

00573



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE LA 3-METOXI-17-HIDROXI-16-OXA  
DERIVADO DE LA ESTRONA

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRO EN CIENCIAS**  
P R E S E N T A :  
**DANIEL MENDEZ ITURBIDE**



MEXICO, D.F.

280707

JUNIO, 2000.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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


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

## JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Alfonso Romo de Vivar Romo.
Vocal	Dr. Eugene Bratoeff Titeff.
Secretario	Dra. Gloria Pérez Cendejas.
Primer suplente	Dr. Rafael Castillo Bocanegra.
Segundo suplente	Dr. Mariano Martínez Vázquez

## LUGAR DONDE SE DESARROLLO EL TEMA.

Departamento de Química Orgánica, Lab. 203. División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Química U.N.A.M.

  
M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.  
**Asesor**

  
Q. Fernando León Cedeño.  
**Asesor interno**

  
Q. Daniel Méndez Iturbide.  
**Sustentante**

## DEDICATORIAS

**Papá:** Gracias por creer en mí, vamos por más, vamos por tus sueños; gracias por estar siempre conmigo y seguirme a todos lados, tú nunca me dejes, estoy contigo, cuídate y cuídame; amigo.

**Mamá:** Los sueños serán realidad tú lo vas a ver. Gracias por quererme en todos mis estados.

**Hermanos:** Espero estemos a tiempo de ser una familia como cuando yo tenía 10 años.

**Sobrinos:** Sigán con confianza perrillos a su Tito.

**Gaby:** Eres una mujer que no puedo entender ni tú me entiendes, pero gracias por todo.

**Al campo Tlaxcalteca:** En tí germiné, nací, lloré, reí, soñé, amé y moriré por tí, para tí. Me das todo y a veces me quitas un poco.

**A los más humildes:** y pobres, pero más sinceros y ocurrentes, a los mercenarios agrícolas de manos duras, mis guías.

## AGRADECIMIENTOS

**Profesor Fernando León.** Gracias por sus consejos (la mejor opción), por escucharme y apoyarme en todo. Siempre respetaré su amistad que me ha brindado durante estos años.

**Profesor José Manuel Méndez Stivalet.** Gracias por brindarme su apoyo incondicional. Espero siempre tenga ese carácter genial.

**Al H. Jurado** por sus comentarios y recomendaciones afinadas para enriquecer este trabajo de tesis.

**A los del 203** sean tercios, coman, beban, duerman y sueñen pensando en como le harán para que la reacción sí de. Disculpen mi vocabulario tan puritano así como mi franqueza.

**A la Facultad de Química** por ser mi casa y al **CONACyT** por la beca asignada.

**A la DGAPA** por la beca asignada para el desarrollo de esta tesis proyecto No. **IN210294**

## SINTESIS DE LA 3-METOXI-17-HIDROXI-16-OXA DERIVADO DE LA ESTRONA.

### RESUMEN

En este trabajo se propone una ruta sintética para obtener dos oxa-derivados de la estrona, el 3-metil éter-17-hidroxi-16-oxa-derivado de la estrona y el 3,17-dimetil éter-16-oxa-derivado de la estrona. Para lograr esto, se sustituye un átomo de carbono por un átomo de oxígeno en el anillo D de la estrona. Primero se forma el acetato de enol de la estrona, el cual a través de una reacción de ozonólisis, seguida de una ruptura reductiva, permite obtener un aldehído en la posición 16. A partir de este último, se genera otro acetato de enol, el cual por medio de otra reacción de ozonólisis, seguida de una ruptura reductiva, permite obtener un aldehído con un átomo de carbono menos. La reducción del aldehído anterior con borohidruro de sodio dio lugar al alcohol primario correspondiente. La regeneración del anillo D esteroideal se llevó a cabo por medio de una reacción de esterificación intramolecular entre el alcohol de la posición 15 y el éster metílico de la posición 17 para obtener así una lactona. Esta lactona se reduce al respectivo lactol, el cual a través de una reacción de metilación permite obtener el respectivo éter metílico. La importancia de esta ruta sintética estriba en el hecho que el compuesto aquí obtenido no se encuentra descrito en la literatura.

### 3-METOXY-17-HYDROXY-16-OXA, ESTRONE DERIVATIVE SYNTHESIS.

#### SUMMARY

In this work, we proposed a synthetic route, so as to obtain two oxa-estrone, the 3-methyl ether-17-hydroxy-16-oxa-estrone, and the 3,17-dimethyl ether-16-oxa-estrone derivative. In order to make this, a carbon atom is substituted by an oxygen atom in the estrone's ring D. First, an estrone enol acetate is formed, which through an ozonolysis reaction followed by reductive rupture allows to obtain an aldehyde in position 16. From this last, another enol acetate is generated, which by means of other ozonolysis reaction, that is followed by reductive rupture, allows to obtain an aldehyde with a carbon atom less. The reduction of the formed aldehyde with sodium borohydride results in the respective primary alcohol. The regeneration of steroidal ring D was carried out by means of an intramolecular esterification reaction between alcohol in position 15 and the methylic ester in position 17, in order to obtain a lactone. This lactone is reduced to corresponding lactol, which through a methylic reaction allows to obtain the corresponding methylic ether. The importance of this synthetic route rests on the fact that the obtained compound is not described in the literature

<b>INDICE GENERAL.</b>	<b>pag.</b>
1.- INTRODUCCIÓN	4
2.-OBJETIVOS	7
3.- ANTECEDENTES EN LA SÍNTESIS DE OXA-ESTEROIDES.	8
3.1.a. A PARTIR DE UN ALCOHOL Y UN ÁCIDO CARBOXÍLICO	8
3.1.b. A PARTIR DE UN ALCOHOL Y UN ALDEHÍDO.	11
3.1.c. A PARTIR DE DOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS.	13
3.1.d. A PARTIR DE UN COMPUESTO HIDROXI-DIAZÓICO.	14
3.1.e. POR FRAGMENTACIÓN DE BECKMANN.	16
3.1.f. POR TRANSFORMACIONES FOTOINDUCIDAS.	17
3.1.g. POR IRRADIACION DE ENERGIA LUMINOSA.	18
3.1.h. A PARTIR DE UN ÁCIDO CARBOXILICO Y UN ALQUENO.	20
3.1.i. A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN INTERMOLECULAR DE DIELS-ALDER	21
4.- HIPÓTESIS	22
5.- JUSTIFICACIÓN DE LA RUTA.	23
5.1.- ESQUEMA SINTÉTICO PROPUESTO.	23
6.- DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.	25
7.- PARTE EXPERIMENTAL.	45
8.- CONCLUSIONES.	55
9.- BIBLIOGRAFÍA.	56
10.- ESPECTROS.	58



## 1.-INTRODUCCIÓN

Este proyecto surge de una colaboración entre el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina y el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, ambas Dependencias de la Universidad Nacional Autónoma de México. El proyecto consta de dos partes; la primera es sintetizar los derivados 16-oxaesteroides **2** y **3** de la estrona **1** en el Departamento de Química Orgánica y la segunda consiste en evaluar la posible actividad immuno-activadora de los compuestos **2** y **3** en el Departamento de Farmacología en la Facultad de Medicina.

Las modificaciones estructurales de los esteroides hormonales ha dado lugar a una serie de derivados con importantes actividades biológicas<sup>1-5</sup>.

Se sabe que la 17-etinil-11-oxatestosterona<sup>6</sup> (figura 1), y la 3-metoxi-11-oxa-1,3,5(10)-estratrien-17-ona<sup>7</sup> (figura 2).inhiben en gran medida la ovulación en ratones.

FIGURA 1

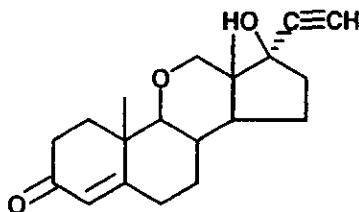
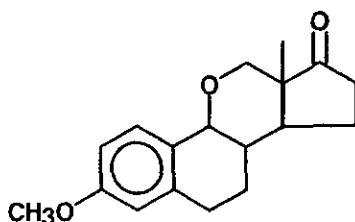
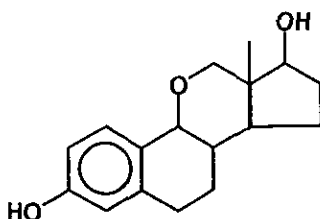


FIGURA 2



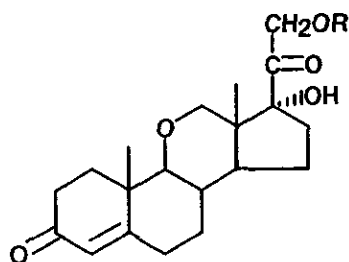
También se ha encontrado que el 11-oxaestradiol (figura 3), inhibe la ovulación. Así mismo, resultó ser un potente anticonceptivo post-coital en ratas<sup>8</sup>.

FIGURA 3



Por otro lado se determinó que el compuesto 17,21-dihidroxi-11-oxa-4-pregna-3,20-diona (**a**) y la 17- $\alpha$ -hidroxi-21-acetoxi-11-oxa-4-pregna-3,20-diona (**b**) son potentes anti-inflamatorios<sup>9</sup> (figura 4).

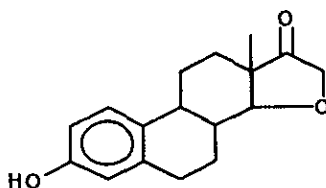
FIGURA 4



(a), R=H  
(b), R=Ac

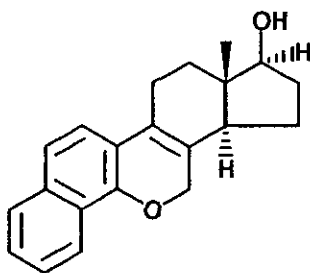
El grupo de Rosen evaluó la actividad estrogénica en ratas y observó que la 15-oxaestrona (figura 5) es 12 veces mas potente que la estrona<sup>10</sup>, cuando es administrada la dosis por vía oral.

FIGURA 5



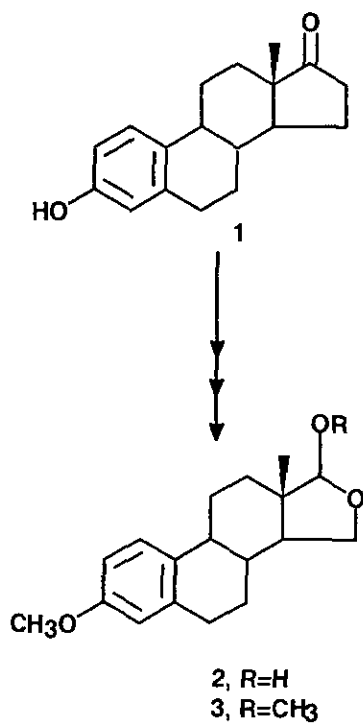
Por otra parte, otros derivados de la estrona, específicamente el benzo[3,4]-6-oxaestra-1,3,5(10),8-tetraen-17- $\beta$ -ol (figura 6), han demostrado tener una alta actividad estrogénica, así como una potente actividad hormonal. Además se ha demostrado que disminuye el nivel de colesterol en la sangre<sup>11</sup>.

FIGURA 6



## 2.- OBJETIVOS

- a) Sintetizar a partir de la estrona **1** los compuestos **2** y **3** a través de una ruta sintética viable y novedosa.
- b) Evaluar los compuestos **2** y **3** como posibles agentes inmuno-activadores.



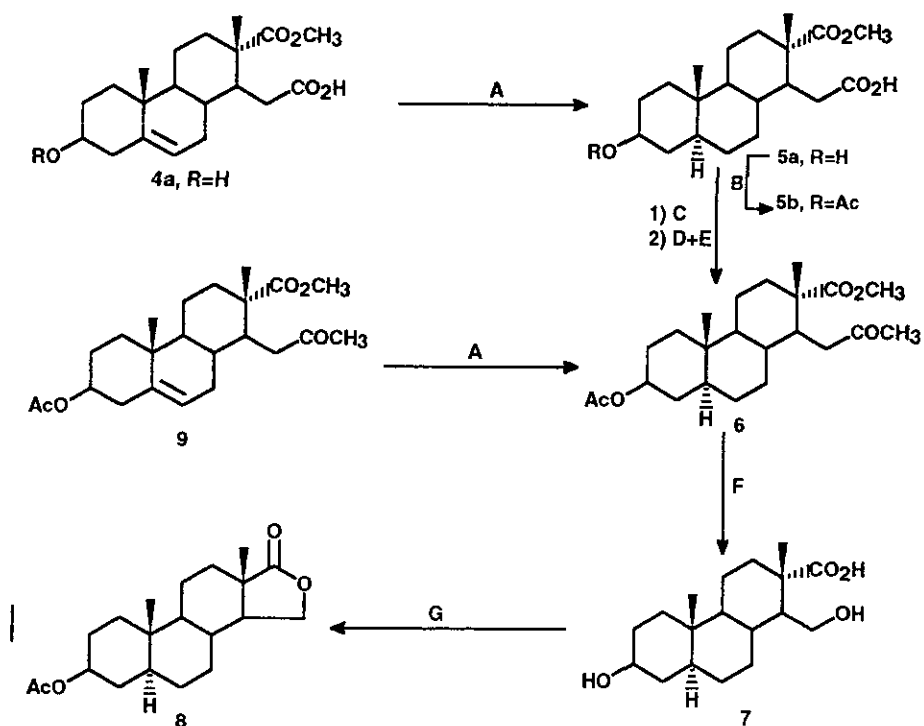
## 3.- ANTECEDENTES

## 3.1 Síntesis descritas para obtener oxaesteroides.

Algunas rutas sintéticas que están en la literatura para sintetizar derivados esteroidales que contengan oxígeno anular en el anillo D se comentan a continuación;

3.1.a Faraone y colaboradores<sup>12</sup> desarrollaron la siguiente ruta:

ESQUEMA 1.



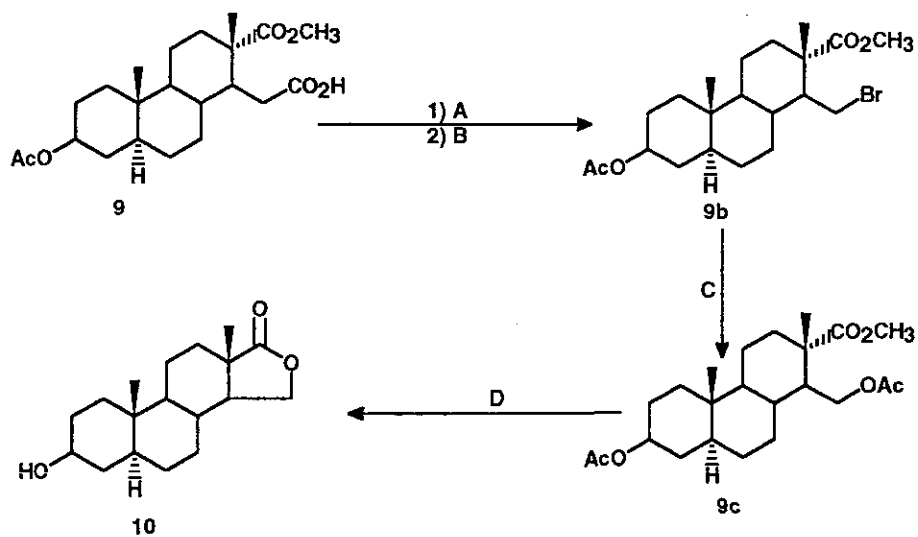
**A:** H<sub>2</sub>, Pd/C. **B:** Py, Ac<sub>2</sub>O. **C:** ClC(O)C(O)Cl. **D:** CH<sub>3</sub>MgBr. **E:** CdCl<sub>2</sub>. **F:** Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>C(O)O<sub>2</sub>H, KOH, Δ, ↑↓. **G:** Ac<sub>2</sub>O, Δ, ↑↓.

Como se puede observar en el Esquema 1, la ciclación se lleva a cabo a través de una reacción de lactonización entre un ácido carboxílico y un alcohol. En esta ruta se parte del ácido 3-β-hidroxi-16,17-secoandrostano-5-en-16-oico, 17

carboxilato de metilo **4a**, el cual a través de una hidrogenación catalítica empleando paladio sobre carbono da el compuesto saturado **5a**, y este es acetilado con anhídrido acético para obtener el compuesto **5b**. Posteriormente el compuesto **5b** se hace reaccionar con cloruro de oxalilo para obtener el respectivo cloruro de ácido, que se hace reaccionar con dimetil cadmio para obtener así la respectiva metil cetona **6**. Una ruta alterna para obtener el intermediario **6** es partiendo de la metil cetona **9**, y esta es hidrogenada utilizando paladio sobre carbono para formar así el mismo intermediario **6**. Por oxidación de la metil cetona **6** con ácido trifluoroperacético, seguida de la hidrólisis del éster metílico, se obtiene el respectivo hidroxí-ácido **7** el cual cicliza al tratarlo con anhídrido acético bajo calentamiento a reflujo para obtener finalmente la lactona **8** mostrada en el Esquema 1.

Empleando otra ruta alterna utilizada por Faraone<sup>12</sup> mostrada en el Esquema 2 se obtiene la sal de plata del compuesto **9** y esta sal se hace reaccionar con bromo bajo condiciones de la reacción de Hunsdiecker. El bromuro resultante **9b** se trata con acetato de potasio y dimetilsulfóxido para obtener el diacetato **9c**, y por hidrólisis con hidróxido de potasio, seguida de una neutralización con ácido clorhídrico diluído, permite obtener así la 3 $\beta$ -hidroxi-16-oxa-5 $\alpha$ -androstén-17-ona **10**. Por hidrólisis del compuesto **8** también se obtiene el compuesto **10**.

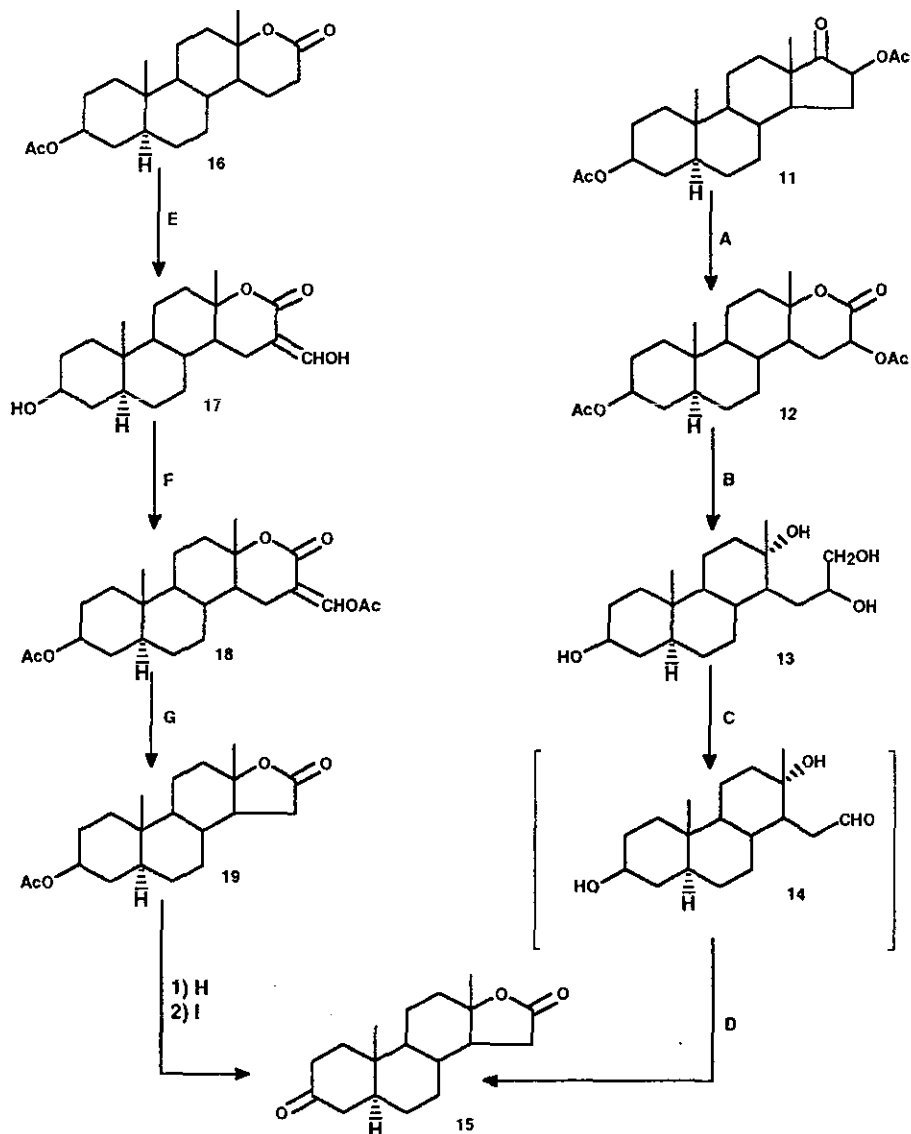
## ESQUEMA 2



**A:** NaOH 1N, AgNO<sub>3</sub>. **B:** Br<sub>2</sub>/CCl<sub>4</sub>, Δ, ↑↓. **C:** KOC(O)CH<sub>3</sub>/DMSO  
**D:** KOH/H<sub>2</sub>O, MeOH, Δ, ↑↓ 2h.

3.1.b El grupo de Marcel Gut<sup>13</sup> desarrolló la síntesis de la 17-oxa-5 $\alpha$ -androstén-3-16-diona **15**, mostrada en el siguiente Esquema sintético:

ESQUEMA 3



**A:** AcOH, p-TsOH, AcOOH, t.a., 24h. **B:** LiAlH<sub>4</sub>/THF,  $\Delta$ ,  $\uparrow\downarrow$ , 18h. **C:** H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, 23 h., t.a., oscuridad. **D:** CrO<sub>3</sub> 10 min., 0-5°C. **E:** Tiofeno/HCO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NaH, 5 h., N<sub>2</sub>. **F:** Py, (AcO)<sub>2</sub>O, t.a., 18 h. **G:** 1) O<sub>3</sub>/AcOH -10°C, 2) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O. **H:** H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. **I:** CrO<sub>3</sub>.

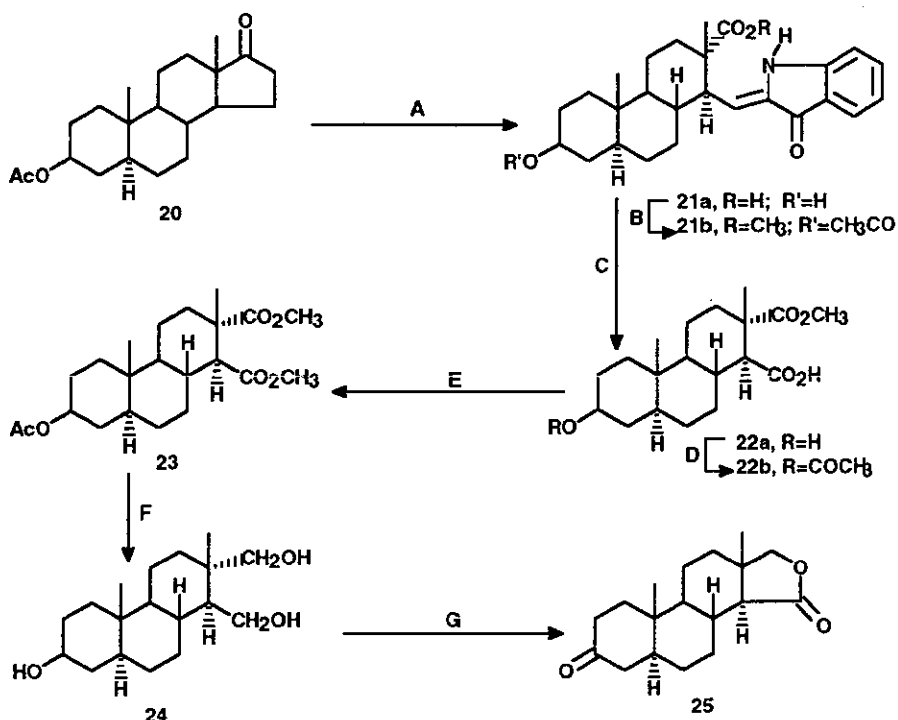


En el Esquema 3 se describen 2 rutas sintéticas, a través de las cuales se elimina el carbono-17. En una de ellas la cetona **11** se oxida por una reacción de Baeyer-Villiger para obtener la lactona **12**, la cual es reducida con hidruro doble de litio y aluminio para que se lleve a cabo la ruptura del anillo D y se obtenga el respectivo tetrol **13**. Cuando el compuesto **13** se trata con ácido peryódico se obtiene el aldehído **14**, ya que el ácido peryódico es un agente oxidante selectivo de dioles vecinales (1,2). El otro átomo de carbono se elimina como formaldehído. El aldehído **14** crudo, se oxida con ácido crómico (oxidación de Jones) al respectivo ácido carboxílico, el cual espontáneamente forma la lactona, regenerándose el anillo D, para formar así el compuesto **15**.

La otra ruta alterna parte de la  $3\beta$ -acetoxi-17 $\alpha$ -oxa-5 $\alpha$ -D-homoandrogen-17-ona **16**, la cual a través de una reacción de formilación en la posición 16 da lugar al compuesto **17**. Cuando el compuesto **17** se trata con anhídrido acético y piridina se forma el diacetato **18**, el cual a través de una reacción de ozonólisis, seguida de una ruptura oxidativa permite obtener la  $3\beta$ -acetoxi-17-oxa-5 $\alpha$ -androgen-16-ona **19**. La hidrólisis del acetato **19** con carbonato de sodio produce el respectivo alcohol, el cual por acción del ácido crómico (oxidación de Jones) produce finalmente la 17-oxa-5 $\alpha$ -androgen-3,16-diona, compuesto **15**.

3.1.c La síntesis de 16-oxaesteroides realizada por M.Gut<sup>14</sup> se muestra en el Esquema 4, en el cual se puede observar que la ciclación ocurre entre un ácido carboxílico y un alcohol para regenerar el anillo esteroidal D.

ESQUEMA 4



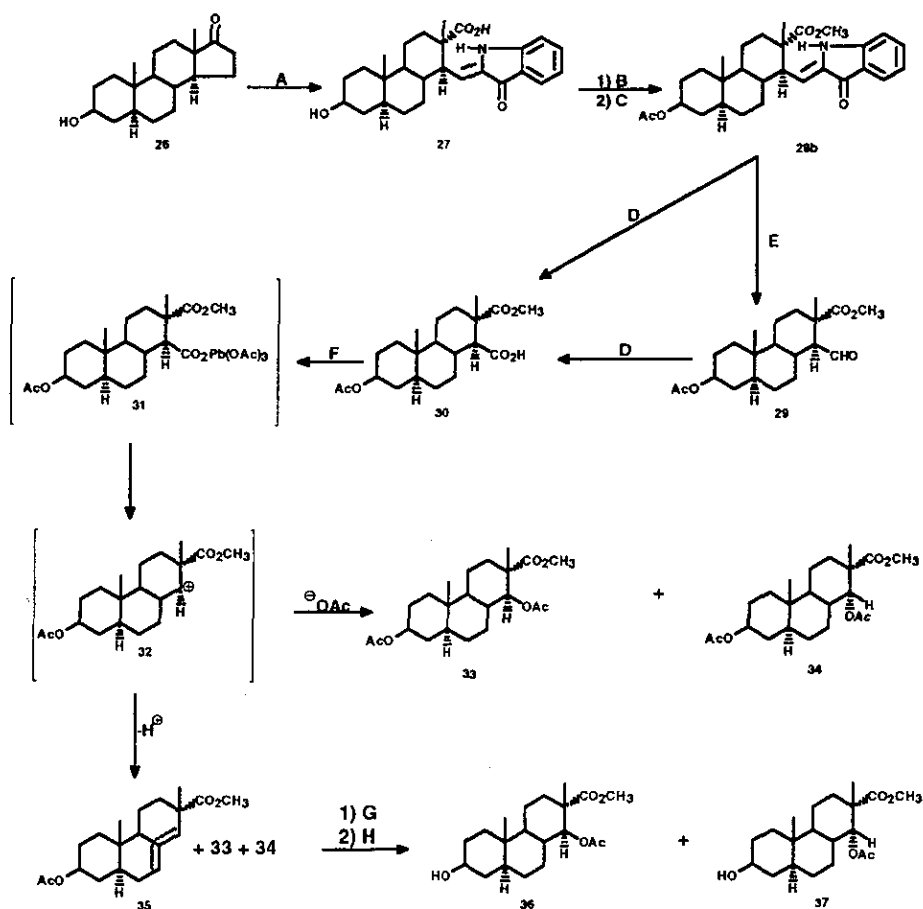
**A:** KOH(3%, metanol), *o*-nitrobenzaldehído/metanol, 18 h. **B:** CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, (AcO)<sub>2</sub>O/Py. **C:** CrO<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, atm N<sub>2</sub>, 12 h., t.a. **D:** (AcO)<sub>2</sub>O/Py 12 h., t.a. **E:** CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. **F:** LiAlH<sub>4</sub>/THF, 16 h., Δ, ↓. **G:** Jones/acetona, 10 min; 0°C.

En esta ruta sintética se parte de la 3β-acetoxi-5α-androsten-17-ona **20**, la cual se hace reaccionar con el *o*-nitrobenzaldehído en medio básico alcohólico para obtener el ácido 3β-hidroxi-16,17-seco-norandrost-15-(2'-indoxiliden)-17-oico **21a** el cual se esterifica con diazometano. Posteriormente el alcohol en C-3 se acetila con anhídrido acético en piridina para obtener el compuesto **21b**. La oxidación del 3β-acetoxi-16,17-seco-16-norandrost-15-(2'-indoxiliden)-17-oato de metilo **21b** con trióxido de cromo y ácido acético permite obtener el respectivo ácido carboxílico **22a**, el cual se acetila con anhídrido acético y piridina para obtener el compuesto **22b**. El 17-metil éster del ácido 3β-acetoxi-15,17-seco-D-

norandrosten-15,17-dioico **23**, se reduce por acción del hidruro de litio y aluminio, al 15,17-seco-D-norandrostan-3 $\beta$ ,15,17-triol **24**, el cual es finalmente oxidado con el reactivo de Jones para obtener la lactona **25**.

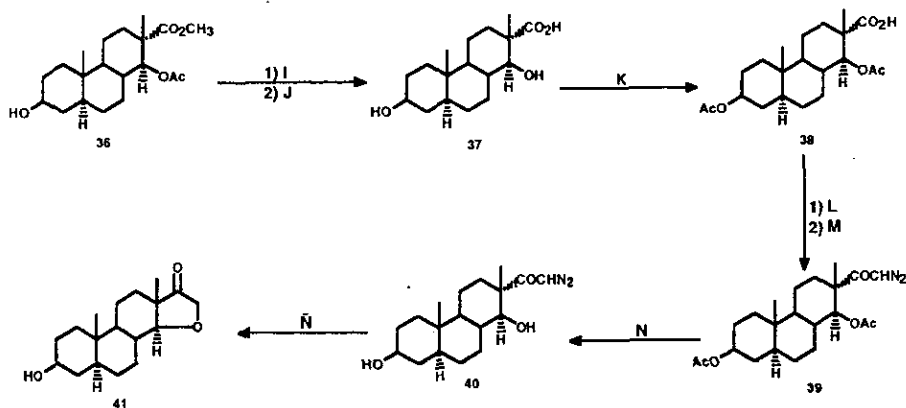
3.1.d El grupo de investigación de Perry Rosen<sup>15</sup> reporta la síntesis de derivados 15-oxa-estrogénicos. En este caso se regenera el anillo D por medio de la reacción de un compuesto hidroxidi-azoico de acuerdo con lo mostrado en el Esquema 5.

ESQUEMA 5



**A:** KOH (3%, MeOH), *o*-nitrobenzaldehído/MeOH, 18h. **B:**  $\text{CH}_3\text{COCl}/\text{MeOH}$ ,  $\Delta$ ,  $\uparrow$  4h. **C:**  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ , 12 h. **D:**  $\text{CrO}_3/\text{AcOH}$ . **E:** 1)  $\text{O}_3$ ; 2)  $\text{Zn}, \text{AcOH}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ . **F:**  $\text{Pb}(\text{AcO})_4/\text{Py}/\text{benzeno}$ ,  $\Delta$ ,  $\uparrow$ , 7h. **G:** KOH/MeOH, 1h,  $0^\circ\text{C}$ . **H:** HCl 1N,  $0^\circ\text{C}$ .

## ESQUEMA 6



I: KOH/EtOH, (3%),  $\Delta$  ↓ 6h. J: HCl<sub>con</sub>. K: (AcO)<sub>2</sub>O/Py, 12 h., t.a. L: ClC(O)-ClC(O), 12 h., t.a. M: CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, 2h. t.a. N: KOH/MeOH, (6%), 5h, t.a. N̄: BF<sub>3</sub>/benceno, 25 min, t.a.

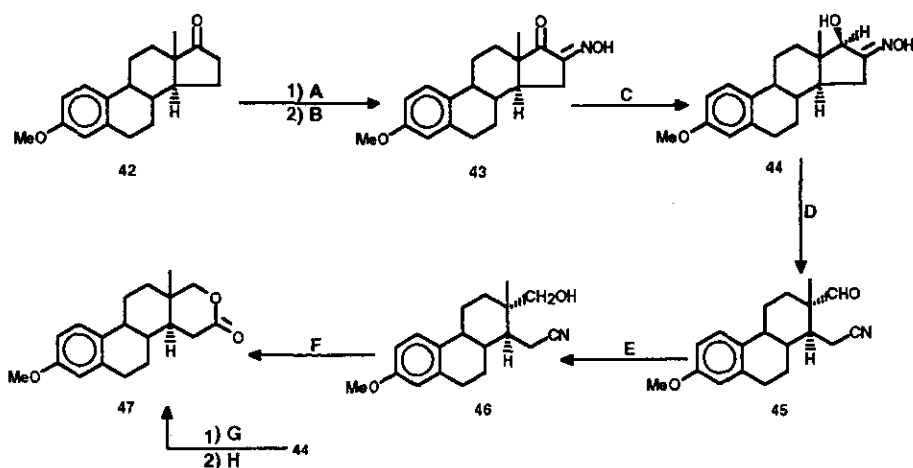
La materia prima es la 3β-hidroxi-5α-androsten-17-ona **26**, la cual se hace reaccionar con el *o*-nitrobenzaldehído para obtener así el ácido 3β-hidroxi-16-nor-5α-androsten-15-(2'-indoxiliden)-17-oico **27**. Este último compuesto se esterifica y acetila para obtener el compuesto **28b**. Cuando se hace reaccionar el compuesto **28b** con trióxido de cromo en presencia de ácido acético, se obtiene el 17-metil éster del ácido 3β-acetoxi-15,17-seco-D-nor-5α-androsten-15,17-dioico **30**. El intermediario **29** se aísla para comprobar que efectivamente se obtuvo el compuesto **28b**.

La reacción de descarboxilación del ácido **30** con tetracetato de plomo se inicia con una reacción ácido-base para formar el carboxilato **31**, el cual al descarboxilarse genera un carbocatión intermediario **32** sobre el que se adiciona al anión acetato para dar lugar a los acetatos **33** y **34**. Sobre el mismo carbocatión **32** ocurre una reacción de eliminación de un protón para formar el compuesto **35**. Los productos crudos **33** y **34** son hidrolizados para obtener los compuestos 14β-hidroxi, con una mayor cantidad del compuesto **36** con respecto al isómero 14-α **37**. El compuesto **36** es hidrolizado con hidróxido de potasio en etanol y con una posterior adición de ácido clorhídrico para neutralizar la reacción y así obtener el hidroxi-ácido **37**, el cual es reacetilado con anhídrido acético y piridina para

formar el compuesto **38**. De este último se genera el respectivo cloruro de ácido con el cloruro de oxalilo y posteriormente se sustituye el átomo de cloro por diazometano, para generar así el compuesto diazo-cetónico **39**. Sobre el compuesto **39** se hidrolizan los grupos acetato en medio básico, para formar el compuesto dihidroxicetónico **40**, el cual finalmente cuando es tratado con trifluoruro de boro se favorece una sustitución nucleofílica intramolecular para obtener la lactona **41**, (Esquema 6)

**3.1.e** En esta ruta sintética realizada por el grupo de Miljkovic<sup>16,17</sup> se utiliza una reacción de fragmentación anormal de Beckmann para insertar un átomo de oxígeno en el anillo esteroidal D.

ESQUEMA 7



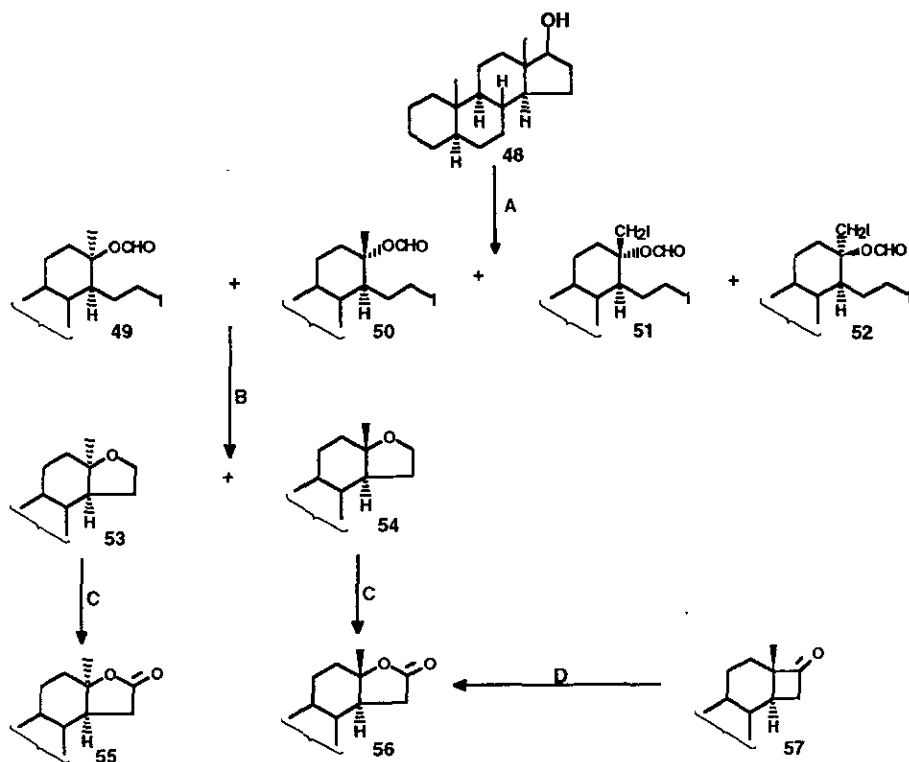
**A:**  $K^{\circ}/t\text{-BuOH}$ , 1h., t.a. **B:** nitrato de isoamilo, 5h.,  $50^{\circ}\text{C}$ . **C:**  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ , t.a.  $\rightarrow \Delta, \uparrow \downarrow$  5 min. **D:**  $p\text{-TsCl}/\text{Py}$ , 3h., t.a. **E:**  $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ , 30 min, t.a. **F:**  $\text{HCl}_{\text{gas}}/\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ , 12 h., t.a. **G:**  $\text{KOH}/\text{etilen glicol}$ ,  $\Delta, \uparrow \downarrow$  10h. **H:**  $\text{HCl}$ , 2N.

La obtención de la oxima **43** (la 16-oxima-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16,17-diona) se llevó a cabo a partir de la 3-metil estrona **42**, la cual se hizo reaccionar con el terbutóxido de potasio y el nitrato de isoamilo, para obtener así la oxima correspondiente **43**. La reducción de la cetona **43** con borohidruro de sodio en presencia de una mezcla de metanol-agua, produce el alcohol secundario, la 3-metoxi-17 $\beta$ -hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-16-oxima **44**. La reacción de transposición de Beckmann (anormal o secundaria) sobre el compuesto **44**, se llevó a cabo al

hacer reaccionar este compuesto con el cloruro de p-toluensulfonilo en piridina, para obtener el producto de dicha transposición **45**. El cianoaldehído **45** se convirtió en el correspondiente cianoalcohol **46** por medio de una reducción con borohidruro de sodio. Cuando el compuesto **46** se trata con ácido clorhídrico gaseoso en una solución de cloruro de metileno se obtiene la 3-metoxi-17-oxa-D-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-ona **47**. También partiendo del compuesto **44** y tratándolo con hidróxido de sodio en etilen glicol y posteriormente con ácido clorhídrico 2N, se puede obtener el compuesto **47**.

**3.1.f** Para cambiar un átomo de carbono por uno de oxígeno se ha llevado a cabo la inserción de un átomo de oxígeno en el anillo esteroidal D a través de una transformación descrita por H. Suginome y sus colaboradores<sup>18</sup>,

ESQUEMA 8



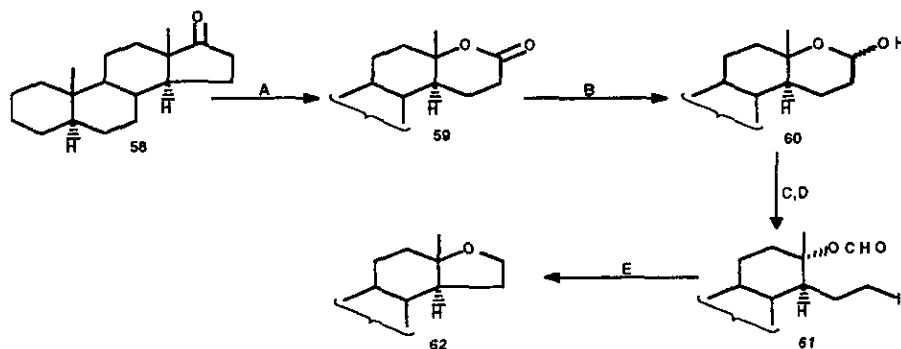
**A:** HgO-I<sub>2</sub>/benceno/hv, 100W, 3h. **B:** NaBH<sub>4</sub>/THF, Δ, ↓ 3h. **C:** CrO<sub>3</sub>/AcOH-H<sub>2</sub>O, 50-70°C, 1h. **D:** AcOH/p-TsOH, AcOOH.

El  $5\alpha$ -androsteno-17 $\beta$ -ol **48** es irradiado en un reactor vaso Pyrex conteniendo benceno como disolvente y oxido de mercurio (II), empleando una lámpara de 100 W de alta presión conteniendo un arco de mercurio. De la mezcla de reacción obtenida, los productos se separan por medio de una cromatografía en columna. La fracción principal (48%) estaba constituida por los compuestos **49** y **50**. Así mismo, dos fracciones minoritarias estaban constituidas por los compuestos **51** y **52**.

Cuando la mezcla de los compuestos **49** y **50** se trató con borohidruro de sodio en THF se obtuvo una mezcla de productos, la cual fue separada a través de una cromatografía preparativa en capa fina. De esta manera se logró obtener el 17-oxa- $5\alpha$ -androsteno **53** con un rendimiento del 72% y el 17-oxa- $5\alpha$ ,13 $\alpha$ -androsteno **54** con un rendimiento del 10%. A estos últimos compuestos se les oxidó bajo las condiciones de Jones (trióxido de cromo y ácido acético-agua) para obtener así las respectivas lactonas **55** y **56**. La lactona **56** también se obtuvo por medio de una oxidación de Baeyer-Villiger partiendo de la D-nor- $5\alpha$ -androsteno-16-ona **57**. Gracias a esta última reacción se comprobaron los resultados obtenidos en la ruta sintética desarrollada.

**3.1.g** En esta ruta sintética se lleva a cabo la sustitución de un átomo de carbono por uno de oxígeno en las posiciones **16** y **17** del anillo D esteroidal desarrollada también por H. Suginome<sup>19,20,21</sup>, haciendo uso nuevamente de la irradiación con energía luminosa (Esquemas 9 y 10).

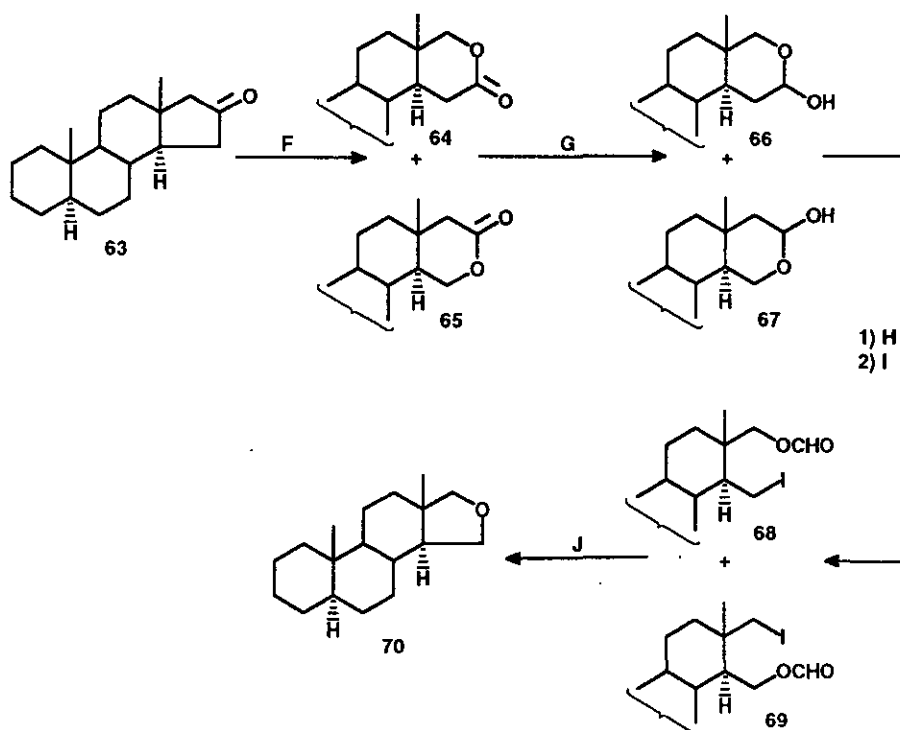
ESQUEMA 9



A: MCPBA/*p*-TsOH, 5h., t.a. B: DIBAL-H/hexano-tolueno. C: HgO-I<sub>2</sub>. D: h $\nu$ , E: NaBH<sub>4</sub>/THF,  $\Delta$ ,  $\uparrow$ , 3h.

La ruta sintética utiliza como materia prima la 5 $\alpha$ -androstén-17-ona **58**, la cual se trata con el ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA), bajo las condiciones de la reacción de Baeyer-Villiger, para dar lugar a la 17-oxa-D-homo-5 $\alpha$ -androstén-17-ona **59** con un rendimiento del 58%. Este resultado nos indica una alta regioselectividad en esta reacción de oxidación. Así mismo, se mantiene la estereoquímica del centro quiral en la posición 13. La reducción de la lactona **59** con el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) da el correspondiente lactol **60**, el cual fue transformado al derivado halogenado **61** por medio de una fotólisis del respectivo hipoyodito. Finalmente, cuando el compuesto **61** se trata con borohidruro de sodio, se reduce el formiato al alcohol correspondiente, y en este momento se lleva a cabo la reacción de ciclación a través de una reacción de Williamson intramolecular para dar el éter correspondiente, el 17-oxa-5-androsteno **62**.

ESQUEMA 10



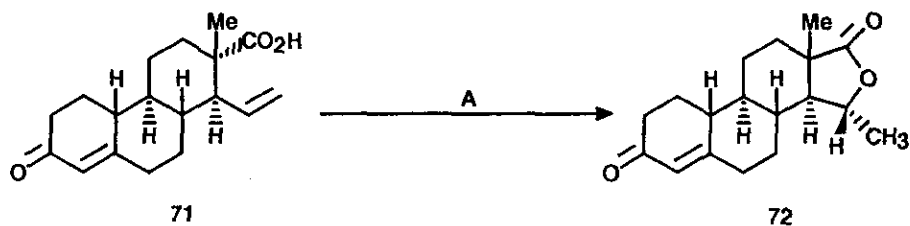
F: MCPBA/*p*-TsOH, 12 h.; t.a. G: DIBAL-H/hexano-tolueno, 3 h. H: HgO-I<sub>2</sub>, I: I<sub>2</sub>, 2 h. J: CH<sub>3</sub>Li/Ac<sub>2</sub>O.



En el Esquema 10 se muestra una ruta sintética muy parecida a la anterior. En esta se utiliza como materia prima la 5-androsten-16-ona **62**, la cual se hace reaccionar con el MCPBA, bajo condiciones de la reacción de Baeyer-Villiger, produce las respectivas lactonas **64** y **65** en una proporción de 9:1 y con un rendimiento del 80%. Esta mezcla se reduce con DIBAL para obtener los respectivos lactoles **66** y **67**, los cuales a través de una reacción de fotoinducción dan lugar a los respectivos formiatos (**68**) y **69** con un rendimiento del 60%. Estos formiatos finalmente fueron ciclizados cuando se trataron con metil litio, para obtener el 16-oxaesteroide **70**.

**3.1.h** Zoretic y sus colaboradores<sup>22</sup> reportaron la síntesis total de un 16-oxaesteroide. Solo se hará mención de la reacción de ciclación para regenerar el anillo D esteroidal, la cual se muestra en el Esquema 11.

ESQUEMA 11

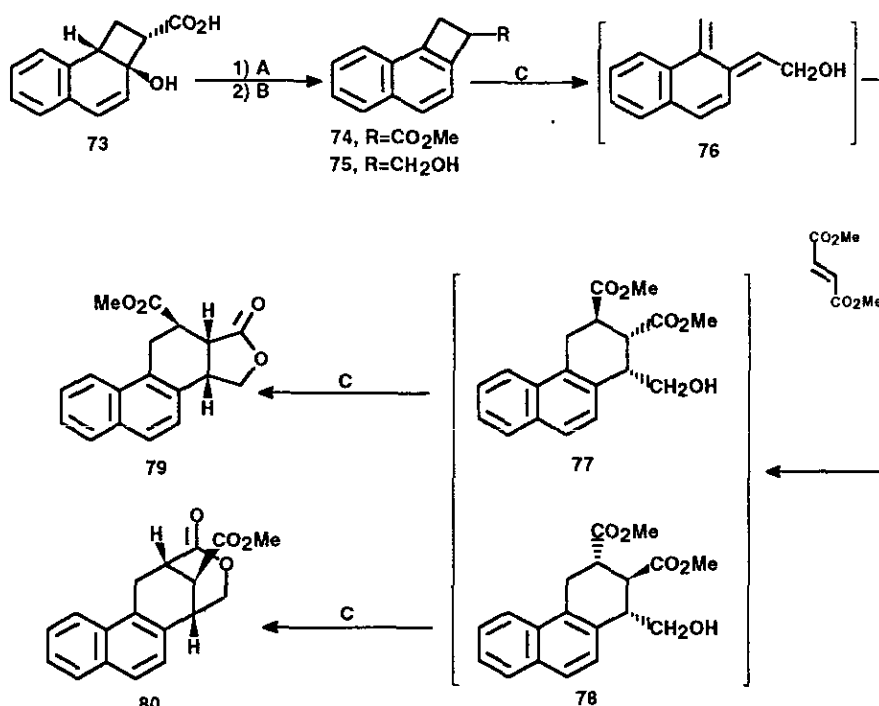


**A:** H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, baño María, 45 min.

Como se observa se hace reaccionar la enona **71** con ácido polifosfórico, para que de esta manera se pueda obtener la (d,l)-oxa-15 $\alpha$ -metil-19-nortestosterona **72** con un rendimiento del 89%.

3.1.i Suginome<sup>23</sup> y colaboradores reportaron la síntesis de 16-oxa-esteroides utilizando la reacción de Diels-Alder, una de las cuales se muestra en el Esquema 12.

ESQUEMA 12



A: MsCl-Et<sub>3</sub>N, B: LiAlH<sub>4</sub>-(Et)<sub>2</sub>O. C: *o*-diclorobenceno, calor.

El compuesto **73** es la materia prima para esta ruta sintética, el cual se obtiene por medio de una fotocicloaddición del 2-naftiltrimetilsilil éter y el acrilato de metilo, seguida de la hidrólisis ácida del fotoaducto. El compuesto **73** al ser tratado con cloruro de mesilo y trietilamina en éter dietílico a 0°C, da lugar al 1,2-dihidrociclobutano[a]naftaleno-2-carboxilato de metilo **74** con un rendimiento del 81%, el cual es reducido con hidruro de litio y aluminio para obtener el alcohol **75** con un rendimiento del 74%. Cuando el alcohol **75** se trata con 2 equivalentes de fumarato de dimetilo en presencia de *o*-diclorobenceno y con calentamiento a reflujo por una hora, se obtuvieron los productos rac-17-oxo-16-oxa-14β-1,3,5,7,9-pentaen-12β-carboxilato de metilo **79** y rac-17(12→13→14,[3,3,1])-17-oxo-16-oxa-12β(H),13α(H),14β-estra-1,3,5,7,9-pentaen-18-oato de metilo **80** con un rendimiento del 40% y 29% respectivamente.

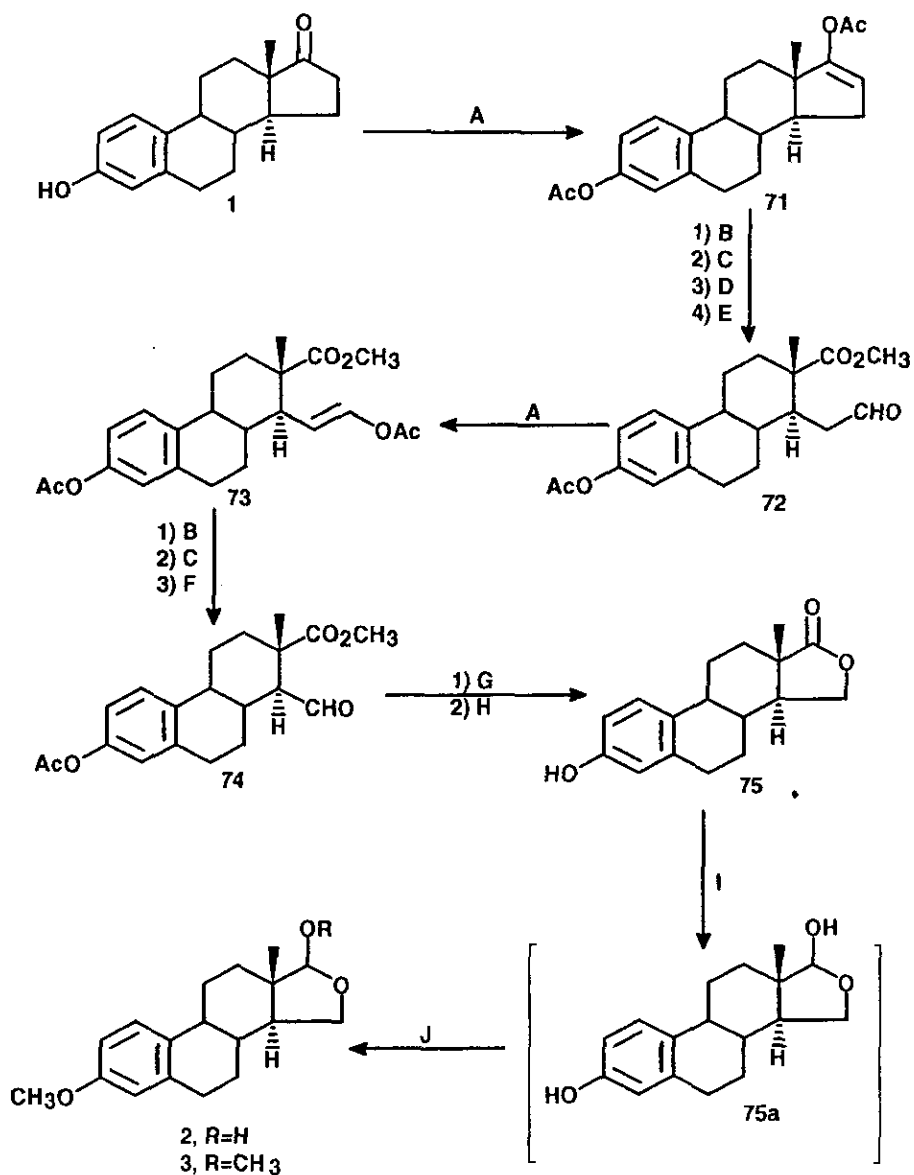
#### 4.-HIPOTESIS

Es factible proponer la transformación de la estrona **1** para producir los compuestos, 3-metoxi-17-hidroxi-16-oxa derivado de la estrona **2** y el 3,17-dimetil éter-16-oxa-derivado de la estrona **3**, siguiendo la ruta sintética del Esquema 13.

## 5.-JUSTIFICACION DE LA RUTA SINTÉTICA PROPUESTA

## 5.1 ESQUEMA SINTÉTICO PROPUESTO

ESQUEMA 13



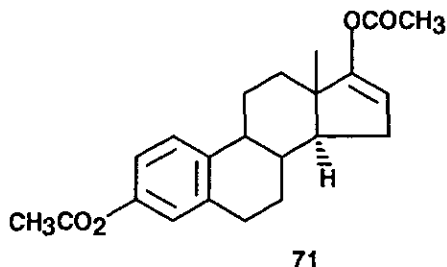
**A:** Acetato de isopropenilo/TsOH,  $\Delta$ ,  $\uparrow$ , 4h. **B:** O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOH, -78 °C. **C:** (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S, -78 °C  $\rightarrow$  t.a. **D:** AcOH, H<sub>2</sub>O. **E:** CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. **F:** H<sub>2</sub>O. **G:** NaBH<sub>4</sub>/THF-EtOH, -78 °C. **H:** NaH/THF, t.a. **I:** DIBAL/THF, -78 °C. **J:** Ortoformato de trimetilo.

Como materia prima se utiliza la estrona **1**, la cual se hace reaccionar con el acetato de isopropenilo y como catalizador el ácido *p*-toluensulfónico para que bajo calentamiento a reflujo se acile el oxígeno del carbonilo de la estrona y así se obtenga el respectivo acetato de enol<sup>24-27</sup>**71**. La siguiente reacción implica la apertura del anillo esteroideal D ya que se rompe el doble enlace del acetato de enol, utilizando ozono en diclorometano y como agente reductor el sulfuro de dimetilo<sup>28</sup>. Una vez que ha ocurrido la formación del ácido carboxílico en la posición 17, se lleva a cabo la reacción de esterificación "*in situ*" con diazometano en éter para obtener así el respectivo éster metílico **72**. En el siguiente paso se realiza otra reacción de enolización sobre el grupo aldehído con acetato de isopropenilo y ácido *p*-toluensulfónico<sup>31</sup> para obtener el respectivo acetato de enol, compuesto **73**. Sobre el compuesto **73** se lleva a cabo la ruptura del doble enlace a través de una reacción de ozonización seguida de una ruptura reductiva, esto con la finalidad de eliminar un átomo de carbono, y obtener de esta manera el respectivo aldehído **74**. La reducción del grupo aldehído se lleva a cabo con borohidruro de sodio en THF para dar el alcohol y enseguida se utiliza una base para regenerar el anillo D en forma de una lactona a través de una reacción intramolecular entre el alcohol y el éster metílico de la posición 17. La lactona **75** se reduce con el hidruro de diisobutilaluminio para obtener así el respectivo lactol, el cual a través de una metilación "*in situ*" de los grupos hidroxilo utilizando ortoformiato de trimetilo<sup>34</sup> como agente metilante, permitirá obtener los compuestos **2** y **3**, los cuales no se encuentran descritos en la literatura.

Las ventajas que ofrece esta ruta sintética estriba en el hecho que utiliza reacciones sencillas, fáciles de llevar a cabo, además de que en varias ocasiones se realizan las transformaciones químicas sobre los mismos intermediarios en el seno de la reacción, es decir no es necesario aislarlos, lo cual trae como consecuencia que se obtengan mayores rendimientos en las reacciones y ahorro de tiempo.

## 6.- DISCUSIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS

Síntesis del diacetato del estra-1,3,5(10),16-tetraen-3,17-diol<sup>24-27</sup> (71).



En esta reacción se hizo una modificación a la técnica original, la cual consistió en emplear un equipo de reflujo provisto de columna Vigreux, realizándose el calentamiento bajo atmósfera de nitrógeno. Debido a que esta reacción es un equilibrio, el cual era necesario desplazar hacia la formación de los productos. Sin embargo, al eliminar lentamente el acetato de isopropenilo del seno de la reacción se mantiene dentro de la reacción el mismo acetato de isopropenilo el tiempo suficiente para que se lleve a cabo la reacción. En la técnica original se establece que se debe de llevar a cabo una destilación lenta del acetato de isopropenilo en un tiempo aproximado de 17 horas, lo cual no es fácil de controlar por el período de tiempo estipulado. Al emplear el equipo de reflujo provisto con una columna Vigreux, los resultados son aceptables (75% de rendimiento y el reportado es de 72.5%) con la ventaja de que así se evita el peligro de destilar todo el disolvente y que se pirolice el sustrato.

Este compuesto se caracterizó por **RMN-<sup>1</sup>H** (espectro No.1). En el espectro se observa la señal del hidrógeno vinílico que esta en la posición 16, como un doblete de dobles con un desplazamiento de 5.43 ppm y una J de 5.8 y 2.3 Hz., lo cual indica que interacciona con los dos hidrógenos de la posición 15. Los hidrógenos del anillo aromático aparecen en el siguiente orden: el hidrógeno de la posición 1 genera la señal en 7.27 ppm (1H, d,  $J_{orto}=12$  Hz) el doblete se debe por el acoplamiento orto, el hidrógeno de la posición 2 genera la señal en 6.87 ppm (1H, dd,  $J_{orto}=12$  y  $J_{meta}=3.9$  Hz) el doble de dobles es debido al acoplamiento orto-meta y finalmente el hidrógeno de la posición 4 genera las siguientes señales en

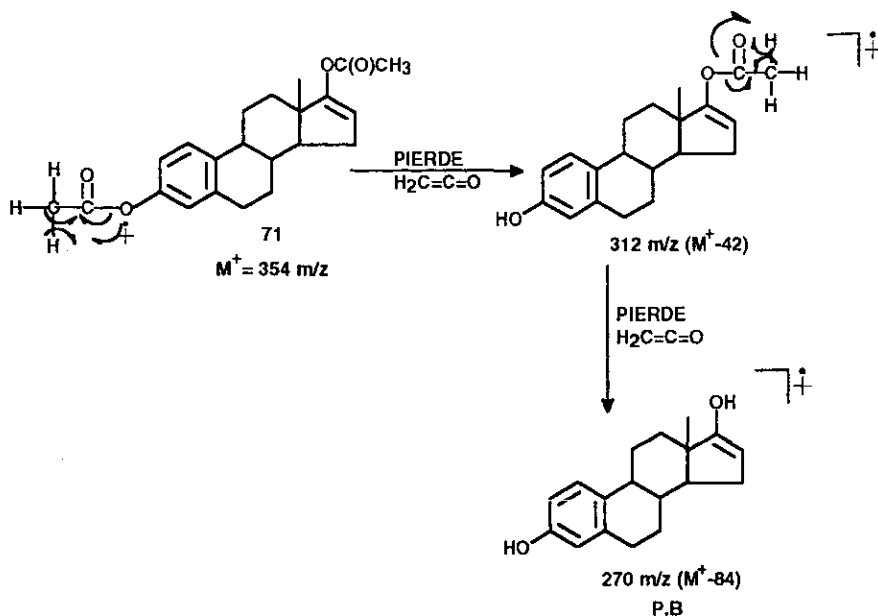
6.81 ppm (1H, d,  $J_{meta}=3.6$  Hz) el doblete se genera por la interacción meta. Las otras señales claves son los singuletes de los metilos del grupo acetato. La señal en 2.37 ppm corresponde a los hidrógenos del metilo del acetato de la posición 3 (unido al anillo aromático) ya que están mas desprotegidos que los hidrógenos del metilo correspondiente al acetato de enol de la posición 17, cuyo grupo metilo da lugar a un singulete que integra para tres protones en 2.16 ppm. Con respecto a la integración total de los protones, se logran contar 26 protones.

En RMN- $^{13}C$  (espectro No.2) se observan dos señales a campo bajo típicas del grupo carbonilo de los grupos acetato. La señal en 169 ppm es característica del grupo carbonilo del acetato unido al anillo aromático de la posición 3, el singulete en 168.4 ppm corresponde al carbonilo del acetato de enol de la posición 17, la señal ubicada en 159.3 ppm la genera el carbono vinílico de la posición 17, ya que es un carbono desprotegido por el grupo OAc, el otro carbono desprotegido por el otro grupo OAc es el carbono del anillo aromático ubicado en la posición 3 y el cual genera la señal en 148.2 ppm. Las señal del los carbonos del anillo A son: 137.6 ppm (C-5), 137.4 ppm (C-10), 125.8 ppm (C-1), 121.5 ppm (C-4) y 118.8 ppm (C-2). La señal a 110.9 ppm corresponde al carbono  $SP^2$  ubicado en la posición 16. El carbono de la posición 13 aparece a 52.9 ppm.

En IR (espectro No.3) se observa la señal de  $1758\text{ cm}^{-1}$  y que es típica para un carbonilo de grupo acetato; en  $1202\text{ cm}^{-1}$  se observa la señal del grupo  $C=C-OAc$  entre los carbonos 16 y 17.

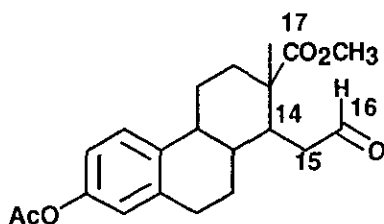
Finalmente el espectro de masas (EM, espectro No.4) apoya la estructura, ya que el ión molecular es igual  $354\text{ m/z}$  que corresponde al peso molecular del compuesto **71**, luego se observa la pérdida de 42 unidades de masa siendo esta pérdida típica del grupo ceteno originado por descomposición del grupo acetato<sup>28</sup>, y para lo cual se propone el siguiente mecanismo de fragmentación representado en el Esquema 14:

## ESQUEMA 14



Después de esta ruptura se observa la pérdida de 42 unidades de masa y esto indica que hay otro grupo acetato; con la pérdida anterior se genera el pico base a 270  $\text{m/z}$ . Con las observaciones anteriores es evidente que se obtuvo el compuesto 71.

**Síntesis del 3-acetoxi-16-oxo-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-carboxilato de metilo<sup>31</sup> (72).**



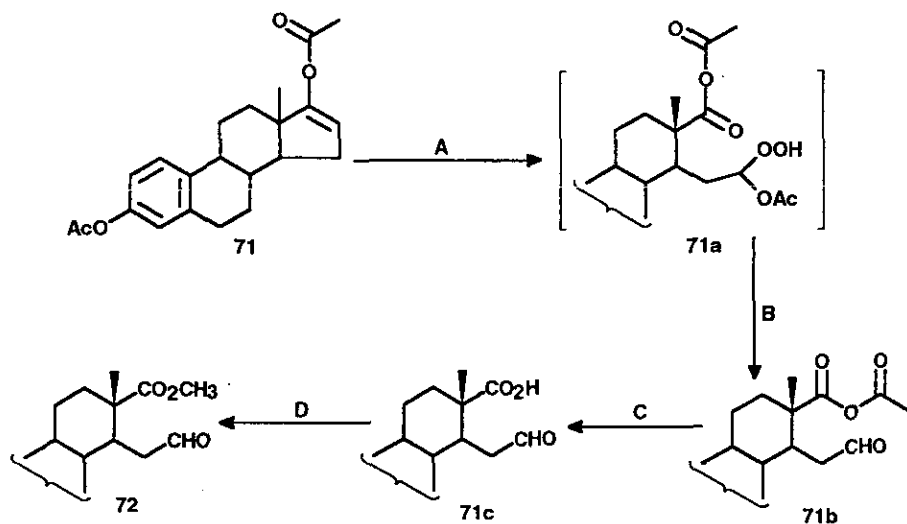
72

La reacción de ozonolisis se llevó a cabo a una temperatura de  $-78^\circ\text{C}$ , empleando como disolvente una mezcla de ácido acético-cloruro de metileno. La ruptura reductiva se realizó al adicionar el sulfuro de dimetilo. El anhídrido



(mostrado en el Esquema 15) que se genera durante la reacción no se aisló, sino que directamente se hidrolizó empleando una mezcla de 10-13% de agua en una mezcla de ácido acético-cloruro de metileno (1:1), para obtener así el ácido crudo **71c**. Este ácido se esterifica con diazometano para obtener el aldehído-éster **72**. En esta reacción se tuvieron problemas, ya que la temperatura de la reacción resultó ser la principal variable independiente que influyó en forma determinante en la misma.

ESQUEMA 15



**A:**  $O_3/CH_2Cl_2-AcOH$ ,  $-78^\circ C$ . **B:**  $Me_2S$ , t.a. **C:**  $H_2O$ ,  $AcOH/CH_2Cl_2$ , t.a. **D:**  $CH_2N_2$

La identificación del producto **72** se realizó con base a sus propiedades espectroscópicas. Por  $RMN-^1H$  (espectro No.5) se observa claramente el doblete de dobles en 9.7 ppm que corresponde al hidrógeno del aldehído ya que integra para un protón y el cual esta desprotegido por el carbonilo, lo cual hace que se desplace la señal a campo bajo. El hidrógeno de la posición 1 del anillo A, genera la señal dobleteada en 7.28 ppm (e integra para un protón); ya que interacciona con el hidrógeno de la posición *orto* generando una constante de acoplamiento ( $J_{orto} = 12$  Hz), la interacción *para* es muy debil lo cual no se logra observar. La señal en 6.85 ppm la genera el hidrógeno de la posición 2, y se observa un doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento  $J_{orto} = 11.5$  Hz y otra del tipo  $J_{meta} = 3.5$  Hz, e integra para un protón. La señal en 6.78 ppm se observa como un

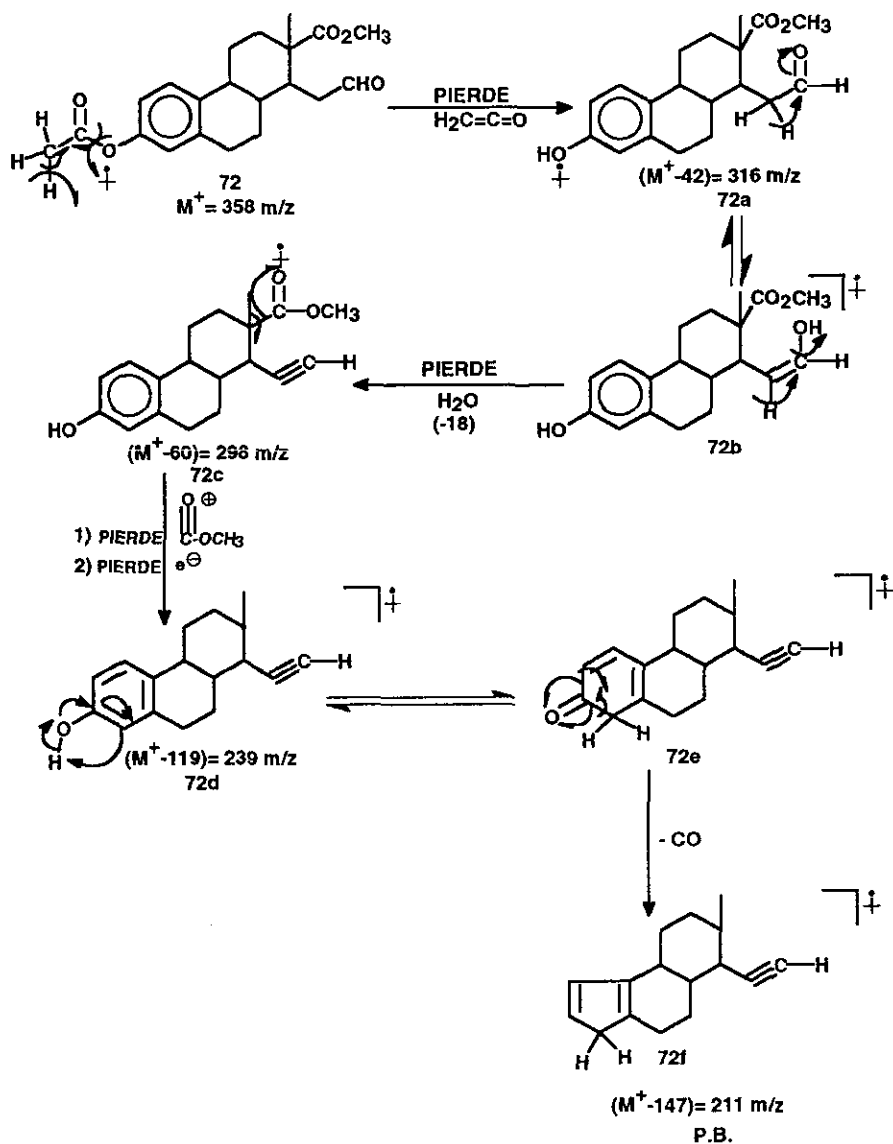
doblete (d) y es lógico ya que la interacción *para* es muy debil lograndose observar solamente la interacción *meta* con una  $J_{meta}=3.6$  Hz. El grupo metilo del éster se observa en 3.69 ppm como un singulete que integra para tres protones. En 2.27 se observa un singulete que integra para tres protones y que corresponde al grupo metilo del acetato en C-3.

En RMN- $^{13}C$  (espectro No.6) se observan tres señales a campo bajo y que corresponden a los tres grupos carbonilos presentes en la estructura del compuesto (72); la señal a 201ppm es típica para un carbonilo de aldehído; la que se encuentra a 178 ppm corresponde al carbonilo del éster metílico mientras que al singulete en 169.7 ppm corresponde al carbonilo del grupo acetato.

En IR (espectro No.7) la banda en  $2768\text{ cm}^{-1}$  corresponde al enlace C-H de aldehído, la señal a  $1760\text{ cm}^{-1}$  corresponde al carbonilo del acetato, y la banda en  $1718\text{ cm}^{-1}$  corresponde al carbonilo del aldehído y del éster metílico los cuales se sobreponen.

En el espectro de masas (EM, espectro No.8) apoya la estructura propuesta del compuesto **72**, ya que el peso molecular es igual al ión molecular  $M^+$ , el cual corresponde a 358 m/z, luego hay una perdida de 42 unidades de masa generando la señal a 316 m/z (intermediario **72a**) que como ya se discutió con anterioridad corresponde a la pérdida de la cetena ( $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ ) del acetato. Posteriormente se pierden 60 unidades de masa, generando el pico en 298 m/z **72c** que corresponde a la pérdida de agua del grupo aldehído, siendo esta pérdida típica para los aldehídos. En seguida hay una pérdida de grupo  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  generando la señal en 239 m/z (**72d**)<sup>32</sup>. El hidrógeno fenólico sufre una transposición alfa<sup>28</sup> generando un grupo carbonilo **72e** el cual se fragmenta como monóxido de carbono, generándose así el pico base (P.B.), el cual se observa en 211 m/z ((**72f**),  $M^+-147$ ). Lo anterior se muestra en el Esquema 16:

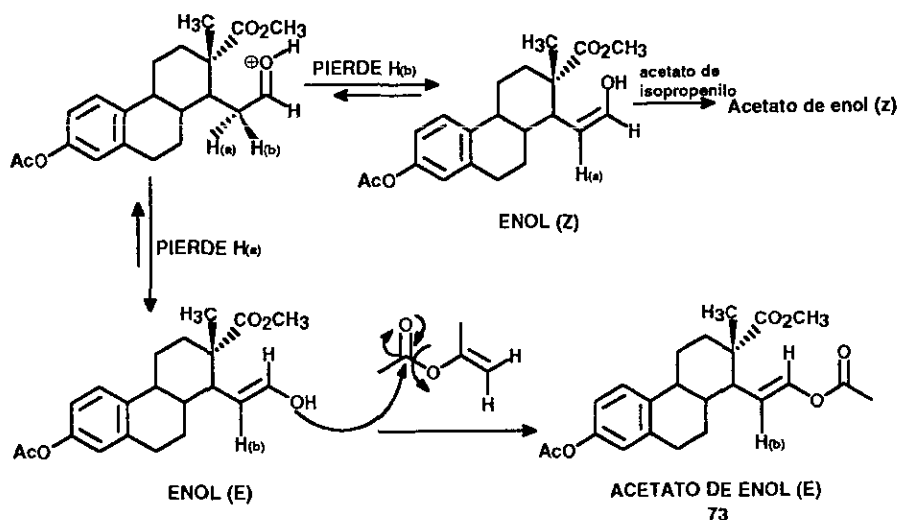
## ESQUEMA 16



En base a los análisis anteriores se confirma que efectivamente se obtuvo el compuesto 72.

### Síntesis de 3,16-diacetoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-carboxilato de metilo (73)

La obtención del acetato de enol **73** se llevó a cabo a través de una reacción de O-acilación seguida de la eliminación de un hidrógeno del carbono  $\alpha$  al grupo carbonilo. La reacción se llevó a cabo sobre el aldehído-éster **72**, empleando como agente acilante el acetato de isopropenilo, para obtener el correspondiente acetato de enol **73**, formándose los dos diastereoisómeros (E y Z), los cuales no se separaron ya que al someterlos a la ozonólisis se obtiene el mismo producto para los dos diastereoisómeros.



El producto principal que se obtiene es el E, ya que en este diastereoisómero hay un menor impedimento estérico. Esta mezcla se caracterizó por  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (espectro No.9). En el espectro se observan señales muy parecidas entre sí, por lo que se deduce que efectivamente se obtuvo la mezcla de los dos isómeros geométricos el (Z) y el (E).

**PARA EL ISÓMERO (E)** se asignan las señales de 7.23 ppm ( $J=12$  Hz) las cuales corresponden al hidrógeno que está unido al carbono 16, ya que el grupo acetato lo desprotege; el otro hidrógeno que está unido al carbono 15 aparece en 5.18 ppm como un doble de dobles con una constante de acoplamiento de 16 Hz lo cual nos indica que interacciona con el protón de la posición 16 y dicha interacción corresponde al diastereoisómero E. El singulete en 3.5 ppm

corresponde al metilo del éster, ya que integra para 3 protones. El singulete en 2.18 ppm corresponde para el metilo del acetato unido al anillo A, ya que también integra para 3 protones. El singulete en 2.07 ppm corresponde al metilo del acetato de enol.

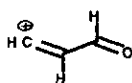
**PARA EL ISOMERO (Z):** la señal de 6.86 ppm corresponde al hidrógeno de la posición 16 ya que el acetato de enol lo desprotege, por lo que aparece a campo bajo; en 4.69 ppm aparece un doble de dobles con una constante de acoplamiento de 9.7 Hz. y corresponde al hidrógeno de la posición 15 e integra para un protón. Con base al valor de la constante de acoplamiento de 9.7 Hz se comprobó la presencia del isómero (Z). El singulete en 3.26 ppm corresponde al metilo del éster, ya que integra para tres protones. La señal a 2.18 ppm corresponde al metilo del acetato unido al anillo aromático.

En la **RMN-<sup>13</sup>C** (espectro No.10). La señal en 176.7 ppm corresponde al carbono del grupo carbonilo del éster metílico, ya que este carbono se encuentra mas desprotegido, por lo que aparece a campo mas bajo. En 167.74 ppm se observa una señal que corresponde al carbonilo del acetato de enol. En 169.2 ppm aparece una señal que corresponde al carbono del grupo carbonilo del acetato unido al anillo aromático. La señal a 113.9 ppm corresponde al carbono SP<sup>2</sup> en la posición 15 (en posición β al acetato) y la señal a 136.4 ppm corresponde al carbono SP<sup>2</sup> de la posición 16 (es decir en la posición α al acetato)

**En IR** (espectro No.11) se observan las señales típicas de un grupo carbonilo. La señal en 1766 cm<sup>-1</sup> corresponde al carbonilo del acetato de enol -(C=C-OAc). La señal en 1730 cm<sup>-1</sup> corresponde al carbonilo del éster metílico. La señal en 1670 cm<sup>-1</sup> corresponde a los átomos de carbono del grupo vinílico C=C, lo cual confirma el grupo acetato de enol.

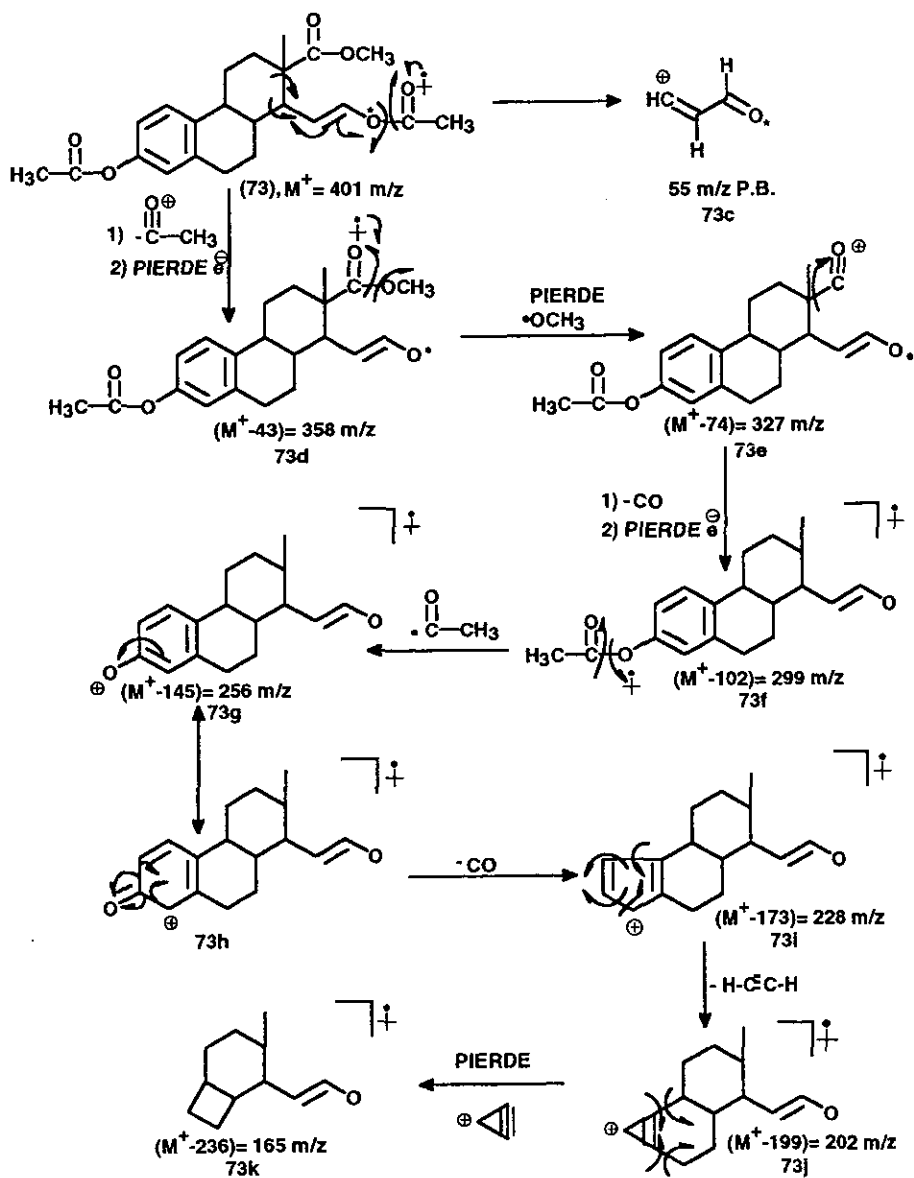
Finalmente en el espectro de **EM** (espectro No.12) se observa la señal del ión molecular en 401 m/z lo cual apoya la estructura propuesta del compuesto **73**, la señal en 358 m/z **73d** corresponde a la pérdida de CH<sub>3</sub>C(O) del acetato de enol y posteriormente se fragmenta el grupo -OCH<sub>3</sub> del éster metílico<sup>28</sup> para generar así la señal en 327 m/z **73e**. La señal en 299 m/z corresponde a la pérdida del carbonilo del éster como CO lo cual genera la especie química **73f** posteriormente hay una pérdida del grupo acetato unida al anillo aromático, con lo cual se genera

la especie **73g**, la cual por tautomeria genera la especie **73h** y por una posterior perdida de CO genera la señal en 228 m/z ((**73i**), ( $M^+ - 173$ )). Existe la perdida de acetileno generando la señal en 202 m/z ((**73j**), ( $M^+ - 199$ )) y finalmente hay la perdida de un ciclo de masa 37 m/z generando el pico en 164 m/z ((**73k**), ( $M^+ - 236$ )). Con respecto al pico base, probablemente se genere por una doble ruptura  $\beta$  del acetato de enol<sup>29</sup> para generar la especie:

**73c**

Lo anterior es mostrado en el Esquema 17:

## ESQUEMA 17



En base a todo lo anterior se puede proponer la estructura del compuesto 73.

### Síntesis del acetato del 3-hidroxi-15-oxo-15,16-seco-D-norestra-1,3,5(10)-trien-16-carboxilato de metilo (74).

En esta parte de la ruta sintética se realizó por segunda vez una reacción de ozonólisis para obtener el compuesto **74** a partir del **73**. No se presentó algún problema de consideración. A través de esta reacción se lleva a cabo la eliminación de un átomo de carbono y a su vez se inserta el átomo de oxígeno que dará origen a la lactona en el anillo D esteroideal.

Este compuesto se caracterizó por **RMN-<sup>1</sup>H** (espectro No.13) y las señales claves son las siguientes: en 9.81 ppm se observa un doblete el cual corresponde al hidrógeno del aldehído ya que integra para un protón y aparece a campo bajo con una constante de acoplamiento de 2.7 Hz, siendo esta señal un fuerte indicio de que la reacción ocurrió según lo planeado. Las señales de 7.2 ppm (1H, d,  $J_{orto}=10$  Hz, H1), 6.88 ppm (1H, dd,  $J_{orto}=12$  y  $J_{meta}=3.2$  Hz, H2) y 6.81 ppm (1H, d,  $J_{meta}=3.2$  Hz, H4) corresponden a los hidrógenos del anillo aromático. En 3.74 ppm se observa la señal que corresponde al metilo del éster. La señal en 2.29 ppm corresponde al metilo del acetato unido al anillo aromático.

Por **RMN-<sup>13</sup>C** (espectro No.14) se observa la señal del carbono del grupo carbonilo del aldehído en 203.9 ppm, lo cual nuevamente comprueba que la reacción ha ocurrido según lo planeado. Las señales en 177.2 y 169.7 ppm corresponden, respectivamente, para los carbonos de los grupos carbonilos del éster metílico y del acetato unido al anillo aromático. Las señales del anillo aromático son las siguientes 148.8 ppm (C3), 136.5 ppm (C5), 126.1 ppm (C1), 121,5 ppm (C4), 118.8 ppm (C2).

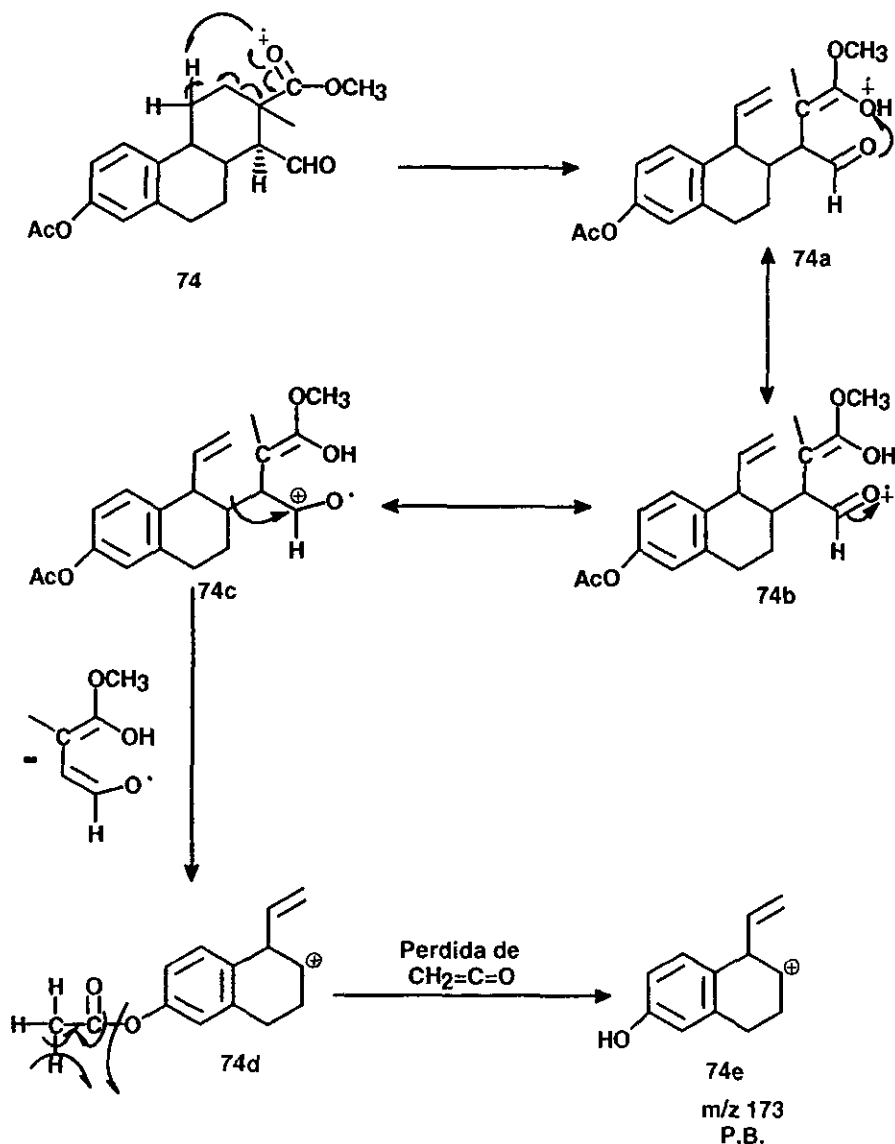
En **IR** (espectro No.15) las señales mas importantes son las siguientes: a 2816  $\text{cm}^{-1}$  se observa la señal que corresponde al enlace C-H de aldehído. La señal en 1752  $\text{cm}^{-1}$  corresponde al carbonilo del acetato y la señal a 1714  $\text{cm}^{-1}$  corresponde para los grupos carbonilos del éster y del aldehído. Finalmente la señal a 1008  $\text{cm}^{-1}$  corresponde al grupo metilo del éster metílico.

En el espectro de masas (**EM**, espectro No.16) se identifica el pico base (P.B.) en 173 m/z ( $M^+-171$ ) el cual probablemente se genera por una transposición del tipo McLafferty del grupo éster metílico para generar posteriormente el alqueno **74a** y a través de la migración de un hidrógeno, lo cual lleva a la ruptura del anillo C.



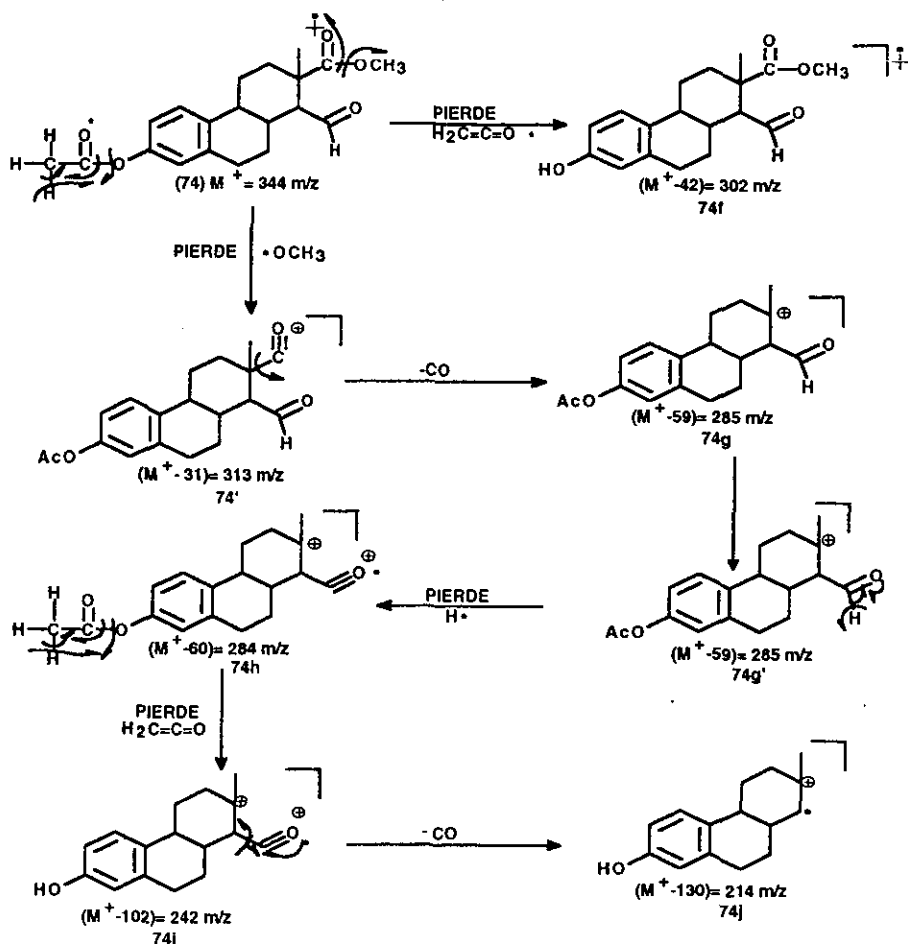
Posteriormente hay una migración de un electrón del grupo aldehído para generar el respectivo ión electrón **74c**. Después ocurre la ruptura del enlace carbono-carbono para generar así el intermediario **74d** el cual pierde el grupo ceteno del acetato unido al anillo aromático para finalmente generar el pico base (**74e**, P.B.) con una masa de 173 m/z. Esquema (18):

ESQUEMA 18



El ión molecular corresponde a 344 m/z lo cual confirma la estructura química propuesta. Posteriormente se genera un pico a 302 m/z ( $M^+ - 42$ ) que corresponde a la pérdida de cetena, típica de un acetato unido a un anillo bencénico (**74f**). Así mismo se observa la pérdida de 59 unidades de masa ( $M^+ - 59$ ), la cual da lugar a la señal en 285 m/z que corresponde a la pérdida del éster metílico para generar la especie **74g** y posteriormente ocurre la pérdida del hidrógeno del aldehído ( $M^+ - 60$ , (**74h**)). La señal ubicada en 242 unidades de masa ( $M^+ - 102$ ) se debe a la pérdida posterior de cetena del acetato unido al anillo aromático (**74i**). La señal generada en 214 unidades de masa ( $M^+ - 130$ ) se debe a la pérdida de CO del aldehído **74j** mostrado en el Esquema 19:

ESQUEMA 19



### Síntesis de la 3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-16-oxo-17-ona (75)

En la reacción de reducción del aldehído **74** con borohidruro de sodio se obtiene el respectivo alcohol (el cual no fue caracterizado por todas las técnicas). El grupo OH del alcohol actúa como nucleófilo, atacando al centro electrofílico del grupo carbonilo del éster metílico de la posición 17, generando la respectiva lactona **75**. Esta ciclación ocurre *in situ*, lo cual evita un paso en la ruta sintética propuesta. Además, en esta misma reacción ocurre la desprotección del hidroxilo de la posición 3, regenerando el grupo hidroxilo en dicha posición, con lo cual también se ahorra la reacción de hidrólisis del grupo acetato de la posición 3. Por lo que se considera que este paso de la ruta sintética fue clave, ya que los resultados fueron muy alentadores hasta este punto.

Se utilizaron dos técnicas. Una de ellas consistió en utilizar una mezcla de metanol y etanol anhidro como disolventes y al borohidruro de sodio como agente reductor, para que posteriormente se neutralizara la reacción con ácido clorhídrico 2N. El rendimiento fue del 85% y la técnica es muy fácil de llevar a cabo. En la otra ruta alterna se utilizaron como disolventes una mezcla de tetrahidrofurano y etanol anhidros, y como agente reductor borohidruro de sodio. Al finalizar la reacción se adiciona agua y posteriormente se aísla el producto por medio de una extracción líquido-líquido con cloroformo, posteriormente se adiciona NaH, para catalizar la lactonización y obtener el producto con un rendimiento del 87%.

Este producto se caracterizó por **RMN-<sup>1</sup>H** (espectro No.17) en el cual se observa la desprotección del hidroxilo fenólico, ya que la señal en 8.55 ppm corresponde para un hidrógeno de tipo fenólico y que integra para un protón, y desaparece con agua deuterada. Los hidrógenos del anillo aromático aparecen en 7.0 ppm (1H, d,  $J_{orto}=11.2$  Hz, H1), 6.64 ppm (1H, dd,  $J_{orto}=11.6$  y  $J_{meta}=3.2$  Hz, H2), 6.57 ppm (1H, d,  $J_{meta}=3.6$  Hz, H4). Así mismo se sigue observando el singulete del metilo de la posición 18.

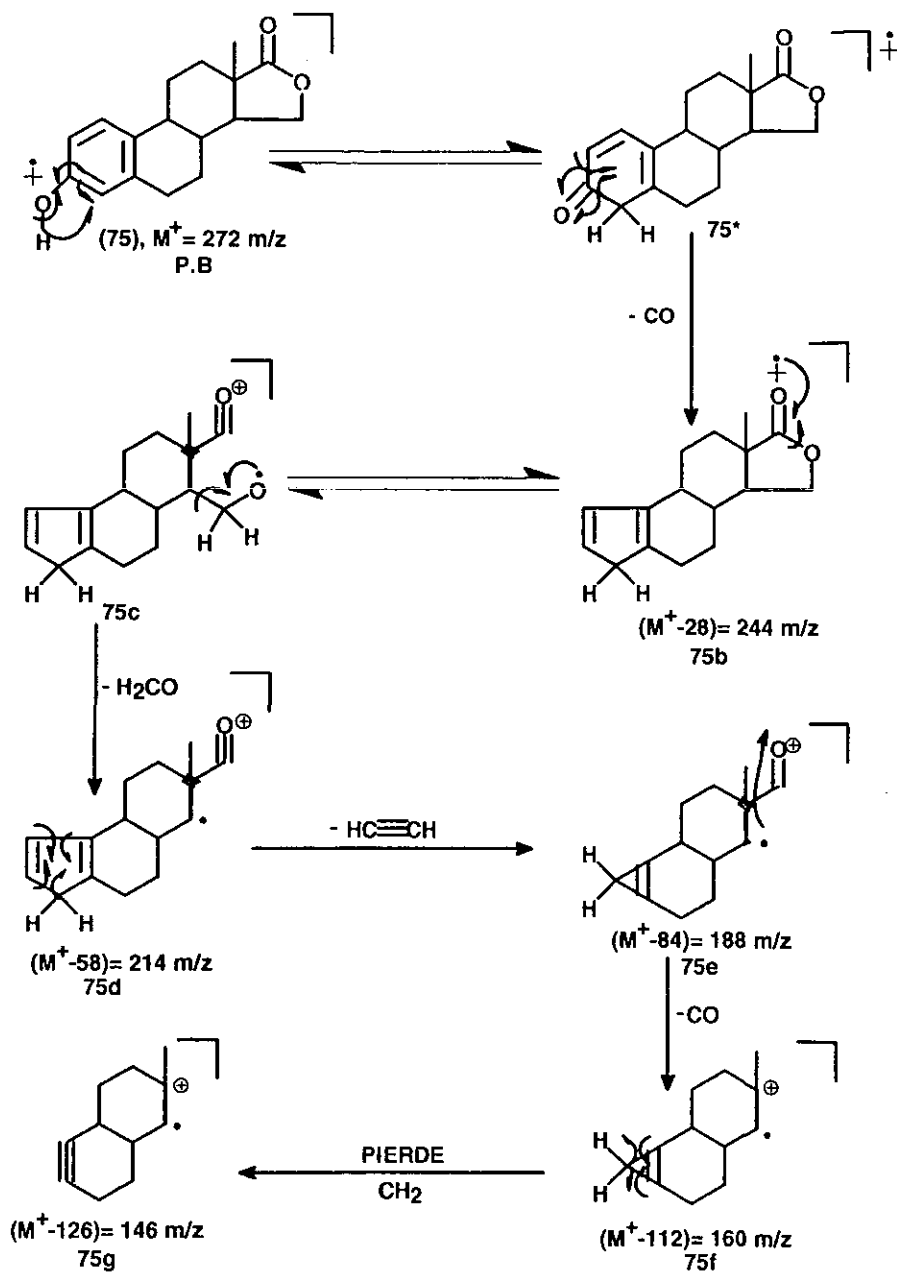
En el espectro de **RMN-<sup>13</sup>C** (espectro 18) se observa la señal típica de una lactona de cinco miembros a 180.8 ppm. La señal de 154.8 ppm corresponde al carbono que soporta al grupo hidroxilo fenólico. Las señales del anillo aromático

son las siguientes: 136.6 ppm (C5), 125.5 ppm (C1), 115.0 ppm (C4), 112.7 ppm (C2).

Por **ESPECTROSCOPIA DE IR** (espectro 19) se observa claramente las señales típicas para un hidroxilo fenólico en 3378, 1352 y 648  $\text{cm}^{-1}$ ; en 1746  $\text{cm}^{-1}$  se observa la señal que corresponde al grupo carbonilo de la lactona.

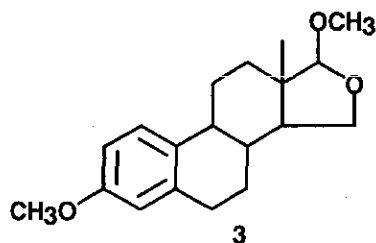
Finalmente se verifican los resultados por el **ESPECTRO DE MASAS** (espectro No.20), observándose el ión molecular en 272 unidades de masa que corresponde al peso molecular del compuesto **75**, lo cual demuestra claramente que el compuesto si se logró sintetizar. En general, en los derivados esteroidales hidroxilados<sup>30</sup> el ión molecular es el pico base. Para explicar la formación de la especie **75\*** ocurre una migración del hidrógeno fenólico a la posición alfa. La señal en 244  $m/z$  corresponde a la pérdida de CO del fenol, por lo que se genera el intermediario **75b**. Como siguiente paso ocurre la ruptura de la lactona **75c** y posteriormente se pierde  $\text{CH}_2\text{O}$  de la lactona para generar la señal en 214  $m/z$  (**75d**), después hay una pérdida de 26 unidades para generar la señal en 188  $m/z$  (**75e**) lo cual es debido a la pérdida de acetileno del anillo aromático. En seguida ocurre la pérdida del carbonilo de la lactona para generar la señal en 160  $m/z$  (**75f**) y finalmente ocurre la pérdida de 14 unidades de masa generando la especie química **75g**. (Esquema 20)

## ESQUEMA 20



### Obtención de la 3-metoxi-17-hidroxi-16-oxa derivado de la estrona (2)

Tal como se planteo originalmente, el siguiente paso consistia en la reducción de la lactona al correspondiente lactol con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), para posteriormente eterificar este lactol (compuesto **75a**) con un agente metilante. La reacción de reducción y de monometilación se llevó a cabo en forma poco satisfactoria (14% de rendimiento) produciendo una mezcla epimerica. Aun mas la reacción de metilacion exhaustiva no se llevó a cabo en la forma planeada, ya que el grupo hidroxilo de la posición 17 no se logro metilar, en cambio el hidroxilo de la posición 3 si se metilo. Para tratar de obtener el compuesto **3**.



se empleó inicialmente el ortoformiato de trimetilo en diclorometano como disolvente. Al obtener resultados desfavorables, se ópto por variar el tiempo de reacción de 5 hasta 24 horas y así mismo se efectuó la reacción desde temperatura ambiente hasta llegar al calentamiento a reflujo, pero los resultados fueron los mismos.

También se usaron otros agentes metilantes como el yoduro de metilo en presencia de metóxido de sodio, variando el tiempo de reacción de 2 hasta 24 horas y así mismo se modifico la temperatura (de temperatura ambiente hasta el calentamiento a reflujo). Sin embargo los resultados no fueron favorables.

Se ópto por tratar de atrapar el hemicetal, llevando a cabo una reacción de acilación con anhídrido acético y piridina, pero los resultados fueron los mismos.

Las últimas condiciones que se probaron, consistieron en hacer reaccionar el compuesto **2** con metanol anhidro y ácido clorhídrico gas, pero los resultados tampoco fueron satisfactorios, ya que se observó la descomposición del sustrato.

En vista de los resultados, se dio por concluido el proyecto. Solo se logró obtener un compuesto, de los dos que se habian planeado obtener en este proyecto.

El compuesto **2** se caracterizó por **RMN-<sup>1</sup>H** (espectro No.21). El singulete que se observa en 6 ppm corresponde al hidrógeno del lactol ya que desaparece con agua deuterada e integra para un protón. La señal del otro epímero se observa en 5.35 ppm y la señal en 3.37 ppm corresponde al grupo metilo del éter metílico de la posición 3. Las señales del anillo aromático son las siguientes: 7.1 ppm (1H, d,  $J_{orto}=11.6$  Hz, H1), 6.6 ppm (1H, dd,  $J_{orto}=11.6$  y  $J_{meta}=3.6$  Hz, H2), 6.5 ppm (1H, d,  $J_{meta}=2.8$  Hz, H4).

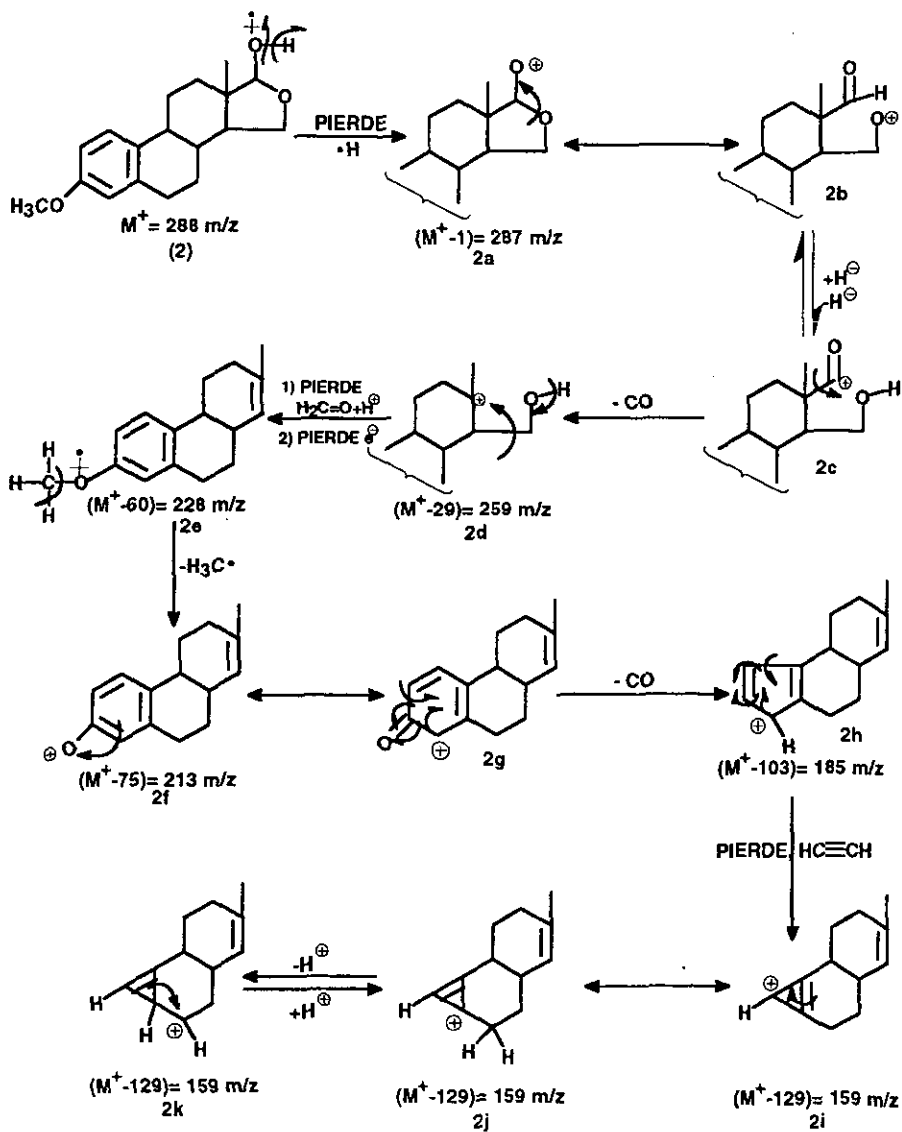
En **RMN-<sup>13</sup>C** (espectro No.22) se observa la señal del carbono 17, el cual es el carbono base del grupo lactol en 76.5 ppm y el otro epímero se observa en 75.05 ppm. Los carbonos de la posición 15 se observan en 62.8 y en 59.6 ppm y los cuales corresponden a cada epímero. El metoxilo del grupo éter aparece en 53.2 ppm. Las otras señales importantes son las siguientes: 153.7 ppm (C3), 137.6 (C5), 132 (C10), 126 (C1), 114 (C4), 112 (C2).

Por **ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO** (espectro No.23) se observan las señales en 3394 y 1446  $\text{cm}^{-1}$  las cuales corresponden al grupo hidroxilo del lactol; las señales que se observan en 1234 y 1034  $\text{cm}^{-1}$ , corresponden al grupo C-OCH<sub>3</sub> del éter metílico de la posición 16.

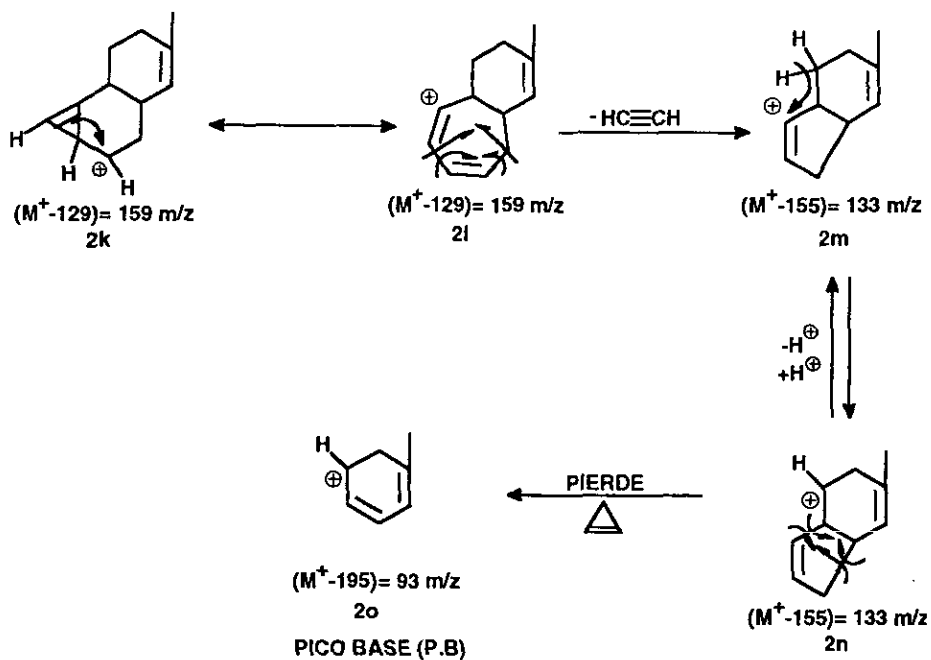
En el **ESPECTRO DE MASAS** (espectro No.24) se observa la señal del ión molecular en 288 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto **2**, además se observa que la señal  $M^+-1$  que corresponde a la pérdida de un hidrógeno del lactol **2a**. La señal en 259 m/z corresponde a la pérdida de CO (carbono en la posición 17) del alcohol. Posteriormente se pierde el fragmento CH<sub>2</sub>OH (carbono en la posición 15 y oxígeno en la posición 16 del anillo D) para dar lugar a la señal 228 m/z (**2e**). Enseguida hay una pérdida de 15 unidades atribuibles a la pérdida del metilo del éter para generar la señal en 213 m/z ( $M^+-75$ , (**2f**)). Se propone una tautomería (**2g**), la cual pierde CO para generar la señal a 185 m/z (**2h**), en seguida hay una pérdida de acetileno con lo cual genera la señal en 159 m/z ( $M^+-129$ , (**2i**)). La especie **2i** entra en resonancia para generar la especie **2j** la cual por una  $\alpha$ -migración de un hidrógeno genera el intermediario **2k**, que por una migración de la carga positiva genera el anillo de siete miembros, la especie **2l** y por pérdida de una molécula de acetileno genera el

intermediario **2m**. Posteriormente ocurre una  $\beta$ -migración de hidrógeno a través de la cual se genera (**2n**). Por medio de una pérdida de ciclopropeno sobre **2h** generando el pico base (P.B.) en  $(M^+ - 195) = 93$  m/z, especie **2o**. Lo anterior se muestra en el Esquema 21:

ESQUEMA 21







Con todo lo anterior se comprueba la estructura del compuesto 2.

**IR del LACTOL (75a)** (espectro No.25) 3302 y 1372 (alargamiento del O-H vibracional con puente de hidrógeno), 1492 y 1462 (C=C aromático), 1048 (C-O de alcohol). En IR no se observa la banda típica del grupo C=O ubicada por lo general en  $1746 \text{ cm}^{-1}$ .

## 7.-PARTE EXPERIMENTAL

El avance de las reacciones, así como la pureza de los compuestos se determinaron por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando como soporte gel de sílice 60 F<sub>254</sub> Merck y como revelador yodo y/o luz UV de 254 nm. La mayoría de los intermediarios se purificaron por cromatografía en columna, utilizando como soporte gel de sílice 60 Merck. El punto de fusión (p.f.) de los compuestos se determinó en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los equipos para efectuar los análisis espectroscópicos, fueron:

Para espectrofotometría de absorción en infrarrojo (IR) se utilizó un espectrofotómetro FTIR Perkin Elmer Modelo 1605. Para la preparación de las muestras se utilizó la técnica de pastilla de bromuro de potasio y el número de onda de las bandas de absorción está en cm<sup>-1</sup>. Para la espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C (RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C) se utilizó un equipo Varian UNITY INOVA de 300 MHz, utilizando como disolvente CDCl<sub>3</sub> y los desplazamientos están dados en ppm (δ) referidos al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. En el análisis de Espectrometría de Masas (EM) se empleó un equipo JEOL acoplado a un cromatógrafo de gases HP 5890, en la introducción de las muestras y la ionización se empleó la técnica acoplada de cromatografía de gases-impacto electrónico.

### **Síntesis del diacetato de estra-1,3,5(10),16-tetraen-3,17-diol<sup>24-27</sup> (71)**

Este compuesto fue preparado a partir de la estrona (**1**) en un matraz de fondo redondo con una boca con junta esmerilada 14/23 de 50 ml. equipado con una columna Vigreux y un refrigerante en posición de reflujo. Se pesaron 0.5 g. de estrona (1.85 mmol) y 10 ml de acetato de isopropenilo como disolvente y reactivo acilante. La mezcla de reacción se agita hasta lograr la disolución, luego se adicionan 0.05 g. (0.29 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico como catalizador. La mezcla se calienta a reflujo suave por 2 horas, después de este tiempo se adicionan 10 ml de acetato de isopropenilo conteniendo 0.05 g. de ácido *p*-toluensulfónico para finalmente calentar a reflujo por 17 horas más. Todo el sistema de reacción está bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfría y se diluye en éter etílico (aprox. 20 ml). Dicha solución etérea es lavada dos veces

(con 10 ml c/u) con una solución fría de carbonato de sodio al 3%, posteriormente se lava con agua (4 ml c/u). La fase éterea se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente por evaporación para posteriormente purificar el residuo por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo:*n*-hexano (1:9). El producto obtenido, 0.49 gr.(1.3 mmol, rendimiento del 75%) tiene un aspecto cristalino incoloro, con punto de fusión de 151-152 °C.

**Análisis:RMN-<sup>1</sup>H (espectro No.1):** (ppm) 7.27(1H, d, J=12 Hz), 6.87(1H, dd, J=12 y 3.6 Hz), 6.81(1H, d, J=3.9 Hz), 5.43( 1H, dd, J= 5.8 y 2.3Hz), 2.85( 2H, m), 2.5( 2H, m), 2.37( 3H, s), 2.16( 3H, s), 0.87 ( 3H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro No.2):** (ppm) 169, 168.4, 159.3, 148.2, 137.6, 137.4, 125.8, 121.1, 118.8, 110.9, 52.9.

**IR (espectro No.3):** cm<sup>-1</sup> 3040, 2940, 1758, 1620, 1202.

**EM (espectro No.4):** 355( M<sup>+</sup>+1, 12%), 354( M<sup>+</sup>), 312( M<sup>+</sup>-42), 270 m/z ( M<sup>+</sup>-84, Pico Base (PB)).

### **Síntesis del 3-acetoxi-16-oxa-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-carboxilato de metilo<sup>31</sup> (72).**

Se pesan 4.26 g. (12 mmol) del compuesto 71 y se disuelven en 120 ml de diclorometano y 9.6 ml de ácido acético glacial, los cuales se colocan dentro de un frasco lavador de gases con vidrio poroso sinterizado. La mezcla se enfría a -78 °C empleando una mezcla de hielo seco y acetona. Alcanzando dicha temperatura a través de la solución se burbujea ozono (se utilizo un equipo generador de ozono Polyozone modelo T-816) a una velocidad de 1.2 litros por minuto, hasta que persista en la solución un color azul intenso (esto ocurre alrededor de 5 minutos). Luego se burbujea nitrógeno gaseoso para desplazar el exceso de ozono. Posteriormente se adicionan 2.7 ml (336.8 mmol) de sulfuro de dimetilo para dejar agitando la mezcla de reacción por una hora a -78 °C. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se coloca dentro de un baño de hielo-agua por 30 minutos. Se adicionan 110.4 ml de ácido acético glacial y 36 ml de agua, y la mezcla se deja agitando por 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca dentro de un embudo de separación que contenga 150 ml de diclorometano y 150 ml de agua. La fase orgánica se lava con agua (3

veces con 70 ml c/u) hasta tener un pH neutro en la fase orgánica. Finalmente se lava con 50 ml de bicarbonato de sodio al 5% y por último con agua. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro. El producto obtenido es un aceite con color amarillo, el cual se disuelve en 30 ml de éter y se enfría a 0 °C para adicionar otros 100 ml de éter que contienen disueltos 2.8 g. (66.6 mmol) de diazometano\*. Al finalizar la reacción se elimina el éter por evaporación. La mezcla de reacción se absorbe en 9 g. de sílica gel para ser purificado por cromatografía en columna utilizando 90 g. de sílica y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-hexano. El producto se colecta utilizando 20% de acetato de etilo y 80% de hexano. Se obtienen 2.67 g. (7.4 mmol, rendimiento del 62%) de cristales incoloros con punto de fusión de 97-98°C.

**CARACTERIZACION: RMN-<sup>1</sup>H (espectro No.5):** (ppm) 9.7( 1H, dd, J=3.6 y 1.6 Hz), 7.2( 1H, d, J<sub>orto</sub>=12 Hz), 6.8( 1H, dd, J<sub>orto</sub>=11.5Hz y J<sub>meta</sub>=3.5Hz), 6.7(1H, d, J<sub>meta</sub>=3.6Hz), 3.69( 3H, s), 2.27( 3H, s), 1.17( 3H.s), 2.85-1.22 (20H, m). **RMN-<sup>13</sup>C (espectro No.6):** (ppm) 201, 178.1, 169.7, 148, 137.7, 136.8, 126.4, 121.3, 118.8, 52.

**IR (espectro No.7):** cm<sup>-1</sup> 2998, 2944, 2768, 1760, 1718, 1200, 1154.

**EM (espectro No.8):** 359(M<sup>+</sup>+1), 358(M<sup>+</sup>), 316(M<sup>+</sup>-42), 256(M<sup>+</sup>-102), 211(M<sup>+</sup>-147,P.B.).

\* En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se colocan 100 ml de éter y una solución al 40% de hidróxido de potasio. Esta mezcla se enfría a 5 °C y se adicionan 7 gr. de N-nitroso-N-metil urea (67.9 mmol) lentamente (aproximadamente en 20 minutos), por último se transvasa la fase etérea de color amarillo sobre lentejas de KOH por 3 horas. Transcurrido este tiempo, esta solución de diazometano en éter esta en condiciones para ser utilizada. Es muy importante trabajar con material libre de ralladuras para evitar un accidente con esta solución.

### SÍNTESIS DE LA N-NITROSO-N-METILUREA<sup>32-33</sup>.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml de capacidad provisto con tres bocas y juntas esmeriladas (24/40), equipado con un embudo de adición de presión compensada, agitador magnético y tapón, se colocan 50 g de una solución

acuosa al 24 % de metilamina (0.413 mol), se adiciona ácido clorhídrico concentrado hasta que la solución toma un color rojizo (aproximadamente 38.7 ml). Posteriormente se adicionan 150 ml de agua y 75 g. de urea (1.25 mol). La mezcla de reacción se calienta suavemente por 45 minutos, después la solución es enfriada a temperatura ambiente, para adicionar 27.5 g. de nitrito de sodio al 95% (0.378 mol) con agitación mecánica. Esta mezcla se enfría a 0 °C y se transvasa a un embudo de adición. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, con juntas esmeriladas (24/40) de un litro de capacidad, se colocan 150 gr de hielo y 25 g. de ácido sulfúrico concentrado. Dicho matraz se coloca dentro de un baño de hielo, se le adapta un agitador mecánico, en la segunda boca un embudo de adición el cual contiene la mezcla de metilamina, y en la tercera boca se coloca un termómetro. Se adiciona lentamente (gota a gota y con agitación mecánica) la mezcla de metilamina con el ácido clorhídrico. Al terminar la adición se continua la agitación, hasta que se observa la formación de cristales en la superficie del matraz. El sólido formado se aísla por filtración al vacío para obtener 26.1 g. (0.2533 mol) de N-nitroso-N-metil urea (rendimiento del 66%).

**Síntesis de 3,16-diacetoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-carboxilato de metilo (73).**

En un matraz de fondo redondo de dos bocas (con juntas esmeriladas 14/23), se adapta un equipo de reflujo provisto con una columna Vigraux y en la otra boca un tapón tipo septum, se adicionan 0.24 g. (0.67 mmol) de **72** en 5 ml de acetato de isopropenilo y 8 mg de ácido para-toluensulfónico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 24 h., con adiciones parciales de más ácido para-toluensulfónico y acetato de isopropenilo de la siguiente manera ( una vez que se inició el reflujo).

Tiempo	ml de acetato de isopropenilo	mg de p-TsOH
3	2	2
7	2	2
18	2	2
21	2	2

Después de este tiempo de calentamiento, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 20 ml de éter y se lava con una solución de bicarbonato de sodio. Posteriormente la fase orgánica se lava con 30 ml de agua y 10 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y se filtra para que después se elimine el disolvente por evaporación al alto vacío (rotavapor). Se obtiene un aceite rojizo, el cual se purifica por cromatografía en columna (20 g. de sílica gel) y eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano en una relación de (15:75) y se obtiene 0.134 g. (0.335 mmol, rendimiento del 50%) de un aceite incoloro.

**CARACTERIZACION: RMN-<sup>1</sup>H (espectro No.9): ISOMERO (E),** (ppm) 7.23-6.73 (3H, m), 5.18 (1H, dd, J=16 Hz), 3.54 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.059 (3H, s). **ISOMERO (Z),** (ppm) 4.69 (1H, dd, J=9.7 Hz), 3.26 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.05 (3H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C(espectro No.10):** (ppm) 176.7, 169.2, 167.7, 148.3, 137.7, 136.8, 136.4, 126.1, 121.1, 118.8, 113.9, 51.4.

**IR(espectro No.11):** cm<sup>-1</sup> 3072, 2984, 2944, 1766, 1730, 1216, 1670, 1608, 1469.

**EM (espectro No.12):** 403(M<sup>+</sup>+1), 401( M<sup>+</sup>), 55 m/z (P.B.).

### **Síntesis del acetato del 3-hidroxi-15-oxo-15,16-seco-D-norestra-1,3,5(10)-trien-16-carboxilato de metilo (74).**

En un frasco lavador se mezclan de 5.8307 g (14.57 mmol) de **73** en 120 ml de diclorometano y 9 ml de ácido acético glacial. La mezcla se enfría a -78 °C utilizando un baño de hielo seco-acetona para después burbujear ozono por 10 minutos a una velocidad de 1.2 l/min. hasta obtener una solución de color azul intenso. Después se burbujea nitrógeno por 5 minutos; se adicionan 1.9 ml (25.9 mmol) de sulfuro de dimetilo y se deja agitando 15 minutos a -78 °C, luego se retira del baño de hielo seco-acetona y se deja agitando por 45 minutos a temperatura ambiente y se adiciona 1 ml de agua y se deja agitar por 1 hora a temperatura ambiente, todo esto dentro del frasco lavador de gases. Finalmente esta mezcla se lava con 80 ml de agua (2 veces) y una vez con 80 ml de salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se elimina por evaporación al alto vacío, observándose una espuma blanca residual.

Al enfriarse esta espuma por 12 horas a 5 °C, se obtienen 5.0 g. (rendimiento del 99%) de cristales blancos amorfos con punto de fusión de 108-112°C.

**CARACTERIZACIÓN: RMN-<sup>1</sup>H (espectro No.13):** (ppm) 9.81 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.2 (1H, d, J=10 Hz), 6.88 (1H, dd, J=12 y 3.2 Hz), 6.81 (1H, d, J=3.2 Hz), 3.74 (3H, s), 2.85 (3H, m), 2.29 (3H, s), 1.28 (3H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro No.14):** (ppm) 203.9, 177.2, 169.7, 148.8, 137.9, 136.5, 126.1, 121.5, 118.8, 58.7, 52.2.

**IR (espectro No.15):** cm<sup>-1</sup> 3040, 2948, 2816, 1752, 1714, 1232, 1154, 1008.

**EM (espectro No.16):** 344( M<sup>+</sup>), 326( M<sup>+</sup>-18), 284 ( M<sup>+</sup> -60), 242 ( M<sup>+</sup>-102), 214 (M<sup>+</sup>-130), 173 m/z (M<sup>+</sup>-171,P.B.).

### **Síntesis de la 3-hidroxi- estra-1,3,5(10)-trien-16-oxo,17-ona (75)**

**Técnica a)** En un matraz de fondo redondo con 1 boca y junta esmerilada 24/40 de 500 ml, se colocan 0.35 g. (1.017mmol) de **74** y se adicionan 10 ml de metanol anhidro. Posteriormente se adicionan 3 ml de etanol con la finalidad de mejorar la disolución de **74**. Se adicionan 0.3 g. de borohidruro de sodio (7.93 mmol) lentamente y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 45 minutos, para posteriormente adicionar (lentamente) 10 ml de ácido clorhídrico 2N. La solución se enturbia para formar una suspensión, la cual se enfría con baño de hielo por una hora. La suspensión anterior se filtra al vacío y los cristales se lavan con agua fría. Como paso final se purifican por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano en una relación (3:7) para obtener 0.2352 g. (rendimiento del 85%) de cristales blancos con punto de fusión de 274-276°C.

**Técnica b)** En un matraz de fondo redondo de 50 ml con junta esmerilada 14/23 se disuelven 0.36 g. (1.046 mmol) de **74** en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro y 10 ml de etanol anhidro. La solución se agita a -78 °C y se adicionan lentamente 0.2 g. de borohidruro de sodio (5.286 mmol). La reacción se continua por media hora mas. En un embudo de separación se colocan 20 ml de agua y se adiciona la mezcla de reacción a dicho embudo. Posteriormente se adicionan 20 ml de cloroformo, se separan las fases, la fase orgánica se guarda. A la fase acuosa se

le adicionan 30 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y se observa la formación de una suspensión. De esta suspensión la mezcla se aísla por extracción con cloroformo (3 extracciones de 10 ml c/u). Las fracciones orgánicas se juntan y se lavan con 30 ml de agua, se seca con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se elimina por evaporación al alto vacío empleando un rotavapor. Se obtiene al final una espuma color amarilla, la cual se disuelve en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro y se le adiciona a la solución anterior 200 mg de hidruro de sodio con la finalidad de llevar a cabo la reacción entre el alcohol (formado del aldehído) y el ester metílico de la posición 17, y así generar la lactona. La mezcla se deja agitando por 1.5 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo la mezcla se vierte en 20 ml de agua y bajo agitación se adicionan 20 ml de cloroformo, la fase orgánica se separa. A la fase acuosa se le adicionan 20 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y el producto crudo se aísla por extracción con cloroformo (3 veces con 10 ml c/u). Las fracciones orgánicas se juntan y se lavan con agua y se secan con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se elimina por evaporación al alto vacío utilizando un rotavapor. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo en una relación de (6:4) y se obtiene 0.24 g. (rendimiento de 87%) de cristales blancos con punto de fusión 274-276 °C.

**CHARACTERIZACION:RMN-1H (espectro No.17):** (ppm) 8.55 (1H, s), 7.0 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.6 (1H, dd, J=11.6 y 3.2 Hz), 6.5 (1H, d, J=3.6 Hz), 4.4 (1H, dd, J=9.2 y 1.6 Hz), 4.1 (1H, dd, J=11.2 y 4.4 Hz), 2.8 (2H, m), 2.5 (1H, m), 2.4-1.5 (9H, m), 1.12 (3H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro No. 18):** (ppm) 180.8, 154.8, 136.6, 129.1, 125.5, 115.0, 112.7, 58.5, 49.95, 42.9, 40.7, 35.2, 31.0, 28.4, 26.4, 24.8, 13.6.

**IR (espectro No.19):** cm<sup>-1</sup> 3378, 1352 y 648, 1746, 1608,1504,1444, 1220.

**EM (espectro No. 20):** 273( M<sup>+</sup>+1), 272( M<sup>+</sup>, P.B.)



**Obtención de la 3-metoxi-17-hidroxi-16-oxa derivado de la estrona (2).**

Se pesan 55 mg de **75** (0.202 mmol) los cuales se ponen a secar con tolueno (como disolvente de calentamiento) en la pistola de secado de Aber-Hauser por 12 horas. Posteriormente se trasvasa en un matraz de fondo redondo de 5 ml de 1 boca, junta esmerilada 14/23, se sella con un tapón septum, se adicionan 3.5 ml de tetrahidrofurano anhidro y medio mililitro de hexano. La mezcla de reacción se enfría a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; a la mezcla se adicionan 1.5 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1.5 M en tolueno. La mezcla de reacción se agita por 1.5 h. a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se retira el baño de enfriamiento y a los diez minutos se adicionan 5 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y a continuación 2 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se coloca en un embudo de separación, se extrae la fase orgánica con diclorometano (3x5 ml c/u). La fase orgánica se lava con una solución de carbonato de sodio al 5%. El disolvente se elimina por evaporación al alto vacío por medio de un rotavapor y se obtiene 15 mg ( $5.47 \times 10^{-2}$  mmol y 27% de rendimiento) de cristales blancos<sup>34</sup> con punto de fusión de 185-188  $^{\circ}\text{C}$ . La identificación del compuesto **75a** solo se realizó por espectroscopía de infrarrojo, la señal a  $3302\text{ cm}^{-1}$  y desaparición de la banda en  $1746\text{ cm}^{-1}$  confirman que ocurrió la reacción de reducción del grupo carbonilo de la lactona (compuesto **75**) al respectivo lactol (compuesto **75a**, ver espectro 25 de IR)

En un matraz de fondo redondo de 1 boca de 10 ml de capacidad con junta esmerilada se colocan 15 mg (0.07 mmol) del lactol **75a** y se adicionan 4 ml de diclorometano con 5 mg de p-toluensulfonato de piridinio (PPTE)\*, la mezcla se agita por 5 minutos a temperatura ambiente, se tapa con un tapón septum y se adiciona 0.1 ml de ortoformiato de trimetilo (0.912 mmol) como agente alquilante. La mezcla de reacción se deja agitando por 40 minutos a  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Finalmente se adicionan 2 ml de diclorometano y 21 ml de agua. La fase orgánica se lava con una solución al 5% de carbonato de sodio, la cual se seca con sulfato de sodio anhidro para ser evaporada con rotavapor. El producto se purificó por medio de una cromatografía en columna utilizando 10 g. de sílica, y como eluyente una mezcla de acetato de etilo:hexano (3:7). Se obtienen 10.5 mg (52% de rendimiento) de cristales blancos con punto de fusión de 139-141  $^{\circ}\text{C}$ .

**CARACTERIZACION DEL COMPUESTO 2:**

**RMN-<sup>1</sup>H (espectro No.21):** (ppm) 7.1 (1H, d, J=11.6 Hz), 6.6 (1H, dd, J=11.6 y 3.6 Hz), 6.5 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.0 (1H, s ancho, desaparece con D<sub>2</sub>O), 5.35 (1H, s), 3.9 (2H, m), 3.5 (1H, m), 3.37 (3H, s), 2.7 (2H, s), 2.2-1.2 (8H, m), 1.0 (3H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro No 22):** (ppm) 153.7, 137.6, 132, 126, 114, 112, 76.5, 75.05, 62.8, 59.6, 53.2, 53.0, 52.5, 43.4, 37.4.

**IR (espectro No.23):** cm<sup>-1</sup> 3394, 1446, 2934, 16121, 1504, 1234, 1033.

**EM (espectro No.24):** 288( M<sup>+</sup>), 287(M<sup>+</sup>-1), 259( M<sup>+</sup>-29), 241( M<sup>+</sup>-47), 228( M<sup>+</sup>-60), 185( M<sup>+</sup>-103), 93 m/z ( P.B.).

**IR del LACTOL 75a (espectro No.25):** 3302, 1372, 1492, 1462, 1048. (desaparición de la banda 1746 cm<sup>-1</sup>).

\* Síntesis de p-toluensulfonato de piridinio (PPTE)<sup>35</sup> En un matraz de fondo redondo de una boca (con junta esmerilada 14/23) de 100 ml, se colocan 12.1 ml (150 mmol) de piridina y se adicionan 5.7 g. (30 mmol) de ácido p-toluensulfónico monohidratado lentamente y con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 20 minutos, el exceso de piridina se elimina por evaporación al alto vacío por medio de un rotavapor y con baño maria (60 °C aproximadamente). Se obtienen cristales incoloros, los cuales se recristalizan con acetona obteniéndose 6 g. de PPTE (80% de rendimiento) con un punto de fusión de 119-120°C.

**Otros intentos para obtener el diéter metílico, compuesto 3**

Se intento metilar el lactol 2 utilizando varios métodos:

a) 13 mg del lactol 2 se disuelven en 2 ml de diclorometano y 0.5 ml de ortoformiato de trimetilo con p-toluensulfonato de piridinio con calentamiento a reflujo por 2 horas.

b) 25 mg del compuesto 75a se disuelven en 10 ml de diclorometano y se adicionan 5 ml de ortoformiato de trimetilo. Posteriormente se agita la mezcla de reacción por 5, 10 y 24 horas a temperatura ambiente. Se lava con agua y luego con carbonato de sodio, se separan las fases y se seca con sulfato de sodio anhidro, para que posteriormente se elimine el disolvente, por evaporación. El

producto crudo se purifica por medio de una cromatografía en columna, para obtener 200 mg del producto metilado solo en la posición 3 del anillo esteroidal, sin lograr metilarse en la posición 17. Esto se comprobó por análisis de espectrometría de IR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y Masas.

Se realizaron otra serie de experimentos similares a los anteriores pero ahora calentando a reflujo y los resultados fueron los mismos.

c) El producto monometilado se trata con metóxido de sodio y yoduro de metilo con tiempos de reacción de 2,5,10 y 24 horas a temperatura ambiente y con calentamiento a reflujo. No se detectó cambio alguno por cromatografía en capa fina.

d) Se intento acetilar el lactol monometilado con anhídrido acético y piridina, pero los resultados no fueron satisfactorios.

e) Por ultimo se intento metilar el lactol monometilado, utilizando metanol anhidro y ácido clorhídrico gaseoso a temperatura ambiente, pero no se detectó reacción alguna, por lo que se optó por calentar la reacción a reflujo, observándose por cromatografía en capa fina la descomposición total del sustrato.

## 8.-CONCLUSIONES

- Durante el proyecto se logró sustituir un átomo de carbono por un átomo de oxígeno en el anillo D de la estrona.
- En la ruta sintética se logró romper el anillo D esteroideal por medio de una ozonólisis, y posteriormente se degradó en un átomo de carbono nuevamente por medio de una reacción de ozonólisis.
- El anillo D se regenera al final por una reacción de esterificación interna formando una lactona.
- La hipótesis propuesta se comprobó casi en su totalidad, con excepción de que en la última reacción de metilación exhaustiva del lactol **75a**; únicamente se obtiene el compuesto **2**, sin lograrse obtener el compuesto **3**, como se pretendía en el Esquema propuesto ya mencionado mencionado.
- Las pruebas farmacológicas aún no se llevan a cabo, por lo que no se puede dar resultados con respecto a la posible actividad farmacológica del compuesto **2** sintetizado en este proyecto.
- El rendimiento global de la ruta sintética es del 10.4%.

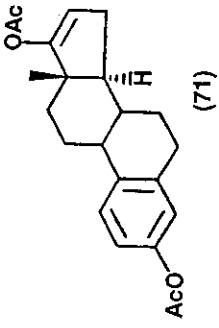
## 9.-BIBLIOGRAFIA

1. T. Tadao, O. Toshihiko, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1978**, 576-584
2. G.H. Rasmusson, G.F. Reynolds, N.G. Steinberg, E. Walton, G.F. Patel, T. Liang, M.A. Cascier, A.H. Cheung, J.R. Brooks, C. Berman, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2298-3215.
3. R.W. Chesnut, N.N. Durham, R.A. Brown, E.A. Mawdsley, R.A. Berlin, *Steroids*, **1976**, 525-530.
4. H. Singh, D. Paul, V.V. Parashar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1973**, 1204-1211.
5. S. Harkishan, B.R. Tilak, A.K. Naresh, P. Dharam, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1979**, 305-307.
6. V.S. Salvi, D. Mukherjee, M.N. Roy Chowdhury, Ch.R. Engel, *Steroids*, **1986**, 47, 381-399.
7. A. Planas, N. Sala, J.J. Bonet; *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 725-730.
8. Ch.R. Engel, I.H. Ibrahim, D. Mukherjee, R. Szoghy, V.S. Salvi, *Heterocycles* **1989**, 28, 905-922.
9. V.S. Salvi, D. Mukherjee, M.N. Roy Chowdhury, Ch.R. Engel, *Steroids*, **1976**, 27, 717-725.
10. P. Rosen, A. Boris, G. Oliva, *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 329-330.
11. B.R. Babu, D.V. Ramana, S.R. Ramadas, *Steroids*, **1990**, 55, 101-104.
12. R.W. Kierstead, A. Faraone, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 704-708.
13. S. Rakhit, M. Gut, *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 229-231.
14. A.K. Barnerjee, M. Gut, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 1614-1618.
15. G. Oliva, P. Rosen, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 3040-3046.
16. D. Miljkovic, J. Petrovic, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 2101-2102.
17. D. Miljkovic, J. Petrovic, P. Hadzic, *Tetrahedron*, **1978**, 34, 3575-3577.
18. H. Suginome, S. Yamada, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3753-3762.
19. Idem. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2489-2494.
20. H. Suginome, J.B. Wang, *Steroids*, **1990**, 55, 353-359.
21. H. Suginome, S. Yamada, J.B. Wang, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2170-2176.

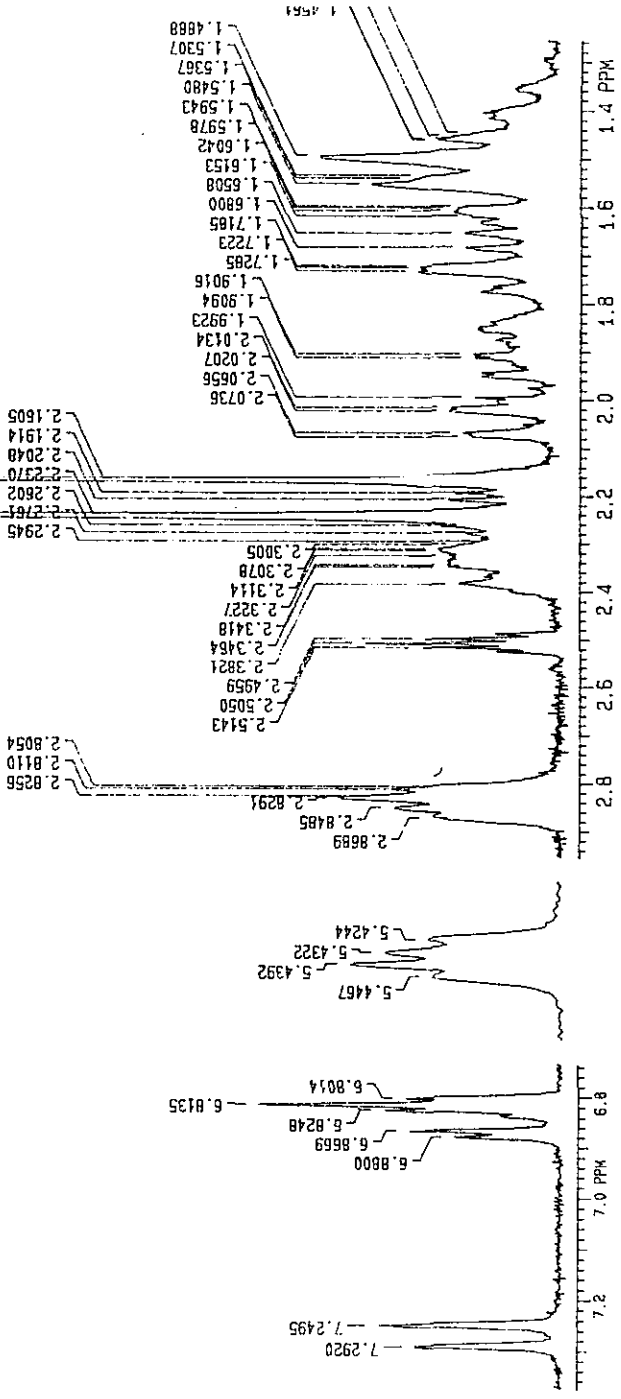
22. P.A. Zoretic, B.C. Yu, M.S. Biggers, M.L. Caspar, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3954-3957.
23. K. Kobayashi, M. Itoh, H. Suginome, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1991**, 2135-2138.
24. N.S. Leeds, D.K. Fukushima, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 2943-2948.
25. S. Ikegawa, T. Kurosawa, M. Tohma, *Steroids*, **1990**, 55, 250-255.
26. W.S. Johnson, R.G. Christiansen, R.E. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1995-2009.
27. S. Jayaraman, N. Raja, K. Rajagopalan, *Steroids*, **1982**, 40, 267-273.
28. R. Cárdenas, C. Damián Z., E. Cortés, *Rev. Latinoamer. Quím.*, **1974**, 5, 176-183.
29. V. I. Zaretskii, N. S. Wulfson, V. G. Zaikin, M. L. Kogan, N. E. Voishvillo, I. V. Torgov, *Tetrahedron*, **1966**, 22, 1399-1405.
30. H. Egger, G. Spiteller, *Mh. Chem.*, **1968**, 579-601.
31. J.R. Auchus, O.J. Palmer, H.L. Carrell, F.D. Covey, *Steroids*, **1989**, 53, 77-96.
32. F. Arndt, *Org. Syn. Coll.* **1943**, 2, 461-462.
33. Idem. **1943**, 2, 165-167.
34. F. kido, K. Maruta, A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6420-6424.
35. M. M. Iyashita, A. Yoshikoshi, A.P. Grieco, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3772-3774.

10.-ESPECTROS.

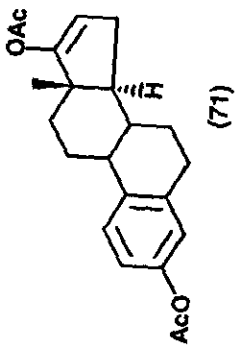
ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



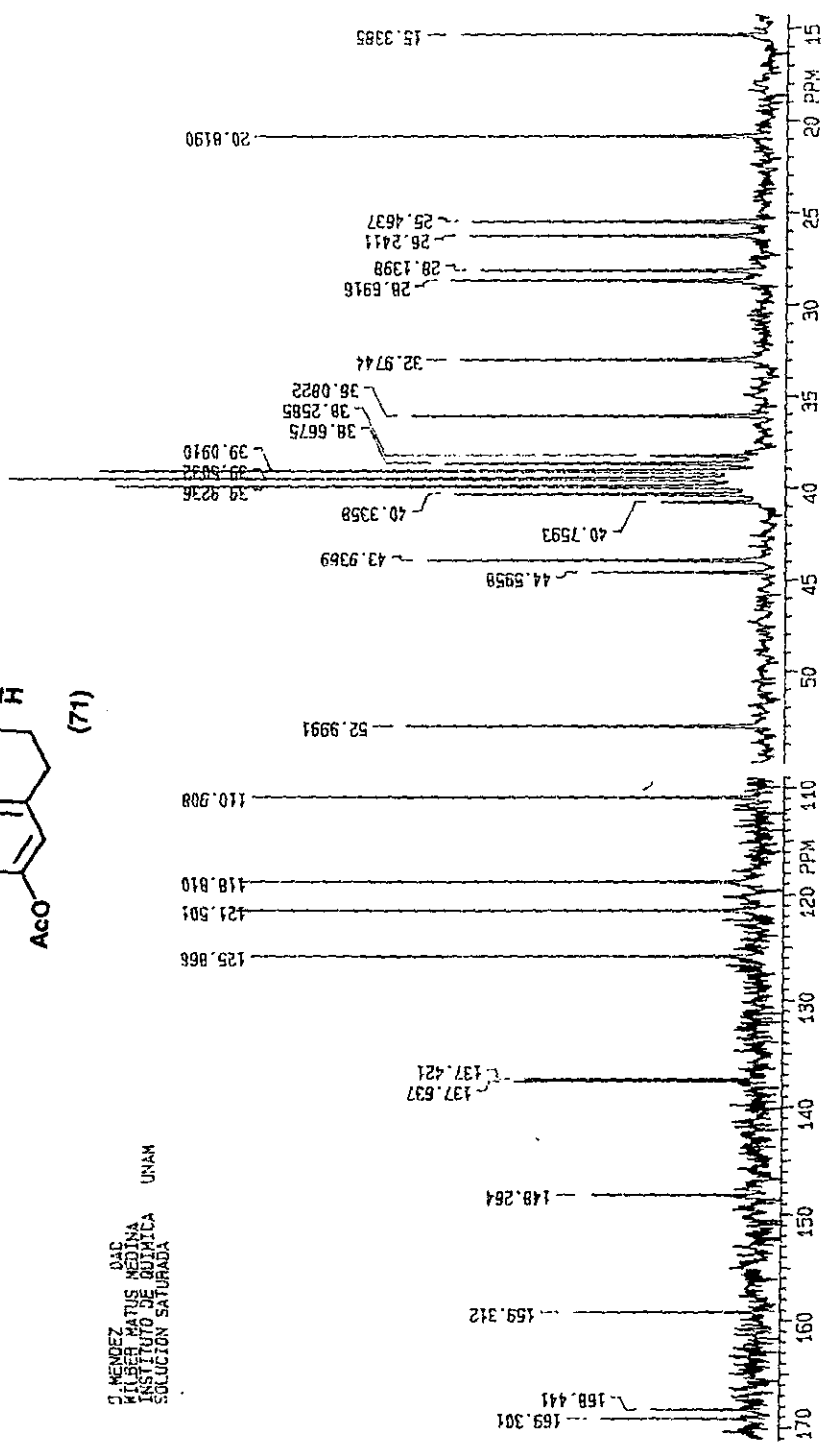
D. MENDEZ  
 OAC  
 HILBER MATIAS XEDINA  
 INSTITUTO DE QUIMICA UNAM

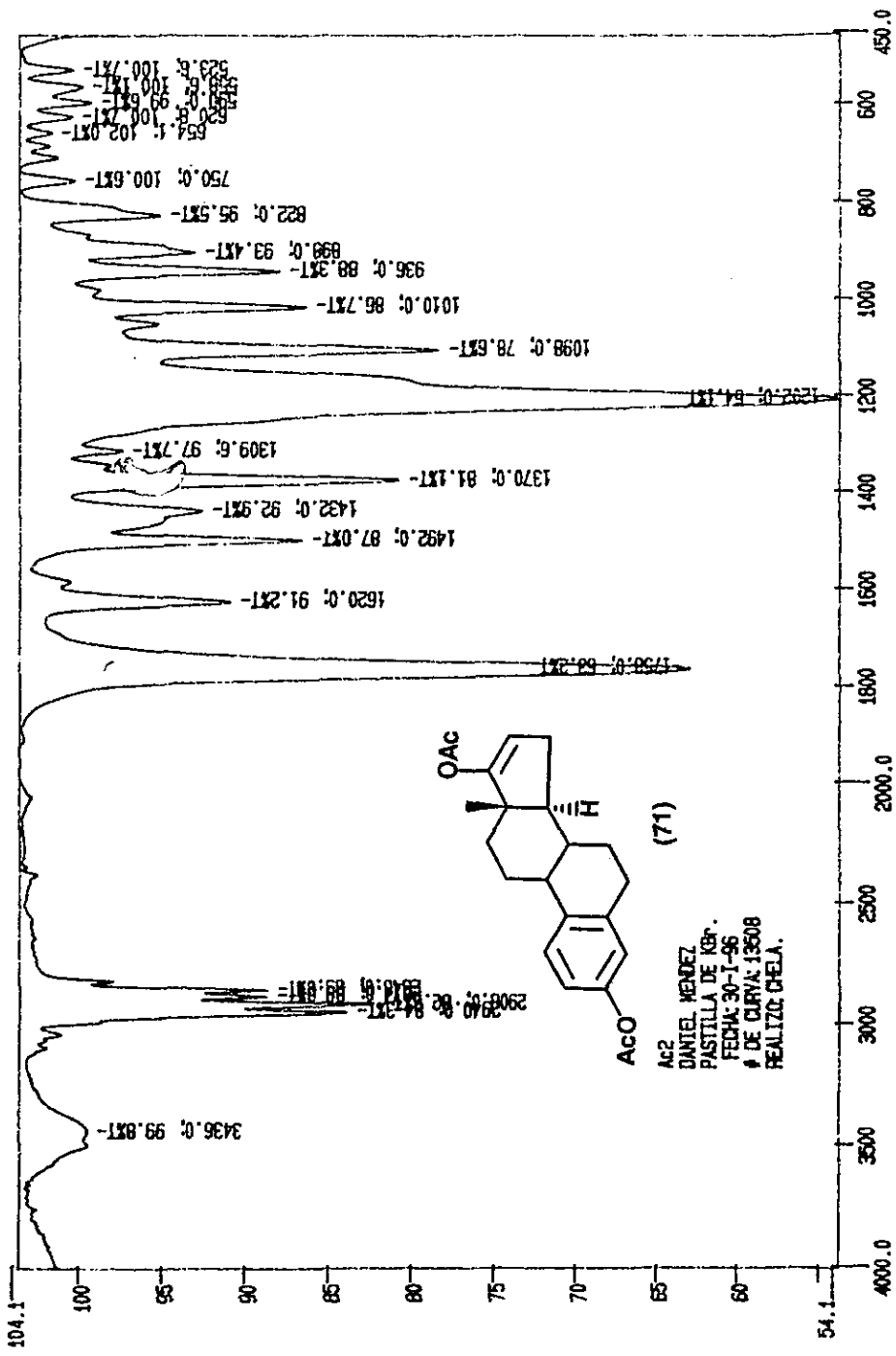






D. MENDEZ, D. C. O. J. G.  
 CLÍNICA DE FARMACIA Y MEDICINA  
 FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
 INSTITUTO DE QUÍMICA  
 SOLUCIÓN SATURADA UNAM





Espectro No.3 CH-1

[ TIC ]

Data : 01327\_MTRR.A\_004

Date : 03-Dec-07 13:14

Sample:

Note : USFQ, Fac. de Química, UNIM.

Inlet : GC

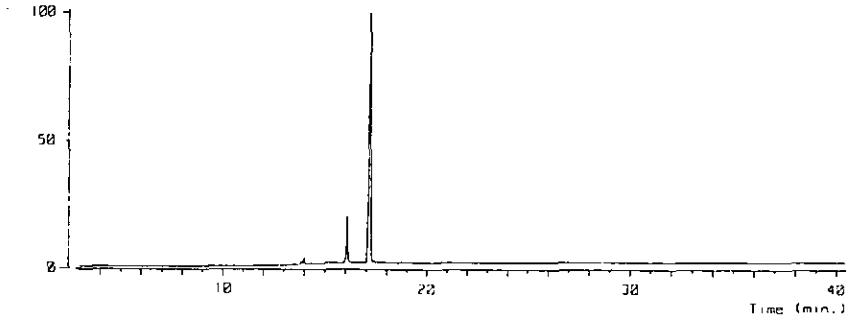
Ion Mode : EI+

Ion Species : Normal Ion (MF-Linear)

TIC Range : m/z 50 to 800

Output RT Range : 2.75 to 40.50 min

224255424



[ Mass Spectrum ]

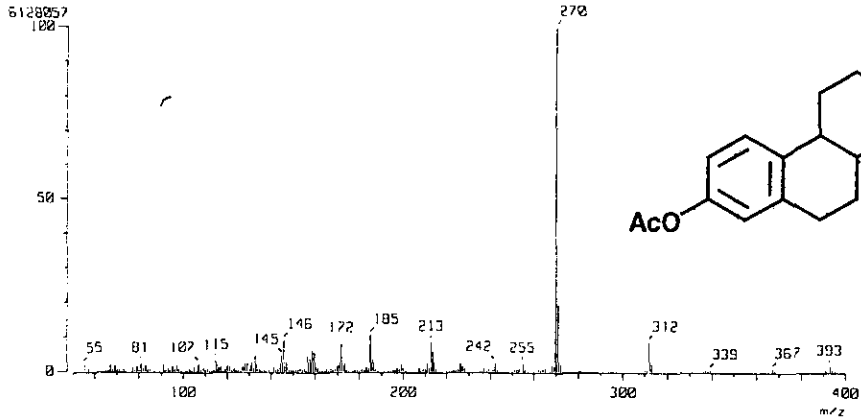
RT : 16.13 min

Scan# : (610,622)

Temp : 29.0 deg.C

Ion Mode : EI+

Int. : 504.42



[ Mass Spectrum ]

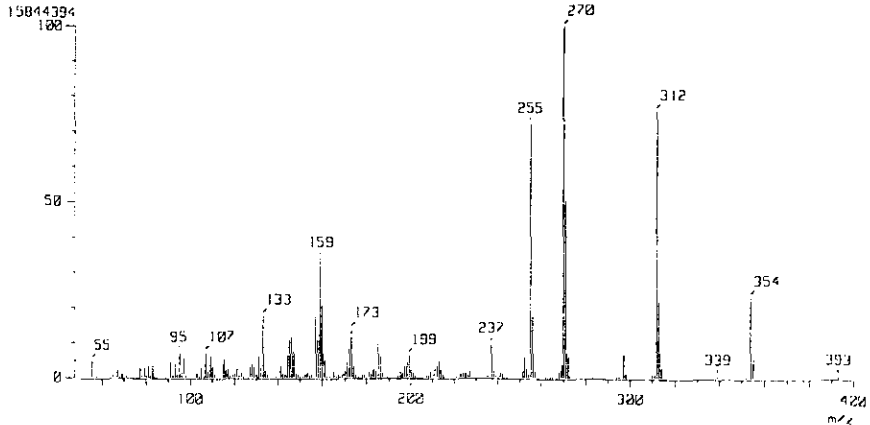
RT : 17.12 min

Scan# : (658,663)

Temp : 29.9 deg.C

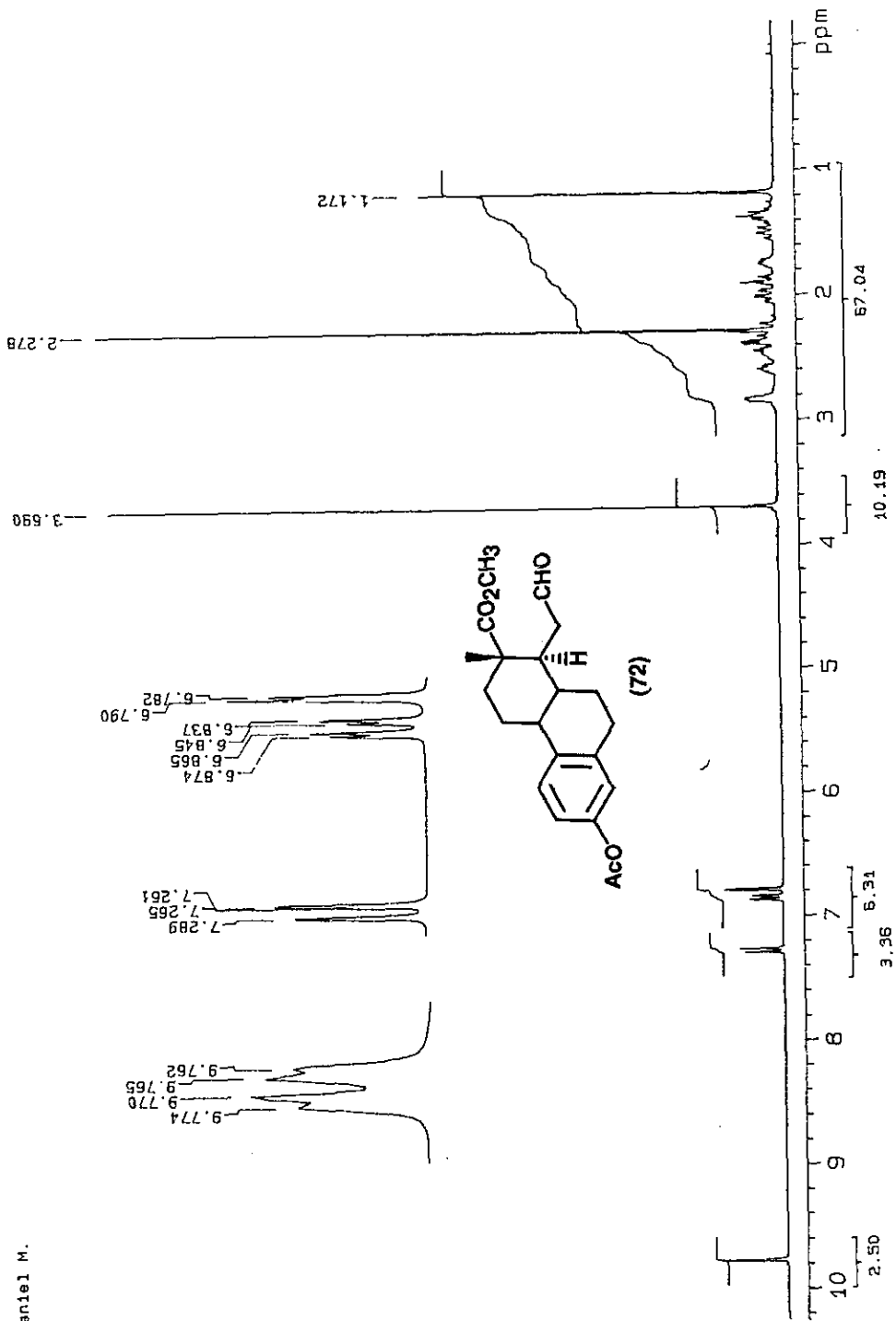
Ion Mode : EI+

Int. : 1511.04

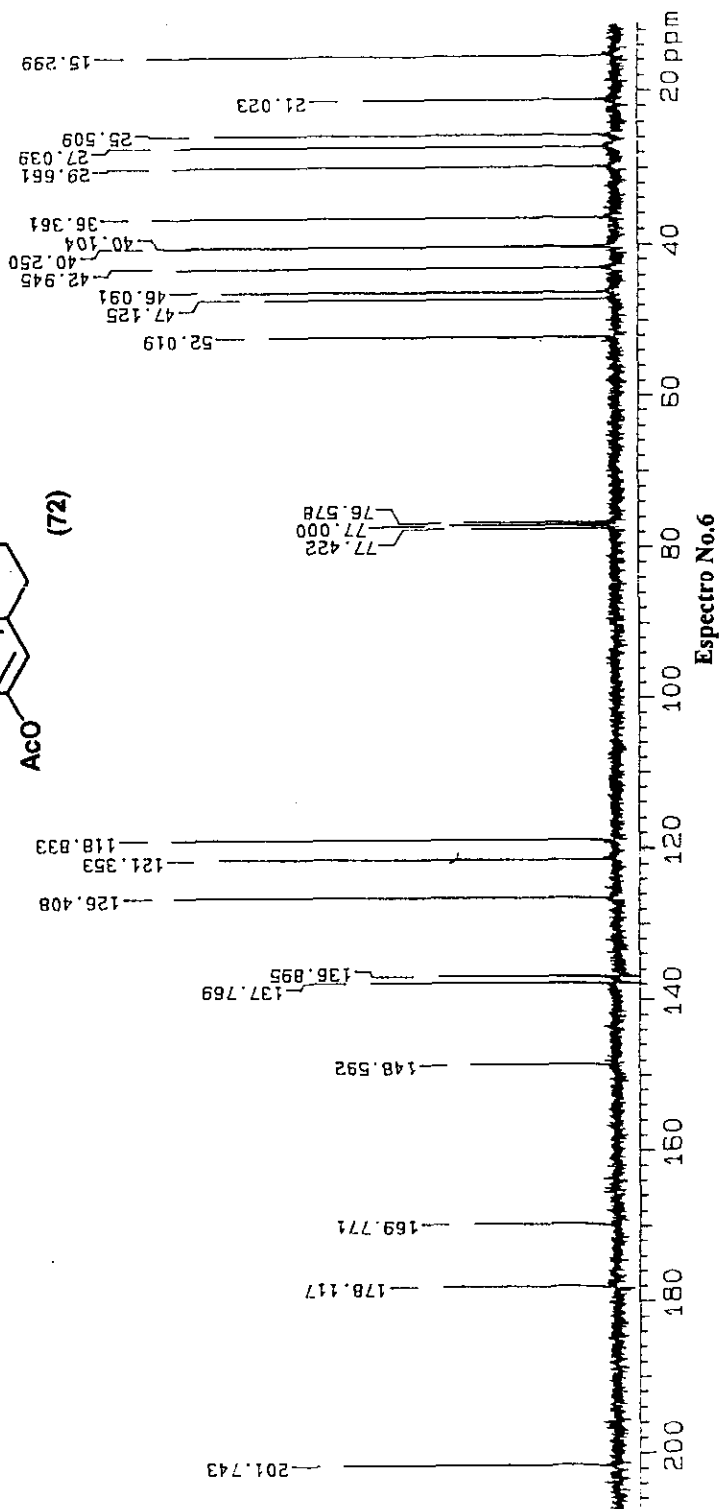
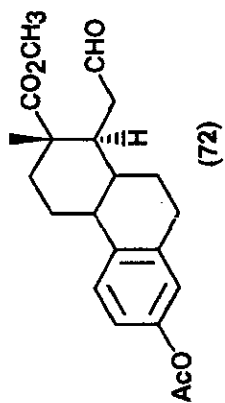


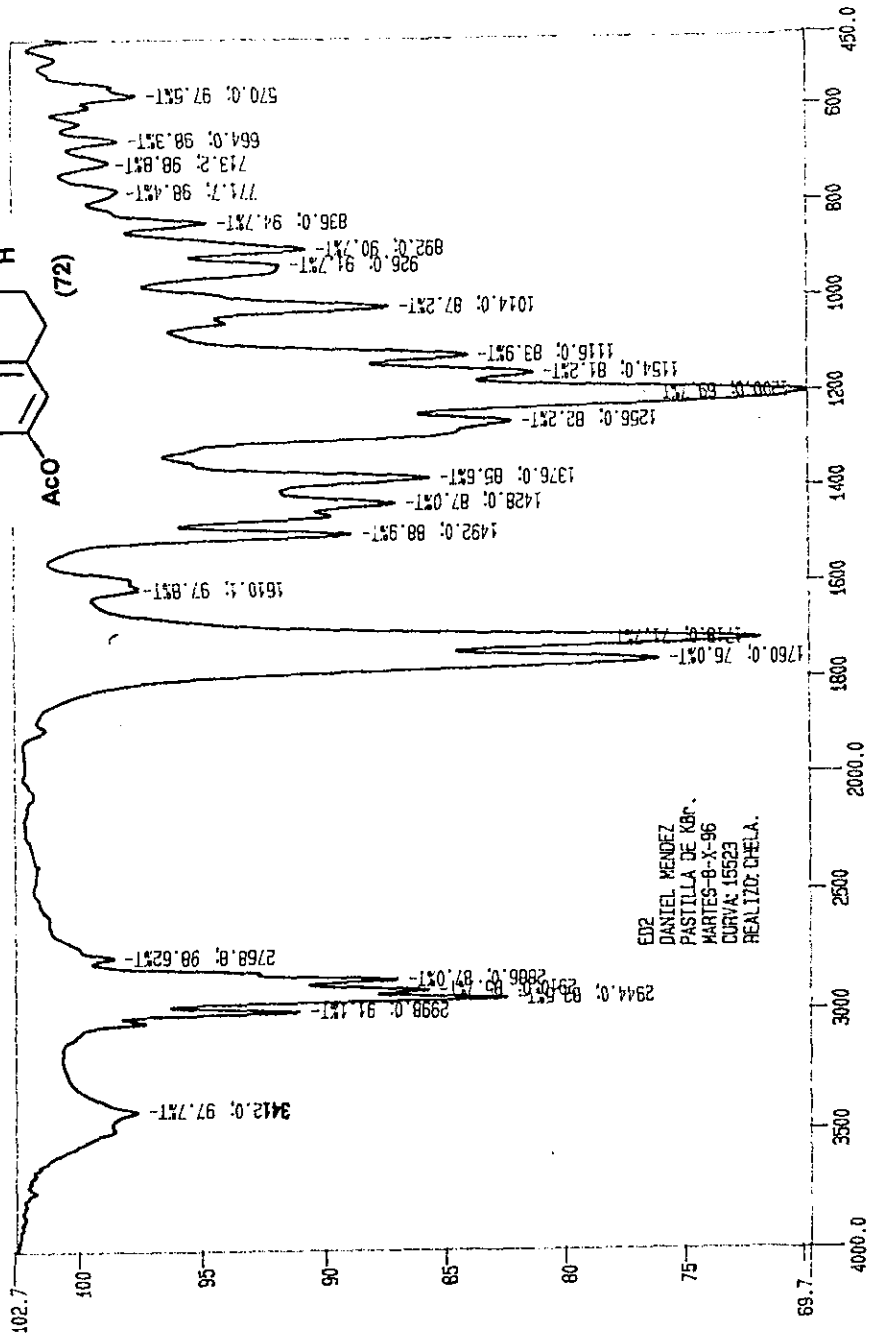
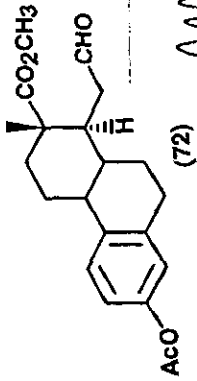
**Espectro No.4**

Daniel M.



Espectro No.5





ED2  
 DANIEL MENDEZ  
 PASTILLA DE KBr.  
 PARTES-8-X-96  
 CURVA: 15523  
 REALIZO: CHELA.

Espectro No.7  
 CM-1

[ Mass Spectrum ]

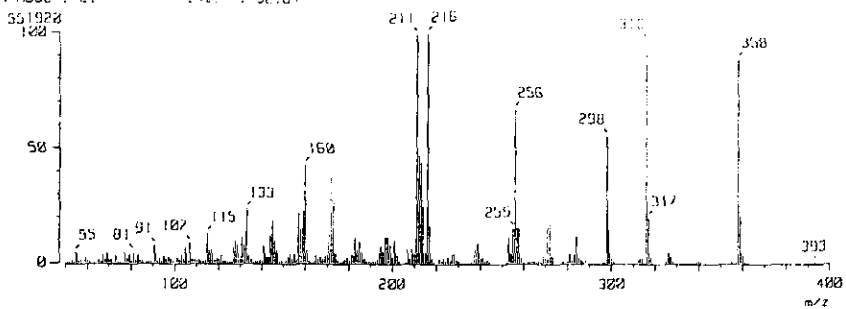
RT : 42.20 min

Scan# : 1621

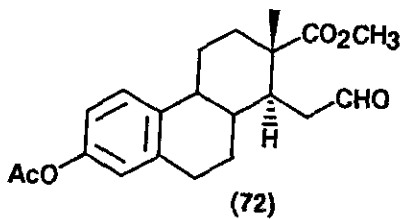
Temp : 31.4 deg. C

Ion Mode : ESI+

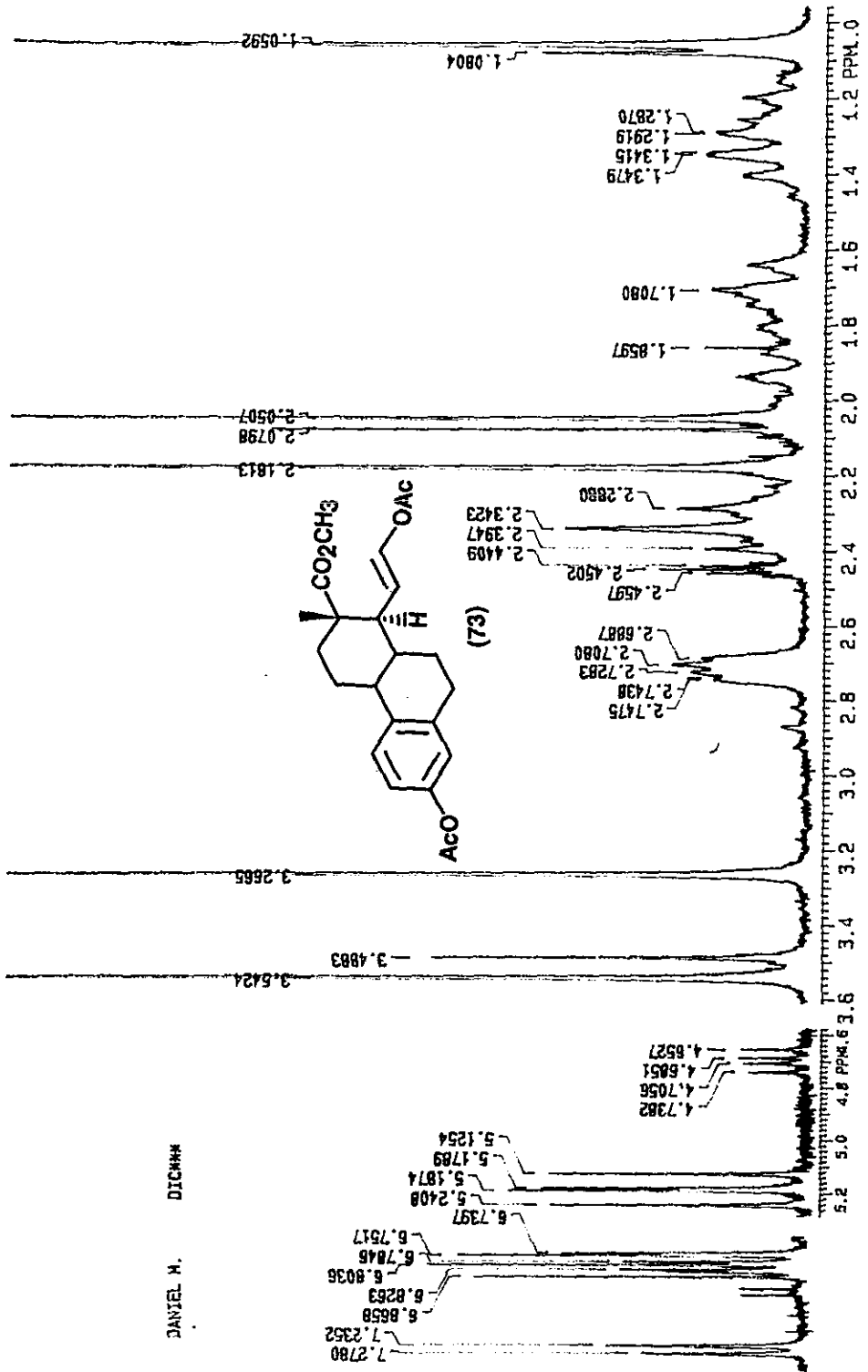
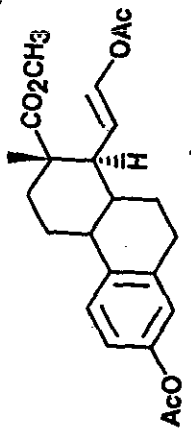
Int. : 52.64



**Espectro No.8**

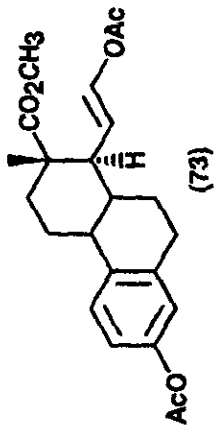


DANIEL M. DICHH

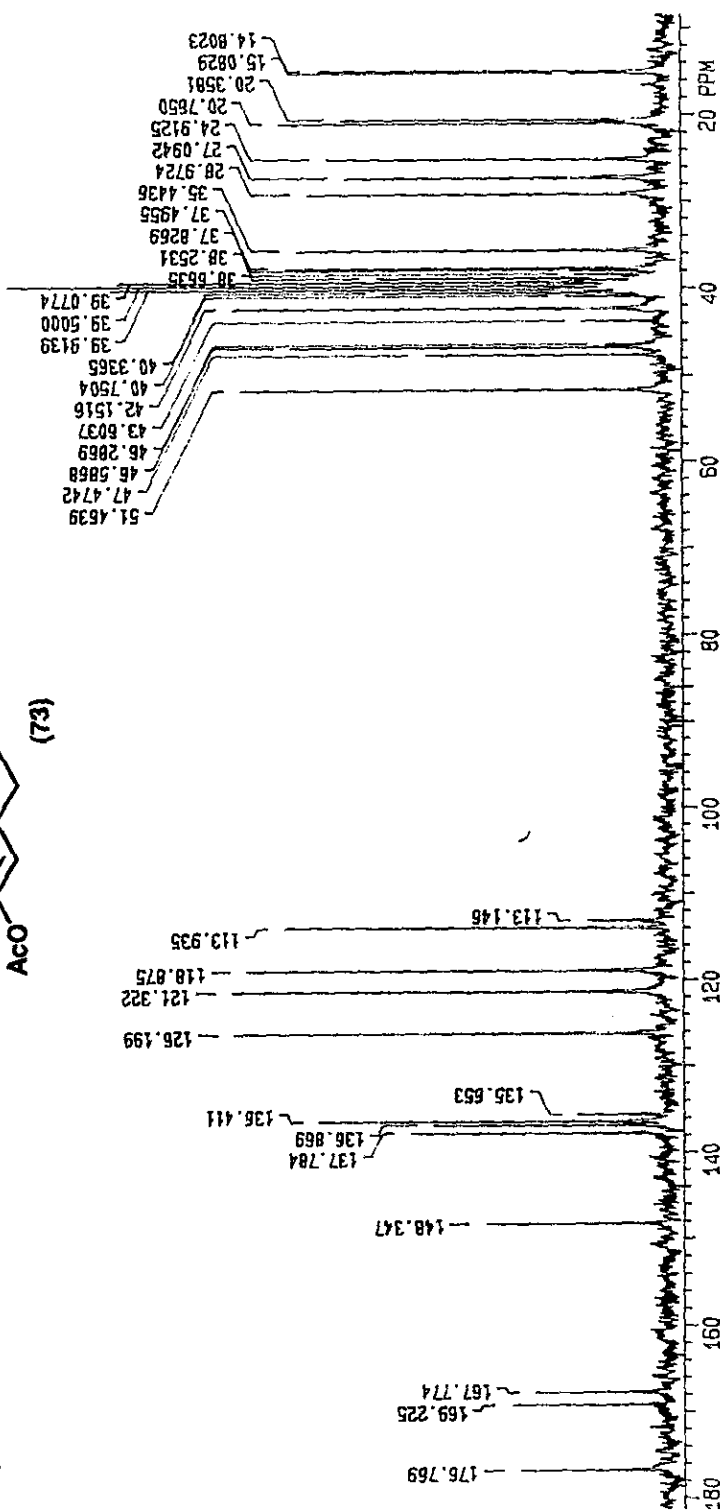


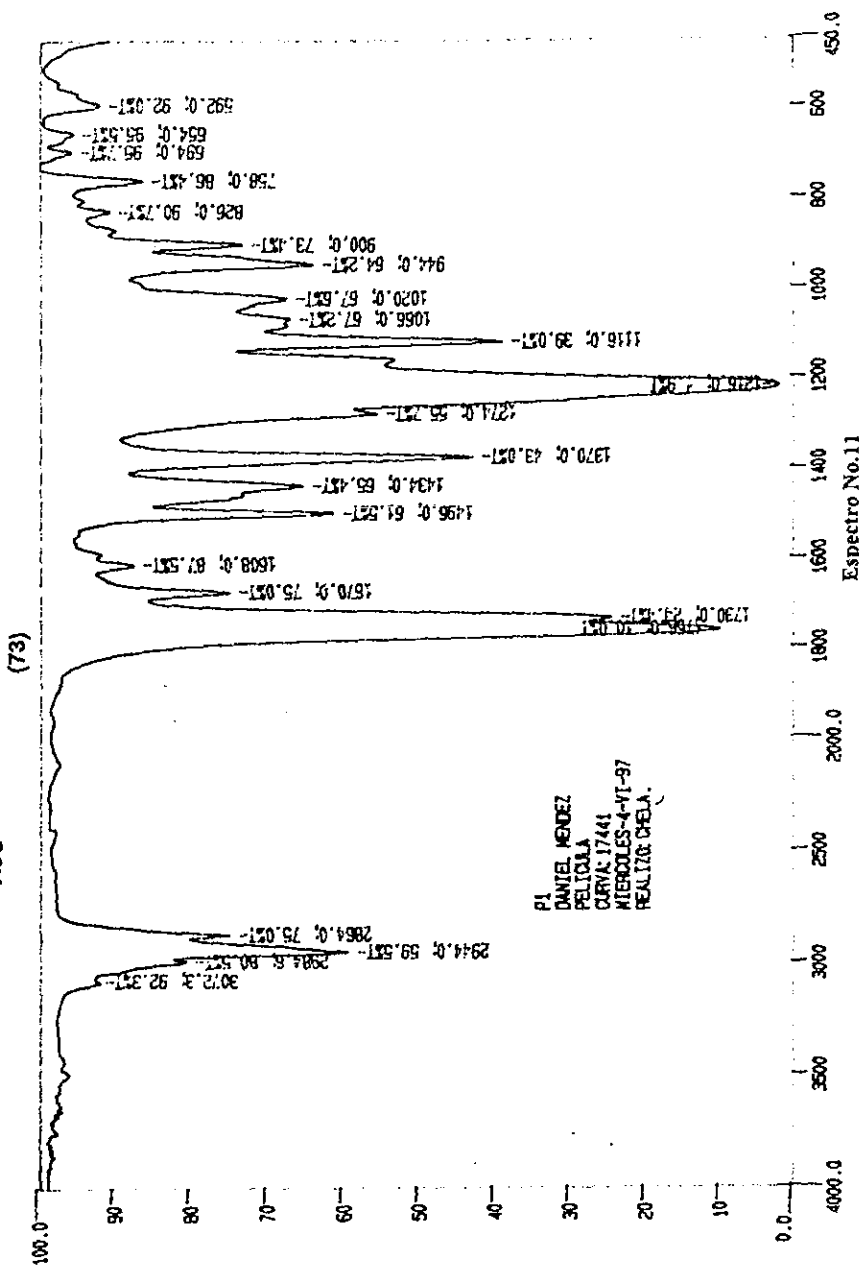
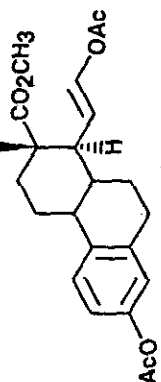
Espectro No.9





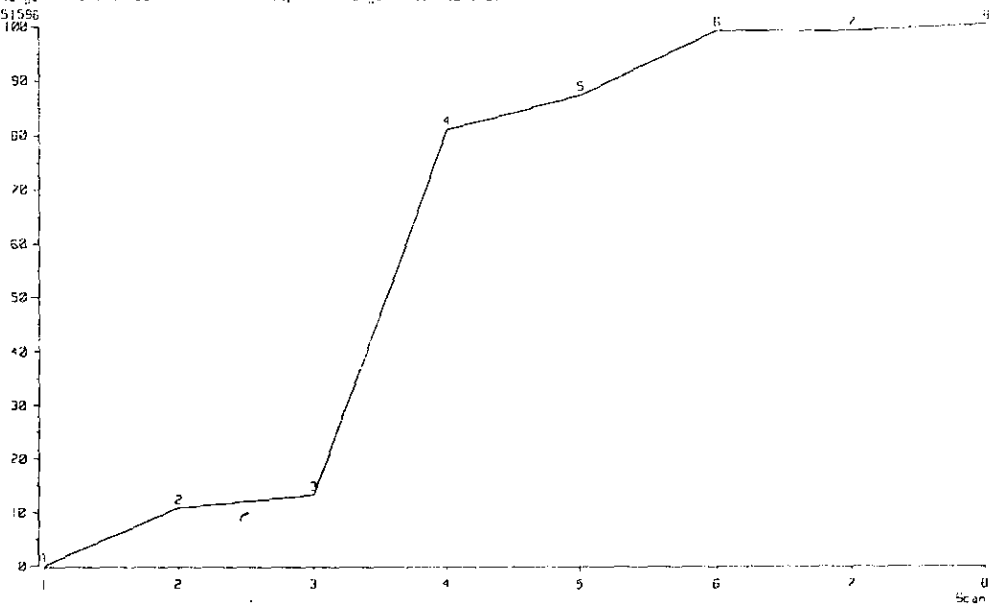
DANIEL M. DICMANN





PI DANIEL MENDEZ  
 PELICULA  
 CURVA 17441  
 MIERCOLES-4-VI-97  
 REALIZO CHELA.

TIC: 1  
 Date: CLIVER 201  
 Sample: Default parameters for FFB+  
 Note:  
 Inlet: Direct  
 Ion Species: Normal Ion (M<sup>+</sup>-Linear)  
 TIC Range: m/z 0 to 2200  
 2/45/1996  
 Ion Mode: FFB+  
 Output RT Range: 0.00 to 1.38 min

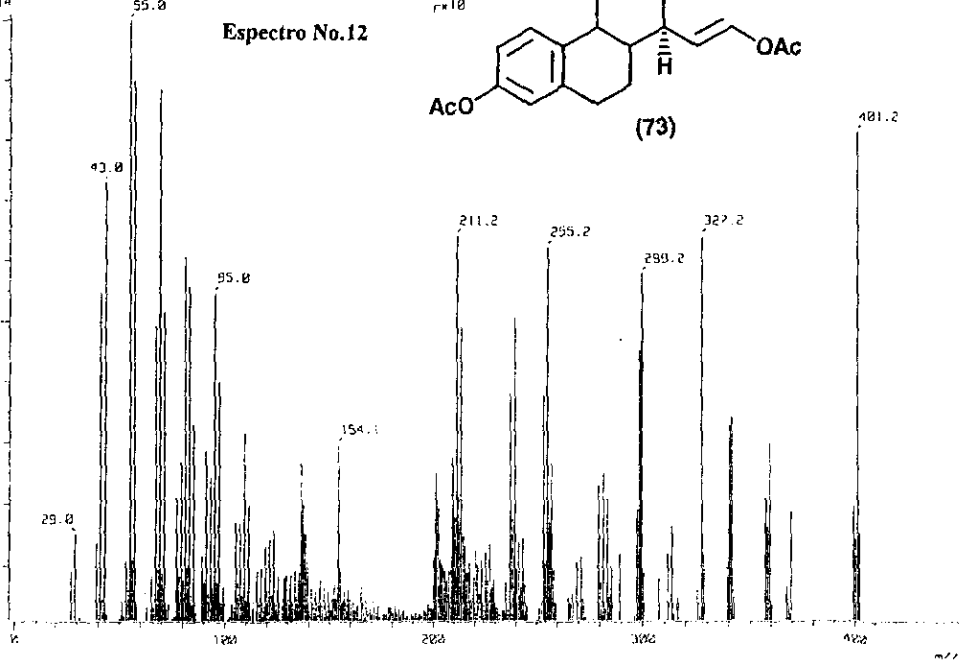
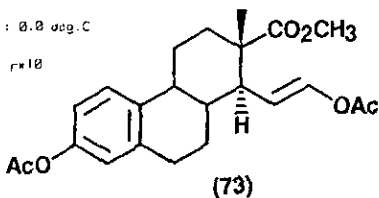


1. Mass Spectrum:  
 RT: 0.84 min  
 Ion Mode: FFB+  
 1559214

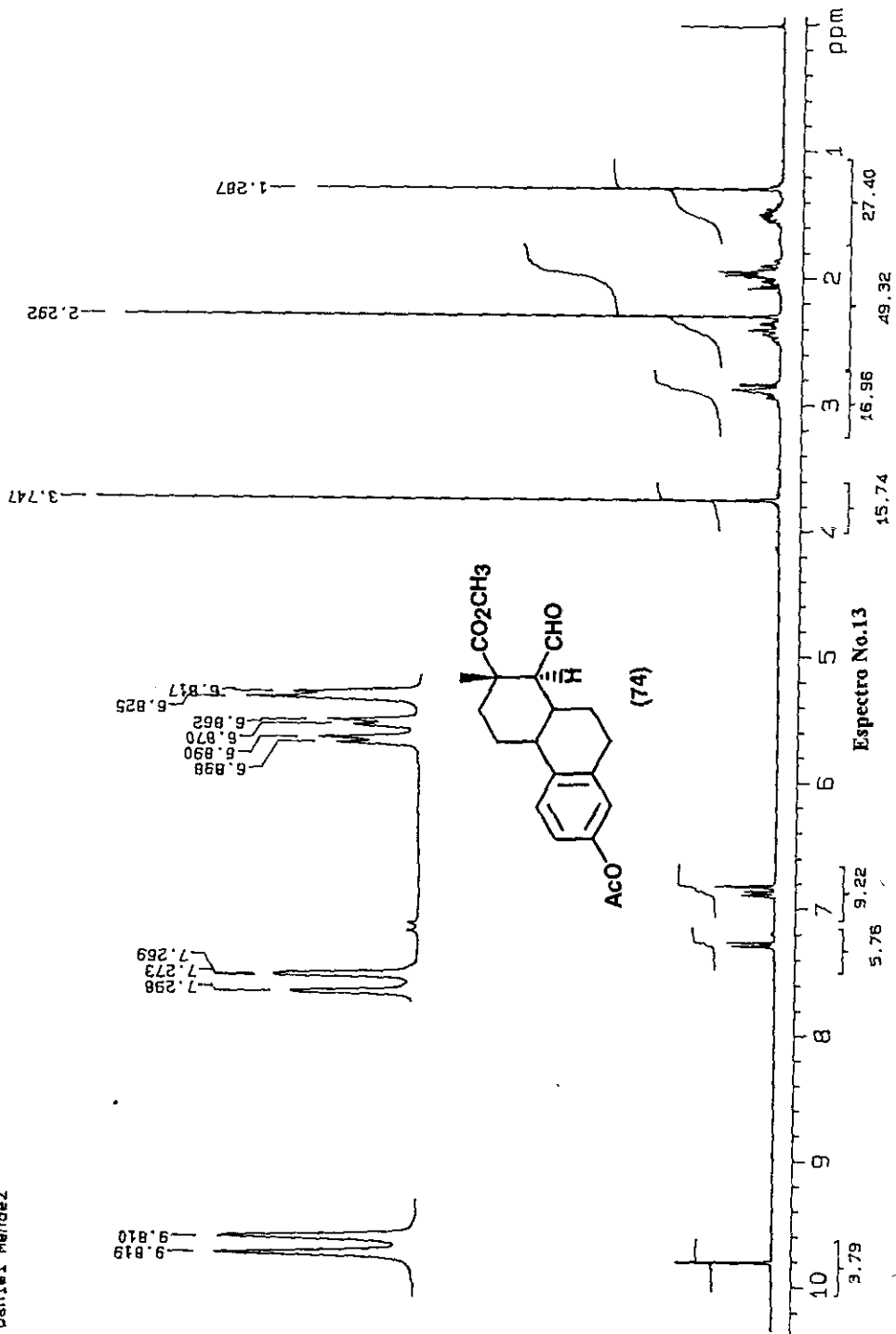
Scan#: (3,8)  
 Int.: 24,52

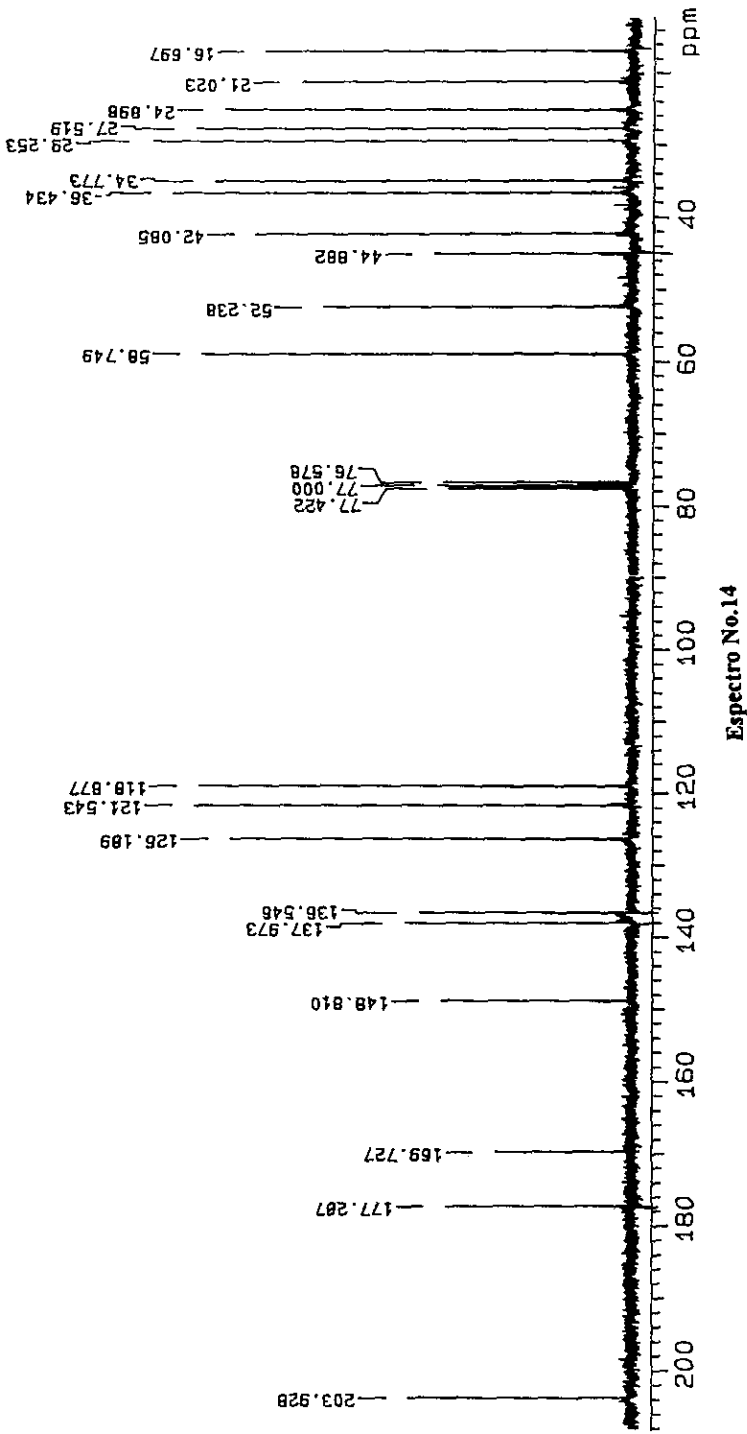
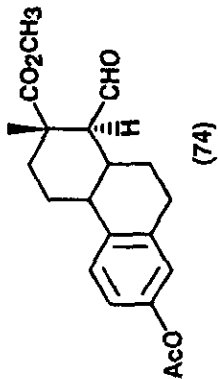
Temp: 0.0 deg. C

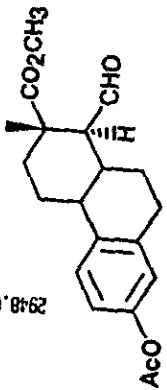
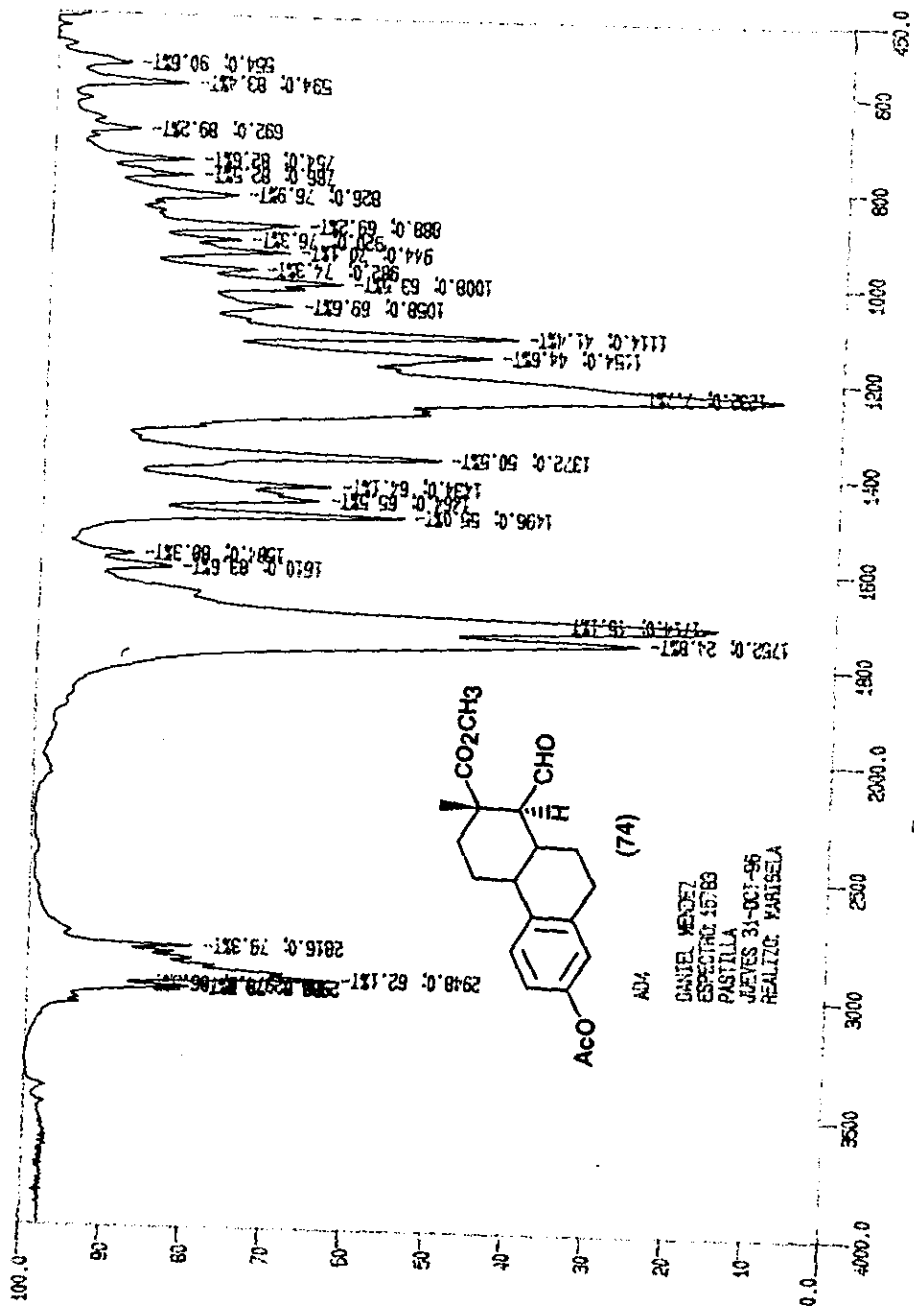
Espectro No.12



Daniel Mendez







(74)

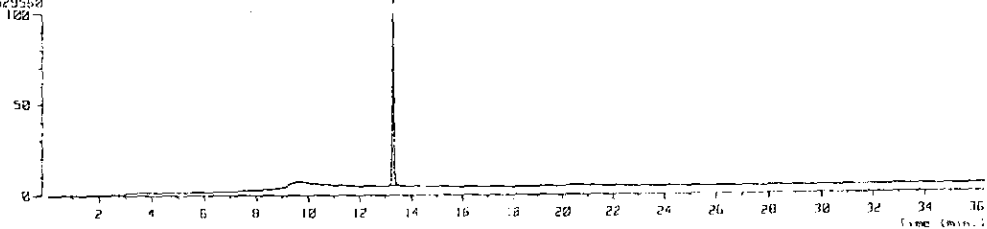
ADA  
 DANIEL MENDEZ  
 ESPECTRO: 15789  
 PASTILLA  
 JUEVES 31-03-95  
 REALIZO: KARISBELA

Espectro No.15

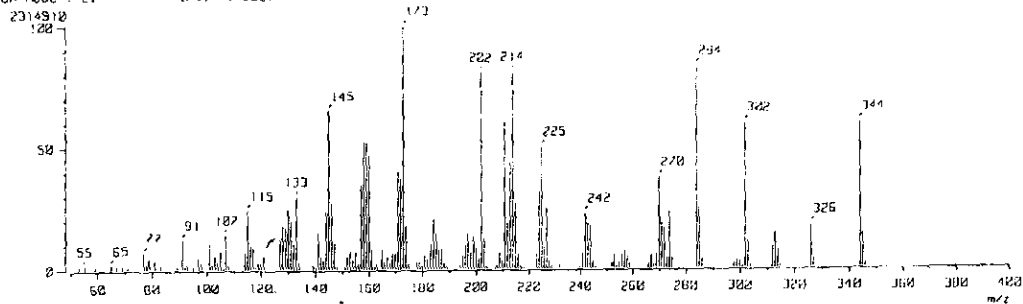
CA-1

AT

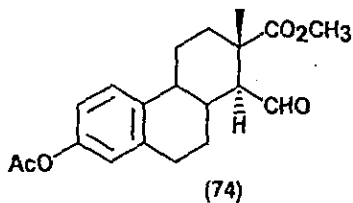
Data : 01229.D\\MS\\01229.D\\203 Date : 19 Jun 97 09:46  
 Name :  
 Note : US97, Fac. de Quimica, UFM.  
 Inlet : GC Ion Mode : EI+  
 Ion Species : Normal Ion (M<sup>+</sup>) Linear  
 TIC Range : m/z 50 to 400 Output RT Range : 12.92 to 34.73 min  
 52529580

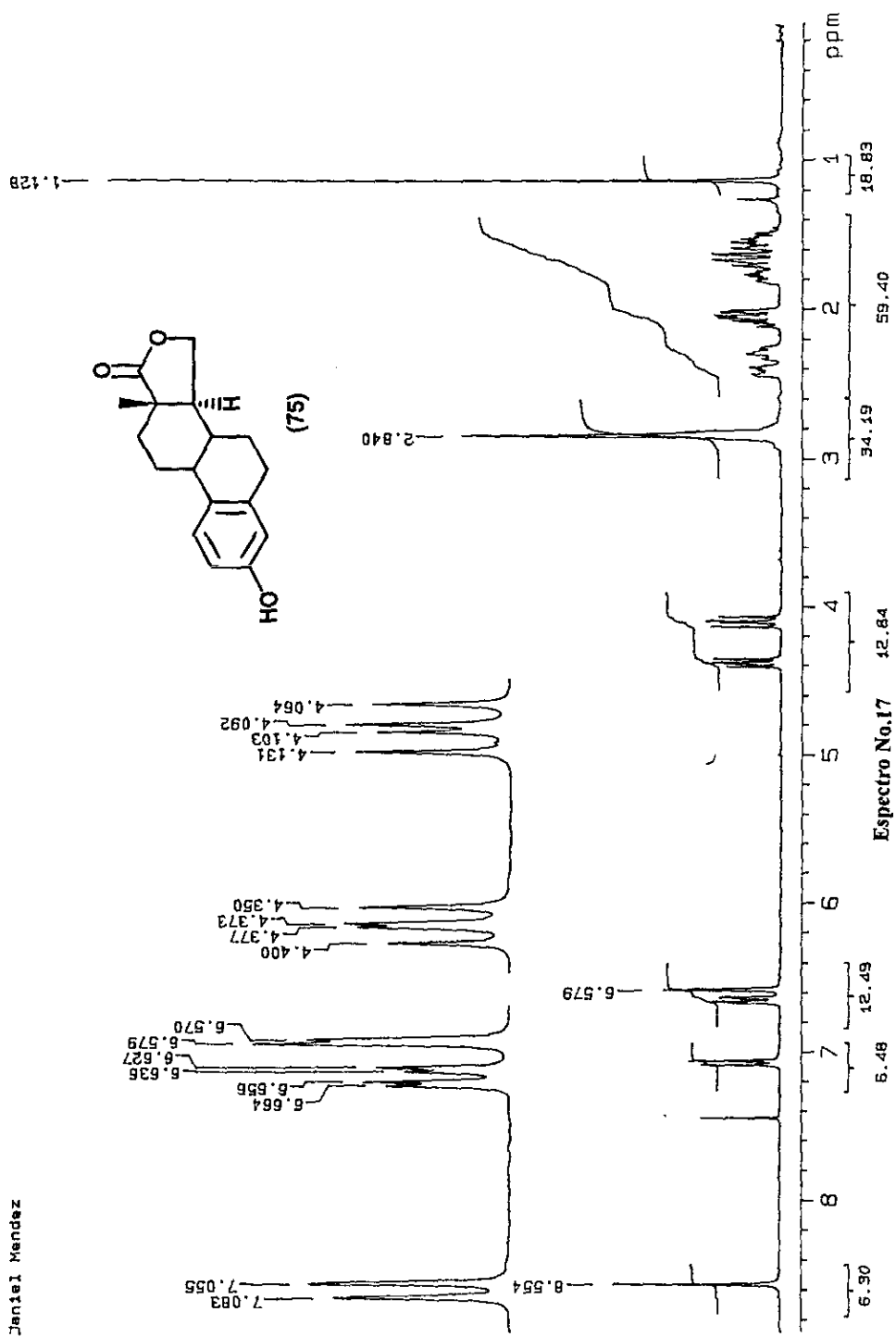


[ Mass Spectrum ]  
 RT : 13.29 min Scan : 489-493-497 Temp : 351 deg.C  
 Ion Mode : EI+ Int. : 220.77



**Espectro No.16**

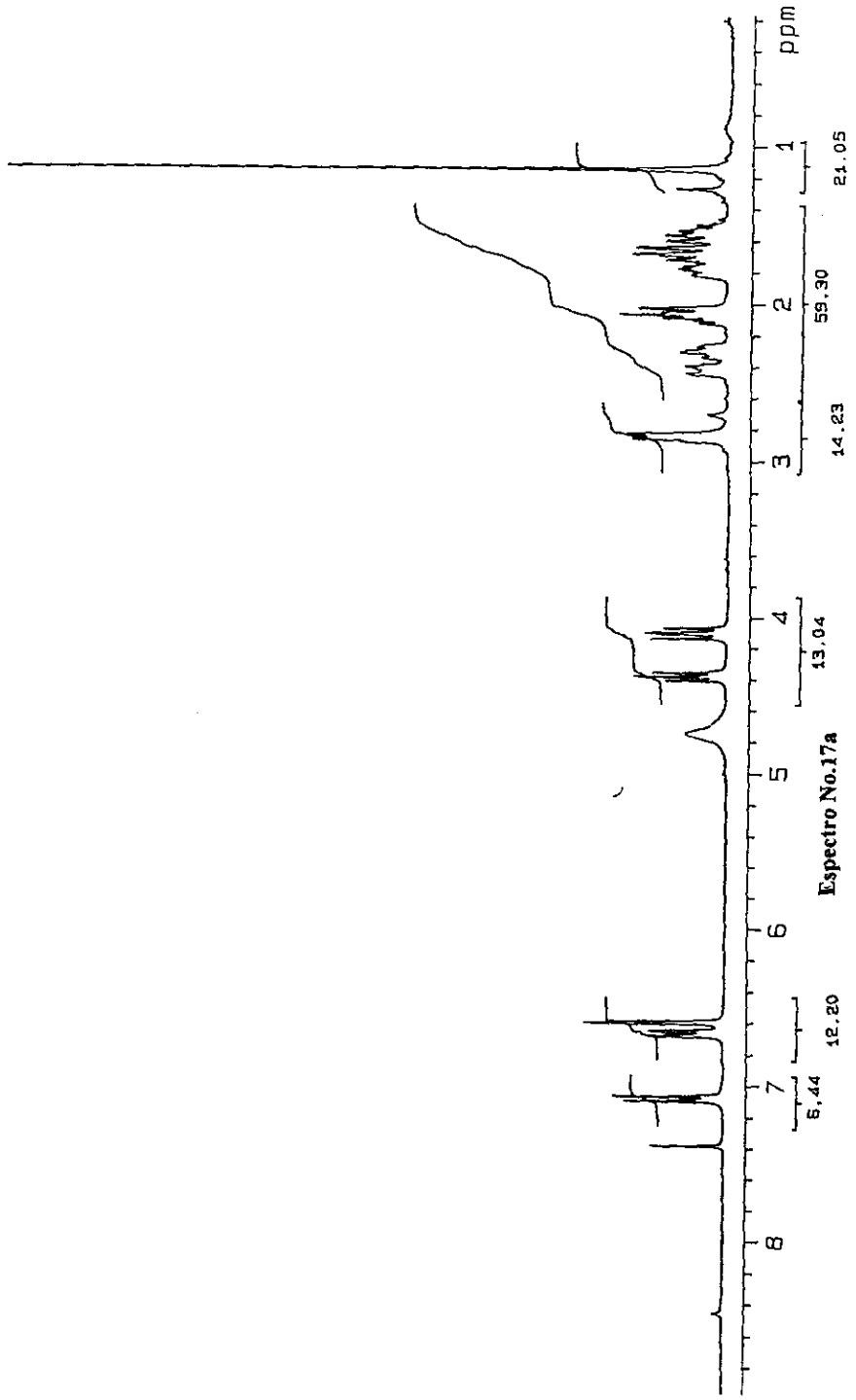




Espectro No.17 12.84

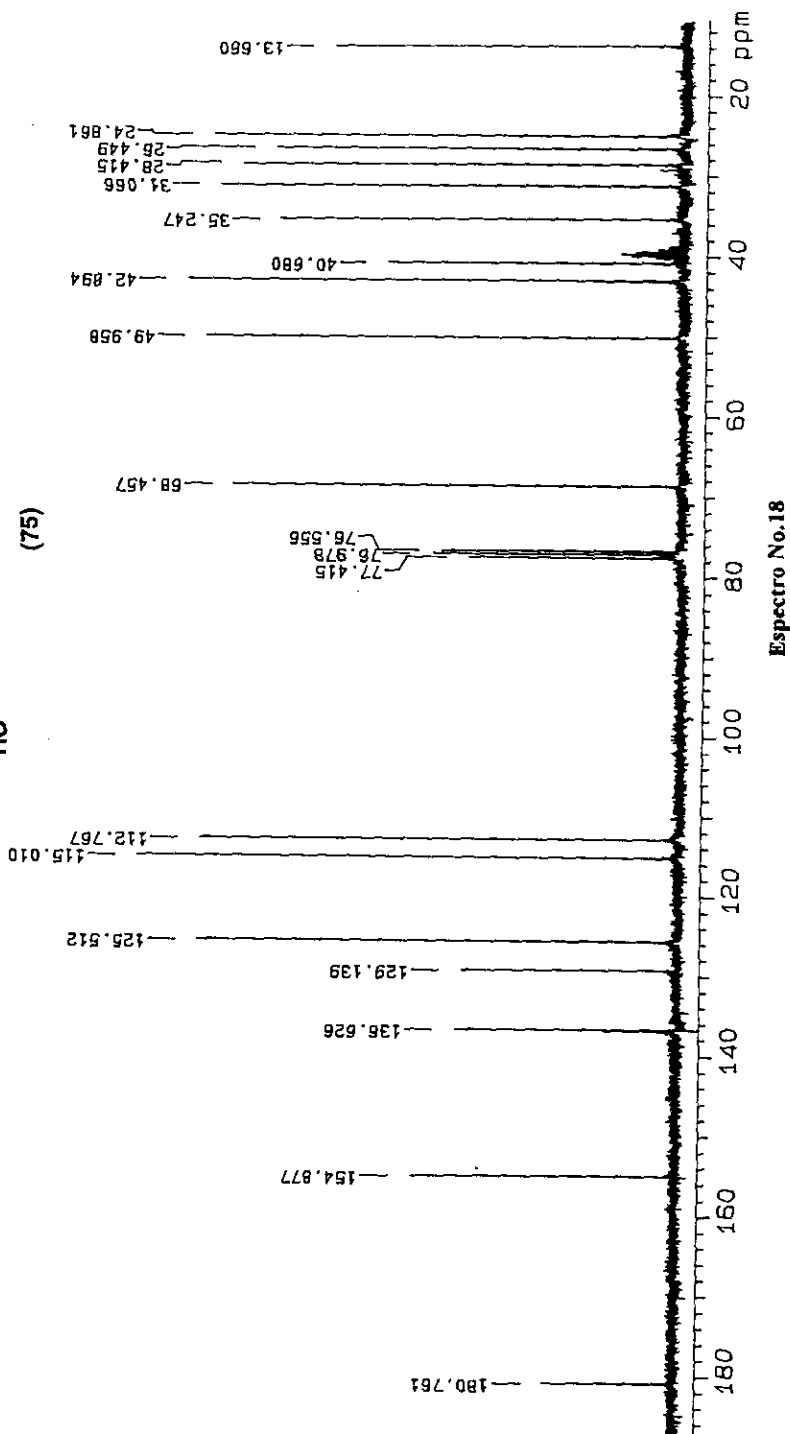
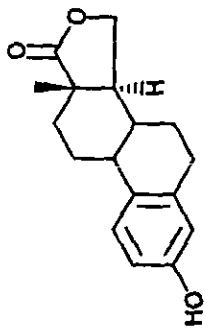


Daniel Mendez +020



Daniel Mendez

BSERVE C13  
FREQUENCY 75.429 MHz  
SPECTRAL WIDTH 18000.0 Hz  
ACQUISITION TIME 0.599 sec  
RELAXATION DELAY 0.500 sec  
PULSE WIDTH 8.0 usec  
AMBIENT TEMPERATURE  
N



Janiel Mendez

PULSE SEQUENCE dept

OBSERVE C13

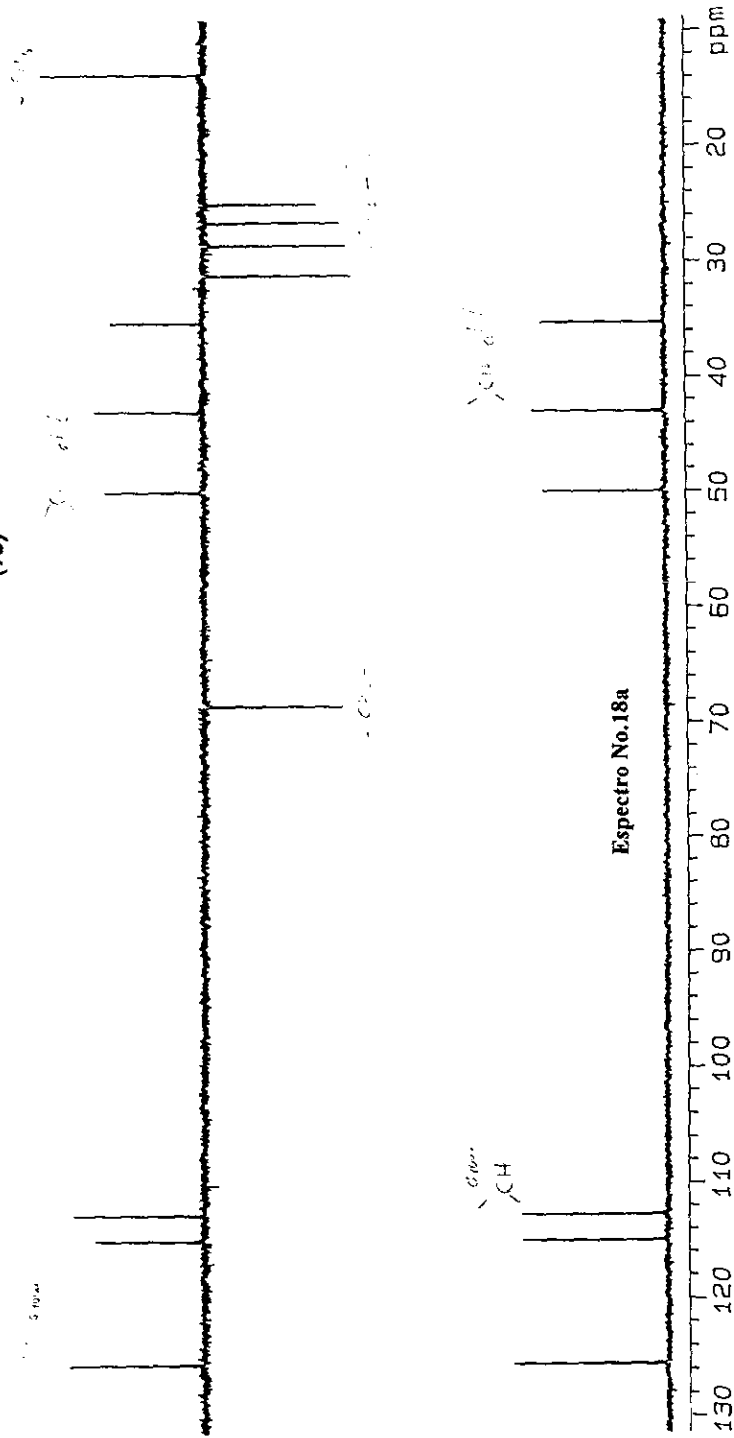
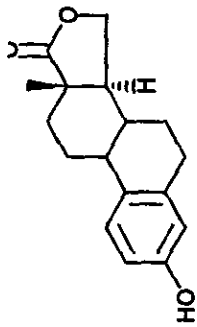
FREQUENCY 75.429 MHz

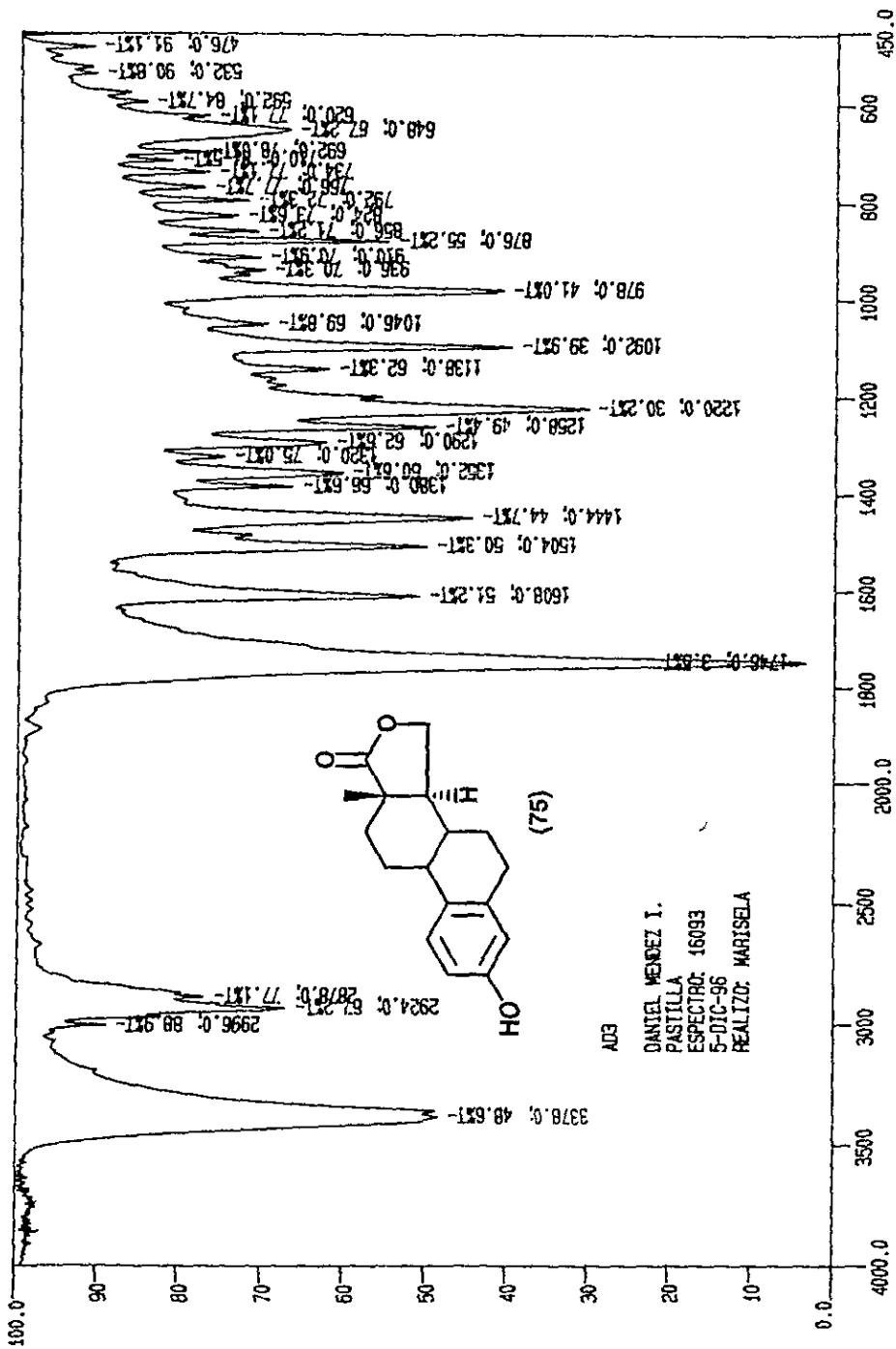
SPECTRAL WIDTH 16000.0 Hz

ACQUISITION TIME 0.603 sec

RELAXATION DELAY 2.000 sec

PULSE WIDTH 13.3 usec



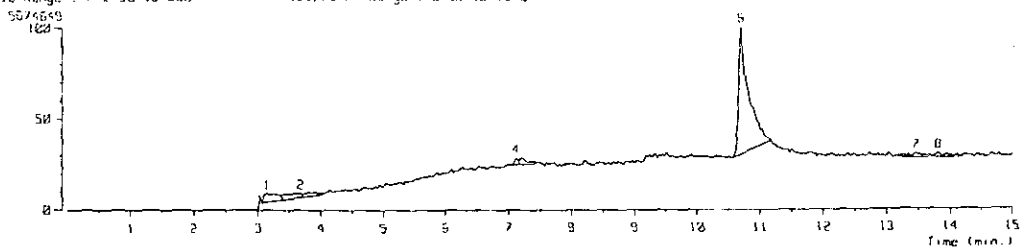


Espectro No.19

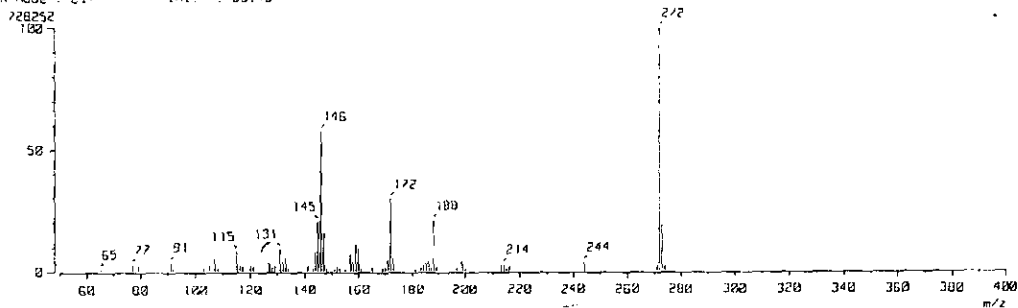
CH-1

AD3  
 DANIEL MENDEZ I.  
 PASTILLA  
 ESPECTRO: 16093  
 5-DIC-96  
 REALIZO: MARISELA

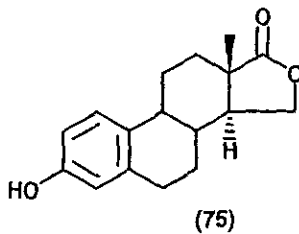
Data : 010622\_DanielMIB\_2221      Date : 19-jun-82 14:12  
 Sample :  
 Note : USFII, Fac. de Quimica, UNAM.  
 Inlet : CC      Ion Mode : EI+  
 Ion Species : Normal Ion (M<sup>+</sup>-Linear)  
 TIC Range : m/z 50 to 822      Output RT Range : 2.26 to 15.81 min



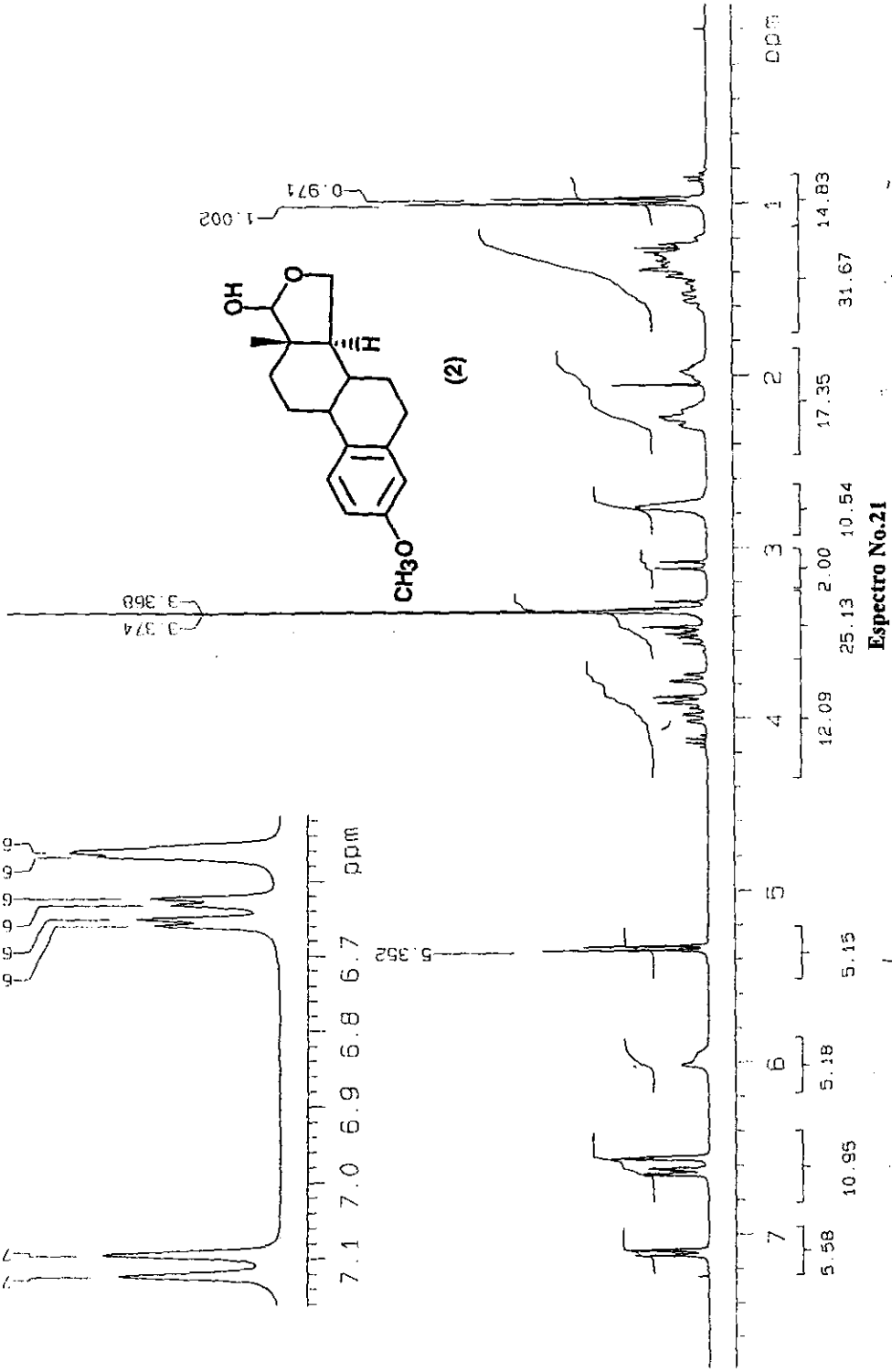
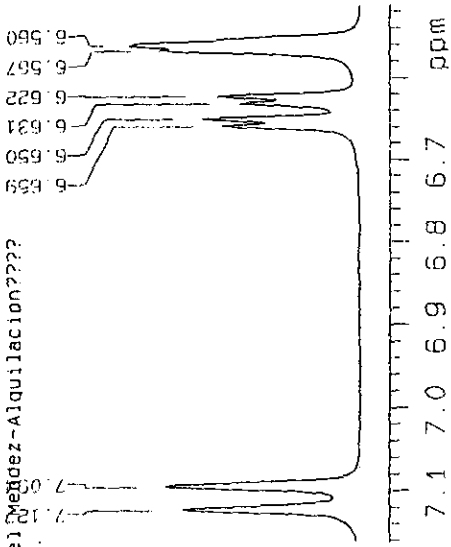
[ Mass Spectrum ]  
 RT : 10.21 min      Scan# : 394-389-411      Temp : 33.6 deg. C  
 Ion Mode : EI+      Int. : 69.45

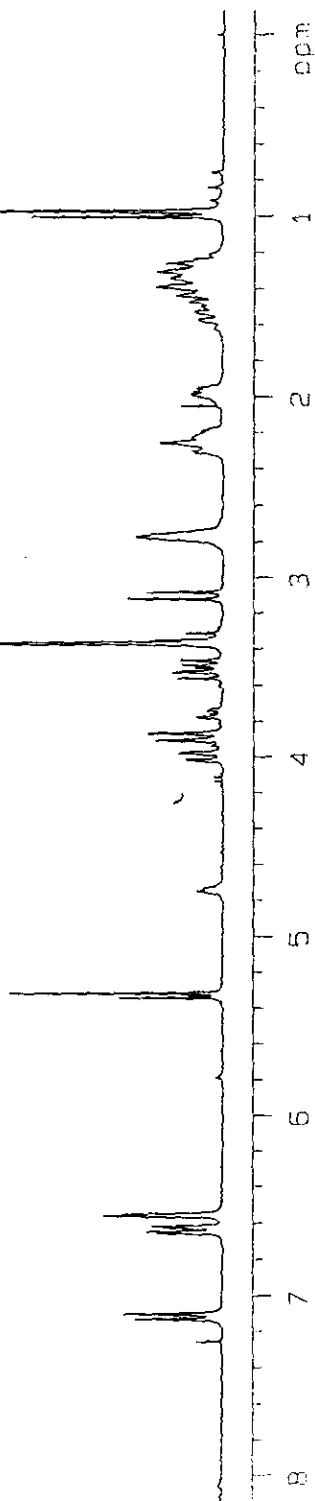
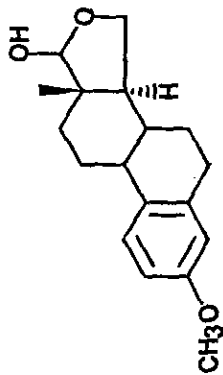


**Espectro No.20**

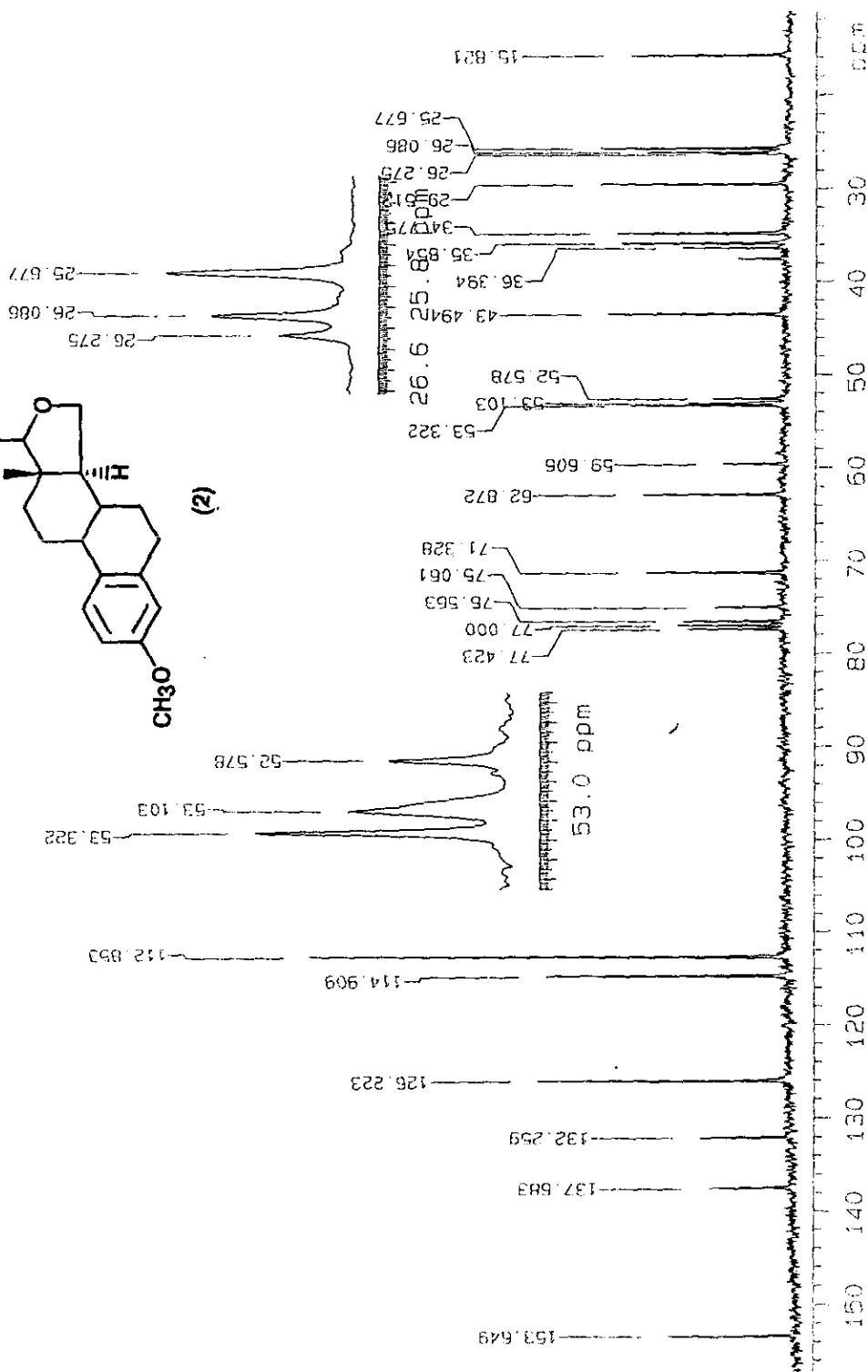
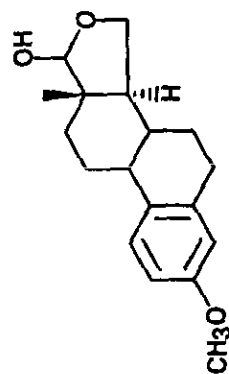


Daniel Rodriguez-Alquillacion???



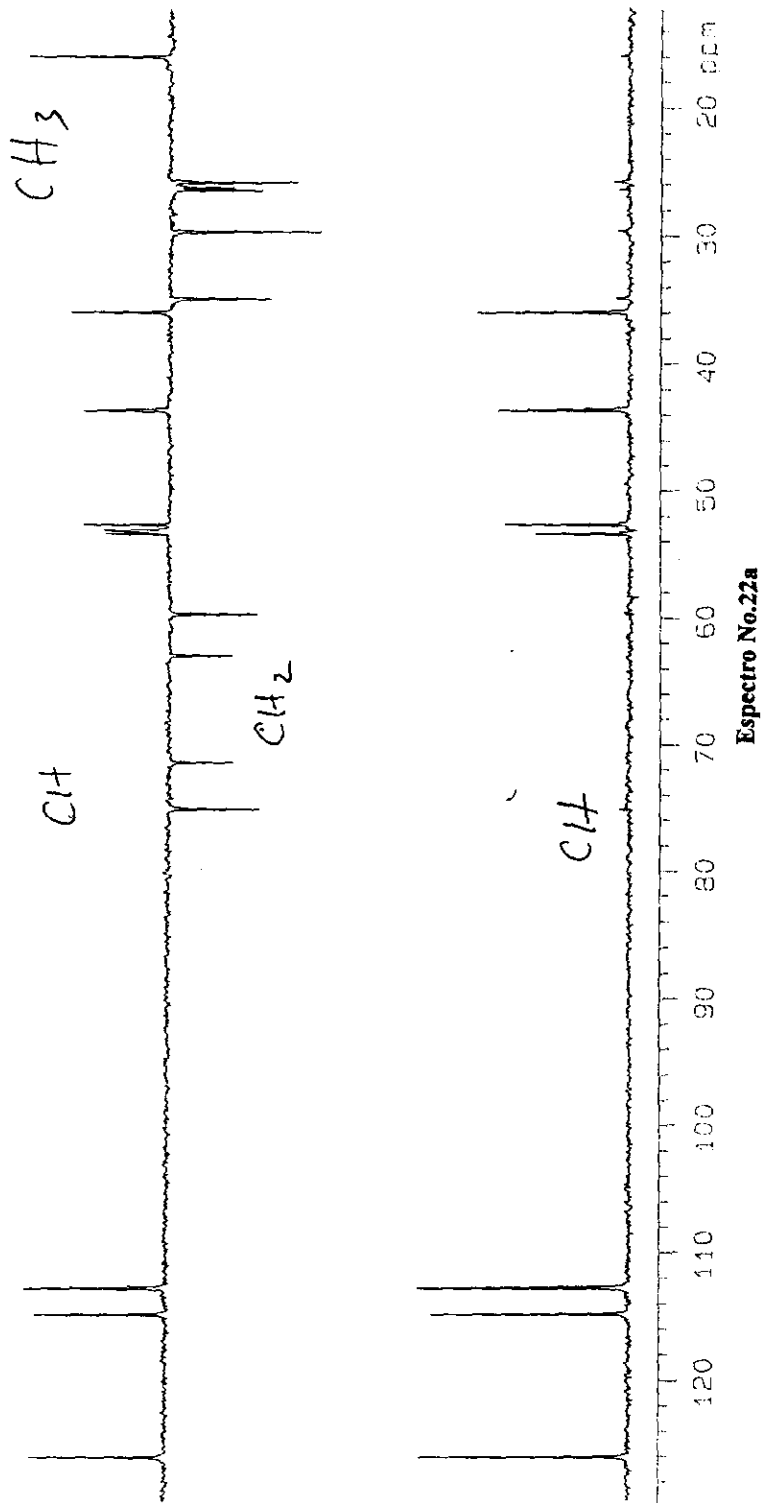
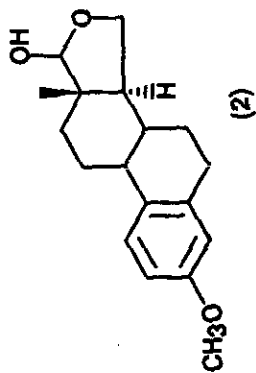


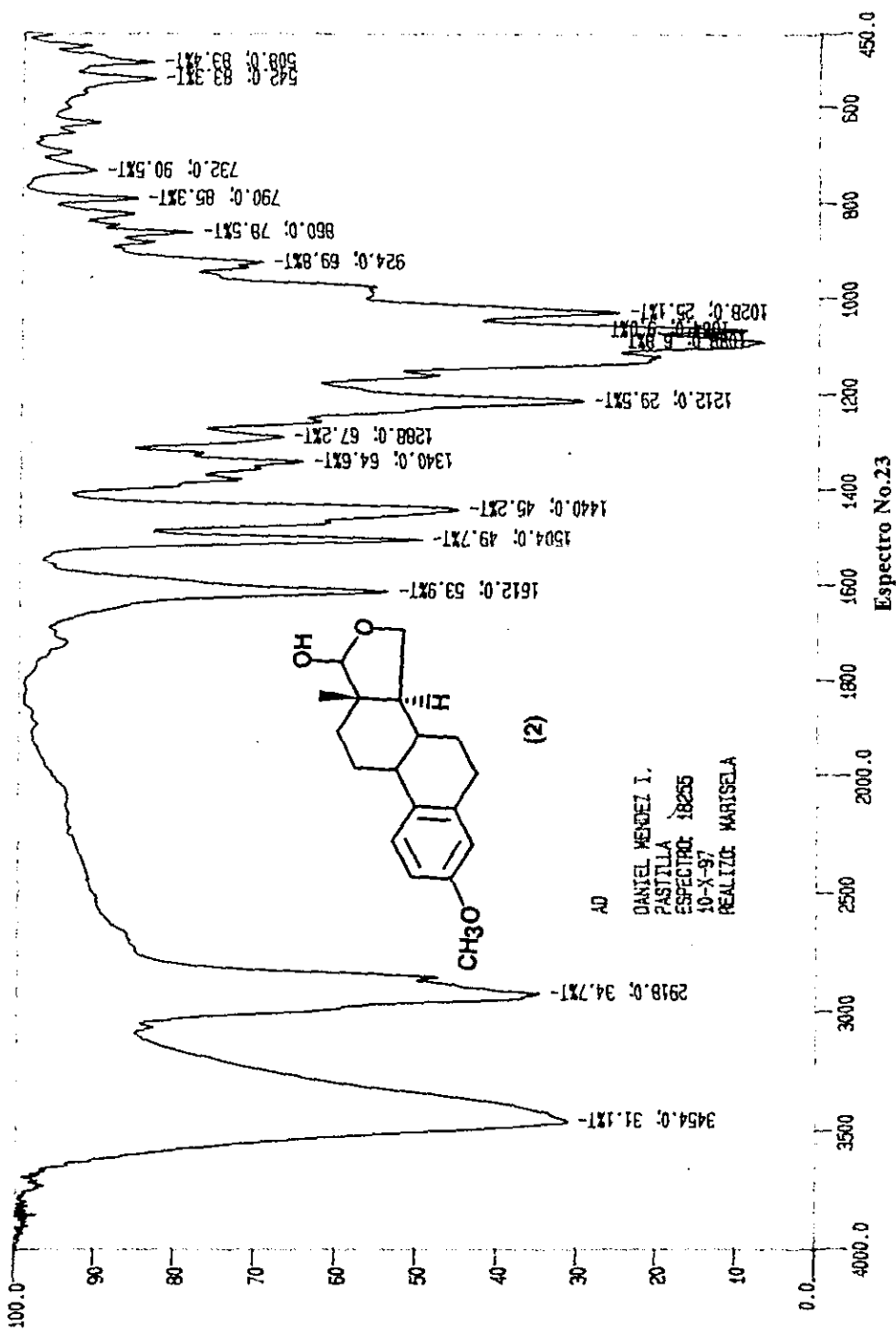
Espectro No.21a



Espectro No.22







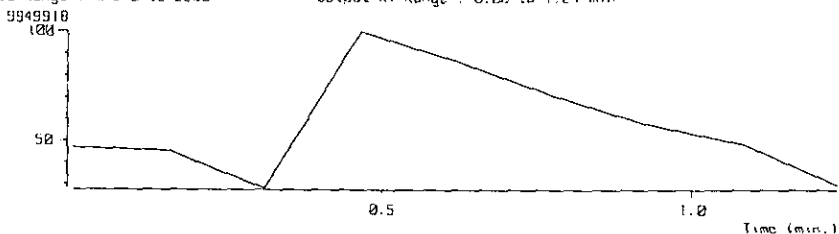
Espectro No.23

CM-1

AD  
 DANIEL WENZEL I.  
 PASTILLA  
 ESPECTRO: 18285  
 10-X-97  
 REALIZO: MARISOLA

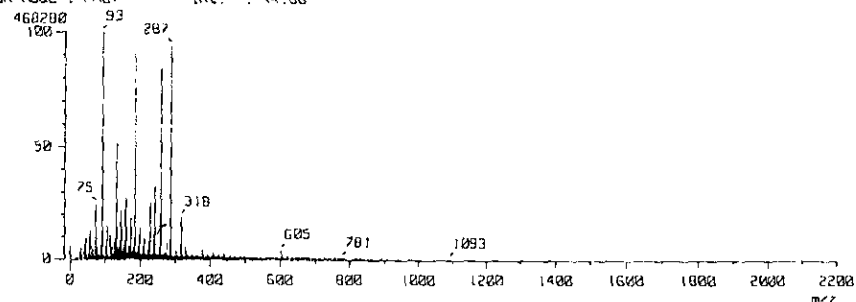
[ TIC ]

Date : 27 Nov-97 13:58  
Sample: MATRIZ: Alcohol 3-Nitrobenzílico  
Note: Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USPA)-F.C. UNAM  
Inlet: Direct Ion Mode: FAP+  
Ion Species: Normal Ion (MF-Linear)  
TIC Range: m/z 0 to 2200 Output RT Range: 0.00 to 1.24 min



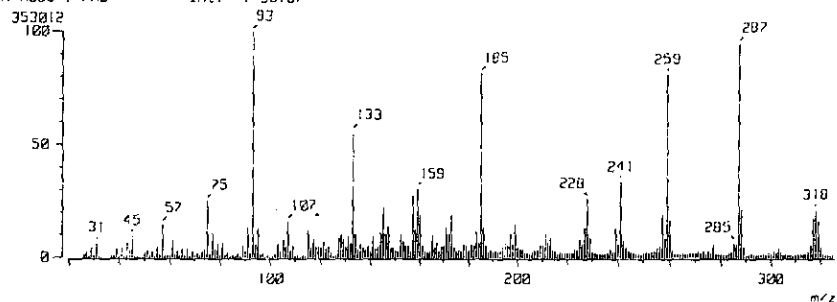
[ Mass Spectrum ]

RT : 0.47 min Scan# : 4 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 44.66



[ Mass Spectrum ]

RT : 0.62 min Scan# : (4,71) Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 33.67



**Espectro No.24**

