



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

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

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE ÁCIDOS BILIARES DE INTERÉS PARA LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.**

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

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Q. EDUARDO HERNÁNDEZ HUERTA**

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

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD, MX, ENERO DE 2024**



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE ÁCIDOS BILIARES DE INTERÉS PARA LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Q. EDUARDO HERNÁNDEZ HUERTA**

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



Ciudad Universitaria, CD, MX, Enero de 2024

Agradecimientos.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas y Facultad de Química de la UNAM, al dejarme ser parte de la institución.

A la Facultad de Química UNAM por la financiación brindada (Proyecto PAIP-5000-9063).

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico por la financiación brindada (Proyectos PAPIIT IN-218820 y IN-204323).

Al Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT) por la financiación brindada (A1-S-8019).

Al Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT) por la beca otorgada (No. CVU: 1177013).

Al Doctor Martín Andrés Iglesias Artega por su tutela y tiempo en mi formación científica.

Agradezco a los miembros del jurado por sus contribuciones, tiempo y dedicación para este trabajo.

A mis padres Nicéforo Hernández Cuervo y María del Rocío Huerta Fernández, por su apoyo incondicional e incitarme a alcanzar un mayor grado académico.

A mi hermana Claudia Ivette Hernández Huerta, por brindarme su apoyo y cariño, cuando más lo necesité.

A mis compañeros del laboratorio 202F por la retroalimentación diaria, en el ámbito profesional y personal.

Índice.

1. Antecedentes .....	5
2. Hipótesis.....	8
3. Objetivos.....	8
4. Parte experimental.....	8
5. Discusión de resultados.....	14
6. Conclusiones.....	36
7. Perspectivas.....	36
8. Referencias.....	37

## Antecedentes.

### Características de los Ácidos Biliares

Los ácidos biliares (**AB**) son tensoactivos que tienen un papel importante en la digestión de los vertebrados, ya que promueven la absorción de lípidos al actuar como emulsionantes. Además, estos compuestos actúan como reguladores del metabolismo en los vertebrados.<sup>1</sup>

Estructuralmente, los **AB** se caracterizan por su esqueleto ciclopentanoperhidrofenantreno con una fusión *cis* entre los anillos A/B que es resultado de la hidrogenación del colesterol (**1**) durante la biosíntesis. En este proceso también se introducen grupos hidroxilos en diversas posiciones, y se pierde el fragmento isopropílico característico del colesterol (**1**) (Figura 1).<sup>2,3</sup>

Debido a la fusión de los anillos A/B, los **AB** cuentan con una cara beta convexa hidrofóbica con grupos metilos en las posiciones C-10 y C-13 y una cara cóncava alfa hidrofílica, por los grupos hidroxilos presentes en el esqueleto esteroideal de dicha cara. Estos grupos hidroxilos modifican el comportamiento físico como surfactante de acuerdo con su posición y número,<sup>4</sup> además de presentar una reactividad química distinta de acuerdo con su posición en el esqueleto esteroideal (Figura 1).<sup>5</sup>

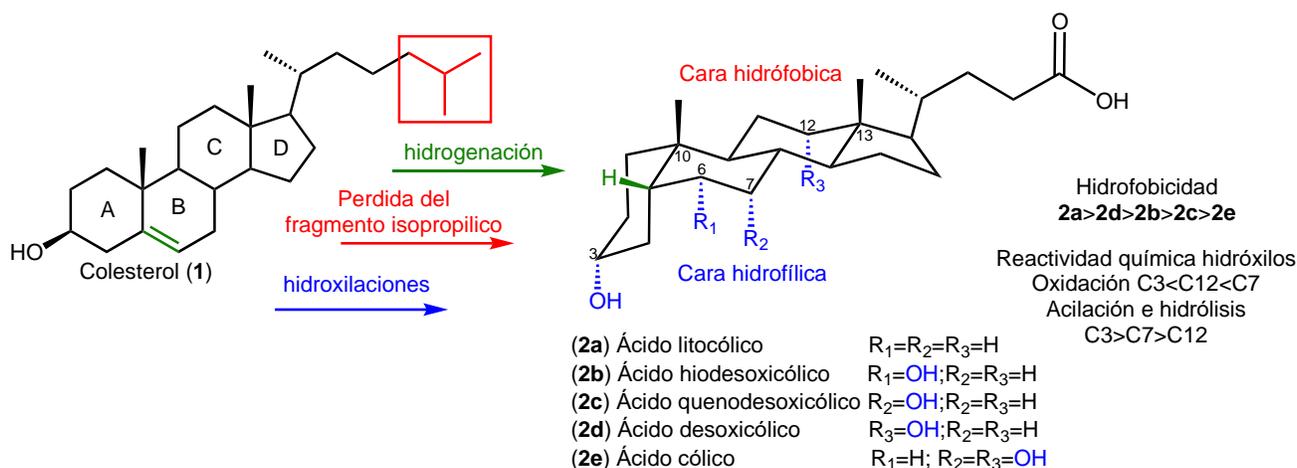


Figura 1. Biosíntesis de AB.

### Acoplamiento Catalizado por Paladio

La formación de enlaces Carbono-Carbono tiene una gran importancia en la química orgánica sintética; por esta razón las reacciones catalizadas por paladio son una herramienta importante en la síntesis de productos naturales, fármacos o materiales orgánicos; permitiendo el uso de diversas estrategias sintéticas convergentes.<sup>6</sup>

En 2001 Gooßen reportó un acoplamiento cruzado de ácidos carboxílicos (**3**) y ácidos arilborónicos (**4**) que permitió la obtención de arilcetonas funcionalizadas (**5**) (figura 2).<sup>7</sup> Si bien existen distintos métodos para producir arilcetonas,<sup>8,9,10</sup> nuestro grupo de trabajo ha aplicado esta metodología para la modificación de la cadena lateral en los **AB**, y ha descrito el estudio y caracterización de diferentes familias de fenilcetonas esteroidales.<sup>11-13</sup>

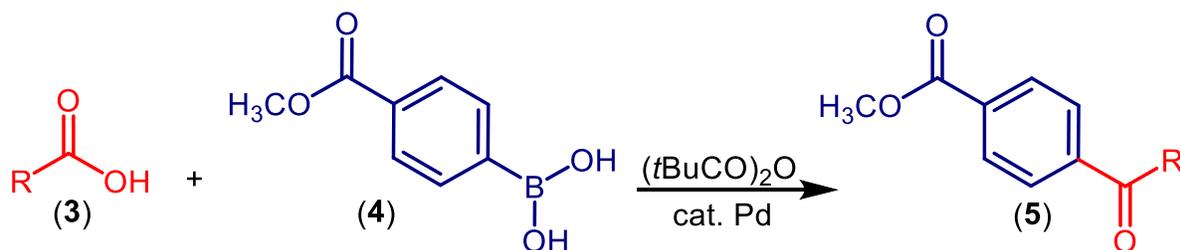


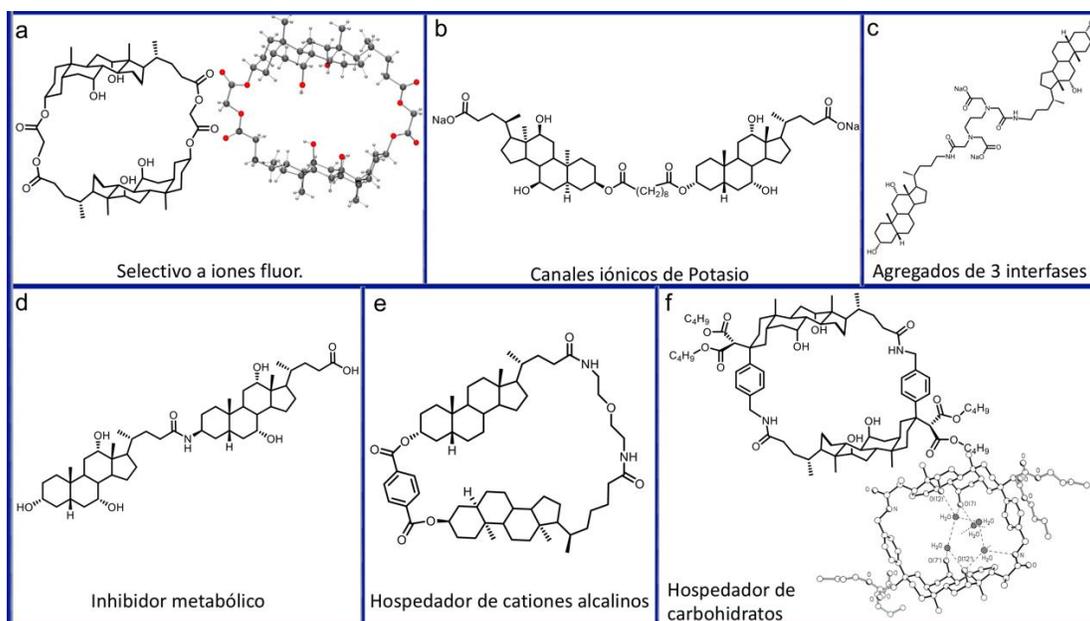
Figura 2. Acoplamiento cruzado catalizado por Paladio.

Los acoplamientos de Sonogashira<sup>14</sup> son buena opción que permite la conexión de fragmentos a través de carbonos con hibridaciones  $sp$  y  $sp^2$ . Este acoplamiento permite la síntesis de diversos compuestos orgánicos que se utilizan como precursores de moléculas biológicamente activas.<sup>15</sup> Nuestro grupo ha aplicado esta metodología a las síntesis de rotores moleculares en estado sólido,<sup>16</sup> dímeros híbridos,<sup>17</sup> compuestos citotóxicos,<sup>18</sup> así como derivados fluorescentes.<sup>19,20</sup>

### Dímeros esteroidales.

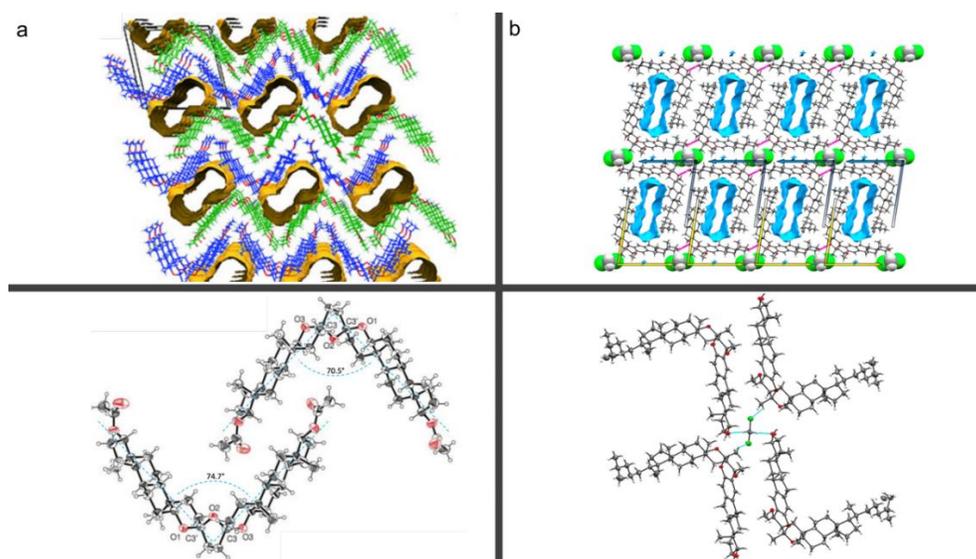
Los dímeros esteroidales se clasifican en dos tipos, los acíclicos o lineales (los cuales pueden estar unidos por sus anillos o por sus cadenas laterales) y los cíclicos (los cuales pueden estar unidos por cabeza-cabeza o por cola cabeza). Estos a su vez pueden ser catalogados como simétricos (donde los 2 componentes del monómero esteroidal que lo componen son idénticos) y asimétricos (donde los componentes son distintos).<sup>21</sup>

La modificación estructural de los **AB** concentrado gran atención debido a sus propiedades surfactantes, y a su alta especificidad y capacidad como sistemas de transportes. Esto ha permitido el desarrollo de conjugados tipo fármaco-**AB**, como el conjugado de oxaprolilpéptido-ácido cólico, que aumenta la absorción en comparación al fármaco original.<sup>22</sup> Estos resultados resultan interesantes para el desarrollo de nuevos diseños de moléculas basados en **AB**, como cicocolatos (Figura 3a),<sup>23</sup> dímero cabeza-cabeza (Figura 3b),<sup>24</sup> dímeros cola-cola (Figura 3c),<sup>25</sup> o dímeros cola-cabeza (Figura 3d),<sup>26</sup> que han servido de base para síntesis de estructuras con funciones específicas como litocolafanos (Figura 3e),<sup>27</sup> o colafanos (Figura 3f),<sup>28</sup> que puedes funcionar como hospedadores.



**Figura 3.** Dímeros basados en **AB**.

En trabajos recientes Iglesias-Arteaga y colaboradores, describieron un dímero cristalino con cavidades vacías que representan el 23 % del volumen dentro de la celda (Figura 4a),<sup>29</sup> además de un dímero híbrido con el mismo comportamiento por lo que podrían ambos compuestos funcionar como materiales porosos cristalinos (Figura 4b).<sup>30</sup>



**Figura 4.** Dímeros esteroidales posibles materiales porosos cristalinos.<sup>29,30</sup>

### Trímeros esteroidales.

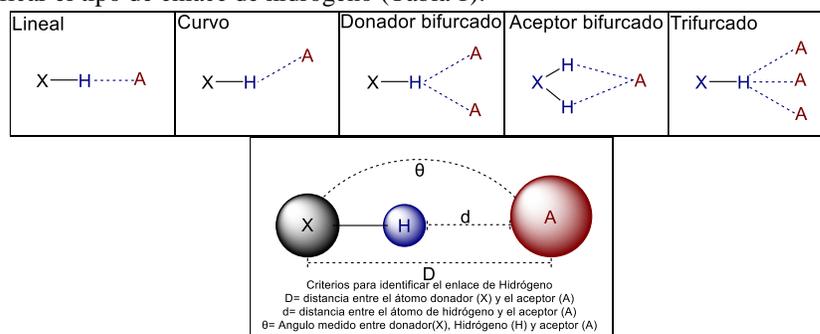
El estudio de trímeros esteroidales es escaso en la literatura. Estos estudios incluyen el desarrollo de hormonas esteroidales de acción prolongada,<sup>31</sup> la búsqueda de diversidad estructural por aromatización,<sup>32</sup> o acoplamiento oxidativo,<sup>33</sup> y el desarrollo de sistemas receptor-huésped de 5.8 Å<sup>34</sup> hasta 12 Å<sup>35</sup> que son de interés para el desarrollo de nuevos materiales.

### Química Supramolecular.

La Química Supramolecular se define como la química más allá de la molécula, ya que está basada en fuerzas intermoleculares no covalentes. Su área de estudio incluye las interacciones huésped-hospedador, así como los procesos de auto ensamblaje, e incorpora la experiencia de químicos orgánicos e inorgánicos, así como especialistas en estado sólido, químicos teóricos, físicos y biólogos que tienen como objetivo común el desarrollo de nuevas moléculas y materiales y el estudio de sus propiedades.

Los compuestos supramoleculares están formados por interacciones no covalentes aditivas y cooperativas que son reversibles.<sup>36</sup> A continuación, se describen tres tipos de interacciones supramoleculares.

- **Enlace de Hidrógeno.** Es una interacción entre un átomo de hidrógeno perteneciente a un fragmento molecular X-H donde X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo, en la misma o diferente molécula definido como aceptor (A). Existe evidencia experimental o teórica de la formación de un enlace (X-H...A), donde X y A pueden ser diferentes o iguales.<sup>37</sup> En la Figura 5 se muestran diferentes tipos de enlaces de hidrógeno, así como los criterios usados para identificar el tipo de enlace de hidrógeno (Tabla 1).

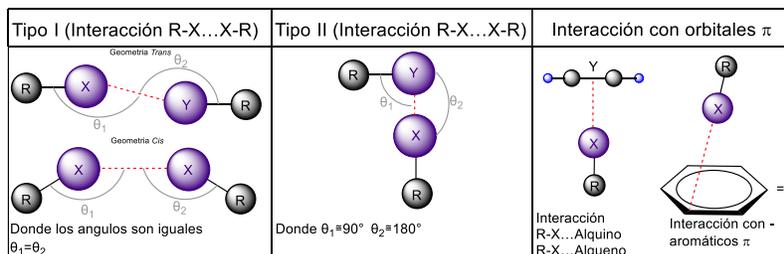


**Figura 5.** Tipos de enlace hidrógeno y criterios a medir.

**Tabla 1.** Enlaces de hidrógeno de acuerdo con su fuerza.

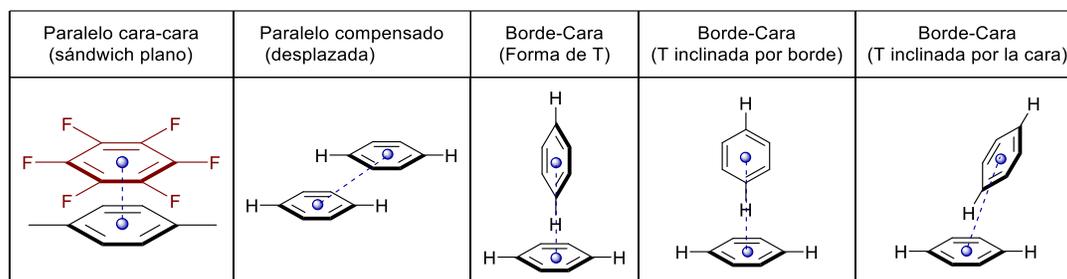
Enlace de Hidrógeno			
Criterios	Fuerte	Moderado	Débil
D (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4
d (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
θ (°)	175-180	130-190	90-150

- **Enlace de Halógeno.** Es una interacción atractiva entre una región electrofílica asociada a un átomo de halógeno en una entidad molecular y una región nucleofílica en otra entidad o en la misma. En esta interacción, R-X es el donante del enlace halógeno que posee una región electrofílica y R es un grupo unido covalentemente con X. Y es un aceptor de enlace de halógeno que contiene una o más regiones nucleofílicas.<sup>38</sup> En la Figura 6 se describen los diferentes tipos de enlaces halógeno.<sup>39, 40</sup>



**Figura 6.** Enlace Halógeno.

- Interacciones aromáticas ( $\pi$ - $\pi$ ). Estas interacciones son como apilamientos sándwich, que ocurren en un complejo molecular como el del hexafluorobenceno y el *p*-xileno, basados en la interacción entre un anillo rico en electrones con uno deficiente.<sup>41</sup> Se han encontrado evidencias de cinco tipos de interacciones en dímeros de benceno, donde existen interacciones atractivas entre moléculas de benceno. La energía de estabilización es óptima si la distancia entre los centroides no es mayor a 5Å.<sup>42</sup> Estas diferentes estructuras se explican por la fuerza de repulsión y atracción que existe entre las moléculas dependiendo de la distancia entre centroides y los ángulos que adoptan (Figura 7).



**Figura 7.** Tipos de interacciones  $\pi$ - $\pi$ .

## Hipótesis.

Trabajos previos realizados en nuestro grupo de investigación (figura 4, antecedentes), indicaron que dímeros esteroidales generaban cavidades en estado sólido con posibles aplicaciones para materiales porosos. Estas observaciones experimentales sumado a las características químicas presentes en los **AB**, permite plantear la modificación de la cadena lateral en la síntesis monómeros, dímeros y trímeros, cuyas posibles interacciones supramoleculares reportadas en los grupos funcionales presentes, podrían presentar cavidades en estado sólido para materiales porosos cristalinos.

## Objetivos.

### Generales.

- Obtener monómeros, dímeros y trímeros esteroidales de interés para la química supramolecular.

### Específicos.

- Obtener y caracterizar las materias primas para la síntesis de monómeros, dímeros y trímeros esteroidales derivados de **2a** y **2e**.
- Sintetizar y caracterizar los **AB** con cadenas modificadas **8a**, **8e**, **9a**, **9e**, **10a**, **10e**, **11a** y **11e**.
- Sintetizar y caracterizar los dímeros esteroidales **16a** y **16e** a partir de **AB**.
- Sintetizar y caracterizar los trímeros esteroidales **18a** y **18e** a partir de **AB**.

## Parte Experimental.

El curso de las reacciones se siguió usando Cromatografía de Capa de Delgada (CCD) en placas Alugram® SIL G / UV254 de Macherey-Nagel que fueron reveladas por inmersión en una solución al 0.65 % de vainillina en etanol al 98 % y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 2 % y posterior calentamiento. Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Melt-Temp II. Los espectros de RMN 1D y 2D se registraron en soluciones de CDCl<sub>3</sub> o DMSO-D<sub>6</sub>, en un espectrómetro Varian INOVA de 400 MHz, utilizando la señal del disolvente como referencia y fueron procesados empleando el programa MestreNova. Todos los espectros de RMN 2D, se registraron utilizando las secuencias de pulsos estándar y los parámetros recomendados por el fabricante. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Jeol, AccuTOF JMS-T100LC utilizando la técnica de ionización por impacto electrónico con tiempo de vuelo o en el espectrómetro MStation JMS-800 utilizando el bombardeo rápido con analizador de masas de cuadrupolo.

### Síntesis de **AB** con cadena lateral modificada.

**Procedimiento general de acetilación de **AB**:** A una disolución de 10 g de **2a**, **2e** (26.5 mmol, 24.5mmol) en piridina (50 mL), se le adicionó anhídrido acético (10 mL) y DMAP (0.1 g); la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta consumir la materia prima (CCD). La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (150 mL), se lavó con CuSO<sub>4</sub> al 10 % (3 x 70 mL), HCl al 10 % (2 x 70mL), H<sub>2</sub>O (3 x 70 mL), salmuera (1 x 70 mL). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se evaporó.

**Ácido 3 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -colánico (6a):** Tiempo de reacción 24 h. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (120 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4/1, para producir 10.7 g (25.6 mmol, 96.3 %) del compuesto acetilado **6a**. Pf. 171.1-173.5 °C (de acetona). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.71 (ddd, J = 16.1, 11.2, 4.7 Hz, 1H, H-3 $\beta$ ), 2.54 – 2.31 (m, 1H, H-23a), 2.31 – 2.17 (m, 1H, H-23b), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-21), 0.64 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 35.0 C-1, 26.3 C-2, 74.4 C-3, 32.2 C-4, 41.9 C-5, 27.0 C-6, 26.6 C-7, 35.8 C-8, 40.4 C-9, 34.6 C-10, 20.8 C-11, 40.2 C-12, 42.7 C-13, 56.5 C-14, 24.2 C-15, 28.2 C-16, 56.0 C-17, 12.1 C-18, 23.4 C-19, 35.3 C-20, 18.2 C-21, 30.7 C-22, 31.0 C-23, 180.4 C-24, 21.5 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.7 C = O acetilo.

**Ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -triacetoxi-5 $\beta$ -colánico (6e):** Tiempo de reacción 72 h. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (120 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/AcOEt 5/1, para producir 8.35 g, (15.6 mmol, 63.8 %) del compuesto acetilado **6e**. Pf. 83.9-85.3 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 5.08 (m, 1H, H-12 $\beta$ ), 4.90 (m, 1H, H-7 $\beta$ ), 4.57 (tt, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H, H-3 $\beta$ ), 2.38 (ddd, J = 15.3, 10.0, 5.0 Hz, 1H, H-23a), 2.24 (ddd, J = 15.8, 9.3, 6.6 Hz, 1H, H-23b), 2.13 (s, 3H, CH<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{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 34.6 C-1, 26.9 C-2, 74.1 C-3, 34.7 C-4, 40.9 C-5, 31.2 C-6, 70.7 C-7, 37.7 C-8, 28.9 C-9, 34.3 C-10, 25.6 C-11, 75.4 C-12, 45.0 C-13, 43.4 C-14, 22.8 C-15, 27.2 C-16, 47.3 C-17, 12.3 C-18, 22.6 C-19, 34.5 C-20, 17.5 C-21, 30.5 C-22, 30.8 C-23, 179.4 C-24, 21.4, 21.5, 21.6 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.4, 170.5, 170.6 C = O acetilo

**Procedimiento general de obtención de 24-fenilcetonas derivadas de AB.** En un matraz de bola se adicionaron los reactivos en el siguiente orden: acetato de paladio (II) (10.05 mg; 0.045 mmol); AB (**6a**, **6e**) (1.00 mmol); anhídrido pivalico (418.25 mg; 0.375 mL en 4 mL de THF; 2.25 mmol); H<sub>2</sub>O (67.5 mg; 0.067 mL; 3.75 mmol); ácido 4-metoxicarbonilfenil borónico (1.8 mmol en 2 mL de THF) y tris (p-metoxifenil) fosfina (37.05 mg; 0.105 mmol). Durante la adición de los reactivos el matraz estuvo colocado en un ultrasonido; posteriormente el aire contenido se eliminó al vacío, se purgó tres veces con Ar y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante el tiempo que se indica. La mezcla de reacción se evaporó.

**3 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -colan-24-(4'-metoxicarbonilfenil)-24-ona (7a):** Tiempo de reacción 60 h. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (35 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/ AcOEt 10/1 para producir 404 mg (0.773 mmol, 77.0 %) de la fenilcetona **7a**. Pf. 198.9-200.5 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-3'), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-2'), 4.71 (tt, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H, H-3 $\beta$ ), 3.01 (ddd, J = 16.1, 10.0, 4.8 Hz, 1H, H-23a), 2.90 (ddd, J = 16.4, 9.4, 5.8 Hz, 1H, H-23b), 2.02 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-21), 0.92 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 35.0 C-1, 26.3 C-2, 74.4 C-3, 32.3 C-4, 41.8 C-5, 27.0 C-6, 26.6 C-7, 35.8 C-8, 40.4 C-9, 34.6 C-10, 20.8 C-11, 40.1 C-12, 42.7 C-13, 56.5 C-14, 24.2 C-15, 28.3 C-16, 56.1 C-17, 12.0 C-18, 23.3 C-19, 35.5 C-20, 18.5 C-21, 30.2 C-22, 35.9 C-23, 200.4 C-24, 133.6 C-1', 127.9 C-2', 129.8 C-3', 140.3 C-4', 166.3 COOCH<sub>3</sub>, 52.4 COOCH<sub>3</sub>, 21.5 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.6 C = O acetilo. EMAR (APCI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub> 537.3575; encontrado 537.35549.

**3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -triacetoxi-5 $\beta$ -colan-24-(4'-metoxicarbonilfenil)-24-ona (7e):** Tiempo de reacción 46 h. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (35 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/AcOEt 5/1 para producir 502.7 mg, (0.77 mmol, 77.0 %) de la fenilcetona **7e**. Pf. 162.6-164.1 °C (de acetona). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-2'), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-3'), 5.12 – 5.07 (m, 1H, H-12 $\beta$ ), 4.91 – 4.88 (m, 1H, H-7 $\beta$ ), 4.56 (ddd, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H, H-3 $\beta$ ), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.94 (m, 2H, H-23a y H-23b), 2.13 (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), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.87 (d, 3H, J = 6.3 Hz, H-21), 0.73 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 34.6 C-1, 26.9 C-2, 74.0 C-3, 34.7 C-4, 40.9 C-5, 31.2 C-6, 70.7 C-7, 37.7 C-8, 28.9 C-9, 34.3 C-10, 25.6 C-11, 75.4 C-12, 45.1 C-13 43.4, C-14, 22.8 C-15, 27.3 C-16, 47.7 C-17, 12.3 C-18, 22.6 C-19, 34.9 C-20, 17.8 C-21, 30.1 C-22, 36.0 C-23, 200.1 C-24, 133.7 C-1', 127.9 C-2', 129.8 C-3', 140.2 C-4', 166.2 COOCH<sub>3</sub>, 52.4 COOCH<sub>3</sub>, 21.4, 21.5, 21.6 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.3, 170.5, 170.5 C=O acetilo. EMAR (APCI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>O<sub>9</sub> 653.3684; encontrado 653.36988

**Procedimiento general de reducción Wolff-Kishner.** A una suspensión de la 4-metoxicarbonilfenilcetona **7a**, **7e** (1.00 mmol) en etilenglicol (16 mL) se le adicionó KOH (336 mg, 6 mmol) en H<sub>2</sub>O (1.5 mL) y la suspensión se calentó a 120 °C durante 1 h. Posteriormente se adicionó hidrato de hidracina (3.2 mL) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar y se le adicionó una disolución de KOH (526 mg, 9.4 mmol) en H<sub>2</sub>O (2.6 mL). El condensador se pasó a posición de destilación y la disolución se calentó hasta que la temperatura alcanzó 198 °C y se agitó bajo reflujo durante 4 h adicionales. La mezcla se enfrió y se aciduló con HCl (10 %) hasta pH 2 y el producto se extrajo con éter etílico (2 x 30 mL), y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se evaporó.

**Ácido 3 $\alpha$ -hidroxi-24-(4'-carboxifenil)-5 $\beta$ -colan-5'-oico (8a):** Tiempo de reacción 6 h. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (25 g) que se eluyó con una mezcla de AcOEt/CH<sub>3</sub>OH 99/1, para producir 447.0 mg (0.45 mmol, 45.0 %) del **AB** de cadena modificada **8a**. Pf. 252.7-254.4 °C (de CH<sub>3</sub>OH/AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-3'), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-2'), 3.35 (m, 1H, H-3 $\beta$ ), 2.69 – 2.53 (m,

2H, H-24), 0.88 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, H-21), 0.86 (s, 3H, H-19), 0.60 (s, 3H, H-18). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 35.4 C-1, 30.4 C-2, 69.8 C-3, 36.3 C-4, 41.5 C-5, 26.9 C-6, 26.1 C-7, 35.0 C-8, 40.0 C-9, 34.2 C-10, 20.4 C-11, 39.7 C-12, 42.2 C-13, 56.0 C-14, 23.8 C-15, 27.8 C-16, 55.6 C-17, 11.8 C-18, 23.3 C-19, 35.1 C-20, 18.5 C-21, 35.0 C-22, 27.1 C-23, 35.6 C-24, 128.3 C-1', 128.4 C-2', 129.3 C-3', 147.7 C-4', 167.3  $\text{COOH}$ . EMAR (APCI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3$  467.352; encontrado 467.3537

**Ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -hidroxi-24-(4'-carboxifenil)-5 $\beta$ -colan-5'-oico (8e):** Se partió de 3.06 mmol. Tiempo de reacción 3.25 h. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (40 g) que se eluyó con una mezcla de AcOEt /CH<sub>3</sub>OH 95/5, para producir 1.275g (2.56 mmol, 84 %) del **AB** de cadena modificada **8e**. Pf. 245.8-247.2 °C (de CH<sub>3</sub>OH/ AcOEt). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 7.84 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-3'), 7.29 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-2'), 3.77 (m, 1H, H-12 $\beta$ ), 3.60 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, H-7 $\beta$ ), 3.18 (dt,  $J = 15.4, 5.7$  Hz, 1H, H-3 $\beta$ ), 2.63 (ddd,  $J = 14.6, 8.8, 6.0$  Hz, 1H, H-24a), 2.55 (td,  $J = 7.9, 7.3, 4.2$  Hz, 1H, H-24b), 0.93 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-21), 0.79 (s, 3H, H-19), 0.57 (s, 3H, H-18). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 34.9 C-1, 30.4 C-2, 70.5 C-3, 39.6 C-4, 41.5 C-5, 35.3 C-6, 66.3 C-7, 39.6 C-8, 26.2 C-9, 34.4 C-10, 22.8 C-11, 71.0 C-12, 45.7 C-13, 41.3 C-14, 27.4 C-15, 28.6 C-16, 46.1 C-17, 12.3 C-18, 22.6 C-19, 35.2 C-20, 17.3 C-21, 35.2 C-22, 27.3 C-23, 35.6 C-24, 128.4 C-1', 128.4 C-2', 129.3 C-3', 147.8 C-4', 167.3  $\text{COOH}$ . EMAR (APCI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_5$  499.3379; encontrado 499.3418.

**Ester metílico del ácido 3 $\alpha$ -hidroxi-24-(4'-metoxicarbonilfenil)-5 $\beta$ -colan-5'-oico (9a):** A una suspensión de **8a** (125 mg, 0.27 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (9 ml), se adicionó HCl concentrado (0.84 mL) y la mezcla se agitó bajo reflujo por 5.5 h. Se adicionó H<sub>2</sub>O (20 mL) a la mezcla de reacción y se evaporó. El residuo se extrajo con AcOEt (2 x 15 mL) y la fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % (2 x 8 mL), H<sub>2</sub>O (2 x 8 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (12 g) que se eluyó con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 20/1, para producir 104.9 mg (0.22 mmol, 81 %) del ester metílico **9a**. P.f: 126.8-128.7 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7.94 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-3'), 7.24 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-2'), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (m, 1H, H-3), 2.65 (ddd,  $J = 13.7, 9.1, 6.0$  Hz, 1H, H-24a), 2.57 (ddd,  $J = 13.8, 9.0, 6.4$  Hz, 1H, H-24b), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H, H-21), 0.63 (s, 3H, H-18). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 34.3 C-1, 30.5 C-2, 71.8 C-3, 39.4 C-4, 42.1 C-5, 27.2 C-6, 26.4 C-7, 35.8 C-8, 40.4 C-9, 34.6 C-10, 20.8 C-11, 40.2 C-12, 42.7 C-13, 56.5 C-14, 24.2 C-15, 28.2 C-16, 56.1 C-17, 12.1 C-18, 23.4 C-19, 35.6 C-20, 18.6 C-21, 35.5 C-22, 27.7 C-23, 36.4 C-24, 148.5 C-1', 128.4 C-2', 129.6 C-3', 127.6 C-4', 167.2  $\text{COOCH}_3$ , 51.9  $\text{COOCH}_3$ . EMAR (APCI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_3$  481.3676; encontrado 481.36494

**Ester metílico del ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -hidroxi-24-(4'-metoxicarbonilfenil)-5 $\beta$ -colan-5'-oico (9e):** A una disolución del compuesto **8e** (498.7 mg, 1 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (30 mL), se adicionó HCl concentrado (2.5 ml) y la mezcla se agitó bajo reflujo por 2 h. Se agregó H<sub>2</sub>O (30 mL) a la mezcla de reacción y se evaporó. El residuo se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % (2 x 15ml), H<sub>2</sub>O (2 x 15ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica empacada con gel de sílice (25 g) que se eluyó con una mezcla de AcOEt /CH<sub>3</sub>OH 95/5, para producir 471.1 mg (0.918 mmol, 92 %) del éster metílico **9e**. P.f: 131.5-132.6 °C (de CH<sub>3</sub>OH). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-3'), 7.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-2'), 3.95 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H-12 $\beta$ ), 3.89 (s, 3H, H-7 $\beta$ ), 3.82 (s,  $J = 3.0$  Hz, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (tt,  $J = 11.1, 4.4$  Hz, 1H, H-3 $\beta$ ), 2.61(m, 2H, H-24), 2.19 (m, 1H, H-9a), 0.97 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-21), 0.87 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-18). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 34.62 C-1, 30.4 C-2, 71.9 C-3, 39.5 C-4, 41.4 C-5, 35.2 C-6, 68.5 C-7, 39.6 C-8, 26.4 C-9, 34.7 C-10, 28.1 C-11, 73.1 C-12, 46.4 C-13, 41.7 C-14, 23.2 C-15, 27.5 C-16, 47.3 C-17, 12.5 C-18, 22.5 C-19, 35.4 C-20, 17.7 C-21, 35.5 C-22, 27.7 C-23, 36.4 C-24, 127.4 C-1', 128.4 C-2', 129.6 C-3', 148.5 C-4', 167.2  $\text{COOCH}_3$ , 51.9  $\text{COOCH}_3$ . EMAR (APCI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_8$  513.3535; encontrado 513.3718.

**Ácido 3 $\alpha$ -acetoxi-24-(4'-carboxifenil)-5 $\beta$ -colan-5'-oico (10a):** A una suspensión del derivado **8a** (200 mg, 0.43 mmol) en piridina (1 mL), se adicionó anhídrido acético (0.5 mL, 4.53 mmol) y DMAP (36 mg, 0.29 mmol); la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 h. La mezcla de reacción se disolvió con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), se lavó CuSO<sub>4</sub> al 10 % (5 x 15 mL), H<sub>2</sub>O (3 x 15mL), salmuera (15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (10 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/THF 10/1, para producir para producir 146.3 mg (0.29 mmol, 67 %) del compuesto acetilado **10a**. Pf: 168.9-171.6 °C (de dimetilformamida). EMAR (APCI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_4$  509.3625; encontrado 509.36168.

**Ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -triacetoxi 4'-carboxifenil)-5 $\beta$ -colan-5'-oico (10e):** A una suspensión del derivado **8e** (203.5 mg, 0.408 mmol) en piridina (1 mL), se adicionó anhídrido acético (0.5 mL, 4.53 mmol) y DMAP (36 mg, 0.29 mmol); la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 19 h. La mezcla de reacción se disolvió con AcOEt (30 mL), se lavó CuSO<sub>4</sub> al 10 % (5 x 15 mL), H<sub>2</sub>O (3 x 15mL), salmuera (15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (10 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/AcOEt 5/1, para producir para producir 240.8 mg (0.38 mmol, 94 %) de **5a**. Pf.: 77.1-56.1 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-3'), 7.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, H-2'), 5.09 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H-12), 4.91 (q,  $J = 3.1$  Hz, 1H, H-7), 4.58 (tt,  $J = 11.4, 4.3$  Hz, 1H, H-3), 2.64-2.55 (dddd,  $J = 33.5, 14.2, 8.8, 6.1$ Hz, 2H, H-24), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.80 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-21), 0.71 (s, 3H, H-18). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}$  (100

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 34.6 C-1, 31.2 C-2, 74.1 C-3, 37.7 C-4, 40.9 C-5, 35.4 C-6, 70.8 C-7, 25.5 C-8, 26.9 C-9, 34.3 C-10, 22.8 C-11, 75.5 C-12, 45.0 C-13, 43.3 C-14, 27.6 C-15, 28.9 C-16, 47.7 C-17, 12.2 C-18, 22.5 C-19, 34.9 C-20, 17.8 C-21, 26.9 C-22, 27.2 C-23, 36.4 C-24, 126.8 C-1', 128.5 C-2', 130.2 C-3', 149.3 C-4', 171.5 COOH, , 21.4, 21.5, 21.6 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.6, 170.5, 170.3 C = O acetilo. EMAR (APCI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>37</sub>H<sub>52</sub>O<sub>8</sub> 625.3696; encontrado 625.3735

**Ester metílico del ácido 3 $\alpha$ -acetoxi-24-(4'-metoxicarbonilfenil)-5 $\beta$ -colan-5'-oico (11a):** A una suspensión del derivado **9a** (104.9 mg, 0.22 mmol) en piridina (0.7 mL), se adicionó anhídrido acético (0.3 mL, 2.72 mmol) y DMAP (20 mg, 0.16 mmol); la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de reacción se disolvió con AcOEt (20 mL), se lavó CuSO<sub>4</sub> al 10 % (5 x 10 mL), H<sub>2</sub>O (3 x 10mL), salmuera (10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (5 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/AcOEt 4/1, para producir 98.2 mg (0.19 mmol, 85 %) de **11a**. P.f: 168.9-171.6 °C (de cloroformo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3'), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2'), 4.72 (tt, *J* = 11.3, 4.8 Hz, 1H, H-3), 3.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 2.66 (ddd, *J* = 13.8, 9.1, 6.0 Hz, 1H, H-24a), 2.58 (ddd, *J* = 13.8, 9.0, 6.4 Hz, 1H, H-24b), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-21), 0.63 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 34.0 C-1, 26.3 C-2, 74.4 C-3, 32.3 C-4, 41.9 C-5, 27.0 C-6, 26.6 C-7, 35.8 C-8, 40.4 C-9, 34.6 C-10, 20.8 C-11, 40.2 C-12, 42.7 C-13, 56.5 C-14, 24.2 C-15, 28.2 C-16, 56.2 C-17, 12.1 C-18, 23.3 C-19, 35.6 C-20, 18.6 C-21, 35.5 C-22, 27.7 C-23, 36.4 C-24, 148.5 C-1', 128.3 C-2', 129.5 C-3', 127.6 C-4', 167.2 COOCH<sub>3</sub>, 51.9 COOCH<sub>3</sub>, 21.5 CH<sub>3</sub>, 170.6 C = O acetilo. . EMAR (APCI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub> 523.3782; encontrado 523.37322.

**Ester metílico del ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -acetoxi-24-(4'-metoxicarbonilfenil)-5 $\beta$ -colan-5'-oico (11e):** A una suspensión del derivado **9e** (200 mg, 0.39 mmol) en piridina (3 mL), se adicionó anhídrido acético (2 mL, 18.13 mmol) y DMAP (20 mg, 0.16 mmol); la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de reacción se disolvió con AcOEt (30 mL), se lavó CuSO<sub>4</sub> al 10 % (5 x 10 mL), H<sub>2</sub>O (3 x 10mL), salmuera (10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (5 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/AcOEt 5/1, para producir 82.4 mg (0.28 mmol, 73 %) de **11e**. P.f. 142.1-143.4 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>OH).RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-3'), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-2'), 5.07 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-12), 4.89 (q, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-7), 4.56 (tt, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H, H-3), 3.89 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 2.64 (ddd, *J* = 14.9, 8.9, 6.0 Hz, 1H, H-24a), 2.56 (ddd, *J* = 13.8, 8.8, 6.1 Hz, 1H, H-24b), 2.11 (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), 0.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-21), 0.71 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 34.6 C-1, 26.9 C-2, 74.02 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, 25.5 C-11, 75.4 C-12, 45.0 C-13, 43.3 C-14, 22.8 C-15, 27.2 C-16, 47.6 C-17, 12.2 C-18, 22.5 C-19, 34.9 C-20, 17.8 C-21, 35.3 C-22, 27.6 C-23, 36.3 C-24, 148.3 C-1', 128.3 C-2', 129.5 C-3', 167.1 C-4', 167.3 COOCH<sub>3</sub>, 51.9 COOCH<sub>3</sub>, 21.4, 21.4, 21.6 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.5, 170.5, 170.3 C = O acetilo. EMAR (APCI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>O<sub>8</sub> 639.3852; encontrado 639.3891

### Síntesis de alquinoles 15a y 15e.

**Acetato de 24-nor-5 $\beta$ -col-22-en-3 $\alpha$ -ol (12a):** A una disolución de **2a** (1.49 g, 3.56 mmol) en benceno (50 mL), se adicionó Cu(AcO)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O (141.75 mg, 0.71 mmol) y piridina (0.19 mL, 2.5 mmol), se agitó bajo reflujo en atmósfera de Ar con trampa de Dean-Strak, retirando H<sub>2</sub>O del medio. Se adicionó DIB (17.8 mmol) en porciones de 3.56 mmol (1.147 g) cada 90 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 8.5 h. La mezcla de reacción se diluyó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), se lavó con HCl al 10 % (3 x 50mL), H<sub>2</sub>O (2 x 50mL), salmuera (50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (40 g) que se eluyó con una mezcla de benceno/Hexano 3/2, para producir 819.6 mg (2.19 mmol, 62 %) del alqueno terminal **12a**. P.f. 92.3-93.4 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etanol). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: δ 4.89 (ddd, *J* = 17.1, 2.1, 0.9 Hz, 1H, H-23a), 4.81 (dd, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H, H-23b), 4.72 (tt, *J* = 11.4, 4.8 Hz, 1H, H-3), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-21), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.67 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 35.0 C-1, 26.3 C-2, 74.4 C-3, 32.2 C-4, 41.9 C-5, 27.0 C-6, 26.6 C-7, 35.8 C-8, 40.5 C-9, 34.6 C-10, 20.8 C-11, 40.0 C-12, 42.7 C-13, 56.5 C-14, 24.2 C-15, 28.5 C-16, 55.6 C-17, 12.2 C-18, 23.3 C-19, 41.2 C-20, 20.1 C-21, 145.2 C-22, 111.5 C-23, 21.4 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.6 C = O acetilo. . EMAR (APCI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> 373.3101 encontrado 373.29463

**Triacetato de 24-nor-5 $\beta$ -col-22-en-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -ol (12e):** A una disolución de **2e** (534.7 mg, 1 mmol) en benceno (30 mL), se adicionó Cu(AcO)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O (39.93 mg, 0.2 mmol) y piridina (0.054 mL, 0.7 mmol), se agitó bajo reflujo en atmósfera de Ar con trampa de Dean-Strak, retirando H<sub>2</sub>O del medio. Se adicionó DIB (5 mmol) en porciones de 1 mmol (322.1 mg) cada 90 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 8.5 h. La mezcla de reacción se diluyó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 mL), se lavó con HCl al 10 % (3 x 30mL), H<sub>2</sub>O (2 x 30mL), salmuera (30 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (20 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/AcOEt 5/1, para producir 270 mg (0.55 mmol, 55 %) del alqueno terminal **12e**. P.f. 55.7-57.2 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.62 (ddd, *J* = 17.0, 10.2, 8.4 Hz, H-22), 5.08 (t, *J* = 3.0 Hz, H-12), 4.92 – 4.86 (m, 1H, H-7), 4.83 (d, *J* = 1.9 Hz, H-23b), 4.81 (d, *J* = 1.9 Hz, H-23b), 4.56 (tt, *J* = 11.4, 4.3 Hz, H-3), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.91 (s, 6H, H-21, H-19), 0.74 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 34.6 C-1, 26.8 C-2, 74.1 C-3, 34.6 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, 75.2 C-12, 44.9 C-13,

43.4 C-14, 22.8 C-15, 27.3 C-16, 47.1 C-17, 12.4 C-18, 22.5 C-19, 40.3 C-20, 19.5 C-21, 144.3 C-22, 112.1 C-23, 21.4, 21.5, 21.6 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.4, 170.5, 170.6 C = O acetilo. EMAR (APCI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub> 489.3171; encontrado 489.3211

**Acetato de 22,23-dibromo-5β-norcolan-3α-ol (13a):** A una disolución de **12a** (373.3 mg, 1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) con agitación en baño de hielo, se adicionó lentamente bromo líquido (0.062 mL, 1.2 mmol) y se llevó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> saturado (3 x 5 mL), H<sub>2</sub>O (3 x 5 mL), salmuera (5 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (20 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/éter 40/1, para producir para producir 528.1 mg (0.99 mmol, 99 %) del compuesto dibromado **13a** y caracterizar sus respectivos diastereoisómeros.

**Acetato de (22R)-22,23-dibromo-5β-norcolan-3α-ol (13a):**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.71 (tt, J = 11.4, 4.7 Hz, 1H, H-3), 4.36 (ddd, J = 11.2, 5.0, 1.9 Hz, 1H, H-22), 3.82 (dd, J = 10.2, 5.0 Hz, 1H, H-23a), 3.70 (dd, J = 11.2, 10.2 Hz, 1H, H-23b), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.93 (s, 3H, H-19), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-21), 0.71 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 35.0 C-1, 26.2 C-2, 74.3 C-3, 32.2 C-4, 41.8 C-5, 26.9 C-6, 26.6 C-7, 35.8 C-8, 40.4 C-9, 34.5 C-10, 20.8 C-11, 40.1 C-12, 42.6 C-13, 56.4 C-14, 23.9 C-15, 27.2 C-16, 54.3 C-17, 12.6 C-18, 23.3 C-19, 37.1 C-20, 12.7 C-21, 60.2 C-22, 33.6 C-23, 21.4 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.6, C = O acetilo.

**Acetato de (22S)-22,23-dibromo-5β-norcolan-3α-ol (13a):**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.71 (tt, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H, H-3), 4.44 (ddd, J = 8.7, 5.0, 2.5 Hz, 1H, H-22), 3.79 (dd, J = 11.3, 4.9 Hz, 1H, H-23a), 3.54 (dd, J = 11.3, 8.7, 5.0, 2.5 Hz, 1H, H-23b), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 1.11 (d, J = 6.8 Hz 3H, H-21), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 35.0 C-1, 26.2 C-2, 74.3 C-3, 32.2 C-4, 41.8 C-5, 26.9 C-6, 26.6 C-7, 35.8 C-8, 40.3 C-9, 34.5 C-10, 20.8 C-11, 40.0 C-12, 43.4 C-13, 56.0 C-14, 24.2 C-15, 27.7 C-16, 54.1 C-17, 11.9 C-18, 23.3 C-19, 43.6 C-20, 14.6 C-21, 61.1 C-22, 33.9 C-23, 21.5 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.6, C = O acetilo

**Triacetato de 22,23-dibromo-5β-norcolan-3α7a,12α-triol(13e):** A una disolución de **12e** (489.3 mg, 1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) con agitación en baño de hielo, se adicionó lentamente bromo líquido (0.062 mL, 1.2 mmol) y se llevó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> saturado (3 x 5 mL), H<sub>2</sub>O (3 x 5 mL), salmuera (5 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (20 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/éter 40/1, para producir para producir 643.3 mg (0.99 mmol, 99 %) del compuesto dibromado y caracterizar sus respectivos diastereoisómeros. **13e**. Pf. 186.9-188.2 °C (de acetona).

**Triacetato de (22R)-22,23-dibromo-5β-norcolan-3α7a,12α-triol:** Pf. 186.9-188.2 °C (de acetona). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.09 – 5.04 (m, 1H, H-12), 4.90 (q, J = 3.2 Hz, 1H, H-7), 4.57 (tt, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H, H-3), 4.33 (ddd, J = 11.3, 4.9, 1.7 Hz, 1H, H-22), 3.81 (dd, J = 10.2, 4.9 Hz, 1H, H-23a), 3.67 (dd, J = 11.3, 10.3 Hz, 1H, H-23b), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-21), 0.79 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 34.6 C-1, 26.8 C-2, 74.0 C-3, 34.6 C-4, 40.9 C-5, 31.2 C-6, 70.6 C-7, 37.7 C-8, 28.9 C-9, 34.3 C-10, 25.6 C-11, 75.1 C-12, 45.0 C-13, 43.5 C-14, 22.6 C-15, 26.5 C-16, 45.8 C-17, 12.6 C-18, 22.5 C-19, 36.8 C-20, 11.8 C-21, 60.0 C-22, 33.3 C-23, 21.5, 21.7, 21.4, CH<sub>3</sub> acetilo, 170.4, 170.5, 170.6, C = O acetilo.

**Triacetato de (22S)-22,23-dibromo-5β-norcolan-3α7a,12α-triol:** Pf. 186.9-188.2 °C (de acetona). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.05 (t, J = 3.0 Hz, 1H, H-12), 4.90 (q, J = 3.1 Hz, 1H, H-7), 4.56 (tt, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H, H-3), 4.40 (ddd, J = 7.9, 6.2, 1.5 Hz, 1H, H-22), 3.75 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H, H-23a), 3.57 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H, H-23b), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H-21), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.74 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 34.6 C-1, 26.8 C-2, 74.0 C-3, 34.6 C-4, 40.8 C-5, 31.2 C-6, 70.5 C-7, 37.7 C-8, 28.8 C-9, 34.3 C-10, 25.5 C-11, 75.0 C-12, 45.5 C-13, 43.1 C-14, 22.9 C-15, 26.9 C-16, 45.7 C-17, 12.1 C-18, 22.5 C-19, 42.8 C-20, 13.9 C-21, 59.9 C-22, 33.5 C-23, 21.5, 21.6, 21.4, CH<sub>3</sub> acetilo, 170.4, 170.3, 170.3, C = O acetilo

**24-nor-5β-col-22-in-3α-ol (14a):** A una disolución de **13a** (958.3 mg, 1.8 mmol) en DMSO anhidro (30 mL) en baño de hielo la disolución se congeló, se adicionó NaNH<sub>2</sub> (648 mg, 16.6 mmol), y se realizó vacío. La mezcla de reacción se sumergió en baño de H<sub>2</sub>O, se descongeló, y agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se sumergió nuevamente en baño de hielo, se adicionó NaNH<sub>2</sub> (324 mg, 8.3 mmol), se realizó vacío, se sumergió en baño de H<sub>2</sub>O, y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O con hielo, se llevó a pH 8 con HCl al 5 %. La mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O de hielo (10 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (25 g) que se eluyó con benceno, para producir 416 mg (1.27 mmol, 70 %) del alquino terminal **14a**. Pf. 148.8-150.1 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ Hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: δ 3.62 (tt, J = 11.0, 4.7 Hz, 1H, H-3), 2.45 (m, 1H, H-20), 2.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-23), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.67 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 35.4 C-1, 30.5 C-2, 71.8 C-3, 36.5 C-4, 42.1 C-5, 27.2 C-6, 26.4 C-7, 35.8 C-8, 40.6 C-9, 34.6 C-10, 20.6 C-11, 39.4 C-12, 42.7 C-13, 56.2 C-14, 24.2 C-15, 27.3 C-16, 55.5 C-17, 12.3 C-18, 23.4 C-19, 27.4 C-20, 21.3 C-21, 89.4 C-22, 68.4 C-23. EMAR (APCI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O 329.2839; encontrado 329.28793.

**24-nor-5 $\beta$ -col-22-in-3 $\alpha$ 7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -ol (14e):** A una disolución de **13e** (648.5 mg, 1 mmol) en DMSO anhidro (10 mL) en baño de hielo la disolución se congeló, se adicionó NaNH<sub>2</sub> (359.9 mg, 9.23 mmol), y se realizó vacío. La mezcla de reacción se sumergió en baño de H<sub>2</sub>O, se descongeló, y agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se sumergió nuevamente en baño de hielo, se adicionó NaNH<sub>2</sub> (187.2 mg, 4.8 mmol), se realizó vacío, se sumergió en baño de H<sub>2</sub>O, y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O con hielo, se llevó a pH 8 con HCl al 5 %. La mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O de hielo (10 x 20 mL), salmuera (10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (13 g) que se eluyó con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetona 3/1, para producir 292.2 mg (0.81 mmol, 81 %) del alquino terminal. Pf. 103.2-104.6 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.85 (q, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-12), 3.45 (tt, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H, H-3), 2.46 (pd, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 1H, H-20), 2.28 – 2.15 (m, 1H, H-5), 2.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-23), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-21), 0.89 (s, 3H, H-19), 0.70 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 35.3 C-1, 30.3 C-2, 71.9 C-3, 39.5 C-4, 41.4 C-5, 34.6 C-6, 68.4 C-7, 39.4 C-8, 26.6 C-9, 34.8 C-10, 26.2 C-11, 72.3 C-12, 46.4 C-13, 41.4 C-14, 23.2 C-15, 28.11 C-16, 46.4 C-17, 12.8 C-18, 22.4 C-19, 27.1 C-20, 20.7 C-21, 89.2 C-22, 68.7 C-23. EMAR (APCI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> 361.2698; encontrado 361.2737.

**Acetato de 24-nor-5 $\beta$ -col-22-in-3 $\alpha$ -ol (15a):** A una disolución de alquino **14a** (466.5 mg, 1.42 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL), se adicionó trietilamina (0.91 mL, 6.5 mmol), anhídrido acético (0.43 mL, 4.32 mmol), y DMAP (.6 mg), la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (20 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 15 mL), salmuera (10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (15 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2/1, para producir 493.6 mg (1.35 mmol, 95 %) del alquino acetilado **15a**. Pf. 151.6-152.8 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetona). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.71 (tt, *J* = 11.4, 4.8 Hz, 1H, H-3), 2.45 (m, 1H, H-20), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-23), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-21), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 35.0 C-1, 26.3 C-2, 74.3 C-3, 32.2 C-4, 41.8 C-5, 26.9 C-6, 26.6 C-7, 35.7 C-8, 40.5 C-9, 34.6 C-10, 20.6 C-11, 39.4 C-12, 42.6 C-13, 56.1 C-14, 24.12 C-15, 27.3 C-16, 55.4 C-17, 11.3 C-18, 23.3 C-19, 27.5 C-20, 21.3 C-21, 89.3 C-22, 68.4 C-23, 21.4 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.6 C = O acetilo. EMAR (APCI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub> 371.2945; encontrado 329.29294

**Triacetato de 24-nor-5 $\beta$ -col-22-in-3 $\alpha$ 7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -ol (15e):** A una disolución de alquino **14a** (360.5 mg, 1 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), se adicionó trietilamina (1.92 mL, 13.8 mmol), anhídrido acético (0.8 mL, 9.13 mmol), y DMAP (7.7 mg), la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 15 mL), salmuera (10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (12 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/AcOEt 8/1, para producir 398.2 mg (0.82 mmol, 82 %) del alquino acetilado. Pf. 61.9-63.3 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 5.02 (m, 1H, H-12), 4.91 (q, *J* = 3.2 Hz, 1H, h-7), 4.57 (tt, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 1H, H-3), 2.46 (m, 1H, H-20), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetilo), 2.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-23), 1.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-21), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.76 (s, 3H, H-18). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 34.7 C-1, 26.8 C-2, 74.0 C-3, 34.7 C-4, 40.9 C-5, 31.2 C-6, 70.6 C-7, 37.7 C-8, 29.2 C-9, 34.4 C-10, 25.6 C-11, 74.1 C-12, 45.4 C-13, 43.0 C-14, 22.8 C-15, 25.6 C-16, 46.9 C-17, 12.7 C-18, 22.5 C-19, 26.5 C-20, 21.1 C-21, 88.4 C-22, 69.2 C-23, 21.3, 21.5, 21.4 CH<sub>3</sub> acetilo, 170.5, 170.3, 170.4 C = O acetilo. EMAR (APCI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub> 487.3015; encontrado 487.3054

### Síntesis de dímeros esteroidales **16a** y **16e**, por doble acoplamiento de Sonogashira.

**Procedimiento general de doble Sonogashira:** A una disolución de 1,4-diiodobenceno (82.5 mg, 0.25 mmol, 1 eq) y Alquino esteroideal **15a**, **15e** (0.55 mmol, 2.2 eq) en THF (3 mL), se adiciono trietilamina (1.25 mL, 18 eq respecto al alquino); la mezcla de reacción se sometió a sonicación y se purgó tres veces con vacío-Ar. Posteriormente se adicionó [Pd(P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (4.8 mg, 0.00415 mmol, 1.66 % mol respecto al diiodado) y CuI (3.47 mg 0.01826 mmol, 3.32 % mol respecto al alquino); la mezcla de reacción se sometió a sonicación y se purgó tres veces con vacío-Ar y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se adicionó AcOEt y la mezcla de reacción se filtró a través de sílica gel, se eluyó con AcOEt y se evaporó.

**1,4-di(3 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -col-22-in-23-il) benceno (16a):** El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (15 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4/1, para producir 164.1 mg (0.20 mmol, 80 %) del dímero esteroideal. Pf. 242.3-243.9 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7.25 (s, 4H, H-2''), 4.72 (tt, *J* = 11.2, 4.7 Hz, 2H, H-3, H-3'), 2.67 (p, 2H, H-20, H-20'), 2.02 (s, 6H, 3xCH<sub>3</sub> acetilo), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-21, H-21'), 0.93 (s, 6H, H-19, H-19'), 0.72 (s, 6H, H-18, H-18'). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 35.0 C-1 C-1', 26.3 C-2 C-2', 74.4 C-3 C-3', 32.3 C-4 C-4', 41.9 C-5 C-5', 27.0 C-6 C-6', 26.6 C-7 C-7', 35.8 C-8 C-8', 40.6 C-9 C-9', 34.7 C-10 C-10', 20.6 C-11 C-11', 39.4 C-12 C-12', 42.8 C-13 C-13', 56.2 C-14 C-14', 24.2 C-15 C-15', 27.2 C-16 C-16', 55.9 C-17 C-17', 12.4 C-18 C-18', 23.3 C-19 C-19', 28.2 C-20 C-20', 21.3 C-21 C-21', 96.5 C-22 C-22', 80.9 C-23 C-23', 123.2 C-1'', 131.1 C-2'', 21.5 2xCH<sub>3</sub> acetilo, 170.6 2xC = O acetilo.

**1,4-di(3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -col-22-in-23-il) benceno (16e):** El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (15 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/acetona 6/1, para producir 230 mg (0.22

mmol, 88 %) del dímero esteroideal. Pf. 132.1-133.5 °C (de Acetona/Hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.23 (s, 4H, H-2''), 5.06 (t, *J* = 3.1 Hz, 2H, H-12, H-12'), 4.91 (p, *J* = 4.7, 3.9 Hz, 2H, H-7, H-7'), 4.57 (tt, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 2H, H-3, H-3'), 2.69 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-20, H-20'), 2.14 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub> acetilo), 2.07 (s, 6H, 3xCH<sub>3</sub> acetilo), 2.04 (s, 6H, 3xCH<sub>3</sub> acetilo), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-21, H-21'), 0.91 (s, 6H, H-19, H-19'), 0.81 (s, 6H, H-18, H-18'). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 34.7 C-1 C-1', 26.8 C-2 C-2', 74.0 C-3 C-3', 34.7 C-4 C-4', 40.9 C-5 C-5', 31.2 C-6 C-6', 70.6 C-7 C-7', 37.7 C-8 C-8', 29.2 C-9 C-9', 34.4 C-10 C-10', 25.6 C-11 C-11', 74.1 C-12 C-12', 425.4 C-13 C-13', 42.9 C-14 C-14', 22.8 C-15 C-15', 25.6 C-16 C-16', 47.4 C-17 C-17', 12.8 C-18 C-18', 22.4 C-19 C-19', 27.3 C-20 C-20', 20.1 C-21 C-21', 95.6 C-22 C-22', 81.5 C-23 C-23', 123.1 C-1'', 131.1 C-2'' 21.3, 21.4, 21.5, 2xCH<sub>3</sub> acetilo, 170.3, 170.5, 170.5 2xC = O acetilo.

### Síntesis de núcleo poliaromático.

**1,3,5-tris(4-iodofenil) benceno (17):** A una disolución de 4-Iodoacetofenona (200 mg, 0,08 mmol) en Etanol absoluto (3 mL) a 0 °C, se adicionó gota a gota SiCl<sub>4</sub> (0,6 ml, 5,24 mmol); la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla oscura se vertió en H<sub>2</sub>O helada (20 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se evaporó. El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (5 g) que se eluyó con Hexano, para producir 122.2 mg (0.18 mmol, 74 %) el núcleo poliaromático. Pf. 262.3-263.9 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.80 (d, 6H, H-2'), 7.68 (s, 3H, H-6'), 7.39 (d, 6H, H-3'). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 93.6 C-1, 138.0 C-2, 129.1 C-3, 140.2 C-4, 141.6 C-5, 124.9 C-6. EMAR (APCI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>I<sub>3</sub> 684.8341; encontrado 684.8381.

### Síntesis de trímero esteroideal por triple acoplamiento de Sonogashira.

**Procedimiento general de triple Sonogashira:** A una disolución de **17** (70.3 mg, 0.103 mmol, 1 eq) y Alquino esteroideal **15a**, **15e** (0.411 mmol, 4 eq) en THF (3 mL), se adiciona trietilamina (1.6 mL, 18 eq respecto al alquino); la mezcla de reacción se sometió a sonicación y se purgó tres veces con vacío-Ar. Posteriormente se adicionó [Pd(P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (5.9 mg, 0.00513 mmol, 4.95 % mol respecto al diiodado) y CuI (7.8 mg 0.041 mmol, 9.96 % mol respecto al alquino); la mezcla de reacción se sometió a sonicación y se purgó tres veces con vacío-Ar y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se adicionó AcOEt y la mezcla de reacción se filtró a través de sílica gel, se eluyó con AcOEt y se evaporó.

**1,3,5-tris(4-(3 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -col-22-in-23-il)fenil)benceno (14a):** El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (5 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2/1, para producir 143.4 mg (0.101 mmol, 98 %) del trímero esteroideal. Pf. 171.1-172.6 °C (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.72 (s, 3H, H-6'''), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H, H-3'''), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 6H, H-2'''), 2.72 (p, *J* = 7.0 Hz, 3H, 3x H-20, H-20', H-20''), 2.04 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub> acetilo), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 9H, H-21, H-21', H-21''), 0.95 (s, 9H, H-19, H-19', H-19''), 0.75 (s, 8H, H-18, H-18', H-18''). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 35.1 C-1 C-1' C-1'', 26.4 C-2 C-2' C-2'', 74.3 C-3 C-3' C-3'', 32.3 C-4 C-4' C-4'', 41.9 C-5 C-5' C-5'', 27.0 C-6 C-6' C-6'', 26.6 C-7 C-7' C-7'', 35.8 C-8 C-8' C-8'', 40.6 C-9 C-9' C-9'', 34.7 C-10 C-10' C-10'', 20.7 C-11 C-11' C-11'', 39.4 C-12 C-12' C-12'', 42.8 C-13 C-13' C-13'', 56.2 C-14 C-14' C-14'', 24.2 C-15 C-15' C-15'', 27.2 C-16 C-16' C-16'', 56.0 C-17 C-17' C-17'', 12.5 C-18 C-18' C-18'', 23.3 C-19 C-19' C-19'', 28.1 C-20 C-20' C-20'', 21.3 C-21 C-21' C-21'', 96.1 C-22 C-22' C-22'', 80.9 C-23 C-23' C-23'', 123.7 C-1''', 131.9 C-2''', 127.0 C-3''', 139.8 C-4''', 141.8 C-5''', 124.9 C-6''', 21.6 3xCH<sub>3</sub> acetilo, 170.6 3xC = O acetilo.

**1,3,5-tris(4-(3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -acetoxi-5 $\beta$ -col-22-in-23-il)fenil)benceno (14a):** El residuo producido se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (10 g) que se eluyó con una mezcla de Hexano/ acetona 3/1, para producir 178.3 mg (0.101 mmol, 98 %) del trímero esteroideal. Pf. 180.7-182.3 °C (de acetona/ Hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.71 (s, 1H, H-6'''), 7.61 – 7.56 (m, 6H, H-3'''), 7.48 – 7.43 (m, 6H, H-2'''), 5.12 – 5.06 (m, 3H, H-12, H-12', H-12''), 4.94 (q, *J* = 3.0 Hz, 3H, H-7, H-7', H-7''), 4.59 (tt, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 3H, H-3, H-3', H-3''), 2.74 (p, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-20, H-20', H-20''), 2.17 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub> acetilo), 2.09 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub> acetilo), 2.05 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub> acetilo), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 9H, H-21, H-21', H-21''), 0.93 (s, 9H, H-19, H-19', H-19''), 0.85 (s, 9H, H-18, H-18', H-18''). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 34.7 C-1 C-1' C-1'', 26.8 C-2 C-2' C-2'', 74.1 C-3 C-3' C-3'', 34.7 C-4 C-4' C-4'', 40.9 C-5 C-5' C-5'', 31.2 C-6 C-6' C-6'', 70.7 C-7 C-7' C-7'', 37.7 C-8 C-8' C-8'', 29.2 C-9 C-9' C-9'', 34.4 C-10 C-10' C-10'', 25.5 C-11 C-11' C-11'', 74.1 C-12 C-12' C-12'', 45.5 C-13 C-13' C-13'', 42.9 C-14 C-14' C-14'', 22.9 C-15 C-15' C-15'', 25.7 C-16 C-16' C-16'', 47.5 C-17 C-17' C-17'', 12.9 C-18 C-18' C-18'', 22.5 C-19 C-19' C-19'', 27.2 C-20 C-20' C-20'', 21.2 C-21 C-21' C-21'', 95.2 C-22 C-22' C-22'', 81.5 C-23 C-23' C-23'', 123.5 C-1''', 131.8 C-2''', 127.0 C-3''', 139.9 C-4''', 141.8 C-5''', 124.9 C-6''', 21.4, 21.6, 21.5 3xCH<sub>3</sub> acetilo, 170.3, 170.5. 170.3 3xC = O acetilo.

### Discusión de resultados.

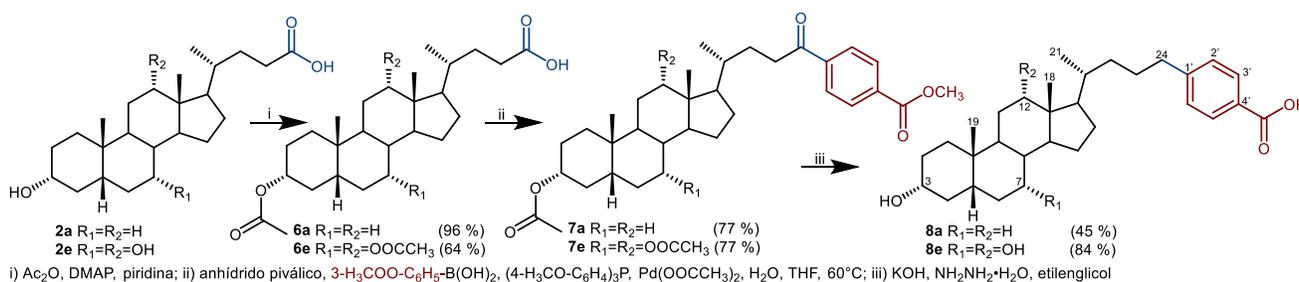
Al conocer que las propiedades surfactantes de los **AB** son afectadas por la modificación de su cadena lateral, se empleó el compuesto más hidrofóbico (**2a**) y el menos hidrofóbico (**2e**) derivados de los **AB**; modificando su cadena lateral por reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, para obtener los monómeros, dímeros y trímeros correspondientes,

buscando caracterizarlos en estado sólido por difracción de rayos X para describir las interacciones supramoleculares anteriormente mencionadas (Antecedentes) que podrían estar presentes.

### AB de cadena lateral modificada.

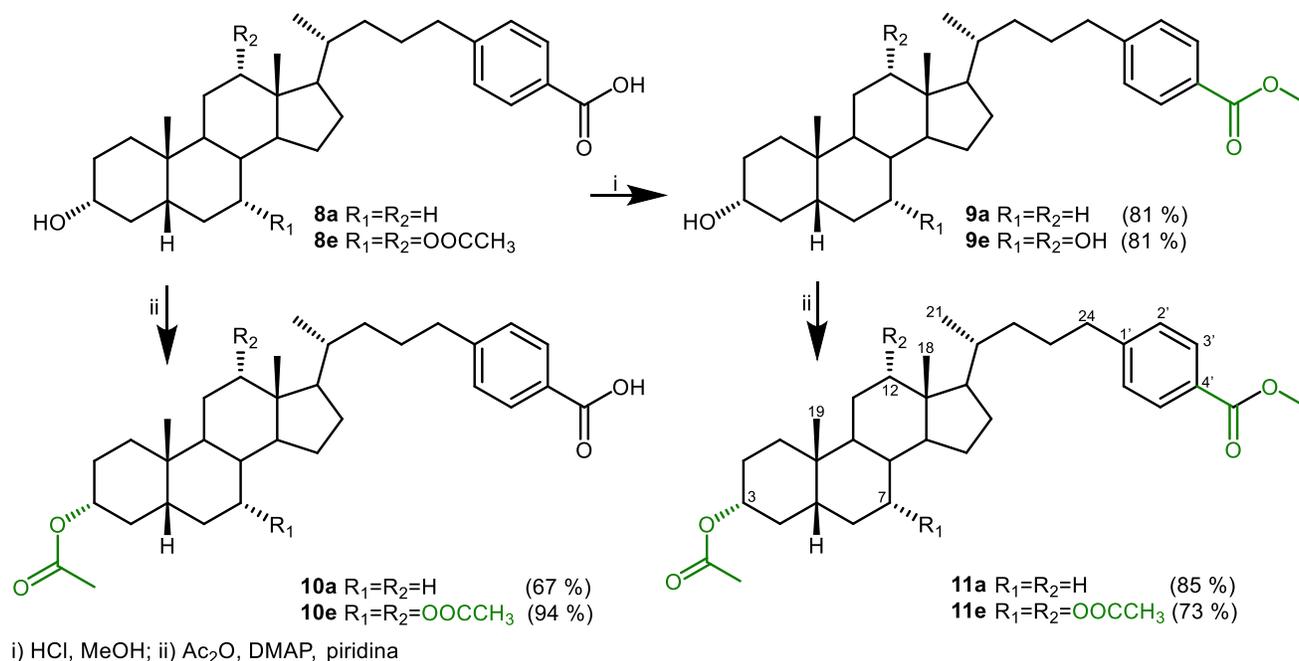
Nuestro grupo de trabajo desarrolló una metodología para obtener esteroides con la agrupación 24-fenil-24-oxo que produjeron estructuras cristalinas.<sup>11</sup> Basados en estos resultados se obtuvieron **AB** cristalinos con cadenas laterales modificadas.<sup>43</sup> El estudio de los sistemas cristalinos reveló interacciones direccionales en estos compuestos que rigen el empaquetamiento cristalino.<sup>12</sup>

Para la obtención de los compuestos **8a** y **8e**, se siguió la metodología de tres pasos descrita en el Esquema 1. La diferencia encontrada entre los rendimientos de **8a** y **8e**, se debe a que la poca solubilidad de **8a**, dificulta los procedimientos experimentales. Para el uso de la metodología de Gooßen para la obtención de las fenilcetonas **7a** y **7e**, fue necesario la acetilación de los grupos hidroxilos de **2a** y **2e**, para evitar cualquier interferencia con el anhídrido pivalóico. Los rendimientos en términos generales fueron de regulares a buenos.



### Esquema 1. Metodología para obtención de ácidos biliares de cadena modificada.

Para un estudio más completo de los **AB** con cadenas laterales modificadas, se desarrolló una metodología para la obtención de derivados de los compuestos **8a** y **8e**, diseñados para efectuar ensayos de cristalización y estudios de las interacciones intermoleculares que se pueden presentar y el empaquetamiento que pueden tomar. De esta forma se siguió la metodología descrita en el Esquema 2, obteniendo en términos generales rendimientos de regulares a buenos.



### Esquema 2. Protección estratégica de grupos funcionales.

Todos los compuestos intermedios fueron identificados mediante técnicas de RMN mono- y bidimensionales, que incluyeron <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, HSQC, HMBC, COSY y NOESY. Las Tablas 2 y 3 muestran señales de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C selectas de los compuestos obtenidos.

**Tabla 2.** Señales representativas de RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm).

	6a	6e	7a	7e	8a	8e	9a	9e	10a	10e	11a	11e
H-3	4.71 ddd	4.57 tt	4.71 tt	4.56 ddd	3.35 m	3.18 dt	3.63 m	3.42 tt		4.58 q	4.72 tt	4.56 tt
H-7	-	4.90 m	-	4.91- 4.88 m	-	3.60 d	-	3.89 s		4.97 q	-	4.89 q
H-12	-	5.08 m	-	5.12- 5.07 m	-	3.77 m	-	3.95 d		5.09 d	-	5.07 t
H-18	0.64 s	0.72 s	0.64 s	0.73 s	0.60 s	0.57 s	0.63 s	0.66 s		0.71 s	0.63 s	0.71 s
H-19	0.92 s	0.91 s	0.92 s	0.91 s	0.86 s	0.79 s	0.91 s	0.87 s		0.90 s	0.92 s	0.90 s
H-21	0.92 d	0.82 d	0.97 d	0.87 d	0.88 d	0.93 d	0.90 d	0.97 d		0.80 d	0.90 d	0.80 d
H-24a,b	-	-	-	-	2.69- 2.53 m	2.63 ddd, 2.55 td	2.70- 2.53 m	2.61 m		2.65-2.55 m	2.70- 2.53 m	2.64 ddd, 2.56 ddd
H-2'	-	-	8.11 d	8.10 d	7.30 d	7.22 ppm (d)	7.24 d	7.23 d		7.26 d	7.24 d	7.22 d
H-3'	-	-	7.99 d	7.97 d	7.85 d	7.93 ppm (d)	7.94 d	7.94 d		8.01 d	7.95 d	7.93 dd
CH <sub>3</sub> acetilo	2.02 s	2.13 s, 2.08 s, 2.04 s	2.02 d	2.07 s	-	3.89 ppm (s)	-	-		2.12 s, 2.04 s, 2.07 s.	2.03 s	2.07 s, 2.03 s, 2.11 s
COOCH <sub>3</sub>	-	-	3.94 s	3.94 s	-	-	3.90 s	3.82 q		-	3.90 s	3.89 s

**Tabla 3.** Señales representativas de RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm).

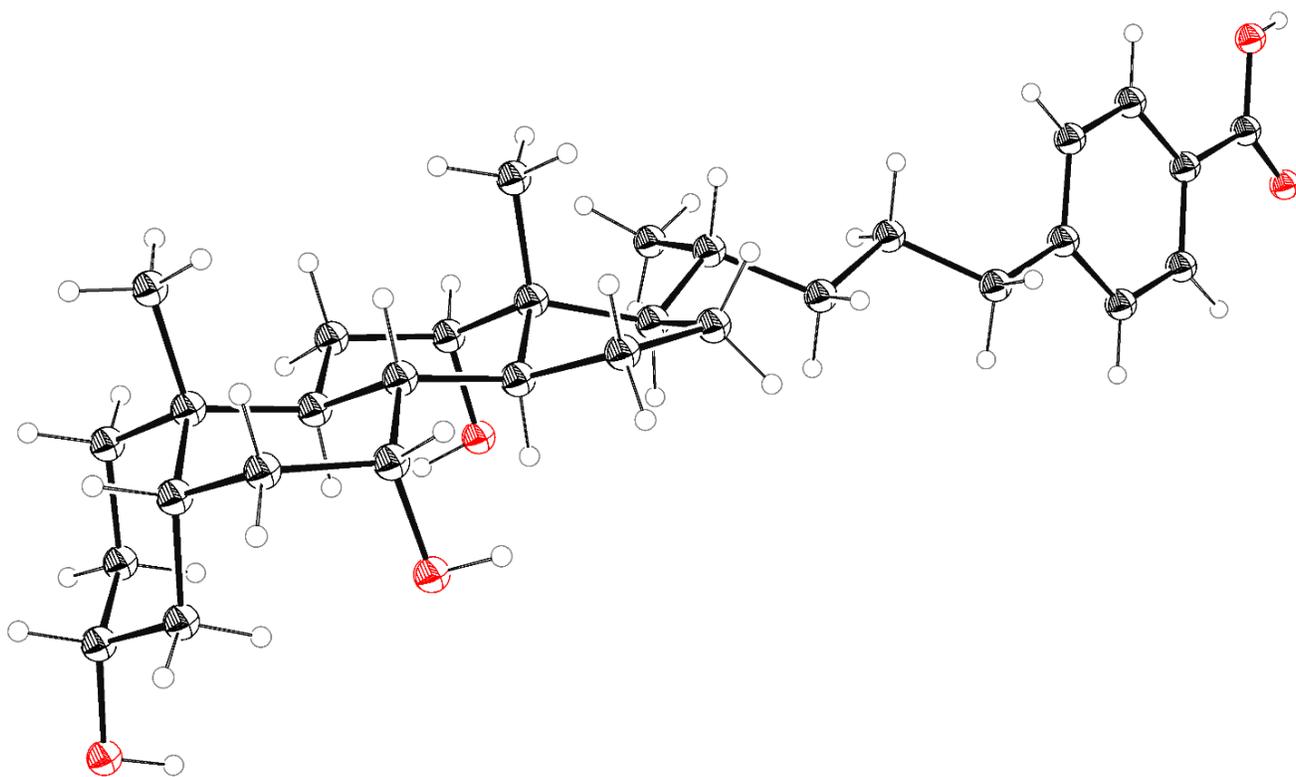
	6a	6e	7a	7e	8a	8e	9a	9e	10a	10e	11a	11e
C-3	74.4	74.1	74.4	74.0	69.8	70.5	71.8	71.9		74.1	74.4	74.0
C-7	26.6	70.7	26.6	70.7	26.1	66.3	-	68.5		70.8	-	70.66
C-12	40.5	75.5	40.1	75.4	39.7	71.0	-	73.1		75.5	-	75.4
C-18	12.1	12.3	12.0	12.3	11.8	12.3	12.0	12.5		12.2	12.1	12.2
C-19	23.4	22.6	23.3	22.6	22.3	22.6	23.4	22.5		22.5	23.3	22.5
C-21	18.2	17.5	18.5	17.8	18.5	17.3	18.6	17.7		17.8	18.6	17.8
C-24	180.4	179.4	200.4	200.1	35.6	35.6	36.4	36.4		36.4	36.4	36.3
C-1'	-	-	133.6	133.7	128.3	128.4	127.58	127.6		126.8	127.6	127.7
C-2'	-	-	127.9	127.9	128.4	128.4	128.36	128.4		128.5	128.3	128.3
C-3'	-	-	129.8	129.8	129.3	129.3	129.6	129.6		130.2	129.6	129.5
C-4'	-	-	140.3	140.2	147.7	147.8	148.5	148.5		149.2	148.5	148.3
C = O acetilo	170.7	170.4, 170.5, 170.6	170.6	170.3, 170.5, 170.5	-	-	-	-		170.5, 170.6, 170.6	170.6	170.5, 170.5, 170.3
CH <sub>3</sub> acetilo	21.5	21.4, 21.5, 21.6	21.5	21.4 21.5, 21.6	-	-	-	-		21.4, 21.5, 21.6	21.5	21.4, 21.4, 21.6
COOCH <sub>3</sub>	-	-	166.3	166.2	167.3	167.3	167.2	167.2		171.5	167.21	167.1
COOCH <sub>3</sub>	-	-	52.4	52.4	-	-	51.9	51.9		-	51.9	51.9

Tras la obtención y caracterización completa de los compuestos **8a**, **8e**, **9a**, **9e**, **10a**, **10e**, **11a** y **11e**, estos se recrystalizaron por evaporación lenta de disolventes. Los compuestos **8a**, **9a**, **10a**, y **11a** derivados del ácido litocólico **2a**, presentaron poca solubilidad y no se produjeron cristales adecuados para estudio de DRX. Sin embargo, se obtuvieron tres monocristales óptimos de los compuestos **8e**, **9e**, y **11e** derivados del ácido cólico **2e**.

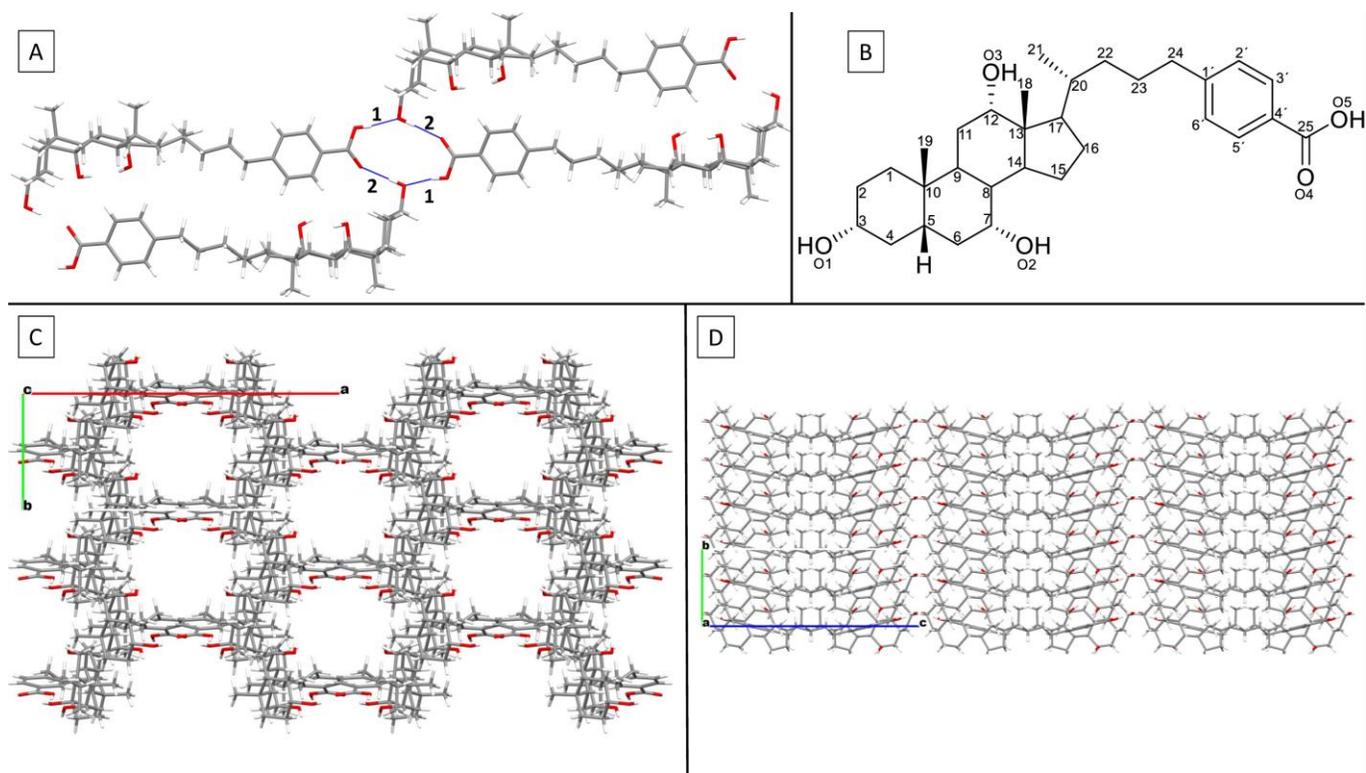
## Análisis de las interacciones supramoleculares presentes en **8e**, **9e** y **11e**.

### Compuesto **8e**.

Un monocristal de **8e** fue obtenido por evaporación lenta de un sistema de disolventes CH<sub>3</sub>OH/AcOEt. La proyección Ortep en la figura 8 con elipsoides dibujadas con probabilidad de 30% permitió la confirmación de la estructura esperada. Se siguió la numeración de la figura 9B para la descripción de las interacciones utilizando el programa Mercury. Las interacciones supramoleculares en la figura 9A, se describen como un anillo de enlaces de hidrógeno R<sub>4</sub><sup>4</sup>(12), un enlace hidrógeno fuerte, donde el grupo hidroxilo en C-3 es donador de hidrógeno, y el oxígeno del carbonilo presente en el ácido carboxílico del fragmento aromático actúa como aceptor; una segunda interacción es otro enlace hidrógeno fuerte donde el hidroxilo del ácido carboxílico del fragmento aromático actúa como donador de hidrógenos y el oxígeno del grupo hidroxilo de C-3 actúa como donador, estas interacciones son descritas en la Tabla 4. Podemos describir que el compuesto **8e** muestra cavidades vacías dentro empaquetamiento desde el plano de los ejes b y a (figura 9C), y que al aumentar el número de moléculas sobre el eje b (figura 9D) mantiene vacías esas cavidades sin obstruir con moléculas en la siguiente capa.



**Figura 8.** Proyección ORTEP con elipsoides dibujadas con una probabilidad de 30%. (Datos cristalinos y refinamiento en tabla 8).



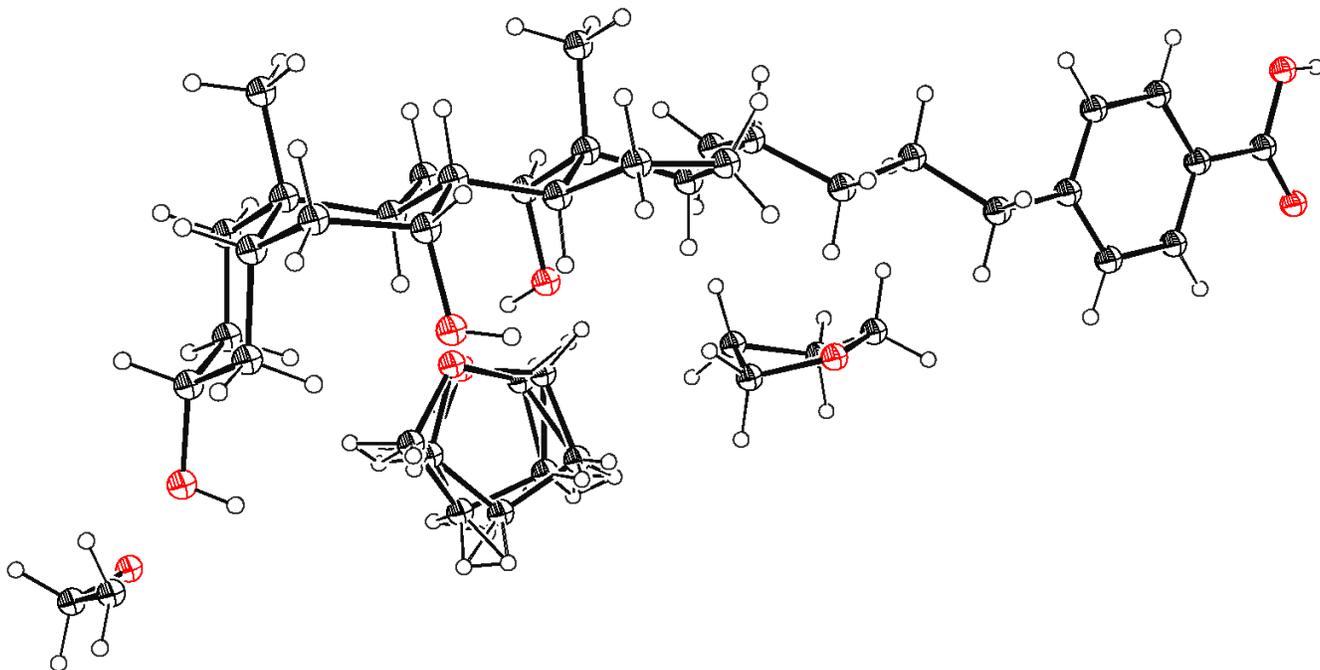
**Figura 9.** A) Interacciones numeradas. B) Numeración de estructura. C) Empaquetamiento desde los ejes b y a. D) Empaquetamiento desde los ejes b y c.

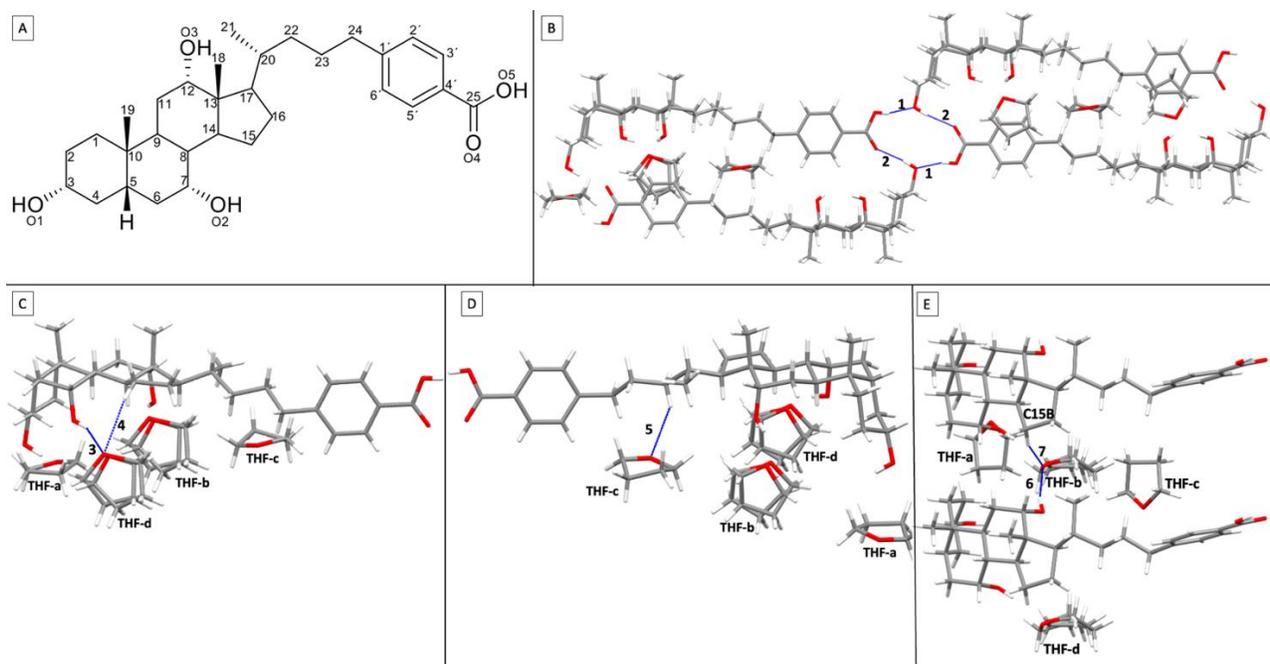
**Tabla 4.** Descripción de interacciones.

#	Enlace de Hidrógeno	D···H (Å)	D···A (Å)	<XHA (deg)
1	O(5)—H···O(1)	1.70	2.550(4)	167
2	O(1)—H···O(4)	1.85	2.724(4)	169

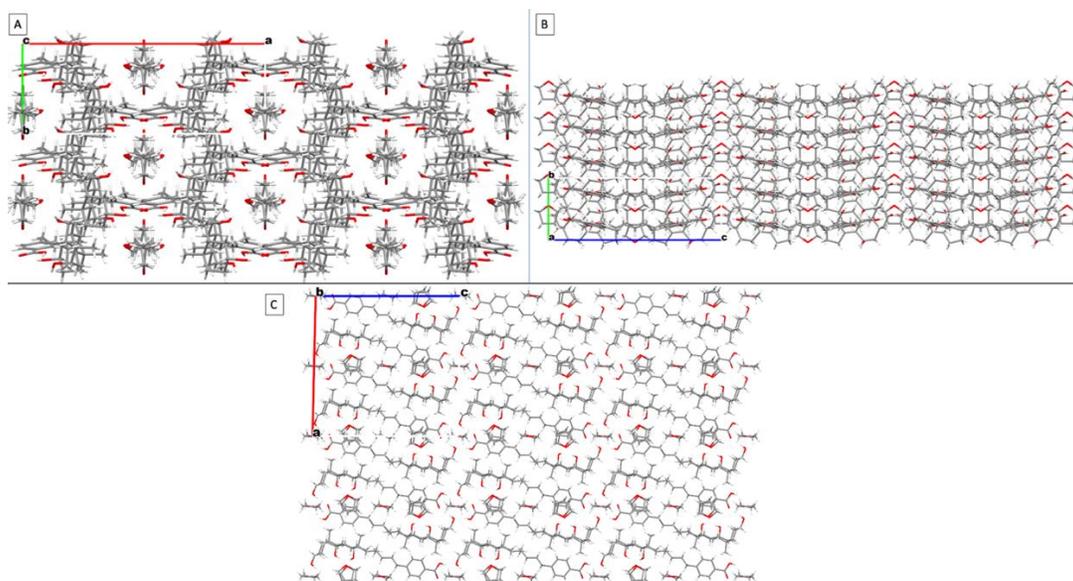
**Solvato 8e(THF).**

Un segundo monocristal de **8e** fue obtenido por evaporación lenta de THF obteniendo un **solvato**. La proyección Ortep en la figura 10 con elipsoides dibujadas con probabilidad de 30% permitió la confirmación de la estructura esperada. Se siguió la numeración de la figura 10A para la descripción de las interacciones utilizando el programa Mercury. Las interacciones supramoleculares en la figura 11B, se describen como un anillo de enlaces de hidrógeno  $R_4^4(12)$ , un enlace hidrogeno fuerte, muy similar a las interacciones descritas anteriormente, la interacción **1** podemos decir que es el mismo tipo de interacción presente en este solvato y en **8e**, ya que por la desviación estándar el parámetro D···A ambos se encuentra alrededor de 2.546 Å, por otro lado la interacción 2 si es tiene una mayor fuerza en este **solvato** (estas interacciones son descritas en la Tabla 5). En las figuras 11B a 11E se muestran graficando 5 enlaces de hidrógeno distintos, de fuerza moderada que existen entre el esteroide con 4 moléculas distintas de THF, donde la molécula THF-b conecta con una segunda molécula de esteroide (Figura 11E interacción 7). Podemos describir que el **solvato 8e** muestra cavidades con THF dentro del empaquetamiento desde el plano de los ejes b y a (figura 12A), y que al aumentar el número de moléculas sobre el eje b (figura 12B) y sobre el eje c (figura 12c) se mantienen estas cavidades con THF sin obstruir con moléculas esteroidales en la siguiente capa.

**Figura 10.** Proyección ORTEP con elipsoides dibujadas con una probabilidad de 30%. (Datos cristalinos y refinamiento en tabla 8).



**Figura 11.** A) Númeración de estructura B-E) Interacciones intramoleculares.



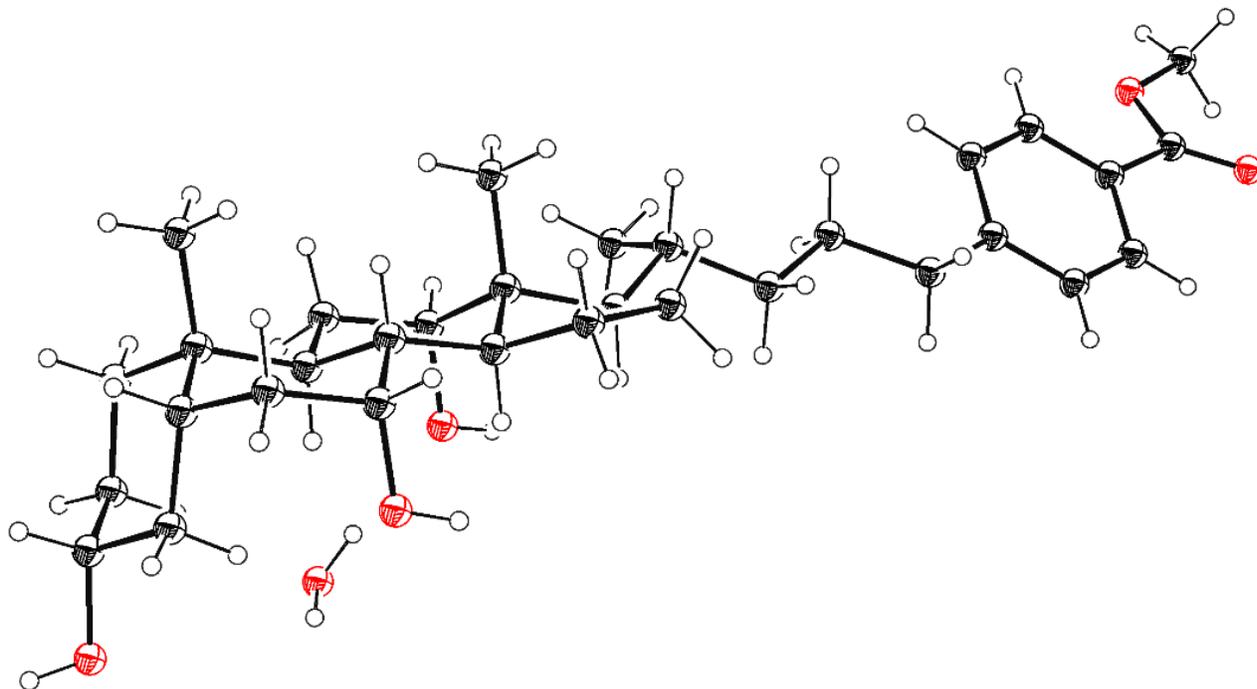
**Figura 12.** A) Plano desde los ejes b y a. B) Plano desde los ejes b y c. C) Plano desde los ejes a y c.

**Tabla 5.** Descripción de interacciones.

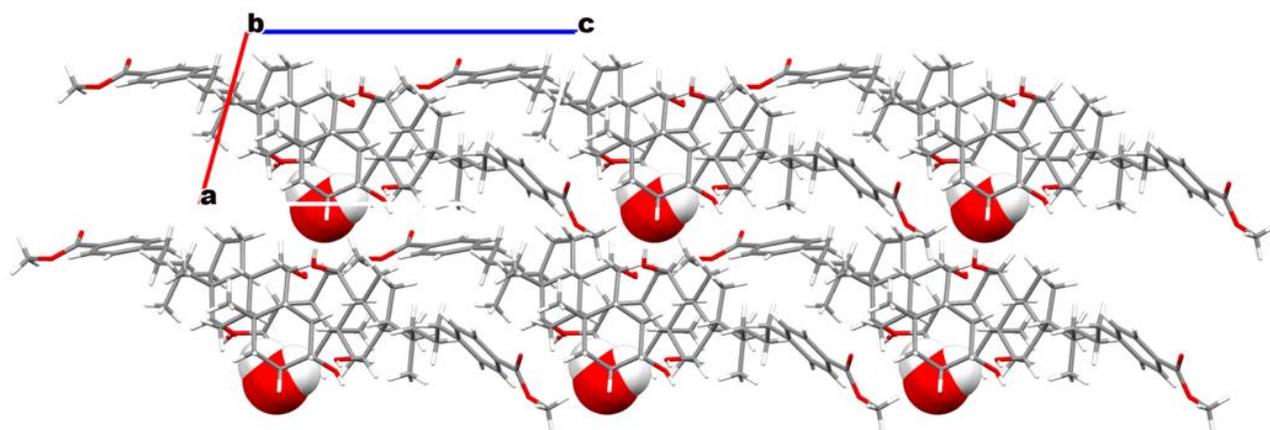
#	Enlace de Hidrógeno	D···H (Å)	D···A (Å)	<XHA (deg)
1	O(5)—H···O(1)	1.725	2.543(3)	164
2	O(1)—H···O(4)	1.928	2.755(3)	168
3	O(2)—H···O(THF-d)	2.00	2.80(1)	158
4	C(15)—H···O(THF-d)	2.68	3.58(1)	151
5	C(22)—H···O(THF-c)	2.68	3.473(3)	137
6	O(3)—H···O(THF-b)	1.96	2.78(1)	164
7	C(15B)—H···O(THF-b)	2.68	3.58(1)	151

### Compuesto 9e.

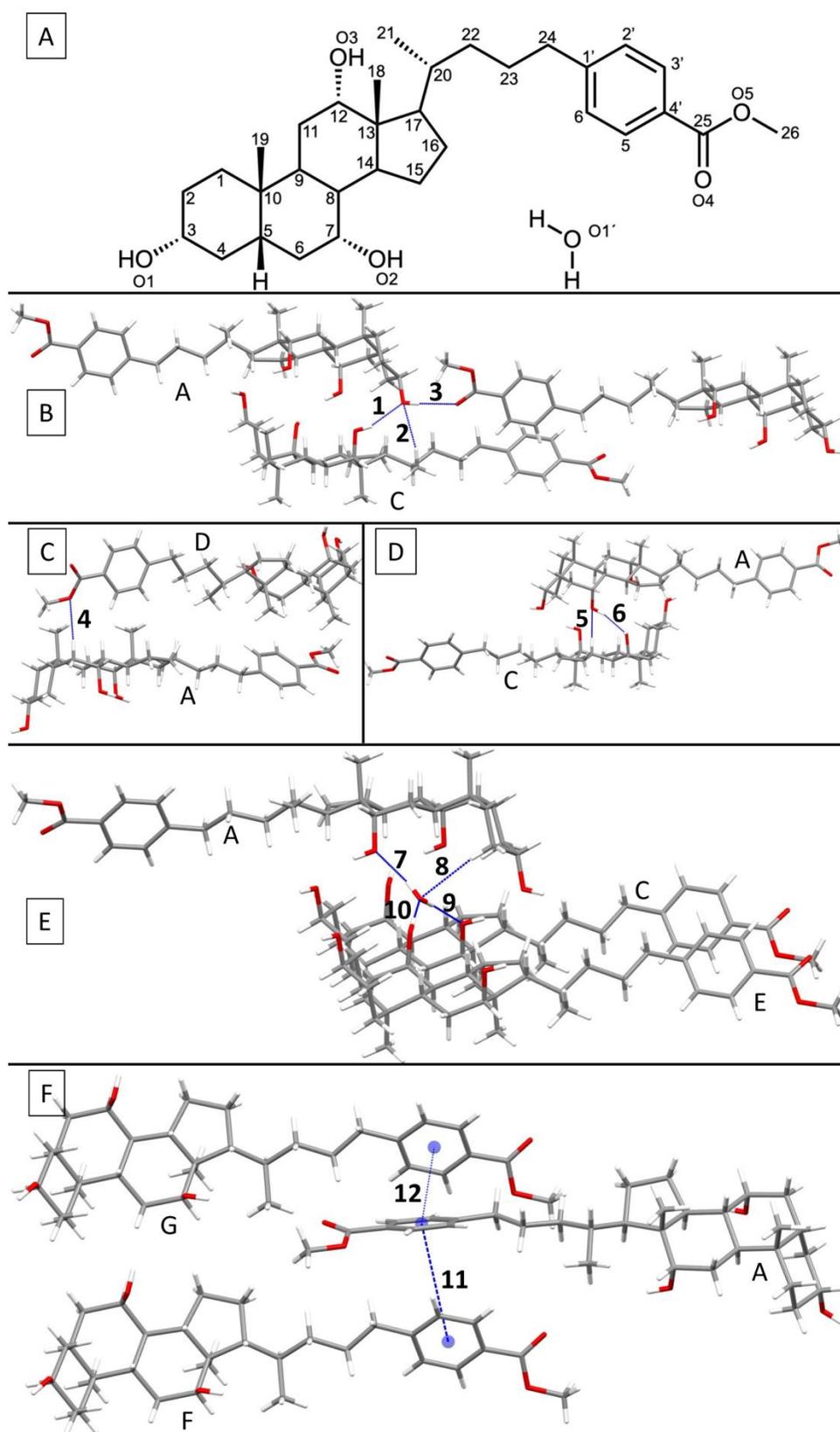
El monocristal de **9e** fue obtenido de cristalización por evaporación lenta de CH<sub>3</sub>OH. La proyección Ortep en la figura 13 con elipsoides dibujadas al 30% de probabilidad confirmo la estructura del compuesto **9e**. El empaquetamiento produjo canales que alojan moléculas de H<sub>2</sub>O (Figura 14) por la multiples interacción de los grupos hidroxilos libres presentes en las posiciones 3,7 y 12 del esteroide. Es hidroxilos libre permiten la interacción de una molecula esteroideal con otras vecinas, como los son las interacciones **1** a **6** (figura 15A a 15D), sin embargo las moléculas agua presentes funciona tambien como puentes para interconectarlas como las interacciones **7** a **10** (figura 15E), Estas interacciones permitieron la existencia de 2 interacciones  $\pi$ - $\pi$  cara-borde en las cadenas laterales de 3 moléculas esteroidales disntintas (Figura 15F). Todas las interacciones descritas se encuentran en la tabla 6.



**Figura 13.** Proyección ORTEP con elipsoides dibujadas con una probabilidad de 30%. (Datos cristalinos y refinamiento en tabla 8).



**Figura 14.** Empaquetamiento desde los ejes a y c.



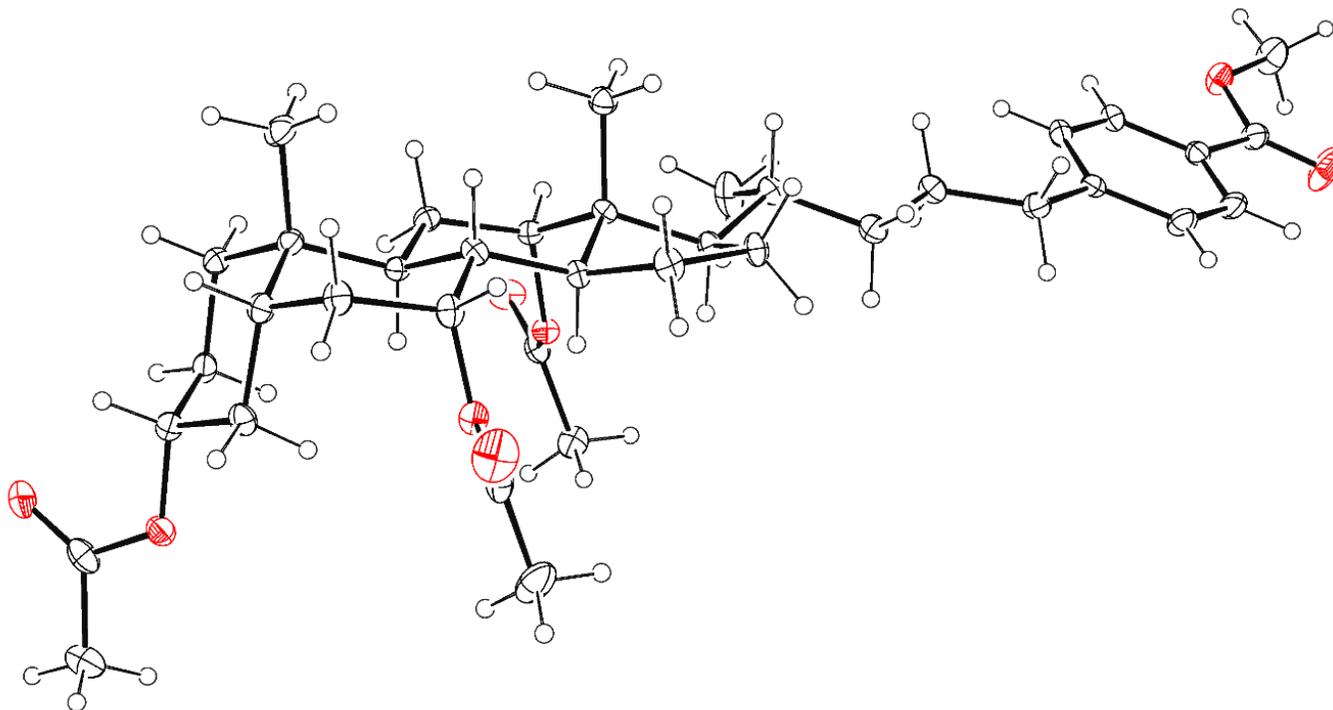
**Figura 15.** A) Númeración de estructura B-F) Interacciones intermoleculares.

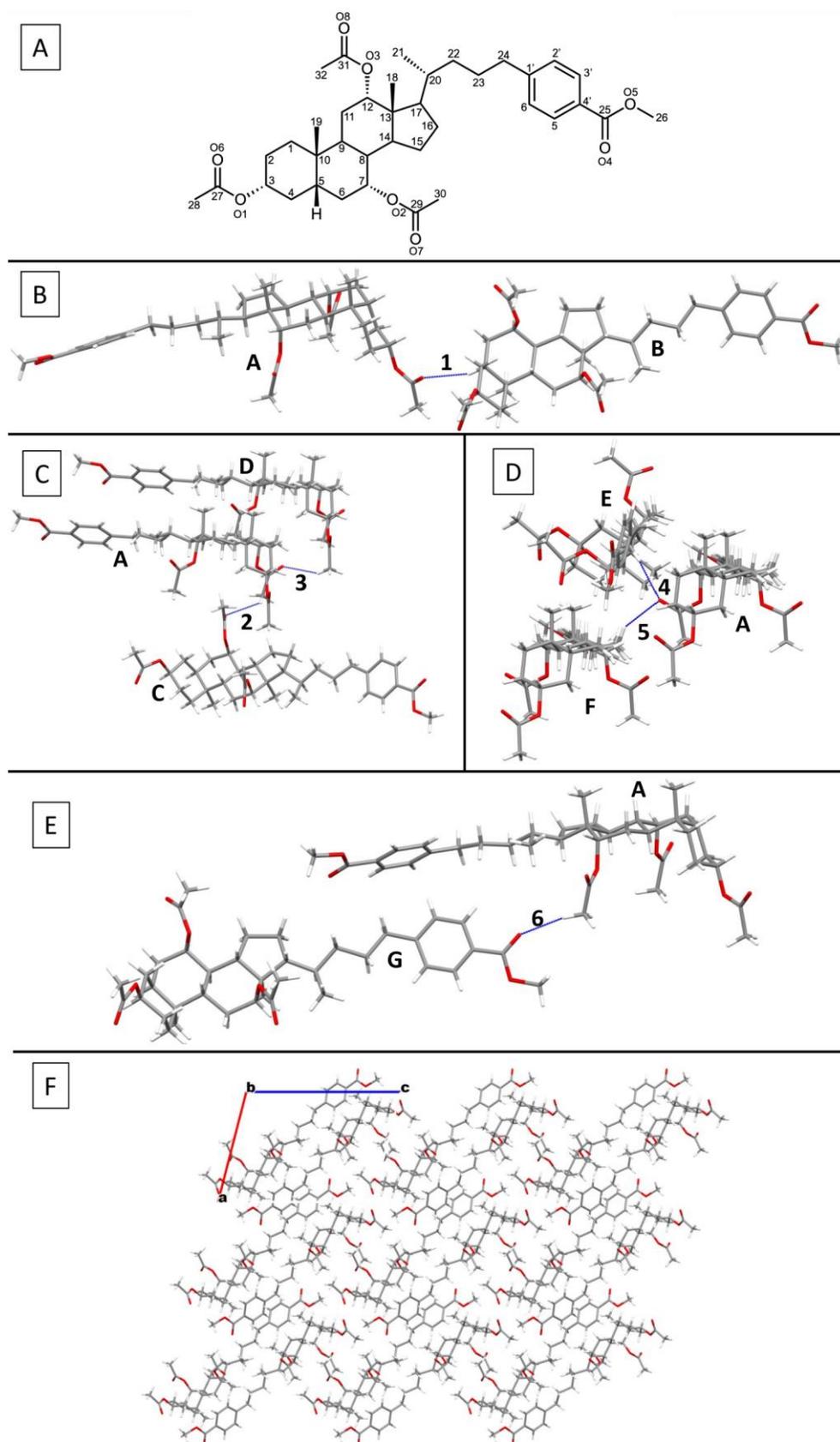
**Tabla 6.** Descripción de interacciones.

#	Enlace de Hidrógeno	D···H (Å)	D···A (Å)	<XHA (deg)
1	O(3C)—H···O(1A)	2.091	2.892(5)	159
2	C(21C)—H···O(1A)	2.534	3.451(5)	156
3	O(1A)—H···O(4B)	2.109	2.929(6)	165
4	C(6A)—H···O(5D)	2.508	3.491(5)	172
5	C(14C)—H···O(1A)	2.454	3.332(4)	146
6	O(2A)—H···O(2C)	2.079	2.881(4)	160
7	O(1')—H···O(3A)	1.941	2.785(4)	169
8	C(2A)—H···O(1')	2.679	3.646(7)	166
9	O(1')—H···O(3C)	2.004	2.859(5)	171
10	O(2E)—H···O(1')	1.904	2.736(5)	171
	$\pi$ - $\pi$ Cara-Borde	Centroide-centroide (Å)	-	-
11		4.674	-	-
12		4.565		

**Compuesto 11e.**

El monocristal de **11e** fue obtenido de cristalización por evaporación lenta de un sistema de disolventes CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La proyección Ortep en la figura 16 con elipsoides dibujadas al 30% de probabilidad confirmo la estructura del compuesto **11e**. El empaquetamiento producido por **11e** fue totalmente compacto (Figura 17F). Todos los enlaces hidrógeno son de fuerza débil, al ser de fuerza débil no tiene una dirección concreta por lo que podemos encontrar 6 diferentes enlaces hidrógeno que interconectan hasta 7 moléculas esteroidales distintas por la falta de direccionalidad. Todas las interacciones son reportadas en la tabla 7.

**Figura 16.** Proyección ORTEP con elipsoides dibujadas con una probabilidad de 30%. (Datos cristalinos y refinamiento en tabla 8).



**Figura 17.** A) Númeración de estructura. B-E) Interacciones supramoleculares. F) Empaquetamiento.

**Tabla 7.** Descripción de interacciones.

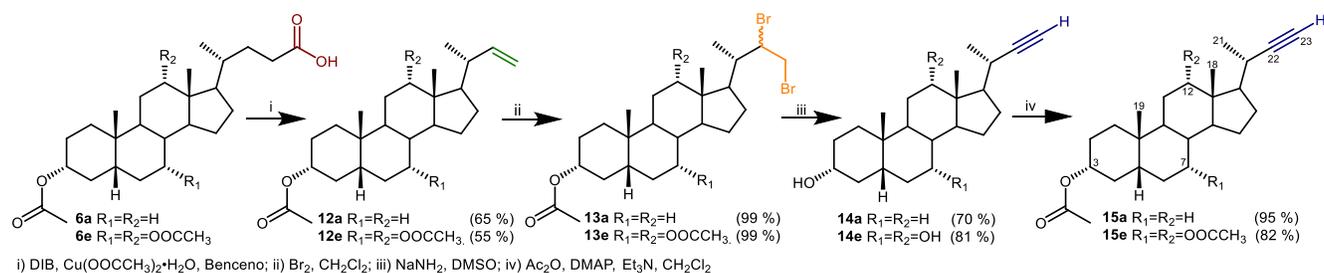
#	Enlace de Hidrógeno	D···H (Å)	D···A (Å)	<DHA (deg)
1	C(5B)—H···O(6A)	2.594	3.424(6)	140
2	C(30A)—H···O(7C)	2.652	3.232(7)	118
3	C(28D)—H···O(7A)	2.514	3.245(7)	131
4	C(23E)—H···O(8A)	2.463	3.432(4)	166
5	C(15F)—H···O(8)	2.574	3.279(5)	128
6	C(32A)—H···O(4G)	2.446	3.385(6)	161

**Table 8.** Datos cristalinos y refinamiento de estructuras.

Compuesto	8e	8e(THF)	9e	11e
Formula empírica	C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>74</sub> H <sub>116</sub> O <sub>13</sub>	C <sub>64</sub> H <sub>98</sub> O <sub>11</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>54</sub> O <sub>8</sub>
Peso Molecular (g/mol)	498.68	1213.66	1043.42	638.81
Temperatura	130(2) K	130(2) K	130(2) K	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å	1.54184 Å	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclinico	Monoclinico	Triclinico	Monoclinico
Grupo espacial	C <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>	P <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>
Dimensiones de celda unitaria	a = 20.8144(19) Å b = 7.6219(6) Å c = 21.4475(17) Å α = 90° β = 90.984(8)° γ = 90°	a = 20.8394(3) Å b = 7.73380(10) Å c = 21.5028(3) Å α = 90° β = 91.2790(10)° γ = 90°	a = 7.8932(8) Å b = 12.6753(14) Å c = 15.1017(10) Å α = 104.674(7)° β = 104.303(7)° γ = 92.377(9)°	a = 12.2138(16) Å b = 8.9896(10) Å c = 16.578(2) Å α = 90° β = 104.391(14)° γ = 90°
Volumen	3402.0(5) Å <sup>3</sup>	3464.69(8) Å <sup>3</sup>	1407.6(2) Å <sup>3</sup>	1763.1(4) Å <sup>3</sup>
Z	4	2	1	2
Densidad (calculada)	0.974 Mg/m <sup>3</sup>	1.163 Mg/m <sup>3</sup>	1.231 Mg/m <sup>3</sup>	1.203 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.064 mm <sup>-1</sup>	0.617 mm <sup>-1</sup>	0.082 mm <sup>-1</sup>	0.083 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1088	1328	570	692
Tamaño de cristal	0.570 x 0.220 x 0.210 mm <sup>3</sup>	0.580 x 0.370 x 0.160 mm <sup>3</sup>	0.430 x 0.340 x 0.140 mm <sup>3</sup>	0.480 x 0.080 x 0.060 mm <sup>3</sup>
Rango theta para recopilación de datos	3.413 to 29.370°	4.113 to 73.571°	1.671 to 26.304°	3.361 to 29.647°
Rango de índices	-20<=h<=28, -10<=k<=8, -27<=l<=28	-25<=h<=25, -8<=k<=9, -26<=l<=26	-9<=h<=7, -15<=k<=15, -18<=l<=18	-15<=h<=16, -10<=k<=12, -22<=l<=22
Reflexiones recopiladas	9967	31702	15901	12815
Reflexiones independientes	6437 [R(int) = 0.0256]	6438 [R(int) = 0.0155]	9103 [R(int) = 0.0334]	7192 [R(int) = 0.0548]
Complejidad a theta = 25.242°	98.5 %	100.0 %	99.9 %	99.6 %
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	6437 / 5 / 340	6738 / 11 / 389	9103 / 6 / 696	7192 / 1 / 422
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.078	1.119	1.090	1.152
Final R índices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0594, wR2 = 0.1711	R1 = 0.0539, wR2 = 0.1582	R1 = 0.0621, wR2 = 0.1692	R1 = 0.0572, wR2 = 0.1170
Índices R (Todos los datos)	R1 = 0.0732, wR2 = 0.1829	R1 = 0.0549, wR2 = 0.1591	R1 = 0.0666, wR2 = 0.1830	R1 = 0.0970, wR2 = 0.1347
Parámetro de estructura absoluta	0.6(7)	0.01(3)	-1.6(8)	-0.6(7)
Coefficiente de extinción	n/a	n/a	n/a	n/a
Mayor diferencia entre pico y agujero	0.349 y -0.219 e.Å <sup>-3</sup>	0.779 y -0.723 e.Å <sup>-3</sup>	0.505 y -0.328 e.Å <sup>-3</sup>	0.265 and -0.287 e.Å <sup>-3</sup>

## Preparación de materias primas para síntesis de dímeros y trímeros esteroidales.

Para la obtención de los alquinoles acetilados **15a** y **15e**, se siguió la metodología de 4 pasos del Esquema 3. Obteniendo rendimientos de buenos a regulares. Se usó la metodología reportada por Suarez,<sup>44</sup> sin embargo se obtuvo un rendimiento menor al reportado de **12a**; por las condiciones anhidras dentro del procedimiento experimental. Se optimizó la metodología de **12e**, obteniendo en un inicio un rendimiento 28 % hasta 55 %. Se acetiló nuevamente los grupos hidroxilos de C-3 (para **15a**), C-7 y C-12 (para **15e**), por el uso de la base fuerte NaNH<sub>2</sub>, base para la deshibromación, desprotege rápidamente los grupos protegidos previamente.



**Esquema 3.** Ruta sintética de alquino terminal en 22-23.

Todos los compuestos intermediarios fueron identificados mediante técnicas de RMN mono- y bidimensionales, que incluyeron <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, HSQC, HMBC, COSY y NOESY. Las tablas 9 y 10 muestran señales de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C selectas de los compuestos obtenidos.

**Tabla 9.** Señales representativas de RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm).

	12a	12e	13a	13e	14a	14e	15a	15e
H-3	4,71 tt	4.56 tt	4.71 tt	4.57 tt	4.71 tt	3.45 tt	4.71 tt	4,71 tt
H-7	-	4.89 m	-	4.90 q	-	3.85 q	-	-
H-12	-	5.08 t	-	5.07 m	-	3.85 q	-	-
H-18	0.67 s	0.74 s	0.71 s	0.79 s	0.66 s	0.70 s	0.66 s	0.67 s
H-19	0.93 s	0.91 s	0.93 s	0.91 s	0.92 s	0.89 s	0.92 s	0.93 s
H-21	1.02 d	0.91 d	0.93 d	0.82 dd	1.20 d	1.26 d	1.21 d	1.02 d
H-22	5.65 ddd	5.61 ddd	4.36 ddd	4.33 ddd	-	-	-	5.65 ddd
H-23	4.89 ddd, 4.81 dd	4.92-4.86 m	3.82 dd, 3.70 dd	3.80 dd, 3.67 dd	2.00 d	2.02 d	2.00 d	4.89 ddd, 4.81 dd
CH <sub>3</sub> acetilo	2.02 s	2.13 s, 2.06 s, 2.03 s	2.02 s	2.14 s, 2.09s, 2.03 s	-	-	2.02 s	2.02 s

**Tabla 10.** Señales representativas de RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm).

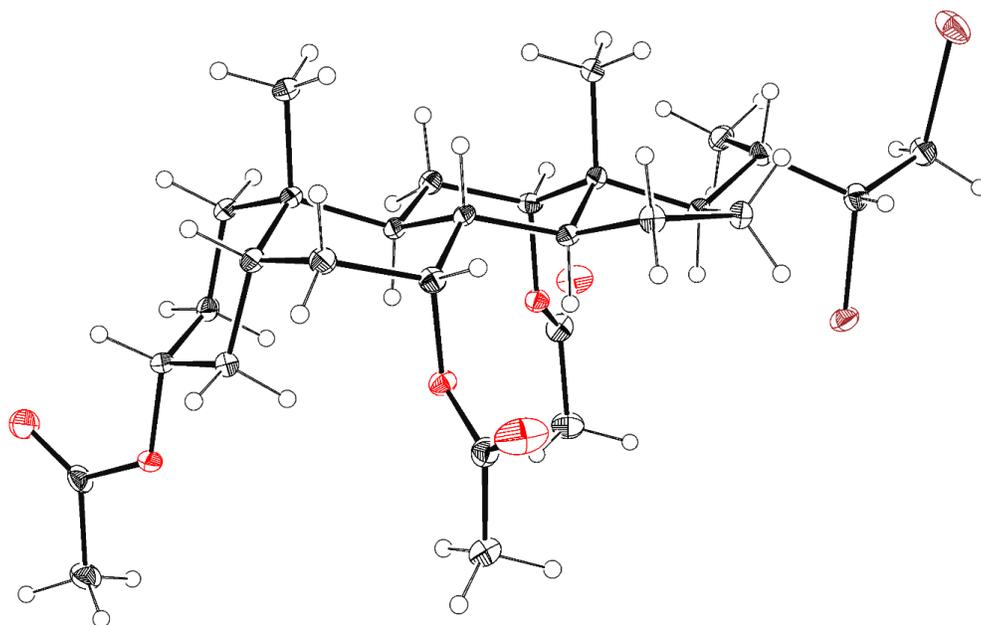
	12a	12e	13a	13e	14a	14e	15a	15e
C-3	74.37	74.1	74.3	74.0	71.8	71.9	74.3	74.0
C-7	-	70.7	26.6	70.6	26.4	68.4	26.6	70.6
C-12	-	75.2	40.1	75.1	39.4	72.3	39.4	74.1
C-18	12.2	12.4	12.6	12.6	12.3	12.8	11.3	12.7
C-19	23.3	22.5	23.3	22.5	23.4	22.4	23.3	22.5
C-21	20.1	19.5	12.7	11.8	21.33	20.7	21.3	21.1
C-22	145.2	144.3	60.2	60.0	89.4	89.2	89.3	88.4
C-23	111.5	112.1	33.7	33.3	68.4	68.7	68.4	69.22
C=O acetilo	170.6	170.4, 170.5, 170.5	170.6	170.3, 170.5, 170.6	-	-	170.6	170.5, 170.3, 170.4
CH <sub>3</sub> acetilo	21.4	21.4, 21.5, 21.6	21.4	21.4, 21.4, 21.6	-	-	21.4	21.3, 21.5, 21.4

Tras la obtención y caracterización de **12a**, **12e**, **13a**, **13e**, **14a**, **14e**, **15a** y **15e**, estos se recrystalizaron por evaporación lenta de disolventes. Obteniendo dos monocristales óptimos de los compuestos **13e** y **15a**.

## Análisis de interacciones supramoleculares de 13e y 15a.

### Compuesto 13e

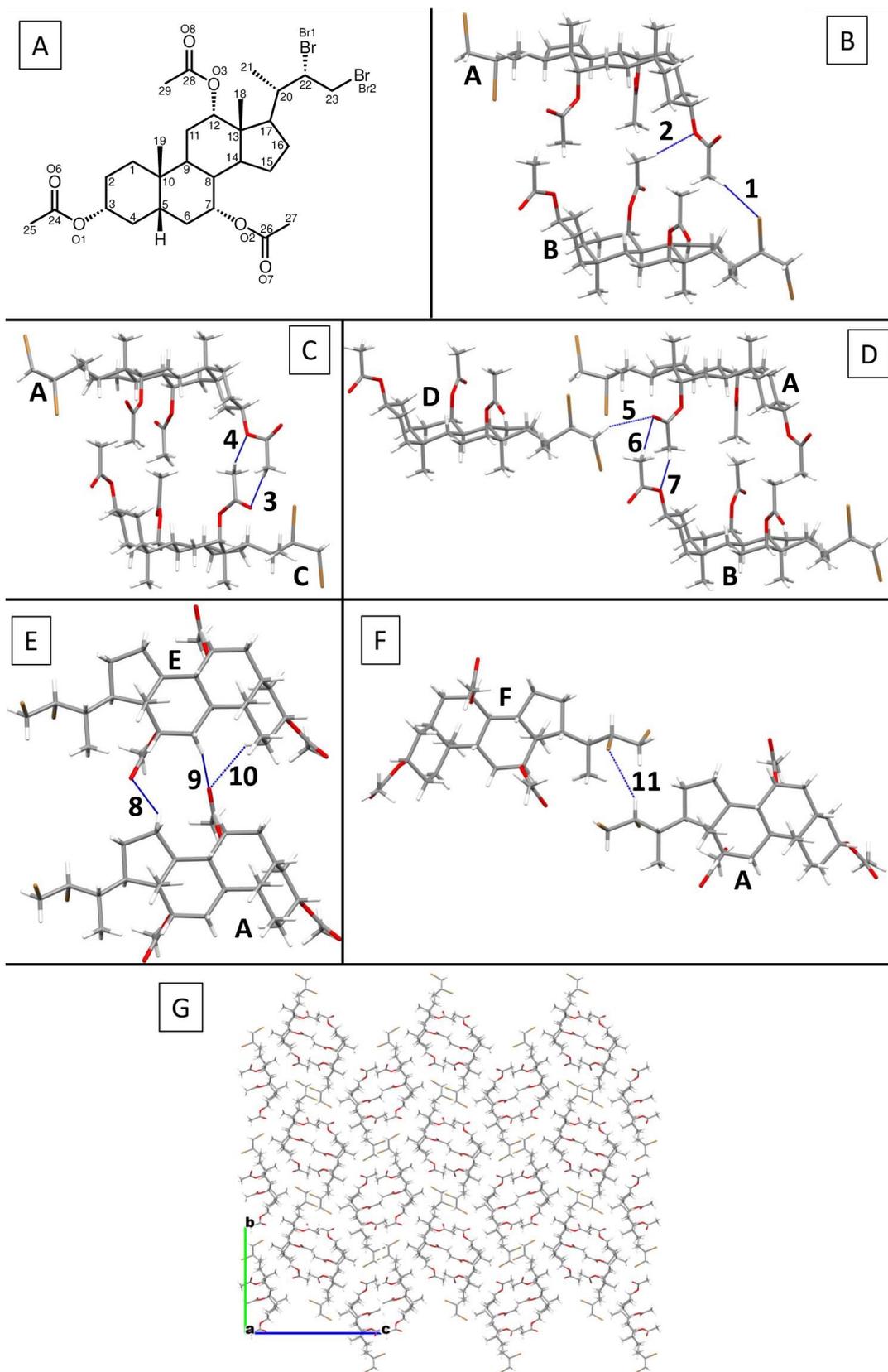
El monocristal de **13e** fue obtenido de cristalización por evaporación lenta de acetona pura. La proyección Ortep en la Figura 17 con elipsoides dibujadas al 30% de probabilidad confirmó la estructura del compuesto **13e**. El empaquetamiento fue totalmente compacto (Figura 18G). arreglo cristalino del empaquetamiento está regido por los enlaces hidrógenos débiles direccionados por los grupos hidroxilos acetilados, estas interacciones supramoleculares son reportadas en la Tabla 11. Estos enlaces hidrógenos débiles produjeron aceptores bifurcados, uno con O(1A) como aceptor y C(29C), C(27B) como donador (Figura 18B,C); el segundo con O(4A) como aceptor y C(2E), C(11E) como donador (Figura 18E). Un enlace hidrógeno aceptor bifurcado con O(6A) como aceptor y C(23D), C(25B) concetando 2 moléculas estoridales diferentes (Figura 18D). Y un enlace hidrógeno entre Br(1F) como aceptor y C(22A) como donador (figura 18F), y en entre otras moléculas Br(1B) como aceptor y C(25A) como donador (figura 18B). Todas estas inteacciones al ser de fuerza débil no tienen direccionalidad por lo que conectan hasta 6 moléculas de esteroides distintas creando un empaquetamiento compacto.



**Figura 17.** Proyección ORTEP con elipsoides dibujadas con una probabilidad de 30%. (Datos cristalinos y refinamiento en tabla 13).

**Tabla 11.** Descripción de interacciones.

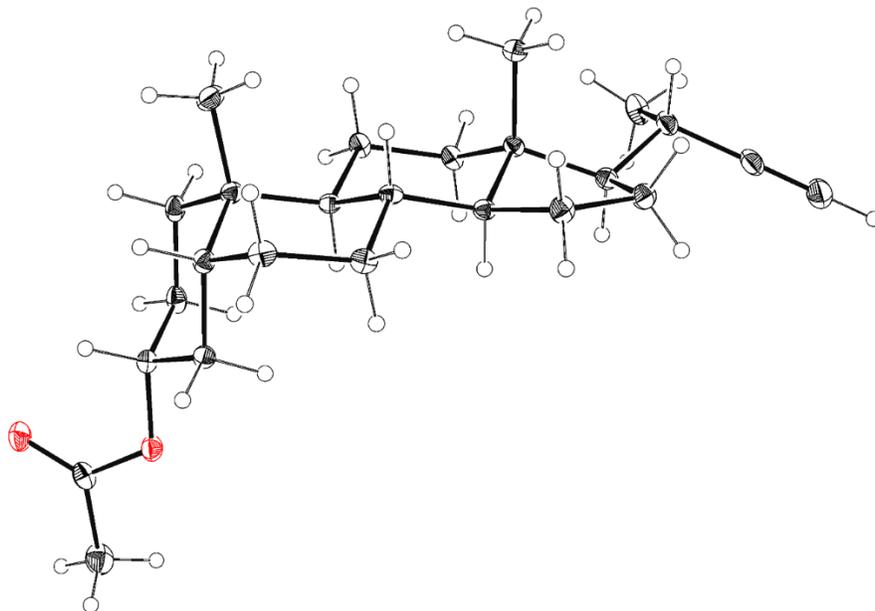
#	Enlace de Hidrógeno	D···H (Å)	D···A (Å)	<DHA (deg)
1	C(25A)—H···Br(1B)	2.965	3.932(5)	169
2	C(27B)—H···O(1A)	2.395	3.360(5)	168
3	C(25A)—H···O(8C)	2.658	3.620(6)	167
4	C(29C)—H···O(1A)	2.685	3.649(6)	168
5	C(23D)—H···O(6A)	2.667	3.580(5)	153
6	C(25B)—H···O(6A)	2.658	3.620(6)	167
7	C(29A)—H···O(1B)	2.685	3.649(6)	168
8	C(15A)—H···O(6E)	2.486	3.323(6)	142
9	C(11E)—H···O(4A)	2.524	3.431(6)	152
10	C(2E)—H···O(4A)	2.604	3.303(7)	128
11	C(22A)—H···Br(1F)	2.913	3.811(5)	150



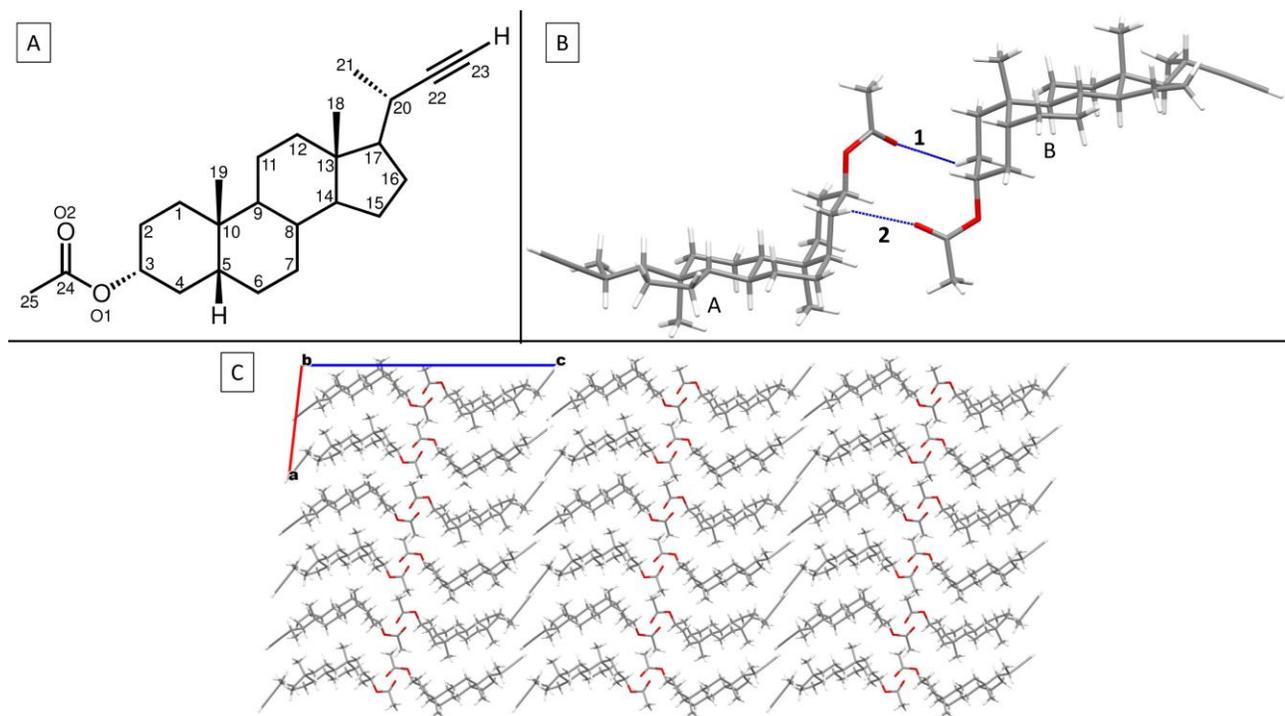
**Figura 18.** A) Númeracion de estructura, B-F) Interacciones supramoleculares, G) Empaquetamiento.

### Compuesto 15a.

El monocristal de **15a** fue obtenido de cristalización por evaporación lenta de un sistema de disolventes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acetona}$ . La proyección Ortep en la figura 19 con elipsoides dibujadas al 30% de probabilidad confirmó la estructura del compuesto **15a**. En esta estructura cristalina existen 2 interacciones de enlace de hidrógeno de fuerza débil, que direccionan y rigen esta estructura (figura 20B), la ausencia de otros grupos polares o grupo que guíen la estructura, el grupo éster presente direcciona totalmente el empaquetamiento. (figura 20C). Estas interacciones son descritas en la tabla 12.



**Figura 19.** Proyección ORTEP con elipsoides dibujadas con una probabilidad de 30%. (Datos cristalinos y refinamiento en tabla 13).



**Figura 20.** A) Numeración de estructura. B) Interacciones supramoleculares. C) Empaquetamiento.

**Tabla 12.** Descripción de interacciones.

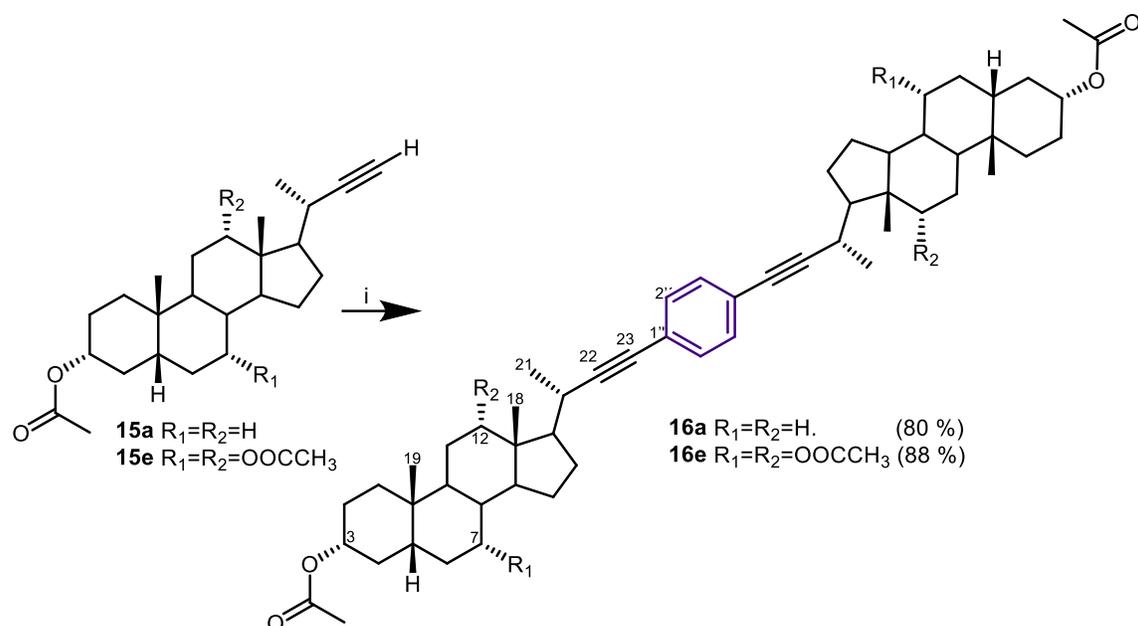
#	Enlace de Hidrógeno	D···H (Å)	D···A (Å)	<DHA (deg)
1	C(2B)—H···O(2A)	2.580	3.456(4)	147
2	C(4A)—H···O(2B)	2.487	3.199(4)	129

**Table 13.** Datos cristalinos y refinamiento de estructura.

Compuesto	13e	15a
Formula empirica	C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>50</sub> H <sub>76</sub> O <sub>4</sub>
Peso Molecular (g/mol)	648.16	741.10
Temperatura	130(2) K	130(2) K
Longitud de onda	1.54184 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Monoclinico
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P 2 <sub>1</sub>
Dimensiones de celda unitaria	a = 8.1230(4) Å b = 16.8764(6) Å c = 21.5203(8) Å α = 90°. β = 90°. γ = 90°.	a = 11.5746(12) Å b = 7.3547(18) Å c = 25.494(3) Å α = 90°. β = 96.578(10)°. γ = 90°.
Volumen	2950.2(2) Å <sup>3</sup>	2156.0(6) Å <sup>3</sup>
Z	4	2
Densidad (calculada)	1.460 Mg/m <sup>3</sup>	1.142 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	3.805 mm <sup>-1</sup>	0.070 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1244	816
Tamaño de cristal	0.600 x 0.100 x 0.080 mm <sup>3</sup>	0.520 x 0.420 x 0.340 mm <sup>3</sup>
Rango theta para recopilacion de datos	3.328 to 76.799°.	3.674 to 29.457°.
Rango de indices	-8<h<=9, -20<=k<=20, -26<=l<=26	-15<=h<=14, -9<=k<=9, -34<=l<=35
Reflexiones recopiladas	59483	13076
Reflexiones independientes	5929 [R(int) = 0.0586]	7963 [R(int) = 0.0308]
Completitud a theta = 25.242°	100.0 %	100.0%
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	5929 / 0 / 340	7963 / 1 / 495
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.078	1.084
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0307, wR2 = 0.0717	R1 = 0.0459, wR2 = 0.1150
Indices R (Todos los datos)	R1 = 0.0377, wR2 = 0.0813	R1 = 0.0541, wR2 = 0.1214
Parámetro de estructura absoluta	-0.042(8)	1.2(8)
Coefficiente de extinción	n/a	n/a
Mayor diferencia entre pico y agujero	0.769 y -0.615 e.Å <sup>-3</sup>	0.241 y -0.231 e.Å <sup>-3</sup>

### Síntesis de dímeros esteroidales.

Nuestro grupo desarrollo una metodología para la obtención de dímeros esteroidales sintetizados por acoplamiento doble de Sonogashira que permitió el estudio en estado sólido de la dinámica como un rotor molecular.<sup>43</sup> y dímero fluorescente.<sup>16</sup> Basados en estos resultados y la tendencia de cristalización de los compuestos **8e**, **9e**, **11e**, **13e** y **15a**, se siguió la metodología del Esquema 4 para la obtención de los dímeros **16a** y **16e**. Los dímeros **16a** y **16e** se obtuvieron en buenos rendimientos, siguiendo la técnica usada anteriormente por nuestro grupo de trabajo<sup>43</sup>, obteniendo rendimientos entre 40 % a 50 %, por lo que se ajustó el cálculo de los catalizadores, duplicando los rendimientos obtenidos.



i) 1,4-diiodobenceno,  $[Pd(P(C_6H_5)_3)_4]$ , CuI,  $Et_3N$ , THF

#### Esquema 4. Doble Sonogashira.

Todos los compuestos intermediarios fueron identificados mediante técnicas de RMN mono- y bidimensionales, que incluyeron  $^1H$ ,  $^{13}C\{^1H\}$ , HSQC, HMBC, COSY y NOESY. Las tablas 14 y 15 muestran señales de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  selectas de los compuestos obtenidos.

**Tabla 14.** Señales representativas de RMN  $^1H$  ( $\delta$ , ppm).

	<b>16a</b>	<b>16e</b>
H-3	4.73 tt	4.57 tt
H-7	-	4.91 p
H-12	-	5.06 t
H-18	0.71 s	0.81 s
H-19	0.94 s	0.92 s
H-21	1.27 d	1.16 d
H-2'	7.25 s	7.23 s
H-3'	-	-
H-6'	-	-
CH <sub>3</sub> acetilo	2.03 s	2.14 s, 2.04 s, 2.07 s

**Tabla 15.** Señales representativas de RMN  $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm).

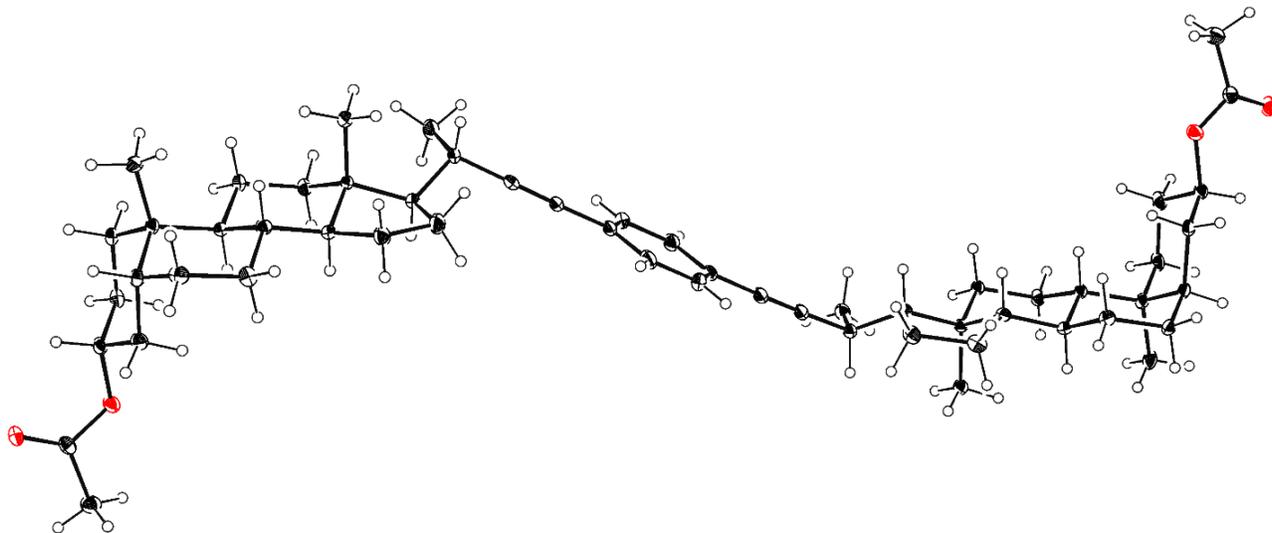
	<b>16a</b>	<b>16e</b>
C-3	74.4	74.0
C-7	26.6	70.62
C-12	39.4	74.12
C-18	12.4	12.8
C-19	23.3	22.4
C-21	21.3	20.9
C-22	96.5	95.6
C-23	80.9	81.5
C-1''	123.2	123.12
C-2''	131.1	131.12
C-3''	131.1	131.12
C-4'	-	-
C-5'	-	-
C-6'	-	-
C = O acetilo	170.6	170.3, 170.5, 170.5
CH <sub>3</sub> acetilo	21.5	21.3, 21.4, 21.5

Tras la obtención y caracterización de los dímeros **16a** y **16e**. Se recrystalizaron por evaporación lenta de disolventes. Obteniendo un monocristal de **16a**.

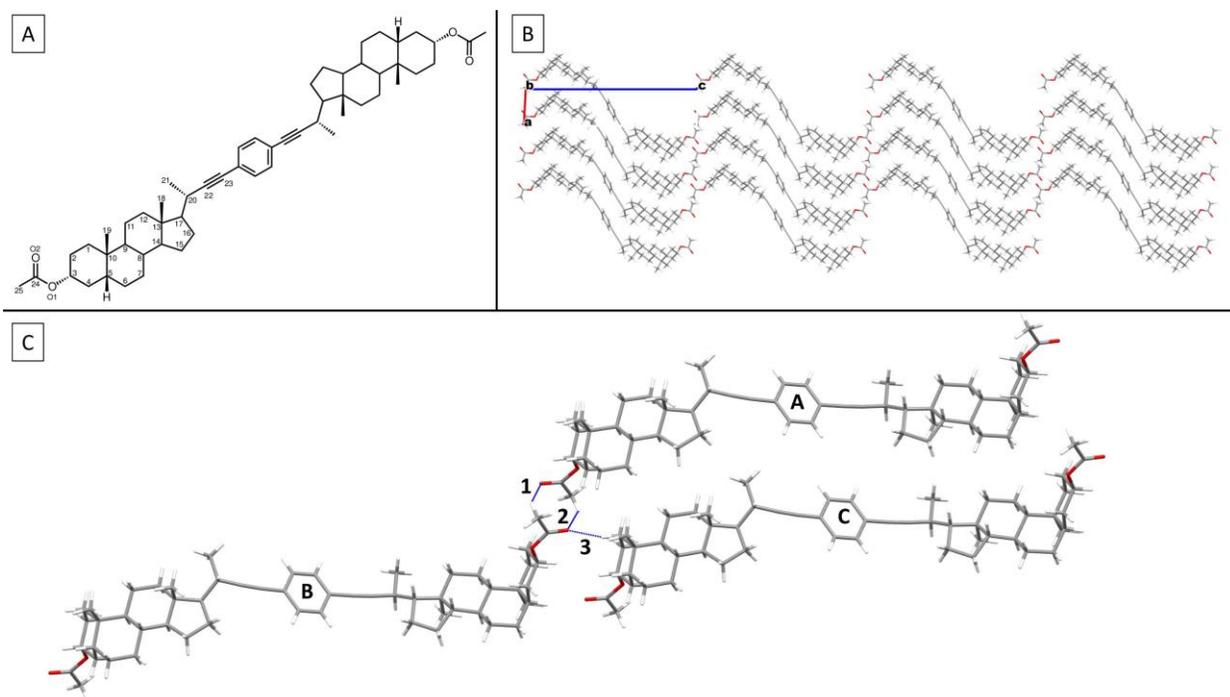
### Análisis de interacciones supramoleculares de **16a**.

#### Compuesto **16a**.

El monocristal de **16a** fue obtenido de cristalización por evaporación de un sistema de disolventes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano. La proyección Ortep en la Figura 21 con elipsoides dibujadas al 30% de probabilidad confirmó la estructura del compuesto **16a**. El empaquetamiento producido por el compuesto **16a** deja espacio libre entre los anillos aromáticos, mostrando una periodicidad distintiva (Figura 12c). Existen 3 enlaces de hidrógenos distintos por los ester en C-3 de cada estructura esteroidal de fuerza débil, sin embargo por ausencia de otro grupos que direccionen la estructura cristalina, estos esterose rigen el empaquetamiento uniendo hasta 3 moléculas dimericas disntitas mostrantondo la periodicidad antes mencionada. Estas inteacciones se reportan en la tabla 16.



**Figura 21.** Proyección ORTEP con elipsoides dibujadas con una probabilidad de 30%. (Datos cristalinos y refinamiento en tabla 17).



**Figura 22.** A) Numeración de estructura. B) Empaquetamiento. C) Interacciones supramoleculares.

**Tabla 16.** Descripción de interacciones.

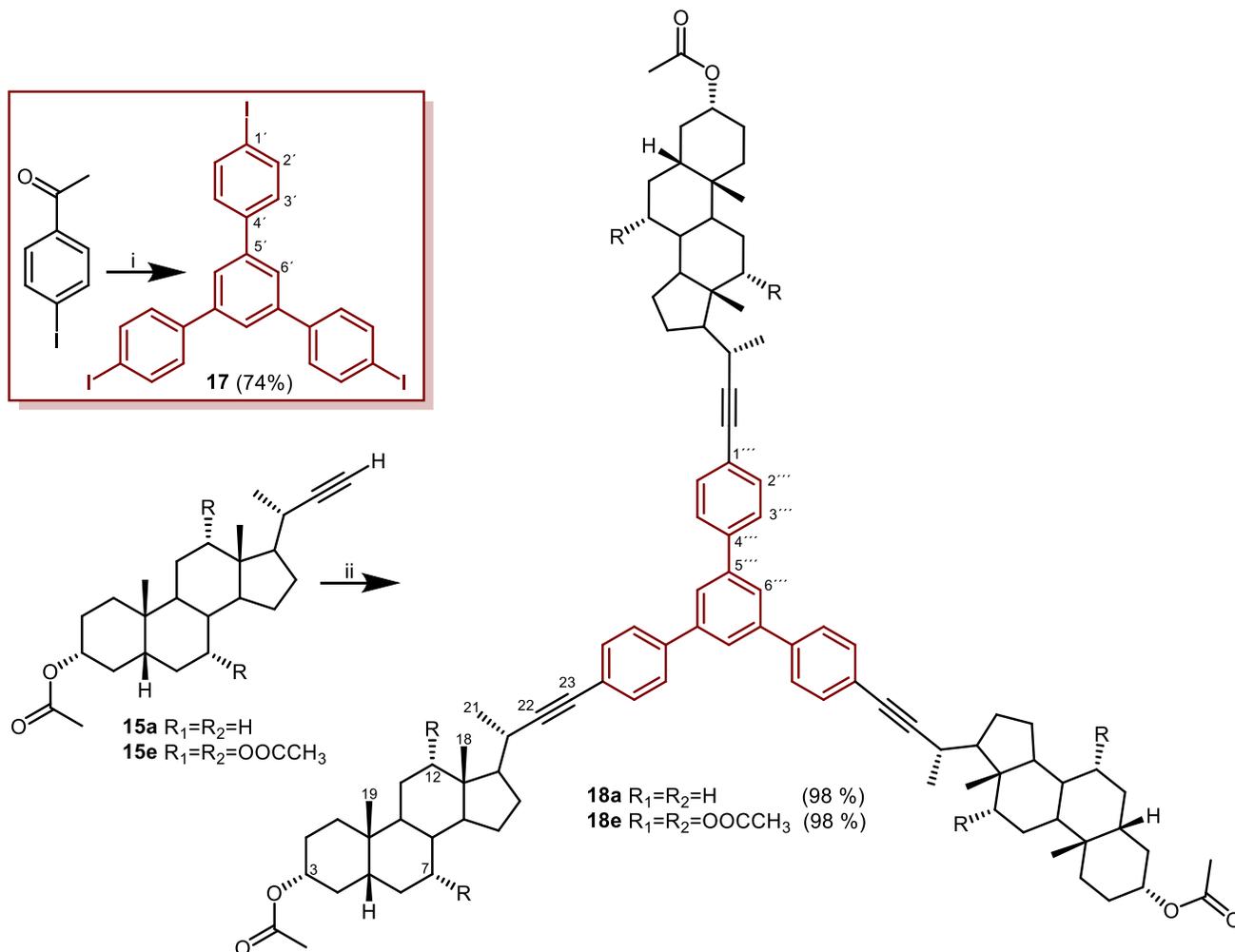
#	Enlace de Hidrógeno	D···H (Å)	D···A (Å)	<DHA (deg)
1	C(25B)—H···O(2A)	2.677	3.356(4)	127
2	C(25A)—H···O(2B)	2.676	3.321(4)	124
3	C(2C)—H···O(2B)	2.600	3.344(5)	132

**Table 17.** Datos cristalinicos y refinamiento de estructura

Compuesto	16a
Formula empirica	C <sub>56</sub> H <sub>78</sub> O <sub>4</sub>
Peso Molecular (g/mol)	815.18
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	P <sub>1</sub>
Dimensiones de celda unitaria	a = 6.6282(6) Å b = 7.0363(10) Å c = 28.053(3) Å
	α = 92.945(9)° β = 91.231(8)° γ = 116.304(12)°
Volumen	1169.9(3) Å <sup>3</sup>
Z	1
Densidad (calculada)	1.157 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.070 mm <sup>-1</sup>
F(000)	446
Tamaño de cristal	0.400 x 0.150 x 0.030 mm <sup>3</sup>
Rango theta para recopilacion de datos	3.433 to 29.599°
Rango de indices	-8 ≤ h ≤ 9, -9 ≤ k ≤ 8, -38 ≤ l ≤ 38
Reflexiones recopiladas	13102
Reflexiones independientes	9322 [R(int) = 0.0429]
Completitud a theta = 25.242°	99.8%
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	9322 / 3 / 549
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.973
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0527, wR2 = 0.0936
Indices R (Todos los datos)	R1 = 0.0836, wR2 = 0.1087
Parámetro de estructura absoluta	-1.5(10)
Coefficiente de extinción	n/a
Mayor diferencia entre pico y agujero	0.232 y -0.248 e.Å <sup>-3</sup>

### Síntesis de núcleo poliaromático y trómeros esteroideos.

Se sintetizó un núcleo poliaromático siguiendo la metodología reportado por Kotha,<sup>45</sup> del Esquema 5 para la obtención de **17**. Se usó el núcleo **17**, ya que se ha reportado una tendencia a cristalizar, debido a que su estructura tiene fragmentos planos, que ayudarían al empaquetamiento esperando apilamientos π-π, e interacciones enlace halógeno por la naturaleza del átomo de yodo presente en la estructura del compuesto **17**. Los rendimientos fueron de regulares a bueno. Posteriormente se usó como núcleo aromático para realizar un triple Sonogashira, sintetizando un compuesto con una estructura tipo sombrilla.



### Esquema 5. Núcleo poliaromático y triple Sonogashira

Todos los compuestos intermedios fueron identificados mediante técnicas de RMN mono- y bidimensionales, que incluyeron  $^1H$ ,  $^{13}C\{^1H\}$ , HSQC, HMBC, COSY y NOESY. Las tablas 18 y 19 muestran señales de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  selectas de los compuestos obtenidos.

**Tabla 18.** Señales representativas de RMN  $^1H$  ( $\delta$ , ppm).

	<b>17</b>	<b>18a</b>	<b>18e</b>
H-3	-	7.72tt	4.50 tt
H-7	-	-	4.59 q
H-12	-	-	5.09 m
H-18	-	0.75 s	0.85 s
H-19	-	0.95 s	0.93 s
H-21	-	1.30 d	1.21 d
H-2'	7.80 d	7.47 d	7.46 d
H-3'	7.39 d	7.59 d	7.58 d
H-6'	7.68 s	7.70 s	7.71 s
CH <sub>3</sub> acetilo	-	2.03 s	2.17 s, 2.09 s, 2.05s

**Tabla 19.** Señales representativas de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm).

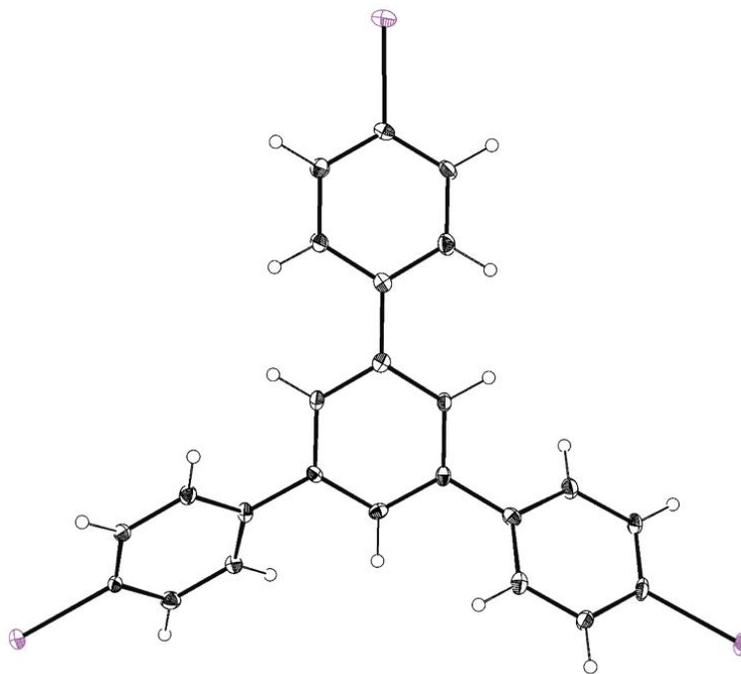
	<b>17</b>	<b>18a</b>	<b>18b</b>
C-3	-	74.3	74.1
C-7	-	26.6	70.7
C-12	-	39.4	74.1
C-18	-	12.5	12.9
C-19	-	23.3	22.5
C-21	-	21.3	21.2
C-22	-	96.1	96.2
C-23	-	80.9	81.5
C-1'	93.6	123.7	123.5
C-2'	138.0	131.9	131.8
C-3'	129.1	127.1	127.0
C-4'	140.2	139.8	139.9
C-5'	141.6	141.8	141.8
C-6'	124.9	124.9	124.9
C=O acetilo	-	170.6	170.3, 170.5, 170.3
CH <sub>3</sub> acetilo	-	21.6	21.4, 21.6, 21.5

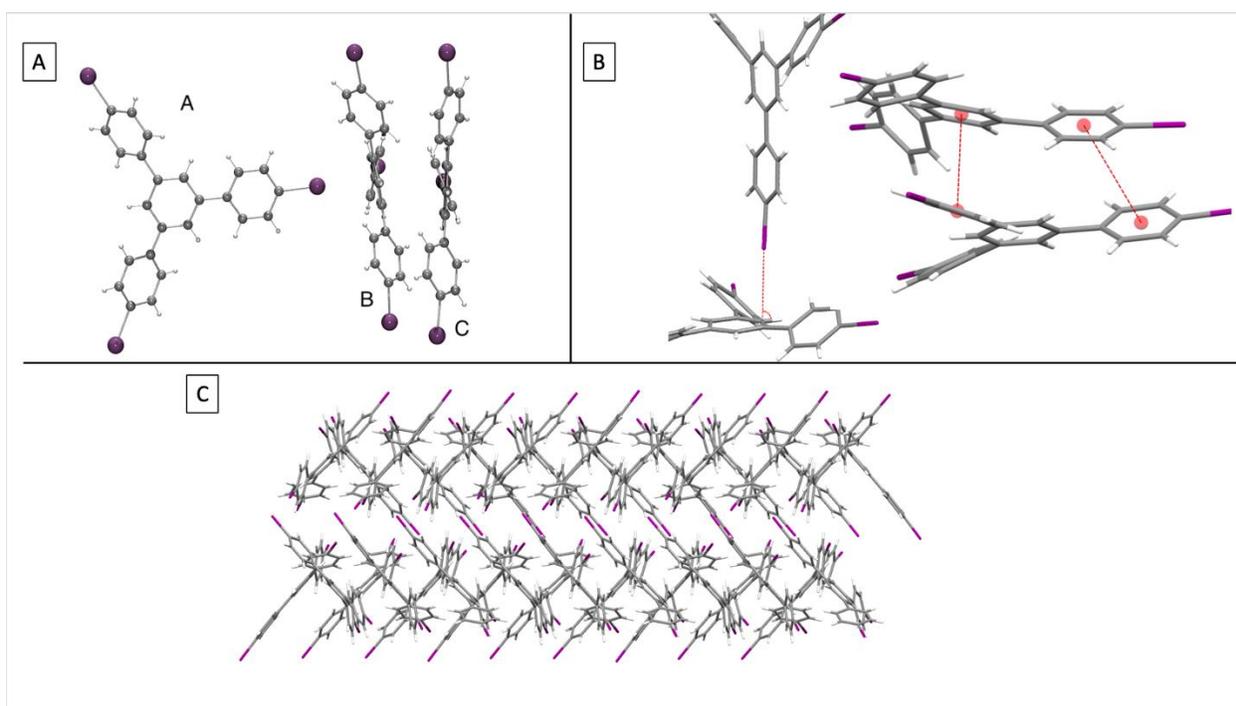
No se encontraron sistemas óptimos para la obtención de monocristales adecuados de los trímeros **18a** y **18e**. Se obtuvo un monocristal de **17** por evaporación lenta de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puro.

#### Análisis de interacciones supramoleculares de **17**.

##### Compuesto **17**.

El monocristal de **17** fue obtenido de cristalización por evaporación lenta de un sistema de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puro. La proyección Ortep en la figura 23 con elipsoides dibujadas al 30% de probabilidad confirmó la estructura del compuesto **17**. En la Figura 24A se describen las 3 moléculas por celdas que rigen el empaquetamiento. El empaquetamiento muestra moléculas intercaladas (Figura 24C). En la Figura 24b se muestran las interacciones ilustrativas que rigen el empaquetamiento; estas interacciones se describen 3 tipos de interacciones más importantes, un enlace halógeno tipo halógeno- orbitales  $\pi$ , entre la molécula A y B; y 2 interacciones  $\pi$ - $\pi$  cara-cara desplazadas, entre las moléculas B-C. Se describe una interacción por parte de la molécula B con una C de una celda vecina un enlace halógeno tipo halógeno- orbitales  $\pi$ ; y la molécula C con una molécula C de una celda vecina con una periodicidad muy marcada. Estas interacciones tanto enlace halógeno como los apilamientos  $\pi$ - $\pi$  cara-cara desplazadas, son altamente direccionales, y aunque se describen 5 diferentes enlaces hidrógeno de fuerza débiles, estas interacciones son resultado de la cercanía de los átomos por consecuencia de las interacciones direccionales principales descritas (Tabla 20).

**Figura 23.** Proyección ORTEP con elipsoides dibujadas con una probabilidad de 30%. (Datos cristalinos y refinamiento en tabla 21).



**Figura 24.** A) Moléculas por celda. B) Interacciones supramoleculares. C) Empaquetamiento.

**Tabla 20.** Descripción de interacciones.

<b>Enlace Halógeno</b>	-	-	<b>&lt;/Iodo...(<math>\pi</math>)C-H(deg)</b>
Halógeno(Iodos)---- - $\pi$ (Molécula A-B)	-	-	84.48
Halógeno(Iodos)---- - $\pi$ (Molécula B-C*)	-	-	77.03
Halógeno(Iodos)---- - $\pi$ (Molécula C-C*)	-	-	77.76
<b><math>\pi</math>-<math>\pi</math> Cara-Borde</b>	<b>Centroide-centroide (Å)</b>	-	-
Desplazada (Molécula B-C)	3.810	-	-
Desplazada (Molécula B-C)	4.449	-	-
<b>Enlace hidrógeno</b>	<b>D...H (Å)</b>	<b>D...A (Å)</b>	<b>&lt;DHA (deg)</b>
(C)—H...I (Molécula A-Molécula B*)	3.107	3.779(9)	129
(C)—H...I (Molécula A-Molécula B*)	3.030	3.911(9)	155
(C)—H...I (Molécula B-Molécula A*)	3.074	3.729(8)	127
(C)—H...I (Molécula B-Molécula A*)	3.062	3.862(9)	143
(C)—H...I (Molécula C-Molécula A*)	3.135	3.993(9)	151.07

\*Moléculas que se encuentran en celdas vecinas a las 3 moléculas principales descritas.

**Table 21.** Datos cristalinos y refinamiento de estructura

<b>Compuesto</b>	<b>17</b>
Formula empirica	C <sub>72</sub> H <sub>43</sub> I <sub>9</sub>
Peso Molecular (g/mol)	2052.18
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Dimensiones de celda unitaria	a = 14.8017(6) Å
	b = 19.4350(9) Å
	c = 22.4748(8) Å
	α = 90°
	β = 90°
	γ = 90°
Volumen	6465.3(5) Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidad (calculada)	2.108 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	4.457 mm <sup>-1</sup>
F(000)	3816
Tamaño de cristal	0.510 x 0.330 x 0.310 mm <sup>3</sup>
Rango theta para recopilacion de datos	3.551 to 29.522°
Rango de índices	-20<=h<=15, -25<=k<=24, -30<=l<=22
Reflexiones recopiladas	31768
Reflexiones independientes	14868 [R(int) = 0.0306]
Complejidad a theta = 25.242°	99.6%
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	14868 / 0 / 730
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.051
Final R índices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0365, wR2 = 0.0746
Índices R (Todos los datos)	R1 = 0.0493, wR2 = 0.0815
Parámetro de estructura absoluta	-0.018(16)
Coefficiente de extinción	n/a
Mayor diferencia entre pico y agujero	1.318 y -1.802 e.Å <sup>-3</sup>

## Conclusiones.

- Se sintetizaron e identificaron los compuestos **8a**, **8e**, **9a**, **9e**, **10a**, **10e**, **11a** y **11e**, los cuales son derivados de cadena lateral modificada de **2a** y **2e**, agregando un grupo ácido aromático en C-24.
- Se obtuvieron monocristales de **8e**, **9e** y **11e** que permitió la descripción de las interacciones supramoleculares, que permitió la descripción de su comportamiento en estado sólido.
- Los monocristales obtenidos de **8e** mostraron cavidades mostrando que este comportamiento no se limita a dímeros esteroidales.
- Se optimizó la ruta sintética de los alquinos terminales **15a** y **15e**, sintetizándolos y caracterizándolos.
- Se sintetizaron y caracterizaron los dímeros **16a** y **16e**, así como los trímeros **18a** y **18e**.
- Tras el análisis de los diferentes derivados de los **AB** con cadena lateral modificada, podemos describir que al tener un ácido aromático en el caso de **8e**, **9e**, y **11e**, se vuelve un grupo altamente direccional cuando está libre, como es en el caso de **3e**; sin embargo, cuando este se encuentra protegido para el caso de **9e** y **11e**, los grupos hidroxilos en C-3, C-7 y C-12 dirigen el empaquetamiento, aun cuando estos están protegidos. Esto se confirma con los compuestos **13e** y **15a**, donde se deshomologa la cadena lateral eliminado C-24, y los grupos hidroxilos acetilados dirigen el empaquetamiento, describiendo que la mayor cantidad de interacciones intermoleculares se encuentran en estos grupos.
- El compuesto **17** presentó interacciones π-π cara-cara desplazadas que podrían ayudar a la cristalización de los trímeros **18a** y **18e**, sin embargo, las fuerzas altamente direccionales presentes, son los 3 distintos tipos de enlace halógeno por parte de los átomos de yodo, si bien esto nos puede indicar una cristalización para **18a** y **18e**, menos probable, nos da evidencia experimental que partimos de los compuestos necesarios como es el núcleo **17** y el alquino **15a** necesarios para la obtención del trímero **18a**.

## Perspectivas.

- Realizar distintos ensayos para obtener monocristales de los compuestos **8a**, **9a**, **10a**, **10e** y **11a** para estudios en estado sólido.
- Realizar distintos ensayos para obtener monocristales del dímero **16e**, así como los trímeros **18a** y **18b** para estudios en estado sólido.
- Sintetizar el dímero **16a**, con núcleo aromático deuterado.

## Referencias.

- Houten, S. M., Watanabe, M., Auwerx, J. Endocrine functions of bile acids. *The EMBO Journal*, **2006**, 25, 7, 1419–1425.. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601049
- Russell, D. W. The Enzymes, Regulation, and Genetics of Bile Acid Synthesis. *Annual Review of Biochemistry*, **2003**, 72, 1, 137–174.. DOI: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712
- Kuhajda, K., Kandrac, J., Kevresan, S., Mikov, M., Fawcett, J. P. Structure and origin of bile acids: An overview. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **2006**, 31, 3, 135–143.. DOI:10.1007/bf03190710
- Monte M. J., Marin J. J., Antelo A., Vazquez-Tato J. Bile acids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol*, **2009**, 15, 7, 804–816.. DOI: 10.3748/wjg.15.804
- Fieser, L.; Rajagopalan, S. Oxidation of Steroids. III. Selective Oxidations and Acylation's in the Bile Acid Series. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5530–5536.. DOI:10.1021/ja01168a046
- Wang D., Gao S., Sonogashira coupling in natural product synthesis, *Org. Chem. Front.*, **2014**, 1, 556–566.. DOI: 10.1039/C3QO00086A
- a) Lukas J., Gooßen Dr., Ghosh K. Dr. Palladium-Catalyzed Synthesis of Aryl Ketones from Boronic Acids and Carboxylic Acids or Anhydrides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3458–3460.. DOI: 10.1002/1521-3773(20010917)40:18<3458::AID-ANIE3458>3.0.CO;2-0; b) Lukas J., Gooßen, Ghosh, K. Palladium-Catalyzed Synthesis of Aryl Ketones from Boronic Acids and Carboxylic Acids Activated in situ by Pivalic Anhydride. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3254–3267.. DOI: 10.1002/1099-0690(200210)2002:19<3254::AID-EJOC3254>3.0.CO;2-6
- Shirley, D. A. The Synthesis of Ketones from Acid Halides and Organometallic Compounds of Magnesium, Zinc, and Cadmium. *Organic Reactions*, **2011**, 28–58.. DOI:10.1002/0471264180.or008.02
- Jorgenson, M. J. Preparation of Ketones from the Reaction of Organolithium Reagents with Carboxylic Acids. *Organic Reactions*, **2011**, 1–98.. DOI:10.1002/0471264180.or018.0
- Meisters A., Mole, T. Exhaustive C-methylation of carboxylic acids by trimethylaluminum: A new route to t-butyl compounds. *Australian Journal of Chemistry*, **1974**, 27, 8, 1665.. DOI:10.1071/ch9741665
- Mayorquín-Torres M. C., Romero-Ávila M., Flores-Álamo M., Iglesias-Arteaga M. A., Synthesis of 24-phenyl-24-oxo steroids derived from bile acids by palladium-catalyzed cross coupling with phenylboronic acid. NMR characterization and X-ray structures, *Steroids*, **2013**, 78, 11, 1092–1097. DOI: 10.1016/j.steroids.2013.07.008
- Mayorquín-Torres M. C., Flores-Álamo M., Iglesias-Arteaga M. A., Application of palladium-catalyzed carboxyl anhydride-boronic acid cross coupling in the synthesis of novel bile acids analogs with modified side chains, *Steroids*, **2015**, 101, 21–27. DOI: 1016/j.steroids.2015.05.007.
- Mayorquín-Torres M. C., Iglesias-Arteaga M. A., Application of palladium-catalyzed cross-coupling between bile acids and 2-furanylboronic acid to the synthesis of 24-(2'-furanyl)-24-oxo steroids, *Steroids*, **2020**, 162, 108689. DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108689
- Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines, *Tetrahedron*, **1975**, 16, 50, 4467–4470. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)91094-3
- Kanwal, I., Muyahid, A., Rasool N., Rizwan K., Malik A., Ahmed G., Sha S. A.A., Rashid U., Nasir N. M. Palladium and Copper Catalyzed Sonogashira cross Coupling an Excellent Methodology for CC Bond Formation over 17 Years: A Review. *Catalysts*, **2020**, 10, 443.. DOI:10.3390/catal10040443
- Mayorquín-Torres M. C., Colin-Molina A., Pérez-Estrada S., Galano A., Rodríguez-Molina B., Iglesias-Arteaga M. A. Synthesis, Characterization, and Solid State Dynamic Studies of a Hydrogen Bond-Hindered Steroidal Molecular Rotor with a Flexible Axis, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 7, 3768–3779. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00134
- Mayorquín-Torres M. C., Maldonado-Domínguez M., Flores-Álamo M., Iglesias-Arteaga M. A. Synthesis and Characterization of Hybrid Dimeric Steroid Spiroketals, *Synthesis*, **2022**, 54, 3, 643–654. DOI: 10.1055/a-1647-7610
- Mayorquín-Torres M. C., González-Orozco J. C., Flores-Álamo M., Camacho-Arroyo I., Iglesias-Arteaga M. A., *Org. Biomol. Chem.*, **2020**., DOI: 10.1039/C9OB02255D.
- Santiago-Sampedro G. I., Aguilar-Granda A., Torres-Huerta A., Flores-Álamo M., Maldonado-Domínguez M., Rodríguez-Molina B., Iglesias-Arteaga M. A. Self-Assembly of an Amphiphilic Bile Acid Dimer: A Combined Experimental and Theoretical Study of Its Medium-Responsive Fluorescence, *J. Org. Chem.*, **2022**, 87, 5, 2255–2266. DOI: 10.1021/acs.joc.1c01334
- Vazquez-Chavez J., Aguilar-Granda A., Iglesias Arteaga M. A., Synthesis and characterization of a fluorescent steroid dimer linked through C-19 by a 1,4-Bis(phenylethynyl)phenylene fragment, *Steroids*, **2022**, 187, 109098. DOI: 10.1016/j.steroids.2022.109098
- Nahar L., Sarker S. D., A review on steroid dimers: 2011–2019, *Steroids*, **2020**, 164, 108736. DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108736
- Enhsen A., Kramer W., Wess G. Bile acids in drug discovery, *Drug Discovery Today*, **1998**, 3, 409–418. DOI: 10.1016/S1359-6446(96)10046-5
- Ghosh S., Choudhury A. R., Gurú T. N., Maitra U. Selective and Unusual Fluoride Ion Complexation by A Steroidal Receptor Using OH...F and CH...F Interactions: A New Motif for Anion Coordination?, *Org. Lett.* **2005**, 7, 8, 1441–1444. DOI: 10.1021/ol047462s
- Gouin S., Zhu X.X. Fluorescence and NMR Studies of the Effect of a Bile Acid Dimer on the Micellization of Bile Salts, *Langmuir*, **1998**, 14, 15, 4025–4029. DOI: 10.1021/la971155w
- Álvarez-Alcalde M., Jover A., Mejidem F., Galantini L., Viorel-Pavel N., Antelo A., Vazquez-Tato J. 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, 12, 6060–6066. DOI: 10.1021/la7035218
- Wess G., Kramer W., Enhsen A., Glombik H., Baringhaus K., Boeger G., Urmann M., Bock K., Kleine H. Specific Inhibitors of Ileal Bile Acid Transport, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 7, 873–1034. DOI: 10.1021/jm00033001
- Valkonen A., Sievänen E., Ikonen S., Lukashov N. V., Donez P. A., Averin A. D., Lahtinen M., Kolehmainen E. Novel lithocholaphanes: Syntheses, NMR, MS, and molecular modeling studies. *J. Mol. Struct.*, **2007**, 846, Issues 1-3, 65–73. DOI: 10.1016/j.molstruc.2007.01.030.
- Bhattarai K. M., Davis A. P., Perry J. J., Walter C. J., Menzer S., Williams D. J. A New Generation of "Cholaphanes": Steroid-Derived Macroyclic Hosts with Enhanced Solubility and Controlled Flexibility. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8463–8473. DOI: 10.1021/jo971272w

29. Valdez-García, R.M., Alarcón-Manjarrez, C., Galano, A., Rodríguez-Molina, B., Flores-Álamo, M. and Iglesias-Arteaga, M.A., Synthesis of Dimeric Steroid Trioxabispriacetals Scaffolds by Gold(I)-Catalyzed Hydroalkoxylation-Hydration of Dinyediols. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 4916–4927. DOI: 10.1002/ejoc.201900860
30. Mayorquín-Torres M. C., Navarro-Huerta A., Maldonado-Domínguez M., Flores-Álamo M., Rodríguez-Molina B., Iglesias-Arteaga M. A. Palladium-Catalyzed Generation of ortho-Quinone Methides. A Three-Component Synthesis of L-Shaped Dimeric Steroidal Scaffolds, *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 5, 4112–4120. DOI: 10.1021/acs.joc.0c02943.
31. Kuhl H., Taubert H. A new class of long-acting hormonal steroid preparation: Synthesis of dimeric ethynodiol and nortestosterone, of dimeric and trimeric androgens and of some dimeric combinations of steroids, *Steroids*, **1974**, *24*, 5, 613–626. DOI:10.1016/0039-128X(74)90015-4.
32. Sierra M. A., Torres M. R., C. de la Torre M., Álvaro E. Synthesis of Terpene and Steroid Dimers and Trimers Having Cyclobutadienyl-Co and Aromatic Tethers, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 11, 4213–4219. DOI: 10.1021/jo0703698
33. Pezzella A., Lista L., Napolitano A., D'Ischia M. Oxidative Coupling of 17 $\beta$ -Estradiol: Inventory of Oligomer Products and Configuration Assignment of Atropoisomeric C4-Linked Biphenyl-Type Dimers and Trimers, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 17, 5652–5659. DOI: 10.1021/jo0492665
34. Pascal R. A., Mathai M.S., Shen X., Ho, D.M., Trimerization of a Steroid Ketone To Form a Chiral Molecular Cleft. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4746–4748. DOI: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011217\)40:24<4746::AID-ANIE4746>3.0.CO;2-%23](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011217)40:24<4746::AID-ANIE4746>3.0.CO;2-%23)
35. Song Q., Ho D. M., Pascal R. A., The Supertriteroids: Large, Chiral, Molecular Bowls Prepared by Trimerization of Pentacyclic Steroidal Ketones, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 12, 4449–4453. DOI: 10.1021/jo070458k
36. Varshey, D.B., Sander, J.R.G., Friščić, T. MacGillivray, L.R. Supramolecular Interactions. In *Supramolecular Chemistry* (eds P.A. Gale and J.W. Steed) **2012**. DOI: 10.1002/9780470661345.smc003
37. Arunan E., Desiraju G. R., Klein R. A., Sadle J., Scheiner S., Alkorta I. Clary D. C., Crabtree R. H., Dannenberg J.J., Hobza P., Kjaergaard H. G., Legon, A. C., Mennucci B., Nesbitt, D. J. "Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011)" *Pure and Applied Chemistry*, **2011**, *83*, 8, 1637–1641. DOI: 10.1351/PAC-REC-10-01-02
38. Desiraju, Gautam R., Ho, P. Shing, Kloo, Lars, Legon, Anthony C., Marquardt, Roberto, Metrangolo, Pierangelo, Politzer, Peter, Resnati, Giuseppe and Rissanen, Kari. "Definition of the halogen bond (IUPAC Recommendations 2013)" *Pure Appl Chem*, **2013**, *85*, 8, 1711–1713. DOI:10.1351/PAC-REC-12-05-10
39. Nayak S. K., Reddy M. K., Guru Row T. N., Chopra D. Role of Hetero-Halogen (F $\cdots$ X, X = Cl, Br, and I) or Homo-Halogen (X $\cdots$ X, X = F, Cl, Br, and I) Interactions in Substituted Benzanilides, *Cryst. Growth Des.*, **2011**, *11*, 5, 1578–1596. DOI: 10.1021/cg101544z
40. Legon, A.C., Prereactive Complexes of Dihalogens XY with Lewis Bases B in the Gas Phase: A Systematic Case for the Halogen Analogue B $\cdots$ XY of the Hydrogen Bond B $\cdots$ HX. *Ange. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2686–2714. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19990917)38:18<2686::AID-ANIE2686>3.0.CO;2-6
41. Patrick C. R., Prosser G. S. A Molecular Complex of Benzene and Hexafluorobenzene. *Nature*, **1960**, *187*, 1021. DOI: 10.1038/1871021a0
42. Jennings W. B., Farrell B. M., Malone J. F. Attractive Intramolecular Edge-to-Face Aromatic Interactions in Flexible Organic Molecules, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 11, 885–894. DOI: 10.1021/ar0100475
43. Mayorquín-Torres M. C., Flores-Álamo M., Iglesias-Arteaga M. A. Application of palladium-catalyzed carboxyl anhydride-boronic acid cross coupling in the synthesis of novel bile acids analogs with modified side chains, *Steroids*, **2015**, *101*, 21–27. DOI: 10.1016/j.steroids.2015.05.007
44. Concepcion J. I., Francisco C. G., Freire R., Hernandez R., Salazar J. A., Suarez E.; Iodosobenzene diacetate, an efficient reagent for the oxidative decarboxylation of carboxylic acids; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3, 402–404. DOI: 10.1021/jo00353a026
45. Kotha, S., Kashinath, D., Lahiri, K. and Sunoj, R. Synthesis of C<sub>3</sub>-Symmetric Nano-Sized Polyaromatic Compounds by Trimerization and Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4003–4013. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.200400257>