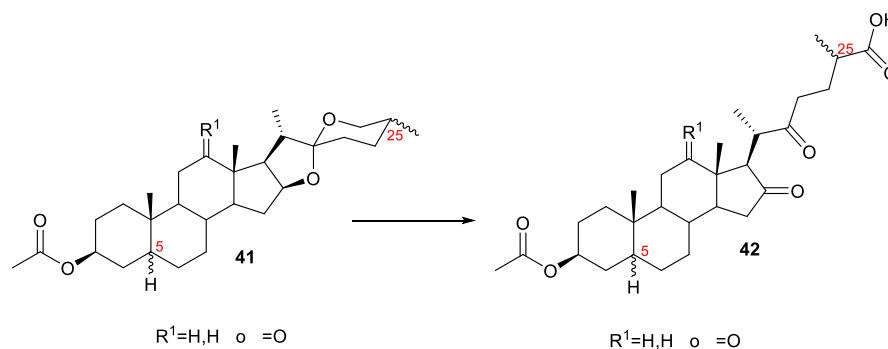
5. Hipótesis

Dada la naturaleza reactiva de las SE de las series 5 α , 25R frente a la reacción de condensación/espirocetalización en presencia de BF₃·Et₂O usando 2-oxoácidos, se esperaría un comportamiento similar al extender el estudio hacia otras SE de las series 5 α , 25R y 5 β 25S, lo que permitirá un estudio más amplio sobre la reactividad frente a este tipo secuencias de reacciones. Adicionalmente, la hidrólisis de los productos resultantes debe dar lugar a nuevos derivados esteroidales.



Esquema 7. Esquema general de síntesis para la reacción de condensación/lactonización/hidrólisis de SE.

Se espera que este estudio arroje una metodología para optimizar la síntesis de ácidos sapogenícos haciendo reaccionar algunos acetatos de SE de la serie 5 α , 5 β y Δ^5 así como 25R y 25S con RJ esperando lograr la apertura oxidativa de la cadena lateral espirocetálica.



Esquema 8. Esquema general de síntesis para la reacción de oxidación de SE a ácidos sapogenícos.

6. Desarrollo experimental y resultados

6.1. General

El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa delgada. Las placas fueron reveladas usando como revelador vainillina al 1% en EtOH con H₂SO₄ al 2%; sumergiendo la placa en la disolución y quemándola hasta obtener el revelado.

Los puntos de fusión se determinaron usando el aparato Electrothermal engineering LTD. Los espectros de RMN se tomaron con el equipo Varian INOVA 400MHz utilizando las señales de CDCl₃ en 7.26 ppm para ¹H y 77.00 ppm para ¹³C. El estudio de la difracción de rayos X fueron analizados en un equipo Difractómetro de rayos X de monocristal Oxford Gemini ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$ o $\lambda_{\text{CuK}\alpha} = 1.5418 \text{ \AA}$) con detector de área de 135 mm Atlas, equipado con un sistema criogénico Cryojet.

6.2. Parte experimental

6.2.1. Obtención de rockogenina (43) y 12-epirockogenina (44).

A una disolución de hecogenina (45) (2 g, 4.66 mmol) en una mezcla dioxano (25 mL), MeOH (35 mL) se le agregó lentamente NaBH₄ (0.350 g, 9.2 mmol). Una vez terminada la reacción se adicionó agua (50 mL) y el sólido resultante se recuperó por filtración. La mezcla obtenida fue separada en una columna cromatográfica empacada con gel de sílice (80 g) que se eluyó usando una fase móvil CH₂Cl₂: acetona (10:1) para obtener los correspondientes alcoholes 43 y 44 en un rendimiento del 65% y 34%.

Rockogenina (43), 1.3064 g (65%, 3 mmol). Sólido blanco, p.f. 120.1-121.1°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.41 (m, 1H, H-16), 3.59 (m, 1H, H-12), 3.48 (m, 1H, H-3), 1.04 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, H-27), 0.83 (s, 3H, H-18), 0.78 (s, 3H, H-19), 0.75 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H, H-21). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 109.4, 80.8, 79.8, 71.1, 66.8, 61.7, 54.7, 54.7, 53.2, 44.8, 42.0, 38.0, 38.0, 36.9, 34.0, 31.6, 31.3, 31.2, 31.2, 30.5, 30.2, 28.7, 28.5, 17.0, 14.3, 12.2, 10.4.

12-Epirockogenina (44), 690 mg (34%, 1.6 mmol). Sólido blanco. p.f. 218.2-220.5°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.36 (m, 1H, H-16), 3.68 (s, 1H, H-12), 3.48 (m, 1H, H-3), 0.96 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 109.4, 80.2, 77.0, 72.3, 66.5, 53.2, 48.1, 47.4, 45.9, 41.6, 38.0, 36.9, 35.5, 35.2, 31.7, 31.3, 31.2, 31.2, 30.5, 30.2, 29.6, 28.7, 28.5, 17.0, 14.3, 12.2, 10.4.

6.2.2. Método general de acetilación para las SE

A una disolución de la sapogenina (20 mmol) en acetato de etilo (120 mL) seco con Na₂SO₄, se agregó Ac₂O (15.1 mL, 160 mmol.), NaHCO₃ (3.4 g, 40 mmol.) y la mezcla se agitó a reflujo. Una vez terminada la reacción se adicionó EtOH (16 mL). La mezcla se lavó con agua (5 x 100 mL), con disolución saturada de NaCl (100 mL). Finalmente la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El compuesto se purificó mediante una columna empacada de gel de sílice que fue eluida con una mezcla de hexano:AcOEt (8:1).

Acetato de tigogenina (28). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de acetilación usando las siguientes cantidades: tigogenina (7) (8.33g, 20 mmol), NaHCO₃ (3.4 g, 40 mmol), Ac₂O (15.1 mL, 160 mmol), tiempo de reacción 24 horas, rendimiento 9.1 g (19.8 mmol, 99.0%). Sólido blanco. p.f. 193-195 °C.

Acetato de sarsasapogenina (**46**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de acetilación usando las siguientes cantidades: sarsasapogenina (**8**) (9.0 g, 21 mmol), NaHCO₃ (3.4 g, 40 mmol), Ac₂O (15.1 mL, 160 mmol), tiempo de reacción 24 horas, rendimiento 9.1 g (19.8 mmol, 99.0%) Sólido blanco. p.f. 195-196 (descomposición)°C.

Acetato de hecogenina (**47**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de acetilación usando las siguientes cantidades: hecogenina (**45**) (4.3 g, 10 mmol), NaHCO₃ (1.7 g, 20 mmol), Ac₂O (7.0 mL, 80 mmol), tiempo de reacción 24 horas, rendimiento 4.5 g (9.6mmol, 96%). Sólido blanco. p.f. 246-248°C.

Acetato de diosgenina (**48**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de acetilación usando las siguientes cantidades: diosgenina (**9**) (4.1 g, 10 mmol), NaHCO₃ (1.7 g, 20 mmol), Ac₂O (7.0 mL, 80 mmol), tiempo de reacción 24 horas, rendimiento 4.3 g (9.8mmol, 98%). Sólido blanco. p.f. 196-198 °C.

Acetato de rockogenina (**49**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de acetilación usando las siguientes cantidades: rockogenina (**43**) (1.296 g, 3 mmol), NaHCO₃ (1.01 g, 12 mmol), Ac₂O (4.5 mL, 48 mmol), tiempo de reacción 8 horas, rendimiento 1.496 g (2.9 mmol, 96%). Sólido blanco. p.f. 195-197 °C.

Acetato de 12-epirockogenina (**50**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de acetilación usando las siguientes cantidades: epirockogenina (**44**) (690 mg, 1.59 mmol), NaHCO₃ (0.536 mg, 6 mmol), Ac₂O (2.3 mL, 25.44 mmol), tiempo de reacción 6 horas, rendimiento 819.9 mg (1.59 mmol, 99.9%). Sólido blanco. p.f. 209-210°C.

Acetato de esmilagenina (**51**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de acetilación usando las siguientes cantidades: esmilagenina (**52**) (1.66 g, 4 mmol), NaHCO₃ (0.672 mg, 8 mmol), Ac₂O (3 mL, 32 mmol), tiempo de reacción 8 horas, rendimiento 1.83 g (3.99 mmol, 99.9%). Sólido blanco. p.f. 195-198°C.

6.2.3. Metodología general de condensación/lactonización usando 2-oxoácidos.

A una disolución del acetato de SE (1 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), se le añadió BF₃·Et₂O (6 mL) y después de 5 minutos en agitación a temperatura ambiente, se adicionó el correspondiente 2-oxoácido (2 mmol) y la mezcla se agitó hasta que la reacción terminó. La mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL), la fase orgánica se lavó con agua (4 x 40 mL), disolución saturada de NaCl (30 mL), se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El producto fue purificado en una columna cromatográfica empaca con gel de sílice (22 g) que se eluyó con una mezcla hexano:AcOEt (8:1).

6.2.3.1 Derivados de ácido glioxílico

Epirolactona (**53a**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de condensación/lactonización usando las siguientes cantidades: acetato de tigogenina (**28**) (229.1 mg, 0.5 mmol), BF₃·Et₂O (3 mL, 24 mmol), ácido glioxílico (92 mg, 1 mmol), tiempo de reacción 4.5 horas, rendimiento 95.4 mg (0.1853 mmol, 37%); sólido blanco. p.f. 89.9-91.0 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 5.88 (s, 1 H, H-28), 4.81 (m, 1 H, H-16), 4.67 (tt, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1 H, H-3), 3.56 (dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1 H, H-26), 3.43 (dd, *J* = 10.9, 5.7 Hz, 1 H, H-26), 2.01 (s, 3 H, H-3_{Ac}), 1.97 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1 H, H-17), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, H-27), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-21), 0.87 (s, 3 H, H-18), 0.83 (s, 3 H, H-19), 0.69 (td, *J* = 11.3, 4.1 Hz, 1 H, H-9). **RMN ¹³C (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 36.6 (C-1), 27.4 (C-2), 73.6 (C-3), 33.9 (C-4), 44.6 (C-5), 28.3 (C-6), 32.0 (C-7), 35.0 (C-8), 53.9 (C-9), 35.3 (C-10), 20.9 (C-11), 39.6 (C-12), 41.3 (C-13), 56.2 (C-14), 31.7 (C-15), 86.0 (C-16), 61.1 (C-17), 16.5 (C-18), 12.2 (C-19), 38.3 (C-20), 13.8, (C-

21), 119.6 (C-22), 165.7 (C-23), 30.3 (C-24), 34.9 (C-25), 66.8 (C-26), 16.9 (C-27), 119.8 (C-28), 167.0 (C-29), 21.4 (CH_{3Ac}), 170.7 (C=O_{Ac-3}).

Espirolactona (53b). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de condensación/lactonización usando las siguientes cantidades: acetato de sarsasapogenina (**46**) (229.1 mg, 0.5 mmol), BF₃·Et₂O (3 mL, 24 mmol), ácido glioxílico (92 mg, 1 mmol), tiempo de reacción 4.5 horas, rendimiento 96.5 mg (0.187 mmol, 37.5%); sólido blanco. p.f. 107.1-108.2 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.87 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-28), 5.06 (q, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-3), 4.80 (ddd, *J* = 9.0, 7.6, 6.1 Hz, 1H, H-16), 3.63 (m, H, H-26), 3.38 (m, H, H-26), 2.04 (s, 3H, CH_{3Ac-3}), 0.98 (t, *J* = 3.3 Hz, 6H, H-27, H-19), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.87 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C{¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 30.5 (C-1), 24.9 (C-2), 70.6 (C-3), 30.7 (C-4), 37.1 (C-5), 26.3 (C-6), 26.3 (C-7), 35.2 (C-8), 56.3 (C-9), 35.4 (C-10), 20.8 (C-11), 39.8 (C-12), 41.6 (C-13), 39.8 (C-14), 31.7 (C-15), 85.9 (C-16), 61.1 (C-17), 16.5 (C-18), 23.7 (C-19), 38.4 (C-20), 13.8 (C-21), 119.4 (C-22), 165.2 (C-23), 30.0 (C-24), 34.2 (C-25), 66.8 (C-26), 16.6 (C-27), 119.3 (C-28), 170.3 (C-29), 170.9 (C=O_{Ac-3}), 21.5 (CH_{3Ac-3})

Espirolactona (53c). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de condensación/lactonización usando las siguientes cantidades: acetato de hecogenina (**47**) (236.1 mg, 0.5 mmol), BF₃·Et₂O (3 mL, 24 mmol), ácido glioxílico (92 mg, 1 mmol), tiempo de reacción 4 horas, rendimiento 125.0 mg (0.2363 mmol, 47%); sólido blanco. p.f. 103.2-104.0 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.89 (s, 1 H, H-28), 4.73 (m, 1 H, H-16), 4.67 (m, 1 H, H-3), 3.58 (dd, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1 H, H-26), 3.43 (dd, *J* = 10.8, 5.8 Hz, 1 H, H-26), 2.72 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1 H, H-17), 2.01 (s, 3 H, CH_{3Ac-3}), 1.15 (s, 3 H, H-18), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-21), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, H-27), 0.92 (s, 1 H, H-19). **RMN ¹³C{¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 36.2 (C-1), 27.1 (C-2), 73.0 (C-3), 33.7 (C-4), 44.4 (C-5), 28.0 (C-6), 31.3 (C-7), 34.2 (C-8), 56.1 (C-9), 36.1 (C-10), 37.5 (C-11), 212.5 (C-12), 55.5 (C-13), 55.5 (C-14), 31.0 (C-15), 84.2 (C-16), 52.6 (C-17), 16.0 (C-18), 11.8 (C-19), 38.9 (C-20), 12.6 (C-21), 119.4 (C-22), 165.4 (C-23), 30.3 (C-24), 34.7 (C-25), 66.8 (C-26), 16.8 (C-27), 119.9 (C-28), 169.9 (C-29), 21.4 (CH_{3Ac-3}), 170.7 (C=O_{Ac-3})

Espirolactona (53d). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de condensación/lactonización usando las siguientes cantidades: acetato de rockogenina (**49**) (258.1 mg, 0.5 mmol), BF₃·Et₂O (3 mL, 24 mmol), ácido glioxílico (92 mg, 1 mmol), tiempo de reacción 4 horas, rendimiento 85.8 mg (0.149 mmol 29.9%); sólido blanco. p.f. 112.1-114.4 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-28), 4.79 (ddd, *J* = 8.9, 7.6, 6.3 Hz, 1H, H-16), 4.66 (m, 1H, H-3), 4.56 (dd, *J* = 11.1, 4.7 Hz, 1H, H-12), 3.58 (dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1H, H-26), 3.44 (dd, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 1H, H-26), 2.48 (ddd, *J* = 15.8, 6.3, 1.5 Hz, 1H, H-24), 2.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-24), 2.09 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-17), 2.02 (s, 3H, CH_{3Ac-3}), 2.00 (s, 3H, CH_{3Ac-12}), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-27), 0.95 (s, 3H, H-18), 0.84 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H, H-19, H-21). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 36.4 (C-1), 27.2 (C-2), 73.3 (C-3), 33.7 (C-4), 44.4 (C-5), 28.2 (C-6), 31.1 (C-7), 34.0 (C-8), 52.3 (C-9), 35.5 (C-10), 26.6 (C-11), 81.1 (C-12), 45.2 (C-13), 54.7 (C-14), 31.5 (C-15), 85.5 (C-16), 60.0 (C-17), 11.8 (C-18), 12.0 (C-19), 38.8 (C-20), 12.9 (C-21), 119.5 (C-22), 165.4 (C-23), 30.3 (C-24), 34.8 (C-25), 66.7 (C-26), 16.8 (C-27), 169.8 (C-28), 119.8 (C-29), 170.2 (C=O_{Ac-12}), 21.4 (CH_{3Ac-12}), 170.6 (C=O_{Ac-3}), 21.4 (CH_{3Ac-3}).

Espirolactona (53e). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de condensación/lactonización usando las siguientes cantidades: acetato de epirockogenina (**50**) (129.0 mg, 0.25 mmol), BF₃·Et₂O (1.5 mL, 12 mmol), ácido glioxílico (46 mg, 0.5 mmol), tiempo de reacción 3 horas, rendimiento 52.4 mg (0.092 mmol 36.6%); sólido blanco. p.f. 113.3-114.9 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.88 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-28), 4.94 (m, 1H, H-12), 4.76 (ddd, *J* = 9.1, 7.6, 6.3 Hz, 1H, H-16), 4.66 (tt, *J* = 11.3, 4.9 Hz, 1H, H-3), 3.57 (dd, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1H, H-26), 3.43 (dd, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 1H, H-26), 2.46 (ddd, *J* = 15.6, 6.1, 1.5 Hz, 2H, H-24), 2.08 (s, 3H, CH_{3Ac-3}), 2.00 (s, 3H, CH_{3Ac-12}), 0.98 (s, 3H, H-18), 0.93 (d, 3H, H-27), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-21), 0.82 (s, 3H, H-19). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 36.7 (C-

1), 27.4 (C-2), 73.3 (C-3), 34.0 (C-4), 44.7 (C-5), 28.4 (C-6), 31.3 (C-7), 35.0 (C-8), 49.7 (C-9), 35.3 (C-10), 26.2 (C-11), 73.4 (C-12), 44.2 (C-13), 48.2 (C-14), 31.8 (C-15), 85.1 (C-16), 53.2 (C-17), 16.7 (C-18), 11.9 (C-19), 38.2 (C-20), 13.31 (C-21), 119.62 (C-22), 165.6 (C-23), 30.3 (C-24), 34.7 (C-25), 66.7 (C-26), 16.8 (C-27), 118.7 (C-28), 170.0 (C-29), 170.8 (C=O_{Ac-3}), 21.4 (CH_{3Ac-3}), 170.5 (C=O_{Ac-12}), 21.2 (CH_{3Ac-12})

6.2.3.1 Derivados de ácido pirúvico

Espirolactona (**53f**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de condensación/lactonización usando las siguientes cantidades: acetato de tigogenina (**28**) (229.1 mg, 0.5 mmol), BF₃·Et₂O (3 mL, 24 mmol), ácido pirúvico (88 mg, 1 mmol), tiempo de reacción 4 horas, rendimiento 123.9 mg (0.2343 mmol, 47%); sólido blanco. p.f. 191.3–192.2 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.76 (ddd, *J* = 8.9, 7.6, 6.3 Hz, 1 H, H-16), 4.66 (s, 1 H, H-3), 3.53 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1 H, H-26), 3.38 (dd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 1 H, H-26), 2.46 (pent, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H-20), 2.28 (qd, *J* = 13.8, 7.6 Hz, 2 H, H-24), 2.00 (s, 3 H, CH_{3Ac-3}), 1.95 (dd, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 1 H, H-17), 1.85 (s, 3 H, H-30), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-27), 0.88 (s, 3 H, H-18), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-21), 0.82 (s, 3 H, H-19). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 36.6 (C-1), 27.4 (C-2), 73.5 (C-3), 33.9 (C-4), 44.5 (C-5), 28.3 (C-6), 32.0 (C-7), 35.1 (C-8), 53.9 (C-9), 35.5 (C-10), 20.9 (C-11), 39.6 (C-12), 41.4 (C-13), 56.2 (C-14), 31.7 (C-15), 85.6 (C-16), 61.0 (C-17), 16.5 (C-18), 12.2 (C-19), 38.1 (C-20), 13.8, (C-21), 118.7 (C-22), 155.6 (C-23), 29.6 (C-24), 35.0 (C-25), 66.9 (C-26), 17.2 (C-27), 128.6 (C-28), 171.5 (C-29), 9.1 (C-30), 21.4 (CH_{3Ac-3}), 170.7 (C=O_{Ac-3}).

Espirolactona (**53g**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de condensación/lactonización usando las siguientes cantidades: acetato de sarsasapogenina (**46**) (229.1 mg, 0.5 mmol), BF₃·Et₂O (3 mL, 24 mmol), ácido glioxílico (92 mg, 1 mmol), tiempo de reacción 4.5 horas, rendimiento 117.6 mg (0.222 mmol, 44.5%); sólido blanco. p.f. 219.9–221.3 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 5.00 (p, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-3), 4.70 (ddd, *J* = 8.9, 7.5, 6.0 Hz, 1H, H-16), 3.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-26), 2.56 (m, 1H, H-24), 2.41 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-21), 1.98 (s, 3H, CH_{3Ac-3}), 1.81 (s, 3H, H-30), 0.94 – 0.90 (m, 6H, H-19, H-21), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H-18, H-27). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 30.7 (C-1), 24.9 (C-2), 70.6 (C-3), 39.6 (C-4), 37.1 (C-5), 26.3 (C-6), 26.3 (C-7), 35.3 (C-8), 56.4 (C-9), 35.0 (C-10), 20.8 (C-11), 39.8 (C-12), 41.4 (C-13), 39.9 (C-14), 31.7 (C-15), 85.4 (C-16), 61.1 (C-17), 13.8 (C-18), 23.7 (C-19), 38.2 (C-20), 17.4 (C-21), 118.8 (C-22), 155.3 (C-23), 29.7 (C-24), 34.9 (C-25), 67.0 (C-26), 16.4 (C-27), 128.6 (C-28), 171.7 (C-29), 9.2 (C-30), 170.7 (C=O_{Ac-3}), 21.5 (CH_{3Ac-3}).

Espirolactona (**53h**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de condensación/lactonización usando las siguientes cantidades: acetato de hecogenina (**47**) (236.1 mg, 0.5 mmol), BF₃·Et₂O (3 mL, 24 mmol), ácido glioxílico (92 mg, 1 mmol), tiempo de reacción 4 horas, rendimiento 171.4 mg (0.3158 mmol, 63%); sólido blanco. p.f. 138.8–139.7 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.76–4.59 (m, 2 H, H-3, H-16), 3.55 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1 H, H-26), 3.40 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, H-26), 2.71 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1 H, H-17), 2.01 (s, 3 H, CH_{3Ac-3}), 1.86 (s, 3 H, H-30), 1.16 (s, 3 H, H-18), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, H-21), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, H-27), 0.91 (s, 3 H, H-19). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 36.2 (C-1), 27.1 (C-2), 73.0 (C-3), 33.7 (C-4), 44.4 (C-5), 28.0 (C-6), 31.3 (C-7), 34.2 (C-8), 56.1 (C-9), 36.0 (C-10), 37.5 (C-11), 212.4 (C-12), 55.5 (C-13), 55.5 (C-14), 31.0 (C-15), 83.8 (C-16), 52.5 (C-17), 16.0 (C-18), 11.8 (C-19), 38.9 (C-20), 13.8 (C-21), 118.7 (C-22), 155.6 (C-23), 29.6 (C-24), 35.0 (C-25), 66.9 (C-26), 17.1 (C-27), 128.9 (C-28), 171.3 (C-29), 9.2 (C-30), 21.4 (CH_{3Ac-3}), 170.6 (C=O_{Ac-3}).

Espirolactona (**53i**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de condensación/lactonización usando las siguientes cantidades: acetato de rockogenina (**49**) (129.0 mg, 0.25 mmol), BF₃·Et₂O (1.5 mL, 12 mmol), ácido glioxílico (46 mg, 0.5 mmol), tiempo de reacción 3 horas, rendimiento 81.1 mg (0.138 mmol, 55.3%); sólido blanco. p.f. 113.3–114.9 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.78 (ddd, *J* = 8.8, 7.6, 6.3 Hz, 1H, H-16), 4.67 (dq, *J* = 11.2, 5.4, 4.8 Hz, 1H, H-3), 4.58 (dd, *J* = 11.1, 4.7 Hz, 1H,

H-12), 3.57 (dd, $J = 11.1, 4.3$ Hz, 1H, H-26), 3.41 (dd, $J = 11.1, 5.8$ Hz, 1H, H-26), 2.36 (dd, $J = 13.8, 7.5$ Hz, 1H, H-24), 2.27 (dd, $J = 13.9, 7.7$ Hz, 1H, H-24), 2.02 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, CH_{3Ac-12}), 2.01 (s, 3H, CH_{3Ac-3}), 1.87 (s, 3H, H-30), 0.98 (s, 3H, H-18), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-27), 0.84 (s, 3H, H-19), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-21). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 36.5 (C-1), 27.2 (C-2), 73.3 (C-3), 33.8 (C-4), 44.5 (C-5), 28.2 (C-6), 31.2 (C-7), 34.0 (C-8), 52.5 (C-9), 35.6 (C-10), 26.7 (C-11), 81.3 (C-12), 45.3 (C-13), 54.7 (C-14), 31.5 (C-15), 85.2 (C-16), 60.0 (C-17), 11.8 (C-18), 12.1 (C-19), 38.7 (C-20), 13.1 (C-21), 118.7 (C-22), 155.3 (C-23), 29.7 (C-24), 35.1 (C-25), 67.1 (C-26), 17.2 (C-27), 128.9 (C-28), 171.3 (C-29), 9.2 (C-30), 170.6 (C=O_{Ac-3}), 21.4 (CH_{3Ac-3}), 170.2 (C=O_{Ac-12}), 21.4 (CH_{3Ac-12}).

Espiro lactona (**53j**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de condensación/lactonización usando las siguientes cantidades: acetato de epirockogenina (**50**) (258.1 mg, 0.5 mmol), BF₃·Et₂O (1.5 mL, 12 mmol), ácido glioxílico (46 mg, 0.5 mmol), tiempo de reacción 3 horas, rendimiento 102.5 mg (0.175 mmol, 69%); sólido blanco. p.f. 253.1-253.9 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.96 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-12), 4.74 (q, 1H, H-16), 4.65 (hept, $J = 10.9, 5.5, 4.9$ Hz, 1H, H-3), 3.54 (dd, $J = 11.1, 4.3$ Hz, 1H, H-26), 3.38 (dd, $J = 11.1, 5.7$ Hz, 1H, H-26), 2.32 (dd, $J = 13.8, 7.4$ Hz, 1H, H-24), 2.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-24), 2.08 (s, 3H, CH_{3Ac-12}), 2.00 (s, 3H, CH_{3Ac-3}), 1.85 (s, 3H, H-30), 1.63 (m, 1H, H-25), 0.96 (s, 3H, H-18), 0.93 (dd, $J = 6.8, 1.0$ Hz, 3H, H-27), 0.81 (s, 3H, H-19), 0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 36.6 (C-1), 27.3 (C-2), 73.3 (C-3), 33.8 (C-4), 44.5 (C-5), 28.2 (C-6), 31.2 (C-7), 35.1 (C-8), 49.4 (C-9), 35.1 (C-10), 26.0 (C-11), 73.5 (C-12), 44.1 (C-13), 48.0 (C-14), 31.6 (C-15), 84.8 (C-16), 53.1 (C-17), 16.7 (C-18), 12.0 (C-19), 38.1 (C-20), 13.4 (C-21), 118.6 (C-22), 155.3 (C-23), 29.6 (C-24), 34.9 (C-25), 66.9 (C-26), 17.1 (C-27), 128.8 (C-28), 171.3 (C-29), 9.2 (C-30), 170.6 (C=O_{Ac-3}), 31.4 (CH_{3Ac-3}), 170.3 (C=O_{Ac-12}), 21.1 (CH_{3Ac-12}).

6.2.4. Metodología general para la reacción de hidrólisis de los compuestos 54a-j

A una disolución de la espirolactona (0.2 mmol) en metanol (10 mL) se le agregó K₂CO₃ (50 mg), y el curso de la reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina cada 15 min hasta su término (4h). Una vez terminada la reacción, la mezcla se aciduló con HCl (10 mL 10% v/v), se agregó AcOEt (30 mL); la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 15 mL). Se juntaron las fases orgánicas que se lavaron con HCl (3 x 10 mL 10%), agua (5 x 12 mL) y con disolución saturada de NaCl (12 mL). Finalmente, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó. El producto fue purificado por cromatografía en columna empaca con gel de sílice (10 g) que se eluyó con una mezcla hexano:AcOEt (2:1).

6.2.4.1 Derivados de ácido glioxílico

Espiro lactona (**54a**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53a**) (51 mg, 0.1 mmol), K₂CO₃ (25 mg, 3.4 mmol), tiempo de reacción 2 horas, rendimiento 21.2 mg (0.0448 mmol, 44.8%); Sólido blanco. p.f. 191.4-192.7 °C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.63 (ddd, $J = 8.7, 7.6, 5.9$ Hz, 1H, H-16), 4.02 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H, H-26 α), 3.59 (tt, $J = 11.0, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 3.38 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-26 β), 2.72 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H-28 α), 2.58 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H-28 β), 2.51 (dd, $J = 13.5, 8.2$ Hz, 1H, H-24 α), 2.37 (ddt, $J = 20.2, 8.2, 6.8$ Hz, 2H, H-25, H-20), 1.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-24 β), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-27), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-21), 0.82 (6H, H-18, H-19). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 37.1 (C-1), 31.6 (C-2), 71.1 (C-3), 38.3 (C-4), 44.7 (C-5), 28.7 (C-6), 32.3 (C-7), 35.1 (C-8), 54.1 (C-9), 35.7 (C-10), 21.0 (C-11), 39.7 (C-12), 41.6 (C-13), 56.1 (C-14), 31.8 (C-15), 83.8 (C-16), 61.8 (C-17), 16.1 (C-18), 12.3 (C-19),

36.7 (C-20), 16.2 (C-21), 122.2 (C-22), 89.2 (C-23), 39.0 (C-24), 34.2 (C-25), 75.2 (C-26), 17.4 (C-27), 42.4 (C-28), 174.7 (C-29).

Espirolactona (**55a**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53a**) (51 mg, 0.1 mmol), K_2CO_3 (25 mg, 3.4 mmol), tiempo de reacción 2 horas, rendimiento 15.9 mg (0.0336 mmol, 36.6%); Sólido blanco. p.f. 205.5-206.6 °C. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 5.89 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-28), 4.79 (ddd, $J = 8.9, 7.6, 6.3$ Hz, 1H, H-16), 3.69 – 3.59 (m, 1H, H-3), 3.57 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H, H-26), 3.44 (dd, $J = 11.0, 5.7$ Hz, 1H, H-26), 2.47 (m, H, H-24), 2.15 (ddd, $J = 15.7, 7.9, 1.6$ Hz, 1H, H-24), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-27), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 0.88 (s, 3H, H-18), 0.82 (s, 3H, H-19). **RMN ^{13}C { 1H } (100.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 37.1 (C-1), 31.6 (C-2), 71.2 (C-3), 38.5 (C-4), 44.7 (C-5), 28.6 (C-6), 32.3 (C-7), 34.9 (C-8), 54.1 (C-9), 35.7 (C-10), 21.1 (C-11), 39.8 (C-12), 41.5 (C-13), 56.3 (C-14), 31.9 (C-15), 86.0 (C-16), 61.1 (C-17), 16.6 (C-18), 12.3 (C-19), 38.3 (C-20), 13.8 (C-21), 119.8 (C-22), 165.9 (C-23), 30.3 (C-24), 35.0 (C-25), 66.7 (C-26), 16.9 (C-27), 119.7 (C-28) 170.2 (C-29).

Espirolactona (**54b**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53b**) (98 mg, 0.19 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 6.8 mmol), tiempo de reacción 3 horas, rendimiento 28.5mg (0.055 mmol, 29.1%); Sólido blanco. p.f. 194.4-195.6 °C. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 5.06 (p, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-3), 4.64 (ddd, $J = 8.7, 7.6, 5.6$ Hz, 1H, H-16), 4.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-26 α), 3.35 (dd, $J = 9.2, 8.4$ Hz, 1H, H-26 β), 2.65 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H-28 α), 2.55 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H-28 β), 2.49 – 2.42 (m, 1H, H-20), 2.34 (dddd, $J = 13.7, 10.7, 7.9, 5.4$ Hz, 1H, H-25), 2.08 (dd, $J = 13.3, 7.0$ Hz, 1H, H-24 α), 2.04 (s, 1H, CH_{3Ac-3}), 1.65 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-5), 1.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-24 β), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-27), 0.98 (s, 3H, H-19), 0.85 (s, 1H, H-18). **RMN ^{13}C { 1H } (100.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 30.7 (C-1), 25.1 (C-2), 70.7 (C-3), 30.9 (C-4), 37.4 (C-5), 26.5 (C-6), 26.5 (C-7), 35.4 (C-8), 56.4 (C-9), 35.1 (C-10), 20.9 (C-11), 39.7 (C-12), 41.7 (C-13), 39.8 (C-14), 31.7 (C-15), 83.9 (C-16), 62.0 (C-17), 16.4 (C-18), 23.7 (C-19), 35.7 (C-20), 16.4 (C-21), 122.3 (C-22), 89.4 (C-23), 39.6 (C-24), 33.5 (C-25), 75.5 (C-26), 16.6 (C-27), 42.1 (C-28), 174.8 (C-29), 170.8 (C=O $_{Ac-3}$), 21.5 (CH_{3Ac-3}).

Espirolactona (**55b**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53b**) (98 mg, 0.19 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 6.8 mmol), tiempo de reacción 3 horas, rendimiento 19.5 mg (0.041 mmol, 21.7%); Sólido blanco. p.f. 110.2-111.5 °C. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 4.64 (ddd, $J = 8.8, 7.7, 5.8$ Hz, 1H, H-16), 4.11 (m, 1H, H-3), 4.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-26 α), 3.35 (dd, $J = 9.2, 8.4$ Hz, 1H, H-26 β), 2.60 (dd, 2H, H-28), 2.46 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-20), 2.35 (ddq, $J = 10.6, 9.0, 6.8$ Hz, 1H, H-25), 2.08 (dd, $J = 13.3, 7.0$ Hz, 1H, H-24 α), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-21), 1.11 (ddt, $J = 13.4, 4.2, 2.2$ Hz, 1H, H-24 β), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-27), 0.98 (s, 3H, H-19), 0.85 (s, 3H, H-18). **RMN ^{13}C { 1H } (100.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 30.1 (C-1), 28.0 (C-2), 67.0 (C-3), 33.7 (C-4), 35.2 (C-5), 26.6 (C-6), 26.6 (C-7), 36.4 (C-8), 56.5 (C-9), 35.4 (C-10), 20.9 (C-11), 39.8 (C-12), 41.8 (C-13), 39.6 (C-14), 31.8 (C-15), 83.8 (C-16), 62.0 (C-17), 16.5 (C-18), 24.0 (C-19), 35.6 (C-20), 16.4 (C-21), 122.3 (C-22), 89.4 (C-23), 39.8 (C-24), 33.5 (C-25), 75.4 (C-26), 16.8 (C-27), 42.1 (C-28), 174.9 (C-29).

Espirolactona (**54c**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53c**) (100.5 mg, 0.19 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 6.8 mmol), tiempo de reacción 3 horas, rendimiento 29.0 mg (0.059 mmol, 31%); Sólido blanco. p.f. 230.0-231.6°C. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 4.58 (ddd, $J = 8.7, 7.5, 5.4$ Hz, 1H, H-16), 3.99 (dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 1H, H-26 α), 3.59 (tt, $J = 11.1, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 3.37 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-26 β), 2.70 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H-28 α), 2.59 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H-28 β), 2.42 (m, 1H, H-24 α), 1.51 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H, H-24 β), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-21), 1.11 (s, 3H, H-18), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-27), 0.89 (s, 3H, H-19). **RMN ^{13}C**

$\{^1\text{H}\}$ (100.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 36.4 (C-1), 31.1 (C-2), 70.8 (C-3), 37.7 (C-4), 44.5 (C-5), 28.2 (C-6), 31.4 (C-7), 34.2 (C-8), 55.3 (C-9), 36.1 (C-10), 37.6 (C-11), 212.8 (C-12), 55.6 (C-13), 55.7 (C-14), 30.9 (C-15), 82.1 (C-16), 53.3 (C-17), 15.7 (C-18), 11.9 (C-19), 37.3 (C-20), 14.8 (C-21), 121.7 (C-22) 88.8 (C-23), 39.1 (C-24), 34.3 (C-25), 75.2 (C-26), 17.4 (C-27) 42.3 (C-28), 174.3 (C-29).

Espirolactona (**55c**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53c**) (100.5 mg, 0.19 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 6.8 mmol), tiempo de reacción 3 horas, rendimiento 49.2 mg (0.101 mmol, 53%); Sólido blanco. p.f. 220.0-221.5°C. **$\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 5.90 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-28), 4.73 (ddd, $J = 9.0, 7.3, 5.7$ Hz, 1H, H-16), 3.61 (m, 1H, H-3), 3.60 (m, 1H, H-26), 3.42 (dd, $J = 10.8, 5.8$ Hz, 1H, H-26), 2.72 (dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 2.46 (m, 1H, H-24), 2.10 (m, 1H, H-24), 1.16 (s, 3H, H-18), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-27), 0.90 (s, 3H, H-19). **$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (100.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 36.4 (C-1), 31.1 (C-2), 70.8 (C-3), 37.7 (C-4), 44.5 (C-5), 28.1 (C-6), 31.4 (C-7), 34.2 (C-8), 55.3 (C-9), 36.1 (C-10), 37.6 (C-11), 212.7 (C-12), 55.8 (C-13), 55.5 (C-14), 31.1 (C-15), 84.2 (C-16), 52.6 (C-17), 16.0 (C-18), 11.9 (C-19), 38.8 (C-20), 12.6 (C-21), 119.4 (C-22), 165.4 (C-23), 30.3 (C-24), 34.7 (C-25), 66.7 (C-26), 16.8 (C-27), 119.8 (C-28), 169.8 (C-29).

Espirolactona (**54d**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53d**) (99.4 mg, 0.17 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 6.8 mmol), tiempo de reacción 3 horas, rendimiento 33.1 mg (0.062 mmol, 35.7%); Sólido blanco. p.f.(descomposición): 227.3.0-228.5°C. **$\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 4.63 (m, 1H, H-16), 4.52 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H, H-12), 4.03 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H, H-26 α), 3.58 (tt, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 3.37 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-26 β), 2.70 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H-28 α), 2.58 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H-28 β), 2.49 (dd, $J = 13.5, 8.3$ Hz, 1H, H-24 α), 2.42 (m, 1H, H-24 β), 2.04 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ac-12}}$), 1.51 (m, 1H, H-24b), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-27), 0.90 (s, 3H, H-18), 0.82 (s, 3H, H-19). **$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (100.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 36.9 (C-1), 31.8 (C-2), 70.9 (C-3), 38.0 (C-4), 44.6 (C-5), 28.5 (C-6), 31.4 (C-7), 34.1 (C-8), 52.6 (C-9), 35.7 (C-10), 26.8 (C-11), 81.4 (C-12), 45.4 (C-13), 54.7 (C-14), 31.2 (C-15), 83.4 (C-16), 60.9 (C-17), 11.5 (C-18), 12.1 (C-19), 37.3 (C-20), 15.2 (C-21), 122.0 (C-22), 89.0 (C-23), 39.1 (C-24), 34.2 (C-25), 75.2 (C-26), 17.4 (C-27), 42.3 (C-28), 174.5 (C-29), 170.5 (C=O Ac-12), 21.5 ($\text{CH}_{3\text{Ac-12}}$).

Espirolactona (**55d**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53d**) (99.4 mg, 0.17 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 6.8 mmol), tiempo de reacción 3 horas, rendimiento 44.3 mg (0.083 mmol, 47.7%); Sólido blanco. p.f.(descomposición): 221.0-222.4°C. **$\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 5.90 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-28), 4.80 (ddd, $J = 8.8, 7.5, 6.4$ Hz, 1H, H-16), 4.57 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H, H-12), 3.61 (dd, $J = 5.6, 3.4$ Hz, 1H, H-3), 3.58 (m, 1H, H-26), 3.45 (dd, $J = 10.9, 5.8$ Hz, 1H, H-26), 2.49 (ddd, $J = 15.8, 6.3, 1.5$ Hz, 1H, H-24), 2.17 (td, $J = 7.2, 6.3, 1.5$ Hz, 1H, H-24), 2.03 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ac-12}}$), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-27), 0.97 (s, 3H, H-18), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 0.83 (s, 3H, H-19). **$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (100.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 36.9 (C-1), 31.8 (C-2), 70.9 (C-3), 38.0 (C-4), 44.6 (C-5) 28.5 (C-6), 31.3 (C-7), 34.1 (C-8), 52.6 (C-9), 35.8 (C-10), 26.9 (C-11), 81.3 (C-12), 45.4 (C-13), 54.8 (C-14), 31.4 (C-15), 85.5 (C-16), 60.1 (C-17), 11.8 (C-18), 12.1 (C-19), 38.8 (C-20), 12.9 (C-21), 119.7 (C-22), 165.6 (C-23), 30.3 (C-24), 35.0 (C-25), 66.8 (C-26), 16.8 (C-27), 119.9 (C-28), 170.0 (C-29), 170.4 (C=O Ac-12), 21.5 ($\text{CH}_{3\text{Ac-12}}$).

Espirolactona (**54e**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53e**) (51.0 mg, 0.089 mmol), K_2CO_3 (25 mg, 3.4 mmol), tiempo de reacción 2 horas, rendimiento 17.5 mg (0.033 mmol, 37%); Sólido blanco. p.f: 93.7-94.3°C. **$\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 4.96 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-16), 4.61 (ddd, $J = 9.0, 7.7, 5.9$ Hz, 1H, H-12), 4.01 (dd, $J = 8.6, 6.9$ Hz, 1H, H-26 α), 3.59 (tt, $J = 11.3, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 3.37 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-26 β), 2.71 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H-28 α), 2.58 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H-28 β), 2.07 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ac-12}}$), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H,

H-21), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-27), 0.90 (s, 3H, H-18), 0.81 (s, 3H, H-19). **RMN ^{13}C { ^1H } (100.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 36.8 (C-1), 31.8 (C-2), 71.1 (C-3), 38.0 (C-4), 44.7 (C-5), 28.4 (C-6), 31.3 (C-7), 35.0 (C-8), 49.4 (C-9), 35.1 (C-10), 26.0 (C-11), 73.5 (C-12), 44.1 (C-13), 48.1 (C-14), 31.1 (C-15), 83.0 (C-16), 53.9 (C-17), 16.3 (C-18), 12.1 (C-19), 36.7 (C-20), 15.7 (C-21), 121.8 (C-22), 88.9 (C-23), 42.4 (C-24), 34.3 (C-25), 75.4 (C-26), 17.4 (C-27), 42.4 (C-28), 174.4 (C-29), 170.3 (C=O_{Ac-12}), 21.2 (CH_{3Ac-12})

Espirolactona (**55e**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53e**) (51.0 mg, 0.089 mmol), K₂CO₃ (25 mg, 3.4 mmol), tiempo de reacción 2 horas, rendimiento 23.7 mg (44.7 mmol, 50.1%); sólido blanco. p.f. 162.0-163.5°C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 5.89 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-28), 4.98 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-12), 4.77 (ddd, $J = 9.2, 7.6, 6.3$ Hz, 1H, H-16), 3.61 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-3), 3.58 (dd, $J = 11.0, 4.8$ Hz, H, H-26), 3.44 (dd, $J = 10.8, 5.8$ Hz, 1H, H-26), 2.47 (ddd, $J = 15.8, 6.4, 1.6$ Hz, 1H, H-24), 2.14 (td, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, H-24), , 2.09 (s, 3H, CH_{3Ac-12}), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-27), 0.96 (s, 3H, H-18), 0.86 (s, 3H, H-19), 0.81 (s, 3H, H-21). **RMN ^{13}C { ^1H } (100.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 38.03 (C-1), 31.2 (C-2), 71.1 (C-3), 36.8 (C-4), 44.8 (C-5), 28.4 (C-6), 31.3 (C-7), 34.9 (C-8), 49.6 (C-9), 35.1 (C-10), 26.1 (C-11), 73.6 (C-12), 44.1 (C-13), 48.2 (C-14), 31.8 (C-15), 85.3 (C-16), 53.3 (C-17), 16.7 (C-18), 12.1 (C-19), 38.3 (C-20), 13.3 (C-21), 119.5 (C-22), 165.4 (C-23), 30.4 (C-24), 34.9 (C-25), 66.8 (C-26), 16.8 (C-27), 119.8 (C-28), 169.8 (C-29), 170.3 (C=O_{Ac-12}), 21.2 (CH_{3Ac-12}).

6.2.4.2 Derivados de ácido pirúvico

Espirolactona (**54f**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53f**) (46.4 mg, 0.88 mmol), K₂CO₃ (25 mg, 3.4 mmol), tiempo de reacción 2 horas, rendimiento 35.6 mg (0.073 mmol, 83.1%); sólido blanco. p.f (descomposición): 212.7- 213.2°C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 4.77 (ddd, $J = 8.9, 7.6, 6.3$ Hz, 1H, H-16), 3.59 (dt, $J = 11.2, 4.9$ Hz, 1H, H-3), 3.54 (dd, $J = 11.1, 4.3$ Hz, 1H, H-26), 3.39 (dd, $J = 11.2, 5.6$ Hz, 1H, H-26), 2.29 (qd, $J = 13.7, 7.7$ Hz, 2H, H-24), 1.85 (s, 3H, H-30), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-27), 0.88 (s, 3H, H-18), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 0.81 (s, 3H, H-19). **RMN ^{13}C { ^1H } (100.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 37.0 (C-1), 31.5 (C-2), 71.1 (C-3), 38.3 (C-4), 44.7(C-5), 28.6 (C-6), 32.2 (C-7), 35.0 (C-8), 54.1 (C-9), 35.7 (C-10), 21.1 (C-11), 39.8 (C-12), 41.5 (C-13), 56.3 (C-14), 31.9 (C-15), 85.6 (C-16), 61.0 (C-17), 16.7 (C-18), 12.3 (C-19), 38.1 (C-20), 13.8 (C-21), 118.9 (C-22). 155.8 (C-23), 29.6 (C-24), 35.1 (C-25), 66.9 (C-26), 17.5 (C-27), 128.8 (C-28), 171.7 (C-29), 9.1 (C-30).

Espirolactona (**54g**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53g**) (96.2 mg, 0.18 mmol), K₂CO₃ (50 mg, 6.8 mmol), tiempo de reacción 2 horas, rendimiento 56.7 mg (0.116 mmol, 63.7%); sólido blanco. p.f: 159.0-161.0°C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 4.75 (m, 1H, H-16), 4.10 (q, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-3), 3.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, H-26), 2.54 (p, $J = 5.6, 5.0$ Hz, 1H, H-24), 2.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-24), 1.85 (s, 3H, H-30), 0.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H, H-27), 0.96 (s, 3H, H-18), 0.88 (d, 3H, H-21), 0.86 (s, 3H, H-19). **RMN ^{13}C { ^1H } (100.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 29.9 (C-1), 27.7 (C-2), 66.9 (C-3), 33.4 (C-4), 36.4 (C-5), 26.4 (C-6), 26.4 (C-7), 35.2 (C-8), 56.4 (C-9), 35.2 (C-10), 20.8 (C-11), 39.9 (C-12), 41.4 (C-13), 39. (C-14), 31.7 (C-15), 85.4 (C-16), 61.1 (C-17), 16.4 (C-18), 23.7 (C-19), 38.2 (C-20), 13.8 (C-21), 118.9 (C-22), 155.4 (C-23), 29.7 (C-24), 34.9 (C-25), 67.0 (C-26), 17.4 (C-27), 128.5 (C-28), 171.7 (C-29), 9.1 C-30).

Espirolactona (**54h**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53h**) (99.8 mg, 0.18 mmol), K₂CO₃ (50 mg, 6.8 mmol), tiempo de reacción 4 horas, rendimiento 82.1 mg (0.164 mmol, 89.1%); sólido blanco. p.f. (descomposición): 239.2-240.5°C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 4.70 (m, 1H, H-16), 3.60 (dt, $J = 10.2, 4.9$ Hz, 1H, H-3),

3.54 (dd, $J = 10.9, 4.3$ Hz, 1H, H-26), 3.38 (dd, $J = 11.0, 5.9$ Hz, 1H, H-26), 2.31 (m, 1H, H-24), 2.23 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 1H, H-24), 1.85 (s, 3H, 30), 1.16 (s, 3H, H-18), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-27), 0.89 (s, 3H, H-19). **RMN ^{13}C { ^1H } (100.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 36.4 (C-1), 31.1 (C-2), 70.8 (C-3), 37.7 (C-4), 44.5 (C-5), 28.1 (C-6), 31.4 (C-7), 34.2 (C-8), 55.3 (C-9), 36.0 (C-10), 37.6 (C-11), 212.7 (C-12), 55.6 (C-13), 55.5 (C-14), 31.0 (C-15), 83.8 (C-16), 52.4 (C-17), 16.0 (C-18), 11.9 (C-19), 38.6 (C-20), 12.7 (C-21), 118.6 (C-22), 155.2 (C-23), 29.6 (C-24), 35.0 (C-25), 67.0 (C-26), 17.1 (C-27), 128.9 (C-28), 171.4 (C-29), 9.2 (C-30).

Espirolactona (**54i**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53i**) (54 mg, 0.1 mmol), K_2CO_3 (25 mg, 3.4 mmol), tiempo de reacción 2 horas, rendimiento 35.9 mg (65.9 mmol, 71%); sólido blanco. p.f: 190.5-191.8°C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 4.76 (ddd, $J = 9.0, 7.5, 6.3$ Hz, 1H, H-17), 4.55 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H, H-12), 3.57 (m, 1H, H-3), 3.55 (s, 1H, H-26), 3.39 (dd, $J = 11.1, 5.8$ Hz, 1H, H-26), 2.01 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ac-12}}$), 1.85 (s, 3H, H-30), 0.96 (s, 3H, H-19), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-27), 0.81 (s, 3H, H-18), 0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-21). **RMN ^{13}C { ^1H } (100.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 36.8 (C-1), 28.4 (C-2), 70.9 (C-3), 35.7 (C-4), 44.6 (C-5), 31.4 (C-6), 31.7 (C-7), 33.8 (C-8), 52.5 (C-9), 37.9 (C-10), 26.8 (C-11), 81.2 (C-12), 45.4 (C-13), 54.7 (C-14), 31.0 (C-15), 85.0 (C-16), 60.0 (C-17), 12.0 (C-18), 12.3 (C-19), 38.5 (C-20), 13.2 (C-21), 118.8 (C-22), 155.4 (C-23), 29.7 (C-24), 35.0 (C-25), 66.9 (C-26), 17.0 (C-27), 129.0 (C-28), 171.3 (C-29), 9.1 (C-30).

Espirolactona (**54j**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de hidrólisis usando las siguientes cantidades: espirolactona (**53j**) (59 mg, 0.101 mmol), K_2CO_3 (25 mg, 3.4 mmol), tiempo de reacción 2 horas, rendimiento 50.4 mg (0.092 mmol, 90.8%); sólido blanco. p.f. 234.6-236.2°C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 4.95 (m, 1H, H-12), 4.73 (ddd, $J = 9.0, 7.6, 6.4$ Hz, 1H, H-16), 3.57 (m, 1H, H-3), 3.51 (m, 1H, H-26), 3.37 (dd, $J = 11.1, 5.8$ Hz, 1H, H-26), 2.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-24), 2.22 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H, H-24), 2.06 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ac-12}}$), 1.84 (s, 3H, H-30), 0.95 (s, 3H, H-18), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-27), 0.79 (s, 3H, H-19), 0.77 (d, 3H, H-21). **RMN ^{13}C { ^1H } (100.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 36.8 (C-1), 28.4 (C-2), 71.0 (C-3), 38.0 (C-4), 44.6 (C-5), 31.3 (C-6), 31.2 (C-7), 35.1 (C-8), 49.5 (C-9), 35.1 (C-10), 26.1 (C-11), 73.6 (C-12), 44.1 (C-13), 48.1 (C-14), 31.7 (C-15), 84.8 (C-16), 53.1 (C-17), 16.7 (C-18), 12.0 (C-19), 38.1 (C-20), 13.4 (C-21), 118.6 (C-22), 155.3 (C-23), 29.6 (C-24), 34.9 (C-25), 66.9 (C-26), 17.1 (C-27), 128.8 (C-28), 171.4 (C-29), 9.2 (C-30), 170.3 (C=O_{Ac-12}), 21.2 ($\text{CH}_{3\text{Ac-12}}$).

6.2.5 Metodología general de la oxidación con reactivo de Jones (RJ)

A un sólido homogéneo formado por la adición del reactivo de Jones (3 mL) a gel de sílice (6 g) (RJ), se le añadió CH_2Cl_2 (15 mL), AcOEt (15 mL) y la mezcla se agitó por 5 minutos. Posteriormente, se le añadió el acetato de SE (1 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas. Transcurrido el tiempo se adicionó RJ (1 eq.). Después de la segunda adición (7 horas de reacción) la reacción se terminó añadiendo *i*-PrOH (8 mL). Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró por una columna de gel de sílice (8 g) que se eluyó con AcOEt ; el disolvente orgánico se evaporó. El producto fue purificado por cromatografía en columna empacada con gel de sílice (10 g) que se eluyó con una mezcla hexano: AcOEt (4:1).

Ácido sapogenónico (**56a**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de oxidación con RJ usando las siguientes cantidades: acetato de tigogenina (**28**) (229.0 mg, 0.5 mmol), reactivo de Jones (1.5 mL), gel de sílice (3 g), tiempo de reacción 4.5 horas, rendimiento 160.8 mg (0.329 mmol, 65%); Sólido blanco. p.f.153.5-154.6°C. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 4.67 (dddd, 1H, H-3), 2.59 (m, 1H, H-17), 2.59 (m, 1H, H-20), 2.76 (ddd, 1H, H-23), 2.65 (ddd, 1H, H-23), 2.52 (m, 1H, H-25), 2.01 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ac-3}}$), 0.75 (s, 3H, H-18), 0.83 (s, 3H, H-19), 1.02 (d, 3H, H-21), 1.22 (d, 3H, H-27). **RMN ^{13}C { ^1H } (100.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 36.4 (C-1), 27.3 (C-2), 73.5 (C-3), 33.8 (C-4), 44.5 (C-5), 28.2 (C-6), 31.9 (C-7), 34.4

(C-8), 53.8 (C-9), 35.5 (C-10), 20.6 (C-11), 38.7 (C-12), 42.0 (C-13), 51.0 (C-14), 37.3 (C-15), 218.4 (C-16), 66.4 (C-17), 13.1 (C-18), 12.1 (C-19), 43.3 (C-20), 15.3 (C-21), 212.9 (C-22), 39.8 (C-23), 27.0 (C-24), 38.6 (C-25), 181.7 (C-26), 17.3 (C-27), 170.7 (C=O_{Ac-3}), 21.4 (CH_{3Ac-3}).

Ácido sapogenónico (**56b**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de oxidación con RJ usando las siguientes cantidades: acetato de sarsasapogenina (**46**) (358.3 mg, 1 mmol), reactivo de Jones (3 mL), gel de sílice (6 g), tiempo de reacción 4.5 horas, rendimiento 224.8 mg (0.460 mmol, 46%); Sólido blanco. p.f. 94.2-95.5°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.02 (m, 1H, H-3), 2.61 (m, 1H, H-17), 2.61 (m, 1H, H-20), 2.82 (dd, 1H, H-23), 2.64 (dd, 1H, H-23), 2.55 (m, 1H, H-25), 2.05 (s, 3H, CH_{3Ac-3}), 0.76 (s, 3H, H-18), 0.99 (s, 3H, H-19), 1.03 (d, 3H, H-21), 1.22 (d, 3H, H-27). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 30.5 (C-1), 24.9 (C-2), 70.5 (C-3), 30.4 (C-4), 37.1 (C-5), 26.2 (C-6), 26.2 (C-7), 34.6 (C-8), 39.7 (C-9), 35.0 (C-10), 20.5 (C-11), 39.0 (C-12), 42.1 (C-13), 51.1 (C-14), 37.2 (C-15), 218.3 (C-16), 66.4 (C-17), 13.1 (C-18), 23.7 (C-19), 43.3 (C-20), 15.2 (C-21), 213.1 (C-22), 39.3 (C-23), 27.0 (C-24), 38.3 (C-25), 181.8 (C-26), 16.9 (C-27), 170.8 (C=O_{Ac-3}), 21.5 (CH_{3Ac-3}).

Ácido sapogenónico (**56c**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de oxidación con RJ usando las siguientes cantidades: acetato de hecogenina (**47**) (472.3 mg, 1 mmol), reactivo de Jones (3 mL), gel de sílice (6 g), tiempo de reacción 4.5 horas, rendimiento 125.4 mg (0.249 mmol, 24.9%); Sólido blanco. p.f. 200.1-202.2°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.68 (dddd, 1H, H-3), 3.31 (d, 1H, H-17), 2.48 (m, 1H, H-20), 2.68 (m, 1H, H-23), 2.68 (m, 1H, H-23), 2.53 (m, 1H, H-25), 2.01 (s, 3H, CH_{3Ac-3}), 1.09 (s, 3H, H-18), 0.94 (s, 3H, H-19), 1.03 (d, 3H, H-21), 1.21 (d, 3H, H-27). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 36.0 (C-1), 27.1 (C-2), 73.0 (C-3), 33.6 (C-4), 44.2 (C-5), 28.0 (C-6), 31.2 (C-7), 34.2 (C-8), 56.4 (C-9), 36.4 (C-10), 37.6 (C-11), 210.9 (C-12), 51.5 (C-13), 55.5 (C-14), 37.1 (C-15), 215.7 (C-16), 58.9 (C-17), 12.8 (C-18), 11.9 (C-19), 43.7 (C-20), 16.1 (C-21), 212.1 (C-22), 39.5 (C-23), 27.0 (C-24), 38.5 (C-25), 181.7 (C-26), 17.2 (C-27), 170.6 (C=O_{Ac-3}), 21.4 (CH_{3Ac-3}).

Ácido sapogenónico (**56d**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de oxidación con RJ usando las siguientes cantidades: acetato de esmilagenina (**51**) (229.3 mg, 0.5 mmol), reactivo de Jones (1.5 mL), gel de sílice (3 g), tiempo de reacción 4.5 horas, rendimiento 125.4 mg (0.579 mmol, 57.9%); Sólido blanco. p.f. 193.1-194.2°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.08 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-3), 2.77 (ddd, *J* = 18.0, 8.7, 6.3 Hz, 1H, H-23), 2.66 (m, 1H, H-23), 2.61 (m, 1H, H-17), 2.03 (s, 3H, H_{3Ac-3}), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-27), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.98 (s, 3H, H-19), 0.75 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 30.5 (C-1), 25.0 (C-2), 70.6 (C-3), 30.5 (C-4), 37.2 (C-5), 26.3 (C-6), 26.3 (C-7), 34.8 (C-8), 39.9 (C-9), 35.1 (C-10), 20.6 (C-11), 39.1 (C-12), 42.2 (C-13), 51.2 (C-14), 37.2 (C-15), 218.5 (C-16), 66.7 (C-17), 13.2 (C-18), 23.8 (C-19), 43.4 (C-20), 15.4 (C-21), 213.0 (C-22), 39.9 (C-23), 27.1 (C-24), 38.7 (C-25), 181.3 (C-26), 17.4 (C-27), 170.6 (C=O_{Ac-3}), 21.6 (CH_{3Ac-3}).

Ácido sapogenónico (**56e**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de oxidación con RJ usando las siguientes cantidades: acetato de diosgenina (**48**) (456.3 mg, 1 mmol), reactivo de Jones (3 mL), gel de sílice (6 g), tiempo de reacción 4 horas, rendimiento 79.9 mg (0.018 mmol, 18%); Sólido blanco. p.f. 160.5- 161.7°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 6.77 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-3), 5.90 (dq, *J* = 10.1, 1.3 Hz, 1H, H-4), 4.38 (ddd, *J* = 8.6, 7.5, 6.3 Hz, 1H, H-16), 3.45 (ddd, *J* = 10.9, 4.6, 2.0 Hz, 1H, H-26 α), 3.34 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26 β), 2.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-7 α), 2.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-7 β), 1.13 (s, 3H, H-9), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.80 (s, 3H, H-18), 0.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-27). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 35.0 (C-1), 23.3 (C-2), 147.1 (C-3), 128.6 (C-4), 209.2 (C-5), 177.7 (C-6), 35.6 (C-7), 34.4 (C-8), 42.2 (C-9), 47.9 (C-10), 28.7 (C-11), 39.8 (C-12), 40.4 (C-13), 55.2 (C-14), 32.2 (C-15), 80.2 (C-16), 61.9 (C-17), 16.1 (C-18), 18.4 (C-19), 41.7 (C-20), 14.4 (C-21), 109.2 (C-22), 31.3 (C-23), 31.3 (C-24), 24.6 (C-25), 30.2 (C-26), 66.8 (C-27), 17.1 (C-28)

6.2.6 Metodología general de la oxidación de enlaces dobles con el reactivo de Jones

A un sólido homogéneo formado por la adición del reactivo de Jones (4.6 mL) a gel de sílice (10 g) (RJ), se le añadió CH₂Cl₂ (15 mL), acetona (15 mL) y la mezcla se agitó por 5 minutos. Posteriormente, se le añadió el acetato de esteroide (1 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Transcurrido el tiempo se hizo una nueva adición de RJ (1 eq.). Finalmente, la reacción se procesó añadiendo i-PrOH (10 mL) 2 horas después de la segunda adición. La mezcla de reacción se filtró por una columna de gel de sílice (8g) eluida con AcOEt y el disolvente se evaporó. El producto fue purificado por cromatografía en columna empacada con gel de sílice (10 g) que se eluyó con una mezcla hexano:AcOEt (4:1).

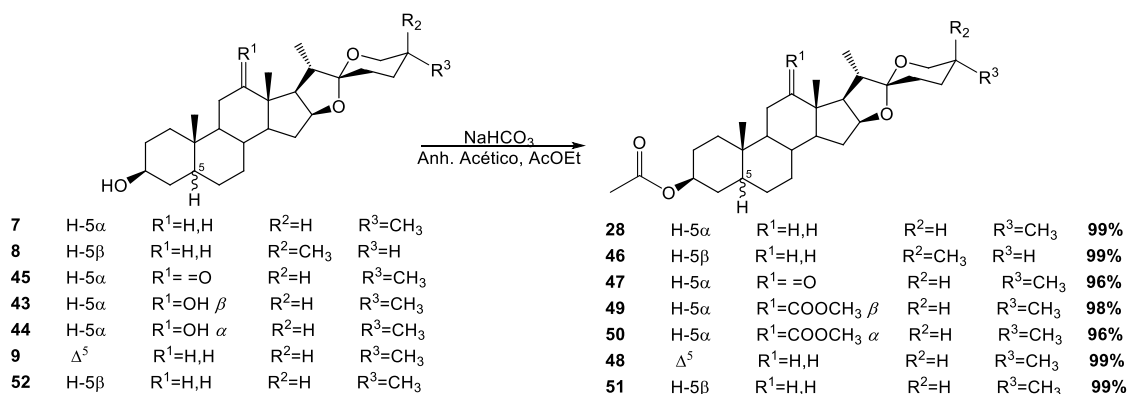
Ácido sapogenónico (**57a**): Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de oxidación de dobles enlaces con RJ usando las siguientes cantidades: acetato de esteroide (**58**) (374.2 mg, 1 mmol), reactivo de Jones (4.6 mL), gel de sílice (10 g), tiempo de reacción 4 horas, rendimiento (207.0 mg, 0.49 mmol, 49%); sólido blanco. p.f. 89.3-90.4°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.35 (hept, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-3), 4.58 (dd, *J* = 9.2, 7.8 Hz, 1H, H-17), 3.13 (dd, *J* = 14.4, 4.4 Hz, 1H, H-4 α), 2.41 (dt, *J* = 14.4, 2.5 Hz, 1H, H-4 β), 2.01 (s, 3H, CH_{3Ac-17}), 1.98 (s, 3H, CH_{3Ac-3}), 1.02 (s, 3H, H-19), 0.78 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 34.4 (C-1), 25.2 (C-2), 73.4 (C-3), 43.1 (C-4), 216.0 (C-5), 178.0 (C-6), 33.6 (C-7), 35.3 (C-8), 41.6 (C-9), 52.3 (C-10), 27.3 (C-11), 22.5 (C-12), 42.6 (C-13), 48.8 (C-14), 23.7 (C-15), 36.7 (C-16), 82.3 (C-17), 11.7 (C-18), 17.7 (C-19), 170.3 (C=O_{Ac-3}), 21.2 (CH_{3Ac-3}), 171.2 (C=O_{Ac-17}), 21.1 (CH_{3Ac-17}).

Ácido sapogenónico (**57b**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de oxidación de dobles enlaces con RJ usando las siguientes cantidades: acetato de esteroide (**59**) (358.2 mg, 1 mmol), reactivo de Jones (4.6 mL), gel de sílice (10 g), tiempo de reacción 4 horas, rendimiento 170.2 mg (0.419 mmol, 41.9%); Líquido denso (miel). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.32 (dt, *J* = 4.5, 2.2 Hz, 1H, H-3), 3.12 (dd, *J* = 14.4, 4.4 Hz, 1H, H-4 α), 2.48 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-17), 2.39 (dt, *J* = 14.3, 2.6 Hz, 1H, H-4 β), 2.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-7 α), 2.19 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-7 β), 2.05 (s, 3H, H-21), 1.95 (s, 3H, CH_{3Ac-3}), 0.98 (s, 3H, H-19), 0.58 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 34.5 (C-1), 25.3 (C-2), 73.2 (C-3), 43.0 (C-4), 216.1 (C-5), 178.1 (C-6), 33.8 (C-7), 35.3 (C-8), 41.3 (C-9), 52.3 (C-10), 22.8 (C-11), 23.2 (C-12), 44.0 (C-13), 54.4 (C-14), 24.7 (C-15), 38.6 (C-16), 63.5 (C-17), 12.8 (C-18), 17.3 (C-19), 170 (C=O_{Ac-3}), 21.4 (CH_{3Ac-3})

Ácido sapogenónico (**57c**). Se obtuvo de acuerdo con la metodología general de oxidación de dobles enlaces con RJ usando las siguientes cantidades: acetato de esteroide (**60**) (330.2 mg, 1 mmol), reactivo de Jones (4.6 mL), gel de sílice (10 g), tiempo de reacción 4 horas, rendimiento (162.6 mg, 0.43 mmol, 43%); sólido blanco. p.f. 61.2-62.2°C. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.36 (p, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-3), 3.11 (dd, *J* = 14.4, 4.4 Hz, 1H, H-4 α), 2.46 (m, 1H, H-4b), 2.44 (m, 1H, H-16 α), 2.34 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-7), 2.09 (dt, *J* = 19.3, 9.1 Hz, 1H, H-16 β), 2.00 (s, 3H, CH_{3Ac-3}), 1.06 (s, 3H, H-19), 0.88 (s, 3H, H-18). **RMN ¹³C {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 34.7 (C-1), 25.3 (C-2), 73.4 (C-3), 43.1 (C-4), 215.9 (C-5), 177.4 (C-6), 33.1 (C-7), 35.3 (C-8), 42.2 (C-9), 52.4 (C-10), 22.4 (C-11), 22.2 (C-12), 47.8 (C-13), 49.7 (C-14), 31.5 (C-15), 35.9 (C-16), 220.1 (C-17), 13.4 (C-18), 17.8 (C-19), 170.3 (C=O_{Ac-3}), 21.2 (CH_{3Ac-3}).

7. Discusión de resultados

Inicialmente, se llevó a cabo la acetilación de las materias primas siguiendo una técnica estándar y obteniendo rendimientos casi cuantitativos (Esquema 9).



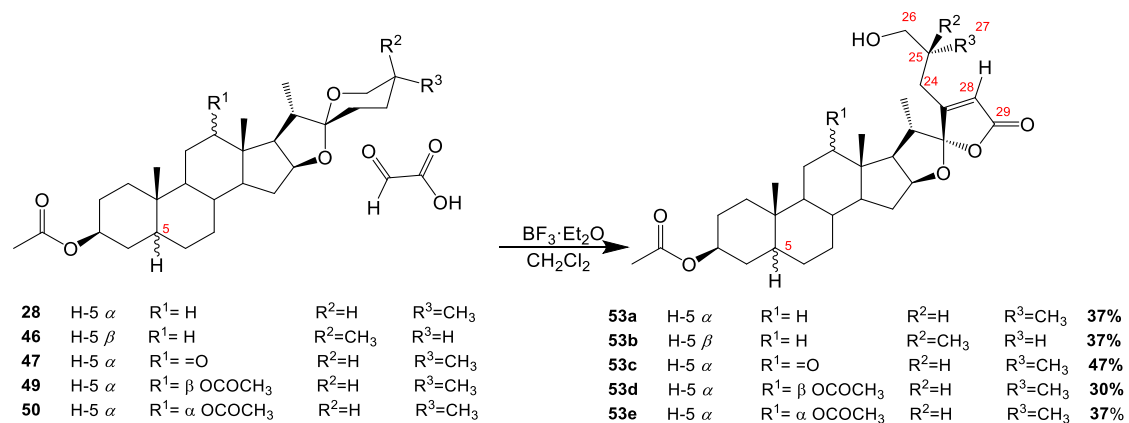
Esquema 9. Acetilación de materias primas.

Para abordar la discusión de resultados separaremos las reacciones estudiadas en dos partes, la condensación de 2-oxoácidos y la oxidación con reactivo de Jones.

7.1. Reacciones de condensación/lactonización usando 2-oxoácidos.

7.1.1 Derivados de ácido glioxílico

Las estructuras de los compuestos provenientes de la reacción de condensación con ácido glioxílico se corroboraron por los desplazamientos observados en los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C. Para fines prácticos nos centraremos en el compuesto **53a** cuya señal característica en el espectro de RMN de ¹H se encuentra en 5.89-5.87 ppm que corresponde al hidrógeno vinílico de multiplicidad singulete e integral de 1H correspondiente a H-28. Para el espectro de RMN de ¹³C existen tres señales características, la primera en 165.7 ppm correspondiente a C-23, la segunda en 119.3 ppm correspondiente a C-28 y la tercera en 170.3 ppm correspondiente a C-29 (Esquema 10).

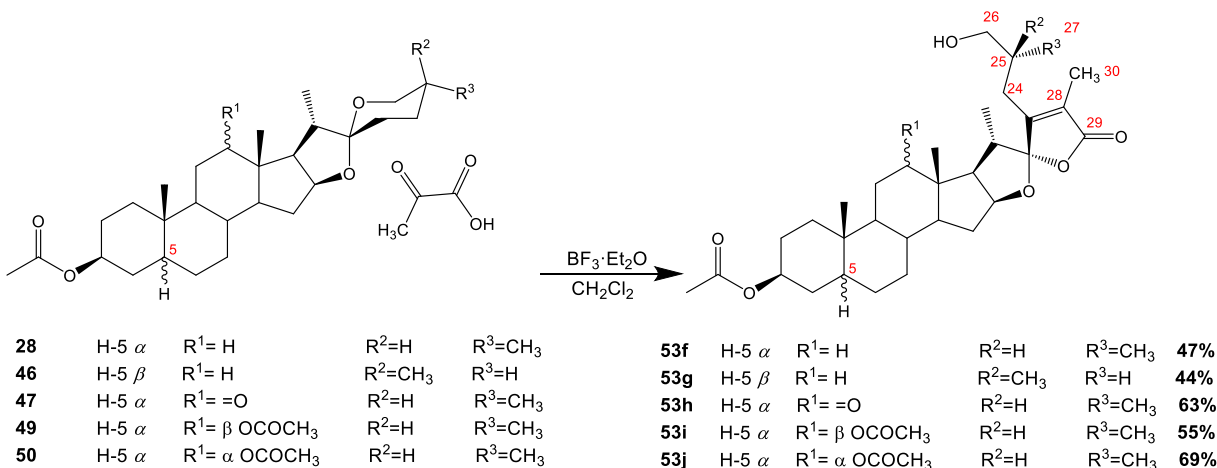


Esquema 10. Reacción de condensación/lactonización.

7.1.2 Derivados de ácido pirúvico

Las estructuras de los compuestos provenientes de la reacción de condensación con ácido pirúvico fueron corroboradas por los desplazamientos observados en los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C. Para fines prácticos nos centraremos en el compuesto **53f** cuya señal característica en el espectro de RMN de ¹H se encuentra en 1.87- 1.81 ppm, con una multiplicidad de singulete e integral 1H correspondiente a H-30. Para espectro de RMN de ¹³C existen tres señales características, una en 155.6 ppm correspondiente a C-23, una en 128.6 ppm correspondiente a C-28, 171.5 ppm correspondiente a C-29

y 9.1 ppm correspondiente a C-30 (Esquema 11). Los rendimientos obtenidos en las reacciones de condensación/lactonización se muestra en la tabla 1.



Esquema 11. Reacción de condensación/lactonización.

Tabla 1. Resumen de rendimientos (ácido glioxílico y pirúvico).

SE	Glioxílico		pirúvico	
	Producto	Rendimiento (%)	Producto	Rendimiento (%)
22	53a	37	53f	47
78	53b	37	53g	44
79	53c	47	53h	63
80	53d	30	53i	55
81	53e	37	53j	69

Podemos observar un aumento en el rendimiento para aquellos esqueletos que están funcionalizados en posición 12 (**53h**, **53i**, **53j**). Esto puede deberse a la formación del complejo O-12 con BF₃ el cual está en exceso, por lo que podría facilitar el acercamiento hacia el oxígeno de C-26.

7.2. Reacciones de hidrólisis de los compuestos derivados de 2-oxoácidos

7.2.1 Derivados de ácido glioxílico

Los resultados obtenidos a través de la hidrólisis de los compuestos **53a**, **53b**, **53c**, **53d**, **53f** son variados y todos fueron corroborados a través de RMN de ¹³C y de ¹H. Las estructuras de **54a** y **54c** fueron corroboradas por medio de Difracción de Rayos X de monocristal (Figura 6).

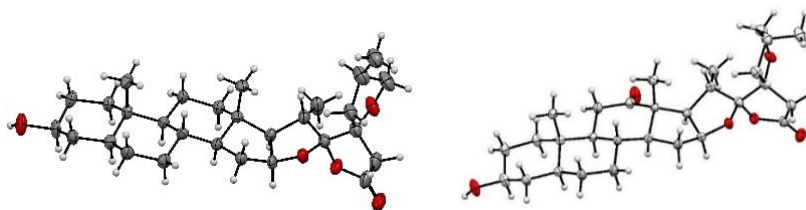
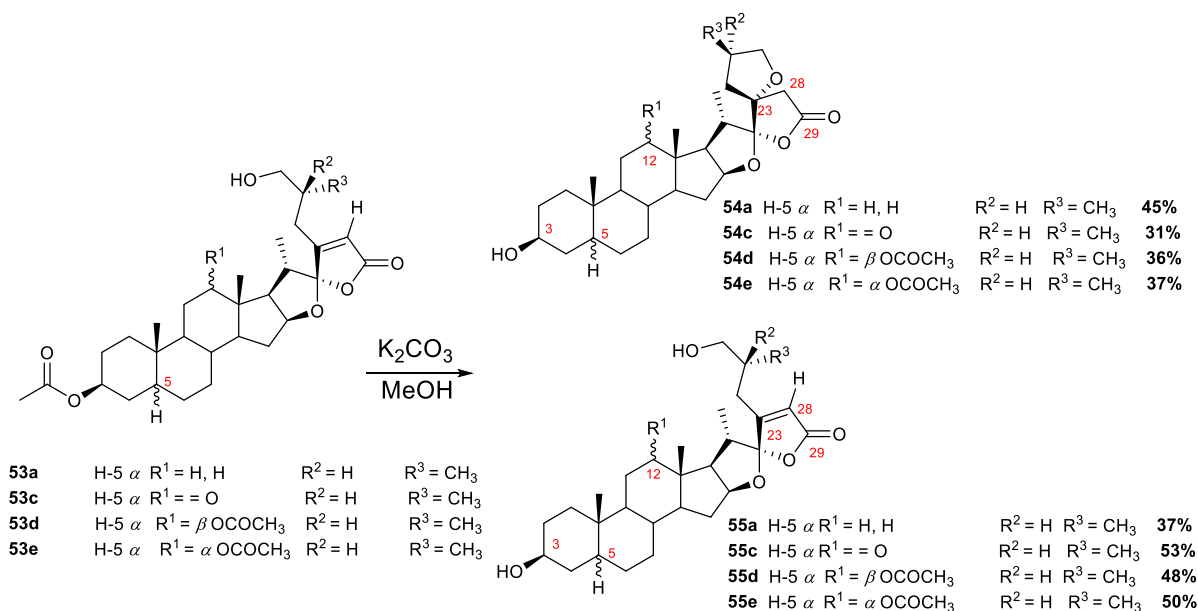


Figura 6. Proyección tipo ORTEP de **54a** y **54c**. Los elipsoides se dibujaron con una probabilidad del 50% para todos los átomos excepto para los hidrógenos.

Lo primero que se puede concluir es que la reacción de hidrólisis se lleva a cabo primero sobre el acetato en C-3 (Esquema 12), ya que en los compuestos **54a, c, d, e** y **55a, c, d, e**, no se observan las señales respectivas en los espectros de RMN de ^{13}C y de ^1H para el acetato de C-3.

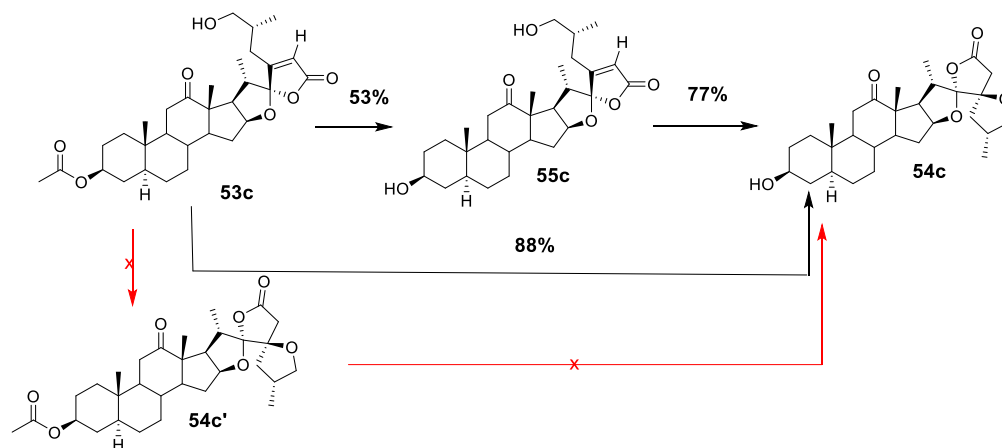


Esquema 12. Reacción de hidrólisis y reacción oxo-Michael.

Por otra parte, se obtuvieron productos **54a, c, d, e**, que resultan de la hidrólisis en C-3 seguido de la condensación oxo-Michael en C-23. Para fines prácticos nos centraremos en el compuesto **54a**, cuyas señales características en el espectro de RMN de ^1H se encuentra en 2.72 y 2.58 ppm que corresponden a los hidrógenos de C-28; en comparación con la materia prima el hidrógeno de C-28 vinílico cambia a un CH₂. Para el espectro de RMN de ^{13}C existen tres señales características, la primera en 89.2 ppm correspondiente a C-23, la segunda en 119.3 ppm correspondiente a C-28 y la tercera en 170.3 ppm correspondiente a C-29; estas señales confirman la estructura molecular de **54a** (Esquema 12).

La ciclación en C-23 no se tenía prevista por lo que resultó interesante su estudio en cuanto al mecanismo de reacción. Por esto se llevó a cabo la hidrólisis de **53c**, mediante las mismas condiciones de reacción a excepción del tiempo; aumentando a 56 horas en lugar de 4, obteniendo 88% de rendimiento para el compuesto hidrolizado y ciclado **54c**.

A demás de esto, se realizó la síntesis y purificación del compuesto hidrolizado **55c**. Posteriormente, se llevó a cabo la síntesis del compuesto hidrolizado y ciclado **54c** a partir del compuesto sólo hidrolizado **55c**, mediante las condiciones iniciales de reacción obteniendo 77% de rendimiento, con lo que se puede elucidar un mecanismo de reacción para los compuestos 25R (Esquema 13).

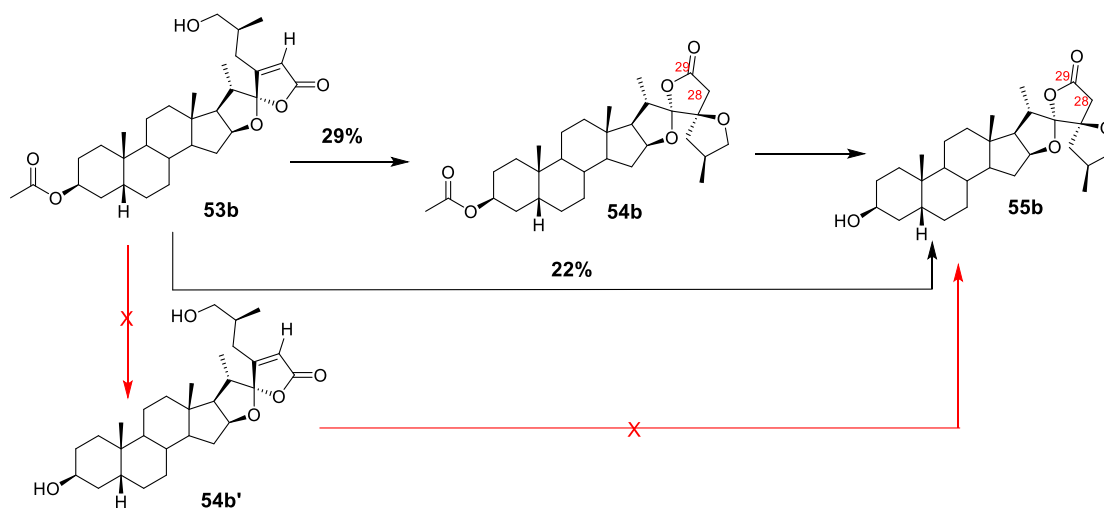


Esquema 13. Esquema de reacción propuesto para compuestos de la serie 25R.

Sin embargo, como en la química siempre hay excepciones, la síntesis de **54b** y **55b** (que son de la serie 25 S) no se lleva a cabo de esa manera; se encontró que los productos mayoritarios son realmente otros. Lo que ocurre es que debido a la configuración del carbono 25 la condensación oxo-Michael se ve favorecida, por lo que se obtuvo primero ésta, en lugar de la hidrólisis del acetato en C-3 (Esquema 14). Se obtuvieron 2 compuestos, el primero (**54b**) con un R_f mucho mayor (0.8) en comparación con **54a, c, d, e** (0.46-48) en un sistema hexano:AcOEt (2:1) y el segundo (**55b**) con un R_f cercano al observado en los compuestos **54a, c, d, e** (0.52) bajo el mismo sistema de elución.

Para los dos compuestos (**54b, 55b**) en el espectro de RMN de ¹H no observamos la señal del núcleo de hidrógeno vinílico cercano a 6 ppm; en lugar de eso para **54b** se observaron dos señales de integral 1H cada una, la primera en 2.65 ppm y la segunda en 2.55 ppm. Para **55b** se observa una señal en 2.60 ppm que integra para 2 H, que corresponden a los dos hidrógenos de C-28 para cada compuesto, por lo que se confirma la estructura molecular de **54b** y **55b**. Con esto la secuencia de reacción debe ser la descrita en el Esquema 14 ya que no se obtiene el intermediario **54b'**.

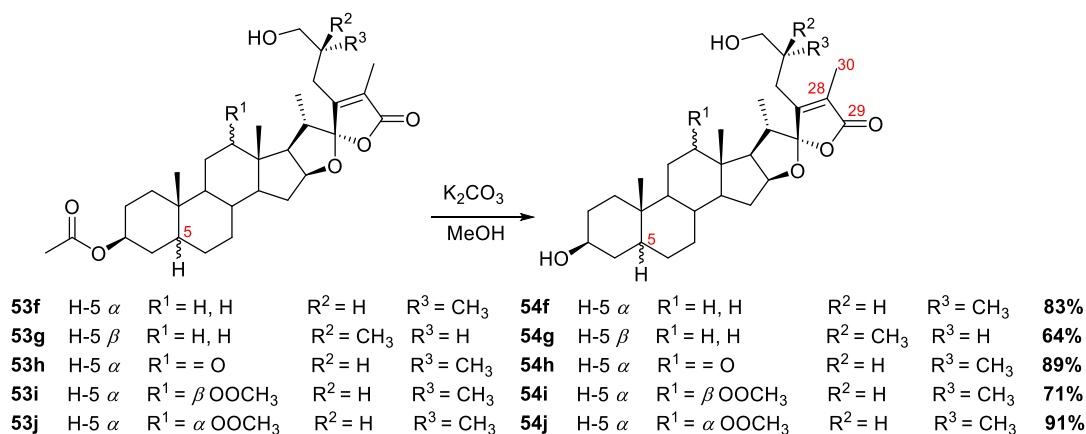
Esto puede deberse a la diferencia en la configuración de C-25 (S), que debe facilitar el ataque tipo oxo-Michael.



Esquema 14. Esquema de reacción propuesto para compuestos de la serie 25S.

7.2.2 Derivados de ácido pirúvico

Para la síntesis de los compuestos **54f**, **54g**, **54h**, **54i**, **54j**, lo que se observó fue que sólo se llevó a cabo la reacción de hidrólisis y no la condensación oxo-Michael (Esquema 15). Esto debido a que el metilo 30 obstruye estéricamente la adición oxo-Michael y además por efecto inductivo, hace que C-30 sea menos electrofílico.

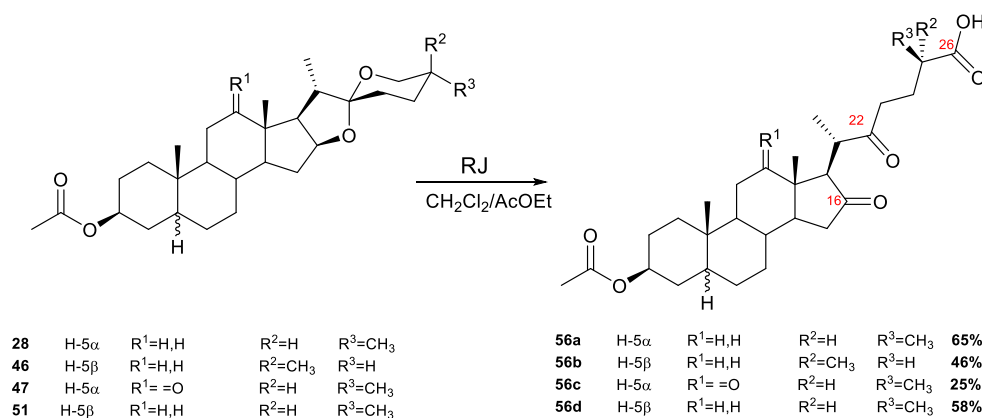


Esquema 15. Reacción de hidrólisis de los compuestos provenientes de ácido pirúvico

Se corroboró la estructura de la cadena lateral de los compuestos **54f-j** por los desplazamientos químicos, sin embargo, nos centraremos en el compuesto **54f**; en el cual encontramos tres señales características para el espectro de RMN de ¹³C, la primera en 128.8 ppm correspondiente a C-28, la segunda en 171.7 ppm correspondiente a C-29 y la última en 9.1 ppm correspondiente a C-30.

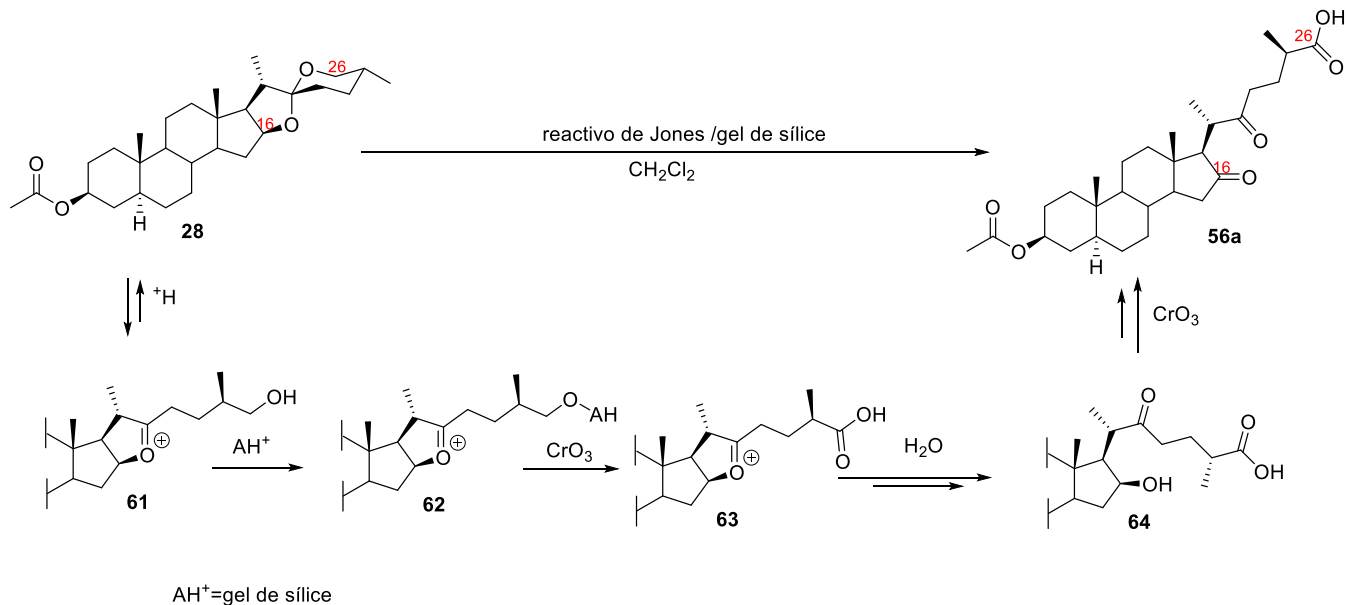
7.3 Apertura oxidativa de sapogeninas con el reactivo de Jones (RJ)

La oxidación de acetatos de SE resultó una reacción más compleja de lo esperado; se hicieron reaccionar 5 acetatos de SE mostrando en los primeros cuatro casos que la apertura oxidativa se llevó a cabo de manera exitosa, pero con rendimientos moderados; la caracterización fue similar para todos los compuestos, sin embargo, nos centraremos en el compuesto **56a** en manera de ejemplo. Para el espectro de RMN de ¹³C observamos tres señales características; la primera 218.4 ppm correspondiente a C-16, la segunda en 212.9 ppm correspondiente a C-22 y la tercera en 181.7 ppm correspondiente a C-26 (Esquema 16).



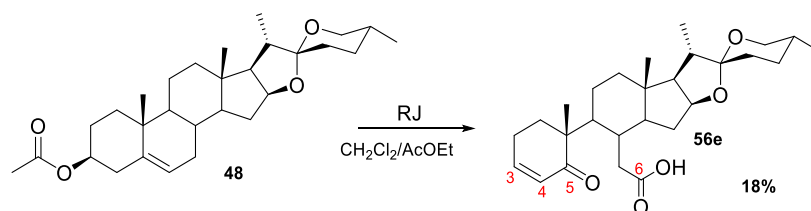
Esquema 16. Reacción de apertura oxidativa de la cadena lateral.

También se plantea un posible mecanismo de reacción donde el gel de sílice actúa como parte fundamental de la apertura de la cadena lateral, funcionando como “ancla” para la cadena lateral, que al abrirse, por acción de la protonación del oxígeno en C-26 permite la asociación del mismo oxígeno con el gel de sílice dando así como resultado la apertura irreversible de la cadena lateral de las SE finalmente permitiendo las oxidaciones de C-16 y C-26 (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo de reacción para la apertura oxidativa.

Sin embargo para el acetato de diosgenina (**48**) ocurrió algo completamente distinto, la cadena lateral no se abrió; sino que el doble enlace del núcleo central esteroidal se rompió formando dos grupos carbonilo al estilo de una ozonólisis. Adicionalmente, el carbono C-3 perdió el acetato formando una cetona α,β insaturada en el anillo A. En este caso los desplazamientos mostrados en el espectro de RMN de ^{13}C fueron para C-3 147.1 ppm (señal para carbono β para cetona α,β insaturada), para C-4 128.6 ppm (señal para carbono α para cetona α,β insaturada), para C-5 209.2 ppm (señal para carbono de cetona α,β insaturada), y finalmente para C-6 177.7 ppm (señal para carbono de ácido carboxílico) (Esquema 18).



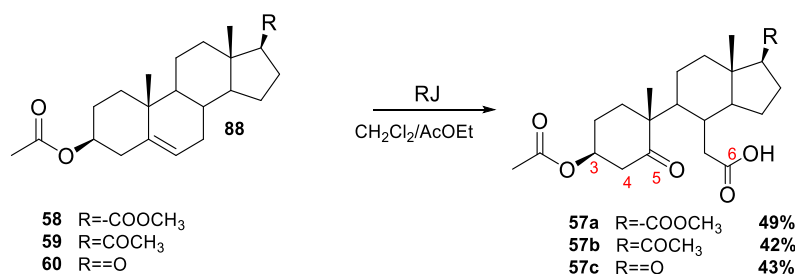
Esquema 18. Reacción de ruptura de doble enlace.

Por esto se realizó un estudio con el cual se pusieron a prueba tres estructuras más para la oxidación del doble enlace entre C-5 y C-6, haciendo un cambio sustancial, que fue sustituir el AcOEt por acetona ya que se observó que el AcOEt se transformaba rápidamente a ácido acético disminuyendo la cantidad de RJ realmente disponible.

Las estructuras de los compuestos **57a**, **57b** y **57c** fueron corroboradas por RMN de ^1H y ^{13}C . Para el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **57a** se observaron dos señales características, la primera en 216.0 ppm correspondiente a C-5 y la segunda en 178.0 ppm correspondiente a C-6.

Con esto se obtuvieron tres productos **57a**, **57b** y **57c**, con rendimientos moderados, que incluso no hubo desacetilación en C-3 o algún otro carbono (Esquema 19).

Este proceso podría ser mediado por la formación inicial de epóxidos entre las posiciones C-5 a C-6, sin embargo, no fue posible aislar algún intermediario.



Esquema 19. Reacción de ruptura del doble enlace.

8. Conclusiones

Se logró llevar a cabo un estudio de las condensaciones aldólicas de SE frente 2-oxoácidos así como su hidrólisis. Este estudio arrojó varios resultados, el primero es que las condensaciones aldólicas provenientes del ácido glioxílico tienen menores rendimientos. Esto puede deberse a la naturaleza más reactiva del ácido glioxílico como aldehído, que puede oxidarse con mucha más facilidad y por esto no está participando en el mecanismo de reacción de la misma manera. El segundo es que probablemente las SE funcionalizadas en C-12 permitan un mejor acercamiento por parte del BF_3 formando un aducto entre el boro, el oxígeno de C-12 y el oxígeno de C-26.

Por otro lado, se lograron proponer dos esquemas de reacción para la hidrólisis de los compuestos sintetizados a partir de SE y 2-oxoácidos, diferenciándose en estos mecanismos las dos familias de compuestos, los 25R y los 25S. Para los 25R el mecanismo de reacción inicia con la desacetilación en C-3 seguida de la condensación oxo-Michael en C-23 y para los 25S primero se lleva a cabo la condensación oxo-Michael en C-23 y después la hidrólisis en C-3.

Finalmente, se llevó a cabo la síntesis de cuatro ácidos sapogenólicos a partir de la apertura oxidativa con RJ con rendimientos moderados descubriendo la posibilidad de usar estas condiciones para romper dobles enlaces en moléculas esteroidales en posición C-5 y C-6.

9. Bibliografía

- Steiner, M.; Holtzem, H. Triterpene und Triterpen-Saponine. In *Moderne Methoden der Pflanzenanalyse*, vol. III ed. K. Peach and M.V. Tracey, Springer-Verlag, Berlin, **1955**, 58-140.
- Kobert, Rueber Quillajasaura. Ein Beitrag zur Kenntnis der Saponingruppe. *Arch. Exper. Pathol. Pharmacol* **1887**, 23, 233-272.
- Tschesche, R.; Wulff, G. Chemie und Biologie der Saponine, *Prog. Chem. Org. Nat. Prods.* **1972**, 30, 462-606.

4. Hostettmann K.; Marston, A. Chemistry and pharmacology of natural products, Saponins. Ed. Cambridge University Press. New York, **1995**, 1-5.
5. Moss, Gerard P. Nomenclature of steroids, *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1797-1799.
6. Hostettmann K.; Marston, A. Chemistry and pharmacology of natural products, Saponins. Ed. Cambridge University Press. New York **1995**, 12-15.
7. Wall, Monroe E.; Krider, Merle M.; Krewson, C. F.; Eddy, C. Roland; Willaman, J. J.; Corell, D. S.; Gentry, H. S. Steroidal Sapogenins: VII. Survey of Plants for Steroidal Sapogenins and Other Constituents. *J. Am. Pharm. A.* (Scientific Ed.), **1954**, *43*, 1-7.
8. Basu, N.; Rastogi, R. P. Triterpenoid saponins and sapogenins. *Phytochemistry* **1967**, *6*, 1249-1270.
9. Hostettmann, K.; Marston, A. Chemistry and pharmacology of natural products, Saponins. Ed. Cambridge University Press. New York, **1995**, 108-112.
10. Russell E. Marker; Tsukamoto, Takeo; Turner, D. L. Sterols. C. Diosgenin, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2525-2532.
11. Martin, F. W. The species of Dioscorea containing sapogenin. *Economic Botany* **1969**, *23*, 373-379.
12. Marker, R. E.; Krueger, J. Sterols. CXII. Sapogenins. XLI. The Preparation of Trillin and its Conversion to Progesterone. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *62*, 3349-3350.
13. University Park, Pennsylvania, USA, Laboratorio Sintex, México, (1999), "Marker degradation" and creation of the mexican steroid hormone industry, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 1-4.
14. M. A. Pérez Gil, R.; Coll Manchado, F. Aspectos de interés sobre la cadena lateral de las sapogeninas esteroidales. *CENIC. Ciencias químicas* **1997**, *28*, 67-72.
15. Jastrzebska, I. Chemistry of Steroidal Sapogenins - New Advances in a Classical Field. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 353-372.
16. Barton, D. H. R.; Kulkarni, Y. D.; Sammes, P. G. Transformation of the steroidal sapogenin side chain. Part II. A new method for the preparation of 16-alkylated-pregn-16-en-20-ones. *J. Chem. Soc. C: Organic* **1971**, 1149.
17. Wall, M. E.; Serota, S.; Kenney, H. E.; Abernethy, G. S. Steroids. LXIX. A Novel Michael Addition-Aldol Condensation Reaction between Acetone and $\Delta^{16-12,20}$ -Diketopregnenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *85*, 1844-1850.
18. Zderic, J. A.; Cervantes, L.; Galvan, M. T. Sapogenins. XLI.1A New Reaction of the Spiroketal Side Chain. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 102-106.
19. Ruíz-Pérez, K. M.; Romero-Ávila, M.; Tinajero-Delgado, V. Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -induced stereoselective aldol reaction with benzaldehyde, and steroid sapogenins and its application to a convenient synthesis of dinorcholanic lactones. *Steroids* **2012**, *77*, 819-828.
20. Ramos-Enríquez, M. A.; Vargas-Romero, K.; Rárová, L.; Strnad, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. Synthesis and in vitro anticancer activity of 23(23') *E*-benzylidenespirostanols derived from steroid sapogenins. *Steroids* **2017**, *128*, 85-88.
21. 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 sapogenins. *Steroids* **2015**, *98*, 132-137.

22. Hernández-Martínez, J. E.; Iglesias-Arteaga, M. A. $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ -Catalyzed Aldol Condensation of Steroid Sapogenins and 2-Oxoacids: A Single Step Conversion of Steroid Spiroketals into Branched α,β -Unsaturated Spirolactones. *Synthesis* **2020**, *52*, 2241-2244.
23. Grove, M. D.; Spencer, G. F.; et al. Brassinolide, a plant growth-promoting steroid isolated from *Brassica napus* pollen. *Nature* **1979**, *281*, 216–217.
24. Henrich, C. J. Brooks, A. D. Erickson, K. L. Thomas, C. L. Bokesch, H. R. Tewary, P. Thompson, C. R. Pompei, R. J. Gustafson, K. R. McMahon, J. B.; Sayers, T. J. Withanolide E sensitizes renal carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis by increasing cFLIP degradation. *Cell Death and Disease* **2015**, *6*, 1666-1668.
25. ben Bakrim, W. el Bouzidi, L. Manouze, H. Hafsa, J. Sobeh, M. Ba-M'hamed, S. Bekkouche, K.; Kouisni, L. Anti-amnesic effects of withaferin A, a steroidal lactone isolated from *Withania adpressa*, on scopolamine-induced memory impairment in mice, *Arab. J. Chem.* **2022**, *15*, 103529.
26. Gan, C. Cui, J. Huang, Y. Jia, L. Wei, W. Synthesis and antiproliferative activity of some steroidal lactone compounds. *Steroids* **2012**, *77*, 255–259.
27. Taylor, S. K. Chmiel, N. H. Mann, E. E. Silver, M. E. Vyvyan, J. R. Spiro γ -lactones via aluminum enolate-spiroepoxide openings. *Synthesis* **1998**, *7*, 1009-1014.
28. Pérez-Díaz, J.O.H.; Rárová, L.; Muñoz-Ocampo, J.P.; Magaña-Vergara, N.E.; Farfán, N.; Strnad, M.; Santillan, R. Synthesis and biological activity of 23-ethylidene-26-hydroxy-22oxocholestane derivatives from spirostane sapogenins, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 67-78.
- 29 Sanchez-Sanchez, L.; Hernandez-Linares, M. G.; Escobar, M. L.; Lopez-Munoz, H.; Zenteno, E.; Fernandez-Herrera, Maria A.; Guerrero-Luna, G.; Carrasco-Carballo, A.; Sandoval-Ramirez, J. Antiproliferative, cytotoxic, and apoptotic activity of steroidal oximes in cervicouterine cell lines, *Molecules* **2016**, *21*, 1533-1549.
30. Ramos-Enríquez, Manuel A.; Vargas-Romero, Katherine; Rárová, Lucie; Strnad, Miroslav; IglesiasArteaga, Martín A. Synthesis and in vitro anticancer activity of 23(23')*E*-benzylidenespirostanols derived from steroid sapogenins, *Steroids* **2017**, *128*, 85-88.