



# BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
Doctorado en Ciencias Químicas

## Glicoconjugados derivados de sistemas heterocíclicos esteroidales: nuevas plataformas con actividad biológica

Septiembre 2023

Tesis presentada para obtener el grado de:  
**Doctor en Ciencias Químicas**

Presenta:

**M.C. Luis Antonio Méndez Delgado**

Director de tesis:

**Dra. Socorro Meza Reyes**

Codirector de tesis:

**Dra. Penélope Merino Montiel**



**BUAP**

Oficio PCQ/208/2023

**Mtro. Alfredo Avendaño Arenaza**  
**Director General de Bibliotecas**  
**Presente**

A través de este medio me dirijo a usted para informarle que la tesis con título **Glicoconjugados derivados de sistemas heterocíclicos esteroidales: nuevas plataformas con actividad biológica**, ha sido avalada bajo los preceptos de integridad académica; por tanto se autoriza la impresión de tesis del alumno:

Nombre del alumno: **Luis Antonio Méndez Delgado**  
Matrícula: **218570728**  
Facultad: **Facultad de Ciencias Químicas - Instituto de Ciencias**  
Programa Educativo: **Doctorado en Ciencias Químicas**  
Licenciatura o Posgrado: **Posgrado**

Sin más por el momento, agradezco la atención al presente.

**ATENTAMENTE**  
**“Pensar bien, para vivir mejor”**  
**H. Puebla de Z., a 05 de julio de 2023**

  
**Dra. Jaqueline Jiménez Hernández**  
**Secretaria Académica**



  
**Dra. Socorro Meza Reyes**  
**Directora de Tesis**

  
**Dra. Penélope Merino Montiel**  
**Codirectora de Tesis**

## **AGRADECIMIENTOS**

CONACYT (736300) por la beca otorgada.



### **A mis directoras de tesis**

Dra. Socorro Meza Reyes. Gracias por confiar en mí y brindarme la oportunidad de trabajar bajo su dirección, la posibilidad de trabajar de manera independiente, así como por su apoyo, tiempo, dedicación y conocimientos transmitidos durante la realización de este proyecto de investigación.

Dra. Penélope Merino Montiel. Gracias por su conocimiento, sugerencias y consejos que me brindo durante este tiempo. También, por ver en mi habilidades y capacidades que me hacen crecer como profesionalista, además del apoyo para la realización de las actividades del proyecto.

### **A mi comisión revisora y jurado de tesis**

Dra. Sara Montiel Smith

Dr. Óscar López López

Dr. Víctor Gomez Calvario

Dr. Sylvain Bernès Flouriot

Dr. Jorge Juárez Posadas

Les agradezco el valioso tiempo y esfuerzo que le dedicaron a la revisión de este trabajo, así mismo, agradezco sus correcciones, comentarios y sugerencias aportadas, las cuales fueron indispensables y necesarias para la realización de un mejor proyecto.

## CURSOS Y PARTICIPACIONES EN CONGRESOS

### 2018

- *VII Encuentro de la Investigación en las Ciencias Químicas.*
- *Estrategias en la optimización de la estructura química de los fármacos.*
- *Desvelando los secretos de los alimentos.*
- *Estrategias modernas de síntesis.*

### 2019

- *XXVIII Congreso Internacional de la Sociedad Italo-Latinoamericana de ETNOMEDICINA – CUBA “Synthesis of new steroidal heterocyclic compounds.”*
- *15ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales – “Glicoconjugados derivados de benzoxazoles esteroidales.”*

### 2020

- *Síntesis Industriales de APIs (Active Pharmaceutical Ingredients).*
- *4ª Catedra Universitaria de Química Orgánica.*
- *VI Simposio “Tendencias actuales en la búsqueda y desarrollo de fármacos”.*
- *Curso-Taller Acoplamiento Molecular (Docking).*
- *Ciclo de Conferencias del V Simposio de RMN.*
- *6ª Reunión de Resonancia Magnética Nuclear Experimental – “Síntesis y caracterización por RMN de un nuevo glicoconjugado esteroideal con potencial actividad antiproliferativa.”*

### 2021

- *5ª Catedra universitaria de Química Orgánica.*
- *XVI Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica “Diseño y síntesis de derivados heterocíclicos esteroidales: actividad antiproliferativa in-vitro.”*
- *VII Simposio “Tendencias actuales en la búsqueda y desarrollo de fármacos”.*
- *7ª Reunión de Resonancia Magnética Nuclear Experimental – “Ciclación intramolecular de tiosemicarbazonas para la síntesis de espiro 1,3,4-tiadiazolinas esteroidales.” Tercer lugar modalidad poster.*

**2022**

- *VIII Simposio “Tendencias actuales en la búsqueda y desarrollo de fármacos”.*
- *Efecto Nuclear Overhauser.*

## TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO.....	1
ABREVIATURAS, SIGLAS Y SÍMBOLOS.....	3
MATERIAS PRIMAS Y PRECURSORES SINTETIZADOS .....	6
1. RESUMEN .....	8
2. INTRODUCCIÓN .....	10
3. ANTECEDENTES .....	18
4. OBJETIVOS .....	26
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	27
5.1 Síntesis de benzoxazoles derivados de estrona. ....	28
5.1.1 Obtención de isotiocianatos glicosídicos y alifáticos.....	28
5.1.2 Síntesis de los fragmentos esteroidales de tipo aminoalcohol.....	35
5.1.3 Conjugación de los precursores isotiocianato y aminoalcohol.....	40
5.2 Síntesis de 1,2,3-triazoles estrogénicos.....	52
5.2.1 Cicloadición azida glicosídica-alquino esteroideal.....	52
5.2.2 Cicloadición azida esteroideal-alquino terminal.....	56
5.3 Síntesis de espiro-1,3,4-tiadiazolinas derivadas de estrona, <i>trans</i> - androsterona y DSG. ....	65
5.3.1 Ciclación intramolecular con estrona. ....	65
5.3.2 Ciclación intramolecular con núcleo de <i>trans</i> -androsterona. ....	70
5.3.3 Ciclación intramolecular con núcleo de diosgenina. ....	73
5.3.4 Síntesis de 1,2,3-tiadiazoles por reacción Hurd-Mori. ....	76
5.4 Estudios biológicos <i>in vitro</i> . ....	80
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	85
6.1 Equipo y técnicas utilizadas .....	85
6.2 Procedimientos y caracterización espectroscópica.....	86
Síntesis de <i>O</i> -acetil glicosil isotiocianatos (1a-h).....	86
Síntesis de adamantilisotiocianato (1l).....	88
2- <i>terc</i> -Butilestrona (5).....	89
Obtención de nitroderivados .....	89
Síntesis de los precursores de tipo aminoalcohol .....	92

Método general para la síntesis de benzoxazoles .....	93
Procedimiento general para la desacetilación Zemplén (13a–h).....	105
Síntesis de glicosil azidas (19 – 21) .....	112
Método general para la síntesis de triazoles basados en estradiol .....	113
Síntesis de propargil glicósidos (26 – 28).....	115
Síntesis de 2-azidoestrone (29). .....	116
Método general para la síntesis de triazoles basados en estrone.....	117
Procedimiento general para la síntesis de tiosemicarbonas esteroideas.	123
Método general para la síntesis de tiadiazolinas con Ac <sub>2</sub> O a T elevada. ....	127
Método general para la síntesis de tiadiazolinas vía acetilación catalizada por base. ....	130
Método para la síntesis de 1,2,3-tiadiazol .....	134
7. CONCLUSIONES.....	136

## ABREVIATURAS, SIGLAS Y SÍMBOLOS

5-FU	5-Fluorouracilo
A549	Línea celular de carcinoma de pulmón humano
AC	Enzima anhidrasa carbónica
Calcd.	Calculada
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
COI	Ciclación oxidativa intramolecular
Comp.	Compuesto
COSY	Correlation Spectroscopy
Cuant.	Cuantitativo
$\delta$	Desplazamiento químico en RMN
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DHEA	Dehidroepiandrosterona
Descomp.	Descomposición
DOX	Doxorrubicina
DRX	Difracción de Rayos X
DSG	Diosgenina
EI	Electron ionization
ESI	Electrospray ionization
eq.	Equivalentes
Exp.	Experimento
GES-1	Línea celular epitelial gástrica humana
GI <sub>50</sub>	Growth inhibition 50%
GP	Grupo protector
HBL-100	Línea celular de cáncer de mama humano
HCT116	Línea celular de carcinoma de colón humano
HeLa	Línea celular de carcinoma de cérvix humano
HEPG-2	Línea celular de hepatocarcinoma humano
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HREI-MS	High-Resolution Electron Ionization Mass Spectrometry
HRESI-MS	High-Resolution Electrospray Ionization Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	The half maximal inhibitory concentration
I.f	Intervalo de fusión
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

N/a	No aplica
Nd	No determinado
MCF-7	Línea celular de cáncer de mama humano
MDCK	Línea celular de riñón canino Madin-Darby
m.p.	Materia prima
MOb	Molécula objetivo
m/z	Relación masa/carga
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
ppm	Partes por millón
PGV	Participación de grupo vecino
r.d	Relación diasteromérica
Rend.	Rendimiento
Rf	Factor de retención
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de <sup>13</sup> C
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H
RX	Rayos X
SW1573	Línea celular de carcinoma de pulmón humano
T-47D	Línea celular de cáncer de mama humano
t.a.	Temperatura ambiente
$\bar{\nu}$	Número de onda en cm <sup>-1</sup>
WiDr	Línea celular de carcinoma de colón humano



La presente investigación se desarrolló en el centro de investigación de Síntesis y Modificación de Productos Naturales de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la dirección de la Dra. Socorro Meza Reyes y la Dra. Penélope Merino Montiel.



## MATERIAS PRIMAS Y PRECURSORES SINTETIZADOS

D-Glucosa (a)

D-Galactosa (b)

D-Manosa (c)

D-Lactosa (d)

D-Maltosa (e)

D-Glucosamina (f)

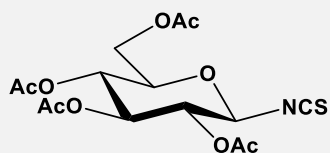
L-Arabinosa (g)

L-Ramnosa (h)

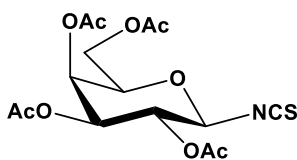
1-Propilisotiocianato (i)

1-Butilisotiocianato (j)

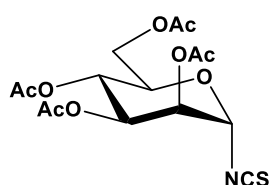
1-Ciclohexilisotiocianato (k)



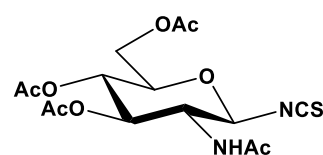
1a



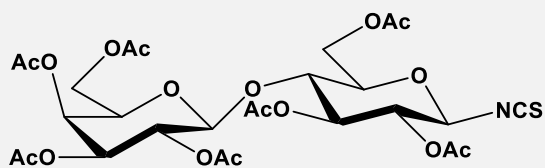
1b



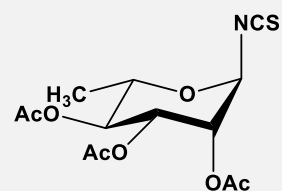
1c



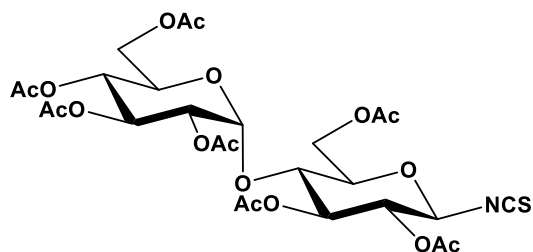
1f



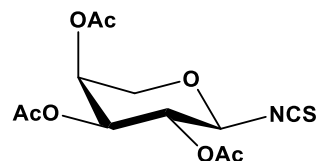
1d



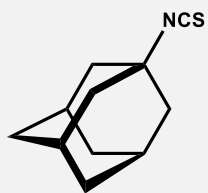
1g



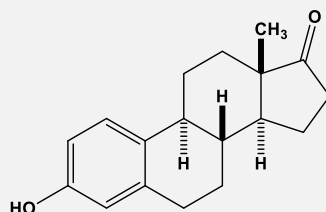
1e



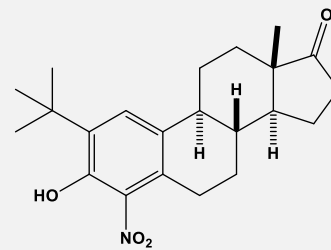
1h



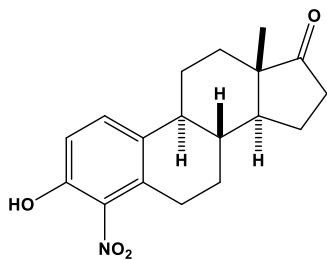
11



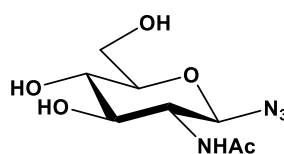
Estrona (2)



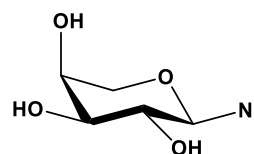
6



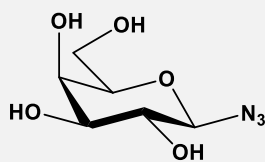
8



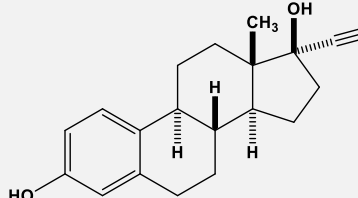
19



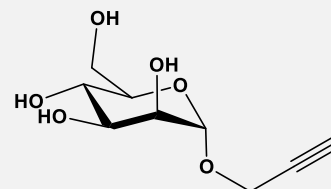
20



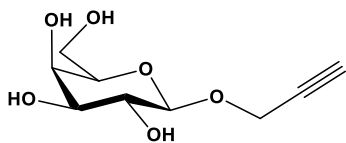
21



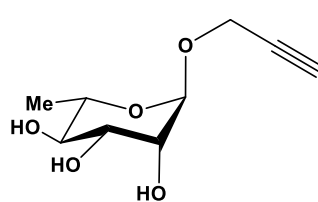
Etinilestradiol (22)



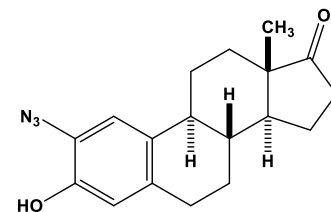
26



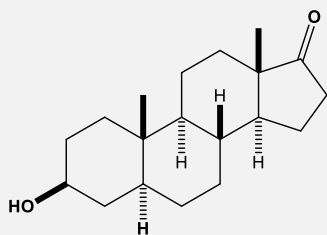
27



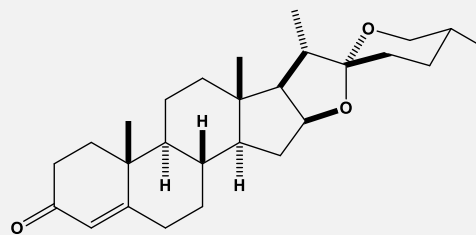
28



29



*trans*-Androsterona (44)



$\Delta^4$ -Diosgenona (50)

## 1. RESUMEN

El cáncer es una patología extraordinariamente compleja, de naturaleza multifactorial y es uno de los principales motivos líderes de morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> Aproximadamente 10 millones de fallecimientos por cáncer en 2020 de acuerdo a la estadística global, lo categoriza como la segunda causa de muerte incluso superando los poco más de 6.8 millones de muertes por el reciente brote de enfermedad por coronavirus a Febrero de 2023, de acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>2</sup>

A pesar del amplio arsenal de agentes quimioterapéuticos para combatir esta enfermedad, aún no se han conseguido resultados satisfactorios para todos los casos, siendo la ausencia de selectividad de los fármacos convencionales, la heterogeneidad de la enfermedad, la alta toxicidad y el desarrollo de quimio-resistencia, los principales inconvenientes en las terapias antitumorales.

Es por ello, que el desarrollo de nuevos fármacos selectivos, con nuevos mecanismos de acción y nuevas dianas terapéuticas, sea un área de especial desarrollo en la Química Farmacéutica.<sup>3</sup>

En este trabajo de investigación se hizo uso del enfoque de “espacio químico” con la finalidad de abarcar un amplio espectro de estructuras que permitiera evaluar un mayor número de variables en el diseño de compuestos frente al tratamiento contra el cáncer. Para esto, se emplearon diversas materias de partida, estrona, *trans*-androsterona, estradiol y diosgenina. Además, se llevó a cabo la introducción de un anillo heterocíclico que puede ser, oxazol, triazol o tiadiazol, de tal manera que la actividad deseada fuera potenciada. También, se realizó la introducción de grupos sustituyentes como lo son, cadenas lineales alquílicas, en algunos casos sustituyentes aromáticos, residuos de carbohidratos acetilados y residuos sacarídicos con grupos hidroxilo libres.

La evaluación de los compuestos sintetizados frente a un panel de 6 líneas celulares de tumores sólidos humanos permitió analizar y correlacionar el diseño de las estructuras químicas. Adicionalmente fue posible sugerir las principales interacciones implicadas en el mecanismo de acción según sus características químicas estructurales. De los resultados se destaca que los compuestos derivados de estrona con un núcleo de oxazol y sustituyentes lineales alquílicos mostraron ser prometedores frente al cáncer, abriendo posibilidad a estudios más profundos.

---

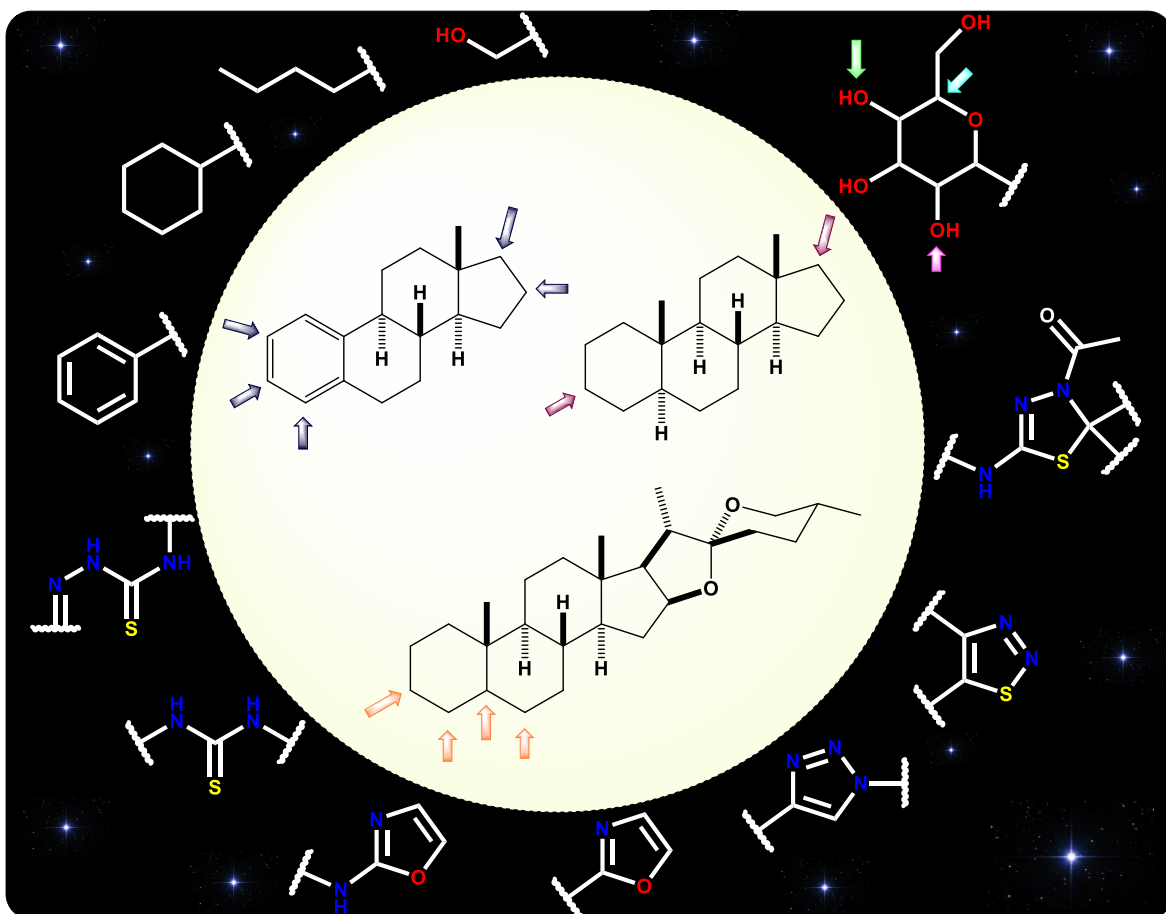
<sup>1</sup> Jemal, A.; Bray, F.; Center, M.M.; Ferlay, J.; Ward, E.; Forman, D. *CA Cancer J. Clin.*, **2011**, *61*, 69–90.

<sup>2</sup> a) Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>), consultado en diciembre de 2022. b) World Health Organization Coronavirus (COVID-19); 2022, (<https://covid19.who.int/>).

<sup>3</sup> Dobbstein, M.; Moll, U. *Nat. Rev.-Drug Discov.*, **2014**, *13*, 179–196.

Los resultados sugieren que las interacciones por puente de hidrógeno no juegan un papel importante en el mecanismo de antiproliferación contra el cáncer, por otro lado, estructuras con interacciones de tipo hidrófobo presentan los mejores valores de actividad.

Finalmente, los métodos de síntesis empleados para todos los casos constan de rutas cortas, con elevados rendimientos de reacción, una elevada economía de átomos y apuntando hacia la química sustentable. El uso de una amplia gama de técnicas analíticas permitió corroborar las estructuras obtenidas.



## 2. INTRODUCCIÓN

Los receptores celulares, normalmente de naturaleza glicoproteica y presentes en la superficie de la membrana celular, ejercen funciones bioquímicas esenciales,<sup>4</sup> como son la comunicación célula-célula, a través de mensajeros químicos, la respuesta inmune, o el control del flujo de nutrientes. Dichos receptores también se encuentran relacionados con numerosas patologías, como son procesos inflamatorios,<sup>5</sup> enfermedades cardiovasculares,<sup>6</sup> infecciones microbianas,<sup>7</sup> o cáncer;<sup>8</sup> por lo que constituyen en la actualidad una diana terapéutica de gran interés en el control de dichas enfermedades.<sup>9</sup> Por su parte, las interacciones<sup>10</sup> (ej. puentes de hidrógeno, interacciones apolares a través de enlaces C-H, o interacciones iónicas) entre carbohidratos y los residuos proteicos de los receptores (lectinas, anticuerpos, enzimas, transportadores de carbohidratos) tienen importantes implicaciones<sup>11</sup> en la regulación del crecimiento celular, la adhesión de células tumorales, o reconocimiento huésped-patógeno.

El cáncer, una patología extraordinariamente compleja, de naturaleza multifactorial, es uno de los principales motivos líderes de morbilidad y mortalidad.<sup>12</sup> Aproximadamente 10 millones de fallecimientos por cáncer en 2020 a nivel global, lo categoriza como la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, superando los poco más de 6.8 millones de muertes por el actual brote de enfermedad por coronavirus a Febrero de 2023, de acuerdo a los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>13</sup>

El cáncer, es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de tumores o neoplasias malignas. Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina metástasis.<sup>14</sup> Éstas, son la principal causa de muerte por cáncer y dentro de los principales tipos se encuentra el cáncer de pulmón,

---

<sup>4</sup> Ahmed, K.A.; Xiang, J. *J. Cell Mol. Med.*, **2011**, *15*, 1458–1473.

<sup>5</sup> Takeuchi, O.; Akira, S. *Cell*, **2010**, *140*, 805–820.

<sup>6</sup> Wheeler-Jones, C.P.D. *Heart*, **2005**, *91*, 1366–1374.

<sup>7</sup> Van Amersfoort, E.S.; Van Berkel, T.J.C.; Kuiper, J. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2003**, *16*, 379–414.

<sup>8</sup> Sekar, T.V.; Dhanabalan, A.; Paulmurugan, R. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **2011**, *12*, 508–527.

<sup>9</sup> Imming, P.; Sinning, C.; Meyer, A. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2006**, *5*, 821–834.

<sup>10</sup> Fernández-Alonso, M.C.; Díaz, D.; Berbis, M.A.; Marcelo, F.; Cañada, J.; Jiménez-Barbero, J. *Curr. Protein Pept. Sci.*, **2012**, *13*, 816–830.

<sup>11</sup> Tirrell, D. A., *Nature*, **2004**, *430*, 837–844.

<sup>12</sup> Jemal, A.; Bray, F.; Center, M.M.; Ferlay, J.; Ward, E.; Forman, D. *CA Cancer J. Clin.*, **2011**, *61*, 69–90.

<sup>13</sup> a) Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>), consultado en diciembre de 2022. b) World Health Organization Coronavirus (COVID-19); 2022, (<https://covid19.who.int/>).

<sup>14</sup> World Health Organization, 2022, (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>).

colorrectal e hígado (Figura 1) y, al menos en México, el cáncer de mama es una de las principales causas de mortalidad (Figura 2).<sup>13</sup>

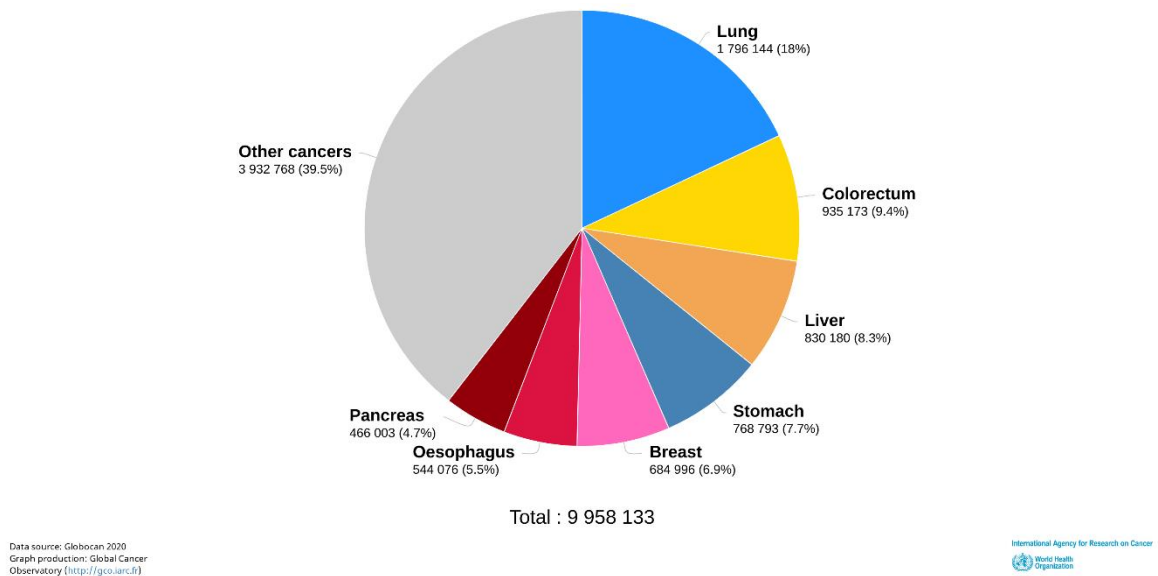


Figura 1. Número estimado de muertes, principales tipos de cáncer en el mundo, ambos sexos y todas las edades, 2020, fuente OMS.<sup>13</sup>

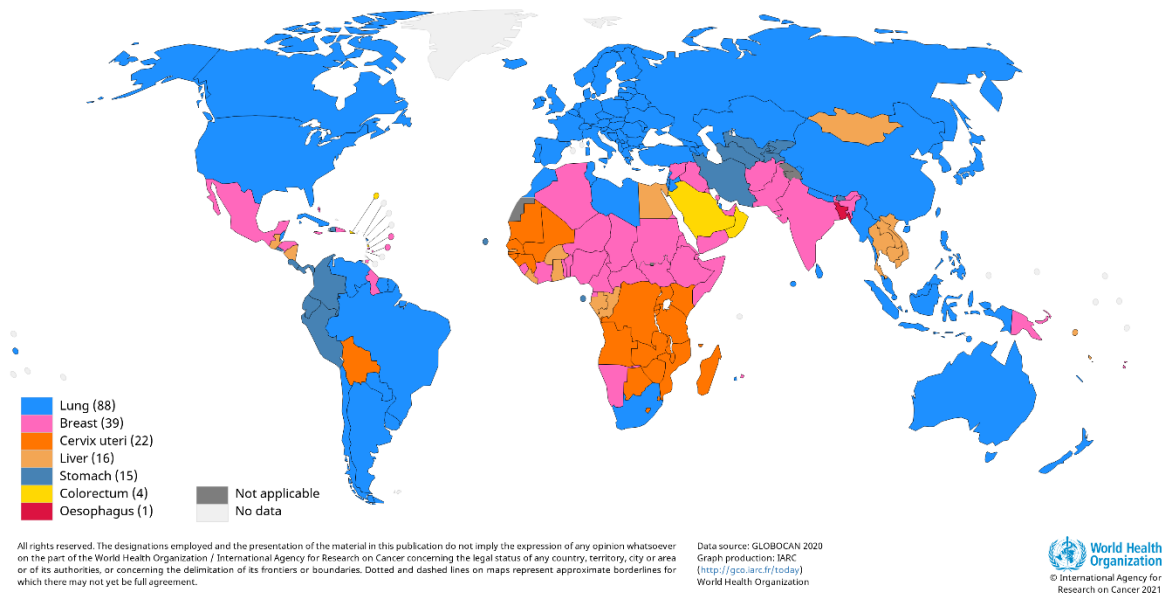


Figura 2. Tipos de cáncer por país, ambos sexos y todas las edades, 2020, fuente OMS.<sup>13</sup>

Entre el 30 – 50% de los cánceres se pueden evitar. Para ello, es necesario reducir los factores de riesgo y aplicar estrategias preventivas de base científica. La mortalidad se puede reducir si los casos se detectan y se tratan a tiempo. Un diagnóstico correcto de cáncer es esencial para un tratamiento adecuado y eficaz, ya que cada cáncer requiere un tratamiento concreto. Por lo general, el tratamiento

consiste en radioterapia, quimioterapia, cirugía,<sup>13</sup> tratamiento inmunológico o una combinación de estos métodos, y la mayoría de los enfoques terapéuticos para el tratamiento del cáncer comprenden al menos un componente químico.<sup>15</sup> A pesar del amplio arsenal de agentes quimioterapéuticos<sup>16</sup> aún no se han conseguido resultados satisfactorios para todos los casos, siendo la ausencia de selectividad de los fármacos convencionales, la heterogeneidad de la enfermedad, la alta toxicidad y el desarrollo de quimio-resistencia, los principales inconvenientes en las terapias antitumorales. Es por ello, que el desarrollo de nuevos fármacos selectivos, con nuevos mecanismos de acción y nuevas dianas terapéuticas, sea un área de especial desarrollo en la Química Farmacéutica.<sup>17</sup> Por todas estas razones, los fármacos citotóxicos seguirán formando una parte principal de la terapia en combinación con agentes innovadores selectivos de cáncer y de tejidos en un futuro cercano. Los enfoques citotóxicos tradicionales, que recibieron apoyo en el pasado reciente, aún lo recibirán en un futuro cercano, debido a los nuevos conocimientos adquiridos como resultado de una amplia exploración mecánica en términos de detección y diseño de nuevos análogos.<sup>18</sup>

Los esteroides son una de las clases esenciales de compuestos bioactivos y están involucrados en muchas funciones biológicas, que los incluyen, como compuestos de señalización, la alteración de la fluidez de la membrana y la regulación de una variedad de procesos metabólicos. Los esteroides presentan una amplia base de usos terapéuticos y se han utilizado en el tratamiento de varios tipos de cáncer. La Figura 3 muestra las principales fuentes de obtención de derivados esteroidales evaluados como anticancerígenos por su origen, natural o sintético mediante modificaciones en el esqueleto básico a través de derivatización química, la introducción de heteroátomos o la formación de un agente alquilante.<sup>19</sup>

---

<sup>15</sup> Longo, D.L. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*; Jameson, J.L.; Kasper, D.L.; Longo, D.L.; Fauci, A.S.; Hauser, S.L.; Loscalzo, J. Eds.; McGraw Hill: New York, **2018**; pp 435–451.

<sup>16</sup> Ali, R.; Mirza, Z.; Ashraf, G.M.D.; Kamal, M.A.; Ansari, S.A.; Damanhour, G.A.; Abuzenadah, A.M.; Chaudhary, A.G.; Sheikh, I.A. *Anticancer Res.*, **2012**, *32*, 2999–3006.

<sup>17</sup> Dobbstein, M.; Moll, U. *Nat. Rev.-Drug Discov.*, **2014**, *13*, 179–196.

<sup>18</sup> Bansal, R.; Acharya, P.C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6986–7005.

<sup>19</sup> Birudukota, N.; Mudgal, M.M.; Shanbhag, V. *Steroids* **2019**, *152*, 108505.

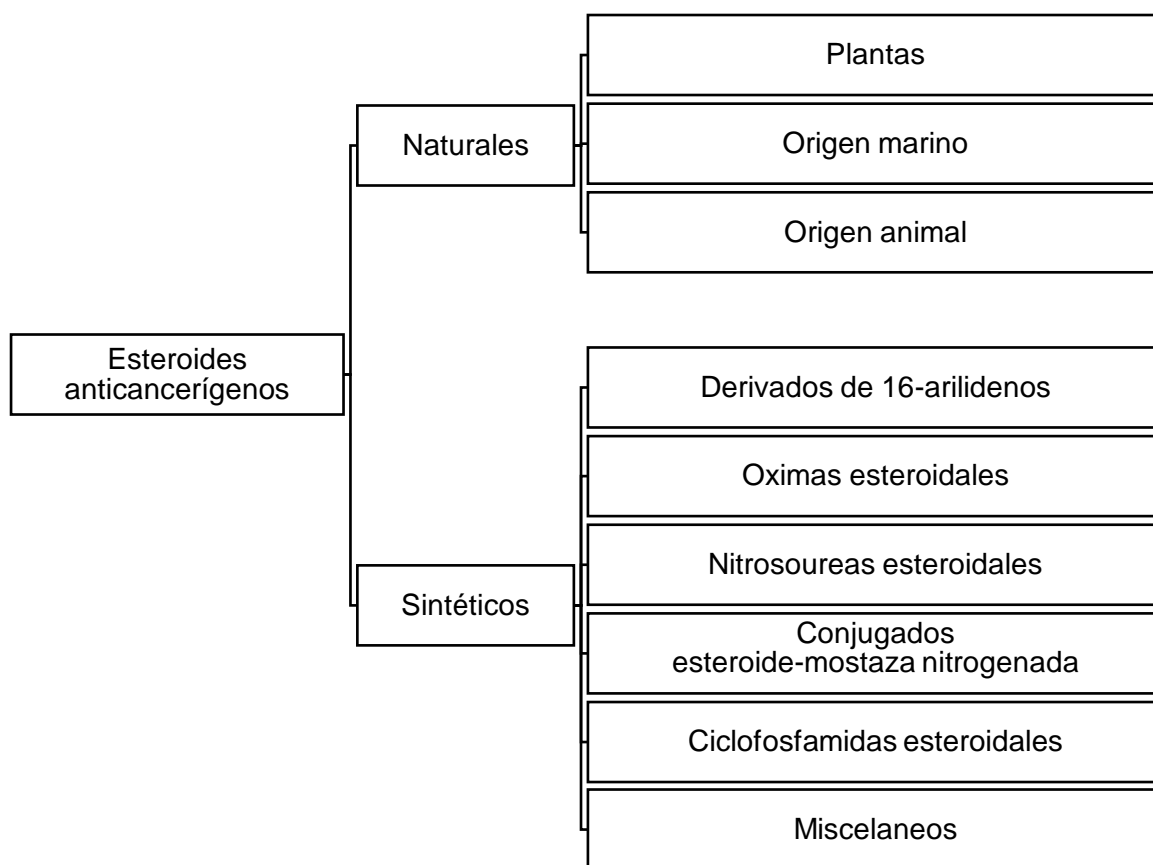


Figura 3. Esteroides anticancerígenos.

Así mismo, varios agentes anticancerígenos a base de esteroides, como la abiraterona, la dutasterida, el exemestano, entre otros, (Figura 4), se han convertido con éxito en parte de la práctica clínica habitual o en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer.<sup>20</sup>

<sup>20</sup> Minorics, R.; Zupko, I. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2018**, *18*, 652–666.

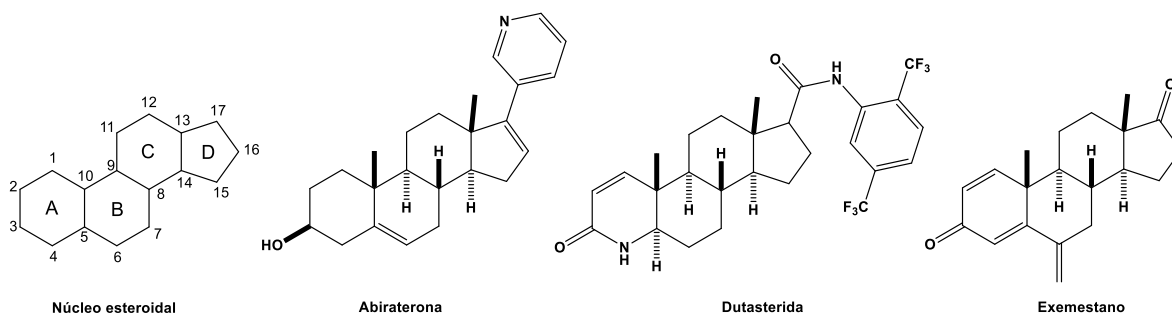


Figura 4. Estructuras químicas del núcleo esteroidal, abiraterona, dutasterida y exemestano.

Los fármacos anticancerígenos de naturaleza esteroidal son el foco de numerosos grupos de investigación científica. Debido a sus altos efectos citotóxicos contra las células tumorales, algunos compuestos esteroidales naturales o sintéticos parecen ser prometedores para el tratamiento de diferentes clases de cáncer.<sup>21</sup> Diosgenina (DSG), un esteroide extraído de fuentes naturales ha demostrado potencial en el desarrollo de moléculas con actividad mejorada.<sup>22</sup>

Las modificaciones estructurales racionales de los esteroides tienen el potencial de generar compuestos con bioactividad superior, y la creación de híbridos esteroidales mediante la combinación de esteroides con otros farmacóforos anticancerígenos en una molécula, que puede ejercer la actividad a través de diferentes mecanismos, es una de las estrategias más prometedoras para mejorar la eficiencia, superar la resistencia a los fármacos y reducir los efectos secundarios.<sup>23</sup>

Una gran cantidad de agentes anticancerígenos contienen un residuo de carbohidrato, que ejercen efectos importantes en muchos eventos biológicos complejos.<sup>24</sup> Los glicósidos esteroidales constituyen una clase de biomoléculas activas que se encuentran ampliamente distribuidas en plantas y animales.<sup>25</sup> Dentro de los glicósidos esteroidales, los glicósidos cardioactivos (con una aglicona esteroidal de 23 o 24 átomos de carbono y un azúcar generalmente de 2 – 4 residuos) o las saponinas esteroidales (con una aglicona generalmente llamada sapogenina de 27 átomos de carbono), constituyen grupos bien definidos desde el punto de vista estructural como farmacológico.<sup>26</sup> Ambas partes, el residuo de

<sup>21</sup> Ajduković, J.J.; Jakimov, D.S.; Rárová, L.; Strnad, M.; Dzichenka, Y.U.; Usanov, S.; Škorić, D.Đ.; Jovanović-Šanta, S.S.; Sakač, M. N. *RSC Adv.*, **2021**, *11*, 37449–37461.

<sup>22</sup> Bhardwaj, N.; Tripathi, N.; Goel, B.; Jain, S.K. *Mini Rev. Med. Chem.* **2021**, *21*, 1646–1665.

<sup>23</sup> Hou, Y.; Shang, C.; Meng, T.; Lou, W. *Steroids* **2021**, *171*, 108852.

<sup>24</sup> Stallforth, P.; Lepenies, B.; Adibekian, A.; Seeberger, P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5561–5577.

<sup>25</sup> a) Hostettmann, K.; Marston, A. *Saponins*. Cambridge University Press, **1995**.; b) Gu, G.; Du, Y.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5497–5500.; c) Yu, H. S.; Ma, B. P.; Song, X. B.; Kang, L. P.; Zhang, T.; Fu, J.; Zhao, Y.; Xiong, C. Q.; Tan, D. W.; Zhang, L. J.; Zhang, J.; Yu, K. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1086–1092.

<sup>26</sup> a) Bone, K.; Mills, S. *Principles and Practice of Phytotherapy. Modern Herbal Medicine*; Eds.; Churchill Livingstone, 2013; pp 18–82.; b) Sobolewska, D.; Galanty, A.; Grabowska, K.; Makowska-Wąs, J.; Wróbel-Biedrawa, D.; Podolak, I. *Phytochem. Rev.* **2020**, *19*, 139–189.

carbohidrato (hidrofílico) y el esqueleto esteroidal (lipofílico) de los glicoconjugados esteroidales (moléculas anfifílicas), han sido encontrados esenciales para sus bioactividades.<sup>27</sup> Esto se ha demostrado ampliamente y recientemente se encontró que, glicósidos de DSG fueron mejores inductores de la apoptosis que DSG, lo que sugiere que los residuos de carbohidrato desempeñan un papel central en la mejora de la actividad apoptótica de DSG.<sup>28</sup> Las agliconas esteroidales son una parte fundamental para las actividades biológicas, y las modificaciones lógicas del fragmento esteroidal pueden incrementar la actividad anticancerígena. Hasta ahora, glicósidos cardiacos como Anvirzel™ (un extracto acuoso de *Nerium Oleander*) o digoxina<sup>29</sup> (Figura 5) se encontraban en ensayos clínicos para tumores sólidos. Aparte de esto, la digoxina también se probó para determinar su actividad anticancerígena en combinación con varios medicamentos quimioterapéuticos e inmunoterapéuticos para determinar su eficacia. Por ejemplo, los pacientes tratados con digoxina y cisplatino han mostrado mejores resultados que con tratamientos independientes.<sup>30</sup> En 2020 se aprobó el ensayo en fase II para el uso de digoxina en el tratamiento del cáncer de mama y también superó los ensayos clínicos de fase II para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata.<sup>29</sup>

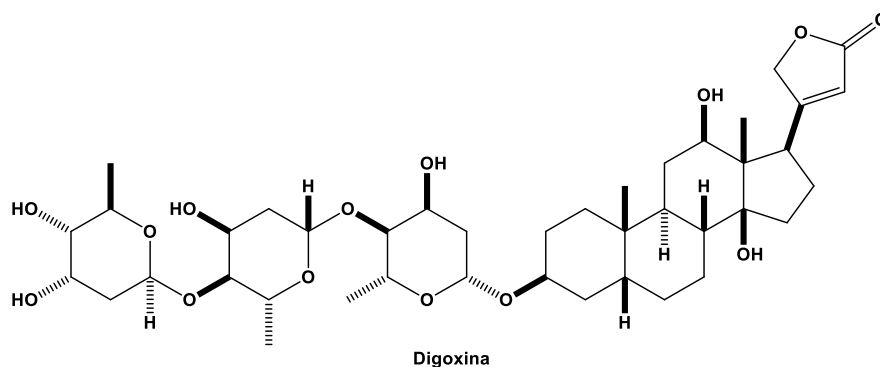


Figura 5. Glicósido cardioactivo anticancerígeno.

Por otra parte, saponinas esteroidales han mostrado efecto citotóxico mayor a fármacos de referencia. Por ejemplo, glicósidos derivados de diosgenina o penogenina (Figura 6) aislados de *Dracaena Cambodiana* ejercieron actividad citotóxica ( $IC_{50}$ : 1.27  $\mu$ M y 5.09  $\mu$ M respectivamente) contra células K-562 superiores que paclitaxel ( $IC_{50}$ : 5.98  $\mu$ M).<sup>31</sup>

<sup>27</sup> Matsuda, H.; Pongpiriyadacha, Y.; Morikawa, T.; Kishi, A.; Kataoka, S.; Yoshikawa, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1101–1106.

<sup>28</sup> Hernández-Vázquez, J.M.V.; López-Muñoz, H.; Escobar-Sánchez, M.L.; Flores-Guzmán, F.; Weiss-Steider, B.; Hilario-Martínez, J.C.; Sandoval-Ramírez, J.; Sánchez-Sánchez, L. *Eur. J. Pharmacol.* **2020**, *871*, 172942.

<sup>29</sup> Reddy, D.; Kumavath, R.; Barh, D.; Azevedo, V.; Ghosh, P. *Molecules*, **2020**, *25*, 3596. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=cancer&term=digoxin>).

<sup>30</sup> Schneider, N.F.Z.; Cerella, C.; Simões, C.M.O.; Diederich, M. *Molecules*, **2017**, *22*, 1932.

<sup>31</sup> Shen, H-Y.; Zuo, W-J.; Wang, H.; Zhao, Y-X.; Guo, Z-K.; Luo, Y.; Li, X-N.; Dai, H-F.; Mei, W-L. *Fitoterapia* **2014**, *94*, 94–101.

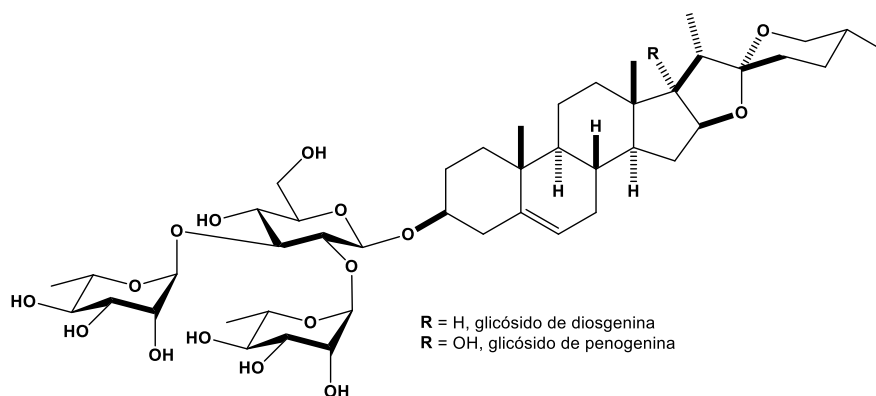


Figura 6. Saponinas esteroidales citotóxicas.

Del mismo modo, la combinación de fragmentos esteroidales con anillos heterocíclicos proporciona compuestos con propiedades biológicamente también interesantes;<sup>32</sup> es así, que derivados que contienen núcleos de imidazol, anillos de triazol, residuos glicosilo, entre otros, presentan actividades anticancerígenas<sup>33</sup> o citotóxicas.<sup>34</sup> Los heterociclos son estructuras importantes desde el punto de vista farmacéutico por la diversa actividad biológica que presentan; muchos de los fármacos de moléculas pequeñas contienen un heterociclo base nitrógeno en su estructura.<sup>35</sup> Los esteroides al poseer un esqueleto hidrofóbico pasan espontáneamente a través de la membrana celular hacia el citosol donde se unen a los receptores,<sup>36</sup> de manera que el efecto sinérgico de los heterociclos y la actividad única de los esteroides, han culminado en diferentes propiedades farmacológicas; en lo que a esto respecta, diversos autores han reportado que los heterociclos esteroidales tienen actividad como antibacteriales,<sup>37,38</sup> antifúngicos<sup>39</sup> y antiinflamatorios,<sup>40</sup> entre otras.<sup>41</sup> Además, han mostrado actuar como antitumorales<sup>42</sup> y anticancerígenos<sup>43-45</sup> a través de diferentes mecanismos de

<sup>32</sup> El-Sharkawy, K.A.; Al Bratty, M.; Alhazmi, H.A.; Najmi, A. *Open Chem.* **2021**, *19*, 322–337.

<sup>33</sup> El-Kady, D.S.; Abd Rabou, A.A.; Tantawy, M.A.; Abdel-Rahman, A.A.H.; Abdel-Megeed, A.A.S.; Abdelhalim, M.M.; Elmegeed, G.A. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2019**, *188*, 635–662.

<sup>34</sup> Silva-Ortiz, A.V.; Bratoeff, E.; Ramírez-Apan, M.T.; García-Becerra, R.; Ordaz-Rosado, D.; Noyola-Martínez, N.; Castillo-Bocanegra, R.; Barrera, D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2016**, *159*, 8–18.

<sup>35</sup> Vitaku, E.; Smith, D.T.; Njardarson, J.T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.

<sup>36</sup> Voet, D.; Voet, J.G. *Biochemistry. 4a ed.* Cap. 19, p. 681, John Wiley & Sons, Inc. New Jersey, **2011**.

<sup>37</sup> Abdelhalim, M.M.; El-Saidi, M.M.T.; Rabie, S.T.; Elmegeed, G.A. *Steroids*, **2007**, *72* 459–465.

<sup>38</sup> Masood-ur-Rahman, M.; Bhat, K.A.; Ara, T. *J. Phytopharm.* **2017**, *6*, 227–233.

<sup>39</sup> Krstić, N.M.; Bjelaković, M.S.; Pavlović, V.D.; Robeyns, K.; Juranić, Z.D.; Matic, I.; Novaković, I.; Sladic, D.M. *Steroids*, **2012**, *77*, 558–565.

<sup>40</sup> Rapi, G.; Ginanneschi, M.; Chelli, M.; Chimichi, S. *Steroids*, **1985**, *46*, 665–676.

<sup>41</sup> Merlani, M.I.; Kemertelidze, E.P.; Papadopoulos, K.; Men'shova, N.I. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2004**, *30*, 497–501.

<sup>42</sup> El-Far, M.; Elmegeed, G.A.; Eskander, E.F.; Rady, H.M.; Tantawy, M.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3936–3946.

<sup>43</sup> Guerrero-Pepinosa, N.Y.; Cardona-Trujillo, M.C.; Garzón-Castaño, S.C.; Veloza, L.A.; Sepúlveda-Arias, J.C. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *138*, 111495.

<sup>44</sup> Bahashwan, S.A.E-R.; Al-Omar, M.A.E-R.; Ezzeldin, E.; Abdalla, M. M.; Fayed, A.A.E-H.; Amr, A-G.E-S. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1363–1368.

<sup>45</sup> Abdelhalim, M.M.; Kamel, E.M.; Rabie, S.T.; Mohamed, N.R. *Steroids*, **2011**, *76*, 78–84.

acción; algunos de ellos que funcionan como inhibidores de enzimas tales como la aromatasa<sup>46</sup> (responsable de la conversión de andrógenos a estrógenos) y la 5 $\alpha$ -reductasa<sup>47</sup> (responsable de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona) implicadas en la aparición del cáncer de mama y próstata respectivamente.

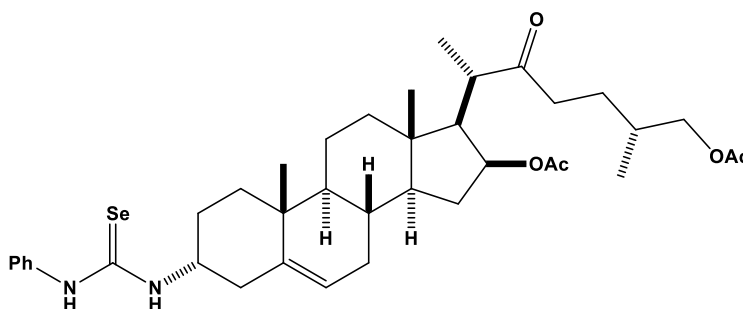
---

<sup>46</sup> Abdalla, M. M.; Al-Omar, M. A.; Bhat, M. A.; Amr, A.-G. E.; Al-Mohizea, A. M. *Int. J. Biol. Macromol.* **2012**, *50*, 1127–1132.

<sup>47</sup> Al-Mohizeaa, A. M.; Al-Omar, M. A.; Abdallac, M. M.; Amr, A.-G. E. *Int. J. Biol. Macromol.* **2012**, *50*, 171–179.

### 3. ANTECEDENTES

En la búsqueda de compuestos con actividad antitumoral, nuestro grupo de investigación ha descrito una serie de tio(seleno)ureas derivadas de diosgenina y también, glicomiméticos que contienen un anillo de 1,2,3-triazol sobre C-3 del esqueleto esteroideal.<sup>48</sup> Un caso particular fue el compuesto de *N*-fenilselenourea (Figura 7) que resultó ser un potente captador de ROS, en particular frente a radicales libres ( $EC_{50} = 29.47 \pm 2.33 \mu\text{M}$ , método del DPPH) y como mimético de la glutatión peroxidasa en la eliminación de  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $t_{1/2} = 4.8$  min, proporción 1% molar), además de una fuerte actividad antiproliferativa frente a la líneas celulares cancerosas HeLa, MDA-MB-231, MCF-7 y HepG2, encontrando que la apoptosis está involucrada en su mecanismo de acción.



*N*-Fenilselenourea,  $EC_{50}$ :  
1.87  $\mu\text{M}$  (HeLa), 6.39  $\mu\text{M}$  (MDA-MB-231),  
3.17  $\mu\text{M}$  (MCF-7), 6.48  $\mu\text{M}$  (HepG2)

Figura 7. *N*-Fenilselenourea derivada de diosgenina.

Por otra parte, derivados de estrona<sup>49</sup> sustituidos en C-3 con selenoureas o con 2-aminooxazoles también mostraron una interesante actividad como agentes antiproliferativos, por debajo de 5  $\mu\text{M}$  frente a diversas líneas celulares cancerosas (Figura 8).

<sup>48</sup> Romero-Hernández, L. L.; Merino-Montiel, P.; Montiel-Smith, S.; Meza-Reyes, S.; Vega-Báez, J. L.; Abasolo, I.; Schwartz, S. Jr.; López, Ó.; Fernández-Bolaños, J. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *99*, 67–81.

<sup>49</sup> Fuentes-Aguilar, A.; Romero-Hernández, L. L.; Arenas-González, A.; Merino-Montiel, P.; Montiel-Smith, S.; Meza-Reyes, S.; Vega-Báez, J. L.; Plata, G. B.; Padrón, J. M.; López, Ó.; Fernández-Bolaños, J. G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5041–5054.

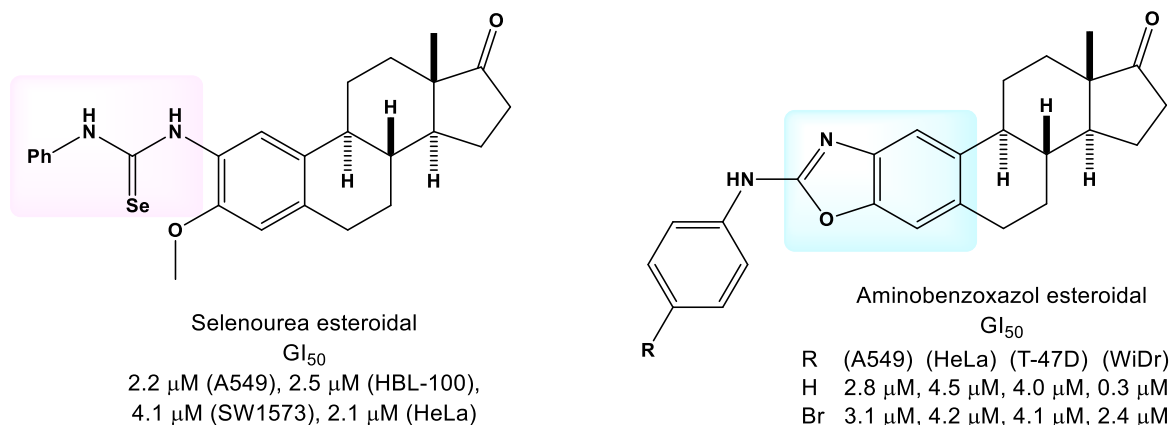


Figura 8. Selenourea e aminooxazol derivados de estrona.

El mismo núcleo aminobenzoxazol se introdujo en híbridos de cumarina, Figura 9, donde estudios de inhibición sobre la enzima anhidrasa carbónica (AC) revelaron una buena selectividad hacia las ACs IX y XII asociadas a tumores (intervalo nanomolar), así como, fuerte actividad antiproliferativa en el intervalo micromolar bajo de las líneas celulares evaluadas.<sup>50</sup>

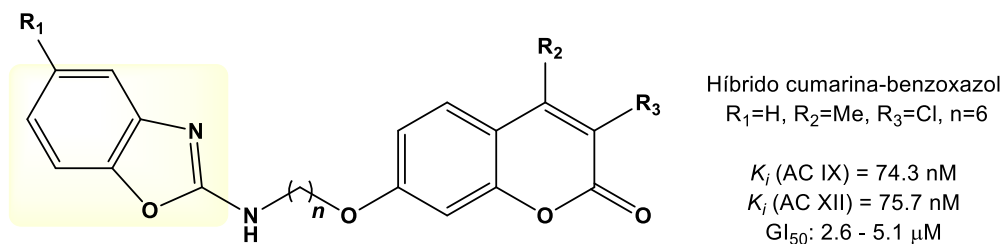


Figura 9. Híbrido cumarina-benzoxazol con potencial actividad antiproliferativa.

Adicionalmente, oxazolidin-2-onas y 2-aminooxazolinas espiránicas derivadas de *trans*-androsterona y estrona,<sup>51</sup> presentaron una remarcable actividad como agentes antiproliferativos en el intervalo de micromolar a sub-micromolar y, en algunos casos, hasta 120 veces más potentes que los fármacos de referencia para las líneas celulares evaluadas, aunque carentes de selectividad frente a células no tumorales BJ-hTERT (fibroblastos humanos), (Figura 10).

<sup>50</sup> Fuentes-Aguilar, A.; Merino-Montiel, P.; Montiel-Smith, S.; Meza-Reyes, S.; Vega-Báez, J.L.; Puerta, A.; Fernandes, M.X.; Padrón, J.M.; Petreni, A.; Nocentini, A.; Supuran, C.T.; López, Ó.; Fernández-Bolaños, J.G. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2022**, *37*, 168–177.

<sup>51</sup> Romero-Hernández, L.L.; Merino-Montiel, P.; Meza-Reyes, S.; Vega-Báez, J.L.; López, Ó.; Padrón, J.M.; Montiel-Smith, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 21–32.

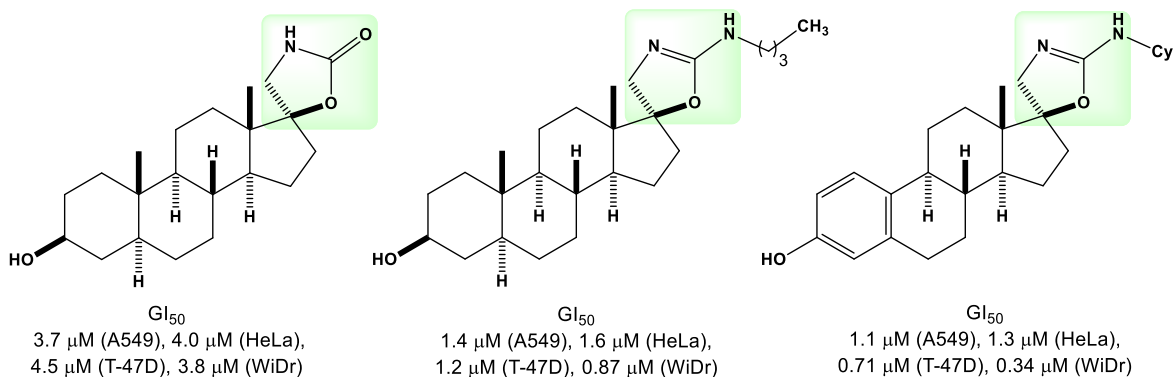


Figura 10. Oxazolidin-2-onas y 2-aminooxazolinas espiránicas.

En ese sentido, los espirocompuestos constituyen una clase importante de estructuras orgánicas envueltas en numerosas actividades farmacológicas entre ellas, su prometedor potencial anticancerígeno ha entusiasmado a explorar nuevos espiroderivados con un perfil farmacodinámico y farmacocinético significativamente mejorado junto con su mecanismo de acción.<sup>52</sup>

En un contexto similar, Kiss y cols. llevaron a cabo la síntesis de oxazolinas fusionadas al anillo D del derivado protegido de estradiol, (Figura 11) mostrando solo actividad antiproliferativa moderada en algunas de las líneas celulares analizadas.<sup>53</sup>

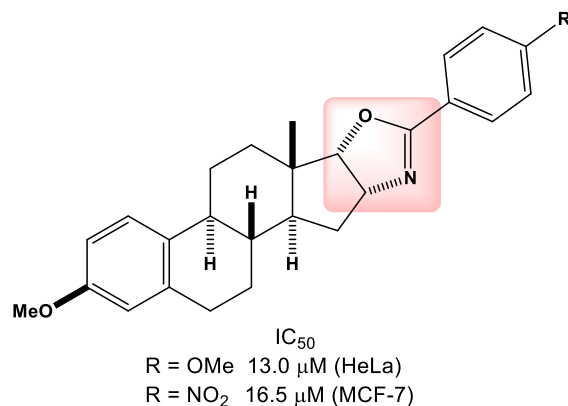


Figura 11. Oxazolina fusionada al anillo D de núcleo de estrano.

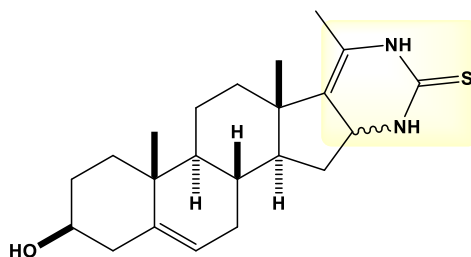
Recientemente, se encontró que pirimidinas esteroidales derivadas de pregnenolona no actúan como sustratos de la glicoproteína-P, lo que evita el aumento de la quimiorresistencia a los fármacos.<sup>54</sup> La pirimidina esteroidal (Figura 12), mostró fuerte actividad antiproliferativa dentro del intervalo micromolar bajo y

<sup>52</sup> Bora, D.; Kaushal, A.; Shankaraiah, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *215*, 113263.

<sup>53</sup> Kiss, A.; Jójárt, R.; Mernyák, E.; Bartha, S.; Minorics, R.; Zupkó, I.; Schneider, G. *Steroids*, **2021**, *176*, 108911.

<sup>54</sup> Cortés-Percino, A.; Vega-Báez, J.L.; Romero-López, A.; Puerta, A.; Merino-Montiel, P.; Meza-Reyes, S.; Padrón, J.M.; Montiel-Smith, S. *Molecules*, **2019**, *24*, 3676.

no tuvo ningún efecto sobre fibroblastos sanos, sin embargo, la estereoquímica de C-16 no fue asignada.



GI<sub>50</sub>  
 3.4  $\mu$ M (A549), 3.7  $\mu$ M (HBL-100), 2.6  $\mu$ M (HeLa),  
 3.0  $\mu$ M (T-47D), 3.1  $\mu$ M (WiDr), >100  $\mu$ M BJ-hTERT

Figura 12. Pirimidina derivada de pregnenolona.

Kattan y cols. llevaron a cabo la síntesis de derivados de pirazol y bencimidazol, (Figura 13) utilizando como vehículo esteroidal al núcleo de androstano. Los derivados fueron evaluados como anticancerígenos contra la línea celular de cáncer de hígado HepG2 y comparados con 5-fluorouracilo ( $IC_{50} = 316.23 \mu$ M). Los androstanos heterocíclicos mostraron valores  $IC_{50}$  de 39.81 y 57.54  $\mu$ M respectivamente, sin presentar efectos tóxicos sobre células no cancerosas MDCK.<sup>55</sup>

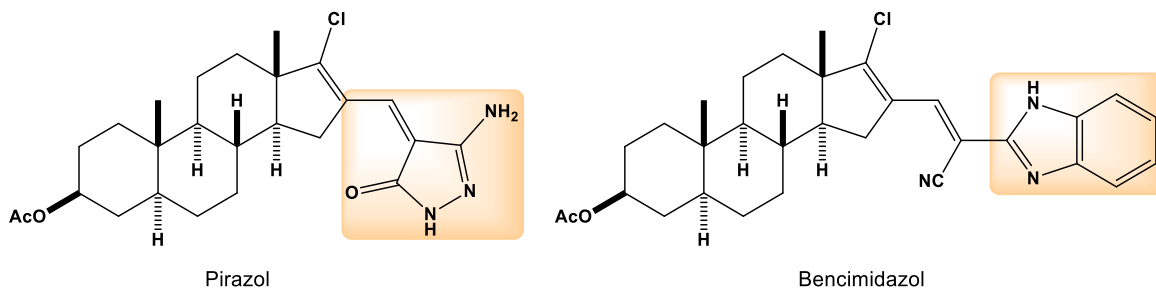


Figura 13. Androstanos heterocíclicos con potencial antiproliferativo.

De acuerdo con Karatavuk y cols. fragmentos esteroidales como colesterol y ergosterol pueden exhibir propiedades transmembranales, por lo tanto, llevaron a cabo la preparación y evaluación de derivados diméricos que contienen sistemas de 1,2,3-triazol con un *linker* de furano o tiofeno, mediante cicloadición azida-alquino unidos a través de C-3 de los esqueletos esteroidales, (Figura 14). Dos derivados mostraron resultados moderados en algunas de las líneas celulares evaluadas y no mostraron efectos sobre células sanas, aunque los resultados no se compararon contra fármacos comerciales.<sup>56</sup>

<sup>55</sup> Kattan, S.W.; Nafie, M.S.; Elmgeed, G.A.; Alelwani, W.; Badar, M.; Tantawy, M.A. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2020**, *198*, 105604.

<sup>56</sup> Karatavuk, A.O.; Karabulut, H.R.F. *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*, 837–844.

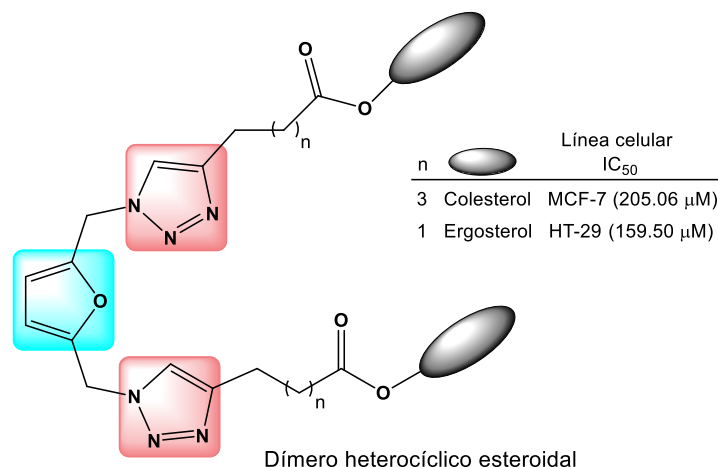


Figura 14. Dímeros heterocíclicos esteroidales con efectos antiproliferativos.

La hibridación molecular, es un concepto que generalmente se refiere a la incorporación de dos o más fragmentos farmacofóricos en una molécula a través de *linkers* apropiados, y es una consideración en el diseño y desarrollo de fármacos para producir un nuevo compuesto híbrido con afinidad y eficacia mejoradas, en comparación con los fármacos originales. Además, esta estrategia puede dar como resultados, derivados que presentan un perfil de selectividad modificado, modos de acción diferentes y/o duales y efectos secundarios no deseados reducidos.<sup>57</sup>

En este contexto, Yu y cols. llevaron a cabo la síntesis de híbridos esteroidales con grupos como triazoles, isatinas, cumarinas, quinolinas o purinas, encontrando que, el compuesto dicloroisatina-triazol-DHEA (**A**) (Figura 15) inhibe el crecimiento de las células cancerosas SH-SY5Y (línea celular de neuroblastoma) comparable con 5-FU (3.26 μM), posiblemente a través de la inactivación de LSD1 (lysine-specific demethylase 1).<sup>58</sup> Más tarde, el mismo grupo reportó los resultados de actividad antiproliferativa sobre la línea celular MGC-803 (línea celular de cáncer gástrico) de un conjugado esteroidal de dicloropurina-triazol (**B**) (Figura 15), que mostró valores (IC<sub>50</sub> = 4.06 μM) similares al fármaco de referencia 5-FU (IC<sub>50</sub> = 3.38 μM) sin observar selectividad mejorada sobre células sanas GES-1 (línea celular epitelial gástrica, IC<sub>50</sub> = 3.11 y 3.69 μM respectivamente).<sup>59</sup> Así mismo, híbridos aril-triazol-DHEA fueron evaluados como anticancerígenos contra líneas celulares de cáncer por ejemplo, HepG2 o MCF-7 y comparados con 5-FU (IC<sub>50</sub> = 1.80 y 1.45 μM para

<sup>57</sup> Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; Bolzani, V.S.; Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829–1852.

<sup>58</sup> Yu, B.; Qi, P-P.; Shi, X-J.; Huang, R.; Guo, H.; Zheng, Y.C.; Yu, D-Q.; Liu, H.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *117*, 241–255.

<sup>59</sup> Zhao, J-W.; Wu, Z-H.; Guo, J-W.; Huang, M-J.; You, Y-Z.; Liu, H-M.; Huang, L-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *181*, 111520.

ambas líneas celulares). El conjugado **C** mostró valores por debajo del fármaco de referencia, y una selectividad superior que 5-FU.<sup>60</sup>

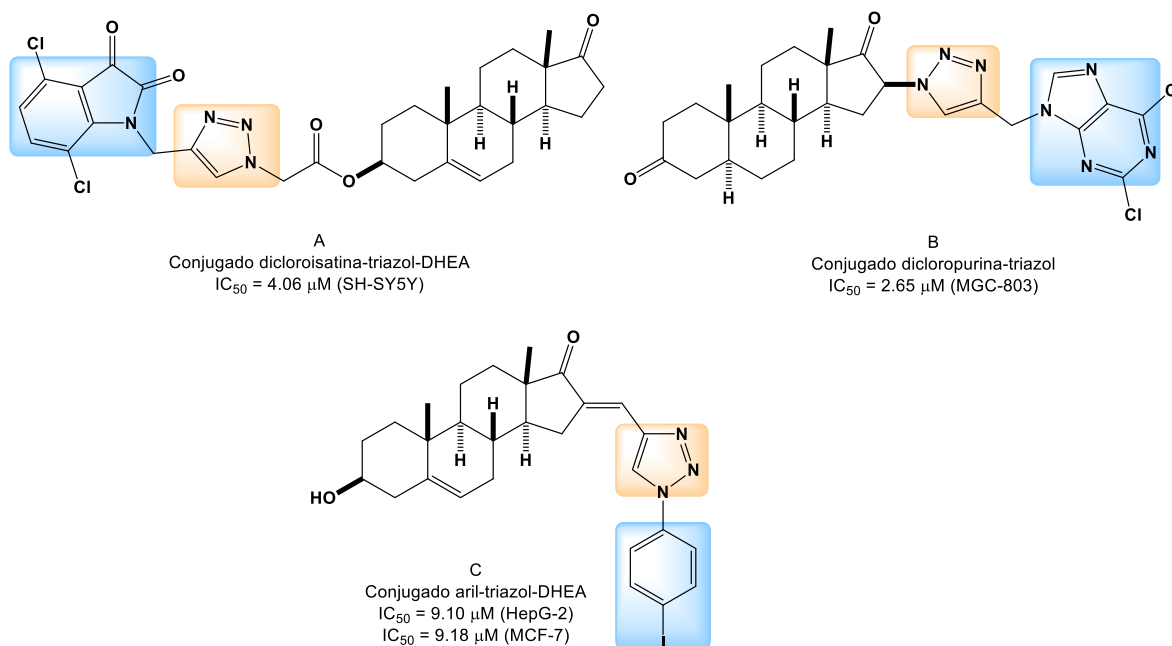


Figura 15. Híbridos esteroidales antiproliferativos.

Otro grupo importante de sistemas heterociclos son las tiadiazolinas y análogos. Tal es el caso del compuesto antiproliferativo conocido como K858 (Figura 16): se trata de un nuevo inhibidor de la kinesina Eg5 empleado como mezcla racémica, capaz de inducir la detención mitótica en células de cáncer colorrectal y en células de cáncer de ovario xenoinjertadas. De una librería de aproximadamente 100 compuestos diversamente funcionalizados evaluados contra líneas celulares de cáncer de próstata PC3 y líneas celulares de melanoma (SK-MEL-5 y SK-MEL-28), el derivado K858 y un análogo con sustituyente etilo, han demostrado ser los más efectivos a concentraciones micromolares bajas, lo que confirma la actividad farmacológica de este farmacóforo, revelando el papel potencial de las 1,3,4-tiadiazolinas en el tratamiento del cáncer y lo que abre la posibilidad para el descubrimiento de nuevos fármacos anticancerígenos.<sup>61</sup>

<sup>60</sup> Huang, X.; Shen, Q-K.; Zhang, H-J.; Li, J-L.; Tian, Y-S.; Quan, Z-S. *Molecules*, **2018**, *23*, 2243.

<sup>61</sup> De Monte, C.; Carradori, S.; Secci, D.; D'Ascenzio, M.; Guglielmi, P.; Mollica, A.; Morrone, S.; Scarpa, S.; Aglianò, A.M.; Giantulli, S.; Silvestri, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *105*, 245–262.



selectividad hacia células tumorales debido a las características innatas de los núcleos heterocíclicos, o bien a través de transportadores glicosídicos. Un paso crucial del sistema de entrega de fármacos es, la mejora del transporte de las moléculas polares a través de la membrana celular, donde los residuos glicosídicos ejercen sus funciones.

## 4. OBJETIVOS

En la presente Tesis Doctoral se propone desarrollar nuevos glicoconjugados basados en heterociclos esteroidales derivados de estranos y androstanos como modelos de reconocimiento molecular que actúen en procesos tumorales como fármacos de mayor selectividad. Por un lado, se hará uso del fragmento de carbohidrato para potenciar la interacción con ciertos receptores celulares responsables del desarrollo tumoral y, por otro lado, se incorporará un fragmento esteroideal que conducirá al compuesto a través de la membrana celular hasta el citosol.

Los objetivos particulares son:

- Obtención de tioureas derivadas de estrona con un residuo sacarídico.
- Obtención de 2-aminobenzoxazoles esteroidales glicosilados con mono y disacáridos de las series D, L,  $\alpha$  y/o  $\beta$ , así como 2-aminosustituidos como híbridos con carácter hidrofílico.
- Obtención de 2-aminobenzoxazoles esteroidales *N*-alquilados como híbridos lipofílicos.
- Síntesis de triazoles esteroidales 1,4-sustituidos con residuos sacarídicos y sustituyentes hidrocarbonados sobre el anillo A de estrona.
- Síntesis de triazoles esteroidales 1,4-sustituidos sobre el anillo D con fragmentos sacarídicos derivados de etinilestradiol.
- Síntesis de espiro-1,3,4-tiadiazolinas derivadas de estrona, *trans*-androsterona y un derivado de DSG.
- Obtención del sistema 1,2,3-tiadiazol por reacción de Hurd-Mori a partir de una tiosemicarbazona derivada de estrona.
- Elucidar de manera completa mediante el uso de distintas técnicas físicas y espectroscópicas cada uno de los compuestos obtenidos, intermediarios y compuestos finales.
- Evaluar todos los derivados finales *in vitro* como antiproliferativos frente a un panel de células de tumores sólidos humanos.

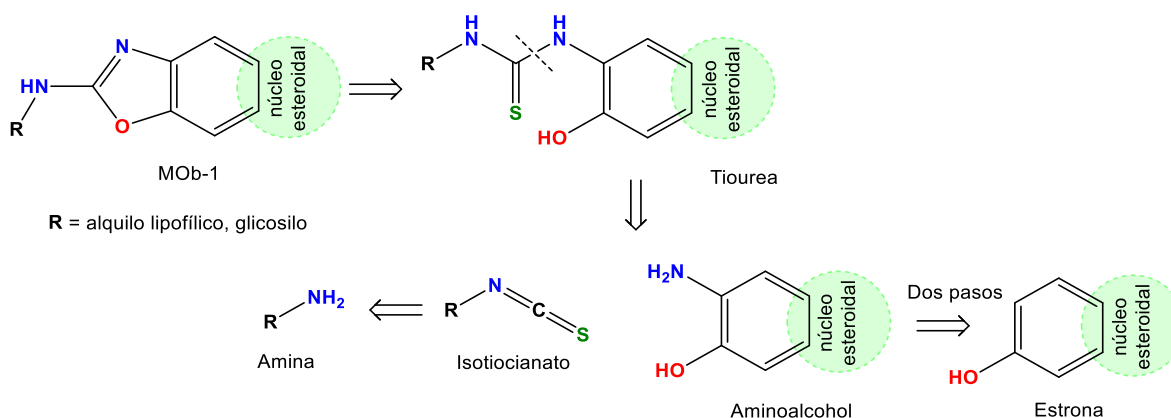


Para todo lo anterior, se desarrollaron metodologías que emplean el uso de intermediarios de tipo tiourea, tiosemicarbazona y precursores simples que condujeron a los híbridos moleculares de interés, con procedimientos de pocos pasos de reacción y buenos rendimientos. Finalmente, los sustituyentes unidos a los heterociclos con cadenas lipofílicas o hidrofílicas permitieron un análisis de los requerimientos necesarios para favorecer la actividad anticancerígena.

## 5.1 Síntesis de benzoxazoles derivados de estrona.

La introducción de un anillo de 2-aminoxazol fusionado al núcleo esteroidal de estrona proporciona un sistema farmacóforo de interés biológico. A su vez, la modificación de los sustituyentes del grupo amino del heterociclo y la obtención de análogos estructurales al variar la posición del heterociclo, aporta información detallada de la reactividad, así como sus propiedades farmacológicas.

Los compuestos objetivo (MOB-1) fueron sintetizados mediante una reacción de ciclodesulfuración oxidativa intramolecular (COI) de una tiourea, la cual fue obtenida por acoplamiento de un aminoalcohol con isotiocianatos de diferente naturaleza. El aminoalcohol a su vez se obtiene de la modificación del anillo aromático del esqueleto esteroidal, mientras que los isotiocianatos por reacción de isotiocianación a partir de aminas comerciales o bien, por sustitución con KSCN según la naturaleza de la amina empleada, (Esquema 1).



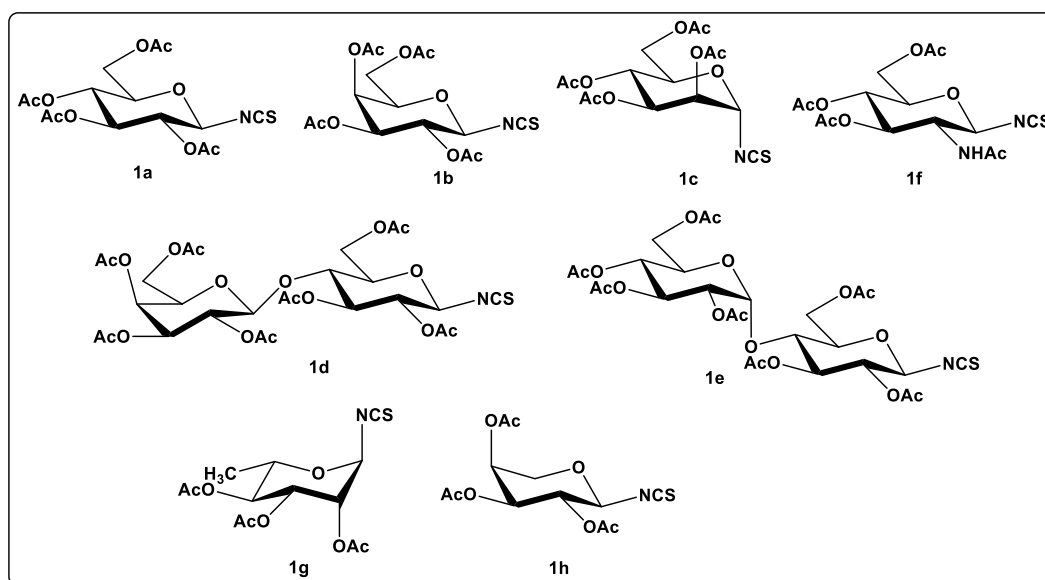
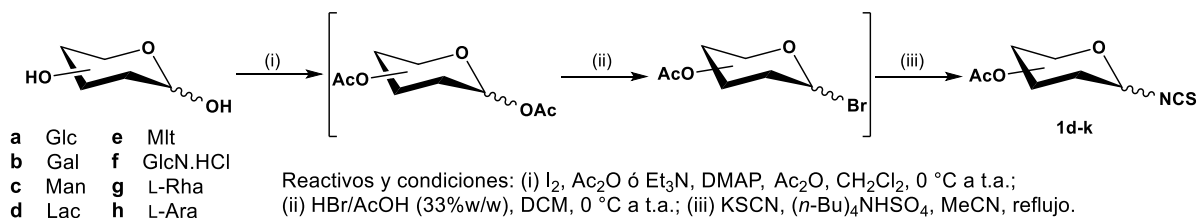
Esquema 1. Retrosíntesis para la obtención de benzoxazoles.

### 5.1.1 Obtención de isotiocianatos glicosídicos y alifáticos.

Inicialmente se llevó a cabo la síntesis de las materias primas de tipo isotiocianatos glicosídicos **1a–h**, para ello, se partió de diversos azúcares comerciales **a–h**, los cuales se per-*O*-acetilaron en condiciones estándar de I<sub>2</sub>-anhídrido acético<sup>63</sup> (Glu,

<sup>63</sup> a) Tosin, M.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3675–3678; b) Toyokuni, T.; Kumar, D.; Gunawan, MS.; Basarah, E. S.; Liu, J.; Barrio, J. R.; Satyamurthy, N. *Mol. Imaging Biol.* **2004**, *6*, 324–330.

Gal, Man, Lac, Mal) y Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP<sup>64</sup> para GlcNAc, L-Rha y L-Ara, estos a su vez, se transformaron en los correspondientes acetobromoglicósidos intermediarios bajo la metodología de HBr-AcOH,<sup>65</sup> para finalmente hacerlos reaccionar con KSCN en presencia de una sal cuaternaria de amonio que conduce al isotiocianato deseado de acuerdo a lo descrito en la bibliografía<sup>66</sup> (Esquema 2).



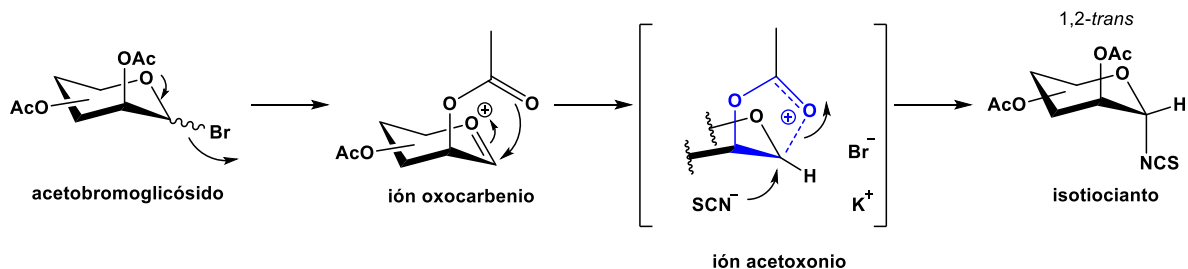
Esquema 2. Síntesis de isotiocyanatos de azúcar.

Esta metodología, genera exclusivamente los isómeros 1,2-*trans*-isotiocyanatos según la configuración inicial de los azúcares. El efecto de participación de grupo vecino (PGV) por parte del sustituyente acetilo en C-2 en el estado de transición (resultante de la eliminación del átomo de bromo en el acetobromoglicósido), conduce exclusivamente, al anómero *anti*, (Esquema 3). Dicha regioselectividad se sustenta en la estabilización del ión oxocarbenio con la participación del grupo acetilo en C-2 y bloquea una de las caras durante el ataque nucleofílico por parte del anión isotiocianato (SCN<sup>-</sup>).

<sup>64</sup> Nicolaou, V. K. C.; Schreiner, E. P.; Stahl, W. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 566–568.

<sup>65</sup> Jian, J.; Fan, J.; Yang, H.; Lan, P.; Li, M.; Liu, P.; Gao, H.; Sun, P. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 371–377.

<sup>66</sup> Camarasa, M. J.; Fernández-Resa, P.; García-López, M. T.; Heras, F. G.; Méndez-Castrillón, P. P.; San-Felix, A. *Synthesis* **1984**, *6*, 509–510.



Esquema 3. Participación de grupo vecino.

Además, debido a la naturaleza ambidente del ion tiocianato ( $\text{SCN}^-$ ) (Figura 19) trae como consecuencia la formación de dos isómeros estructurales en el producto de reacción, lo que se soluciona con la adición de una sal cuaternaria de amonio que favorece la nucleofilia del átomo de nitrógeno.

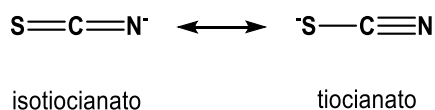


Figura 19. Nucleófilo ambidente ( $\text{SCN}^-$ ).

Los isotiocianatos **1a-h** fueron corroborados mediante el uso de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y espectroscopia infrarroja a través de las señales características de los valores reportados en la bibliografía.<sup>67</sup> Una banda común de intensidad media en el espectro IR en el intervalo de  $2000 - 2100 \text{ cm}^{-1}$  corresponde al grupo isotiocianato. Bandas en aproximadamente  $1730 - 1750 \text{ cm}^{-1}$  son debidas a las vibraciones de tensión de los grupos acetilo. Por ejemplo, en la Figura 20 se muestran los espectros de isotiocianatos **1a** y **1f** (núcleos de glucosa y *N*-acetilglucosamina respectivamente).

<sup>67</sup> Fernández, J. M. G; Mellet, C. O. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2000**, *55*, 35–135.

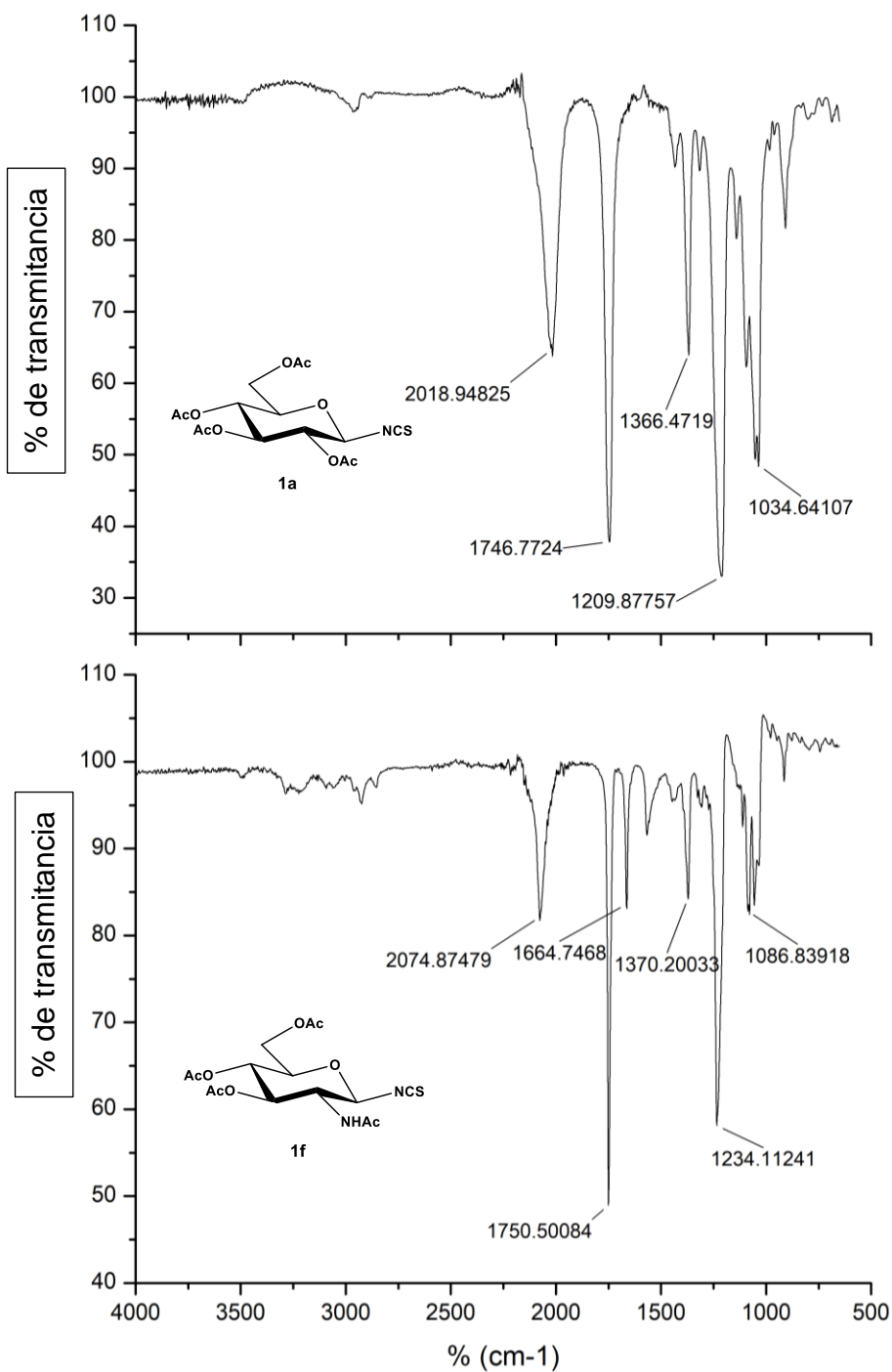


Figura 20. Espectros IR de compuestos **1a** y **1f**.

Por otra parte, una señal característica en el espectro de <sup>13</sup>C alrededor de 144 ppm confirma la presencia del grupo isotiocianato y señales en 170 ppm y 20 ppm son debidas al carbonilo y metilo respectivamente de los grupos acetilo. Además, se observa la señal del carbono anomérico C-1 unido al grupo isotiocianato aproximadamente en 83 ppm. En la Figura 21 se muestran los espectros de <sup>13</sup>C para los isotiocianatos **1a** y **1d** (glucosa y lactosa respectivamente).

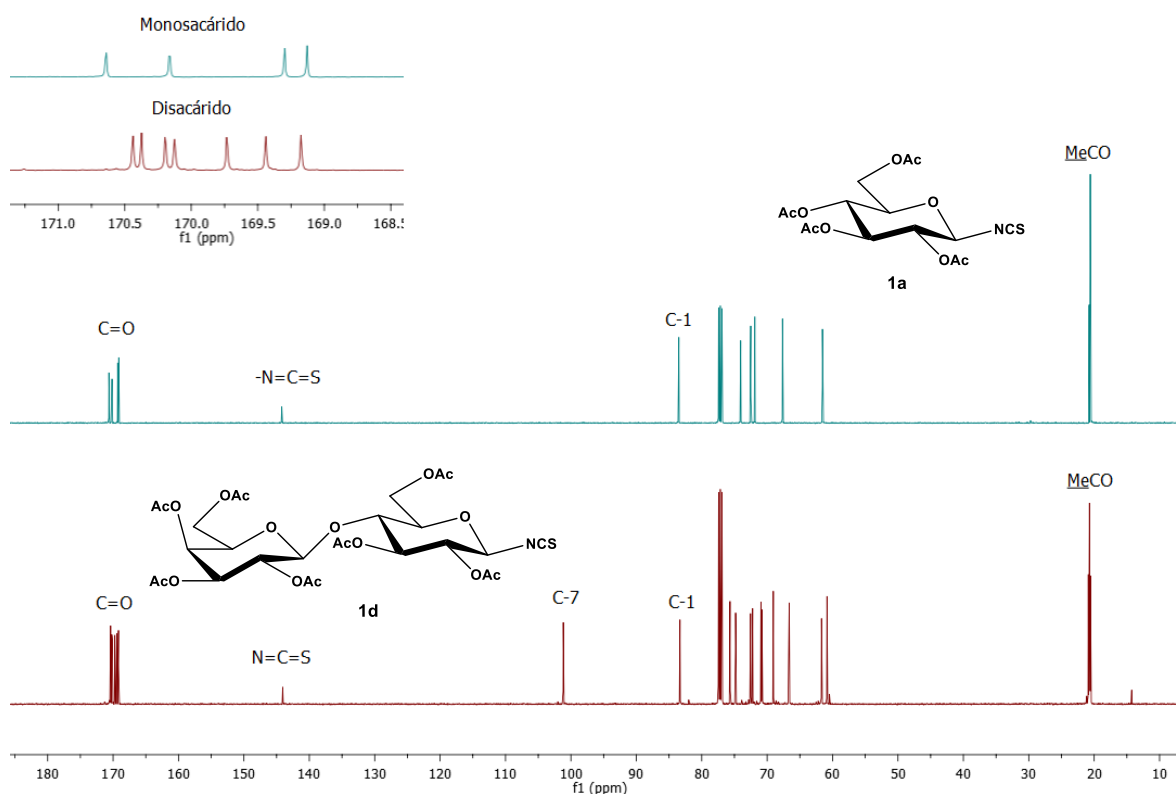
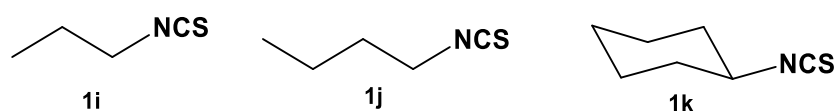


Figura 21. Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **1a** y **1d**.

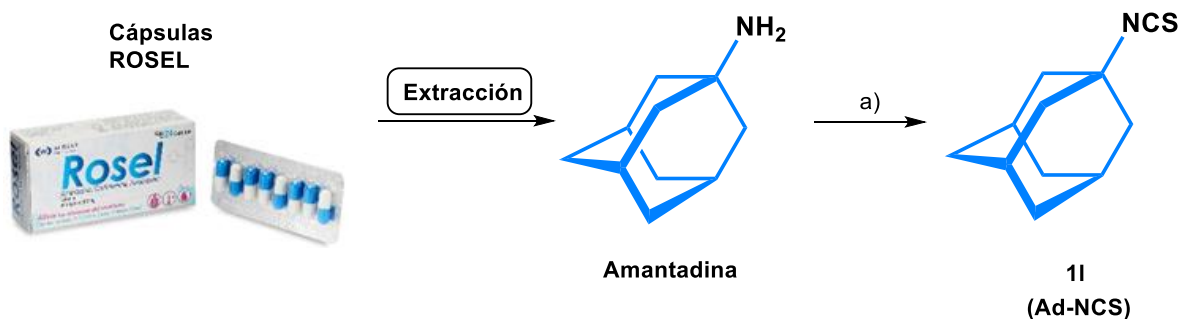
También, se adquirieron isotiocyanatos comerciales de naturaleza alifática **1i-k**, las estructuras se presentan en el Esquema 4.



Esquema 4. Isotiocyanatos alifáticos comerciales.

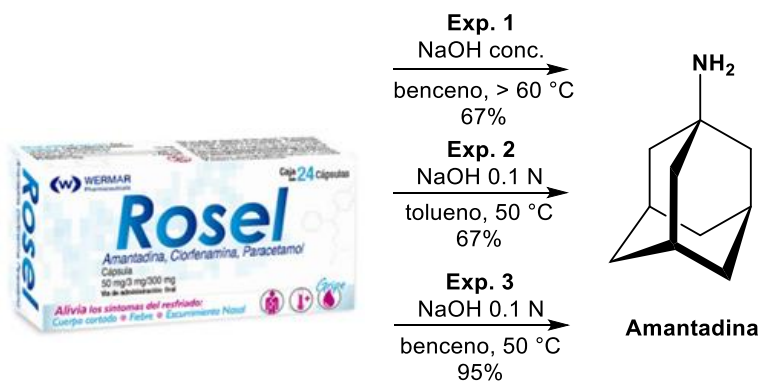
También, se llevó a cabo la preparación de adamantilisotiocianato **1l** a partir de amantadina extraída de capsulas caducas del medicamento contra el resfriado común ROSEL®, al variar ligeramente la metodología reportada en la literatura,<sup>68</sup> que involucra la extracción del principio activo a pH alcalino y finalmente la isotiocianación de la amina resultante con tiofosgeno en medio básico para generar **1l**, protocolo realizado en nuestro laboratorio de investigación para la síntesis de isotiocyanatos a partir de aminas, Esquema 5.

<sup>68</sup> Turczan, J. W.; Medwick, T. *J. Pharm. Sci.* **1974**, *63*, 425-427.



Esquema 5. Metodología para la obtención de 11. Reactivos y condiciones: (extracción) NaOH(acuoso) pH=10, benceno o tolueno; (a)  $\text{CSCl}_2$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{DCM-H}_2\text{O}$  (1:1)

Inicialmente, se llevaron a cabo experimentos para extraer la amantadina libre, excluyendo los principios activos paracetamol y maleato de clorfenamina así como, el excipiente. Para ello, se utilizaron dos disolventes benceno, tolueno y diferentes concentraciones de base NaOH con la finalidad de obtener el mejor rendimiento. Del Esquema 6, se puede observar que el mejor rendimiento se obtiene cuando se utiliza benceno a 50 °C con NaOH al 0.1 N (exp. 3, 95%).



Esquema 6. Diseño de experimentos para la extracción de amantadina a partir de cápsulas de Rosel®.

El producto se corroboró por IR, Figura 22, dos bandas en 3339 y 3262  $\text{cm}^{-1}$  corresponden a las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del grupo amino libre y dos bandas de intensidad alta en 2895 y 2845  $\text{cm}^{-1}$  son debidas a las vibraciones  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  del núcleo adamantano.

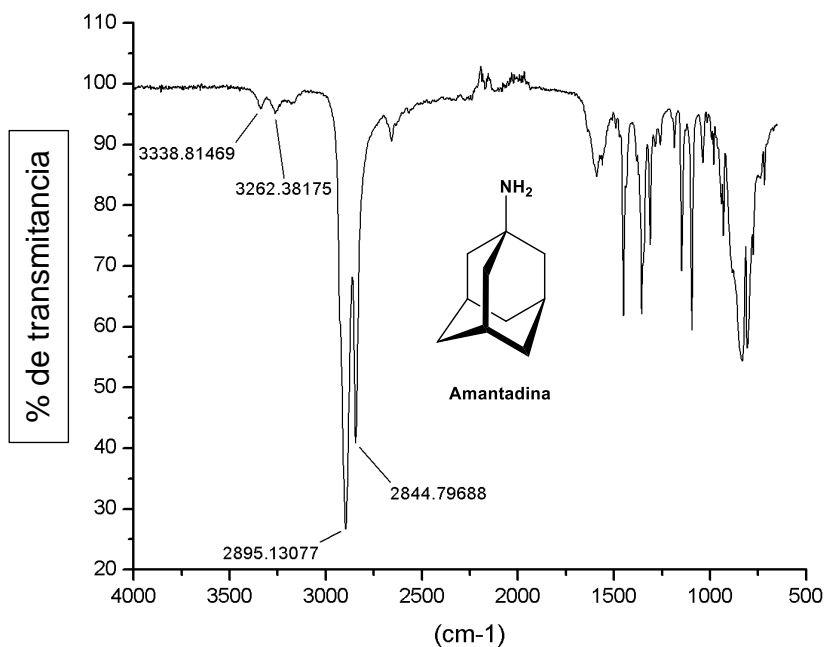


Figura 22. Espectro IR de la amantadina libre.

Finalmente, la reacción de isotiocianación generó el isotiocianato deseado **1I**. El espectro de IR mostró bandas en 2910 y 2854  $\text{cm}^{-1}$  de intensidad alta debidas a las vibraciones  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  del núcleo adamantano y bandas en la región 2118 – 2051  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden a las vibraciones del grupo  $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ .

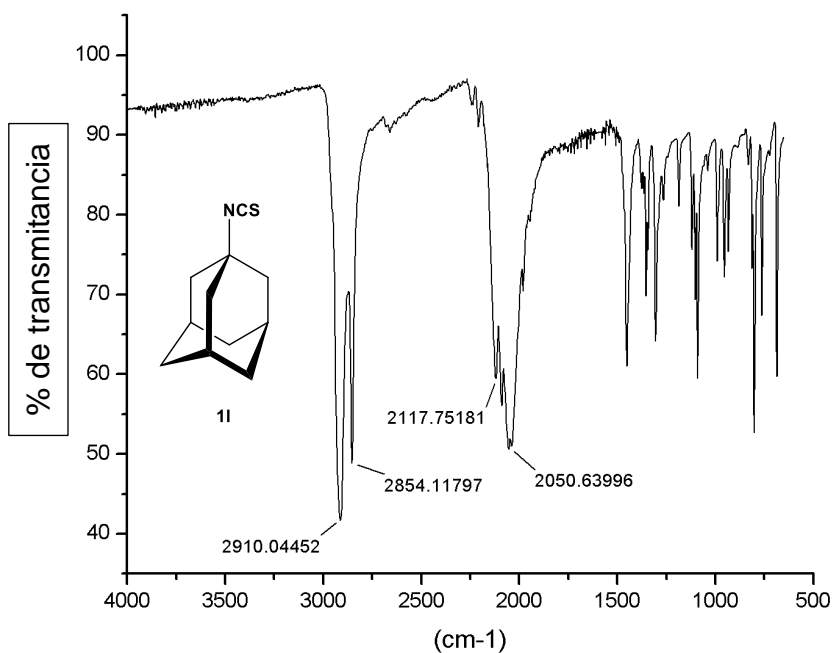


Figura 23. Espectro IR del isotiocianato **1I**.

Por RMN de  $^{13}\text{C}$ , se observaron el carbono del grupo  $\text{N}=\text{C}=\text{S}$  en 129.4 ppm, el carbono cuaternario en 58.6 ppm, y los carbonos metilénicos y metino (43.9, 35.7,

29.3 ppm) del sistema adamantano, los cuales fueron comparados con la bibliografía,<sup>69</sup> (Figura 24).

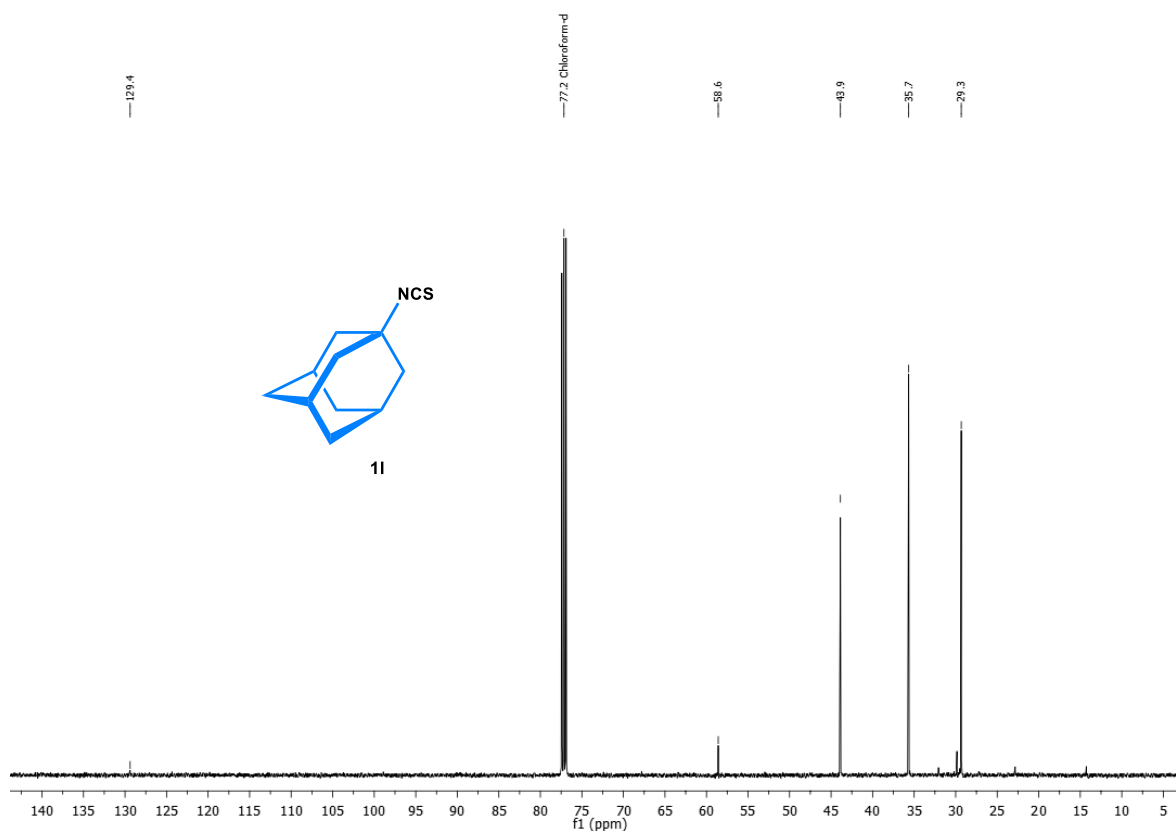


Figura 24. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del isotiocianato de adamantilo, **11**.

### 5.1.2 Síntesis de los fragmentos esteroidales de tipo aminoalcohol.

En esta etapa se llevó a cabo la preparación de tres fragmentos esteroidales con un sistema de tipo aminoalcohol basados en estrona (**2**). El fragmento esteroidal **4** se sintetizó a partir de **2**, mediante nitración del anillo A. El método convencional involucra la utilización de ácido nítrico concentrado, lo cual da como resultado una mezcla difícil de separar de 2-nitro, 4-nitro y 2,4-dinitroderivados.<sup>70</sup>

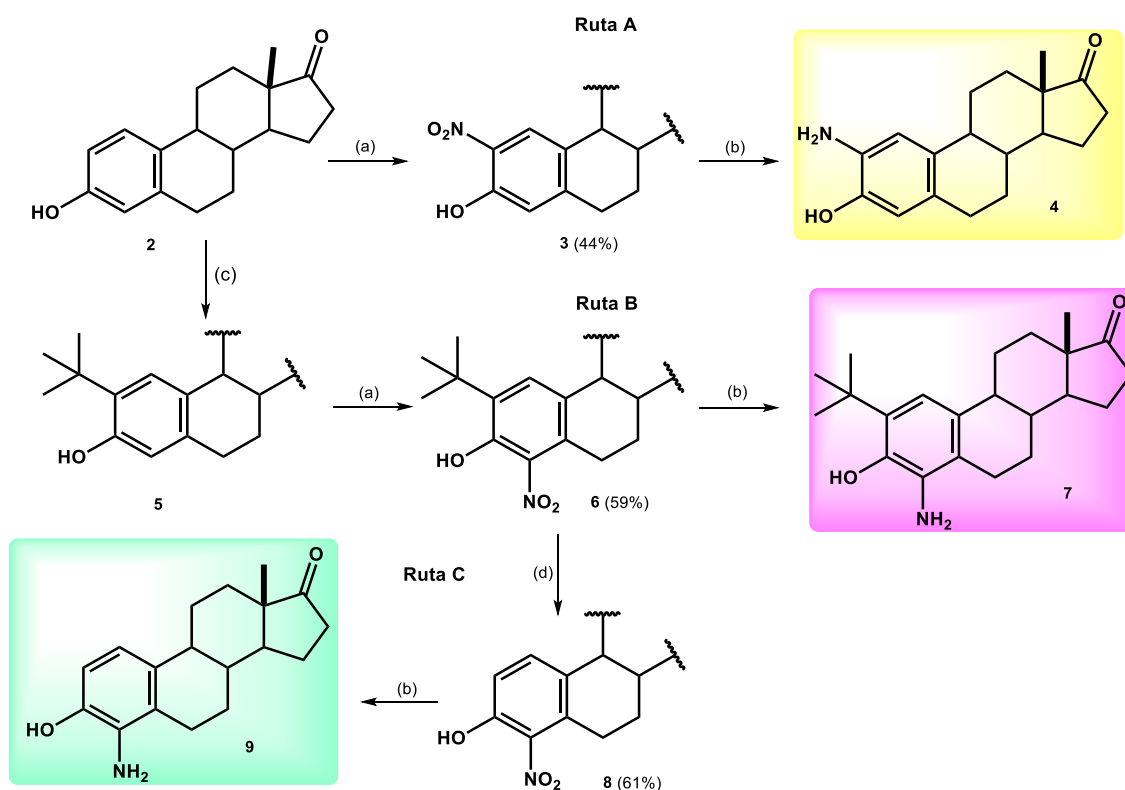
Durante este trabajo, se ha modificado la metodología con la finalidad de introducir el grupo nitro de manera regioselectiva sobre el anillo aromático al emplear NaNO<sub>2</sub> acuoso en AcOH a temperatura ambiente. Durante la separación, fue posible aislar de manera pura al isómero 2-nitroestrona (**3**) como producto mayoritario en 44% tras varios procesos de cromatografía en columna. Finalmente, se llevó a cabo una reducción del grupo nitro bajo condiciones estándar de hidrogenación catalítica

<sup>69</sup> Burmistrov, V.; Pitushkin, D.; Butov, G. *SynOpen* **2017**, *1*, 121–124.

<sup>70</sup> Tomson, A. J.; Horwitz, J. P. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 2056–2058.

(Pd/C en MeOH) y obtener así, el aminoalcohol **4** que se usó sin purificación adicional, (Esquema 7, ruta A).

Con el objetivo de obtener el isómero 4-nitroestróna **8** en mayores cantidades, se hizo uso de una ruta alternativa, que involucra una reacción de Friedel-Crafts sobre **2**, introduciendo un grupo *tert*-butilo sobre la posición 2 del derivado esteroidal para obtener el compuesto **5** de manera cuantitativa.<sup>71</sup> A continuación, una reacción de nitración de **5** genera exclusivamente la molécula **6** (2-*tert*-butil-4-nitroestróna) de forma cuantitativa. Finalmente, el grupo nitro del compuesto **6** se redujo con H<sub>2</sub>/Pd para generar el aminoalcohol **7**, (Esquema 7, ruta B). De forma alternativa, se trató a **6** en condiciones de retro Friedel-Crafts con AlCl<sub>3</sub> y así generar el regioisómero 4-nitroestróna **8**.<sup>71</sup> Una posterior reducción del grupo nitro, da como resultado al precursor 4-aminoestróna **9**, (Esquema 7, ruta C).



Esquema 7. Síntesis de precusores esteroidales de tipo aminoalcohol. Reactivos y condiciones: (a) NaNO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O, AcOH, t.a.; (b) Pd/C, MeOH, t.a.; (c) *t*-BuOH, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) AlCl<sub>3</sub>, DCM/MeNO<sub>2</sub>, 0°C a t.a.

Es importante resaltar que los derivados aminoalcohol **4**, **7** y **9** debido a su naturaleza polar no pudieron ser aislados de manera pura mediante cromatografía

<sup>71</sup> a) Mostafa, Y. A.; Kralt, B.; Rao, P. P.; Taylor, S. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 5681–5692.; b) Liu, Y.; Kim, B.; Taylor, S. D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8824–8830; c) Bubert, C.; Leese, M. P.; Mahon, M. F.; Ferrandis, E.; Regis-Lydi, S.; Kasprzyk, P. G.; Newman, S. P.; Ho, Y. T.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4431–4443.

en columna fase normal (fase estacionaria: gel de sílice; fase móvil: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH) por lo que no se ha incluido su caracterización espectroscópica.

A continuación, se describen los datos espectroscópicos relevantes para el derivado 2-*terc*-butil-4-nitroestróna **6**, (Figura 25). Una señal simple en el espectro de <sup>1</sup>H perteneciente al protón del grupo hidroxilo en 9.95 ppm, además de una señal en 7.48 ppm debida al único hidrógeno sobre el anillo aromático, así como una señal simple a frecuencias bajas 1.41 ppm que integra para 9 hidrógenos que corresponde al grupo *terc*-butilo. También se observa el desdoblamiento de los protones diasterotópicos H-6 con una diferencia de δ significativa (3.16 y 2.89 ppm) por la presencia del grupo nitro vecino. Por otra parte, en el espectro de <sup>13</sup>C fue posible asignar los carbonos aromáticos en la región de 151.3 – 130.2 ppm.

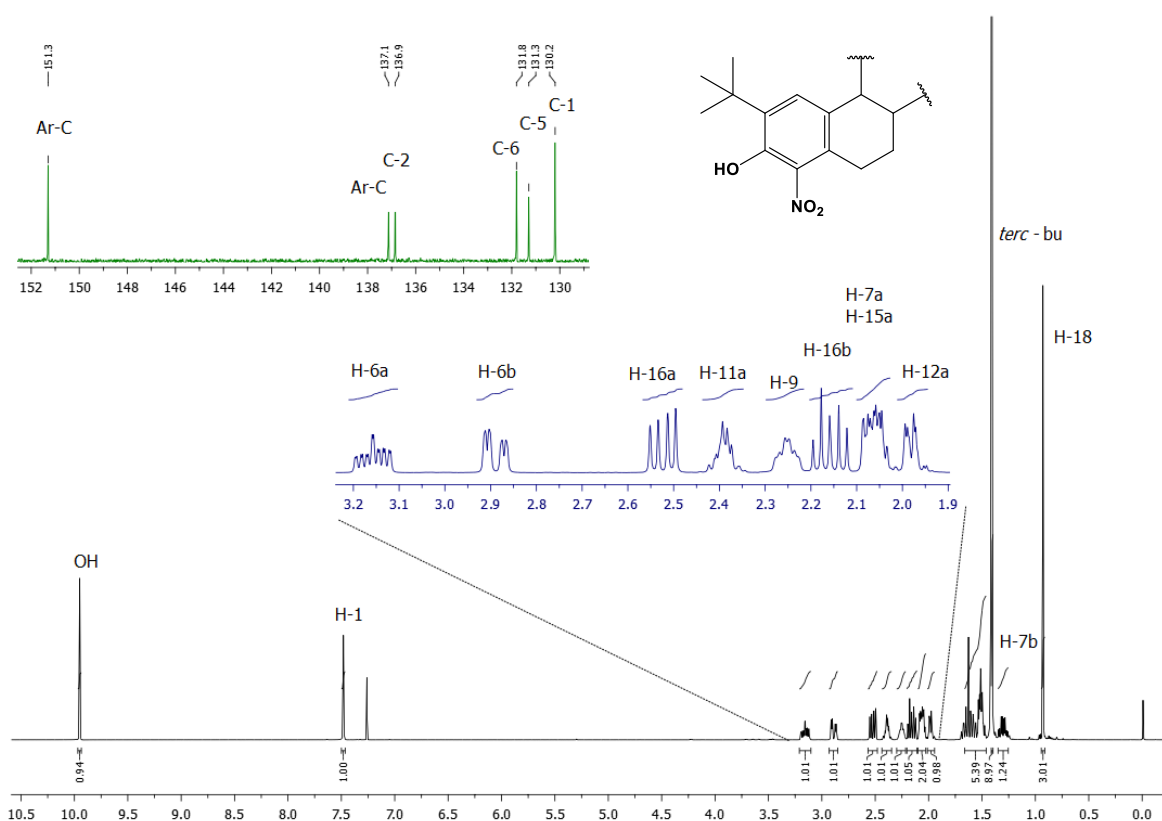


Figura 25. RMN de <sup>13</sup>C (superior) y <sup>1</sup>H (inferior) de **6** en CDCl<sub>3</sub>.

Mediante evaporación lenta a temperatura ambiente de una disolución de **6** se lograron obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de Rayos X (Figura 26), con lo que se corrobora la estructura propuesta del análisis de RMN.

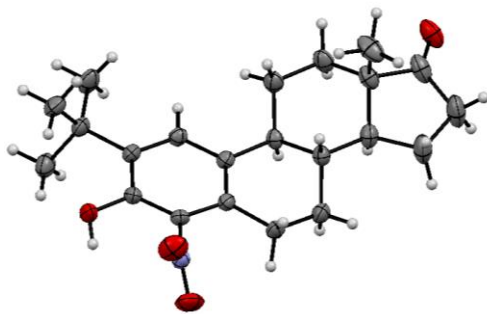
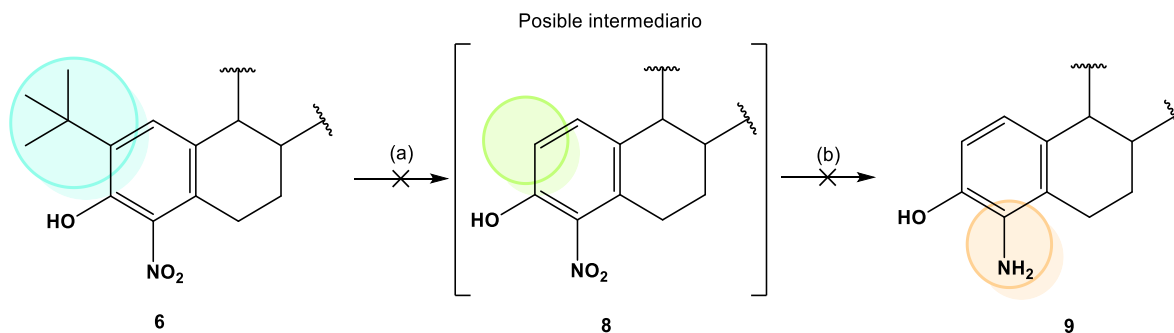


Figura 26. Diagrama ORTEP con los elipsoides al 30% de probabilidad de **6**.

De manera alternativa, se decidió desarrollar una metodología para la obtención de **9** en un paso de reacción a partir de **6**. Inicialmente, se exploró la posibilidad de remover el grupo *tert*-butilo del derivado **6** en presencia de ditionito de sodio en medio ácido, basados en reportes bibliográficos que involucran la eliminación de grupos alquílicos de fenoles.<sup>72</sup> De acuerdo a las condiciones de reacción empleadas, este procedimiento a su vez, podría ser acoplado en un protocolo *one-pot* a un sistema de reducción  $Zn/H^+$  del grupo nitro,<sup>73</sup> con la finalidad de generar el aminoalcohol **9** en un paso, sin embargo, la reacción no ocurrió, Esquema 8. Con la finalidad de obtener el derivado deseado **9** bajo la metodología propuesta, se decidió aumentar la temperatura del sistema de reacción y tiempos de reacción prolongados, sin embargo, no se observaron cambios significativos cuando se corroboró por cromatografía en capa fina.



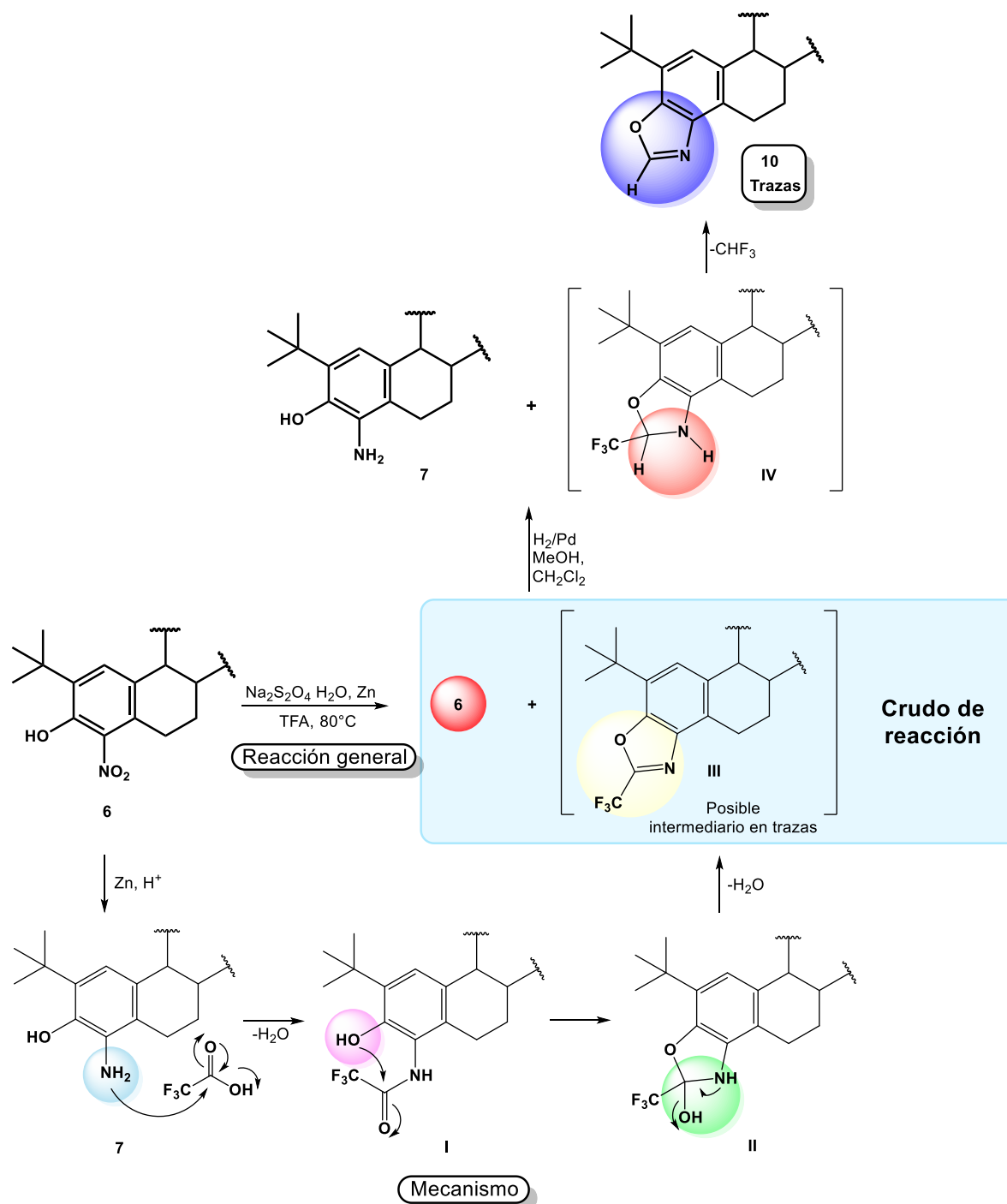
Esquema 8. Metodología propuesta para la generación de **9** en un paso de reacción. Reactivos y condiciones: proceso *one-pot* (a)  $Na_2S_2O_4 \cdot H_2O$ , TFA, 80 °C después; (b)  $Zn(0)$ , 80 °C.

Con los resultados fallidos, se recuperó el crudo de reacción que contiene **6** (extracción con  $CH_2Cl_2$ , lavados de la fase orgánica con salmuera, agua destilada y evaporación al vacío), posteriormente se llevó a cabo la reducción del grupo nitro en condiciones de hidrogenación catalítica ( $H_2/Pd$ ) y así generar **7**. Tras el proceso

<sup>72</sup> a) Lewis, N.; Morgan, I. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 1783–1793.; b) Chennakesavulu, H.; Bhaskar-Raju, G.; Prabhakar, S. *Asian J. Chem.* **2010**, 22, 5513–5516.

<sup>73</sup> Gao, H.; Kawabata, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1661–1671.

de filtración y purificación por cromatografía en columna, fue posible aislar trazas de un producto desconocido. Este nuevo derivado **10** fue caracterizado por RMN y su estructura se presenta en el Esquema 9.



Esquema 9. Reacción general y posible mecanismo para la obtención de **10**.

El mecanismo de reacción propuesto inicia con la formación del aminoalcohol **7** en cantidades no detectables por CCF, debido a la reducción del grupo nitro en

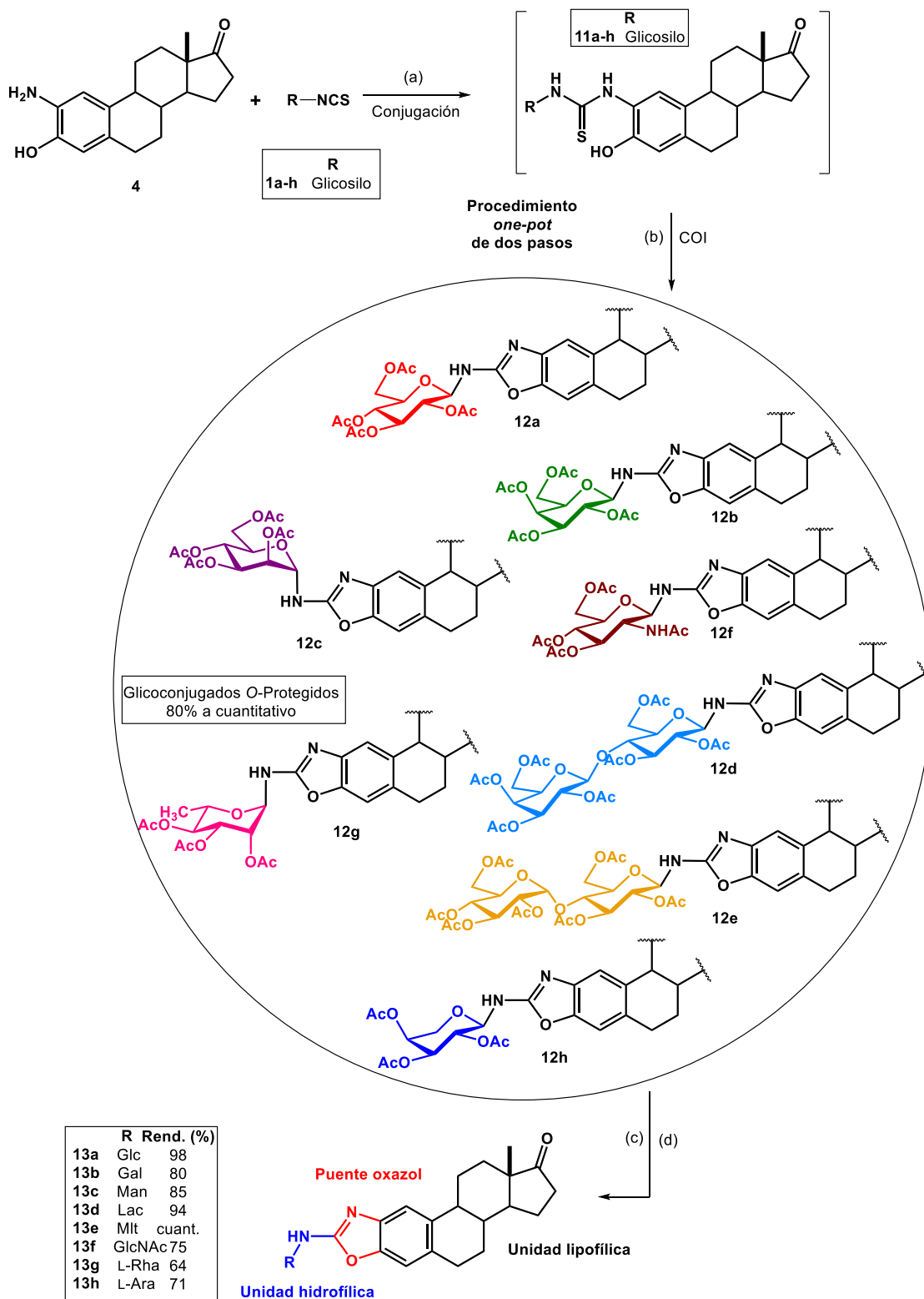
presencia de Zn/H<sup>+</sup>. Posteriormente, una reacción de condensación favorecida por la elevada temperatura entre el grupo amino y el ácido trifluoacético del medio, genera la amida **I**. A continuación, un ataque del grupo hidroxilo sobre el carbono carbonílico genera el intermediario **II**, el cual, sufre una eliminación de agua para formar el doble enlace C=N que conduce al posible intermediario 2-trifluorometiloxazol **III**, un paso considerado favorecido debido a la estabilización por la formación de un sistema aromático y debido a que por CCF no se observaron cambios durante la reacción, no se consideró su obtención. Al llevar a cabo la reacción de hidrogenación catalítica del crudo de reacción recuperado, que contiene la mezcla de **6** y trazas de **III**, se obtuvo **7** y **10** respectivamente. Esto puede sugerir una reacción de hidrogenación sobre el doble enlace C=N que da como resultado al intermediario **IV** con posterior re-aromatización y expulsión del grupo CF<sub>3</sub> que genera el benzoxazol **10** en cantidades mínimas.

### 5.1.3 Conjugación de los precursores isotiocianato y aminoalcohol.

Inicialmente, se llevó a cabo la reacción entre el aminoalcohol **4** y los isotiocianatos glicosídicos **1a-h** en THF para obtener las glicosil tioureas **11**. Estos derivados no pudieron ser aislados de manera pura, por lo que se decidió proseguir con la reacción de ciclodesulfuración y generar los benzoxazoles **12a-h**. Para ello, se emplearon las condiciones *one-pot* descritas por Yadav y colaboradores, en presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como agente oxidante y TBAI como catalizador.<sup>74</sup> Este sistema oxidativo catalizado libre de metales, proporcionó los 2-aminobenzoxazoles fusionados al anillo A de estrona diversamente funcionalizados. Finalmente se realizó la reacción de desacetilación de los azúcares bajo condiciones Zemplén,<sup>75</sup> con posterior neutralización con Amberlita® ácida IR-120(H<sup>+</sup>) para generar los derivados finales **13a-h**. El diseño de la metodología para la síntesis de estos conjugados se describe en el Esquema 10.

<sup>74</sup> Yadav, V. K.; Srivastava, V. P.; Yadav, L-D. S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 252–255.

<sup>75</sup> Ren, B.; Wang, M.; Liu, J.; Ge, J.; Zhang, X.; Dong, H. *Green Chem.* **2015**, 17, 1390–1394.

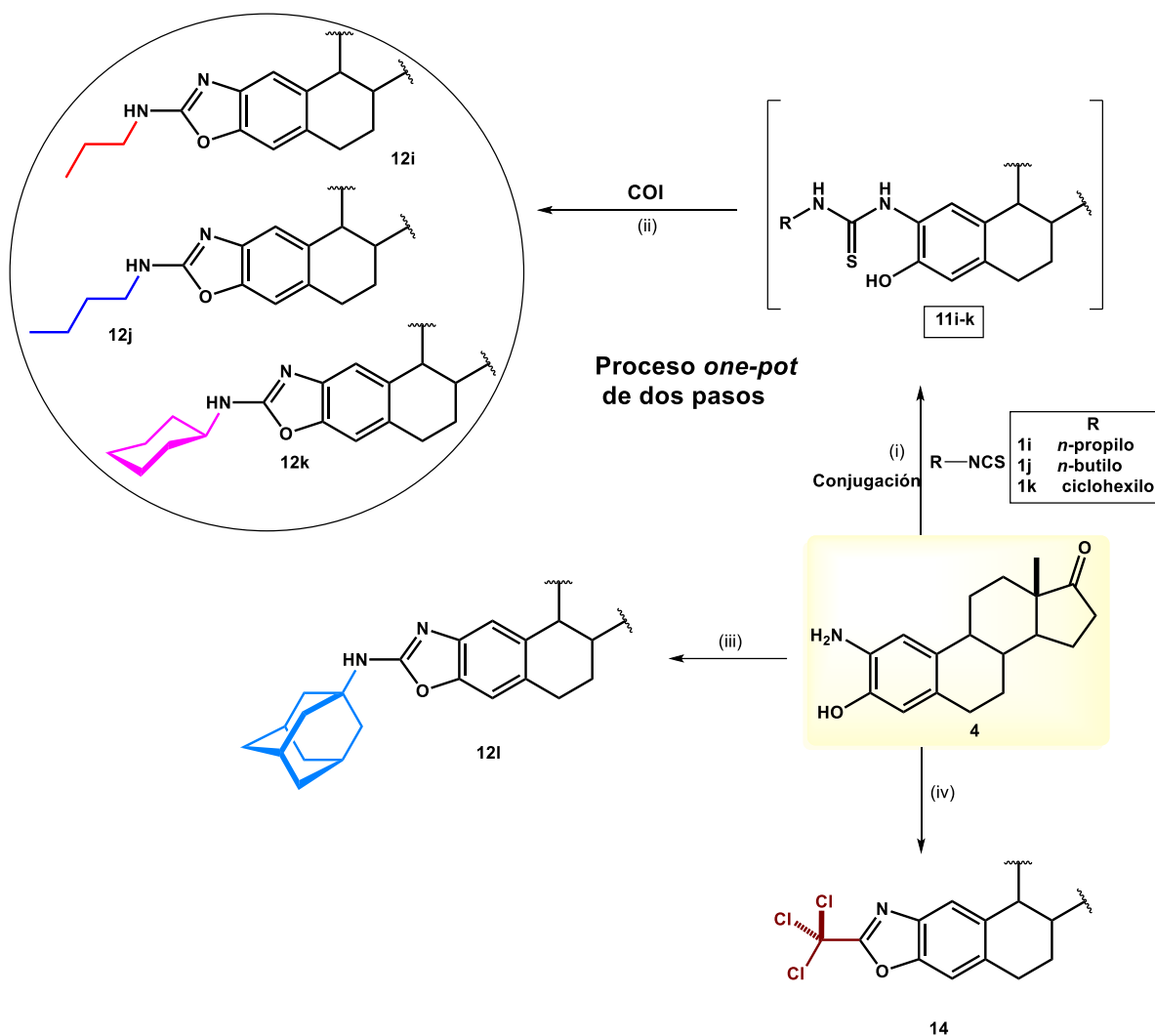


Esquema 10. Obtención de glicoconjugados esteroidales. Reactivos y condiciones: (i) THF, t.a.; (ii) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, TBAI, THF, r.t.; (iii) NaOMe, MeOH, t.a. 2 h; (iv) Amberlita® IR-120 forma ácida.

Análogamente se realizó la conjugación de los isotiocianatos alifáticos de tipo lipofílico **1i-k** con 2-aminoestrón **4** bajo las condiciones descritas anteriormente y así obtener los 2-aminobenzoxazoles **12i-k** en buenos rendimientos, (Esquema 11). Por otra parte, para la síntesis del derivado con el núcleo de adamantano **12l**, fue necesaria la utilización de una base ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), así como el aumento en la temperatura y el tiempo de reacción, lo cual generó la molécula objetivo en 41% de rendimiento, este moderado rendimiento se debe al gran volumen del núcleo de adamantano, lo que dificulta el ataque del grupo amino al carbono del grupo isotiocianato. Un nuevo análogo adicional (**14**), se preparó partiendo del aminoalcohol esteroide **4** en presencia de tricloroacetnitrilo en metanol a 40°C, con un 53% de rendimiento siguiendo la metodología descrita en la bibliografía para otros sistemas de tipo aminoalcohol.<sup>76</sup>

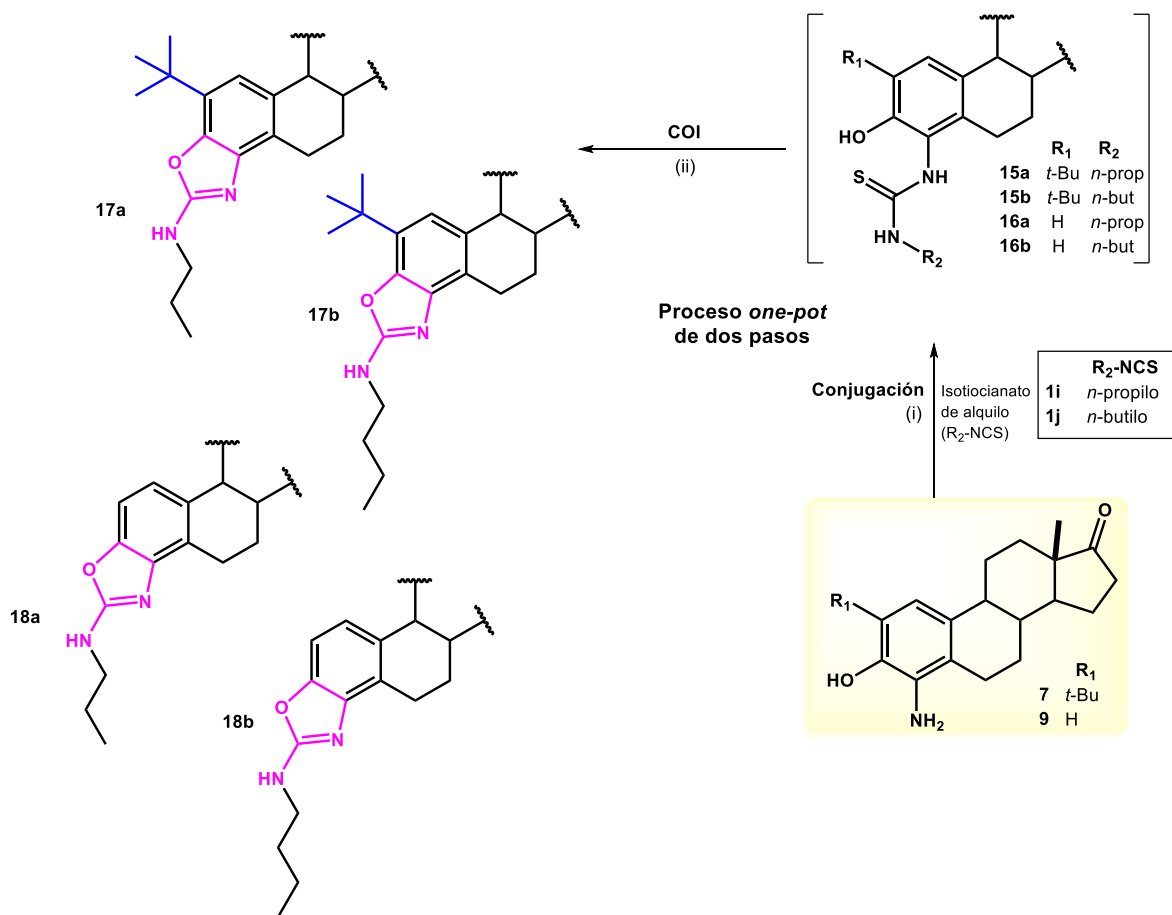
---

<sup>76</sup> Lester, R. P.; Camp, J. E. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2013**, *1*, 545–548.



Esquema 11. Obtención de 2-aminobenzoxazoles lipofílicos. Reactivos y condiciones: (i) *R*-NCS, THF, t.a.; (ii)  $H_2O_2$ , TBAI, THF, t.a.; (iii) Ad-NCS,  $Et_3N$ , THF, 68°C, 144 h; (iv)  $CCl_3CN$ , MeOH, 40°C, 26 h.

Con las mismas condiciones descritas anteriormente, se utilizó ahora al aminoalcohol **7** con la funcionalidad *tert*-butilo sobre la posición 2 del esqueleto esteroidal y al aminoalcohol **9** con lo que se generaron las tioureas intermeditarias **15a–b** y **16a–b** que inmediatamente se oxidaron a los análogos 2-aminobenzoxazoles **17a–b** y **18a–b** respectivamente, (Esquema 12) donde el núcleo de benzoxazol se encuentra fusionado sobre las posiciones 3 y 4 del anillo aromático de la estrona con sustituyente *tert*-butilo o hidrogeno sobre C-2. Dicha modificación, permitiría conocer la importancia de la fusión del heterociclo oxazol, así como la introducción de un nuevo grupo funcional sobre la posición 2 de la estrona. Con ello, se encontró que el grupo *tert*-butilo en C-2 aumenta los tiempos de reacción para la conjugación con los isotiociantos de cadena alquílica posiblemente debido al efecto estérico sobre el grupo OH.



Esquema 12. Obtención de 2-aminobenzoxazoles sustituidos en el esqueleto esteroideal. Reactivos y condiciones: one-pot (i) R-NCS, THF, t.a.; (ii) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, TBAI, THF, t.a.

Ha sido posible la cristalización del benzoxazol con cadena lipofílica **12i** (grupo propilo, Figura 27) y del conjugado de galactosa **13b** (Figura 28), permitiendo así, corroborar la estructura propuesta. A continuación, se muestran los diagramas ORTEP obtenidos del estudio de difracción de rayos X, donde las principales diferencias radican en la sustitución del grupo amino hidrofílico o lipofílico.

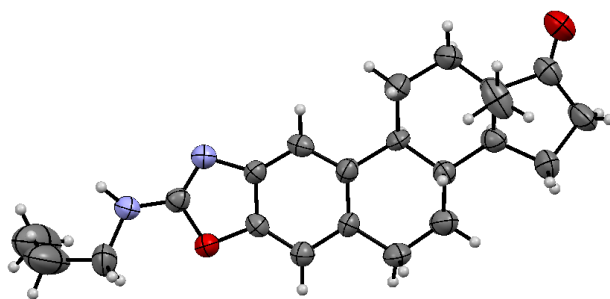


Figura 27. Diagrama ORTEP con los elipsoides al 35% de probabilidad del benzoxazol **12i**.

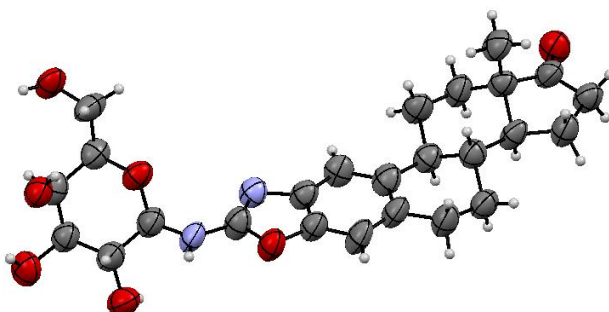


Figura 28. Diagrama ORTEP con los elipsoides al 30% de probabilidad del conjugado de galactosa **13b**.

Todos los derivados preparados en esta etapa han sido caracterizados por RMN de una y dos dimensiones, se identificaron las señales características del sistema benzoxazol y señales correspondientes a los sustituyentes de tipo lipofílico o glicosídico, mientras que, las señales del esqueleto esteroidal permanecen sin cambios significativos en cada una de las estructuras. A continuación, se muestra de manera comparativa los datos de los compuestos sintetizados en la Tabla 1.

De manera general, el hidrógeno del grupo amino osciló entre 6.80 – 4.91 ppm para los experimentos realizados en  $\text{CDCl}_3$  como señales anchas y con desplazamientos químicos mayores para los conjugados con residuos sacarídicos, mientras que para los experimentos en  $\text{Py}-d_5$  el intervalo fue de 10.59 – 9.73 ppm y como señales bien definidas, con lo que se logró calcular la  $^3J_{H-H}$  con los hidrógenos anoméricos. De acuerdo con los valores que van de 8.1 a 9.7 Hz, se puede suponer una relación estructural de tipo *antiperiplanar*. También, se puede notar que los protones anoméricos  $\text{H}_1$  en la región de 6.60 – 5.16 ppm, acoplan a tres enlaces con los hidrógenos  $\text{H}_2$  y los valores de  $J$  a su vez, soportan la configuración de dicho hidrógeno, con lo que se corrobora la esteoquímica del carbohidrato empleado. Valores de  $^3J_{1-2} = 8.2 - 9.3$  Hz confirman una disposición *trans* diaxial indicativo para el anómero  $\beta$  para los núcleos de glucosa, galactosa, lactosa, glucosamina, maltosa y arabinosa. Por otra parte, magnitudes de  $^3J_{1-2} = 1.0 - 2.7$  Hz son asociadas al anómero  $\alpha$  para protones diecuatoriales, donde  $\text{H}_2$  está en posición ecuatorial como

en el caso de manosa y ramnosa. Finalmente, los hidrógenos  $H_1$  de las cadenas hidrocarbonadas para los derivados con residuos no sacarídicos, se encuentran en el intervalo de 3.75 – 3.38 ppm sin cambios significativos en todos los casos.

Los carbonos anoméricos  $C_1$  para todos los glicoconjugados, se ubican en la región de 86.4 – 79.5 ppm sin cambios notables, mientras que los  $C_1$  de los benzoxazoles con residuos no sacarídicos se encuentran a frecuencias menores. A su vez, el carbono del anillo oxazol ( $C=N$ ) es similar para todos los benzoxazoles sintetizados sin importar el sustituyente o la posición del heterociclo. Cabe destacar que, solo el benzoxazol **10** mostró un  $\delta$  menor en el carbono  $C=N$ , atribuible a la ausencia de sustituyentes, en específico del grupo NH.

Tabla 1. Principales desplazamientos químicos relevantes de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) para los oxazoles **12a-l**, **13a-h**, **17i-j**, **18i-j**, **10** y **14**.

	Compuesto	NH	$J_{\text{NH-H1}}$	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	$J_{\text{H1-H2}}$	C <sub>1</sub>	C=N
Residuo sacarídico	<b>12a<sup>a</sup></b>	-	-	5.28 d	5.08 t	9.2	82.3	159.9
	<b>12b<sup>a</sup></b>	6.21 a	-	← 5.30-5.22 m →		-	82.9	159.9
	<b>12c<sup>a</sup></b>	-	-	5.68 d	5.46 dd	2.6	79.9	159.8
	<b>12d<sup>a</sup></b>	5.80 a	-	5.23 d	4.96 t	9.3	82.3	159.8
	<b>12e<sup>a</sup></b>	6.20 a	-	5.28 d	4.91 t	9.3	82.1	159.7
	<b>12f<sup>a</sup></b>	6.74 a	-	5.16-5.09 m	4.30-4.22 m	-	84.5	160.2
	<b>12g<sup>a</sup></b>	-	-	5.64 d	5.46 t	2.7	79.5	159.9
	<b>12h<sup>a</sup></b>	6.06 a	-	5.17 d	5.28 dd	9.1	83.3	160.0
	<b>13a<sup>b</sup></b>	10.51 d	9.2	6.04 t	4.41-4.35 m	8.9	86.0	163.3
	<b>13b<sup>b</sup></b>	10.58 d	8.5	5.97 t	4.80 dd	8.4	86.3	163.2
	<b>13c<sup>b</sup></b>	10.27 d	8.1	6.60 dd	4.90-4.86 m	2.0	83.8	162.5
	<b>13d<sup>b</sup></b>	10.59 d	9.0	5.97 t	4.41-4.36 m	8.9	85.9	163.5
	<b>13e<sup>b</sup></b>	10.51 d	9.1	5.93 t	4.42-4.31 m	8.9	86.2	163.5
	<b>13f<sup>b</sup></b>	10.04 d	8.9	5.98 t	4.91 c	9.2	85.3	162.9
<b>13g<sup>b</sup></b>	9.73 d	9.7	5.98 dd	4.63-4.59 m	1.0	83.2	162.8	
<b>13h<sup>b</sup></b>	10.37 d	8.2	5.86 t	4.76 t	8.2	86.4	163.2	
Residuo no sacarídico	<b>12i<sup>a</sup></b>	5.47 a	-	3.45-3.38 m	1.68 sx	7.3	44.9	162.3
	<b>12j<sup>a</sup></b>	5.30 a	-	3.45 td	1.67-1.43 ss	7.3	43.0	162.2
	<b>12k<sup>a</sup></b>	5.28 a	-	3.75-3.66 m	2.17-2.08 ss, 1.32-1.25 m	-	52.1	161.5
	<b>12l<sup>a</sup></b>	5.26 a	-	N/a	2.07 d	N/a	52.4	160.7
	<b>17a<sup>a</sup></b>	6.06 a	-	3.44 t	1.72-1.62 ss	7.0	44.9	162.2
	<b>17b<sup>a</sup></b>	4.91 a	6.7	3.49 c	1.69-1.62 ss	6.7	43.1	161.9
	<b>18a<sup>a</sup></b>	5.13 t	6.5	3.44 c	1.73-1.61 ss	6.5	45.0	162.2
	<b>18b<sup>a</sup></b>	5.07 a	-	3.54-3.41 m	1.70-1.60 ss	-	43.0	162.2
	<b>10<sup>a</sup></b>			8.07 (CH=N)				151.7
	<b>14<sup>a</sup></b>			86.3 (CCl <sub>3</sub> )				159.8

<sup>a</sup>En CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, <sup>b</sup>En C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 500 MHz.; a (señal ancha), d (doble), t (triple), dd (doble de dobles), c (cuadruple), sx (sexteto), m (señal múltiple), ss (señales superpuestas), N/a (No aplica).

A continuación, se presentan aspectos relevantes de los experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  de benzoxazoles seleccionados. A frecuencias altas (Figura 29), se observan cambios principalmente en el tipo de sustitución del anillo aromático, por ejemplo, los protones H-1 y H-4 como señales simples para las moléculas que contienen el núcleo oxazol unido a las posiciones 2 y 3 del núcleo esteroidal, como es el caso de

**12a, 13a, 12i y 14.** Según el sustituyente unido al grupo amino, los valores de dichos hidrógenos se desplazan a mayores frecuencias de acuerdo al siguiente orden ( $\text{CCl}_3$  > azúcar libre > azúcar peracetilado o cadena lipofílica), tomando en cuenta que los glicoconjugados con grupos OH libres se analizaron en  $\text{Py-d}_5$  lo que imposibilita la completa comparación. Además, los derivados peracetilados y los lipofílicos presentaron valores de  $\delta$  similares. La diferencia en el uso de  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{Py-d}_5$  para los glicoconjugados, generó cambios sustanciales en el  $\delta$  del grupo NH y, para **13h**, fue posible la medición de  $^3J_{\text{H-H}}$  con el hidrógeno anomérico y con ello, ayudar en la caracterización total.

Por otro lado, los derivados **10, 17b** o **18a** contienen el núcleo oxazol fusionado en las posiciones 3 y 4 del esqueleto esteroideal. Por lo tanto, no tener un sustituyente en la posición 2 del anillo oxazol como en **10**, supone un aumento en el  $\delta$  del hidrógeno aromático, mientras que un sustituyente voluminoso como el grupo *terc*-butilo en C-2 de estrona, disminuye el  $\delta$  del hidrógeno aromático H-1 y del grupo amino como en **17j**.

Los isómeros **12i** y **18a** poseen la misma fórmula molecular, con la diferencia en la posición del anillo oxazol, por lo cual difieren en sus propiedades espectroscópicas donde el grupo NH y los hidrógenos aromáticos se encuentran a frecuencias ligeramente menores para **18a**, presumiblemente debido al efecto protector del sistema esteroideal, geoméricamente más cercano.

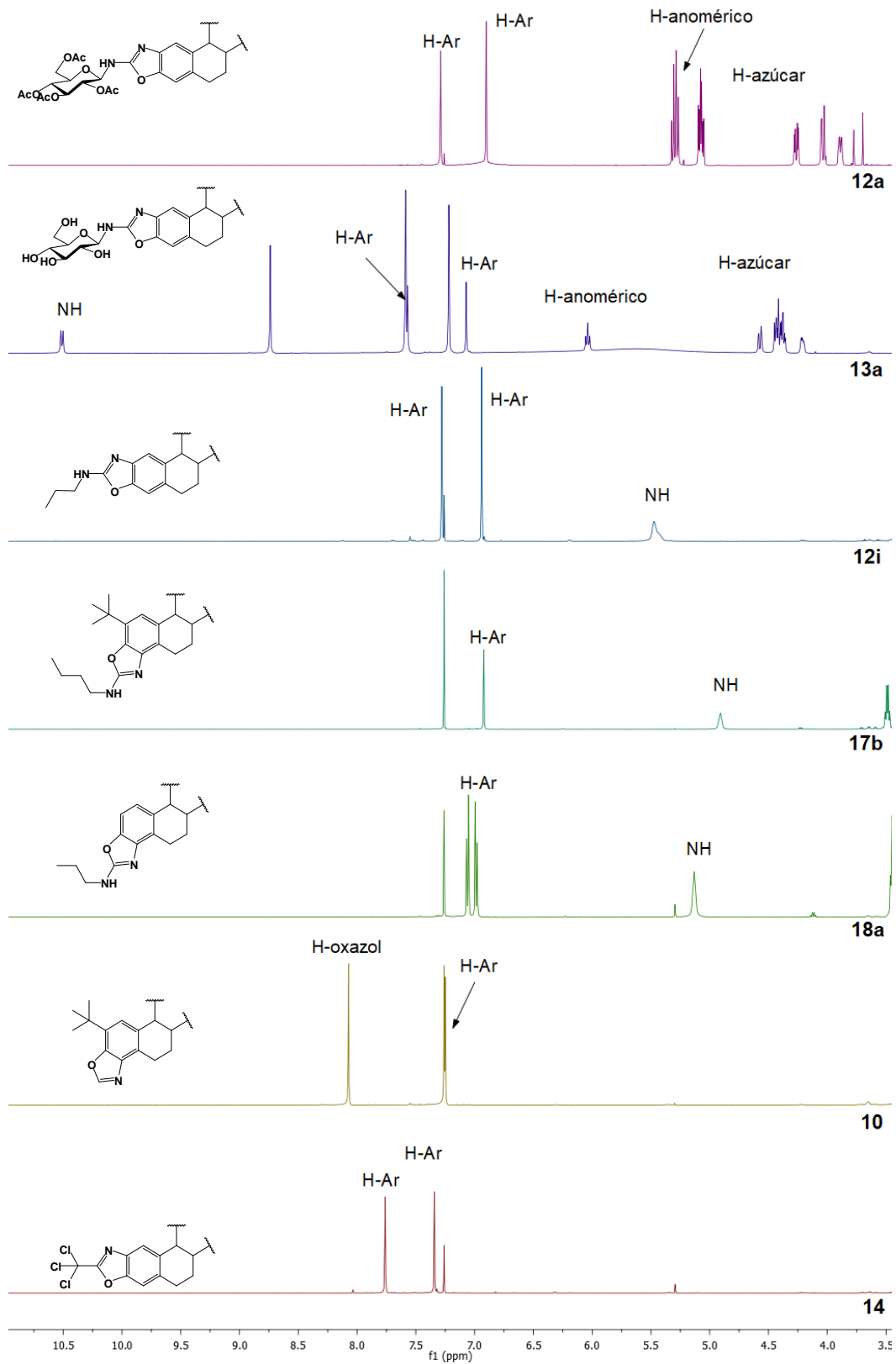


Figura 29. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a frecuencias altas de los benzoxazoles 12a, 13a, 12i, 17b, 18a, 10 y 14.

A frecuencias bajas en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 30), se observan cambios principalmente en los hidrógenos de los sustituyentes amino y los hidrógenos del esqueleto esteroideal unidos directamente al anillo aromático, como los hidrógenos diasterotópicos H-6. Por ejemplo, para los oxazoles fusionados a la cara *b* de estrona, la señal para H-6 $\alpha$  y H-6 $\beta$  se muestra como un traslape de señales y con un  $\delta$  idéntico en la región de 2.93 – 2.80 ppm para todos los casos (**12a**, **13a**, **12i** y **14**) y solo en el derivado triclorado **14**, se observa un desplazamiento a frecuencias mayores (3.11 – 3.05 ppm), debido al efecto inductivo desprotector por parte del grupo  $\text{CCl}_3$ . Sin embargo, para los isómeros oxazoles fusionados a la cara *c* de estrona (**10**, **17b** y **18a**), fue posible determinar de manera independiente los hidrógenos del grupo metileno H-6 al mostrar un desdoblamiento de las señales y a su vez un aumento en el desplazamiento químico de los mismos debido a la cercanía del heterociclo en la región de 3.19 – 3.16 para H-6 $\beta$  y 2.94 – 2.91 ppm para H-6 $\alpha$ . A su vez, se observa un incremento en el  $\delta$  de H-6 al no tener sustituyente sobre el núcleo oxazol en 3.35 (H-6 $\beta$ ) y 3.07 ppm (H-6 $\alpha$ ). La identificación de los protones diasterotópicos H-6 fue posible gracias a los valores de *J*. También, la remoción de los grupos protectores en el azúcar es confirmado por RMN en la región de 1.97 – 1.95 ppm. Los valores de  $\delta$  de los sustituyentes del grupo NH están en función del tipo de cadena alquílica unida de manera directa.

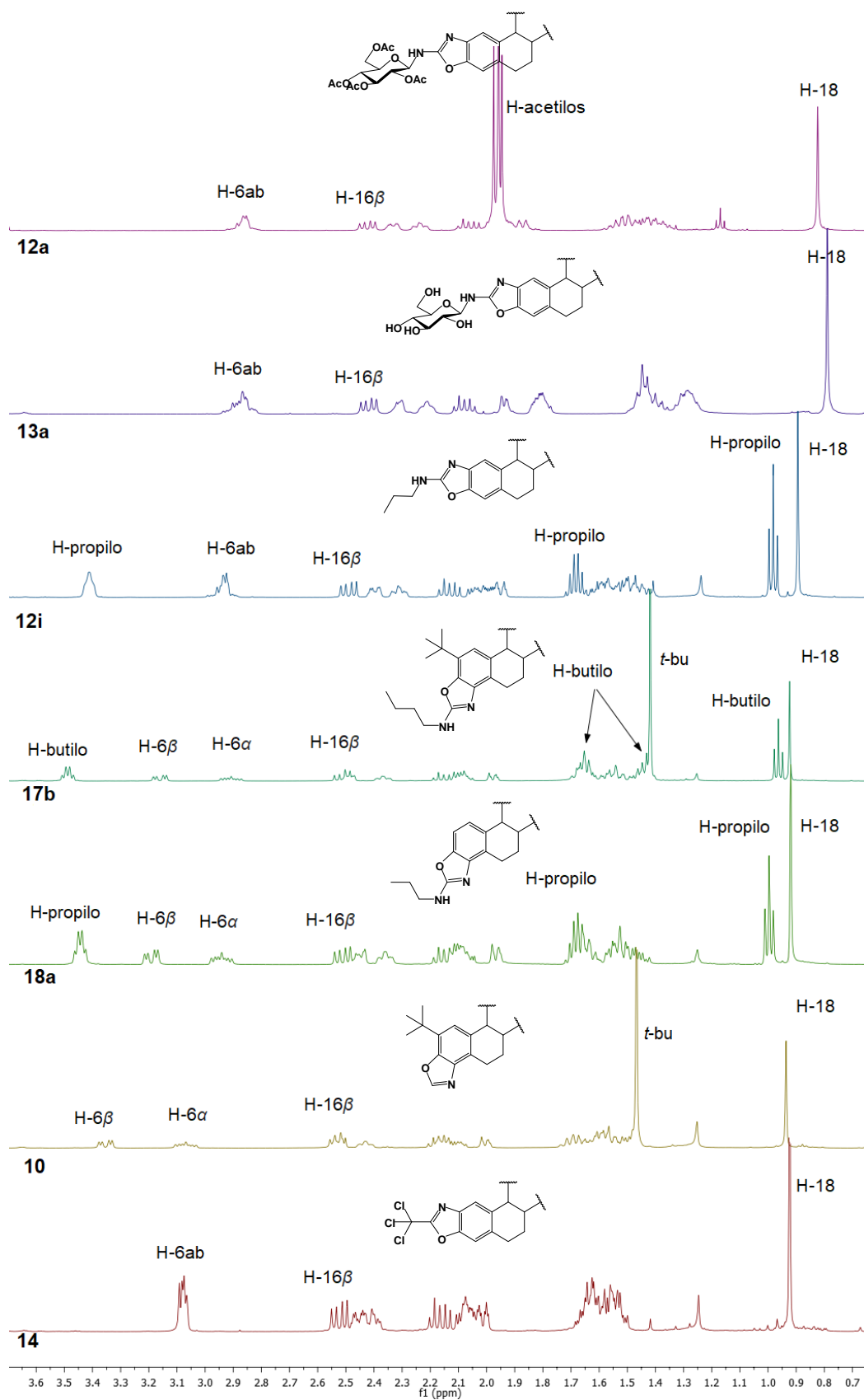
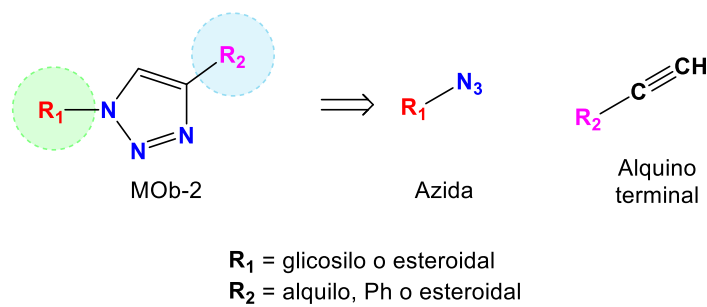


Figura 30. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a frecuencias bajas de los benzoxazoles **12a**, **13a**, **12i**, **17b**, **18a**, **10** y **14**.

## 5.2 Síntesis de 1,2,3-triazoles estrogénicos.

La construcción del anillo 1,2,3-triazol 1,4-disustituido (MOB-2) se realiza mediante reacción de cicloadición de azidas con alquinos terminales de diferente naturaleza (Esquema 13). Para ello, se emplean condiciones estándar haciendo uso de una metodología *Click Chemistry* catalizada por Cu lo cual genera las MOB-2 de una manera simple, altamente regioselectiva y con buenos rendimientos de reacción.

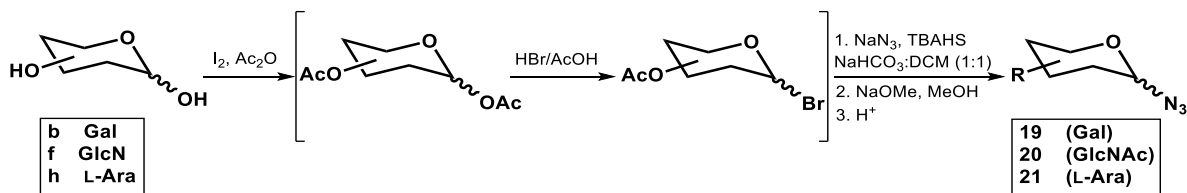


Esquema 13. Retrosíntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos.

### 5.2.1 Cicloadición azida glicosídica-alquino esteroidal.

La síntesis de análogos de 1,2,3-triazol inició con la preparación de glicosil azidas a partir de sustratos comercialmente disponibles y previamente usados en el apartado anterior; D-galactosa, D-glucosamina y L-arabinosa (**b**, **f** y **h** respectivamente). Dichas materias de partida se peracetilaron para generar los acetatos intermediarios sin ser aislados, seguido de bromación selectiva de la posición anomérica de acuerdo a las condiciones descritas previamente en la sección 5.1.1 e inmediata sustitución del bromo por el grupo azida, con final desprotección de los grupos hidroxilo para generar los azidoglicósidos **19** – **21** con rendimientos buenos después de las cinco etapas y con una selectividad *anti* de acuerdo a la configuración del grupo en la posición 2 del azúcar empleado (Esquema 14).<sup>77</sup>

<sup>77</sup> a) Maier, M. A.; Yannopoulos, C. G.; Mohamed, N.; Roland, A.; Fritz, H.; Mohan, V.; Just, G.; Manoharan, M. *Bioconjugate Chem.* **2003**, 14, 18–29.; b) Cieckiewicz, E.; Mathieu, V.; Angenot, L.; Gras, T.; Dejaegher, B.; Tullio, P.; Pirotte, B.; Frédérich, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6061–6074.; c) Maschauer, S.; Haubner, R.; Kuwert, T.; Prante, O. *Mol. Pharm.* **2014**, 11, 505–515.



Esquema 14. Obtención de azidas glicosídicas.

De manera ejemplificada, el espectro de IR de la azida per-*O*-acetilada **20**-protegida muestra una banda débil en 3272 cm<sup>-1</sup> de la amina secundaria. Una banda de intensidad alta en 2120 cm<sup>-1</sup> correspondiente a la banda de tensión asimétrica del grupo azido y la banda de tensión 1745 cm<sup>-1</sup> debida al carbonilo de los grupos protectores, así como las bandas de tensión intensas C-O en 1206 y 1029 cm<sup>-1</sup>.

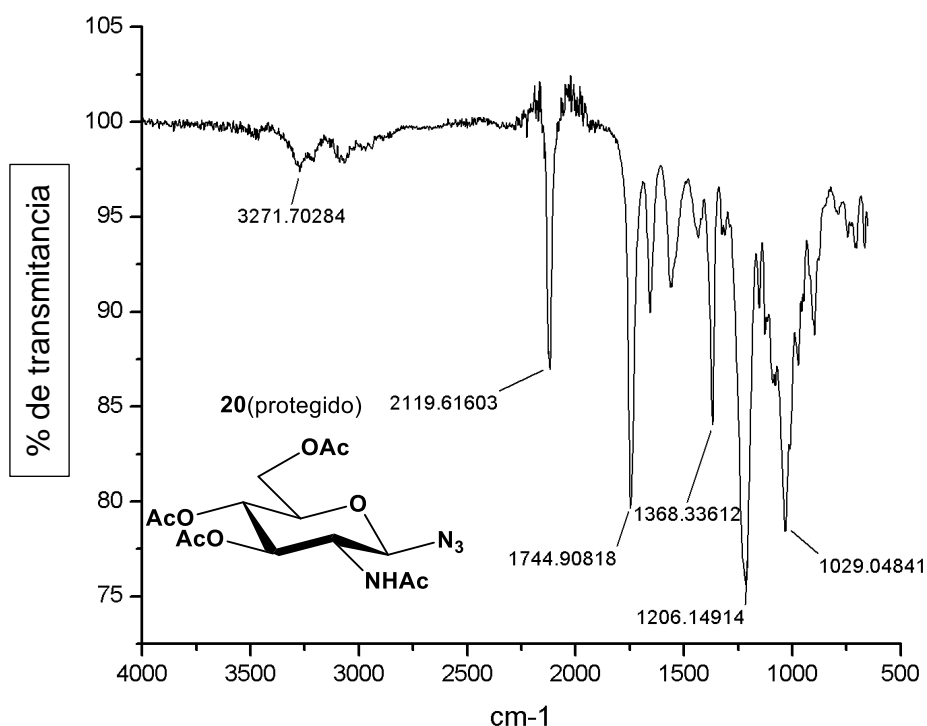
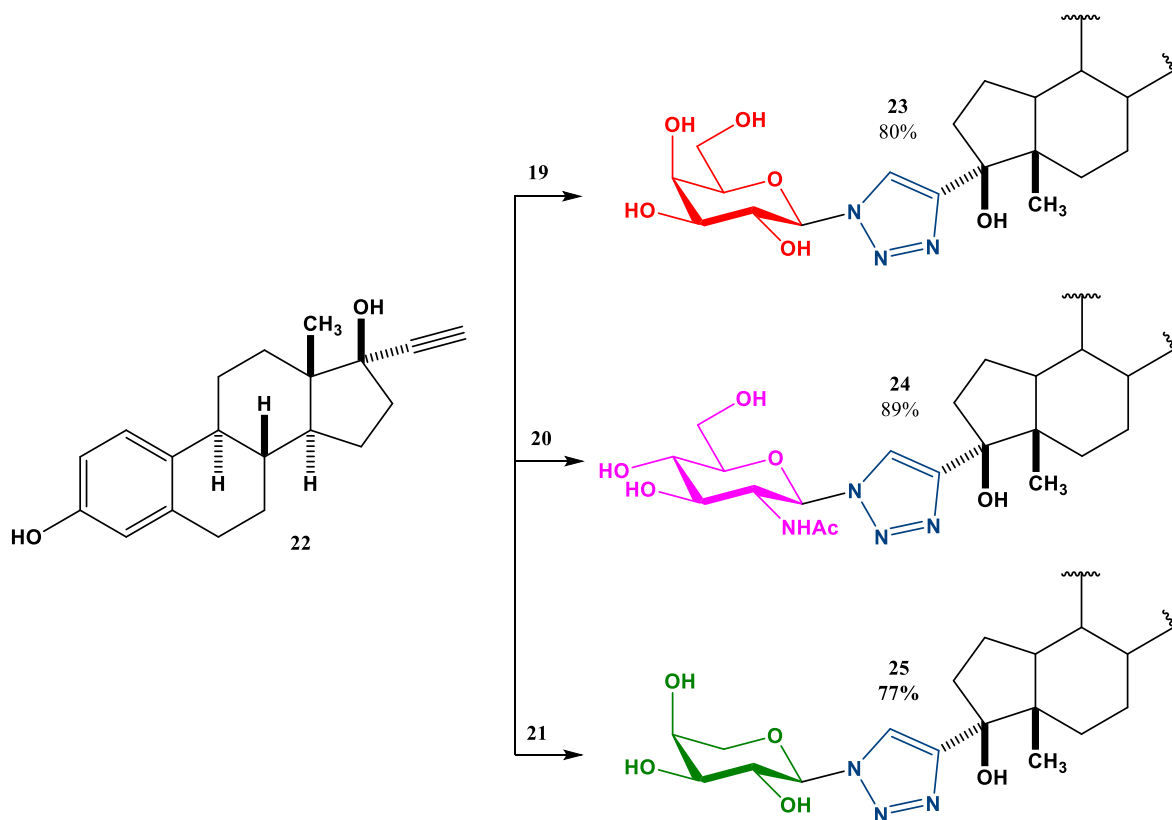


Figura 31. Espectro IR del azidoglicósido **20** protegido.

Para la reacción de cicloadición de esta etapa, se utilizó al fármaco esteroidal 17 $\alpha$ -etinillestradiol (**22**) y las glicosil azidas sintetizadas (**19** – **21**) mediante un protocolo *Click Chemistry*.<sup>78</sup> Se empleó un método simple y fácil con CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O y ascorbato de sodio en un sistema de disolventes *tert*-BuOH/H<sub>2</sub>O, previamente ensayado de acuerdo a la solubilidad de los precursores, como se muestra en el Esquema 15. Los glicoconjugados obtenidos **23** – **25** se aislaron en buenos rendimientos.

<sup>78</sup> a) Wilkinson, B. L.; Bornaghi, L. F.; Poulsen, S. A.; Houston, T. A. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8115–8125.; b) Solum, E. J.; Vik, A.; Hansen, T. V. *Steroids*, **2014**, 87, 46–53.



Esquema 15. Síntesis de glicoconjugados derivados de estradiol **23** – **25**. Reactivos y condiciones:  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , ascorbato de sodio, *tert*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (v/v 1.0:0.7), 30 °C.

Los glicoesteroides comúnmente generan espectros de RMN muy complejos y, existen solo pocos reportes de la caracterización completa de esta clase de compuestos.<sup>79</sup> Las estructuras de los nuevos triazoles esteroidales se confirmaron con base en sus propiedades espectroscópicas (Figura 32). La identificación ejemplificada del galactoconjugado **23** mostró una señal ancha en 11.12 ppm en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H debida al hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico mientras que una señal simple en 8.65 ppm se asignó al hidrógeno del anillo de triazol. Señales en 7.16, 7.06 y 6.98 ppm del anillo aromático de núcleo esteroideal se identificaron y se sustentaron de acuerdo con los valores de sus constantes de acoplamiento; 8.5 Hz para el acoplamiento en *orto* y 2.4 Hz para el acoplamiento en *meta* cuando se toma como referencia al hidrógeno H-1 (ver expansión en Figura 32). También, fue posible la asignación del hidrógeno del grupo hidroxilo en C-17 en 6.79 ppm. Adicionalmente, la configuración del protón anomérico como una señal doble en 6.33 ppm fue soportada con base en la magnitud de  $^3J_{1,2}$  (9.2 Hz) en el intervalo para núcleos en relación *trans* (acoplamiento diaxial), el cual está relacionado con el anómero  $\beta$  dada la estereoquímica inicial del carbohidrato. Los protones OCH del fragmento del azúcar se observaron en la región de 5.27 – 4.32 ppm.

<sup>79</sup> Ekholm, F. S.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Leino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1064–1077.

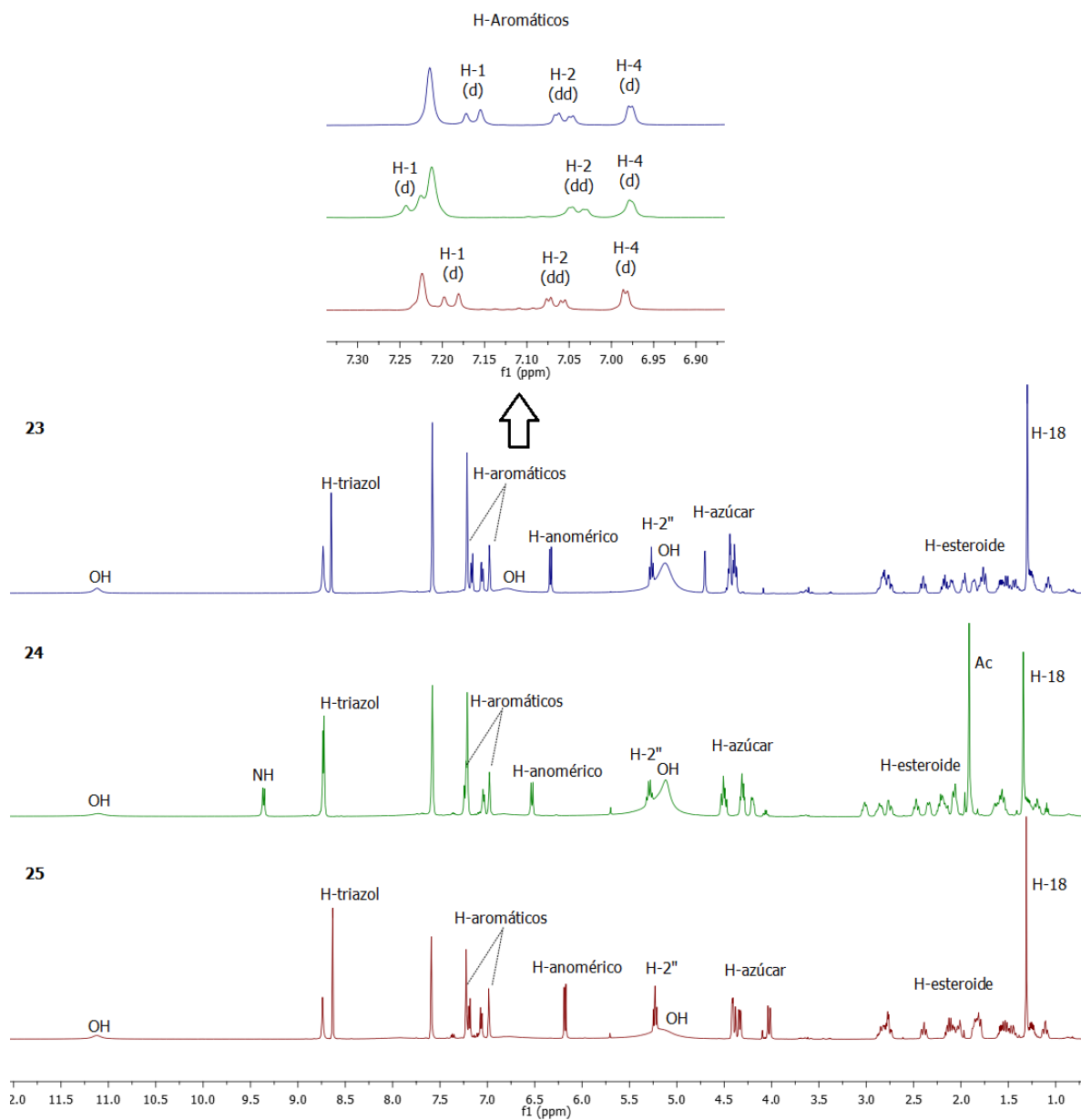


Figura 32. Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN a 500 MHz en piridina- $d_5$  de los glicoconjugados **23** – **25**.

Complementariamente, dos señales a 156.4 y 122.3 ppm en RMN- $^{13}\text{C}$  confirmaron la formación del doble enlace C=C del núcleo de triazol.

Las constantes de acoplamiento y desplazamientos químicos importantes de los compuestos **23** – **25** se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Desplazamientos químicos relevantes de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento ( $^3J_{\text{H-H}}$ , Hz) para los compuestos **23** – **25**.

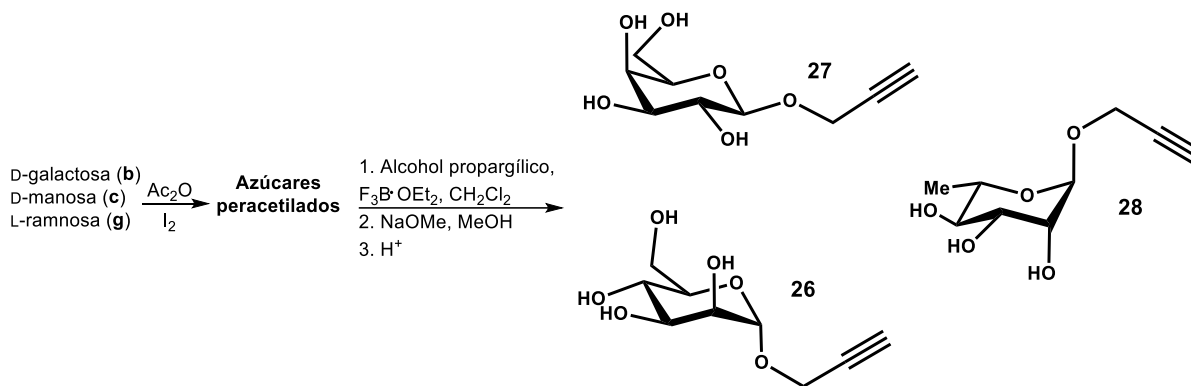
Comp.	Anillo triazol			Carbohidrato				Anillo aromático		
	H-5	C-4	C-5	H-1	H-2	C-1	C-2	H-1	H-2	H-4
<b>23</b> <sup>a</sup>	8.65	156.4	122.3	6.33 (9.2)	5.27	90.5	71.8	7.16 (8.5)	7.06 (8.4, 2.4)	6.98 (2.3)
<b>24</b> <sup>a</sup>	8.74	156.2	122.2	6.53 (10.1)	5.29	88.3	56.2	7.23 (8.8)	7.04 (8.6, 2.2)	6.98 (2.1)
<b>25</b> <sup>a</sup>	8.62	156.3	122.3	6.17 (9.1)	5.22	90.7	71.6	7.18 (8.5)	7.05 (8.4, 2.5)	6.97 (2.5)

<sup>a</sup>En piridina-*d*<sub>5</sub>, 500 MHz.

Es importante notar que los compuestos **23** – **25** muestran desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento similares, lo que indica ambientes químicos y electrónicos comparables y solo dependiente de la configuración del sustituyente sacarídico.

### 5.2.2 Cicloadición azida esteroidal-alquino terminal

Por otra parte, se sintetizaron alquinos a partir de azúcares peracetilados derivados de D-galactosa, D-manosa y L-ramnosa (**b**, **c** y **g** respectivamente), en presencia de alcohol propargílico y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,<sup>80</sup> lo que genera los alquinos **26** – **28** con buenos rendimientos de acuerdo con lo descrito en la bibliografía, Esquema 16.



Esquema 16. Obtención de precursores de tipo alquino derivados de carbohidratos.

Análogamente, se adquirieron alquinos comerciales de diferente naturaleza, alcohol propargílico (**i**), etinilciclopentano (**ii**), 1-etinilciclohex-1-eno (**iii**), etinilbenceno (**iv**), y propargilamina (**v**), Figura 33.

<sup>80</sup> a) Mereyala, H. B.; Gurralla, S. R. *Carbohydr. Res.* **1998**, 307, 351–354; b) Rasheed, O. K.; Lawrence, A.; Quayle, P.; Bailey, P. D. *Synlett* **2016**, 27, 905–911; c) Shiao, T. C.; Rej, R.; Rose, M.; Pavan, G. M.; Roy, R. *Molecules* **2016**, 21, 448.

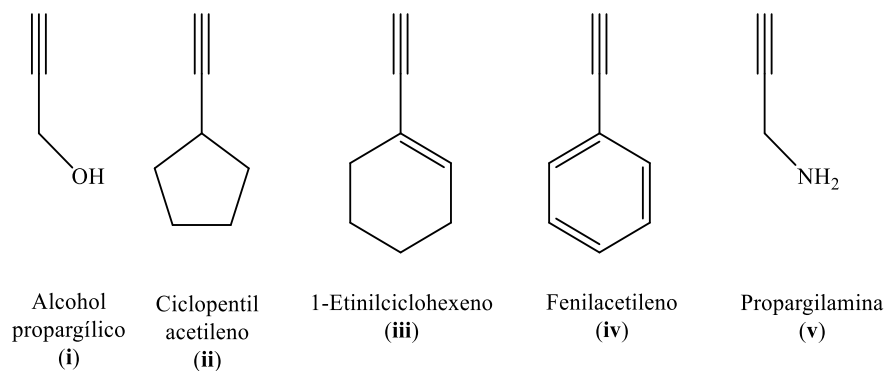
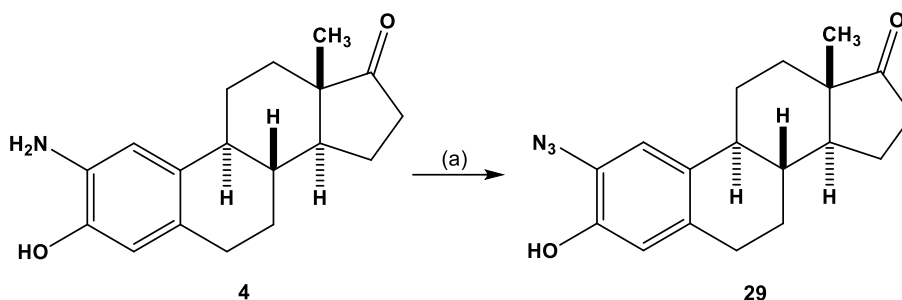


Figura 33. Alquinos comerciales empleados.

Paralelamente, se utilizó la funcionalidad amino del aminoalcohol **4** sintetizado en etapas anteriores, el cual se derivatizó a un grupo azido **29**, (Esquema 17) mediante la formación de la sal de diazonio y posterior sustitución de acuerdo con la metodología reportada en la bibliografía.<sup>81</sup>



Esquema 17. Síntesis de la azida esteroidal **29**. Reactivos y condiciones: (a)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , después  $\text{NaN}_3(\text{ac})$ ,  $0^\circ\text{C}$  a t.a.

El derivado **29** se pudo corroborar con las bandas de intensidad alta en  $2117$  y  $2082\text{ cm}^{-1}$  debidas a las vibraciones de estiramiento asimétrica del grupo azido, Figura 34, las cuales se encuentran bien documentadas en la bibliografía.<sup>82</sup> Además, se observó la banda de estiramiento del grupo carbonilo en  $1718\text{ cm}^{-1}$  así como, la banda ancha en  $3288\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión del grupo hidroxilo.

<sup>81</sup> Shah, J. H.; Agoston, G. E.; Suwandi, L.; Hunsucker, K.; Pribluda, V.; Zhan, X. H.; Swartz, G. M.; LaVallee, T. M.; Treston, A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7344–7352.

<sup>82</sup> a) Lieber, E.; Rao, C.N.R.; Chao, T.S.; Hoffman, C.W.W. *Anal. Chem.* **1957**, *29*, 916–918.; b) Dyllal, L.K.; Kemp, J.E. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 1395–1402.

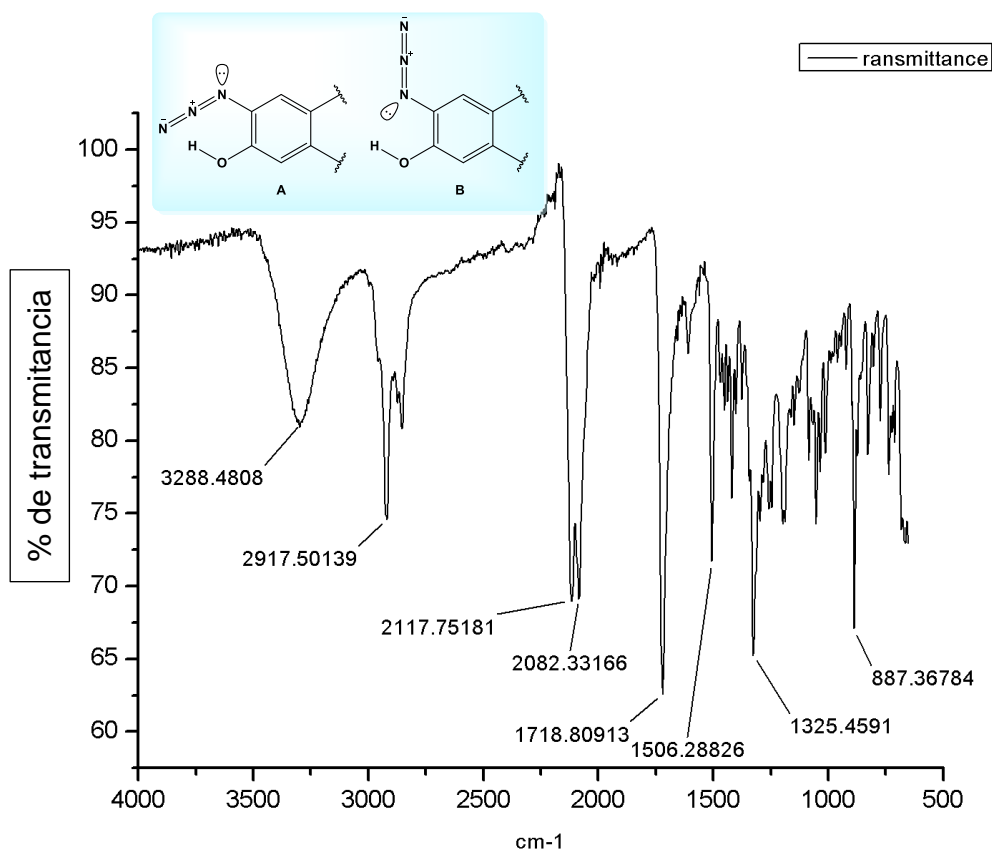


Figura 34. Espectro IR del derivado 2-azidoestrone, **29**.

A su vez los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de RMN (Figura 35) confirmaron la estructura mediante la asignación de las señales 6.95 y 6.65 ppm para los protones aromáticos como señales simples. Una señal ancha en 5.45 ppm para el hidrógeno del grupo hidroxilo. Un traslape de señales en 2.93 – 2.74 ppm para los hidrógenos diasterotópicos H-6, señales en 2.51 y 2.15 ppm para los hidrógenos H-16 y a bajas frecuencias, los hidrógenos del grupo metilo H-18 en 0.92 ppm como una señal simple que integra para 3 protones. Por otra parte, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  se observó la señal del carbono del grupo carbonilo en 221.3 ppm, los carbonos del anillo bencénico en la región de 154.4 – 115.4 ppm así como, las señales características del resto del esteroide a menores frecuencias.

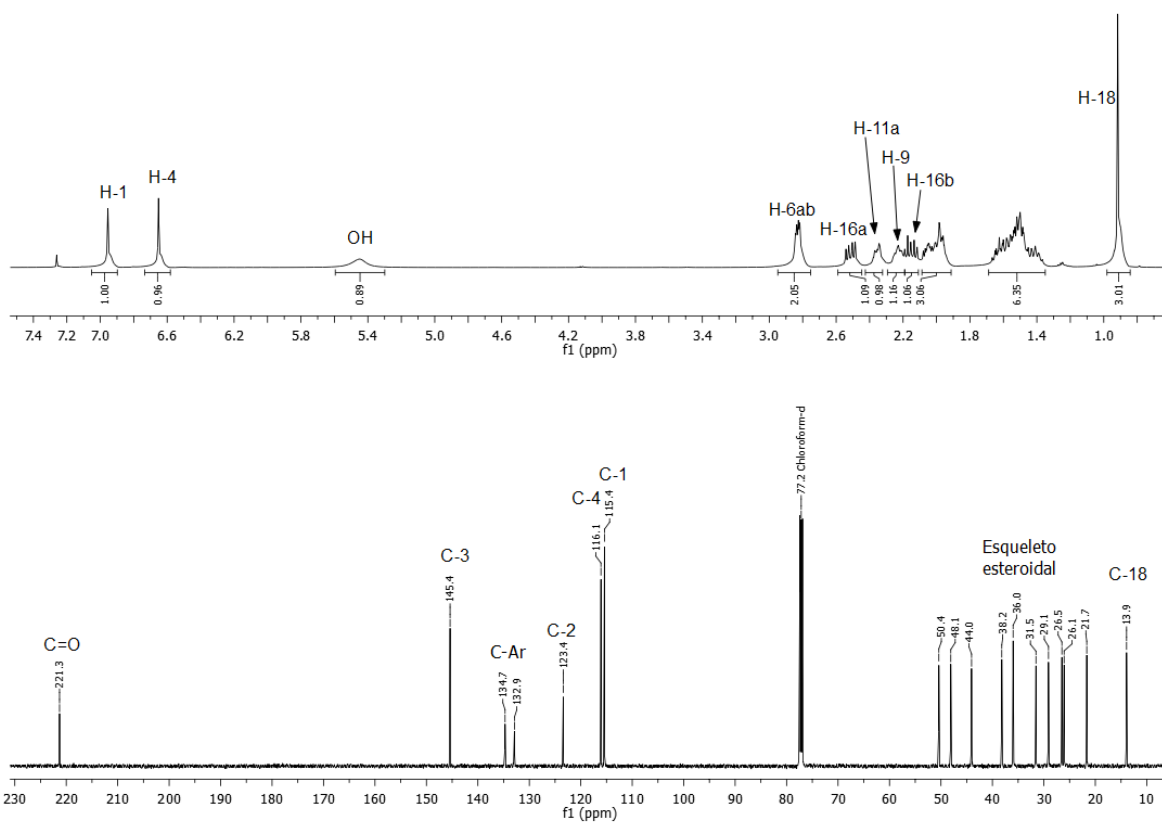
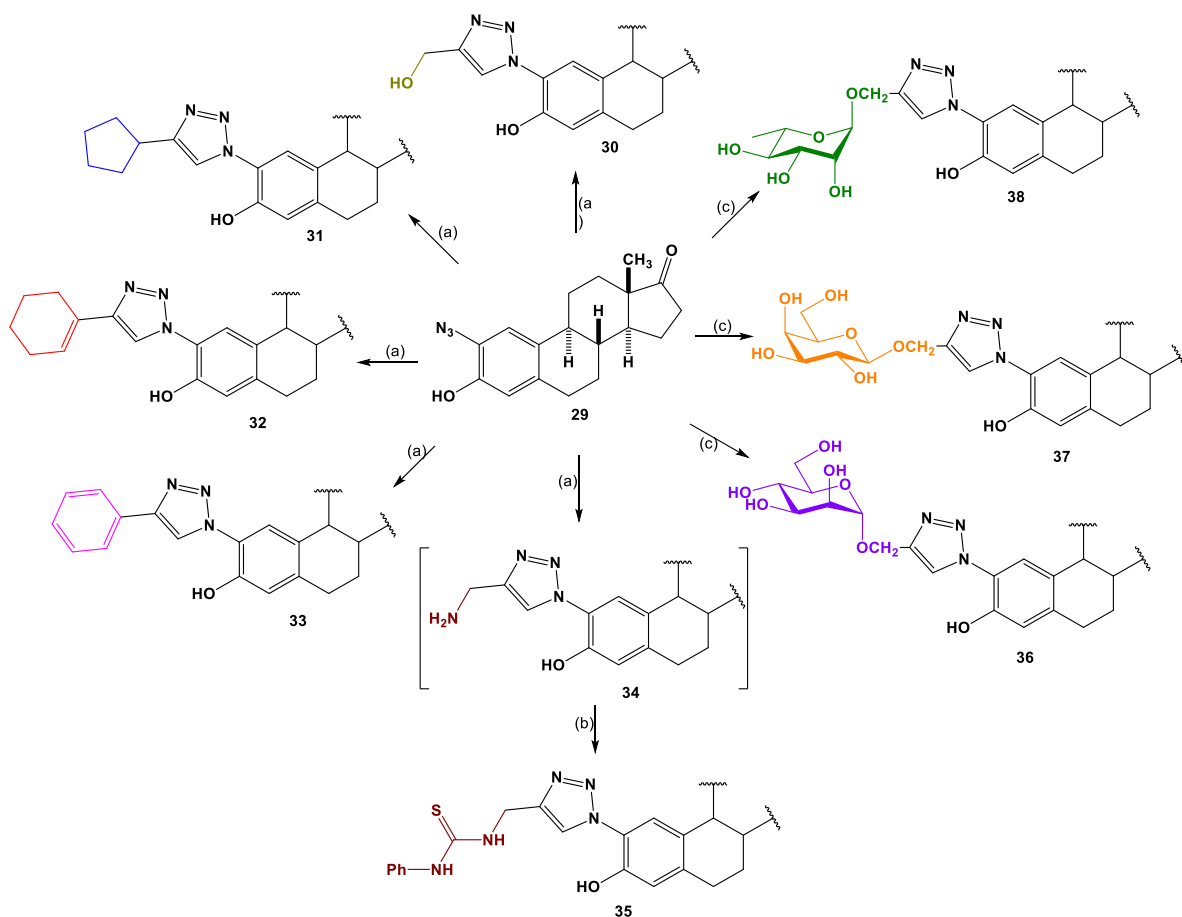


Figura 35. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (500 y 125.7 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  del derivado **29**.

Finalmente, los compuestos objetivo fueron sintetizados mediante reacción de cicloadición entre la azida esteroidal **29** y los alquinos terminales (i – v) en presencia de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  y ascorbato de sodio en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  o *tert*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  dependiendo de la solubilidad del precursor alquino. Este método permitió una formación rápida y altamente regioselectiva de los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos esperados (**30** – **38**), Esquema 18.



Esquema 18. Síntesis de triazoles derivados de estrona. Reactivos y condiciones: (a) precursor alquino,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , ascorbato de sodio, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , t.a.; (b) PhNCS, THF, t.a.; (c) precursor alquino,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , ascorbato de sodio, THF/*tert*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , 35 °C.

Las estructuras se corroboraron mediante el uso de experimentos de RMN. Como ejemplo, se describe la caracterización de algunas estructuras con distinto sustituyente. El derivado **30** mostró las señales representativas que se enuncian a continuación (Figura 36); una señal simple a 8.91 ppm en el espectro de protón característica del hidrógeno H-5 del anillo de triazol, mientras que en el espectro de  $^{13}\text{C}$  se observan dos señales a 149.8 y 125.0 ppm atribuidas al doble enlace C=C de este núcleo. Una señal simple en 5.31 ppm que integra para dos protones en el espectro de  $^1\text{H}$  y una señal en 57.0 ppm en el espectro de  $^{13}\text{C}$  fueron establecidas para las señales de resonancia del grupo oximetileno ( $-\text{OCH}_2-$ ). Se resalta el cambio de  $\delta$  a mayores frecuencias de C-1 de 115.4 a 122.8 ppm entre la m.p **29** y el triazol **30**. A través de una combinación de experimentos en dos dimensiones como son HSQC, COSY y HMBC se logró la completa asignación del esqueleto esteroideal.

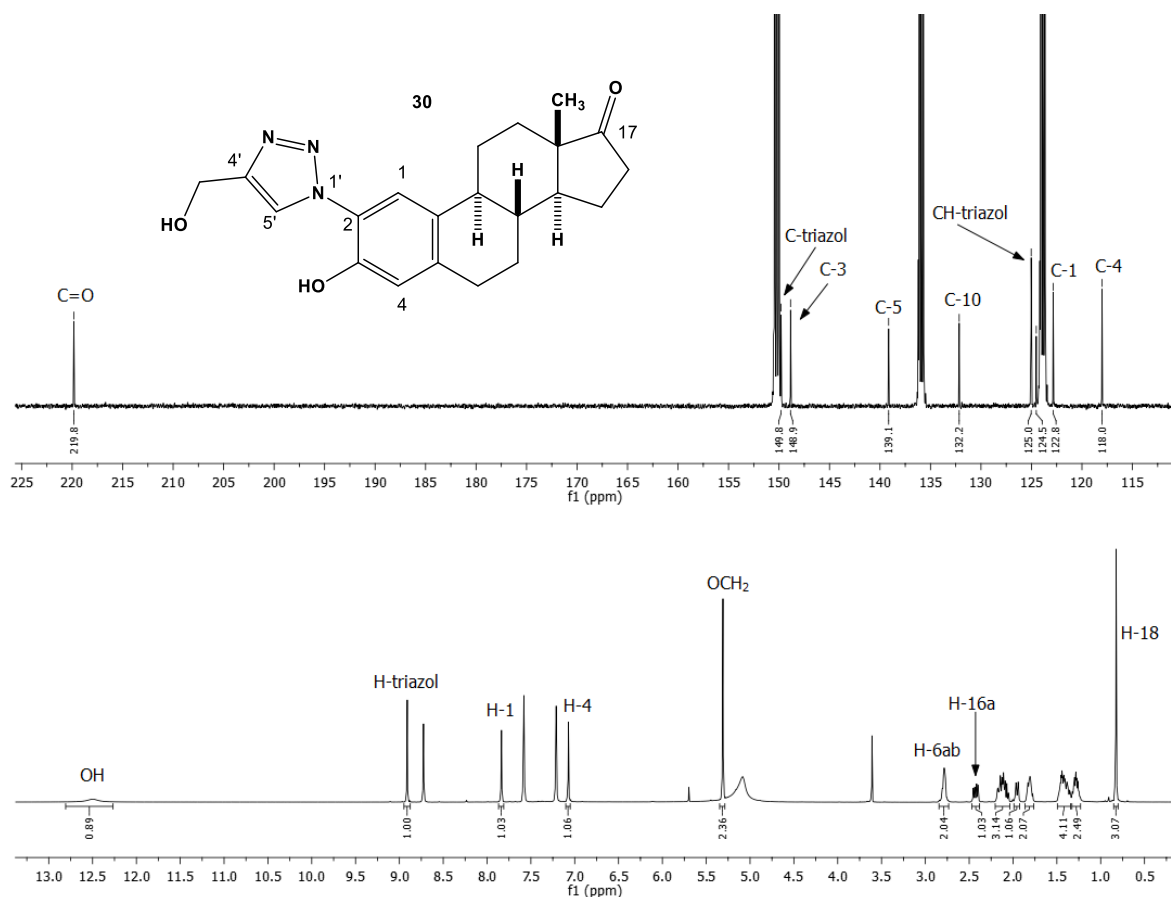


Figura 36. Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (500, 125.7 MHz) en piridina- $d_5$  de **30**.

La reacción de cicloadición de **29** y propargilamina supone la formación del intermediario amino triazol (**34**), que no pudo ser aislado de manera pura por cromatografía en columna, por tanto, el intermediario fue acoplado con fenil isotiocianato comercial con la finalidad de generar el correspondiente tioureido triazol **35** el cual, pudo ser aislado en 48% tras los dos pasos de reacción. Dos señales simples a 11.16 y 9.29 ppm en el espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Figura 37) fueron atribuidas al fragmento de la tiourea. A su vez, una señal simple en 9.09 ppm se asignó al protón del anillo de triazol. El sustituyente aromático fue fácilmente asignado; 7.63 ppm para el protón *orto*, 7.25 ppm para el protón *meta* y 7.03 ppm para el hidrógeno en posición *para*. Adicionalmente, se observa un patrón de desdoblamiento AB en 5.55 y 5.54 ppm para el grupo metileno unido al triazol. El espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  exhibió resonancias a 189.2 ppm para el grupo tiocarbonilo C=S y señales en 145.7 y 125.9-125.8 ppm atribuidas al doble enlace C=C del núcleo de triazol.

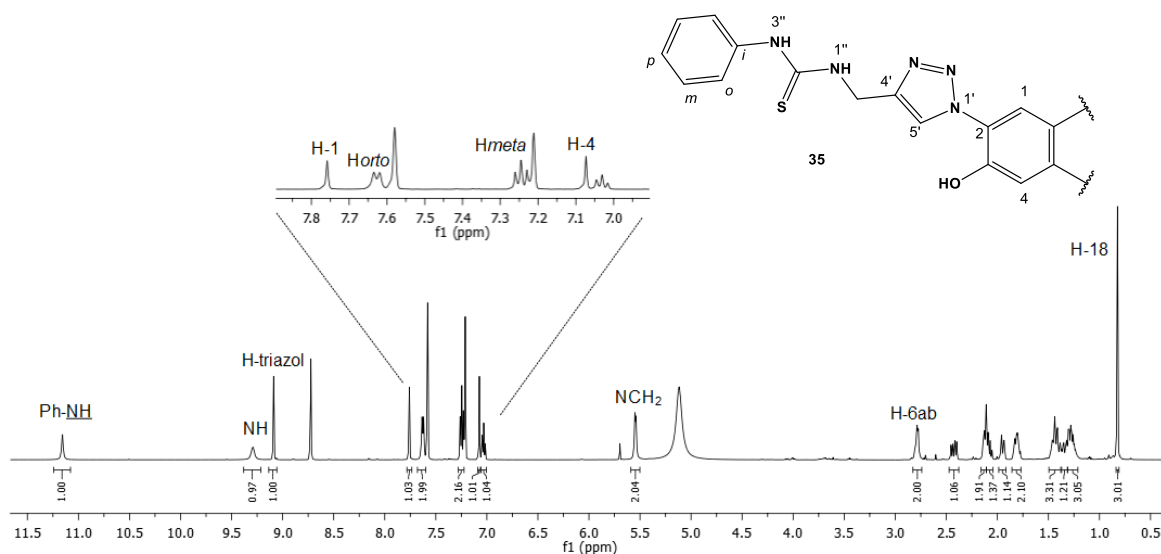


Figura 37. Espectro de  $^1\text{H}$  a 500 MHz en piridina- $\text{d}_5$  de **35**.

Finalmente, se determinó la estructura del manoconjugado **36** y, por comparación de su espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Figura 38), una señal simple a 8.88 ppm fue asignada al protón del anillo de triazol. Además, un patrón AB para los protones diastereotópicos a 5.33 y 5.11 ppm ( $J_{AB} = 12.2$  Hz) se estableció para el grupo oximetileno. La asignación de los protones de la piranosa mostró una señal a 5.69 ppm para el protón anomérico. Una señal múltiple que integró para dos protones entre 4.65 – 4.58 ppm se asignó a H-2 y H-3. De igual manera, una señal triple a 4.71 ppm se asignó a H-4 y, de acuerdo con su valor de constante de acoplamiento ( $^3J = 9.0$  Hz) indicó una disposición *trans*-diaxial con H-5 y H-3. Las resonancias restantes de la región del azúcar se encontraron en el intervalo de 4.55 – 4.44 ppm. De forma análoga, dos señales a 144.9 y 126.0 ppm en el experimento de RMN- $^{13}\text{C}$  se atribuyeron al anillo heterocíclico.

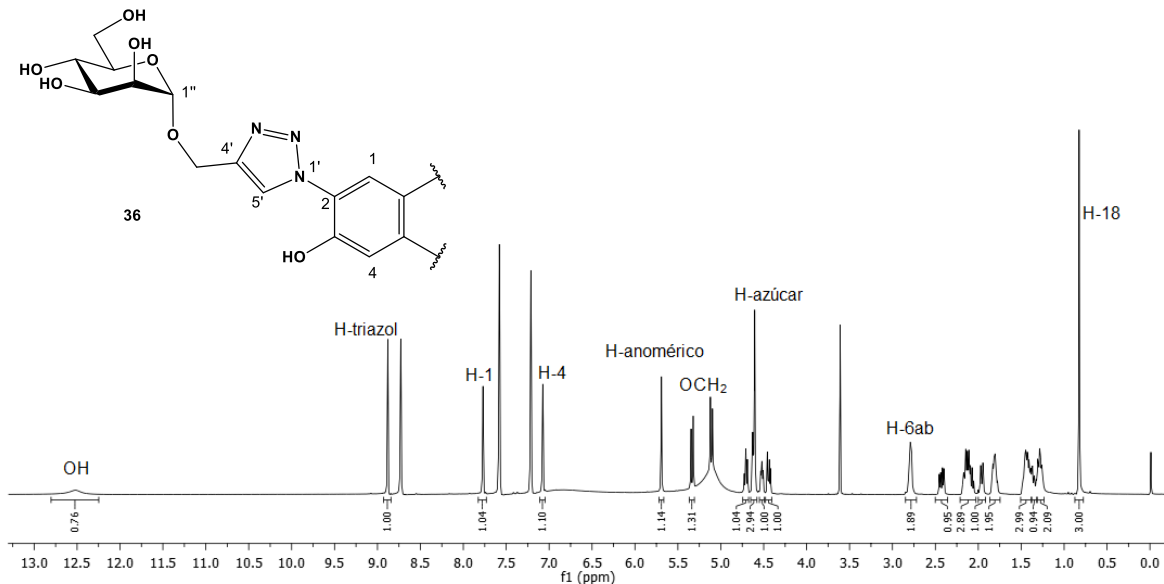


Figura 38. Espectro de  $^1\text{H}$  a 500 MHz en piridina- $d_5$  de **36**.

La caracterización espectroscópica de todos los derivados fue realizada de manera similar y los datos obtenidos corroborados con sus estructuras asignadas. Las constantes de acoplamiento representativas y resonancias importantes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Desplazamientos químicos importantes de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz) para los compuestos **30** – **38**.

Comp.	H-5 <sub>triazol</sub>	C-4 <sub>triazol</sub>	C-5 <sub>triazol</sub>	H-1 <sub>azúcar</sub>	H-2 <sub>azúcar</sub>	$J_{1-2}$	C-1 <sub>azúcar</sub>	C-2 <sub>azúcar</sub>
<b>30</b> <sup>a</sup>	8.91	149.8	125.0					
<b>31</b> <sup>a</sup>	8.56	152.4	123.0					
<b>32</b> <sup>a</sup>	8.74	149.6	121.9					
<b>33</b> <sup>b</sup>	8.27	147.7	117.3					
<b>35</b> <sup>a</sup>	9.09	145.7	-					
<b>36</b> <sup>a</sup>	8.88	144.9	126.5	5.69	4.65 – 4.58	-	101.5	72.4
<b>37</b> <sup>a</sup>	8.91	145.3	126.4	5.08	4.57 – 4.54	7.7	105.1	72.8
<b>38</b> <sup>a</sup>	8.91	144.7	126.0	5.61	4.59	1.4	101.3	72.3

<sup>a</sup>En  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ; <sup>b</sup>En  $\text{CDCl}_3$ .  $^1\text{H}$  (500 MHz) y  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz).

De la tabla anterior, se observa una correlación del hidrógeno del anillo de triazol H-5 con  $\delta$  comparables para todos los casos en la región de 9.09 – 8.56 ppm para experimentos realizados en piridina- $d_5$ . Adicionalmente, el carbono cuaternario del anillo triazol mostró valores de  $\delta$  a frecuencias mayores (152.4 – 149.6 ppm) para los compuestos con sustituyentes no sacarídicos, mientras que los glicoconjugados mostraron valores en la región de 145.3 – 144.7 ppm, presumiblemente debido al efecto de apantallamiento por parte de los sustituyentes voluminosos sacarídicos.

Sin embargo, este efecto se invirtió para el carbono CH-triazol, donde los compuestos con sustituyentes sacarídicos mostraron  $\delta$  a mayores frecuencias. Por otro lado, se puede resumir que los  $\delta$  de los fragmentos de azúcar muestran valores comparables y claramente dependientes de la configuración del carbohidrato empleado, lo que se corrobora con las constantes de acoplamiento para los protones anoméricos.

Entre los compuestos sintetizados, la estructura de los derivados **30** y **31** se estableció de forma inequívoca por análisis de difracción de rayos X. La Figura 39-izquierda, muestra una perspectiva de vista de **30**, la cual confirma la presencia del anillo de triazol unido a C-2 del esqueleto esteroidal. Los resultados demuestran que el anillo de triazol se encuentra en el mismo plano del sistema aromático. La Figura 39-derecha muestra una perspectiva ORTEP de la molécula **31** con el sustituyente ciclopentilo en conformación de sobre.

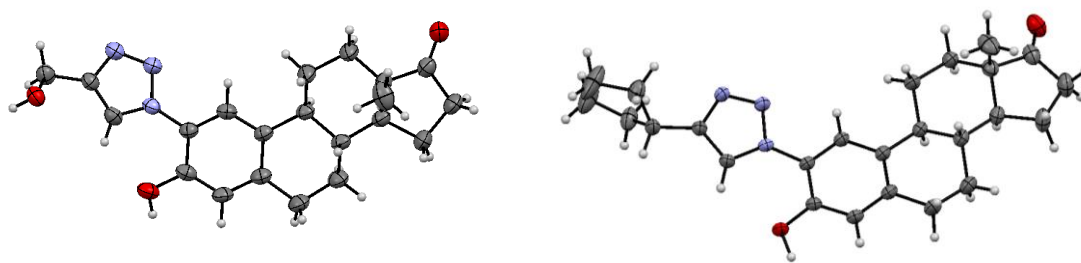
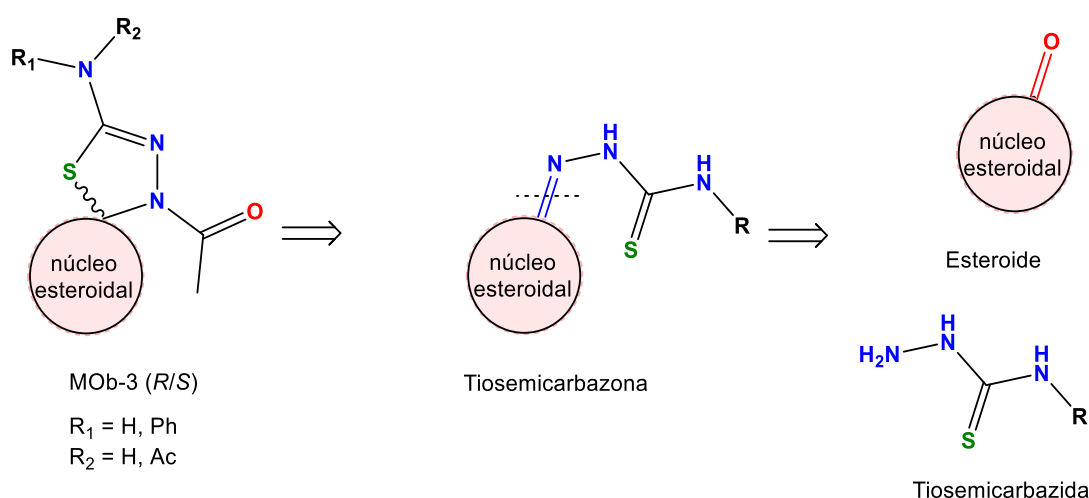


Figura 39. Vista ORTEP del compuesto **30** a la izquierda; Vista ORTEP del compuesto **31** a la derecha. (Elipsoides al 35% de nivel de probabilidad).

### 5.3 Síntesis de espiro-1,3,4-tiadiazolinas derivadas de estrona, *trans*-androsterona y DSG.

La incorporación del sistema heterocíclico 1,3,4-tiadiazolina (MOb-3) se llevó a cabo mediante ciclación intramolecular de un intermediario de tipo tiosemicarbazona en condiciones de acetilación tradicional bajo dos metodologías; con y sin la utilización de catálisis básica, que genera las moléculas objetivo como mezclas epiméricas en el centro asimétrico formado, Esquema 19. Las tiosemicarbazonas intermediarias a su vez, se sintetizaron a partir de la condensación de la función carbonilo de los esteroides de partida con diferentes tiosemicarbazidas, lo que permitió evaluar los tiempos y rendimientos de reacción, así como, la diastereoselectividad de la ciclación según el núcleo esteroidal empleado.



Esquema 19. Retrosíntesis para la obtención de 1,3,4-tiadiazolinas espiro-1,3,4-derivadas de esteroides.

El método más conocido para la preparación de estos heterociclos es la reacción con haluros de acilo. La heterociclación intramolecular de tiosemicarbazonas por acilación con anhídridos o haluros de ácido construye anillos de 1,3,4-tiadiazolinas de manera sencilla.<sup>83</sup> Por lo que, en la presente sección, se dan a conocer nuestros enfoques sobre la síntesis de una nueva familia de compuestos esteroidales de espiro-1,3,4 tiadiazolina.

#### 5.3.1 Ciclación intramolecular con estrona.

Inicialmente se llevó a cabo la síntesis de los sistemas heterociclos espiro-1,3,4-derivados de estrona (**2**) como núcleo de partida, Esquema 20. Entonces, **2** se hizo reaccionar con tiosemicarbazida (**TSC**) mediante una reacción de condensación en medio ácido, lo que generó el intermediario tiosemicarbazona **39** que no pudo ser aislado de manera pura por cromatografía en columna, por lo que se utilizó en la

<sup>83</sup> Kubota, S.; Ueda, Y.; Fujikane, K.; Toyooka, K.; Shibuya, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1473–1477.

siguiente etapa sin purificación adicional. A continuación, se procedió con la reacción de ciclación intramolecular en presencia de  $\text{Ac}_2\text{O}$  a temperatura elevada<sup>84</sup> lo cual condujo a los derivados **40+40'** en una relación diastereomérica 53:47 calculada a través de la integral del espectro de  $^1\text{H}$  de RMN. Los epímeros no se pudieron separar de manera independiente por CC por lo que se analizaron como mezcla. También, es sabido que periodos prolongados de reacción permiten la conversión a los productos totalmente acetilados.<sup>85</sup> Por lo tanto, bajo estas condiciones, la caracterización espectroscópica indicó la acetilación del grupo hidroxilo en C-3, del átomo de N presente en el núcleo de tiadiazolina y solo se observó la monoacetilación del grupo amino unido al heterociclo. Como resultado, estas condiciones carecen de diastereoselectividad en la formación del ciclo y nula regioselectividad en el proceso secundario de acetilación de los grupos susceptibles.

Posteriormente, se realizó la reacción de condensación entre **2** y 4-feniltiosemicarbazida (**4-FTSC**) lo cual generó a la tiosemicarbazona **41** que se aisló y se caracterizó por técnicas espectroscópicas. De manera análoga, se realizó la reacción de ciclación intramolecular con  $\text{Ac}_2\text{O}$  a  $90^\circ\text{C}$  por 6 h lo que condujo a los derivados inseparables **42+42'** en una relación diastereomérica 61:39 y la total acetilación de los grupos susceptibles. Debido al mayor tiempo de reacción en esta etapa, fue posible la completa sustitución del grupo amino unido al anillo heterocíclico, lo cual se corroboró en los espectros de RMN. Adicionalmente, un subproducto en cantidades considerables fue separado, sin lograr su identificación.

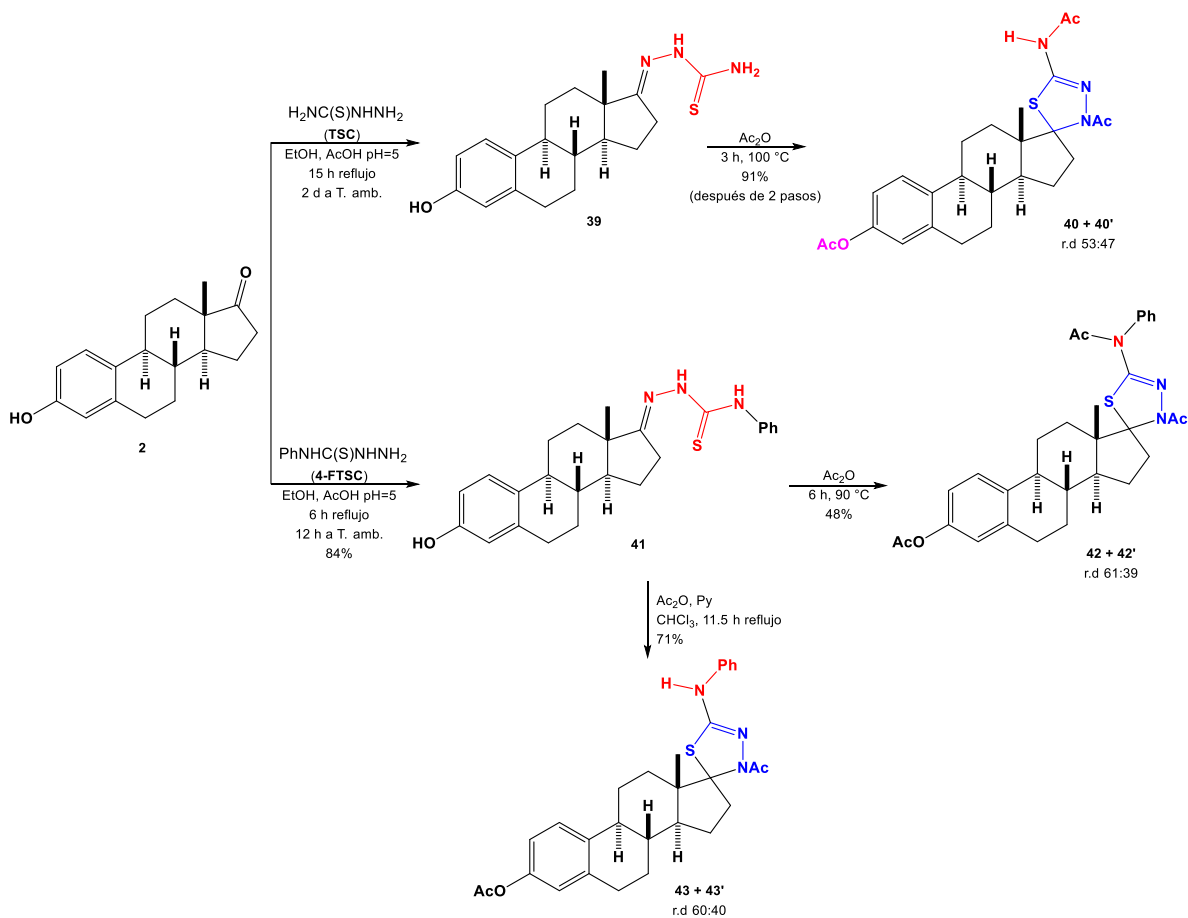
Con la finalidad de estudiar el proceso de ciclación, se utilizó un protocolo reportado en la bibliografía que utiliza condiciones suaves de acetilación en presencia de una base y disolvente.<sup>86</sup> En consecuencia, la tiosemicarbazona **41** generó la mezcla de los derivados **43+43'** sin observar aumento en la diastereoselectividad del centro asimétrico formado. Por otro lado, solo se observó diacetilación, donde el grupo amino unido a la tiadiazolina se mantiene sin modificación, además de no detectar subproductos de reacción en cantidades considerables.

---

<sup>84</sup> Bekhit, A. A.; Ashour, H. M.; Abdel-Ghany, Y. S.; Bekhit, A. E. D.; Baraka, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 456–463.

<sup>85</sup> Shih, M-H.; Wu, C-L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10917–10925.

<sup>86</sup> a) Khan, S. A.; Asiri, A. M. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, *49*, 1452 – 1457.; b) Khan, S. A.; Asiri, A. M. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1901–1905.



Esquema 20. Síntesis de 1,3,4-tiadiazolinas espiránicas derivadas de estrona.

La estereoquímica del nuevo centro se encuentra gobernada por la estabilidad de la molécula formada, al presentar el menor número de interacciones 1,3-diaxiales.<sup>86</sup> Khan y cols. sugirieron que aunque el átomo de azufre (S) presenta un radio de Van der Waals mayor que el átomo de nitrógeno (N), lo que desencadenaría el ataque del S sobre la cara menos impedida del grupo proquiral imina ( $\text{C}=\text{N}$ ), este debería ser el camino preferido de la reacción, sin embargo, el grupo amida ( $-\text{NAc}$ ) formado en la ciclación, resulta ser más voluminoso que el propio S, por lo que el ataque debería efectuarse de manera que la amida se sitúe sobre la cara menos impedida, con el menor número de interacciones estéricas.

Menta y cols. llevaron a cabo la síntesis de 1,3,4-tiadiazolinas unidas por un espirocentro a un fragmento de ciclohexilo sustituido con metilo o *tert*-butilo, lo que denominaron como sCT (spiro-cyclohexyl-thiadiazoline system). La formación de los sCT ofreció la rara oportunidad de generar estructuras anancoméricas, incluso cuando el sustituyente *tert*-butilo se encontraba presente. Esto significa, la tendencia del diastereoisómero menos estable en una conformación determinada, a perder la configuración de su centro asimétrico formado ( $\text{C}_{\text{espiro}}$ ), para generar el diastereoisómero más estable. A esto también se le ha denominado labilidad de la

unión espiro o estructuras estereolabiles. Sus estudios revelaron la preferencia del átomo de azufre en posición axial ( $S_{ax}$ ) sobre la conformación ecuatorial ( $S_{eq}$ ) para todos los casos, debido a interacciones estéricas desestabilizantes, por lo que las preferencias conformacionales pueden ser consideradas como una regla general. A manera de ejemplo, una molécula al poseer dos centros asimétricos tendrá oportunidad a 4 diastereoisómeros, Figura 40. El diastereoisómero menos estable **D1** en color rojo, presenta dos conforméromos posibles de los cuales, el más estable es el que mantiene al S en posición axial. Posteriormente, el carácter anancomérico favorece la formación del producto termodinámicamente más estable **D2** en color verde con conformación  $S_{ax}$ . Esto se realizó partiendo del compuesto sintetizado **D1** mediante experimentos cinéticos, haciendo uso de aspectos termodinámicos, cálculos de modelado molecular, análisis de su separación por técnicas como HPLC con columnas quirales, entre otros.<sup>87</sup>

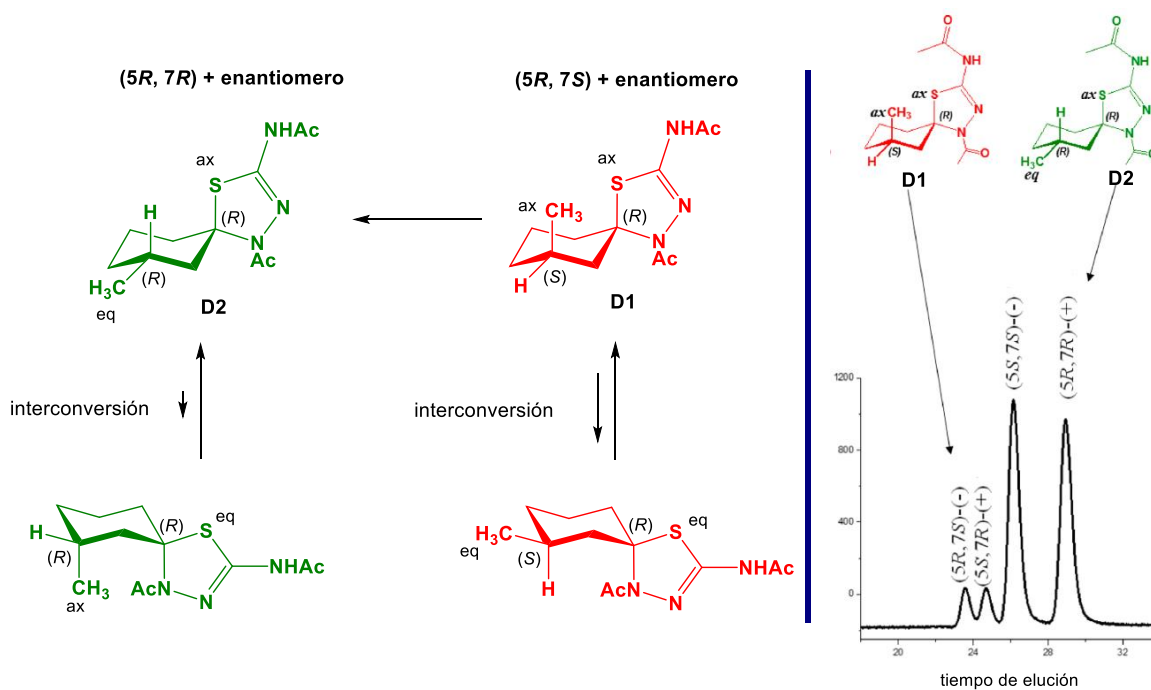


Figura 40. Estructuras de 1,3,4-tiadiazolina estereolabiles (anancoméricas) y enantio- y diastereoseparación por HPLC.<sup>87</sup>

Para tener una idea de lo anterior, se realizó un análisis tridimensional de la tiosemicarbazona **39**, para ello, se minimizó la energía de la molécula con un cálculo MMFF94 con el programa ChemBio3D. Una visualización del carbono proquiral (C=N) en una perspectiva lateral traslapado con el carbono adyacente C-16, hace posible observar que ambas caras (cara *re* y cara *si*) se encuentran prácticamente

<sup>87</sup> a) Menta, S.; Carradori, S.; Secci, D.; Faggi, C.; Mannina, L.; Cirilli, R.; Pierini, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11932.; b) Menta, S.; Carradori, S.; Siani, G.; Secci, D.; Mannina, L.; Sobolev, A.P.; Cirilli, R.; Pierini, M. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 71262–71272.

con las mismas interacciones estéricas de los grupos vecinos, Figura 41. Principalmente, se hace énfasis en la interacción del carbono C<sub>17</sub> con los hidrógenos del grupo metilo H<sub>18</sub> debido a su cercanía, lo que es fácilmente visible en un plano 2D, por otro lado, se observa una interacción a la misma distancia (2.6 Å) pero sobre la cara posterior entre C<sub>17</sub> y el hidrógeno H<sub>14</sub>. Finalmente, una interacción a 2.8 Å entre C<sub>17</sub> y el hidrógeno H-12 $\alpha$  sobre la cara alfa. Esto sugiere que la adición del S en el ion iminio en el estado de transición, presenta igualdad de posibilidades y permitiría explicar la relación diastereomérica encontrada experimentalmente. De manera general, se puede inferir que la rigidez estructural del núcleo esteroidal debería conducir a la generación de un isómero mayoritario, sin embargo, el efecto estérico no efectivo del grupo metilo adyacente en C-13 culmina en una pobre diastereoselectividad para todos los casos. Adicionalmente, una mayor sustitución de la amina unida al anillo de tiadiazolina (-NAcPh) en el producto **42+42'**, podría explicar el ligero aumento en la diastereoselectividad sobre la mezcla de espirociclos **40+40'** con sustituyente NHAc. Esto hace deducir que, en efecto, la obtención de un epímero sobre el otro se encuentra gobernado por interacciones estéricas en el producto formado. Por lo tanto, sería necesario un análisis profundo por métodos computacionales a pesar de tener, un sistema completamente rígido estructuralmente hablando del residuo esteroidal, que debería funcionar como un ancla molecular.

Modelo molecular (ChemBio3D/MMFF94) de la TSC-esteroidal, 39

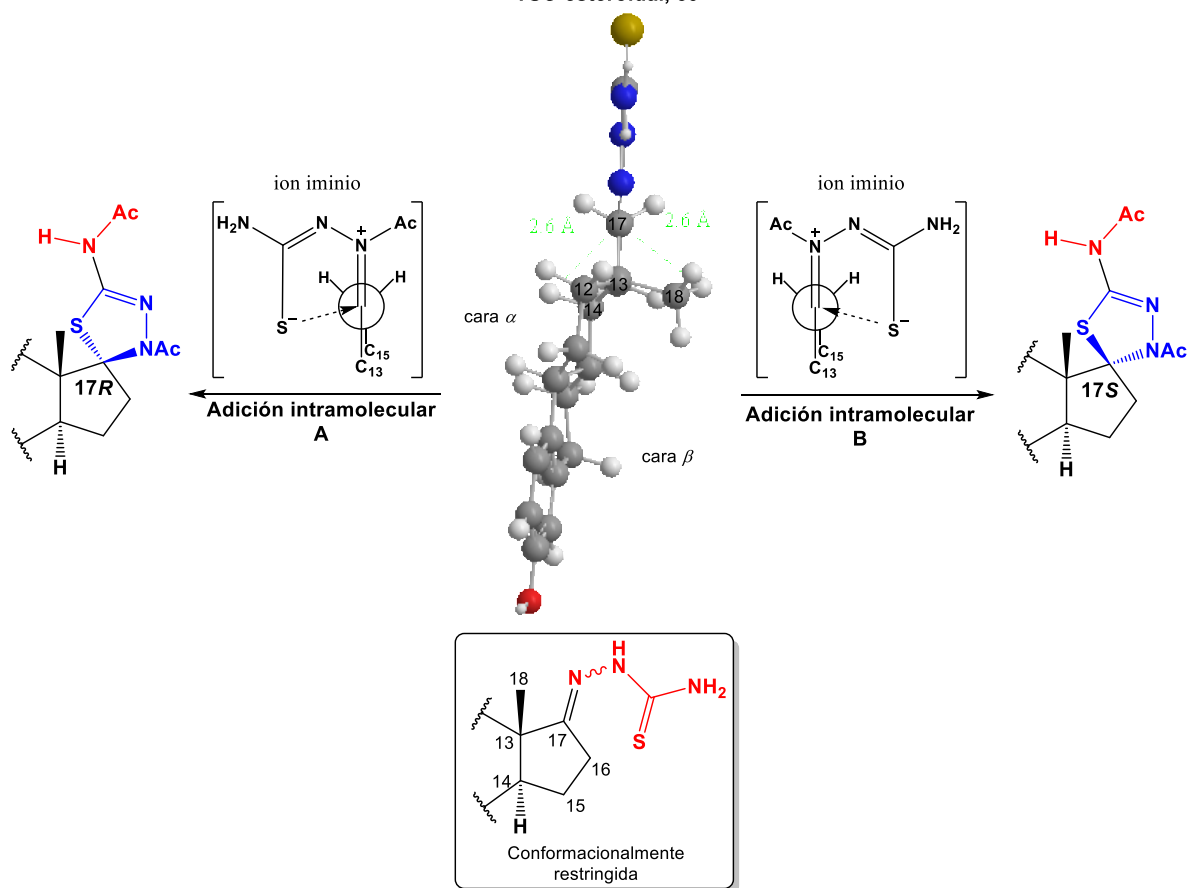


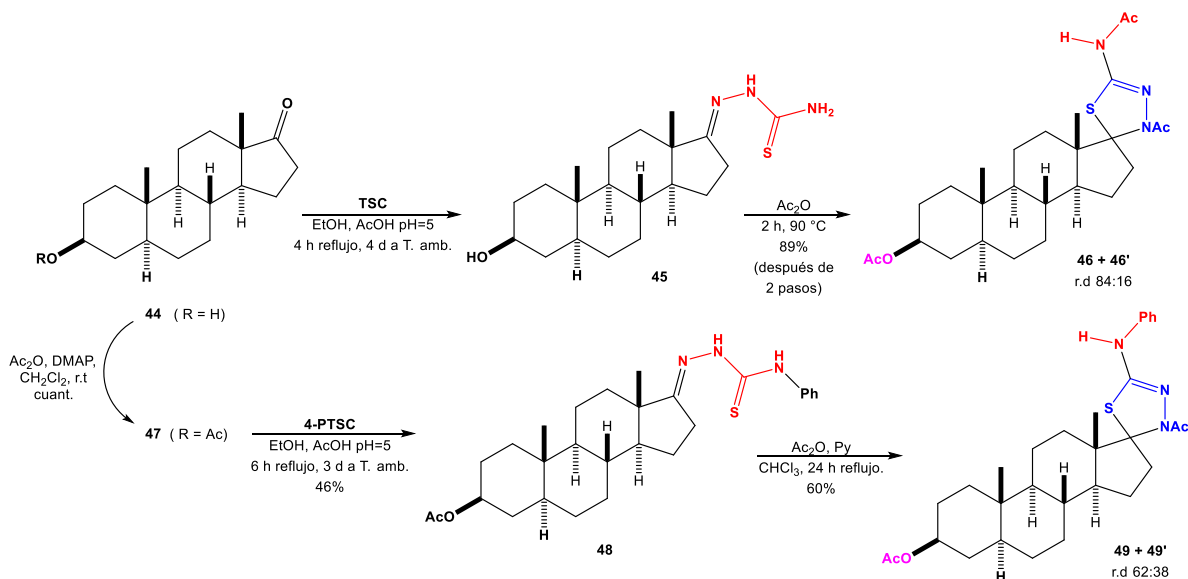
Figura 41. Análisis estructural de la ciclación intramolecular.

### 5.3.2 Ciclación intramolecular con núcleo de *trans*-androsterona.

Posteriormente, la síntesis de análogos con núcleo de *trans*-androsterona (**44**) se realizó de manera similar (Esquema 21). La reacción de condensación del grupo carbonilo de **44** con TSC proporcionó la tiosemicarbazona **45** que no pudo ser aislada de manera pura. La subsiguiente heterociclación intramolecular con anhídrido acético proporcionó el par epimérico esperado **46+46'** con buen rendimiento después de dos etapas. Además, se alcanzó una mejor relación diastereomérica 84:16 probablemente debido a la disposición estructural del núcleo esteroideal y al grupo metilo vecino participante. Para monitorear el paso de ciclación, el material de partida **44** se transformó previamente en el derivado acetilado **47**.<sup>88</sup> Por lo tanto, la reacción de condensación de **47** con 4-FTSC produjo la tiosemicarbazona deseada **48**. Adicionalmente, se obtuvieron cristales amarillos que fueron analíticamente puros y adecuados para su análisis estructural por rayos

<sup>88</sup> Cui, H-W.; Peng, S.; Gu, X-Z.; Chen, H.; He, Y.; Gao, W.; Lv, F.; Wang, J-H.; Wang, Y.; Xie, J.; Liu, M-Y.; Yi, Z.; Qui, W-W. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *111*, 126–137.

X. La ciclación intramolecular de **48** mediante condiciones estándar de acetilación catalizada por base generó una mezcla inseparable de epímeros **49+49'**, en una relación diastereomérica de 62:38, como se corroboró mediante la integración de su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN.



Esquema 21. Síntesis de espiro-1,3,4-tiadiazolinas a partir de *trans*-androsterona, **44**.

La relación diastereoisomérica de todas las mezclas se calculó con base en la integral del grupo metileno característico H-16 y se refirió al grupo metileno H-6 en derivados de estrona (**40**, **42**, **43**) o H-3 para compuestos de *trans*-androsterona (**46**, **49**). Las regiones seleccionadas de los espectros de  $^1\text{H}$ -NMR para todas las mezclas se representan en la Figura 42. Las señales para el isómero mayoritario se asignaron como H-16a y H-16b, mientras que las señales para el isómero minoritario como H-16a' y H-16b' que fueron corroborados por experimentos heteronucleares como HSQC. De manera general, se encontró que H-16a' mostró un  $\delta$  significativamente mayor que el protón del isómero mayoritario H-16a y el comportamiento fue idéntico en todos los casos, sugiriendo un ambiente químico desprotector para dicho hidrógeno.

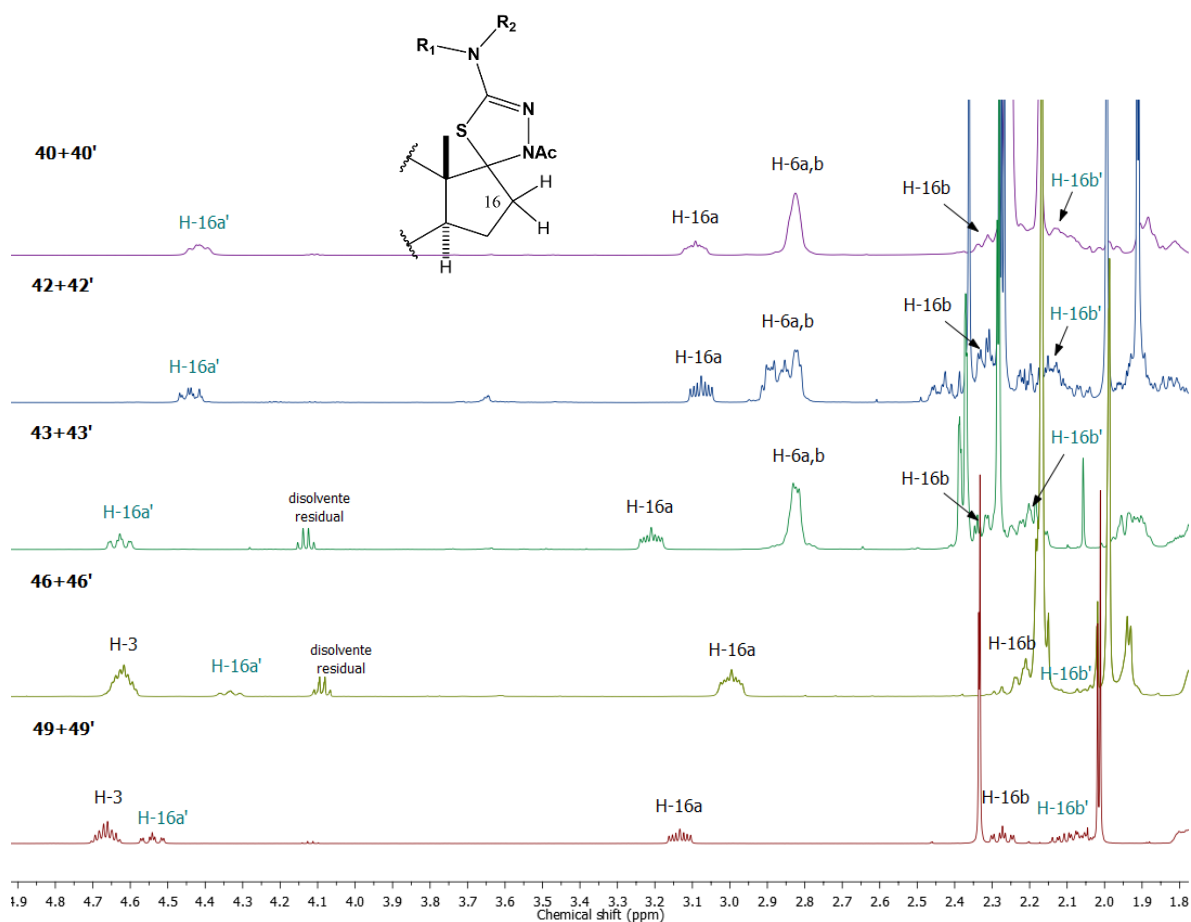


Figura 42. Espectros de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de la mezcla de espirociclos **40**, **42**, **43**, **46**, **49**.

La estructura molecular de la tiosemicarbazona **48** y los epímeros **49-R** y **49-S** fue corroborada por DRX, Figura 43. Una fracción de la mezcla se cristalizó por evaporación lenta a partir de dos sistemas de disolventes diferentes y aunque ambos diastereoisómeros cristalizaron, no fue posible su separación.

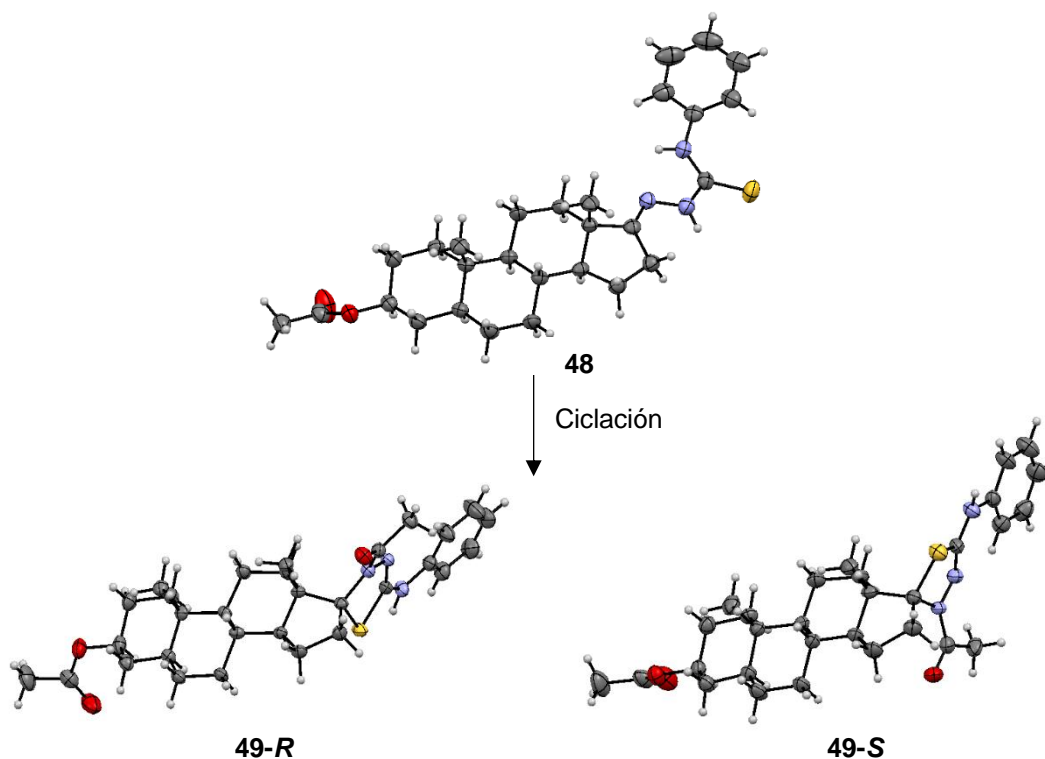
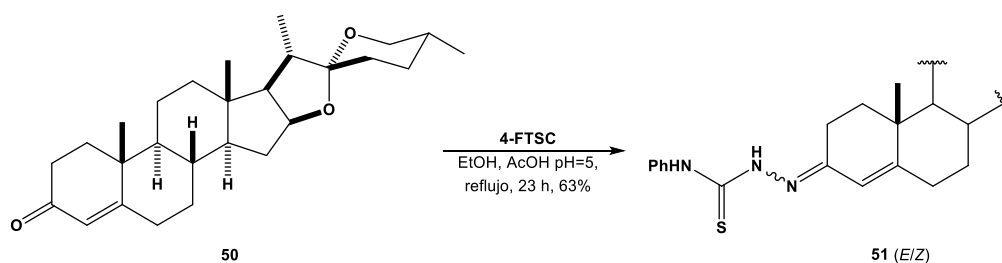


Figura 43. Estructuras moleculares de **48**, **49-R** y **49-S** obtenidas por DRX.

### 5.3.3 Ciclación intramolecular con núcleo de diosgenina.

Finalmente, se aplicó la misma estrategia para la síntesis de un derivado espiro-1,3,4-tiadiazolina con núcleo DSG como se indica en el Esquema 22. Para ello, previamente se preparó el precursor  $\Delta^4$ -diosgenona (**50**) a partir de diosgenina, según lo descrito en la bibliografía.<sup>89</sup> Luego, la reacción de condensación con **4-FTSC** generó la tiosemicarbazona **51**.



Esquema 22. Síntesis del precursor tiosemicarbazona derivado de DSG.

Se observó una mezcla de isómeros geométricos *E/Z* en sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C. La señal del protón característico H-vinilo (H-4) resonó a 5.86 y 6.09 ppm, esta diferencia marcada en el desplazamiento químico se debe muy probablemente a la cercanía del fragmento de tipo tioureido para el isómero

<sup>89</sup> Mayorquín-Torres, M. C.; Santiago-Sampedro, G. I.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Synthesis* **2019**, 51, A-F.

geométrico *Z*. Las resonancias de carbono observadas a 120.3 y 110.2 ppm en el espectro de  $^{13}\text{C}$  se asignaron a C-4. La resonancia representativa para la mezcla **51** se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4. Desplazamientos químicos relevantes ( $\delta$ , ppm) para el compuesto **51** (*E/Z*).

<b>51</b>	NH	H-4	C=S	C-1	C-3	C-4	C-5	C-10	C-19
Minoritario	8.86 (s, 23)*	6.09 (s, 23)*	175.7	36.4	148.6	110.2	164.1	39.5	18.2
Mayoritario	8.66 (s, 77)*	5.86 (s, 77)*	175.5	34.6	149.6	120.3	158.7	38.1	17.9

En  $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz para protón y 126 MHz para carbono, (señal simple, relación diastereomérica)\*

La estructura molecular de **51** se corroboró mediante análisis de rayos X de monocristal (Figura 44), donde en estado cristalino, los dos grupos con las prioridades más altas (C-4 y residuo amino) se encuentran opuestos con respecto al doble enlace imina  $\text{C}=\text{N}$ , el cual se describe como el isómero (*E*).

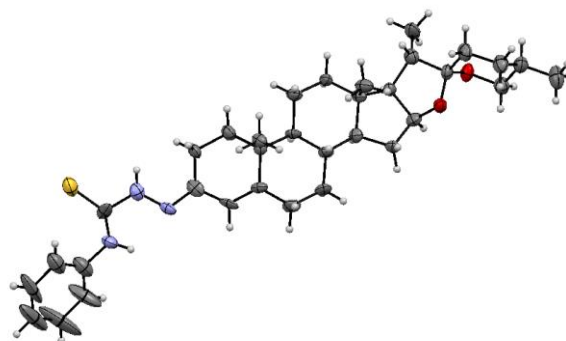
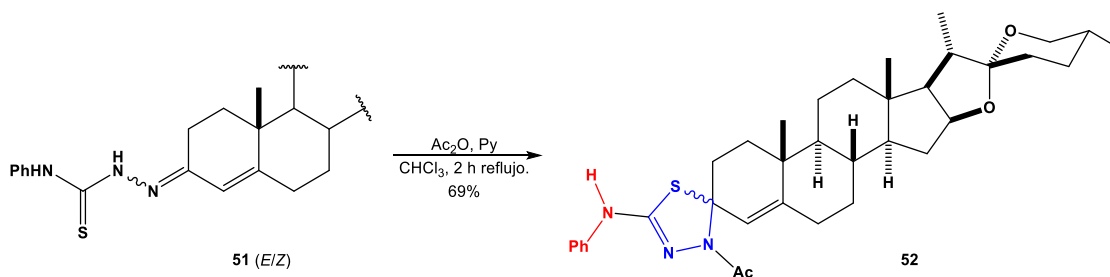


Figura 44. Estructura molecular de **51** determinada por DRX.

A continuación, la ciclación intramolecular de **51** promovida por condiciones de acetilación, produjo el compuesto espiro objetivo **52** como único isómero, Esquema 23. Sin embargo, no fue posible la determinación de la configuración absoluta del centro estereogénico formado. El estudio realizado RMN-ROESY no arrojó información que permitiera corroborar la estereoquímica del centro asimétrico obtenido, a través de acoplamiento espaciales.



Esquema 23. Síntesis de espiro-1,3,4-tiadiazolina a partir de  $\Delta^4$ -diosgenona.

El análisis de RMN- $^1\text{H}$  (Figura 45) de la mezcla de isómeros **51** muestra señales para los NH a frecuencias altas entre 9.38 – 8.66 ppm para ambos

diastereoisómeros, así como, las señales del anillo aromático en 7.73 – 7.17 ppm. También, fue posible identificar el par de señales para el protón vinílico H-4 en 6.09 y 5.86 ppm para (minoritario y mayoritario respectivamente). Mientras que, a frecuencias bajas, se asignó al protón H-2a en 2.61 ppm, al protón H-2b traslapado con los hidrógenos diastereotópicos H-6 en aproximadamente 2.3 ppm y a los hidrógenos del grupo metilo H-19 en 1.09 ppm. A su vez, el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la tiadiazolina espiránica **52** mostró cambios principalmente en la región aromática, la disminución del  $\delta$  del NH del residuo aminofenilo como una señal ancha en 6.44 – 6.28 ppm y cambio en el desplazamiento químico del protón vinílico H-4 en 5.59 ppm. Por el contrario, se observó un aumento en el  $\delta$  del hidrógeno H-2a en 2.85 ppm, así como la presencia del grupo acetilo unido al nitrógeno del heterociclo en 2.29 ppm. El resto de las señales del fragmento esteroidal se mantiene sin cambios significativos.

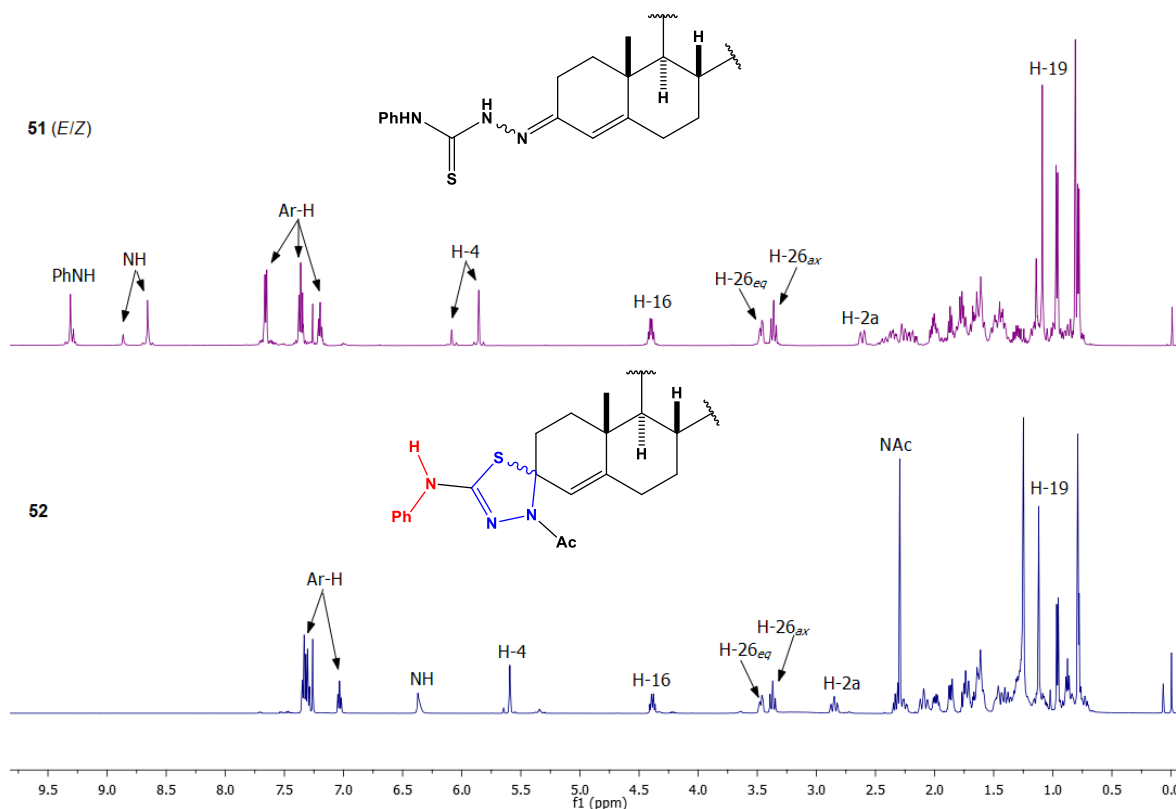


Figura 45. Espectros comparativos de RMN-<sup>1</sup>H de **51** y **52** derivados de DSG.

La interacción 1,3-repulsiva NAc-H<sub>1</sub> y la tensión estérica NAc-metilo, Figura 46-a, permitieron el stereocontrol de la reacción como se describió en la sección 5.3.1. Por lo tanto, el anillo de tiadiazolina debe cerrarse de modo que se generen el menor número de interacciones estéricas, Figura 46-b, siendo esta presumiblemente la estructura del único diastereoisómero observado para **52**.

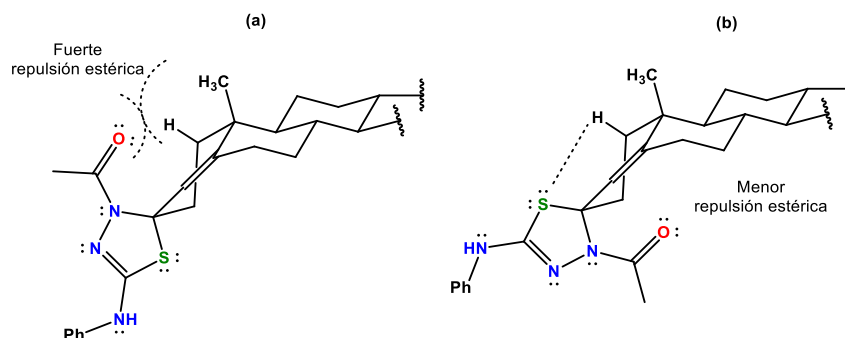


Figura 46. Análisis de interacciones estéricas de la espiro-tiadiazolina **52**.

Los  $\delta$  de los carbonos espiro para todos los compuestos sintetizados en esta sección se representan en la Tabla 5. De manera general, se resume que los  $\delta$  de los isómeros minoritarios (C-espiro') se ubican a frecuencias ligeramente mayores que los  $\delta$  de los isómeros mayoritarios (C-espiro). Además, los valores más altos se encontraron cuando el sustituyente aminofenilo está presente en el núcleo de tiadiazolina (**43** y **49**). También, los valores se encuentran más desplazados cuando el heterociclo está unido al anillo D de cinco miembros que al anillo A de seis miembros.

Tabla 5. Desplazamientos químicos de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm) de los espirocarbonos. Mediciones en  $\text{CDCl}_3$ , 125.7 MHz.

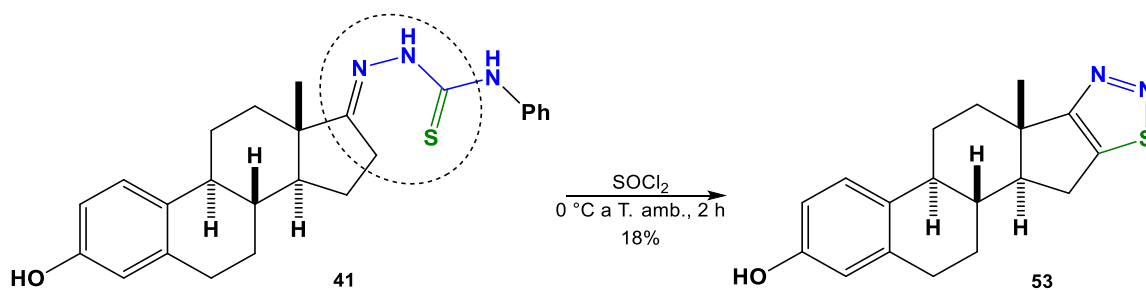
Comp.	<b>40</b>	<b>42</b>	<b>43</b>	<b>46</b>	<b>49</b>	<b>52</b>
C-espiro	91.7	92.6	94.4	92.1	94.9	
C-espiro'	92.6	93.6	95.8	93.0	96.4	83.8

### 5.3.4 Síntesis de 1,2,3-tiadiazoles por reacción Hurd-Mori.

Se obtuvo un enfoque adicional para la síntesis del isómero 1,2,3-tiadiazol a partir de la reacción de Hurd-Mori,<sup>90</sup> que utiliza acilhidrazonas en presencia de cloruro de tionilo. En la bibliografía, existen pocos reportes sobre este tipo de anillos en esteroides y para su síntesis, se han empleado semicarbazonas simples.<sup>91</sup> Los resultados preliminares de este trabajo utilizan el equivalente azufrado tiosemicarbazona **41**, sintetizado inicialmente, que generó el sistema 1,2,3-tiadiazol **53**, Esquema 24.

<sup>90</sup> Hurd, C. D.; Mori, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5359–5364.

<sup>91</sup> a) Siddiqui, N.; Shamsuzzaman. *J. Chil. Chem. Soc.* **2013**, *58*, 1934–1936.; b) Cui, H-W.; Peng, S.; Gu, X-Z.; Chen, H.; He, Y.; Gao, W.; Lv, F.; Wang, J-H.; Wang, Y.; Xie, J.; Liu, M-Y.; Yi, Z.; Qui, W-W. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *111*, 126–137.



Esquema 24. Reacción Hurd-Mori de **41** para la síntesis del 1,2,3-tiadiazol esteroidal **53**.

Se realizó el análisis de rayos X de cristales obtenidos (Figura 47) y la estructura molecular reveló la pérdida del sustituyente aminofenilo. Además, los hidrógenos del grupo metileno alfa a C-17, fueron necesarios para la formación del ciclo aromático, como se informó para esta reacción.

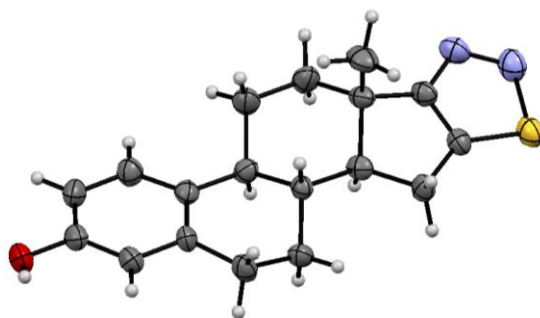


Figura 47. Estructura molecular de **53** obtenida por DRX.

A continuación, se muestran los espectros de RMN-<sup>1</sup>H de **41** y **53** donde se resaltan señales representativas, Figura 48: el producto de reacción **53** muestra 3 señales de tipo aromático en la región de 7.19 – 6.61 ppm (H-1, H-2 y H-4) pertenecientes al anillo A del núcleo esteroidal. Por su parte, las señales de los protones diastereotópicos H-15 se desplazan a mayores frecuencias 3.15 y 2.73 ppm respecto a la m.p, debido al efecto del heterociclo adyacente en el producto **53**. También, es posible observar el cambio en el  $\delta$  de los protones H-18 de 0.92 a 1.14 ppm, debido a la presencia del heterociclo cercano.

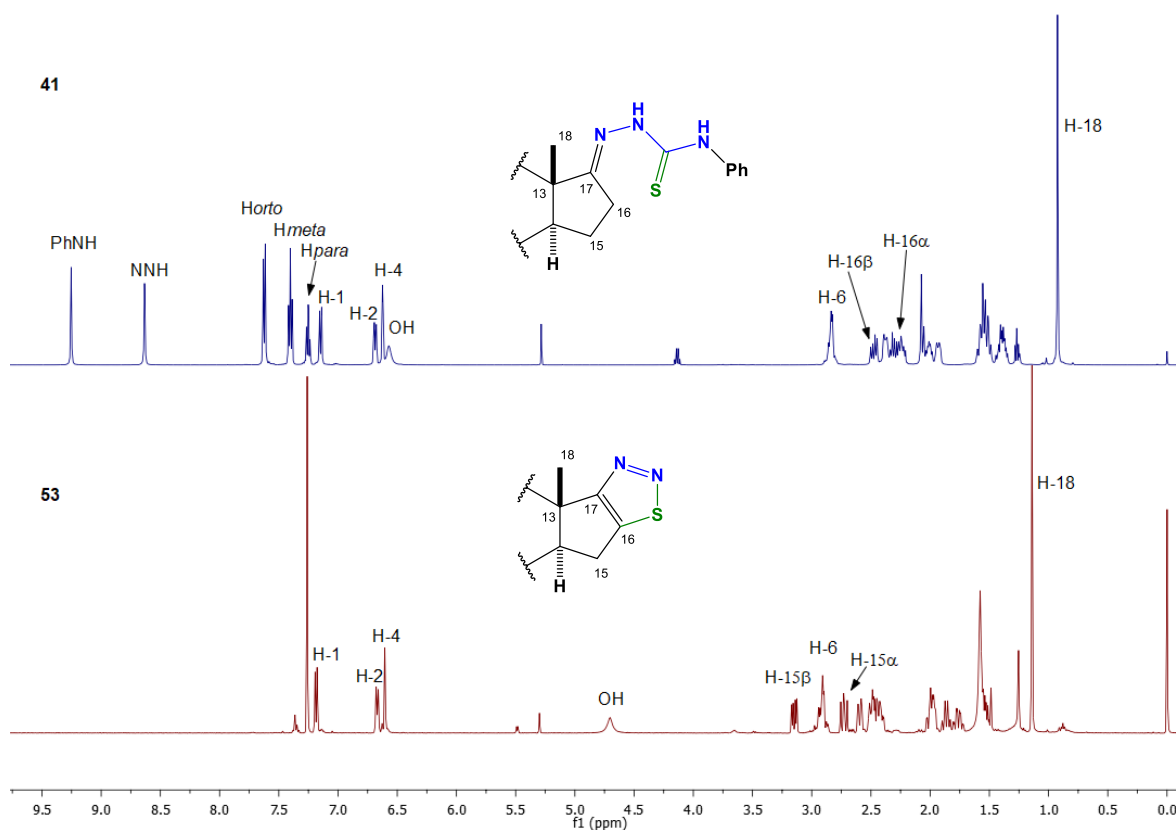


Figura 48. Espectros comparativos de RMN-<sup>1</sup>H de **41** y **53**.

El espectro de RMN-<sup>13</sup>C de la tiosemicarbazona **41** muestra una señal para el C=S en 175.7 ppm. De acuerdo con el mecanismo, el S del tiadiazol **53** proviene del cloruro de tionilo con pérdida del grupo C=S, donde el átomo de S pasa a estar unido a un nitrógeno y a C-16 en el producto de reacción. Entonces, las señales del doble enlace C<sub>17</sub>=C<sub>16</sub> se observan a frecuencias mayores respecto a la m.p en 180.1 y 154.0 ppm. La pérdida del residuo aromático se corrobora con las señales en 137.7, 128.8, 126.2 y 124.6 ppm, mientras que el resto de las señales se mantiene sin cambios significativos, Figura 49.

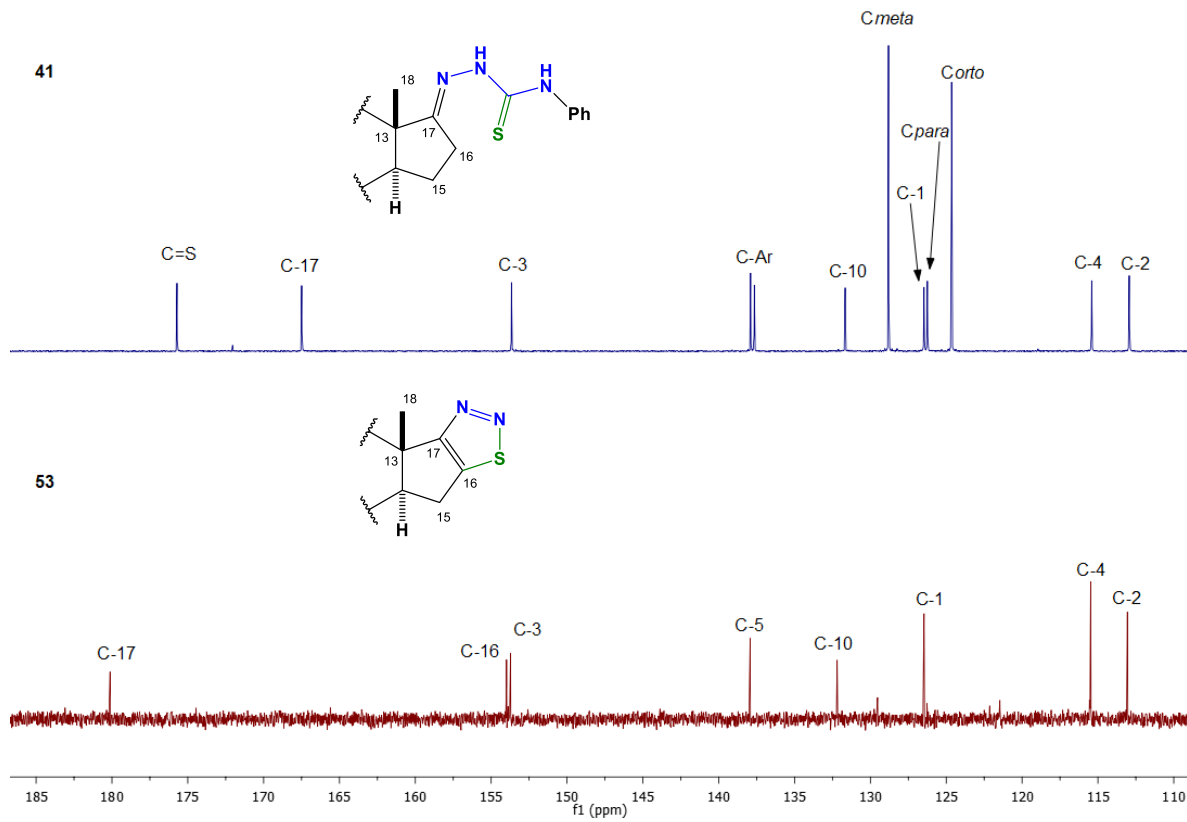


Figura 49. Espectros comparativos de RMN-<sup>13</sup>C de **41** y **53**.

#### 5.4 Estudios biológicos *in vitro*.

Se realizaron estudios de actividad antiproliferativa de compuestos de las familias de benzoxazoles, triazoles y tiadiazoles frente a un panel de seis líneas celulares representativas de tumores sólidos humanos siguiendo las pautas del Instituto Nacional del Cáncer.<sup>92</sup> De acuerdo con el protocolo del Instituto Nacional del Cáncer, solo se probaron compuestos solubles en DMSO a 40 mM. Dicho protocolo se realizó en el laboratorio del instituto de Bio-Orgánica Antonio González de la Universidad de la Laguna de Tenerife, España por el Dr. José Manuel Padrón.

Las líneas celulares cancerosas evaluadas son A549 y SW1573 (cáncer de pulmón), HBL-100 y T-47D (cáncer de mama), HeLa (cáncer cervicouterino), WiDr (cáncer de colon) y una línea celular de fibroblastos humanos BJ-hTert (línea no tumoral), esta última empleada para estudios de selectividad.

Se llevó a cabo el estudio biológico de los híbridos benzoxazoles acetilados **12a–h**, así como de los glicoconjugados desprotegidos **13a–h** y los benzoxazoles con cadena lipofílica **12i–k**. Los glicoconjugados de tipo triazol **23 – 25** y **36 – 38**, además del triazol de cadena no sacarídica **30** también se sometieron a evaluaciones. De la sección de derivados de tiadiazolina, solo los intermediarios tiosemicarbazona **41**, **48** y una mezcla epimérica de tiadiazolina **40+40'** pudieron ser evaluados.

De los resultados para la familia del núcleo oxazol se destaca selectividad hacia los derivados con el residuo de manosa (**12d** y **13d**), especialmente para la línea celular HeLa en el intervalo micromolar bajo. Además, no se encontraron diferencias destacables en actividad entre los derivados con la unidad sacarídica con grupos hidroxilos libres y los derivados con los grupos protectores, sugiriendo que las interacciones por puente de hidrógeno no están involucradas en el mecanismo de acción antiproliferativo.

Por otro lado, una remarcable actividad se observó cuando los grupos sacarídicos fueron sustituidos por cadenas lipofílicas (**12i–k**) en el intervalo nanomolar para todas las líneas celulares evaluadas. Esto a su vez, permite sugerir que las interacciones lipofílicas juegan un papel crucial en el mecanismo de acción.

De manera contraria, se encontró que la familia de derivados de tipo triazol no presentan actividad frente al panel celular evaluado. Debido al aumento de polaridad por parte del grupo triazol y el residuo sacarídico en algunos casos, se concluye que, las interacciones por puente de hidrógeno no favorecen la actividad antiproliferativa.





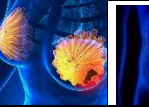
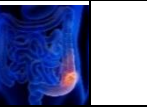

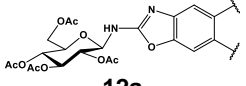
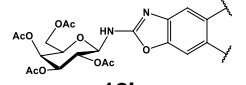
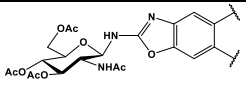
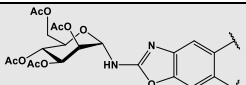
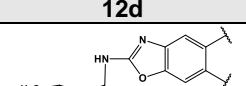
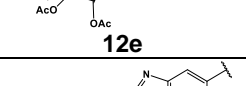
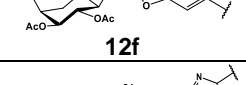
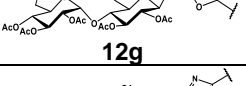
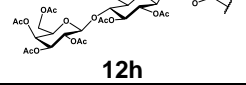
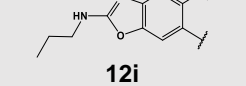
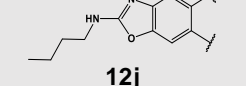
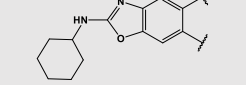
---


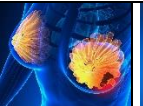


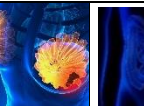
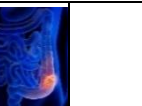
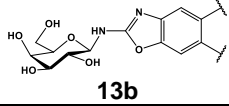
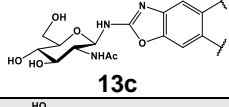
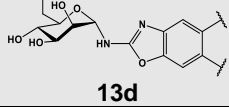
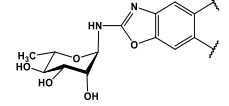
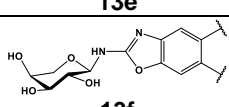
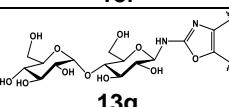
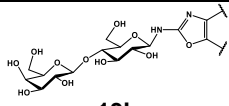
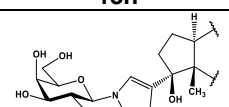
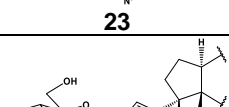
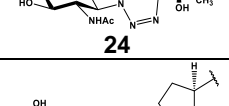
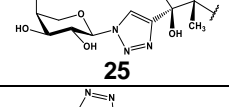
<sup>92</sup> Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. *J. Natl Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757–766.





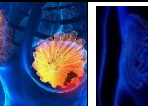
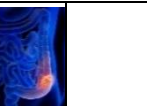
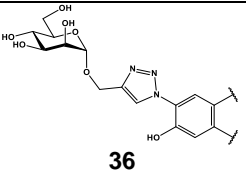
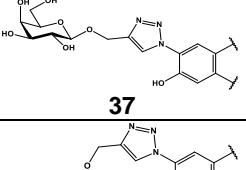
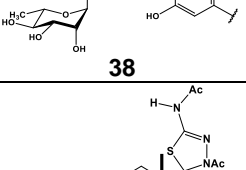
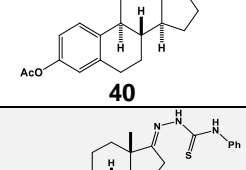
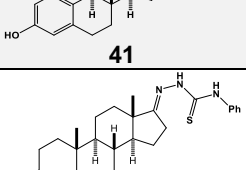
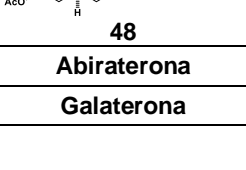
Finalmente, los derivados que contienen azufre en su estructura mostraron una actividad en la región micromolar baja. La tiosemicarbazona **41** destacó entre los compuestos evaluados. En esta familia, las principales interacciones pudieran ser debidas a puentes de hidrógeno.

A continuación, se muestran los valores y se resaltan los derivados que presentaron una mejor actividad. A pesar de que se emplearon núcleos estrogénicos (estrona y estradiol), atribuidos con fenómenos de proliferación celular y el uso del farmacóforo 1,3,4-triazol ampliamente utilizado en la síntesis de fármacos contra diversas enfermedades, no fue posible potenciar la actividad deseada. Por esto, es necesario rediseñar las moléculas para atacar el blanco de acción, mediante la modificación del heterociclo utilizado, así como, las posiciones y grupos empleados en las moléculas objetivo con estudios previos *in silico*.

Tabla 6. Valores de  $GI_{50}$  ( $\mu\text{mol}$ ) de 29 compuestos sintetizados.

Estructura	Líneas celulares, $GI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )						
							
	A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	BJ-hTert
 <b>12a</b>	>100	>100	25± 5.0	66± 10	98± 2.1	87± 19	-
 <b>12b</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-
 <b>12c</b>	46± 5.9	39± 8.7	42± 9.0	36± 0.84	44± 8.2	40± 2.8	-
 <b>12d</b>	9.2± 1.0	18± 5.2	4.6± 1.2	4.9± 1.8	5.2± 0.9	11± 3.7	-
 <b>12e</b>	>100	>100	30± 3.7	18± 7.1	>100	54± 26	-
 <b>12f</b>	44± 8.4	42± 4.5	21± 0.77	23± 0.93	50± 5.4	41± 1.3	-
 <b>12g</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-
 <b>12h</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-
 <b>12i</b>	0.43± 0.18	0.41± 0.09	0.17± 0.07	0.31± 0.09	0.14± 0.04	0.26± 0.05	-
 <b>12j</b>	0.0035± 0.0008	0.0023± 0.0005	0.00053± 0.0001	0.00081± 0.0002	0.00035± 0.0002	0.0013± 0.0006	-
 <b>12k</b>	0.53± 0.06	0.64± 0.08	0.26± 0.02	0.45± 0.08	0.38± 0.03	0.36± 0.03	>100
 <b>13a</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-

Estructura	Líneas celulares, GI <sub>50</sub> (μM)						BJ-hTert
							
	A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	BJ-hTert
 <b>13b</b>	>100	>100	>100	97± 4.9	95± 7.5	>100	-
 <b>13c</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-
 <b>13d</b>	6.9± 0.74	30± 7.3	3.6± 0.17	6.4± 1.4	4.3± 0.69	13± 3.9	-
 <b>13e</b>	58± 3.7	72± 14	35± 3.1	46± 5.7	39± 6.4	59± 3.3	-
 <b>13f</b>	44± 2.9	48± 2.7	24± 3.3	24± 1.1	32± 1.7	51± 0.85	-
 <b>13g</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-
 <b>13h</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-
 <b>23</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-
 <b>24</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-
 <b>25</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-
 <b>30</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-

Estructura	Líneas celulares, GI <sub>50</sub> (μM)						BJ-hTert
							
	A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	BJ-hTert
 <b>36</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-
 <b>37</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-
 <b>38</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-
 <b>40</b>	41± 1.6	51± 14	28± 7.3	38± 2.7	36± 4.4	38± 5.4	-
 <b>41</b>	6.9± 0.47	23± 0.08	6.7± 1.7	5.4± 1.3	9.6± 1.6	14± 0.91	-
 <b>48</b>	26± 5.3	85± 26	13± 5.3	22± 2.8	9.7± 3.6	5.7± 0.7	-
<b>Abiraterona</b>	95±8	85±8.9	>100	24±4.5	7.9±0.5	42±7.7	
<b>Galaterona</b>	3.9±1.3	3.9±0.5	10±0.9	2.1±0.1	5.3±0.4	2.3±0.2	

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 Equipo y técnicas utilizadas

#### Puntos de fusión

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Melt-Temp, con escala en grados Celsius, utilizando la técnica de capilar abierto.

#### Cromatografía

Para la cromatografía analítica en capa fina (CCF) se utilizaron placas comerciales de gel de sílice grado 60, con espesor de capa 0.25 mm que contiene indicador. Para su revelado se empleó una lámpara de luz ultravioleta de onda corta (254 nm, lámpara de UVG-54), o bien por calcinación de las placas impregnadas con vainillina al 1 % en etanol.

La purificación de todos los productos esteroidales se realizó mediante la técnica de cromatografía en columna (CC) tipo flash, con columnas de vidrio empacadas con gel de sílice grado 60 Merck (230-400 mallas) y bombas de aire ELITE 799.

#### RMN

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en espectrómetros Varian-Mercury multinuclear a 300 MHz para análisis rápidos y Bruker Avance III a 500 MHz para la caracterización completa de las estructuras empleando como disolvente cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) o piridina deuterada ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) según la solubilidad de los analitos y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los desplazamientos químicos se expresan en ppm ( $\delta$ ) y la multiplicidad se indica de la siguiente manera: a (señal ancha), s (señal simple), d (señal doble), t (señal triple), c (señal cuádruple), q (señal quintuple), m (señal múltiple), dd (señal doble de dobles), dt (señal doble de triple), dq (señal doble de cuádruple), dq (señal doble de quintuple), traslape de señales (señales de núcleos distintos en el mismo intervalo de  $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hertz (Hz). En casos particulares se hace uso de los indicadores de posición relativa axial ( $a_x$ ) y ecuatorial ( $e_q$ ).

#### IR

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Agilent Cary 630 FTIR, los datos se expresan en números de onda ( $\bar{\nu}$ ) en  $\text{cm}^{-1}$  haciendo uso de interfaces como ATR con punta de diamante y DIAL PATH.

#### Espectrometría de masas

Espectrometría de masas de alta resolución HRMS (por sus siglas en inglés). Los espectros de masas se adquirieron en un espectrómetro Hewlett Packard 5989, acoplado a un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5990 serie II a 70 eV, por

impacto electrónico o EI (electron ionization). Adicionalmente, para algunas muestras se realizaron mediciones en laboratorio externo (Universidad del Papaloapan) en un espectrómetro de masas de alta resolución-ionización por electro spray ESI (por sus siglas en inglés) Synapt G2-Si (Waters) con un analizador de tiempo de vuelo (TOF, time of flying), además del Centro de Investigación, Tecnología e Innovación de la Universidad de Sevilla (CITIUS) con un espectrómetro Qexactive, ionización por electro spray (ESI), las fragmentaciones están referidas como  $m/z$  (HREI-MS o HRESI-MS).

## RX

Las pruebas de difracción se llevaron a cabo por el Dr. Sylvain Bernès en el Instituto de Física de la BUAP. Se realizó la cristalización de los polvos obtenidos de las reacciones realizadas en diferentes sistemas de disolventes por evaporación lenta de las disoluciones a temperatura ambiente. Las intensidades de difracción se colectaron a temperatura ambiente en un difractómetro Stoe-Stadivari equipado con una fuente de microfoco Axo (fuente de Ag:  $\lambda = 0,56083 \text{ \AA}$ ) y un detector Dectris-Pilatus 100K. Aunque los refinamientos de las estructuras fueron en su mayoría sencillos, algunos cristales incluyeron disolvente en la red.

## Disolventes y materias primas

Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico adquiridos de diversas marcas.

## 6.2 Procedimientos y caracterización espectroscópica

### Síntesis de O-acetil glicosil isotiocyanatos (1a–h)

El tetraacetato de 1- $\beta$ -isotiocianato-glucosa (**1a**), tetraacetato de 1- $\beta$ -isotiocianato-galactosa (**1b**), tetraacetato de 1- $\alpha$ -isotiocianato-manosa (**1c**), tetraacetato de 1- $\beta$ -isotiocianato-lactosa (**1d**), tetraacetato de 1- $\beta$ -isotiocianato-maltosa (**1e**), tetraacetato de 1- $\beta$ -isotiocianato-glucosamina (**1f**), triacetato de 1- $\alpha$ -isotiocianato-arabinosa (**1g**) y el triacetato de 1- $\alpha$ -isotiocianato-ramnosa (**1h**) fueron obtenidos por reacción de los haluros intermediarios y estos a su vez, a través de los azúcares per-O-acetilados que provienen de los carbohidratos comerciales **a–h**. Cada etapa fue ligeramente modificada de los procedimientos originales sin el aislamiento de los intermediarios.



Reactivos y condiciones: (a) I<sub>2</sub>, Ac<sub>2</sub>O, 0 °C a t.a. o Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a t.a.; (b) HBr/AcOH (33%w/w), DCM, 0 °C a t.a.; (c) KSCN, (*n*-Bu)<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, malla molecular 3Å, MeCN, reflujo.

Método de acetilación 1: Los azúcares (D-glucosa, D-galactosa, D-manosa, D-lactosa, o D-maltosa) (5.55 mmol, 1 eq.) se agregaron poco a poco (en un intervalo de 45 min) a una disolución de yodo (10% mol, 0.1 eq.) en Ac<sub>2</sub>O (10 mL) con agitación vigorosa en un ultraenfriador a 0 °C por 2 h. Una vez completada la adición, la mezcla resultante color rojiza se agitó a temperatura ambiente por 3 h adicionales. Posteriormente, la mezcla de reacción fue vertida sobre una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> con hielo finamente picado. La disolución fue diluida con DCM (50 mL). La fase orgánica se extrajo con la ayuda de un embudo de separación, lavada con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x50 mL) y agua destilada. El disolvente se secó con NaSO<sub>4</sub> y se evaporó en el rotavapor. Adicionalmente, co-evaporaciones con metanol generaron los azúcares acetilados como aceites en cantidades cuantitativas en la mayoría de los casos. Los productos se utilizaron sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Método de acetilación 2: A una disolución de los azúcares (D-glucosamina, L-arabinosa o L-ramnosa) (5.49 mmol, 1 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL), Ac<sub>2</sub>O (6 eq.) y DMAP (10% mol, 0.1 eq.) a 0 °C, se agregó lentamente Et<sub>3</sub>N (8 eq.) con lo que la reacción llegó a ser ligeramente exotérmica. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h sobre un baño de hielo, después se colocó a temperatura ambiente. Después de 6 h, la mezcla se vertió sobre 100 g de hielo triturado. Posteriormente, se realizó una extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x50 mL), el disolvente se evaporó a presión reducida y co-evaporaciones con metanol generaron los azúcares acetilados como aceites en rendimientos cuantitativos. Los compuestos peracetilados se utilizaron sin purificación adicional.

Intermediarios bromoglicósidos: Los azúcares acetilados obtenidos anteriormente (2 g) fueron disueltos en un volumen mínimo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La disolución fue enfriada a 0 °C bajo atmósfera de argón y a continuación se agregó una disolución preenfriada de HBr en ácido acético (33 %w/w, 4 mL) gota a gota en un intervalo de 20 minutos con agitación constante. La mezcla de reacción se agitó por 3 h para finalmente ser diluida en una disolución bifásica en frío compuesta por cantidades iguales de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua destilada, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener los acetobromoglicósidos intermediarios que inmediatamente se utilizaron sin purificación adicional.

Síntesis de los glicosil isotiocianatos: En un matraz de dos bocas se colocó tiocianato de potasio (9.7 mmol, 2 eq.), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (4.9 mmol, 1 eq.), malla molecular en acetonitrilo anhidro (60 mL) y la mezcla resultante

se agitó a temperatura ambiente por 3 h bajo atmósfera de argón. Después, el bromuro (4.9 mmol, 1eq.) previamente obtenido, se agregó y se colocó a temperatura de reflujo hasta que la reacción fue completada como se evidenció por CCF. La mezcla fue filtrada y el filtrado se evaporó a sequedad en el rotavapor para generar un residuo aceitoso, el cual fue purificado por CC con gel de sílice como fase estacionaria y un sistema eluyente 9:1 a 8:3 hexano/AcOEt, lo que dio los isotiocianatos **1a–h** con un rendimiento global del 20 – 50% desde los azúcares libres. Las bandas representativas de la espectroscopia IR que corroboran la formación de los precursores se muestran a continuación:

Comp.	IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , $\text{cm}^{-1}$ )					
	N=C=S	C=O		C-O	C-O	C-O
<b>1a</b>	2019	1747	1366	1210	1051	1035
<b>1b</b>	2073	1740	1366	1210	1088	1064
<b>1c</b>	2002	1741	1366	1208	1044	
<b>1d</b>	2021	1747	1368	1217	1055	
<b>1e</b>	2013	1737	1366	1206		1023
<b>1f</b>	2075	1750	1370	1234	1087	
<b>1g</b>	2016	1739	1368	1205		1049
<b>1h</b>	2041	1743	1368	1210		1038

### Síntesis de adamantilisotiocianato (**1l**)

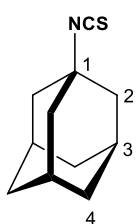
Extracción de amantadina libre:<sup>68</sup>

Experimento 1. En un matraz se pesó el contenido de 4 cápsulas de amantadina compuesta (Rosel®), se disolvió en 15 ml de agua y se mantuvo en agitación constante a una  $T > 60^{\circ}\text{C}$ , se midió el pH inicial y posteriormente se llevó a pH básico con una disolución concentrada de NaOH (25 ml). Se realizaron extracciones con benceno (2x50 mL) y lavado con salmuera. La fase orgánica se separó y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se obtuvo como un sólido blanco. El rendimiento fue de 67% considerando la cantidad inicial indicada en el fármaco.

Experimento 2. En un matraz se pesó el contenido de 4 cápsulas de amantadina compuesta (Rosel®), se disolvió en 60 ml de agua y se mantuvo en agitación constante a  $50^{\circ}\text{C}$ , se midió el pH inicial y posteriormente se llevó a pH básico (pH 10) con solución de NaOH al 0.1 N (40 ml). Se realizaron extracciones con tolueno (2x50 ml) y lavado con salmuera. La fase orgánica, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se obtuvo como un sólido blanco. El rendimiento fue de 67% considerando la cantidad inicial indicada en el fármaco.

Experimento 3. En un matraz se pesó el contenido de 4 cápsulas de amantadina compuesta (Rosel®). se disolvió en 60 ml de agua y se mantuvo en agitación constante a 50°C, se midió el pH inicial y posteriormente se llevó a pH básico (pH 10) con solución de NaOH al 0.1 N (30 ml). Se realizaron extracciones con benceno (2x50 ml) y lavado con salmuera. La fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se obtuvo como un sólido blanco. El rendimiento fue de 95% considerando la cantidad inicial indicada en el fármaco.

Isotiocianación de amantadina:



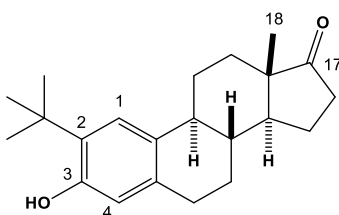
La amantadina libre (0.2 g, 1 eq.) se disolvió en una mezcla bifásica DCM/H<sub>2</sub>O (1:1), se adicionó CaCO<sub>3</sub> (3 eq.) y a continuación se agregó tiofosgeno (1.4 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta la transformación total de la materia prima. La reacción se monitoreó por CCF 9:1 Hex/AcOEt revelada al UV. Al finalizar la reacción, la fase orgánica se separó con un embudo de separación, la fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron en el rotavapor.

El sólido resultante se purificó inmediatamente por CC sobre gel de sílice como fase estacionaria y ciclohexano como fase móvil para dar así, el producto final como un sólido blanco en 34%. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2910 y 2854 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 2118 – 2051 (N=C=S). Cristales incoloros se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, l.f = 166 – 168 °C.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.15 – 2.07 (m, 3H, H-3), 1.98 (d, *J*<sub>2-3</sub> = 2.8 Hz, 6H, H-2), 1.70 – 1.61 (m, 6H, H-4).

RMN-<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 129.4 (C=S), 58.6 (C-1), 43.9 (C-2), 35.7 (C-3), 29.3 (C-4).

### 2-*terc*-Butilestrona (5).



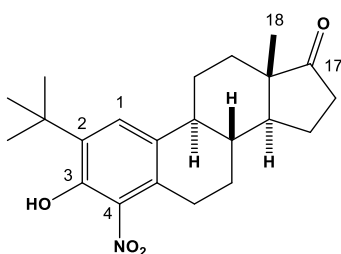
A una disolución de **2** (2 g, 7.4 mmol, 1 eq.) y alcohol *terc*-butílico (2 eq.) en 86 mL de CHCl<sub>3</sub> anhidro, se adicionó BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (3 eq.) por un periodo de 1 h gota a gota. Después de dos horas, la reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> lentamente.

La fase orgánica se separó con ayuda de un embudo de separación y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó por CC sobre gel de sílice con un sistema eluyente 9:1 hex/AcOEt para dar **5** como un sólido blanco y como único producto en rendimiento cuantitativo, por lo que se utilizó sin análisis adicionales.<sup>71</sup>

### Obtención de nitroderivados

Una disolución acuosa de NaNO<sub>2</sub> (1.2 eq., 1 g soluto/10 mL disolvente) fue agregada gota a gota a una disolución de estrona (**2**) o 2-*terc*-butilestrona (**5**) (2.5 g, 1 eq.) en 70 mL de AcOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda una noche. La mezcla de reacción resultante de color naranja se vertió sobre un matraz Erlenmeyer que contenía hielo finamente picado. El precipitado resultante se colectó por filtración y se hicieron lavados con agua fría. Se obtuvo un polvo amarillo que se guardó y el residuo del filtrado fue purificado por CC en gel de sílice para la recuperación del producto resultante (eluyente 95:5 hexano/AcOEt) para generar los correspondientes compuestos nitro **3** o **6** como láminas amarillas (44 y 59% respectivamente). El producto **3** no pudo ser aislado de manera pura para su caracterización:

### 2-*terc*-Butil-3-hidroxi-4-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (**6**).



Una fracción del compuesto **6** fue cristalizado en un sistema de disolventes (hex:AcOEt:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) por evaporación lenta a temperatura ambiente, lo que generó cristales adecuados para su análisis por DRX. I.f = 143 – 145 °C. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3309 (OH), 2931 y 2862 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1736 (C=O), 1529 (N-O), 1221 y 1173 (C-O). HREI-MS m/z calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 371.2097, encontrada:

371.2103.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.95 (s, 1H, OH), 7.48 (s, 1H, H-1), 3.16 (dddd, traslapado  $J_{6a,6b} = 18.6$  Hz,  $J_{6a,7b} = 12.3$  Hz,  $J_{6a,7a} = 6.3$  Hz,  $J_{6a,X} = 1.7$  Hz, 1H, H-6a), 2.89 (ddd,  $J_{6b,6a} = 18.5$  hz,  $J_{6b,7b} = 5.3$  Hz,  $J_{6b,7a} = 1.3$  Hz, 1H, H-6b), 2.52 (dd,  $J_{16\beta,16\alpha} = 19.2$  Hz,  $J_{16\beta,15\beta} = 8.6$  Hz, 1H, H-16 $\beta$ ), 2.44 – 2.35 (m, 1H, H-11a), 2.25 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11\beta} = 10.1$  Hz,  $J_{9,11\alpha} = 4.3$  Hz, 1H, H-9), 2.16 (dt,  $J_{16\alpha,16\beta} = 19.2$  Hz,  $J_{16\alpha,15\alpha} = J_{16\alpha,15\beta} = 8.9$  Hz, 1H, H-16 $\alpha$ ), 2.10 – 2.03 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 2.01 – 1.94 (m, 1H, H-12a), 1.66 – 1.46 (traslape de señales, 5H, H-15b, H-8, H-11b, H-12b, H-14), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (qd,  $J_{7b,6a} = J_{7b,8} = J_{7b,7a} = 12.3$  Hz,  $J_{7b,6b} = 5.4$  Hz, 1H, H-7b), 0.93 (s, 3H, H-18).

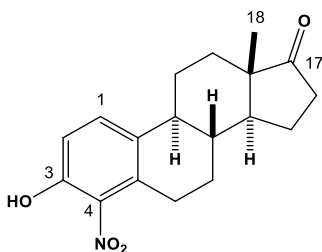
RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 220.8 (C-17), 151.3 (C-3), 137.1 (C-4), 136.9 (C-2), 131.8 (C-10), 131.3 (C-5), 130.2 (C-1), 50.2 (C-14), 48.0 (C-13), 44.9 (C-9), 37.5 (C-8), 36.0 (C-16), 35.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.7 (C-12), 29.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.7 (C-6), 26.4 (C-11), 26.2 (C-7), 21.6 (C-15), 14.0 (C-18).

Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura.

Formula empírica	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub> ·0.25(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
Peso molecular	392.69
Temperatura	295(2) K
Longitud de onda	0.56083 Å

Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 17.3114(7) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 11.2444(3) Å	$\beta = 98.192(3)^\circ$
	c = 22.3016(9) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	4296.8(3) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Densidad (calculada)	1.214 g/cm <sup>3</sup>	
Coefficiente de Absorción	0.082 mm <sup>-1</sup>	
Tamaño de cristal	0.599 x 0.465 x 0.312 mm <sup>3</sup>	
Factor-R (%)	4.99	

### Obtención de 4-nitroestróna (**8**) mediante desterbutilación por reacción retro Friedel-Crafts.



Siguiendo la metodología para la desalquilación de sistemas aromáticos:<sup>71</sup> A una disolución de **6** (0.3 g, 0.81 mmol, 1 eq.) en 14 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se adicionó 6 mL de nitrometano sobre un baño de hielo. A continuación, se agregó AlCl<sub>3</sub> (0.86 g, 6.46 mmol, 8 eq.) y se dejó reaccionar por un periodo de 1 h. Después de 7 días a temperatura ambiente, la reacción se vertió sobre hielo

finamente picado con disolución de HCl al 5 % y se agitó por 10 min. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O destilada y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó por CC sobre gel de sílice con un sistema eluyente 98:02 hex/AcOEt para dar **8** en 61% como un sólido amarillento. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3221 (OH), 2931 y 2864 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1720 (C=O), 1521 (N-O), 1457, 1295, 822. HREI-MS m/z calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 315.1471, encontrada: 315.1465.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.45 (a, 1H, OH), 7.48 (d,  $J_{1,2} = 8.9$  Hz, 1H, H-1), 6.98 (d,  $J_{2,1} = 8.8$  Hz, 1H, H-2), 3.22 (ddd,  $J_{6a,6b} = 18.5$  Hz,  $J_{6a,7} = 12.0$  Hz,  $J_{6a,7} = 6.5$  Hz, 1H, H-6a), 3.01 (dd,  $J_{6b,6a} = 18.6$  Hz,  $J_{6b,7} = 5.2$  Hz, 1H, H-6b), 2.53 (dd,  $J_{16\beta,16\alpha} = 19.1$  Hz,  $J_{16\beta,15\beta} = 8.8$  Hz, 1H, H-16 $\beta$ ), 2.41 – 2.33 (m, 1H, H-11a), 2.31 – 2.23 (m, 1H, H-9), 2.16 (dt,  $J_{16\alpha,16\beta} = 18.2$  Hz,  $J_{16\alpha,15\alpha} = J_{16\alpha,15\beta} = 8.9$  Hz, 1H, H-16 $\alpha$ ), 2.12 – 2.03 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 2.02 – 1.95 (m, 1H, H-12a), 1.70 – 1.55 (traslape de señales, 2H, H-15b, H-8), 1.54 – 1.47 (traslape de señales, 3H, H-14, H-12b, H-11b), 1.34 (qd,  $J_{7b,6a} = J_{7b,8} = J_{7b,7a} = 12.3$  Hz,  $J_{7b,6b} = 5.6$  Hz, 1H, H-7b), 0.93 (s, 3H, H-18).

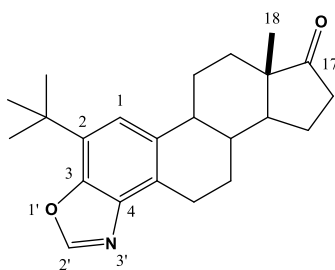
RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 220.5 (C-17), 152.4 (C-3), 136.3 (C-4), 134.2 (C-5), 133.5 (C-10), 133.0 (C-1), 116.8 (C-2), 50.3 (C-14), 48.0 (C-13), 44.6 (C-9), 37.3 (C-8), 36.0 (C-16), 31.7 (C-12), 28.0 (C-6), 26.4 (C-11), 26.1 (C-7), 21.6 (C-15), 14.0 (C-18).

### Síntesis de los precursores de tipo aminoalcohol

Una disolución de los precursores nitrados **3**, **6** u **8** (3.2 mmol) en MeOH (10 mL), se agitó con 20% mol del catalizador de Pearlman, (Pd(OH)<sub>2</sub>, 0.09 g, 0.6 mmol) bajo atmósfera de H<sub>2</sub> gas a temperatura ambiente y presión atmosférica por 18 horas. El catalizador de paladio se removió por filtración a través de un filtro con Celita®, el filtrado fue evaporado a sequedad bajo presión reducida. Por CCF se corroboró la transformación de la m.p como único producto. Aunque los productos **4**, **7** y **9** contenían residuos de paladio, se utilizaron sin purificación adicional para el siguiente paso de reacción en todos los casos.

**4** (2-aminoestrone); IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3309 (OH), 2924 y 2863 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1725 (C=O), 1515 (N-H), 1438, 1292 (C-N), 1198, 1053, 874.

### 2-*terc*-Butil-1,3,5(10)-trieno[4,3-*d*]oxazol-17-ona (**10**).



A una mezcla de 2-*terc*-butil-4-nitroestrone (**6**, 0.2 g, 0.54 mmol, 1.0 eq.) en 8 mL de ácido trifluoroacético al 99%, se agregó ditionito de sodio (0.113 g, 0.54 mmol, 1.0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 28 h. Después de eso, se agregó Zn en polvo (46 mg, 0.69 mmol, 1.3 eq.) y la mezcla resultante se agitó por 12 h adicionales a 80 °C, sin embargo, no se observaron cambios que sugirieran el proceso de desalquilación y reducción en este sistema propuesto, como se evidenció por CCF. Por lo tanto, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), se lavó con salmuera (5 mL), agua destilada (5 mL), la fase orgánica fue secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrada y evaporada bajo presión reducida en el rotavapor. El crudo de reacción fue disuelto en 15 mL de MeOH y la disolución agitada con 20%mol del catalizador de Pearlman (Pd(OH)<sub>2</sub>, 0.108 mmol) bajo atmósfera de H<sub>2</sub> gas a temperatura ambiente y presión atmosférica por un lapso de 16 h. Después de remover las sales de paladio por filtración a través de un filtro que contenía Celita®, el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo obtenido fue purificado por CC en gel de sílice como fase estacionaria y un sistema eluyente 95:5 (hexano/AcOEt) para recuperar el compuesto esperado 2-*terc*-butil-4-aminoestrone (**7**) como producto mayoritario. Dado que el producto no pudo ser aislado de forma pura y contenía residuos del catalizador, este no pudo ser caracterizado y se utilizó sin purificación adicional para las etapas posteriores. Adicionalmente, se aislaron trazas del derivado benzoxazol **10** de forma pura. Caracterización espectroscópica

de **10**; IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930 y 2868 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1734 ( $\text{C=O}$ ), 1457, 1078. HRESI-MS  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 352.2277, encontrada: 352.2280.

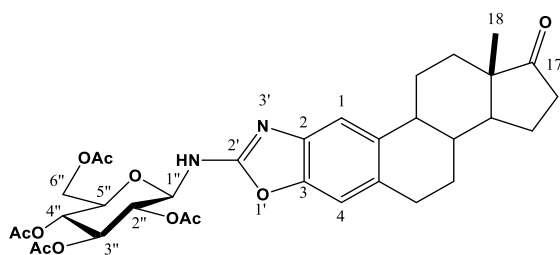
RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.07 (s, 1H, H-2'), 7.25 (s, 1H, H-1), 3.35 (dd,  $J_{6\beta,7\alpha} = 17.7$  Hz,  $J_{6\beta,7\beta} = 5.8$  Hz, 1H, H-6 $\beta$ ), 3.13 – 3.01 (m, 1H, H-6 $\alpha$ ), 2.60 – 2.49 (traslape de señales, 2H, H-16 $\beta$ , H-11a), 2.47 – 2.39 (m, 1H, H-9), 2.22 – 2.07 (traslape de señales, 3H, H-16 $\alpha$ , H-7a, H-15a), 2.03 – 1.98 (m, 1H, H-12a), 1.72 – 1.64 (traslape de señales, 2H, H-8, H-15b), 1.62 – 1.51 (traslape de señales, 4H, H-11b, H-14, H-12b, H-7b), 1.47 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.94 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 221.1 (C-17), 151.7 (C-2'), 146.4 (C-3), 139.2 (C-4), 135.5 (C-10), 132.2 (C-2), 126.8 (C-5), 119.6 (C-1), 50.6 (C-14), 48.1 (C-13), 44.8 (C-9), 38.7 (C-8), 36.0 (C-16), 34.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.9 (C-12), 30.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.7 (C-11), 26.0 (C-7), 24.5 (C-6), 21.8 (C-15), 14.0 (C-18).

### Método general para la síntesis de benzoxazoles

A una disolución de los isotiocianatos (1.05 eq.) en THF, se adicionó el aminoalcohol correspondiente (1.0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la m.p se consumió, como se evidencio por CCF. Después de eso, se agregó TBAI (10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}_2$  acuoso al 30% (2 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el intermediario se consumió en su totalidad. Posteriormente, se agregó agua (4 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El crudo resultante se purificó por CC al usar gel de sílice como fase estacionaria y un sistema eluyente 7:3 (hexano/AcOEt) para generar los híbridos esteroidales **12a–l**, **17i–j** y **18i–j**.

### 2'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (**12a**).



El compuesto **12a** fue preparado a partir del isotiocianato **1a** para dar el producto como una espuma blanca con rendimiento cuantitativo.  $[\alpha]_D^{20} +56$  (c 0.95,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3312 (NH), 2933 y 2864 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1732 ( $\text{C=O}$ ), 1633, 1572, 1367, 1207 (C-O), 1025. HRESI-MS  $m/z$  calcd. para

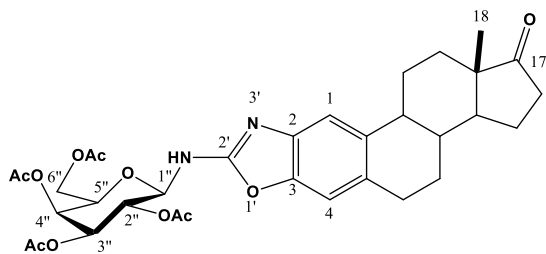
$\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{11}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 641.2710, encontrada: 641.2709.

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.29 (s, 1H, H-1), 6.90 (s, 1H, H-4), 5.30 (t,  $J_{3',2''} = J_{3',4''} = 9.5$  Hz, 1H, H-3''), 5.28 (d,  $J_{1'',2''} = 9.4$  Hz, 1H, H-1''), 5.08 (t,  $J_{2'',1''} = J_{2'',3''} = 9.5$  Hz, 1H, H-2''), 5.07 (t,  $J_{4'',3''} = J_{4'',5''} = 9.6$  Hz, 1H, H-4''), 4.26 (dd,  $J_{6a'',6b''} = 12.5$  Hz,  $J_{6a'',5''} = 4.4$  Hz, 1H, H-6a''), 4.04 (dd,  $J_{6b'',6a''} = 12.6$  Hz,  $J_{6b'',5''} = 2.2$  Hz, 1H, H-6b''), 3.89

(ddd,  $J_{5',4''} = 10.1$  Hz,  $J_{5',6a''} = 4.3$  Hz,  $J_{5',6b''} = 2.4$  Hz, 1H, H-5"), 2.93 – 2.80 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.42 (dd,  $J_{16a,16b} = 18.9$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.7$  Hz, 1H, H-16a), 2.37 – 2.30 (m, 1H, H-11a), 2.24 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11\beta} = 10.5$  Hz,  $J_{9,11\alpha} = 3.5$  Hz, 1H, H-9), 2.11 – 2.02 (m, 1H, H-16b), 2.0 – 1.98 (m, 1H, H-15a), 1.97 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.96 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.96 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.95 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.93 – 1.90 (m, 1H, H-7a), 1.87 (dt,  $J_{12a,12b} = 12.7$  Hz,  $J_{12a,11a} = J_{12a,11b} = 3.2$  Hz, 1H, H-12a), 1.59 – 1.32 (traslape de señales, 6H, H-15b, H-8, H-11b, H-14, H-12b, H-7b), 0.82 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 220.7 (C-17), 170.5 (COMe), 170.4 (COMe), 169.9 (COMe), 169.5 (COMe), 159.9 (C-2'), 146.8 (Ar-C), 139.9 (Ar-C), 135.9 (C-10), 130.6 (C-5), 113.5 (C-1), 108.7 (C-4), 82.3 (C-1"), 73.2 (C-5"), 72.9 (C-3"), 70.5 (C-2"), 68.0 (C-4"), 61.7 (C-6"), 50.4 (C-14), 47.8 (C-13), 44.3 (C-9), 38.0 (C-8), 35.7 (C-16), 31.4 (C-12), 29.6 (C-6), 26.4 (C-7), 25.9 (C-11), 21.5 (C-15), 20.6 (COCH<sub>3</sub>), 20.5 (COCH<sub>3</sub> x 3), 13.7 (C-18).

**2'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (12b).**

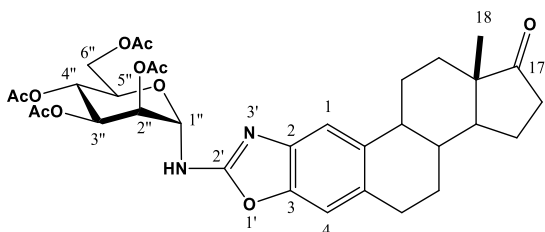


El compuesto **12b** fue preparado a partir del isotiocianato **1b** para dar el producto como un sólido amarillo en 84%; l.f = 163-165 °C.  $[\alpha]_D^{20} +74$  (c 0.76, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3320 (NH), 2933 y 2857 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1745 (C=O), 1641, 1580, 1367, 1223 (C-O). HREI-MS m/z calcd. para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> [M]<sup>+</sup>: 640.2632, encontrada: 640.2670.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.34 (s, 1H, H-1), 6.96 (s, 1H, H-4), 6.21 (a, 1H, NH), 5.46 (d,  $J_{4'',3''} = 3.4$  Hz, 1H, H-4"), 5.30 – 5.22 (traslape de señales, 2H, H-1", H-2"), 5.18 (dd,  $J_{3'',2''} = 9.6$  Hz,  $J_{3'',4''} = 3.4$  Hz, 1H, H-3"), 4.15 – 4.09 (traslape de señales, 3H, H-5", H-6a", H-6b"), 2.99 – 2.87 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.48 (dd,  $J_{16a,16b} = 18.9$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H-16a), 2.43 – 2.36 (m, 1H, H-11a), 2.30 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11} = 10.8$  Hz,  $J_{9,11} = 4.1$  Hz, 1H, H-9), 2.13 (traslape de señales, 4H, H-16b, COCH<sub>3</sub>), 2.07 – 2.02 (m, 1H, H-15a), 2.01 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.98 – 1.95 (m, 1H, H-7a), 1.95 – 1.92 (m, 1H, H-12a), 1.66 – 1.37 (traslape de señales, 6H, H-15b, H-8, H-11b, H-14, H-12b, H-7b), 0.89 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 220.9 (C-17), 171.0 (COMe), 170.4 (COMe), 170.2 (COMe), 169.9 (COMe), 159.9 (C-2'), 147.0 (Ar-C), 140.1 (Ar-C), 136.1 (C-10), 130.8 (C-5), 113.8 (C-1), 108.9 (C-4), 82.9 (C-1"), 72.2 (C-5"), 71.0 (C-3"), 68.3 (C-2"), 67.1 (C-4"), 61.0 (C-6"), 50.6 (C-14), 48.0 (C-13), 44.5 (C-9), 38.2 (C-8), 35.9 (C-16), 31.6 (C-12), 29.8 (C-6), 26.6 (C-7), 26.2 (C-11), 21.7 (C-15), 20.8 (COCH<sub>3</sub>), 20.7 (COCH<sub>3</sub> x 2), 20.6 (COCH<sub>3</sub>), 13.9 (C-18).

**2'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (12c).**



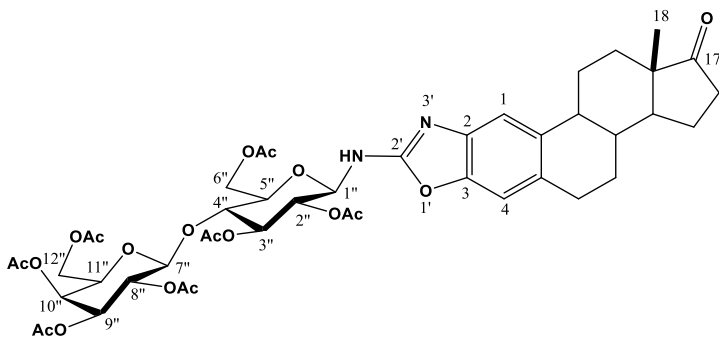
El compuesto **12c** fue preparado a partir del isotiocianato **1c** para dar el producto como una espuma blanca en 97%.  $[\alpha]_D^{20} + 112$  (c 1.03, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3325 (NH), 2934 y 2864 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1736 (C=O), 1641, 1580, 1368, 1220 (C-O), 1053. HRESI-MS

m/z calcd. para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 641.2705, encontrada: 641.2690.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.28 (s, 1H, H-1), 6.94 (s, 1H, H-4), 5.68 (d,  $J_{1'',2''} = 2.6$  Hz, 1H, H-1''), 5.48 (dd,  $J_{3'',4''} = 8.8$  Hz,  $J_{3'',2''} = 3.5$  Hz, 1H, H-3''), 5.47 – 5.44 (m, 1H, H-2''), 5.30 (t,  $J_{4'',3''} = J_{4'',5''} = 8.8$  Hz, 1H, H-4''), 4.33 (dd,  $J_{6a'',6b''} = 11.8$  Hz,  $J_{6a'',5''} = 5.1$  Hz, 1H, H-6a''), 4.15 – 4.11 (m, 1H, H-5''), 4.11 – 4.08 (m, 1H, H-6b'') 2.98 – 2.85 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.47 (dd,  $J_{16a,16b} = 19.0$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.5$  Hz, 1H, H-16a), 2.34 – 2.20 (traslape de señales, 2H, H-11a, H-9), 2.16 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.14 – 2.07 (m, 1H, H-16b), 2.04 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.00 (traslape de señales, 4H, COCH<sub>3</sub>, H-15a), 1.99 – 1.94 (m, 1H, H-7a), 1.88 – 1.85 (m, 1H, H-12a), 1.66 – 1.56 (m, 1H, H-15b), 1.55 – 1.51 (m, 1H, H-1, H-8), 1.50 – 1.46 (m, 1H, H-14), 1.45 – 1.38 (traslape de señales, 3H, H-12b, H-11b, H-7b), 0.84 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 221.1 (C-17), 170.9 (CO<sub>2</sub>Me), 170.6 (CO<sub>2</sub>Me), 170.3 (CO<sub>2</sub>Me), 169.7 (CO<sub>2</sub>Me), 159.8 (C-2'), 147.1 (Ar-C), 140.1 (Ar-C), 136.1 (C-10), 130.7 (C-5), 113.8 (C-1), 108.8 (C-4), 79.9 (C-1''), 69.7 (C-5''), 69.1 (C-2''), 69.0 (C-3''), 66.6 (C-4''), 62.2 (C-6''), 50.5 (C-14), 48.0 (C-13), 44.4 (C-9), 38.2 (C-8), 35.9 (C-16), 31.5 (C-12), 29.8 (C-6), 26.6 (C-7), 26.1 (C-11), 21.7 (C-15), 20.9 (COCH<sub>3</sub>), 20.8 (COCH<sub>3</sub>), 20.8 (COCH<sub>3</sub>), 20.7 (COCH<sub>3</sub>), 13.8 (C-18).

**2'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-lactopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (12d).**



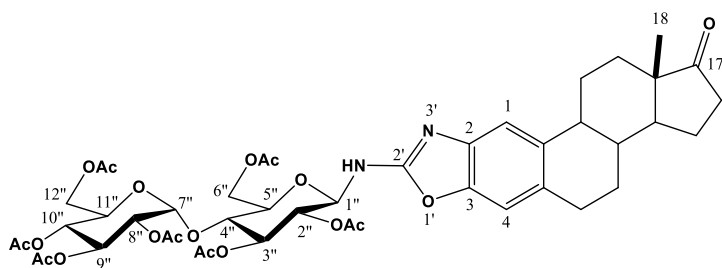
El compuesto **12d** fue preparado a partir del isotiocianato **1d** para dar el producto como un sólido blanco amorfo en 87%.  $[\alpha]_D^{20} + 33.2$  (c 2.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3313 (NH), 2933 y 2863 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1740 (C=O),

1640, 1581, 1367, 1213 (C-O), 1040. HRESI-MS m/z calcd. para C<sub>45</sub>H<sub>57</sub>N<sub>2</sub>O<sub>19</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 929.3550, encontrada: 929.3533.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.33 (s, 1H, H-1), 6.99 (s, 1H, H-4), 5.80 (a, 1H, NH), 5.38 – 5.31 (traslape de señales, 2H, H-10", H-3"), 5.23 (d,  $J_{1'',2''} = 9.3$  Hz, 1H, H-1"), 5.11 (dd,  $J_{8'',9''} = 10.2$  Hz,  $J_{8'',7''} = 8.0$  Hz, 1H, H-8"), 4.96 (t,  $J_{2'',1''} = J_{2'',3''} = 9.5$  Hz, 1H, H-2"), 4.94 (dd,  $J_{9'',8''} = 10.4$  Hz,  $J_{9'',10''} = 3.4$  Hz, 1H, H-9"), 4.47 (d,  $J_{7'',8''} = 7.9$  Hz, 1H, H-7"), 4.44 (d,  $J_{6a'',6b''} = J_{6a'',5''} = 12.1$  Hz, 1H, H-6a"), 4.20 – 4.12 (traslape de señales, 2H, H-6b", H-12a"), 4.08 (dd,  $J_{12b'',12a''} = 11.1$  Hz,  $J_{12b'',11''} = 7.4$  Hz, 1H, H-12b"), 3.89 – 3.85 (m, 1H, H-11"), 3.85 – 3.79 (traslape de señales, 2H, H-5", H-4"), 3.00 – 2.90 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.50 (dd,  $J_{16a,16b} = 19.0$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H-16a), 2.44 – 2.38 (m, 1H, H-11a), 2.34 – 2.29 (m, 1H, H-9), 2.15 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.15 – 2.11 (m, 1H, H-16b), 2.11 – 2.08 (traslape de señales, 4H, 15a, COCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.03 – 2.01 (traslape de señales, 4H, H-7a, COCH<sub>3</sub>), 1.97 – 1.93 (traslape de señales, 4H, COCH<sub>3</sub>, H-12a), 1.64 – 1.43 (traslape de señales, 6H, H-15b, H-8, H-11b, H-14, H-12b, H-7b), 0.90 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 220.9 (C-17), 170.9 (COMe), 170.4 (COMe x 2), 170.2 (COMe), 170.1 (COMe), 169.5 (COMe), 169.0 (COMe), 159.8 (C-2'), 146.9 (Ar-C), 140.0 (Ar-C), 136.1 (C-10), 130.8 (C-5), 113.7 (C-1), 108.8 (C-4), 100.9 (C-7"), 82.3 (C-1"), 76.0 (C-4"), 74.3 (C-5"), 72.6 (C-3"), 71.0 (C-9"), 70.8 (C-2"), 70.6 (C-11"), 69.0 (C-8"), 66.6 (C-10"), 62.0 (C-6"), 60.8 (C-12"), 50.5 (C-14), 47.9 (C-13), 44.4 (C-9), 38.1 (C-8), 35.9 (C-16), 31.5 (C-12), 29.7 (C-6), 26.5 (C-7), 26.1 (C-11), 21.6 (C-15), 20.9 (COCH<sub>3</sub>), 20.8 (COCH<sub>3</sub>), 20.7 (COCH<sub>3</sub> x 3), 20.6 (COCH<sub>3</sub>), 20.5 (COCH<sub>3</sub>), 13.8 (C-18).

**2'-(2",3",4",6"-Tetra-O-acetil-β-D-maltopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (12e).**



El compuesto **12e** fue preparado a partir del isotiocianato **1e** para dar el producto como una espuma amarilla en 90%.  $[\alpha]_D^{20} + 88.6$  (c 1.08, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3320 (NH), 2933 y 2864

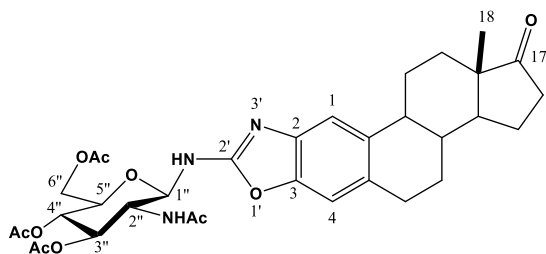
(C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1745 (C=O), 1645, 1582, 1368, 1228 (C-O), 1040. HRESI-MS m/z calcd. para C<sub>45</sub>H<sub>57</sub>N<sub>2</sub>O<sub>19</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 929.3550, encontrada: 929.3538.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.33 (s, 1H, H-1), 6.96 (s, 1H, H-4), 6.20 (a, 1H, NH), 5.43 – 5.37 (traslape de señales, 2H, H-7", H-3"), 5.37 – 5.31 (m, 1H, H-9"), 5.28 (d,

$J_{1'',2''} = 9.3$  Hz, 1H, H-1''), 5.04 (t,  $J_{10'',9''} = J_{10'',11''} = 9.9$  Hz, 1H, H-10''), 4.91 (t,  $J_{2'',1''} = J_{2'',3''} = 9.4$  Hz, 1H, H-2''), 4.84 (dd,  $J_{8'',9''} = 10.5$  Hz,  $J_{8'',7''} = 4.0$  Hz, 1H, H-8''), 4.41 (dd,  $J_{6a'',6b''} = 12.3$ ,  $J_{6a'',5''} = 2.7$  Hz, 1H, H-6a''), 4.27 – 4.17 (traslape de señales, 2H, H-6b'', H-12a''), 4.05 – 3.98 (traslape de señales, 2H, H-12b'', H-4''), 3.91 (dt,  $J_{11'',10''} = 10.2$  Hz,  $J_{11'',12a''} = J_{11'',12b''} = 3.1$  Hz, 1H, H-11''), 3.87 (dt,  $J_{5'',4''} = 9.6$  Hz,  $J_{5'',6a''} = J_{5'',6b''} = 3.4$  Hz, 1H, H-5''), 2.99 – 2.86 (traslape de señales, 2H, H-6a, H-6b), 2.47 (dd,  $J_{16a,16b} = 18.8$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H-16a), 2.43 – 2.36 (m, 1H, H-11a), 2.35 – 2.26 (m, 1H, H-9), 2.12 (dd,  $J_{16b,16a} = 18.5$  Hz,  $J_{16b,15} = 9.4$  Hz, 1H, H-16b), 2.06 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.01 (traslape de señales, 4H, H-15a, COCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.99 – 1.97 (traslape de señales, 4H, COCH<sub>3</sub>, H-7a), 1.96 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.95 – 1.91 (m, 1H, H-12a), 1.66 – 1.38 (traslape de señales, 6H, H-15b, H-8, H-11b, H-14, H-12b, H-7b), 0.88 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 220.9 (C-17), 170.9 (COMe), 170.7 (COMe), 170.6 (COMe), 170.5 (COMe), 170.0 (COMe), 169.9 (COMe), 169.5 (COMe), 159.7 (C-2'), 147.0 (Ar-C), 140.1 (Ar-C), 136.2 (C-10), 130.9 (C-5), 113.8 (H-1), 108.9 (H-4), 95.6 (C-7''), 82.1 (C-1''), 75.2 (C-3''), 73.7 (C-5''), 72.6 (H-4''), 71.4 (C-2''), 70.1 H-8'', 69.3 C-9'', 68.6 (C-11''), 68.0 C-10'', 62.8 (C-6''), 61.5 (C-12''), 50.6 (C-14), 48.0 (C-13), 44.5 (C-9), 38.2 (C-8), 35.9 (C-16), 31.6 (C-12), 29.8 (C-6), 26.6 (C-7), 26.2 (C-11), 21.7 (C-15), 21.1(COCH<sub>3</sub>), 20.9 (COCH<sub>3</sub> x 2), 20.7 (COCH<sub>3</sub> x 3), 20.6 (COCH<sub>3</sub>), 13.9 (C-18).

## 2'-(2''-acetamido-3'',4'',6''-tri-O-acetil-2''-desoxi-β-D-glucopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (12f).



El compuesto **12f** fue preparado a partir del isotiocianato **1f** para dar el producto como un aceite amarillento en 90%.  $[\alpha]_D^{20} + 59$  (c 1.19, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3473, 3279 (NH), 2934 y 2863 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1734 (C=O), 1637, 1581, 1467, 1370, 1229 (C-O), 1040.

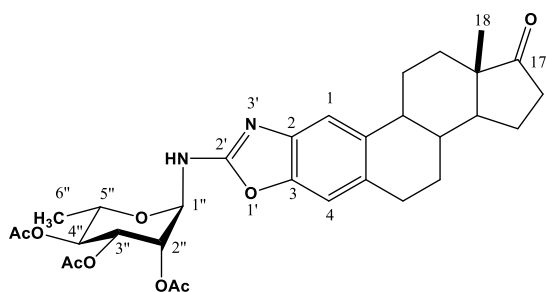
HRESI-MS m/z calcd. para C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 640.2870, encontrada: 640.2867.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.30 (s, 1H, H-1), 6.97 (s, 1H, H-2), 6.74 (a, 1H, NH), 6.38 (d,  $J_{NH-2''} = 8.1$  Hz, 1H, NHAc), 5.19 (t,  $J_{4'',3''} = J_{4'',5''} = 9.5$  Hz, 1H, H-4''), 5.16 – 5.09 (traslape de señales, 3H, H-1'', H-3''), 4.35 (dd,  $J_{6a'',6b''} = 12.7$  Hz,  $J_{6a'',5''} = 4.1$  Hz, 1H, H-6a''), 4.30 – 4.22 (m, 1H, H-2''), 4.10 (dd,  $J_{6b'',6a''} = 12.7$  Hz,  $J_{6b'',5''} = 2.6$  Hz, 1H, H-6b''), 3.91 – 3.84 (m, 1H, H-5''), 2.99 – 2.87 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.50 (dd,  $J_{16a,16b} = 19.0$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H-16a), 2.39 – 2.34 (m, 1H, H-11a), 2.28 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11a} = 11.0$  Hz,  $J_{9,11b} = 4.6$  Hz, 1H, H-9), 2.18 – 2.11 (m, 1H, H-16b), 2.08 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.04 – 2.01 (m, 1H, H-15a),

2.00 – 1.97 (m, 1H, H-7a), 1.94 (traslape de señales, 4H, H-12a,  $\text{NHCOCH}_3$ ), 1.66 – 1.39 (traslape de señales, 6H, H-15b, H-8, H-11b, H-14, H-12b, H-7b), 1.23 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 221.3 (C-17), 172.5 ( $\text{NHCOMe}$ ), 172.1 ( $\text{COMe}$ ), 170.9 ( $\text{COMe}$ ), 169.5 ( $\text{COMe}$ ), 160.2 (C-2'), 147.0 (Ar-C), 140.1 (Ar-C), 136.0 (C-10), 130.8 (C-5), 113.5 (C-1), 109.1 (C-4), 84.5 (C-1''), 73.2 (C-5''), 72.9 (C-3''), 67.7 (C-4''), 61.7 (C-6''), 53.7 (C-2''), 50.6 (C-14), 48.1 (C-13), 44.5 (C-9), 38.2 (C-8), 36.0 (C-16), 31.6 (C-12), 29.9 (C-6), 26.7 (C-7), 26.2 (C-11), 23.3 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 21.7 (C-15), 20.9 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.9 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.8 ( $\text{COCH}_3$ ), 13.9 (C-18).

**2'-(2'',3'',4''-Tri-O-acetil- $\alpha$ -L-ramnopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (12g).**



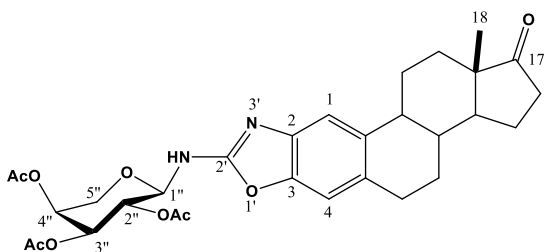
El compuesto **12g** fue preparado a partir del isotiocianato **1g** para dar el producto como una espuma blanca en rendimiento cuantitativo.  $[\alpha]_D^{20} + 32$  (c 0.69,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3326 (NH), 2934 y 2869 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1743 (C=O), 1641, 1583, 1467, 1372, 1219 (C-O), 1055. HREI-MS  $m/z$  calcd.

para  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9$   $[\text{M}]^+$ : 582.2577, encontrada: 582.2589.

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.32 (s, 1H, H-1), 6.96 (s, 1H, H-4), 5.64 (d,  $J_{1'',2''} = 2.7$  Hz, 1H, H-1''), 5.46 (t,  $J_{2'',1''} = J_{2'',3''} = 2.6$  Hz, 1H, H-2''), 5.40 (dd,  $J_{3'',4''} = 8.9$  Hz,  $J_{3'',2''} = 2.6$  Hz, 1H, H-3''), 5.10 (t,  $J_{4'',3''} = J_{4'',5''} = 8.8$  Hz, 1H, H-4''), 3.98 (dq,  $J_{5'',4''} = 8.9$  Hz,  $J_{5'',6''} = 6.3$  Hz, 1H, H-5''), 2.99 – 2.87 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.49 (dd,  $J_{16a,15} = 19.0$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H-16a), 2.39 – 2.32 (m, 1H, H-11a), 2.31 – 2.23 (m, 1H, H-9), 2.16 (s, 3H, ( $\text{COCH}_3$ )), 2.12 (dd,  $J_{16b,16a} = 18.9$  Hz,  $J_{16b-15} = 9.0$  Hz, 1H, H-16b), 2.06 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.03 – 1.94 (traslape de señales, 2H, H-15a, H-7a), 1.94 – 1.89 (m, 1H, H-12a), 1.66 – 1.37 (traslape de señales, 6H, H-15b, H-8, H-14, H-11b, H-12b, H-7b), 1.26 (d,  $J_{6'',5''} = 6.4$  Hz, 3H, H-6''), 0.87 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 221.1 (C-17), 170.7 ( $\text{COMe}$ ), 170.3 ( $\text{COMe}$ ), 170.0 ( $\text{COMe}$ ), 159.9 (C-2'), 147.1 (Ar-C), 140.3 (Ar-C), 136.0 (C-10), 130.6 (C-5), 113.9 (C-1), 108.9 (C-4), 79.5 (C-1''), 77.2, 71.2 (C-4''), 69.4 (C-2''), 69.1 (C-3''), 67.9 (C-5''), 50.6 (C-14), 48.1 (C-13), 44.5 (C-9), 38.3 (C-8), 36.0 (C-16), 31.6 (C-12), 29.8 (C-6), 26.6 (C-7), 26.1 (C-11), 21.7 (C-15), 21.0 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.9 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.8 ( $\text{COCH}_3$ ), 17.3 (C-6''), 13.9 (C-18).

**2'-(2'',3'',4''-Tri-O-acetil- $\alpha$ -L-arabinopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (12h).**



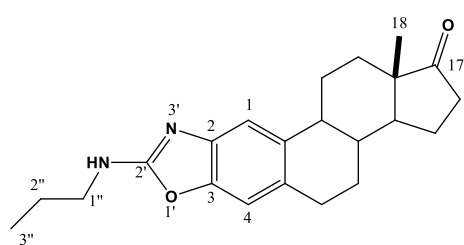
El compuesto **12h** fue preparado a partir del isotiocianato **1h** para dar el producto como una espuma beige en 80%.  $[\alpha]_D^{20} + 116$  (c 0.57, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3302 (NH), 2931 y 2858 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1741 (C=O), 1646, 1583, 1469, 1372, 1221 (C-O), 1053.

HREI-MS m/z calcd. para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> [M]<sup>+</sup>: 568.2421, encontrada: 568.2460.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.36 (s, 1H, H-1), 6.98 (s, 1H, H-4), 6.06 (a, 1H, NH), 5.37 (ddd,  $J_{4'',3''} = 3.7$  Hz,  $J_{4'',5eq''} = 2.3$  Hz,  $J_{4'',5ax''} = 1.4$  Hz, 1H, H-4''), 5.28 (dd,  $J_{2'',3''} = 9.9$  Hz,  $J_{2'',1''} = 9.2$  Hz, 1H, H-2''), 5.19 (dd,  $J_{3'',2''} = 10.0$  Hz,  $J_{3'',4''} = 3.5$  Hz, 1H, H-3''), 5.17 (d,  $J_{1'',2''} = 9.1$  Hz, 1H, H-1''), 4.05 (dd,  $J_{5eq'',5ax''} = 13.4$  Hz,  $J_{5eq'',4''} = 2.1$  Hz, 1H, H-5eq''), 3.87 (dd,  $J_{5ax'',5eq''} = 13.5$  Hz,  $J_{5ax'',4''} = 1.4$  Hz, 1H, H-5ax''), 3.00 – 2.89 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.50 (dd,  $J_{16a,16b} = 19.0$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.2$  Hz, 1H, H-16a), 2.44 – 2.37 (m, 1H, H-11a), 2.33 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11} = 11.2$  Hz,  $J_{9,11} = 4.2$  Hz, 1H, H-9), 2.18 – 2.10 (traslape de señales, 4H, H-16b, (COCH<sub>3</sub>)), 2.09 – 2.04 (traslape de señales, 4H, H-15a, COCH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.02 – 1.99 (m, 1H, H-7a), 1.96 (dt,  $J_{12a,12b} = 12.7$  Hz,  $J_{12a,11a} = J_{12a,11b} = 3.0$  Hz, 1H, H-12a), 1.66 – 1.42 (traslape de señales, 6H, H-15b, H-8, H-11b, H-14, H-12b, H-7b), 0.90 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 221.0 (C-17), 171.3 (COMe), 170.3 (COMe), 170.0 (COMe), 160.0 (C-2'), 147.1 (Ar-C), 140.2 (Ar-C), 136.1 (C-10), 130.9 (C-5), 113.9 (C-1), 109.0 (C-4), 83.3 (C-1''), 70.7 (C-3''), 68.7 (C-2''), 68.2 (C-4''), 65.8 (C-5''), 50.7 (C-14), 48.1 (C-13), 44.6 (C-9), 38.3 (C-8), 36.0 (C-16), 31.7 (C-12), 29.9 (C-6), 26.7 (C-7), 26.2 (C-11), 21.7 (C-15), 21.0 (COCH<sub>3</sub>), 20.9 (COCH<sub>3</sub>), 20.8 (COCH<sub>3</sub>), 13.9 (C-18).

## 2'-(*n*-Propil-1''-amino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-*d*]oxazol-17-ona (**12i**).



El compuesto **12i** fue preparado a partir del propilisotiocianato **1i** según el procedimiento general, para dar el producto como una espuma rosa en 57%. La evaporación lenta a temperatura ambiente de una fracción en un sistema de disolventes DCM/EtOAc/Hex, generó cristales adecuados para su análisis por DRX. I.f. 202 –

204 °C.  $[\alpha]_D^{20} + 110.3$  (c 2.81, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3207 (NH), 2921 y 2858 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1734 (C=O), 1663, 1635, 1579, 1467, 1329, 1266. HREI-MS m/z calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 352.2151, encontrada: 352.2167.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.28 (s, 1H, H-1), 6.94 (s, 1H, H-4), 5.47 (a, 1H, NH), 3.45 – 3.38 (m, 2H, H-1''), 2.97 – 2.89 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.49 (dd,  $J_{16\beta,16\alpha} = 19.0$

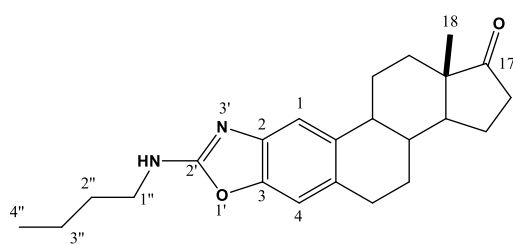
Hz,  $J_{16\beta,15\beta} = 8.6$  Hz, 1H, H-16 $\beta$ ), 2.43 – 2.37 (m, 1H, H-11a), 2.31 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11\beta} = 11.0$  Hz,  $J_{9,11\alpha} = 4.0$  Hz, 1H, H-9), 2.13 (dt,  $J_{16\alpha,16\beta} = 19.1$  Hz,  $J_{16\alpha,15\alpha} = J_{16\alpha,15\beta} = 8.9$  Hz, 1H, H-16 $\alpha$ ), 2.08 – 2.02 (m, 1H, H-15a), 2.01 – 1.97 (m, 1H, H-7a), 1.95 (dt,  $J_{12a,12b} = 12.5$  Hz,  $J_{12a,11a} = J_{12a,11b} = 3.2$  Hz, 1H, H-12a), 1.68 (sexteto,  $J_{2'',1''} = J_{2'',3''} = 7.3$  Hz, 2H, H-2''), 1.63 – 1.40 (traslape de señales, 6H, H-15b, H-8, H-11b, H-14, H-12b, H-7b), 0.98 (t,  $J_{3'',2''} = 7.4$  Hz, 3H, H-3''), 0.89 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 221.2 (C-17), 162.3 (C-2'), 147.0 (Ar-C), 141.3 (Ar-C), 135.6 (C-10), 129.4 (C-5), 112.8 (C-1), 108.5 (C-4), 50.6 (C-14), 48.1 (C-13), 44.9 (C-1''), 44.6 (C-9), 38.3 (C-8), 36.0 (C-16), 31.7 (C-12), 29.8 (C-6), 26.7 (C-7), 26.2 (C-11), 23.1 (C-2''), 21.7 (C-15), 13.9 (C-18), 11.3 (C-3'').

Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura.

Formula empírica	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
Peso molecular	352.46	
Temperatura	295(2) K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 6.7292(9) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 25.843(3) Å	$\beta = 93.018(12)^\circ$
	c = 11.3306(18) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	1967.7(5) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.190 g/cm <sup>3</sup>	
Coeficiente de Absorción	0.049 mm <sup>-1</sup>	
Tamaño de cristal	0.589 x 0.061 x 0.044 mm <sup>3</sup>	
Factor-R (%)	4.46	

## 2'-(*n*-Butil-1''-amino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-*d*]oxazol-17-one (12j).

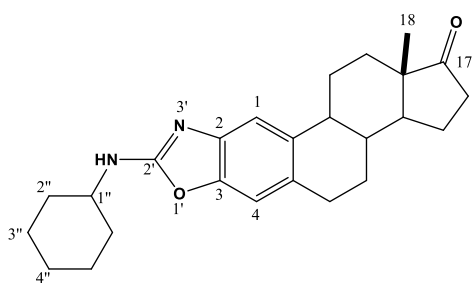


El compuesto **12j** fue preparado a partir del butilisotiocianato **1j** según el procedimiento general, para dar el producto como una espuma amarilla en 47%.  $[\alpha]_D^{20} + 100.7$  (*c* 1.99, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3208 (NH), 2921 y 2856 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1738 (C=O), 1654, 1633, 1579, 1467, 1266. HREI-MS *m/z* calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 366.2307, encontrada: 366.2306.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.29 (s, 1H, H-1), 6.95 (s, 1H, H-4), 5.30 (a, 1H, NH), 3.45 (td,  $J_{1'',2''} = 7.2$  Hz,  $J_{1'',\text{NH}} = 2.8$  Hz, 2H, H-1''), 2.99 – 2.90 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.49 (dd,  $J_{16\beta,16\alpha} = 19.0$  Hz,  $J_{16\beta,15\beta} = 8.5$  Hz, 1H, H-16β), 2.44 – 2.37 (m, 1H, H-11a), 2.32 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11\beta} = 10.8$  Hz,  $J_{9,11\alpha} = 4.1$  Hz, 1H, H-9), 2.14 (dt,  $J_{16\alpha,16\beta} = 19.1$  Hz,  $J_{16\alpha,15\alpha} = J_{16\alpha,15\beta} = 8.9$  Hz, 1H, H-16α), 2.08 – 2.03 (m, 1H, H-15a), 2.03 – 1.98 (m, 1H, H-7a), 1.95 (dt,  $J_{12a,12b} = 12.7$  Hz,  $J_{12a,11a} = J_{12a,11b} = 3.0$  Hz, 1H, H-12a), 1.67 – 1.43 (traslape de señales, 8H, H-2'', H-15b, H-8, H-11b, H-14, H-12b, H-7b), 1.43 – 1.38 (m, 2H, H-3''), 0.94 (t,  $J_{4'',3''} = 7.4$  Hz, 3H, H-4''), 0.90 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 221.2 (C-17), 162.2 (C-2'), 147.0 (Ar-C), 141.3 (Ar-C), 135.6 (C-10), 129.4 (C-5), 112.9 (C-1), 108.5 (C-4), 50.6 (C-14), 48.1 (C-13), 44.6 (C-9), 43.0 (C-1''), 38.4 (C-8), 36.0 (C-16), 31.9 (C-2''), 31.7 (C-12), 29.9 (C-6), 26.8 (C-7), 26.2 (C-11), 21.7 (C-15), 20.0 (C-3''), 13.9 (C-18), 13.9 (C-4'').

### 2'-(Ciclohexilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (12k).



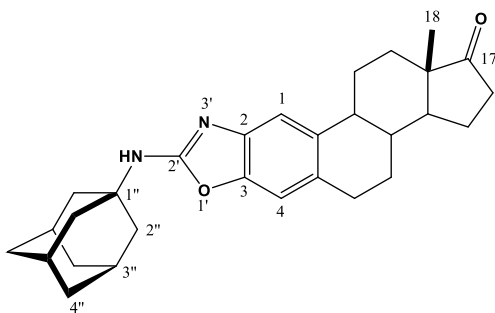
El compuesto **12k** fue preparado a partir del ciclohexilisotiocianato **1k** según el procedimiento general, para dar el producto como una espuma blanca en 96%.  $[\alpha]_D^{20} +104$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3320 (NH), 2929 y 2855 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1739 (C=O), 1642, 1580, 1468, 1237. HREI-MS m/z calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

[M]<sup>+</sup>: 392.2464, encontrada: 392.2456.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28 (s, 1H, H-1), 6.93 (s, 1H, H-4), 5.28 (a, 1H, NH), 3.75 – 3.66 (m, 1H, H-1''), 2.99 – 2.88 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.49 (dd,  $J_{16\beta,16\alpha} = 19.0$  Hz,  $J_{16\beta,15\beta} = 8.6$  Hz, 1H, H-16β), 2.42 – 2.36 (m, 1H, H-11a), 2.31 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11\beta} = 10.7$  Hz,  $J_{9,11\alpha} = 4.0$  Hz, 1H, H-9), 2.17 – 2.08 (traslape de señales, 2H, H-16α, H-2a''), 2.07 – 2.02 (m, 1H, H-15a), 2.01 – 1.97 (m, 1H, H-7a), 1.95 (dt,  $J_{12a,12b} = 12.7$  Hz,  $J_{12a,11a} = J_{12a,11b} = 3.1$  Hz, 1H, H-12a), 1.75 (dq,  $J_{3eq,3ax} = 13.4$  Hz,  $J_{3eq,2a''} = J_{3eq,2b''} = J_{3eq,4a''} = J_{3eq,4b''} = 4.0$  Hz, 2H, H-3eq''), 1.67 – 1.38 (traslape de señales, 10H, H-4a'', H-15b, H-8, H-11b, H-14, H-12b, H-7b, H-3ax''), 1.32 – 1.25 (m, 2H, H-2b''), 1.22 – 1.17 (m, 1H, H-4b''), 0.89 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 221.1 (C-17), 161.5 (C-2'), 146.9 (Ar-C), 141.3 (Ar-C), 135.5 (C-10), 129.3 (C-5), 112.8 (C-1), 108.4 (C-4), 52.1 (C-1''), 50.6 (C-14), 48.1 (C-13), 44.5 (C-9), 38.3 (C-8), 36.0 (C-16), 33.5 (C-2''), 31.7 (C-12), 29.8 (C-6), 26.7 (C-7), 26.2 (C-11), 25.6 (C-4''), 24.9 (C-3''), 21.7 (C-15), 13.9 (C-18).

## 2'-(Adamantil-1''-amino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (12I).



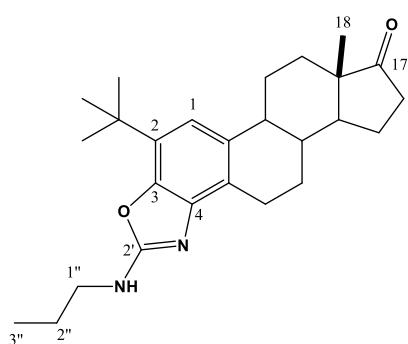
A una disolución de 2-aminoestronea (**4**, 0.21 mmol, 1.0 eq.) en 3 mL de THF, se agregó adamantilisotiocianato (**1I**, 0.22 mmol, 1.05 eq.) y Et<sub>3</sub>N (0.22 mmol, 1.05 eq.). La mezcla resultante se agitó por 144 h a 68 °C. Después de eso, el disolvente fue removido bajo presión reducida y el residuo se purificó por CC en gel de sílice y como sistema eluyente

hexano/acetato de etilo (95:5) para generar el benzoxazol **12I** como una espuma blanca en 41%. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3264 (NH), 2919 y 2850 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1732 (C=O), 1696, 1631, 1577, 1467, 1309, 1262. HREI-MS m/z calcd. para C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 444.2777, encontrada: 444.2794.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.29 (s, 1H, H-1), 6.97 (s, 1H, H-4), 5.26 (a, 1H, NH), 3.0 – 2.90 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.50 (dd,  $J_{16\beta,16\alpha} = 19.0$  Hz,  $J_{16\beta,15\beta} = 8.6$  Hz, 1H, H-16 $\beta$ ), 2.46 – 2.40 (m, 1H, H-11a), 2.36 – 2.29 (m, 1H, H-9), 2.17 – 2.11 (traslape de señales, 4H, H-3'', H-16 $\alpha$ ), 2.07 (d,  $J_{2'',3''} = 2.3$  Hz, 6H, H-2''), 2.06 – 1.98 (traslape de señales, 2H, H-15a, H-7a), 1.98 – 1.93 (m, 1H, H-12a), 1.76 – 1.68 (m, 6H, H-4''), 1.65 – 1.44 (traslape de señales, 6H, H-15b, H-8, H-11b, H-14, H-12b, H-7b), 0.90 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 221.1 (C-17), 160.7 (C-2'), 146.5 (Ar-C), 141.0 (Ar-C), 135.5 (C-10), 129.4 (C-5), 112.8 (C-1), 108.4 (C-4), 52.4 (C-1''), 50.7 (C-14), 48.1 (C-13), 44.6 (C-9), 42.2 (C-2''), 38.4 (C-8), 36.3 (C-4''), 36.0 (C-16), 31.7 (C-12), 29.8 (C-6), 29.6 (C-3''), 26.8 (C-7), 26.3 (C-11), 21.8 (C-15), 13.9 (C-18).

## 2'-(*n*-Propilamino)-2-terc-butilestra-1,3,5(10)-trieno[4,3-d]oxazol-17-ona (17a).



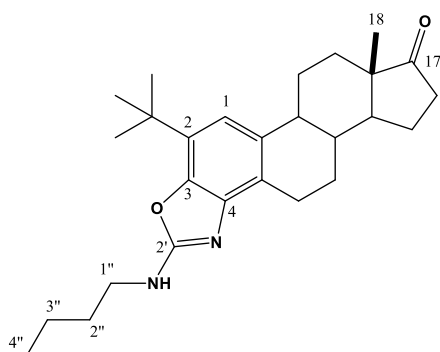
El compuesto **17a** fue preparado a partir de la conjugación del isotiocianato **1I** y el aminoalcohol **7** según el procedimiento general, para dar el producto como una espuma beige en 33%. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3313 (N-H), 2966 y 2934 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1736 (C=O), 1648, 1581. HRESI-MS m/z calcd. para C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 409.2855, encontrada: 409.2858.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.92 (s, 1H, H-1), 6.06 (a, 1H, NH), 3.44 (t,  $J_{1'',2''} = 7.0$  Hz, 2H, H-1''), 3.11 (dd,  $J_{6\beta,7\alpha} = 17.5$  Hz,  $J_{6\beta,7\beta} = 5.7$  Hz, 1H, H-6 $\beta$ ), 2.93 – 2.83 (m, 1H, H-6 $\alpha$ ), 2.55 – 2.45 (traslape de señales, 2H, H-16 $\beta$ , H-11a), 2.40 – 2.32 (m, 1H, H-9), 2.20 – 2.04 (traslape de señales, 3H, H-16 $\alpha$ , H-7a, H-15a), 2.01 – 1.95 (m, 1H, H-12a), 1.72 – 1.62 (traslape de señales, 4H, H-

2", H-8, H-15b), 1.59 – 1.48 (traslape de señales, 3H, H-11b, H-14, H-12b), 1.45 – 1.43 (m, 1H, H-7b), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.01 (t,  $J_{3''-2''} = 7.4$  Hz, H-3''), 0.92 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 221.4 (C-17), 162.2 (C-2'), 143.9 (C-3), 140.9 (C-4), 134.9 (C-10), 130.2 (C-2), 122.7 (C-5), 114.9 (C-1), 50.7 (C-14), 48.1 (C-13), 44.9 (traslape de señales, C-1'', C-9), 38.6 (C-8), 36.1 (C-16), 34.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.9 (C-12), 30.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (C-11), 26.3 (C-7), 24.5 (C-6), 23.5 (C-2''), 21.8 (C-15), 14.0 (C-18), 11.4 (C-3'').

### 2'-(*n*-Butilamino)-2-terc-butilestra-1,3,5(10)-trieno[4,3-*d*]oxazol-17-ona (17b).

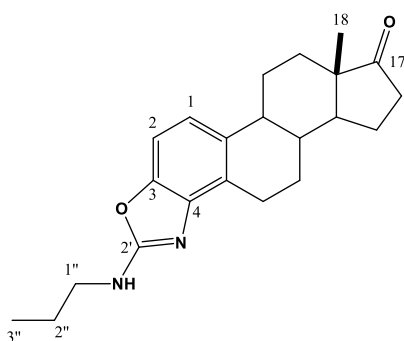


El compuesto **17b** fue preparado a partir de la conjugación del isotiocianato **1j** y el aminoalcohol **7** según el procedimiento general, para dar el producto como una espuma rosa en 37%. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3320 (N-H), 2955, 2921 y 2862 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1736 (C=O), 1648, 1579, 1340. HRESI-MS m/z calcd. para C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 423.3012, encontrada: 423.3013.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (s, 1H, H-1), 4.91 (a, 1H, NH), 3.49 (q,  $J_{1'',NH} = J_{1'',2''} = 6.7$  Hz, 2H, H-1''), 3.16 (dd,  $J_{6\beta,7\alpha} = 17.4$  Hz,  $J_{6\beta,7\beta} = 5.6$  Hz, 1H, H-6 $\beta$ ), 2.95 – 2.86 (m, 1H, H-6 $\alpha$ ), 2.51 (dd,  $J_{16\beta,16\alpha} = 18.9$  Hz,  $J_{16\beta,15\beta} = 8.7$  Hz, 1H, H-16 $\beta$ ), 2.51 – 2.46 (m, 1H, H-11a), 2.40 – 2.33 (m, 1H, H-9), 2.20 – 2.04 (traslape de señales, 3H, H-16 $\alpha$ , H-7a, H-15a), 2.01 – 1.95 (m, 1H, H-12a), 1.69 – 1.62 (traslape de señales, 4H, H-8, H-15b, H-2''), 1.58 – 1.48 (traslape de señales, 3H, H-11b, H-14, H-12b), 1.47 – 1.43 (traslape de señales, 3H, H-7b, H-3''), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 (t,  $J_{4'',3''} = 7.4$  Hz, 3H, H-4''), 0.92 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 221.4 (C-17), 161.9 (C-2'), 144.3 (C-3), 141.8 (C-4), 134.7 (C-10), 130.2 (C-2), 123.1 (C-5), 114.9 (C-1), 50.7 (C-14), 48.2 (C-13), 44.9 (C-9), 43.1 (C-1''), 38.6 (C-8), 36.1 (C-16), 34.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.2 (C-2''), 31.9 (C-12), 30.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (C-11), 26.3 (C-7), 24.7 (C-6), 21.8 (C-15), 20.0 (C-3''), 14.1 (C-18), 13.9 (C-4'').

## 2'-(*n*-Propilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[5,4-*c*]oxazol-17-ona (18a).

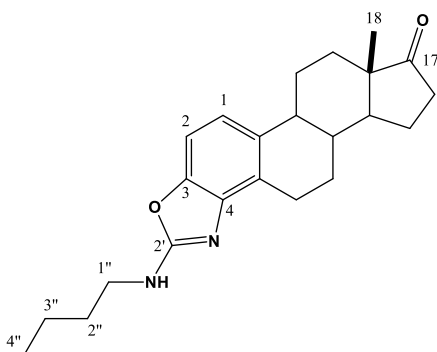


El compuesto **18a** fue preparado a partir de la conjugación del isotiocianato **1i** y el aminoalcohol **9** según el procedimiento general, para dar el producto como una espuma blanca en 32%. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3333 (N-H), 2930 y 2873 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1736 (C=O), 1646, 1582, 1432, 1261. HRESI-MS  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 353.2229, encontrada: 353.2231.

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.06 (d,  $J_{2,1} = 8.4$  Hz, 1H, H-2), 6.99 (d,  $J_{1,2} = 8.4$  Hz, 1H, H-1), 5.13 (t,  $J_{\text{NH},1''} = 6.5$  Hz, 1H, NH), 3.44 (q,  $J_{1'',\text{NH}} = J_{1'',2''} = 6.5$  Hz, 2H, H-1''), 3.19 (dd,  $J_{6\beta,7\alpha} = 17.5$  Hz,  $J_{6\beta,7\beta} = 5.9$  Hz, 1H, H-6 $\beta$ ), 3.01 – 2.88 (m, 1H, H-6 $\alpha$ ), 2.51 (dd,  $J_{16\beta,16\alpha} = 18.8$  Hz,  $J_{16\beta,15\beta} = 8.8$  Hz, 1H, H-16 $\beta$ ), 2.47 – 2.42 (m, 1H, H-11a), 2.40 – 2.32 (m, 1H, H-9), 2.20 – 2.04 (traslape de señales, 3H, H-16 $\alpha$ , H-7a, H-15a), 2.00 – 1.94 (m, 1H, H-12a), 1.73 – 1.61 (traslape de señales, 4H, H-2'', H-15b, H-8), 1.58 – 1.41 (traslape de señales, 4H, H-11b, H-14, H-12b, H-7b), 1.00 (t,  $J_{3'',2''} = 7.4$  Hz, 3H, H-3''), 0.92 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 221.2 (C-17), 162.2 (C-2'), 146.3 (C-3), 141.5 (C-4), 135.3 (C-5), 125.3 (C-10), 117.7 (C-1), 105.9 (C-2), 50.7 (C-14), 48.1 (C-13), 45.0 (C-1''), 44.6 (C-9), 38.4 (C-8), 36.1 (C-16), 31.8 (C-12), 26.5 (C-11), 26.2 (C-7), 24.8 (C-6), 23.3 (C-2''), 21.8 (C-15), 14.0 (C-18), 11.3 (C-3'').

## 2'-(*n*-Butilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[5,4-*c*]oxazol-17-ona (18b).



El compuesto **18b** fue preparado a partir de la conjugación del isotiocianato **1j** y el aminoalcohol **9** según el procedimiento general, para dar el producto como una espuma beige en 31%. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3317 y 3281 (N-H), 2930 y 2863 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1736 (C=O), 1634, 1582, 1431. HRESI-MS  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 367.2386, encontrada: 367.2387.

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.06 (d,  $J_{2,1} = 8.4$  Hz, 1H, H-2), 6.99 (d,  $J_{1,2} = 8.4$  Hz, 1H, H-1), 5.07 (a, 1H, NH), 3.54 – 3.41 (m, 2H, H-1''), 3.19 (dd,  $J_{6\beta,7\alpha} = 17.5$  Hz,  $J_{6\beta,7\beta} = 5.8$  Hz, 1H, H-6 $\beta$ ), 3.02 – 2.88 (m, 1H, H-6 $\alpha$ ), 2.51 (dd,  $J_{16\beta,16\alpha} = 18.8$  Hz,  $J_{16\beta,15\beta} = 8.5$  Hz, 1H, H-16 $\beta$ ), 2.47 – 2.42 (m, 1H, H-11a), 2.36 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11\beta} = 10.9$  Hz,  $J_{9,11\alpha} = 3.6$  Hz, 1H, H-9), 2.20 – 2.04 (traslape de señales, 3H, H-16 $\alpha$ , H-7a, H-15a), 2.00 – 1.92 (m, 1H, H-12a), 1.70 – 1.60 (traslape de señales, 4H, H-15b, H-8, H-2''),

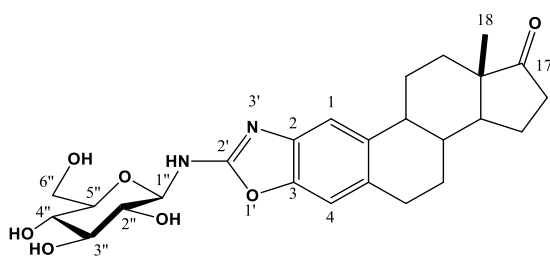
1.58 – 1.39 (traslape de señales, 6H, H-11b, H-14, H-12b, H-7b, H-3"), 0.96 (t,  $J_{4'',3''} = 7.2$  Hz, 3H, H-4"), 0.92 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 221.3 (C-17), 162.2 (C-2'), 146.3 (C-3), 141.4 (C-4), 135.3 (C-5), 125.3 (C-10), 117.7 (C-1), 106.0 (C-2), 50.7 (C-14), 48.1 (C-13), 44.6 (C-9), 43.0 (C-1"), 38.4 (C-8), 36.1 (C-16), 32.1 (C-2"), 31.8 (C-12), 26.5 (C-11), 26.2 (C-7), 24.8 (C-6), 21.8 (C-15"), 20.0 (C-3"), 14.0 (C-18), 13.9 (C-4").

### Procedimiento general para la desacetilación Zemplén (13a–h)

A una disolución de los glicoconjugados peracetilados (**12a–h**, 1.0 eq.) en MeOH anhidro a temperatura ambiente, se agregó NaOMe (0.2 eq.). El progreso de la reacción se monitoreo por CCF y después de 1 – 2 h la desacetilación se completó. Posteriormente, se agregó en porciones resina de intercambio iónico ácida (Amberlita IR-120) hasta lograr un pH 6, finalmente la resina se filtró con ayuda de un embudo Büchner y el filtrado se concentró al vacío. El crudo resultante se purificó por CC en gel de sílice y un sistema eluyente 9:1 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) para dar los productos finales:

### 2'-( $\beta$ -D-Glucopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (**13a**).



El compuesto **13a** fue preparado a partir del glicoconjugado **12a** según el procedimiento general, para dar el producto como un sólido blanco en 98%; P.f > 188 °C (descomp.).  $[\alpha]_D^{20} + 57$  (c 0.6, piridina); IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3265 (OH), 2926 y 2876 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1732 (C=O), 1641, 1585,

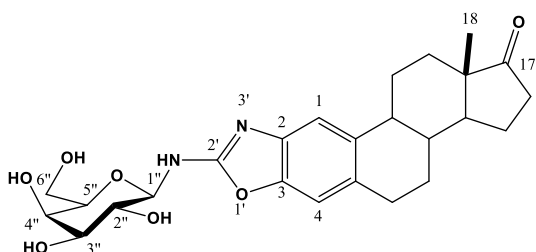
1473, 1266 (C-O), 1009. HRESI-MS m/z calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 473.2288, encontrada: 473.2293.

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 10.51 (d,  $J_{\text{NH},1''} = 9.2$  Hz, 1H, NH), 7.57 (s, 1H, H-1), 7.07 (s, 1H, H-4), 6.04 (t,  $J_{1'',2''} = J_{1'',\text{NH}} = 8.9$  Hz, 1H, H-1"), 5.61 (a, OH), 4.57 (dd,  $J_{6a'',6b''} = 12.0$  Hz,  $J_{6a'',5''} = 2.3$  Hz, 1H, H-6a"), 4.47 – 4.41 (traslape de señales, 2H, H-6b", H-3"), 4.41 – 4.35 (traslape de señales, 2H, H-4", H-2"), 4.21 (ddd,  $J_{5'',4''} = 9.5$  Hz,  $J_{5'',6b''} = 5.1$  Hz,  $J_{5'',6a''} = 2.6$  Hz, 1H, H-5"), 2.95 – 2.80 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.42 (dd,  $J_{16a,16b} = 18.9$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H-16a), 2.36 – 2.28 (m, 1H, H-11a), 2.21 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11a} = 11.0$  Hz,  $J_{9,11b} = 4.3$  Hz, 1H, H-9), 2.08 (dt,  $J_{16b,16a} = 19.0$  Hz,  $J_{16b,15a} = J_{16b,15b} = 9.0$  Hz, 1H, H-16b), 1.97 – 1.91 (m, 1H, H-12a), 1.86 – 1.76 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.50 – 1.35 (traslape de señales, 4H, H-8, H-11b, H-12b, H-15b), 1.34 – 1.23 (traslape de señales, 2H, H-7b, H-14), 0.79 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 219.6 (C-17), 163.3 (C-2'), 147.8 (Ar-C), 142.4 (Ar-C), 135.6 (traslape de señales, piridina, C-10), 129.6 (C-5), 113.7 (C-1), 108.9

(C-4), 86.0 (C-1"), 80.3 (C-5"), 79.7 (C-3"), 74.8 (C-2"), 71.6 (C-4"), 62.6 (C-6"), 50.5 (C-14), 48.0 (C-13), 44.8 (C-9), 38.4 (C-8), 35.9 (C-16), 32.2 (C-12), 30.0 (C-6), 26.9 (C-7), 26.5 (C-11), 21.7 (C-15), 13.8 (C-18).

**2'-(β-D-Galactopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (13b).**



El compuesto **13b** fue preparado a partir del glicoconjugado **12b** según el procedimiento general, para dar el producto como un sólido blanco en 80%;  $[\alpha]_D^{20} + 44$  (c 0.49, piridina). La evaporación lenta a temperatura ambiente de una fracción en un sistema de disolventes

MeOH/DCM/acetona, generó cristales adecuados para su análisis por DRX, I.f. 228 – 231 °C. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3282 (OH), 2925 y 2864 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1739 (C=O), 1641, 1587, 1466, 1268 (C-O), 1078. HRESI-MS m/z calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 473.2282, encontrada: 473.2273.

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 10.58 (d,  $J_{\text{NH},1''} = 8.5$  Hz, 1H, NH), 7.56 (s, 1H, H-1), 7.05 (s, 1H, H-4), 5.97 (t,  $J_{1'',2''} = J_{1'',\text{NH}} = 8.4$  Hz, 1H, H-1''), 5.83 (a, OH), 4.80 (dd,  $J_{2'',3''} = 9.5$  Hz,  $J_{2'',1''} = 8.4$  Hz, 1H, H-2''), 4.68 (d,  $J_{4'',3''} = 3.8$  Hz, 1H, H-4''), 4.54 – 4.43 (m, 2H, H-6a'', H-6b''), 4.39 – 4.29 (traslape de señales, 2H, H-3'', H-5''), 2.94 – 2.80 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.42 (dd,  $J_{16a,16b} = 18.9$ ,  $J_{16a,15} = 8.7$  Hz, 1H, H-16a), 2.35 – 2.28 (m, 1H, H-11a), 2.25 – 2.17 (m, 1H, H-9), 2.13 – 2.03 (m, 1H, H-16b), 1.97 – 1.91 (m, 1H, H-12a), 1.86 – 1.76 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.52 – 1.37 (traslape de señales, 4H, H-8, H-11b, H-12b, H-15b), 1.36 – 1.23 (traslape de señales, 2H, H-7b, H-14), 0.79 (s, 3H, H-18).

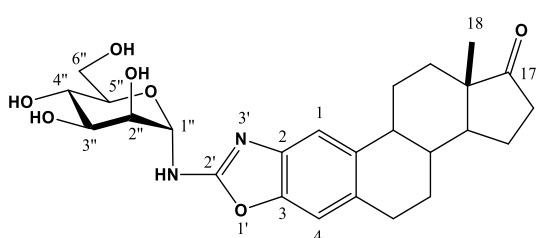
RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 219.3 (C-17), 163.2 (C-2'), 147.5 (Ar-C), 142.2 (Ar-C), 135.3 (traslape de señales, piridina, C-10), 129.3 (C-5), 113.3 (C-1), 108.6 (C-4), 86.3 (C-1''), 78.3 (C-5''), 76.1 (C-3''), 71.8 (C-2''), 70.3 (C-4''), 62.4 (C-6''), 50.2 (C-14), 47.7 (C-13), 44.5 (C-9), 38.2 (C-8), 35.7 (C-16), 31.9 (C-12), 29.7 (C-6), 26.6 (C-7), 26.2 (C-11), 21.5 (C-15), 13.5 (C-18).

Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura:

Formula empírica	$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7, 0.5\text{H}_2\text{O}$
Peso molecular	481.53
Temperatura	295(2) K
Longitud de onda	0.56083 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	$\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$

Dimensiones de la celda unitaria	$a = 9.2949(9) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 11.0797(8) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 44.708(4) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$4604.3(7) \text{ \AA}^3$	
Z	8	
Densidad (calculada)	$1.389 \text{ g/cm}^3$	
Coefficiente de Absorción	$0.064 \text{ mm}^{-1}$	
Tamaño de cristal	$0.266 \times 0.154 \times 0.063 \text{ mm}^3$	
Factor-R (%)	6.54	

### 2'-( $\alpha$ -D-Manopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (13c).



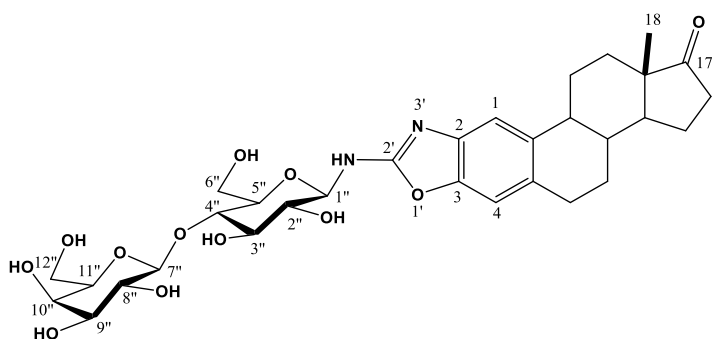
El compuesto **13c** fue preparado a partir del glicoconjugado **12c** según el procedimiento general, para dar el producto como un sólido blanco en 85%;  $[\alpha]_D^{20} + 133$  (c 0.59, piridina); P.f > 209 °C (descompone). IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3259 (OH), 2931 y 2876 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}$ -

H), 1730 (C=O), 1633, 1579, 1467, 1264 (C-O), 1051. HRESI-MS m/z calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 473.2282, encontrada: 473.2272.

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 10.27 (d,  $J_{\text{NH},1''} = 8.1$  Hz, 1H, NH), 7.56 (s, 1H, H-1), 7.03 (s, 1H, H-4), 6.60 (dd,  $J_{1'',\text{NH}} = 8.0$  Hz,  $J_{1'',2''} = 2.0$  Hz, 1H, H-1''), 5.12 (a, OH), 4.91 (dd,  $J_{3'',4''} = 8.4$  Hz,  $J_{3'',2''} = 3.2$  Hz, 1H, H-3''), 4.90 – 4.86 (m, 1H, H-2''), 4.82 (t,  $J_{4'',3''} = J_{4'',5''} = 8.5$  Hz, 1H, H-4''), 4.66 – 4.60 (m, 1H, H-5''), 4.58 – 4.50 (m, 2H, H-6a'', H-6b''), 2.96 – 2.79 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.42 (dd,  $J_{16a,16b} = 18.9$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H-16a), 2.35 – 2.27 (m, 1H, H-11a), 2.20 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11\beta} = 11.1$  Hz,  $J_{9,11\alpha} = 4.6$  Hz, 1H, H-9), 2.08 (dt,  $J_{16b,16a} = 19.0$  Hz,  $J_{16b,15a} = J_{16b,15b} = 9.1$  Hz, 1H, H-16b), 1.94 (m, 1H, H-12a), 1.87 – 1.76 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.51 – 1.38 (traslape de señales, 4H, H-8, H-11b, H-12b, H-15b), 1.34 – 1.24 (traslape de señales, 2H, H-7b, H-14), 0.80 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 219.6 (C-17), 162.5 (C-2'), 147.7 (Ar-C), 142.1 (Ar-C), 136.0 (C-10), 129.8 (C-5), 113.8 (C-1), 109.0 (C-4), 83.8 (C-1''), 77.0 (C-5''), 73.0 (C-3''), 72.2 (C-2''), 69.4 (C-4''), 62.9 (C-6''), 50.5 (C-14), 48.0 (C-13), 44.7 (C-9), 38.4 (C-8), 35.9 (C-16), 32.1 (C-12), 29.9 (C-6), 26.8 (C-7), 26.5 (C-11), 21.7 (C-15), 13.8 (C-18).

## 2'-( $\beta$ -D-Lactopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (13d).



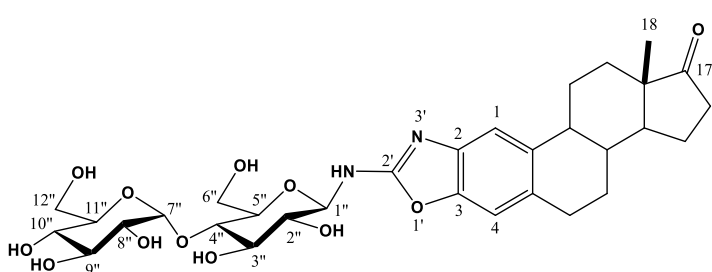
El compuesto **13d** fue preparado a partir del glicoconjugado **12d** según el procedimiento general, para dar el producto como una espuma blanca en 94%;  $[\alpha]_D^{20} + 31$  (c 0.76, piridina). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3288 (OH), 2929 y 2863 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1715 (C=O),

1644, 1581, 1383, 1029 (C-O). HRESI-MS  $m/z$  calcd. para  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_{12}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 635.2811, encontrada: 635.2794.

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 10.59 (d,  $J_{\text{NH},1''} = 9.0$  Hz, 1H, NH), 7.55 (s, 1H, H-1), 7.06 (s, 1H, H-4), 5.97 (t,  $J_{1'',\text{NH}} = J_{1'',2''} = 8.9$  Hz, 1H, H-1''), 5.16 (d,  $J_{7'',8''} = 7.8$  Hz, 1H, H-7''), 5.08 (a, OH), 4.63 – 4.55 (traslape de señales, 2H, H-8'', H-12a''), 4.55 – 4.48 (traslape de señales, 3H, OCH, H-6a'', H-6b''), 4.47 – 4.41 (traslape de señales, 3H, OCHx2, H-12b''), 4.38 (m, 1H, H-2''), 4.19 (traslape de señales, 2H, OCHx2), 4.21 – 4.16 (m, 1H, OCH), 2.94 – 2.79 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.42 (dd,  $J_{16a,16b} = 18.9$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H-16a), 2.35- 2.27 (m, 1H, H-11a), 2.20 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11} = 10.6$  Hz,  $J_{9,11} = 4.3$  Hz, 1H, H-9), 2.08 (dt,  $J_{16b,16a} = 19.0$  Hz,  $J_{16b,15a} = J_{16b,15b} = 9.0$  Hz, 1H, H-16b), 1.96 – 1.91 (m, 1H, H-12a), 1.85 – 1.76 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.49 – 1.36 (traslape de señales, 4H, H-8, H-12b, H-11b, H-15b), 1.34 – 1.21 (traslape de señales, 2H, H-7b, H-14), 0.79 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 220.0 (C-17), 163.5 (C-2'), 148.0 (Ar-C), 142.5 (Ar-C), 135.9 (traslape de señales, piridina, C-10), 130.0 (C-5), 113.9 (C-1), 109.2 (C-4), 106.2 (C-7''), 85.9 (C-1''), 82.3 (OCH), 78.4 (OCH), 78.0 (OCH), 77.6 (OCH), 75.5 (OCH), 74.4 (C-2''), 72.8 (C-8''), 70.3 (OCH'), 62.3 (C-12'' o C-6''), 62.1 (C-12'' o C-6''), 50.7 (C-14), 48.2 (C-13), 45.0 (C-9), 38.6 (C-8), 36.2 (C-16), 32.4 (C-12), 30.2 (C-6), 27.1 (C-7), 26.7 (C-11), 22.0 (C-15), 14.0 (C-18).

## 2'-( $\beta$ -D-Maltopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (13e).



El compuesto **13e** fue preparado a partir del glicoconjugado **12e** según el procedimiento general, para dar el producto como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo;  $[\alpha]_D^{20} + 73$  (c 0.62,

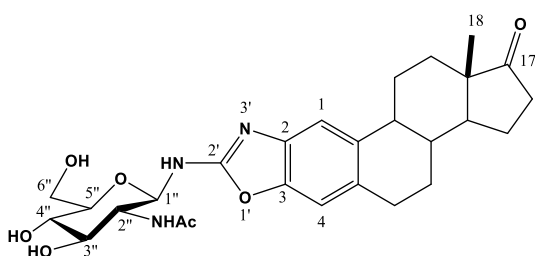
piridina); P.f > 197 °C (descompone). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3309 (OH), 2925 y 2871 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ).

H), 1730 (C=O), 1642, 1585, 1471, 1074 y 1031 (C-O). HRESI-MS m/z calcd. para  $C_{31}H_{43}N_2O_{12}$  [M+H]<sup>+</sup>: 635.2811, encontrada: 635.2798.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 10.51 (d,  $J_{NH,1''} = 9.1$  Hz, 1H, NH), 7.55 (s, 1H, H-1), 7.06 (s, 1H, H-4), 6.02 (d,  $J_{7'',8''} = 3.3$  Hz, 1H, H-7''), 5.93 (t,  $J_{1'',NH} = J_{1'',2''} = 8.9$  Hz, 1H, H-1''), 5.24 (a, OH), 4.72 – 4.55 (traslape de señales, 3H, H-9'', H-11'', H-12a''), 4.55 – 4.43 (traslape de señales, 4H, H-3'', H-4'', H-6a'', H-6b''), 4.42 – 4.31 (traslape de señales, 2H, H-12b'', H-2''), 4.17 – 4.29 (traslape de señales, 2H, H-8'', H-10''), 4.09 – 3.99 (m, 1H, H-5''), 2.95 – 2.79 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.42 (dd,  $J_{16a,16b} = 18.9$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.9$  Hz, 1H, H-16a), 2.35 – 2.26 (m, 1H, H-11a), 2.24 – 2.17 (m, 1H, H-9), 2.08 (dt,  $J_{16b,16a} = 18.9$  Hz,  $J_{16b,15a} = J_{16b,15b} = 9.0$  Hz, 1H, H-16b), 2.0 – 1.90 (m, 1H, H-12a), 1.88 – 1.74 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.46 – 1.26 (traslape de señales, 6H, H-8, H-12b, H-11b, H-15b, H-7b, H-14), 0.79 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 219.9 (C-17), 163.5 (C-2'), 148.1 (Ar-C), 142.6 (Ar-C), 136.2 (C-10), 130.0 (C-5), 114.0 (C-1), 109.2 (C-4), 103.4 (C-7''), 86.2 (C-1''), 81.3 (C-4''), 79.4 (C-3''), 78.7 (C-5''), 75.8 (C-9''), 75.7 (C-11''), 74.8 (C-8''), 74.6 (C-2''), 72.2 (C-10''), 63.0 (C-12''), 62.1 (C-6''), 50.8 (C-14), 48.3 (C-13), 45.0 (C-9), 38.7 (C-8), 36.2 (C-16), 32.5 (C-12), 30.2 (C-6), 27.2 (C-7), 26.78 (C-11), 22.04 (C-15), 14.1 (C-18).

### 2'-(2''-Acetamido-2''-desoxi-β-D-glucopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (13f).



El compuesto **13f** fue preparado a partir del glicoconjugado **12f** según el procedimiento general, para dar el producto como un sólido beige en 75%.  $[\alpha]_D^{20} + 87$  (c 0.52, piridina). IR ( $\bar{\nu}_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3244 (OH), 2921 y 2878 ( $C_{sp^3}$ -H), 1732 (C=O), 1641, 1586, 1288, 1074 (C-O). HRESI-MS m/z calcd.

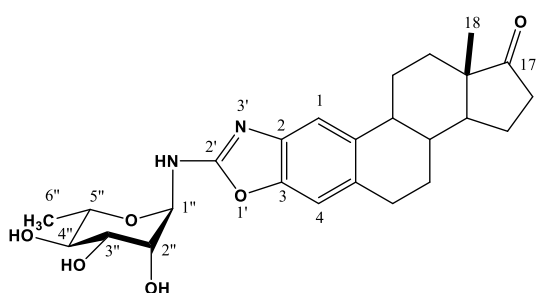
para  $C_{27}H_{36}N_3O_7$  [M+H]<sup>+</sup>: 514.2548, encontrada: 514.2536.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 10.04 (d,  $J_{NH,1''} = 8.9$  Hz, 1H, NH), 9.45 (d,  $J_{NHAc,2''} = 8.6$  Hz, 1H, NHAc), 7.55 (s, 1H, H-1), 7.07 (s, 1H, H-4), 5.98 (t,  $J_{1'',NH} = J_{1'',2''} = 9.2$  Hz, 1H, H-1''), 5.12 (a, OH), 4.91 (q,  $J_{2'',1''} = J_{2'',3''} = J_{2'',NH} = 9.2$  Hz, 1H, H-2''), 4.55 (dd,  $J_{6a'',6b''} = 12.0$  Hz,  $J_{6a'',5''} = 2.2$  Hz, 1H, H-6a''), 4.44 – 4.33 (traslape de señales, 2H, H-3'', H-6b''), 4.29 (t,  $J_{4'',3''} = J_{4'',5''} = 9.1$  Hz, 1H, H-4''), 4.13 (ddd,  $J_{5'',4''} = 9.4$  Hz,  $J_{5'',6b''} = 5.1$  Hz,  $J_{5'',6a''} = 2.3$  Hz, 1H, H-5''), 2.97 – 2.76 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.42 (dd,  $J_{16a,16b} = 18.9$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H-16a), 2.35 – 2.27 (m, 1H, H-11a), 2.25 – 2.17 (m, 1H, H-9), 2.08 (dt,  $J_{16b,16a} = 18.9$  Hz,  $J_{16b,15a} = J_{16b,15b} = 9.0$  Hz, 1H, H-16b), 2.05 (s, 3H, NHCOMe), 1.96 – 1.91 (m, 1H, H-12a), 1.86 – 1.78 (traslape de señales,

2H, H-7a, H-15a), 1.49 – 1.37 (traslape de señales, 4H, H-8, H-11b, H-12b, H-15b), 1.31 – 1.24 (traslape de señales, 2H, H-7b, H-14), 0.79 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 219.6 (C-17), 172.0 (NHCOMe), 162.9 (C-2'), 147.7 (Ar-C), 142.2 (Ar-C), 136.0 (C-10), 129.9 (C-5), 113.7 (C-1), 109.0 (C-4), 85.3 (C-1"), 80.3 (C-5"), 77.0 (C-3"), 72.2 (C-4"), 62.5 (C-6"), 56.6 (C-2"), 50.5 (C-14), 48.0 (C-13), 44.8 (C-9), 38.4 (C-8), 35.9 (C-16), 32.1 (C-12), 29.9 (C-6), 26.8 (C-7), 26.5 (C-11), 23.3 (NHCOMe), 21.7 (C-15), 13.8 (C-18).

### 2'-(α-L-Ramnopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (13g).



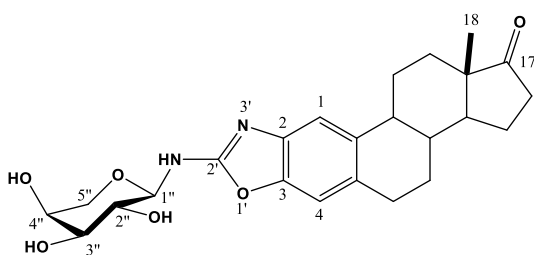
El compuesto **13g** fue preparado a partir del glicoconjugado **12g** según el procedimiento general, para dar el producto como un sólido blanco en 64%;  $[\alpha]_D^{20} + 173$  (c 0.59, piridina). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3248 (OH), 2934 (C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H), 1717 (C=O), 1642, 1579, 1467, 1266, 1053 (C-O). HREI-MS m/z calcd. para

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup>: 456.2260, encontrada: 456.2273.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 9.73 (d,  $J_{NH,1''} = 9.7$  Hz, 1H, NH), 7.59 (traslape de señales, piridina, H-1) 7.14 (s, 1H, H-4), 5.98 (dd,  $J_{1'',NH} = 9.7$  Hz,  $J_{1'',2''} = 1.0$  Hz, 1H, H-1"), 5.04 (a, 3H, OH), 4.63 – 4.59 (m, 1H, H-2"), 4.30 – 4.19 (traslape de señales, 2H, H-4", H-3"), 3.93 (dq,  $J_{5'',4''} = 10.1$  Hz,  $J_{5'',6''} = 6.3$  Hz, 1H, H-5"), 2.96 – 2.81 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.42 (dd,  $J_{16a'',16b''} = 18.9$  Hz,  $J_{16a'',15''} = 8.7$  Hz, 1H, H-16a), 2.35 – 2.27 (m, 1H, H-11a), 2.20 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11\beta} = 10.6$  Hz,  $J_{9,11\alpha} = 4.6$  Hz, 1H, H-9), 2.14 – 2.04 (m, 1H, H-16b), 1.98 – 1.90 (m, 1H, H-12a), 1.87 – 1.76 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.59 (d,  $J_{6'',5''} = 6.3$  Hz, 3H, H-6"), 1.51 – 1.37 (traslape de señales, 4H, H-8, H-11b, H-12b, H-15b), 1.34 – 1.23 (traslape de señales, 2H, H-7b, H-14), 0.80 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 219.6 (C-17), 162.8 (C-2'), 147.9 (Ar-C), 142.4 (Ar-C), 136.0 (C-10), 129.8 (C-5), 113.7 (C-1), 109.0 (C-4), 83.2 (C-1"), 76.0 (C-3"), 75.1 (C-5"), 73.5 (C-4"), 72.5 (C-2"), 50.5 (C-14), 48.0 (C-13), 44.7 (C-9), 38.4 (C-8), 35.9 (C-16), 32.1 (C-12), 29.9 (C-6), 26.8 (C-7), 26.5 (C-11), 21.7 (C-15), 18.7 (C-6"), 13.8 (C-18).

## 2'-( $\alpha$ -L-Arabinopiranosilamino)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (13h).

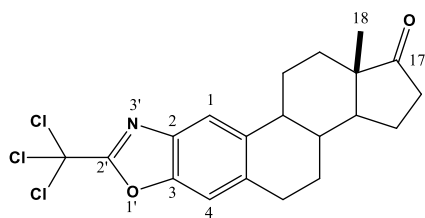


El compuesto **13h** fue preparado a partir del glicoconjugado **12h** según el procedimiento general, para dar el producto como un sólido beige en 71%. HRESI-MS  $m/z$  calcd. para  $C_{24}H_{31}N_2O_6$   $[M+H]^+$ : 443.2182, encontrada: 443.2190.

RMN- $^1H$  (500 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 10.37 (d,  $J_{NH,1''} = 8.3$  Hz, 1H, NH), 7.59 (traslape de señales, piridina, H-1), 7.07 (s, 1H, H-4), 5.86 (t,  $J_{1'',2''} = J_{1'',NH} = 8.2$  Hz, 1H, H-1''), 5.57 (a, OH), 4.76 (t,  $J_{2'',1''} = J_{2'',3''} = 8.4$  Hz, 1H, H-2''), 4.44 – 4.41 (m, 1H, H-4''), 4.39 (dd,  $J_{5eq'',5ax''} = 11.9$  Hz,  $J_{5eq'',4''} = 3.3$  Hz, 1H, H-5<sub>eq''</sub>), 4.35 (dd,  $J_{3'',2''} = 8.4$  Hz,  $J_{3'',4''} = 3.4$  Hz, 1H, H-3''), 4.01 (d,  $J_{5ax'',5eq''} = 11.7$  Hz, 1H, H-5<sub>ax''</sub>), 2.93 – 2.80 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.42 (dd,  $J_{16a,16b} = 18.9$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.7$  Hz, 1H, H-16a), 2.36 – 2.29 (m, 1H, H-11a), 2.24 – 2.18 (m, 1H, H-9), 2.12 – 2.03 (m, 1H, H-16b), 1.96 – 2.91 (m, 1H, H-12a), 1.87 – 1.76 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.50 – 1.39 (traslape de señales, 4H, H-8, H-12b, H-11b, H-15b), 1.36 – 1.23 (traslape de señales, 2H, H-7b, H-14), 0.79 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}C$  (125.7 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 219.6 (C-17), 163.2 (C-2'), 147.8 (Ar-C), 142.5 (Ar-C), 135.6 (traslape de señales, piridina, C-10), 129.6 (C-5), 113.6 (C-1), 108.9 (C-4), 86.4 (C-1''), 75.6 (C-3''), 71.9 (C-2''), 69.7 (C-4''), 68.5 (C-5''), 50.5 (C-14), 48.0 (C-13), 44.8 (C-9), 38.4 (C-8), 35.9 (C-16), 32.2 (C-12), 30.0 (C-6), 26.9 (C-7), 26.5 (C-11), 21.7 (C-15), 13.8 (C-18).

## 2'-(Triclorometil)estra-1,3,5(10)-trieno[2,3-d]oxazol-17-ona (14).



A una disolución de 2-aminoestraona (**4**, 0.18 mmol, 1.0 eq.) en 3 mL de MeOH anhidro a temperatura ambiente, se agregó tricloroacetronitrilo (0.19 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agitó a 40 °C por 26 h. Después de eso, el disolvente fue removido bajo presión reducida en el rotavapor y el residuo

se purificó por CC en gel de sílice y un sistema eluyente hexano/AcOEt (95:5), para generar el benzoxazol **14** como una espuma beige en 53%. IR ( $\bar{\nu}_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 2931 y 2867 ( $C_{sp^3-H}$ ), 1736 (C=O), 1553, 1458, 1273, 831, 783 (C-Cl), 774 (C-Cl). HRESI-MS  $m/z$  calcd. para  $C_{20}H_{20}^{35}Cl_3NO_2$   $[M]^+$ : 411.0560, encontrada: 411.0552.

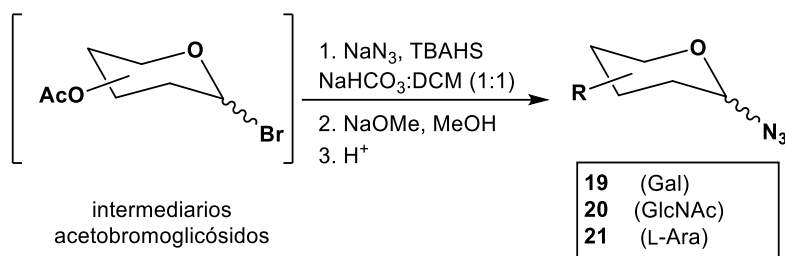
RMN- $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.76 (s, 1H, H-1), 7.34 (s, 1H, H-4), 3.11 – 3.05 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.52 (dd,  $J_{16\beta,16\alpha} = 18.9$  Hz,  $J_{16\beta,15\beta} = 8.5$  Hz, 1H, H-16 $\beta$ ), 2.48 – 2.42 (m, 1H, H-11a), 2.39 (dd,  $J_{9,8} = J_{9,11\beta} = 10.6$  Hz,  $J_{9,11\alpha} = 4.8$  Hz, 1H, H-9), 2.17

(dt,  $J_{16\alpha,16\beta} = 18.9$  Hz,  $J_{16\alpha,15\alpha} = J_{16\alpha,15\beta} = 8.8$  Hz, 1H, H-16 $\alpha$ ), 2.11 – 2.04 (traslape de señales, 2H, H-15a, H-7a), 2.04 – 1.99 (m, 1H, H-12a), 1.70 – 1.50 (traslape de señales, 6H, H-15b, H-11b, H-8, H-14, H-7b, H-12b), 0.92 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 220.5 (C-17), 159.8 (C-2'), 150.2 (Ar-C), 138.7 (C-10), 138.4 (Ar-C), 137.7 (C-5), 118.0 (C-1), 110.7 (C-4), 86.3 ( $\text{CCl}_3$ ), 50.7 (C-14), 48.0 (C-13), 44.4 (C-9), 38.0 (C-8), 36.0 (C-16), 31.6 (C-12), 30.2 (C-6), 26.4 (C-7), 26.1 (C-11), 21.8 (C-15), 13.9 (C-18).

### Síntesis de glicosil azidas (19 – 21)

Los azidoglicósidos **19** – **21** se sintetizaron a partir de los bromoacetatos intermediarios obtenidos anteriormente. El procedimiento se realizó según la bibliografía.<sup>77</sup>



A una disolución de los bromoglicósidos (4.86 mmol, 1 eq.) en 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se agregó  $\text{NaN}_3$  (4.5 g, 69.1 mmol, 5 eq.), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (4.7 g, 13.8 mmol, 1 eq.) y 20 mL de disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 3 h y posteriormente se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se evaporó a presión reducida. Los productos se purificaron por CC sobre gel de sílice con sistemas eluyentes hex/AcOEt. Los azidoglicósidos protegidos derivados de galactosa y glucosamina se analizaron por IR y las bandas características se muestran a continuación; IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) configuración *galacto*: 2116 ( $\text{N}_3$ ), 1745 (C=O), 1366, 1210 (C-O), 1033 (C-O). Configuración *glucosamino*: 3272 (N-H), 2120 ( $\text{N}_3$ ), 1745 (C=O), 1206 (C-O), 1029 (C-O); Configuración *arabino*: 3480 (N-H), 2967 y 2940 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2857, 2117 ( $\text{N}_3$ ), 1741 (C=O), 1370, 1214 (C-O), 1059 y 1016 (C-O).

Los azidoglicósidos peracetilados se obtuvieron como espumas color beige que inmediatamente se colocaron en un matraz (1 eq.) y se disolvieron en 5 mL de MeOH anhidro, a continuación, se adicionó NaOMe (0.2 eq.) por pequeñas porciones. Después de 1.5 h, se adicionó amberlita ácida IR-120. Se dejó agitar por un intervalo de 30 min y finalmente se filtró sobre un embudo Büchner. El filtrado se

llevó al rotavapor y el sólido obtenido se utilizó sin purificación adicional. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):

**19**, configuración *galacto*: 3461, 3320 y 3191 (O-H), 2940 y 2891 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2126 ( $\text{N}_3$ ), 1071, 1051 y 1014 (C-O), 774, 704.

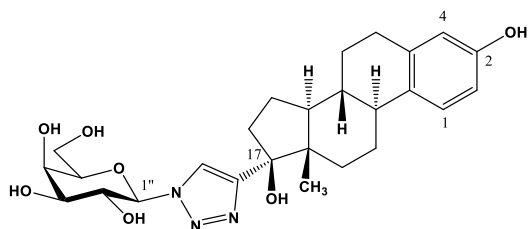
**20**, configuración *glucosamino*: 3260 (O-H), 2853 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2110 ( $\text{N}_3$ ), 1655 (C=O), 1542, 1241 (C-O), 1058 (C-O), 1032 (C-O), 957.

**21**, configuración *arabino*: 3255 (O-H), 2925, 2888 y 2854 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2115 ( $\text{N}_3$ ), 1350, 1243 (C-O), 1066 (C-O), 1009, 774.

### Método general para la síntesis de triazoles basados en estradiol

A una disolución de etinilestradiol (**22**, 1.05 equiv.) y la correspondiente glicosilazida (**19** – **21**, 1.0 eq.) en *tert*-butanol/ $\text{H}_2\text{O}$  (1.0:0.7 mL), se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.2 eq.) y ascorbato de sodio (0.4 eq.). La mezcla de reacción fue calentada a 30 °C y el progreso de la reacción se monitoreó por CCF. Tras finalizada la reacción, la mezcla resultante fue diluida con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se evaporó a presión reducida para dar un residuo que, fue purificado por CC en gel de sílice y un sistema eluyente (DCM/MeOH) para dar los productos puros **23** – **25** con un intervalo de rendimientos de 77 – 89%:

### 17 $\alpha$ -[1'-( $\beta$ -D-Galactopiranosil)-1'-H-1',2',3'-triazol-4'-il]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol (**23**).

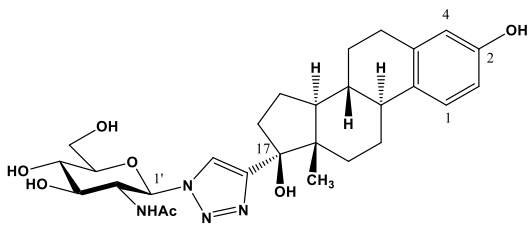


El triazol **23** fue preparado a partir de azida de  $\beta$ -D-galactopiranosilo de acuerdo con el procedimiento general para dar un sólido blanco en 80%;  $[\alpha]_D^{20} - 2.4$  (c 1.45, piridina). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3339 (OH), 2916 y 2886 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1230, 1079 y 1051 (C-O).

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 11.12 (a, 1H, OH), 8.65 (s, 1H, H-5'), 7.16 (d,  $J_{1,2} = 8.5$  Hz, 1H, H-1), 7.06 (dd,  $J_{2,1} = 8.4$  Hz,  $J_{2,4} = 2.4$  Hz, 1H, H-2), 6.98 (d,  $J_{4,2} = 2.3$  Hz, 1H, H-4), 6.79 (a, 1H, OH), 6.33 (d,  $J_{1',2'} = 9.2$  Hz, 1H, H-1''), 5.27 (t,  $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 9.2$  Hz, 1H, H-2''), 4.70 (d,  $J_{4',3'} = 2.8$  Hz, 1H, H-4''), 4.55 – 4.32 (traslape de señales, 4H, H-6a'', H-6b'', H-5'', H-3''), 2.94 – 2.68 (traslape de señales, 3H, H-6a, H-6b, H-16a), 2.40 (td,  $J_{16b,16a} = J_{16b,15} = 12.4$  Hz,  $J_{16b,15} = 3.1$  Hz, 1H, H-16b), 2.18 (td,  $J_{14,15} = J_{14,8} = 11.3$  Hz,  $J_{14,15} = 7.5$  Hz, 1H, H-14), 2.14 – 2.05 (m, 1H, H-15a), 2.02 – 1.92 (m, 1H, H-11a), 1.91 – 1.83 (m, 1H, H-7a), 1.82 – 1.78 (m, 1H, H-9), 1.78 – 1.72 (m, 1H, H-12a), 1.64 – 1.54 (m, 1H, H-15b), 1.54- 1.47 (m, 1H, H-8), 1.47 – 1.37 (m, 1H, H-11b), 1.30 (s, 3H, H-18), 1.28 – 1.18 (m, 1H, H-7b), 1.08 (td,  $J_{12b,12a} = J_{12b,11} = 12.7$ ,  $J_{12b,11} = 3.6$  Hz, 1H, H-12b).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 156.9 (C-3), 156.4 (C-4'), 138.6 (C-5), 131.9 (C-10), 127.2 (C-1), 122.3 (C-5'), 116.6 (C-4), 114.1 (C-2), 90.5 (C-1''), 82.7 (C-17), 80.7 (C-5''), 76.3 (C-3''), 71.8 (C-2''), 70.6 (C-4''), 62.6 (C-6''), 48.9 (C-14), 48.1 (C-13), 44.0 (C-9), 40.4 (C-8), 39.1 (C-16), 33.9 (C-12), 30.5 (C-6), 28.2 (C-7), 27.2 (C-11), 24.8 (C-15), 15.4 (C-18).

**17α-[1'-(2''-Acetamido-2''-deoxy-β-D-glucopiranosil)-1'H-1',2',3'-triazol-4'-il]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol (24).**



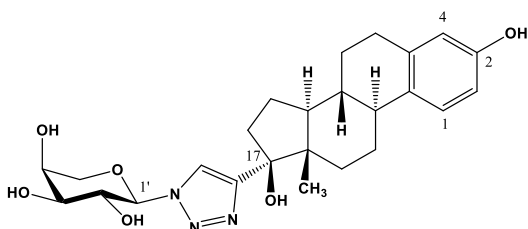
El triazol **24** fue preparado a partir de azida de 2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosilo de acuerdo con el procedimiento general para dar un sólido blanco en 89%.;  $[\alpha]_D^{20} +15.6$  (c 0.93, piridina). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3285 (OH), 2929

(C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1655 (C=O), 1234, 1100 y 1036 (C-O).

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 11.11 (a, 1H, OH), 9.33 (d,  $J_{NH,2'} = 9.4$  Hz, 1H, NH), 8.74 (s, 1H, H-5'), 7.23 (d,  $J_{1,2} = 8.8$  Hz, 1H, H-1), 7.04 (dd,  $J_{2,1} = 8.6$  Hz,  $J_{2,4} = 2.2$  Hz, 1H, H-2), 6.98 (d,  $J_{4,2} = 2.1$  Hz, 1H, H-4), 6.53 (d,  $J_{1',2'} = 10.1$  Hz, 1H, H-1''), 5.29 (q,  $J_{2',1'} = J_{2',3'} = J_{2',NH} = 9.9$  Hz, 1H, H-2''), 4.57 – 4.44 (traslape de señales, 2H, H-6a'', H-3''), 4.36 – 4.26 (traslape de señales, 2H, H-4'', H-6b''), 4.25 – 4.15 (m, 1H, H-5''), 3.08 – 2.96 (m, 1H, H-16a), 2.93 – 2.81 (m, 1H, H-6a), 2.80 – 2.68 (m, 1H, H-6b), 2.53 – 2.42 (m, 1H, H-16b), 2.40 – 2.30 (m, 1H, H-11a), 2.27 – 2.14 (traslape de señales, 2H, H-14, H-15a), 2.11 – 2.02 (traslape de señales, 2H, H-12a, H-9), 1.94 – 1.88 (traslape de señales, 4H, COCH<sub>3</sub>, H-7a), 1.69 – 1.51 (traslape de señales, 3H, H-15b, H-8, H-11b), 1.34 (s, 3H, H-18), 1.33 – 1.25 (m, 1H, H-7b), 1.19 (td,  $J_{12b,12a} = J_{12b,11} = 12.7$ ,  $J_{12b,11} = 3.7$  Hz, 1H, H-12b).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 170.8 (C=O), 156.9 (C-3), 156.2 (C-4'), 138.6 (C-5), 131.9 (C-10), 127.2 (C-1), 122.2 (C-5'), 116.6 (C-4), 114.1 (C-2), 88.3 (C-1''), 82.7 (C-17), 82.4 (C-5''), 76.8 (C-3''), 72.2 (C-4''), 62.7 (C-6''), 56.2 (C-2''), 49.1 (C-14), 48.4 (C-13), 44.4 (C-9), 40.5 (C-8), 38.8 (C-16), 34.1 (C-12), 30.5 (C-6), 28.3 (C-7), 27.5 (C-11), 24.8 (C-15), 23.4 (COCH<sub>3</sub>), 15.3 (C-18).

**17α-[1'-(α-L-Arabinopiranosil)-1'H-1',2',3'-triazol-4'-il]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol (25).**



El triazol **25** fue preparado a partir de azida de α-L-arabinopiranosilo de acuerdo con el procedimiento general para dar un sólido blanco en 77%. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3221

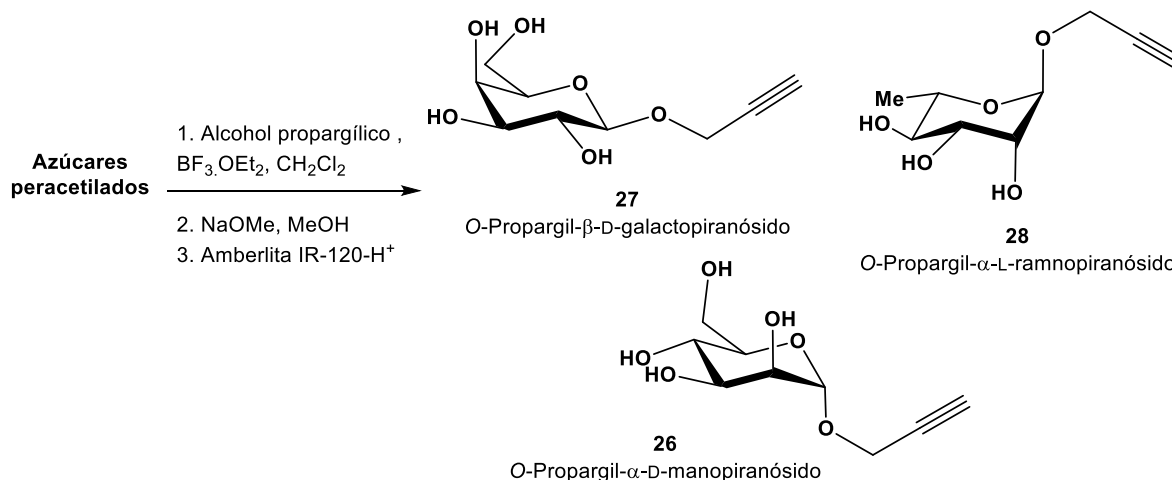
(OH), 2929 y 2871 ( $C_{sp^3}$ -H), 1236, 1095, 1059 y 1017 (C-O).

RMN- $^1H$  (500 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 11.11 (a, 1H, OH), 8.62 (s, 1H, H-5'), 7.18 (d,  $J_{1,2} = 8.5$  Hz, 1H, H-1), 7.05 (dd,  $J_{2,1} = 8.4$  Hz,  $J_{2,4} = 2.5$  Hz, 1H, H-2), 6.97 (d,  $J_{4,2} = 2.5$  Hz, 1H, H-4), 6.17 (d,  $J_{1,2'} = 9.1$  Hz, 1H, H-1''), 5.22 (t,  $J_{2',1'} = J_{2',3} = 9.1$  Hz, 1H, H-2''), 4.43 – 4.40 (m, 1H, H-4'') 4.38 (dd,  $J_{5a',5b'} = 12.2$  Hz,  $J_{5a',4} = 1.9$  Hz, 1H, H-5a''), 4.32 (dd,  $J_{3,2} = 9.2$  Hz,  $J_{3,4} = 3.2$  Hz, 1H, H-3''), 4.01 (dd,  $J_{5b',5a'} = 12.3$  Hz,  $J_{5b',4} = 0.8$  Hz, 1H, H-5b''), 2.91 – 2.67 (traslape de señales, 3H, H-6a, H-16a, H-6b), 2.38 (ddd,  $J_{16b,16a} = 13.5$  Hz,  $J_{16b,15} = 12.1$  Hz,  $J_{16b,15} = 3.4$  Hz, 1H, H-16b), 2.18 – 2.09 (m, 1H, H-14), 2.09 – 1.97 (traslape de señales, 2H, H-15a, H-11a), 1.90 – 1.74 (m, 3H, H-7a, H-9, H-12a), 1.63 – 1.39 (traslape de señales, 3H, H-15b, H-8, H-11b), 1.30 (s, 3H, H-18), 1.29 – 1.20 (m, 1H, H-7b), 1.10 (td,  $J_{12b,12a} = J_{12b,11} = 12.5$  Hz,  $J_{12b,11} = 3.8$  Hz, 1H, H-12b).

RMN- $^{13}C$  (125.7 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 156.9 (C-3), 156.3 (C-4'), 138.6 (C-5), 131.9 (C-10), 127.2 (C-1), 122.3 (C-5'), 116.6 (C-4), 114.1 (C-2), 90.7 (C-1''), 82.6 (C-17), 75.7 (C-3''), 71.6 (C-2''), 70.9 (C-5''), 70.2 (C-4''), 48.9 (C-14), 48.1 (C-13), 44.0 (C-9), 40.4 (C-8), 39.0 (C-16), 34.0 (C-12), 30.5 (C-6), 28.2 (C-7), 27.3 (C-11), 24.7 (C-15), 15.4 (C-18).

### Síntesis de propargil glicósidos (26 – 28).

Los propargil glicósidos **26** – **28** se sintetizaron a partir de los azúcares peracetilados obtenidos previamente de configuraciones *galacto*-, *mano*- y *ramno*-. El procedimiento se realizó según la bibliografía.<sup>80</sup>

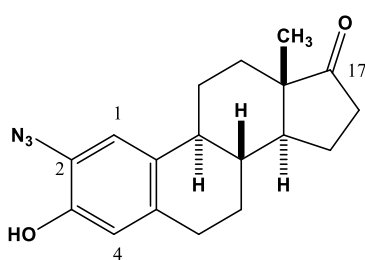


A una disolución de los azúcares acetilados (2.5 mmol, 1 eq.) en 24 mL de  $CH_2Cl_2$  anhidro, se agregó alcohol propargílico (1.5 eq.) y  $BF_3 \cdot OEt_2$  (1.5 eq.) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 24 h a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se adicionó  $K_2CO_3$  anhidro (1.5 eq.) y la mezcla se agito por 30 min adicionales. La mezcla de reacción se filtró

y el filtrado se lavó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua destilada. La fase acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para generar los propargil glicósidos peracetilados los cuales se corroboraron por espectroscopia infrarroja. Señales características de IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>); configuración *mano*: 3257 (C<sub>sp</sub>-H), 1737 (C=O), 1215 (C-O), 1055 (C-O); configuración *galacto*: 3288 (C<sub>sp</sub>-H), 1736 (C=O), 1366, 1214 (C-O), 1046 (C-O). configuración *ramno*: 3280 (C<sub>sp</sub>-H), 2923 y 2852 (C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H), 2123 (C≡C), 1737 (C=O), 1371, 1211 (C-O), 1054 (C-O).

A continuación, los propargil glicósidos acetilados se colocaron en un matraz y se disolvieron en 5 mL de MeOH anhidro, se adicionó NaOMe (0.2 eq.) por pequeñas porciones. Después de 1.5 h, se adicionó amberlita ácida IR-120. Se dejó agitar por un intervalo de 30 min y finalmente se filtró sobre un embudo Büchner. El filtrado se llevó al rotavapor y el sólido obtenido se utilizó sin purificación adicional. Señales características de IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>); configuración *mano*: 3497 y 3364 (O-H), 3276 (C<sub>sp</sub>-H), 2937 y 2910 (C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H), 2118 (C≡C), 1136 (C-O), 1061 (C-O), 963, 664; configuración *galacto*: 3391 (O-H), 3274 (C<sub>sp</sub>-H), 2932 y 2884 (C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H), 2117 (C≡C), 1349, 1140 (C-O), 1067 y 1046 (C-O), 666; configuración *ramno*: 3545, 3404 y 3338 (O-H), 3284 (C<sub>sp</sub>-H), 2946 (C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H), 2119 (C≡C), 1447, 1368, 1128 (C-O), 1047 (C-O).

### Síntesis de 2-azidoestróna (29).



A una disolución del aminoalcohol (**4**, 1.05 mmol, 1 eq.) en 6 mL de AcOH a 0 °C se adicionó NaNO<sub>2</sub> acuoso (1.4 eq. en 2 mL de H<sub>2</sub>O) gota a gota y se mantuvo en agitación constante por 30 min. A continuación, se agregó NaN<sub>3</sub> acuoso (1.4 eq. en 2 mL de H<sub>2</sub>O) y se dejó reaccionar por 30 min adicionales a 0 °C. Posteriormente se dejó a temperatura ambiente por 1 h y tras finalizada la reacción, el AcOH se evaporó en el rotavapor a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró en el rotavapor y se purificó por CC sobre gel de sílice y un sistema eluyente 9:1 hex/AcOEt para generar un sólido café. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3288 (OH), 2917 (C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H), 2118 y 2082 (-N<sub>3</sub>), 1719 (C=O), 1506, 1325 (C-O), 887. Los datos espectroscópicos por RMN fueron comparados con la bibliografía.<sup>81</sup>

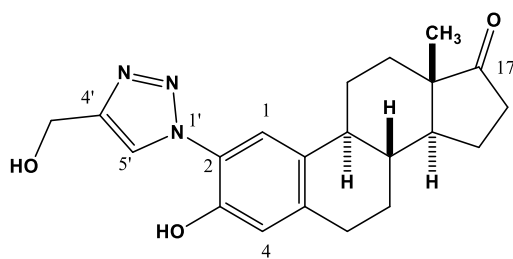
RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.95 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.45 (a, 1H), 2.93 – 2.74 (traslape de señales, 2H), 2.51 (dd, *J* = 19.2 Hz, 8.6 Hz, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (traslape de señales, 3H), 1.68 – 1.35 (traslape de señales, 6H), 0.92 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 221.3, 145.4, 134.7, 132.9, 123.4, 116.1, 115.4, 50.4, 48.1, 44.1, 38.2, 36.0, 31.5, 29.1, 26.5, 26.1, 21.7, 13.9.

### Método general para la síntesis de triazoles basados en estrona.

Una mezcla del alquino correspondiente (1.1 eq.), la azida esteroidal (**29**, 1.0 eq.) y CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.2 eq.), se disolvieron en un sistema de disolventes THF/H<sub>2</sub>O (1.0:0.7 mL) bajo atmósfera de argón. Después, se adicióno ascorbato de sodio (0.4 eq.) y la mezcla se agito a temperatura ambiente por 10 min. Tras completada la reacción, los disolventes se removieron en el rotavapor y el residuo se purificó por CC en gel de sílice y un sistema eluyente (DCM/MeOH o Hex/AcOEt) para generar los productos puros **30** – **38** en rendimientos de 48 – 91%:

### 2-(4'-Hidroximetil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (**30**).



El compuesto **30** fue preparado al usar alcohol propargílico como alquino de partida de acuerdo con el procedimiento general, para dar un sólido blanco en 50%;  $[\alpha]_D^{20} + 102.7$  (c 0.59, piridina). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3180 (OH), 2932 y 2869 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1736 (C=O),

1510, 1238 (C-O), 1010 (C-O). Cristales incoloros fueron obtenidos por evaporación lenta de una alícuota en un sistema de disolventes MeOH/DCM/Piridina, l.f: 285 – 287 °C.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 12.50 (a, 1H, OH), 8.91 (s, 1H, H-5'), 7.83 (s, 1H, H-1), 7.07 (s, 1H, H-4), 5.31 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.84 – 2.74 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.43 (dd,  $J_{16a,16b} = 19.1$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.2$  Hz, 1H, H-16a), 2.20 – 2.04 (traslape de señales, 3H, H-11a, H-9, H-16b), 1.95 (dt,  $J_{12a,12b} = 12.4$  Hz,  $J_{12a,11a} = J_{12a,11b} = 3.0$  Hz, 1H, H-12a), 1.86 – 1.76 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.49 – 1.34 (traslape de señales, 4H, H-8, H-12a, H-15b, H-11b), 1.32 – 1.23 (traslape de señales, 2H, H-14, H-7b), 0.82 (s, 3H, H-18).

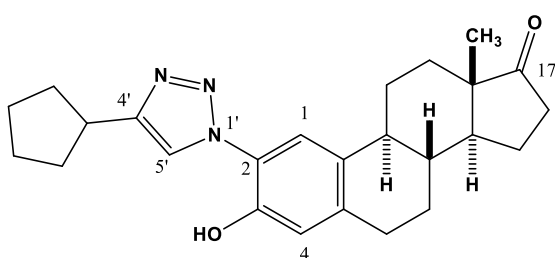
RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 219.8 (C-17), 149.8 (C-4'), 148.9 (C-3), 139.1 (C-5), 132.2 (C-10), 125.0 (C-5'), 124.5 (C-2), 122.9 (C-1), 118.0 (C-4), 57.0 (CH<sub>2</sub>O), 50.6 (C-14), 48.3 (C-13), 44.3 (C-9), 38.6 (C-8), 36.2 (C-16), 32.4 (C-12), 29.7 (C-6), 26.9 (C-7), 26.5 (C-11), 22.0 (C-15), 14.1 (C-18).

Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura.

Formula empírica	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
Peso molecular	367.44

Temperatura	295(2) K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 8.9985(5) Å	α = 90°
	b = 11.9981(5) Å	β = 90°
	c = 33.7334(14) Å	γ = 90°
Volumen	3642.0(3) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Densidad (calculada)	1.340 g/cm <sup>3</sup>	
Coeficiente de Absorción	0.057 mm <sup>-1</sup>	
Tamaño de cristal	0.286 x 0.244 x 0.051 mm <sup>3</sup>	
Factor-R (%)	4.12	

**2-(4'-Ciclopentil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (31).**



El compuesto **31** fue preparado al usar ciclopentilacetileno como alquino de partida de acuerdo con el procedimiento general, para dar un sólido blanco en 91%. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2944 y 2867 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1730 (C=O), 1453, 1232, 1061, 887 (C=C), 820 (C=C). Cristales incoloros fueron

obtenidos por evaporación lenta de una alícuota en un sistema de disolventes MeOH/DCM. I.f: 275 – 277 °C.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 12.45 (a, 1H, OH), 8.56 (s, 1H, H-5'), 7.83 (s, 1H, H-1), 7.11 (s, 1H, H-4), 3.37 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ciclopentilo-H), 2.86 – 2.73 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.42 (dd, *J*<sub>16a,16b</sub> = 19.0 Hz, *J*<sub>16a,15</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-16a), 2.20 – 2.04 (traslape de señales, 5H, H-11a, H-9, Ciclopentilo-CH<sub>2</sub>a, H-16b), 1.97 – 1.86 (traslape de señales, 3H, H-12a, Ciclopentilo-CH<sub>2</sub>a), 1.85 – 1.77 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.76 – 1.67 (m, 2H, Ciclopentilo-CH<sub>2</sub>b), 1.61 – 1.52 (m, 2H, Ciclopentilo-CH<sub>2</sub>b), 1.49 – 1.33 (traslape de señales, 4H, H-8, H-12b, H-15b, H-11b), 1.31 – 1.22 (traslape de señales, 2H, H-14, H-7b), 0.82 (s, 3H, H-18).

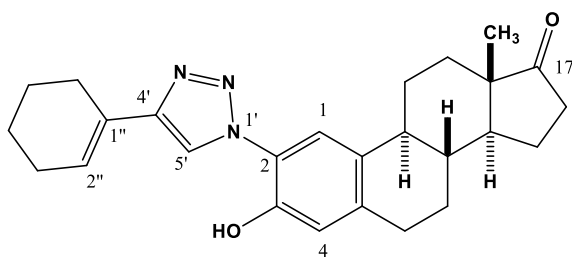
RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 219.8 (C-17), 152.4 (C-4'), 148.9 (C-3), 139.02 (C-5), 132.2 (C-10), 124.6 (C-2), 123.0 (C-5'), 122.9 (C-1), 118.1 (C-4), 50.6 (C-14), 48.3 (C-13), 44.3 (C-9), 38.6 (C-8), 37.7 (Ciclopentilo-CH), 36.2 (C-16), 34.0

(Ciclopentilo-CH<sub>2</sub>a), 32.4 (C-12), 29.6 (C-6), 26.9 (C-7), 26.4 (C-11), 25.8 (Ciclopentilo-CH<sub>2</sub>b), 22.0 (C-15), 14.1 (C-18).

Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura.

Formula empírica	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	
Peso molecular	405.53	
Temperatura	295(2) K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 6.9186(3) Å	α = 90°
	b = 7.6079(4) Å	β = 98.160(4)°
	c = 20.4071(10) Å	γ = 90°
Volumen	1063.27(9) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.267 g/cm <sup>3</sup>	
Coeficiente de Absorción	0.052 mm <sup>-1</sup>	
Tamaño de cristal	0.302 x 0.229 x 0.220 mm <sup>3</sup>	
Factor-R (%)	4.23	

**2-[4'-(1''-Ciclohexen-1''-il)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (32).**



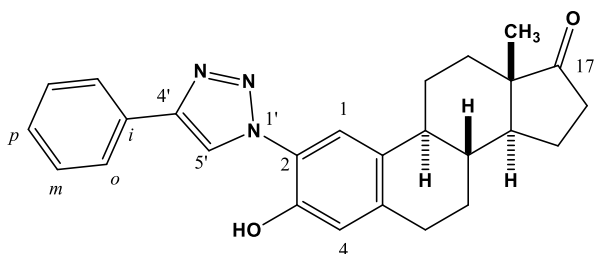
El compuesto **32** fue preparado al usar 1-etilciclohexeno como alquino de partida de acuerdo con el procedimiento general, para dar un sólido blanco en 78%. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3160 (OH), 2936 y 2870 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1733 (C=O), 1453, 1250, 1056, 888 (C=C), 797 (C=C), 731 (C=C).

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 12.57 (a, 1H, OH), 8.74 (s, 1H, H-5'), 7.86 (s, 1H, H-1), 7.12 (s, 1H, H-4), 6.84 – 6.79 (m, 1H, H-2''), 2.89 – 2.75 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.60 – 2.51 (m, 2H, H-6''), 2.44 (dd,  $J_{16a,16b} = 18.9$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H16a), 2.21 – 2.05 (traslape de señales, 5H, H-11a, H-9, H-3'', H-16b), 1.99 – 1.92 (m, 1H, H-12a), 1.88 – 1.78 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.69 – 1.63 (m, 2H, H-5''), 1.59 – 1.53 (m, 2H, H-4''), 1.51 – 1.37 (traslape de señales, 4H, H-8, H-12a, H-15b, H-11b), 1.34 – 1.23 (traslape de señales, 2H, H-4, H-7b), 0.83 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 219.8 (C-17), 149.6 (C-4'), 148.9 (C-3), 139.2 (C-5), 132.2 (C-10), 128.7 (C-1''), 124.9 (C-2''), 124.5 (C-2), 122.9 (C-1), 121.9 (C-

5'), 118.1 (C-4), 50.6 (C-14), 48.3 (C-13), 44.3 (C-9), 38.6 (C-8), 36.2 (C-16), 32.4 (C-12), 29.7 (C-6), 27.1 (C-6''), 26.9 (C-7), 26.4 (C-11), 25.8 (C-3''), 23.1 (C-5''), 22.9 (C-4''), 22.0 (C-15), 14.1 (C-18).

### 2-(4'-Fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (33).

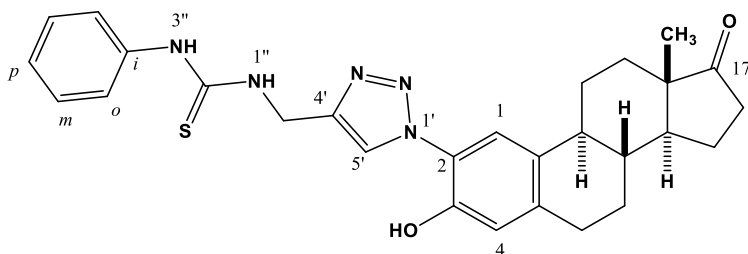


El compuesto **33** fue preparado al usar fenilacetileno como alquino de partida de acuerdo con el procedimiento general, para dar un sólido blanco en 74%. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2944 y 2873 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1735 (C=O), 1461, 1410, 1046, 763 ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ ), 691 ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ ).

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.56 (a, 1H, OH), 8.27 (s, 1H, H-5'), 7.94 – 7.88 (m, 2H, Ar-H<sub>orto</sub>), 7.51 – 7.45 (m, 2H, Ar-H<sub>meta</sub>), 7.40 (tt,  $J_{\text{para,meta}} = 7.4$  Hz,  $J_{\text{para,orto}} = 1.2$  Hz, 1H, Ar-H<sub>para</sub>), 7.34 (s, 1H, H-1), 6.93 (s, 1H, H-4), 2.97 – 2.88 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.53 (dd,  $J_{16a,16b} = 19.0$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H-16a), 2.46 – 2.39 (m, 1H, H-11a), 2.30 (td,  $J_{9,8} = J_{9,11\beta} = 10.9$  Hz,  $J_{9,11\alpha} = 4.1$  Hz, 1H, H-9), 2.22 – 2.12 (m, 1H, H-16b), 2.11 – 2.03 (traslape de señales, 2H, H-15a, H-7a), 2.01 (dt,  $J_{12a,12b} = 12.7$  Hz,  $J_{12a,11a} = J_{12a,11b} = 3.0$  Hz, 1H, H-12a), 1.68 – 1.59 (traslape de señales, 3H, H-15b, H-8, H-11b), 1.56 – 1.49 (traslape de señales, 2H, H-14, H-12b), 1.48 – 1.41 (m, 1H, H-7b), 0.94 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 220.9 (C-17), 147.7 (C-4'), 147.1 (C-3), 138.9 (C-5), 132.4 (C-10), 129.7 (Ar-C<sub>ipso</sub>), 129.2 (Ar-C<sub>meta</sub>), 129.0 (Ar-C<sub>para</sub>), 126.1 (Ar-C<sub>orto</sub>), 120.9 (C-2), 119.1 (C-4), 117.3 (C-5'), 116.4 (C-1), 50.5 (C-14), 48.1 (C-13), 43.8 (C-9), 38.2 (C-8), 36.0 (C-16), 31.6 (C-12), 29.2 (C-6), 26.4 (C-7), 26.2 (C-11), 21.7 (C-15), 14.0 (C-18).

### 2-[(4'-(3''-Feniltioureido)metil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (35).



El compuesto **34** fue preparado al usar propargilamina como alquino de partida de acuerdo con el procedimiento general, para dar un producto que no pudo

ser aislado de manera pura. Entonces, el intermediario propuesto **34** (1.0 eq.) se disolvió en THF, se agregó fenilisotiocianato (1.2 eq.) y la mezcla se agitó a 30 °C por 2.5 h. Después de completada la reacción, el disolvente se removió al vacío y

el crudo de reacción se purificó por CC con gel de sílice y un sistema eluyente DCM/MeOH, para generar el producto **35** como un sólido blanco en 48% después de las dos etapas de reacción. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3177 (OH), 2924 y 2856 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1736 (C=O), 1512, 1235, 1054, 690 ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ ).

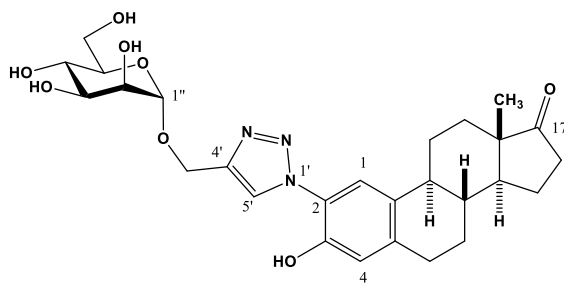
RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 11.16 (s, 1H, Ph-NH), 9.29 (s, 1H, NH), 9.09 (s, 1H, H-5'), 7.76 (s, 1H, H-1), 7.63 (d,  $J_{\text{orto,meta}} = 7.6$  Hz, 2H, Ar-H $_{\text{orto}}$ ), 7.28 – 7.22 (m, 2H, Ar-H $_{\text{meta}}$ ), 7.07 (s, 1H, H-4), 7.06 – 7.01 (m, 1H, Ar-H $_{\text{para}}$ ), 5.54 (s, 2H, CH $_2$ ), 2.83 – 2.74 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.43 (dd,  $J_{16a,16b} = 18.9$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H-16a), 2.16 – 2.11 (traslape de señales, 2H, H-11a, H-9), 2.08 (dd,  $J_{16b,16a} = 18.9$  Hz,  $J_{16b,15} = 9.0$  Hz, 1H, H-16b), 1.99 – 1.92 (m, 1H, H-12a), 1.86 – 1.77 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.49 – 1.38 (traslape de señales, 3H, H-8, H-12b, H-15b), 1.37 – 1.32 (m, 1H, H-11b), 1.31 – 1.21 (traslape de señales, 2H, H-7b, H-14), 0.82 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz, Piridina- $d_5$ )  $\delta$ : 219.85 (C-17), 182.9 (C=S), 148.9 (C-3), 145.7 (C-4'), 140.1 (Ar-C $_{\text{ipso}}$ ), 139.3 (C-5), 132.13 (C-10), 129.9 (Ar-C $_{\text{meta}}$ ), 125.9 (C-5' o Ar-C $_{\text{para}}$ ), 125.8 (C-5' o Ar-C $_{\text{para}}$ ), 125.2 (Ar-C $_{\text{orto}}$ ), 124.4 (C-2), 122.94 (C-1), 118.03 (C-4), 50.6 (C-14), 48.3 (C-13), 44.3 (C-9), 41.3 (CH $_2$ ), 38.6 (C-8), 36.2 (C-16), 32.4 (C-12), 29.6 (C-6), 26.9 (C-7), 26.4 (C-11), 22.0 (C-15), 14.1 (C-18).

### Procedimiento general para la síntesis de triazoles con residuo sacarídico.

Una mezcla del glicósido propargílico (**26** – **28**, 1.0 eq.), la azida esteroidal (**29**, 1.05 eq.) y  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.2 eq.) se disolvieron con un sistema de disolventes THF/*tert*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1.5:0.9:0.5 mL) bajo atmósfera de argón. Después, se adicionó ascorbato de sodio (0.4 eq.) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 35 °C. Tras concluida la reacción, como se corroboró por CCF, los disolventes fueron removidos en el rotavapor y el crudo de reacción se purificó por CC en gel de sílice con un sistema eluyente (DCM/MeOH), para generar los productos puros **36** – **38**:

### 2-{4'-[( $\alpha$ -D-Manopiranosiloxi)metil]-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il}-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (**36**).



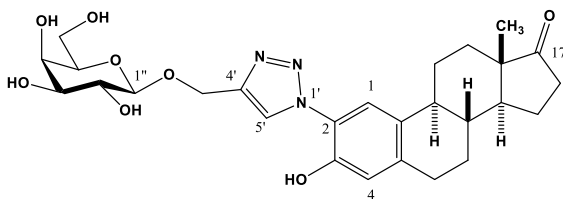
1407, 1037 (C-O), 1005, 952.

El compuesto **36** fue preparado al usar propargil  $\alpha$ -D-manopiranosido como alquino de partida de acuerdo con el procedimiento general, para dar un sólido amarillo en rendimiento cuantitativo.  $[\alpha]_D^{20} + 89.0$  (c 1.08, piridina). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3368 (O-H), 2913 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1715 (C=O),

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 12.52 (a, 1H, Ar-OH), 8.88 (s, 1H, H-5'), 7.77 (s, 1H, H-1), 7.07 (s, 1H, H-4), 5.69 (s, 1H, H-1''), 5.33 (d,  $J_{gem} = 12.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.11 (d,  $J_{gem} = 12.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.71 (t,  $J_{4'',3''} = J_{4'',5''} = 9.0$  Hz, 1H, H-4''), 4.65 – 4.58 (m, 3H, H-6a'', H-3'' H-2''), 4.55 – 4.49 (m, 1H, H-5''), 4.44 (dd,  $J_{6b'',6a''} = 11.5$  Hz,  $J_{6b'',5''} = 5.9$  Hz, 1H, H-6b''), 2.84 – 2.73 (m, 2H, H-6ab), 2.43 (dd,  $J_{16b,16a} = 19.0$  Hz,  $J_{16b,15} = 8.5$  Hz, 1H, H-16a), 2.20 – 2.03 (traslape de señales, 3H, H-11a, H-9, H-16b), 1.96 (dt,  $J_{12a-12b} = 12.5$  Hz,  $J_{12a-11a} = J_{12a-11b} = 3.0$  Hz, 1H, H-12a), 1.86 – 1.75 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.50 – 1.38 (traslape de señales, 3H, H-8, H-12b, H-15b), 1.38 – 1.32 (m, 1H, H-11b), 1.32 – 1.24 (traslape de señales, 2H, H-14, H-7b), 0.83 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 219.8 (C-17), 148.9 (C-3), 144.9 (C-4'), 139.3 (C-5), 132.2 (C-10), 126.5 (C-5''), 124.4 (C-2), 123.0 (C-1), 118.0 (C-4), 101.5 (C-1''), 76.2 (C-5''), 73.4 (C-3''), 72.4 (C-2''), 69.5 (C-4''), 63.5 (C-6''), 60.9 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (C-14), 48.3 (C-13), 44.3 (C-9), 38.6 (C-8), 36.2 (C-16), 32.4 (C-12), 29.7 (C-6), 26.9 (C-7), 26.4 (C-11), 22.0 (C-15), 14.1 (C-18).

**2-{4'-[(β-D-Galactopiranosiloxi)metil]-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il}-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (37).**



El compuesto **37** fue preparado al usar propargil β-D-galactopiranosido como alquino de partida de acuerdo con el procedimiento general, para dar un sólido beige en 68%.  $[\alpha]_D^{20} +51.0$  (c 1.46,

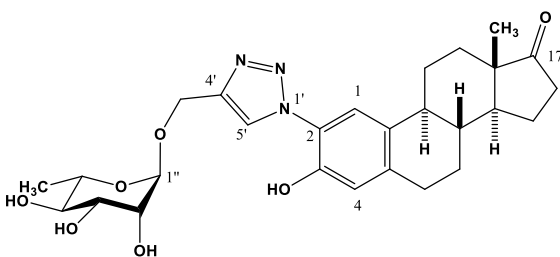
piridina). IR ( $\bar{\nu}_{max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3343 (O-H), 2944 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1728 (C=O), 1215 (C-O), 1083, 1063, 1053 (C-O).

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 12.47 (a, 1H, Ar-OH), 8.91 (s, 1H, H-5'), 7.79 (s, 1H, H-1), 7.07 (s, 1H, H-4), 5.50 (d,  $J_{gem} = 12.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.25 (d,  $J_{gem} = 12.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.08 (d,  $J_{1'',2''} = 7.7$  Hz, 1H, H-1''), 4.60 – 4.57 (m, 1H, H-4''), 4.57 – 4.54 (m, 1H, H-2''), 4.53 (m, 1H,  $J_{6a'',6b''} = 11.1$  Hz,  $J_{6a'',5''} = 6.4$  Hz, H-6a''), 4.47 (dd, 1H,  $J_{6b'',6a''} = 11.1$  Hz,  $J_{6b'',5''} = 5.5$  Hz, H-6b''), 4.20 (dd,  $J_{3'',2''} = 9.5$  Hz,  $J_{3'',4''} = 3.3$  Hz, 1H, H-3''), 4.14 (dd,  $J_{5'',6a''} = 6.5$  Hz,  $J_{5'',4''} = J_{5'',6b''} = 5.5$  Hz, 1H, H-5''), 2.84 – 2.71 (m, 2H, H-6ab), 2.43 (dd,  $J_{16b,16a} = 19.0$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.6$  Hz, 1H, H-16a), 2.20 – 2.14 (m, 1H, H-11a), 2.14 – 2.04 (traslape de señales, 2H, H-9, H-16b), 1.96 (dt,  $J_{12a,12b} = 12.4$  Hz,  $J_{12a,11a} = J_{12a,11b} = 3.1$  Hz, 1H, H-12a), 1.86 – 1.76 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.49 – 1.38 (traslape de señales, 3H, H-12b, H-8, H-15b), 1.37 – 1.33 (m, 1H, H-11b), 1.31 – 1.23 (traslape de señales, 2H, H-14, H-7b), 0.82 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>) δ: 219.9 (C-17), 148.8 (C-3), 145.3 (C-4'), 139.2 (C-5), 132.1 (C-10), 126.4 (C-5'), 124.3 (C-2), 122.8 (C-1), 118.0 (C-4), 105.1 (C-

1"), 77.5 (C-5"), 75.7 (C-3"), 72.8 (C-2"), 70.7 (C-4"), 63.3 (CH<sub>2</sub>), 62.8 (C-6"), 50.6 (C-14), 48.3 (C-13), 44.3 (C-9), 38.6 (C-8), 36.2 (C-16), 32.4 (C-12), 29.6 (C-6), 26.9 (C-7), 26.4 (C-11), 22.0 (C-15), 14.1 (C-18).

**2-{4'-[( $\alpha$ -L-Ramnopiranosiloxi)metil]-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il}-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (38).**



El compuesto **38** fue preparado al usar propargil  $\alpha$ -L-ramnopiranosido como alquino de partida de acuerdo con el procedimiento general, para dar un sólido blanco en 82%.  $[\alpha]_D^{20} +35.9$  (c 0.71, piridina). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3317 (O-H), 2922 (C<sub>SP<sup>3</sup></sub>-H), 1735 (C=O), 1454, 1231 (C-O),

1130, 1046 (C-O), 980.

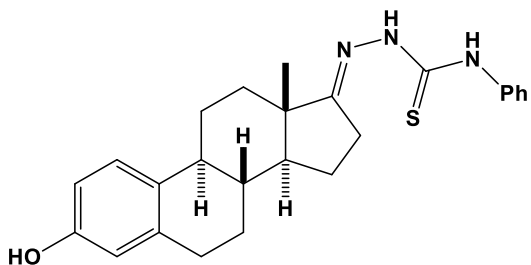
RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 12.55 (a, 1H, Ar-OH), 8.91 (s, 1H, H-5'), 7.81 (s, 1H, H-1), 7.09 (s, 1H, H-4), 5.61 (d,  $J_{1'',2''} = 1.4$  Hz, 1H, H-1"), 5.28 (d,  $J_{gem} = 12.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.07 (d,  $J_{gem} = 12.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.59 (dd,  $J_{2'',3''} = 3.3$  Hz,  $J_{2'',1''} = 1.4$  Hz, 1H, H-2"), 4.54 (dd,  $J_{3'',4''} = 9.1$  Hz,  $J_{3'',2''} = 3.4$  Hz, 1H, H-3"), 4.39 (dq,  $J_{5'',4''} = 9.2$  Hz,  $J_{5'',6''} = 6.0$  Hz, 1H, H-5"), 4.32 (t,  $J_{4'',3''} = J_{4'',5''} = 9.2$  Hz, 1H, H-4"), 2.90 – 2.71 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.44 (dd,  $J_{16a,16b} = 19.0$  Hz,  $J_{16a,15} = 8.5$  Hz, 1H, H-16a), 2.21 – 2.13 (traslape de señales, 2H, H-11a, H-9), 2.09 (dd,  $J_{16b,16a} = 18.7$  Hz,  $J_{16b,15} = 9.0$  Hz, 1H, H-16b), 1.97 (dt,  $J_{12a,12b} = 12.4$  Hz,  $J_{12a,11a} = J_{12a,11b} = 3.0$  Hz, 1H, H-12a), 1.87 – 1.77 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-15a), 1.69 (d,  $J_{6'',5''} = 6.1$  Hz, 3H, H-6"), 1.52 – 1.36 (traslape de señales, 4H, H-8, H-12b, H-15b, H-11b), 1.33 – 1.25 (traslape de señales, 2H, H-14, H-7b), 0.84 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, Piridina-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 219.5 (C-17), 148.6 (C-3), 144.7 (C-4'), 139.0 (C-5), 131.9 (C-10), 126.0 (C-5'), 124.1 (C-2), 122.6 (C-1), 117.7 (C-4), 101.3 (C-1"), 74.0 (C-4"), 72.8 (C-3"), 72.3 (C-2"), 70.2 (C-5"), 60.7 (CH<sub>2</sub>), 50.3 (C-14), 48.0 (C-13), 44.0 (C-9), 38.3 (C-8), 35.9 (C-16), 32.1 (C-12), 29.3 (C-6), 26.6 (C-7), 26.13 (C-11), 21.7 (C-15), 18.7 (C-6"), 13.8 (C-18).

**Procedimiento general para la síntesis de tiosemicarbazonas esteroidales.**

A una disolución del compuesto carbonílico (**2**, **47** o **50**, 1 eq.) en etanol, se adicionó AcOH hasta alcanzar un pH=5. Después, se agregó **4-FTSC** (1.2 eq.) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a reflujo hasta que la reacción se completó como se evidenció por CCF. El disolvente se removió en el rotavapor y el residuo se purificó por CC en gel de sílice para dar las tiosemicarbazonas intermediarias **41**, **48** y **51**:

### 3-Hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona, 4'-feniltiosemicarbazona (41).

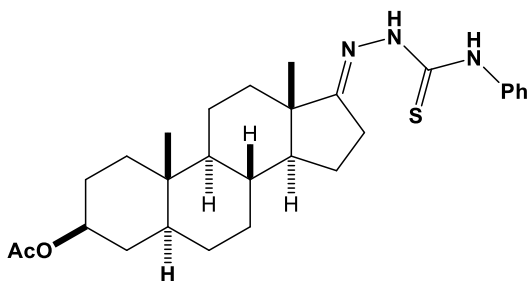


La tiosemicarbazona **41** se sintetizó de acuerdo con el método general a partir de estrona (**2**, 0.55 mmol) y **4-FTSC** (0.67 mmol) en 20 mL de EtOH. Una espuma blanca fue obtenida en 84% después de que la reacción se mantuvo a reflujo por 6 h y en agitación a temperatura ambiente por 12 h adicionales. Cromatografía en columna (9:1 hexano/AcOEt). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3333, 3149 y 3052 (N-H), 2929 y 2856 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}$ -H), 1607 (C=N), 1368, 1208 (C-O), 731 ( $\text{C}_{\text{sp}^2}$ -H), 701 ( $\text{C}_{\text{sp}^2}$ -H).

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.25 (s, 1H, PhNH), 8.63 (s, 1H, NNH), 7.67 – 7.59 (m, 2H, ArH-*o*), 7.45 – 7.37 (m, 2H, ArH-*m*), 7.27 – 7.23 (m, 1H, ArH-*p*), 7.15 (d,  $J_{1,2} = 8.6$  Hz, 1H, H-1), 6.69 (dd,  $J_{2,1} = 8.6$  Hz,  $J_{2,4} = 3.0$  Hz, 1H, H-2), 6.62 (d,  $J_{4,2} = 3.0$  Hz, 1H, H-4), 6.57 (a, 1H, OH), 2.91 – 2.77 (traslape de señales, 2H, H-6a, H-6b), 2.47 (dd,  $J_{16\beta,16\alpha} = 18.2$  Hz,  $J_{16\beta,15\beta} = 8.8$  Hz,  $J_{16\beta,15\alpha} = 0$  Hz, 1H, H-16 $\beta$ ), 2.41 – 2.36 (m, 1H, H-11a), 2.35 – 2.20 (traslape de señales, 2H, H-16 $\alpha$ , H-9), 2.10 – 2.05 (m, 1H, H-12a), 2.04 – 1.97 (m, 1H, H-15a), 1.97 – 1.90 (m, 1H, H-7a), 1.62 – 1.48 (traslape de señales, 4H, H-12b, H-15b, H-11b, H-8), 1.45 – 1.34 (traslape de señales, 2H, H-7b, H-14), 0.92 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 175.71 (C=S), 167.5 (C-17), 153.7 (C-3), 137.9 (ArC), 137.7 (ArC), 131.7 (C-10), 128.8 (ArC-*m*), 126.5 (C-1), 126.2 (ArC-*p*), 124.7 (ArC-*o*), 115.4 (C-4), 112.9 (C-2), 52.2 (C-14), 45.1 (C-13), 43.9 (C-9), 38.0 (C-8), 33.9 (C-12), 29.5 (C-6), 27.1 (C-7), 26.4 (C-16), 26.1 (C-11), 23.2 (C-15), 17.1 (C-18).

### 3 $\beta$ -Acetoxi-5 $\alpha$ -androstan-17-ona, 4'-feniltiosemicarbazona (48).



La tiosemicarbazona **48** se sintetizó de acuerdo con el método general a partir de acetato de *trans*-androsterona (**47**, 3.3 mmol) y **4-FTSC** (3.97 mmol) en 50 mL de EtOH. Una espuma blanca fue obtenida en 46% después de que la reacción se mantuvo a reflujo por 6 h y en agitación a temperatura ambiente por 3 d adicionales. Cromatografía en columna (9:1 hexano/AcOEt). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3357, 3286 (N-H), 2929 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}$ -H), 1731 (C=O), 1592, 1535, 1435, 1243, 1178, 1024 (C-O), 755 ( $\text{C}_{\text{sp}^2}$ -H), 694 ( $\text{C}_{\text{sp}^2}$ -H). Una fracción del producto se disolvió en un sistema de disolventes (DCM: hexano: AcOEt), con lo que se obtuvieron

crisales incoloros por evaporación lenta a temperatura ambiente, los cuales fueron adecuados para su análisis por DRX.  $I.f = 216 - 219\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

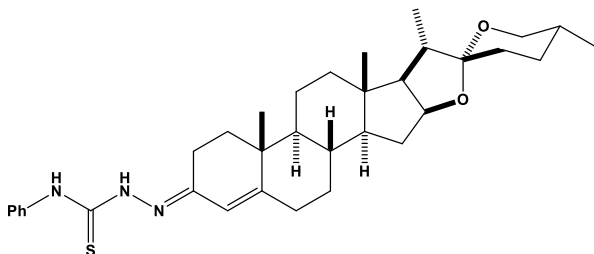
RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.21 (s, 1H, PhNH), 8.32 (s, 1H, NNH), 7.68 – 7.60 (m, 2H, ArH-*o*), 7.41 – 7.33 (m, 2H, ArH-*m*), 7.23 – 7.18 (m, 1H, ArH-*p*), 4.74 – 4.61 (m, 1H, H-3), 2.44 (dd,  $J_{16\beta,16\alpha} = 18.2\text{ Hz}$ ,  $J_{16\beta,15\beta} = 8.6\text{ Hz}$ ,  $J_{16\beta,15\alpha} = 0\text{ Hz}$ , 1H, H-16 $\beta$ ), 2.27 (dt, 1H,  $J_{16\alpha,16\beta} = 18.2\text{ Hz}$ ,  $J_{16\alpha,15\alpha} = J_{16\alpha,15\beta} = 8.7\text{ Hz}$ , H-16 $\alpha$ ), 2.01 (s, 3H, OAc), 1.97 – 1.89 (traslape de señales, 2H, H-15a, H-12a), 1.86 – 1.79 (m, 1H, H-2a), 1.76 – 1.70 (traslape de señales, 2H, H-1a, H-7a), 1.69 – 1.59 (traslape de señales, 2H, H-11a, H-4a), 1.56 – 1.43 (traslape de señales, 3H, H-8, H-2b, H-15b), 1.39 – 1.24 (traslape de señales, 5H, H-11b, H-4b, H-12b, H-6a, H-6b), 1.23 – 1.14 (traslape de señales, 2H, H-5, H-14), 1.09 – 0.93 (traslape de señales, 2H, H-1b, H-7b), 0.90 (s, 3H, H-18), 0.85 (s, 3H, H-19), 0.78 – 0.70 (m, 1H, H-9).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.12 (C=S), 170.8 (C=O), 166.8 (C=N), 138.1 (ArC-*ipso*), 128.8 (ArC-*m*), 126.0 (ArC-*p*), 124.3 (ArC-*o*), 73.59 (C-3), 54.4 (C-9), 53.5 (C-14), 45.0 (C-13), 44.7 (C-5), 36.8 (C-1), 35.7 (C-10), 35.0 (C-8), 34.1 (C-4), 34.0 (C-12), 31.4 (C-7), 28.4 (C-6), 27.5 (C-2), 26.4 (C-16), 23.5 (C-15), 21.6 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.7 (C-11), 17.2 (C-18), 12.3 (C-19).

Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura.

Formula empírica	$\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	
Peso molecular	481.68	
Temperatura	295(2) K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$\text{P2}_1$	
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 11.0763(5)\text{ Å}$	$\alpha = 90^{\circ}$
	$b = 8.2484(6)\text{ Å}$	$\beta = 96.149(4)^{\circ}$
	$c = 14.8398(7)\text{ Å}$	$\gamma = 90^{\circ}$
Volumen	$1347.99(13)\text{ Å}^3$	
Z	2	
Densidad (calculada)	$1.187\text{ mg/m}^3$	
Coefficiente de Absorción	$0.085\text{ mm}^{-1}$	
Tamaño de cristal	$0.600 \times 0.588 \times 0.141\text{ mm}^3$	
Factor-R (%)	3.78	

**(22*R*, 25*R*)-Espiros-4-en-3-ona, 4'-feniltiosemicarbazona (51).**



La tiosemicarbazona **51** se sintetizó de acuerdo con el método general a partir de  $\Delta^4$ -diosgenona (**50**, 0.17 mmol) y **4-FTSC** (0.20 mmol) en 18 mL de EtOH. Una espuma blanca fue obtenida en 63% después de que la reacción se mantuvo a reflujo por 23 h.

Cromatografía en columna (9:1 hexano/AcOEt). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3272 (N-H), 2923 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1544, 1495, 1176, 1050, 897, 746, 688. Una fracción del producto se disolvió en un sistema de disolventes (DCM: EtOH: MeOH), con lo que se obtuvieron cristales incoloros por evaporación lenta a temperatura ambiente, los cuales fueron adecuados para su análisis por DRX.  $I.f = 164 - 166$  °C.

Los siguientes datos fueron adquiridos de una mezcla en equilibrio de dos diastereoisómeros. RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , relación diastereomérica = 77:23) diastereoisómero mayoritario  $\delta$ : 9.38 – 9.23 (m, 1H, PhNH), 7.73 – 7.59 (m, 2H, ArH-*o*), 7.42 – 7.31 (m, 2H, ArH-*m*), 7.23 – 7.17 (m, 1H, ArH-*p*), 4.45 – 4.34 (m, 1H, H-16), 3.49 – 3.44 (m, 1H, H-26 $_{eq}$ ), 3.36 (t,  $J_{26ax,26eq} = J_{26ax,25} = 10.9$  Hz, 1H, H-26 $_{ax}$ ), 8.66 (s, 1H, NH), 5.86 (s, 1H, H-4), 2.61 (ddd,  $J_{2a,2b} = 16.6$  Hz,  $J_{2a,1} = 5.0$  Hz,  $J_{2a,1} = 2.7$  Hz, 1H, H-2a), 2.48 – 2.14 (traslape de señales, 3H, H-6a, H-6b, H-2b), 2.07 – 1.97 (traslape de señales, 2H, H-15a, H-1a), 1.89 – 1.85 (m, 1H, H-20), 1.83 – 1.72 (traslape de señales, 2H, H-17, H-12a), 1.71 – 1.56 (traslape de señales, 5H, H-8, H-23a, H-24a, H-25, H-23b), 1.55 – 1.37 (traslape de señales, 2H, H-1b, H-24b), 1.35 – 1.26 (m, 1H, H-15b), 1.21 – 1.04 (traslape de señales, 5H, H-12b, H-14, H-19), 0.97 (d,  $J_{21,20} = 7.0$  Hz, 3H, H-21), 0.91 – 0.85 (m, 1H, H-9), 0.84 – 0.72 (traslape de señales, 6H, H-18, H-27), diastereoisómero minoritario  $\delta$ : 8.86 (s, 1H, NH), 6.09 (s, 1H, H-4), 1.95 – 1.91 (m, 1H, H-1a).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) diastereoisómero mayoritario  $\delta$ : 175.5 (C=S), 158.7 (C-5), 149.6 (C-3), 138.2 (ArC-*ipso*), 128.8 (ArC-*m*), 125.9 (ArC-*p*), 124.0 (ArC-*o*), 120.3 (C-4), 109.4 (C-22), 80.7 (C-16), 67.0 (C-26), 62.1 (C-17), 55.9 (C-14), 53.6 (C-9), 41.7 (C-20), 40.4 (C-13), 39.8 (C-12), 38.1 (C-10), 35.4 (C-8), 34.6 (C-1), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_n$ ), 32.6 (C-6), 31.8 (C-15), 31.4 (C-23), 30.4 (C-25), 28.9 (C-24), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_n$ ), 20.8 (C-2), 17.9 (C-19), 17.2 (C-27), 16.5 (C-18), 14.6 (C-21), diastereoisómero minoritario  $\delta$ : 175.7 (C=S), 164.1 (C-5), 148.6 (C-3), 138.2 (ArC-*ipso*), 128.7 (ArC-*m*), 125.8 (ArC-*p*), 124.1 (ArC-*o*), 110.2 (C-4), 62.1 (C-17), 55.7 (C-14), 54.1 (C-9), 40.5 (C-13), 39.7 (C-12), 39.5 (C-10), 36.4 (C-1), 35.4 (C-8), 18.2 (C-19).

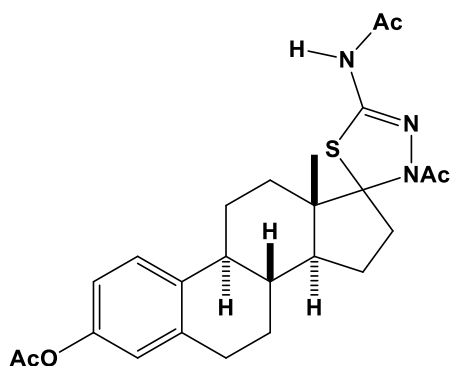
Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura.

Fórmula	C <sub>34</sub> H <sub>47</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S, 1.8(H <sub>2</sub> O)	
Peso de la fórmula	594.23	
Temperatura	260(1) K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2	
Dimensiones de la celda unidad	a = 48.213(2) Å	α = 90°
	b = 23.5480(8) Å	β = 103.974(4)°
	c = 18.0963(11) Å	γ = 90°
Volumen	19937.1(17) Å <sup>3</sup>	
Z	24	
Densidad (calculado)	1.188 g/cm <sup>3</sup>	
Coeficiente de absorción	0.079 mm <sup>-1</sup>	
Factor-R (%)	8.19	

### Método general para la síntesis de tiadiazolinas con Ac<sub>2</sub>O a T elevada.

A una disolución del compuesto carbonílico (**2** o **44**, 1 eq.) en EtOH, se agregó AcOH hasta alcanzar pH=5. Después, se adicionó **TSC** (1.2 eq.) y la mezcla se mantuvo en agitación a reflujo hasta que la reacción se completó corroborado por CCF. Posteriormente, el disolvente fue removido en el rotavapor y al residuo resultante se agregó anhídrido acético. La disolución se calentó a 100 °C y la mezcla resultante se mantuvo en agitación constante. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se adicionó agua destilada fría y el precipitado resultante se filtró en un embudo Büchner. El sólido se colectó y se secó a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CC sobre gel de sílice para generar los productos como mezclas epiméricas de **40** y **46**:

#### (17*RS*)-4'-Acetil-2'-acetilamino-espiro[3-acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17,5'-[1',3',4']-tiadiazolina] (**40+40'**).



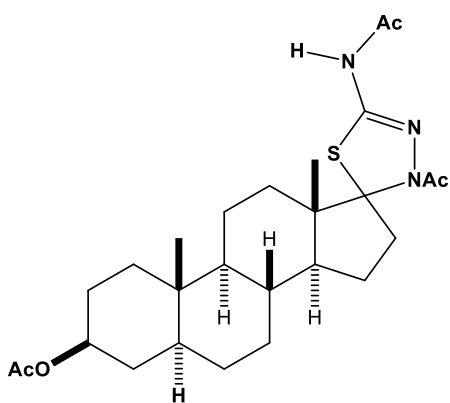
1670, 1607, 1369, 1206, 720.

La tiadiazolina **40+40'** se sintetizó de acuerdo con el método general a partir de (**2**, 0.55 mmol) y **TSC** (0.67 mmol) en 20 mL de EtOH por 15 h a reflujo y 2 d adicionales a temperatura ambiente. Se utilizó un exceso de Ac<sub>2</sub>O (3 mL) por 3 h a 100 °C. Una espuma blanca fue obtenida en 91% después de las dos etapas. Cromatografía en columna (85:15 hexano/AcOEt). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3224 y 3164 (N-H), 2929 y 2863 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1762 (C=O),

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, relación diastereoisomérica = 53:47) diastereoisómero mayoritario δ: 10.35 – 9.90 (a, 1H, NH), 7.14 (d,  $J_{1,2}$  = 8.2 Hz, 1H, H-1), 6.84 – 6.78 (m, 1H, H-2), 6.78 – 6.74 (m, 1H, H-4), 3.09 (ddd,  $J_{16a,16b}$  = 14.2 Hz,  $J_{16a,15}$  = 8.6 Hz,  $J_{16a,15}$  = 4.9 Hz, 1H, H-16a), 2.90 – 2.76 (traslape de señales, 2H, H-6a, H-6b), 2.34 – 2.29 (m, 1H, H-16b), 2.29 – 2.05 (traslape de señales, 12H, OAc, NAc, H-11a, NHAc, H-9, H-15a), 1.93 – 1.84 (traslape de señales, 2H, H-7a, H-14), 1.65 – 1.59 (m, 1H, H-12a), 1.50 – 1.26 (traslape de señales, 5H, H-11b, H-8, H-7b, H-12b, H15b), 0.85 (s, 3H, H-18), picos distinguibles del isómero minoritario δ: 7.19 (d,  $J_{1,2}$  = 8.5 Hz, 1H, H-1), 4.48 – 4.36 (m, 1H, H-16a), 1.99 (td,  $J_{12\alpha,12\beta}$  =  $J_{12\alpha,11\beta}$  = 12.7 Hz,  $J_{12\alpha,11\alpha}$  = 4.2 Hz, 1H, H-12 $\alpha$ ), 1.83 – 1.73 (m, 1H, H-15a), 1.59 – 1.53 (m, 1H, H-12 $\beta$ ), 0.94 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) diastereoisómero mayoritario δ: 171.5 (NC=O), 170.0 (OC=O), 169.4 (NHC=O), 148.3 (C-3), 148.1 (C=N), 138.0 (C-5), 137.4 (C-10), 126.1 (C-1), 121.4 (C-4), 118.6 (C-2), 118.5 (C-2), 91.7 (C-17), 52.8 (C-13), 49.3 (C-14), 43.2 (C-9), 39.4 (C-8), 38.6 (C-8), 31.8 (C-12), 30.6 (C-16), 29.4 (C-6), 27.5 y 27.0 (C-7), 25.9 (C-11), 24.8 (NCOCH<sub>3</sub>), 24.6 (C-15), 23.1 (NHCOCH<sub>3</sub>), 23.0 (NHCOCH<sub>3</sub>), 21.1 (OCOCH<sub>3</sub>), 14.8 (C-18), picos distinguibles del isómero minoritario δ: 171.0 (NC=O), 170.0 (OC=O), 147.8 (C=N), 138.1 (C-5), 137.5 (C-10), 126.2 (C-1), 121.5 (C-4), 92.6 (C-17), 51.9 (C-13), 46.2 (C-14), 31.6 (C-12), 29.8 (C-16), 29.3 (C-6), 24.8 (NCOCH<sub>3</sub>), 22.9 (C-15), 15.1 (C-18).

**(17*RS*)-4'-Acetil-2'-acetilamino-espiro[3 $\beta$ -acetoxi-5 $\alpha$ -androstano-17,5'-[1',3',4']-tiadiazolina] (46+46').**



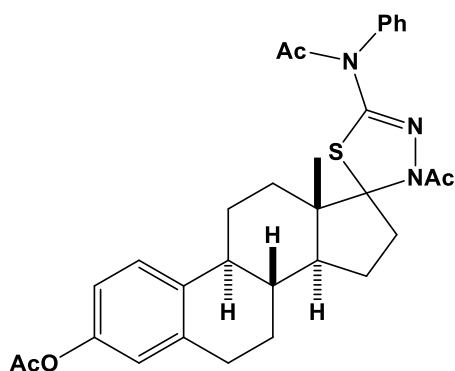
La tiadiazolina **46+46'** se sintetizó de acuerdo con el método general a partir de (**44**, 0.69 mmol) y **TSC** (0.83 mmol) en 25 mL de EtOH por 4 h a reflujo y 4 d adicionales a temperatura ambiente. Se utilizó un exceso de Ac<sub>2</sub>O (5 mL) por 2 h a 90 °C. Una espuma blanca fue obtenida en 89% después de las dos etapas. Cromatografía en columna (8:2 hexano/AcOEt). IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3158 (N-H), 2927 y 2851 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1732 (C=O), 1670 (C=O), 1610, 1376, 1237, 1023 (C-O), 720.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, relación diastereoisomérica = 84:16) diastereoisómero mayoritario δ: 9.69 – 9.35 (a, 1H, NH), 4.69 – 4.57 (m, 1H, H-3), 3.00 (ddd,  $J_{16a,16b}$  = 15.1 Hz,  $J_{16a,15}$  = 9.3 Hz,  $J_{16a,15}$  = 4.9 Hz, 1H, H-16a), 2.21 (ddd,  $J_{16b,16a}$  = 15.1 Hz,  $J_{16b,15}$  = 11.3 Hz,  $J_{16b,15}$  = 3.7 Hz, 1H, H-16b), 2.18 – 2.14 (m, 6H, 2xNAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.96 – 1.91 (m, 1H, H-15a), 1.80 – 1.73 (m, 1H, H-2a), 1.70 – 1.59 (traslape de señales, 3H, H-1a, H-7a, H-14), 1.58 – 1.48 (traslape de señales, 2H,

H-4a, H-11a), 1.47 – 1.38 (traslape de señales, 2H, H-2b, H-12a), 1.38 – 1.27 (traslape de señales, 2H, H-4b, H-8), 1.26 – 1.03 (traslape de señales, 6H, H-6a, H-6b, H-11b, H-15b, H-5, H-12b), 1.00 – 0.88 (traslape de señales, 2H, H-1, H-7b), 0.78 (s, 3H, H-18), 0.77 (s, 3H, H-19), 0.66 – 0.55 (m, 1H, H-9), picos distinguibles del isómero minoritario  $\delta$ : 9.88 – 9.75 (a, 1H, NH), 4.33 (ddd,  $J_{16,16} = 15.1$  Hz,  $J_{16,15} = 11.7$  Hz,  $J_{16,15} = 3.4$  Hz, 1H, H-16a), 2.08 – 2.03 (m, 1H, H-16b), 1.26 – 1.03 (traslape de señales, 1H, H-14), 0.85 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) diastereoisómero mayoritario  $\delta$ : 171.0 (OC=O), 170.8 (NC=O), 169.1 (NHC=O), 147.6 (C=N), 92.1 (C-17), 73.7 (C-3), 53.5 (C-9), 52.8 (C-13), 50.1 (C-14), 44.6 (C-5), 36.7 (C-1), 36.7 (C-8), 35.5 (C-10), 33.9 (C-4), 31.9 (C-12, C-7), 30.8 (C-16), 28.5 (C-6), 27.4 (C-2), 25.0 (C-15), 24.9 (NCOCH $_3$ ), 23.3 (NCOCH $_3$ ), 21.5 (OCOCH $_3$ ), 20.9 (C-11), 15.1 (C-18), 12.2 (C-19), picos distinguibles del isómero minoritario  $\delta$ : 170.0 (NC=O), 169.3 (NHC=O), 147.8 (C=N), 93.0 (C-17), 51.9 (C-13), 47.1 (C-14), 44.5 (C-5), 35.8 (C-8), 35.5 (C-10), 31.6 (C-12), 29.9 (C-16), 28.4 (C-6), 24.0 (NCOCH $_3$ ), 15.2 (C-18), 12.3 (C-19).

**(17RS)-4'-Acetil-2'-acetilfenilamino-espiro[3-acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17,5'-[1',3',4']-tiadiazolina] (42+42')**.



Una disolución de la tiosemicarbazona (**41**, 0.12 mmol) en anhídrido acético (1.5 mL) se calentó a 90 °C y se mantuvo en agitación constante por 6 h bajo atmósfera de argón. Tras finalizada la reacción, la mezcla se dejó a temperatura ambiente, se adicionó agua fría y el precipitado se filtró en un embudo Büchner. El sólido colectado se secó a presión reducida para generar un residuo que, se purificó por CC sobre gel de sílice y un sistema eluyente hexano/AcOEt (95:05). Se obtuvo la mezcla epimérica **42+42'** en 48% como una espuma beige, además, un sub-producto en 24% que no pudo ser identificado. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2934 y 2860 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1685 (C=O), 1665 (C=O), 1368, 1299, 1206 (C-O), 731, 701.

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , relación diastereoisomérica = 61:39) señales importantes del diastereoisómero mayoritario,  $\delta$ : 7.54 – 7.44 (traslape de señales, Ar-H), 7.33 – 7.18 (traslape de señales, Ar-H), 6.88 – 6.75 (traslape de señales, Ar-H), 3.08 (ddd,  $J_{16a,16b} = 15.0$  Hz,  $J_{16a,15a} = 9.2$  Hz,  $J_{16a,15b} = 4.7$  Hz, 1H, H-16a), 2.93 – 2.77 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.48 – 2.24 (traslape de señales, 17H, H-16b, 4xNAc), 2.24 – 2.08 (traslape de señal, 1H, H-15a), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.97 – 1.86 (traslape de señales, 7H, H-7a, 2xCOCH $_3$ ), 1.54 – 1.34 (traslape de señal, 1H, H-7b), 1.32 – 1.26 (m, 1H, H-15b), 0.88 (s, 3H, H-18), picos distinguibles del isómero minoritario

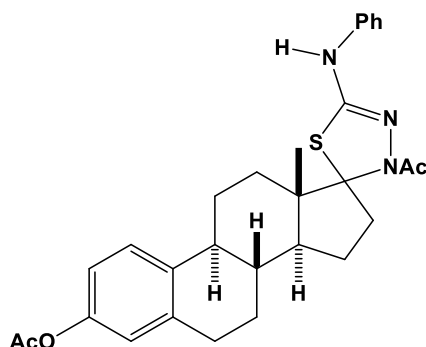
$\delta$ : 4.50 – 4.38 (m, 1H, H-16), 2.24 – 2.08 (traslape de señal, 1H, H-16), 1.85 – 1.78 (m, 1H, H-15a), 1.54 – 1.34 (traslape de señal, 1H, H-15b), 0.90 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) señales importantes y señales no resueltas para la mezcla epimérica  $\delta$ : 171.6 (C=O), 171.0 (C=O), 170.7 (C=O), 170.6 (C=O), 170.0 (C=O), 169.6 (C=O), 150.4 – 118.6 (Ar-C), 92.6 (C-17), 52.9 (C-13), 49.2 (C-14), 31.9 (C-12), 30.6 (C-16), 24.6 (Ac), 23.9 (Ac), 21.2 (Ac), 14.7 (C-18), picos distinguibles del isómero minoritario  $\delta$ : 93.6 (C-17), 52.0 (C-13), 46.2 (C-14), 31.8 (C-12), 29.7 (C-16), 23.0 (C-15), 15.1 (C-18).

### Método general para la síntesis de tiadiazolinas vía acetilación catalizada por base.

La tiosemicarbazona **4**, **48**, o **51** (1 eq.) se disolvió en cloroformo anhidro, a continuación, se adicione piridina (4 eq.), y anhídrido acético (4 eq.). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo y en agitación constante hasta que la reacción se completó como se indicó por CCF. El disolvente se removió a presión reducida en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó por CC sobre gel de sílice para generar las tiadiazolinas esperadas **43**, **49** y **52**:

### (17*RS*)-4'-Acetil-2'-fenilamino-espiro[3-acetoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17,5'-[1',3',4']-tiadiazolina] (**43+43'**).



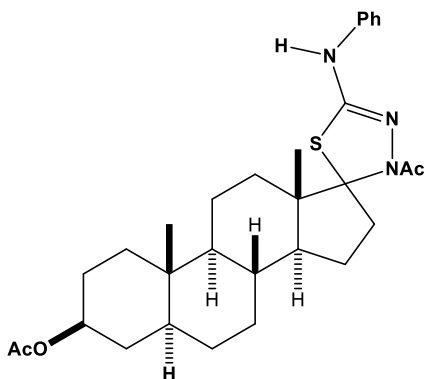
La mezcla de tiadiazolinas **43+43'** se preparó a partir de la tiosemicarbazona (**4**, 0.24 mmol), piridina (1.19 mmol, 5 eq.), y Ac<sub>2</sub>O (1.19 mmol, 5 eq.) por 11.5 h de acuerdo con el procedimiento general para dar una espuma amarilla en 71%. IR ( $\bar{\nu}_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3277 y 3201 (N-H), 2921 y 2852 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1763 (C=O), 1595, 1549, 1495, 1376, 1206, 750 (C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H), 691 (C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H).

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, relación diastereoisomérica = 60:40) diastereoisómero mayoritario  $\delta$ : 7.44 – 7.38 (m, 2H, ArH-*o*), 7.34 – 7.29 (m, 2H, ArH-*m*), 7.22 (d,  $J_{1,2}$  = 8.6 Hz, 1H, H-1), 7.06 – 7.02 (m, 1H, ArH-*p*), 6.82 (dd,  $J_{2,1}$  = 8.5 Hz,  $J_{2,4}$  = 2.4 Hz, 1H, H-2), 6.76 (d,  $J_{4,2}$  = 2.3 Hz, 1H, H-4), 3.21 (ddd,  $J_{16a,16b}$  = 14.9 Hz,  $J_{16a,15}$  = 9.1 Hz,  $J_{16a,15}$  = 4.5 Hz, 1H, H-16a), 2.91 – 2.76 (traslape de señales, 2H, H-6a, H-6b), 2.40 – 2.32 (traslape de señales, 4H, NAc, H-16b), 2.32 – 2.25 (traslape de señales, 4H, H-11a, OAc), 2.24 – 2.15 (traslape de señales, 2H, H-9, H-15a, H-9'), 1.99 – 1.87 (traslape de señales, 2H, H-14, H-7a), 1.68 (dt,  $J_{12\beta,12\alpha}$  = 12.1 Hz,  $J_{12\beta,11\alpha}$  =  $J_{12\beta,11\beta}$  = 3.3 Hz, 1H, H-12 $\beta$ ), 1.55 – 1.38 (traslape de señales, 4H, H-12 $\alpha$ , H-7b, H-11b, H-8), 1.34 – 1.28 (traslape de señales, 1H, H-15b), 0.88 (s, 3H, H-18), picos distinguibles del isómero minoritario  $\delta$ : 7.22 (d,  $J_{1,2}$  = 8.5 Hz, 1H, H-1), 6.78 (d,  $J_{4,2}$

= 2.4 Hz, 1H, H-4), 4.63 (ddd,  $J_{16,16} = 15.3$  Hz,  $J_{16,15} = 11.7$  Hz,  $J_{16,15} = 3.4$  Hz, 1H, H-16), 2.24 – 2.15 (traslape de señales, 1H, H-16), 1.99 – 1.87 (traslape de señales, 2H, H-12, H-7a), 1.83 – 1.79 (m, 1H, H-15), 1.78 – 1.74 (m, 1H, H-12), 1.55 – 1.38 (traslape de señales, 2H, H-15, H-14), 1.34 – 1.28 (traslape de señales, 1H, H-7b), 1.03 (s, 3H, H-18).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) diastereoisómero mayoritario  $\delta$ : 170.3 (NC=O), 170.1 (OC=O), 148.8 (C=N), 148.4 (C-3), 140.0 (ArC-*ipso*), 138.5 (Ar-C), 138.0 (Ar-C), 129.2 (ArC-*m*), 126.4 (C-1), 122.8 (ArC-*p*), 121.6 (C-4), 118.6 (C-2), 118.3 (ArC-*o*), 94.4 (C-17), 53.0 (C-13), 49.0 (C-14), 43.3 (C-9), 39.9 (C-8), 32.4 (C-12), 30.1 (C-16), 29.6 (C-6), 27.5 (C-7), 26.3 (C-11), 25.5 (NCOCH<sub>3</sub>), 24.7 (C-15), 21.3 (OCOCH<sub>3</sub>), 15.6 (H-18), picos distinguibles del isómero minoritario  $\delta$ : 170.7 (NC=O), 148.9 (C=N), 148.5 (C-3), 138.2 (Ar-C), 137.6 (Ar-C), 126.5 (C-1), 121.6 (C-4), 118.7 (C-2), 118.2 (ArC-*o*), 95.8 (C-17), 52.3 (C-13), 47.0 (C-14), 43.7 (C-9), 38.8 (C-8), 32.3 (C-12), 29.5 (C-6), 29.5 (C-16), 27.3 (C-7), 26.1 (C-11), 25.7 (NCOCH<sub>3</sub>), 23.2 (C-15), 15.2 (H-18).

**(17*RS*)-4'-Acetil-2'-fenilamino-espiro[3 $\beta$ -acetoxi-5 $\alpha$ -androstano-17,5'-[1',3',4']-tiadiazolina] (49+49').**



La mezcla de tiadiazolinas **49+49'** se preparó a partir de la tiosemicarbazona (**48**, 0.24 mmol), piridina (0.96 mmol), y  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.96 mmol) por 24 h de acuerdo con el procedimiento general para dar un sólido amarillo en 60%. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3277 (N-H), 2932 y 2855 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1732 (C=O), 1596, 1553, 1498, 1379, 1241, 1023 (C-O), 750 ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ ), 691 ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ ). Dos fracciones del producto se disolvieron en hexano/acetato de etilo y acetato de etilo/ $\text{Et}_2\text{O}$ /piridina respectivamente con lo que se obtuvieron cristales incoloros por evaporación lenta a temperatura ambiente. l.f = 155-157 °C.

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , relación diastereoisomérica = 62:38) diastereoisómero mayoritario  $\delta$ : 7.40 – 7.34 (m, 2H, ArH-*o*), 7.34 – 7.28 (m, 2H, ArH-*m*), 7.07 – 7.00 (m, 1H, ArH-*p*), 6.39 – 6.31 (a, 1H, NH), 4.71 – 4.61 (m, 1H, H-3), 3.13 (ddd,  $J_{16a,16b} = 15.0$  Hz,  $J_{16a,15} = 9.3$  Hz,  $J_{16a,15} = 4.7$  Hz, 1H, H-16a), 2.33 (s, 3H, NAc), 2.27 (ddd,  $J_{16b,16a} = 14.9$  Hz,  $J_{16b,15} = 11.2$  Hz,  $J_{16b,15} = 3.6$  Hz, 1H, H-16b), 2.08 – 2.03 (m, 1H, H-15), 2.01 (s, 3H, OAc), 1.83 – 1.76 (m, 1H, H-2a), 1.74 – 1.65 (traslape de señales, 4H, H-14, H-15, H-7a, H-1a), 1.61 – 1.31 (traslape de señales, 6H, H-4a, H-11a, H-12a, H-2b, H-8, H-4b), 1.31 – 1.10 (traslape de señales, 6H, H-12b, H-6a, H-6b, H-11b, H-15, H-5), 1.07 – 0.97 (traslape de señales, 2H, H-7b, H-1b), 0.82 (s, 3H, H-18), 0.80 (s, 3H, H-19), 0.70 – 0.60 (m, 1H, H-9), picos distinguibles del isómero

minoritario  $\delta$ : 4.54 (ddd,  $J_{16,16} = 15.4$  Hz,  $J_{16,15} = 11.9$  Hz,  $J_{16,15} = 3.2$  Hz, 1H, H16), 2.34 (s, 3H, NAc), 2.15 – 2.09 (m, 1H, H-16), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.74 – 1.65 (traslape de señal, 1H, H-7a), 1.61 – 1.31 (traslape de señal, 1H, H-15), 1.31 – 1.10 (traslape de señal, 1H, H-14), 0.96 (s, 3H, H-18), 0.93 – 0.87 (m, 1H, H-7b), 0.81 (s, 3H, H-19).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) diastereoisómero mayoritario  $\delta$ : 170.9 (OC=O), 170.1 (NC=O), 148.5 (C=N), 139.8 (ArC-*ipso*), 129.3 (ArC-*m*), 123.0 (ArC-*p*), 118.3 (ArC-*o*), 94.9 (C-17), 73.8 (C-3), 53.4 (C-9), 52.9 (C-13), 49.8 (C-14), 44.6 (C-5), 37.0 (C-8), 36.8 (C-1), 35.6 (C-10), 34.1 (C-4), 32.4 (C-12), 31.9 (C-7), 30.1 (C-16), 28.6 (C-6), 27.5 (C-2), 25.5 (NCOCH<sub>3</sub>), 25.0 (C-15), 21.6 (OCOCH<sub>3</sub>), 21.1 (C-11), 15.7 (C-18), 12.3 (C-19), picos distinguibles del isómero minoritario  $\delta$ : 171.0 (OC=O), 170.6 (NC=O), 148.8 (C=N), 139.8 (ArC-*ipso*), 129.3 (ArC-*m*), 123.0 (ArC-*p*), 118.2 (ArC-*o*), 96.4 (C-17), 73.8 (C-3), 54.0 (C-9), 52.2 (C-13), 47.9 (C-14), 44.7 (C-5), 36.9 (C-1), 36.0 (C-8), 35.6 (C-10), 34.1 (C-4), 32.3 (C-12), 31.8 (C-7), 29.4 (C-16), 28.5 (C-6), 25.7 (NCOCH<sub>3</sub>), 23.4 (C-15), 20.9 (C-11), 15.2 (C-18), 12.4 (C-19).

Datos cristalográficos y refinamiento del epímero analizado A.

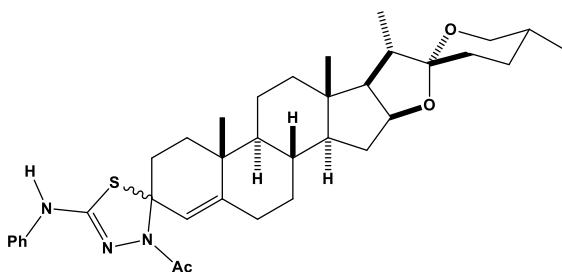
Formula empírica	$\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$	
Peso molecular	541.73	
Temperatura	295(2) K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P1	
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 6.4081(6)$ Å	$\alpha = 81.947(9)^\circ$
	$b = 6.9733(8)$ Å	$\beta = 82.999(8)^\circ$
	$c = 16.9023(17)$ Å	$\gamma = 78.013(8)^\circ$
Volumen	$728.17(13)$ Å <sup>3</sup>	
Z	1	
Densidad (calculada)	1.235 mg/m <sup>3</sup>	
Coeficiente de Absorción	0.086 mm <sup>-1</sup>	
Tamaño de cristal	0.547 x 0.154 x 0.038 mm <sup>3</sup>	
Factor-R (%)	4.44	

Datos cristalográficos y refinamiento del epímero analizado B.

Formula empírica	$\text{C}_{32.50}\text{H}_{45.50}\text{N}_{3.50}\text{O}_4\text{S}$
Peso molecular	581.28
Temperatura	295(2) K
Longitud de onda	0.56083 Å

Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 15.5236(10) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 13.0122(6) Å	$\beta = 113.869(5)^\circ$
	c = 17.7615(11) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	3280.9(3) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.177 mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de Absorción	0.079 mm <sup>-1</sup>	
Tamaño de cristal	0.258 x 0.172 x 0.037 mm <sup>3</sup>	
Factor-R (%)	4.12	

**(3ξ-22R,25R)-4'-Acetil-2'-fenilamino-espiro[espirost-4-eno-3,5'-[1',3',4']-tiadiazolina] (52).**



La tiadiazolina **52** se preparó a partir de la tiosemicarbazona (**51**, 0.043 mmol), piridina (0.17 mmol), y Ac<sub>2</sub>O (0.17 mmol, 5 eq.) por 2 h de acuerdo con el procedimiento general para dar un aceite incoloro en 69%. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3513, 3193, 2923 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 2852 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1598,

1560, 1404, 1326, 1266, 1051 (C-O), 980, 749 (C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H).

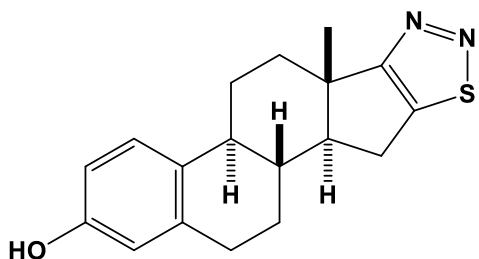
RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.37 – 7.27 (traslape de señales, 4H, ArH-*o*, ArH-*m*), 7.09 – 6.98 (m, 1H, ArH-*p*), 6.44 – 6.28 (a, 1H, NH), 5.59 (s, 1H, H-4), 4.42 – 4.36 (m, 1H, H-16), 3.50 – 3.44 (m, 1H, H-26eq), 3.37 (t,  $J_{26ax,26eq} = J_{26ax,25} = 11.0$  Hz, 1H, H-26ax), 2.85 (td,  $J_{2a,2b} = J_{2a,1} = 13.8$  Hz,  $J_{2a,1} = 2.6$  Hz, 1H, H-2a), 2.31 – 2.20 (traslape de señales, 4H, NAc, H-6a), 2.15 – 2.03 (traslape de señales, 2H, H-2b, H-6b), 2.01 – 1.95 (m, 1H, H-15a), 1.91 – 1.83 (traslape de señales, 2H, H-1a, H-20), 1.79 – 1.70 (traslape de señales, 3H, H-17, H-7a, H-12a), 1.68 – 1.56 (traslape de señales, 5H, H-23a, H-8, H-25, H-24a, H-23b), 1.52 – 1.32 (traslape de señales, 4H, H-11a, H-1b, H-24b, H-11b), 1.30 – 1.26 (m, 1H, H-15b), 1.17 – 1.04 (traslape de señales, 5H, H-12b, H-19, H-14), 0.96 (d,  $J_{21,20} = 7.0$  Hz, 3H, H-21), 0.90 – 0.86 (m, 1H, H-7b), 0.80 – 0.77 (traslape de señales, 6H, H-18, H-27), 0.76 – 0.69 (m, 1H, H-9).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 168.4 (C=O), 146.6 (C-5), 145.8 (C=N), 139.8 (ArC-*ipso*), 129.3 (ArC-*m*), 123.0 (ArC-*p*), 120.0 (C-4), 118.4 (ArC-*o*), 109.5 (C-22), 83.8 (C-3), 80.9 (C-16), 67.0 (C-26), 62.2 (C-17), 56.0 (C-14), 54.4 (C-9), 41.7 (C-20),

40.6 (C-13), 40.0 (C-12), 37.2 (C-10), 35.9 (C-1), 35.5 (C-8), 32.6 (C-7), 32.0 (C-6), 31.8 (C-15), 31.5 (C-2, C-23), 30.4 (C-25), 28.9 (C-24), 24.4 (COCH<sub>3</sub>), 21.1 (C-11), 17.9 (C-19), 17.3 (C-27), 16.5 (C-18), 14.6 (C-21).

### Método para la síntesis de 1,2,3-tiadiazol

#### 3-Hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno[17,16-d][1,2,3]tiadiazol (53).



En un matraz se colocaron 4 mL de SOCl<sub>2</sub> y se enfrió a 0 °C. Después, se agregó la tiosemicarbazona **41** (20 mg, 0.047 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar por 2 h a temperatura ambiente. Tras completada la reacción, se adicionó DCM y a continuación se evaporó el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El

residuo obtenido se purificó por CC sobre gel de sílice, con un sistema eluyente hexano/AcOEt (9:1), para aislar el producto como un sólido amarillo en 18%. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3344 (O-H), 2929 y 2855 (C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H), 1607, 1503, 1436, 1198, 1170, 845. Una fracción del producto se disolvió en un sistema de disolventes (DCM: AcOEt), con lo que se obtuvieron cristales amarillentos por evaporación lenta a temperatura ambiente, los cuales fueron adecuados para su análisis por DRX. I.f = 236 – 238 °C.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-1), 6.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-2), 6.61 (s, 1H, H-4), 4.70 (a, 1H, OH), 3.15 (dd, *J*<sub>15α,15β</sub> = 15.3 Hz, *J*<sub>15α,14</sub> = 6.3 Hz, 1H, H-15α), 2.98 – 2.85 (traslape de señales, 2H, H-6a, H-6b), 2.73 (dd, *J*<sub>15β,15α</sub> = 15.1 Hz, *J*<sub>15β,14</sub> = 12.3 Hz, 1H, H-15β), 2.63 – 2.57 (m, 1H, H-12a), 2.53 – 2.38 (traslape de señales, 3H, H-11a, H-14, H-9), 2.05 – 1.95 (traslape de señales, 2H, H-12b, H-7a), 1.91 – 1.82 (m, 1H, H-8), 1.81 – 1.71 (m, 1H, H-11b), 1.55 – 1.50 (m, 1H, H-7b), 1.14 (s, 3H, H-18).

RMN-<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 180.1 (C-17), 154.0 (C-16), 153.7 (C-3), 137.9 (C-5), 132.2 (C-10), 126.5 (C-1), 115.5 (C-4), 113.1 (C-2), 62.3 (C-14), 44.5 (C-9), 42.2 (C-13), 37.5 (C-8), 34.5 (C-12), 29.4 (C-6), 27.4 (C-15), 27.3 (C-7), 26.2 (C-11), 18.2 (C-18).

Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura.

Formula empírica	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS	
Peso molecular	312.42	
Temperatura	295(2) K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la	a = 8.7842(3) Å	α = 90°

celda unitaria		
	$b = 13.9814(7) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 38.7673(11) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$4761.2(3) \text{ \AA}^3$	
Z	12	
Densidad (calculada)	$1.308 \text{ mg/m}^3$	
Coefficiente de Absorción	$0.115 \text{ mm}^{-1}$	
Tamaño de cristal	$0.479 \times 0.096 \times 0.073 \text{ mm}^3$	
Factor-R (%)	4.75	

## 7. CONCLUSIONES

El desarrollo de esta investigación para la síntesis de nuevos glicoconjugados basados en heterociclos esteroidales se realizó bajo una extensa revisión bibliográfica, encontrando que, los núcleos de estrona, androsterona y diosgenina están directamente relacionados con el cáncer y una gran cantidad de compuestos han sido sintetizados en la última década para el mismo fin. Así mismo, los resultados de la búsqueda informaron sobre el uso de farmacóforos de naturaleza heterocíclica que contienen en su estructura principalmente átomos de O, N y S, por lo que se eligieron 3 familias de anillos; oxazol (O y N), triazol (N) y tiadiazol (N y S) como núcleos de estudio. Se empleó el término de “espacio químico” como punto de referencia, con la finalidad de abarcar la mayor cantidad de compuestos que pudieran ser de utilidad frente al cáncer.

Los métodos de síntesis se diseñaron principalmente utilizando rutas cortas, con economía de átomos que involucraron métodos *one-pot*, *click-chemistry* y ciclaciones intramoleculares para la generación de los anillos de manera selectiva y con elevados rendimientos de reacción. Así mismo, se hizo uso de materias primas de uso comercial y altamente asequibles que, posteriormente se derivatizaron hacia precursores diversamente funcionalizados. Un enfoque importante fue la mejora de los procesos con la finalidad de obtener elevados rendimientos de reacción, el uso de reactivos alternativos, así como, la integración de catalizadores, la disminución de las etapas de síntesis para lograr la reducción de costos y, por último, la reutilización de principios activos y reciclaje químico de moléculas a partir de medicamentos caducos.

Los métodos de análisis permitieron establecer las geometrías absolutas de los compuestos sintetizados. A su vez, los valores obtenidos de la espectroscopia de RMN y de difracción de rayos X, sin duda aportaran información útil para la caracterización de nuevos productos naturales y sintéticos en un futuro, principalmente para la determinación de distancias interatómicas, ángulos de enlace, correlaciones químicas, efectos químicos y magnéticos, interacciones moleculares y propiedades fisicoquímicas en general.

Aunque no todas las familias de híbridos sintetizados mostraron valores de actividad frente a la enfermedad objetivo en los ensayos realizados *in vitro*, fue posible establecer los caminos a seguir mediante el análisis, selección de átomos, tipo de sustituyentes y esqueleto esteroideal. Por lo tanto, se encontraron valores de GI<sub>50</sub> al orden de nanomolar cuando un anillo de oxazol se fusiona a estrona con cadenas hidrocarbonadas lineales, exhibiendo comportamiento citotóxico frente al panel evaluado de líneas celulares de tumores sólidos humanos. Por otro lado, conjugados que contienen el núcleo triazol unido al sistema esteroideal con sustituyentes de naturaleza amplia, no mostraron actividad frente al problema de

interés, por lo que es necesario la exploración de la diana terapéutica en la que se encuentran implicados, mediante el uso de quimioinformática.

Finalmente, los espirocompuestos sintetizados en este trabajo, mostraron solo ligera actividad contra el cáncer, pero aportaron interesante información sobre el método sintético de esta familia y abrió posibilidad para la exploración de nuevos mecanismos de reacción, así como, nuevas metodologías en el área de la síntesis estereocontrolada y química computacional.

Este trabajo de investigación abre nuevos caminos en las áreas de la química orgánica sintética, catalítica, farmacéutica, quimioinformática y sustentable. Sin duda queda mucho camino por recorrer, pero el enfoque del espacio químico dirige las investigaciones de tal manera que permite tener un panorama amplio de la diversidad funcional de los compuestos de interés. Además, cuando esto se corrobora con estudios biológicos, se posibilita trazar los posibles mecanismos de acción para el problema deseado.