

00523
45



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**"SINTESIS DEL 17-ETILENACETAL-7-
HIDROXI-3-METILETER DE LA ESTRONA"**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

QUIMICA

PRESENTA:

LUZSELENE RINCON ARGÜELLES



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNAM a difundir en formato electrónico e impresa
contenido de mi trabajo recepcional

NOMBRE: Luzelene Rincón
Argüelles

FECHA: 27-01-03

FIRMA: BSulR.

Jurado asignado:

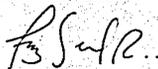
Presidente	M. José Manuel Méndez Stivalet
Vocal	Q. Fernando León Cedeño
Secretario	M. Blas Flores Pérez
Primer suplente	M. María del Consuelo Sandoval García
Segundo suplente	Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe

El presente trabajo se realizó en:

El laboratorio 203 de la División de Estudios de Posgrado.

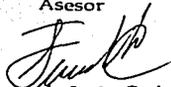
Facultad de Química, UNAM.

Sustentante



Luzelene Rincón Argüelles

Asesor



Q. Fernando León Cedeño

*A mis padres:
Por todo el cariño y apoyo
que me han brindado.
permitiéndome hacer
realidad mis sueños*

A Migueltito y mi tía Mina, por su compañía y ayuda.

A mis tías Tere y Carmen, que siempre me consienten.

A Victor Ortiz, por estar a mi lado y apoyarme en todos mis proyectos.

A Victor Arroyo, por todo el tiempo que pasamos juntos en esos interminables semestres, fortaleciendo nuestra amistad. Gracias por todas las consejos y los comentarios acertados.

A Efrain, Por la amistad que ha surgido y se ha fortalecido con el paso del tiempo.

A mis amigos: Paola Mendoza, Lorena Valadez, Hénel prieto, Cristina Jiménez, Martha Menes.

A mis compañeros del laboratorio 203.

Agradecimientos:

Al maestro Fernando León, por su amistad, enseñanzas, consejos y apoyo.

Muchas gracias.

Al maestro José Manuel Méndez S. y Blas Flores por sus comentarios y sugerencias.

A Margarita Romero, Patricia Elizalde, Gustavo Ávila, Oscar S. Yáñez, Rosa Isela del Villar, Marisela Gutiérrez Franco y Georgina Duarte por haber colaborado de una u otra manera en la realización de este trabajo.

A la facultad de Química y todos aquellos profesores que contribuyeron en mi formación profesional.

*Esta tesis se realizó con el apoyo del proyecto PAPIIT
I.N230202.*

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1. Esteroides	2
1.2. Esteroides y el cáncer	8
2. ANTECEDENTES	13
2.1. Protección del grupo hidroxilo en posición 3 de la estrona	14
2.1.1. Formación del éter metílico	14
2.1.2. Formación del acetato	14
2.2. Métodos de oxidación del C α al anillo aromático en la estrona	15
2.2.1. Oxidaciones con cromo	15
2.2.1.1. Oxidaciones con CrO ₃ -AcOH	16
2.2.1.2. Oxidaciones con un complejo CrO ₃ -piridina	16
2.2.1.3. Oxidaciones con un complejo CrO ₃ -DMP	17
2.2.1.4. Oxidaciones con clorocromato de piridinio (PCC) y dicromato de piridinio (PDC)	18
2.2.1.5. Oxidaciones con <i>tert</i> -butilhidroperóxido	18
2.3. Protección del grupo carbonilo en posición 17	19
2.4. Introducción de una doble ligadura en el C6 de la estrona	20

2.4.1. Reacción de reducción del grupo carbonilo en posición 6 de la estrona a alcohol.	21
2.4.1.1. Reacción de deshidratación del grupo hidroxilo en posición 6 de la estrona.	21
2.4.2. Vía derivados de hidrazonas.	22
2.5. Obtención del grupo hidróxilo en posición 7 de la estrona.	23
3. OBJETIVOS.	24
Hipótesis.	24
Metodología.	25
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	28
4.0. Estrona.	28
4.1. Protección del grupo hidroxilo en posición 3 de la estrona.	32
4.2. Reacción de oxidación del C α al anillo aromático.	39
4.2.1. Obtención del 3,5-dimetilpirazol.	48
4.3. Reacción de protección del grupo carbonilo en posición 17.	51
4.4. Reacción de Shapiro.	58
4.4.1. Formación de la bencénsulfonilhidrazona.	59
4.4.1.1. Reacción de Shapiro (Eliminación).	65
4.4.2. Obtención de la bencénsulfonilhidrazida.	67
4.5. Reacción de hidroboração oxidativa de Brown.	71
5. PARTE EXPERIMENTAL.	79
5.1. Obtención del 3-metiléter de la estrona.	81

	83
5.2. Obtención del 3-metiléter-6-oxoestrona	
5.2.1. Obtención del 3,5-dimetilpirazol	85
5.3. Obtención del 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona	86
5.4. Obtención del 17-etilénacetal-3-metiléter de la Δ^6 -enoestrona	87
5.4.1. Obtención del 6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3- metiléter de la estrona	87
5.4.1.1. Eliminación	88
5.4.2. Obtención de la bencénsulfonilhidrazida	89
5.4.2.1. Método 1	89
5.4.2.1.1. Titulación del hidrato de hidrazina	90
5.4.2.2. Método 2	91
5.5. Obtención del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona.	92
5.5.1. Valoración del peróxido de hidrógeno	93
6. CONCLUSIONES	94
7. BIBLIOGRAFÍA	95
8. ABREVIATURAS	99
9. ESPECTROS	101

RESUMEN

En el presente trabajo se ilustra la síntesis del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona (7). Este es un intermediario clave en la síntesis de la 7-oxaestrona (12).

Ésta presenta potencial actividad inmunológica, por lo que se podría utilizar en el tratamiento de enfermedades como el cáncer y el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

La hipótesis que se planteó en esta tesis fue obtener el 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona a través de la ruta sintética propuesta (Esquema 1). Se utilizó como materia prima la hormona natural "estrona", la cual se sometió a una reacción de protección del grupo hidroxilo en la posición 3. Posteriormente se oxidó utilizando como agente oxidante el complejo del trióxido de cromo (CrO_3) y el 3,5-dimetilpirazol (DMP) para obtener el 3-metiléter de la 6-oxoestrona (3). Una vez que se obtuvo 3, éste se hizo reaccionar con etilén-glicol en presencia de ácido *para*-toluensulfónico, con el fin de proteger el carbonilo en posición 17 y formar el 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona (4). Este último compuesto se hizo reaccionar con la bencénsulfonilhidrazida, para formar la hidrazona correspondiente (5), la cual se hizo reaccionar con metil litio para obtener el 17-etilénacetal-3-metiléter de la Δ^6 -enoestrona (6) (Reacción de Shapiro).

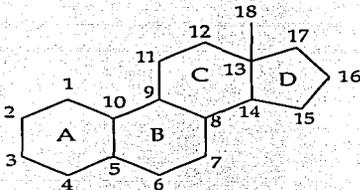
A través de una reacción de hidroboração oxidativa tipo Brown, 6 se transformó en la molécula objetivo, el 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona (7), utilizando como reactivos el 9-borabiclo-[3.3.1]-nonano (9-BBN) en presencia de agua oxigenada (H_2O_2) en medio básico.

INTRODUCCIÓN

1.1 Esteroides

Sin lugar a dudas, debido a su importancia biológica así como por la complejidad fascinante de su química, el estudio de los esteroides fue, y sigue siendo, una de las áreas más activas de la química orgánica.

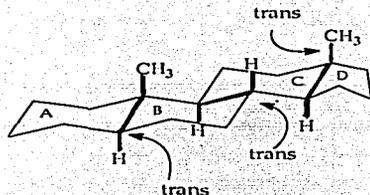
Los esteroides son moléculas policíclicas complejas de origen eucariótico derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno (Fig. 1). La mayor parte de los esteroides tienen un grupo funcional oxigenado ($=O$ u $-OH$) en C3, el cual es un vestigio de su biosíntesis a partir del escualeno, y una cadena lateral u otro grupo funcional en C17.



13-metil-ciclopentanoperhidrofenantreno (Estrano)

FIGURA 1

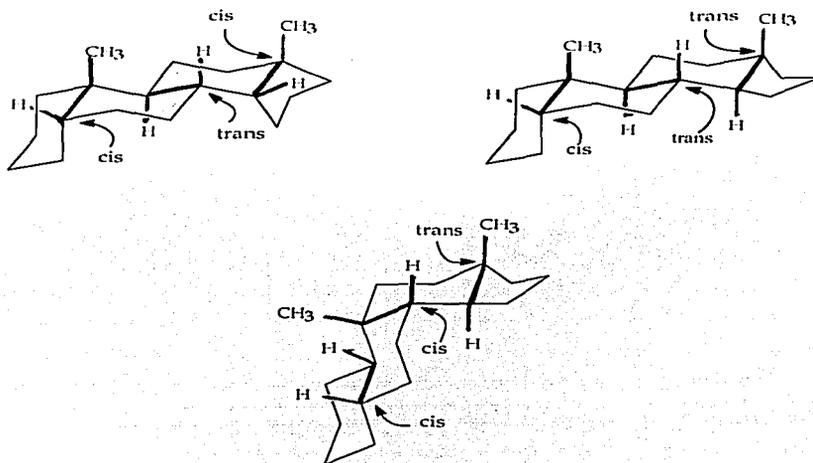
La descripción del arreglo tridimensional de los anillos de seis miembros fue propuesta por Herman Sachse y confirmada por Barton y Hassel 60 años después. Barton y Hassel aplicaron el concepto conformacional del anillo individual de 6 átomos de carbono al sistema esteroide, por lo que cada anillo individual conserva su conformación de silla, de tal manera que cada uno de los pares de átomos de carbono que se enlazan para formar la fusión anillo-anillo, forma una unión ecuatorial-ecuatorial. El resultado se conoce como fusión *trans*. En el caso del colesterol y todas las hormonas que derivan de él, la fusión de los anillos AB, BC y CD son *trans*¹⁻³ (Fig. 2).



Ejemplo de fusión *trans* en el 10,13-dimetil-ciclopentanoperhidrofenantreno (Androstano)

FIGURA 2

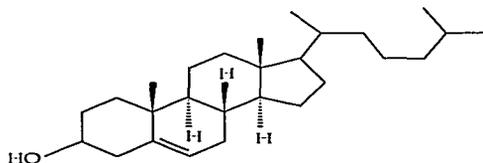
También existe la posibilidad de que la fusión entre los anillos sea ecuatorial-axial, dando lugar a una fusión *cis*, presentándose así un cambio importante en la estructura de la molécula (Fig. 3).



Ejemplos de fusión *cis* y *trans* en el 10,13-dimetil-ciclopentanoperhidrofenantreno (Androstano)

FIGURA 3

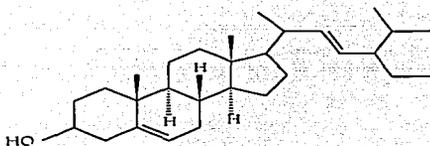
El colesterol (Fig. 4) es el esteroide más abundante en los animales, siendo el componente mayoritario de las membranas plasmáticas en las células animales y en menor cantidad de las membranas de sus orgánulos subcelulares. Además, es el precursor metabólico de las hormonas esteroideas, sustancias que regulan un gran número de funciones fisiológicas entre las que se encuentran el desarrollo sexual y el metabolismo glucosídico.



Colesterol

FIGURA 4

Por otro lado, los vegetales contienen poco colesterol. De hecho, los esteroides más comunes en sus membranas celulares son el estigmasterol y el β -sitosterol (Fig. 5).



Estigmasterol

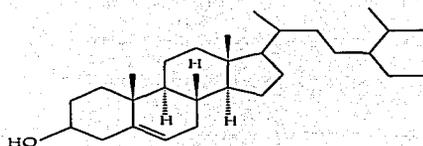
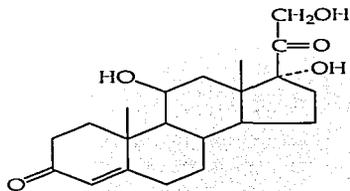
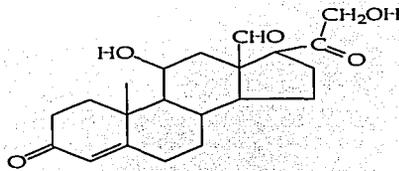
 β -sitosterol

FIGURA 5

Otros esteroides de importancia son: los *glucocorticoides*, el más común el cortisol y los *mineralocorticoides*, como la aldosterona (Fig. 6), las hormonas sexuales tales como la testosterona, el β -estradiol, la progesterona, la androsterona y por supuesto la estrona⁴ (Fig. 7 a y b).

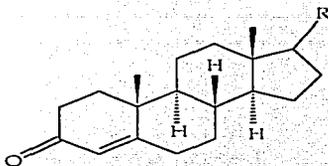


Cortisol



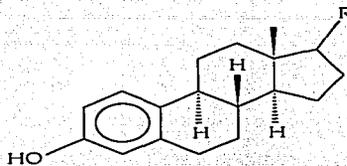
Aldosterona

FIGURA 6



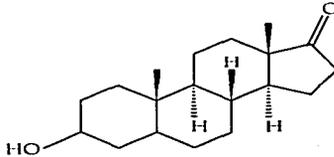
R = OH
R = COCH₃

Testosterona
Progesterona



R = OH β -estradiol
R = O Estrona

FIGURA 7 a



Androsterona

FIGURA 7 b

Los mecanismos de acción de las hormonas esteroidales no han sido establecidos con precisión, pero se ha propuesto que estos tienen varios modos de acción, los cuales pueden afectar:

- el crecimiento celular
- la formación de péptidos durante la síntesis proteica
- la producción de:
 - ácido ribonucleico (ARN)
 - fosfato dinucleótido de nicotinamida adenina [forma reducida] (NADPH)
 - dinucleótido de nicotinamida adenina [forma reducida] (NADH),
 - trifosfato de adenosina (ATP)
- los niveles de trifosfato de guanosina (GTP)
- la actividad de la enzima trifosfatasa de adenosina (ATPasa),
- el estado de agregación de enzimas intracelulares así como la permeabilidad de la membrana celular y de organelos subcelulares⁵.

1.2. Esteroides y el cáncer

El cáncer es uno de los principales problemas de la salud humana; en México, es la segunda causa de mortalidad⁶.

El cáncer es una proliferación incontrolada de células, las cuales comienzan a perder contacto con su ambiente, por lo que en ocasiones no responden a las señales de control y pierden las interacciones que ocurren de manera normal en los tejidos sanos. Las dos propiedades exclusivas de las células del cáncer son su capacidad para invadir localmente y para producir metástasis a distancia, esto es, las células neoplásicas penetran en los vasos sanguíneos y linfáticos, desprendiéndose del tumor primario y son arrastradas por el torrente sanguíneo, alojándose en un órgano distinto⁷.

El desarrollo de agentes terapéuticos contra el cáncer se ha basado tradicionalmente en aproximaciones históricas. La quimioterapia consiste en emplear agentes terapéuticos citotóxicos (compuestos que matan a las células) y drogas anti-tumorales, las cuales reducen los niveles de proliferación del tumor⁸.

Las técnicas biológicas modernas han abierto el camino para poder entender los procesos celulares a nivel proteico en los individuos, lo cual ha hecho posible tener más aproximaciones mecánicas para el descubrimiento de agentes antitumorales.

En diferentes investigaciones se ha encontrado la existencia de una estrecha relación entre las sustancias que producen el cáncer y el ácido desoxirribonucleico (ADN). Además se ha observado que el crecimiento de tumores depende de los niveles de las hormonas sexuales (testosterona o estrógenos como el β -estradiol) (Fig. 8).

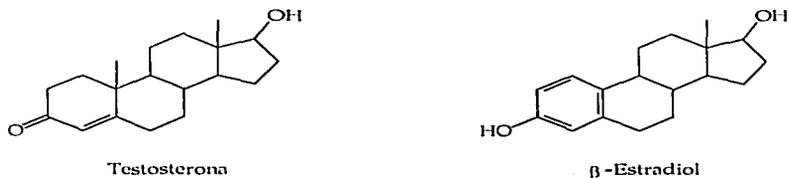


FIGURA 8

Una serie de investigaciones efectuadas durante varios años, en la que se ha estudiado la biosíntesis y la acción de hormonas sexuales, han proporcionado las bases para el diseño de drogas.

En 1959 Clever, un investigador especializado en genética, encontró que después de la administración de la ecdisona, hormona esteroidal en los insectos (Fig. 9), se producía un efecto directo sobre los cromosomas.

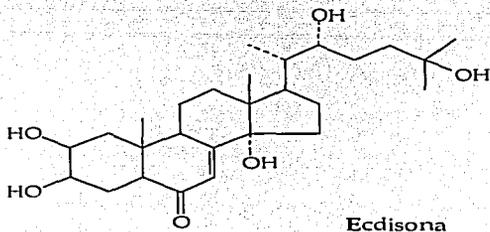


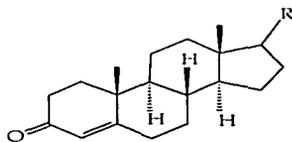
FIGURA 9

Posteriormente se determinó que después de haber administrado un esteroide, se observa un incremento en la cantidad de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) con respecto a la que normalmente se generaba y así mismo se observó que la transcripción del ADN cromosomal se veía bloqueada. Con base en todo esto, se llegó a la conclusión que las hormonas esteroidales actúan controlando la transcripción de la información genética. Es por ello que algunos fármacos quimioterapéuticos actúan en las células humanas evitando que estas se multipliquen, interfiriendo con su habilidad para replicar el ADN.

Por lo tanto, si algunos esteroides actúan sobre el ADN, entonces también podrán proteger a las células contra el efecto de sustancias carcinogénicas al activarse los procesos de inhibición del ácido nucleico, con lo cual se inhibe la proliferación de las células cancerígenas.

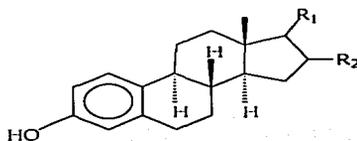
A pesar de la gran importancia y valor de la terapia anti-hormonal, la más importante deficiencia es que su uso se ha limitado a cáncer de pecho y próstata. No obstante, los archivos médicos han abierto la puerta al diseño de drogas similares para atacar otros tumores.

En años recientes, como resultado de las investigaciones sobre las modificaciones estructurales de hormonas naturales se han generado una gran cantidad de publicaciones que describen las síntesis de numerosos esteroides con heteroátomos en su núcleo, los cuales han exhibido interesantes actividades biológicas¹⁵, y entre estos esteroides que se han modificado destacan las hormonas sexuales tales como la testosterona, la androsterona, el estradiol, el estriol, la progesterona y por supuesto la estrona una hormona sexual femenina (Fig. 10)¹⁶.

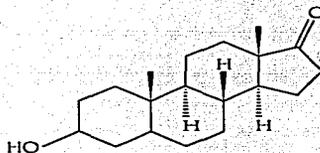


R = OH
R = COCH₃

Testosterona
Progesterona



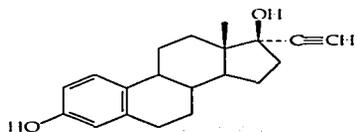
R₁ = OH R₂ = H β-Estradiol
R₁ = OH R₂ = OH Estriol
R₁ = O R₂ = H Estrona



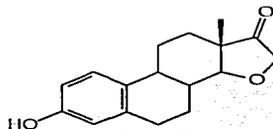
Androsterona

FIGURA 10

Varios derivados de la hormona natural estrona han sido preparados y ensayados, para obtener compuestos con una mayor actividad que los compuestos parientes cuando se administran oralmente, tal es el caso del 17 α -etinilestradiol y la 15-oxaestrona ¹⁷ (Fig. 11).



17 α -etinilestradiol

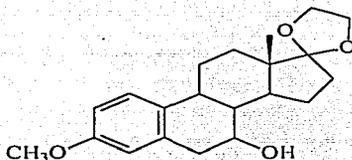


15-Oxaestrone

FIGURA 11

ANTECEDENTES

Debido a la pronunciada actividad fisiológica del núcleo esteroidal de la estrona, se han diseñado un gran número de estrategias para su obtención y modificación. Esto con el fin de encontrar fármacos en los que se incremente su actividad farmacológica, su selectividad y disminuyan sus efectos colaterales con respecto a los fármacos conocidos hasta el momento. Es por ello, que se efectuó la síntesis del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona (Fig. 12).



17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona

FIGURA 12

A continuación, se describirán algunas de las diferentes técnicas para las transformaciones efectuadas en la síntesis¹⁸.

2.1. Protección del grupo hidroxilo en posición 3 de la estrona

Existen diferentes reacciones que se pueden efectuar con el fin de proteger el alcohol en posición 3 de la estrona. Entre las más usuales destacan la formación del éter metílico o del acetato correspondiente.

2.1.1. Formación del éter metílico.

En la bibliografía se encuentran descritos varios métodos para obtener éteres a partir de fenoles utilizando como agente metilante yoduro de metilo con hidruro de sodio en THF¹⁹ o en presencia de hidróxido de potasio y dimetilsulfóxido²⁰⁻²¹(Fig. 13). También utilizando una sal cuaternaria de amonio como catalizador y un halogenuro de alquilo (o sulfato de dialquilo) como agente alquilante en un sistema de dos fases, basándose en el principio de catálisis de transferencia de fases²²⁻²⁴.

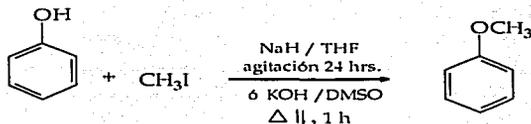


FIGURA 13

2.1.2. Formación del acetato.

La esterificación de fenoles se ha realizado utilizando cloruros de ácidos o anhídridos carboxílicos en presencia de una base como piridina (Fig. 14)²⁵ o utilizando acetato de isopropenilo en presencia de H_2SO_4 como catalizador²⁶.

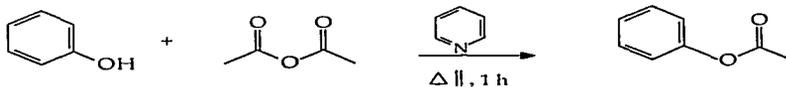


FIGURA 14

2.2. Métodos de oxidación del C α al anillo aromático de la estrona.

Con el fin de efectuar la oxidación selectiva del C α al anillo aromático de la estrona, se requiere de un agente oxidante selectivo y un conocimiento de la importancia relativa de los efectos estéricos y electrónicos de los grupos vecinos sobre la velocidad de oxidación. Es por ello, que resulta importante conocer las características requeridas y el comportamiento químico del oxidante y del sustrato esteroidal antes de efectuar la oxidación.

2.2.1. Oxidaciones con cromo

El desarrollo del uso de reactivos de cromo VI en la síntesis química ha sido dirigido por la necesidad de encontrar disolventes que puedan tolerar la actividad tan alta de las especies de cromo, así como disolver los compuestos orgánicos. Los disolventes más usados han sido acetona, ácido acético, piridina, diclorometano o dimetilformamida. También han sido utilizados sistemas de dos fases, en donde el producto de reacción permanece principalmente en la fase orgánica y en contacto íntimo con el agente oxidante en la fase acuosa.

En general, las reacciones son efectuadas a temperatura ambiente o menores y los productos son aislados por adición de la mezcla de reacción al agua, seguida por una filtración o bien una extracción. El producto inorgánico de la reacción (Cr III), es soluble en soluciones acuosas ácidas o neutras y removido por una serie de lavados²⁷.

2.2.1.1. Oxidación con CrO₃- AcOH

Se ha publicado que la oxidación selectiva del C en posición 6 de diferentes esteroides ha sido efectuada disolviendo éstos en ácido acético glacial y utilizando una disolución de trióxido de cromo en ácido acético como agente oxidante (Fig. 15). La reacción se realizó a temperatura ambiente, probando diferentes tiempos de reacción (6 a 24 horas)^{24 y 28}.

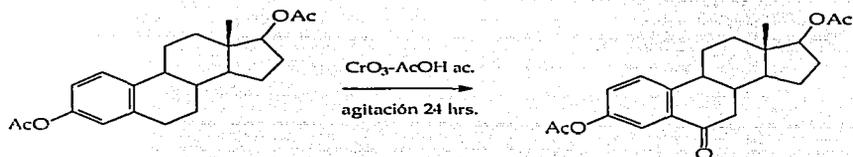


FIGURA 15

2.2.1.2. Oxidaciones con un complejo CrO₃-piridina

Oxidaciones alílicas y benéficas de esteroides han sido realizadas utilizando un complejo seco de CrO₃-piridina en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Los rendimientos oscilaron entre 40 y 70%. Los tiempos de reacción reportados fueron de 24 hrs. aproximadamente utilizando una relación molar 15:1 de complejo a sustrato.

La reacción de oxidación fue selectiva para los compuestos que poseen un grupo metilénico alílico o para moléculas rígidas como los esteroides. Comparándose los resultados obtenidos con otros reactivos, los rendimientos fueron más altos y se observó una menor cantidad de productos de sobreoxidación (Fig. 16)^{29,30}.

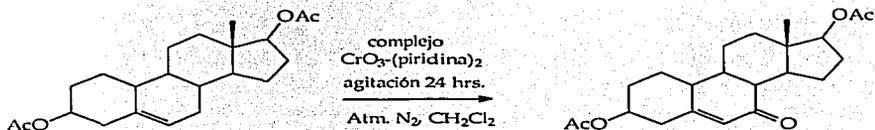


FIGURA 16

2.2.1.3. Oxidaciones con un complejo $\text{CrO}_3\text{-DMP}$

Se ha publicado la oxidación de esteroides utilizando un complejo formado entre el CrO_3 y el 3,5-dimetilpirazol. La reacción se efectuó a bajas temperaturas (de -25 a -20 °C) en CH_2Cl_2 , utilizando una relación molar complejo-sustrato 20:1 ó 10:1 observándose que a mayor relación molar de complejo se necesitan menores tiempos de reacción. Los rendimientos fueron de hasta 80% en periodos de reacción muy cortos (~ 4 hrs.). Se piensa que el aumento en la velocidad de la reacción se debió al incremento de la solubilidad del cromo conteniendo el complejo pero el efecto más importante parece ser la posibilidad de aceleración intramolecular debida al núcleo de pirazol³¹.

2.2.1.4. Oxidación con Clorocromato de piridinio (PCC) y Dicromato de piridinio (PDC)

El clorocromato de piridinio (PCC) ha sido ampliamente usado en síntesis orgánica, para oxidar alcoholes primarios y secundarios a compuestos carbonílicos. No obstante, el tratamiento de vinil y aril derivados con PCC en CH_2Cl_2 ó PDC en piridina (a reflujo por 48 horas, bajo atmósfera de N_2 en presencia de malla molecular o celita [en una relación molar 1:120, 1:60 ó 1:25]), da como resultado oxidaciones alílicas y bencílicas en rendimientos moderados (Fig. 17)³²⁻³⁴.

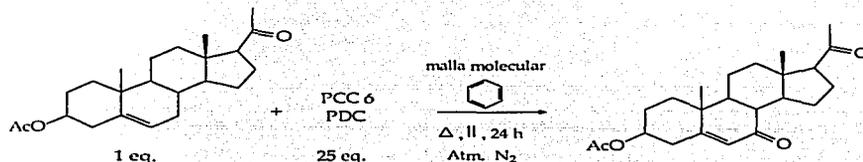


FIGURA 17

2.2.1.5. Oxidación con hidroperóxido de *tert* – butilo.

Se han propuesto diferentes condiciones de reacción útiles para efectuar la oxidación de un carbono en posición α a un anillo aromático dentro del esqueleto esteroidal utilizando el hidroperóxido de *tert*-butilo como agente oxidante en presencia de un catalizador metálico como el tris(acetilacetato) de hierro (III) (Fig. 18)³⁵, hexacarbonilo de molibdeno³⁶, dicromato de piridinio³⁷ ó el acetato de cobalto soportado en una superficie funcionalizada de sílica gel³⁸ y usando como disolvente benceno o acetonitrilo.

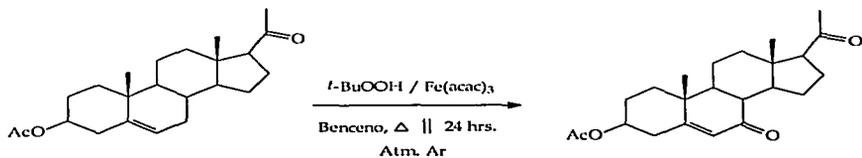


FIGURA 18

También se ha utilizado peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de etilo, o bien el hidroperóxido de *iso*-propilo.

En otros artículos se ha reportado el uso de hidroperóxido de *tert*-butilo como agente oxidante y CrO_3 como catalizador en una proporción 0.02-0.05 : 7 utilizando diclorometano como disolvente (Fig. 19). La reacción procede a temperatura ambiente en periodos de 6 a 48 horas³⁹⁻⁴⁰.

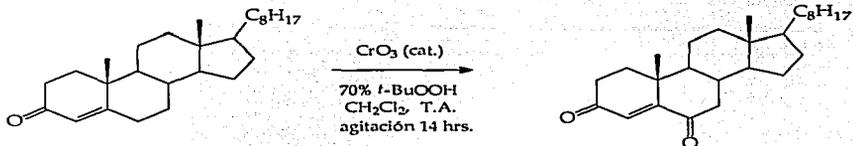


FIGURA 19

2.3. Protección del grupo carbonilo en posición 17

La selección de grupos de protección específicos depende de diferentes factores. El grupo debe ser estable a las condiciones de reacción subsiguientes y debe ser fácilmente

removible sin causar pérdidas inaceptables del producto. En adición, el sustrato debe ser estable a las condiciones de reacción requeridas para la introducción del grupo protector.

La protección de grupos carbonilo puede efectuarse a través de la formación de acetales, lo cual se puede realizar con facilidad utilizando etilenglicol u otros glicoles en presencia de ácido *p*-toluensulfónico en benceno como disolvente (Fig. 20)^{25,27,41-42}

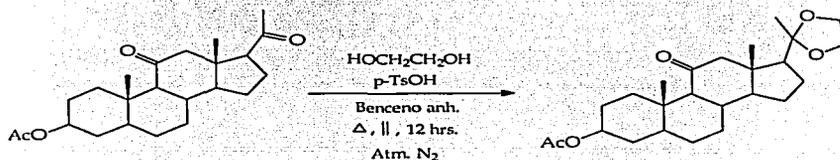


FIGURA 20

2.4. Introducción de una doble ligadura en el C6 de la estrona.

La formación de un doble enlace C=C entre los carbonos 6 y 7 de la estrona, se puede llevar a cabo utilizando diferentes métodos, sin embargo sólo se mencionarán algunos.

Uno de los métodos sugeridos, es la reducción de la cetona en posición 6 de la estrona con la posterior deshidratación del alcohol obtenido o bien a través de derivados de hidrazonas.

2.4.1. Reacción de reducción del grupo carbonilo en posición 6 de la estrona a alcohol.

Los métodos principales de reducción de cetonas a alcoholes son:

- a) uso de complejos de hidruros metálicos.
- b) uso de álcalis metálicos en alcoholes, amoniaco líquido o aminas,
- c) hidrogenación catalítica.

El hidruro doble de litio y aluminio (LiAlH_4) es el más poderoso de los hidruros, por lo cual las reacciones deben efectuarse en disolventes inertes a temperatura ambiente o menores. El boro hidruro de sodio (NaBH_4) es un agente reductor más débil, soluble en agua, alcoholes y otros disolventes. Al utilizar este último reactivo se produce principalmente el alcohol axial. Las reacciones se efectúan generalmente en alcoholes como metanol (MeOH) ó etanol (EtOH) a temperatura ambiente.

Existen otros reactivos que también serían útiles para efectuar esta reacción, como el tri-*t*-butoxi hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y aluminio-cloruro de aluminio, diborano^{27, 43}.

2.4.1.1. Reacción de deshidratación del grupo hidroxilo en posición 6 de la estrona.

La deshidratación de alcoholes puede ser efectuada por diferentes caminos, H_2SO_4 y H_3PO_4 son agentes comunes, pero en muchos casos estos producen una transposición en los productos o bien la formación de éteres, además de promover el rompimiento de grupos de protección susceptibles al medio ácido como los cetales. Si el alcohol puede ser evaporado, la eliminación en fase vapor sobre Al_2O_3 es un método excelente,

donde las reacciones colaterales son reducidas al máximo. Este método ha sido empleado para alcoholes de alto peso molecular. Muchos otros agentes deshidratantes han sido utilizados como el P_2O_5 , I_2 , $ZnCl_2$, BF_3 -éter, dimetilsulfóxido, $KHSO_4$, $CuSO_4$ anhidro, anhídrido ftálico, $POCl_3$ etc.⁴³⁻⁴⁶.

2.4.2. Vía derivados de hidrazonas.

Uno de los métodos para formar un doble enlace $C=C$, que ha sido ampliamente estudiado, consiste en la reacción de una tosilhidrazona o bien una bencénsulfonilhidrazona con una base fuerte. En general las hidrazonas son compuestos cristalinos, muy estables, lo cual favorece su manipulación.

En 1952 Bamford y Stevens observaron que las hidrazonas de cetonas alifáticas daban lugar a alquenos cuando se trataban con una base fuerte, como la sal de sodio de etilénglicol o bien el $LiAlH_4$, en presencia de un disolvente prótico, como etilénglicol el cual se calienta al punto de ebullición.

Esta reacción ha sido poco aplicada a moléculas esteroideas, ya que en algunos casos debido al impedimento estérico, se dan transposiciones, formándose así diferentes productos. Sin embargo, se ha reportado que la reacción de hidrazonas con reactivos de alquil litio promueven la formación de olefinas sin transposiciones y en muy altos rendimientos (Reacción de Shapiro). Esta reacción resulta muy útil para obtener dienos conjugados, si se utilizan hidrazonas de cetonas α,β -insaturadas (Fig. 21)^{27,45-52}.

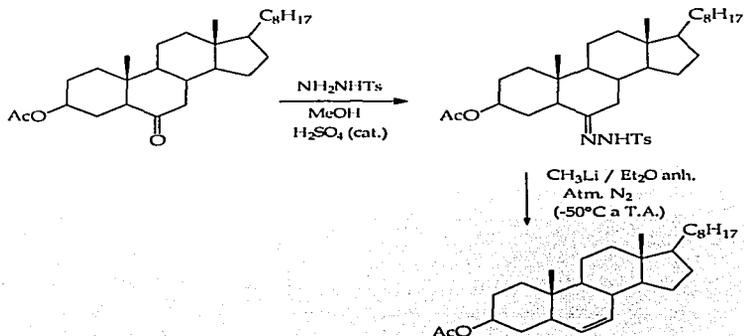


FIGURA 21

2.5. Obtención del grupo hidróxilo en posición 7 de la estrona.

Un método reportado para obtener un alcohol a partir de un alqueno, que podría ser útil para obtener el 17-etilénacetil-3-metiléter de la Δ^6 -enoestrona, es a través de una reacción de hidrobromación oxidativa. Para lo cual se utiliza el 9-BBN, el cual exhibe una remarcada estereoespecificidad en la hidrobromación de muchos alquenos; por lo que la reacción es regio y estereoespecífica. El alquilborano obtenido, se sometió a una reacción de oxidación utilizando H_2O_2 y NaOH (Fig. 22)⁵³.

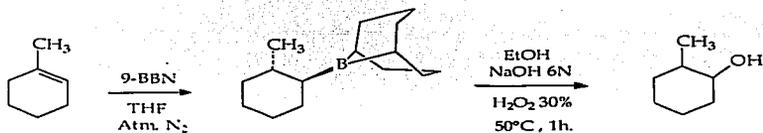


FIGURA 22

OBJETIVO

Debido a la alta actividad biológica observada en el núcleo esteroidal, en particular en la estrona, han sido desarrolladas un sinnúmero de estrategias para llevar a cabo modificaciones estructurales. Estas rutas sintéticas no son totales sino parciales, utilizando como materia prima la propia estrona.

El presente trabajo tiene la finalidad de desarrollar una ruta sintética novedosa (Esquema 1), que permitirá obtener el 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona (7), que es un intermediario clave en la síntesis de la 7-oxaestrona. En la síntesis propuesta se utilizará como materia prima la estrona 1, la cual es disponible comercialmente (Fig. 23).

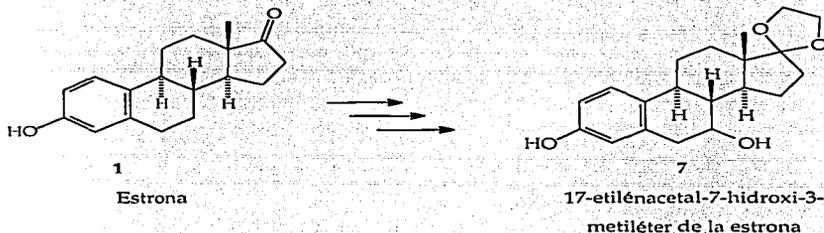


FIGURA 23

Además, se caracterizará espectrométrica y espectroscópicamente todos los intermediarios propuestos en la ruta sintética.

Hipótesis

Mediante la ruta sintética propuesta en el esquema 1 se obtendrá el 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7.

METODOLOGÍA

Al efectuarse un análisis retrosintético de 12, se llegó a proponer la siguiente ruta sintética (Esquema 1).

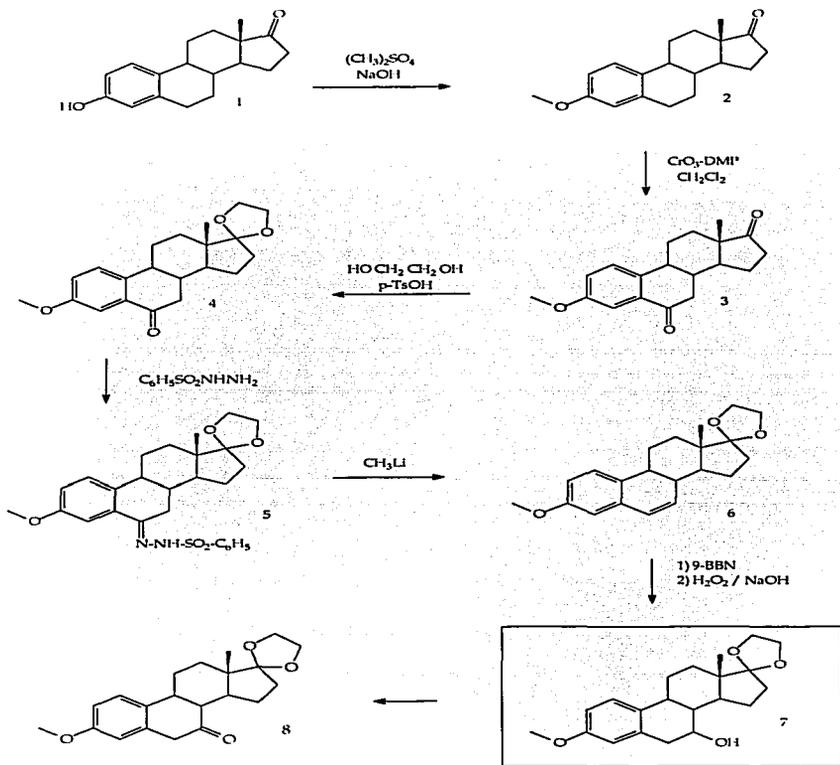
Descripción del método

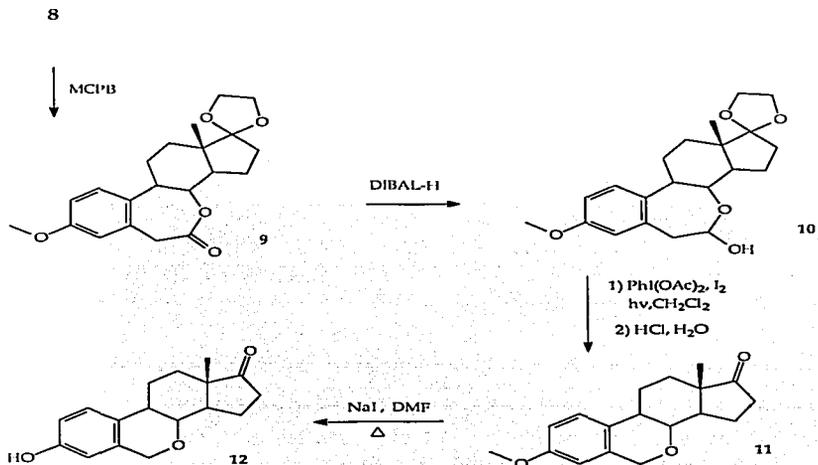
En la ruta sintética propuesta para obtener 7 se utilizará como materia prima la estrona, y esta se someterá a una reacción de protección del grupo hidroxilo en la posición 3 empleando sulfato de dimetilo como agente metilante, generándose el 3-metiléter de la estrona (2) a través de una reacción S_N2 . El compuesto 2 se oxidará utilizando un complejo formado por CrO_3 y DMP para dar lugar a la 3-metiléter-6-oxoestrona (3), dicho compuesto se hará reaccionar con etilenglicol en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, para proteger el carbonilo de la posición 17 formándose un cetal cíclico (4).

Este último compuesto se transformará a la bencénsulfonilhidrazona correspondiente (5), que se hará reaccionar con el metil litio, para dar el 17-etilénacetal-3-metiléter de la Δ^6 -enoestrona (6).

La última reacción consistirá en una hidroboração oxidativa, para lo cual se hará reaccionar el compuesto 6 con 9-BBN y posteriormente con hidroperóxido de hidrógeno en presencia de hidróxido de sodio.

Por lo que en la síntesis propuesta, se llevara a cabo la funcionalización del C7 del 3-metiléter de la estrona a través de la introducción de un grupo hidroxilo en dicha posición.





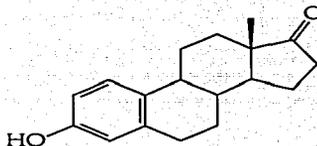
Ruta sintética propuesta para obtener 7

ESQUEMA 1

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.0. ESTRONA

A continuación se analizan los espectros de la materia prima estrona 1 (Fig. 24) lo cual nos permitirá observar más claramente las transformaciones que se efectúan sobre ella.



Estrona

FIGURA 24

ESPECTROSCOPIA IR.

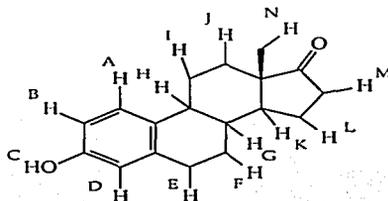
ESPECTRO 1: IR de la estrona 1.

Tabla 1. Asignación de las bandas principales del espectro de IR de la estrona 1.

GRUPO FUNCIONAL	NÚM. DE ONDA (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN	INTENSIDAD
Alcohol	3341.81	Vibración debida al alargamiento del enlace -OH, con puentes de hidrógeno intramolecular.	i.a.
	1248.69	Flexión del enlace -OH en el plano.	i.b.
	670.43	Flexión del enlace -OH fuera del plano.	i.b.
Cetona	1718.49	Vibración debida al alargamiento del enlace >C=O. Valor correspondiente al de una cetona cíclica de 5 miembros.	i.a.
	1155.54	Vibración producida por la flexión del enlace C-C-C y el alargamiento del enlace -C(CO)-C	i.b.
Anillo aromático	1620.24	Vibraciones debidas al alargamiento del enlace C=C en el núcleo de fenilo	i.b.
	1497.86		i.m.
	876.26	Vibraciones debidas a la flexión del enlace C-H fuera del plano, así como a los movimientos de torsión. Esto corresponde a un anillo aromático 1,2,4-trisustituido.	i.b.
	818.81		i.m.
Alcano	2934.55	Vibración debida al alargamiento asimétrico del grupo -CH ₂ -	i.m.
	2864.70	Vibración debida al alargamiento simétrico del grupo -CH ₂ -	i.m.
	1463.60	Vibración debida a los movimientos de flexión (tijera) de los grupos -CH ₂ -	i.b.
	1358.88	Vibración debida a los movimientos de flexión asimétricos de los grupos -CH ₃	i.m.
	1287.04	Vibración debida a los movimientos de flexión simétricos de los grupos -CH ₂ -	i.m.

ESPECTROSCOPÍA RMN-¹H

ESPECTRO 2. RMN-¹H de la estrona 1.



Estrona

FIGURA 25

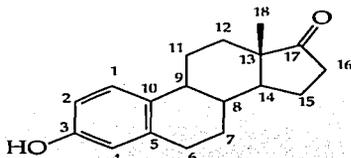
Sistema ABX

Tabla 2. Asignación de las señales principales del espectro de RMN-¹H de la estrona 1.

H	δ H (ppm)	Acoplamientos	Tipo de señal
H _A	7.153	J _o = 7.8 Hz, J _p = 0.0 Hz (1H)	d
H _B	6.644	J _m = 3.0 Hz, J _o = 8.4 Hz (1H)	dd
H _D	6.588	J _p = 0.0 Hz, J _m = 2.7 Hz (1H)	d
H _C	4.825	(1H)	s
H _E	2.861	J = 5.4, 4.8, 3.9 Hz (2H)	m
H _F	2.509	J = 8.7, 18.0 Hz (1H)	dd
H _J	2.378	(1H)	m
H _I	2.243	(1H)	m
H _N	0.912	(3H)	s

ESPECTROSCOPÍA RMN-¹³C

ESPECTRO 3. RMN-¹³C de la estrona 1.



Estrona

FIGURA 26

Tabla 3. Asignación de las señales principales del espectro de RMN-¹³C de la estrona 1.

Carbono	δC (ppm)	Carbono	δC (ppm)
1	126.505	10	131.987
2	112.816	11	26.477
3	153.597	12	25.907
4	115.272	13	48.024
5	138.019	14	50.382
6	29.461	15	21.575
7	35.880	16	31.543
8	38.327	17	221.192
9	43.939	18	13.838

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

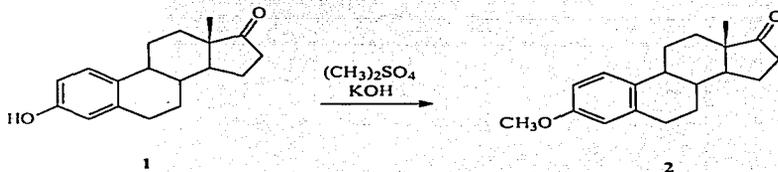
ESPECTRO 4. EM de la estrona 1.

En el espectro de masas de la estrona 1, se observa el ión molecular m/z 270, el cual es el pico base, con una abundancia relativa del 100%.

4.1. PROTECCIÓN DEL GRUPO HIDROXILO EN POSICIÓN 3 DE LA ESTRONA.

Obtención del 3-metiléter de la estrona 2.

La ruta sintética se inició con la estrona 1, la cual se sometió a una reacción de protección del grupo hidroxilo en posición 3²³ (Fig. 27).



Reacción de protección del grupo hidroxilo en posición 3 de la estrona

FIGURA 27

La reacción procedió mediante un mecanismo S_N2 , en donde la base (KOH) reacciona con el grupo hidroxilo en posición 3 de la estrona, formando el ion fenóxido, estabilizado por resonancia. Este actúa como nucleófilo y ataca al sulfato de dimetilo, generando el éter correspondiente con un rendimiento de 77.41 %. Debido a que el primer grupo metilo reacciona rápidamente pero el segundo con dificultad, la adición del sulfato de dimetilo se efectuó a bajas temperaturas donde la reacción toma lugar rápidamente, generándose el ion sulfato que es un excelente grupo saliente.

El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTROSCOPÍA IR.

ESPECTRO 5: IR del 3-metiléter de la estrona 2.

Tabla 4. Asignación de las bandas principales del espectro de IR del 3-metiléter de la estrona 2.

GRUPO FUNCIONAL	NÚM. DE ONDA (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN	INTENSIDAD
Éter	2913.55	Vibración debida al alargamiento asimétrico del grupo -CH ₃	i.m.
	2847.83	Vibración debida al alargamiento simétrico del grupo -OCH ₃ aromático	i.b.
	1244.31	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace =C-O-C	i.a.
	1036.79	Vibración debida al alargamiento simétrico del enlace =C-O-C	i.m.
Cetona	1736.66	Vibración debida al alargamiento del enlace >C=O. Valor correspondiente al de una cetona cíclica de 5 miembros.	i.a.
	1163.95	Vibración producida por la flexión del enlace C-C-C y el alargamiento del enlace -C-(CO)-C	i.b.

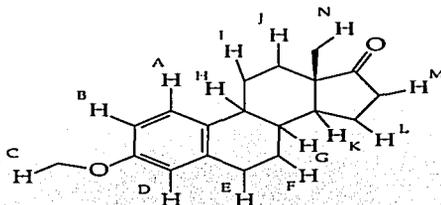
Anillo aromático	3032.17	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace C-H, de la doble ligadura interna del anillo aromático	i.b.
	1607.87	Vibraciones debidas al alargamiento del enlace C=C en el núcleo de fenilo	i.m.
	1503.11		i.m.
	1083.54	Balaceo del anillo aromático.	i.b.
	863.96	Vibraciones debidas a la flexión del enlace C-H fuera del plano, así como a los movimientos de torsión. Esto corresponde a un anillo aromático 1,2,4-trisustituído.	i.b.
	844.96		i.b.
Alqueno	3032.17	Esta banda sugiere la presencia de un alqueno	i.b.
Alcano	2946.28	Vibración debida al alargamiento asimétrico del grupo -CH ₂ -	i.b.
	2880.42	Vibración debida al alargamiento simétrico del grupo -CH ₂ -	i.b.
	2812.98	Vibración debida al alargamiento simétrico del grupo -CH ₃	i.b.
	1451.59	Vibración debida a los movimientos de flexión (tijera) de los grupos -CH ₂ -	i.m.
	1401.26	Vibración debida a los movimientos de flexión asimétricos de los grupos -CH ₃	i.b.
	1315.23	Vibración debida a los movimientos de flexión simétricos de los grupos -CH ₂ -	i.m.

En el espectro de IR del 3-metiléter de la estrona 2 se observó la desaparición de la banda a 3341.81 cm⁻¹ producida por la vibración del grupo hidroxilo aromático, así como de las bandas en 1248.69 cm⁻¹ y 670.43 cm⁻¹ debidas a los movimientos de flexión del enlace -OH en el plano y fuera del plano.

Aparecen las bandas características del grupo metoxi en 2847.83 y 2913.55 cm⁻¹ debidas al alargamiento simétrico y asimétrico del metilo del grupo -OCH₃ así como en 1244.31 cm⁻¹ y 1036.79 cm⁻¹ debidas al alargamiento asimétrico y simétrico del enlace =C-O-C.

ESPECTROSCOPIA RMN-¹H

ESPECTRO 6. RMN-¹H del 3-metiléter de la estrona 2.



3-metiléter de la estrona

FIGURA 28

Sistema ABX

Tabla 5. Asignación de las señales principales del espectro de RMN-¹H del 3-metiléter de la estrona 2.

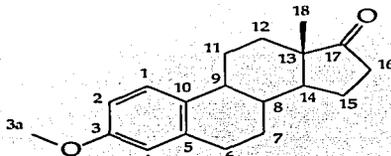
H	δ H (ppm)	Acoplamientos	Tipo de señal
H _A	7.202	$J_o = 8.1$ Hz, $J_p = 0.0$ Hz (1H)	d
H _B	6.718	$J_m = 2.7$ Hz, $J_o = 8.4$ Hz (1H)	dd
H _D	6.645	$J_p = 0.0$ Hz, $J_m = 2.7$ Hz (1H)	d
H _C	3.774	(3H)	s
H _E	2.890	$J = 4.5, 3.9$ Hz (2H)	
H _F	2.499	$J = 8.7, 18.9$ Hz (1H)	dd
H _I	2.392	(1H)	m
H _H	2.249	(1H)	m
H _F	2.139	(1H)	
H _N	0.904	(3H)	s

En el espectro de RMN-¹H del 3-metiléter de la estrona se confirmó la protección del grupo hidroxilo en posición 3 de la estrona, debido a la desaparición de la señal del

grupo hidroxilo en 4.825 ppm y a la aparición de un singulete a 3.781 ppm cuya integración correspondió a 3 hidrógenos. Estos, pertenecen a los 3 hidrógenos del grupo metilo que conforman el grupo funcional $-OCH_3$.

ESPECTROSCOPÍA RMN- ^{13}C

ESPECTRO 7. RMN- ^{13}C del 3-metiléter de la estrona 2.



3-metiléter de la estrona

FIGURA 29

Tabla 6. Asignación de las señales principales del espectro de RMN- ^{13}C del 3-metiléter de la estrona 2.

Carbono	δC (ppm)	Carbono	δC (ppm)
1	126.258	10	131.921
2	111.471	11	26.472
3	157.488	12	25.851
3a	55.117	13	47.931
4	113.778	14	50.298
5	137.659	15	21.509
6	29.601	16	31.496
7	35.796	17	220.874
8	38.280	18	13.777
9	43.883		

En el espectro de RMN-¹³C del 3-metiléter de la estrona se observó la aparición de una señal adicional en 55.117 ppm que correspondió al carbono del grupo metoxi (-OCH₃). El C3, que estaba unido al grupo hidroxilo, no presentó un cambio importante en su desplazamiento, pues se mantuvo enlazado al oxígeno, que es un átomo muy electronegativo.

En la región de 100-222 ppm se observaron 7 señales, que corresponden a los átomos de carbono del anillo aromático y de la cetona, los cuales presentan hibridación sp². En la región de 10 a 60 ppm se advierten 12 señales debidas a los átomos de carbono con hibridación sp³.

La asignación del número de carbono a cada señal en la estructura del 3-metiléter de la estrona 2 fue corroborada por medio de un espectro DEPT, en el cual las señales nos indicaron a que grupos pertenecen cada uno de los átomos de C.

ESPECTROSCOPÍA RMN- ¹³C

ESPECTRO 8. DEPT del 3-metiléter de la estrona 2.

En este espectro, se observó fácilmente todos aquellos C enlazados a H, por lo tanto, las señales correspondientes a los carbonos 17, 3, 5, 10, 13, no aparecen puesto que no se encuentran enlazados a algún átomo de H.

El C17 correspondió a un grupo carbonilo por lo que presenta una hibridación sp², mientras que los C 3, 5 y 10 presentaron una hibridación sp², y el C13 presenta una hibridación sp³.

Los carbonos 3a y 18 correspondieron a (-CH₃), por lo que presentan una hibridación sp³ y sus señales aparecieron en el intervalo de 60 a 10 ppm. Los carbonos 7, 16, 6, 11, 12, 15, correspondieron a grupos (-CH₂), los cuales presentaron una

hibridación sp^3 , por lo que sus señales se presentaron dentro del intervalo de 40 a 20 ppm. Los carbonos 14, 9 y 8 correspondieron a grupos (-CH) con una hibridación sp^3 y sus señales se encontraron dentro del intervalo de 60 a 40 ppm. Por último, los carbonos 1, 4 y 2 correspondieron al grupo (-CH) con una hibridación sp^2 y sus señales aparecieron dentro del intervalo de 130 a 110 ppm.

ESPECTROSCOPÍA RMN- ^{13}C e 1H

ESPECTRO 9. HETCOR del 3-metiléter de la estrona 2.

En el espectro HETCOR se observó la correlación que existe entre cada átomo de carbono y los átomos de hidrógeno que están unidos a él.

En la tabla 7, se resume la correlación que existe entre algunos de los átomos de carbono con los átomos de hidrógeno.

Tabla 7. Correlaciones principales entre los átomos C e H en el espectro HETCOR del 3-metiléter de la estrona 2.

C	δ C (ppm)	H	δ (ppm)
1	126.258	H _A	7.202
2	111.471	H _B	6.718
4	113.778	H _D	6.645
3a	55.117	H _C	3.774
6	29.601	H _E	2.890
7	35.796	H _F	2.499, 2.139
12	26.472	H _J	2.392, 1.530
9	43.883	H _H	2.249
18	13.777	H _N	0.904

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

ESPECTRO 10. EM del 3-metiléter de la estrona 2.

En el espectro de masas del 3-metiléter de la estrona 2, se observó el ión molecular m/z 284, el cual fue el pico base, con una abundancia relativa del 100%.

Cabe mencionar que se realizó la protección del grupo hidroxilo en posición 3 de la estrona, a través de la formación del acetato, utilizando anhídrido acético y piridina. Se obtuvo la 3-acetilestrona, un sólido blanco con p.f. 120-122 °C con un rendimiento del 75.28%; sin embargo la reacción de oxidación de este compuesto arrojó un rendimiento significativamente menor al obtenido en la oxidación del 3-metiléter de la estrona, por lo que se decidió seguir trabajando con este último.

4.2. REACCIÓN DE OXIDACIÓN DEL C α AL ANILLO AROMÁTICO

3.

Obtención del 3-metiléter-6-oxoestrona 3.

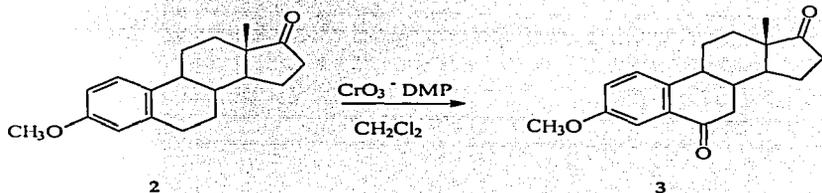
La reacción de oxidación del C α al anillo aromático se trató de efectuar utilizando como agente oxidante CrO_3 en AcOH , siguiendo lo descrito en la literatura²⁴ y ²⁸, pero los resultados reportados en dichos artículos no fueron reproducibles, ya que la conversión era muy baja, el rendimiento del producto deseado era menor al 10% y se observaban un número muy alto de subproductos.

Debido a los resultados anteriores, se decidió efectuar esta reacción utilizando como agente oxidante el hidroperóxido de *tert*-butilo en presencia de

tris(acetilacetonato) de hierro (III) como catalizador metálico, de acuerdo con lo reportado por Kimura M., et. al. ³⁶⁻³⁷. Esta reacción no procedió.

Investigando en la literatura con el fin de encontrar algún otro agente oxidante útil para efectuar una reacción de oxidación de un C en posición benflica en una molécula esteroidal, se encontró un complejo oxidante formado por el 3,5-dimetilpirazol y el trióxido de cromo²⁹ (Fig. 30), con el cual se disminuían los tiempos de reacción y los rendimientos eran superiores a los obtenidos utilizando otros agentes oxidantes.

Siguiendo el procedimiento descrito en dicho artículo, se logro efectuar la oxidación del carbono en posición benflica.



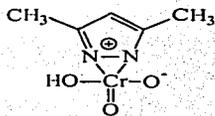
Reacción de oxidación del C α al anillo aromático

FIGURA 30

Durante las pruebas realizadas, se observó que:

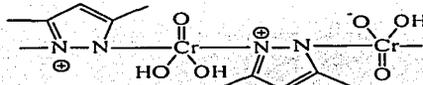
- La reacción debe efectuarse a baja temperatura (-20°C), y debe ser constante.

- El agente oxidante CrO_3 -DMP (Fig. 31a) debe ser preparado previamente a dicha temperatura, puesto que a temperatura ambiente pierde rápidamente su actividad, ya que existe la posibilidad de una reorganización del ligando, o bien éste podría polimerizarse debido a la facilidad de formación de puentes vía el núcleo de pirazol (Fig. 31b); lo cual se ve reflejado en un rendimiento menor en la reacción.



a

Complejo oxidante



b

Polimerización del ligando

FIGURA 31

Se observó que al finalizar la reacción, se recuperaba la materia prima en un porcentaje de aproximadamente 28 %, la reacción se monitoreó tomando alícuotas cada hora, las cuales se analizaron por medio de una cromatografía líquido-líquido (HPLC) y se encontró que después de 7.5 hrs. de reacción alcanzó el rendimiento más alto.

La oxidación bencílica del 3-metiléter de la estrona, con el complejo trióxido de cromo-3,5-dimetilpirazol se efectuó en una relación molar 1:10, a pesar de que en dicho artículo se menciona que a una relación 1:20 los tiempos de reacción disminuyen. Lo anterior se realizó debido a que el rendimiento de la reacción con la relación molar 1:20 no era significativamente mayor y por el contrario el tratamiento de la mezcla de reacción se tornaba más complicado.

El producto obtenido se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTROSCOPIA IR.

ESPECTRO 11: IR del 3-metiléter-6-oxoestrona 3.

Tabla 8. Asignación de las bandas principales del espectro de IR del 3-metiléter-6-oxoestrona 3.

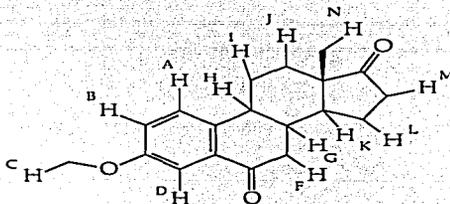
GRUPO FUNCIONAL	NÚM. DE ONDA (cm-1)	ASIGNACIÓN	INTENSIDAD
Éter	2951.85	Vibración debida al alargamiento asimétrico del grupo -CH ₃	i.m.
	2851.13	Vibración debida al alargamiento simétrico del grupo -OCH ₃ aromático	i.b.
	1279.82	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace =C-O-C	i.m.
	1035.83	Vibración debida al alargamiento simétrico del enlace =C-O-C	i.m.
Cetona	1739.89	Vibración debida al alargamiento del enlace >C=O. Valor correspondiente al de una cetona cíclica de 5 miembros.	i.a.
	1670.63	Vibración debida al alargamiento del enlace >C=O. Valor correspondiente al de una cetona cíclica de 6 miembros.	i.a.
	1222.22	Vibración producida por la flexión del enlace C-C-C y el alargamiento del enlace -C(CO)-C	i.m.
Anillo aromático	3043.94	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace C-H, de la doble ligadura interna del anillo aromático	i.b.
	1603.57	Vibraciones debidas al alargamiento del enlace C=C en el núcleo de fenilo	i.m.
	1493.39		i.m.
	1052.15	Balaceo del anillo aromático.	i.b.
	873.84 823.28	Vibraciones debidas a la flexión del enlace C-H fuera del plano, así como a los movimientos de torsión. Esto corresponde a un anillo aromático 1,2,4- trisustituido.	i.b. i.b.
Alqueno	3043.94	Esta banda sugiere la presencia de un alqueno	i.b.

	2914.12	Vibración debida al alargamiento asimétrico del grupo -CH ₂ -	i.b.
	2914.12	Vibración debida al alargamiento simétrico del grupo -CH ₂ -	i.b.
Alcano	1460.61	Vibración debida a los movimientos de flexión (tijera) de los grupos -CH ₂ -	i.m.
	1417.82	Vibración debida a los movimientos de flexión asimétricos de los grupos -CH ₃	i.b.
	1325.10	Vibración debida a los movimientos de flexión simétricos de los grupos -CH ₂ -	i.m.

En el espectro de IR del 3-metiléter-6-oxoestrona 3 se observó la aparición de una banda a 1670.63 cm⁻¹ producida por la vibración de alargamiento del enlace >C=O de una cetona cíclica de 6 miembros en posición benflica.

ESPECTROSCOPÍA RMN-¹H

ESPECTRO 12. RMN-¹H del 3-metiléter-6-oxoestrona 3.



3-metiléter-6-oxoestrona

FIGURA 32

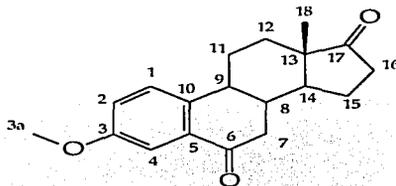
Sistema ABX

Tabla 9. Asignación de las señales principales del espectro de RMN-¹H del 3-metiléter-6-oxoestrona **3**.

H	δ H (ppm)	Acoplamientos	Tipo de señal
H _D	7.579	J _m = 4.2 Hz, J _p = 0.0 Hz (1H)	d
H _A	7.351	J _p = 0.0 Hz, J _o = 7.2 Hz (1H)	d
H _B	7.127	J _o = 7.2 Hz, J _m = 2.7 Hz (1H)	dd
H _C	3.854	(3H)	s
H _F	2.873	J = 3.0, 16.8 Hz (1H)	dd
H _N	0.926	(3H)	s

En el espectro de RMN-¹H del 3-metiléter de la estrona se confirmó la oxidación del carbono α al anillo aromático, debido a que la señal correspondiente a los dos átomos de H enlazados al C 6 observados en el espectro de RMN ¹H del 3-metiléter de la estrona desapareció, mientras que la señal correspondiente a uno de los H enlazados al C 7 (2.499 ppm) se desplazó a campo más bajo (2.873 ppm) debido a la oxidación del C6.

Es importante mencionar que la asignación de las señales a cada átomo de hidrógeno se logró haciendo uso del espectro HETCOR y de RMN-¹³C.

ESPECTROSCOPIA RMN-¹³CESPECTRO 13. RMN-¹³C del 3-metiléter-6-oxoestrona 3.

3-metiléter-6-oxoestrona

FIGURA 33

Tabla 10. Asignación de las señales principales del espectro de RMN-¹³C del 3-metiléter-6-oxoestrona 3.

Carbono	δC (ppm)	Carbono	δC (ppm)
1	126.564	10	138.9
2	121.680	11	31.199
3	158.305	12	25.169
3a	55.507	13	47.657
4	109.722	14	50.201
5	133.263	15	21.334
6	197.270	16	35.661
7	43.225	17	220
8	39.530	18	13.653
9	42.933		

En el espectro de RMN- ^{13}C del 3-metiléter-6-oxoestrona se observó el desplazamiento de la señal correspondiente al C6 desde 29.601 a 197.270 ppm debido al cambio de hibridación de dicho carbono, de sp^3 a sp^2 de cetona. Se observaron cambios en los desplazamientos de las señales correspondientes a los carbonos vecinos al C6.

En la región de 100-222 ppm se observaron 8 señales, que corresponden a los átomos de carbono del anillo aromático y de las cetonas, los cuales presentan hibridación sp^2 . En la región de 10 a 60 ppm se observaron 11 señales debidas a los átomos de carbono con hibridación sp^3 .

ESPECTROSCOPIA RMN- ^{13}C

ESPECTRO 14. DEPT del 3-metiléter-6-oxoestrona 3.

En este espectro, se observó fácilmente todos aquellos C enlazados a H, por lo tanto; las señales correspondientes a los carbonos 17, 6, 3, 5, 10, 13, no se observan puesto que estos, no se encuentran enlazados a algún átomo de H.

Los átomos de carbono 6 y 17 correspondieron a grupos carbonilo por lo que presentan una hibridación sp^2 , mientras que los C 3, 5 y 10 del anillo aromático presentan una hibridación sp^2 , y el C13 presenta una hibridación sp^3 .

Los carbonos 3a y 18 correspondieron a (- CH_3), por lo que presentan una hibridación sp^3 y sus señales aparecieron en el intervalo de 60 a 10 ppm. Los carbonos 7, 16, 11, 12, 15, corresponden a grupos (- CH_2 -), los cuales tienen una hibridación sp^3 , por lo que sus señales se presentaron dentro del intervalo de 45 a 20 ppm. Los carbonos 14, 9 y 8 correspondieron a grupos (-CH) con una hibridación sp^3 y sus señales se encontraron dentro del intervalo de 55 a 35 ppm. Por último, los carbonos 1, 4 y 2

correspondieron al grupo (-CH) con una hibridación sp^2 y sus señales aparecieron dentro del intervalo de 130 a 100 ppm.

ESPECTROSCOPIA RMN- ^{13}C e 1H

ESPECTRO 15. HETCOR del 3-metiléter-6-oxoestrona 3.

En el espectro HETCOR se observó la correlación que existe entre cada átomo de carbono y los átomos de hidrógeno que están unidos a ellos.

En la tabla 11, se resume la correlación que existe entre algunos de los átomos de carbono con los átomos de hidrógeno.

Tabla 11. Correlaciones principales entre los átomos C e H en el espectro HETCOR del 3-metiléter-6-oxoestrona 3.

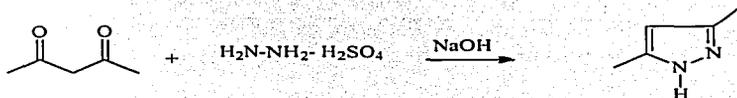
C	δ C (ppm)	H	δ (ppm)
4	109.722	H _D	7.579
1	126.564	H _A	7.351
2	121.680	H _B	7.127
3a	55.507	H _C	3.854
7	43.225	H _F	2.873, 2.377
18	13.653	H _N	0.926

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

ESPECTRO 16. EM de la 3-metiléter-6-oxoestrona 3.

En el espectro de masas del 3-metiléter-6-oxoestrona 3, se observó el ión molecular m/z 298, el cual es el pico base, con una abundancia relativa del 100%.

4.2.1. Obtención del 3,5-dimetilpirazol.



Reacción de obtención del 3,5-dimetilpirazol

FIGURA 34

La formación del anillo heterocíclico 3,5-dimetilpirazol, procedió a través de una reacción de adición nucleofílica de cada átomo de N del sulfato de la hidrazina a cada uno de los átomos de carbono de los grupos carbonilo de la 2,4-pentanodiona, con la posterior pérdida de agua con el fin de alcanzar la aromaticidad. La reacción procedió con facilidad y con un rendimiento muy alto (84.25%).

El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTROSCOPIA IR.

ESPECTRO 17: IR del 3,5-dimetilpirazol.

Tabla 12. Asignación de las bandas principales del espectro de IR del 3,5-dimetilpirazol.

GRUPO FUN-CIONAL	NUM. DE ONDA (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN	INTENSIDAD
Amina	3202.09	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace N-H	i.a.
	1153.80	Vibración debida al alargamiento del grupo R ₂ -N-H	i.b.
	1028.58	Vibración debida al alargamiento del enlace C-N	i.a.
Imina	1595.13	Vibración debida al alargamiento del enlace C=N en el anillo heterocíclico	i.m.
Alqueno	3108.36	Vibración debida al alargamiento del enlace C-H dentro del anillo heterocíclico	i.a.
	3038.69	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace =C-H	i.a.
	854.51	Vibraciones debidas a la flexión del enlace C-H fuera del plano, así como a los movimientos de torsión.	i.m.
	779.72		i.m.
Alcano	2943.07	Vibración debida al alargamiento asimétrico del grupo -CH ₃	i.a.
	2877.56	Vibración debida al alargamiento simétrico del grupo -CH ₃	i.a.
	1484.54	Vibración debida a los movimientos de flexión asimétricos de los grupos -CH ₃	i.m.
	1306.30	Vibración debida a los movimientos de alargamiento simétricos de los grupos -CH ₃	i.m.

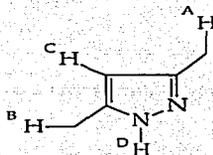
En el espectro de IR del 3,5-dimetilpirazol se observó la aparición de una banda en 1598.13 cm⁻¹ debida a la vibración del enlace -C=N, así como de una banda en 1028.58

debida a la vibración de alargamiento del enlace -C-N, lo cual nos confirmó la formación del DMP.

Por otro lado se detectó una banda en 3202.09 cm^{-1} producida por la vibración de alargamiento asimétrico del enlace N-H, así como una banda en 3108.36 cm^{-1} producida por la vibración debida al alargamiento del enlace C-H dentro del anillo heterocíclico.

ESPECTROSCOPÍA RMN- ^1H

ESPECTRO 18. RMN- ^1H del 3,5-dimetilpirazol.



3,5-dimetilpirazol

FIGURA 35

Sistema ABX

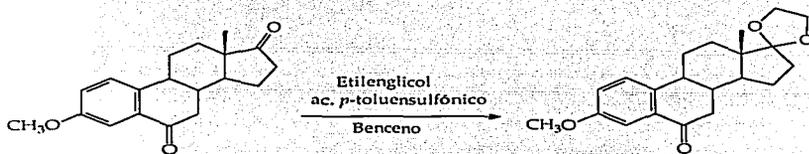
Tabla 13. Asignación de las señales principales del espectro de RMN- ^{13}C del 3,5-dimetilpirazol.

H	δH (ppm)	Integración	Tipo de señal
H _{A, B}	2.255	6 H	s
H _C	5.799	1 H	s
H _D	11.907	1 H	s

En el espectro de RMN-¹H se confirmó la presencia del 3,5-dimetilpirazol, debido a la presencia de 3 singuletes, los cuales como se muestra en la tabla anterior, correspondieron a cada uno de los hidrógenos presentes en la molécula. Además de verificar que la señal perteneciente al H unido al N del anillo heterocíclico desapareció al tratar a la molécula con agua deuterada.

4.3. REACCIÓN DE PROTECCIÓN DEL GRUPO CARBONILO EN POSICIÓN 17.

Obtención de la 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona 4.



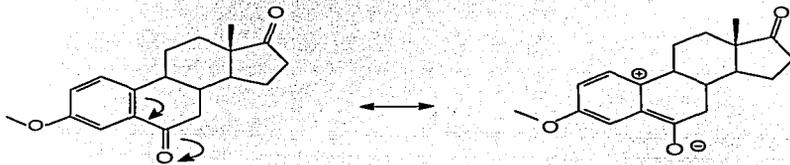
Reacción de protección del C17 en la 3-metiléter-6-oxoestrona

FIGURA 36

La protección del carbonilo en posición 17 de la estrona se trató de efectuar utilizando de 1 a 1.2 equivalentes de etilenglicol, para asegurar una protección selectiva; sin embargo, la reacción no procedió, por lo que se tuvo que aumentar el número de equivalentes de etilenglicol a una relación 1:83, observándose únicamente la formación del acetal del carbonilo en posición 17 de la estrona en 3.5 hrs. de reacción; como era de

esperarse, si el tiempo de calentamiento a reflujo era mayor, se presentaba la protección de ambos grupos carbonilo.

La protección selectiva del carbonilo en posición 17 de la estrona con respecto al carbonilo en posición 6 puede ser explicada, debido a que las cetonas bencílicas son generalmente menos reactivas que las cetonas saturadas debido a factores electrónicos, ya que existe posibilidad de resonancia de los electrones de la cetona y el anillo aromático.



Estructuras de resonancia en la 3-metiléter-6-oxoestrona

FIGURA 37

El producto obtenido se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTROSCOPIA IR.

ESPECTRO 19: IR de la 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona 4.

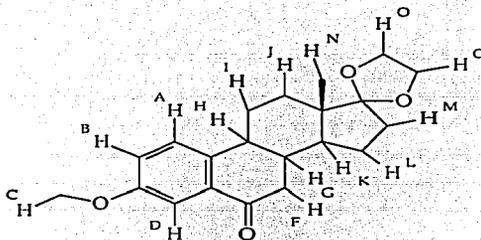
Tabla 14. Asignación de las bandas principales del espectro de IR del 17-etilénacetal 3-metiléter-6-oxoestrona 4.

GRUPO FUN-CIONAL	NÚM. DE ONDA (cm-1)	ASIGNACIÓN	INTEN-SIDAD
Éter	2940.15	Vibración debida al alargamiento asimétrico del grupo $-CH_3$	i.a.
	2876.88	Vibración debida al alargamiento simétrico del grupo $-OCH_3$ aromático	i.m.
	1286.28	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace $=C-O-C$	i.a.
	1036.74	Vibración debida al alargamiento simétrico del enlace $=C-O-C$	i.a.
Cetona	1680.95	Vibración debida al alargamiento del enlace $>C=O$. Valor correspondiente al de una cetona cíclica de 6 miembros.	i.a.
	1227.79	Vibración producida por la flexión del enlace $C-C-C$ y el alargamiento del enlace $-C(CO)-C$	i.m.
Anillo aromático	1606.09	Vibración debida al alargamiento del enlace $C=C$ en el núcleo de fenilo	i.m.
	1492.63		i.m.
	1159.85	Balaceo del anillo aromático.	i.m.
	883.59 822.18	Vibraciones debidas a la flexión del enlace $C-H$ fuera del plano, así como a los movimientos de torsión. Esto corresponde a un anillo aromático 1,2,4- trisustituido.	i.b. i.b.
Alqueno	Arriba de 3000	Pequeña señal ancha y pequeña, debido a la presencia de dobles ligaduras internas de un anillo aromático	i.b
	1462.53	Vibración debida a los movimientos de flexión (tijera) de los grupos $-CH_2-$	i.m.
Alcano	1418.02	Vibración debida a los movimientos de flexión asimétricos de los grupos $-CH_3$	i.b.
	1318.29	Vibración debida a los movimientos de flexión simétricos de los grupos $-CH_2-$	i.m.

En el espectro de IR de la 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona 4 se observó la desaparición de la banda a 1739.89 cm^{-1} producida por la vibración de alargamiento del enlace $>\text{C}=\text{O}$ de una cetona cíclica de 5 miembros en posición C17, lo cual fue indicativo de la protección de dicho carbonilo.

ESPECTROSCOPIA RMN- ^1H

ESPECTRO 20. RMN- ^1H de la 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona 4.



17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona

FIGURA 38

Sistema ABX

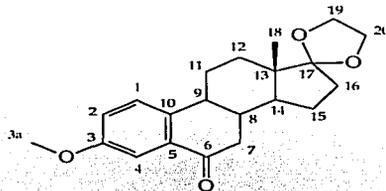
Tabla 15. Asignación de las señales principales del espectro de RMN- ^1H de la 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona 4.

H	δH (ppm)	Acoplamientos	Tipo de señal
H _D	7.559	$J_m = 3.0 \text{ Hz}$, $J_p = 0.0 \text{ Hz}$ (1H)	d
H _A	7.347	$J_o = 8.7 \text{ Hz}$, $J_p = 0.9 \text{ Hz}$ (1H)	dd
H _B	7.104	$J_m = 3.0 \text{ Hz}$, $J_o = 8.7 \text{ Hz}$ (1H)	dd
H _C	3.844	(3H)	s
H _O	3.926	(4H)	m
H _F	2.767	$J = 3.3, 16.8 \text{ Hz}$ (1H)	dd
H _I	2.508	$J = 4.5, 10.8 \text{ Hz}$ (2H)	td
H _P	2.250	$J = 13.2, 17.1 \text{ Hz}$ (1H)	dd
H _G	2.040	$J = 11.4, 2.4 \text{ Hz}$ (1H)	cd
H _L	1.328	$J = 11.1 \text{ Hz}$ (1H)	m
H _N	0.895	(3H)	S

En el espectro de RMN- ^1H de la 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona 4 se confirmó la protección del carbono α al anillo aromático, debido a que apareció un multiplete en 3.926 ppm, cuyo desplazamiento químico es consistente con su vecindad al átomo electronegativo de O y cuya integración corresponde a 4 hidrógenos. Además se observó que la señal para los hidrógenos L y M, se desplazó ligeramente hacia campo más alto: H_L de aproximadamente 2.1, 1.6 a 1.7, 1.3 y H_M de aproximadamente 2.5, 2.2 a 1.9, 1.75.

ESPECTROSCOPÍA RMN-¹³C

ESPECTRO 21. RMN-¹³C de la 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona 4.



17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona

FIGURA 39

Tabla 16. Asignación de las señales principales del espectro de RMN-¹³C de la 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona 4.

Carbono	δ_C (ppm)	Carbono	δ_C (ppm)
1	126.587	11	30.229
2	121.538	12	25.344
3	158.114	13	49.145
3a	55.493	14	42.670
4	109.498	15	22.066
5	133.335	16	40.333
6	198.027	17	118.989
7	45.844	18	14.141
8	34.040	19	64.571
9	43.823	20	65.263
10	139.689		

En el espectro de RMN-¹³C del 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona se observó la aparición de dos señales debidas a los carbonos provenientes del etilénglicol que conforma el cetal del C17. Por otro lado, la señal que correspondía al carbonilo en posición 17 de la estrona se desplazó de 220 a 118.989 debido a la formación del cetal cíclico, pasando de una hibridación sp² a sp³. Se observaron cambios en los desplazamientos de las señales correspondientes a los átomos de carbono vecinos al C17.

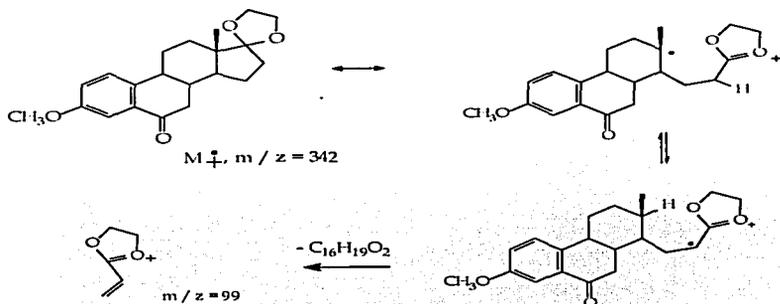
En la región de 100-222 ppm se observaron 8 señales, que corresponden a los átomos de carbono del anillo aromático y de las cetonas, los cuales presentan hibridación sp² a excepción del C17 que tiene una configuración sp³, pero debido a que esta enlazado a dos átomos de oxígeno aparece a campo más bajo. En la región de 10 a 60 ppm se distinguieron 13 señales debidas a los átomos de carbono con hibridación sp³.

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

ESPECTRO 22. EM del 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona 4.

En el espectro de masas del 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona 4, se observó el ión molecular m/z 342, y un fragmento correspondiente a m/z = 99, el cual corresponde al pico base, con una abundancia relativa del 100%.

Patrón de fragmentación propuesto (Esquema 2)



Patrón de fragmentación propuesto para 4

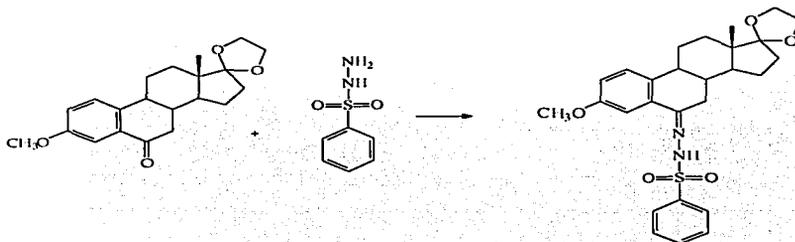
ESQUEMA 2

4.4. REACCIÓN DE SHAPIRO.

Obtención del 17-etilénacetal-3-metiléter de la Δ^6 -enoestrona 6.

La reacción de Shapiro, consiste en hacer reaccionar una hidrazona con una base fuerte como un reactivo de alquil litio, lo cual promueve la reacción de reducción con la eliminación de N_2 .

4.4.1. Formación de la bencénsulfonilhidrazona



Reacción de formación de la bencénsulfonilhidrazona

FIGURA 40

La formación de la hidrazona procedió a través de la condensación del carbonilo en posición 6 del 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrone con un átomo de N de la bencénsulfonilhidrazina.

El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTROSCOPIA IR.

ESPECTRO 23: IR de la 6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3-metiléter de la estrona 5.

Tabla 17. Asignación de las bandas principales del espectro de IR de la 6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3-metiléter de la estrona 5.

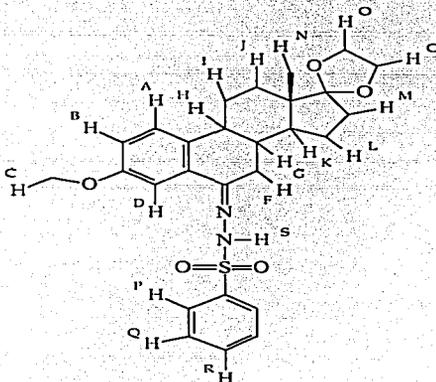
GRUPO FUN-CIONAL	NÚM. DE ONDA (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN	INTEN-SIDAD
Amina	3192.42	Vibración debida al grupo R-NH-R	i.a.
	1308.92	Vibraciones debida a la sulfonamida R-SO ₂ -NH	i.a.
	1165.86		
	1268.67	Vibración debida al grupo R-NH-R' (vibración de alargamiento del enlace C-N)	i.b.
Imina	1652.23	Vibración debida al alargamiento del enlace C=N	i.b.
Azufre	816.42	Vibración debida al alargamiento del enlace C-S.	i.m.
Anillo aromático	3067.84	Vibración debida al alargamiento simétrico del enlace =CH ₂	i.b.
	1148.95	Vibración debida al alargamiento del enlace C=C en el núcleo de fenilo	i.m.
	918.87	Balaceo del anillo aromático.	i.m.
	756.97	Vibraciones debidas a la flexión del enlace C-H fuera del plano, así como a los movimientos de torsión.	i.m.
	731.51		i.m.
688.17			
Cetal	1085.97	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace -C-O-C	i.m.
Alqueno	3062.98	Vibración debida a la presencia de dobles ligaduras internas de un anillo aromático	i.m.
Alcano	Pequeñas bandas ≈ 2900 cm ⁻¹	Vibración debida a los movimientos de flexión (tijera) de los grupos -CH ₂ -	i.b.
	1401.00	Vibración debida a los movimientos de flexión (tijera) de los grupos -CH ₂ -	i.m.

En el espectro de IR correspondiente a la bencénsulfonilhidrazona, se observó la desaparición de la banda característica de una amina primaria que aparece aproximadamente a 3380 cm^{-1} , así como la aparición de una banda en 1652.23 cm^{-1} debida a la vibración de alargamiento del enlace $\text{C}=\text{N}$; lo cual confirmó la formación de dicho compuesto.

Por otro lado, se observaron las bandas propias del esqueleto esteroidal, como lo son las bandas correspondientes al cetal y a los grupos metileno.

ESPECTROSCOPÍA RMN- ^1H

ESPECTRO 24. RMN- ^1H de la 6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3-metiléter de la estrona 5



6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3-metiléter de la estrona.

FIGURA 41

Sistema ABX

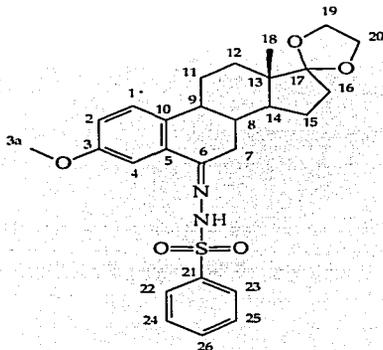
Tabla 18. Asignación de las señales principales del espectro de RMN-¹³C de la 6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3-metiléter de la estrona 5.

H	δ H (ppm)	Acoplamientos	Tipo de señal
H _P	8.061	J _o = 7.2 Hz, J _m = 1.8 Hz (2H)	dt
H _R	7.624	J _o = 7.2 Hz, J _m = 1.5 Hz (1H)	tt
H _Q	7.554	J _o = 7.8 Hz (2H)	d
H _D	7.517	J _m = 2.7 Hz, (1H)	d
H _A	7.201	J _o = 8.4 Hz (1H)	d
H _B	6.925	J _o = 8.4 Hz, J _m = 3.0 Hz (1H)	dd
H _S	5.204	(1H)	s
H _O	3.934	(4H)	m
H _C	3.822	(3H)	s
H _F	2.908	J = 3.9, 17.4 Hz (1H)	dd
H _N	0.861	(3H)	s

En el espectro de RMN-¹H de la bencénsulfonilhidrazona se observaron claramente las señales correspondientes a los H de los dos anillos bencénicos, el del esqueleto esteroidal, así como el proveniente de la bencénsulfonilhidrazona. Fué posible observar también el singulete debido al hidrógeno enlazado al nitrógeno (5.204 ppm) el cual después de realizar el intercambio con agua deuterada desapareció, lo que nos confirmó aun más que se trata de la bencénsulfonilhidrazona. Por otra parte, también se apreciaron las señales correspondientes a los 4 átomos de hidrógenos provenientes de los 2 metilenos que conforman el cetol, así como un doble de dobles correspondiente a 1H_F en 2.908, por lo que podemos decir que dicho protón se desplazó ligeramente a campo más alto.

ESPECTROSCOPÍA RMN-¹³C

ESPECTRO 25. RMN-¹³C de la 6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3-metiléter de la estrona 5.



6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3-metiléter de la estrona

FIGURA 42

Tabla 19. Asignación de las señales principales del espectro de RMN-¹³C de la 6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3-metiléter de la estrona 5.

Carbono	δC (ppm)	Carbono	δC (ppm)
1	126.575	14	50.195
2	121.696	15	21.341
3	158.301	16	35.675
3a	55.518	17	125.996
4	109.725	18	13.661
5	138.033	19	63.580
6	197.329	20	63.976
7	39.531	21	138.920
8	42.935	22	128.023
9	43.229	23	128.209
10	133.182	24	128.840
11	25.170	25	128.989
12	31.197	26	133.256
13	47.674		

En el espectro de RMN-¹³C de la bencénsulfonilhidrazona de la estrona se observó la aparición de seis señales debidas a los carbonos provenientes del anillo aromático de la hidrazina, por lo que dichas bandas se encontraron entre 140-120 ppm. Por otro lado, la señal debida al C6 y C7 sufrió un pequeño cambio, debido al intercambio del O de la cetona por el N de la hidrazona.

En la región de 110-200 ppm se observaron 14 señales, que correspondieron a los átomos de carbono de los anillos aromáticos y del enlace C=N, los cuales presentan hibridación sp² a excepción del C17 que tiene una configuración sp³, pero debido a que

esta enlazado a dos átomos de oxígeno apareció a campo más bajo. En la región de 10 a 62 ppm se observaron 13 señales debidas a los átomos de carbono con hibridación sp^3 .

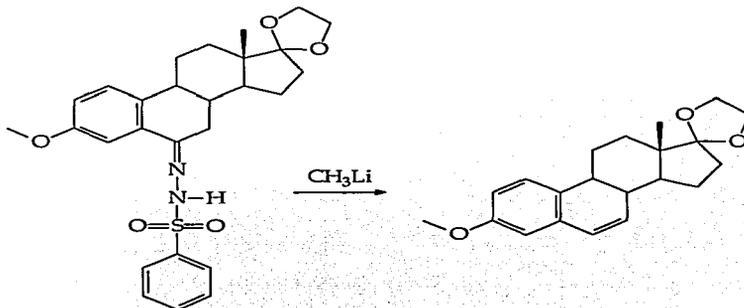
ESPECTROMETRÍA DE MASAS

ESPECTRO 26. EM de la 6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3-metiléter de la estrona 5 (Experimento FAB).

Una vez obtenida la bencénsulfonilhidrazona se envió a análisis por el método de FAB, debido a que la hidrazina se descomponía al someterla a un análisis de EMIE. Se utilizó como matriz alcohol 3-nitrobenílico ANB. Se observó el ión molecular m/z 496.

4.4.1.1. Reacción de Shapiro (Eliminación).

Formación del 17-etilénacetal -3-metiléter de la Δ^6 -enoestrona 6.



Reacción de obtención del 17-etilénacetal-3-metiléter de la Δ^6 -enoestrona

FIGURA 43

ESPECTROSCOPIA IR

ESPECTRO 27: IR del 17-etilénacetil-3-metiléter de la Δ^6 -enoestrona 6.Tabla 20. Asignación de las bandas principales del espectro de IR del 17-etilénacetil-3-metiléter del Δ^6 -enoestrona 6.

GRUPO FUN-CIONAL	NÚM. DE ONDA (cm-1)	ASIGNACIÓN	INTEN-SIDAD
Éter	2932.97	Vibración debida al alargamiento asimétrico del grupo -CH ₃	i.a.
	2869.30	Vibración debida al alargamiento simétrico del grupo -OCH ₃ aromático	i.m.
	1244.98	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace =C-O-C	i.a.
	1036.90	Vibración debida al alargamiento simétrico del enlace =C-O-C	i.a.
Anillo aromático	≈ 3000	Pequeña banda, debida a la vibración de alargamiento asimétrico del enlace C-H, de la doble ligadura interna del anillo aromático	i.b.
	1604.84	Vibración debida al alargamiento del enlace C=C en el núcleo de fenilo	i.m.
	1492.51		i.a.
	1075.84	Balaceo del anillo aromático.	i.m.
	873.84 819.46	Vibraciones debidas a la flexión del enlace C-H fuera del plano, así como a los movimientos de torsión. Esto corresponde a un anillo aromático 1,2,4- trisustituido.	i.b. i.b.
Alqueno	≈ 3000	Esta banda sugiere la presencia de un alqueno	i.b.
Alcano	2932.97	Vibración debida al alargamiento asimétrico del grupo -CH ₃	i.a.
	1448.63	Vibración debida a los movimientos de flexión (tijera) de los grupos -CH ₂ -	i.m.
	1377.33	Vibración debida a los movimientos de flexión asimétricos de los grupos -CH ₃	i.m.
	1284.80	Vibración debida a los movimientos de flexión simétricos de los grupos -CH ₂ -	i.m.

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

ESPECTRO 28. EM del 17-etilénacetal-3-metiléter de la Δ^6 -enoestrona 6.

En el espectro de masas del 17-etilénacetal-3-metiléter de la Δ^6 -enoestrona, se observó el ión molecular m/z 326, el cual fue el pico base, con una abundancia relativa del 100%.

4.4.2. Obtención de la bencénsulfonilhidrazida

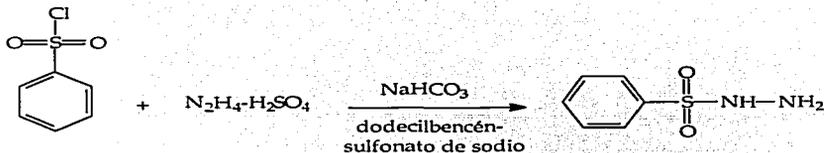
Método 1



Reacción de obtención de la bencénsulfonilhidrazida

FIGURA 44

Método 2



Reacción de obtención de la bencénsulfonilhidrazida

FIGURA 45

La reacción para obtener la bencénsulfonilhidrazida procedió a través de una reacción de sustitución nucleofílica S_N2 , donde un átomo de N de la hidrazina (sulfato o del hidrato según sea el caso), ataca al átomo de S del cloruro de bencénsulfonilo, desplazando al átomo de cloro.

Los rendimientos alcanzados fueron del 63.7% para el método 1 y del 43.22% para el método 2. El método 1 fue el más efectivo, ya que el uso del hidrato de hidrazina en vez del sulfato, evita el empleo de una base débil como el NaHCO_3 para desprotonar la hidrazina de la sal y permitir que esta pueda reaccionar.

Por otro lado, el uso del NaHCO_3 implicó una variación en el cambio del pH, por lo que se tuvo cuidado de alcanzar el pH adecuado al final de la mezcla de reacción con el fin de lograr separar el producto del medio de reacción.

El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTROSCOPÍA IR.

ESPECTRO 29: IR de la bencénsulfonilhidrazida.

Tabla 21. Asignación de las bandas principales del espectro de IR de la bencénsulfonilhidrazida.

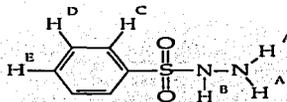
GRUPO FUN-CIONAL	NÚM. DE ONDA (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN	INTEN-SIDAD
Amina	3385.66	Vibración debida al alargamiento asimétrico del grupo -NH ₂	i.m.
	3246.10	Vibración debida al grupo R-NH-R	i.a.
	1477.70	Vibración debida al movimiento de flexión (tijera) del grupo NH ₂	i.b.
	1311.22 1166.97	Vibraciones debida a la sulfonamida R-SO ₂ -NH	i.a.
Azufre	823.18	Vibración debida al alargamiento del enlace C-S.	i.m.
Anillo aromático	3204.35	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace =CH ₂	i.m.
	3067.84	Vibración debida al alargamiento simétrico del enlace =CH ₂	i.b.
	1585.11	Vibración debida al alargamiento del enlace C=C en el núcleo de fenilo	i.b.
	1448.71		i.m.
	1183.88	Balaceo del anillo aromático.	i.m.
	753.64 731.51	Vibraciones debidas a la flexión del enlace C-H fuera del plano, así como a los movimientos de torsión. Esto corresponde a un anillo aromático monosustituido.	i.b. i.b.

En el espectro de IR de la bencénsulfonilhidrazida se observó la presencia de bandas de 3385.66 cm⁻¹, 3246.10 cm⁻¹ producidas por la presencia de un grupo amino. Así como la

presencia de dos bandas en 1311.22 y 1166.97 cm^{-1} debidas al grupo sulfonamida y una banda en 823.18 cm^{-1} debida a la vibración del enlace C-S.

ESPECTROSCOPIA RMN- ^1H

ESPECTRO 30. RMN- ^1H de la bencénsulfonilhidrazida.



bencénsulfonilhidrazida

FIGURA 46

Sistema ABX

Tabla 22. Asignación de las señales principales del espectro de RMN- ^1H de la bencénsulfonilhidrazida.

H	δH (ppm)	Acoplamientos	Tipo de señal
H _D	7.919	$J_o = 6.9 \text{ Hz}, J_m = 1.2 \text{ Hz}, (2\text{H})$	d
H _C	7.664	$J_o = 6.9 \text{ Hz}, J_m = 2.4 \text{ Hz}, (2\text{H})$	tt
H _E	7.576	$J_o = 7.2 \text{ Hz}, J_m = 1.2 \text{ Hz}, (1\text{H})$	t
H _B	5.725	(1H)	s
H _A	3.469	(2H)	s

En el espectro de RMN- ^1H de la bencénsulfonilhidrazida se observaron los singuletes debidos a los hidrógenos enlazados al nitrógeno, las integraciones de dichos H son las esperadas. Además de detectó, las señales correspondientes a los H del anillo bencénico.

Al realizarse el intercambio con agua deuterada se apreció la desaparición de las señales para los H unidos a N, lo que nos confirmó aun más que se trata de la bencénsulfonilhidrazida.

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

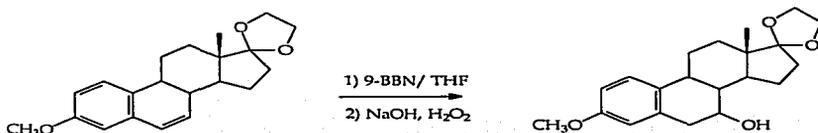
ESPECTRO 31. EM de la bencénsulfonilhidrazida (Experimento FAB).

Una vez obtenida la bencénsulfonilhidrazida se envió a espectrometría de masa por IE, sin embargo se observó que la muestra se descomponía, por lo que se recurrió a hacer un análisis por el método de FAB.

Se utilizó como matriz alcohol 3-nitrobenílico ANB. El ión molecular se observó a m/z 172.

4.5. REACCIÓN DE HIDROBORACIÓN OXIDATIVA DE BROWN.

Obtención de la 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7.

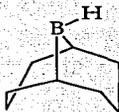


Reacción de obtención de hidroboração oxidativa

FIGURA 47

La reacción de hidroborcación oxidativa, nos permitió obtener el alcohol en posición 7 de la estrona, debido a que:

- Este tipo de reacción favorece la formación de alcoholes con una orientación antiMarkovnikov. En este caso el átomo de boro se adiciona al átomo de carbono 7, debido a que de esta manera se favorece la formación de un carbocatión bencílico con una estabilidad mayor que el carbocatión que se hubiese formado si la unión del átomo B hubiera ocurrido en el átomo de C6.
- Se utilizó 9-BBN (Fig. 48), ya que dicho compuesto presenta una alta estereoespecificidad debido al gran impedimento estérico que presenta.



Bis-(9-boraciclo[3.3.1]nonano)

9-BBN

FIGURA 48

ESPECTROSCOPIA IR.

ESPECTRO 32: IR del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7.

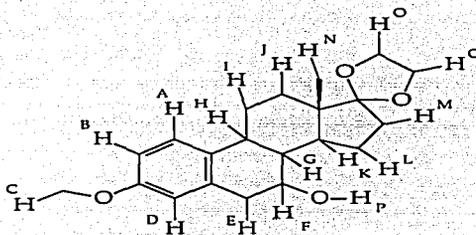
Tabla 23. Asignación de las bandas principales del espectro de IR del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7.

GRUPO FUN-CIONAL	NÚM. DE ONDA (cm-1)	ASIGNACIÓN	INTEN-SIDAD
Éter	2937.81	Vibración debida al alargamiento asimétrico del grupo -CH ₃	i.a.
	2871.83	Vibración debida al alargamiento simétrico del grupo -OCH ₃ aromático	i.a.
	1279.97	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace =C-O-C	i.m.
	1037.75	Vibración debida al alargamiento simétrico del enlace =C-O-C	i.a.
Alcohol	3419.84	Vibración debida al alargamiento del enlace -OH, con puentes de hidrógeno intramolecular.	i.m.
	1238.73	Flexión del enlace -OH en el plano.	i.m.
	734.16	Flexión del enlace -OH fuera del plano.	i.b.
Anillo aromático	1610.41	Vibraciones debida al alargamiento del enlace C=C en el núcleo de fenilo	i.m.
	1496.33		i.a.
	1158.78	Balaceo del anillo aromático.	i.m.
	903.76	Vibraciones debidas a la flexión del enlace C-H fuera del plano, así como a los movimientos de torsión. Esto corresponde a un anillo aromático 1,2,4-	i.b.
	882.16	trisustituido.	i.b.
Alcano	1456.77	Vibración debida a los movimientos de flexión (tijera) de los grupos -CH ₂ -	i.m.
	1379.58	Vibración debida a los movimientos de flexión asimétricos de los grupos -CH ₃	i.b.
	1307.95	Vibración debida a los movimientos de flexión simétricos de los grupos -CH ₂ -	i.m.

En el espectro de IR del 17-etilénacetel-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7 se observó la aparición de una banda en 3419.84 cm^{-1} debida a la vibración de alargamiento del enlace -OH , así como dos bandas en 1238.73 y 734.16 cm^{-1} debidas a los movimientos de flexión del enlace -OH sobre y fuera del plano; lo cual nos permitió demostrar la introducción del grupo hidroxilo en el esqueleto esteroideal.

ESPECTROSCOPÍA RMN- ^1H

ESPECTRO 33. RMN- ^1H del 17-etilénacetel-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7.



17-etilénacetel-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona

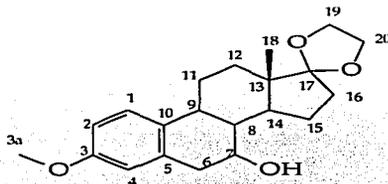
FIGURA 49

Sistema ABX

Tabla 24. Asignación de las señales principales del espectro de RMN-¹H del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7.

H	δ H (ppm)	Acoplamientos	Tipo de señal
H _A	7.189	J _o = 8.7 Hz, J _p = 0.0 Hz (1H)	d
H _D	7.140	J _m = 2.4 Hz, J _p = 0.0 Hz (1H)	d
H _B	6.783	J _o = 8.7 Hz, J _m = 2.4 Hz (1H)	dd
H _F	4.809	J = 10.5, 6.6 (1H)	c
H _O	~3.9	(4H)	m
H _C	3.806	(3H)	s
H _P	~2.62	1 H	s
H _E	2.289	J = 10.2 (1H)	d
H _H	2.028	(1H)	dd
H _{I8}	0.876	(3H)	s

En el espectro de RMN-¹H del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7 se confirmó que se efectuó la reacción de hidroboração oxidativa del carbono 7, obteniendo un alcohol, debido a la aparición de un singulete correspondiente al hidrógeno del grupo hidroxilo el cual, al efectuarse el intercambio con agua deuterada desapareció.

ESPECTROSCOPÍA RMN-¹³CESPECTRO 34. RMN-¹³C del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7.

17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona

FIGURA 50

Tabla 25. Asignación de las señales principales del espectro de RMN-¹³C del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7.

Carbono	δC (ppm)	Carbono	δC (ppm)
1	126	11	34
2	112	12	26
3	158	13	46
3a	56	14	38
4	114	15	22
5	141	16	37.5
6	44	17	119.5
7	70	18	14
8	49	19	64.5
9	30.5	20	65.5
10	132		

En el espectro de RMN- ^{13}C del 17-etilénacetal-7-hidroxi -3-metiléter de la estrona 7 se observó la señal que corresponde al C7 aproximadamente a 70 ppm, así como la señal del C6 a 44 ppm, dicho desplazamiento es consistente con la introducción de un grupo -OH en el C7.

En la región de 110-160 ppm se observaron 7 señales, que corresponden a los átomos de carbono del anillo aromático con hibridación sp^2 a excepción de una señal que corresponde al C17, el cual presenta una hibridación sp^3 , pero se presenta a campo más bajo debido a que se encuentra enlazado a dos átomos de oxígeno. En la región de 10 a 75 ppm se observaron 14 señales debidas a los átomos de carbono con hibridación sp^3 .

ESPECTROSCOPIA RMN- ^{13}C

ESPECTRO 35. DEPT del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7.

En este espectro, se puede observar fácilmente todos aquellos C enlazados a H, por lo tanto; las señales correspondientes a los carbonos 17, 3, 5, 10, 13 no se observan puesto que estos, no se encuentran enlazados a algún átomo de H.

Los átomos de carbono 3, 5 y 10 presentan una hibridación sp^2 , y el C13 presenta una hibridación sp^3 .

Los carbonos 3a y 18 correspondieron a (-CH₃), por lo que presentan una hibridación sp^3 y sus señales aparecieron en el intervalo de 60 a 10 ppm. Los carbonos 19, 20, 6, 16, 11, 12, 15 corresponden a grupos (-CH₂), los cuales presentan una hibridación sp^3 , por lo que sus señales se presentaron dentro del intervalo de 70 a 20 ppm. Los carbonos 7, 8, 14 y 9 corresponden a grupos (-CH) con una hibridación sp^3 y sus señales se encontraron dentro del intervalo de 70 a 30 ppm. Por último, los carbonos 1, 4 y 2 corresponden al grupo (-CH) con una hibridación sp^2 y sus señales aparecieron dentro del intervalo de 130 a 110 ppm.

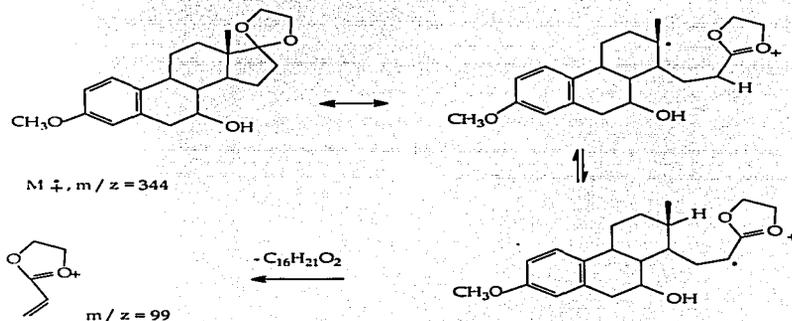
ESPECTROMETRÍA DE MASAS

ESPECTRO 36. EM del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7.

En el espectro de masas del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona 7, se observó el ión molecular m/z 344, y un fragmento correspondiente a m/z = 99, el cual fue el pico base, con una abundancia relativa del 100%.

Cabe señalar que se observaron dos isómeros, debido a la formación del alcohol en posición axial y ecuatorial.

Patrón de fragmentación propuesto (Esquema 3)



Patrón de fragmentación propuesto para 7

ESQUEMA 3

PARTE EXPERIMENTAL

Instrumentación

Para la caracterización de los compuestos obtenidos, se utilizaron las siguientes técnicas espectroscópicas y analíticas.

- Espectroscopia de Infrarrojo (IR).
 - Espectrometría de Masas por impacto electrónica (EMIE) y por bombardeo de átomos rápidos (FAB).
 - Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN- ^1H).
 - Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN- ^{13}C).
- En algunas ocasiones se utilizaron los experimentos de DEPT y HETCOR
- Técnicas tales como HPLC

Los espectros de IR en la región de 4000 a 700 cm^{-1} , fueron generados en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo FT IR 1605, empleándose pastillas de bromuro de potasio (KBr) y película.

Los espectros de RMN de ^{13}C y ^1H fueron obtenidos en un espectrofotómetro Unity Inova Varian de 309 a 300 MHz, empleando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano como estándar interno. Los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm).

Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro Jeol 5X102 A Geometría inversa Finnigan CGQ trampa iónica, mediante las técnicas de CG, EMIE y FAB.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher Johns a velocidades de calentamiento que oscilaron entre 40 y 60, no se hicieron correcciones.

Todas las reacciones fueron monitoreadas a través de cromatografía en capa fina, con placas de Sílica gel 60 Merck GF 254, empleando luz UV y I₂ como reveladores, así como mezclas hexano: acetato de etilo y hexano:acetona como eluyentes.

Las cromatografías en columna se realizaron empleando alumina neutra activada (Al₂O₃) Brockmann I, ~150 mesh ó 58 A, la cual fue desactivada al adicionar 30 mL de agua a 1 Kg de alumina.

Todos los disolventes utilizados fueron previamente destilados y secados⁵⁴⁻⁵⁵. El CH₂Cl₂ fue secado agregándole P₂O₅ anhidro y calentando a reflujo; el benceno, éter y THF fueron colocados a reflujo con sodio metálico y benzofenona.

5.1. OBTENCIÓN DEL 3-METILÉTER DE LA ESTRONA 2.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL de 3 bocas con juntas esmeriladas 14/23, provisto de un termómetro, agitador magnético, un refrigerante en posición de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se disolvió 1 g (3.73 mmol) de estrona en 30 mL de metanol y una solución de KOH [0.26 g (4.63 mmol) en 3.8 mL de agua], la mezcla se enfrió a 0 °C y con agitación vigorosa se adicionaron lentamente 0.4 mL (22.2 mmol) de sulfato de dimetilo, después se adicionaron otros 6.6 mL (69.6 mmol) de sulfato de dimetilo y 4.3 g (76.6 mmol) de KOH en 5.6 mL de agua. La mezcla alcalina se agitó 10 min., para adicionar nuevamente otra mezcla de 1.2 mL (12.6 mmol) de sulfato de dimetilo y 1.2 g (21.4 mmol) de KOH en 1.2 mL de agua. La mezcla se agitó hasta llegar a temperatura ambiente, entonces se calentó a reflujo durante 1 h. El metanol se eliminó por destilación al alto vacío y la mezcla fría se diluyó en 40 mL de agua.

Una vez obtenido el producto crudo, se aisló de la mezcla de reacción por extracción líquido-líquido con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con una solución de álcali de Claisen (KOH en metanol 40%), posteriormente con agua y finalmente se secó con Na_2SO_4 anhidro. Fue agregado carbón activado, agitando suavemente, entonces la solución se filtró a través de celita y el disolvente se evaporó al alto vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil una mezcla hexano: acetato de etilo (95:5). Se obtuvieron 0.8200 g de un sólido blanco de p.f. 140-142 °C. El rendimiento de la reacción fue de 77.41%.

El producto se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO 5.

IR. (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 3032.17, 2946.28, 2913.55, 2880.42, 2847.83, 2812.98, 1736.66, 1607.87, 1503.11, 1451.59, 1401.26, 1315.23, 1244.31, 1163.95, 1083.54, 1036.79, 863.96, 844.96.

ESPECTRO 6.

RMN- ^1H . (CDCl_3) δ ppm. 7.202 (d, $J = 8.1, 0.0$ Hz 1H); 6.718 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz 1H); 6.645 (d, $J = 0.0, 2.7$ Hz 1H); 3.774 (s, 3H); 2.890 ($J = 4.5, 3.9$ Hz 2H); 2.499 (dd, $J = 8.7, 18.9$ Hz, 1H); 2.392 (m, 1H); 2.249 (m, 1H); 2.139 (dd, 1H); 0.904 (s, 3H)

ESPECTRO 7.

RMN- ^{13}C . (CDCl_3) δ ppm. 221.040, 157.532, 137.716, 131.983, 126.305, 113.829, 111.523, 55.177, 50.358, 47.996, 43.934, 38.331, 35.847, 31.533, 29.637, 26.518, 25.883, 21.550, 13.818.

ESPECTRO 8.

DEPT. (CDCl_3) δ ppm.
(C=O) 220.874; (C) 157.488, 137.659, 131.921, 47.931; (CH) 126.258, 113.778, 111.471, 50.298, 43.883, 38.280; (CH_2) 35.796, 31.496, 29.601, 26.472, 25.851, 21.509; (CH_3) 55.117, 13.777.

ESPECTRO 9.**HETCOR.****ESPECTRO 10.**

EM. M^+ 284 Fragmentos $m/z = 284, 283, 256, 241, 227, 213, 199, 186, 173, 160, 159, 147, 115, 97, 91, 77, 55, 41, 39.$

5.2. OBTENCIÓN DEL 3-METILÉTER-6-OXOESTRONA 3.

En un matraz de 100 mL provisto de agitador mecánico, bajo atmósfera de argón a -20°C , se colocó una suspensión de 3.6248 g (35.2 mmol) de CrO_3 , previamente secado y pulverizado, en 58 mL de CH_2Cl_2 y se adicionó 3.38 g (36.2 mmol) de 3,5-DMP manteniendo la disolución en agitación por 15 min. posteriormente se adicionó 1.0 g (3.52 mmol) del 3-metiléter de la estrona y la mezcla se mantuvo en agitación por 7.5 hrs. Al finalizar se adicionaron 10 mL de una disolución de NaOH 5 N, manteniendo la disolución en agitación a 0°C por 1 h. La mezcla de reacción se aisló de la disolución resultante por medio de una extracción líquido-líquido, con CH_2Cl_2 a través de un sistema de extracción continua. La fase orgánica se lavó con una disolución de HCl al 5% y posteriormente con agua hasta neutralidad y finalmente se secó con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó al alto vacío y el sólido obtenido fue purificado a través de cromatografía en columna flash, utilizando como fase estacionaria alumina neutra desactivada y como fase móvil un gradiente de hexano:acetona. Se obtuvo 0.4840 g de un sólido blanco con p.f. $131-133^{\circ}\text{C}$. El rendimiento de la reacción fue del 46.14%.

El producto obtenido se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO 11.

IR. (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 3043.94, 2914.12, 2851.13, 2951.85, 1739.89, 1670.63, 1603.57, 1493.39, 1460.61, 1417.82, 1325.10, 1279.82, 122.22, 1052.15, 1035.83, 873.84, 823.28.

ESPECTRO 12.

RMN- ^1H . (CDCl_3) δ ppm. 7.579 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H); 7.351 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 7.127 (dd, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 1H); 3.854 (s, 3H); 2.873 (dd, $J = 3.3, 16.8$ Hz, 1H); 2.570 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H); 2.493 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 2.333 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H); 2.196 (c, $J = 9.0$ Hz, 1H); 2.052 (c, 1H); 1.678 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H); 1.547 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H); 0.926 (s, 3H).

ESPECTRO 13.

RMN- ^{13}C . (CDCl_3) δ ppm. 220, 197.270, 158.305, 138.9, 133.263, 126.564, 121.680, 109.722, 55.507, 50.201, 47.657, 43.225, 42.933, 39.530, 31.199, 35.661, 25.169, 21.334, 13.653.

ESPECTRO 14.

DEPT. (CDCl_3) δ ppm. (C=O) 220, 197.270; (C) 158.305, 138.900, 133.263, 47.657; (CH) 126.564, 121.680, 109.722, 50.201, 43.006, 39.530; (CH_2) 43.225, 35.661, 31.199, 25.169, 21.334; (CH_3) 55.507, 13.653.

ESPECTRO 15.

HETCOR.

ESPECTRO 16.

EM. M^+ 298. Fragmentos $m/z = 298, 283, 265, 254, 241, 227, 213, 200, 187, 174, 161, 135, 134, 115, 103, 91, 77, 67, 55, 41, 39$.

5.2.1. OBTENCIÓN DEL 3,5-DIMETILPIRAZOL.

En un matraz de fondo redondo de 250 mL de 2 bocas con juntas esmeriladas 24/40 provisto de agitador magnético y un refrigerante en posición de reflujo, se disolvió 32 g (0.25 mol) de $N_2H_4 \cdot H_2SO_4$ en 196.7 mL (0.50 mol) de solución de NaOH 2.5 M bajo agitación por 10 min. Posteriormente se adicionó gota a gota 25.2 mL (0.25 mol) de 2,4-pentanodiona previamente destilada. Al finalizar la adición, la mezcla se mantuvo en agitación por 10 min. y posteriormente se calentó a reflujo por 2 hrs. Al término del calentamiento se adicionaron 100 mL de agua con el fin de solubilizar las sales inorgánicas. El precipitado obtenido se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con éter, la fase etérea se lavó con agua y una disolución de NaCl saturada y finalmente se secó con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó al alto vacío y el sólido obtenido se purificó por medio de una recristalización con hexano. Se obtuvieron 20.2200 g de un sólido blanco de p.f. 104-106 °C con un rendimiento de reacción de 84.25 %.

El producto obtenido se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO 17.

IR. (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 3202.09, 3108.36, 3038.69, 2943.07, 2877.56, 1595.13, 1484.54, 1306.30, 1153.80, 1028.58, 854.51, 779.72.

ESPECTRO 18.

RMN- 1H . ($CDCl_3$) δ ppm. 2.255 (s, 6H); 5.799 (s, 1H); 11.907 (s, 1H).

5.3. OBTENCIÓN DEL 17-ETILÉNACETAL-3-METILÉTER-6-OXOESTRONA 4.

En un matraz de fondo redondo de 250 mL de 2 bocas con juntas esmeriladas 24/40 provisto de agitador magnético, una trampa de Dean-Stark y un refrigerante en posición de reflujo, se disolvió 1.0 g (3.36 mmol) de 3-metiléter-6-oxoestrone en 143.8 mL de benceno anhidro (1.61 mol), posteriormente se adicionó 15.6 mL de etilenglicol (0.28 mol) y 0.2358 g (1.24 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. La disolución se calentó a reflujo por 3.5 hrs. con agitación vigorosa. La solución resultante se dejó enfriar y se vertió sobre una disolución fría de bicarbonato de sodio al 5%. La fase orgánica se separó y la fase acuosa fue lavada (3 x 10 mL) con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con agua hasta neutralidad. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente al alto vacío. Obteniéndose 1.1117 g de producto crudo, el cual se purificó a través de cromatografía en columna empleando alumina neutra desactivada como soporte y como fase móvil un gradiente de hexano:acetona. Se obtuvo 0.8646 g de un sólido blanco con p.f. 116-118 ° C. Rendimiento 75.34%

El producto obtenido se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO 19.

IR. (Pastilla de KBr) cm⁻¹. 2940.15, 2876.88, 1680.95, 1606.09, 1492.63, 1462.53, 1418.02, 1318.29, 1286.28, 1227.79, 1159.85, 1036.74, 883.59, 822.18.

ESPECTRO 20.

RMN-¹H. (CDCl₃) δ ppm. 7.559 (d, J = 3.0, 1H); 7.347 (dd, J = 0.9, 8.7, 1H); 7.104 (dd, J = 8.7, 3.0, 1H); 3.844 (s, 3H); 3.926 (m, 4H); 2.767 (dd, J = 3.3, 16.8, 1H); 2.508 (td, J = 4.5, 10.8, 2H); 2.250 (t, J = 13.2, 17.1 1H); 2.040 (c, J = 11.4, 2.4, 1H); 1.328 (m, J = 11.1, 1H); 0.895 (s, 3H).

ESPECTRO 21.

RMN-¹³C. (CDCl₃) δ ppm. 198.027, 158.114, 139.689, 133.335, 126.587, 121.538, 118.989, 109.498, 65.263, 64.571, 55.493, 49.145, 45.844, 43.823, 42.670, 40.333, 34.040, 30.229, 25.344, 22.066, 14.141.

ESPECTRO 22.

EM. M⁺ 342. Fragmentos m/z = 342, 314, 299, 280, 254, 241, 200, 187, 161, 128, 115, 99, 86, 55, 41.

5.4. OBTENCIÓN DEL 17-ETILÉNACETAL -3-METILÉTER DE LA Δ⁶-ENOESTRONA 6.**5.4.1. Obtención del 6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3-metiléter de la estrona**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL de 1 boca con junta esmerilada 24/40 provisto de agitador magnético, se disolvió 0.5 g (1.46 mmol) de 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrona en 30 mL de MeOH y se adicionó una solución de 0.30 g (1.75 mmol) de *p*-bencénsulfonilhidrazida en 5 mL de MeOH. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 24 hrs., luego de lo cual el sólido blanco formado se filtró, se

lavó con MeOH y finalmente con 5 mL de éter. Se obtuvo 0.5533 g de un sólido blanco de p.f. 245-247 °. Rendimiento 76.3%.

El producto obtenido se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO 23

IR. (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 3192.42, 3067.84, 3062.98, 1652.23, 1401.00, 1308.92, 1268.67, 1165.86, 1148.95, 1085.97, 918.87, 816.42, 756.97, 731.51, 688.17.

ESPECTRO 24

RMN- ^1H . (CDCl_3) δ ppm. 8.061 (dt, $J = 7.2, 1.8, 2\text{H}$); 7.624 (tt, $J = 7.2, 1.5, 1\text{H}$); 7.554 (d, $J = 7.8, 2\text{H}$); 7.517 (d, $J = 2.7, 1\text{H}$); 7.201 (d, $J = 8.4, 1\text{H}$); 6.925 (dd, $J = 8.4, 3.0, 1\text{H}$); 5.204 (s, 1H); 3.934 (m, 4H); 3.822 (s, 3H); 2.908 (dd, $J = 3.9, 17.4, 1\text{H}$); 0.861 (s, 3H).

ESPECTRO 25

RMN- ^{13}C . (CDCl_3) δ ppm. 197.329, 158.301, 138.920, 138.033, 133.256, 133.182, 128.989, 128.840, 128.209, 128.023, 126.575, 125.996, 121.696, 109.725, 63.976, 63.580, 55.518, 50.195, 47.674, 43.229, 42.935, 39.531, 35.675, 31.197, 25.170, 21.341, 13.661.

ESPECTRO 26

EM. M^+ 496. Fragmentos $m/z = 496$

5.4.1.1. Obtención del 17-etilénacetil-3-metiléter de la Δ^6 -enoestrona 6.

La bencénsulfonilhidrazona se colocó en un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de agitador magnético y atmósfera de N_2 a $-50\text{ }^\circ\text{C}$, y se le adicionó 8.5 mL de éter anhídrido. Posteriormente, se agregó lentamente una disolución de 2.05 mL (3.07

mmol) de CH_3Li 1.5 M en 0.5 mL de éter. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. El procedimiento de adición del CH_3Li se repitió luego de 24 y 48 hrs. de reacción. Al cabo de 72 hrs. de reacción, se adicionó agua cuidadosamente, se separaron las fases y la mezcla de reacción se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con éter (3×10 mL). Los combinados etéreos se juntaron y se lavaron con una solución de NaCl saturada, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó al alto vacío. El sólido obtenido se purificó a través de una placa de sílica de 20×100 cm, la cual se eluyó con una mezcla de hexano:acetona (70:30). Obteniéndose 0.1451 g de un sólido amarillo impuro.

El producto obtenido se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO 27

IR. (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 2932.97, 2869.30, 1604.84, 1492.51, 1448.63, 1377.33, 1284.80, 1244.98, 1075.84, 1036.90, 873.84, 819.46.

ESPECTRO 28

EM. M^+ 326. Fragmentos $m/z = 326, 298, 281, 264, 249, 225, 224, 211, 184, 171, 141, 128, 115, 99, 86, 73, 55, 41$.

5.4.2. OBTENCIÓN DE LA BENCÉNSULFONILHIDRAZIDA

5.4.2.1. Método 1.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL de 2 bocas con juntas esmeriladas 24/40 provisto de agitador magnético y un embudo de adición, se colocó 3 mL (23 mmol) de

cloruro de bencénsulfonilo y 7 mL de THF. La solución se enfrió a 10 °C y se le adicionó 2.5 mL (48.4 mmol) de hidrato de hidrazina 19.37 M gota a gota, a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuviera entre 10 y 15 °C. Al término de la adición, la disolución se agitó por 15 min. observándose la formación de 2 fases, las cuales se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró a través de celita y Na₂SO₄, lavando la capa de celita y Na₂SO₄ con THF anhidro. Los filtrados fueron diluidos con un volumen igual de éter, mientras se agitaban vigorosamente. La bencénsulfonilhidrazida se separó de la disolución como un polvo blanco, el cual se filtró y dejó secar a vacío. Se obtuvo 2.5231 g de un sólido blanco con p.f. 100-102 °C. Rendimiento 63.70 %

El producto obtenido se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

5.4.2.1.1. Titulación del hidrato de hidrazina

Se tomó una ampolleta de HCl y se aforó a 1 L con agua, obteniéndose una solución 0.1 M. (Conformándose la solución estándar).

De la disolución de hidrato de hidrazina se tomaron 10 mL y se le adicionó la cantidad suficiente de agua para llegar al aforo de 250 mL, de esta disolución se tomaron 10 mL y se llevó al aforo a 50 mL, se tomó 10 mL de la solución resultante y se colocaron en un matraz Erlenmeyer provisto de agitación. Posteriormente se fue adicionando la solución de HCl a través de una bureta y se monitoreó el cambio de pH con un potenciómetro, determinándose el punto de equilibrio, obteniéndose así la concentración del hidrato de hidrazina ⁵⁶.

5.4.2.2. Método 2.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL de 2 bocas con juntas esmeriladas 24/40 provisto de agitador magnético y un refrigerante en posición de reflujo, se colocó 1.3060 g (10.04 mmol) de sulfato de hidrazina y 10 mL de agua. Posteriormente 2.1001 g (0.025 mol) de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) se adicionaron gradualmente durante 10 min. junto con una solución de 1.56 mL (12 mmol) de cloruro de bencénsulfonilo en 4 mL de benceno y 6.6 mg. de dodecilmecilsulfonato de sodio. Se adicionaron secuencialmente tres porciones de NaHCO_3 : 0.260 g (3.1 mmol) a los 15 min., 0.168 g (2 mmol) a los 30 min. y 0.169 g (2 mmol) a los 55 min. La mezcla se dejó agitando por 12 hrs. a temperatura ambiente, finalmente se agregó 0.0875 g (1 mmol) de NaHCO_3 y 2 mL de éter y se agitó por 1 h. El producto se filtró al vacío en un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con éter, obteniéndose 0.7472 g de un sólido blanco con p.f. 100-102 °C. Rendimiento 43.22 %

El producto obtenido se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO 29

IR. (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 3385.66, 3246.10, 3204.35, 3067.84, 1585.11, 1477.70, 1448.71, 1311.22, 1183.88, 823.18, 753.64, 731.51.

ESPECTRO 30

RMN- ^1H . (CDCl_3) δ ppm. 7.919 (d, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 2H); 7.664 (tt, $J = 6.9, 2.4$ Hz, 2H); 7.576 (t, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H); 5.725 (s, 1H); 3.469 (s, 2H).

ESPECTRO 31

EM. M^+ 172. Fragmentos $m/z = 344, 172, 143, 65, 39, 32, 31, 23, 11$.

5.5. OBTENCIÓN DEL 17-ETILÉNACETAL-7-HIDROXI-3 - METILÉTER DE LA ESTRONA 7.

En un matraz de fondo redondo de 25 mL de 2 bocas con juntas esmeriladas 14/23 provisto de agitador magnético, un refrigerante en posición de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocó 0.6 mL de 9-BBN 0.5 M en THF (0.31 mmol) a T.A. y se adicionaron 0.1000 g (0.31 mmol) del 17-etilénacetal -3-metiléter de la Δ^6 -enoestrona (producto crudo) en 0.2 mL de THF. La reacción se dejó en agitación por 19 hrs., hasta que se observó la formación de un producto más polar que la materia prima. Inmediatamente se le adicionó 0.18 mL de EtOH, 0.06 mL de NaOH 6N (0.36 mmol) y 0.14 mL de H_2O_2 al 26.6 % (1.5 mmol). La reacción se calentó a 50 °C por 1.5 hrs. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le adicionó agua y Na_2CO_3 con el fin de saturar la fase acuosa y separar la fase orgánica, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó al alto vacío. Obteniéndose un sólido amarillo el cual se purificó a través de una placa de sílica gel de 20 x 20 cm, la cual se eluyó con una mezcla de hexano:acetona (70:30). Obteniéndose 0.1451 g de un sólido blanco de p.f. 119-121 °C. Rendimiento 60.04%.

El producto obtenido se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO 32.

IR. (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 3419.84, 2937.81, 2871.83, 1610.41, 1496.33, 1456.77, 1379.58, 1307.95, 1279.97, 1238.73, 1158.78, 1037.75, 903.76, 882.16, 734.16.

ESPECTRO 33.

RMN- 1H . ($CDCl_3$) δ ppm. 7.189 (d, J = 8.7, 1H); 7.140 (d, J = 2.4, 1H); 6.783 (dd, J = 8.7, 2.4, 1H); 4.809 (dd, J = 10.5, 6.6, 1H); -3.9 (m, 4H); 3.806 (s, 3H); -2.62 (s, 1H); 2.289 (d, J = 10.2, 1H); 2.028 (dd, 1H); 0.876 (s, 3H).

ESPECTRO 34.

RMN-¹³C. (CDCl₃) δ ppm. 158, 141, 132, 126, 119.5, 114, 112, 70, 65.5, 64.5, 56, 49, 46, 44, 38, 37.5, 34, 30.5, 26, 22, 14.

ESPECTRO 35.

DEPT. (CDCl₃) δ ppm. (C) 158, 141, 132, 119.5, 46; (CH) 126, 114, 112, 70, 49, 38, 30.5 ; (CH₂) 65.5, 64.5, 44 , 37.5, 34, 26, 22 ; (CH₃) 56, 14 .

ESPECTRO 36.

EM.

M⁺ 344. Fragmentos m/z =344, 326, 299, 282, 265, 264, 227, 225, 211, 171, 158, 141, 115, 99, 86, 55, 41.

M⁺ 344. Fragmentos m/z =344, 326, 299, 282, 264, 238, 225, 223, 187, 171, 141, 121, 99, 86, 77, 55, 41.

5.5.1. Valoración del peróxido de hidrógeno

De la disolución de H₂O₂ se tomaron 2 mL y se le adicionó la cantidad suficiente de agua para llegar al aforo de 100 mL, de esta disolución se tomaron 10 mL y se colocaron en un matraz Erlenmeyer provisto de agitación. Posteriormente se adicionó una disolución de 2 g de KI en 200 mL de H₂SO₄ 2N, la disolución se dejó en agitación por 15 min. y se comenzó a adicionar tiosulfato de sodio, cerca del punto de equivalencia se adicionó 3 mL de engrudo de almidón y se continuó adicionando tiosulfato de sodio hasta que se observó que el color desapareció. Se registró el volumen gastado y se determinó la concentración del ión hidróperóxido en el H₂O₂. Lo anterior se realizó por triplicado⁵⁶.

CONCLUSIONES

- La hipótesis planteada (pg. 24) se comprobó, ya que se logró sintetizar el 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona por medio de la ruta sintética propuesta.
- Se caracterizaron todos los intermediarios, así como el producto final a excepción del 17-etilénacetal-3-metiléter- Δ^6 -enoestrona.
- Se logró realizar la protección del grupo hidroxilo en posición 3 de la estrona con un rendimiento alto, eligiéndose el 3-metiléter de la estrona, debido a que dicho compuesto permitió obtener el producto con un rendimiento mayor al ser sometido a la reacción de oxidación bencílica.
- Se realizó la reacción de oxidación del carbono en posición bencílica de la estrona, utilizando como agente oxidante un complejo formado por el trióxido de cromo y el 3,5-dimetilpirazol.
- Se llevó a cabo la protección del grupo carbonilo en posición 17, de la estrona, con el fin de formar la bencénsulfonilhidrazona en posición 6 de la estrona y esta última se hizo reaccionar con metil litio, a fin de obtener el 17-etilénacetal-3-metiléter- Δ^6 enoestrona.
- A través de una reacción de hidroboración oxidativa de Brown, utilizando como reactivos el 9-borabiclo-[3.3.1]-nonano (9-BBN) en presencia de agua oxigenada (H_2O_2) en medio básico, se logró obtener el producto de interés (el 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wade L. G., *Química Orgánica*, 2ª edición, Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A., México, 1991, pg. 1228-1230.
2. Morrison R. T., Boyd R. N., *Química Orgánica*, 5ª edición, Addison-Wesley Iberoamericana, USA, 1990, pg. 646-648.
3. Witzmann, R., *Steroids keys of life*, Ed. Van Nostrand Reinhold Company, USA, 1977.
4. Voet D., Voet J. G., *Bioquímica*, Ediciones Omega, España, 1992, pg. 300, 1160, 1242, 1243.
5. Murray, R; Granner, D., *Bioquímica de Harper*, Ed. El Manual Moderno, México, 1988, pg. 136.
6. Aguayo Q. S., *El almanaque mexicano*, Ed. Grijalbo, México, 2000.
7. Rubin E., Farber J. L., *Patología*, Ed. Médica Panamericana, México, 1990 pg. 131-175.
8. Boyle F. T., Costello G. F., *Chem. Soc. Rev.*, 27, 1998, 251-261.
9. Terasawa T., Okada T., *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1978, 576-584.
10. Rasmusson G. H., Reynolds G. F., et. al., *J. Med. Chem.*, 29, 1986, 2298-2315.
11. Chesnut R. W., Durham N. N., Brown R. A., Mawdsley E.A., Berlin R. A., *Steroids*, 1976, 525-530.
12. Singh H., Paul D., Parashar N. N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1973, 1204-1211.
13. Engel C. R., Ibrahim I. H., et. al., *Heterocycles*, 28, No. 2, 1989, 905-907.

14. Narasimha R. P., *Steroids*, 23, No. 2, 1974, 173-182.
15. Guthrie R. W., Boris A., et. al., *J. Med. Chem.*, 16, No. 3, 1973, 257-261.
16. Joseph R., Dipalma, M., *Pharmacology in Medicine*, 4ª edición, Mc Graw-Hill, Book Company, New York, 1971, 1618.
17. Rosen P., Boris A., Oliva G., *J. Med. Chem.*, 23, 1980, 329-330.
18. Larock R.C., *Comprehensive Organic Transformations, A guide to functional group preparations*, VCH Publisher, Inc., USA.
19. Stoochnoft, B., Benoiton, N; *Tetrahedron Lett.*, 1, 1973, 21.
20. Johnstone R., Rose M., *Tetrahedron*, 35, 1979, 2169.
21. Benedict D., Branchi T., Cate L., *Syn. Commun.*, 1979, 428.
22. Mckillop A., Fraud J., Hug R., *Tetrahedron*, 30, 1974, 1379.
23. *Org. Syn. Coll.* Vol. I, 58, 1941, 58-59.
24. Kundu N., *Steroids*, 22, No. 3, 1973, 327-336.
25. Kierstead R. W., Faraone A., *J. Org. Chem.*, 32, 1967, 704-708.
26. Leeds N. S., Fukushima D. K., Gallgher T. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 1954, 2943-2948.
27. Fried J., Edwards J. A., *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Vol. I y II, Van Nostrand Reinhold Company, USA, 1972.
28. Dean P. D., Exley D. D., Johnson M. W., *Steroids*, 18, No. 5, 1971, 593 - 602.
29. Dauben G. W., Lorber M., Fullertone D. S., *J. Org. Chem.*, 34, No. 11, 1969, 3587-3591.
30. Amann A., Ourisson G., Luu R., *Synthesis*, 1987, 1002.

31. Salmond W. G., Barta M. A., Avenis J. L., *J. Org. Chem.*, 43, No. 10, 1978, 2057-2059.
32. Parish E. J., Chitrakorn S, Wei T., *Synth Commun.*, 16, No. 11, 1986, 1371-1375.
33. Parish E. J., Wei T. Y., *Synth Commun.*, 17, No. 10, 1987, 1227-1233.
34. Narasimhan V., Rathore R., Chandrasekaran S., *Synth Commun.*, 15, No. 9, 1985, 769-774.
35. Kimura M., Muto T., *Chem. Pharm. Bull.*, 27, No. 1, 1979, 109-112.
36. Kimura M., Muto T., *Chem. Pharm. Bull.*, 28, No. 6, 1980, 1836-1841.
37. Chindambaran N., Chandrasekaran S., *J. Org. Chem.*, 52, 1987, 5048-5051.
38. Salvador J. A. R., Clark J. H., *Chem. Comm.*, Z, No. 1., 2001, 33-34.
39. Muzart J., *Tetrahedron Letters*, 28, No. 19, 1987, 2131-2132.
40. Muzart J., *Tetrahedron Letters*, 28, No. 40, 1987, 4665-4668.
41. Rozenkranz G., Pataki C. D. J., *J. Org. Chem.*, 17, 1952, 290-291.
42. Herzog H. L., Jevnik M. A., Tully M. E., Hershberg E. B., *J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 1953, 4425-4427.
43. Dauben W. G., Boswell G. A., *J. Am. Chem. Soc.* 106, No. 22, 1984, 6690-6692 . z
44. March J., *Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and structure*, 4a ed., John Wiley & Sons, USA, 1992, pg.1011.
45. Trost B. M.; Balkovec J. M., Mao M. K. T., *J. Am. Chem. Soc.* 108, No. 15, 1986, 4970-4974.
46. Paquete L. A., Roberts R. A., Ditina G. J., *J. Am. Chem. Soc.* 106, No. 22, 1984, 6690-6692. Dauben W. G., *Organic Reactions*, Vol. 23, John Wiley & Sons Inc. , USA, 1976, 405-505.

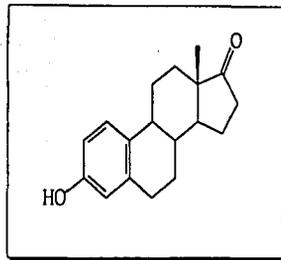
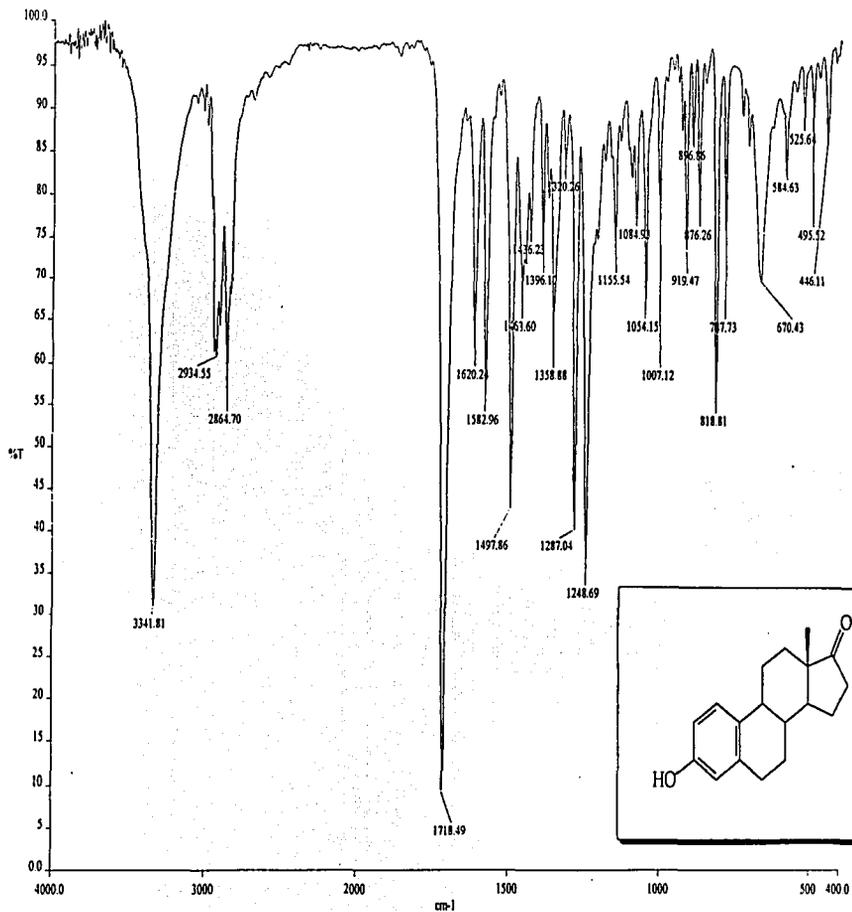
-
47. Shapiro R. H., Heath M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 89, No. 22, 1967, 5732-5737.
 48. Shapiro R. H., Duncan J. H., Tomer K., Dauben W.G., Lorber M. E., Vietmeyer N. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 90, No. 17, 1968, 4762-4763.
 49. Hecker, Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, No. 15, 1986, 4590-4593.
 50. Shapiro R. H., Kolonko, *J. Org. Chem.*, 43, No. 7, 1978, 1403-1409.
 51. Hecker, Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, 50, No. 14, 1985, 4590-2440-2442.
 52. Brown, Knights; Scouten, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, No. 25, 1974, 7766-7771.
 53. Vogel's, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4ª edición, Longman, Great Britain, 1979.
 54. Perrin D. D., Armarego W. L. F., *Purification of laboratory chemicals*, 2ª edición, Pergamon Press, Great Britain, 1980.
 55. Vogel A. I., *Química Analítica Cuantitativa. Teoría y práctica.*, Vol. 1, Kapelusz, Argentina, 1960.
 56. *Organic synthesis*, vol 40, pg. 93-95
 57. Friebolin H., *Basic One- and two dimensional NMR spectroscopy*, 3ª edición, Wiley - VCH, Germany, 1998.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ANB	Alcohol 3-nitrobenílico
ARN	Ácido ácido
Atm.	Atmósfera
9-BBN	Bis-(9-boraciclo[3.3.1]nonano)
CG	Cromatografía de gases
COSY	Correlated spectroscopy
δ	Desplazamiento químico
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DMP	3,5-dimetilpirazol
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
EtOH	Etanol
FAB	Espectrometría de masas por bombardeo de átomos rápidos
HETCOR	Heteronuclear correlation
H ₃ PO ₄	Ácido Fosfórico
HPLC	High performance liquid chromatography (Cromatografía de líquidos de alto rendimiento)
H ₂ SO ₄	Ácido Sulfúrico
Hz	Hertz
i.a.	Intensidad alta
i.b.	Intensidad baja
i.m.	Intensidad media
IR	Infrarrojo

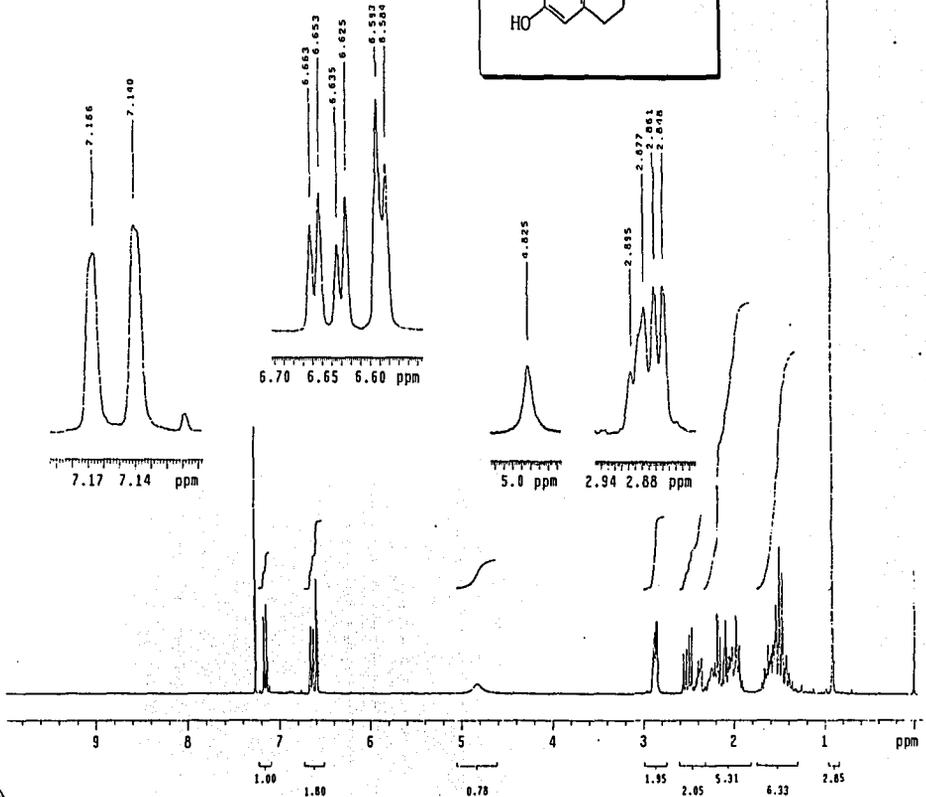
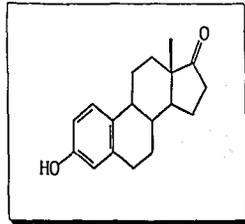
J	Constante de acoplamiento (Jo orto, Jm meta, Jp para, Jaa axial-axial, Jae axial-ecuatorial)
λ	Longitud de onda
M ⁺	Ion molecular
MeOH	Metanol
N ₂	Nitrógeno
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
PCC	Clorocromato de piridinio
PDC	Dicromato de piridinio
Ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de Carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de Hidrógeno
T.A.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano

ESPECTROS



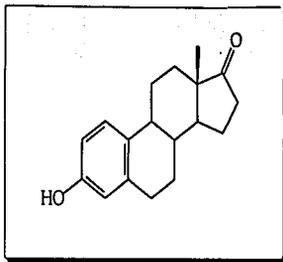
ESPECTRO 1: IR de la Estrona

14 Septiembre 2002
M. C. Fernando León / Instituto Ruano
Estimosa / CDC13
IM 299.7 MHz
ref. TMS 0 ppm
300-2
0ym

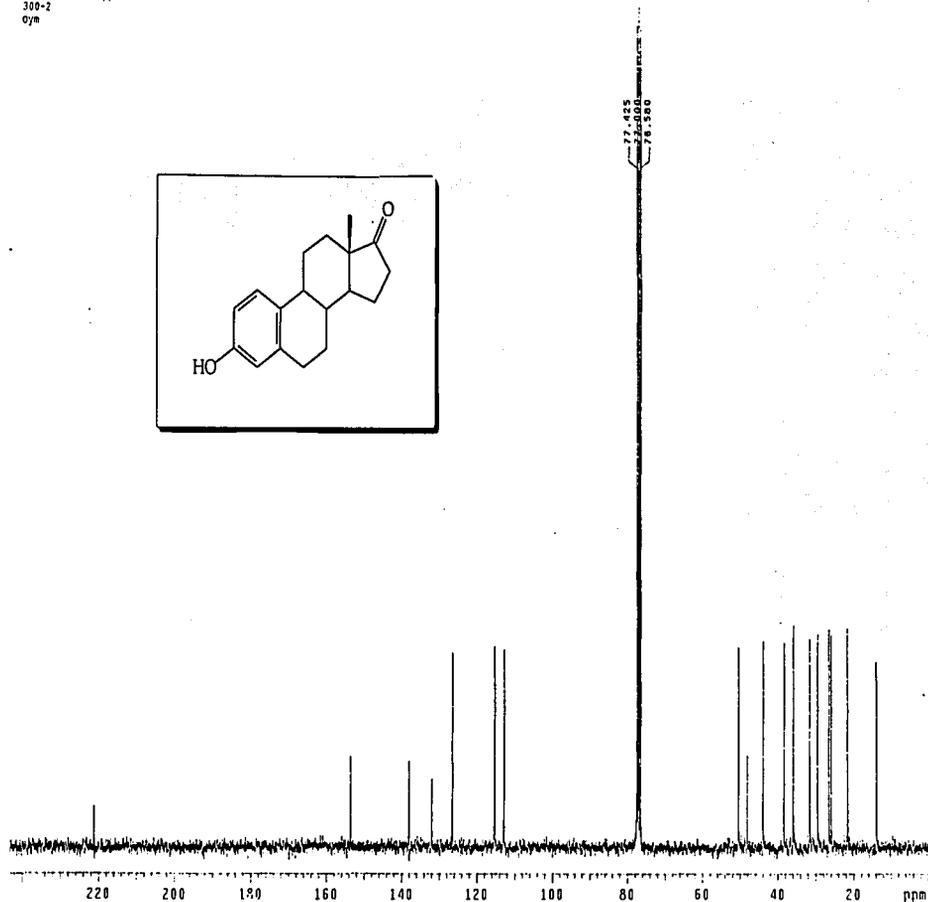


ESPECTRO 2: RMN-1H de la Estrona,

M. C. Fernando Leon / Luzelene Rincon
Estrona / CDCl₃
101.239.7 MHz
Ref. CDCl₃ 77 ppm
300-2
Oym



401-



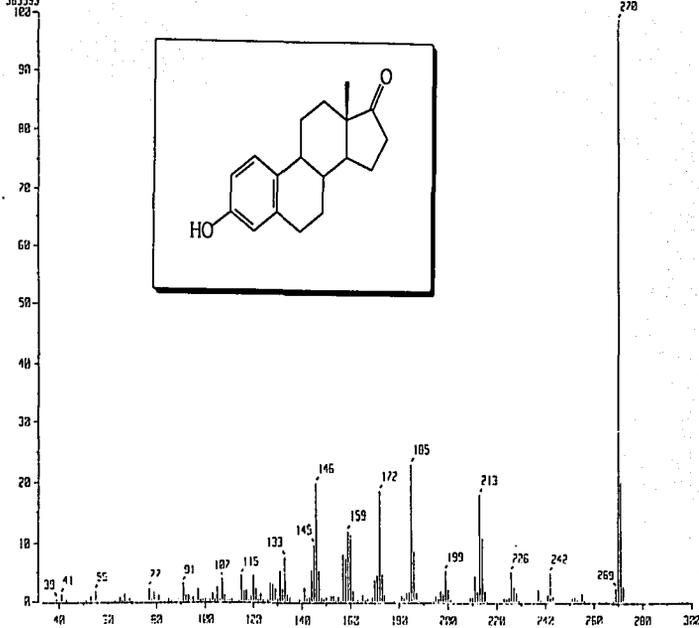
ESPECTRO 3: RMN-¹³C de la Estrona

[Mass Spectrum]
RT : 22.99 min
Ion Mode : [E+]

Scan : (831,833)
Int. : 34.87

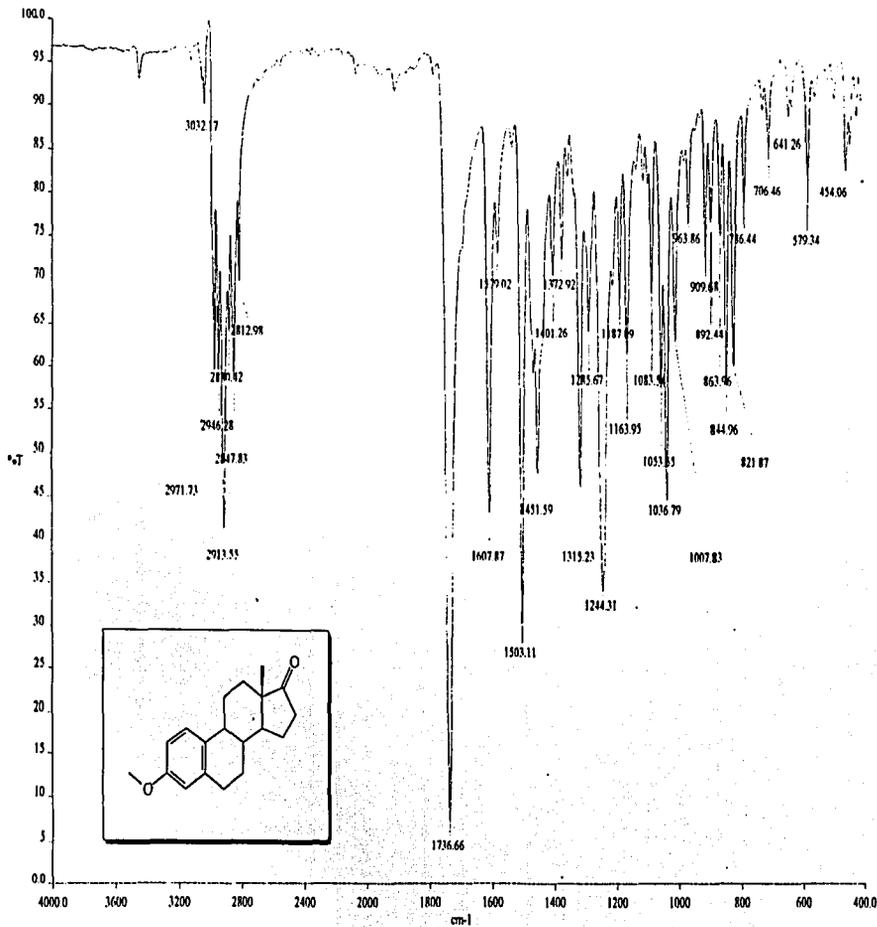
Temp : 6.4 deg.C

365593



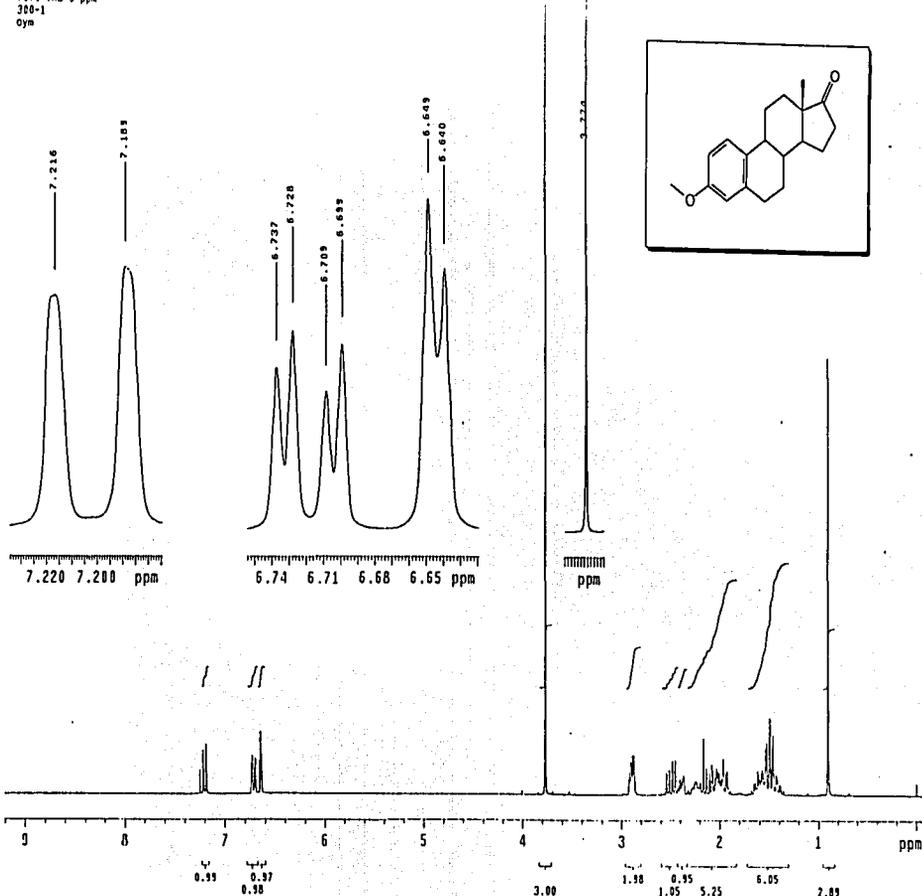
105

ESPECTRO 4: EM de la Estrona



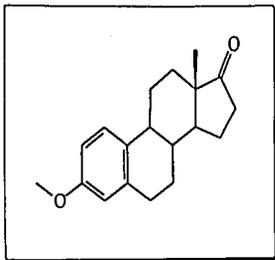
ESPECTRO 5: IR del 3-metilero de la estrona

10 diciembre 2002
M. C. Fernando Leon / Luzelene Pincon
3MeEs / CDC13
3H-299.7 MHz
ref. TMS 0 ppm
300-1
Oym



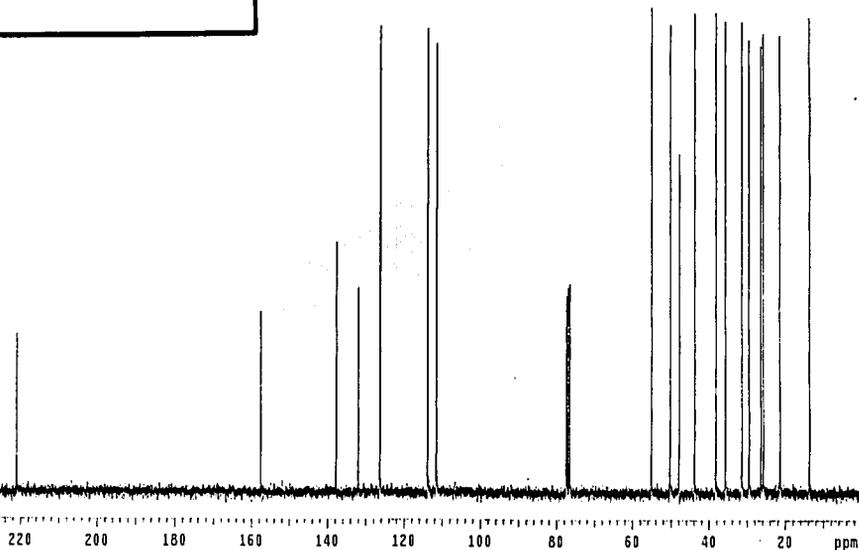
ESPECTRO 6: RMN-¹H del 3-metilèter de la estrona

10 diciembre 2002
M. C. Fernando León / Luzbelene Rincón
3MeIS / CDCl₃
12C 75.5 MHz
ref.: CDCl₃ 77 ppm
300-1
Oym



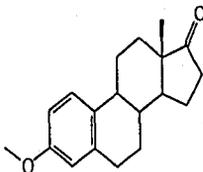
TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

80



ESPECTRO 7: RMN-¹³C del 3-metiléter de la estrona

10 diciembre 2002
M. C. Fernando León / Luzelene Pinzon
3MeS / CDC13
13C 75.5 MHz
ref. CDC13 77 ppm
300-1
Oym



CH3 carbons

CH2 carbons

CH carbons

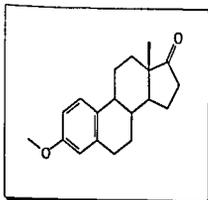
all protonated carbons

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

109
200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 ppm

ESPECTRO 8: DEPT del 3-metiléter de la tstrona

18 diciembre 2002
M. C. Fernando Irujo / Lurdesne Rincon
3MeS / CDC13
13C 75.5 MHz
ref. CDC13 77 ppm
300-1
oya



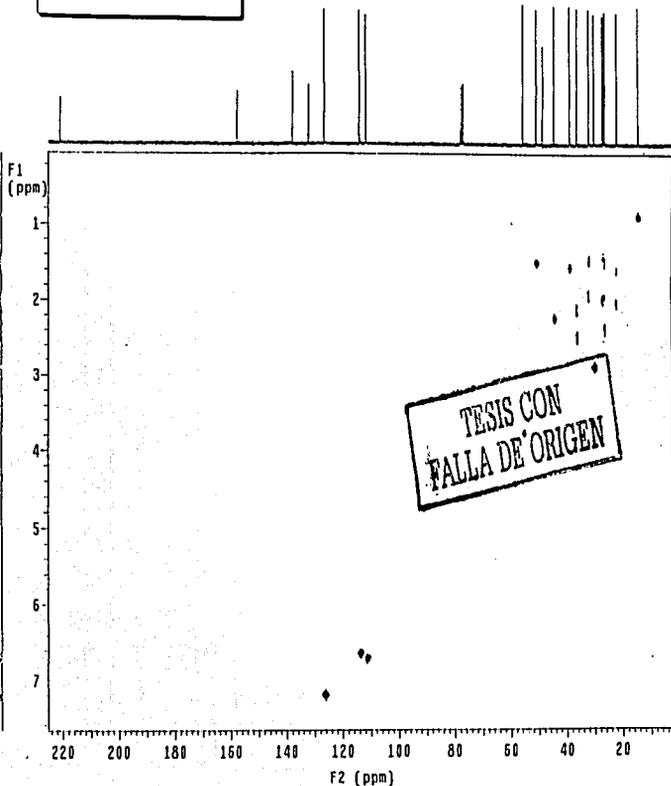
Solvent: CDC13
Ambient temperature
INDVA-300 "inv300-1"

PULSE SEQUENCE: hetcor
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.009 sec
Width 23101.4 Hz
20 Width 2702.3 Hz
64 repetitions
120 increments

OBSERVE C13, 75.4934501 MHz
DECOUPLE H1, 300.2332973 MHz
Power 42 dB

on during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING

Sine bell 0.044 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.042 sec
F1 size 2048 x 1024
Total time 2.5 hours



ESPECTRO 9: HETCOR del 3-metiléter de la estrona

[Mass Spectrum]

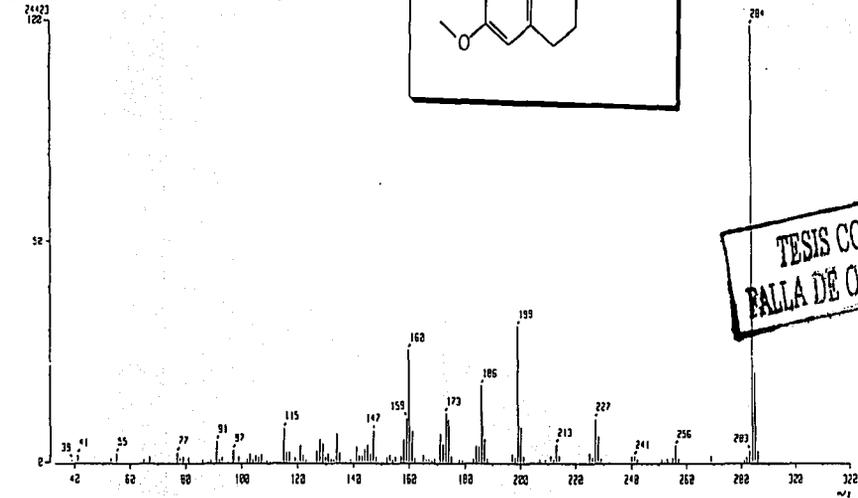
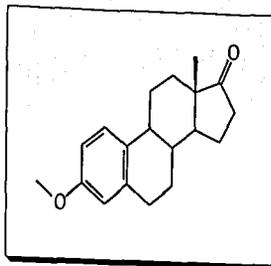
RT : 5.73 min

Ion Mode : EI*

Scan# : 211-204-216

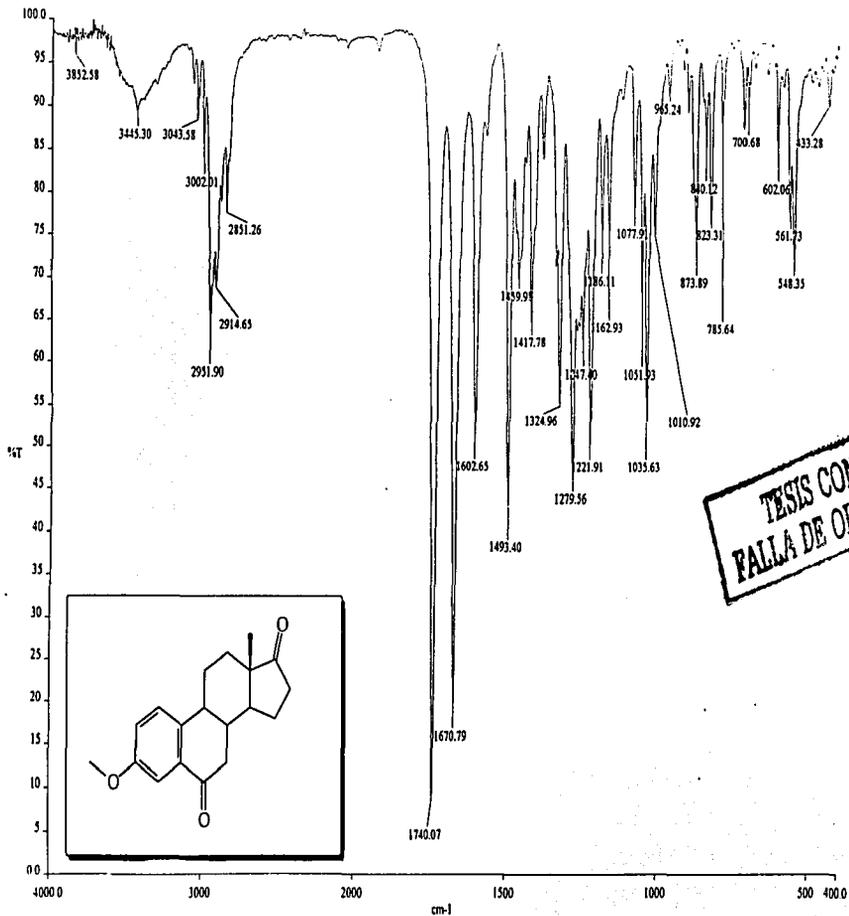
Int. : 2.33

Temp : 28.5 deg. C



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

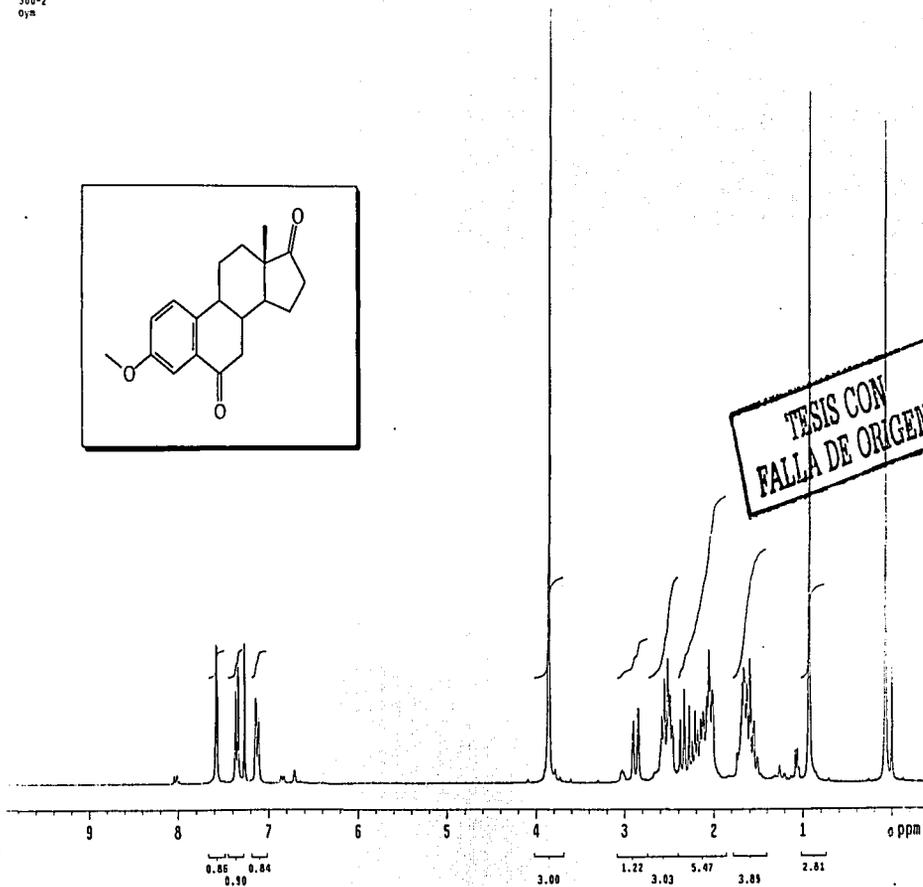
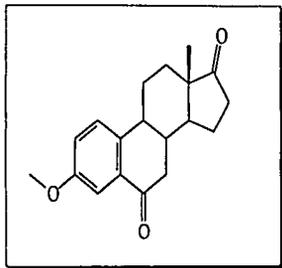
ESPECTRO 10: EM del 3-metiléter de la estrona



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESPECTRO 11: IR del 3-metiléter-6-oxoestrone

USA1
13 Mayo 2002
M. C. Fernando Leon / Luzetlene Rincon
6-Oxos / CDCl3
1H 239.7 MHz
Ref.: TMS 0 ppm
300-2
Oym

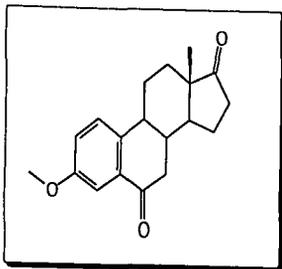


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESPECTRO 12: RMN-1H del 3-metiléter-6-oxoestrone

115

M. C. Fernando León / Luzbelene Pinón
6-Oxone / CDCl₃
130 100 MHz
ref. CDCl₃ 77 ppm
100
Oym



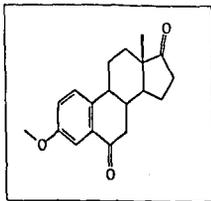
100

240 220 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 ppm

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESPECTRO 13: RMN-¹³C del 3-metiléter-6-oxoestrone

13 diciembre 2002
M. L. Fernández León / Instituto Riurop
8-oxo / CDCl₃
13C 75.5 MHz
Ref. CDCl₃ 77 ppm
300-1
Oym



CH₃ carbons

CH₂ carbons

CH carbons

all protonated carbons

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

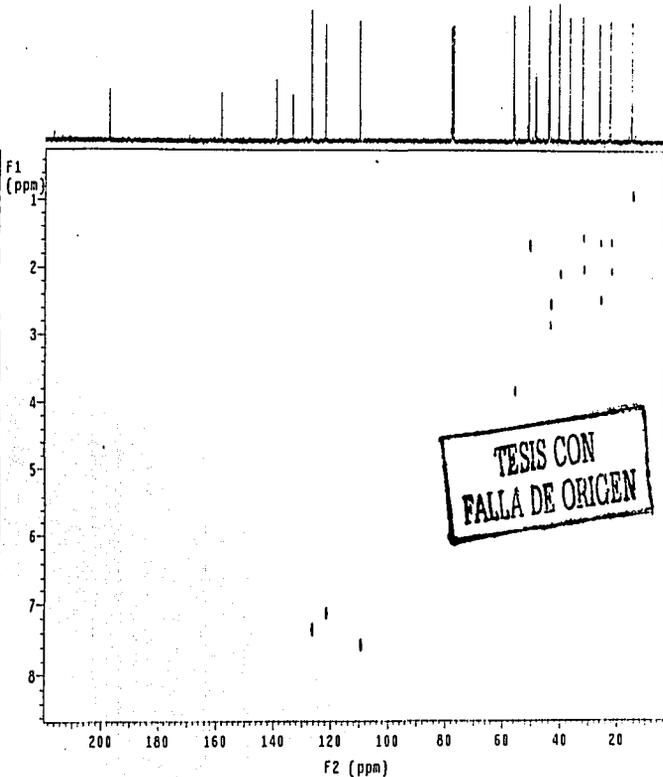
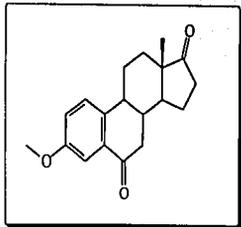
115

200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 ppm

ESPECTRO 14: DEPT del 3-metiléter-6-oxoestrone

M. C. FERNANDO LUNA / Luzelone RANCO
6-Dro / CDC13
13C 75.5 MHz
Ref. CDC13 77 ppm
300-1
Oym

Solvent: CDC13
Ambient temperature
INDU-300 "Inv300-1"
PULSE SEQUENCE: hetcor
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.059 sec
Width 23101.4 Hz
2D Width 3017.0 Hz
36 repetitions
120 increments
OBSERVE C13, 75.4934490 MHz
DECOUPLE H1, 300.2333772 MHz
Power 42 db
on during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Sine bell 0.044 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.021 sec
F1 size 2048 x 1024
Total time 05 minutes



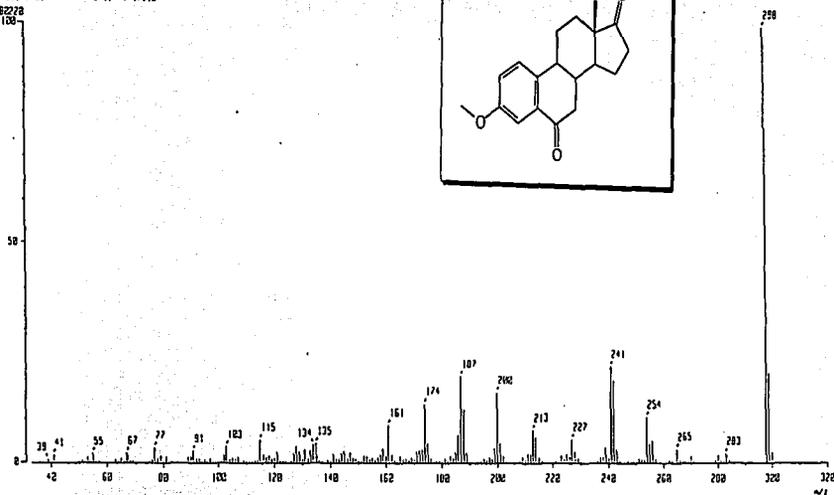
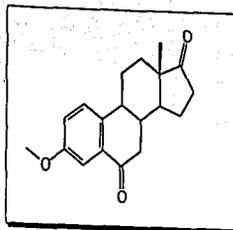
ESPECTRO 15: HETCOR del 3-metiléter-6-oxoestrone

[Mass Spectrum]

RT : 7.35 min
Ion Mode : EI+

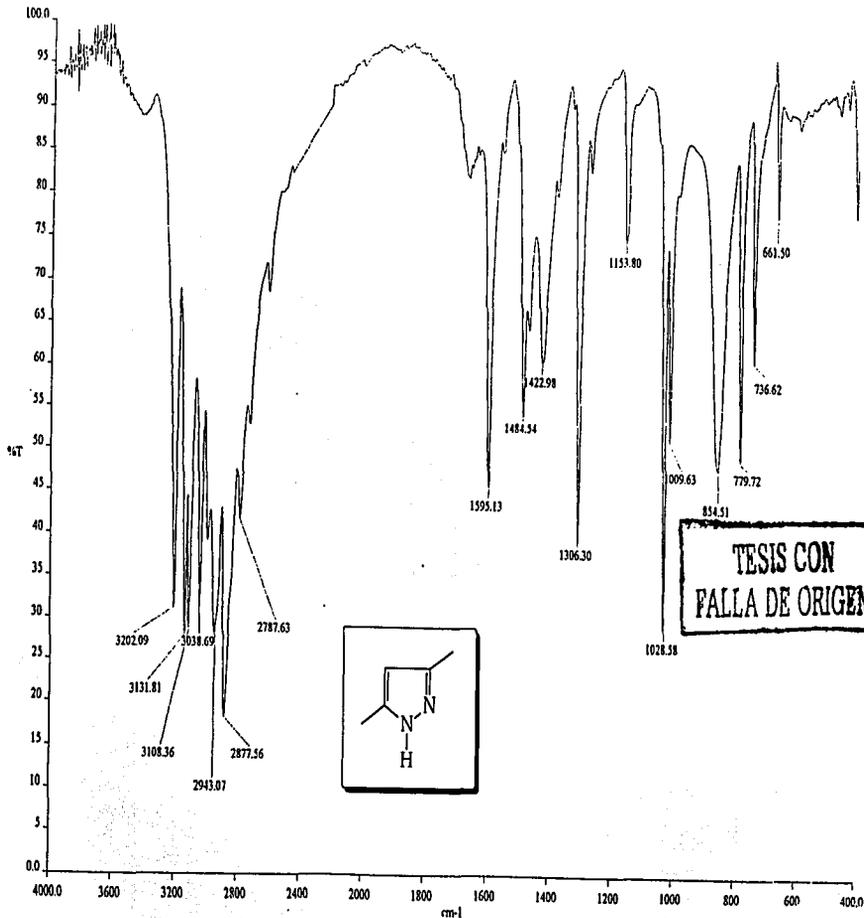
Scan : 258-259-258
Int. : 17.19

Temp : 28.2 deg.C



ESPECTRO 16: EM del 3-metiléter-6-oxoestrone

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



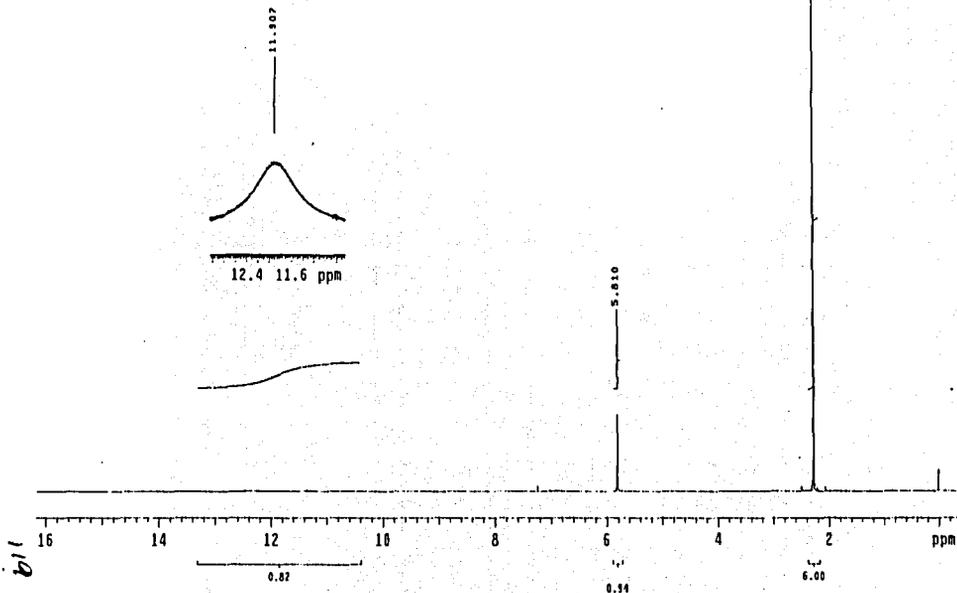
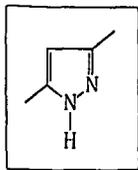
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESPECTRO 17: IR del 3,5-dimetilpirazol

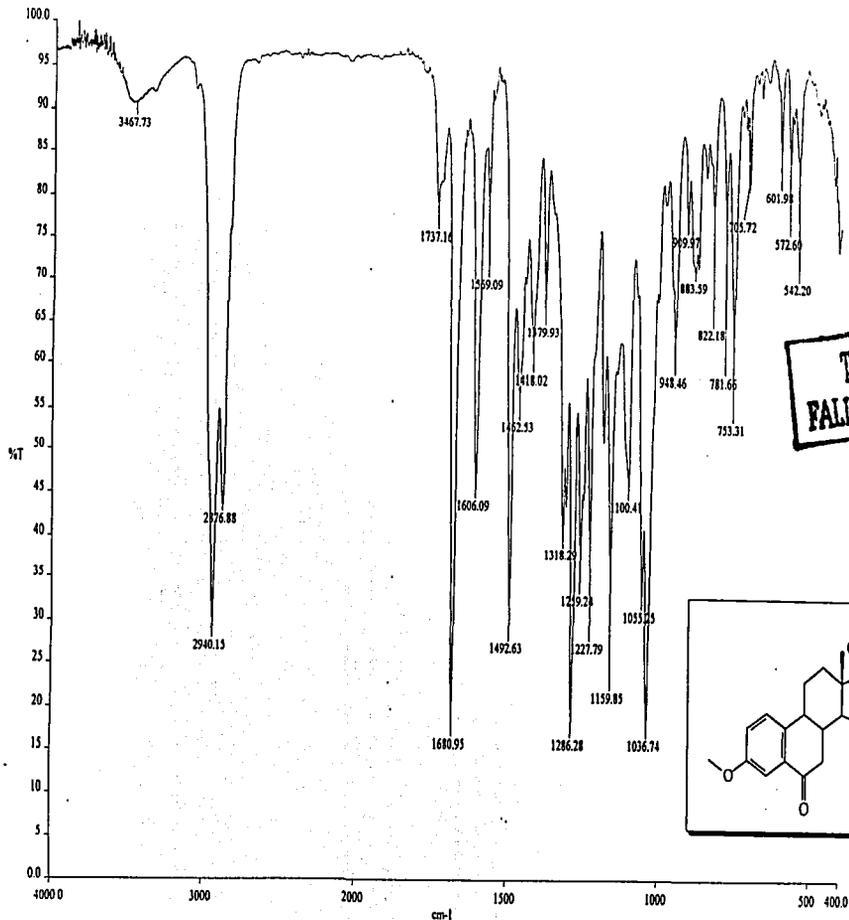
M. C. Perdomo Ledón / Luz Sotelo
Pirazol 2 / CDCl₃
IH 299.7 MHz
ref. TMS D ppm
300-2
oym

Solvent: CDCl₃
Ambient Temperature
INOVA-300 "Inv300-2"

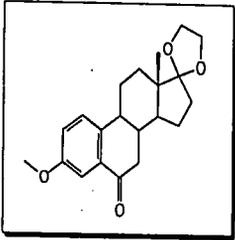
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 5.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.747 sec
Width 8839.8 Hz
40 repetitions
OBSERVE H1, 299.6567773 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 5 minutes



ESPECTRO 18: RMN-¹H del 3,5-dimetilpirazol



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

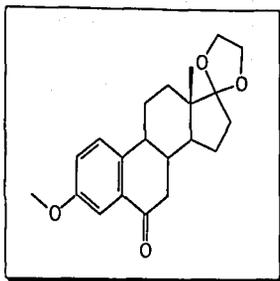


ESPECTRO 19: IR del 17-etilénicotinamida-3-metil-6-oxoestrone

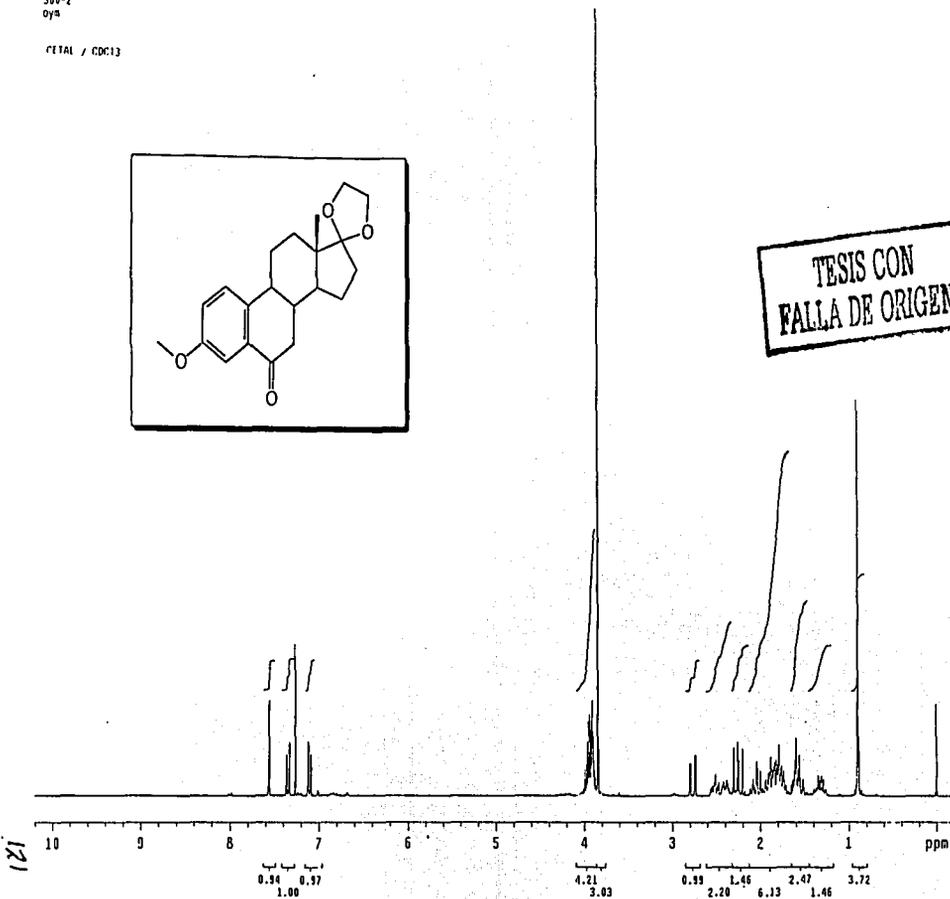
170

24 JUNIO 2002
R. C. Fernando Leon / Luzelene Rincon
M. 259.7 mg
Ref. TMS 0 ppm
300-2
oym

CPAL / CDC13

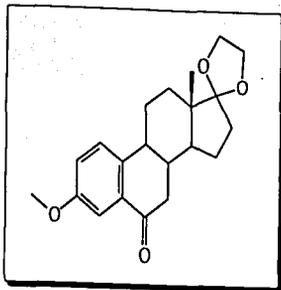


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ESPECTRO 20: RMN-¹H del 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrone

M. C. Fernando León / Luzelene Rincón
Cetel / CDCl₃
13C 100 MHz
ref. CDCl₃ 77 ppm
480
0ym



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

220 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 ppm

ESPECTRO 21: RMN-¹³C del 17-etilénacetat-3-metiléter-6-oxoestrona

[Mass Spectrum]

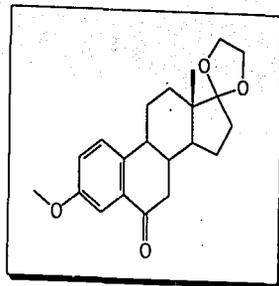
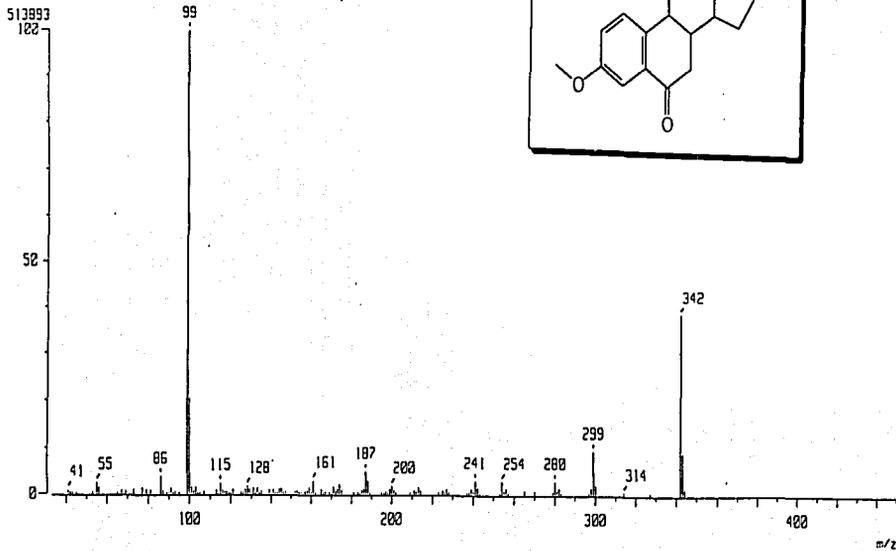
RT : 26.40 min

Scan# : (957,951)

Temp : 6.4 deg.C

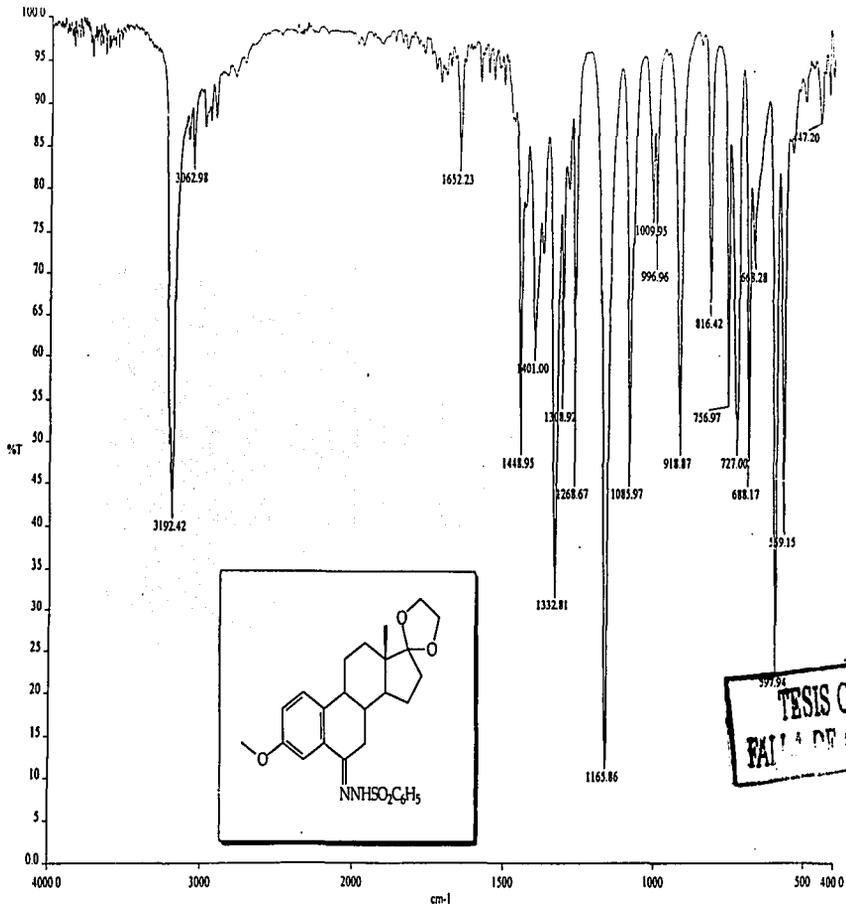
Ion Mode : EI+

Int. : 49,01



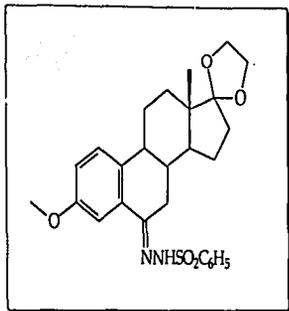
ESPECTRO 22: EM del 17-etilénacetal-3-metiléter-6-oxoestrone

125

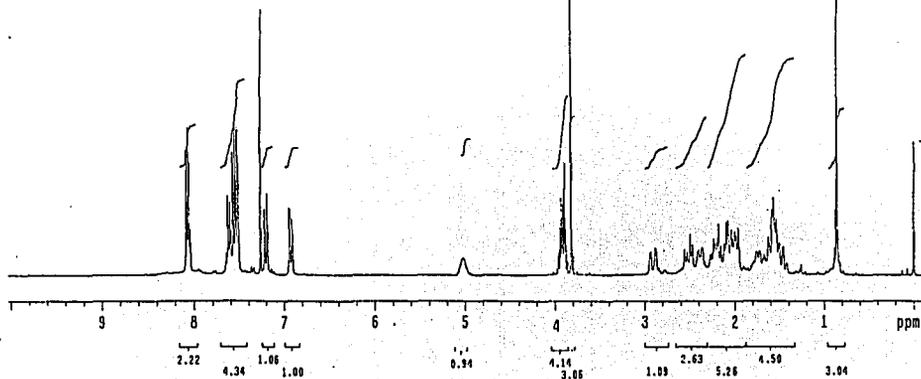


ESPECTRO 23: IR del 6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3-metiléter de la estrona

USAI
15 noviembre 2002
Sr. C. Fernando León / Luzbelene Pinzon
Monasp1 / C0C13
1H 299.7 MHz
ref. TMS 0 ppm
300-2
oym

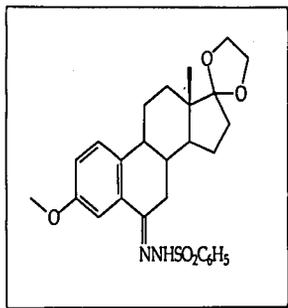


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

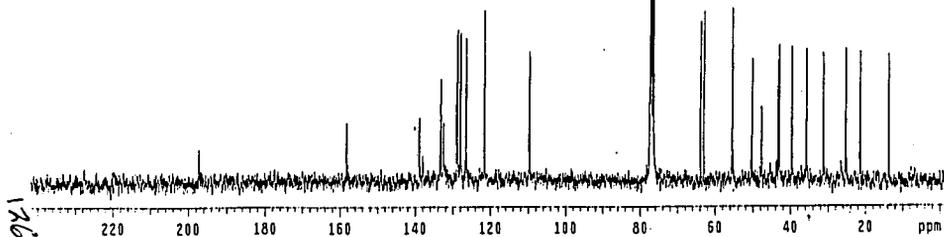


ESPECTRO 24: RMN-1H del 6-bencénsulfonilhidrazona-17-etilacetato-3-metiléter de la estrona

M. C. FERMINHO LEON / Luzbelene Rincon
Monsato1 / CDCl3
13C 75.5 MHz
Ref.: CDCl3 77 ppm
300-1
dyn

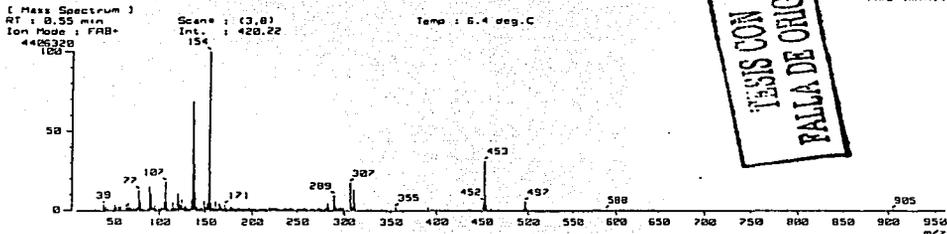
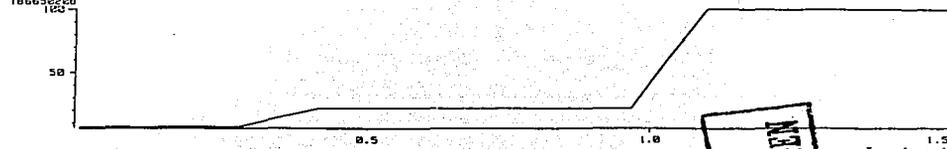


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

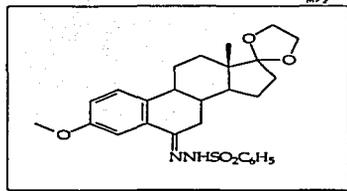
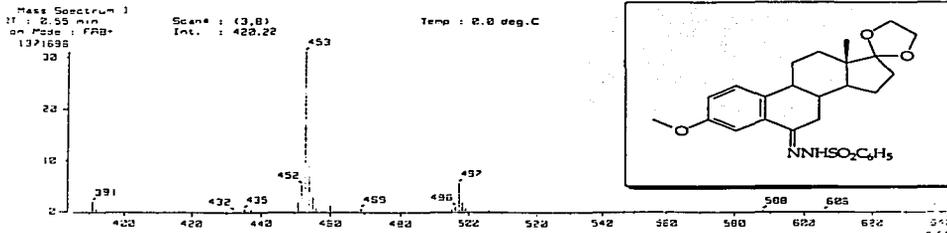
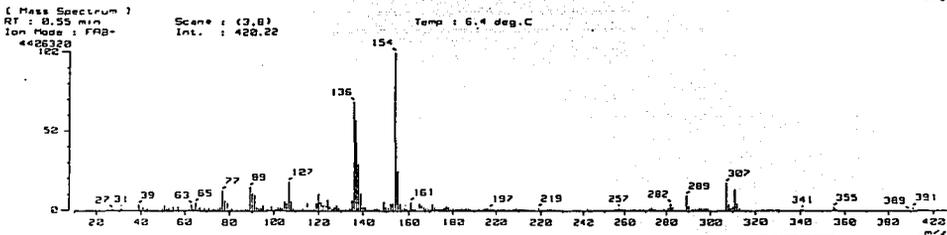


ESPECTRO 25: RMN-13C del 6-bencensulfonilhidrazona-17-etilénacetal-3-metiléter de la estrona

Date : 06-Sep-82 13:16
 Sample: MATRIZ(AM)
 Note : Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigacion (USAI), F.O. UNAM
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 Ion Species : Normal Ion (MF-Linear)
 TIC Range : m/z 10 to 2020 Output RT Range : 0.00 to 1.51 min
 186650220

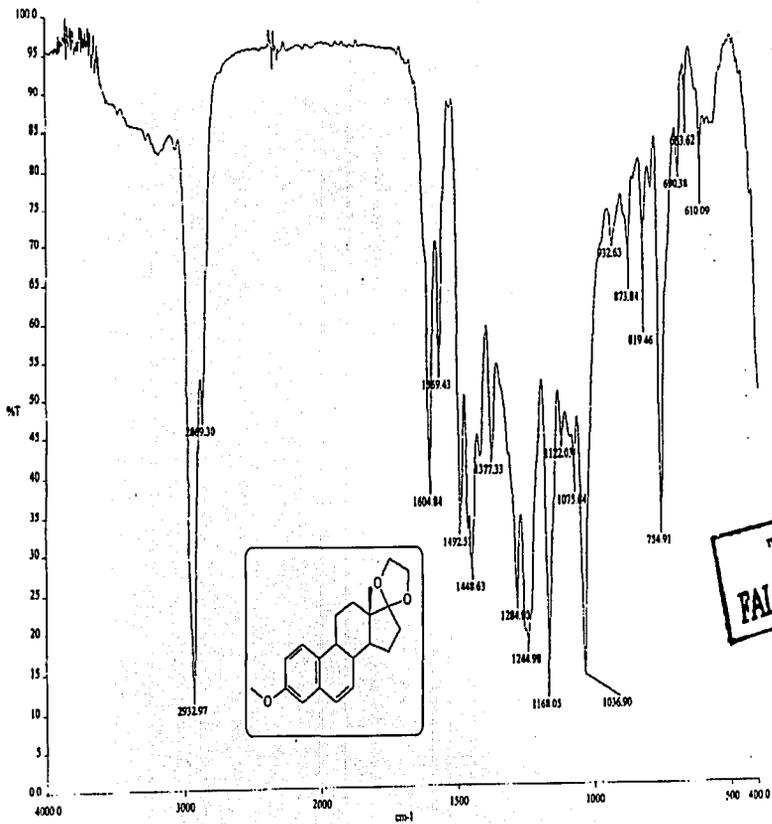


TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN



ESPECTRO 26: EM del 6-bencensulfonilhidrazona-17-etilacetato-3-metiléter de la estrona

127



ESPECTRO 27: IR de la 17-etilénacetal-3-metiléter de la Δ^6 enoestrone

USRI, Fac. de Química, UNAM.

Ion Mode : EI+

mix : Normal [on (F-Linear)]

Output RF Range : 0.00 to 32.90 min

qs : m/z 33 to 680



TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

iss Spectrum 1

: 24.19 min

Mode : EI+

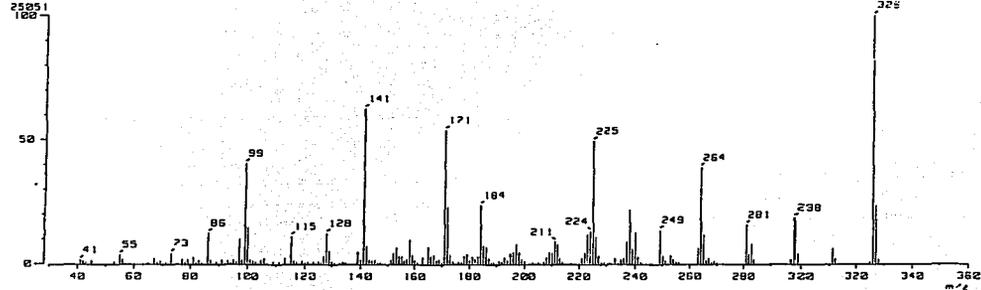
25951

100

Scan# : 879-871-882

Temp : 28.1 deg.C

Int. : 2.39



s Spectrum 1

: 26.07 min

Mode : EI+

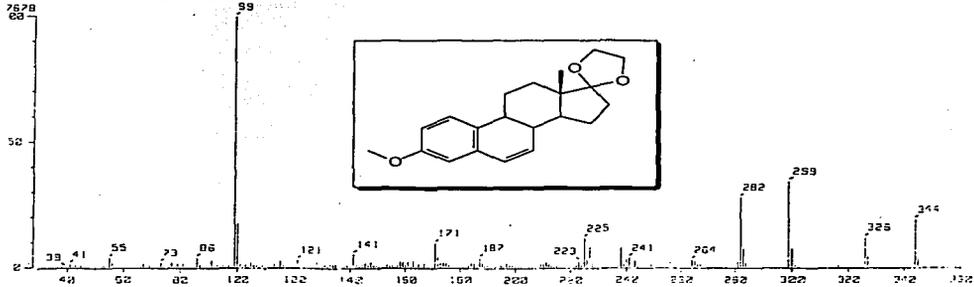
7578

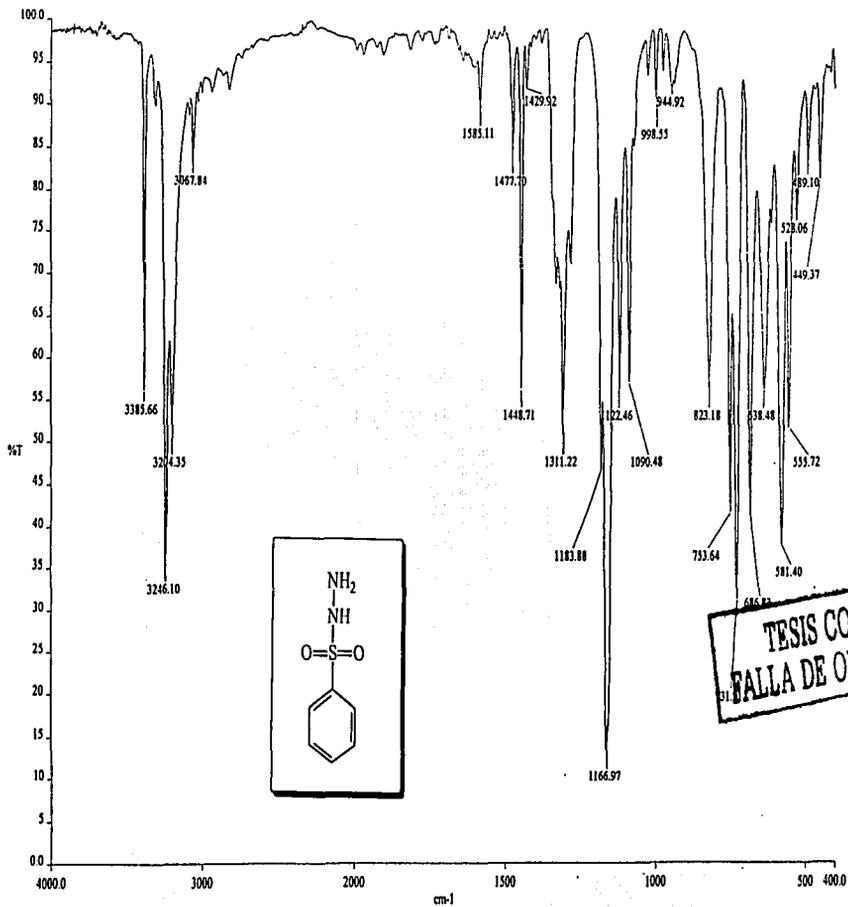
60

Scan# : 947-942-952

Temp : 29.5 deg.C

Int. : 0.36

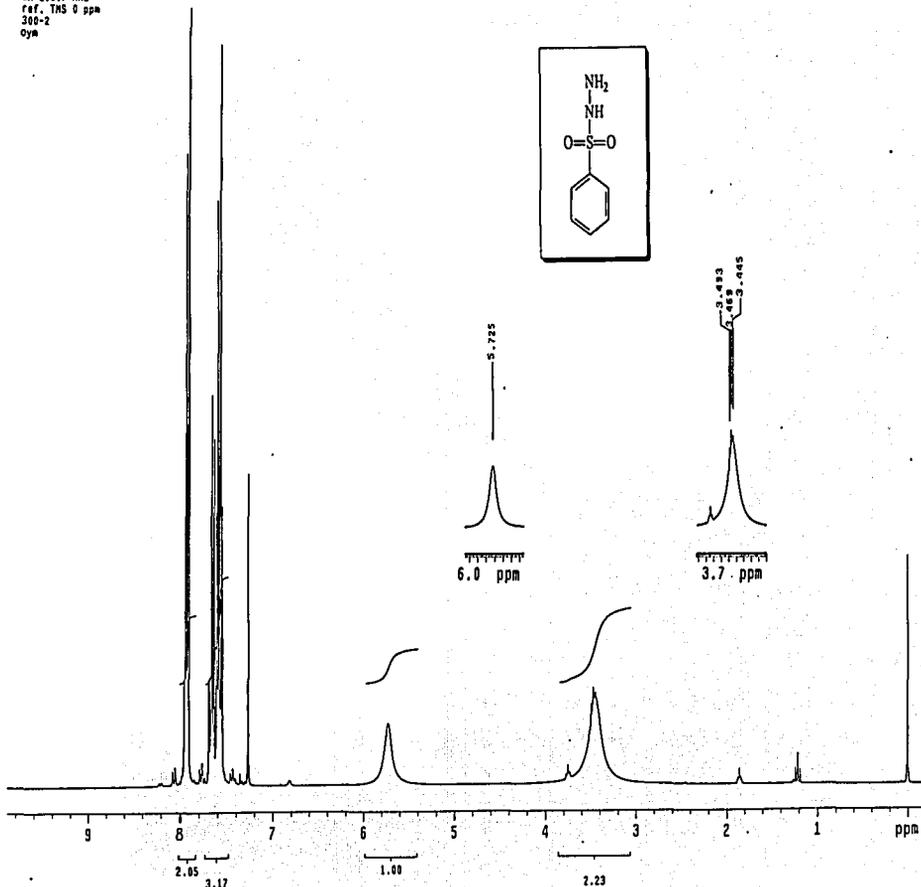
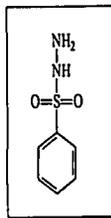




TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESPECTRO 29: IR de la bencénsulfonilhidrazina

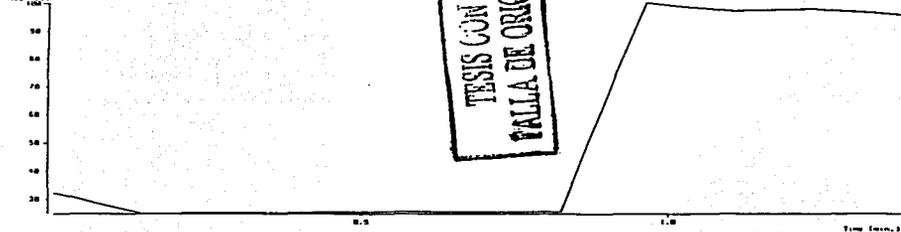
USAI
24 octubre 2002
H. C. Fernando Leon / Luzelene
Hidrazida / CDC13
1H 299.7 MHz
ref. TMS 0 ppm
300-2
Oym



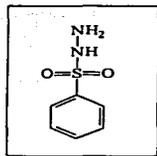
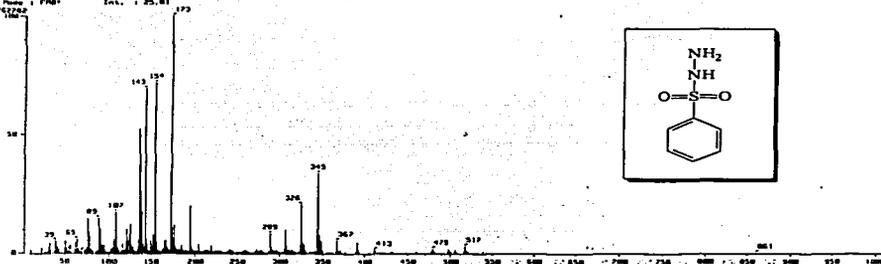
ESPECTRO 30: RMN-¹H de la bencensulfonilhidrazina

E TIC 3
 Date : 07/06/1982
 Sample : 4710127702
 Date : 05-Jul-1982 14:36
 Site : Unidad de Surveo de Pases a la Investigacion (USPI), F.O. LAMF
 Inst. : Direct.
 Ion Source : Normal Ion (N⁺-Linear)
 Ion Mode : Fag.
 TIC Range : 0.00 to 1.36 min
 Output RT Range : 0.00 to 1.36 min
 100000
 90000
 80000
 70000
 60000
 50000
 40000
 30000
 20000
 10000
 0

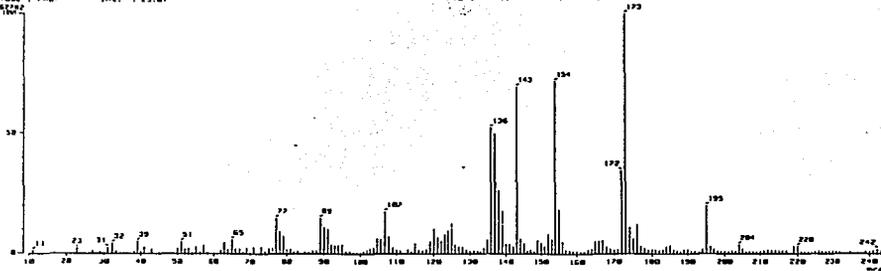
TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN



E Mass Spectrum 1
 RT : 0.55 min
 Scan# : 14,21
 Inct. : 25,81
 Time : 0.4 seg.C



E Mass Spectrum 2
 RT : 0.55 min
 Scan# : 14,21
 Inct. : 25,81
 Time : 0.4 seg.C



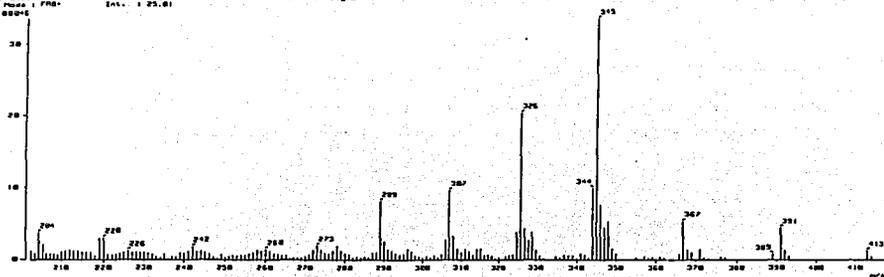
ESPECTRO 31: EM de la bencénsulfonilhidrazina

137

[Mass Spectrum]
RT : 0.55 min.
Ion. Mode : FID
88045

Scan# : (4,7)
Int. : 25.01

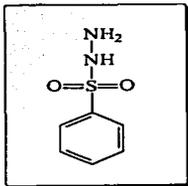
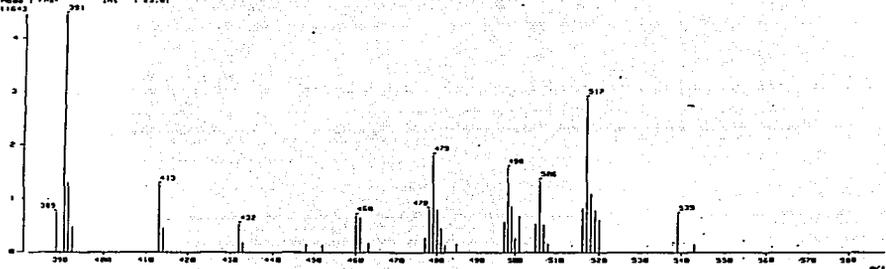
Temp : 6.4 deg.C



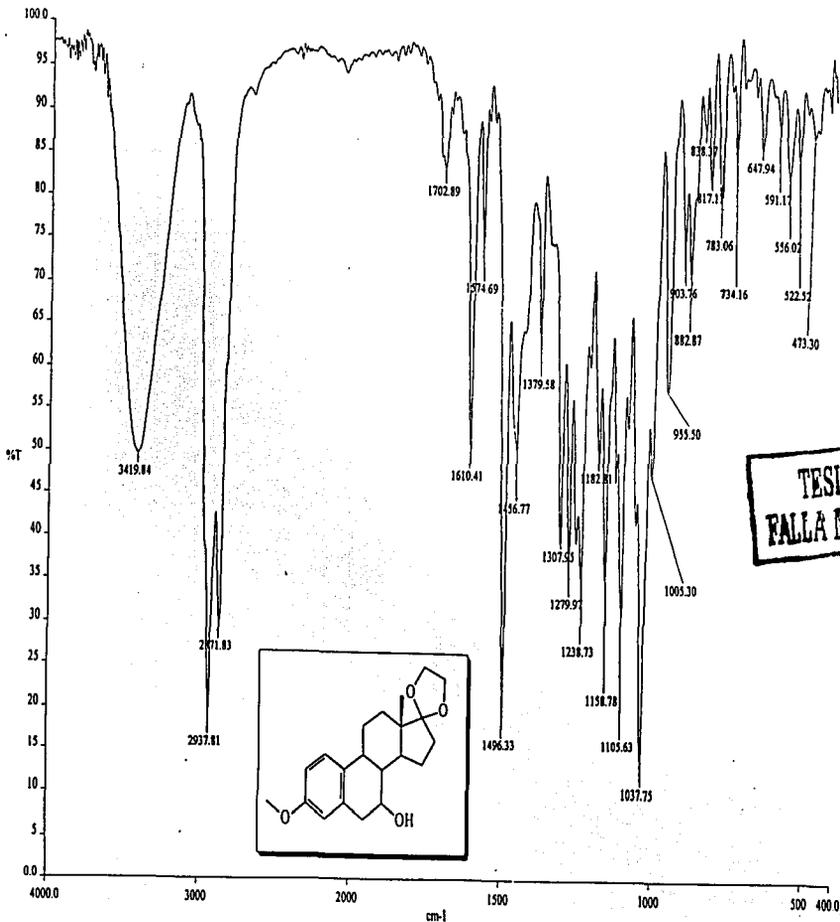
[Mass Spectrum]
RT : 0.55 min.
Ion. Mode : FID
88045

Scan# : (4,7)
Int. : 25.01

Temp : 6.4 deg.C



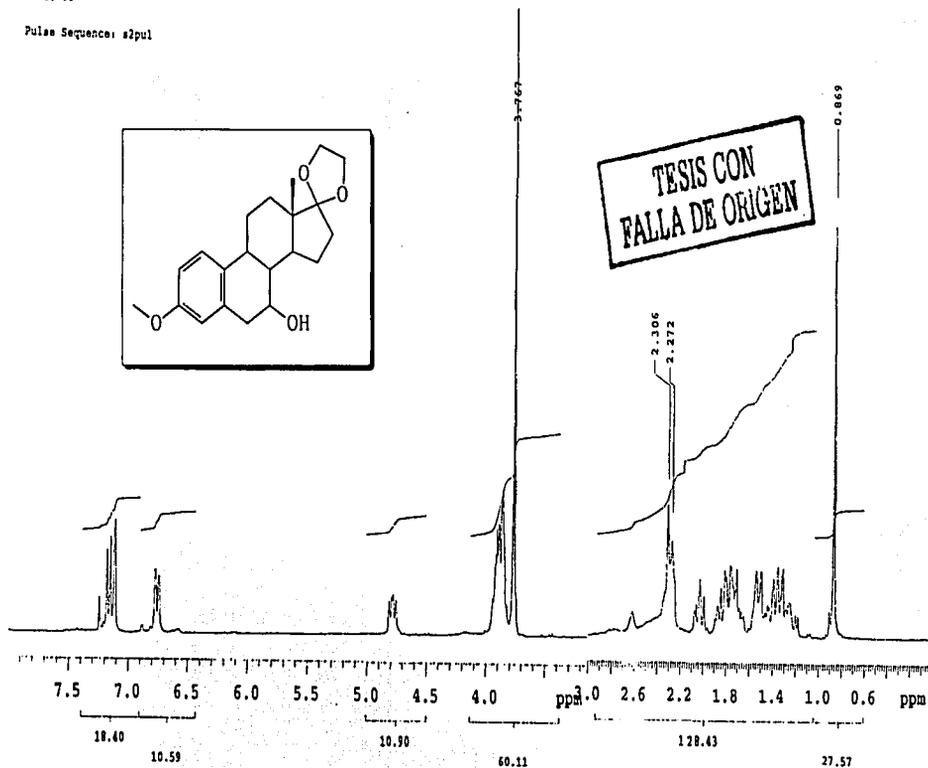
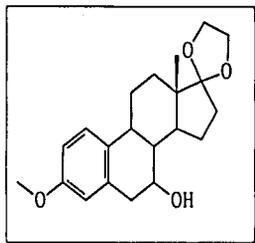
ESPECTRO 31: EM de la bencénsulfonilhidrazina



ESPECTRO 32: IR del 17-etilénacetat-7-hidroxi-3-metilèter de la estrona

Instituto de Química UNAM RG
Dr. R. Martínez
ML-OH
CDCl₃
Varian Unity 300
29-11-02

Pulse Sequence: s2pul



ESPECTRO 33: RMN-1H del 17-etilénacetil-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona

Instituto de Química UNAM RG

Dr. R. Martínez

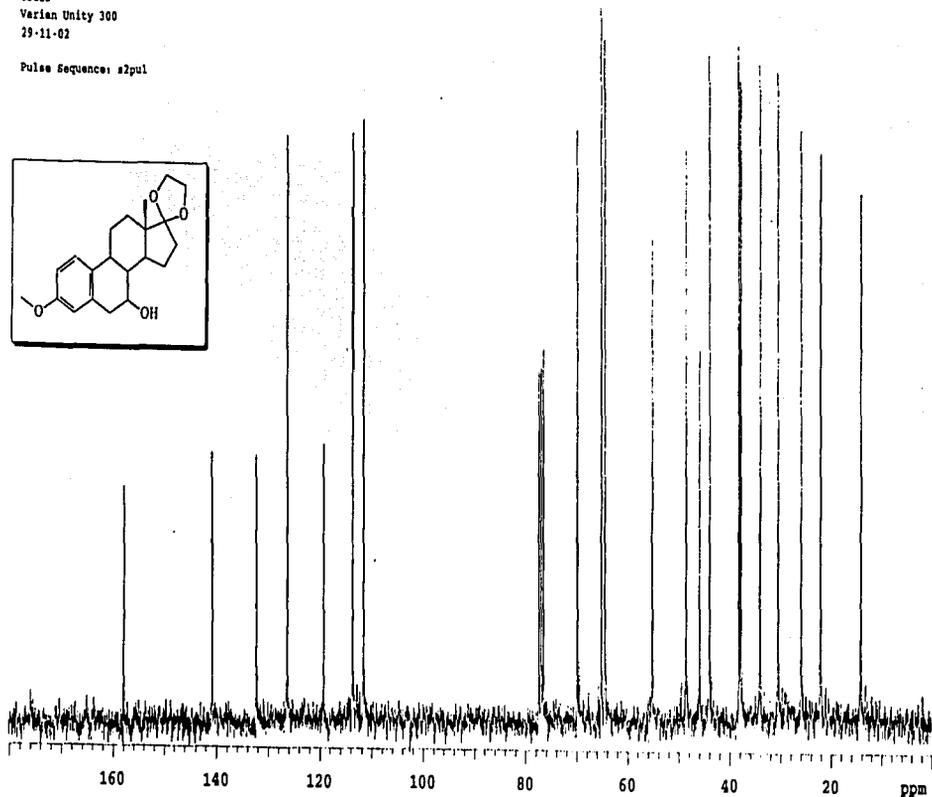
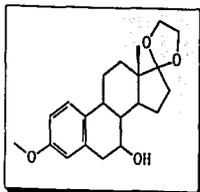
ML-OH

CDCl₃

Varian Unity 300

29-11-02

Pulse Sequence: s2pul



ESPECTRO 34: RMN-¹³C del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona

136

Instituto de Química UNAM RG

Dr. R. Martínez

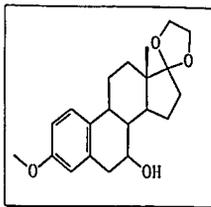
ML-OH

CDC13

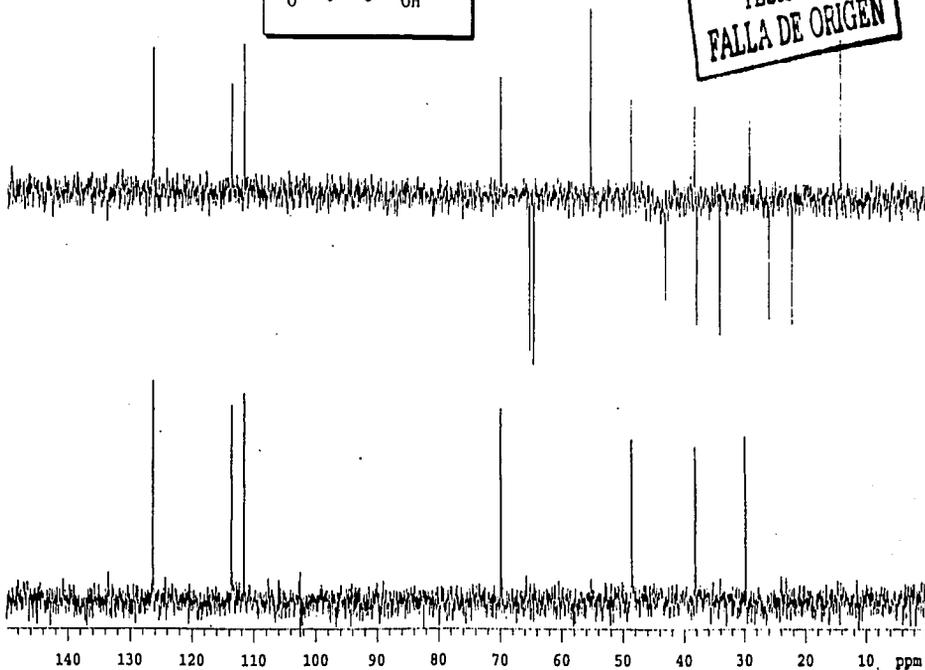
Varien Unity 300

29-11-02

Pulse Sequence: dept

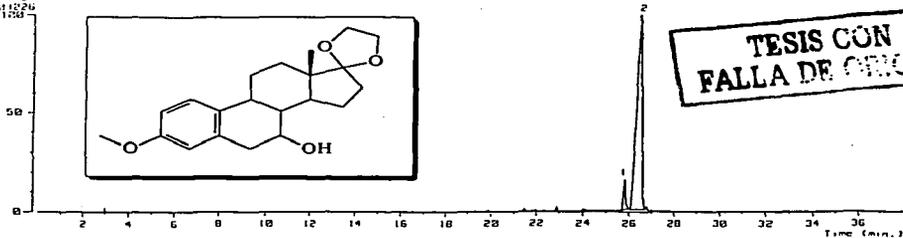


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

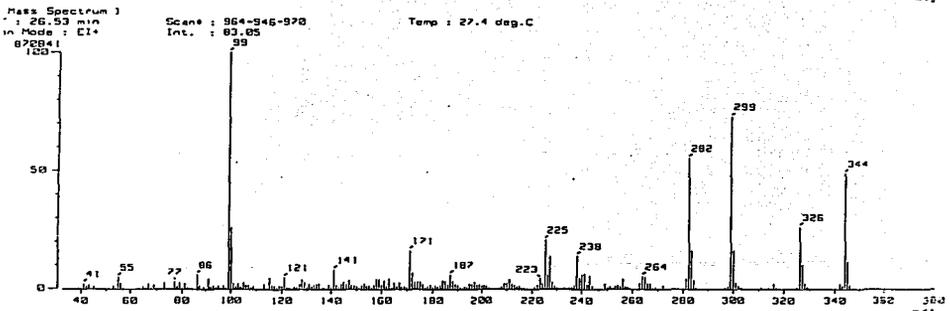
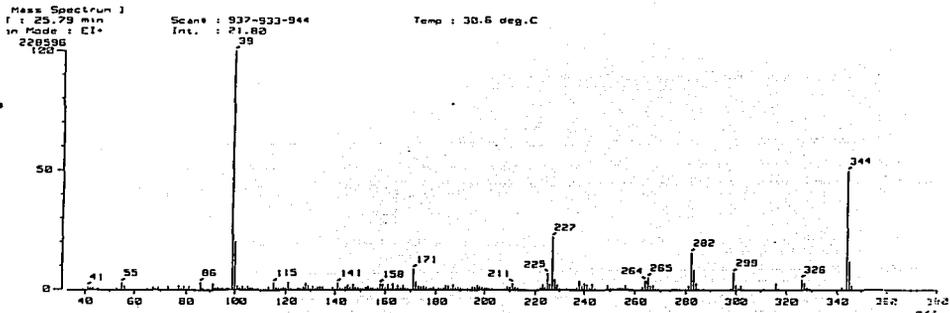
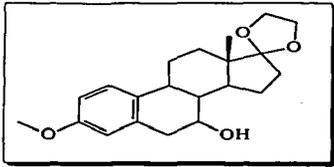


137

Date : 17-Jul-1997 09:13
 Data : 013149.D\\013149.D\\1
 Genitor :
 Unit : L201, Fac. de Química, UNAM.
 Inlet : GC Ion Mode : EI+
 Ion Source : Normal Ion (M+Linear)
 TIC Range : 077.33 to 0920 Output RT Range : 0.000 to 14.000 min
 2110326



TESIS CON FALLA DE ORIGEN



ESPECTRO 36: EM del 17-etilénacetal-7-hidroxi-3-metiléter de la estrona

138