



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

SINTESIS DE 17ALFA Y
17BETA-AMINOESTROGENOS.
AGENTES ANTICOAGULANTES POTENCIALES.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
ELIA JUANA CRUZ RAMOS

DIRECTOR: M. EN C. CRISTINA LEMINI GUZMAN.

MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

12
2 ej.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EL PRESENTE TRABAJO SE LLEVO A CABO EN EL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA-UNAM, BAJO LA DIRECCION DE LA M. en C. CRISTINA LEMINI GUZMAN CON EL APOYO FINANCIERO DE LOS PROYECTOS : DGAPA IN205396 Y CONACYT 2400PM.

AGRADEZCO AL DR. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA DEL INSTITUTO DE QUIMICA-UNAM POR LAS FACILIDADES OTORGADAS PARA REALIZAR ALGUNAS REACCIONES EN EL LABORATORIO 2-2 DEL MISMO, ASI COMO PARA LA DETERMINACION DE LAS CONSTANTES ESPECTROSCOPICAS DE LOS PRODUCTOS.

¡EXPERIMENTA!
HAZ DE ELLO TU CONSIGNA DIA Y NOCHE.
EXPERIMENTA,
Y ELLO TE LLEVARÁ A LA LUZ.
LA MANZANA EN LA COPA DEL ARBOL NUNCA ESTA DEMASIADO ALTA PARA
ALCANZARLA.
ASI QUE SIGUE EL EJEMPLO DE EVA.....
EXPERIMENTA.
SE CURIOSO,
AUNQUE LAS PERSONAS CON QUIEN TE CRUCES SE PUEDAN
MOLESTAR.
ENQUJATE
CADA VEZ QUE QUIERAN RETENERTE.
SI SOLO SIGUES ESTE CONSEJO,
EL FUTURO PUEDE OFRBCERTE INFINITA FELICIDAD

Y ALEGRIA.....
EXPERIMENTA
Y YA VERÁS.

COLE PORTE.



DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

CON CARÍO, RESPETO Y ADMIRACION A MIS QUERIDOS PADRES, JOSEFINA Y FAUSTO POR APOYARME Y COMPRENDERME A LO LARGO DE MI VIDA, PERO SOBRE TODO POR SU INFINITO AMOR.

A DIOS POR OTORGARME VIDA Y PACIENCIA PARA LOGRAR REALIZAR MIS METAS.

A INES, MARIA ELENA Y CLARA POR TODO LO QUE HEMOS VIVIDO JUNTAS A LO LARGO DE NUESTRAS VIDAS.

CON CARÍO Y ADMIRACION A LA M. en C. CRISTINA LEMINI, POR SU APOYO Y PACIENCIA. MI AGRADECIMIENTO TAMBIEN A TODO SU EQUIPO DE TRABAJO DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA.

AL DR. RAYMUNDO CRUZ POR SU APOYO, A LAS PERSONAS QUE TRABAJAN EN EL LABORATORIO 2-2 Y AL PERSONAL DEL INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM.

A FAMILIARES Y AMIGOS, NO MENCIONO NOMBRES POR TEMOR DE OLVIDAR ALGUNO, GRACIAS POR ALENTARME A SEGUIR ADELANTE.



TABLA DE CONTENIDO.

	ABREVIATURAS.	
	INTRODUCCION.	i
I	ANTECEDENTES.	1
II	HIPOTESIS.	10
III	OBJETIVO GENERAL.	11
	III.i Objetivos específicos.	11
IV	METODOLOGIA.	12
	IV.i Material.	12
	IV.ii Métodos.	14
V	RESULTADOS Y DISCUSION.	24
VI	CONCLUSIONES.	47
VII	BIBLIOGRAFIA.	48
VIII	ESPECTROS.	51

ABREVIATURAS.

IR	Espectroscopía de infrarrojo
EM	Espectrometría de masas
g	Gramo(s)
h	Hora(s)
MHz	Megahertz
Hz	Hertz
mg	Miligramos
ml	Mililitros
mol	Mol(es)
mmol	Milimoles
m/z	Unidad de masa-carga
p.f.	Punto de fusión
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
ppm	Partes por millón
δ	Desplazamiento químico
TMS	Tetrametilsilano
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CD ₃ OD	Metanol deuterado
M ⁺	Ión molecular
J	Constante de acoplamiento
ν máx	Frecuencia máxima
-OTs	Grupo tosilato
s	Señal simple
d	Señal doble
t	Señal triple
dd	Señal doble de dobles
m	Señal múltiple
br	Señal ancha
HMPA	Hexametilfosforamida
Pd/C	Paladio sobre carbono

INTRODUCCION.

La síntesis de compuestos orgánicos dirigida al descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos para uso terapéutico es un campo de investigación actual en la búsqueda de mayor eficacia, selectividad y seguridad de los medicamentos.

Un grupo de medicamentos de consumo global son los estrógenos que se utilizan como anticonceptivos orales, en el tratamiento de deficiencias estrogénicas y como agentes antitumorales en cáncer prostático. Sin embargo, se ha señalado que la administración de dosis grandes de estrógenos y por periodos prolongados aumenta el riesgo de trombogénesis, y por ende accidentes cardiovasculares¹ hecho que limita su uso clínico.

Recientemente^{2*} se han descrito efectos anticoagulantes de 17 β -aminoestrógenos en animales de laboratorio. Este grupo de nuevos fármacos conservan sus efectos estrogénicos, propiedades que confieren a éstas sustancias uso potencial como estrógenos alternativos.

El presente trabajo está dirigido a la síntesis y caracterización de 17 α y 17 β aminoestrógenos. Se prepararon los productos: 17 β -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol **3**, sus derivados, el monoacetilado **4** y el diacetilado **5** ambos se obtuvieron a través de una metodología no descrita. Se sintetizaron el 17 α -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol **9** y su derivado tosilado **10** éstos compuestos son nuevos y la confirmación de su estructura se llevó a cabo empleando las técnicas espectroscópicas de IR, RMN¹H, EM y cristalografía de rayos X.

Los productos sintetizados en este trabajo serán evaluados sobre la coagulación sanguínea y producción de efectos estrogénicos en roedores en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina.

I ANTECEDENTES.

Los compuestos descritos como esteroides están ampliamente distribuidos en el reino vegetal y animal e incluyen: esteroides, ácidos biliares, agliconas cardiotónicas, sapogeninas, alcaloides esteroidales, provitamina D₃ y hormonas esteroidales. Algunas estructuras químicas se muestran en la Figura 1.

El término "hormona" (del griego *hormao*, excitar), fue dado por Starling en 1905 para nombrar a los agentes químicos producidos por glándulas de secreción interna que son liberados a la circulación para regular los procesos metabólicos de diversas células. Estos ejercen su efecto a un punto distante de su fuente de producción*.

Las hormonas esteroidales son derivados del colesterol por lo que poseen el núcleo característico del ciclopentanoperhidrofenantreno formado de 4 anillos que se designan como A, B, C y D (Figura 2). Las hormonas esteroidales comprenden: estrógenos, andrógenos, progestágenos, mineralocorticoides y glucocorticoides. Los tres primeros son frecuentemente llamados "hormonas sexuales" cuya función principal es el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales y la reproducción. Los glucocorticoides y mineralocorticoides, conocidos como adrenocorticoides, están asociados con el metabolismo de carbohidratos y de iones inorgánicos respectivamente.

Los estrógenos son esteroides C-18 que difieren de los andrógenos en que carecen del grupo metilo en C₁₀ y en contraste con todos los otros esteroides el anillo A es aromático, lo cual es una característica importante para la actividad estrogénica. Ellos son secretados por las células de la teca interna de los folículos

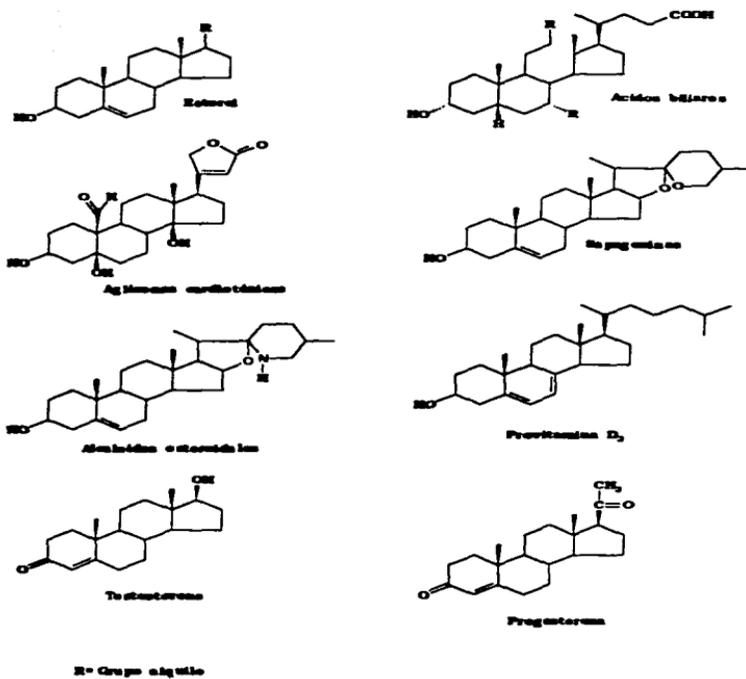


Figura 1 Ejemplos de compuestos esteroideos.

ováricos, cuerpo lúteo, placenta y, en pequeñas cantidades, por la corteza suprarrenal y los testículos.

La actividad estrogénica es compartida por un gran número de sustancias químicas: estrógenos esteroideos derivados de fuentes animales como: equilina y equilenina; de origen vegetal llamados fitoestrógenos como son flavonas, isoflavonas y derivados del cumestano; estrógenos no esteroideos sintéticos como son el dietilestilbestrol y el clorotrianiseno. La característica común en estos compuestos es un anillo fenólico, similar al anillo A de los estrógenos⁷ (Figura 3).

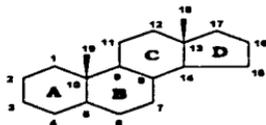
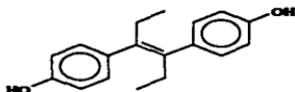
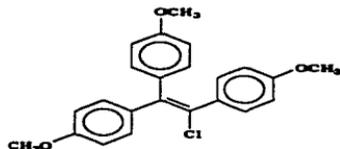
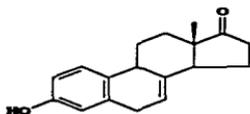
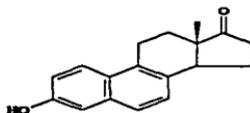
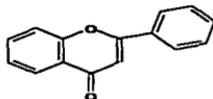


Figura 2 Núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno.

Las hormonas estrogénicas son las principales responsables de los cambios que ocurren en la pubertad en las niñas y del mantenimiento de las características sexuales en la mujer adulta. En la pubertad estimulan el desarrollo de la vagina, útero y trompas de Falopio, producen el crecimiento de los conductos en las glándulas mamarias, son responsables del crecimiento acelerado y del cierre de las epífisis de los huesos largos. Actúan junto con los progestágenos para producir los cambios en los órganos genitales, que ocurren durante el ciclo menstrual y el embarazo⁸.

**Diethylstilbestrol****Clorotrianiseno****Equilina****Equilenina****Flavona****Figura 3** Compuestos que presentan actividad estrogénica.

Los estrógenos que se producen en mayor cantidad en el humano son: estradiol, estrona y estriol (Figura 4). El estradiol es el principal producto de secreción del ovario durante la primera parte del ciclo menstrual. Después de la ovulación, estrógenos y progestágenos son sintetizados por las células de la granulosa del cuerpo amarillo. El estriol es el principal producto metabólico del estradiol y se producen grandes cantidades en la placenta durante el embarazo⁷.

El uso más extenso de los estrógenos es como anticonceptivos orales (AO) en combinación con progestágenos. Estos agentes son los más eficaces, porque tienen una seguridad de anticoncepción asociada a su empleo del 99%. Son utilizados en la terapia sustitutiva en la menopausia y en diversas etapas de la vida de la mujer cuando existen deficiencias en la producción de estrógenos. También se han empleado en el tratamiento del acné, el hirsutismo, la osteoporosis senil, en la supresión de la lactancia después del parto, y en enfermedades neoplásicas, como el cáncer de próstata.

La administración de estrógenos ya sea como AO o en el tratamiento de cáncer de próstata es generalmente por periodos prolongados, lo que aumenta el riesgo de la producción de accidentes tromboembólicos e infarto al miocardio, que son las reacciones adversas de mayor importancia asociadas, principalmente, a la administración de dosis altas y tratamientos largos de éstos fármacos^{1,9}.

Los anticonceptivos que contienen estrógenos, y el dietilestilbestrol (DEB), cuando son administrados a enfermos con cáncer prostático producen, en algunos casos, hemorragias cerebrales y en otros, trombosis vasculares, éstos efectos sobre la coagulación sanguínea han sido motivos de numerosos estudios en los últimos años^{10,11}.

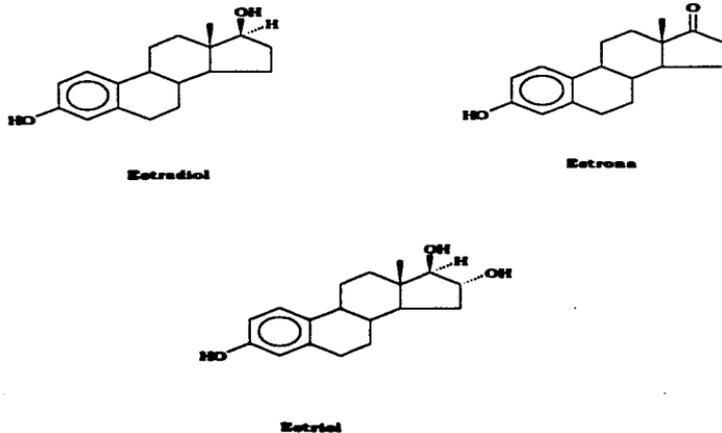


Figura 4 Estrógenos que se producen en el humano.

Las hemorragias cerebrales observadas por la administración de éstas hormonas, se ha atribuido a que los estrógenos favorecen la fragilidad capilar, por sus acciones sobre el endotelio vascular¹².

Numerosos autores han señalado que los estrógenos favorecen la coagulabilidad sanguínea, ya que producen aumento en las concentraciones circulantes de los factores de coagulación II, VII, IX y X¹²⁻¹⁷. También producen aumentos en la concentración de fibrinógeno¹⁸, de plasminógeno y aumento en la actividad fibrinolítica. Así mismo,

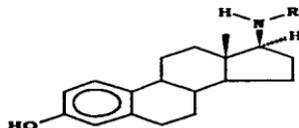
producen disminución del tono vascular favoreciendo la estasis y retardando el flujo sanguíneo¹⁹, factores que se asocian con la producción de efectos trombotógicos.

Estudios desarrollados por Mandoki J. y colaboradores²⁰, señalan que la administración de dosis grandes de estrógenos producen efectos bifásicos sobre la coagulación sanguínea en la rata Wistar y el ratón CD1. La administración de dosis altas de dietilestilbestrol produce un efecto anticoagulante de duración breve (3-7.5 horas), seguida de un efecto procoagulante de mayor duración (varios días). La aparición de estos efectos depende de diversos factores como: dosis administrada, vía de administración y del estrógeno administrado; sin embargo el efecto que se observa predominantemente es la hipercoagulabilidad sanguínea.

En contraste con los efectos descritos anteriormente, Rubio y colaboradores en 1983 describieron que el 17 β -diaminoestrógeno prodiame (I)(Figura 5) produce efectos de retardamiento en la coagulación sanguínea de la rata y del ratón hasta de un 90 % sin producir efectos hipercoagulantes². Sin embargo, las dosis que se utilizaron para producir los efectos anticoagulantes, también produjeron efectos tóxicos, como son: aumento de la actividad motora y convulsiones en los animales tratados con prodiame, efectos que fueron atribuidos al grupo diamino en su molécula.

En trabajos posteriores se encontró que la sustitución del grupo amino terminal de I (prodiame) por un grupo alquilo (II, buame), o bien un hidroxilo (III, prolame) produce compuestos de mayor potencia anticoagulante que la observada con el prodiame y no se observaron los efectos tóxicos mencionados anteriormente². La longitud de la cadena sobre el grupo amino en la posición 17 puede ser aumentada a seis átomos (VI, hexolame) de carbono sin que el efecto anticoagulante se pierda. El prolame, butolame y pentolame, compuestos homólogos (III, IV y V) presentan efectos anticoagulantes semejantes en magnitud y la

administración de una sola dosis de éstos producen efectos anticoagulantes en el ratón que pueden ser observados (alrededor del 30%) aún después de 72 horas^{6,21}. Esta última serie de compuestos homólogos produce efectos anticoagulantes 4 veces más potentes que el prodiame.



- I R = CH₂CH₂CH₂NH₂
 II R = CH₂CH₂CH₂CH₃
 III R = CH₂CH₂CH₂OH
 IV R = CH₂CH₂CH₂CH₂OH
 V R = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH
 VI R = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH

Figura 5 Compuestos estrogénicos que tienen propiedades anticoagulantes.

De los datos señalados anteriormente se deduce que la actividad anticoagulante que presentan los 17β-aminoestrógenos, depende de su estructura química en esta posición. Hasta el momento se ha descrito que el grupo amino sustituido en 17β es un requerimiento estructural importante para que se presente el efecto anticoagulante; sin embargo, es necesario continuar los estudios de relación estructura química-actividad biológica para poder establecer la influencia del acortamiento

de la cadena sobre el grupo amino en la posición 17β con el objeto de encontrar la estructura mínima requerida para que se produzca el efecto anticoagulante. Así mismo, estudiar la influencia de la estereoquímica en el carbono 17 en la posición α , evaluando el efecto del 17α aminocompuestos sobre la coagulación sanguínea y su posible actividad anticoagulante. Estas sustancias son potencialmente útiles en la terapéutica clínica como estrógenos, por lo tanto, será necesario conocer los efectos estrogénicos.

II HIPOTESIS.

Basados en los antecedentes encontrados, se infiere: que debido a que los 17β -aminoestrógenos, descritos anteriormente dan lugar a compuestos con actividad anticoagulante, se espera que los compuestos 17β y 17α aminoestrógenos sin la cadena lateral alquímica, den lugar a compuestos que conserven la misma actividad.

III OBJETIVO GENERAL.

Sintetizar y caracterizar los siguientes 17-aminoestrógenos: 17 β -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol **3**, sus derivados acetilados **4** y **5**, el 17 α -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol **9** y el clorhidrato de 17 α -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-tosilato **10**. Para su posterior evaluación farmacológica sobre la coagulación sanguínea y actividad estrogénica en roedores.

III.1 Objetivos específicos.

- i. Sintetizar los productos: 17 β -aminoestra-1,3,5 (10)-trien-3-ol y 17 α -aminoestra-1,3,5 (10)-trien-3-ol, así como sus derivados acetilados y tosilados.
- ii. Caracterizar los productos intermediarios y finales mencionados en el punto anterior por medio de la determinación de sus constantes físicas y espectroscópicas de: infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN¹H), espectrometría de masas (EM) y cristalografía de rayos X.

IV METODOLOGIA.**IV.1 Material.**

* Material de vidrio.

Cámaras de elución de 50 ml

Cámaras de elución para placa preparativa

Capilares

Tubos de vidrio para cromatografía en columna de diferentes tamaños

Cromatoplasmas de sílica gel para cromatografía en capa preparativa
espesor de 2 mm (20x20, G-200-UV₂₅₄)

Cromatofolios de aluminio con sílica gel Alugram Sil G/UV₂₅₄ de 0.25 mm
de espesor

Embudo de separación de 125 ml

Jeringas de vidrio de 10 y 20 ml

Matraces bola de 50 y 100 ml

Matraces erlenmeyer 25, 50 y 100 ml

Matraces kitazato de 250 ml

Pinzas de tres dedos con nuez

Pipetas graduadas de 5 y 10 ml

Pipetas pasteur

Probetas de 50 y 100 ml

Tubos de ensayo

Vasos de precipitados de 100 y 250 ml

* Equipo.

Aparato para determinar punto de fusión (Fisher Johns)

Balanza analítica (100A, E. Mettler)

Balanza semianalítica (Mettler PE 3600)

Canastilla de calentamiento

Difractómetro Nicolet R3m con cristal monocromático de grafito.

Espectrofotómetro de I.R. Perkin Elmer, modelo 283 para la técnica de pastilla en KBr.

Espectrofotómetro Nicolet FT-SSX para las técnicas de película y disolución

Espectrofotómetro de RMN Varian-Gemini 200

Espectrómetro de Masas Jeol JMS-AX505HA

Lámpara de ultravioleta listed INSP & MEAS 399-J

Reóstato type 2PF1010

Evaporador rotatorio Büchi B-481

* Disolventes.

Acetato de etilo

Acetona

Cloroformo

Diclorometano

Etanol

Eter etílico

Hexametilfosforamida

Hexano

Metanol

Piridina

Tetrahidrofurano anhidro

* Reactivos.

Acido clorhídrico

Acido sulfúrico

Acido fosfomolibdico al 30 % en etanol

Anhidrido acético

Azida de sodio

Celita 545 (tamaño de partícula 0.001-0.004)

Clorhidrato de hidroxilamina

Cloruro de amonio

Estradiol

Estrona

Hidruro de litio y aluminio

Hidróxido de amonio

Hidróxido de potasio

Hidróxido de sodio

Oxido de aluminio activo, neutro

Paladio sobre carbono al 10%

Piridina (Grado reactivo)

Sulfato de sodio anhidro

Silica gel para cromatografía en capa fina Merck 60 (230-400 Mesh ASTM)

Sodio metálico

Solución saturada de bicarbonato de sodio

Solución de ácido fosfomolibdico al 30% en etanol

Reactivo de Dragendorff

IV.ii Métodos.

Los disolventes utilizados en las reacciones fueron grado reactivo, secados por métodos descritos en la literatura y destilados antes de ser empleados. La estrona y estradiol fueron donados por los laboratorios Syntex S.A.

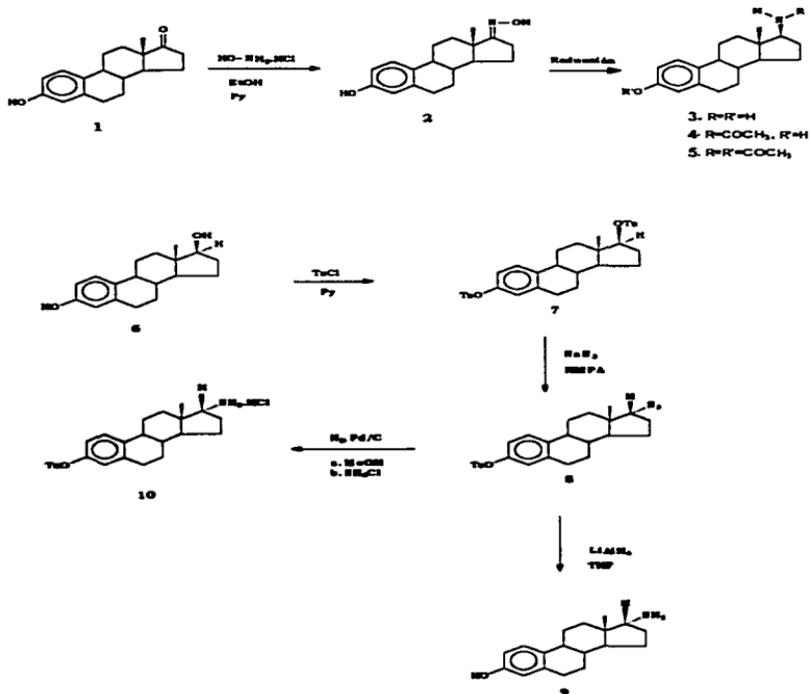
La pureza de los productos y el monitoreo de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina empleando cromatofolios de silica gel Alugram Sil G/UV₂₅₄ de 0.25 mm de espesor con indicador de fluorescencia, utilizando como reveladores una lámpara de luz ultravioleta, solución de ácido fosfomolibdico al 30 % en etanol y el reactivo de Dragendorff.

La purificación de los productos se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna flash o cristalización fraccionada. En las cromatografías se utilizó como soporte sílica gel Merck 60 (230-400 Mesh ASTM) y/o óxido de aluminio activo, neutro. Los puntos de fusión de los compuestos fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de absorción en I.R. se determinaron en un espectrofotómetro de transformada de Fourier Nicolet FT-5SX, para las técnicas de película y disolución, y en un equipo Perkin Elmer 283B para la técnica de pastilla en KBr. Los espectros de RMN¹H se realizaron en un aparato Gemini 200 que opera a 200 MHz, empleando como disolventes CDCl₃ y CD₃OD; como referencia interna TMS. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm).

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Jeol JMS-AX505HA por medio de la técnica de impacto electrónico a 70 ev. El análisis de rayos X se hizo en un difractómetro Nicolet R3m equipado con un cristal monocromático de grafito.

El esquema I señala la ruta general de síntesis que se utilizó para preparar los aminoestrógenos alfa y beta, a continuación se describe la síntesis de cada uno de los compuestos.



Esquema I Ruta de síntesis general para la obtención de alfa y beta-aminoestrógenos.

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS.**17-(Hidroximino)estra-1,3,5(10)-trien-3-ol (2).**

Fórmula molecular: $C_{18}H_{25}NO_2$

En un matraz bola de 100 ml, equipado con un agitador magnético y un refrigerante, se colocaron 4.5 g (16.65 mmol) de estrona **1**, 2 g (38.78 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina, 35 ml de etanol y 3 ml de piridina. La mezcla se disolvió y se calentó a reflujo por 24 h. El sólido formado se filtró y se disolvió en cloroformo, con un embudo de separación el producto se lavó con ácido clorhídrico al 10%, se recristalizó de acetato de etilo. Se obtuvieron 4.05 g (89.63%) de un polvo blanco (producto **2**) con p.f. 231-232 °C. Los datos espectroscópicos son los siguientes: I.R. (pastilla, KBr, espectro No. 2), ν max 3275 y 3417(OH), 1618(C=N), 1244(C-O), cm^{-1} . RMN¹H (espectro No. 3), DMSO-*d*₆ δ : 0.90(3H, s, 18-CH₃), 1.2-2.45 (13H, m), 2.79(2H, m, 16-H), 6.47(1H, d, 4-H, J=2.53 Hz), 6.53(1H, dd, 2-H, J=8.38 y 2.53 Hz), 7.05(1H, d, 1-H J=8.3 Hz), 8.78 (1H, s, Ar-OH), 9.96(1H, s, N-OH). E.M., m/z, 285(M⁺100%), 271(4%), 268(90.8%), 96(45%).

17 β -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol (3).

Fórmula molecular: $C_{18}H_{25}NO$

En un matraz bola de 100 ml equipado con un agitador magnético y un refrigerante, se colocaron 0.8 g (2.94 mmol) de **2** y 50 ml de n-propanol²². La solución anterior se calentó a reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno y se adicionaron lentamente, por 3 h, 1.48 g de sodio metálico recortado en trozos pequeños. Después de 8 h de reflujo se adicionó un poco de agua y se agregó hielo. El precipitado se lavó con agua caliente y cristalizó de metanol obteniéndose 0.3 g (37%) del producto **3** con p.f. 223-226°C. Los datos espectroscópicos son los siguientes: I.R. (pastilla, KBr, espectro No. 4), ν máx , 3286 y 3426(N-H,O-H), 1611(C-N), cm^{-1} . RMN¹H

(espectro No. 5), CDCl_3 , δ : 0.68(3H, s, 18- CH_3), 1.21-2.82(19H, m), 6.54(1H, d, 4-H, $J=2.54$ Hz), 6.62(1H, dd, 2-H, $J=8.38$ y 2.54 Hz), 7.14(1H, d, 1-H, $J=8.3$ Hz)²². E.M., m/z , 271(M^+ , 95%), 254(57.8%), 213(50%), 56(100%).

17 β -acetamido-1,3,5(10)-estratrien-3-ol (4).

Fórmula molecular = $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$

En un matraz de bola de 50 ml, provisto de un agitador magnético y adaptado a un sistema de hidrogenación catalítica, se colocaron 190 mg de paladio sobre carbono al 10 %, 30 ml de anhídrido acético y se prehidrogenó por 30 minutos. Posteriormente se adicionaron 1.08 g (3.8 mmol) de la oxima de la estrona **2** permitiéndose la hidrogenación por 5 días.

La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita, se lavó el catalizador con metanol y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniendo un residuo blanco. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, posteriormente se filtró y evaporó el disolvente en un evaporador rotatorio. Finalmente se cristalizó de metanol obteniendo el producto **4** rendimiento del 38.3%, el cual tomó una coloración café a 260 °C y fundió a 265 °C. El producto fue soluble en metanol, etanol, cloroformo y ligeramente en acetato de etilo caliente. Los datos espectroscópicos son los siguientes: I.R. (pastilla, KBr, espectro No. 6), ν máx, 3309(O-H, N-H), 2926(=C-H), 1625(CO), 1375(C-N), 1251(HN-CO) cm^{-1} . RMN¹H (espectro No. 7), CD_3OD , δ : 0.74(3H, s, 18- CH_3), 1.3-2.3(15H, m), 1.95(3H, s, OC- CH_3), 2.75(2H, m, 16-H), 3.87(1H, t, 17 α -H, $J=9.2$ Hz), 6.46(1H, d, 4-H, $J=2.5$ Hz), 6.51(1H, dd, 2-H, $J=2.5$ y $J=8.35$ Hz), 7.05(1H, d, 1-H, $J=8.35$ Hz). E.M., m/z , 313(M^+ , 100%), 213(75%), 160(22%), 254(19%).

Acetato de 17 β -acetamida-1,3,5(10)-estratrien-3-ilo (5).Fórmula molecular = C₂₂H₂₆NO₃

En un matraz bola de 50 ml, equipado con agitador magnético y adaptado a un sistema de hidrogenación catalítica, se colocaron 180 mg de paladio sobre carbono al 10 %, 30 ml de anhídrido acético y se prehidrogenó por 1 h. Posteriormente se adicionaron 1.5 g (5.263 mmol) de la oxima de la estrona **2** y se prosiguió con la hidrogenación por 14 días.

La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita y se lavó el paladio con metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida obteniendo un sólido café. El sólido se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio. El sólido obtenido se cristalizó de metanol con rendimiento del 27.34% del producto **5**, con un p.f. 215°C, fue soluble en metanol, etanol y ligeramente soluble en acetato de etilo caliente. Los datos espectroscópicos son los siguientes: I.R. (pastilla, KBr, espectro No. 8), ν máx., 3259-3393(N-H), 2928(=C-H), 1760(O-CO), 1643(HN-CO) cm⁻¹. RMN¹H (espectro No. 9), CDCl₃, δ : 0.70(3H, s, 18-CH₃), 1.2-2.6(14H, m), 2.0(3H, s, NCOCH₃), 2.25(3H, s, OCOCH₃), 2.85(2H, m, 16-H), 4.0(1H, t, 17 α -H), 5.35(1H, d, H-N), 6.7(1H, d, 4-H, J=2.5 Hz), 6.84(1H, dd, 2-H, J=2.5 y 8.2 Hz), 7.28(1H, d, 1-H, J=8.2 Hz). E.M., m/z, 355(M⁺, 16%), 313(100%), 213(60%), 254(20%), 160(16%).

3,17-dioxiolato de estra-1,3,5(10)-trieno (7).Fórmula molecular = C₃₂H₃₆S₂O₆

En un matraz bola de 100 ml, provisto de agitación magnética, bajo atmósfera de nitrógeno y sumergido en un baño de hielo-sal, se colocaron 60 ml de piridina. Posteriormente se adicionó 2.07g (7.61 mmol) de β -estradiol **6** hasta total disolución y se agregó poco a poco 5.6 g (29.40

mmol) de cloruro de p-toluensulfonilo. Se continuó con la reacción a temperatura ambiente por 5 días.

La mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados que contenía una mezcla de hielo-agua y que a su vez se encontraba dentro de un baño de hielo. El sólido formado se filtró y se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una solución de ácido clorhídrico al 10%, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio. Por último se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se cristalizó de acetona, obteniéndose agujas incoloras con un rendimiento del 87% del producto **7** y un p.f. 162°C. Los datos espectroscópicos son los siguientes: I.R. (pastilla, KBr, espectro No. 10), ν máx, 2975(=C-H), 1379 y 1178(SO₂), cm⁻¹. RMN¹H (espectro No. 11), CDCl₃, δ : 0.80(3H, s, 18-CH₃), 1.0-2.2(13H, m), 2.43(6H, s, -OTs), 2.74(2H, m, 16-H), 4.33(1H, dd, 17 α -H), 6.62(1H, dd, 2-H, J=8.55 y 2.5 Hz), 6.72(1H, d, 4-H, J=2.5 Hz), 7.1(1H, d, 1-H, J=8.55 Hz), 7.30(2H, d, 3-OTs, J=8.2 Hz), 7.32(2H, d, 17-OTs, J=8.22 Hz), 7.72(2H, d, 3-OTs, J=8.2 Hz), 7.78(2H, d, 17-OTs, J=8.22 Hz). E.M., m/z, 580(M⁺ 100%), 408(99%), 253(100%), 91(99%).

Tosilato de 17 α azido-1,3,5(10)-estratrien-3-ilo (8**).**

Fórmula molecular = C₂₅H₂₉SO₂N₃

En un matraz bola de 100 ml, equipado con una canastilla de calentamiento, agitador magnético y refrigerante, se preparó una mezcla con 5 g (8.62 mmol) del producto **7** y 45 ml de hexametilfosforamida. Posteriormente se adicionaron 6 g (92.3 mmol) de azida de sodio y se calentó la mezcla entre 60-70 °C por 5 días.

La mezcla se vertió en un vaso de precipitados con hielo y agua, el que a su vez se encontraba en un baño de hielo. El sólido formado se filtró y se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio, cuidando de que la temperatura del baño no fuera mayor de 70 °C. Se obtuvo un

líquido de aspecto chichoso que fue purificado en cromatografía de columna de sílica gel. Se eluyó primero con hexano, después con una mezcla de hexano-acetato de etilo 95:5, 90:10 y 80:20. El producto **8** se cristalizó de una mezcla de acetato de etilo-metanol, obteniéndose cristales en forma de prismas hexagonales, incoloros con un p.f. de 94-96°C. El producto fue soluble en acetato de etilo, cloroformo e insoluble en metanol, con un rendimiento del 69.6 %. Los datos espectroscópicos son los siguientes: IR (disolución, CHCl₃, espectro No. 12), ν máx., 2936(=C-H), 2098(N₃), 1186 y 1373(-SO₃) cm⁻¹; RMN¹H (espectro No. 13), CDCl₃, δ : 0.75(3H, s, 18-CH₃), 1.3-2.3(13H, m), 2.43(3H, s, 3-OTs), 2.75(2H, m, 16-H), 3.56(1H, d, 17 β -H, J=6.16 Hz), 6.64(1H, dd, 2-H, J=8.4 y 2.6 Hz), 6.73(1H, d, 4-H, J=2.6 Hz), 7.14(1H, d, 1-H, J=8.4 Hz), 7.30(2H, d, 3-OTs, J=8.0 Hz), 7.72(2H, d, 3-OTs, J=8.0 Hz). E.M., m/z, 268(100%), 451(M⁺, 86.6%), 91(34%), 423(23%).

17 α -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol (9).

Fórmula molecular = C₁₈H₂₅NO

En un matraz bola de 100 ml con 3 bocas, equipado con refrigerante, secados en la estufa, y un agitador magnético se puso 1 g de hidruro de litio y aluminio. El sistema se purgó con argón y se adicionaron 20 ml de THF anhidro con jeringa y aguja.

En otro matraz redondo de 50 ml, secado en la estufa, se colocaron 0.5 g (1.108 mmol) del producto **8** y 10 ml de THF anhidro, con jeringa y aguja la solución anterior se adicionó a la mezcla de hidruro y se dejó a temperatura ambiente por 24 h. Se adicionó THF húmedo y después agua para finalizar la reacción. El pH de la mezcla fue de 8, se adicionó ácido clorhídrico al 10% hasta alcanzar un pH de 1 y se hicieron extracciones con éter etílico. Posteriormente a la solución acuosa se le adicionó hidróxido de sodio al 10 % hasta alcanzar un pH alcalino y se extrajo con

diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en metanol y se evaporó lentamente en baño de vapor de agua obteniendo un sólido de color amarillo.

Se aisló el producto **9** como un sólido de color amarillo, soluble en metanol, etanol y cloroformo con rendimiento del 16.66 %, que tomó un color café a 205 °C y fundió entre 220-224 °C. Los datos espectroscópicos son los siguientes: IR (pastilla, KBr, espectro No. 14), ν máx , 3348-3282 (O-H, N-H), 2929(=C-H), 1379 (C-N), 1253 (C-O), cm^{-1} ; RMN¹H (espectro No. 15), CDCl₃, δ : 0.61(3H, s, 18-CH₃), 1.0-2.3(14H, m), 2.67(2H, m, 16-H), 2.87(1H, d, 17 β -H, J=6.4 Hz), 2.9-3.5(2H, br, NH₂), 6.45(1H, d, 4-H, J=2.52 Hz), 6.52(1H, dd, 2-H, J=2.52 y 8.4 Hz), 7.0(1H, d, 1-H, J=8.4 Hz). E.M., m/z, 56(100%), 271(M⁺,52.5%), 254(35%), 213(33%).

Clorhidrato de 17 α -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-tosilato (10**).**

Fórmula molecular = C₂₅H₃₁NO₃SCI

En un matraz bola de 100 ml, equipado con agitador magnético adaptado a un sistema de hidrogenación catalítica, se colocaron 0.24 g de paladio sobre carbono al 10 % y 30 ml de metanol y se prehidrogenó por 30 min. Posteriormente se adicionaron 0.74 g (1.63 mmol) del producto **8** y se continuó con la hidrogenación por 2 h más.

Se adicionaron 5 ml de una solución de cloruro de amonio al 20% a la mezcla de reacción y se agitó vigorosamente, después se filtró sobre una capa de celita lavando el paladio primero con acetato de etilo y después con metanol. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un líquido chichoso de color amarillo, soluble en cloroformo, diclorometano y metanol. Los datos espectroscópicos son los siguientes: IR (película, espectro No. 16), ν máx , 3393(N-H), 2935(=C-H), 1372 y 1183(SO₃) cm^{-1} . RMN¹H (espectro No. 17), CDCl₃, δ : 0.81(3H, s, 18-CH₃), 1.2-2.35(17H, m),

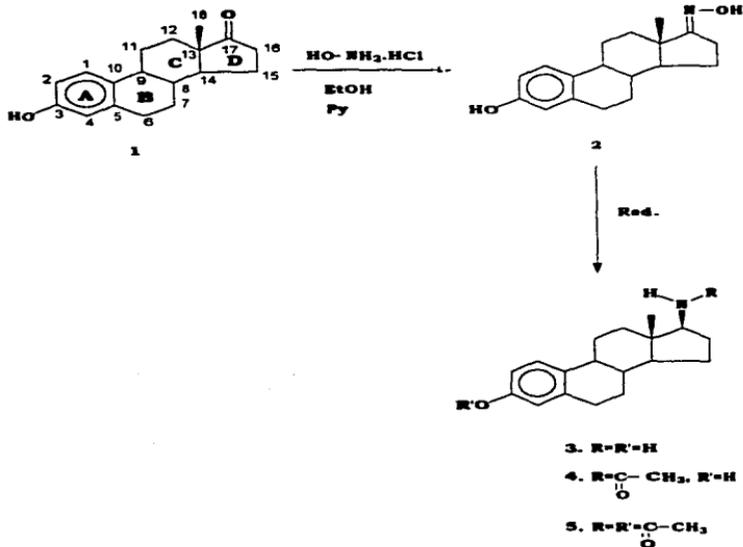
2.42(3H, s, 3-OTs), 2.7(2H, m, 16-H), 3.35(1H, m, 17 β -H), 6.57(1H, dd, 2-H, J=2.57 y 8.55 Hz), 6.72(1H, d, 4-H, J=2.57 Hz), 7.20(1H, d, 1-H, J=8.55 Hz), 7.30(2H, d, 3-OTs, J=8.24 Hz), 7.71(2H, d, 3-OTs J=8.24 Hz), 8.32(3H, b, NH₂.HCl). E.M., m/z, 56(100%), 425(M⁺,65%), 253(43.3%), 270(38.6%).

V RESULTADOS Y DISCUSION.

La ruta de síntesis del compuesto 17 β -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol **3** y los derivados acetilados del mismo, se muestra en el esquema II. Esta se llevó a cabo mediante la metodología de Goodfriend²² que consiste en la reacción de adición-eliminación que ocurre entre la estrona **1** y el clorhidrato de hidroxilamina utilizando piridina como base para obtener la oxima correspondiente. Esta reacción es muy utilizada para la identificación y caracterización de grupos carbonilo (aldehidos y cetonas), donde el clorhidrato de hidroxilamina se adiciona al enlace doble carbono-oxígeno. El aminoalcohol intermediario es inestable y se deshidrata dando origen a un enlace doble carbono-nitrógeno. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 90% y p.f. 231-232°C, que corresponde con el descrito por Hecker E²⁴.

El análisis por espectroscopia de IR del compuesto **2** (Espectro No. 2) presentó como señales principales una banda ancha en la región de 3275-3417 cm⁻¹ que corresponde a los grupos OH de la oxima y del hidroxilo aromático, una señal en 1618 cm⁻¹ correspondiente a la vibración del enlace doble C=N y una banda alargada asignada al enlace C-O en 1244 cm⁻¹.

Para asignar las señales de RMN¹H de los compuestos sintetizados se tomó como referencia el espectro de la estrona²⁵ (Espectro No. 1). El espectro del compuesto **2** presentó una señal simple en 0.90 ppm que integró para tres hidrógenos, asignada al metilo angular. En el rango de 1.2-2.45 ppm apareció una señal múltiple que integró para trece protones, correspondientes a los hidrógenos que forman parte del anillo B, C y los del carbono 15, ya que la multiplicidad de éstos producen un sistema complejo. Los hidrógenos correspondientes al metileno del C-16 aparecen como una señal múltiple en 2.79 ppm.



Esquema II Ruta de síntesis general para la obtención de los productos 3, 4 y 5 (Beta-aminosteróides).

A campo bajo aparecieron los 3 protones del anillo aromático (Espectro No. 3), observándose primero el hidrógeno 4 (4-H) en 6.47 ppm como una señal doble porque interacciona a cuatro enlaces con el hidrógeno 2 (2-H, en posición meta) y $J=2.5$ Hz. Después apareció una señal doble de dobles en 6.53 ppm que integró para un protón asignado al hidrógeno 2 que posee dos constantes de acoplamiento, en la figura 6 se observa la interacción de dicho protón, a tres ligaduras con el protón 1 (1-H, en posición orto) con un valor de J grande igual a 8.3 Hz y a cuatro enlaces con el protón 4 (en posición meta) y una $J=2.5$ Hz. A 7.05 ppm se observó una señal doble correspondiente al 1-H que integró para un protón y se acopla a tres enlaces con el protón 2 dando una $J=8.3$ Hz. Dichos valores de interacción comprueban el acoplamiento entre los tres protones a través de un sistema ABX. Por otro lado hay una señal simple en 8.78 ppm, asignada al OH fenólico y la señal del protón de la oxima apareció en 9.96 ppm. El espectro de masas presentó el ión molecular de m/z 285, que corresponde a la masa molecular esperada del producto **2**, y que a la vez es el pico base.

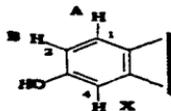


Figura 6 Sistema ABX del anillo aromático (espectro de RMN^1H) del producto **2**.

Una vez que se identificó el producto **2**, se llevó a cabo la reducción de la oxima utilizando sodio metálico en *n*-propanol²², obteniendo el producto **3** como un sólido ligeramente amarillo soluble en metanol y cloroformo con un rendimiento del 37% y p.f. 223-226°C²². Su espectro de IR (Espectro No. 4) mostró dos bandas principales, una en la región de 3286-3426 cm^{-1} debida a las vibraciones de alargamiento de los enlaces N-H y O-H, otra banda en 1611

cm⁻¹ que corresponde a la vibración del enlace C-N. En el espectro de RMN¹H (Espectro No. 5) de este producto no apareció la señal de los hidrógenos del grupo amina, debido a que posiblemente se encuentra inmersos dentro de una señal múltiple que integró para 19 hidrógenos en el rango de 1.21-2.82 ppm. La señal del metilo angular de **2** apareció a campo más bajo, δ 0.90, que la correspondiente al producto **3** (0.68 ppm) esto se debió al efecto de desprotección paramagnética generado por el sistema C=N con hibridación sp². En la figura 7 se aprecia, por medio de proyecciones de Newman, la distribución espacial de los productos anteriores.

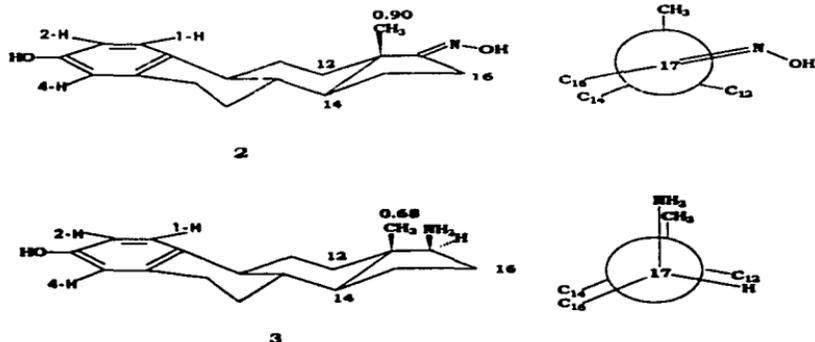


Figura 7 Efecto de desprotección generado por la hibridación sp² del 17-C sobre el metilo angular.

Los protones aromáticos aparecieron en forma análoga al sistema descrito para el compuesto **2**, porque no se hizo alguna modificación sobre el anillo aromático a 6.45 ppm apareció una señal doble que integró para un protón asignado al hidrógeno 4-H con $J=2.54$ Hz, una señal doble de dobles en

6.62 ppm asignada al protón 2-H con $J=8.38$ y 2.54 Hz y un doblete en 7.14 ppm con $J=8.38$ Hz correspondiente al 1-H. En su espectro de masas se observó el ión molecular a una relación de m/z 271, que corresponde al peso molecular esperado.

Los derivados acetilados del producto **3** fueron obtenidos directamente de la reducción de la oxima por hidrogenación empleando como catalizador paladio sobre carbono al 10% y como medio de reacción anhídrido acético.

Es necesario recordar que la reacción de hidrogenación catalítica es de dos tipos generales: heterogénea (dos fases) y homogénea (una fase). En ambos casos el catalizador facilita la adición de hidrógeno molecular sobre la sustancia a reducir. El método más utilizado es la hidrogenación catalítica heterogénea y el catalizador es algún metal dividido finamente, por lo general platino, paladio o níquel. Los metales pueden emplearse por sí solos (como el platino o el níquel puros) o bien dispersados en la superficie de "un soporte", los cuales no tienen actividad catalítica por sí mismos, pero pueden modificar las del metal dispersado. Entre los soportes más utilizados están el carbón activado, algunos carbonatos y sulfatos metálicos, y la alúmina²⁶.

La reacción de hidrogenación procede a una velocidad lenta en ausencia de un catalizador aún a temperaturas elevadas, a pesar de ser una reacción exotérmica, por lo que el proceso no catalizado debe tener una energía de activación muy alta. La función del catalizador es reducir la energía de activación, de modo que la reacción proceda rápidamente a temperatura ambiente. La figura 8 muestra como el catalizador adsorbe moléculas de hidrógeno sobre su superficie, esto es esencialmente una reacción química ya que los electrones no apareados que están sobre la superficie del metal se aparean con los electrones del hidrógeno, quedando enlazado a la superficie metálica (a). La colisión de la molécula a reducir con la superficie donde se encuentra el hidrógeno adsorbido provoca que ésta también se adsorba (b). El paso siguiente es la transferencia de átomos de hidrógeno, generando al producto correspondiente antes de que la molécula orgánica salga de la

superficie del catalizador (c); finalmente se libera el producto de la superficie del catalizador (d)²⁶.

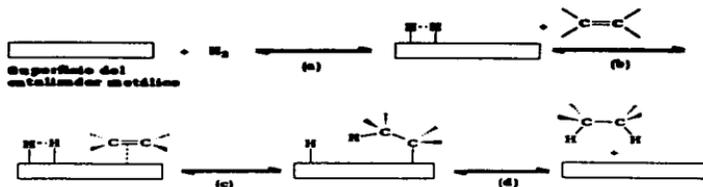


Figura 8 Mecanismo que describe la reacción de hidrogenación catalítica: (a) adsorción de hidrógeno sobre la superficie del catalizador, (b) adsorción de la molécula a reducir sobre la superficie del catalizador, (c) transferencia de átomos de hidrógeno y (d) liberación del producto.

La reducción de la oxima de la estrona por hidrogenación catalítica heterogénea, utilizando como catalizador paladio sobre carbono al 10% produjo el 17-monoacetato **4** después de 4 días y cuando el tiempo de reacción se aumentó a 10 días se obtuvo el 3,17-diacetato **5**.

En el espectro de IR (Espectro No. 6) de **4** se observó una banda ancha en la región de 3309 cm^{-1} asignada a la vibración de los enlaces N-H y O-H, otra banda en 1625 cm^{-1} correspondiente a la vibración del grupo carbonilo y una banda en 1251 cm^{-1} asignada a la vibración del enlace C-N de la amida. En el espectro de RMN¹H (Espectro No. 7) se observó una señal simple en 0.74 ppm que integró para tres hidrógenos asignada al metilo angular; la señal del metilo de la acetamida apareció como un singlete desplazado a campo muy bajo δ 1.95 debido al grupo carbonilo vecino que disminuye la densidad electrónica, la orientación de la molécula en el campo magnético hace que se

genere una corriente electrónica paramagnética en el metilo (figura 9) lo que provoca dicho desplazamiento.

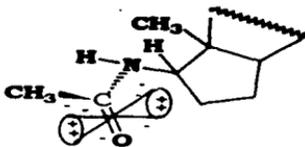


Figura 9 Zonas de protección (+) y de desprotección (-) del grupo carbonilo.

En 2.75 ppm se observó una señal múltiple que integró para dos protones asignada a los hidrógenos del carbono 16. El hidrógeno soportado por el C-17 apareció como una señal triple en 3.87 ppm y está acoplado a tres enlaces con los protones del carbono 16 con $J=9.2$ Hz. Las señales de los hidrógenos del anillo aromático aparecieron de manera análoga al sistema descrito para el compuesto **2**. El hidrógeno 4-H se vió como una señal doble en 6.46 ppm y una $J=2.5$ Hz, una señal doble de dobles apareció a 6.51 ppm que integró para un protón asignado al 2-H con $J=8.3$ y 2.5 Hz, finalmente el protón 1-H se observó como una señal doble en 7.05 ppm con $J=8.3$ Hz. El análisis del espectro de masas del compuesto mostró el ión molecular a m/z 313 (100%), el cual corresponde al peso molecular esperado.

Por otro lado el 3,17-diacetato **5** presentó las siguientes señales: en el espectro de IR (Espectro No. 8) se observó una banda en la región de 3259-3393 cm^{-1} que corresponde a la vibración del enlace N-H, otra banda en 1760 cm^{-1} debida a la vibración del grupo carbonilo del grupo éster y una banda en 1643 cm^{-1} del grupo carbonilo de la acetamida. En el espectro de RMN¹H (Espectro No. 9) se observaron dos señales simples la primera en 2.0 ppm y la segunda en 2.25 ppm, ambas integraron para tres protones, la primera correspondió al metilo del grupo acetamida y la segunda al metilo del grupo

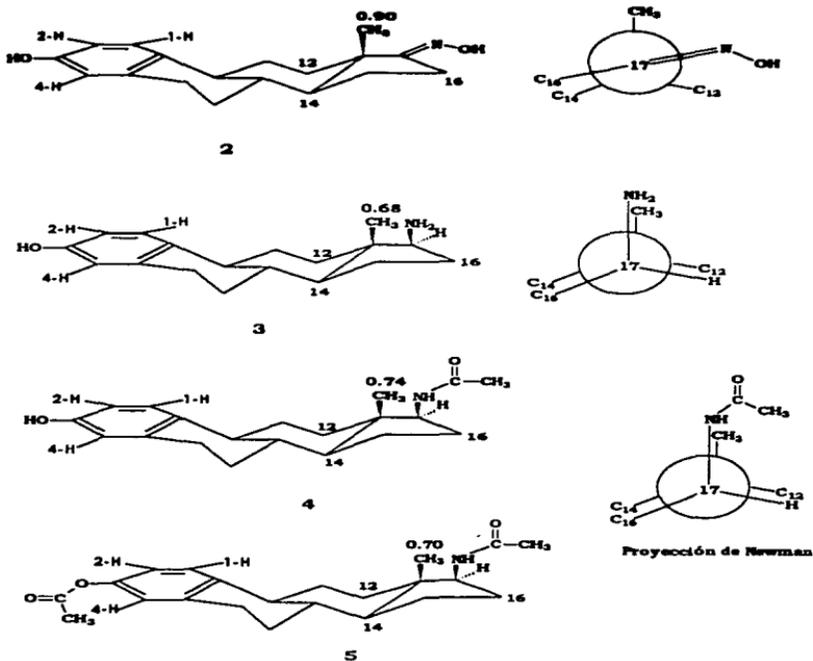


Figura 11 Proyecciones de Newman de los metilos angulares de los β -amino-estrógenos.

con $J=2.50$ Hz. Finalmente se observó una señal doble en 7.28 ppm que integró para un hidrógeno, asignado al hidrógeno 1 que está acoplado con el protón 2 con $J=8.20$ Hz (tabla 1). El análisis del espectro de masas mostró que el ión molecular fue de m/z 355, que corresponde al peso molecular esperado. En la figura 11 se señalan las estructuras y proyecciones de Newman de los β -aminoestrógenos discutidos anteriormente.

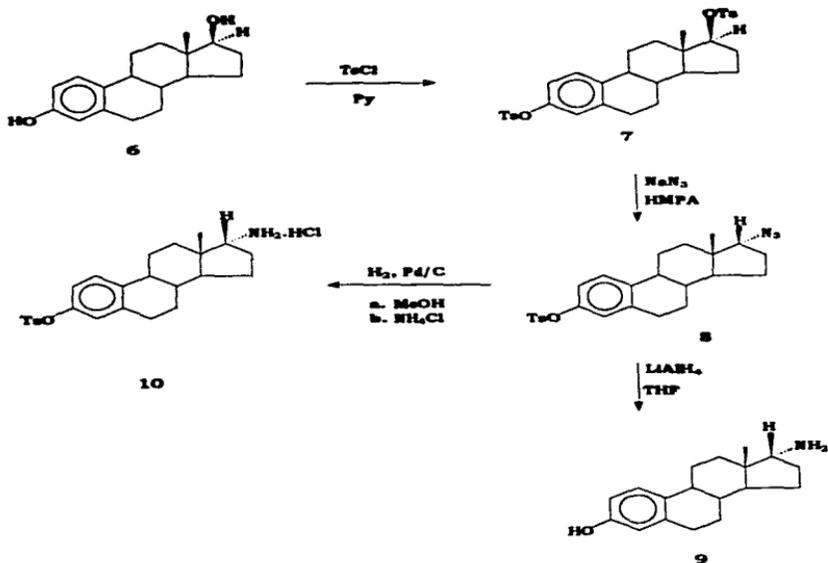
TABLA 1. DESPLAZAMIENTO QUIMICO (ppm) DE LOS PROTONES AROMATICOS Y METILOS ANGULARES DE LOS PRODUCTOS 2, 3, 4 Y 5.

PRODUCTO	AROMÁTICO 1	AROMÁTICO 2	PROTON 4	METILO ANGULAR
2	7.05	6.53	6.47	0.90
3	7.14	6.62	6.54	0.68
4	7.05	6.51	6.46	0.74
5	7.28	6.84	6.70	0.70

Los 17β amino estrógenos han sido descritos en reportes previos sin embargo la obtención del los isómeros 17α no ha sido realizada.

La síntesis de los 17α -aminoestrógenos **9** y **10** se muestra en el esquema III, donde el primer producto intermediario es el compuesto **7**, el 3,17-ditosilato de estra-1,3,5(10)-trieno, que fue obtenido a partir del 17β -estradiol **6** que por reacción con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina empleando una modificación del método de Robinson²⁸. Se aisló un sólido cristalino incoloro con rendimiento del 87% y p.f. de 162 °C.

Los aniones de los ácidos sulfónicos (sulfonatos) son bases débiles y, en consecuencia, grupos salientes buenos. Los ésteres del ácido p-toluensulfónico son los más empleados (p-toluensulfonatos). Se preparan con facilidad haciéndolos reaccionar con alcoholes para generar los tosilatos (TsOR) correspondientes, la débil basicidad del anión sulfonato, lo convierte en un buen grupo saliente, por lo que pueden dar reacciones de sustitución nucleofílica y eliminación.



Esquema III Ruta de síntesis general para la obtención de los productos 7, 8, 9 y 10 (Alfa-aminoestrógenos).

Por lo tanto la conversión de alcoholes a sulfonatos es prácticamente ideal para transformar el grupo hidroxilo en un buen grupo saliente. No se altera la estereoquímica del grupo alquilo, se puede modificar la estructura del grupo sulfonato y variar su capacidad saliente en un rango amplísimo. Además, al contrario de la protonación, podemos hacer reaccionar éstos sulfonatos casi con cualquier nucleófilo o base.

En éste sentido, el ditosilato (**7**) fue identificado por su espectro de IR (Espectro No. 10) el cual presentó dos bandas características del grupo tosilato ($-\text{SO}_2$) que se encuentran en 1372 y 1178 cm^{-1} y no aparecieron las bandas de los grupos hidroxilos de la materia prima. En el espectro de RMN^1H (Espectro No. 11) apareció dos veces los sistemas AA'BB' cada uno integró para cuatro protones, el primero está centrado en 7.50 ppm y el segundo en 7.55 ppm y a la vez cada sistema estaba formado por dos señales dobles simétricas. El primer sistema que apareció fue el del grupo tosilato de la posición 3, esto se confirmó al comparar los desplazamientos del monotosilato (**8**) y el ditosilato(**7**), se observó una señal doble en 7.30 ppm que integró para 2 protones y una constante de acoplamiento a tres enlaces de 8.2 Hz y la otra señal doble apareció a 7.72 ppm con el mismo valor de acoplamiento.

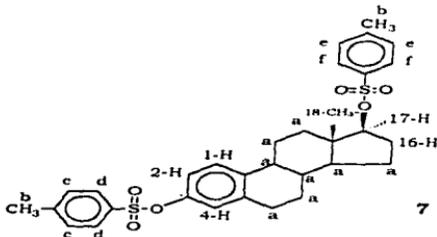


Figura 12 Asignación de las señales correspondientes al espectro de RMN^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) del producto **7**.

El segundo sistema AA'BB' mostró un comportamiento similar pero con diferente desplazamiento (tabla 1) y una constante de acoplamiento de 8.22 Hz. Lo anterior indica que el tosilato reaccionó con los dos grupos hidroxilo de la materia prima. La figura 12 muestra la asignación de cada uno de los hidrógenos.

TABLA 2. DESPLAZAMIENTO QUIMICO (ppm) DE LOS PROTONES AROMATICOS DE LOS PRODUCTOS 2, 3, 4, 5 Y 7.

PRODUCTO	PROTON 1	PROTON 2	PROTON 4
2	7.05	6.53	6.47
3	7.14	6.62	6.54
4	7.05	6.51	6.46
5	7.28	6.84	6.70
7	7.10	6.62	6.72

Es importante señalar que el protón 4 del anillo aromático del sistema esteroideal se desplazó hacia campo más bajo que las señales correspondientes del los productos **2**, **3**, **4** y **5** (tabla 2) debido a que se encuentra dentro de la zona de desprotección generada por el anillo aromático del grupo tosilato, llamado efecto anisotropico que se muestra en la figura 13.

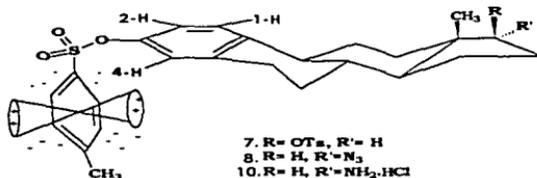


Figura 13 Campo magnético anisotropico inducido alrededor del anillo aromático, la región de desprotección (-) desplaza al 4-H a campo bajo.

No se observaron cambios significativos en el desplazamiento de los protones 1 y 2, el 1-H apareció nuevamente como una señal doble, $J=8.5$ Hz a 7.10 ppm, el 2-H apareció como una señal doble de dobles con $J=8.5$ y 2.5 Hz a 6.62 ppm y el 4-H fue una señal doble con $J=2.5$ Hz en 6.72 ppm. El desplazamiento, multiplicidad e integración de todas señales se describen en la tabla 3.

TABLA 3. DATOS ESPECTROSCOPICOS DE RMN¹H (200 MHz, CDCL₃, TMS) DEL PRODUCTO 7.

PROTONES	DESPLAZAMIENTO (PPM)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION (No. DE H)	J (Hz)
18-CH ₃	0.80	s	3	
a	1.0-2.2	m	13	
b	2.43	s	6	
16-H	2.74	m	2	
17-H	4.33	dd	1	
2-H	6.62	dd	1	8.55 y 2.5
4-H	6.72	d	1	2.5
1-H	7.10	d	1	8.55
c	7.30	d	2	8.2
d	7.72	d	2	8.2
e	7.32	d	2	8.22
f	7.78	d	2	8.22

En la espectrometría de masas presenta el ión molecular m/z 580, dicho valor corresponde con la masa molecular esperada.

La obtención del producto **7** es importante porque es el primer intermediario de la ruta sintética, que se muestra en el esquema III, para obtener los compuestos 17 α -aminoestrógeno **9** y **10**. Posteriormente se hizo la sustitución nucleofílica del tosilato de la posición 17 β del anillo esteroideal por el grupo azida, dicha reacción es estereoespecífica e incluye la inversión de Walden²⁰. Se ha empleado como medio de reacción la N,N-dimetilformamida,

N,N-dimetilacetamida³⁰ o Hexametilfosforamida³¹ (HMPA) donde en algunas ocasiones se adiciona agua para aumentar la solubilidad de la azida de sodio. Por otro lado la reacción de detosilación podría también generar al alqueno correspondiente como producto de eliminación.

Para obtener el producto **8** se hizo reaccionar el compuesto **7** con azida de sodio en HMPA, aislando cristales incoloros puros en forma de prismas hexagonales con p.f. de 94°C. Es importante mencionar que para encontrar las condiciones de reacción fue necesario probar diferentes temperaturas hasta encontrar la óptima, la cual fue entre 60-70°C debido a que a altas temperaturas el producto ya formado sufre descomposición; así como también el tiempo de reacción fue largo lo cual pudo afectar el rendimiento total de la reacción, siendo ésta del 69 %.

La identidad del producto anterior quedó determinada por medio de su espectro de infrarrojo (Espectro No. 12) en el cual se observaron las dos bandas características del grupo tosilo(-SO₂) y la presencia de una banda en 2098 cm⁻¹ que corresponde a la vibración del grupo azida. En el espectro de RMN¹H (Espectro No. 13) se observó nuevamente el sistema AA'BB' centrado en 7.51 ppm, como se describió anteriormente para el producto **7**, dicho sistema está formado por dos señales dobles la primera se encontró centrada a 7.30 ppm con una constante de 8.0 Hz y la segunda a 7.72 ppm con el mismo valor de acoplamiento, desapareciendo las señales del sistema asignado al tosilo unido al C-17, hecho que confirmó la reacción de sustitución.

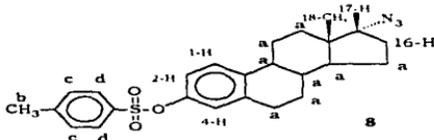


Figura 14 Asignación de las señales correspondientes al espectro de RMN¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) del producto **8**.

El desplazamiento, constantes de acoplamiento, multiplicidad e integración de todas las señales se describen en la tabla 4. La figura 14 muestra la asignación de cada uno de los protones.

TABLA 4. DATOS ESPECTROSCOPICOS DE RMN¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) DEL PRODUCTO 8.

15-CH ₃	0.75	s	3	
a	1.25-2.35	m	13	
b	2.43	s	3	
16-H	2.75	m	2	
17-H	3.56	d	1	6.16
2-H	6.64	dd	1	8.4 y 2.6
4-H	6.73	d	1	2.6
1-H	7.14	d	1	8.4
c	7.30	d	2	8.0
d	7.72	d	2	8.0

Una diferencia importante de los espectros de los productos **7** y **8** es la multiplicidad que aparece para el protón soportado por el carbono 17. En el primer caso apareció como una señal triple, debido a que se encuentra acoplado con los 2 protones, no equivalentes entre sí, del carbono 16 y su desplazamiento químico es a campo bajo (4.3 ppm) debido a que dicho protón está vecino a un átomo de oxígeno, lo cual genera un efecto desprotector sobre éste, que se potencializa por la presencia de azufre y del anillo aromático. En el segundo producto el hidrógeno 17-β apareció a campo más alto como una señal doble a 3.55 ppm porque interactúa a tres enlaces con los hidrógenos del carbono 16, a quienes por el arreglo espacial los ve como protones equivalentes. No se observaron cambios notables en el desplazamiento de los

protones aromáticos porque no se modificó el grupo tosiloato que está unido al C-3.

El análisis de difracción de rayos X del producto **8** mostró, como se observa en la figura 15 que la posición del grupo azida es alfa al metilo angular, hecho que comprueba que el ataque nucleofílico de la azida de sodio fue por la parte posterior al grupo saliente (inversión de Walden), confirmando que se obtuvo el producto deseado. La espectrometría de masas mostró que el ión molecular m/z 451 que corresponde con la masa molecular esperada.

El siguiente paso fue la reducción de la azida con hidruro de litio y aluminio para generar la amina correspondiente **9**. Dicha reacción se hizo bajo condiciones anhidras y en atmósfera de nitrógeno, ya que una pequeña cantidad de agua en la mezcla de reacción puede inhibirla. Estequiométricamente la reacción procede de acuerdo a la siguiente ecuación:



Sin embargo, experimentos preliminares han demostrado que se requiere de un gran exceso de LiAlH_4 que va de 2 a 5 veces de la cantidad teórica para asegurar una reacción positiva²⁰.

En el espectro de infrarrojo (Espectro No. 14) del compuesto **9** se observó una banda ancha en la región de $3348\text{-}3282 \text{ cm}^{-1}$ asignada para los grupos OH y NH_2 , una banda de intensidad media en 1253 cm^{-1} que correspondió al enlace C-O, una banda en 1379 asignada al enlace C-N y la desaparición de la banda de la materia prima (**8**). En el espectro de RMN^1H se observaron los protones del grupo amino como una señal ancha que se encuentra entre 2.9-3.5 ppm que desaparece con agua deuterada (Espectro No. 15). El desplazamiento, multiplicidad e integración de los protones del anillo aromático y de las demás señales se describen en la tabla 5, no se presentaron

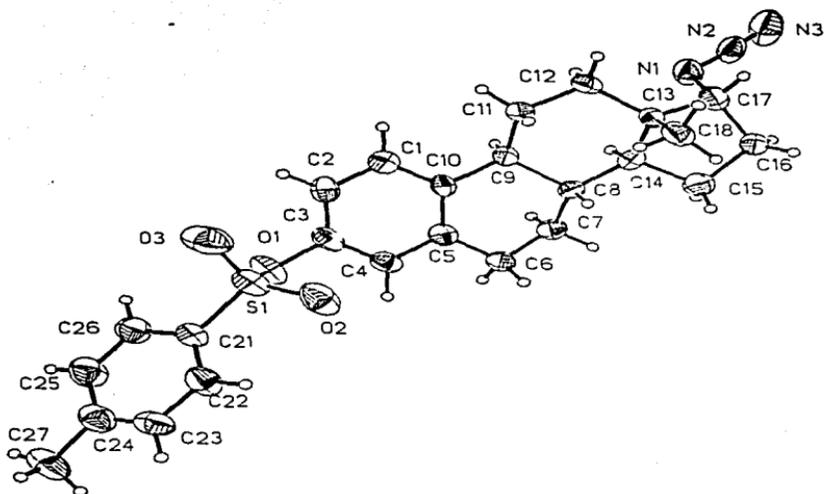


Figura 15 Estructura molecular del producto 8, Tosilato de 17 α -azido-1,3,5(10)-estratrien-3-ilo

cambios significativos en los desplazamientos ni en las constantes de acoplamiento, descritas anteriormente para el producto 2, porque no se modificó el anillo aromático. En la figura 16 se muestra la asignación de cada una las señales de la tabla 5. El ión molecular en el espectro de masas aparece en m/z 271 y corresponde al peso molecular teórico.

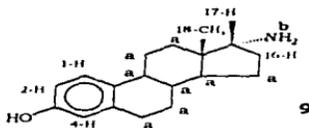


Figura 16 Asignación de las señales correspondientes al espectro de RMN^1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) del producto 9.

TABLA 5. DATOS ESPECTROSCOPICOS DE RMN^1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) DEL PRODUCTO 9.

18-CH ₃	0.61	s	3	
a	1.0-2.3	m	14	
16-H	2.67	m	2	
17-H	2.87	d	1	6.4
b	2.9-3.5	br	2	
4-H	6.45	d	1	2.52
2-H	6.52	dd	1	8.4 y 2.52
1-H	7.0	d	1	8.4

La reacción anterior no fue satisfactoria porque el aislamiento del producto fue difícil debido a la formación de complejos de aluminio que no

permitió la liberación del producto por lo que el rendimiento fue bajo, por lo tanto se utilizó como método alternativo la hidrogenación en presencia de Pd/C al 10% para obtener el producto **10**.

Para ello se hizo reaccionar **9** con hidrógeno gaseoso utilizando paladio sobre carbono al 10% como catalizador a temperatura ambiente. El rendimiento del producto fue del 70%, permitiendo el aislamiento de cristales ortorrómbicos puros incoloros, la caracterización del producto se hizo a través de sus propiedades espectroscópicas. El espectro de IR (Espectro No. 16) mostró una banda ancha en 3393 cm^{-1} que correspondió al grupo amina y dos bandas características del grupo tosilo de la materia prima, esto significa que el grupo tosilo permaneció unido al carbono 3. En el espectro de RMN¹H (Espectro No. 17) no se observaron cambios notables en el desplazamiento de los protones del anillo aromático. El desplazamiento, las constantes de acoplamiento, multiplicidad e integración de los protones de las señales se describen en la tabla 6 y la figura 17 muestra la asignación de cada una las señales.

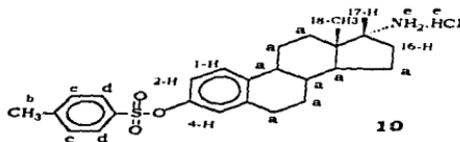


Figura 17 Asignación de las señales correspondientes al espectro de RMN¹H (200 Mhz CDCl₃, TMS) del producto **10**.

TABLA 6. DATOS ESPECTROSCOPICOS DE RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS) DEL PRODUCTO 10.

10-Cl ₂	0.81	e	3	
6	1.2-2.30	m	17	
b	2.42	s	3	
16-H	2.7	m	2	
17-H	3.35	m	1	
2-H	6.57	dd	1	8.55 y 2.57
4-H	6.72	d	1	2.57
1-H	7.20	d	1	8.55
c	7.30	d	2	8.24
d	7.71	d	2	8.24
e	8.32	b	3	

El producto 10 fue analizado por difracción de rayos X obteniéndose la estructura molecular del producto puro. Como se aprecia en la figura 18 la reacción de reducción no modificó la orientación espacial de la azida y únicamente ocurrió la reacción de reducción por lo que se concluye que se aisló satisfactoriamente el 17 α -aminoestrógeno deseado.

Otro dato importante adicional a la difracción de los rayos X de los productos **8** y **10** que sirvió como base para asignar la orientación espacial del grupo amino sobre el carbono 17 fue la diferencia de desplazamiento químico del metilo angular. En el caso del producto **3** (grupo amino en posición β , figura 19) el metilo angular se encontró a campo más bajo que el del producto **2** (grupo amino en posición α 0.81 ppm) debido a que en su arreglo espacial el átomo de nitrógeno se encuentra más cercano. El espectro de masas el ión molecular apareció a m/z 425.

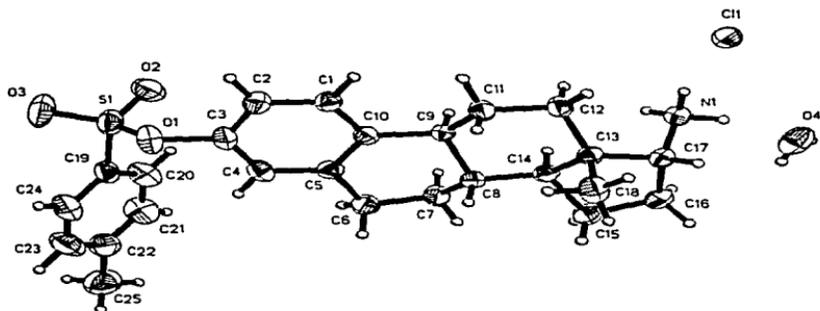


Figura 18 Estructura molecular del producto **10** clorhidrato de 17 α -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-tosilato.

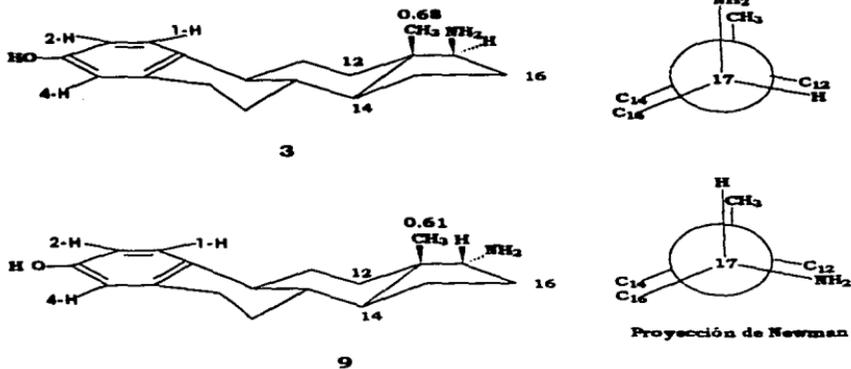


Figura 19 Efecto del grupo amino sobre el metilo angular de α y β aminoestrógenos.

VI CONCLUSIONES.**1 Se llevó a cabo la síntesis de los siguientes productos:**

17 β -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol (**3**) y sus derivados acetilados 17 β -acetamido-1,3,5(10)-estratrien-3-ol (**4**), y acetato de 17 β -acetamida-1,3,5(10)-estratrien-3-ilo (**5**), los dos últimos productos se obtuvieron mediante un método no descrito.

También se logró la síntesis de los compuestos 3,17-ditosilato de estra-1,3,5(10)-trieno (**7**), tosilato de 17 α -azido-1,3,5(10)-estratrien-3-ilo (**8**), 17 α -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol (**9**), y clorhidrato de 17 α -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-tosilato (**10**). Estos son productos nuevos que no han sido reportados. Las reacciones de obtención se llevaron a cabo con buenos rendimientos a excepción del producto **9** que se obtuvo en un 16 %, debido en gran parte a la dificultad que presentó durante su aislamiento y purificación.

- 2** Todos los productos fueron identificados y caracterizados mediante técnicas espectroscópicas de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN¹H) y espectrometría de masas (EM).
- 3** Mediante determinación estructural por difracción de rayos X de los compuestos: tosilato de 17 α -azido-1,3,5(10)-estratrien-3-ilo (**8**) y clorhidrato de 17 α -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-tosilato (**10**), se confirmó la estereoquímica del grupo amino del producto 17 α -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol (**9**), comprobando que es un 17 α -aminoestrógeno.

VII BIBLIOGRAFIA.

1. Kalin, M. F. and Zumoff, B., Sex hormones and coronary disease, a review of the clinical studies; **Steroids**, 55:330-353 (1990).
2. Rubio Póo, C., Mandoki, J. J., Jayme, V., Mendoza-Patiño, N., Alvarado, C., Silva, G., Zavala, E., Fernandez-G, J. M and Rubio-Arroyo; Prodiame a New Estrogen With Sustained Anticoagulant Effect, **Proc. West. Pharmacol. Soc.**, 26:111-113 (1983).
3. Rubio Póo, C., Mandoki, J. J., Mendoza-Patiño, N., Lemini, C., De la Peña, A., Zavala, E., García-Mondragón, J. M., Soriano-García, M. and Toscano, A. R.; The anticoagulant effect of Prolame, a novel aminoestrogen, **Steroids**, 45:159-170 (1985).
4. Mandoki, J. J., Rubio Póo, C., Lemini, C., De la Peña, A., Fernandez-G, J. M., Zavala, E., Silva, G. y Mendoza-Patiño, N.; The effects of five new 17 β -amino-estrogens, buame, endiamc, etolame, picac, and proacame on blood clotting time, **Proc. West. Pharmacol. Soc.**, 34:99-106 (1991).
5. Rubio Póo, C., Lemini, C., García-Mondragón, J., De la Peña, A., Jayme, V., Mendoza-Patiño, N., Zavala, E., Silva, G., Blickenstaff, R.T., Fernandez-G, J.M. and Mandoki, J. J.; The anticoagulant effect of hexolame another amino-estrogen with prolonged anticoagulant effect, **Steroids**, 55:83-86 (1990).
6. Burger, A., Medicinal Chemistry, Steroid Hormones, 2a. ed., Ed. Interscience Publisher, INC., New York, 1960, p 691-703.
7. Katzung, B.G., Farmacología Básica y Clínica en Hormonas Gonadales e Inhibidores, 4a ed., El Manual Moderno, México D.F., 1991, p. 501-505.
8. Goodman, A. y Gilman, Rall, T. W., Nies, A.S., Taylor, P., Las Bases Farmacológicas de la terapéutica en: Estrógenos y progestagenos, 8a. ed., Editorial Medica Panamericana, 1986, p. 1341-1350.
9. The Coronary Drug Project Research Group.: Finding Leading to discontinuation of the 2.5 mg/day estrogen group; **J.A.M.A.**, 226:652-657 (1973).
10. Stamler, J., Pick, R., Katz, L. N., Pick, A., Kaplan, B. M., Berkson, D. M. y Century, D.; Effectiveness of Estrogens for Therapy of Myocardial Infraction in Middle-Age Men, **J.A.M.A.**, 183:632-638 (1963).

11. Rosenberg, L., Palmer, J. R., Lesko, S. M., Shapiro, S.; Oral contraceptive use and the risk of myocardial infraction, **Am. J. Epidemiol.**, 131:1009 (1990).
12. Huch, K. M., Elam, M. B., and Chesney, C. M.; Oral contraceptive steroid induced platelet coagulant hiperactivity: dissociation of in vivo and in vitro effects, **Thromb. Res.**, 1:41-50 (1987).
13. Ygge, J., Korsan-Bengtson, K., Nilson, L.; Changes in blood coagulation and fibrinolysis in women receiving oral contraceptives, **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 107:87 (1969).
14. Gordon, E. M., Ratnoff, O. D., Saito, H.; Rapid fibrinolysis, augmented Hageman factor (factor XII) titres and decreased C1 esterase inhibitor titres in women taking oral contraceptives, **J. Lab. Clin. Med.**, 96:762 (1980).
15. Alkjaersig, N., Fletcher, A. P., Burstein, R.; Association between oral contraceptive use and thromboembolismo: a new approach to investigation based on plasma fibrinogen chromatography, **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 122:199 (1975).
16. Nilsson, Y. M., Kullander, S.; Coagulation and fibrinolytic studies during use of gestagens, **Acta Obstet. Gynaecol. Scand.**, 46:286 (1967).
17. Donayre, J., Pincus, G.; Effects of Enovid on blood clotting factors, **Metabolism**, 14:418 (1965).
18. Hedlin, A. M.; The effect of oral contraceptive estrogen on blood coagulation and fibrinolysis, **Throm. Diath. Haemorr.**, 33:370 (1975).
19. Barret-Connor, E., Bush, T.; Estrogen and coronary heart disease in women, **J.A.M.A.**, 265:1861 (1991).
20. Mandoki, J. J., Zavala, E., Silva, G., Mendoza-Patiño, N., Rubio-Póo, C., Medina-Martinez, S. and Dominguez-Escoto, P.; The Dual Effects of Estrogens on Blood Clotting time, **Proc. West. Pharmacol. Soc.**, 26:45-48 (1983).
21. Baños, G., De la Peña, A., Mandoki J. J., Menoza-Patiño, N., Rubio-Póo, C., Fernandez-G, J. M.; Effects of Prolame and Estradiol-17 β on platelet agregation, **Proc. West. Pharmacol. Soc.**, 34:79-83(1991).
22. Goodfriend, L. and Schon, A. H.; Preparation of an estrone-protein conjugate, **Can. J. Biochem. Physiol.**, 35: 1177-84(1958).

23. Chavis, C., De Gourey, Ch. and Imbach, L.; New esteroidal nitrosoureas, **Steroids**, 39:129-147(1982).
24. Hecker, E. and Walk, E.; O-chinon-diacetate und weitere Aminoanaloge der natürlichen Östrogene, **Chem. Ber.**, 93:2928-2935 (1960).
25. **Sadtler Research Laboratories, Standar Spectra of proton RMN.**
26. Solomons, G., Fundamentals of Organic Chemistry, 4th edition, John Wiley and Sons, U.S.A., p. 1994, 304-6.
27. Cope, A. C., Ciganek, E., Fleckenstein, L. J. and Meisinger, A. P.; Tertiary a Amines from Methiodides and Lithium Aluminum Hydride, **J. Am. Chem. Soc.**, 82:4651-55(1960)
28. Robinson, C. H. and Ermann, C.; The synthesis of 17 α -amino-5-androsten-3 β -ol, N.M.R. spectra of 17-substituted androstanes, **Steroids**, 6:509(1956).
29. Shooppee, C. W., Evans, D. E., Richards, H. C. and Summers; G.H.R., Steroids and Walden Inversion. Part XXX. The Epimeric Coprostan-3-ylamines and Cholest-4-en-3-ylamines, **J. Chem. Soc.**, part II: 1649(1956).
30. Kindly supplied by E. I. du Pont de Nemours and CO. INC. Industrial.
31. Nambara, T., Shibata, T., Mimura, M. and Hosada, H.; Synthesis of N-(steroid-17-yl)-malcimide, **Chem. Pharm. Bull.**, 21:954-58(1971).
32. Boyer, H. J.; Reduction of Organic Azides to Primary Amines with Lithium Aluminum Hydride, **J. Chem. Soc.**, 73:5865-66(1951).

VIII ESPECTROS.

a	0.91	l	6.60	k	_____
b	1.30-2.60	g	7.12	l	_____
c	2.81	h	7.23 CHCl ₃	m	_____
d	4.67	i	1.26, 2.56 impS	n	_____
e	6.56	l	_____	o	_____

PRGM NO. 1288

SOLVENT CDCl₃

REFERENCE TMS

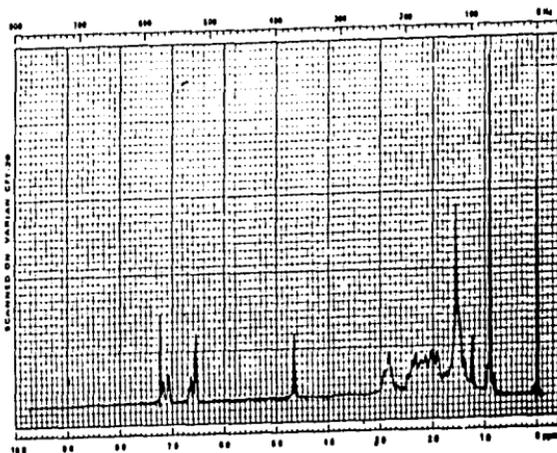
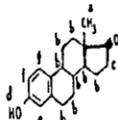
SWEEP OFFSET -

ESTRONE

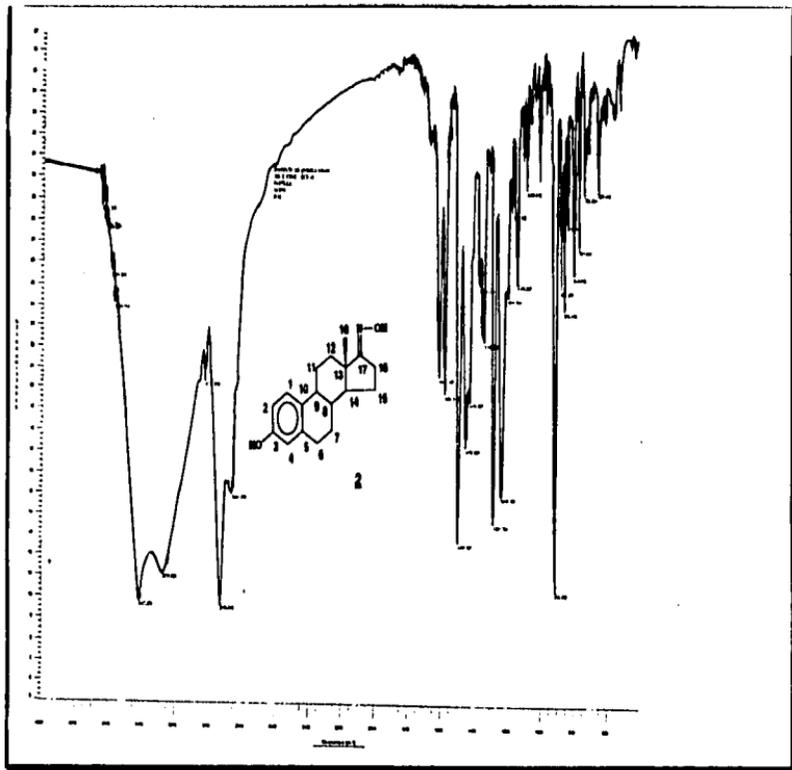
C₁₈H₂₂O₂

Mol. Wt. 270.37

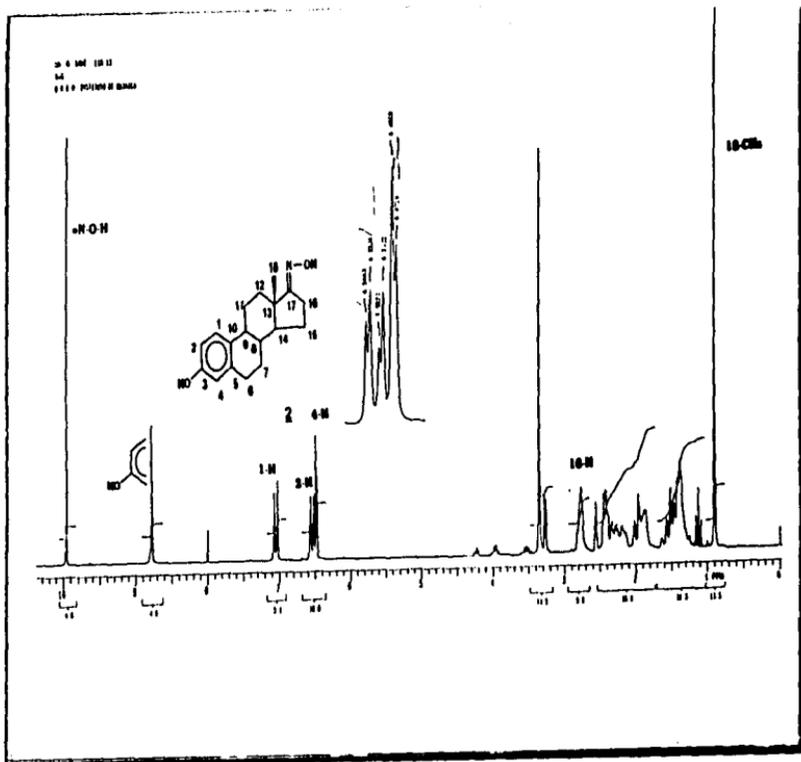
M.P. 258-262°C



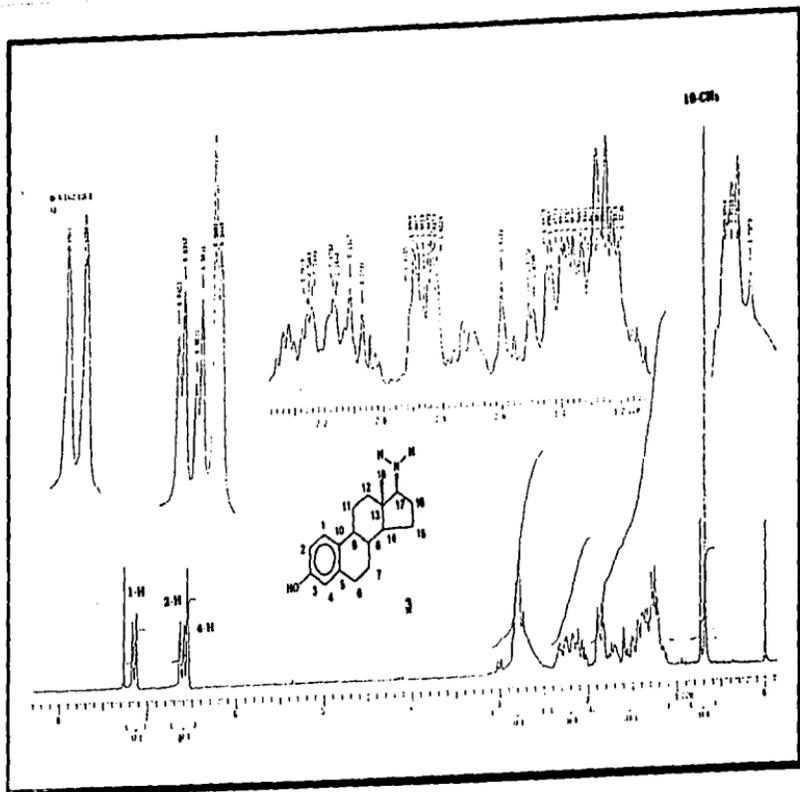
Espectro No. 1 Espectro de RMN¹H de la estrona C₁₈H₂₂O₂ (CDCl₃, TMS)



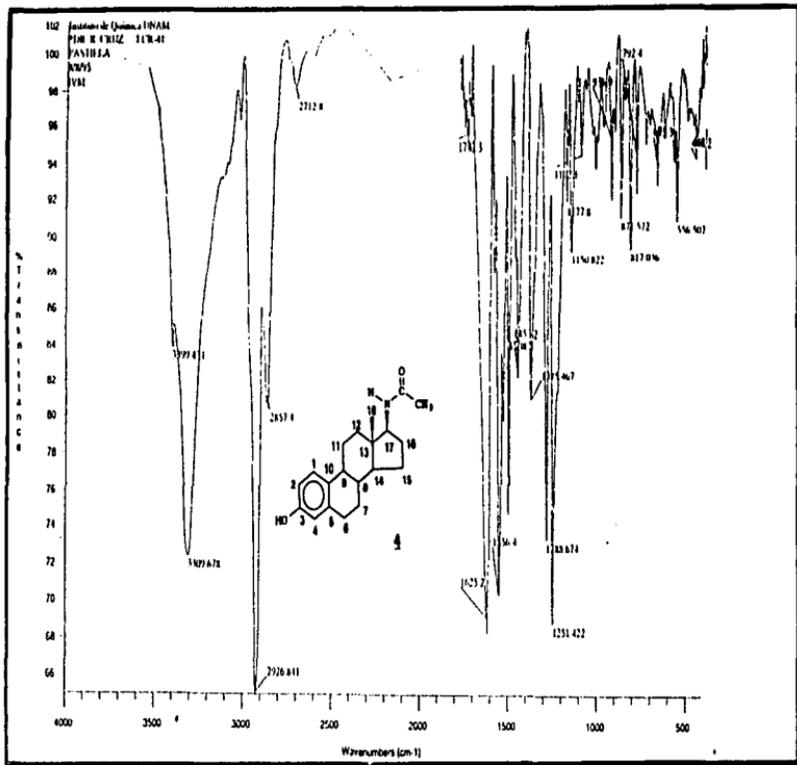
Espectro No. 2 Espectro de IR del 17-(hidroximino)estra-1,3,5(10)-trien-3-ol (2) (Pastilla, KBr).



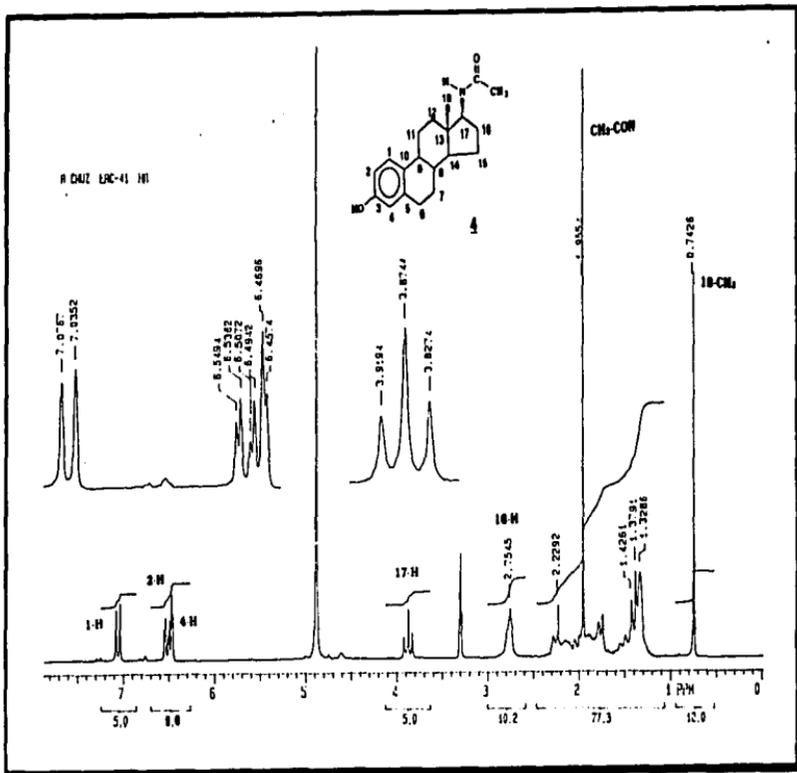
Espectro No. 3 Espectro de RMN¹H del 17-(hidroximino)estra-1,3,5(10)-trien-3-ol (2) (200 MHz, DMSO, TMS).



Espectro No. 5 Espectro de RMN¹H del 17β-aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol (3) (200 MHz, CDCl₃, TMS).

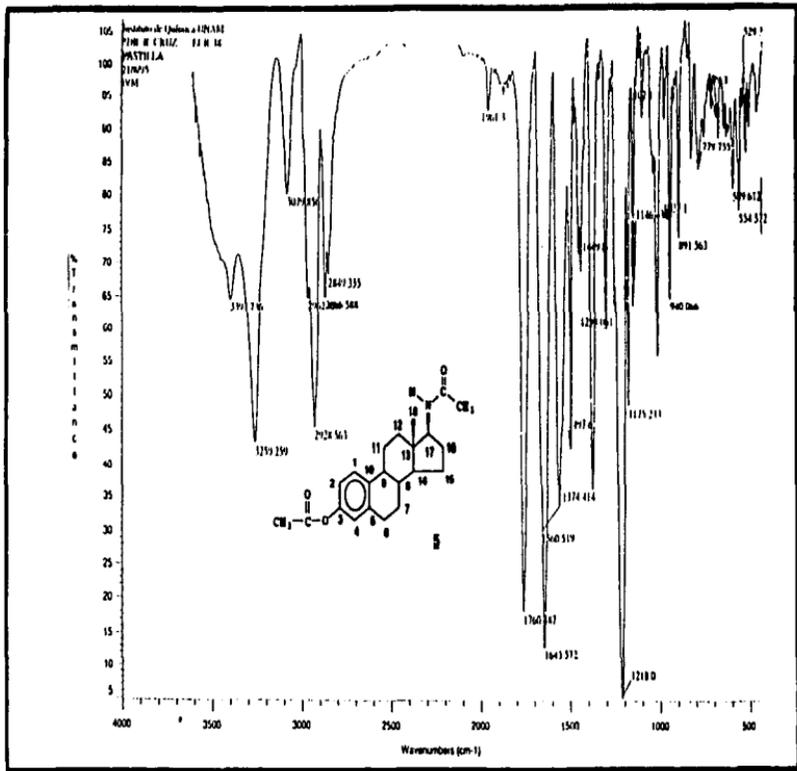


Espectro No. 6 Espectro de IR del 17β-acetamido-1,3,5(10)-estratrien-3-ol (4) (Pastilla, KBr).

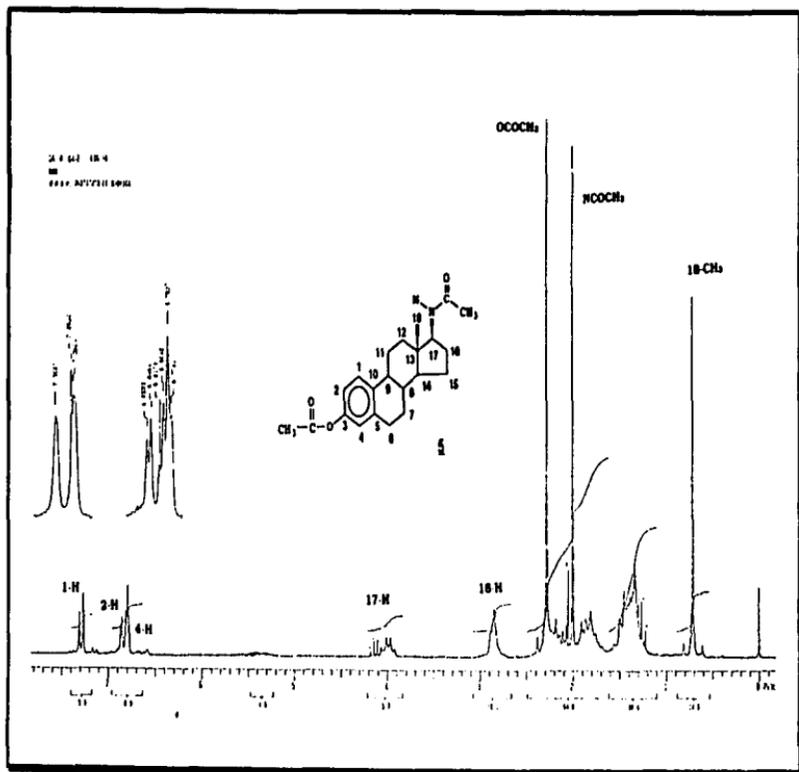


Espectro No. 7 Espectro de RMN¹H del 17β-acetamido-1,3,5(10)-estratrien-3-ol (4) (200 MHz, CD₃OD, TMS).

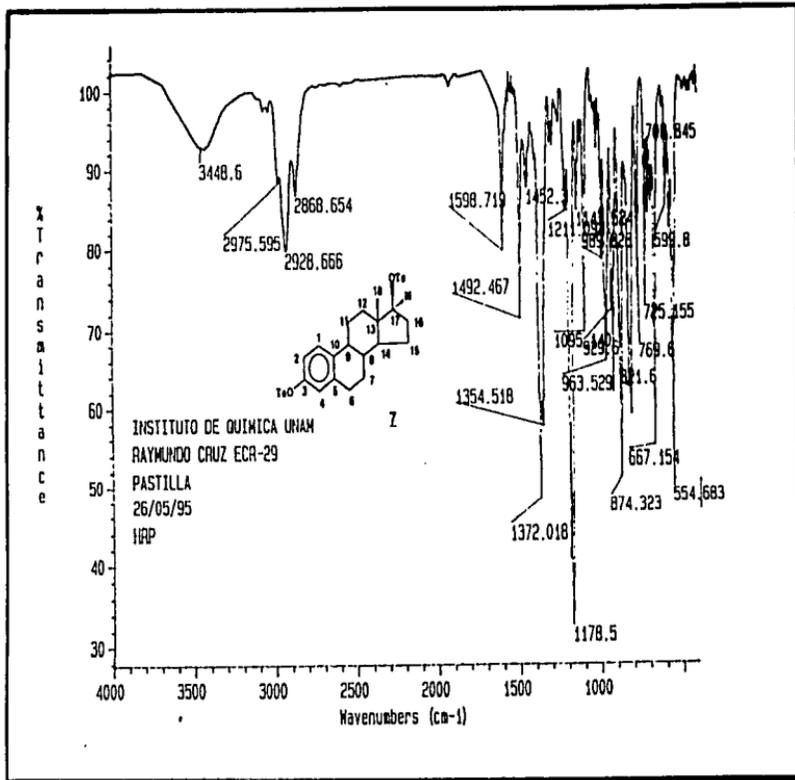
ESTA TESIS NO DEBE
SAIR DE LA BIBLIOTECA



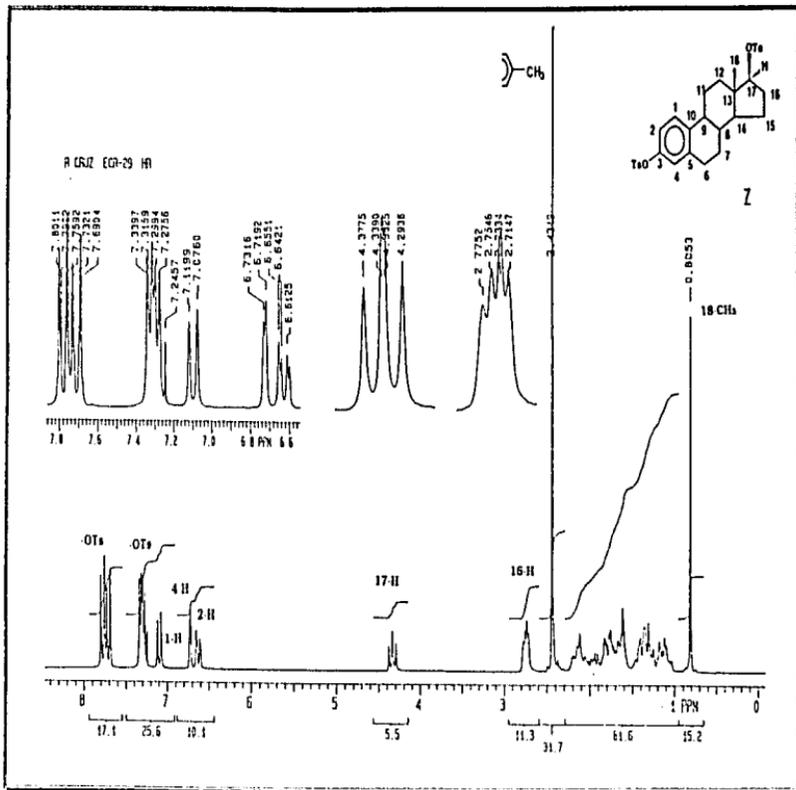
Espectro No. 8 Espectro de IR del acetato de 17β-acetamido-1,3,5(10)-estratrien-3-ol (5) (Pastilla, KBr).



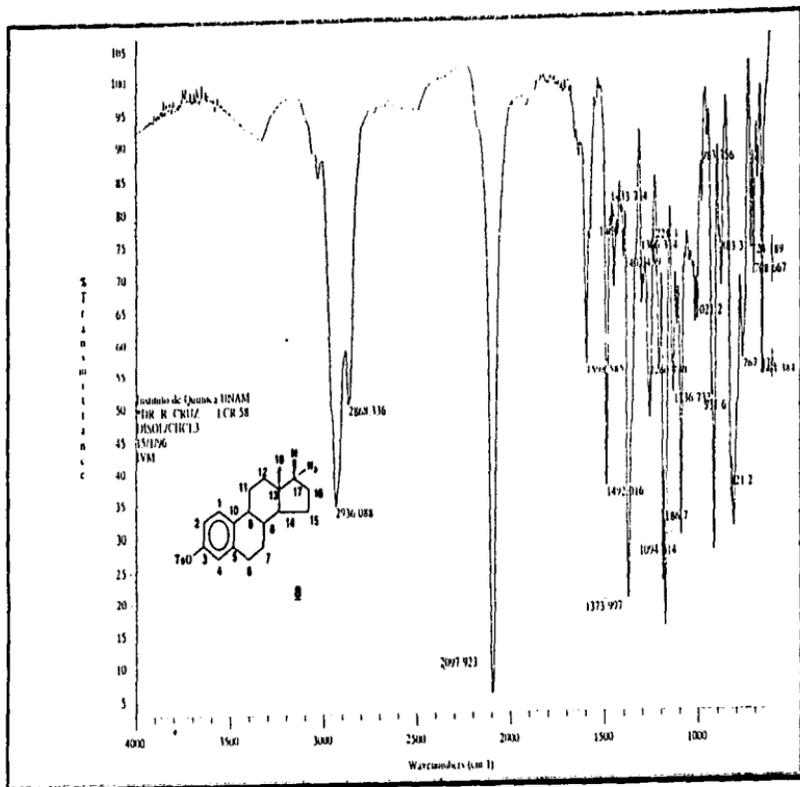
Espectro No. 9 Espectro de RMN¹H del acetato de 17β-acetamida-1,3,5(10)-estratrien-3-ilo (5) (200 MHz, CDCl₃, TMS).



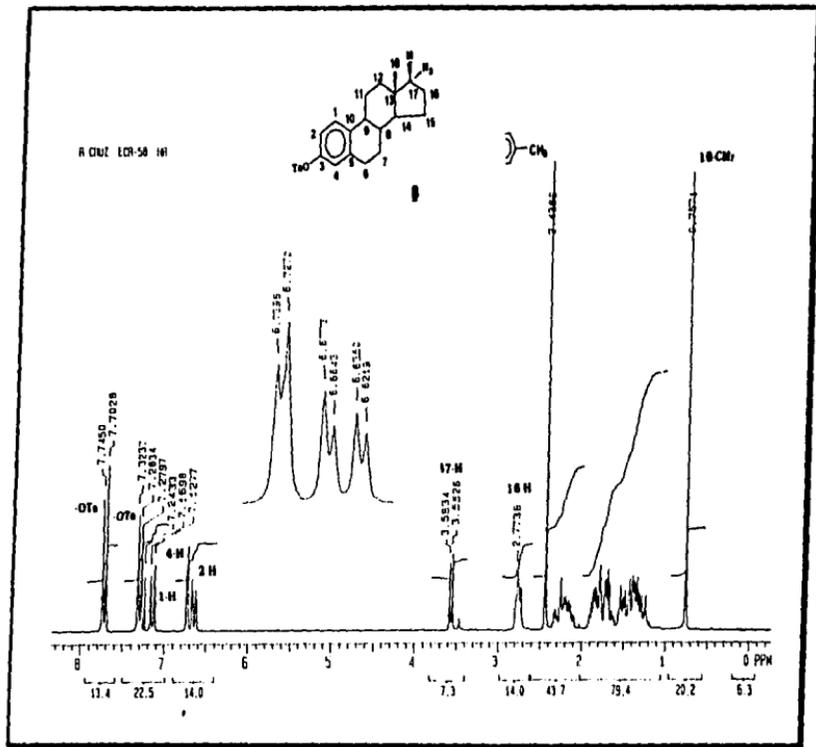
Espectro No. 10 Espectro de IR del 3,17-diosilato de estra-1,3,5(10)-trieno (7) (Pastilla, KBr).



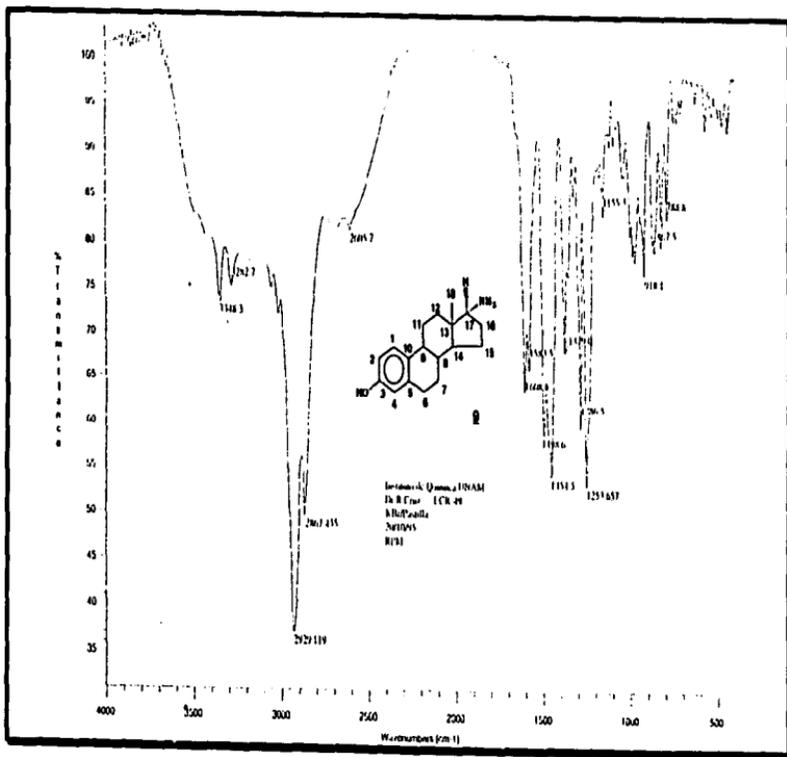
Espectro No. 11 Espectro de RMN¹H del 3,17-ditosilato de estra-1,3,5(10)-trieno (7) (200 MHz, CDCl₃, TMS).



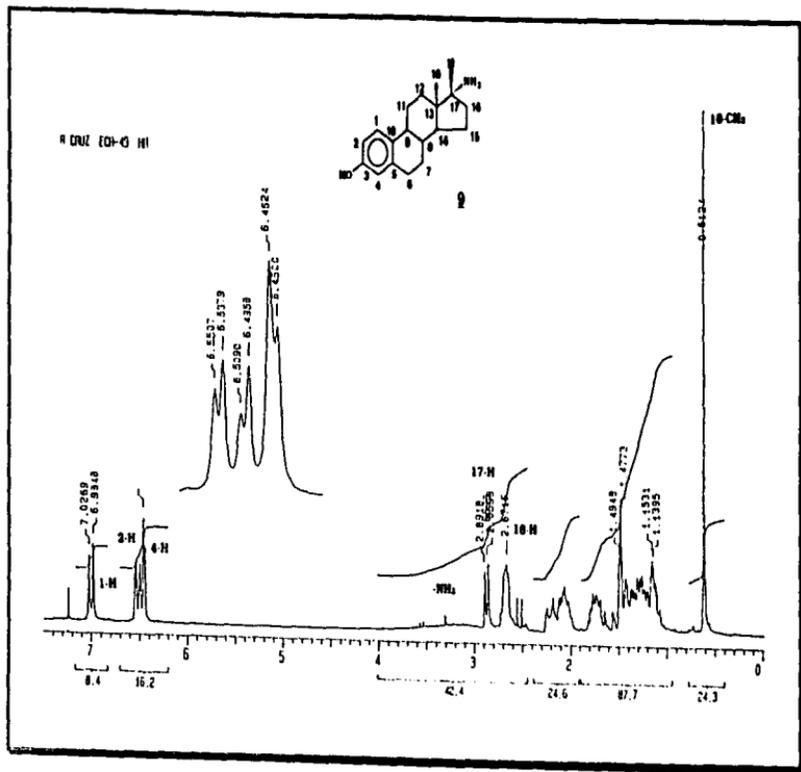
Espectro No. 12 Espectro de IR del tosilato de 17 α azido-1,3,5(10)-estratrien-3-ol (9) [Disolución, KBr].



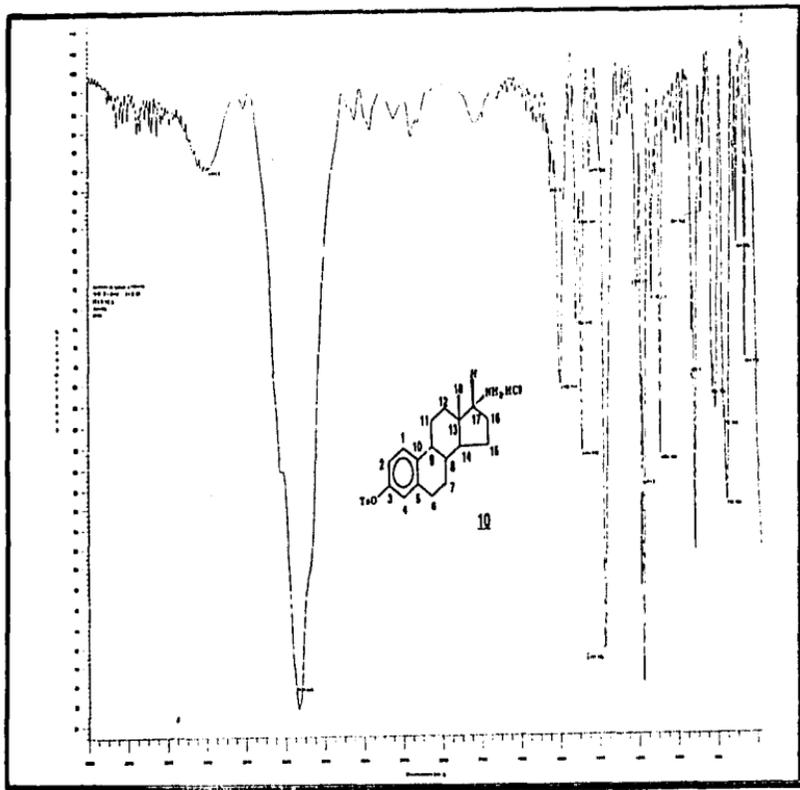
Espectro No. 13 Espectro de RMN¹H del tosilato de 17 α azido-1,3,5(10)-estratrien-3-ilo (8) (200 MHz, CDCl₃, TMS).



Espectro No. 14 Espectro de IR del 17α-aminocestra-1,3,5(10)-trien-3-ol (9) (Pastilla, KBr).



Espectro No. 15 Espectro de RMN¹H del 17 α -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol (9) (200 MHz, CDCl₃, TMS).



Espectro No. 16 Espectro de IR del clorhidrato de 17 α -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-tosilato (10) [Película].

