



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE CUATRO COMPONENTES  
DE UGI A LA SÍNTESIS DE ADUCTOS DERIVADOS DE  
ÁCIDOS BILIARES”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
INGENIERÍA QUÍMICA**

**PRESENTA:  
BRIAN ALEXIS VERDEJA PERDOMO**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX.**

**JUNIO 2023**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**JURADO ASIGNADO:**

**Presidente:** Prof. Martín Andrés Iglesias Arteaga

**Vocal:** Prof. José Norberto Farfán García

**Secretario:** Prof. Martha Verónica Escárcega Bobadilla

**Suplente 1:** Prof. Anna Kozina

**Suplente 2:** Prof. Diego Alemán Ponce de León

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 202-F del Departamento de Química Orgánica, Edificio F de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

**Asesor del Tema:**

---

Dr. Martín A. Iglesias Arteaga

**Supervisor Técnico:**

---

Dr. Josué Vazquez Chavez

**Sustentante:**

---

Brian Alexis Verdeja Perdomo

## **AGRADECIMIENTOS**

Se agradece el apoyo a través de los proyectos A1-S-8019 (CONACyT) IN204323 (DGAPA-UNAM) y PAIP-5000-9063 (Facultad de Química-UNAM).

A la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y a la Industria (USAII) de la Facultad de Química por los servicios analíticos proporcionados en *Resonancia Magnética Nuclear*: M. en C. Nayeli López Balbiaux y M. en C. Rosa Isela del Villar Morales y *Espectrometría de Masas*: M. en C. Jessica Amacosta Castillo.

Quisiera agradecer a las siguientes personas:

Dr. Martín A. Iglesias Arteaga por darme la oportunidad y apoyo durante toda mi estancia en el laboratorio.

Dr. Josué Vazquez Chavez: Por su ayuda en la investigación, y realización en este trabajo, así como guía y asesoramiento en la elaboración de mi tesis.

A mi mamá, familia y amigos que siempre han estado a mi lado brindándome su apoyo incondicional para alcanzar todas mis metas académicas.

# CONTENIDO

ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS.....	5
RESUMEN.....	6
1 INTRODUCCIÓN .....	7
2 ANTECEDENTES .....	9
2.1 Ácidos Biliares.....	9
2.1.1 Generalidades.....	9
2.1.2 Estructura y reactividad. ....	9
2.2 Reacciones de Multicomponentes.....	11
2.3 Diversificación en el campo de los esteroides mediante RMC. ....	13
2.4 Reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4CR).....	15
2.4.1 Generalidades y aplicaciones. ....	15
2.4.2 Mecanismo de la reacción de Ugi-4CR.....	16
2.4.3 Aplicación de Ugi-4CR en el campo de los esteroides. ....	16
3 HIPÓTESIS .....	19
4 OBJETIVOS .....	19
4.1 General.....	19
4.2 Particulares .....	19
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	20
5.1 Obtención de los ácidos biliares acetilados <b>27a-e</b> .....	20
5.2 Síntesis de los aductos de Ugi <b>30a-e</b> .....	23
5.3 Mecanismo para la formación de los aductos de Ugi esteroidales. ....	29
6 CONCLUSIONES.....	31
7 PARTE EXPERIMENTAL.....	32
7.1 Información General.....	32
7.2 Método general para la acetilación de ácidos biliares. ....	32
7.3 Procedimiento general para la reacción de Ugi 4-CR.....	35
8 REFERENCIAS.....	40
9 Anexo: RMN de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C.....	42

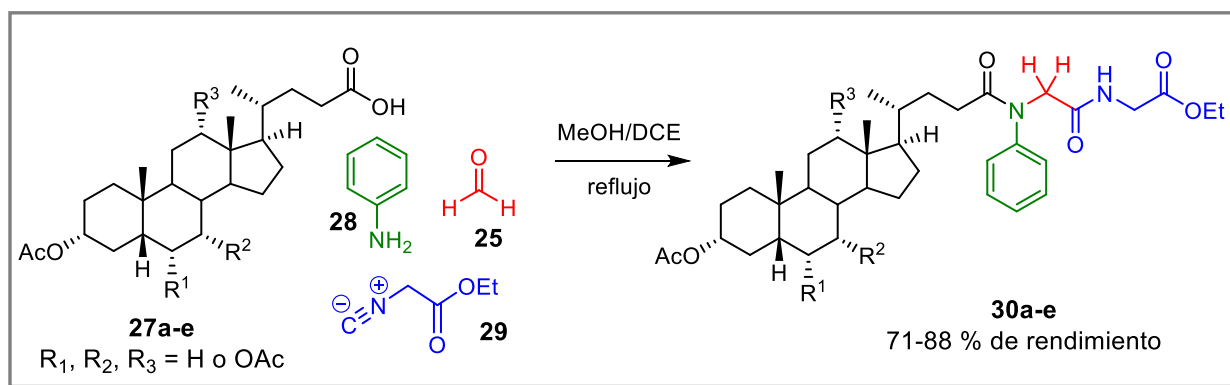
## ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS

[M <sup>+</sup> ]	Ion molecular
APCI	Ionización química a presión atmosférica
CCF	Cromatografía en capa fina
d	Señal Doble
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de doble de dobles
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
HMBC	Conectividad heteronuclear a enlaces múltiples
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
NOESY	Espectroscopia de mejoramiento nuclear de Overhauser
RMC	Reacciones de multicomponentes
s	Señal simple
Ugi-4CR	Reacción de Ugi de cuatro componentes

## RESUMEN

Los esteroides son una familia muy extensa de compuestos naturales que presentan una amplia gama de propiedades biológicas, químicas y físicas. Dentro de estos compuestos se encuentran los ácidos biliares; moléculas que son sintetizados por el hígado como producto final del metabolismo del colesterol. Una de las estrategias sintéticas en química orgánica que permiten acceder a moléculas con una diversidad y complejidad estructural en un menor número de pasos son las reacciones de multicomponentes, como es el caso de la reacción de Ugi de cuatro componentes.

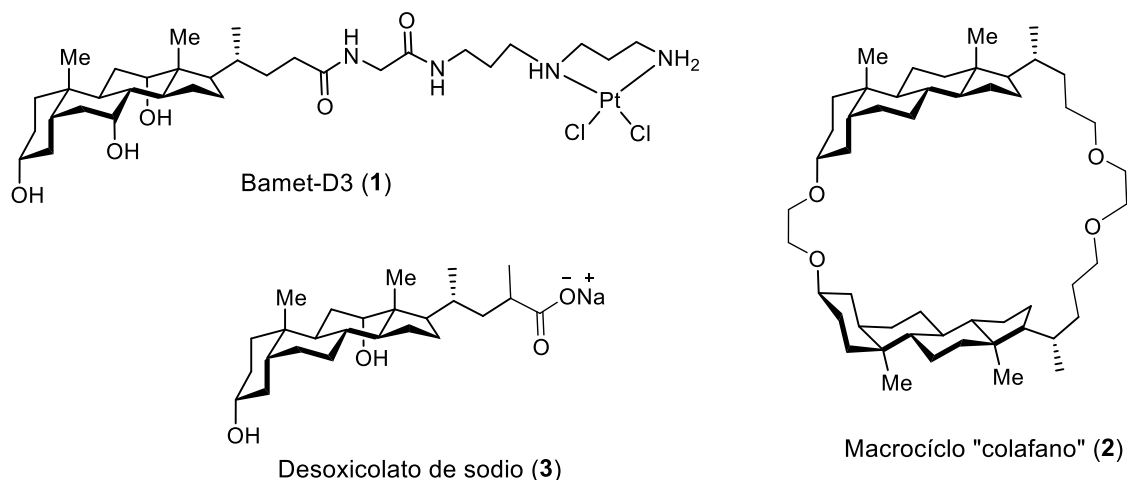
El presente trabajo describe la síntesis de nuevos derivados esteroidales obtenidos mediante una reacción de multicomponentes de Ugi utilizando como materias primas derivados de ácidos biliares (**27a-e**), anilina (**28**), formaldehído (**25**) e isocianoacetato de etilo (**29**). Después de encontrar las mejores condiciones de reacción se evaluaron varios ácidos biliares obteniendo los aductos correspondientes (**30a-e**) en buenos rendimientos después de purificar los compuestos por columna cromatográfica. Todos los productos fueron caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear de 1D y 2D y Espectrometría de Masas.



# 1 INTRODUCCIÓN

La familia de los esteroides comprende una gran variedad de compuestos naturales que presentan diversas propiedades biológicas, químicas y físicas. Dentro de esta familia se encuentran los ácidos biliares (AB); compuestos hidroxilados anfifílicos sintetizados en el hígado a partir del colesterol.

Desde el punto de vista químico, los AB presentan grupos hidroxilos en distintas posiciones del esqueleto esteroideal y un grupo carboxilo en la cadena lateral. Estos compuestos han recibido una amplia atención en diversos campos como la farmacología (Bamet-D3, **1**), química supramolecular (macrociclo "colafano", **2**), liberación de fármacos mediante la formación de micelas (desoxicolato de sodio, **3**), bloques de construcción, entre otros.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Ejemplos representativos de derivados de AB aplicados en diversas áreas.

Entre las estrategias sintéticas en química orgánica que permiten acceder a moléculas con una diversidad y complejidad estructural con un costo sintético menor están las reacciones de multicomponentes (RMC). En estos procesos tres o más componentes son incorporadas al aducto final con alta economía atómica.<sup>2a</sup> Un ejemplo clásico es la reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4CR) que permite obtener de manera expedita y eficaz gran diversidad de moléculas de alta complejidad por medio de la variación en las materias primas.<sup>2b</sup>



Actualmente la reacción de Ugi-4CR es una herramienta sintética muy utilizada en química orgánica y ha sido aplicada a la generación de diversidad y complejidad molecular a partir de ciertos esteroides.<sup>3</sup> Debido a la naturaleza y diversidad estructural de los AB, estos pueden utilizarse en la síntesis orientada a la diversidad para generar nuevos derivados de tipo colánico que presenten propiedades biológicas, químicas o físicas interesantes.

## 2 ANTECEDENTES

### 2.1 Ácidos Biliares.

#### 2.1.1 Generalidades.

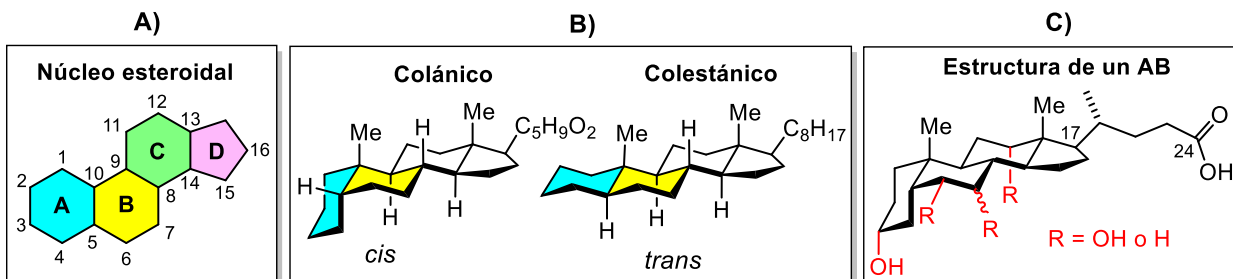
Los ácidos biliares comprenden una variedad de compuestos esteroidales que son sintetizados en el hígado de los vertebrados a partir del colesterol. Los productos principales son el ácido cólico (**4e**) y el ácido quenodesoxicólico (**4c**), llamados ácidos biliares primarios, que juegan un papel importante en la digestión y absorción de grasas y lípidos. Mediante la intervención enzimática de la flora bacteriana los AB primarios generan los AB secundarios: ácido desoxicólico (**4d**), ácido litocólico (**4a**) y ácido hiodesoxicólico (**4b**).<sup>4</sup>

El conjunto de todos estos ácidos biliares es lo que compone la bilis y tienen la capacidad de actuar como detergentes fisiológicos para la emulsificación de grasas, lípidos, medicamentos y vitaminas liposolubles en el intestino, lo que facilita su absorción y transporte hacia el hígado para su metabolismo y posterior distribución en el organismo.

#### 2.1.2 Estructura y reactividad.

Como todos los esteroides, los AB contienen en su estructura el núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno, llamado comúnmente núcleo esteroideal. Este consta de cuatro anillos fusionados, tres de seis átomos de carbono (A, B y C) y uno de cinco (D), donde cada una de las posiciones se nombra como se indica en la Figura 2A. La fusión entre los anillos A/B es *cis*, mientras que los anillos B/C y C/D tienen una fusión *trans*, de forma tal que el esqueleto esteroideal 5 $\beta$ -colánico forma una cavidad (Figura 2B). Además de los grupos hidroxilo presentes en diferentes posiciones del esqueleto esteroideal, en la posición C-17 del anillo D está enlazada una cadena alifática, denominada cadena lateral, que contiene un grupo carboxilo en la posición final C-24 (Figura 2C). Generalmente los AB provenientes de organismos superiores están constituidos por 24 átomos de carbonos (C<sub>24</sub>), pero también se encuentran AB de C<sub>27</sub> en organismos primitivos.<sup>5</sup>

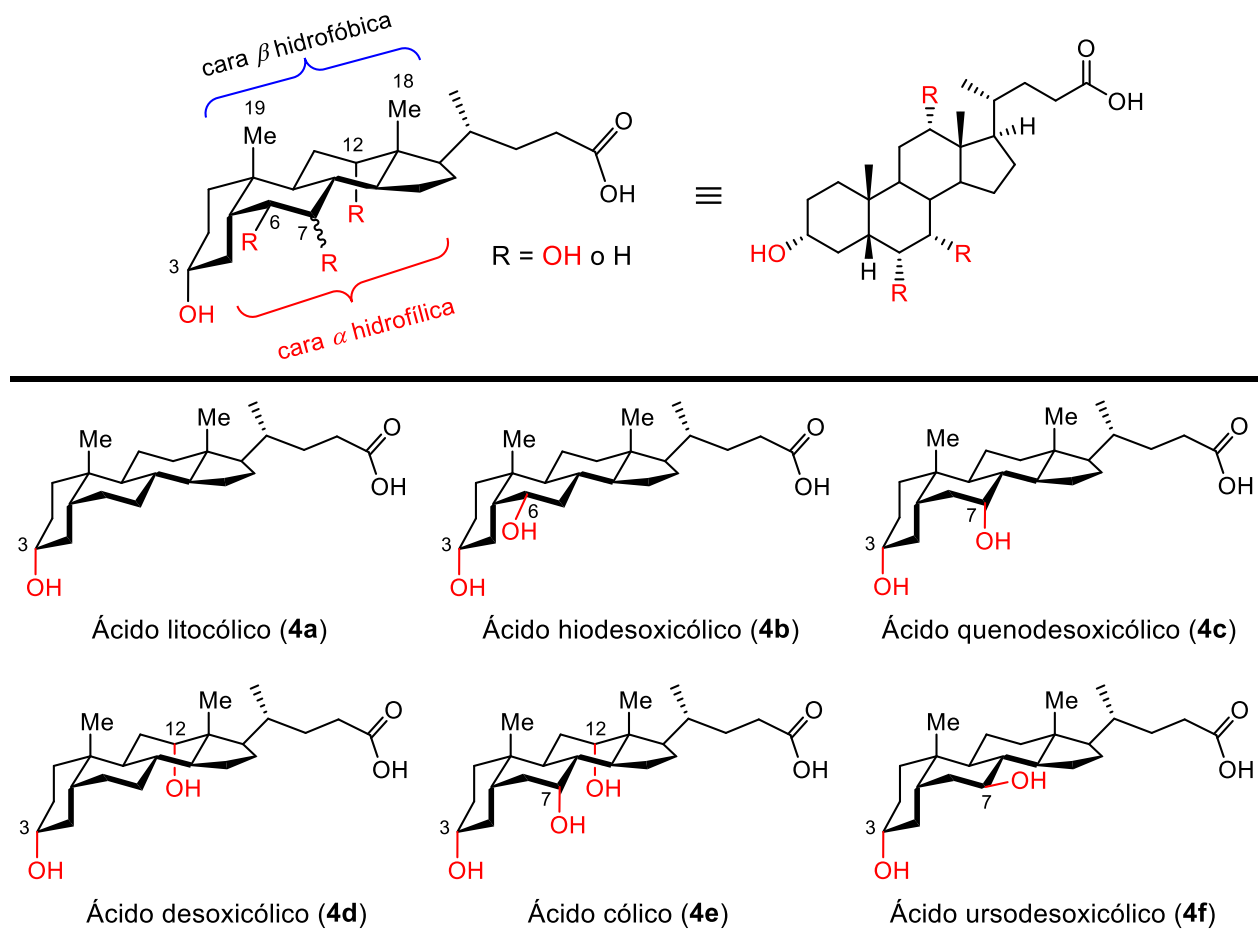
La presencia de la cavidad en el esqueleto de  $5\beta$ -colánico define dos caras con propiedades diferentes: un lado cóncavo (cara  $\alpha$  o vientre) de carácter hidrofílico debido a los grupos hidroxilo polares presentes, y un lado convexo (cara  $\beta$  o espalda) de carácter hidrofóbico donde se localizan los metilos C-19 y C-18 (Figura 3).



**Figura 2.** Datos estructurales de los ácidos biliares (AB).

El número, posición y orientación espacial de los hidroxilos presentes genera la diversidad de los AB. Todos los AB tienen un grupo hidroxilo enlazado a C-3 $\alpha$  como es el caso del ácido litocólico (**4a**), mientras que los derivados dihidroxilados ácido hiodesoxicólico (**4b**), ácido quenodesoxicólico (**4c**) y el ácido desoxicólico (**4d**) tienen un grupo hidroxilo adicional en las posiciones C-6 $\alpha$ , C-7 $\alpha$  y C-12 $\alpha$  respectivamente. El ácido cólico (**4e**), es un derivado trihidroxilado, tiene grupos hidroxilos adicionales enlazados a las posiciones C-7 y C-12. El ácido ursodesoxicólico (**4f**) es un epímero en C-7 del ácido quenodesoxicólico (**4c**) (Figura 3).

Según la posición y orientación de los grupos hidroxilo, estos presentan diferente reactividad en reacciones de oxidación y esterificación. Los grupos hidroxilos en las diferentes posiciones del núcleo esteroidal experimentan una reactividad diferente frente a agentes oxidantes, siendo el orden de reactividad C-3 < C-12 < C-7 y C-3  $\leq$  C-6, mientras que el orden de reactividad frente a la acetilación e hidrólisis es C-3 $\alpha$  > C-7 $\alpha$  > C-12 $\alpha$ .<sup>5</sup>



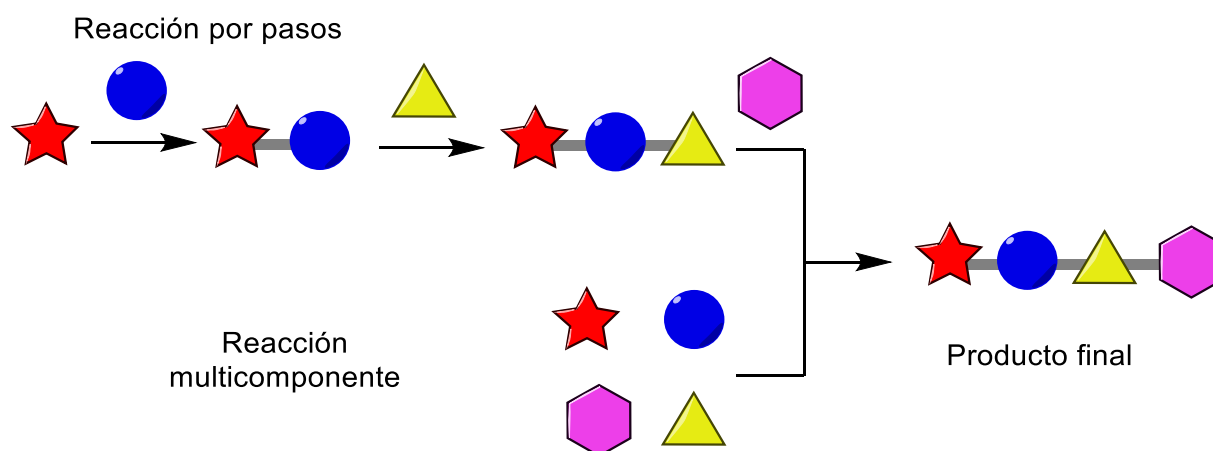
**Figura 3.** Nombres de los diferentes ácidos biliares.

## 2.2 Reacciones de Multicomponentes.

Durante las últimas tres décadas las reacciones de multicomponentes (RMC) han ganado un gran interés en la comunidad científica, a pesar de que se conocen desde hace más de 100 años, cuando Strecker describió la obtención de  $\alpha$ -aminonitrilos a partir de la condensación de aldehídos con amoníaco y cianuro de hidrógeno.<sup>6</sup> Desde entonces las aportaciones científicas al campo de las RMC han incluido el desarrollo de nuevas reacciones, la aplicación en catálisis asimétrica y la síntesis de productos naturales biológicamente activos.<sup>7</sup>

Las RMC se definen como reacciones donde tres o más materias primas se combinan en un solo recipiente para formar un producto final que contiene la mayoría de los átomos de los reactivos iniciales.<sup>8</sup> Estas herramientas presentan múltiples ventajas

frente a métodos convencionales (Figura 4A, Reacción por pasos) como economía atómica, compatibilidad con varios grupos funcionales, menos residuos, alta eficiencia al disminuir tiempo, energía, recursos y esfuerzo humano, acceso rápido a diversidad y complejidad estructural. Estas características hacen que las RMC sean muy atractivas porque al disminuirse el número de pasos son más amigables con el medio ambiente.<sup>9</sup>



**Figura 4.** Esquemmatización entre una reacción por pasos y una RMC.

Algunos autores consideran que la reacción entre el aceite de almendra amargas y amoníaco reportado por Laurent y Gerhardt<sup>10</sup> en 1838 es la primer RMC, sin embargo no existe la descripción de los productos o intermediarios obtenidos. Por lo tanto, oficialmente la química en las RMC tiene sus inicios en 1850 cuando Strecker introdujo la formación general de  $\alpha$ -aminonitrilos usando amoníaco, un aldehído y cianuro de hidrógeno, compuestos importantes en la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos.<sup>11</sup> Este trabajo pionero abrió la puerta a una gran variedad de RMC que fueron nombradas de acuerdo con su descubridor y que producen estructuras lineales y heterociclos (Tabla 1).

**Tabla 1.** Ejemplos significativos de reacciones de multicomponentes.

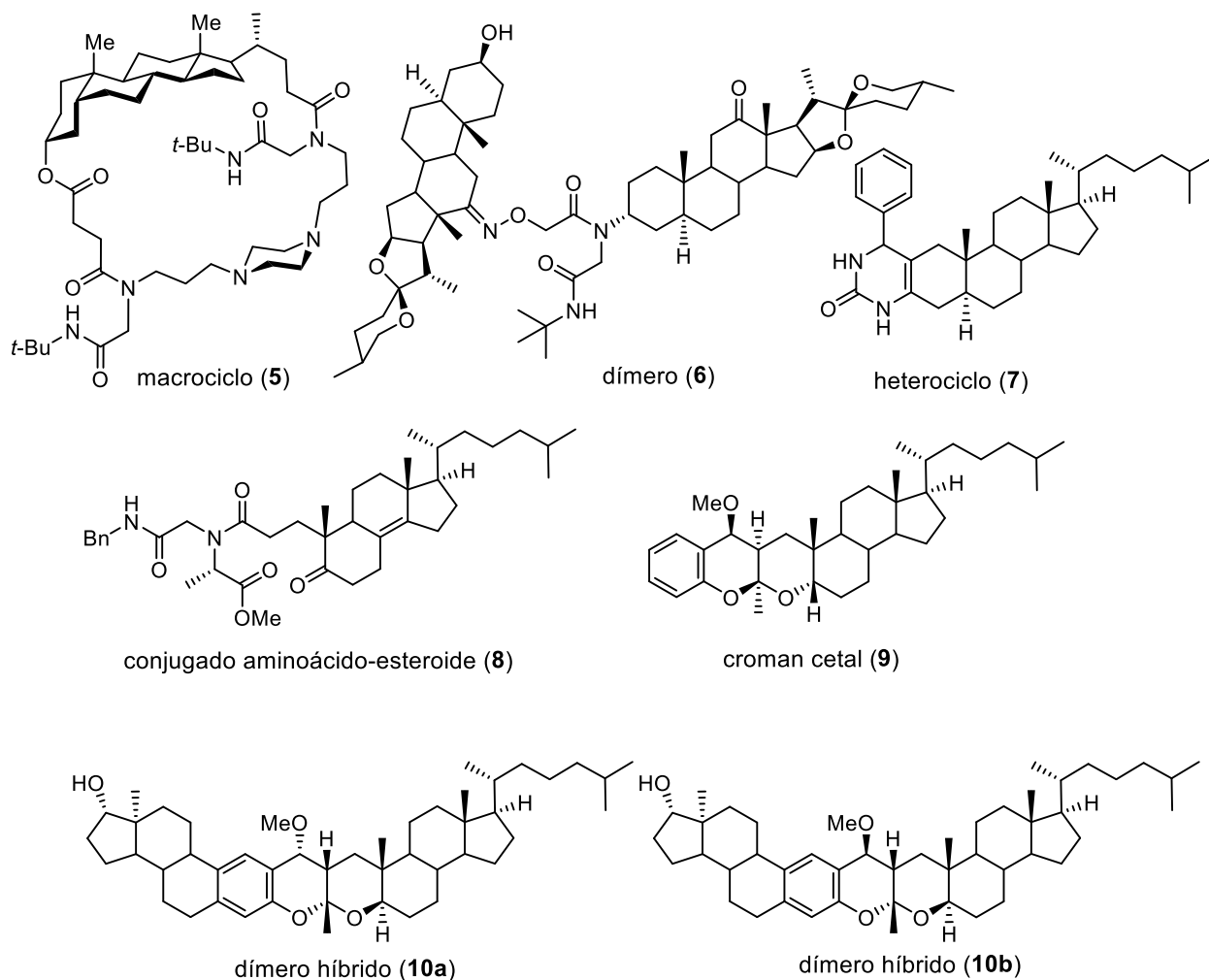
Strecker <sup>11</sup> (1850)		$\alpha$ -aminoácidos
Hantzsch <sup>12</sup> (1881)		1,4-dihidropirimidinas
Biginelli <sup>13</sup> (1891)		Dihidropirimidonas
Mannich <sup>14</sup> (1912)		Compuestos $\beta$ -amino carbonílicos
Passerini <sup>15</sup> (1921)		$\alpha$ -aciloxi amidas
Ugi <sup>16</sup> (1959)		N-acilamino amidas

### 2.3 Diversificación en el campo de los esteroides mediante RMC.

Las investigaciones en el desarrollo de estructuras esteroidales mediante el uso de RMC han permitido acceder rápidamente a nuevos derivados de alta complejidad, con aplicaciones potenciales en química medicinal, supramolecular o la ciencia de los materiales.<sup>17-22</sup>

Estas reacciones incluyen modificaciones en la cadena lateral y el núcleo de una gran variedad de esteroides de tipo espirostando, furostando, colestano, colano, androstando y pregnado.<sup>17</sup> Dentro de las estrategias empleadas se encuentran las conocidas reacciones de Ugi-4CR, que abarcan un gran número de ejemplos.

En la Figura 5 se ilustran algunos ejemplos representativos de macrociclos (**5**),<sup>18</sup> dímeros (**6**),<sup>19</sup> heterociclos (**7**)<sup>20</sup> y conjugados híbridos (**8**)<sup>21</sup> sintetizados haciendo uso de RMC. Nuestro grupo ha desarrollado reacciones de tres componentes catalizadas por paladio para generar compuestos monoméricos (**9**) y diméricos (**10**) con propiedades interesantes como sólidos cristalinos.<sup>22</sup>

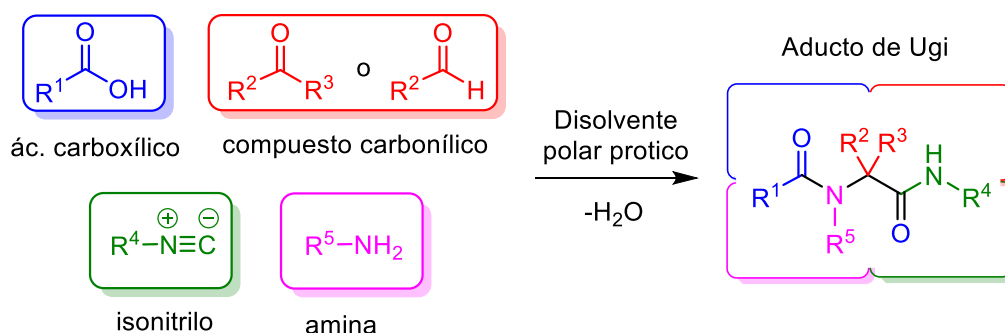


**Figura 5.** Ejemplos representativos de estructuras obtenidas por RMC.

## 2.4 Reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4CR).

### 2.4.1 Generalidades y aplicaciones.

Sin lugar a duda una de las RMC más empleada y que está basada en la química de isonitrilos es la reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4CR) descubierta en 1959 por el químico Ivar Karl Ugi.<sup>16</sup> Esta reacción involucra un ácido carboxílico, un aldehído o cetona, una amina y un isonitrilo, y genera estructuras de tipo dipéptido conocidos como *N*-acilamino amidas, bis-amidas o peptóides usando un disolvente polar prótico como metanol, etanol o trifluoroetanol y generando como subproducto solo un equivalente de agua. La gran tolerancia a diferentes grupos funcionales permite una alta flexibilidad aplicable a la generación de diversidad química (Esquema 1).



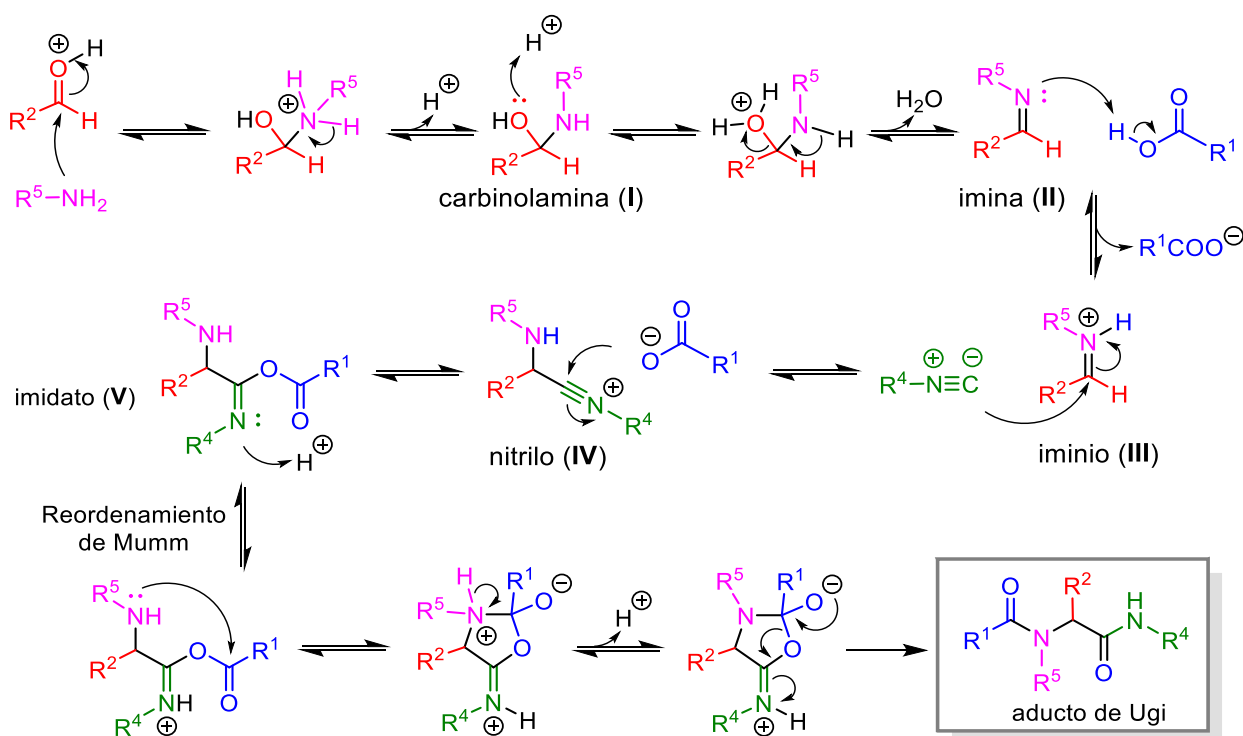
**Esquema 1.** Reacción general de la reacción de Ugi de 4 componentes (Ugi-4CR).

La reacción de Ugi-4CR ha encontrado aplicaciones extensas en diversas áreas como en la farmacéutica, donde la generación de grandes librerías de compuestos permite realizar un cribado en busca de nuevos e innovadores medicamentos que atiendan las demandas de la población.<sup>23</sup> Esta reacción se ha incorporado a etapas claves en la preparación de medicamentos comerciales,<sup>24</sup> y ha contribuido a la síntesis de productos naturales,<sup>25</sup> la ciencia de materiales que impactan en campos de la biología, generación y almacenaje de energía y la medicina.<sup>26</sup> La reacción de Ugi-4CR está involucrada en un gran número de aplicaciones en síntesis orgánica para obtener estructuras quirales, heterociclos y en síntesis orientadas a un objetivo o a la diversidad.<sup>27</sup>



## 2.4.2 Mecanismo de la reacción de Ugi-4CR.

El mecanismo de la reacción inicia con la condensación del aldehído protonado y la amina que da lugar a la correspondiente carbinolamina (I), que después de la eliminación de agua genera la imina (II), que es protonada por el ácido carboxílico para formar el ion iminio (III). Posteriormente la adición nucleofílica del isoniitrilo sobre el ion iminio produce el intermediario nitrilo (IV) que es atacado por el carboxilato para producir el imidato (V). El paso final de esta reacción es un reordenamiento de Mumm que transfiere el grupo acilo y da paso al aducto de Ugi (Esquema 2).<sup>28</sup>



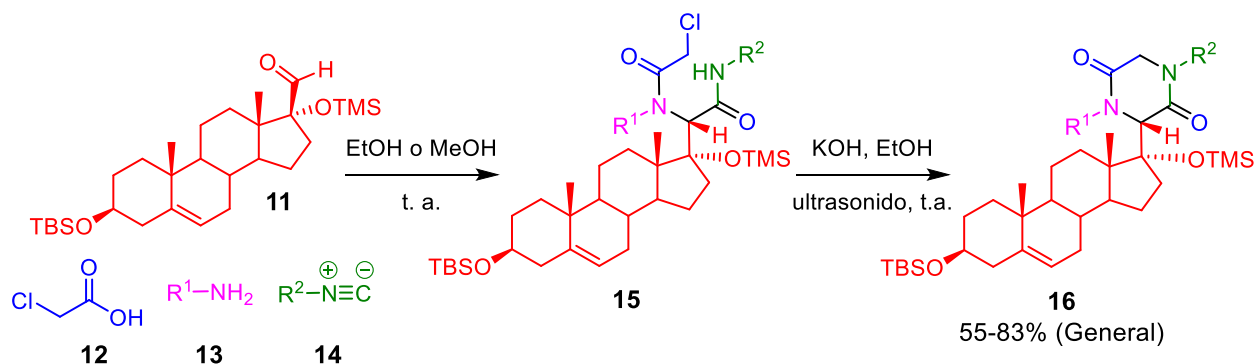
**Esquema 2.** Mecanismo de la reacción Ugi-4CR.

## 2.4.3 Aplicación de Ugi-4CR en el campo de los esteroides.

Debido a las múltiples funcionalidades presentes en los esteroides y a la quiralidad que poseen, son materias primas versátiles para realizar modificaciones sintéticas subsecuentes, de tal manera que permitan obtener alguna funcionalidad reactiva para la reacción de Ugi-4CR. En la literatura existen varios ejemplos que han incorporado en el

esteroide alguna funcionalidad (ácido, cetona o aldehído, amina e isonitrilo), lo que ha permitido una diversificación estructural rápida en el campo de los esteroides.<sup>17,19,29-31</sup>

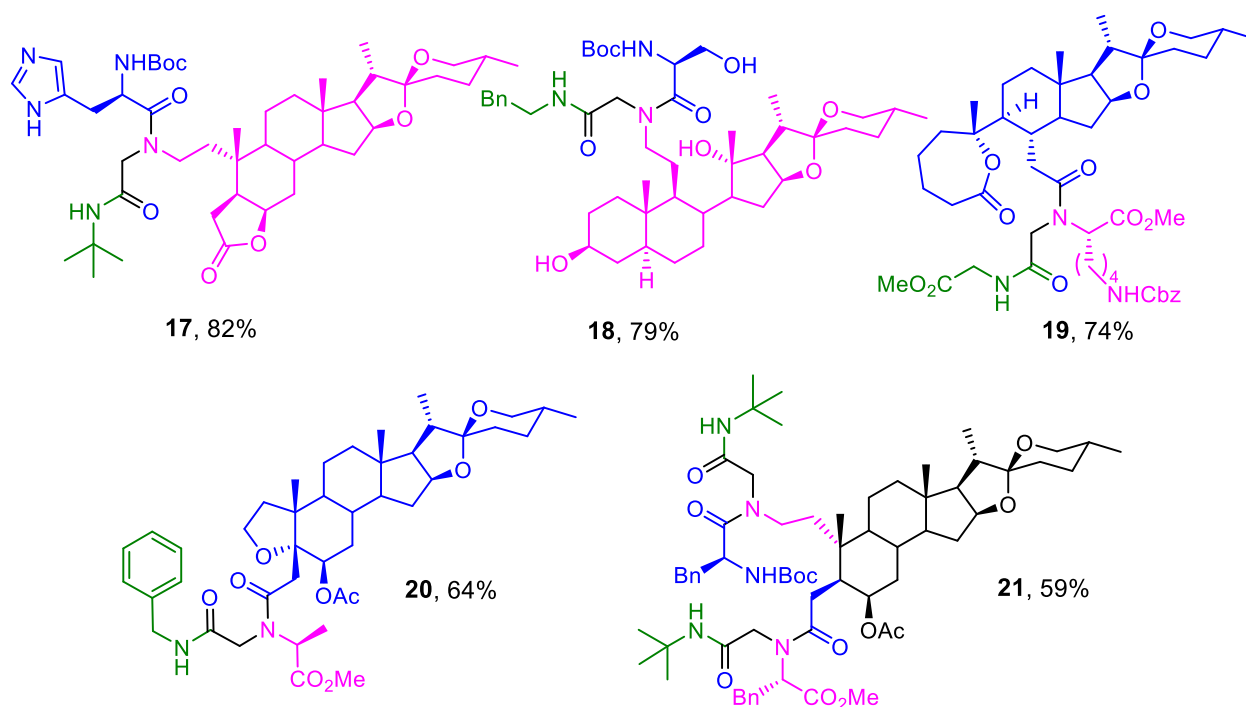
En el 2009 Bruttomesso y colaboradores<sup>29</sup> reportaron una secuencia de Ugi-4CR/ciclación usando el 17-carboxaldehído androstánico (**11**), ácido 2-cloroacético (**12**), una amina (**13**) y un isonitrilo (**14**) para obtener aductos de Ugi **15** con alta diastereoselectividad, que posteriormente fue tratado en medio básico bajo irradiación ultrasónica para permitir las dicetopiperazinas esteroidales (**16**) con un rendimiento global del 55-83% (Esquema 3). Este protocolo proporcionó varios ejemplos de nuevos derivados esteroidales como un solo diastereómero al variar los sustituyentes en la amina y el isonitrilo y conservar el aldehído esteroide y el ácido carboxílico.



**Esquema 3.** Síntesis de 2,5-dicetopiperazinas esteroidales (**16**) a través de una secuencia Ugi-4CR/ciclación.

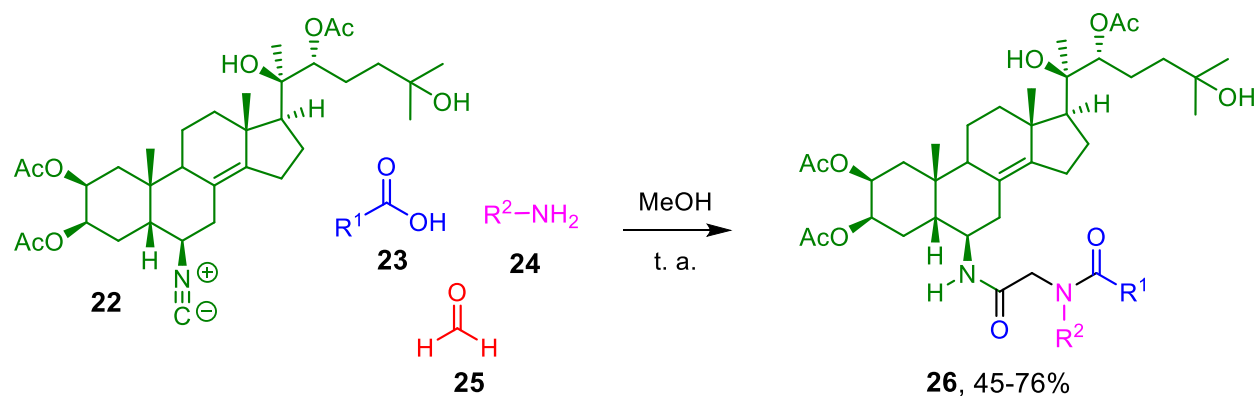
En el caso del uso de las funciones amina y ácido carboxílico esteroidales como componente reactivo en reacciones de Ugi 4-CR, en el 2006 Rivera y colaboradores<sup>30</sup> describieron por primera vez un procedimiento versátil para la conjugación de  $\alpha$ -aminoácidos interesantes unido a posiciones variadas de esqueletos esteroestánicos como se muestra en el Esquema 4. Los híbridos **17** y **18** fueron obtenidos a partir de la condensación de una amina seco-esteroide derivada de una sapogenina, el aminoácido *N*-Boc protegido, un isonitrilo alifático o aromático, y formaldehído como componente carbonilo para evitar la mezcla de diastereómeros. Esta misma estrategia de conjugación fue aplicada usando también ácidos esteroestánicos en los anillos A y B, lo que permitió la obtención de los híbridos **19** y **20** por la condensación con aminoácidos C-protegidos e

isonitrilos comerciales. Además de explorar la incorporación simultánea de dos unidades de aminoácidos como fue el caso del híbrido **21**. Posteriormente este mismo grupo de investigación reportó la síntesis de conjugados bis-espiroestánicos utilizando la reacción de multicomponente de Ugi-4CR al tener las funcionalidades reactivas amina, ácido e isonitrilo en el esqueleto esteroidal.<sup>19</sup>



**Esquema 4.** Síntesis de los híbridos esteroide-peptidomimético **17-21**.

Los isonitrilos esteroidales también ha tenido aplicaciones para la generación de bibliotecas de aductos de Ugi esteroidales. En el 2016 Lesma y colaboradores<sup>31</sup> reportaron un protocolo multicomponente para la síntesis de ecdiesteroides **26** usando el derivado 6-isonitrilo ecdiesteroidal **22**, diferentes derivados de ácidos carboxílicos **23** y aminas **24** tanto alifáticas como aromáticas y formaldehído **25** para evitar la generación de un centro estereogénico, obteniendo en rendimientos del 45-76% que fueron evaluados como agentes antiproliferativos contra la línea celular de leucemia T (Esquema 5).



**Esquema 5.** Síntesis de ecdiesteroides **26** usando un isonitrilo esteroidal.

### 3 HIPÓTESIS

Es posible utilizar la Reacción de Cuatro componentes de Ugi para obtener derivados de ácidos biliares portadores de cadenas laterales modificadas.

### 4 OBJETIVOS

#### 4.1 General

- Sintetizar y caracterizar los derivados de la reacción de 4 multicomponentes de UGI provenientes de aductos de ácidos biliares (AAB).

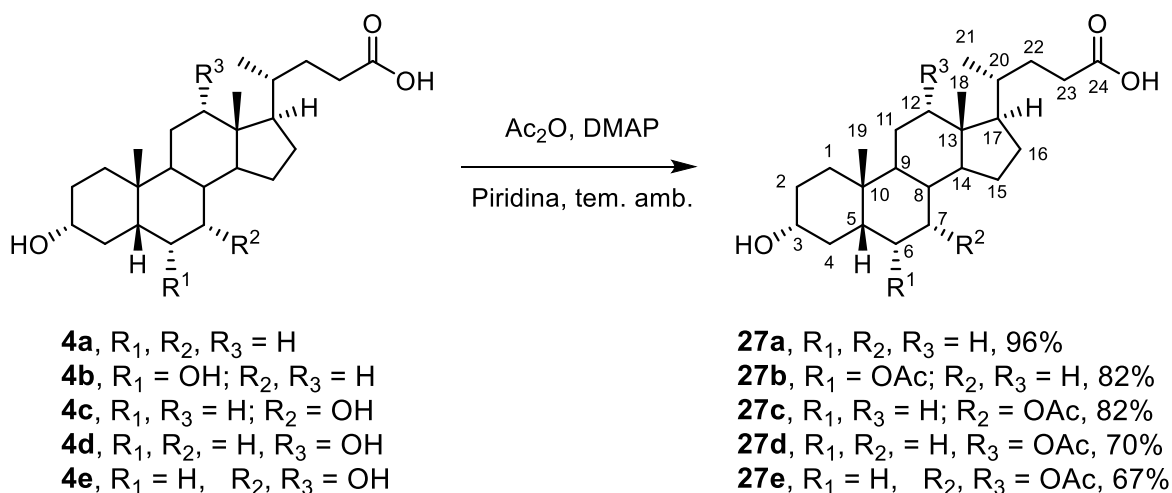
#### 4.2 Particulares

- Optimizar la reacción de Ugi de cuatro multicomponentes para disminuir tiempo de reacción y aumentar el rendimiento.
- Obtener derivados de ácidos biliares con cadenas laterales modificadas.
- Caracterizar los derivados obtenidos haciendo uso de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

## 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 Obtención de los ácidos biliares acetilados 27a-e.

La protección de los grupos hidróxidos en los ácidos biliares **4a-e** se realizó usando condiciones típicas de acetilación, para ello el correspondiente ácido se trató con anhídrido acético en piridina usando 10% mol de dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador, obteniendo los derivados acetilados **27a-e** en rendimientos del 67-96% después de la purificación (Esquema 5). Cabe mencionar que para el caso del ácido cólico con tres grupos hidroxilos en las posiciones C-3, C-7 y C-12 requirió el mayor tiempo de reacción, lo que correlaciona con la velocidad de acetilación dependiendo de la posición de los grupos hidroxilos.



#### Esquema 5. Acetilación de los ácidos biliares 4a-e.

La identificación y caracterización de los productos acetilados se realizó mediante la RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y experimentos en 2D. En el espectro de <sup>1</sup>H del compuesto acetilado **27a** se observa que el protón base de oxígeno en C-3 sufre un desapantallamiento ( $\delta$  más alto, 4.71 ppm) con respecto a la materia de partida y la aparición de una señal simple nueva en 2.02 ppm correspondiente al CH<sub>3</sub> acetilo corrobora la incorporación del grupo acetato, además de las señales características del esteroide como lo son los hidrógenos diastereotópicos del metileno H-23 y los metilos H-18 (s), H-19 (s) y H-21 (d) (Figura 6).

— 7.26 CDCl<sub>3</sub>

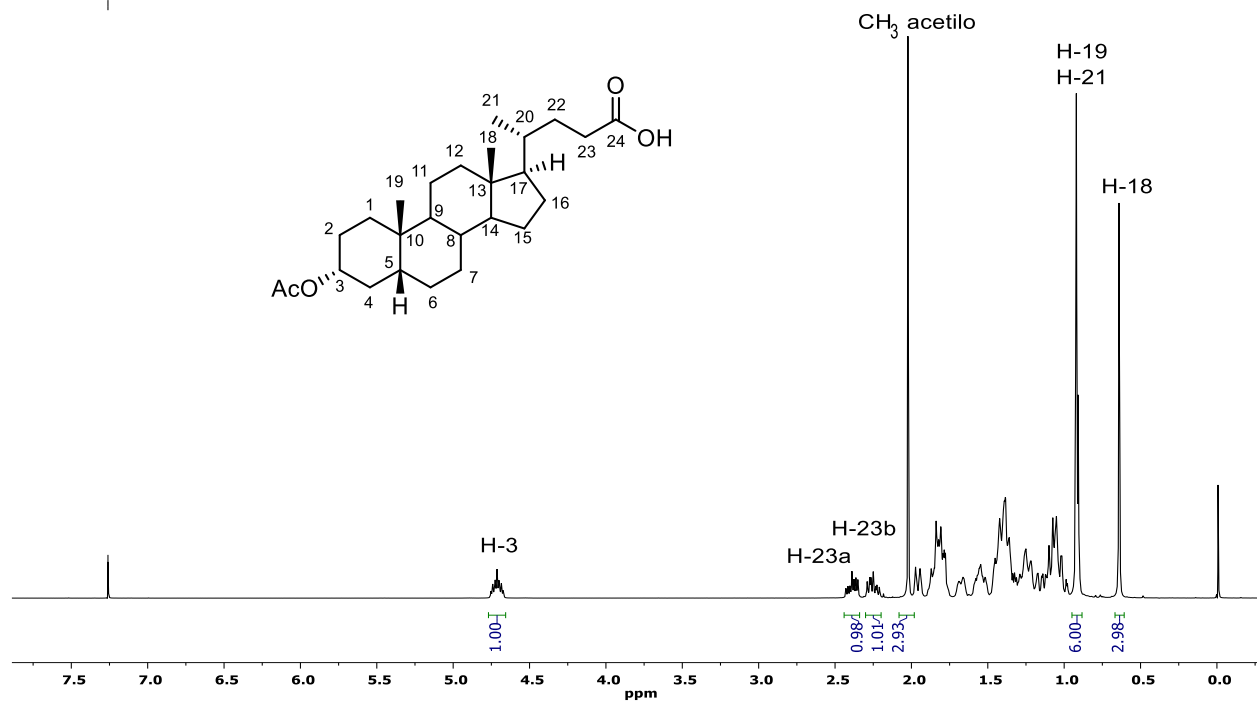


Figura 6. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del derivado acetilado 27a.

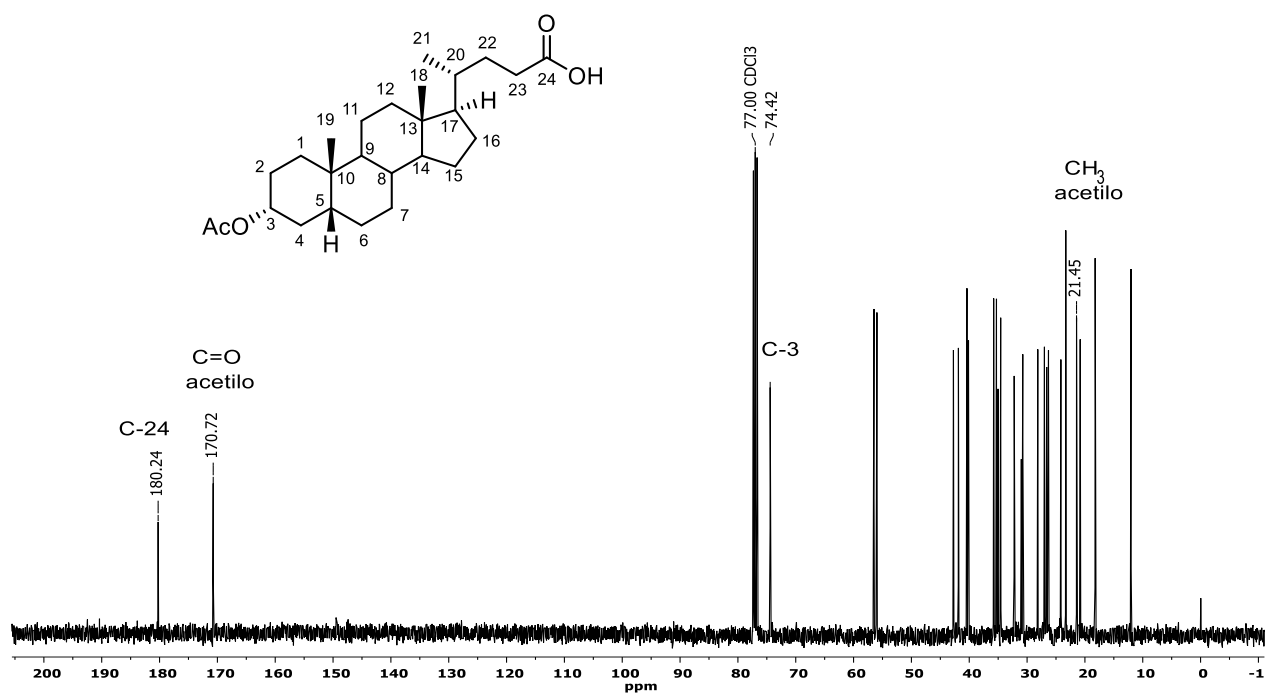


Figura 7. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del derivado acetilado 27a.

Por otra parte en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7) se observan dos señales nuevas correspondientes a la protección con el grupo acetato en la posición C-3 en 170.7 ppm para el carbonilo y 21.5 ppm para el metilo, que confirman la acetilación del grupo hidroxilo. Además de las señales correspondientes al esteroide, como es la señal del carbonilo del ácido en la posición C-24 de la cadena lateral en 180.2 ppm, la señal de C-3 en 74.4 ppm, entre otras que se resumen en la Tabla 3.

En las Tablas 2 y 3 se muestran las principales señales de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para todos los derivados acetilados **27a-e**, notándose en todos ellos la incorporación de los grupos acetatos en las diferentes posiciones dependiendo del ácido biliar utilizado y señales características del núcleo esteroide y la cadena lateral.

**Tabla 2.** Principales señales de  $^1\text{H}$  para los compuestos **27a-e** ( $\delta$  ppm;  $J$  Hz).

# H	27a	27b	27c	27d	27e
H-3	4.71 (tt, $J = 11.5$ , 4.7)	4.69 (tt, $J = 11.4$ , 4.7)	4.58 (tt, $J = 11.4$ , 4.5)	4.68 (tt, $J = 11.4$ , 4.6)	4.57 (tt, $J = 11.4$ , 4.3)
H-6	-	5.14 (dt, $J = 12.3$ , 4.8)	-	-	-
H-7	-	-	4.87 (q, $J = 3.0$ )	-	4.90 (q, $J = 3.1$ )
H-12	-	-	-	5.05 (m)	5.07 (m)
H-18	0.64 (s)	0.64 (s)	0.64 (s)	0.71 (s)	0.72 (s)
H-19	0.92 (s)	0.96 (s)	0.93 (s)	0.88 (s)	0.91 (s)
H-21	0.92 (d, $J = 6.6$ )	0.91 (d, $J = 6.4$ )	0.93 (d, $J = 6.1$ )	0.80 (d, $J = 6.4$ Hz)	0.82 (d, $J = 6.4$ Hz)
CH <sub>3</sub> acetilo	2.02 (s)	2.03, 2.01 (s)	2.05, 2.02 (s)	2.08, 2.01 (s)	2.13, 2.08, 2.04 (s)

**Tabla 3.** Principales señales de  $^{13}\text{C}$  para los compuestos acetilados **27a-e** ( $\delta$  ppm).

#Carbono	<b>27a</b>	<b>27b</b>	<b>27c</b>	<b>27d</b>	<b>27e</b>
<b>C-3</b>	74.4	73.7	74.2	74.2	74.1
<b>C-6</b>	27.0	71.0	31.3	27.3	31.2
<b>C-7</b>	26.6	31.3	71.2	25.8	70.7
<b>C-12</b>	40.1	39.8	39.5	75.9	75.4
<b>C-18</b>	12.0	12.0	11.7	12.4	12.2
<b>C-19</b>	23.3	23.2	22.7	23.0	22.5
<b>C-21</b>	18.2	18.3	18.2	17.4	17.5
<b>C-24</b>	180.2	179.9	179.9	180.0	179.4
<b>CH<sub>3</sub> acetilo</b>	21.5	21.4 (x2)	21.4, 21.6	21.3, 21.4	21.4, 21.5, 21.6
<b>C=O acetilo</b>	170.7	170.6, 170.5	170.5, 170.7	170.5, 170.6	170.4, 170.5, 170.6

## 5.2 Síntesis de los aductos de Ugi **30a-e**.

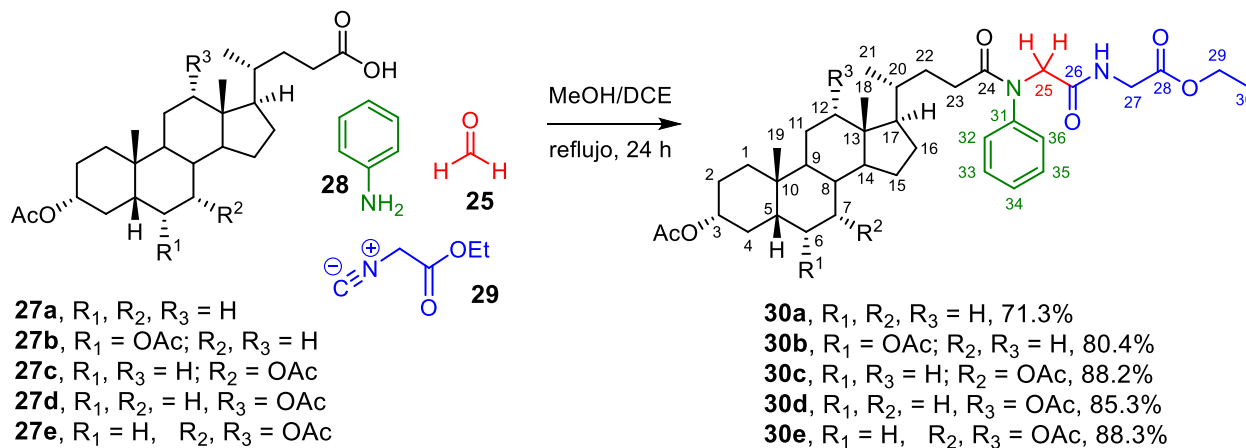
Una vez obtenidos los diferentes ácidos biliares acetilados se inició la exploración de la reacción de Ugi-4CR, para ello se utilizó como modelo el ácido litocólico acetilado **27a** y se hizo reaccionar con anilina (**28**), formaldehído (**25**) y el isocianoacetato de etilo (**29**) en metanol a temperatura ambiente durante 96 horas obteniendo el aducto de Ugi (**30a**) en 50% de rendimiento (Tabla 4, Ensayo 1). Realizando la reacción a reflujo de metanol se aumentó el rendimiento a 67.5% y se disminuyó el tiempo de reacción (Tabla 4, Ensayo 2). Para aumentar la solubilidad del ácido se utilizó una mezcla 3/1 de metanol/1,2-dicloroetano logrando aislar el aducto en un 71.3%, siendo estas las mejores condiciones de reacción. Cabe mencionar que aunque también los disolventes polares apróticos han mostrado buenos resultados en reacciones específicas,<sup>32</sup> en nuestro caso usar solo 1,2-dicloroetano dio resultados insatisfactorios.



**Tabla 4.** Condiciones de optimización de la reacción de Ugi-4CR.

#	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
1	Metanol	Ambiente	96 h	50%
2	Metanol	Reflujo	24 h	67.5%
3	Metanol/1,2-Dicloroetano (3/1)	Reflujo	24 h	71.3%
4	1,2-Dicloroetano	Reflujo	24 h	Trazas

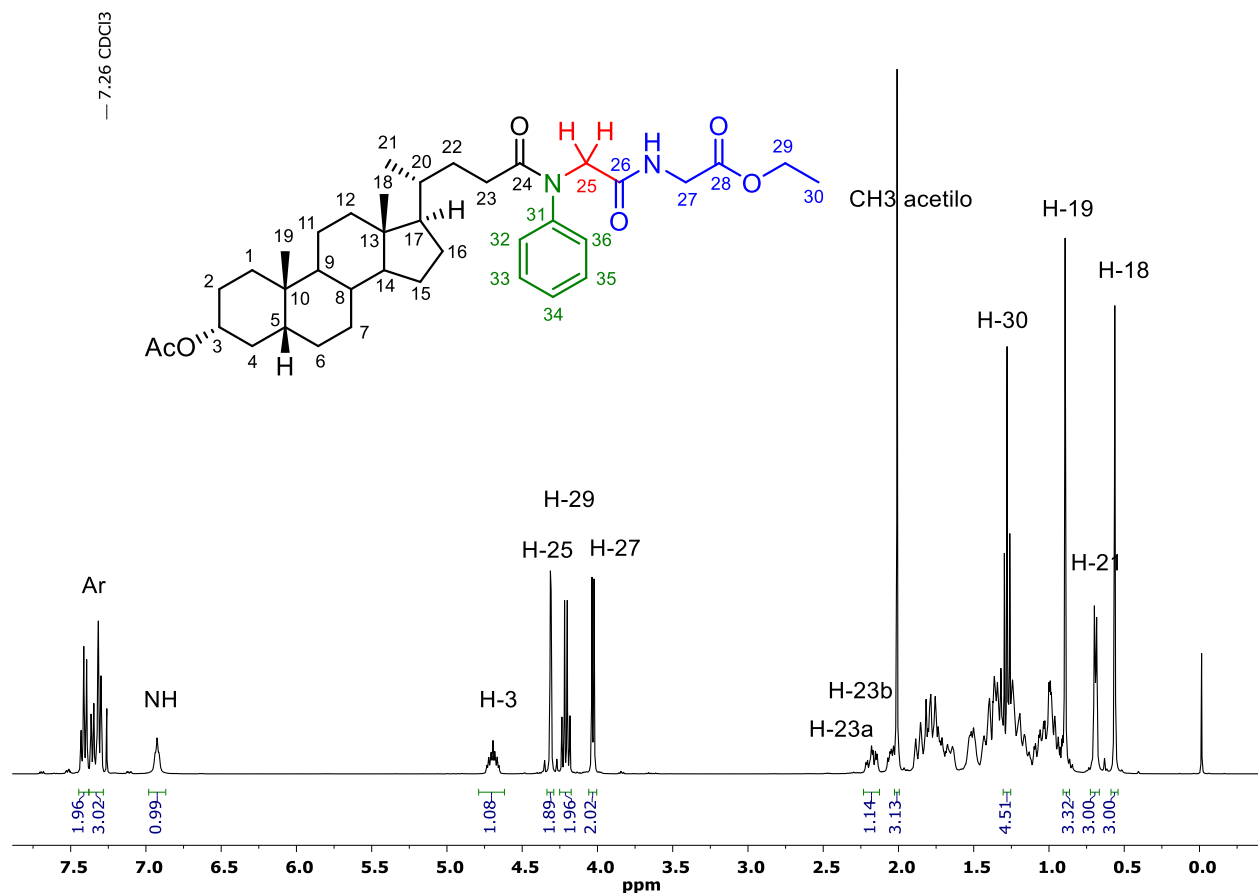
Con las mejores condiciones de reacción se evaluó el resto de los ácidos biliares acetilados **27b-e**, para todos los casos la materia prima esteroidal se consumió en 24 h de reacción, obteniéndose los aductos de Ugi **30b-e** en buenos rendimientos (Esquema 6).



**Esquema 6.** Síntesis de los aductos de Ugi **30a-e**.

Mediante la combinación de las técnicas de RMN en 1D y 2D se caracterizaron los aductos de Ugi **30a-e** y se corroboraron las nuevas estructuras obtenidas. En adición a las señales correspondiente a las funcionalidades del núcleo esteroidal de cada derivado del ácido biliar, la afectación más sobresaliente en los desplazamientos químicos se presentó en la cadena lateral extendida del esteroide. En el espectro de <sup>1</sup>H del aducto

**30a** derivado del ácido litocólico acetilado **27a**, se observan las señales correspondientes al anillo aromático entre 7.42-7.24 ppm, una señal triple del NH en 6.91 ppm y tres señales nuevas en 4.30 ppm, 4.01 ppm y 4.19 ppm correspondientes a los metilenos H-25, H-27 y H-29 lo que hace evidente la incorporación del nuevo fragmento en la cadena lateral, mientras que las señales de H-21 y H-23a,b corroboran la integridad de la cadena lateral que no se vio afectada (Figura 8).



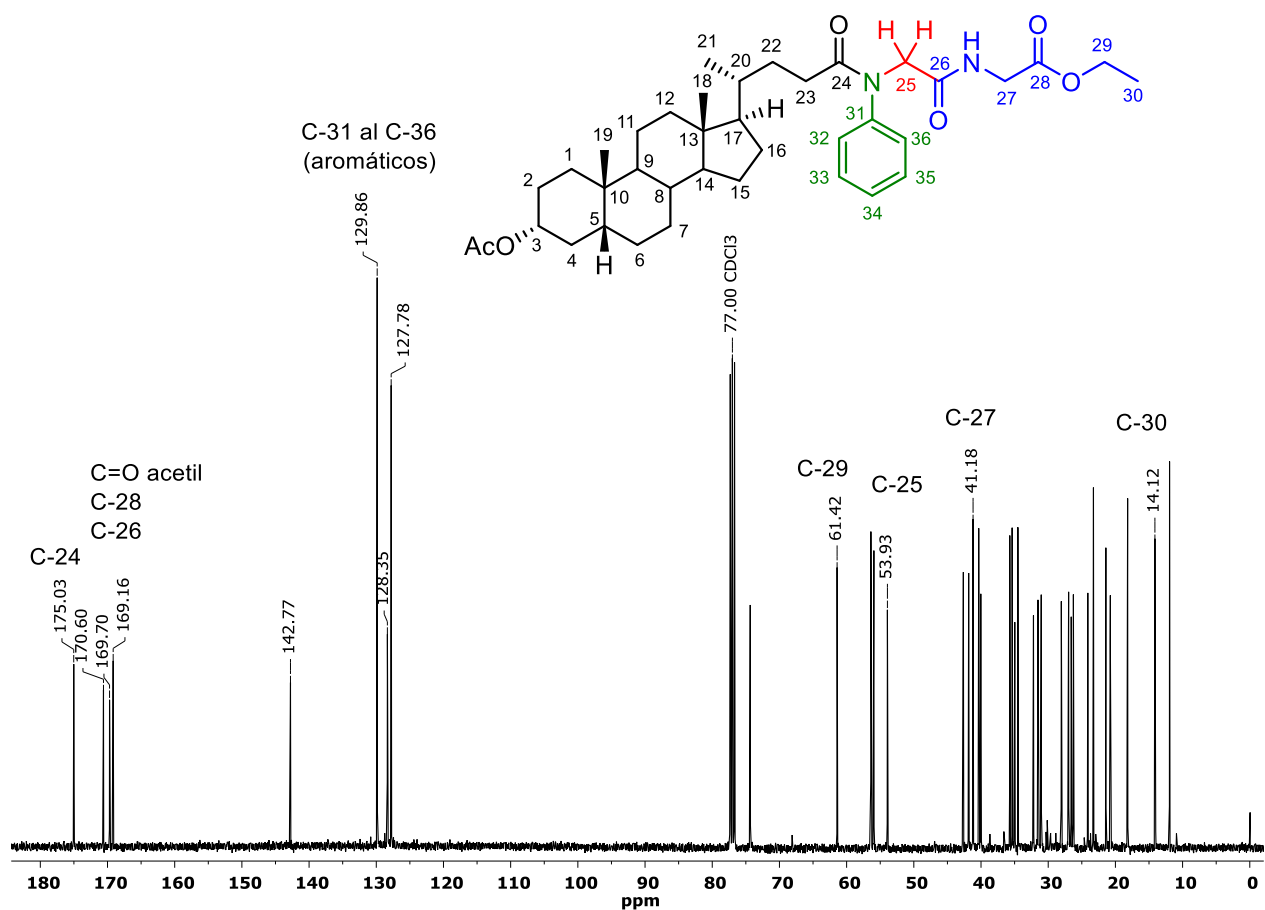
**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del aducto **30a**.

En la Tabla 5 se hace un compendio de las principales señales de  $^1\text{H}$  que se utilizaron para la identificación de cada uno de los aductos, siendo las señales aromáticas (Ar), los metilenos (H-25, H-27 y H-29) y el metilo H-30 en la cadena lateral extendida las señales claves para la identificación de los productos (ver la sección experimental para el resto de las señales tanto de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ).

**Tabla 5.** Señales seleccionadas de RMN-<sup>1</sup>H de los aductos **30a-e** ( $\delta$  ppm; *J* Hz).

	<b>30a</b>	<b>30b</b>	<b>30c</b>	<b>30d</b>	<b>30e</b>
<b>H-21</b>	0.68 (d, <i>J</i> = 5.8)	0.69 (d, <i>J</i> = 5.7)	0.70 (d, <i>J</i> = 5.9)	0.58 (d, <i>J</i> = 5.7)	0.59 (d, <i>J</i> = 5.7)
<b>H-23a</b>	2.16 (ddd, <i>J</i> = 14.8, 10.8, 4.6)	2.17 (ddd, <i>J</i> = 17.0, 10.5, 4.4)	2.18 (ddd, <i>J</i> = 14.8, 11.5, 4.4)	2.15 (ddd, <i>J</i> = 15.1, 11.2, 4.3)	2.15 (m)
<b>H-23b</b>	2.03 (m)	2.01 (m)	2.02 (m)	2.01 (m)	2.01 (m)
<b>H-25</b>	4.30 (d, <i>J</i> = 2.0)	4.31 (d, <i>J</i> = 2.2)	4.31 (d, <i>J</i> = 4.6)	4.31 (d, <i>J</i> = 5.8)	4.30 (q, <i>J</i> = 15.3)
<b>H-27</b>	4.01 (d, <i>J</i> = 5.5)	4.02 (d, <i>J</i> = 5.5)	4.02 (d, <i>J</i> = 5.4)	4.03 (d, <i>J</i> = 5.3)	4.03 (d, <i>J</i> = 5.0)
<b>H-29</b>	4.19 (q, <i>J</i> = 7.1)	4.20 (q, <i>J</i> = 7.2)	4.20 (q, <i>J</i> = 7.2)	4.20 (q, <i>J</i> = 7.1)	4.21 (q, <i>J</i> = 7.2)
<b>H-30</b>	1.26 (t, <i>J</i> = 7.2)	1.27 (t, <i>J</i> = 7.2)	1.27 (t, <i>J</i> = 7.2)	1.27 (t, <i>J</i> = 7.1)	1.28 (t, <i>J</i> = 7.2)
<b>Ar</b>	7.42–7.24 (m)	7.44–7.28 (m)	7.34–7.28 (m)	7.43–7.28 (m)	7.43–7.27 (m)
<b>NH</b>	6.91 (t, <i>J</i> = 5.5)	6.96 (t, <i>J</i> = 5.5)	6.93 (t, <i>J</i> = 5.5)	6.91 (t, <i>J</i> = 5.5)	6.87 (t, <i>J</i> = 5.5)

En el espectro de <sup>13</sup>C del aducto **30a** (Figura 9) se notan las señales de los diferentes grupos carbonilos de ésteres y amidas en 175.0 ppm, 170.6 ppm, 169.7 ppm y 169.2 ppm correspondientes a C-24, C=O acetyl, C-28 y C-26 respectivamente. Las señales en la región aromática de 127.8-142.8 ppm confirman la introducción del fragmento de la anilina, mientras que las señales del grupo etilo (C-29 y C-30) del éster en C-28 aparecen en 61.4 ppm y 14.1 ppm respectivamente, así como las señales de metilenos de C-25 y C-27 unidos a los átomos de nitrógeno en 53.9 ppm y 41.2 ppm caracterizan el alargamiento en la cadena lateral. Adicionalmente los carbonos de C-20 a C-23 confirman la integridad en la cadena lateral (ver Tabla 6).



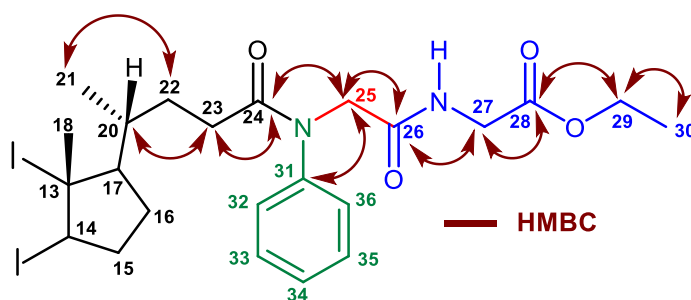
**Figura 9.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del aducto **30a**.

En la Tabla 6 se resumen las señales características de los aductos **30a-e** obtenidos, cabe resaltar que el grupo hidroxilo acetilado en la posición C-12a en los compuestos **30d** y **30e**, ejercen un efecto de protección menor sobre las señales de los carbonos en C-20 y C-21, en comparación a los compuestos **30a-c**.

**Tabla 6.** Señales seleccionadas de RMN de  $^{13}\text{C}$  de los aductos **27a-e** ( $\delta$  ppm).

# Carbono	30a	30b	30c	30d	30e
<b>C-20</b>	35.4	35.3	35.3	34.6	34.5
<b>C-21</b>	18.2	18.2	18.2	17.4	17.4
<b>C-22</b>	31.5	31.5	31.5	31.2	31.2
<b>C-23</b>	31.0	31.0	31.0	30.9	30.9
<b>C-24</b>	175.0	175.0	174.9	174.8	174.7
<b>C-25</b>	53.9	53.9	53.9	53.9	53.8
<b>C-26</b>	169.2	169.1	169.1	169.1	169.0
<b>C-27</b>	41.2	41.2	41.2	41.2	41.2
<b>C-28</b>	169.7	169.8	169.8	169.8	169.8
<b>C-29</b>	61.4	61.4	61.4	61.5	61.5
<b>C-30</b>	14.1	14.1	14.2	14.1	14.1
<b>C-31</b>	142.8	142.8	142.8	142.7	142.7
<b>C-32, C-36</b>	127.8	127.8	127.8	127.8	127.8
<b>C-33, C-35</b>	129.9	129.9	129.8	129.9	129.9
<b>C-34</b>	128.4	128.4	128.3	128.4	128.4

La conectividad en la cadena lateral extendida se verificó mediante correlaciones HMBC. La combinación de correlaciones HSQC y NOE también ayudó a corroborar la asignación de señales y la conectividad (Figura 10).



NOEs observados H-20 $\leftrightarrow$ H-21; H-23 $\leftrightarrow$ H-33(36);  
H-25 $\leftrightarrow$ NH; H-25 $\leftrightarrow$ H-33(36); H-27 $\leftrightarrow$ NH; H-29 $\leftrightarrow$ H-30

**Figura 10.** Estructura y correlaciones 2D RMN en la cadena lateral extendida en los aductos de Ugi.

El análisis de espectrometría de masas de alta resolución (EMAR) mediante la técnica de Ionización Química a Presión Atmosférica (APCI por sus siglas en inglés) confirmó la obtención de los aductos, en todos ellos se encontró el pico que corresponde al ion molecular  $[M + H]^+$  que correlaciona con la masa molar calculada para cada fórmula molecular del aducto como se muestra en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Datos de EMAR para los aductos **30a-e**.

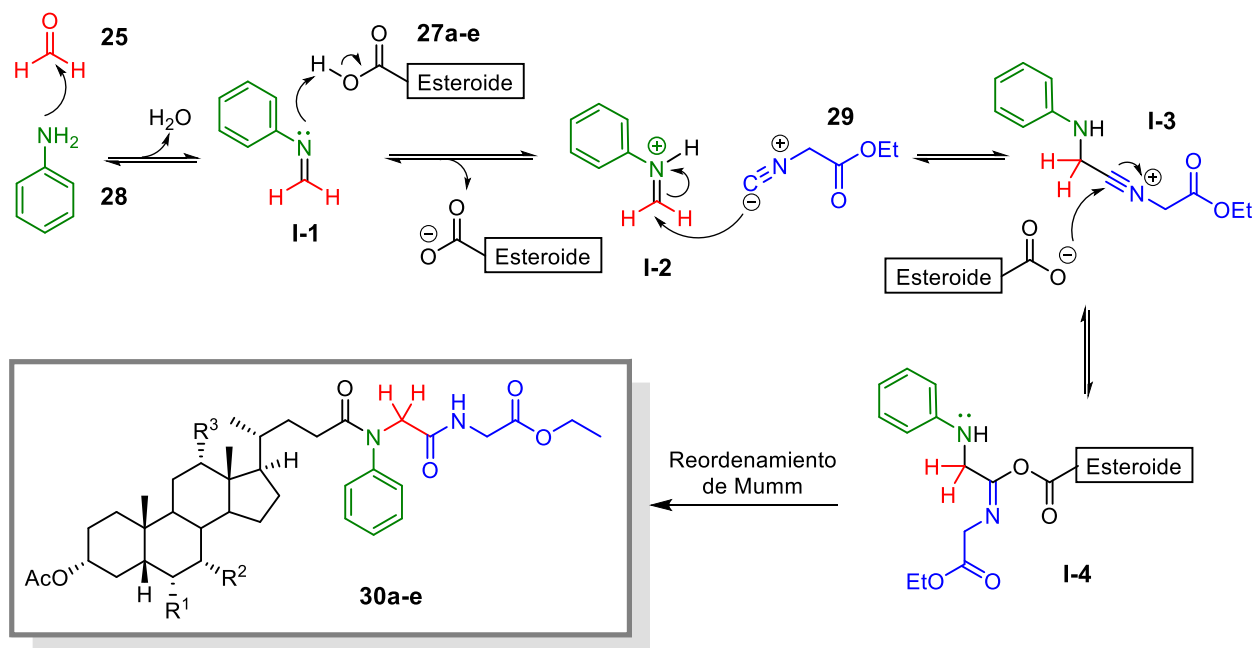
Compuesto	Ion molecular $[M + H]^+$		Fórmula molecular
	Esperado	Encontrado	
<b>30a</b>	637.4211	637.42292	$C_{38}H_{57}N_2O_6$
<b>30b</b>	695.4266	695.42787	$C_{40}H_{59}N_2O_8$
<b>30c</b>	695.4266	695.42884	$C_{40}H_{59}N_2O_8$
<b>30d</b>	695.4266	695.42780	$C_{40}H_{59}N_2O_8$
<b>30e</b>	753.4321	753.43631	$C_{42}H_{61}N_2O_{10}$

A pesar de varios intentos de cristalización con los diferentes aductos de Ugi, no se logró obtener cristales para su caracterización por difracción de rayos X de monocristal y en el intento por realizar la desprotección de los acetatos en medio básico, tanto para favorecer interacciones secundarias que ayudaran a la cristalización y obtener el derivado saponificado, se obtuvo una mezcla compleja probablemente por la hidrólisis del ester y la amida de la cadena lateral. Actualmente se está buscando evaluar grupos protectores diferentes que sean más fáciles de eliminar y así evaluar propiedades biológicas tanto de los derivados protegidos y no protegidos, además de que se podría variar las materias primas para sintetizar nuevos compuestos que sirvan como bloques de construcción para dímeros, rotores moleculares, entre otros.

### 5.3 Mecanismo para la formación de los aductos de Ugi esteroidales.

La reacción da inició con la condensación del formaldehído (**25**) y la anilina (**28**) generando la imina (**I-1**), que es protonada por medio del ácido carboxílico esteroideal **27a-e** para formar el ion iminio (**I-2**), que sufre una adición nucleofílica por el isocianoacetato

de etilo (**29**) para dar lugar al ion nitrilo (**I-3**). Posteriormente el ataque del carboxilato al intermediario nitrilo produce el intermediario imidato (**I-4**), que tras un reordenamiento de Mumm produce los correspondientes aductos de Ugi **30a-e** (Esquema 7).



**Esquema 7.** Mecanismo de reacción para la formación de los aductos **30a-e**.

## 6 CONCLUSIONES

- La reacción de cuatro componentes de Ugi que involucra diferentes ácidos biliares acetilados, anilina, formaldehído y isocianoacetato de etilo produce los correspondientes derivados con cadenas laterales modificadas.
- La modificación de las condiciones de reacción permitió optimizar los rendimientos a un intervalo de 71-88%
- La combinación de técnicas de RMN mono y bidimensionales permitió la caracterización estructural de los derivados obtenidos



## 7 PARTE EXPERIMENTAL

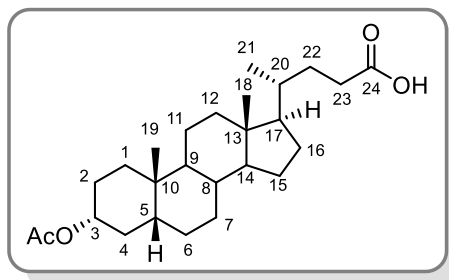
### 7.1 Información General

El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía de capa fina (CCF) usando placas Alugram® SIL G/UV254 de Macherey-Nagel. Las placas cromatográficas se sumergieron en una solución al 0.65% de vainillina en etanol al 98% y 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. La asignación de las señales de RMN se hizo con ayuda de la combinación de técnicas de RMN mono y bidimensional que incluyeron, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, COSY, NOESY, HSQC y HMBC. 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.

### 7.2 Método general para la acetilación de ácidos biliares.

A menos que se especifique lo contrario. A una disolución del ácido biliar **4a-e** (10 g) en piridina (140 mL) se le adicionó anhídrido acético (140 mL) y DMAP (100 mg). La mezcla de reacción se agitó y el curso de la reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina hasta que la materia prima se consumió. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre 500 mL de HCl al 10% v/v y hielo, con agitación vigorosa. El precipitado formado se filtró, se lavó con abundante agua fría y se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de CuSO<sub>4</sub> al 10% (3x70 mL), agua (3x60 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. El compuesto acetilado fue purificado por columna cromatográfica empacadas con gel de sílice usando una mezcla hexano/acetato de etilo como fase móvil.

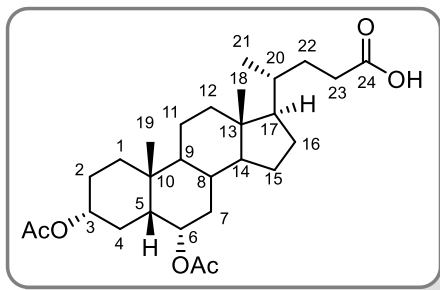
### Ácido 3 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -colánico (27a)



Tiempo de reacción: 24 horas. Purificado con Hex/AcOEt (12:1). Rendimiento 96% (10.69 g, 25.5 mmol). p.f. 171.1-173.5 °C (recristalizado de acetona). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.71 (tt,  $J$  = 11.5, 4.7 Hz, 1H, H-3), 2.39 (ddd,  $J$  = 15.5, 10.2, 5.1 Hz, 1H, H-23a), 2.25 (ddd,  $J$  = 15.9, 9.7, 6.4 Hz, 1H,

H-23b), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.92 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, H-21), 0.64 (s, 3H, H-18). **RMN-<sup>13</sup>C** (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 35.0 C-1, 26.3 C-2, 74.4 C-3, 32.2 C-4, 41.9 C-5, 27.0 C-6, 26.6 C-7, 35.8 C-8, 40.4 C-9, 34.6 C-10, 20.8 C-11, 40.1 C-12, 42.7 C-13, 56.5 C-14, 24.2 C-15, 28.2 C-16, 56.0 C-17, 12.0 C-18, 23.3 C-19, 35.3 C-20, 18.2 C-21, 30.8 C-22, 31.0 C-23, 180.2 C-24, 21.5 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.7 C=O acetilo.

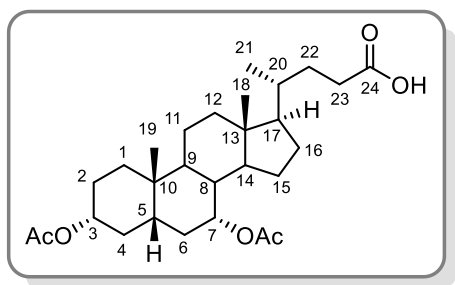
### Ácido 3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -diacetoxi-5 $\beta$ -colánico (27b).



Se utilizó la técnica general descrita para la acetilación de ácidos biliares usando las siguientes cantidades: 5.0 g de ácido hiodesoxicólico, 70 mL de piridina, 70 mL de anhídrido acético y 50 mg de DMAP. Tiempo de reacción: 48 horas. Purificado con Hex/AcOEt (4:1). Rendimiento 82% (4.95 g, 10.4 mmol). p.f. 98.7-100.9

°C (recristalizado de acetona/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.14 (dt,  $J$  = 12.3, 4.8 Hz, 1H, H-6), 4.69 (tt,  $J$  = 11.4, 4.7 Hz, 1H, H-3), 2.38 (ddd,  $J$  = 15.5, 10.1, 5.1 Hz, 1H, H-23a), 2.25 (ddd,  $J$  = 15.8, 9.6, 6.4 Hz, 1H, H-23b), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.96 (s, 3H, H-19), 0.91 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.64 (s, 3H, H-18). **RMN-<sup>13</sup>C** (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 35.0 C-1, 26.4 C-2, 73.7 C-3, 26.2 C-4, 45.3 C-5, 71.0 C-6, 31.3 C-7, 34.6 C-8, 39.8 C-9, 36.0 C-10, 20.7 C-11, 39.8 C-12, 42.9 C-13, 56.1 C-14, 24.0 C-15, 28.1 C-16, 55.9 C-17, 12.0 C-18, 23.2 C-19, 35.2 C-20, 18.3 C-21, 30.7 C-22, 31.0 C-23, 179.9 C-24, 21.4, 21.4 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.6, 170.5 C=O acetilo.

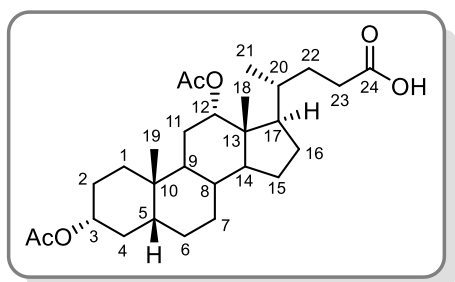
### Ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -diacetoxi-5 $\beta$ -colánico (27c).



Tiempo de reacción: 48 horas. Purificado con Hex/AcOEt (4:1). Rendimiento 82% (9.96 g, 20.9 mmol). p.f. 215.9-217.5 °C (recristalizado de acetona/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.87 (q,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, H-7), 4.58 (tt,  $J$  = 11.4, 4.5 Hz, 1H, H-3), 2.39 (ddd,  $J$  = 15.4, 10.1, 5.1 Hz, 1H, H-23a),

2.25 (ddd,  $J$  = 15.5, 9.5, 6.4 Hz, 1H, H-23b), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.93 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H, H-21), 0.64 (s, 3H, H-18). **RMN-<sup>13</sup>C** (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 34.6 C-1, 26.8 C-2, 74.2 C-3, 34.9 C-4, 40.9 C-5, 31.3 C-6, 71.2 C-7, 37.9 C-8, 34.0 C-9, 34.8 C-10, 20.6 C-11, 39.5 C-12, 42.7 C-13, 50.4 C-14, 23.5 C-15, 28.0 C-16, 55.7 C-17, 11.7 C-18, 22.7 C-19, 35.2 C-20, 18.2 C-21, 30.7 C-22, 30.9 C-23, 179.9 C-24, 21.4, 21.6 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.5, 170.7 C=O acetilo.

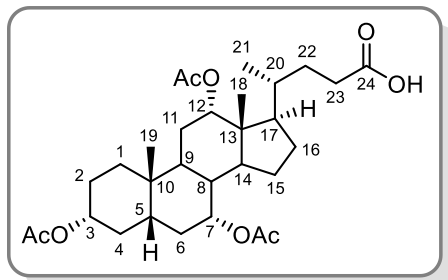
### Ácido 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-5 $\beta$ -colánico (27d)



Se utilizó la técnica general descrita para la acetilación de ácidos biliares usando las siguientes cantidades: 8.0 g de ácido desoxicólico, 110.7 mL de piridina, 138.4 mL de anhídrido acético y 80 mg de DMAP. Tiempo de reacción: 48 horas. Purificado con Hex/AcOEt (4:1). Rendimiento 70% (6.67 g, 14.0

mmol), aceite. **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.05 (m, 1H, H-12), 4.68 (tt,  $J$  = 11.4, 4.6 Hz, 1H, H-3), 2.36 (ddd,  $J$  = 15.3, 10.0, 5.0 Hz, 1H, H-23a), 2.21 (ddd,  $J$  = 15.7, 9.3, 6.5 Hz, 1H, H-23b), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.88 (s, 3H, H-19), 0.80 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.71 (s, 3H, H-18). **RMN-<sup>13</sup>C** (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 34.7 C-1, 26.6 C-2, 74.2 C-3, 32.2 C-4, 41.8 C-5, 27.3 C-6, 25.8 C-7, 35.6 C-8, 34.3 C-9, 34.0 C-10, 26.8 C-11, 75.9 C-12, 45.0 C-13, 49.4 C-14, 23.4 C-15, 25.6 C-16, 47.5 C-17, 12.4 C-18, 23.0 C-19, 34.6 C-20, 17.4 C-21, 30.6 C-22, 30.9 C-23, 180.0 C-24, 21.3, 21.4 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.5, 170.6 C=O acetilo.

### Ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -triacetoxi-5 $\beta$ -colánico (27e)



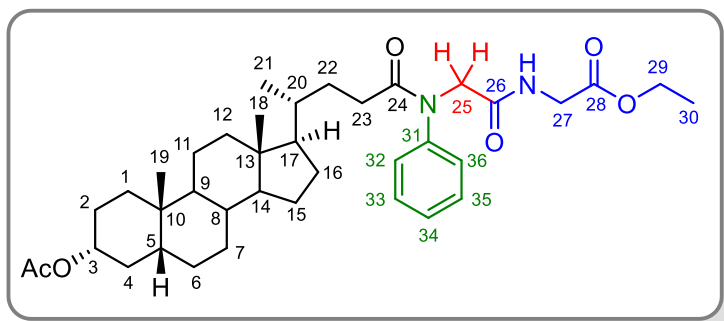
Tiempo de reacción: 72 horas. Purificado con un gradiente Hex/AcOEt (6:1, 5:1 y 4:1). Rendimiento 67% (8.35 g, 24.4 mmol), aceite. **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.07 (m, 1H, H-12), 4.90 (q,  $J$  = 3.1 Hz, 1H, H-7), 4.57 (tt,  $J$  = 11.4, 4.3 Hz, 1H, H-3), 2.38 (ddd,  $J$  = 15.3, 10.0, 5.0 Hz, 1H, H-23a), 2.24 (ddd,  $J$  = 16.0, 9.5, 6.7

Hz, 1H, H-23b), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.82 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.72 (s, 3H, H-18). **RMN-<sup>13</sup>C** (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 34.6 C-1, 26.9 C-2, 74.1 C-3, 34.7 C-4, 40.9 C-5, 31.2 C-6, 70.7 C-7, 37.7 C-8, 28.9 C-9, 34.3 C-10, 25.6 C-11, 75.4 C-12, 45.1 C-13, 43.4 C-14, 22.8 C-15, 27.2 C-16, 47.3 C-17, 12.2 C-18, 22.5 C-19, 34.5 C-20, 17.5 C-21, 30.5 C-22, 30.7 C-23, 179.4 C-24, 21.4, 21.5, 21.6 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.4, 170.5, 170.6 C=O acetilo.

### 7.3 Procedimiento general para la reacción de Ugi 4-CR

Anilina (**28**) (100  $\mu$ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) y formaldehído (**25**) al 37% ac. (96  $\mu$ L, 1.18 mmol, 1.18 equiv.) fueron adicionados a una solución del ácido biliar acetilado **27a-e** (1 mmol) en CH<sub>3</sub>OH/1,2-dicloroetano (6 mL/2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 min. Posteriormente, isocianoacetato de etilo (**29**) (120  $\mu$ L, 1.1 mmol, 2.2 equiv.) fue adicionado y la mezcla se llevó a reflujo hasta que el ácido esteroideal se consumió (la reacción se monitoreo mediante CCF). El disolvente fue evaporado al vacío y el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica empacada con gel de sílice (35 g) usando como eluyente una mezcla hexano/acetona (85:15) para proporcionar el aducto de Ugi correspondiente.

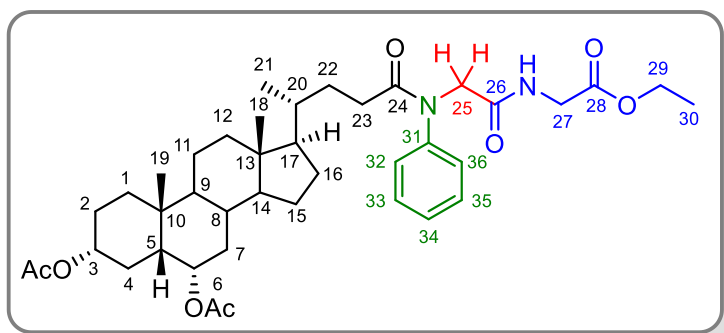
### Aducto de Ugi 30a.



Tiempo de reacción 29 h. Estado físico: Cera. Rendimiento 71.3% (453 mg, 0.711 mmol). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.42–7.24 (m, 5H, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36), 6.91 (t, *J* = 5.5 Hz, NH), 4.68 (tt, *J* = 11.3, 4.8 Hz, 1H, H-3), 4.30 (d, *J*

= 2.0 Hz, 1H, H-25), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-29), 4.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-27), 2.16 (ddd, *J* = 14.8, 10.8, 4.6 Hz, 1H, H-23a), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetil), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-30), 0.88 (s, 3H, H-19), 0.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, H-21), 0.55 (s, 3H, H-18). **RMN-<sup>13</sup>C** (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 35.0 C-1, 26.3 C-2, 74.3 C-3, 32.2 C-4, 41.8 C-5, 27.0 C-6, 26.6 C-7, 35.7 C-8, 40.3 C-9, 34.5 C-10, 20.8 C-11, 40.0 C-12, 42.6 C-13, 56.4 C-14, 24.1 C-15, 28.1 C-16, 56.0 C-17, 11.9 C-18, 23.3 C-19, 35.4 C-20, 18.2 C-21, 31.5 C-22, 31.0 C-23, 175.0 C-24, 53.9 C-25, 169.2 C-26, 41.2 C-27, 169.7 C-28, 61.4 C-29, 14.1 C-30, 142.8 C-31, 127.8 C-32 C36, 129.9 C-33 C-35, 128.4 C-34, 21.4 CH<sub>3</sub> acetil, 170.6 C=O acetil. **EMAR** (APCI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>38</sub>H<sub>57</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 637.4211; encontrado 637.42292.

### Aducto de Ugi 30b.

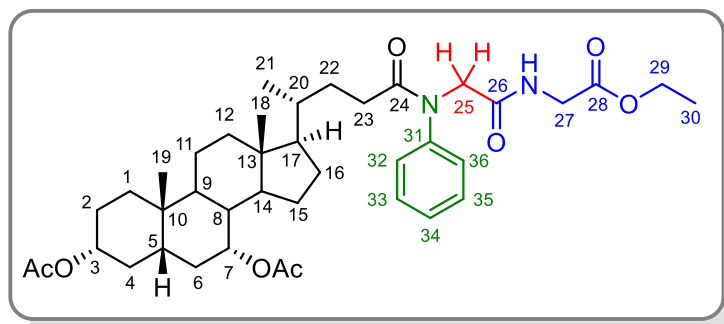


Tiempo de reacción 25 h. Estado físico: Cera Rendimiento 80.4% (558 mg, 0.802 mmol). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.44–7.28 (m, 5H, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36), 6.96 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 5.11 (dt, *J* = 12.3, 4.8 Hz, 1H, H-6), 4.67

(tt, *J* = 11.3, 4.7 Hz, 1H, H-3), 4.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-25), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-29), 4.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-27), 2.17 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 4.4 Hz, 1H, H-23a), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetil), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetil), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-30), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.69 (d, *J* = 5.7 Hz, H-21), 0.56 (s, 3H, H-18). **RMN-<sup>13</sup>C** (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 35.0 C-1, 26.4

C-2, 73.6 C-3, 26.2 C-4, 45.3 C-5, 70.9 C-6, 31.2 C-7, 34.5 C-8, 39.8 C-9, 36.0 C-10, 20.6 C-11, 39.8 C-12, 42.8 C-13, 56.0 C-14, 24.0 C-15, 27.9 C-16, 55.9 C-17, 11.9 C-18, 23.2 C-19, 35.3 C-20, 18.2 C-21, 31.5 C-22, 31.0 C-23, 175.0 C-24, 53.9 C-25, 169.1 C-26, 41.2 C-27, 169.8 C-28, 61.4 C-29, 14.1 C-30, 142.8 C-31, 127.8 C-32 C-36, 129.9 H-33 C-35, 128.4 H-34, 170.4 2x C=O acetil, 21.3 2x CH<sub>3</sub> acetil. **EMAR** (APCI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 695.4266; encontrado 695.42787.

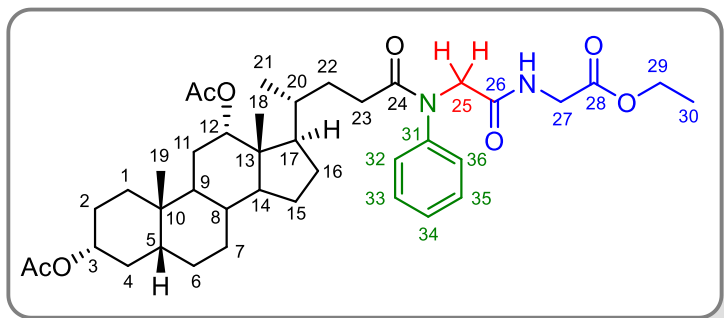
### Aducto de Ugi 30c.



Tiempo de reacción 24 h. Estado físico: Cera Rendimiento 88.2% (612 mg, 0.880 mmol). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.34-7.28 (m, 5H, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36), 4.84 (q, *J*=3.1 Hz, 1H, H-7), 4.56 (tt, *J*=11.3, 4.5 Hz, 1H, H-3), 4.31

(d, *J*=4.6 Hz, 2H, H-25), 4.20 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, H-29), 4.02 (d, *J*=5.4 Hz, 2H, H-27), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetil), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetil), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, H-30), 0.89 (s, 3H, H-19), 0.70 (d, *J*=5.9 Hz, 3H, H-21), 0.56 (s, 3H, H-18). **RMN-<sup>13</sup>C** (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 34.6 C-1, 26.7 C-2, 74.1 C-3, 34.8 C-4, 40.9 C-5, 31.3 C-6, 71.2 C-7, 37.8 C-8, 34.0 C-9, 34.7 C-10, 20.6 C-11, 39.4 C-12, 42.6 C-13, 50.3 C-14, 23.5 C-15, 27.9 C-16, 55.8 C-17, 11.6 C-18, 22.6 C-19, 35.3 C-20, 18.2 C-21, 31.5 C-22, 31.0 C-23, 174.9 C-24, 53.9 C-25, 169.1 C-26, 41.2 C-27, 169.8 C-28, 61.4 C-29, 14.2 C-30, 142.8 C-31, 127.8 C-32 C-36, 129.8 C-33 C-35, 128.3 C-34, 21.5, 21.4 CH<sub>3</sub> acetil, 170.5, 170.4 C=O acetil. **EMAR** (APCI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 695.4266; encontrado 695.42884.

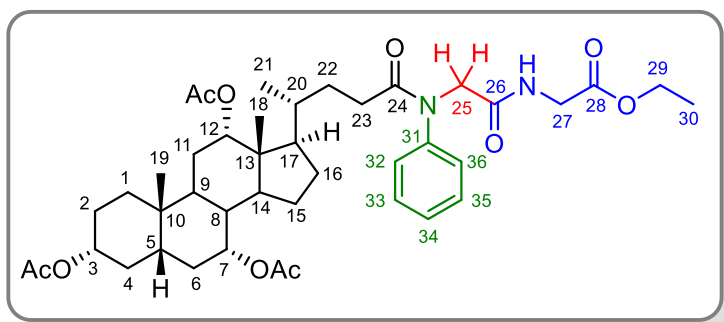
### Aducto de Ugi 30d.



Tiempo de reacción 30 h. Estado físico: Cera Rendimiento 85.3 % (592 mg, 0.851 mmol). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.43-7.28 (m, 5H, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36), 6.95-6.86 (m, 1H, NH), 5.01-4.94 (m, 1H, H-12), 4.67 (tt, *J* = 11.2, 4.6

Hz, 1H, H-3), 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-25), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-29), 4.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, H-27), 2.22-2.08 (m, 1H, H-23a), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetil), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetil), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-30), 0.87 (s, 3H, H-19), 0.64 (s, 3H, H-18), 0.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, H-21). **RMN-<sup>13</sup>C** (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 34.7 C-1, 26.6 C-2, 71.2 C-3, 32.2 C-4, 41.8 C-5, 27.2 C-6, 25.8 C-7, 35.6 C-8, 34.3 C-9, 34.0 C-10, 26.8 C-11, 75.8 C-12, 44.9 C-13, 49.3 C-14, 23.4 C-15, 25.6 C-16, 47.5 C-17, 12.3 C-18, 23.0 C-19, 34.6 C-20, 17.4 C-21, 31.2 C-22, 30.9 C-23, 174.8 C-24, 53.9 C-25, 169.1 C-26, 41.2 C-27, 169.8 C-28, 61.5 C-29, 14.1 C-30, 142.7 C-31, 127.8 C-32 C-36, 129.9 C-33 C-35, 128.4 C-34, 21.4, 21.3 CH<sub>3</sub> acetil, 170.5, 170.4 C=O acetil. **EMAR** (APCI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 695.4266; encontrado 695.4278.

### Aducto de Ugi 30e.



Tiempo de reacción 30 h. Estado físico: Cera Rendimiento 88.3% (665 mg, 0.883 mmol). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.43-7.27 (m, 5H, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36), 6.87 (t, *J* = 5.5 Hz, NH), 5.00-4.97 (m, 1H, H-12), 4.87 (q, *J* = 3.1 Hz,

1H, H-7), 4.55 (tt, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H, H-3), 4.30 (q, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-25), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-29), 4.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-27), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetil), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetil), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetil), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-30), 0.88 (s, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-18), 0.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, H-21). **RMN-<sup>13</sup>C** (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 34.6 C-1, 27.1

C-2, 74.0 C-3, 34.6 C-4, 40.9 C-5, 31.2 C-6, 70.7 C-7, 37.8 C-8, 28.9 C-9, 34.3 C-10, 26.8 C-11, 75.3 C-12, 45.0 C-13, 43.3 C-14, 22.8 C-15, 25.5 C-16, 47.4 C-17, 12.1 C-18, 22.5 C-19, 34.5 C-20, 17.4 C-21, 31.2 C-22, 30.9 C-23, 174.7 C-24, 53.8 C-25, 169.02 C-26, 41.2 C-27, 169.8 C-28, 61.5 C-29, 14.1 C-30, 142.7 C-31, 127.8 H-32 C-36, 129.9 C-33 C-35, 128.4 C-34, 21.6, 21.4, 21.3 CH<sub>3</sub> acetil, 170.5, 170.4, 170.3 C=O acetil. **EMAR** (APCI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>42</sub>H<sub>61</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> 753.4321; encontrado 753.43631.

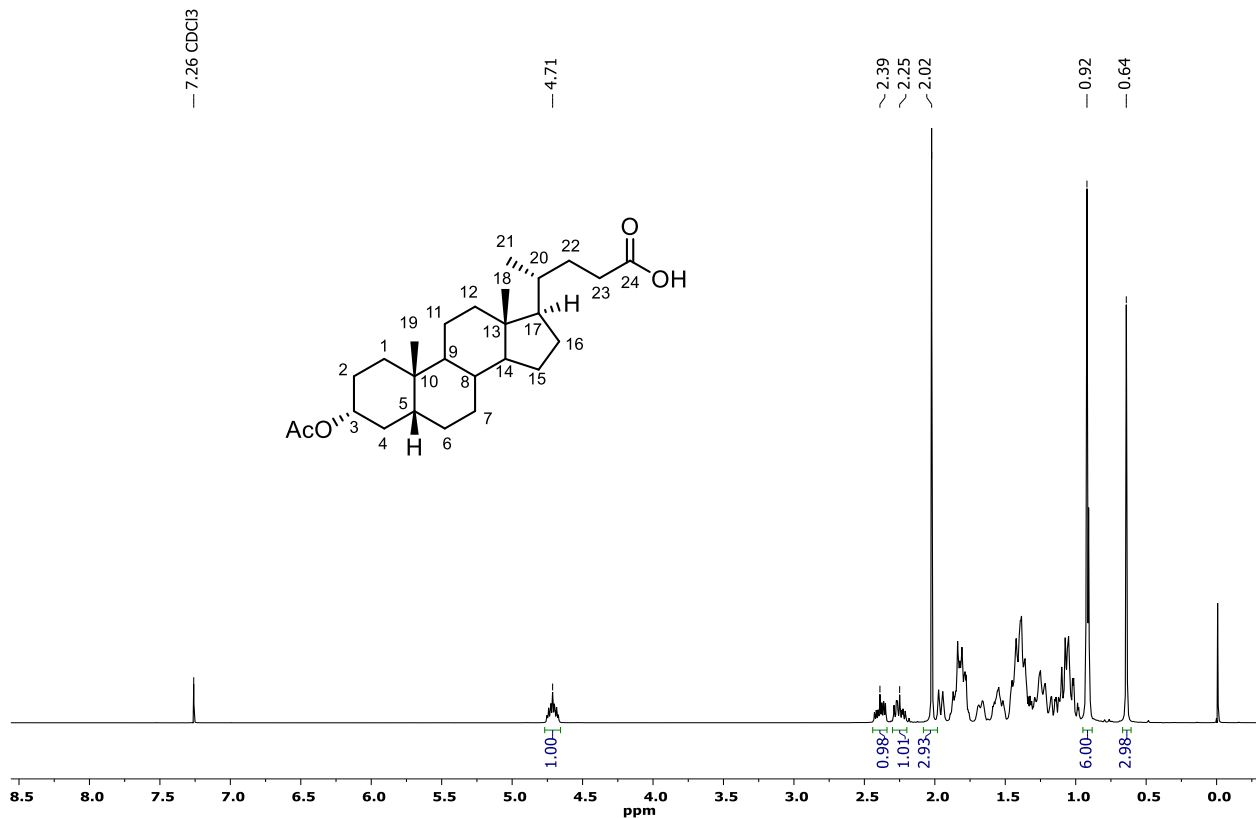


## 8 REFERENCIAS

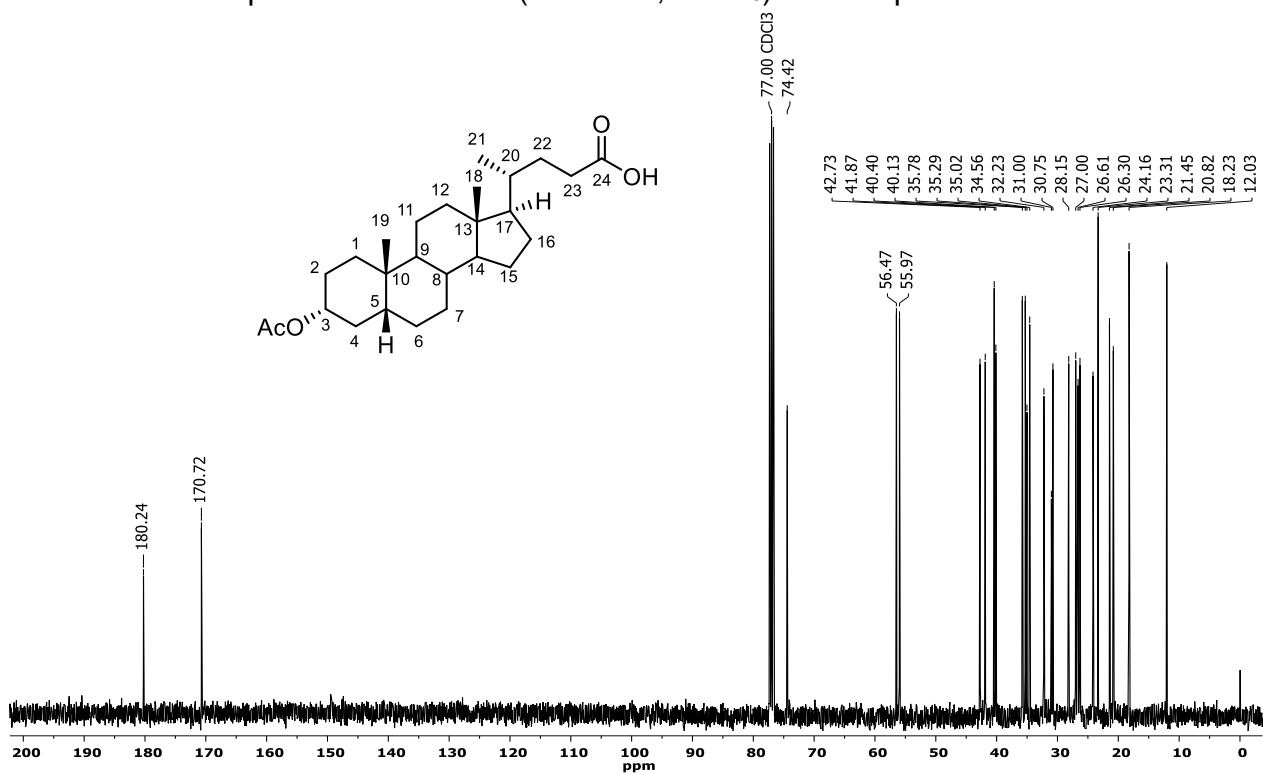
- <sup>1</sup> a) Virtanen, E.; Kolehmainen, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3385–3399. b) Patel, S.; Bariya, D.; Mishra, R.; Mishra, S. *Steroids*, **2022**, *179*, 108981. c) Bariya, D.; Anand, V.; Mishra, S. *Steroids*, **2021**, *165*, 108769. d) Li, Y.; Dias, J. R. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 283–304.
- <sup>2</sup> a) Alvim, H. G. O.; da Silva Junior, E. N.; Neto, B. A. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 54282. b) Hooshmand, S. E.; Zhang, W. *Molecules*, **2023**, *28*, 1642.
- <sup>3</sup> a) Borah, P.; Borah, J. M.; Chowdhury, P. *Steroids*, **2015**, *98*, 49–57. b) Alonso, F.; Cirigliano, A. M.; Cabrera, G. M.; Ramírez, J. A. *Steroids*, **2010**, *75*, 659–664.
- <sup>4</sup> Hofmann, A. F. *News Physiol. Sci.* **1999**, *14*, 24–29.
- <sup>5</sup> a) Enhsen, A.; Kramer, W.; Wess, G. *Today*, **1998**, *3*, 409–418. b) Nair, P. P.; Kritchevsky, D. *The Bile Acids: Chemistry, Physiology, and Metabolism. Volume 1: Chemistry.* Springer, 1071. pp.1–9.
- <sup>6</sup> a) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463–472. b) Herrera, R. P.; Marqués-López, E. *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis.* John Wiley & Sons, Inc. **2015**, pp. 1–12.
- <sup>7</sup> a) John, S. E.; Gulati, S.; Shankaraiah, N. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4237–4287. b) Brauch, S.; van Berkela, S. S.; Westermann, B. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4948–4962.
- <sup>8</sup> Zarganes-Tzitzikas, T.; Chandgude, A. L.; Dömling, A. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 981–996.
- <sup>9</sup> a) Younus, H. A.; al-Rashida, M.; Hameed, A.; Uroos, M.; Salar, U.; Rana, S.; Khan, K. M. *Expert Opin. Therapeutic Patents*, **2021**, *31*, 267–289. b) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green chemistry: theory and practice.* Oxford University Press, New York, 1998, p. 30.
- <sup>10</sup> a) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Ann. Chem. et Physique*, **1838**, *66*, 181–195.
- <sup>11</sup> Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27–45.
- <sup>2</sup> Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637–1638.
- <sup>3</sup> a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317–1319.
- <sup>4</sup> Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647–667.
- <sup>5</sup> Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126–129.
- <sup>6</sup> Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386–388.
- <sup>7</sup> Reguera, L.; Attorresi, C. I.; Ramírez, J. A.; Rivera, D. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1236–1256.
- <sup>8</sup> Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *Molecules*, **2007**, *12*, 1890–1899.
- <sup>9</sup> Pérez-Labrada, K.; Méndez, Y.; Brouard, I.; Rivera, D. G. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 320–330.
- <sup>20</sup> Dar, A. M.; Shamsuzzaman; Gattoo, M. A. *Steroids*, **2015**, *104*, 163–175.
- <sup>21</sup> Borah, P.; Borah, J. M.; Chowdhury, P. *Steroids*, **2015**, *98*, 49–57.
- <sup>22</sup> a) Mayorquín-Torres, M. C.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3500–3504. b) Mayorquín-Torres, M. C.; Navarro-Huerta, A.; Maldonado-Domínguez, M.; Flores-Álamo, M.; Rodríguez-Molina, B.; Iglesias-Arteaga, M. A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4112–4120.
- <sup>23</sup> Fouad, M. A.; Abdel-Hamid, H.; Ayoup, M. S. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 42644–42681.
- <sup>24</sup> Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823–6826.

- <sup>25</sup> Hosokawa, S.; Nakanishi, K.; Udagawa, Y.; Maeda, M.; Sato, S.; Nakano, K.; Masuda, T.; Ichikawa, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 687-693. b) Isaacson, J.; Kobayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1845–1848.
- <sup>26</sup> a) Yang, B.; Zhao, Y.; Wei, Y.; Fu, C.; Tao, L. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 8233–8239. b) Huang, H.; Jiang, R.; Ma, H.; Li, Y.; Zeng, Y.; Zhou, N.; Liu, L.; Zhang, X.; Wei, Y. *Mater. Sci. Eng. C.* **2021**, *118*, 111437.
- <sup>27</sup> a) Shaabani, S.; Dömling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 2–5. b) Váradi, A.; Palmer, T. C.; Dardashti, R. N.; Majumdar, S. *Molecules*, **2016**, *21*, 19. c) Sharma, U. K.; Sharma, N.; Vachhani, D. D.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1836. d) Santra, S.; Andreana, P. R. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5035-5038.
- <sup>28</sup> Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D. *ACS Omega*, **2020**, *5*, 972–979.
- <sup>29</sup> Bruttomesso, A. C.; Eiras, J.; Ramírez, J. A.; Galagovsky, L. R. *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 4022–4024.
- <sup>30</sup> Rivera, D. G.; Pando, O.; Coll, F. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8327–8334.
- <sup>31</sup> Lesma, G.; Luraghi, A.; Rainoldi, G.; Mattiuzzo, E.; Bortolozzi, R.; Viola, G.; Silvani, A. *Synthesis*, **2016**, *48*, 3907–3916.
- <sup>32</sup> Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3168–3210.

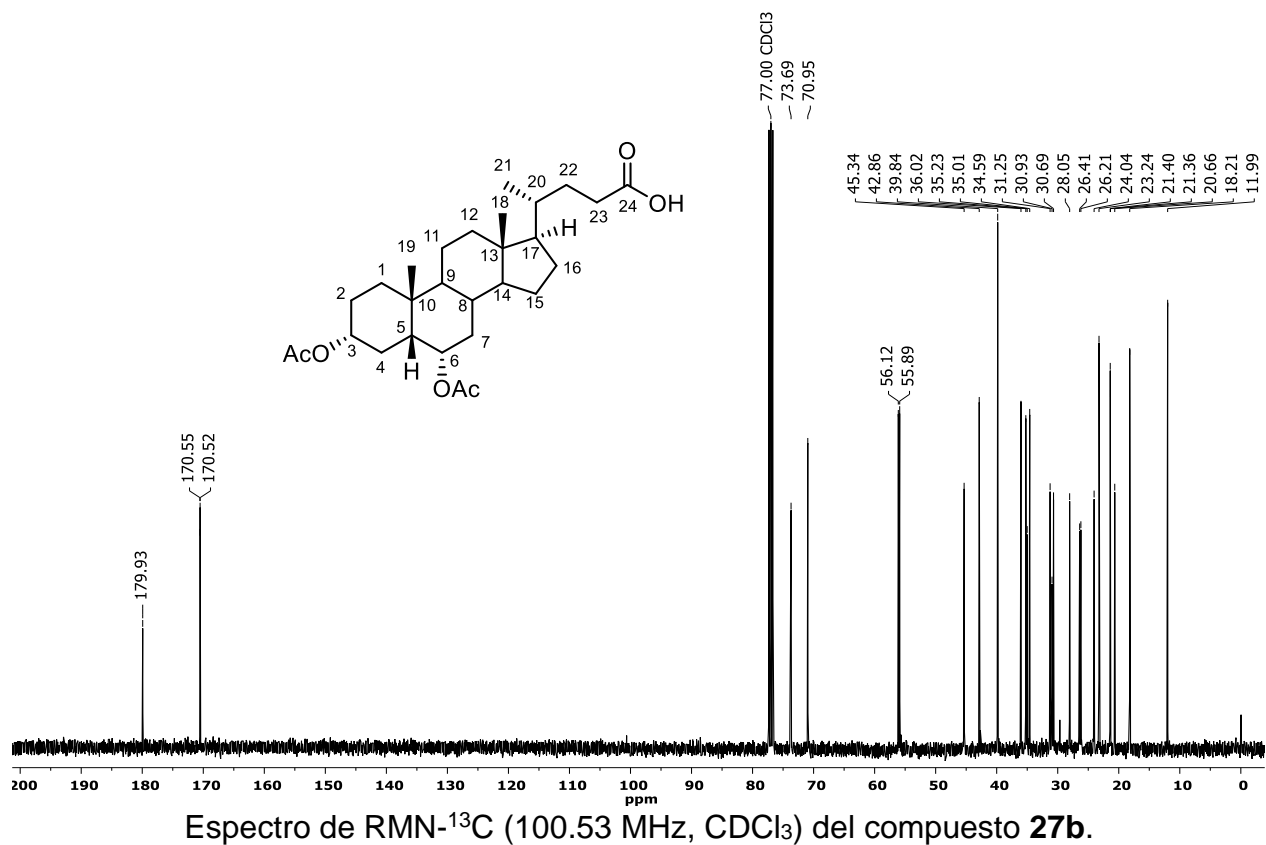
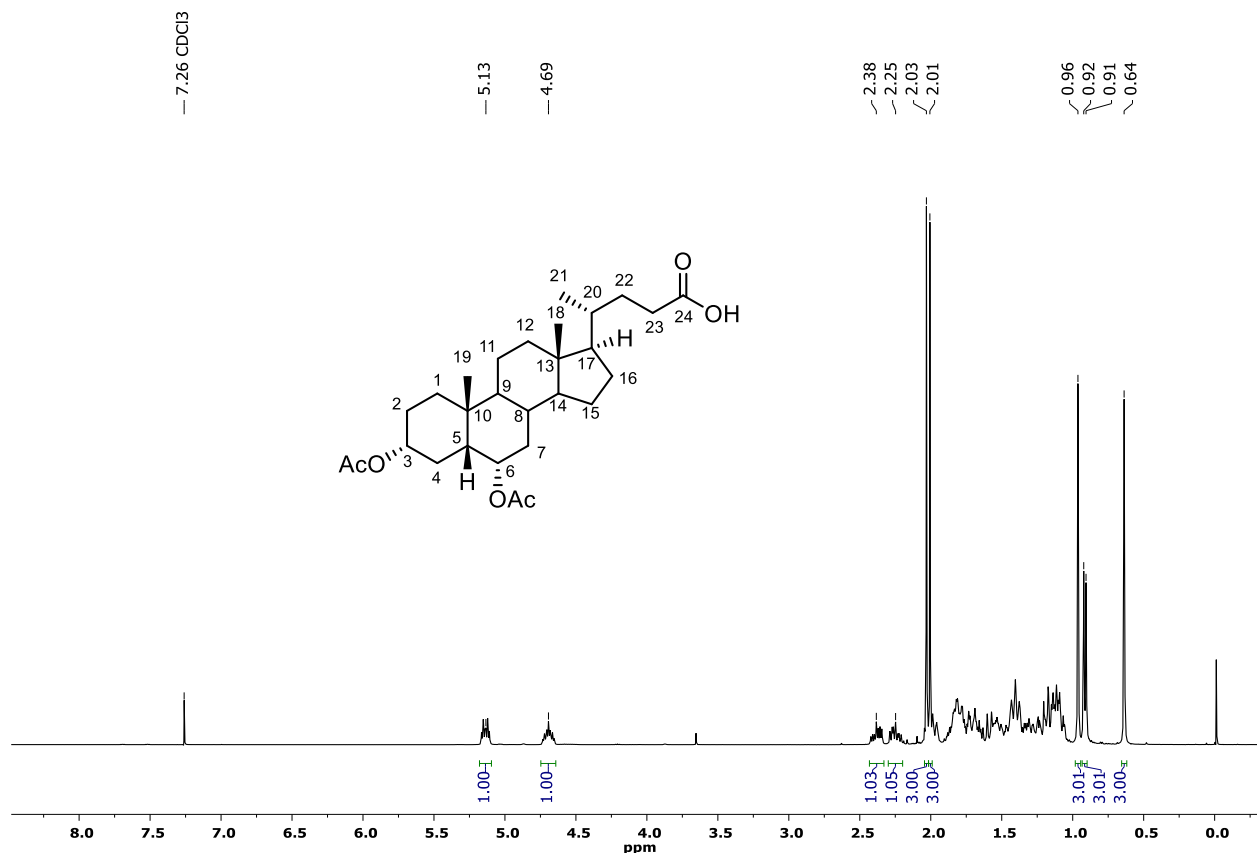
## **9 Anexo: RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .**

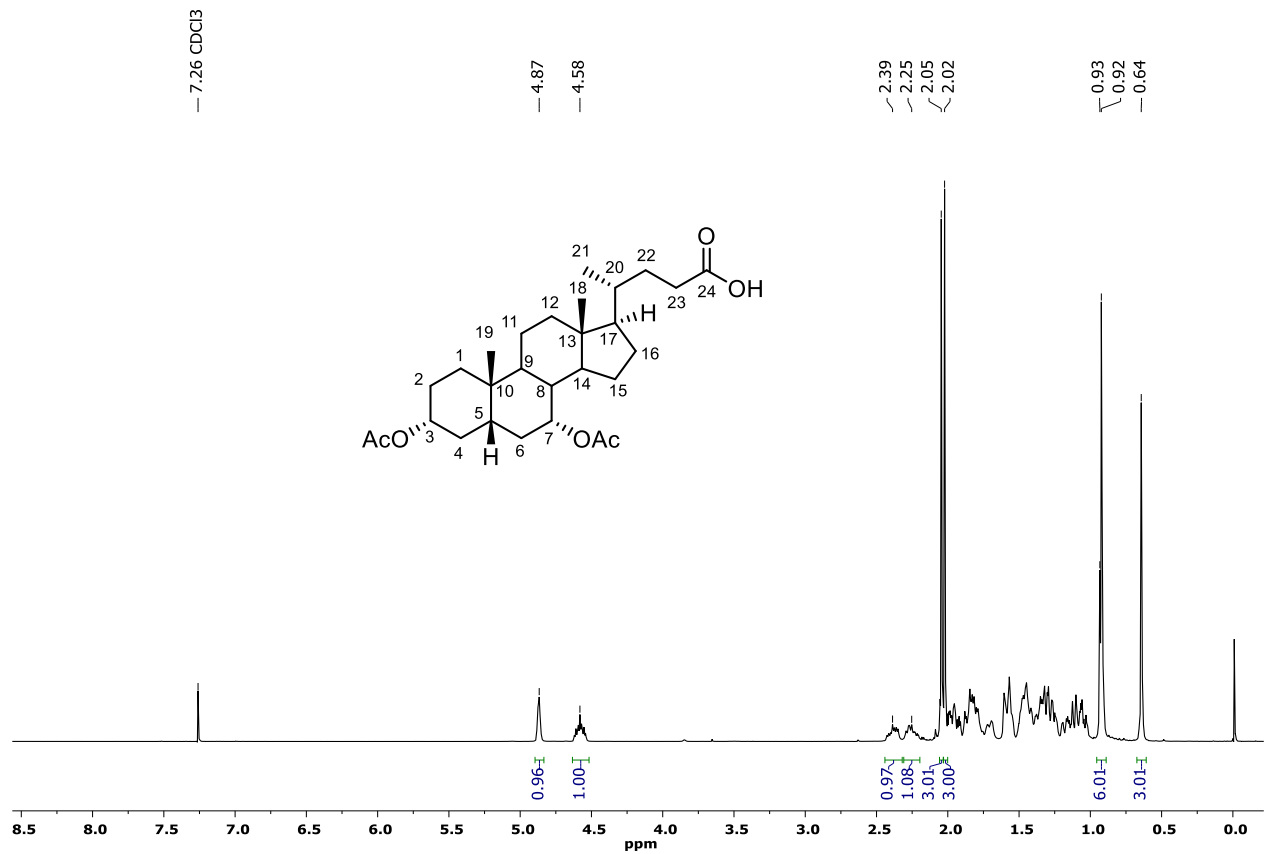


Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **27a**.

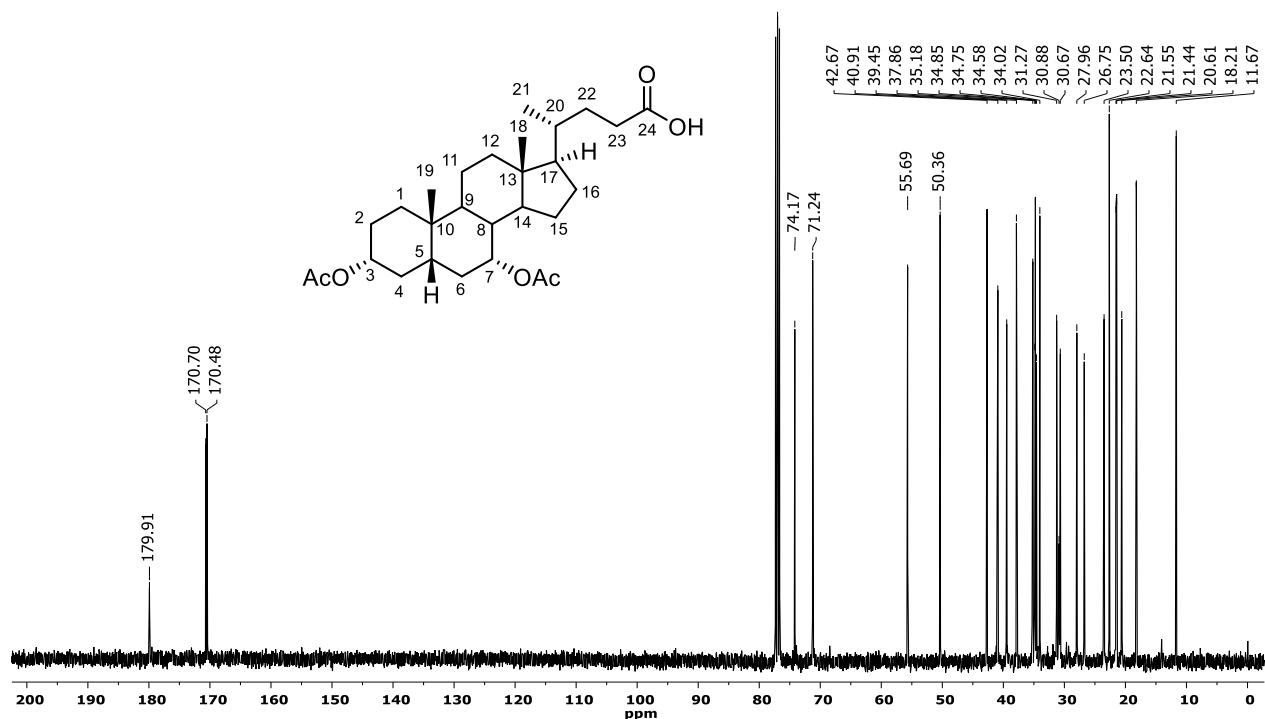


Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **27a**.

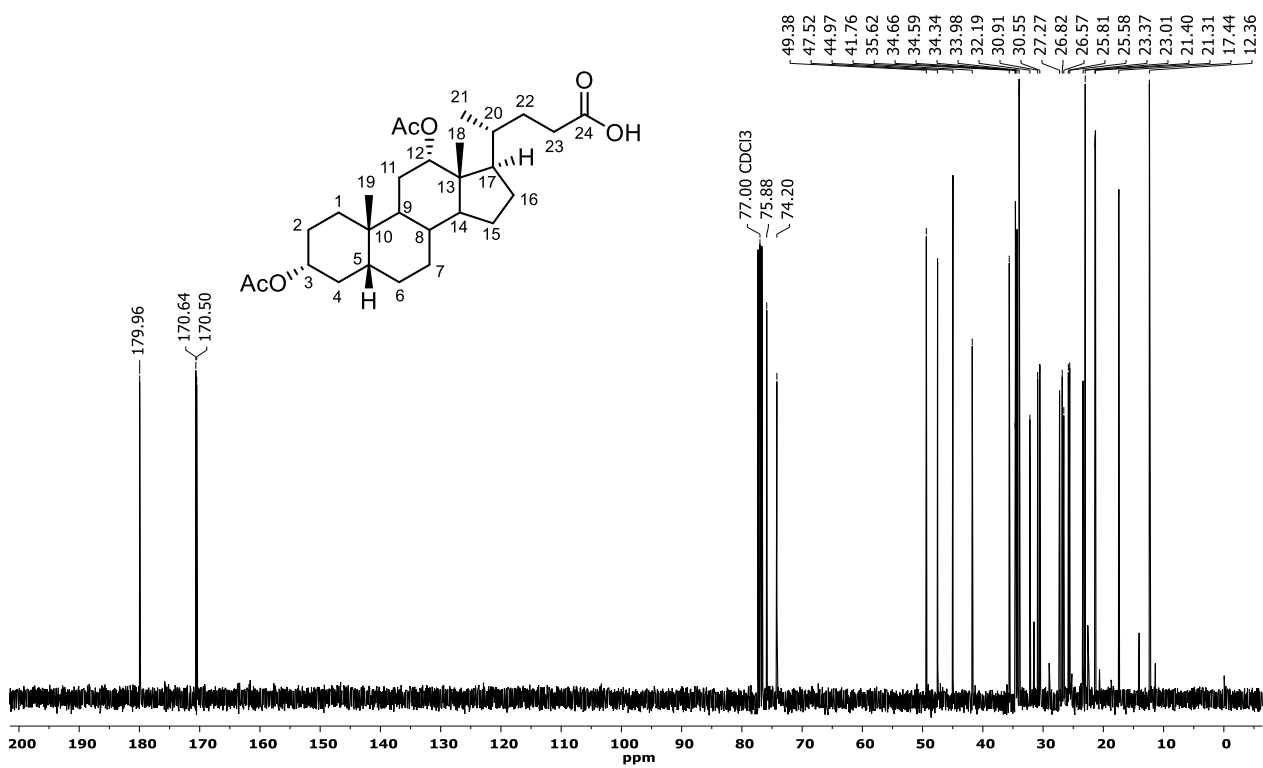
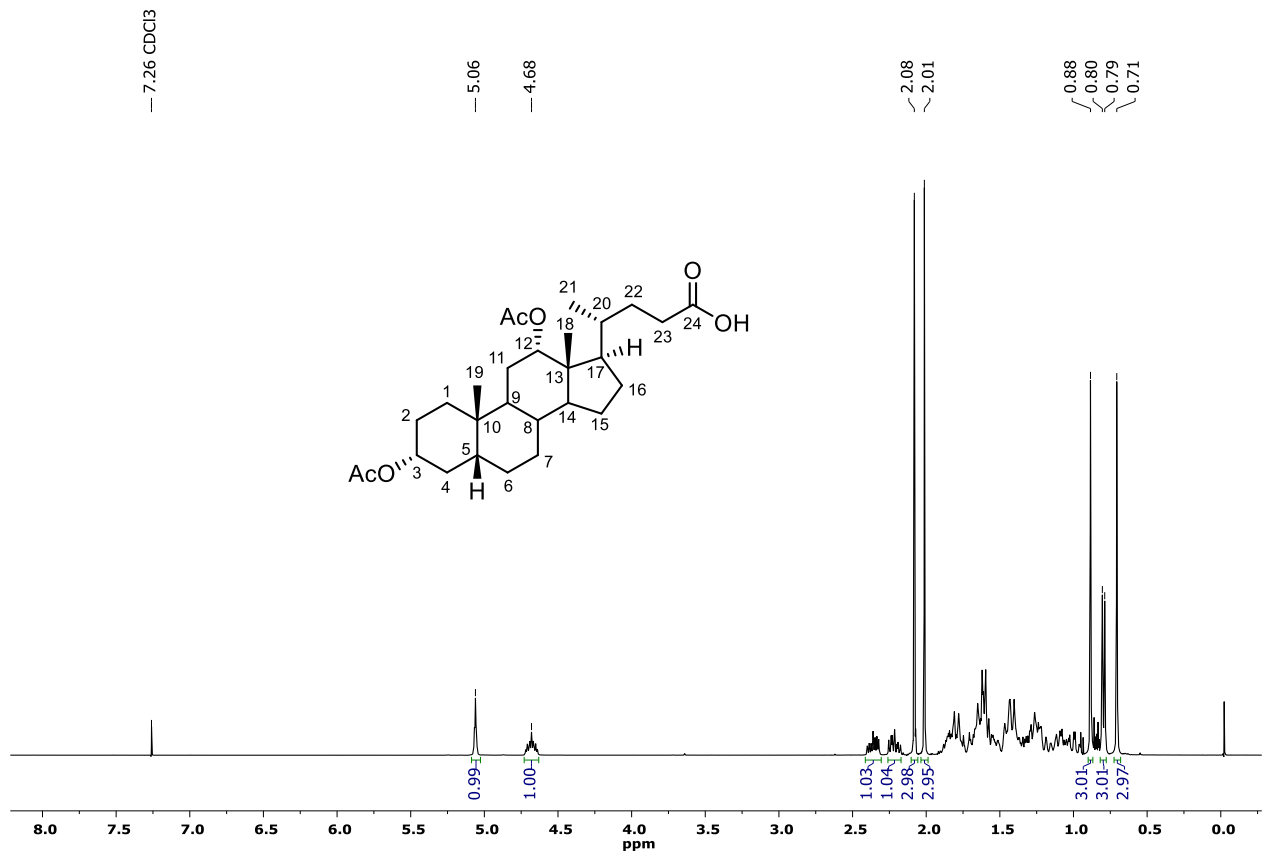


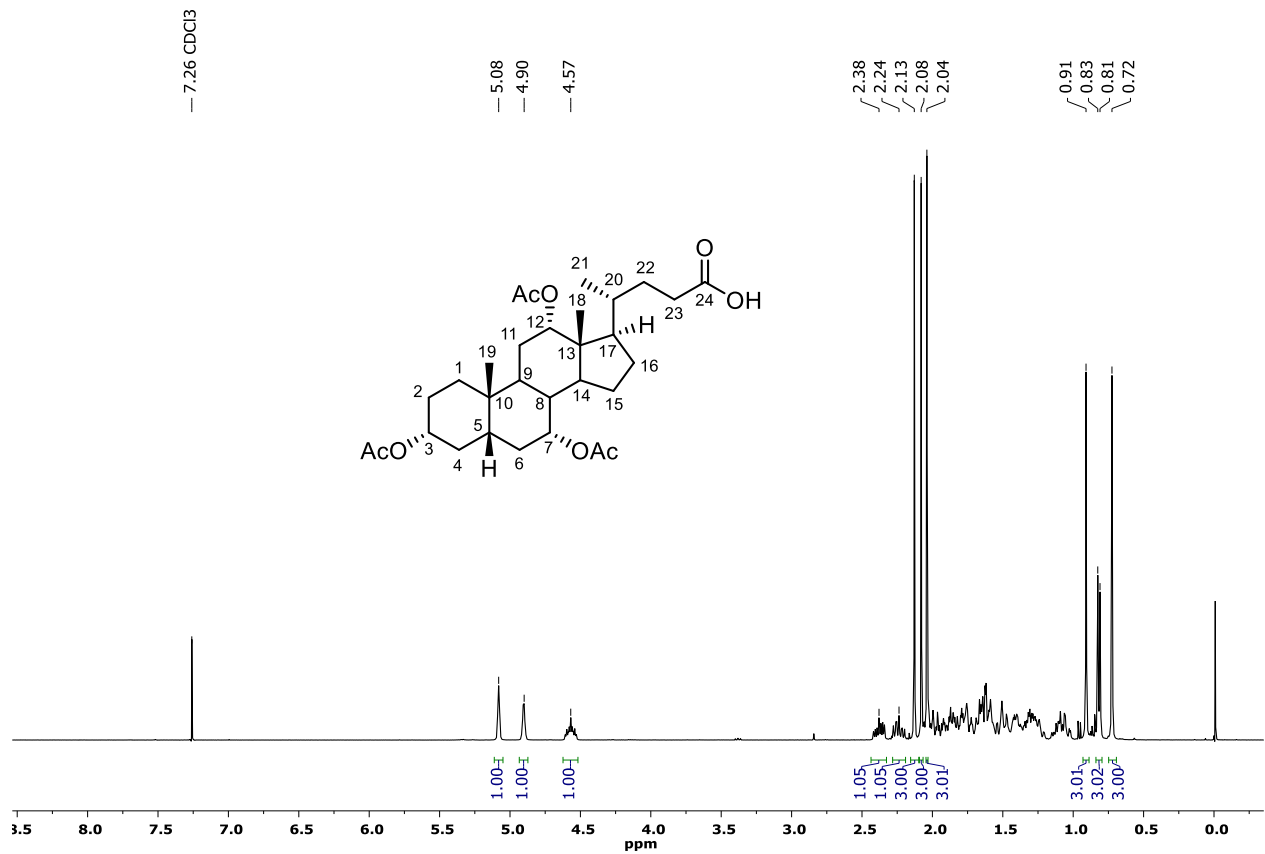


Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **27c**.

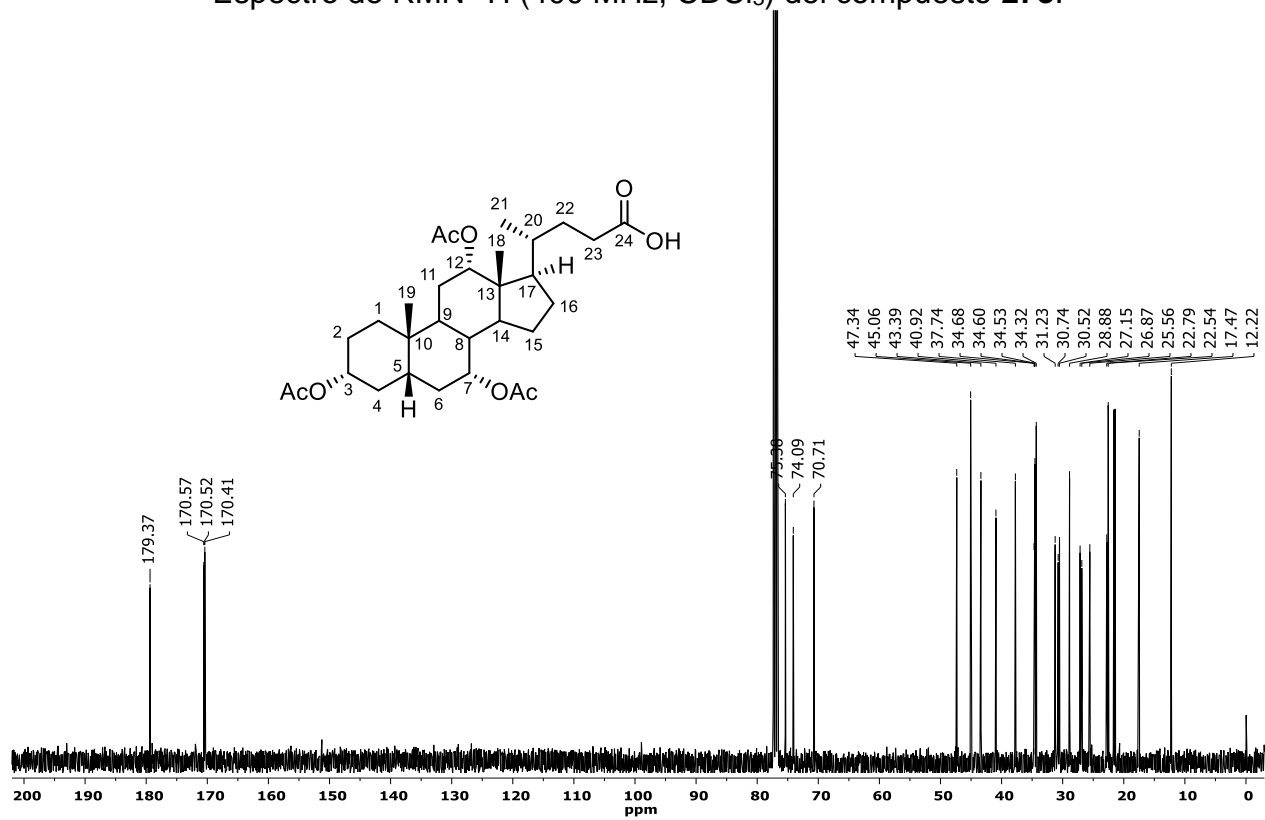


Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **27c**.



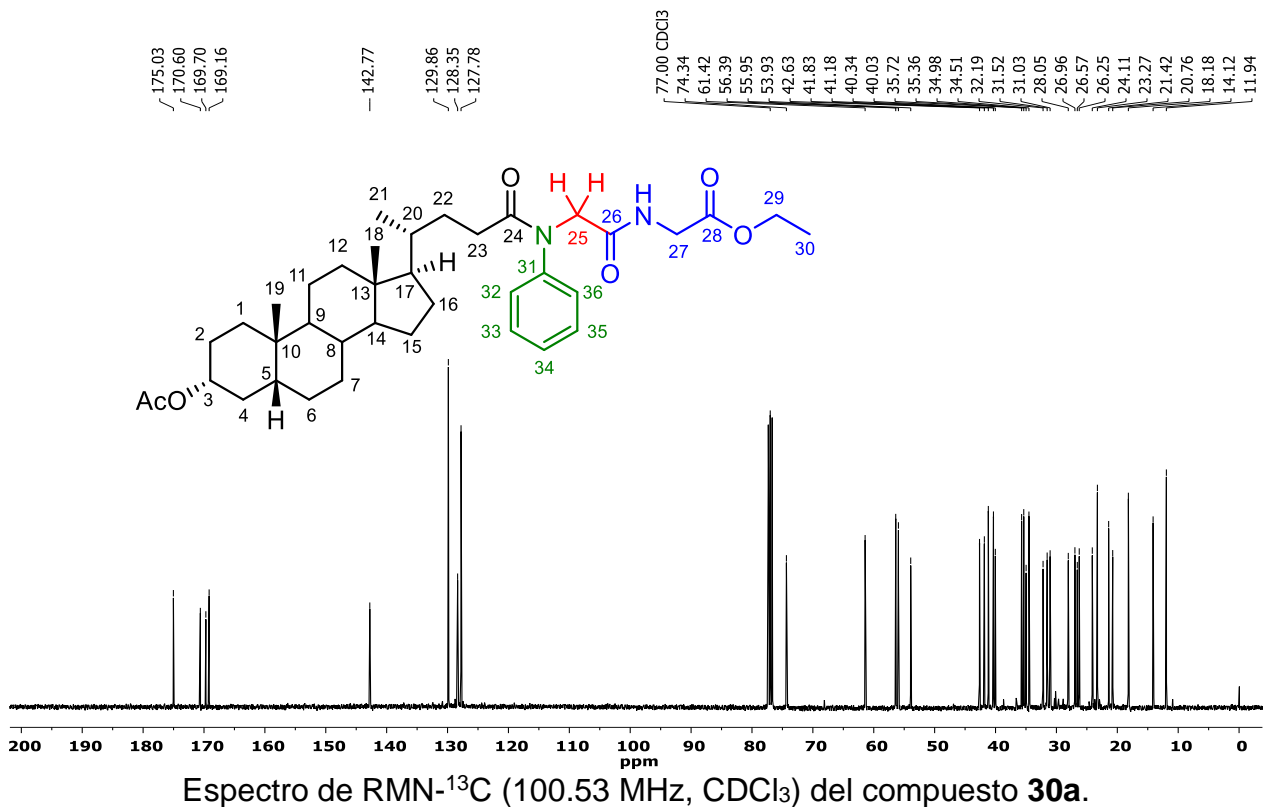
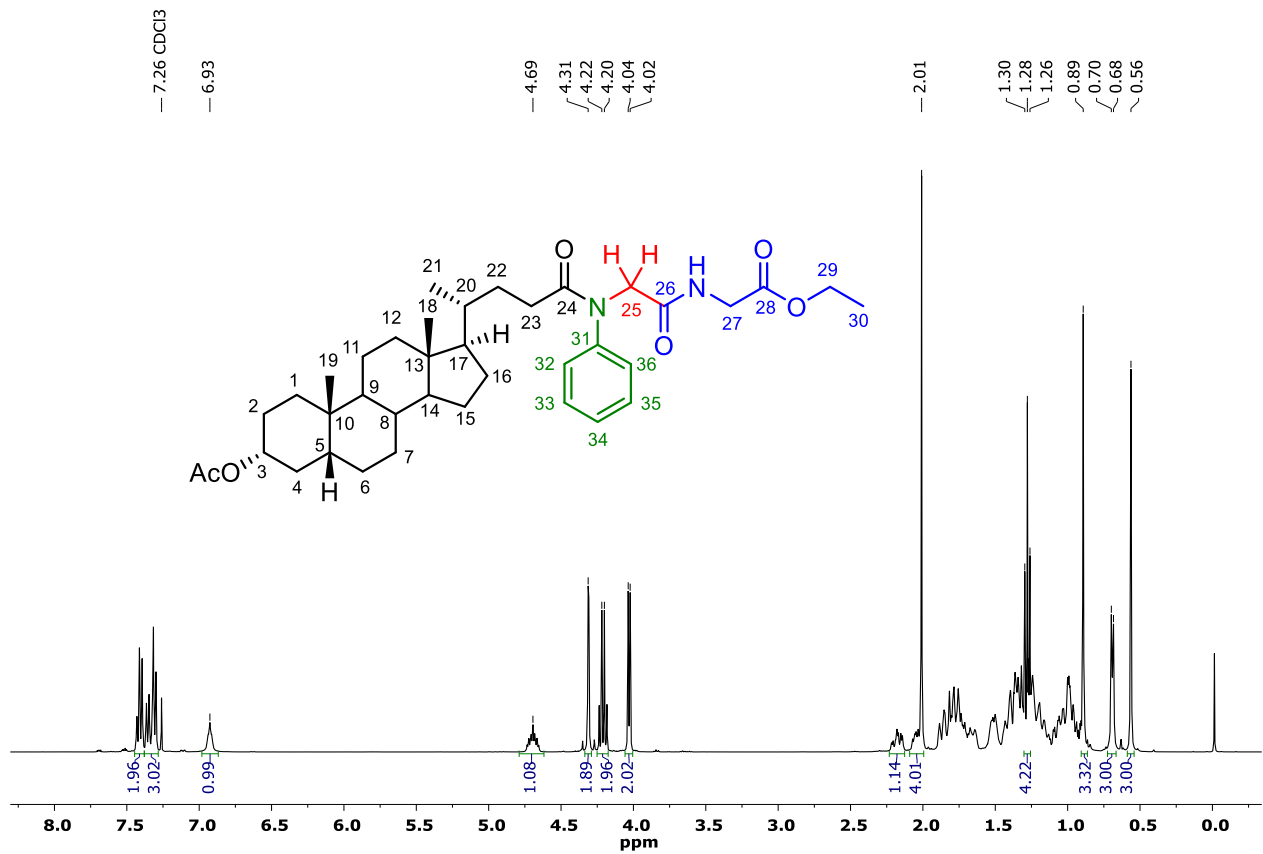


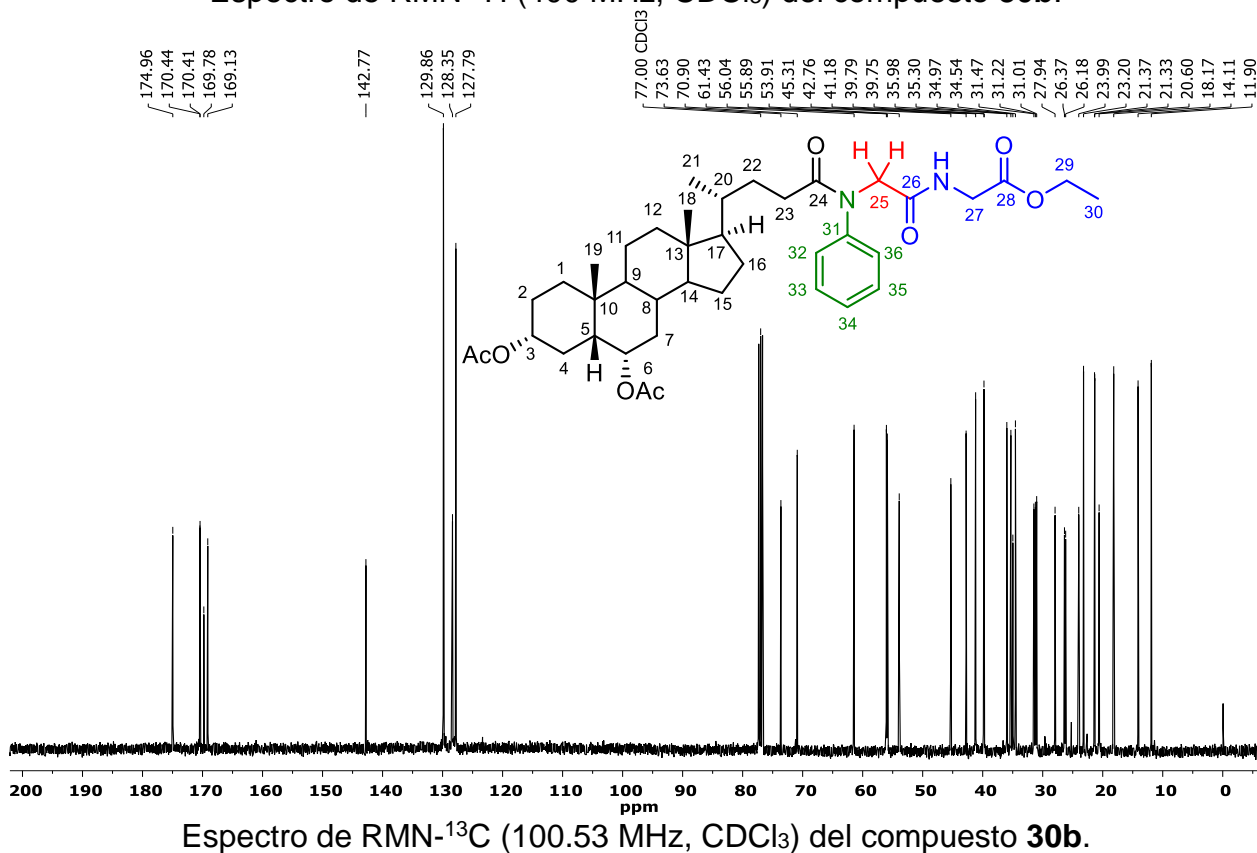
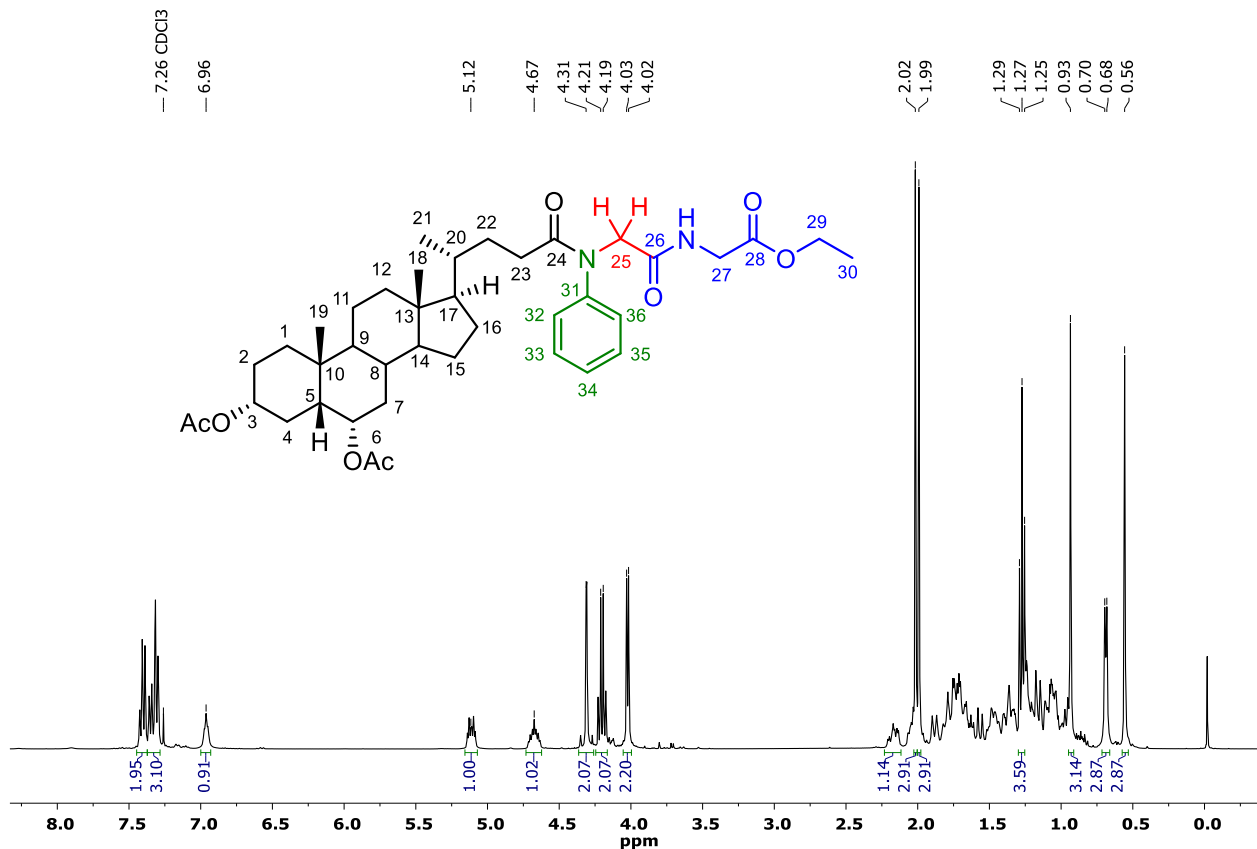
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **27e**.

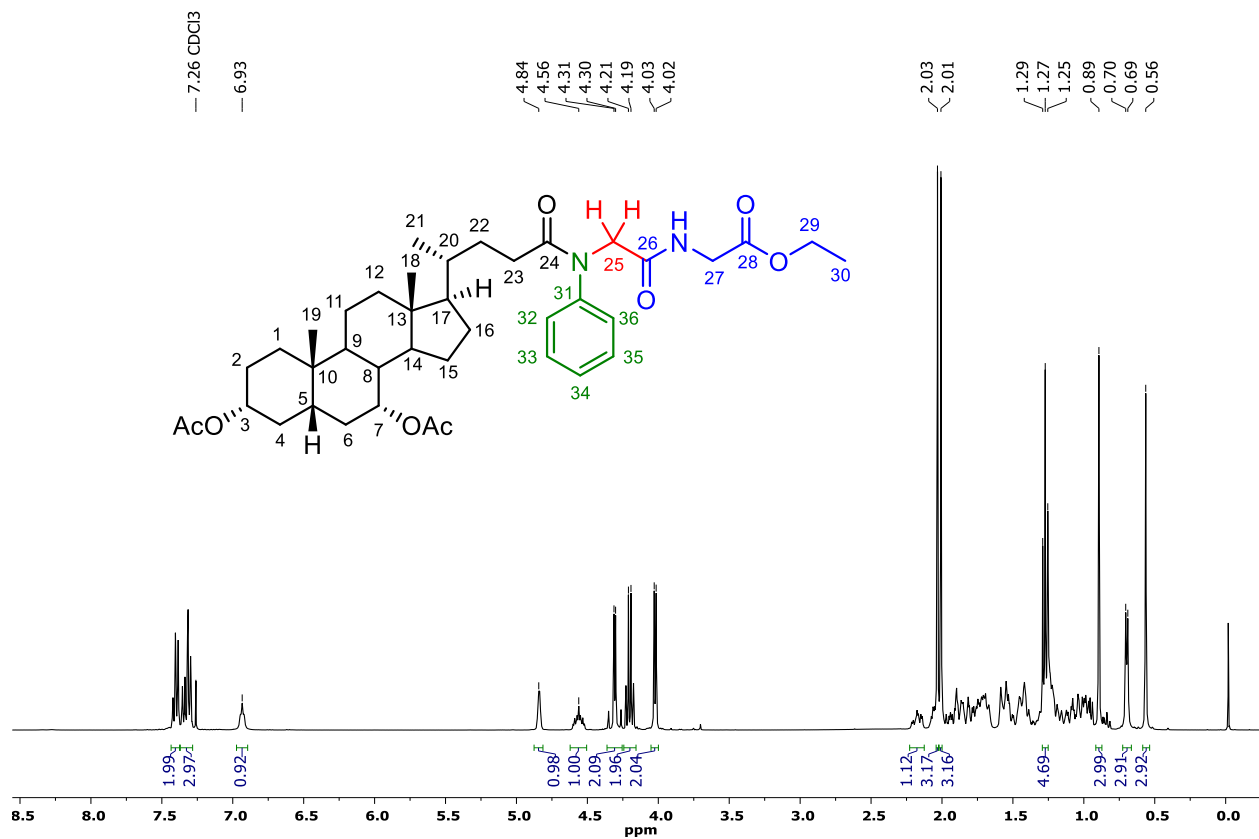


Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **27e**.

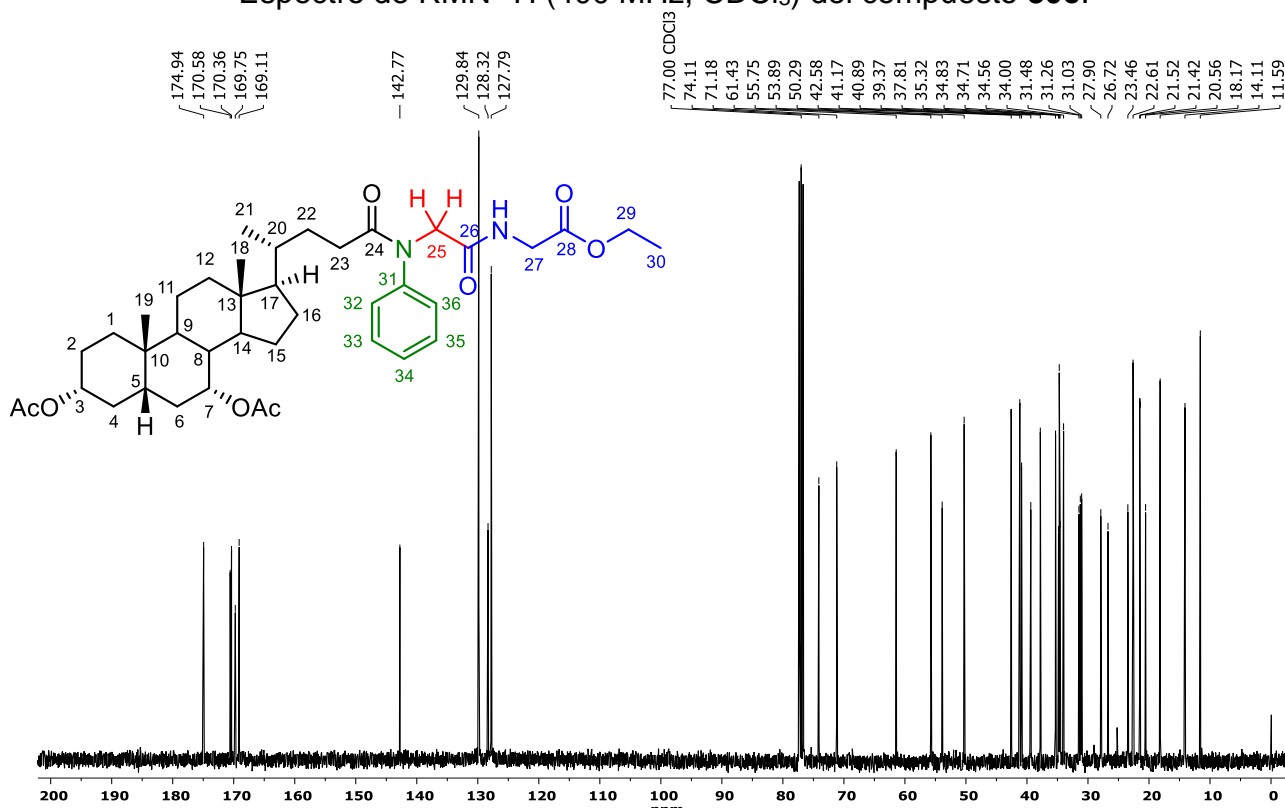




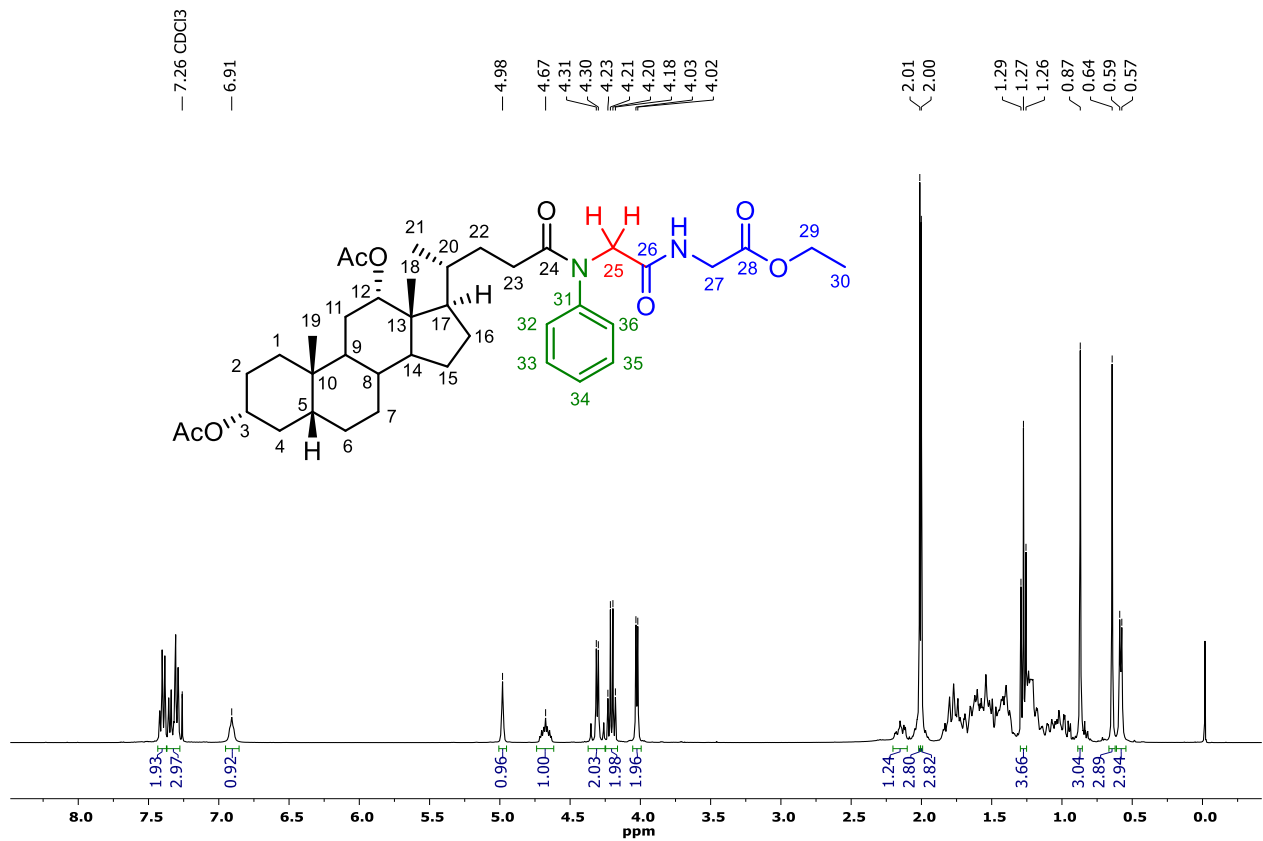




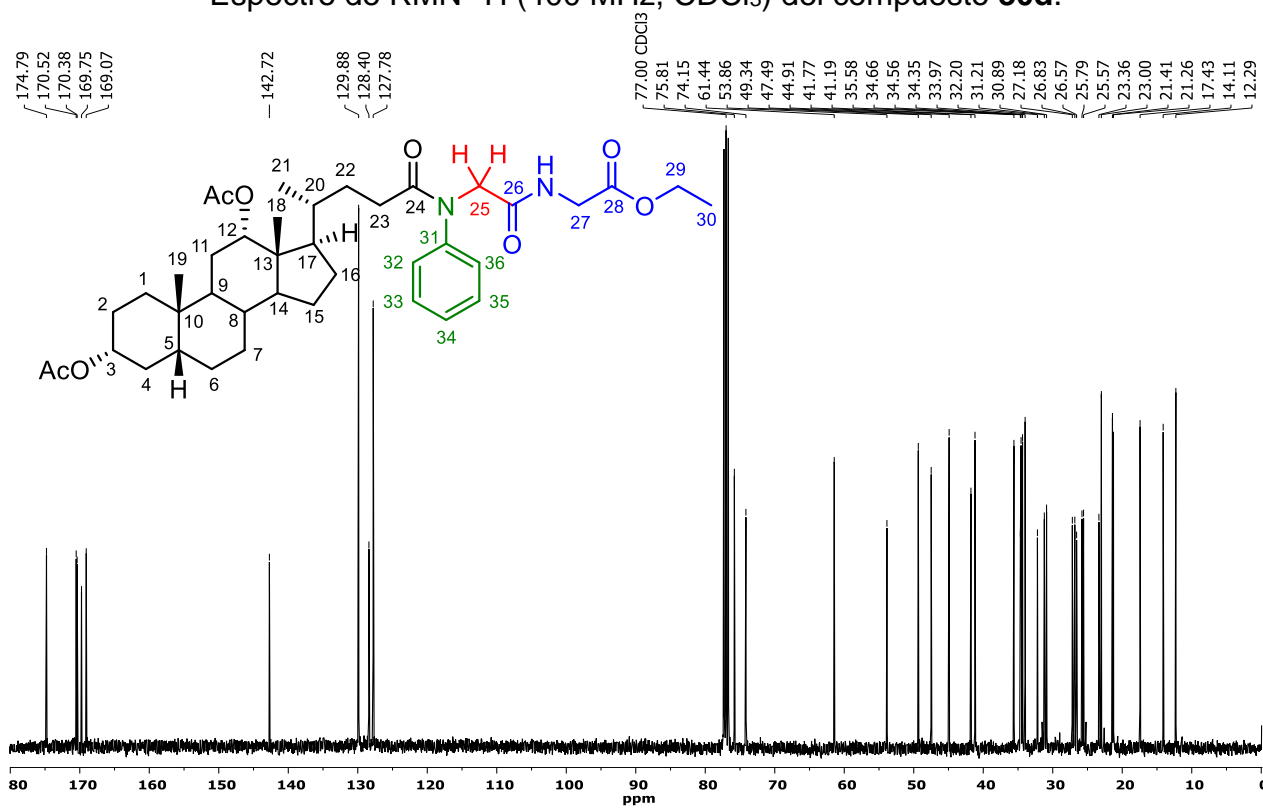
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **30c**.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **30c**.



Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **30d**.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **30d**.

