



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

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

**SÍNTESIS DE DÍMEROS DERIVADOS DE ÁCIDOS BILIARES Y SAPOGENINAS  
ESTEROIDALES**

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

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

QUÍMICO INDUSTRIAL FERNANDO JAVIER ALVA ELIZALDE

DR. MARTÍN ANDRÉS IGLESIAS ARTEAGA  
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 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 DERIVADOS DE ÁCIDOS BILIARES Y SAPOGENINAS  
ESTEROIDALES

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. I. FERNANDO JAVIER ALVA ELIZALDE

DR. MARTÍN ANDRÉS IGLESIAS ARTEAGA  
FACULTAD DE QUÍMICA



Ciudad de México, Diciembre 2022

## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas; por haberme dado la oportunidad de cursar la Maestría y así poder seguir desarrollando mi perfil profesional.

Al Dr. Martín A. Iglesias Arteaga; por haberme dado la oportunidad de trabajar bajo su asesoría, pero en especial por su paciencia, apoyo e interés en mi crecimiento académico.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT); por el apoyo económico otorgado para mis estudios de Maestría. (No. CVU/No. De Becario: 1099659/1099659).

A cada uno de los miembros del jurado: Dr. Eduardo González Zamora, Dr. Héctor García Ortega, Dr. Alejandro Cordero Vargas, Dr. Luis Ángel Polindara García y Dr. Andrés Aguilar Granda; por su tiempo brindado en la revisión de este trabajo permitiendo así mejorar la calidad y presentación del mismo.

A los técnicos encargados de realizar los experimentos de RMN y DRX de monocristal; que permitieron la caracterización de los compuestos sintetizados en el presente trabajo.

A mis padres: Estela Elizalde Aguirre y Fernando Alva Martínez; por su incondicional apoyo y aquellos sacrificios que han tenido que realizar para poder brindarme la oportunidad de seguir continuando con mis estudios.

A mis hermanos: Marcos Alexis Alva Elizalde y Brenda Viridiana Alva Elizalde; porque sé que puedo contar con su apoyo cuando lo necesite.

A mis compañeros de laboratorio; por todo su apoyo brindado y por hacer más amena la realización de este proyecto.



## Índice de Contenido

1. Introducción .....	3
2. Antecedentes .....	3
2.1. Ácidos biliares .....	3
2.2. Sapogeninas Esteroidales.....	4
2.3. Dímeros Esteroidales.....	4
2.4. Rotores Moleculares .....	5
3. Hipótesis.....	6
4. Objetivos .....	7
5. Desarrollo experimental y resultados.....	7
5.1. Condiciones generales .....	7
5.2. Compuestos derivados de sapogeninas esteroidales .....	7
5.2.1. Derivados de (25R)-5 $\alpha$ -espirostan-3-ona (Tigogenona) (15a).....	7
5.2.1.1. Alquinoles 16a y 16b .....	7
(25R)-3 $\beta$ -Etil-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\alpha$ -ol .....	7
(25R)-3 $\beta$ -etil-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\alpha$ -ol (16a) (Minoritario) .....	8
(25R)-3 $\alpha$ -etil-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ -ol (16b) (Mayoritario) .....	8
5.2.1.2. Dimerización de Sonogashira .....	8
1,4-bis(3 $\beta$ -Hidroxi-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\alpha$ -iletinil)benceno (17).....	8
5.2.1.3. Dimerización de Glaser .....	8
1,4-bis(3 $\beta$ -Hidroxi-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\alpha$ -il)buta-1,3-diino (18) .....	8
5.2.2. Derivados de (25R)-5 $\beta$ -espirostan-3-ona (Esmilagenona) (15b) .....	9
5.2.2.1. Síntesis de alquinoles 19a y 19b.....	9
(25R)-3 $\alpha$ -Etil-5 $\beta$ -espirostan-3 $\beta$ -ol y (25R)-3 $\beta$ -etil-5 $\beta$ -espirostan-3 $\alpha$ -ol.....	9
(25R)-3 $\alpha$ -Etil-5 $\beta$ -espirostan-3 $\beta$ -ol (19a) (Minoritario).....	9
(25R)-3 $\beta$ -Etil-5 $\beta$ -espirostan-3 $\alpha$ -ol (19b) (Mayoritario).....	9
5.2.2.2. Dimerización de Sonogashira .....	9
1,4-bis(3 $\alpha$ -Hidroxi-5 $\beta$ -espirostan-3 $\beta$ -iletinil)benceno (20).....	9
5.2.2.3. Dimerización de Glaser .....	10
1,4-bis(3 $\alpha$ -Hidroxi-5 $\beta$ -espirostan-3 $\beta$ -il)buta-1,3-diino (21) .....	10
5.3. Compuestos derivados de ácidos biliares .....	10
5.3.1. Derivados de ácido 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colanóico (Ácido desoxicólico) (1b).....	10
5.3.1.1. Reacción de esterificación .....	10
3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Dihidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (22b) .....	10
5.3.1.2. Reacción de acetilación .....	10
3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (23b).....	10
5.3.1.3. Reacción de hidrólisis en C-3.....	11
12 $\alpha$ -Acetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (24b).....	11
5.3.1.4. Reacción de oxidación de Jones en C-3 .....	11

12 $\alpha$ -Acetoxi-3-oxo-5 $\beta$ -colanato de metilo (25b) .....	11
5.3.1.5.    Síntesis de alquinoles 26a y 26b.....	11
12 $\alpha$ -Acetoxi-3 $\beta$ -etinil-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo .....	11
12 $\alpha$ -Acetoxi-3 $\alpha$ -etinil-3 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (26a) (Minoritario).....	12
12 $\alpha$ -Acetoxi-3 $\beta$ -etinil-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (26b) (Mayoritario).....	12
5.3.1.6.    Dimerización de Sonogashira .....	12
1,4-bis(12 $\alpha$ -Acetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-24-metoxi-5 $\beta$ -colan-24-ona-3 $\beta$ -iletinil)benceno (27) .....	12
5.3.1.7.    Dimerización de Glaser .....	12
1,4-bis(12 $\alpha$ -Acetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-24-metoxi-5 $\beta$ -colan-24-ona-3 $\beta$ -il)buta-1,3-diino (28) .....	12
5.3.2.    Derivados de ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihidroxi-5 $\beta$ -colanóico (Ácido cólico) (1f).....	13
5.3.2.1.    Reacción de esterificación .....	13
3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Trihidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (22f) .....	13
5.3.2.2.    Reacción de acetilación .....	13
3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Triacetoxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (23f).....	13
5.3.2.3.    Reacción de hidrólisis en C-3.....	13
7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (24f) .....	13
5.3.2.4.    Reacción de oxidación de Jones en C-3 .....	13
7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3-oxo-5 $\beta$ -colanato de metilo (25f) .....	13
5.3.2.5.    Alquinoles 29a y 29b .....	13
7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3 $\alpha$ -etinil-3 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo .....	13
7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3 $\alpha$ -etinil-3 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (29a) (Minoritario). .....	14
7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3 $\beta$ -etinil-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (29b) (Mayoritario). .....	14
5.3.2.6.    Dimerización de Sonogashira .....	14
1,4-bis(7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-24-metoxi-5 $\beta$ -colan-24-ona-3 $\beta$ -iletinil)benceno (30). .....	14
5.3.2.7.    Dimerización de Glaser .....	14
1,4-bis(7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-24-metoxi-5 $\beta$ -colan-24-ona-3 $\beta$ -il)buta-1,3-diino (31).....	14
6.    Resultados y Discusión .....	15
6.1.    Derivados de Sapogeninas Esteroidales .....	15
6.1.1.    Alquinoles y dímeros derivados de (25R)-5 $\alpha$ -espirostan-3-ona (Tigogenona) (15a).....	15
6.1.2.    Alquinoles y dímeros derivados de (25R)-5 $\beta$ -espirostan-3-ona (Esmilagenona) (15b) .....	16
6.2.    Derivados de Ácidos Biliares.....	18
6.2.1.    Alquinoles y dímeros derivados de ácido 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colanóico (Ácido desoxicólico) (1b) .....	18
6.2.2.    Alquinoles y dímeros derivados de ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihidroxi-5 $\beta$ -colanóico (Ácido cólico) (1f).....	19
7.    Conclusiones .....	20
8.    Bibliografía.....	21

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 202 del edificio F de la Facultad de Química de la UNAM.

## 1. Introducción

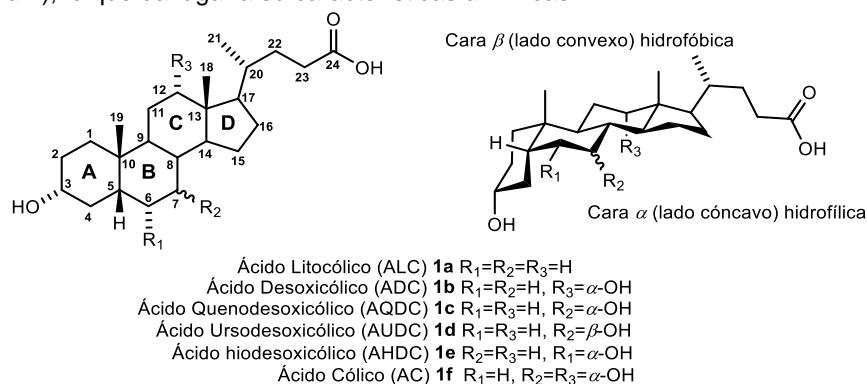
Desde su descubrimiento y obtención a partir de fuentes naturales y mediante síntesis química, los dímeros esteroidales han mostrado diversas propiedades biológicas y químicas y se les han encontrado aplicaciones como rotores moleculares, catalizadores, marcadores biológicos y sombrillas moleculares, entre otras.

Las reacciones de acoplamiento de Sonogashira y Glaser han producido buenos resultados en la obtención de dímeros a partir de distintos derivados esteroidales. En este informe, se describen los resultados obtenidos en la síntesis de nuevos dímeros esteroidales a partir de ácidos biliares y sapogeninas esteroidales mediante las reacciones antes mencionadas. Estos compuestos serán utilizados en el futuro para generar materiales cristalinos con potenciales aplicaciones como rotores moleculares y sólidos cristalinos porosos.

## 2. Antecedentes

### 2.1. Ácidos biliares

Los Ácidos Biliares (AB) son compuestos naturales que se encuentran en la bilis de los vertebrados y constituyen los productos finales del catabolismo del colesterol por el hígado.<sup>1</sup> Estos compuestos presentan en su estructura un núcleo esteroidal, un grupo carboxílico localizado en la cadena lateral y un grupo hidroxilo en C-3 orientado en posición  $\alpha$ .<sup>2,3</sup> Los AB generalmente están formados por 24 átomos de carbono (C<sub>24</sub>), aunque también los hay formados por 27 átomos de carbono (C<sub>27</sub>),<sup>4</sup> son moléculas rígidas y curvadas con un lado cóncavo (cara  $\alpha$ ) hidrofílico y un lado convexo (cara  $\beta$ ) hidrofóbico (**Figura 1**), lo que da lugar a su características anfifílicas.<sup>5</sup>



**Figura 1.** Estructura química y anfifilicidad de principales ácidos biliares y nomenclatura.

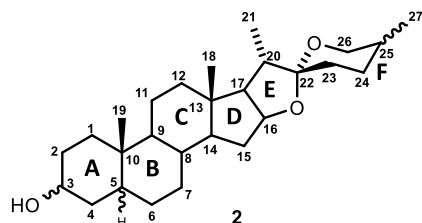
Los AB pueden tener uno o más grupos hidroxilo aparte del hidroxilo 3 $\alpha$ , pudiendo haber AB con hidroxilos en 3 $\alpha$  y 6 $\alpha$ , en 3 $\alpha$  y 7 $\alpha$ , en 3 $\alpha$  y 12 $\alpha$ , o bien en 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$  y 12 $\alpha$ , siendo la presencia de estos hidroxilos y su posición los responsables de las propiedades anfifílicas.<sup>3</sup> La hidrofobicidad de los AB disminuye en el orden de ALC > ADC > AHDC > AQDC > AC > AUDC.<sup>6,7</sup> Adicionalmente, los grupos hidroxilo de los AB son químicamente distintos uno del otro, presentando un aumento en su reactividad para ser oxidados en el orden de 3 $\alpha$ -OH < 12 $\alpha$ -OH < 7 $\alpha$ -OH, y una disminución de reactividad para la acilación e hidrólisis en el orden de 3 $\alpha$ -OH > 7 $\alpha$ -OH > 12 $\alpha$ -OH.<sup>8</sup> Por otra parte, debido a la distribución de los grupos hidrofílicos e hidrofóbicos y a la rigidez del esqueleto de los AB, estos presentan propiedades surfactantes,<sup>9</sup> siendo capaces de auto-asociarse a altas concentraciones, involucrarse en la disolución y absorción de vitaminas y lípidos,<sup>10</sup> la modulación de procesos inflamatorios e inmunomoduladores, la circulación enterohepática de otros AB y la defensa antibacteriana del intestino delgado.<sup>11</sup> Dada su capacidad anfifílica, los AB pueden formar agregados supramoleculares (micelas) cuando se sobrepasa su concentración micelar crítica (CMC) que va de 1.4-70 mM dependiendo del AB.<sup>12</sup>

Se han descrito aplicaciones como fármacos, debido a su actividad antibacteriana,<sup>13</sup> antifúngica,<sup>14</sup> antitumoral,<sup>15</sup> antioxidante<sup>16</sup> y como agentes organogeladores.<sup>17</sup> Estos compuestos también han sido estudiados por sus aplicaciones como bloques de construcción de receptores moleculares capaces de reconocer moléculas huésped de diferente carácter químico,<sup>18</sup> y son aplicados al diseño de estructuras farmacológicas que actúan como sensores químicos, acarreadores moleculares en el transporte de fármacos a través de las membranas celulares.<sup>19</sup> Por otra parte, los AB han sido utilizados como materiales de partida en la síntesis de nuevas estructuras complejas como foldámeros, dendrímeros, oligómeros, pinzas moleculares, macrociclos y estructuras supramoleculares.<sup>20</sup>



## 2.2. Sapogeninas Esteroidales

Las sapogeninas esteroidales (SE) son las agliconas provenientes de la hidrólisis de los glicósidos extraídos de ciertas plantas. Están constituidas por 27 carbonos que conforman el esqueleto del estirostano donde un anillo de tetrahidrofuran (E) y un anillo de tetrahidropirano (F) se encuentran unidos a través del carbono espirocetálico en C-22 (**Figura 2**). El núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno presenta una fusión *trans* en las uniones de los anillos B/C y C/D, mientras que para los anillos A/B existen tres formas en las que estos pueden disponerse: *trans* ( $5\alpha$ -H), *cis* ( $5\beta$ -H) y  $\Delta^5$ .<sup>21,22</sup>



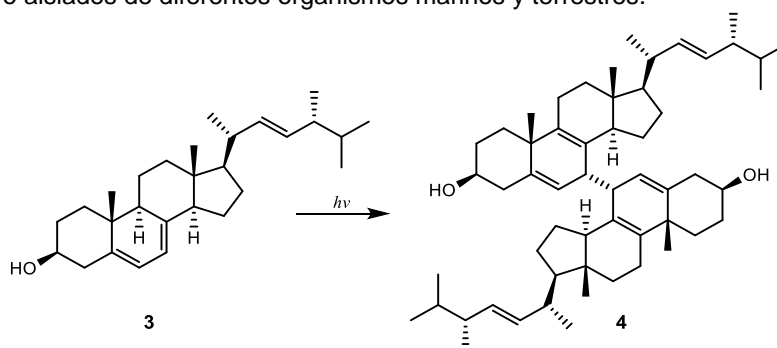
**Figura 2.** Estructura química de las sapogeninas esteroidales.

La configuración en C-22 es *R* en la mayoría de las SE naturales, aunque se han aislado en menor medida sapogeninas con una configuración *S* para dicho carbono.<sup>23</sup> Por otra parte, dependiendo de la orientación del grupo en C-25 y de su tipo de enlace, existen tres formas en las que este puede presentarse: metilo en posición  $\beta$  ( $25S$ ), metilo en posición  $\alpha$  ( $25R$ ) y  $\Delta^{25(27)}$  cuando hay un grupo exometileno. Sus derivados usualmente contienen un grupo  $3\beta$ -hidroxilo, aunque también se pueden presentar en otras posiciones y orientaciones.

La principal aplicación de las SE es como materias primas para la síntesis a escala industrial de hormonas sexuales<sup>24</sup> de plantas<sup>25</sup> e insectos.<sup>26</sup> También se han empleado para la síntesis de dímeros como las cefalostatinas y riterazinas y de monómeros con actividad citotóxica,<sup>27,28</sup> así como en la preparación de derivados esteroidales con actividad antioxidante.<sup>29</sup> Todo lo anterior es posible llevando a cabo, en su mayoría de las veces, reacciones de funcionalización o degradación de la cadena lateral de las sapogeninas.<sup>30</sup>

## 2.3. Dímeros Esteroidales

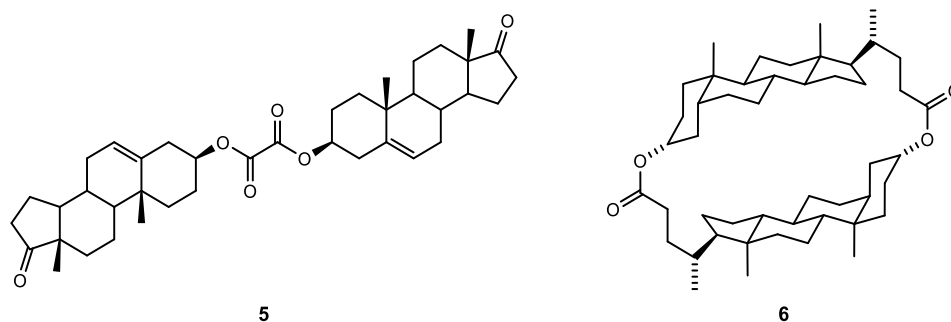
Los dímeros esteroidales pueden ser obtenidos de manera sintética o de fuentes naturales. El primer dímero esteroide aislado fue el bisergostatrienol (**4**) (**Esquema 1**), obtenido por Windaus y Borgeaud<sup>31</sup> en 1928 cuando se realizaban estudios fotoquímicos con ergosterol (**3**). Desde entonces se han descrito una amplia variedad de dímeros obtenidos por vía sintética o aislados de diferentes organismos marinos y terrestres.<sup>32,33</sup>



**Esquema 1.** Obtención de bisergostatrienol a partir de ergosterol mediante una reacción fotoquímica.

Los dímeros esteroidales pueden ser clasificados estructuralmente de diversas maneras, que se mencionan a continuación.<sup>34</sup>

**Dímeros esteroidales lineales y cíclicos.** Pueden estar unidos de manera directa entre los anillos o la cadena lateral, o bien, mediante un grupo espaciador (**Figura 3**).



**Figura 3.** Ejemplo de dímeros lineales (5) y cíclicos (6).<sup>33</sup>

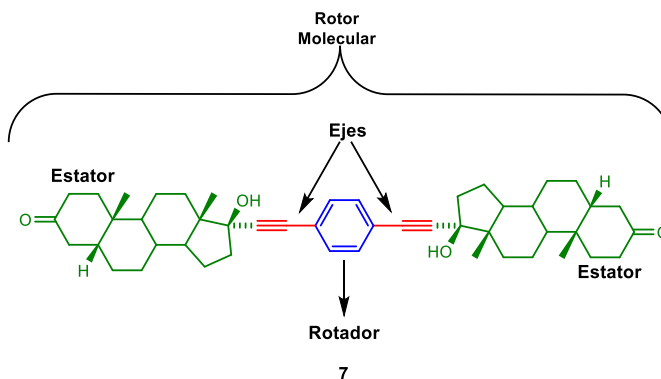
**Dímeros esteroideos simétricos y no simétricos.** Será un dímero simétrico cuando los monómeros esteroideos que lo componen son idénticos, por otra parte, se tratará de un dímero no simétrico cuando los monómeros que lo forman son diferentes o si los dos monómeros iguales se encuentran unidos de una forma que el dímero resultante no presente simetría.

Una diversidad de compuestos esteroideos ha sido utilizada en la elaboración de dímeros esteroideos.<sup>20,35</sup> En 1977 McKenna<sup>36</sup> reportó el primer dímero esteroideal sintético acíclico a partir de ácido cólico. Dependiendo de la unión entre los monómeros y de su orientación, los dímeros esteroideos de ácidos biliares pueden presentarse mediante uniones cabeza (C-3) a cola (C-24), cabeza-cabeza o cola-cola.<sup>37</sup>

Los dímeros de ácidos biliares son capaces de disminuir la CMC de otras sales biliares,<sup>37e,38</sup> actuar como organogeladores,<sup>39</sup> así como funcionar como ligantes en la complejación de metales como sodio y potasio,<sup>40</sup> plata,<sup>41</sup> cadmio,<sup>42</sup> lantano y calcio.<sup>43</sup>

#### 2.4. Rotores Moleculares

Los Rotores Moleculares (RM) están conformados por tres partes interconectadas; el “rotador”, que es la parte que presenta rotación con respecto a las demás y tiene el menor momento de inercia. Las partes estacionarias que presentan el mayor momento de inercia se denominan “estatores” y finalmente, la parte que conecta al rotador y a los estatores son denominadas “ejes”.<sup>44</sup> El término “rotor” define a toda la molécula (**Figura 4**).

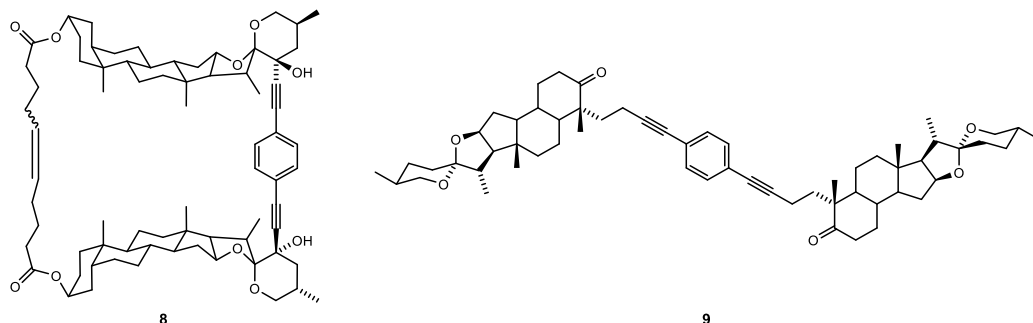


**Figura 4.** Componentes de un rotor molecular.

Se ha demostrado que es posible controlar el movimiento de los rotores modificando la estructura de la molécula o por medio de estímulos externos como variaciones en el campo eléctrico, la temperatura, la absorción de un fotón, reacciones electroquímicas de óxido-reducción o la unión o desunión de un ligando, entre otras.<sup>45</sup>

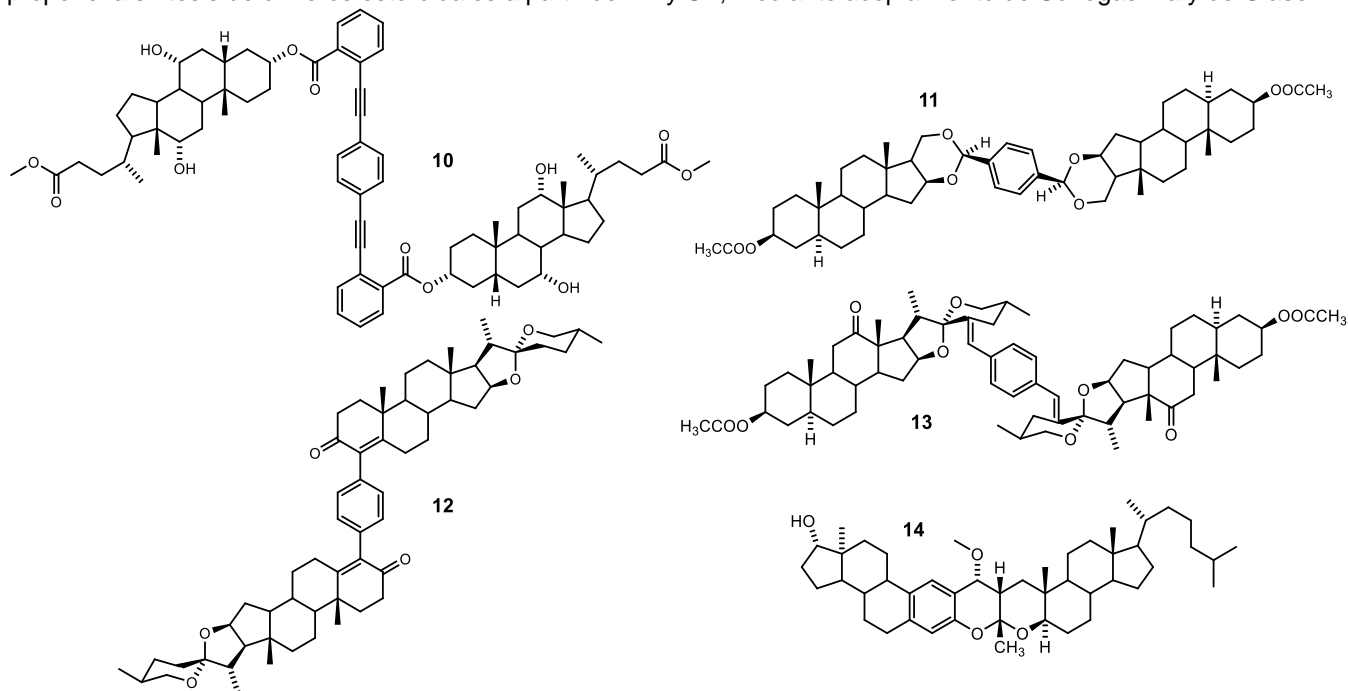
Los rotores moleculares presentan varias aplicaciones, como sensores de viscosidad de sistemas organizados y objetos biológicos como células vivas,<sup>46</sup> sensores de procesos dinámicos que acompañan la polimerización<sup>47</sup> y de cambios conformacionales y de agregación en proteínas,<sup>48</sup> biomarcadores de enzimas<sup>49</sup> y sensores de luz de una determinada longitud de onda.<sup>50</sup>

Se han diseñado RM conformados por estatores derivados de esteroides, ya que estos últimos, debido a sus propiedades estructurales, son capaces de producir sólidos cristalinos (**Figura 5**),<sup>51</sup> además de que es posible realizar modificaciones en sus grupos funcionales, influyendo de este modo en la capacidad de rotación del rotor. Todo esto da la posibilidad de estudiar los factores estructurales y supramoleculares que modifiquen el movimiento en estado sólido de los rotores mediante el uso de técnicas analíticas como Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido y Difracción de Rayos X.



**Figura 5.** Algunos rotores moleculares con estatores esteroidales.<sup>51c,52</sup>

Finalmente, nuestro grupo ha desarrollado diferentes dímeros a partir de diversos derivados esteroidales unidos de manera directa o mediante distintos grupos espaciadores, algunos ejemplos se ilustran en la **Figura 6**. Estos dímeros han presentado propiedades de agregación y fluorescencia, así como funciones de rotores moleculares y bloques de construcción para la elaboración de sólidos porosos.<sup>54</sup> En consideración con lo anterior, en el presente proyecto se propone la síntesis de dímeros esteroidales a partir de AB y SE, mediante acoplamiento de Sonogashira y de Glaser.



**Figura 6.** Ejemplos de dímeros esteroidales sintetizados en nuestro grupo de trabajo.

### 3. Hipótesis

Las reacciones de dimerización de Sonogashira y Glaser, pueden dar lugar a dímeros esteroidales obtenidos a partir de diferentes ácidos biliares y sapogeninas esteroidales.

#### 4. Objetivos

- **General**

- Obtener dímeros a partir de derivados de ácidos biliares y sapogeninas esteroidales, empleando reacciones de acoplamiento de tipo Sonogashira y Glaser.

- **Particulares**

- Obtener los alquinoles derivados de ácido cólico, ácido desoxicólico, esmilagenona y tigogenona.
- Obtener los dímeros de los alquinoles derivados de ácido cólico, ácido desoxicólico, esmilagenona y tigogenona mediante reacciones de Sonogashira.
- Obtener los dímeros de los alquinoles derivados de ácido cólico, ácido desoxicólico, esmilagenona y tigogenona mediante reacciones de Glaser.

#### 5. Desarrollo experimental y resultados

##### 5.1. Condiciones generales

El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía de capa fina (CCF) usando placas Alugram® SIL G/UV<sub>254</sub> de Macherey-Nagel. Las placas cromatográficas se sumergieron en una solución al 0.65% de vainillina en etanol al 98% y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 2% y se calentaron hasta la aparición de las manchas. Los productos se purificaron por cromatografía en columna, empleando sílica gel de KIESELGEL 60 MACHEREY-NAGEL. Los puntos de fusión se midieron en un aparato Melt-Temp II. Los espectros de RMN 1D y 2D se registraron en soluciones de CDCl<sub>3</sub> 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. Las estructuras de Difracción de Rayos X fueron obtenidas por un difractor Oxford Difracción Gemini "A", usando los programas CrysAlisPro y CrysAlis RED para la colección e integración de datos.

##### 5.2. Compuestos derivados de sapogeninas esteroidales

###### 5.2.1. Derivados de (25R)-5 $\alpha$ -espirostan-3-ona (Tigogenona) (15a)

(25R)-5 $\alpha$ -Espirotan-3-ona (8a). P.f. 203-204 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 4.38 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-16), 3.49–3.43 (m, 1H, H-26), 3.36 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26), 1.01 (s, 3H, H-19), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.78 (s, 3H, H-18), 0.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, H-27). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 38.4 (C-1), 38.1 (C-2), 211.8 (C-3), 44.6 (C-4), 46.6 (C-5), 28.8 (C-6), 31.8 (C-7), 34.9 (C-8), 53.7 (C-9), 35.7 (C-10), 21.2 (C-11), 39.9 (C-12), 40.5 (C-13), 56.0 (C-14), 31.7 (C-15), 80.7 (C-16), 62.1 (C-17), 16.3 (C-18), 11.5 (C-19), 41.5 (C-20), 14.4 (C-21), 109.2 (C-22), 31.3 (C-23), 28.7 (C-24), 30.2 (C-25), 66.8 (C-26), 17.0 (C-27).

###### 5.2.1.1. Alquinoles 16a y 16b

**Procedimiento general para la obtención de alquinoles derivados de sapogeninas esteroidales:** A una solución de trimetilsililacetileno (0.8853 mL, 628.608 mg, 6.4 mmol) en THF seco (19.5 mL) a -78°C bajo atmósfera de argón se le adicionó gota a gota *n*-BuLi 2.5 M (2.24 mL, 5.6 mmol), la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente se disminuyó la temperatura de la solución a -40°C y se le añadió una solución de la sapogenina (2 mmol) en THF seco (20 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura (CCF hasta el consumo de la materia prima). Al término de la reacción se añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) y la mezcla se agitó por 1 h. Al término del tiempo la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL), la fase orgánica se lavó con agua (3x50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se evaporó al vacío para obtener la mezcla de alquinoles protegidos con TMS la cual se separó empleando una columna cromatográfica empacada con gel de sílice. Una vez separados se procedió a eliminar el TMS. A cada alquinol protegido se le añadió metanol (10 mL/mmol) y posteriormente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq/mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (CCF hasta el consumo de la materia prima). Finalmente, la mezcla se neutralizó y se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se evaporó al vacío para obtener el producto puro.

**(25R)-3 $\beta$ -Etil-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\alpha$ -ol y (25R)-3 $\alpha$ -etil-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ -ol.** Se empleó el procedimiento general descrito en el epígrafe 5.2.1.1 usando 0.6396 g (1.5425 mmol) de **15a**, 0.6828 mL (4.9357 mmol) de trimetilsililacetileno, 1.7276 mL (4.319 mmol) de *n*-BuLi y 30 mL totales de THF seco. Tiempo de reacción: 2 h. Se separaron los isómeros protegidos con TMS usando una columna cromatográfica empacada con 50 g de gel de sílice, eluyendo con mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose por separado los alquinoles de **16a** y **16b** protegidos. Los compuestos se desprotegeron con

0.0572 g (0.4138 mmol) de  $K_2CO_3$  en 2.1 mL (1.6627 g, 51.897 mmol) de MeOH y 1 mL de dioxano, y 0.3523 g (2.5482 mmol) de  $K_2CO_3$  en 13 mL (10.2934 g, 321.2671 mmol) de MeOH y 8 mL de dioxano respectivamente.

(25*R*)-3 $\beta$ -etnil-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\alpha$ -ol (**16a**) (Minoritario) Rendimiento: 0.0907 g, 0.2058 mmol, 13.34 %; p.f. 228.1-229.3 °C (desc.) (a partir de hexano/acetona). **RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:** 4.44-4.32 (m, 1H, H-16), 3.55-3.43 (m, 1H, H-26), 3.36 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H-26), 2.41 (s, 1H, H-29), 0.95 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-21), 0.81 (s, 3H, H-19), 0.78 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-27), 0.75 (s, 3H, H-18). **RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:** 32.9 (C-1), 34.9 (C-2), 70.0 (C-3), 41.5 (C-4), 39.9 (C-5), 27.9 (C-6), 32.0 (C-7), 35.0 (C-8), 53.8 (C-9), 35.5 (C-10), 20.6 (C-11), 40.0 (C-12), 40.5 (C-13), 56.3 (C-14), 31.6 (C-15), 80.8 (C-16), 62.0 (C-17), 16.4 (C-18), 11.28 (C-19), 41.6 (C-20), 14.4 (C-21), 109.2 (C-22), 31.3 (C-23), 28.7 (C-24), 30.2 (C-25), 66.7 (C-26), 17.1 (C-27), 89.2 (C-28), 66.3 (C-29).

(25*R*)-3 $\alpha$ -etnil-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ -ol (**16b**) (Mayoritario) Rendimiento: 0.5590 g, 1.2685 mmol, 82.24 %; p.f. 204.0-205.1 °C (a partir de hexano/acetona). **RMN de  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:** 4.43-4.33 (m, 1H, H-16), 3.46 (ddd,  $J = 10.8$ , 4.2, 2.0 Hz, 1H, H-26), 3.36 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H-26), 2.45 (s, 1H, H-29), 0.95 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H-21), 0.81 (s, 3H, H-19), 0.78 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-27), 0.75 (s, 3H, H-18). **RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:** 35.9 (C-1), 36.1 (C-2), 69.7 (C-3), 42.2 (C-4), 43.8 (C-5), 28.1 (C-6), 32.0 (C-7), 35.0 (C-8), 54.1 (C-9), 35.6 (C-10), 21.0 (C-11), 40.0 (C-12), 40.5 (C-13), 56.2 (C-14), 31.7 (C-15), 80.8 (C-16), 62.1 (C-17), 16.4 (C-18), 12.0 (C-19), 41.5 (C-20), 14.4 (C-21), 109.2 (C-22), 31.3 (C-23), 28.7 (C-24), 30.2 (C-25), 66.8 (C-26), 17.0 (C-27), 87.8 (C-28), 72.0 (C-29).

### 5.2.1.2. Dimerización de Sonogashira

**Procedimiento general:**<sup>51c</sup> Alquinol esteroideal (1 mmol), 1,4-diyodobenceno (0.165 g, 0.5 mmol), y trietilamina (0.5 mL) fueron adicionados en un matraz seco y la mezcla se sometió a sonicación. Después de la adición de  $Pd(PPh_3)_4$  (0.0096 g, 1.66% mol) y  $CuI$  (0.0031 g, 3.32% mol), el sistema se purgó con argón bajo sonicación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El curso de la reacción se siguió por CCF. Al término de la reacción se adicionó acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de una columna empacada con gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo. El solvente fue evaporado a vacío y el producto purificado empleando una columna cromatográfica.

Se trabajó únicamente con el alquinol mayoritario **16b**.

1,4-bis(3 $\beta$ -Hidroxi-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\alpha$ -iletinil)benceno (**17**) Se empleó el procedimiento general descrito en el epígrafe **5.2.1.2** usando 0.2214 g (0.5024 mmol) de **16b**, 0.0835 g (0.2530 mmol) de 1,4-diyodobenceno, 1 mL de  $Et_3N$ , 0.0048 g de  $Pd(PPh_3)_4$  y 0.0016 g de  $CuI$ . Se añadieron 1.5 mL de THF y se realizó la reacción a 60 °C para favorecer la disolución de la materia prima. Tiempo de reacción: 2.5 h. Purificación mediante columna cromatográfica usando 20 g de gel sílice, eluyendo con mezcla  $CH_2Cl_2/AcOEt$  40:1. Rendimiento: 0.2384 g, 0.2495 mmol, 99%; p.f. 285.7-286.8 °C (a partir de  $CH_2Cl_2$ ). **RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:** 7.35 (s, 4H, o-H o<sup>-</sup>H), 4.37 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-16 H-16'), 3.49 – 3.41 (m, 2H, H-26 H-26'), 3.35 (t,  $J = 10.9$  Hz, 2H, H-26 H-26'), 0.94 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, H-21 H-21'), 0.83 (s, 6H, H-19 H-19'), 0.77 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H, H-27 H-27'), 0.75 (s, 6H, H-18 H-18'). **RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:** 36.2 (C-1) (C-1'), 36.3 (C-2) (C-2'), 70.3 (C-3) (C-3'), 42.3 (C-4) (C-4'), 44.0 (C-5) (C-5'), 28.7 (C-6) (C-6'), 32.0 (C-7) (C-7'), 35.0 (C-8) (C-8'), 54.1 (C-9) (C-9'), 35.7 (C-10) (C-10'), 21.0 (C-11) (C-11'), 39.9 (C-12) (C-12'), 40.5 (C-13) (C-13'), 56.1 (C-14) (C-14'), 31.7 (C-15) (C-15'), 80.8 (C-16) (C-16'), 62.1 (C-17) (C-17'), 16.4 (C-18) (C-18'), 12.1 (C-19) (C-19'), 41.6 (C-20) (C-20'), 14.4 (C-21) (C-21'), 109.2 (C-22) (C-22'), 31.3 (C-23) (C-23'), 28.1 (C-24) (C-24'), 30.2 (C-25) (C-25'), 66.8 (C-26) (C-26'), 17.1 (C-27) (C-27'), 94.6 (C-28) (C-28'), 83.7 (C-29) (C-29'). Anillo aromático 131.5 (4 x CH), 122.7 (2 x ipso).

### 5.2.1.3. Dimerización de Glaser

**Procedimiento general:**<sup>53</sup> Una mezcla del alquinol esteroideal (1 mmol)  $Pd(PPh_3)_4$  (9.6 mg, 0.0083 mmol) y  $CuI$  (3.2 mg, 0.0162 mmol) en trietilamina (5 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. El curso de la reacción se siguió por CCF. Al finalizar se añadió acetato de etilo (25 mL) y la mezcla se lavó con agua (5x10 mL), se secó (anh.  $Na_2SO_4$ ) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica.

Se trabajó únicamente con el alquinol mayoritario **16b**.

1,4-bis(3 $\beta$ -Hidroxi-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\alpha$ -il)buta-1,3-diino (**18**) Se empleó el procedimiento general descrito en el epígrafe **5.2.1.3** usando 0.2210 g (0.5015 mmol) de **16b**, 2.5 mL de  $Et_3N$ , 0.0048 g de  $Pd(PPh_3)_4$  y 0.0083 g de  $CuI$ . Tiempo de reacción: 5 h. Purificación mediante columna cromatográfica usando 25 g de gel de sílice, eluyendo con mezcla hexano/ $AcOEt$  5:1. Rendimiento: 0.2164 g, 0.2461 mmol, 98 %; p.f. 320.0-321.3 °C (a partir de hex/ $AcOEt$ ). **RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:** 4.39 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-16), 3.51-3.41 (m, 1H, H-26), 3.37 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H-26),

0.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-21), 0.81 (s, 3H, H-19), 0.78 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-27), 0.76 (s, 3H, H-18). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 35.9 (C-1) (C-1'), 36.0 (C-2) (C-2'), 70.4 (C-3) (C-3'), 42.0 (C-4) (C-4'), 43.7 (C-5) (C-5'), 28.1 (C-6) (C-6'), 31.9 (C-7) (C-7'), 35.0 (C-8) (C-8'), 53.8 (C-9) (C-9'), 35.6 (C-10) (C-10'), 20.0 (C-11) (C-11'), 39.9 (C-12) (C-12'), 40.5 (C-13) (C-13'), 56.2 (C-14) (C-14'), 31.7 (C-15) (C-15'), 80.8 (C-16) (C-16'), 62.1 (C-17) (C-17'), 16.4 (C-18) (C-18'), 12.0 (C-19) (C-19'), 41.5 (C-20) (C-20'), 14.4 (C-21) (C-21'), 109.2 (C-22) (C-22'), 31.3 (C-23) (C-23'), 28.7 (C-24) (C-24'), 30.2 (C-25) (C-25'), 66.8 (C-26) (C-26'), 17.1 (C-27) (C-27'), 83.0 (C-28) (C-28'), 68.2 (C-29) (C-29').

### 5.2.2. Derivados de (25R)-5 $\beta$ -espirostan-3-ona (Esmilagenona) (15b)

(25R)-5 $\beta$ -Espirosan-3-ona (**8b**). P.f. 187.0-188.0 °C. **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 4.40 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-16), 3.51-3.42 (m, 1H, H-26), 3.36 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H-26), 2.74-2.61 (m, 1H, H-4), 2.31 (td,  $J = 14.6, 5.3$  Hz, 1H, H-2), 2.21-2.10 (m, 1H, H-2), 2.07-1.96 (m, 1H, H-4), 1.03 (s, 3H, H-19), 0.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-21), 0.78 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H, H-27), 0.78 (s, 3H, H-18). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 36.9 (C-1), 37.1 (C-2), 213.1 (C-3), 42.3 (C-4), 46.2 (C-5), 26.5 (C-6), 26.0 (C-7), 35.1 (C-8), 40.8 (C-9), 34.9 (C-10), 20.9 (C-11), 40.0 (C-12), 40.6 (C-13), 56.2 (C-14), 31.7 (C-15), 80.7 (C-16), 62.2 (C-17), 16.4 (C-18), 22.5 (C-19), 41.5 (C-20), 14.4 (C-21), 109.2 (C-22), 31.3 (C-23), 28.7 (C-24), 30.2 (C-25), 66.8 (C-26), 17.0 (C-27).

#### 5.2.2.1. Síntesis de alquinoles 19a y 19b

**(25R)-3 $\alpha$ -Etil-5 $\beta$ -espirostan-3 $\beta$ -ol y (25R)-3 $\beta$ -etil-5 $\beta$ -espirostan-3 $\alpha$ -ol.** Se empleó el procedimiento general para la obtención de alquinoles derivados de sapogeninas esteroidales descrito en el epígrafe 5.2.1.1, usando 2.0771 g (5.0095 mmol) de **15b**, 2.213 mL (16 mmol) de trimetilsililacetileno, 4.6 mL (14 mmol) de *n*-BuLi y 100 mL totales de THF seco. Tiempo de reacción: 2 h. Se separaron los isómeros protegidos con TMS usando una columna cromatográfica empacada con 90 g de gel de sílice, eluyendo con mezcla hexano/AcOEt 3:1, obteniéndose por separado los alquinoles **19a** y **19b** protegidos. Los compuestos se desprotegeron con 1.0226 g (7.3996 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en 37 mL de MeOH y 20 mL de dioxano, y 0.2277 g (1.6478 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en 8.25 mL de MeOH y 4 mL de dioxano respectivamente.

(25R)-3 $\alpha$ -Etil-5 $\beta$ -espirostan-3 $\beta$ -ol (**19a**) (Minoritario) Rendimiento: 0.3612 g, 0.8198 mmol, 16%; p.f. 195.5-196.7 °C (a partir de hexano/Acetona). **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 4.43-4.34 (m, 1H, H-16), 3.47 (ddd,  $J = 10.8, 4.4, 1.7$  Hz, 1H, H-26), 3.36 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H-26), 2.44 (s, 1H, H-29), 0.96 (s, 3H, H-19), 0.95 (d,  $J = 6.9, 3\text{H}$ , H-21), 0.78 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-27), 0.75 (s, 3H, H-18). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 30.7 (C-1), 33.7 (C-2), 66.9 (C-3), 39.3 (C-4), 37.3 (C-5), 26.4 (C-6), 26.2 (C-7), 35.2 (C-8), 39.7 (C-9), 34.5 (C-10), 20.8 (C-11), 40.1 (C-12), 40.6 (C-13), 56.2 (C-14), 31.7 (C-15), 80.8 (C-16), 62.1 (C-17), 16.4 (C-18), 23.4 (C-19), 41.5 (C-20), 14.4 (C-21), 109.2 (C-22), 31.3 (C-23), 28.7 (C-24), 30.2 (C-25), 66.8 (C-26), 17.0 (C-27), 89.4 (C-28), 70.1 (C-29).

(25R)-3 $\beta$ -Etil-5 $\beta$ -espirostan-3 $\alpha$ -ol (**19b**) (Mayoritario) Rendimiento: 1.62118 g, 3.6803 mmol, 73%; p.f. 190.0-191.1 °C (a partir de hexano/Acetona). **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 4.43-4.34 (m, 1H, H-16), 3.47 (ddd,  $J = 10.6, 4.3, 1.6$  Hz, 1H, H-26), 3.36 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H-26), 2.46 (s, 1H, H-29), 0.97 (s, 3H, H-19), 0.95 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-21), 0.78 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-27), 0.74 (s, 3H, H-18). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 34.3 (C-1), 34.7 (C-2), 70.2 (C-3), 40.5 (C-4), 40.9 (C-5), 26.7 (C-6), 26.7 (C-7), 35.3 (C-8), 40.2 (C-9), 34.7 (C-10), 20.7 (C-11), 40.1 (C-12), 40.6 (C-13), 56.3 (C-14), 31.7 (C-15), 80.8 (C-16), 62.1 (C-17), 16.3 (C-18), 23.2 (C-19), 41.5 (C-20), 14.4 (C-21), 109.1 (C-22), 31.3 (C-23), 28.7 (C-24), 30.2 (C-25), 66.7 (C-26), 17.0 (C-27), 87.5 (C-28), 72.3 (C-29).

#### 5.2.2.2. Dimerización de Sonogashira

Se trabajó únicamente con el alquinoles mayoritario **19b**.

1,4-bis(3 $\alpha$ -Hidroxi-5 $\beta$ -espirostan-3 $\beta$ -iletinil)benceno (**20**) Se empleó el procedimiento general para la dimerización de Sonogashira descrito en el epígrafe 5.2.1.2, usando 0.4417 g (1.0023 mmol) de **19a**. Tiempo de reacción: 7 h. Purificación mediante columna cromatográfica usando 20 g de gel de sílice, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  15:1. Rendimiento: 0.404 g, 0.4228 mmol, 84%; p.f. 294.7-295.6 °C (desc.) (a partir de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 7.34 (s, 4H,  $\sigma\text{-H}$   $\sigma\text{-H}$ ), 4.40 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-16 H-16'), 3.47 (ddd,  $J = 10.6, 3.7, 1.5$  Hz, 2H, H-26 H-26'), 3.37 (t,  $J = 11.0$  Hz, 2H, H-26 H-26'), 0.99 (s, 6H, H-19 H-19'), 0.96 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, H-21 H-21'), 0.78 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H, H-27 H-27'), 0.75 (s, 6H, H-18 H-18'). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 34.6 (C-1) (C-1'), 34.9 (C-2) (C-2'), 70.8 (C-3) (C-3'), 40.8 (C-4) (C-4'), 40.3 (C-5) (C-5'), 26.7 (C-6) (C-6'), 26.8 (C-7) (C-7'), 35.4 (C-8) (C-8'), 40.2 (C-9) (C-9'), 34.8 (C-10) (C-10'), 20.7 (C-11) (C-11'), 40.1 (C-12) (C-12'), 40.6 (C-13) (C-13'), 56.3 (C-14) (C-14'), 31.7 (C-15) (C-15'), 80.8 (C-16) (C-16'), 62.1 (C-17) (C-17'), 16.4 (C-18) (C-18'), 23.4 (C-19) (C-19'), 41.6 (C-20) (C-20'), 14.4

(C-21) (C-21'), 109.2 (C-22) (C-22'), 31.3 (C-23) (C-23'), 28.7 (C-24) (C-24'), 30.2 (C-25) (C-25'), 66.8 (C-26) (C-26'), 17.0 (C-27) (C-27'), 94.4 (C-28) (C-28'), 84.2 (C-29) (C-29'). Anillo aromático 131.5 (4 x CH), 122.6 (2 x ipso).

### 5.2.2.3. Dimerización de Glaser

Se trabajó únicamente con el alquínol mayoritario **19b**.

1,4-bis(3 $\alpha$ -Hidroxi-5 $\beta$ -espirostan-3 $\beta$ -il)buta-1,3-diino (**21**) Se empleó el procedimiento general para la dimerización de Glaser descrito en el epígrafe **5.2.1.3**, usando 0.2215 g (0.5026 mmol) de **19a**, 2.5 mL de Et<sub>3</sub>N, 0.0048 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 0.0016 g de CuI. Tiempo de reacción: 8 h. Purificación mediante columna cromatográfica usando 15 g de gel de sílice, eluyendo con mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 15:1. Rendimiento: 0.209 g, 0.2376 mmol, 95 %; p.f. 289.1-290.3 °C (desc.) (a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 4.43–4.33 (m, 1H, H-26), 3.50–3.42 (m, 1H, H-26), 3.36 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-26), 0.98 (s, 3H, H-19), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-27), 0.74 (s, 3H, H-18). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 34.3 (C-1) (C-1'), 34.6 (C-2) (C-2'), 70.9 (C-3) (C-3'), 40.5 (C-4) (C-4'), 40.9 (C-5) (C-5'), 26.68 (C-6) (C-6'), 26.69 (C-7) (C-7'), 35.3 (C-8) (C-8'), 40.2 (C-9) (C-9'), 34.7 (C-10) (C-10'), 20.7 (C-11) (C-11'), 40.1 (C-12) (C-12'), 40.6 (C-13) (C-13'), 56.2 (C-14) (C-14'), 31.7 (C-15) (C-15'), 80.8 (C-16) (C-16'), 62.1 (C-17) (C-17'), 16.4 (C-18) (C-18'), 23.2 (C-19) (C-19'), 41.6 (C-20) (C-20'), 14.4 (C-21) (C-21'), 109.2 (C-22) (C-22'), 31.3 (C-23) (C-23'), 28.7 (C-24) (C-24'), 30.2 (C-25) (C-25'), 66.7 (C-26) (C-26'), 17.0 (C-27) (C-27'), 82.8 (C-28) (C-28'), 68.5 (C-29) (C-29').

## 5.3. Compuestos derivados de ácidos biliares

### 5.3.1. Derivados de ácido 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colanólico (Ácido desoxicólico) (**1b**)

#### 5.3.1.1. Reacción de esterificación

**Procedimiento general para la esterificación de ácidos biliares:** Se adicionó HCl concentrado (2 mL, 65.0066 mmol) a una disolución de ácido biliar (73.4 mmol) en metanol (60 mL) y la mezcla se agitó a reflujo. El curso de la reacción se siguió por CCF hasta el consumo de la materia prima. Al término de la reacción la mitad del disolvente se evaporó al vacío, se adicionó agua (30 mL) y se realizaron extracciones con acetato de etilo (3x50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2x50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y el disolvente se evaporó al vacío para obtener el producto esterificado crudo.

3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Dihidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (**22b**). Se empleó el procedimiento general descrito en el epígrafe **5.3.1.1** tal como se indica usando 25 g (63.6812 mmol) de **1b**. Tiempo de reacción: 2.5 h. Rendimiento: 25.45 g, 62.59 mmol, 98%; p.f. 65.3-66.5 °C (a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 3.95 (dd, *J* = 2.8, 2.8 Hz, 1H, H-12), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (tt, *J* = 10.9, 4.5 Hz, 1H, H-3), 2.35 (ddd, *J* = 15.0, 10.0, 4.8 Hz, 1H, H-23), 2.20 (ddd, *J* = 15.6, 9.3, 6.7 Hz, 1H, H-23), 0.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-21), 0.88 (s, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-18). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 35.1 (C-1), 30.2 (C-2), 71.5 (C-3), 36.2 (C-4), 41.9 (C-5), 27.4 (C-6), 27.0 (C-7), 35.9 (C-8), 33.5 (C-9), 34.0 (C-10), 28.5 (C-11), 73.0 (C-12), 46.4 (C-13), 48.04 (C-14), 23.5 (C-15), 26.7 (C-16), 47.0 (C-17), 12.6 (C-18), 23.0 (C-19), 35.1 (C-20), 17.1 (C-21), 30.8, (C-22), 31.0 (C-23), 174.7 (C-24), 51.4 (OCH<sub>3</sub>).

#### 5.3.1.2. Reacción de acetilación

**Procedimiento general para la acetilación total de ésteres de ácidos biliares:** A una solución del ácido biliar esterificado (23.66 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (57.5 mL) en baño de hielo se le adicionó Ac<sub>2</sub>O (11.5 mL, 121.6673 mmol) y BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (6 mL, 47.44 mmol), gota a gota, en ese orden. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y el curso de la reacción se siguió por CCF hasta el consumo de la materia prima. Al término de la reacción se la mezcla se vertió sobre agua/hielo, se agitó por 15 min y se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3x160 mL), NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10% (3x160 mL), y agua (3x160 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío para obtener el crudo de reacción que se purificó usando una columna cromatográfica empacada con gel de sílice (210 g) y fijándolo en 21 g del mismo gel, se eluyó con mezcla hexano/AcOEt hasta obtener el producto puro.

3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (**23b**) Se empleó el procedimiento general descrito en el epígrafe **5.3.1.2** tal como se indica, usando 10.1 g, (24.8395 mmol) de **22b**. Tiempo de reacción 60 min. Purificación mediante columna cromatográfica eluida con mezcla hexano/AcOEt 8:1. Rendimiento: 11.86 g, 24 mmol, 97%; p.f. 111.5-112.6 °C (a partir de hexano/AcOEt). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 5.07 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H, H-12), 4.69 (tt, *J* = 11.3, 4.6 Hz,

1H, H-3), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.33 (ddd, *J* = 15.2, 10.1, 5.0 Hz, 1H, H-23), 2.19 (ddd, *J* = 15.6, 9.4, 6.6 Hz, 1H, H-23), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.89 (s, 3H, H-19), 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.71 (s, 3H, H-18). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 34.6 (C-1) (C-20), 26.5 (C-2), 74.1 (C-3), 32.1 (C-4), 41.7 (C-5), 27.2 (C-6), 25.7 (C-7), 35.5 (C-8), 34.3 (C-9), 33.9 (C-10), 25.5 (C-11), 75.8 (C-12), 44.9 (C-13), 49.2 (C-14), 23.3 (C-15), 26.8 (C-16), 47.5 (C-17), 12.3 (C-18), 22.9 (C-19), 17.3 (C-21), 30.7, (C-22), 30.8 (C-23), 174.5 (C-24), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 21.4, 21.3 (CH<sub>3</sub> acetilo), 170.4, 170.5 (C=O acetilo).

### 5.3.1.3. Reacción de hidrólisis en C-3

**Procedimiento general para la hidrólisis en C-3 de ésteres de ácidos biliares acetilados:** A una disolución del éster de ácido biliar acetilado (20.38 mmol) en metanol anhidro (150 mL, 3.7078 mol) se le adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g, 36.178 mmol) y la mezcla se agitó hasta que la reacción concluyó, (CCF). Al concluir la reacción se adicionó ácido acético (6 mL) y la mezcla se vertió sobre un baño de hielo. El sólido producido se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y se transfirió a un embudo separador donde se lavó con NaCl acuoso (3x100). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío para obtener el producto puro.

12 $\alpha$ -Acetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (**24b**) Se empleó el procedimiento general descrito en el epígrafe **5.3.1.3** usando 2.0516 g (4.1811 mmol) de **23b**, 40 mL (0.9887 mol) de MeOH anh. y 1 g (7.2356 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Tiempo de reacción: 130 min. Rendimiento: 1.85 g, 4.12 mmol, 99%; p.f. 78.1- 80.2 °C (A partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 5.04 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-12), 3.59 (ddd, *J* = 11.0, 6.4, 4.8 Hz, 1H, H-3), 2.31 (ddd, *J* = 15.2, 10.0, 5.0 Hz, 1H, H-23), 2.17 (ddd, *J* = 15.7, 9.4, 6.6 Hz, 1H, H-23), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.86 (s, 3H, H-19), 0.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.69 (s, 3H, H-18). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 35.6 (C-1), 30.4 (C-2), 71.1 (C-3), 36.2 (C-4), 41.9 (C-5), 27.0 (C-6), 25.9 (C-7), 34.9 (C-8), 34.1 (C-9), 34.4 (C-10), 25.5 (C-11), 75.9 (C-12), 44.9 (C-13), 49.3 (C-14), 23.4 (C-15), 27.3 (C-16), 47.5 (C-17), 12.4 (C-18), 23.0 (C-19), 34.6 (C-20), 17.4 (C-21), 30.8, (C-22), 30.9 (C-23), 174.6 (C-24), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub> acetilo), 170.5 (C=O acetilo).

### 5.3.1.4. Reacción de oxidación de Jones en C-3

**Procedimiento general para la oxidación de Jones en C-3 de ésteres de ácidos biliares acetilados:** A 56.3 g de gel de sílice, se le adicionaron gota a gota 28.75 mL (76.7625 mmol) de reactivo de Jones 2.67 M con agitación. La agitación se continuó hasta que se formó un sólido seco y homogéneo color naranja. Posteriormente se adicionaron 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> destilado y seguidamente una disolución del ácido biliar (22.289 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). La mezcla se agitó hasta que la reacción concluyó (CCF cada 15 min) y se filtró a través de un pad de gel de sílice usando una columna que se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x100 mL) y hexano/acetato de etilo 1/1 (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x150) y solución saturada de NaCl (2x150), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se evaporó al vacío para obtener el producto.

12 $\alpha$ -Acetoxi-3-oxo-5 $\beta$ -colanato de metilo (**25b**) Se empleó el procedimiento general descrito en el epígrafe **5.3.1.4** usando 7.18 g (16.0039 mmol) de **24b**, 45 g de gel de sílice, 23 mL (61.41 mmol) de reactivo de Jones y 170 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en total. Tiempo de reacción: 15 min. Rendimiento: 5.25 g, 11.75 mmol, 73%; p.f. 115.9-117.0 °C (A partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 5.10 (dd, *J* = 2.7, 2.7 Hz, 1H, H-12), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.32 (ddd, *J* = 15.3, 10.0, 5.1 Hz, 1H, H-23), 2.18 (ddd, *J* = 15.7, 9.4, 6.6 Hz, 1H, H-23), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.97 (s, 3H, H-19), 0.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.73 (s, 3H, H-18). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 36.5 (C-1), 36.8 (C-2), 212.8 (C-3), 42.2 (C-4), 43.9 (C-5), 26.3 (C-6), 25.2 (C-7), 35.2 (C-8), 34.6 (C-9), 34.2 (C-10), 25.8 (C-11), 75.7 (C-12), 45.0 (C-13), 49.3 (C-14), 23.3 (C-15), 27.2 (C-16), 47.5 (C-17), 12.4 (C-18), 22.3 (C-19), 34.6 (C-20), 17.4 (C-21), 30.7, (C-22), 30.9 (C-23), 174.5 (C-24), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub> acetilo), 170.3 (C=O acetilo).

### 5.3.1.5. Síntesis de alquinoles 26a y 26b

**Procedimiento general para la obtención de alquinoles de ésteres de ácidos biliares acetilados:** A una solución de ácido biliar (5 mmol) en THF seco (50 mL) a -40°C bajo atmosfera de argón se adicionó bromuro de etilmagnesio gota a gota (30 mL 0.5 M, 15 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura hasta que se consumió la materia prima (CCF). Al término de la reacción se agregaron 30 mL de NH<sub>4</sub>Cl saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x80 mL), la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y evaporó al vacío. El crudo obtenido se purificó empleando una columna cromatográfica empacada con gel de sílice para obtener los alquinoles puros.

12 $\alpha$ -Acetoxi-3 $\beta$ -etinil-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo y 12 $\alpha$ -acetoxi-3 $\alpha$ -etinil-3 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo. Se empleó el procedimiento general descrito en el epígrafe **5.3.1.5** usando 1.3398 g (2.9997 mmol) de **25b**, 30 mL de THF seco y 18 mL (9 mmol) de bromuro de etilmagnesio. Tiempo de reacción: 3 h. Separación y purificación los



diastereoisómeros mediante columna cromatográfica usando 120 g de gel de sílice, eluyendo con mezcla hexano/acetona 9:1.

12 $\alpha$ -Acetoxi-3 $\alpha$ -etnil-3 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (**26a**) (Minoritario) Rendimiento: 0.1669 g, 0.3531 mmol, 12%; p.f. 58.5-59.7 °C (a partir de hexano/acetona). **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 5.08–5.05 (m, 1H, H-12), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 1H, H-26), 2.33 (ddd,  $J = 15.2, 10.1, 5.1$  Hz, 1H, H-23), 2.26–2.14 (m, 1H, H-23), 2.08 (s, 3H CH<sub>3</sub> acetilo), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.80 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-21), 0.72 (s, 3H, H-18). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 30.4 (C-1), 33.8 (C-2), 66.7 (C-3), 39.1 (C-4), 37.2 (C-5), 27.3 (C-6), 25.7 (C-7), 35.4 (C-8), 33.5 (C-9), 33.8 (C-10), 25.7 (C-11), 75.9 (C-12), 45.0 (C-13), 49.4 (C-14), 23.3 (C-15), 26.1 (C-16), 47.5 (C-17), 12.3 (C-18), 23.1 (C-19), 34.6 (C-20), 17.4 (C-21), 30.8, (C-22), 30.9 (C-23), 174.6 (C-24), 89.3 (C-25), 70.0 (C-26), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 21.2, (CH<sub>3</sub> acetilo), 170.4 (C=O acetilo).

12 $\alpha$ -Acetoxi-3 $\beta$ -etnil-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (**26b**) (Mayoritario) Rendimiento: 0.8497 g, 1.8 mmol, 60%; p.f. 129.1-130.3 °C (a partir de hexano/acetona). **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 5.08-5.05 (m, 1H, H-12), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 1H, H-26), 2.33 (ddd,  $J = 15.2, 10.1, 5.1$  Hz, 1H, H-23), 2.26-2.14 (m, 1H, H-23), 2.08 (s, 3H CH<sub>3</sub> acetilo), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.80 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-21), 0.72 (s, 3H, H-18). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 34.0 (C-1), 33.9 (C-2), 70.2 (C-3), 40.4 (C-4), 40.9 (C-5), 27.2 (C-6), 25.9 (C-7), 35.6 (C-8), 34.1 (C-9), 34.6 (C-10), 25.7 (C-11), 75.8 (C-12), 44.9 (C-13), 49.3 (C-14), 23.4 (C-15), 26.7 (C-16), 47.5 (C-17), 12.3 (C-18), 23.0 (C-19), 34.6 (C-20), 17.4 (C-21), 30.7, (C-22), 30.9 (C-23), 174.5 (C-24), 87.3 (C-25), 72.6 (C-26), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 21.3, (CH<sub>3</sub> acetilo), 170.5 (C=O acetilo).

### 5.3.1.6. Dimerización de Sonogashira

Se trabajó únicamente con el alquínol **26b**.

1,4-bis(12 $\alpha$ -Acetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-24-metoxi-5 $\beta$ -colan-24-ona-3 $\beta$ -iletinil)benceno (**27**) Se empleó el procedimiento general para la dimerización de Sonogashira descrito en el epígrafe **5.2.1.2**, usando 0.24 g (0.5077 mmol) de **26b**, 0.0835 g (0.2530 mmol) de 1,4-diyodobenceno, 1 mL de Et<sub>3</sub>N, 0.0048 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 0.0016 g de CuI. Tiempo de reacción: 24 h. Purificación mediante columna cromatográfica usando 20 g de gel de sílice, eluyendo con mezcla hexano/AcOEt 9:1. Rendimiento: 0.257 g, 0.2520 mmol, 99%; p.f. 243.5-244.7 °C (desc.) (a partir de hexano/AcOEt). **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 7.33 (s, 4H, o-H, o'-H), 5.09–5.05 (m, 1H, H-12), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.33 (ddd,  $J = 15.0, 10.0, 5.0$  Hz, 1H, H-23), 2.19 (ddd,  $J = 15.6, 9.2, 6.7$  Hz, 1H, H-23), 2.08 (s, 1H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.95 (s, 3H, H-19), 0.79 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-21), 0.72 (s, 3H, H-18). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 34.2 (C-1) (C-1'), 34.9 (C-2) (C-2'), 70.8 (C-3) (C-3'), 40.6 (C-4) (C-4'), 41.1 (C-5) (C-5'), 27.3 (C-6) (C-6'), 26.8 (C-7) (C-7'), 35.6 (C-8) (C-8'), 34.2 (C-9) (C-9'), 34.1 (C-10) (C-10'), 25.7 (C-11) (C-11'), 75.8 (C-12) (C-12'), 44.9 (C-13) (C-13'), 49.3 (C-14) (C-14'), 23.4 (C-15) (C-15'), 26.0 (C-16) (C-16'), 47.5 (C-17) (C-17'), 12.3 (C-18) (C-18'), 23.1 (C-19) (C-19'), 34.6 (C-20) (C-20'), 17.4 (C-21) (C-21'), 30.7 (C-22) (C-22'), 30.9 (C-23) (C-23'), 174.5 (C-24) (C-24'), 94.2 (C-25) (C-25'), 84.3 (C-26) (C-26'), 51.4 (2 x OCH<sub>3</sub>), 21.3 (2 x CH<sub>3</sub> acetilo), 170.6 (2 x C=O acetilo). Anillo aromático 131.4 (4 x CH), 122.6 (2 x ipso).

### 5.3.1.7. Dimerización de Glaser

Se trabajó únicamente con el alquínol **26b**.

1,4-bis(12 $\alpha$ -Acetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-24-metoxi-5 $\beta$ -colan-24-ona-3 $\beta$ -il)buta-1,3-diino (**28**) Se empleó el procedimiento general para la dimerización de Glaser descrito en el epígrafe **5.2.1.3**, usando 0.2391 g (0.5058 mmol) de **26b**, 2.5 mL de Et<sub>3</sub>N, 0.0096g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 0.0165 g de CuI. Tiempo de reacción: 24 h. Purificación mediante columna cromatográfica usando 20 g de gel de sílice, eluyendo con mezcla hexano/AcOEt 8:2. Rendimiento: 0.2216 g, 0.2349 mmol, 93%; p.f. 133.5-134.6 °C (desc.) (a partir de hexano/AcOEt). **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 5.05 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H, H-12), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.32 (ddd,  $J = 15.1, 9.9, 5.0$  Hz, 1H, H-23), 2.18 (ddd,  $J = 15.6, 9.3, 6.6$  Hz, 1H, H-23), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.94 (s, 3H, H-19), 0.78 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-21), 0.71 (s, 3H, H-18). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 34.01 (C-1) (C-1'), 34.5 (C-2) (C-2'), 70.8 (C-3) (C-3'), 40.3 (C-4) (C-4'), 40.8 (C-5) (C-5'), 27.2 (C-6) (C-6'), 25.9 (C-7) (C-7'), 35.6 (C-8) (C-8'), 34.1 (C-9) (C-9'), 34.04 (C-10) (C-10'), 25.6 (C-11) (C-11'), 75.8 (C-12) (C-12), 44.9 (C-13) (C-13'), 49.3 (C-14) (C-14'), 23.3 (C-15) (C-15'), 26.6 (C-16) (C-16'), 47.5 (C-17) (C-17'), 12.3 (C-18) (C-18'), 22.9 (C-19) (C-19'), 34.6 (C-20) (C-20') 17.4 (C-21) (C-21'), 30.7 (C-22) (C-22'), 30.9 (C-23) (C-23'), 174.6 (C-24) (C-24'), 82.7 (C-25) (C-25'), 68.6 (C-26) (C-26'), 51.5 (2 x OCH<sub>3</sub>), 21.3 (2 x CH<sub>3</sub> acetilo), 170.6 (2 x C=O acetilo).

### 5.3.2. Derivados de ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihidroxi-5 $\beta$ -colanóico (Ácido cólico) (1f)

#### 5.3.2.1. Reacción de esterificación

3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Trihidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (**22f**) Se empleó el procedimiento general para la esterificación de ácidos biliares descrito en el epígrafe 5.3.1.1, usando 4.3218 g (10.6301 mmol) de **1f**, 0.3 mL (9.75 mmol) de HCl y 9 mL de MeOH. Tiempo de reacción: 1.5 h. Rendimiento: 5.04 g, 12.33 mmol, 97%; p.f. 152-153 °C (a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 3.96–3.92 (m, 1H, H-12), 3.82 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-7), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.47–3.37 (m, 1H, H-3), 2.41–2.31 (m, 1H, H-23), 2.28–2.13 (m, 1H, H-23), 0.97 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H, H-21), 0.87 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-18). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 34.6 (C-1), 30.4 (C-2), 71.9 (C-3), 39.4 (C-4), 41.4 (C-5), 34.7 (C-6), 68.3 (C-7), 35.2 (C-8), 26.3 (C-9), 34.7 (C-10), 28.1 (C-11), 72.9 (C-12), 46.4 (C-13), 41.6 (C-14), 23.2 (C-15), 27.4 (C-16), 46.9 (C-17), 12.4 (C-18), 22.4 (C-19), 35.2 (C-20), 17.2 (C-21), 30.8, (C-22), 31.0 (C-23), 174.7 (C-24), 51.4 (OCH<sub>3</sub>).

#### 5.3.2.2. Reacción de acetilación

3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Triacetoxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (**23f**) Se empleó el procedimiento general para la acetilación de ésteres de ácidos biliares descrito en el epígrafe 5.3.1.2 tal como se indica, empleando 10 g (23.6631 mmol) de **22f**. Tiempo de reacción 70 min. Purificación mediante columna cromatográfica usando 200 g de gel de sílice, eluida con mezcla hexano/AcOEt 5:1. Rendimiento: 12.605 g, 22.972 mmol, 97%; p.f. 91.2-92.4 °C (a partir de hexano/AcOEt). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** ppm 5.06 (dd,  $J$  = 2.5, 2.5 Hz, 1H, H-12), 4.89 (q,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, H-7), 4.55 (tt,  $J$  = 11.4, 4.3 Hz, 1H, H-3), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.33 (ddd,  $J$  = 15.2, 10.0, 5.0 Hz, 1H, H-23), 2.19 (ddd,  $J$  = 15.7, 9.4, 6.7 Hz, 1H, H-23), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.79 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.71 (s, 3H, H-18). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 34.5 (C-1) (C-20), 26.8 (C-2), 74.0 (C-3), 34.6 (C-4), 40.8 (C-5), 31.1 (C-6), 70.7 (C-7), 37.6 (C-8), 28.8 (C-9), 34.2 (C-10), 25.5 (C-11), 75.4 (C-12), 44.9 (C-13), 43.3 (C-14), 22.7 (C-15), 27.1 (C-16), 47.2 (C-17), 12.2 (C-18), 22.5 (C-19), 17.4 (C-21), 30.7 (C-22), 30.8 (C-23), 174.5 (C-24), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 21.4, 21.5, 21.3 (CH<sub>3</sub> acetilo), 170.3, 170.5 (C=O acetilo).

#### 5.3.2.3. Reacción de hidrólisis en C-3

7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (**24f**) Se empleó el procedimiento general para la hidrólisis en C-3 de ésteres de ácidos biliares acetilados descrito en el epígrafe 5.3.1.3 usando 2.6576 g (4.8432 mmol) de **23f**, 40 mL (0.9887 mol) de MeOH anh. y 1.2 g (8.6827 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Tiempo de reacción: 135 min. Rendimiento: 2.4369 g, 4.8 mmol, 99%; p.f. 73.5-75.0 °C (A partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 5.06 (dd,  $J$  = 2.7, 2.7 Hz, 1H, H-12), 4.88 (q,  $J$  = 2.9 Hz, 1H, H-7), 3.64 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.48 (tt,  $J$  = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 2.33 (ddd,  $J$  = 15.2, 10.0, 5.0 Hz, 1H, H-23), 2.21 (dd,  $J$  = 9.4, 6.7 Hz, 1H, H-23), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.89 (s, 3H, H-19), 0.79 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.71 (s, 3H, H-18). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 34.8 (C-1), 30.4 (C-2), 71.6 (C-3), 38.6 (C-4), 40.9 (C-5), 31.3 (C-6), 70.8 (C-7), 37.7 (C-8), 28.9 (C-9), 34.2 (C-10), 25.5 (C-11), 75.3 (C-12), 45.0 (C-13), 43.3 (C-14), 22.7 (C-15), 27.1 (C-16), 47.2 (C-17), 12.2 (C-18), 22.5 (C-19), 34.5 (C-20), 17.4 (C-21), 30.7, (C-22), 30.8 (C-23), 174.5 (C-24), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 21.6, 21.4 (CH<sub>3</sub> acetilo), 170.5, 170.6 (C=O acetilo).

#### 5.3.2.4. Reacción de oxidación de Jones en C-3

7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3-oxo-5 $\beta$ -colanato de metilo (**25f**) Se empleó el procedimiento general para la oxidación de Jones de ésteres de ácidos biliares acetilados descrito en el epígrafe 5.3.1.4 usando 1.058 g (2.0872 mmol) de **24f**. 5 g de gel de sílice, 2.7 mL (7.209 mmol) de reactivo de Jones y 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en total. Tiempo de reacción: 15 min. Rendimiento: 0.8222 g, 1.63 mmol, 78%; p.f. 191.1-192.2 °C (A partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 5.10 (dd,  $J$  = 2.6, 2.6 Hz, 1H, H-12), 4.99–4.96 (m, 1H, H-7), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.96 (dd,  $J$  = 15.4, 13.6 Hz, 2H, H-4), 2.33 (ddd,  $J$  = 15.2, 9.9, 5.0 Hz, 1H, H-23), 2.19 (dd,  $J$  = 10.8, 4.2 Hz, 1H, H-23), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 1.00 (s, 3H, H-19), 0.80 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-22), 0.74 (s, 3H, H-18). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 36.1 (C-1), 36.5 (C-2), 211.9 (C-3), 44.5 (C-4), 42.1 (C-5), 30.8 (C-6), 70.5 (C-7), 37.7 (C-8), 29.7 (C-9), 34.3 (C-10), 25.7 (C-11), 75.1 (C-12), 45.0 (C-13), 43.2 (C-14), 22.7 (C-15), 27.0 (C-16), 47.3 (C-17), 12.2 (C-18), 21.6 (C-19), 34.5 (C-20), 17.4 (C-21), 30.7, (C-22), 30.8 (C-23), 174.4 (C-24), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 21.4, 21.2 (CH<sub>3</sub> acetilo), 170.3, 170.0 (C=O acetilo).

#### 5.3.2.5. Alquinoles 29a y 29b

7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3 $\alpha$ -etinil-3 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo y 7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-3 $\alpha$ -etinil-3 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo. Se empleó el procedimiento general para la obtención de alquinoles de ésteres de ácidos biliares acetilados

descrito en el epígrafe **5.3.1.5** tal como se indica usando 2.5253 g (5.0039 mmol) de **25f**. Tiempo de reacción: 3 h. Separación y purificación de los diastereoisómeros mediante columna cromatográfica usando 115 g de gel de sílice, eluyendo con mezcla hexano/AcOEt 3:2.

**7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3 $\alpha$ -etnil-3 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (29a)** (Minoritario). Rendimiento: 0.2292 g, 0.4318 mmol, 9%; p.f. 75.5-76.7 °C (a partir de hexano/AcOEt). **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 5.07 (dd,  $J = 2.7, 2.7$  Hz, 1H, H-12), 4.92–4.86 (m, 1H, H-7), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 1H, H-26), 2.33 (ddd,  $J = 13.2, 9.9, 4.1$  Hz, 1H, H-23), 2.19 (ddd,  $J = 15.7, 9.5, 6.7$  Hz, 1H, H-23), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.80 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-21), 0.71 (s, 3H, H-18). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 30.1 (C-1), 33.7 (C-2), 66.3 (C-3), 41.4 (C-4), 36.3 (C-5), 30.6 (C-6), 70.8 (C-7), 37.6 (C-8), 28.0 (C-9), 34.0 (C-10), 25.7 (C-11), 75.4 (C-12), 45.0 (C-13), 43.3 (C-14), 22.7 (C-15), 27.1 (C-16), 47.3 (C-17), 12.1 (C-18), 22.6 (C-19), 34.5 (C-20), 17.4 (C-21), 30.7, (C-22), 30.8 (C-23), 174.5 (C-24), 89.2 (C-25), 70.0 (C-26), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 21.4, 21.3 (CH<sub>3</sub> acetilo), 170.3, 170.5 (C=O acetilo).

**7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3 $\beta$ -etnil-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colanato de metilo (29b)** (Mayoritario). Rendimiento: 1.97 g, 3.71 mmol, 74%; p.f. 83.9-85 °C (a partir de hexano/AcOEt). **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 5.06 (dd,  $J = 2.6, 2.6$  Hz, 1H, H-12), 4.92 – 4.85 (m, 1H, H-7), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.46 (s, 1H, H-26), 2.32 (ddd,  $J = 18.2, 9.0, 4.1$  Hz, 1H, H-23), 2.24 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-4), 2.18 (ddd,  $J = 15.6, 6.8, 4.0$  Hz, 1H, H-23), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.79 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-21), 0.71 (s, 3H, H-18). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 34.6 (C-1), 33.7 (C-2), 70.0 (C-3), 42.6 (C-4), 39.9 (C-5), 31.0 (C-6), 70.6 (C-7), 37.7 (C-8), 28.6 (C-9), 34.2 (C-10), 25.6 (C-11), 75.3 (C-12), 45.0 (C-13), 43.3 (C-14), 22.7 (C-15), 27.1 (C-16), 47.3 (C-17), 12.1 (C-18), 22.4 (C-19), 34.5 (C-20), 17.3 (C-21), 30.71, (C-22), 30.78 (C-23), 174.5 (C-24), 86.8 (C-25), 73.0 (C-26), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 21.5, 21.4 (CH<sub>3</sub> acetilo), 170.5, 170.6 (C=O acetilo).

### 5.3.2.6. Dimerización de Sonogashira

Se trabajó únicamente con el alquínol **29b**.

1,4-bis(7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-24-metoxi-5 $\beta$ -colan-24-ona-3 $\beta$ -iletinil)benzeno (**30**). Se empleó el procedimiento general para la dimerización de Sonogashira descrito en el epígrafe **5.2.1.2** tal como se indica usando 0.5316 g (1.0016 mmol) de **29b**. Tiempo de reacción: 4 h. Purificación mediante columna cromatográfica usando 35 g de gel de sílice, eluyendo con mezcla AcOEt/hexano 3:2. Rendimiento: 0.5018 g, 0.4419 mmol, 88%; p.f. 158.5-159.6 °C (A partir de AOEt/hexano). **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 7.31 (s, 4H,  $\sigma\text{-H}$   $\sigma\text{'-H}$ ), 5.07 (dd,  $J = 2.6, 2.6$  Hz, 2H, H-12 H-12'), 4.92–4.88 (m, 2H, H-7 H-7'), 3.64 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 2.33 (dq,  $J = 16.0, 5.6$  Hz, 2H, H-23 H-23'), 2.19 (ddd,  $J = 15.6, 9.2, 6.8$  Hz, 2H, H-23 H-23'), 2.12 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub> acetilo), 2.07 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub> acetilo), 0.95 (s, 6H, H-19 H-19'), 0.79 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H, H-21 H-21'), 0.71 (s, 6H, H-18 H-18'). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 34.8 (C-1) (C-1'), 34.0 (C-2) (C-2'), 70.5 (C-3) (C-3'), 42.9 (C-4) (C-4'), 40.1 (C-5) (C-5'), 31.1 (C-6) (C-6'), 70.7 (C-7) (C-7'), 37.7 (C-8) (C-8'), 28.6 (C-9) (C-9'), 34.3 (C-10) (C-10'), 25.6 (C-11) (C-11'), 75.3 (C-12) (C-12'), 45.0 (C-13) (C-13'), 43.3 (C-14) (C-14'), 22.7 (C-15) (C-15'), 27.1 (C-16) (C-16'), 47.3 (C-17) (C-17'), 12.1 (C-18) (C-18'), 22.6 (C-19) (C-19'), 34.5 (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'), 93.7 (C-25) (C-25'), 84.6 (C-26) (C-26'), 51.5 (2 x OCH<sub>3</sub>), 21.4, 21.5 (4 x CH<sub>3</sub> acetilo), 170.5, 170.6 (4 x C=O acetilo). Anillo aromático 131.4 (4 x CH), 122.5 (2 x ipso).

### 5.3.2.7. Dimerización de Glaser

Se trabajó únicamente con el alquínol **29b**.

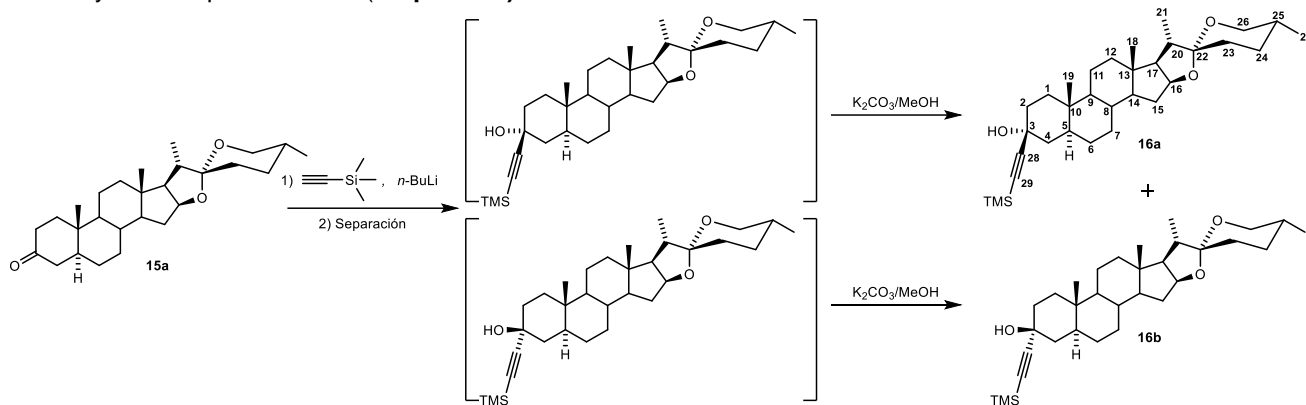
1,4-bis(7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-24-metoxi-5 $\beta$ -colan-24-ona-3 $\beta$ -il)buta-1,3-diino (**31**) Se empleó el procedimiento general para la dimerización de Glaser descrito en el epígrafe **5.2.1.3** usando 0.2672 g (0.5034 mmol) de **29b**, 2.5 mL de Et<sub>3</sub>N, 0.0148 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 0.0048 g de CuI. Tiempo de reacción: 27 h. Purificación mediante columna cromatográfica usando 18 g de gel de sílice, eluyendo con mezcla hexano/AcOEt 2:1. Rendimiento: 0.2666 g, 0.2516 mmol, 92%; p.f. 253.5-254.7 °C (desc.) (a partir de hexano/AcOEt). **RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 5.07–5.03 (m, 2H, H-12 H-12'), 4.91–4.87 (m, 2H, H-7 H-7'), 3.64 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 2.32 (ddd,  $J = 14.7, 9.7, 4.8$  Hz, 2H, H-23 H-23'), 2.23–2.14 (m, 2H, H-23 H-23'), 2.09 (s, 2H, 2 x CH<sub>3</sub> acetilo), 2.06 (s, 2H, 2 x CH<sub>3</sub> acetilo), 0.95 (s, 6H, H-19 H-19'), 0.78 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H, H-21 H-21'), 0.71 (s, 6H, H-18 H-18'). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 34.5 (C-1) (C-1') (C-20) (C-20'), 33.7 (C-2) (C-2'), 70.5 (C-3) (C-3'), 42.4 (C-4) (C-4'), 39.8 (C-5) (C-5'), 31.0 (C-6) (C-6'), 70.6 (C-7) (C-7'), 37.6 (C-8) (C-8'), 28.6 (C-9) (C-9'), 34.2 (C-10) (C-10'), 25.6 (C-11) (C-11'), 75.3 (C-12) (C-12'), 45.0 (C-13) (C-13'), 43.3 (C-14) (C-14'), 22.7 (C-15) (C-15'), 27.1 (C-16) (C-16'), 47.3 (C-17) (C-17'), 12.1 (C-18) (C-18'), 22.4 (C-19) (C-19'), 17.4 (C-21) (C-21'), 30.7 (C-22) (C-22'), 30.8 (C-23) (C-23'), 174.5 (C-24) (C-24'), 82.4 (C-25) (C-25'), 68.7 (C-26) (C-26), 51.5 (2 x OCH<sub>3</sub>), 21.5, 21.4 (4 x CH<sub>3</sub> acetilo), 170.61, 170.67 (4 x C=O acetilo).

## 6. Resultados y Discusión

### 6.1. Derivados de Sapogeninas Esteroidales

#### 6.1.1. Alquinoles y dímeros derivados de (25*R*)-5 $\alpha$ -espirostan-3-ona (Tigogenona) (15a)

Los alquinoles derivados del compuesto **15a** se obtuvieron mediante la formación del acetiluro de litio a partir de trimetilsilil acetileno y *n*-BuLi a -78 °C y la posterior adición de la sapogenona disuelta en THF a la mezcla a -40 °C. Después del procesamiento y purificación de la mezcla de reacción se obtuvieron el par de alquinoles protegidos con trimetilsilano. El tratamiento de estos con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en metanol produjo los alquinoles libres **16a** y **16b** con rendimientos del 13% y 82% respectivamente (**Esquema 2**).

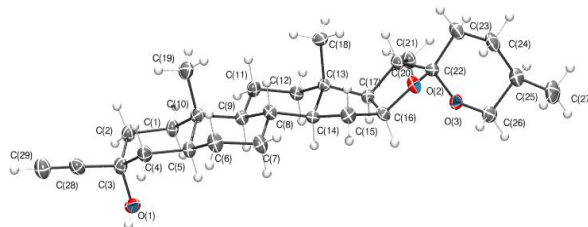


**Esquema 2.** Reacción general para la síntesis de los alquinoles **16a** y **16b**.

Las estructuras de los alquinoles **16a** y **16b** se comprobaron mediante RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del alquinol **16a**, el singulete en 2.41 ppm correspondiente al protón del alquino terminal y las señales en 89.2 y 66.3 ppm en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C de dicho compuesto, correspondientes a los carbonos de alquino, C-28 y C-29 respectivamente, confirman la obtención del alquinol ya mencionado. Para el alquinol **16b**, las señales de <sup>13</sup>C en 87.8 y 72.0 ppm y la señal de <sup>1</sup>H en 2.45 ppm como singulete, correspondientes a C-28, C-29 y al protón del alquino terminal respectivamente, confirman su obtención. Por otra parte, la ausencia de una señal en 211.8 ppm en los espectros de RMN de <sup>13</sup>C de los alquinoles **16a** y **16b** confirma la adición del acetileno en el C-3, ya que dicha señal se puede observar en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **15a** y corresponde al C=O en la posición antes mencionada.

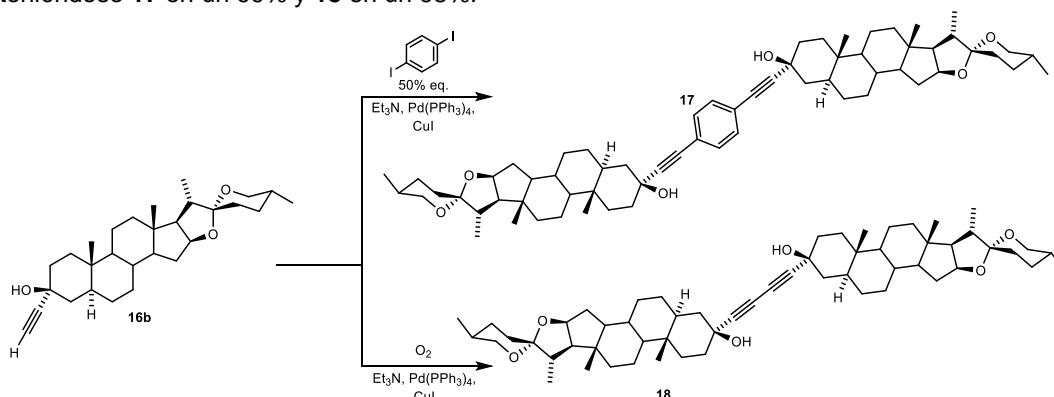
Como se mencionó anteriormente, la adición del acetiluro de litio proporcionó la mezcla de alquinoles, uno en mayor proporción que otro. Lo anterior puede justificarse por la dirección del acercamiento del acetiluro de litio a la cetona en C-3, pudiendo ser por la cara posterior de la sapogenina ( $\alpha$ ) o por la cara frontal ( $\beta$ ). Sin embargo, ambas caras presentan distintos ambientes estéricos lo que influye en la selectividad de la adición. De esta manera, la cara  $\alpha$  es la que se encuentra menos impedida comparada con la cara  $\beta$ , ya que esta última cuenta con la presencia del metilo 19 y los protones axiales en C-2 y C-4; así, la adición del alquino se lleva a cabo con mayor facilidad por la cara  $\alpha$ , obteniéndose en mayor proporción el compuesto **16b** que presenta el alquino en posición axial. El compuesto **16a** que contiene al alquino en posición ecuatorial, se obtiene en menor proporción a través de la adición por la cara  $\beta$  más impedida.

La estructura del alquinol minoritario **16a** se confirmó haciendo uso de Difracción de Rayos X (DRX) de monocristal (**Figura 7**). Obsérvese la orientación ecuatorial  $\beta$  del alquino y axial  $\alpha$  del hidroxilo en C-3.



**Figura 7.** Proyección tipo ORTEP para el compuesto **16a**. Los elipsoides se trazaron con un 50% de probabilidad.

Una vez obtenidos el par de alquinoles **16a** y **16b**, se procedió a realizar la síntesis de dímeros a partir del alquino mayoritario **16a**, obteniéndose los dímeros **17** y **18** mediante una reacción de doble acoplamiento de Sonogashira con 1,4-diyodobenceno y de homoacoplamiento de Glaser respectivamente. En ambas reacciones se utilizó  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalizador y trietilamina como base y disolvente (**Esquema 3**). Los rendimientos fueron excelentes para ambos dímeros obteniéndose **17** en un 99% y **18** en un 98%.



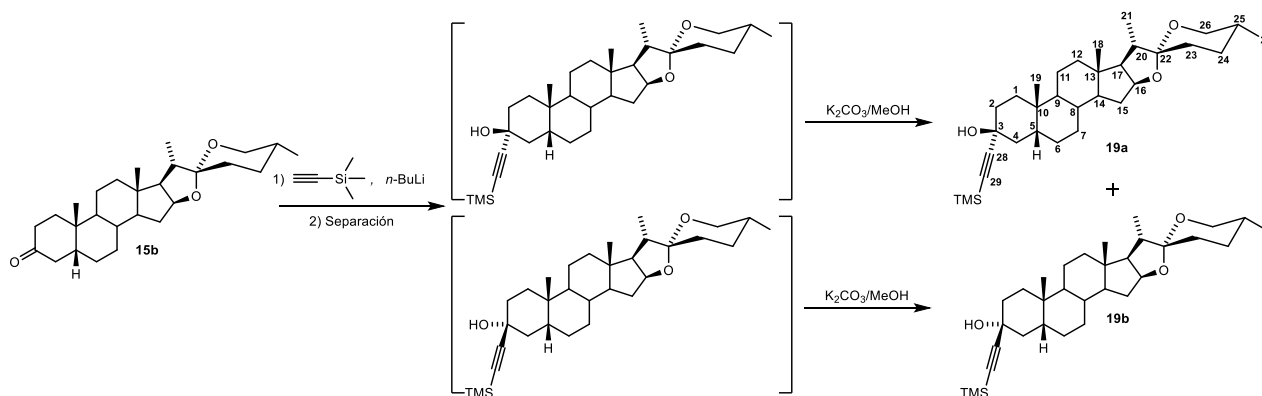
**Esquema 3.** Reacciones generales para el doble acoplamiento de Sonogashira y el homoacoplamiento de Glaser a partir del alquino **16b**.

Las señales características para el compuesto **17** en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  son principalmente las que aparecen en 122.7 ppm, correspondiente a los carbonos *ipso*, y 131.5 ppm, correspondiente a los carbonos *orto*, en el anillo aromático y que confirman la doble sustitución del benceno en posición *para* por dos grupos iguales. Los desplazamientos de C-28 en 94.6 y C-29 en 83.7 ppm confirman también el acoplamiento con el anillo de benceno ya que estos se desplazan hacia campos más bajos comparados con los desplazamientos del alquino terminal. En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , la señal en 7.35 ppm, presente como singulete y con integral para 4 protones, correspondiente a los hidrógenos del anillo aromático, confirma también la doble sustitución del anillo de benceno con grupos iguales en posición *para*. La desaparición de la señal en 2.45 ppm, correspondiente al protón del alquino terminal en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  confirma también el acoplamiento de los grupos alquino con el anillo de benceno. Los valores de las integrales de las señales de  $^1\text{H}$  para el resto de protones presentes en el núcleo esteroidal del compuesto **17** se vieron duplicadas confirmando también la dimerización.

Para el caso del dímero de Glaser **18**, la desaparición de las señales de los protones H-29, en 2.45 ppm, correspondientes a los hidrógenos del alquino terminal, fue lo que confirmó la formación de dicho compuesto, además de la duplicación de los valores de las integrales de las señales de  $^1\text{H}$  para el resto de los protones del núcleo esteroidal y que confirman la dimerización.

### 6.1.2. Alquinoles y dímeros derivados de (25R)-5 $\beta$ -espirostan-3-ona (Esmilagenona) (**15b**)

Para la obtención de los alquinoles **19a** y **19b** a partir de **15b**, se realizó el mismo procedimiento que con el compuesto **15a** (**Esquema 4**), obteniéndose **19a** en un 16% y **19b** en un 73% de rendimiento.

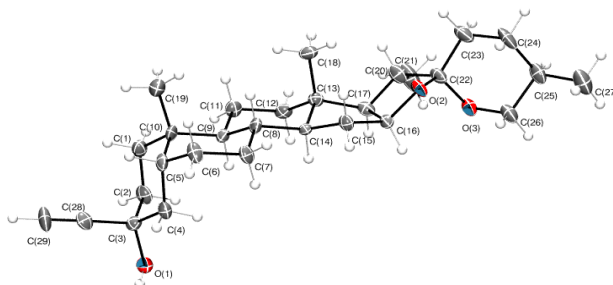


**Esquema 4.** Reacción general para la síntesis de los alquinoles **19a** y **19b**.

La caracterización de los alquinos **19a** y **19b** también se realizó mediante RMN de  $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$ . La obtención del alquino **19a** se confirma por las señales de  $^{13}\text{C}$  en 89.4 y 70.1 correspondientes a C-28 y C-29, así como por la señal de  $^1\text{H}$  singulete en 2.44 ppm, correspondiente al protón del alquino terminal H-29. Para el alquino **19b**, su formación se confirma por la presencia de las señales de  $^{13}\text{C}$  en 87.5 y 72.3 ppm y la señal de  $^1\text{H}$  singulete en 2.46 ppm, correspondientes a C-28, C-29 y al protón del alquino terminal, respectivamente. De manera análoga que con los alquinos **16a** y **16b**, la desaparición de la señal en 213.1 ppm en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los alquinos **19a** y **19b**, correspondiente al C=O en C-3 del compuesto **15b**, confirma la adición del acetiluro de litio en el mismo carbono.

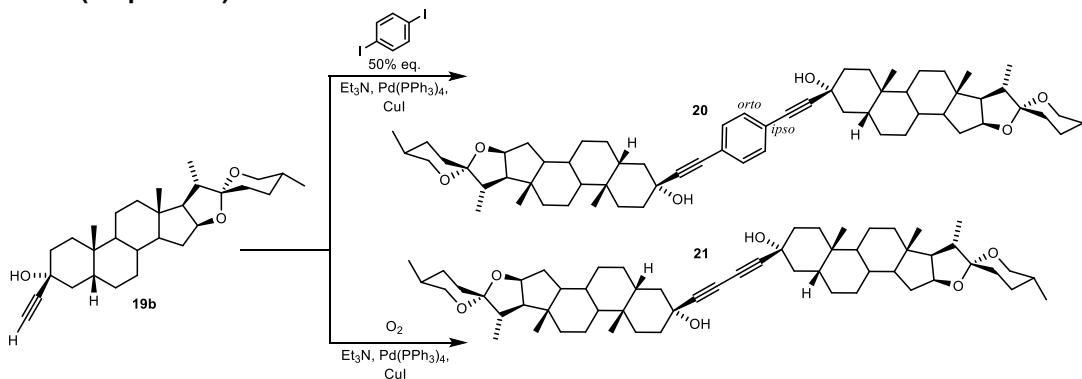
La adición del acetiluro de litio al compuesto **15b** también dio como resultado la obtención de un alquino minoritario y uno mayoritario, que se explica por el acercamiento de dicho litiado a la cetona en C-3 y el impedimento estérico en ambas caras de la sapogenina. En este caso, la cara menos impedida para realizarse la adición es la cara  $\beta$  quedando de esta manera el alquino en posición axial y el hidroxilo en posición ecuatorial como se observa en el **Esquema 4** para el alquino mayoritario **19b**.

Se logró obtener cristales apropiados para DRX de monocristal del compuesto **19b** por lo que fue posible comprobar su estructura mediante esta técnica. La **Figura 8** muestra la estructura de dicho alquino, donde puede observarse la orientación del alquino axial  $\beta$ , así como la del hidroxilo ecuatorial  $\alpha$ , comprobando de esta manera la mayor adición del acetiluro de litio por la cara  $\beta$  de la SE **15b**.



**Figura 8.** Proyección tipo ORTEP para el compuesto **19b**. Los elipsoides se trazaron con un 50% de probabilidad.

Con los alquinos **19a** y **19b** obtenidos y caracterizados, se procedió a realizar la dimerización de Sonogashira y de Glaser únicamente para el alquino mayoritario **19b**, empleando el mismo procedimiento que para los dímeros del compuesto **16b**, obteniéndose el dímero de Sonogashira **20** y el dímero de Glaser **21** en 84% y 95% de rendimiento respectivamente (**Esquema 5**).



**Esquema 5.** Reacciones generales para el doble acoplamiento de Sonogashira y el homoacoplamiento de Glaser a partir del alquino **19b**.

La caracterización del dímero **20** se realizó haciendo uso de RMN de  $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$ . Las señales características de RMN  $^{13}\text{C}$  son las de los carbonos *ipso* y *orto* del anillo aromático, en 122.6 y 131.5 ppm respectivamente, que confirman la doble sustitución del anillo de benceno. Los desplazamientos de C-28 en 94.4 ppm y C-29 en 84.2 ppm en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  también confirman el acoplamiento de los alquinos con el anillo aromático. Para el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , la señal singulete en 7.34 ppm que integra para 4 protones, correspondiente a los hidrógenos del anillo aromático, confirma también la presencia de un anillo de benceno doblemente sustituido con grupos iguales en posición *para*, además de que la desaparición de la señal en 2.46 ppm, correspondiente al hidrógeno del alquino terminal, confirma el acoplamiento de los alquinos con el anillo de benceno. Al igual que con el dímero **17**, los valores de las integrales de

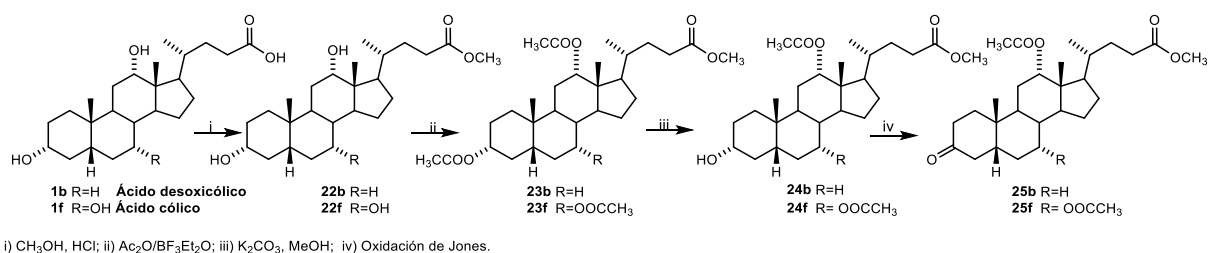
las señales de  $^1\text{H}$  para el resto de protones presentes en el núcleo esteroidal de los compuestos **20** se vieron duplicadas confirmando también la dimerización.

El dímero de Glaser **21** se caracterizó con las mismas técnicas espectroscópicas y al igual que con el dímero **18** la desaparición de la señal en 2.46 ppm, correspondiente al hidrógeno del alquino terminal de **19b**, así como la duplicación de los valores de las integrales de las señales de  $^1\text{H}$  para el resto de los protones del núcleo esteroidal confirma la dimerización.

## 6.2. Derivados de Ácidos Biliares

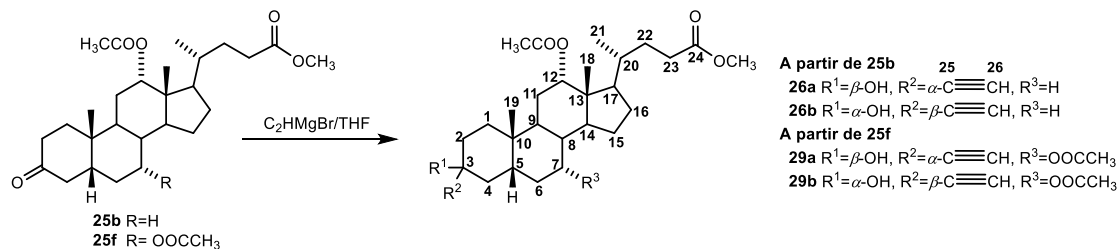
### 6.2.1. Alquinoles y dímeros derivados de ácido $3\alpha,12\alpha$ -dihidroxi- $5\beta$ -colanóico (Ácido desoxicólico) (**1b**)

Para la obtención de los alquinoles a partir del AB **1b** se realizó la síntesis de la cetona **25b** mediante una secuencia que incluye la esterificación del grupo carboxilo (**22b**, 98%), seguida de la acetilación de los grupos hidroxilo (**23b**, 97%), una saponificación selectiva en C-3 (**24b**, 99%) y una oxidación de Jones en C-3 (**25b**, 73%). El rendimiento global de la secuencia fue del 69% (**Esquema 6**).



**Esquema 6.** Secuencia general para la obtención de cetonas derivadas de ácidos biliares.

Se realizó la adición de bromuro de etinilmagnesio a la cetona **25b**, para dar lugar a los alquinoles **26a** y **26b** con rendimientos del 12% y 60% respectivamente (**Esquema 7**).



**Esquema 7.** Reacción general para la síntesis de alquinoles derivados de AB.

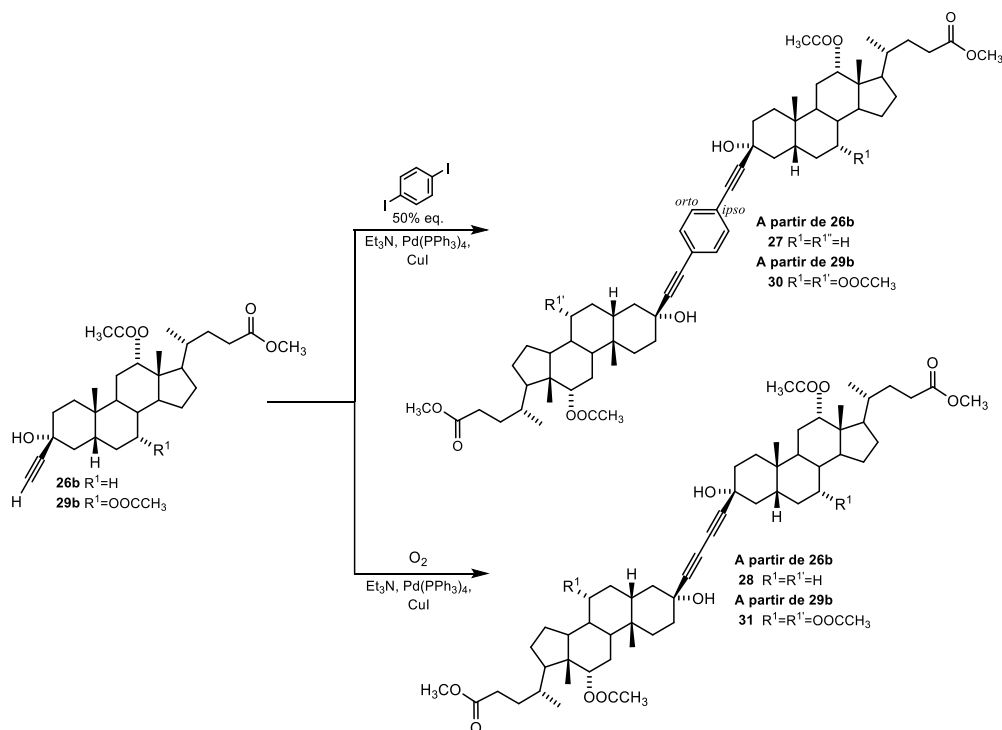
La estructura de los alquinoles **26a** y **26b** se comprobó por RMN de  $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$ . La señal en 2.43 ppm en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **26a** como singulete con integral para 1 protón, correspondiente al hidrógeno del alquino terminal, así como las señales de  $^{13}\text{C}$  en 89.3 y 70.0 ppm, correspondientes a los carbonos C-25 y C-26 de dicho alquinoles, confirma la adición del acetileno. Para el alquinoles **26b** la señal característica en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se presenta en 2.43 ppm como un singulete con integral para 1 protón, perteneciente al hidrógeno del alquino terminal. En el caso del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , las señales en 87.3 y 72.6 ppm, correspondientes a los carbonos C-25 y C-26, son las que corroboran también la adición del alquino. Finalmente, la ausencia de una señal en 212.8 ppm en los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de ambos alquinoles confirma la adición del acetileno en C-3, ya que dicha señal se observa en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **25b** y corresponde al carbonilo en la posición antes mencionada.

De la misma manera que la adición del acetiluro de litio a las SE **15a** y **15b**, la adición de Grignard de bromuro de etinilmagnesio a la cetona **25b** dio como resultado la obtención de dos alquinoles **26a** y **26b**, minoritario mayoritario respectivamente. Lo anterior se justifica de la misma manera que con los alquinoles derivados de la SE (25*R*)- $5\beta$ -espirostan-3-ona (**15b**) ya que la cetona **25b** también pertenece a la serie  $5\beta$ , por lo tanto, la adición del bromuro de etinilmagnesio se da por la cara  $\beta$  al ser la menos impedida, obteniéndose en mayor proporción el alquinoles **26b** con el alquino en posición axial  $\beta$  y el hidroxilo en posición ecuatorial.

De la misma manera que con los alquinoles de las SE, se realizaron las reacciones de dimerización de Sonogashira y de Glaser (**Esquema 8**) únicamente con el alquino mayoritario, en este caso **26b**, obteniéndose el dímero de Sonogashira **27** y el dímero de Glaser **28** con rendimientos del 99% y 93% respectivamente.

Al igual que los dímeros de Sonogashira de las SE, las señales de  $^{13}\text{C}$  características para el dímero **27** fueron las de los carbonos *ipso* y *orto* del anillo aromático, con desplazamientos del 122.6 y 131.4 ppm respectivamente, así como el desplazamiento de las señales de los carbonos del acetileno C-25 (94.2 ppm) y C-26 (84.3 ppm) a campo más bajo y que confirman el acoplamiento de los alquinos con el anillo de benceno. En el caso del espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , la desaparición de la señal del protón del alquino terminal en 2.43 ppm y la presencia de una señal singulete que integra para 4 hidrógenos en 7.33 ppm, corrobora también la obtención de dicho compuesto. La duplicación de los valores de las integrales de las señales del resto de protones en el núcleo esteroidal confirma también la dimerización.

Para el dímero de Glaser **28**, la ausencia de la señal del protón del alquino terminal en 2.43 ppm en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , así como el doble aumento de los valores de las integrales del resto de señales de protón en el núcleo esteroidal, fue lo que confirmó su obtención.



**Esquema 8.** Reacciones generales para el doble acoplamiento de Sonogashira y el homoacoplamiento de Glaser a partir de alquinoles derivados de AB.

### 6.2.2. Alquinoles y dímeros derivados de ácido $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -trihidroxi- $5\beta$ -colanólico (Ácido cólico) (**1f**)

Para la obtención de los alquinoles derivados del AB **1f** se siguió la misma secuencia de síntesis descrita para el AB **1b** para la síntesis de la cetona **25f**, obteniéndose en un principio el producto de la esterificación (**22f**, 97%), seguida del producto de la acetilación (**23f**, 97%), la hidrólisis selectiva en C-3 (**24f**, 99%) y finalmente la cetona **25f** (78%), producto de la oxidación de Jones en C-3, (Ver arriba **Esquema 6**), el rendimiento global del de la secuencia fue del 72%.

Se realizó la adición de bromuro de etilmagnesio a cetona **25f**, como se muestra en el **Esquema 7** (Ver arriba), obteniéndose los alquinoles **29a** y **29b** con rendimientos del 9% y 74% respectivamente.

En cuanto a la caracterización de los alquinoles **29a** y **29b** por RMN de  $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$ , las señales singulete que integran para un hidrógeno en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en 2.42 ppm para el alquino **29a** y en 2.46 ppm para el alquino **29b**, comprueban la presencia de un alquino terminal. Las señales de  $^{13}\text{C}$  en 89.2 y 70.0 ppm para **29a**, y en 86.8 y 73.0



para **29b**, correspondientes a los respectivos carbonos C-25 y C-26, también confirman la adición del alquino. Finalmente, la ausencia de una señal en 211.9 ppm en los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **29a** y **29b**, correspondiente al C=O en C-3, confirma la adición del acetileno en dicho carbono.

La adición de Grignard de bromuro de etinilmagnesio a la cetona **25f** proporcionó la mezcla de alquinoles **29a** y **29b**, obteniéndose **29a** en una menor proporción comparada con el alquino **29b**. Esta selectividad se explica de la misma manera que con los alquinoles derivados del AB **1b** y de la SE **15b** ya que esta cetona pertenece también a la serie  $5\beta$ . De esta manera la adición se lleva a cabo en mayor proporción por la cara  $\beta$  de la cetona **25f**, obteniéndose mayoritariamente el alquino **29b** con el alquino y el hidroxilo orientados de la misma manera que en el alquino **26b**.

Tras haber obtenido los alquinoles **29a** y **29b**, se sintetizaron los dímeros de Sonogashira (**30**) y de Glaser (**31**) de la misma manera que con los alquinoles derivados del AB **1f** (Ver arriba **esquema 8**). El dímero **30** se obtuvo con un rendimiento del 88% mientras que el dímero **31** se obtuvo con un 92% de rendimiento.

La caracterización de los dímeros se realizó por RMN de  $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$ , donde las señales características para el dímero **30** fueron las de los carbonos *ipso* y *orto* del anillo aromático en 122.5 y 131.4 ppm en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , así como la señal singulete que integra para 4 hidrógenos en 7.31 ppm en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que confirma la presencia del anillo aromático doblemente sustituido con grupos iguales. La desaparición de la señal del protón del alquino terminal en 2.46 ppm, confirma también el acoplamiento con el anillo de benceno.

En el caso del dímero de Glaser **31**, la ausencia de la señal del protón del alquino terminal en 2.46 ppm en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  y el aumento al doble de los valores de las integrales del resto de señales de protón, fue lo que confirmó la obtención del correspondiente dímero.

Se seguirá trabajando en la obtención de cristales de los dímeros de Sonogashira y de Glaser obtenidos y poder estudiar su aplicación como rotores moleculares.

## 7. Conclusiones

- La adición de acetiluro de litio sobre la SE **15a** dio lugar a la mezcla de alquinoles **16a** y **16b**, portadores del fragmento de alquino en las posiciones  $3\beta$  y  $3\alpha$  respectivamente; siendo el producto mayoritario el resultante de la adición del acetiluro por la cara  $\alpha$ .
- La adición de acetiluro de litio sobre la SE **15b** dio lugar a la mezcla de alquinoles **19a** y **19b** portadores del fragmento de alquino en las posiciones  $3\alpha$  y  $3\beta$  respectivamente; siendo el producto mayoritario el resultante de la adición del acetiluro por la cara  $\beta$ .
- Fue posible realizar la adición de Grignard con bromuro de etinil magnesio a las cetonas derivadas de AB **25b** y **25f** sin afectar al metoxilo de la cadena lateral y a los acetatos presentes en la molécula.
- La adición de Grignard con bromuro de etinil magnesio a las cetonas **25b** y **25f** también se da de manera diastereoselectiva obteniéndose en mayor proporción los alquinoles que presentan al alquino en posición  $\beta$ , de la misma manera que la SE **15b**.
- La configuración en la posición C-5 determina la diastereoselectividad de la adición del fragmento de alquino en la posición C-3. De esta manera, para esteroides de la serie  $5\alpha$  la adición procede de manera preferente por la cara  $\alpha$ , mientras que para esteroides de la serie  $5\beta$  la adición se lleva a cabo por la cara  $\beta$ .
- La reacción de Sonogashira con 1,4-diyodobenceno permite obtener excelentes rendimientos en la síntesis de nuevos dímeros a partir de los alquinoles derivados de SE y AB
- La reacción de Glaser permite obtener excelentes rendimientos en la síntesis de nuevos dímeros a partir de los alquinoles derivados de SE y AB

## Perspectivas

Se llevarán a cabo ensayos de cristalización para los dímeros de Sonogashira y Glaser obtenidos para así poder realizar su caracterización mediante DRX de monocristal y estudiar sus propiedades como rotores moleculares y sólidos porosos.

## 8. Bibliografía

1. Batta, A.; Salen, G.; Shefer, S. Thin-Layer Chromatography of Bile Alcohols, Bile Acids and Conjugated Bile Acids. *Journal of Liquid Chromatography*. **1980**, *3*, 1865–1879.
2. Federici, G. *Bile Acids*. en: Blau, N.; Duran, M.; Gibson, K. (eds) *Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics*. Springer, Berlin, Heidelberg. **2008**.
3. Pospieszny, T.; Koenig, H. Design, synthesis, spectral and theoretical study of new bile acid-sterol conjugates linked via 1,2,3-triazole ring. *Steroids*. **2021**, *176*, 108934.
4. Hofmann, A.; Hagey L. Key discoveries in bile acid chemistry and biology and their clinical applications: history of the last eight decades. *J. Lipid Res*. **2014**, *55*, 1553–1595.
5. Hofmann, A. Bile acids: trying to understand their chemistry and biology with the hope of helping patients. *Hepatology*. **2009**, *49*, 1403–1418.
6. Monte, M.; Marin, J.; Antelo, A.; Vazquez-Tato, J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J. Gastroenterol*. **2009**, *15*, 804–816.
7. Di Ciaula, A.; Garruti, G.; Lunardi, R.; Molina-Molina, E.; Bonfrate, L.; Wang, D.; Portincasa, P. Bile Acid Physiology. *Ann. Hepatol*. **2017**, *16*(Suppl. 1: s3–105), s4–s14.
8. Fieser, L.; Rajagopalan, S. Oxidation of Steroids. III. Selective Oxidations and Acylations in the Bile Acid Series. *J. Am. Chem. Soc*. **1950**, *72*, 5530–5536.
9. a) Qi, Y.; Jiang, C.; Cheng, J.; Krausz, K.; Li, T.; Ferrell, J.; Gonzales, F.; Chiang, J. Bile acid signaling in lipid metabolism: Metabolomic and lipidomic analysis of lipid and bile acid markers linked to anti-obesity and anti-diabetes in mice. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*. **2015**, *1851*, 19–29. b) Mooranian, A.; Negrulj, R.; Al-Salami, H. Primary Bile Acid Chenodeoxycholic Acid-Based Microcapsules to Examine  $\beta$ -cell Survival and the Inflammatory Response. *BioNanoScience*. **2016**, *6*, 103–109. c) Mooranian, A.; Negrulj, R.; Al-Salami, H. The impact of allylamine-bile acid combinations on cell delivery microcapsules in diabetes. *J. Microencapsul*. **2016**, *33*, 569–574. d) Mooranian, A.; Negrulj, R.; Mikov, M.; Golocorbin-Kon, S.; Arfuso, F.; Al-Salami, H. Novel chenodeoxycholic acid–sodium alginate matrix in the microencapsulation of the potential antidiabetic drug, probucol. An *in vitro* study. *J. Microencapsul*. **2015**, *32*, 589–597.
10. Hofmann, A.; Borgström, B. The Intraluminal Phase of Fat Digestion in Man: The Lipid Content of the Micellar and Oil Phases of Intestinal Content Obtained during Fat Digestion and Absorption. *J. Clin. Invest*. **1964**, *43*, 247–257.
11. a) Mukhopadhyay, S.; Maitra, U. Chemistry and Biology of Bile Acids *Curr. Sci*. **2004**, *87*, 1666–1683. b) Sharma, R.; Long, A.; Gilmer, J. Advances in bile acid medicinal chemistry. *Curr. Med. Chem*. **2011**, *18*, 4029–4052. c) Pols, T.; Noriega, L.; Nomura, M.; Auwerx, J.; Schoonjans, K. The bile acid membrane receptor TGR5 as an emerging target in metabolism and inflammation. *J. Hepatol*. **2011**, *54*, 1263–1272.
12. a) Darkoh, C.; Lichtenberger, L.; Ajami, N.; Dial, E.; Jiang, Z.; DuPont, H. Bile Acids Improve the Antimicrobial Effect of Rifaximin. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2010**, *54*, 3618–3624. b) Wustner, D.; Herrmann, A.; Muller, P. Head group-independent interaction of phospholipids with bile salts: a fluorescence and EPR study. *J. Lipid Res*. **2000**, *41*, 395–404.
13. a) Mohamed, N.; Elmegeed, G.; Abd-ElMalek, H.; Younis, M. Synthesis of biologically active steroid derivatives by the utility of Lawesson's reagent. *Steroids*. **2005**, *70*, 131–136. b) Zhang, Y.; Li, H.; Zhang, Y.; Jacob, M.; Khan, S.; Li, X.; Yang, C. Atropurosides A–G, new steroidal saponins from *Smilacina atropurpurea*. *Steroids*. **2006**, *71*, 712–719. c) Eko, W.; Carla, S.; Joseph, O.; Richard, D. Synthesis and antimicrobial evaluation of water-soluble, dendritic derivatives of epimeric 5 $\alpha$ -cholestan-3-amines and 5 $\alpha$ -cholestan-3-yl aminoethanoates. *Steroids*. **2007**, *72*, 615–626.
14. a) Tsukamoto, S.; Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Van Soest, R. Acanthosterol Sulfates A–J: Ten New Antifungal Steroidal Sulfates from a Marine Sponge *Acanthodendrilla* sp. *J. Nat. Prod*. **1998**, *61*, 1374–1378. b) Jean, M.; Céline, L.; Nicolas, V.; Michel, D.; Yves, L. Synthesis and antifungal activity of oxygenated cholesterol derivatives. *Steroids*. **2005**, *70*, 907–912. c) Salunke, D.; Hazra, B.; Pore, V.; Bhat, M.; Nahar, P.; Deshpande, M. New Steroidal Dimers with Antifungal and Antiproliferative Activity. *J. Med. Chem*. **2004**, *47*, 1591–1594. d) Visbal, G.; San-Blas, G.; Maldonado, A.; Álvarez-Aular, Á.; Capparelli, M.; Murgich, J. Synthesis, *in vitro* antifungal activity and mechanism of action of four sterol hydrazone analogues against the dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *Steroids*. **2011**, *76*, 1069–1081.
15. Brossard, D.; El, L.; Sebbahi, W.; Khalid, M.; Roussakis, C.; Rault, S. Synthesis of bile acid derivatives and *in vitro* cytotoxic activity with pro-apoptotic process on multiple myeloma (KMS-11), glioblastoma multiforme (GBM), and colonic carcinoma (HCT-116) human cell lines. *Eur. J. Med. Chem*. **2010**, *45*, 2912–2918.
16. DeLange, R.; Glazer, A. Bile acids: antioxidants or enhancers of peroxidation depending on lipid concentration. *Arch. Biochem. Biophys*. **1990**, *276*, 19–25
17. Wallimann, P.; Marti, T.; Fürer, A.; Diederich, F. Steroids in Molecular Recognition. *Chem. Rev*. **1997**, *97*, 1567–1608.
18. Hsieh, H.; Muller, J.; Burrows, C. Structural Effects in Novel Steroidal Polyamine-DNA Binding. *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 12077–12078.
19. Faustino, C.; Serafim, C.; Rijo, P.; Reis, C. Bile acids and bile acid derivatives: use in drug delivery systems and as therapeutic agents. *Expert Opin. Drug Deliv*. **2016**, *13*, 1133–1148.
20. Davis, A. Bile Acid Scaffolds in Supramolecular Chemistry: The Interplay of Design and Synthesis. *Molecules*. **2007**, *12*, 2106–2122.

21. Nohara, T. *Analysis of steroid sapogenins*. En: Nes, D.; Parish, E.; *Analysis of Sterols and Other Biologically Significant Steroids*. Academic Press, California. **1989**.
22. Görög, S. *Diosgenin and related sapogenins*. en: Görög, S. *Quantitative analysis of Steroids*. Elsevier. **1983**.
23. Minh, C.; Dat, N.; Dang, N.; Nam, N.; Ban, N.; Tuyen, N.; Huong, L.; Huong, T.; Kiem, P. Unusual 22S-Spirosterane Steroids from *Dracaena cambodiana* *Natural Product Communications*. **2009**, *4*, 1197–1200.
24. Lednicer, D.; *Strategies for Organic Drug Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2009**, Capítulos 4 y 5 y referencias en estos.
25. a) Iglesias-Arteaga, M.; Pérez-Gil, R.; Pérez, C.; Coll, F. Spirosterane analogues of teasterone. Synthesis, characterisation and biological activity of laxogenin, (23S)-hydroxylaxogenin and 23-ketolaxogenin (23-oxolaxogenin). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 261–266; b) Iglesias-Arteaga, M.; Pérez, R.; Pérez, C.; Coll, F. Spirosterane analogues of castasterone. *Steroids*. **2002**, *67*, 159–163; c) Romero-Ávila, M.; de Dios Bravo, G.; Mendez-Stivalet, J.; Rodríguez-Sotres, R.; Iglesias-Arteaga, M. Synthesis and biological activity of furosterane analogues of brassinosteroids bearing the 5 $\alpha$ -hydroxy-6-oxo moiety. *Steroids*. **2005**, *72*, 955–959; d) Rosado-Abón, A.; de Dios-Bravo, G.; Rodríguez-Sotres, R.; Iglesias-Arteaga, M. Synthesis and plant growth promoting activity of dinorcholanic lactones bearing the 5 $\alpha$ -hydroxy-6-oxo moiety. *J Steroid Biochem Mol Biol*. **2013**, *134*, 45–50.
26. Lee, E.; Liu, Y.; Solomon, P.; Nakanishi, K. Stereospecific conversion of diosgenin to alpha-ecdysone. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1634–1635.
27. a) Atta-ur-Rahmann, Choudhary, M. Diterpenoid and steroidal alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 191–203; b) Lee, S.; LaCour, T.; Fuchs, P. Chemistry of Trisdecacyclic Pyrazine Antineoplastics: The Cephalostatins and Ritterazines. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2275–2314; c) Iglesias-Arteaga, M.; Morzycki, J.; *Cephalostatins and ritterazines*, in: Knölker, H.; (Ed.), *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Elsevier, Amsterdam, **2013**, pp. 153–279.
28. a) Xu, Q.-H.; Peng, X.-W.; Tian, W.-S. A new strategy for synthesizing the steroids with side chains from steroidal sapogenins: synthesis of the aglycone of OSW-1 by using the intact skeleton of diosgenin. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9375–9377; b) Jiang, B.; Shi, H.; Tian, W.; Zhou, W. The convergent synthesis of novel cytotoxic certonardosterol D<sub>2</sub> from diosgenin. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 469–476; c) Ramos-Enríquez, M.; Vargas-Romero, K.; Rárová, L.; Strnad, M.; Iglesias-Arteaga, M. Synthesis and in vitro anticancer activity of 23(23')E-benzylidenespirosteranols derived from steroid sapogenins. *Steroids*. **2017**, *128*, 85–88; d) Mayorquín-Torres, M.; González-Orozco, J.; Flores-Álamo, M.; Camacho-Arroyo, I.; Iglesias-Arteaga, M. Palladium catalyzed synthesis of benzannulated steroid spiroketals. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 725–737.
29. Ramos-Enríquez, M.; Medina-Campos, O.; Pedraza-Chaverri, J.; Iglesias-Arteaga, M. Synthesis and radical scavenger properties of novel spirochromenes derived from steroid sapogenins. *Steroids*. **2015**, *98*, 132–137.
30. a) Ruíz-Pérez, K.; Romero-Ávila, M.; Tinajero-Delgado, V. Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>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. b) Serrano-Vazquez, H.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. Synthesis of 23E-ethylidene spirosteranes via the BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O-catalyzed aldol condensation of steroid sapogenins and acetaldehyde. *Tetrahedron Letters*. **2020**, *61*, 151918. c) Vargas-Romero, K.; Alberto, O.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. Baeyer-Villiger reaction of steroid sapogenins by CF<sub>3</sub>COOH-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. A short cut to pregnan-3 $\beta$ ,16 $\beta$ ,20-triol 3-monoacetates. *Steroids*. **2017**, *128*, 1–5. d) Ramos-Enríquez, M.; Rárová, L.; Iglesias-Arteaga, M. Synthesis of dimeric spirosteranols linked through a 1,4-dimethylidenebenzene moiety by double BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O-catalyzed aldol condensation of steroid sapogenins and terephthalaldehyde. *Steroids*. **2018**, *140*, 58–61.
31. Windaus, A.; Borgeaud, P. Ober die photochemische Dehydrierung des Ergosterins *Liebig's Annuals*. **1928**, *460*, 235–237.
32. a) Banerji, J.; Chatterjee, A.; Itoh, Y.; Kikuchi, T. New steroid alkaloids from *Chonemorpha macrophylla* *Indian Journal of Chemistry*. **1973**, *11*, 1056–1057. b) Pettit, G.; Kamano, Y.; Dufresne, G.; Inoue, M.; Christie, N.; Schmidt, J.; Doubek, D. Isolation and structure of the unusual Indian Ocean *Cephalodiscus gilchristi* components, cephalostatins 5 and 6. *Can J Chem*, **1989**, *67*, 1509–1513.
33. Nahar, L.; Sarker, S.; Turner, A. A review on synthetic and natural steroid dimers: 1997–2006. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1349–1370.
34. Nahar, L.; Sarker, S. *Steroid Dimers Chemistry and Applications in Drug Design and Delivery*. **2012**, Reino Unido: Wiley, pp. 1–2
35. a) Virtanen, E.; Kolehmainen, E. Use of Bile Acids in Pharmacological and Supramolecular Applications *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3385–3399. b) Tamminen, J.; Kolehmainen, E. Bile Acids as Building Blocks of Supramolecular Hosts. *Molecules*, **2001**, *6*, 21–46.
36. McKenna, J.; Thornthwaite, D. Bis-steroids as potential enzyme models: perylene solubilisation and dye spectral changes with aqueous solutions of some derivatives of coenzyme and cholic acid. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 809–811.
37. a) Wess, G.; Kramer, W.; Enhsen, A.; Glombik, H.; Baringhaus, K.; Böger, G.; Urmann, M.; Bock, K.; Kleine, H.; Neckermann, G. Specific Inhibitors of Ileal Bile Acid Transport. *J Med Chem.* **1994**, *37*, 873–875. b) Gao, H.; Días, J. Synthesis and Characterization of Dimeric Bile Acid Ester Derivatives *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 187–190. c) Yoshii, M.; Yamamura, M.; Satake, A.; Kobuke Y. Supramolecular ion channels from a transmembrane bischolic acid derivative showing two discrete conductances. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2619–2623. d) Gouin, S.; Zhu, X. Synthesis of 3 $\alpha$ - and 3 $\beta$ -dimers from selected bile acids. *Steroids*. **1996**, *61*, 664–669. e) Alvarez, M.; Jover, A.; Meijide, F.; Galantini, L.; Pavel, N.; Antelo, A.

- Synthesis and Characterization of a New *Gemini* Surfactant Derived from 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Dihydroxy-5 $\beta$ -cholan-24-amine (Steroid Residue) and Ethylenediaminetetraacetic Acid (Spacer). *Langmuir*. **2008**, *24*, 6060–6066.
38. Gouin, S.; Zhu, X. Fluorescence and NMR Studies of the Effect of a Bile Acid Dimer on the Micellization of Bile Salts. *Langmuir*. **1998**, *14*, 4025–4029.
  39. Koivukorpi, J.; Kolehmainen, E. Novel deoxycholic acid alkylamide-phenylurea-derived organogelators. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1199–1201.
  40. a) Haapala, M.; Kolehmainen, E.; Tamminen, J.; Kauppinen, R.; Linnanto, J.; Virtanen, E.; Suontamo, R.; Vainiotalo, P. Macrocycles prepared from lithocholic acid, piperazine and isomeric pyridine dicarboxylic acids and their selective affinities towards sodium and potassium. *Materials Science and Engineering C*. **2001**, *18*, 21–23. b) Maitra, U.; Nath, S. A bile acid derived potassium ion sensor. *Arkivoc*, **2005**, *iii*, 133–143. c) Joachimiak, R.; Paryzek, Z. Synthesis and Alkaline Metal Ion Binding Ability of New Steroid Dimers Derived from Cholic and Lithocholic Acids. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2004**, *49*, 127–132.
  41. a) Tamminen, J.; Kolehmainen, E.; Haapala, M.; Linnanto, J. Bile Acid-Piperazine Diamides: Novel Steroidal Templates in Syntheses of Supramolecular Hosts: Isomeric Pyridine-*n*-carboxy Containing Dimers and a Cholaphane *Synthesis*. **2000**, 1464–1468. b) Kim, B.; Hong, H.; Cho, K.; On, J.; Jun, Y.; Jeong, I.; Cha, G.; Nam, H. Silver(I) ion selective ionophores containing dithiocarbamoyl moieties on steroid backbone. *Talanta*, **2005**, *66*, 794–804. c) Kolehmainen, E.; Tamminen, J.; Kauppinen, R.; Linnanto, J. Silver(I) Cation Complexation with 3 $\alpha$ ,3' $\alpha$ -Bis(pyridine-*n*-carboxy) Lithocholic Acid 1,2-Ethanediol Diesters (*n* = 2–4): <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>15</sup>N NMR Spectral Studies and Molecular Orbital Calculations. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **1999**, *35*, 75–84. d) Virtanen, E.; Koivukorpi, J.; Tamminen, J.; Mänttari, P.; Kolehmainen, E. <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, and <sup>15</sup>N-NMR and ESI-TOF<sup>+</sup> MS studies of a supramolecular complex of silver(I) and a cholaphane. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *668*, 43–50.
  42. Tamminen, J.; Kolehmainen, E.; Linnanto, J.; Vainiotalo, P.; Vuorikoski, S.; Kauppinen, R. <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N and <sup>113</sup>Cd NMR and Molecular Orbital Studies of Novel Bile Acid N-(2-aminoethyl)amides and Their Cd<sup>2+</sup>-complexes. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2000**, *37*, 121–130.
  43. Paryzek, Z.; Piasecka, M.; Joachimiak, R.; Luks, E.; Radecka-Paryzek, W. New steroid dimer derived from cholic acid as receptor for lanthanum(III) and calcium(II) nitrates. *Journal of Rare Earths*. **2010**, *28*, 56–60.
  44. Kottas, G.; Clarke, L.; Horinek, D.; Michl, J. Artificial Molecular Rotors. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281–1376.
  45. a) Abendroth, J.; Bushuyev, O.; Weiss, P.; Barret, C. Controlling Motion at the Nanoscale: Rise of the Molecular Machines. *ACS Nano*. **2015**, *9*, 7746–7768. b) Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D.; McTernan, C.; Nussbaumer, A. Artificial Molecular Machines. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10081–10206.
  46. a) Haidekker, M.; Theodorakis, E. Molecular rotors—fluorescent biosensors for viscosity and flow. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1669–1678. b) Wang, G.; Wang, T.; Zhao, M.; Dai, F.; Niu, Z.; Zhang, W.; Ma, Y. A simple chalcone molecular rotor for specific fluorescence imaging of mitochondrial viscosity changes in living cells. *Dyes and Pigments*. **2021**, *194*, 109593. c) Peng, C.; Ma, X.; Lin, D.; Feng, X.; Yu, H.; Li, Y. A novel near-infrared viscosity probe based on synergistic effect of AIE property and molecular rotors for mitophagy imaging during liver injury. *Analytica Chimica Acta*. **2021**, *1187*, 339146. d) Xu, L.; Wu, K.; Han, R.; Sui, Y.; Huang, C.; Huang, W.; Liu, L. Visual detection of viscosity through activatable molecular rotor with aggregation-induced emission. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. **2021**, *261*, 120016. e) Cai, Y.; Liu, C.; Lei, Z.; Wang, Z.; Bian, Y.; He, S.; Zeng, X. Novel lysosome-targeted fluorescent molecular rotors based on a cyanine-like modular system and their application in living cells. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. **2022**, *265*, 120404.
  47. Loutfy, R. Fluorescence probes for polymer free-volume. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 1239–1248.
  48. Hawe, A.; Filipe, V.; Jiskoot, W. Fluorescent molecular rotors as dyes to characterize polysorbate-containing IgG formulations. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 314–326.
  49. a) Kumara, G.; Seo, Y. Directly arylated oligonucleotides as fluorescent molecular rotors for probing DNA single-nucleotide polymorphisms. *Bioorg. Med. Chem.* **2022**, *56*, 116617. b) Kumara, G.; Pandith, A.; Seo, Y. A fluorescent molecular rotor for the selective detection of the hybrid-conformation 22AG G-Quadruplex. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, *55*, 128462. c) Mu, X.; Wu, F.; Wang, R.; Huang, Z.; Lv, T.; Lu, Y.; Liu, B.; Zhou, X. A cyanine-derived NIR molecular rotor for ratiometric imaging of amyloid- $\beta$  aggregates. *Sensors & Actuators: B. Chemical*. **2021**, *338*, 129842.
  50. Nachimuthu, S.; Wu, L.-T.; Kaleta, J.; Yu, H.-Y.; Jiang, J.-C. The role of  $\pi$ -donors/acceptors in molecular rotors towards development of ambient blue light sensors - A density functional theory study. *Materials Chemistry and Physics*. **2022**, *277*, 125563.
  51. a) Rodríguez-Molina, B.; Pérez-Estrada, S.; Garcia-Garibay, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10388–10395. b) Jastrzebska, I.; Pawlak, T.; Arcos-Ramos, R.; Florez-Lopez, E.; Farfán, N.; Czajkowska-Szczykowska, D.; Maj, J.; Santillan, R.; Morzycki, Y.; Potrzebowski, M. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 5698–5709. c) Mayorquin-Torres, M.; Colin-Molina, A.; Pérez-Estrada, S.; Galano, A.; Rodríguez-Molina, B.; Iglesias-Arteaga, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3768–3779.
  52. Czajkowska-Szczykowska, D.; Jastrzebska, I.; Santillan, R.; Morzycki, Y. The synthesis of disteroidal macrocyclic molecular rotors by an RCM approach *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 9427–9435.
  53. Valdez-García, R.; Alarcón-Manjarrez, C.; Arcos-Ramos, R.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. Synthesis and characterization of dimeric steroids based on 5-oxo-4,5-seco-yne units linked by a diyne spacer *Arkivoc*. **2018**, *iv*, 13–22.

54. a) Santiago-Sampedro, G.; Aguilar-Granda, A.; Torres-Huerta, A.; Flores-Alamo, M.; Maldonado-Domínguez, M.; Rodríguez-Molina, B.; Iglesias-Arteaga, M. Self-Assembly of an Amphiphilic Bile Acid Dimer: A Combined Experimental and Theoretical Study of Its Medium-Responsive Fluorescence. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2255–2266. b) Vargas-Romero, K.; Martínez-Torres, F.; Aguilar-Granda, A. Pérez-Estrada, S.; Flores-Alamo, M.; Rodríguez-Molina, B. Iglesias-Arteaga, M. Synthesis and Solid-State Dynamics of a Crystalline Steroid Molecular Rotor without the Alkyne Axle: Steroid Dimers Based on a 1,4-Di(1,3-dioxan-2-yl)benzene Moiety. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8501–8509. c) Martha C. Mayorquín-Torres Gerardo I. Santiago-Sampedro Marcos Flores-Álamo Martín. A. Iglesias-Arteaga. Synthesis of Symmetrical and Hybrid Dimeric Steroids by Double Suzuki–Miyaura Cross Coupling of 4-Bromo-3-oxo Steroids and Benzene-1,4-diboronic Acid. *Synthesis* **2019**, *51*, 2909–2914. d) Mayorquín-Torres, M.; Navarro-Huerta, A.; Maldonado-Domínguez, M.; Flores-Álamo, M.; Rodríguez-Molina, B. Iglesias-Arteaga, M. Palladium-Catalyzed Generation of ortho-Quinone Methides. A Three-Component Synthesis of L-Shaped Dimeric Steroidal Scaffolds. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4112–4120.