

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE HAPTENOS DE PROGESTINAS SINTÉTICAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA:

PABLO GARCÍA ESTRADA

MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Dr. Gustavo Alberto García de la Mora
Vocal	Dra. Rocío Pozas Horcacitas
Secretario	M en C. José Manuel Méndez Stivalet
1er. Suplente	Q. Alejandrina Acosta Huerta
2º. Suplente	Q. Irene Sara Audelo Méndez

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 206. Departamento de Química Orgánica
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Química
U.N.A.M.

Asesor del tema: _____
Dr. Gustavo Alberto García de la Mora

Supervisor Técnico: _____
Q. Yvonne Grillasca Rangel

Sustentante: _____
Pablo García Estrada

Dedicatorias

A mis padres Adolfo y Marisa y a mis hermanos Angélica, Adolfo y Marisa que siempre estuvieron conmigo en todo momento.

A Felipe, mi mejor amigo, que siempre me ha brindado apoyo, consejo y consuelo en los momentos en los que lo he necesitado.

A mis amigos: Jaime, Agustín, Jimena, Ariel, Liliana, Paola sin los cuales el paso por las universidades hubiera sido tortuoso.

A Cata, por su amistad y cariño en todos estos años.

A Luis, por tu amistad y apoyo que siempre me haz brindado. Muchas gracias.

Agradecimientos

Al Dr. Gustavo por su apoyo, paciencia y enseñanzas a lo largo de todo este tiempo que me permitió ser parte de su equipo de trabajo.

A las maestras Q. Alejandrina Acosta Huerta y Q. Irene S. Audelo Méndez por su ayuda en la elaboración de los espectros de RMN.

Al personal de la U.S.A.I. : Q. Georgina Duarte Lisci por su colaboración en la Espectroscopia de Masas. A la Q. Marisela Gutiérrez Franco por su colaboración en la Espectroscopia de Infrarrojo.

A la maestras Ivonne, Alejandrina e Irene por su apoyo y paciencia a lo largo de todos estos años que pasé a su lado.

A mis compañeras del laboratorio, Karina, Beatriz y Edna que hicieron muy placentera la estancia en el laboratorio.

INDICE

INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
PARTE EXPERIMENTAL	44
CONCLUSIONES	50
BIBLIOGRAFÍA	51

INTRODUCCIÓN

Hace más de 40 años desde que los anticonceptivos orales (AO) fueron lanzados al mercado, simbolizando la anticoncepción moderna y se han mantenido mundialmente como el método hormonal más usado. Los AO proveen a millones de mujeres de un método efectivo, conveniente y seguro contra el embarazo.

Los AO han sido también el método de planificación familiar más estudiado. El estudio de los AO continua, con más investigaciones epidemiológicas reportadas alrededor del mundo.

Introducidos por primera vez en 1960, ya en 1965 la píldora era el anticonceptivo pionero en los Estados Unidos de América. En 1970 un estimado de 8 a 10 millones de mujeres estadounidenses usaba la píldora, y un número similar en países en vías de desarrollo.

Los AO siguen siendo populares el día de hoy. Con más de 100 millones de usuarios. Entre las mujeres no casadas y sexualmente activas los AO son el método de planificación más usado.¹

La idea de la anticoncepción oral con hormonas data de la década de los 20's. Pero no fue hasta las décadas de los 40 y 50 que las hormonas orales sintéticas estuvieron a precios accesibles y disponibles. En 1960, después de más de 10 años de investigación, la FDA (Food and Drug Administration USA) aprobó los primeros AO. La píldora *Envoid-10* de "Searle and Company" contenía 9.85 mg de noretindrona, una hormona

progestacional y 150 µg de mestranol una hormona estrogénica; alrededor de 10 veces la cantidad de progestina y 4 veces el estrógeno que se usan en las píldoras de hoy día.

Cuando se introdujo la píldora, satisfizo las necesidades de las mujeres por ser conveniente, segura y confiable. Sin embargo, hubo algunos problemas. Algunas usuarias experimentaron efectos secundarios tales como: dolor de cabeza, náuseas, calambres, sangrado irregular en la menstruación, aumento de peso. Estos efectos generalmente son temporales y no son signo de problemas más serios.²

Mientras tanto se llevaron a cabo estudios contundentes que mostraban beneficios no relacionados con el uso de anticonceptivos. Específicamente, estudios epidemiológicos efectuados en la década de 1980 demostraron que el uso de los AO proveía una fuerte protección en contra del cáncer en el endometrio y en el epitelio del ovario.

Desde su introducción los AO han ofrecido un método anticonceptivo seguro para la gran mayoría de las mujeres, para reducir los efectos secundarios más comunes y para minimizar el riesgo de complicaciones más serias, las compañías farmacéuticas así como los proveedores de salud han utilizado tres acercamientos:

- Disminuir la dosis de ambas sustancias, estrógeno y progestina, sin comprometer la eficacia.
- Desarrollar nuevas y diferentes progestinas.
- Informar más acerca de los efectos secundarios que pueden experimentar con los AO.

Ahora, los AO contienen una dosis baja, menos de 50 μg de estrógeno, por un tercio de los 150 μg que tenían los primeros y 50 a 100 μg en los AO que se usaban a finales de los 70's. La cantidad de progestina empleada también se ha reducido substancialmente. Por ejemplo, la dosis de noretindrona (noretiniltestosterona)³ ha bajado de 10 mg a 1 o 0.5mg.

La reducción de la dosis de estrógenos fue consecuencia de investigaciones previas que relacionaban la probabilidad de desordenes tromboembólicos con el tamaño de la dosis de los estrógenos. Pruebas clínicas realizadas en los Estados Unidos demostraron que dosis tan bajas como 20 μg de estrógenos, combinadas con una progestina, limita la tasa de embarazo a menos del 1% por año. Además, los efectos secundarios ocurrían con menor frecuencia usando menos estrógenos.

La dosis de progestina en los AO varía ampliamente debido a que las progestinas difieren enormemente en su potencia por peso. Actualmente, dosis de progestina en la familia de la Noretindrona -noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol y linestrenol- tienen un intervalo de 0.4 a 2 mg. Las píldoras que contienen las progestinas más potentes, levonogestrel,⁴ desogestrel y gestodeno⁵ usan dosis de 0.05 a 0.15 mg.

Los anticonceptivos orales merecen una atención más continua y más estrecha. Aunque hay anticonceptivos más nuevos disponibles, en la mayoría de los países, los AO todavía se encuentran entre los métodos más populares, y en muchos países los AO son el método más usado de todos.

En el presente trabajo se presentan los resultados de la síntesis de las carboximetiloximas de varias progestinas así como de sus derivados 5α reducidos.

La importancia de la realización de estos haptenos es el poder insertar estos compuestos en una proteína (el ácido de la carboximetilhidroxilamina) los cuales forman un antígeno y la importancia de la producción de estos antígenos es provocar una respuesta inmune la cual ayuda al estudio y caracterización de estas progestinas así como de sus derivados en el organismo.

ANTECEDENTES

I Esteroides y sus generalidades

Los esteroides son lípidos derivados de la biosíntesis del colesterol. Algunos ejemplos incluyen a las hormonas sexuales como son la testosterona o la estrona o algunos esteroides adrenales como el cortisol.

Con excepción del ácido retinóico, las hormonas esteroidales son derivados del colesterol. Es más, con excepción de la vitamina D, todas ellas contienen el mismo anillo del ciclopentanofenantreno y el mismo sistema de numeración que el colesterol.⁶

Hay una gran variedad de grupos funcionales que pueden estar unidos al esqueleto. La característica principal, como en los lípidos, es el gran número de unidades carbono-hidrógeno, lo cual confiere a los esteroides su carácter no polar. (Figura 1)

Como se ha mencionado con anterioridad, los esteroides incluyen a compuestos muy conocidos como el colesterol, hormonas sexuales, cortisona y anabólicos.

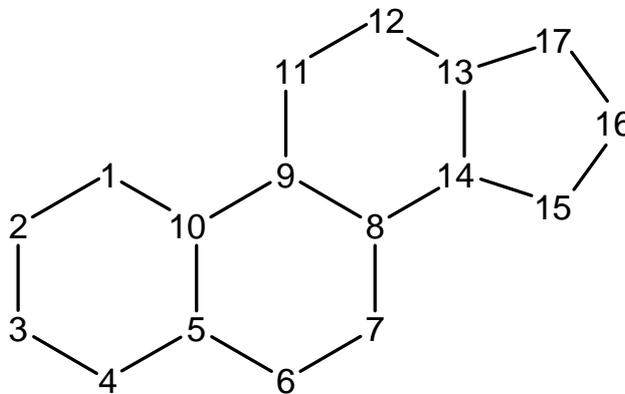


Figura 1

El esteroide más abundante y más conocido en el cuerpo es el colesterol. El colesterol se forma en los tejidos cerebrales, nerviosos y en el torrente sanguíneo. Es el principal componente encontrado en las sales biliares.

La conversión del colesterol C₂₇ a hormonas esteroidales con carbonos de 18, 19 y 21 átomos de carbono (designado por la nomenclatura C con el subíndice indicando el número de carbono, e.g. C₁₉ para los androstanos) involucra el paso limitante del rompimiento irreversible de un residuo de 6 carbonos del colesterol, produciendo pregnenolona (C₂₁) además de isocaproaldehído.⁶

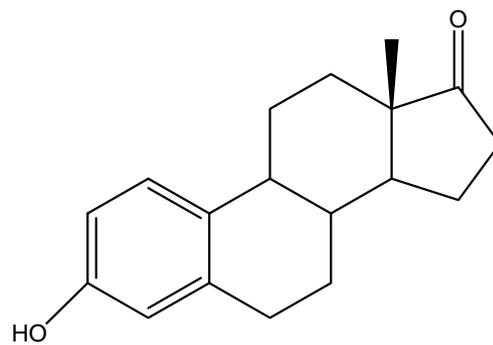
Los nombres comunes de las hormonas derivadas de esteroides son ampliamente reconocidos, pero una nomenclatura sistematizada está ganando aceptación y la familiarización con ambas nomenclaturas es importante. Esteroides con 21 átomos de carbono se conocen sistemáticamente como pregnanos, mientras que aquellos que contienen 19 o 18 átomos de carbono se conocen como androstanos y estranos, respectivamente.

Todas las hormonas del tipo esteroide llevan a cabo su acción pasando a través de la membrana plasmática y uniéndose a receptores intracelulares.

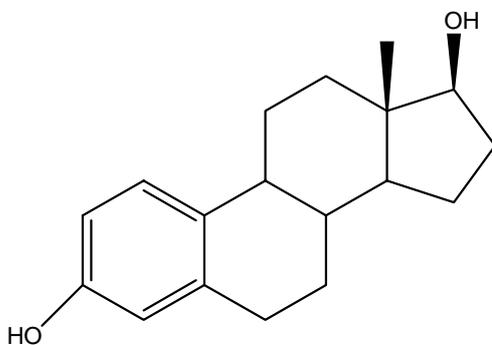
La actividad estrogénica de los derivados de la progestina 19-nor-testosterona ha sido claramente identificada por varios investigadores.⁷

Se han realizado varios estudios en que los derivados de la 19-nor-testosterona llevan a cabo extensivas biotransformaciones en vivo y en vitro en los metabolitos reducidos del anillo A con una variedad de propiedades biológicas.

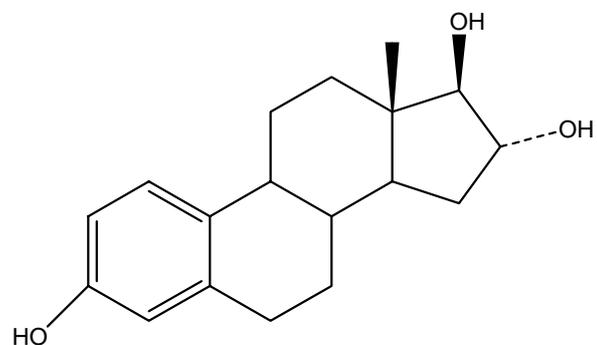
Los estrógenos no se refieren a una sola hormona, es el nombre de un grupo de hormonas. Hay tres componentes principales de estrógenos que se encuentran en el cuerpo humano estrona, estradiol y estriol, también conocido como E1, E2 y E3 respectivamente.⁸ (figura 2)



Estrona (E1)



Estradiol (E2)



Estriol (E3)

Figura 2

El estradiol (E2) es el estrógeno principal producido en los ovarios. La estrona (E1) se forma a partir del estradiol.⁹ Este es un estrógeno débil y es el más abundante que se encuentra en el cuerpo humano después de la menopausia. El estriol (E3) se produce en cantidades importantes durante el embarazo y es un subproducto del estradiol. El estriol es también un estrógeno débil y puede tener efectos anticancerígenos. Antes de la menopausia el estradiol es el estrógeno predominante.

II Formación de oximas

De los grupos funcionales es sin duda el grupo carbonilo es uno de los que presenta el mayor número de transformaciones potenciales. Sobre él se pueden hacer adiciones de nucleófilos, generación de enolatos, formación de dobles ligaduras, oxidaciones y reducciones, entre muchas otras. Además, las reacciones de los carbonilos son muy importantes y están presentes en un gran número de procesos biológicos.¹⁰

Del gran número de reacciones que presenta este grupo funcional, la adición de nucleófilos, en particular los nucleófilos con nitrógeno, son de las más importantes. La generación de iminas se da en presencia de catálisis ácida y es un proceso reversible (Figura 3)

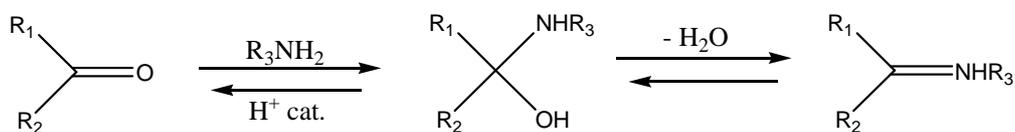


Figura 3

Sin embargo, las iminas en ciertas condiciones son especies que se pueden hidrolizar con mucha facilidad y son más reactivas que el correspondiente compuesto carbonílico ante un ataque nucleofílico debido a la basicidad del átomo de nitrógeno en el grupo funcional que hace más electrofílico al carbonilo.¹¹

De la misma manera se pueden utilizar como nucleófilos a otros derivados del amoniac, muchos de ellos se comenzaron a utilizar como una forma de identificación de los compuestos carbonílicos correspondientes. También estos compuestos presentan basicidad por lo que en medio ácido forman sales que fueron utilizadas como otra forma de identificación. Sin embargo, de acuerdo al tipo de derivado de amoniac que se utilice, la hidrólisis del compuesto para regenerar al compuesto carbonílico puede llevarse a cabo de manera más sencilla o no.¹⁰

Algunos de los derivados que se pueden formar se muestran a continuación (figura 4):

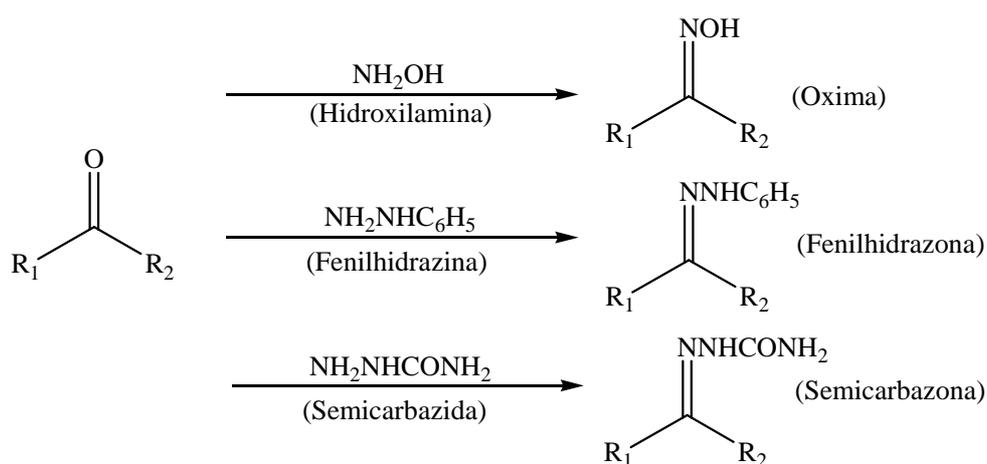


Figura 4

Aunque estos derivados ya no se ocupan para identificación de compuestos de carbonílicos, se emplean como intermediarios en reacciones con un alto valor sintético, o como derivados con valor farmacológico por sí mismos.

Las oximas son compuestos derivados de la adición de hidroxilaminas a compuestos carbonílicos. Para esta adición existen un gran número de condiciones que se pueden utilizar incluidos agentes de transferencia de fase y soportes sólidos.¹² En la actualidad existen varios métodos para generar este tipo de compuestos. Algunos de ellos se mencionan a continuación:

1) Nitrosación de carbonos α a un grupo electroatractor

Los carbonos en posición α a un grupo electroatractor confieren acidez a los hidrógenos en éstos carbonos, pudiendo reaccionar con ácido nitroso, o alquilnitritos.¹³ El producto inicial es el C – nitroso compuesto, sin embargo, este producto solo es estable si ya no existen hidrógenos enolizables, de lo contrario, el producto es la oxima más estable.¹⁴ (Figura 5).

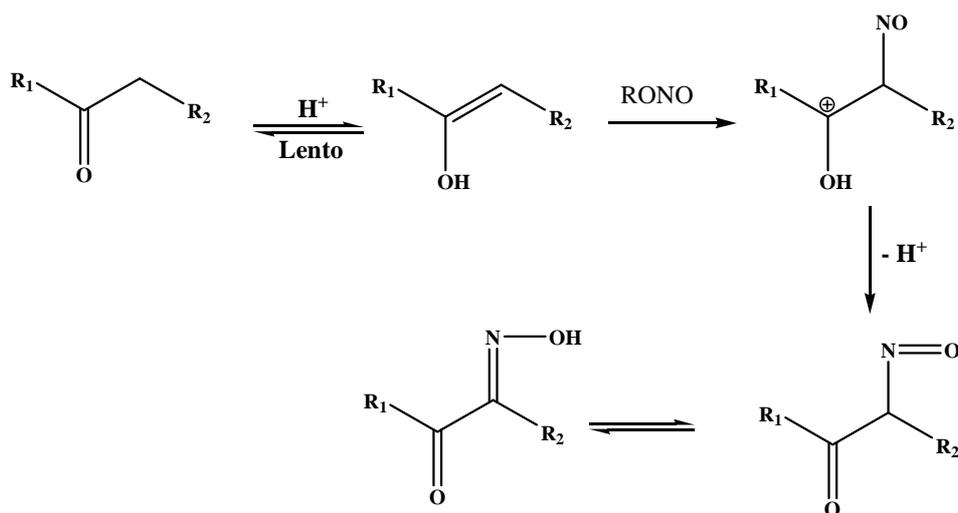


Figura 5

Esta reacción es de gran utilidad cuando el grupo electroatractor es un grupo carboxilo, pues los nitroso compuestos y las oximas pueden reducirse a la correspondiente amina y generar con ello α - aminoácidos.¹⁴

2) Adición de Cloruro de Nitrosilo a dobles ligaduras

Es una reacción similar a la anterior, el producto inicial de la misma es siempre el β - cloro nitroso compuesto.¹⁵ De manera similar a la reacción anterior, este compuesto solo es estable si el carbono que está unido al nitrógeno no contiene hidrógenos enolizables, de lo contrario se generará la oxima más estable. Sin embargo, en presencia de un exceso de NOCl, el nitroso compuesto se puede oxidar para generar el β - cloro nitro compuesto. (figura 6)

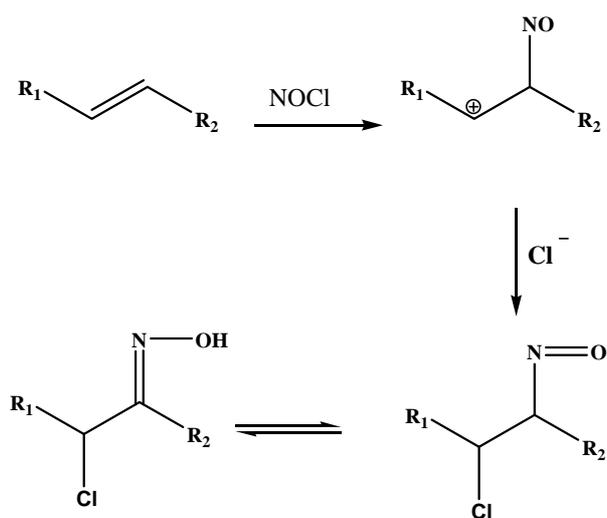


Figura 6

3) La reacción de Barton

Este es un proceso vía radicales libres, en el cual un grupo metilo en posición relativa δ a un grupo hidroxilo puede oxidarse al correspondiente aldehído previa hidrólisis de la oxima generada.¹⁶ (figura 7). El alcohol se convierte en un éster de nitrito, la fotólisis de éste produce la nitrosación del grupo metilo y la regeneración del alcohol. El nitroso compuesto generado se tautomeriza para generar la oxima correspondiente.

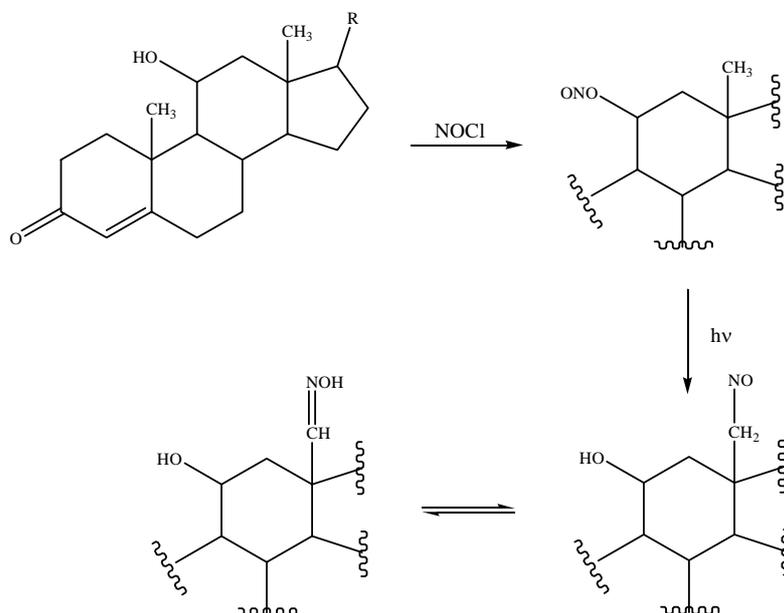


Figura 7

La reacción de Barton está limitada a sustratos donde el grupo metilo se encuentra en una posición estérica favorecida. Los carbonos que pueden ser nitrosados son exclusivamente los que se encuentran en posición relativa δ por lo que es necesario un estado de transición de 6 miembros.

4) Reacciones de Oxidación y Reducción

Las aminas pueden ser oxidadas con peróxido de hidrógeno en ácido acético¹⁷ para generar los nitroso compuestos que pueden tautomerizarse a las correspondientes oximas. Otros reactivos utilizados para este tipo de oxidaciones son el perborato de sodio,¹⁷ el ácido de Caro (H_2SO_5)¹⁸ y el $\text{NaWO}_4 - \text{H}_2\text{O}_2$.¹⁸

De una manera similar, los nitro compuestos pueden reducirse a las oximas correspondientes utilizando una amplia variedad de reactivos como son: Zn en ácido acético,¹⁹ CrCl_2 ,²⁰ $\text{CS}_2 - \text{Et}_3\text{N}$,²¹ NaNO_2 e hipofosfito de sodio²² entre otros. Muchos de estos reactivos reducen exclusivamente al grupo nitro en presencia de otros grupos potencialmente reducibles.

5) Ruptura oxidativa con NOCl y SO_2

Las cetonas cíclicas pueden tratarse con cloruro de nitrosilo y un alcohol en presencia de SO_2 líquido para generar un éster ω - oximinocarboxílico.²³ (figura 8)

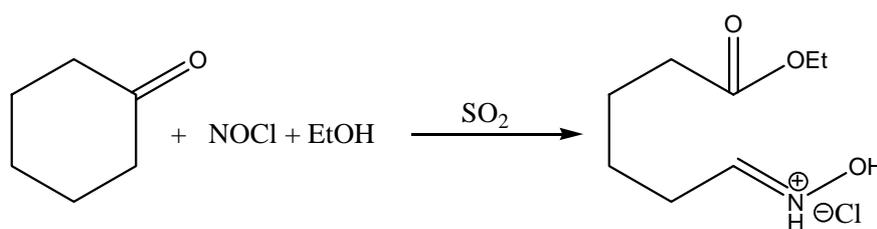


Figura 8

Como se puede ver, los métodos son variados y proporcionan una gran diversidad de condiciones de acuerdo a la complejidad de la molécula de partida y a los grupos funcionales presentes en la misma.

La variedad de metodologías de síntesis existentes para la generación de oximas habla de su importancia como bloques en la generación de otros grupos funcionales. Como ya se mencionó anteriormente en el punto 1, las oximas pueden ser precursores en la síntesis de α -aminoácidos; esta síntesis se presenta como una herramienta importante en la preparación de aminoácidos no naturales.

Además, las oximas son precursores en la síntesis de nitrilos y sus correspondientes óxidos; ambos son grupos funcionales muy útiles en síntesis de compuestos de alto valor agregado como son compuestos heterocíclicos,²³ (figura 9) los cuales son importantes en la industria farmacéutica.

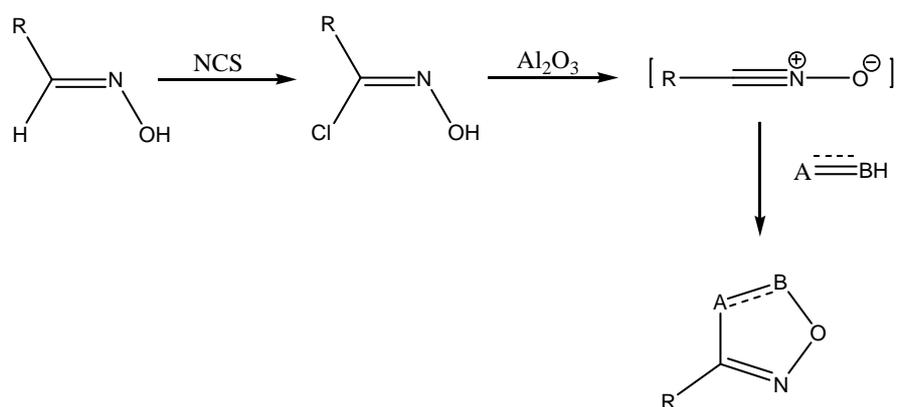


Figura 9

III Reacciones de reducción con metales

El empleo de metales como agentes de reducción comprende un número muy amplio de métodos sintéticos que son muy útiles en diversas aplicaciones. Los sustratos orgánicos bajo estas condiciones aceptan uno o más electrones provenientes del metal por lo que el curso de la reacción depende en gran medida de la estructura del reactivo y de las

condiciones de reacción. Es por ello que las reacciones que involucran el empleo de metales pueden ser organizadas en tres categorías principales con sus casos particulares y excepciones:

1. Remoción reductiva de grupos funcionales.
2. Formación de enlaces carbono – carbono.
3. Adición de hidrógeno.

Las reacciones de deshalogenación o desoxigenación en presencia de metales constituyen buenos métodos para diversas aplicaciones sintéticas. Algunos de estos métodos son muy conocidos debido a su probada eficiencia en un gran número de sustratos como es la reducción de Clemmensen.^{24, 25}(Figura 10).

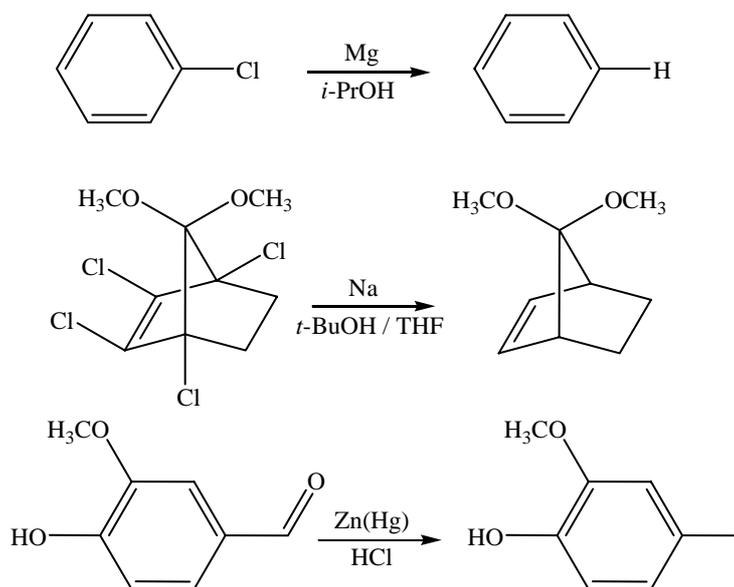


Figura 10

Las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono son procesos que involucran la transferencia de un electrón por lo que los intermediarios son radicales libres. Algunas reacciones importantes son la formación de pinacoles, alquenos y aciloinas.¹¹ (figura 11).

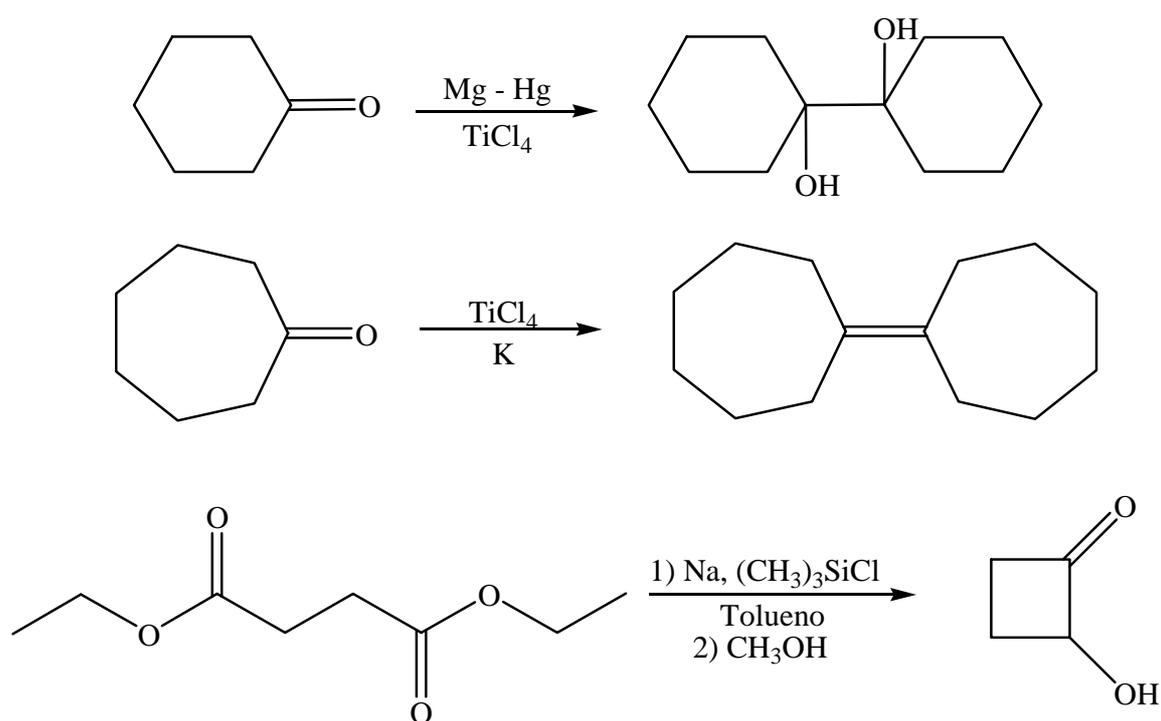


Figura 11

Sin embargo, son las reacciones de adición de hidrógeno las que han tenido un uso muy amplio a pesar de que, en muchos casos, los metales han estado siendo reemplazados por los donadores de hidruros para muchos procesos sintéticos que involucran la adición de hidrógeno. Algunas reacciones que los involucran siguen siendo de gran utilidad como es la reducción de aldehídos y cetonas a alcoholes en presencia de amoníaco. Esta reacción, además, ha proveído de información muy valiosa acerca del mecanismo de reacción en este conjunto de procesos.¹¹

El curso de esta reacción está determinado por la transferencia de un solo electrón para formar un radical inicial. Este intermediario, dependiendo de la estructura del sustrato y del medio de reacción puede ser protonado, puede dimerizarse o puede sufrir una desproporción. En disolventes próticos como el amoníaco o alcoholes, el proceso de protonación prevalece sobre los otros dos. (figura 12)

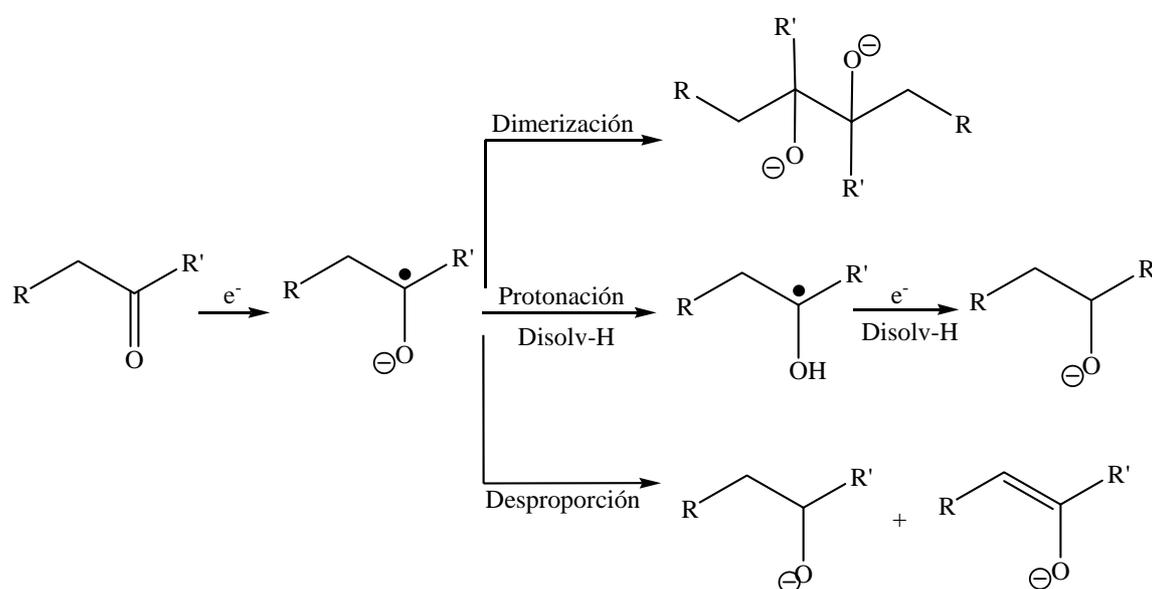


Figura 12

Los compuestos carbonílicos α,β - insaturados se reducen de manera eficiente al enolato del correspondiente compuesto carbonílico saturado en presencia de Litio y amoníaco. En ocasiones se agrega un poco de algún alcohol a la solución reductora como una fuente de hidrógeno más eficiente que el amoníaco. Es importante colocar un solo equivalente del donador de hidrógeno cuando el objetivo es la obtención del enolato, si el producto deseado es el compuesto carbonílico saturado, un exceso del

donador de hidrógeno debe utilizarse durante el trabajo posterior a la reacción. (figura 13)

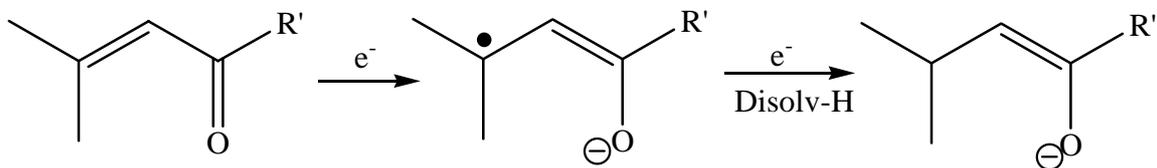


Figura 13

La estereoquímica de esta reducción conjugada está determinada por la transferencia de protones al átomo de carbono en posición β .

Una reacción similar que involucra el empleo de metales y que es de amplia importancia sintética es la llamada reacción de Birch para la reducción parcial de anillos aromáticos. El medio de reducción por lo general involucra un metal como sodio o litio en amoníaco líquido. La transferencia de un electrón con la posterior protonación del radical – anión es la manera en la que se lleva a cabo este proceso. (figura 14)

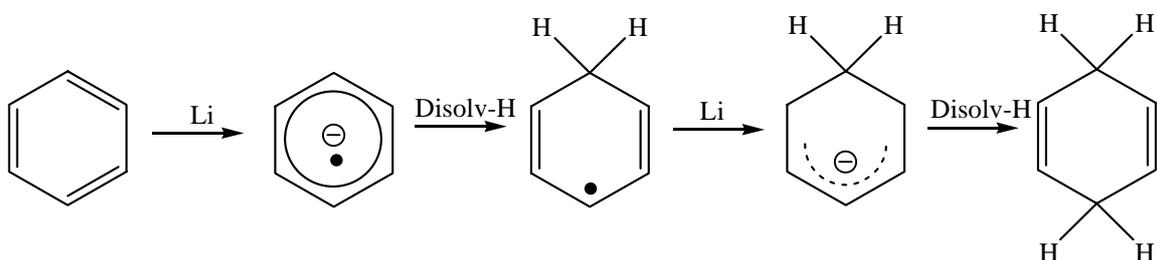


Figura 14

El compuesto aislado es la estructura dihidro, la cual se reduce con mayor dificultad que el anillo aromático por lo que una vez generado la reacción se detiene. La rapidez de esta reacción se ve afectada de manera sustancial de acuerdo al tipo de sustituyentes aunque con cierto grado de predictibilidad. Los grupos electrodonadores reducen la rapidez al dificultar la transferencia de electrones mientras que los grupos electroattractores facilitan la reducción.

Los sustituyentes también gobiernan la posición de protonación final ya que la estructura es determinada por el sitio de protonación del radical – anión intermediario. Por ejemplo, los compuestos alquil y alcoxiaromáticos generan los compuestos 2,5 – dihidro derivados mientras que los aniones carboxilato generan los 2,4 – dihidro derivados. Un caso particular es la reducción de metoxibencenos¹⁰ ya que es un paso muy útil para la síntesis de ciclohexenonas a partir de la hidrólisis del éter de enol que se genera en la reducción de Birch. (figura 15)



R= alquil,o-alquil,OH

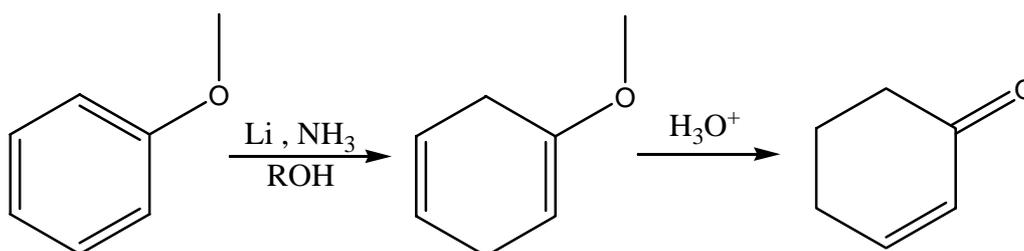


Figura 15

Otra reacción es la reducción de acetilenos. Esta reacción se puede efectuar en una gran variedad de condiciones como son sodio en amoníaco, litio en aminas de bajo peso molecular o sodio en HMPA/*t*-butanol. Esta reacción es un buen método de síntesis de alquenos con configuración *E* y se asume que procede a través de transferencias de electrones y protonaciones sucesivas. (figura 16)

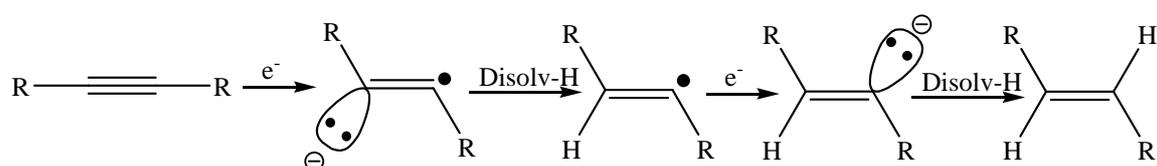


Figura 16

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se mencionó en la introducción el objetivo principal de este trabajo es obtener los haptenos de las progestinas sintéticas así como de sus derivados 5α reducidos.

Caracterización de las progestinas sintéticas 5α derivados

La conversión de las cetonas α,β -insaturadas (figura 17) a cetonas saturadas se efectuó con litio en solución de amoniaco-THF-tolueno a menos 70°C y se empleó cloruro de amonio sólido para detener la reacción.

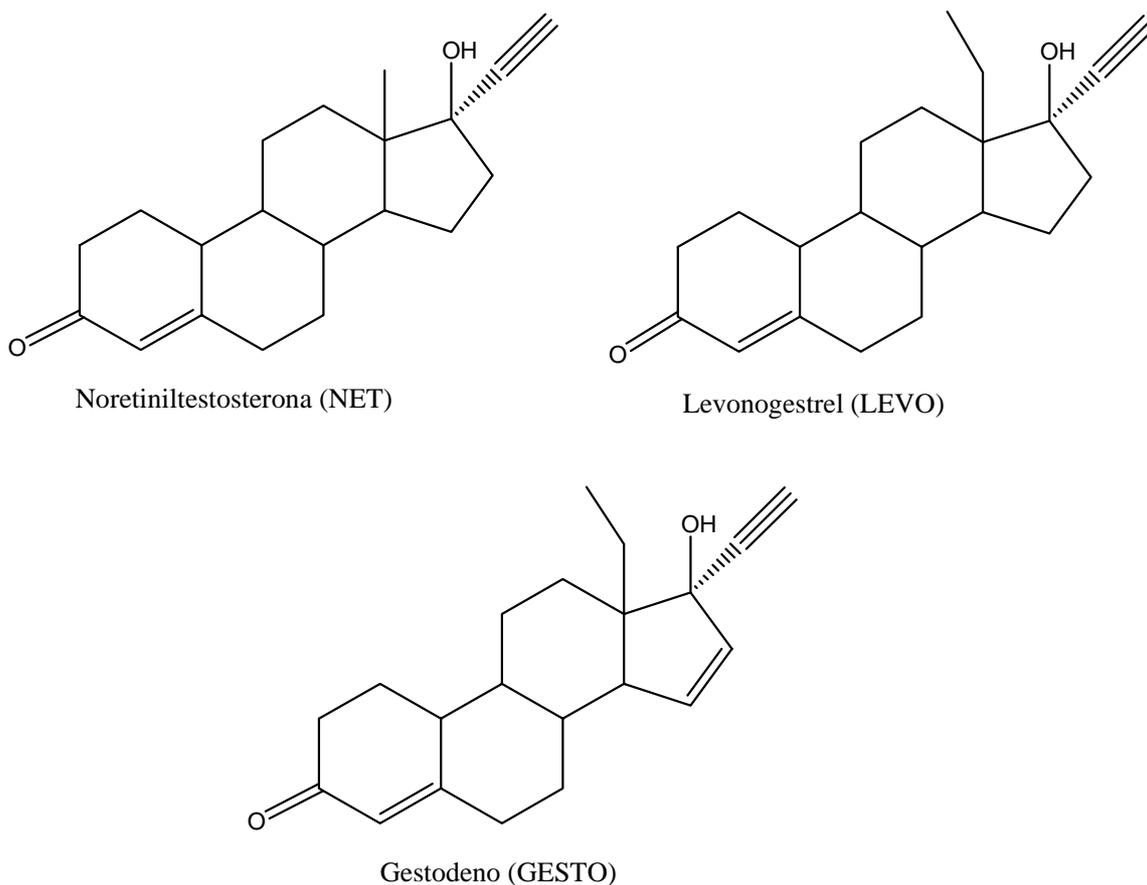


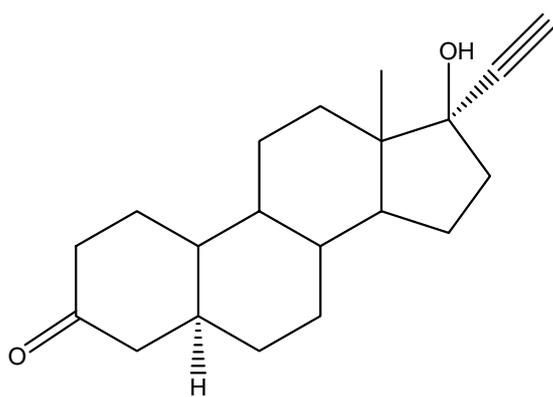
Figura 17

En las técnicas descritas se adiciona el metal a la solución amoníaco-THF-tolueno y cuando la disolución es total se agrega lentamente el esteroide.²⁶

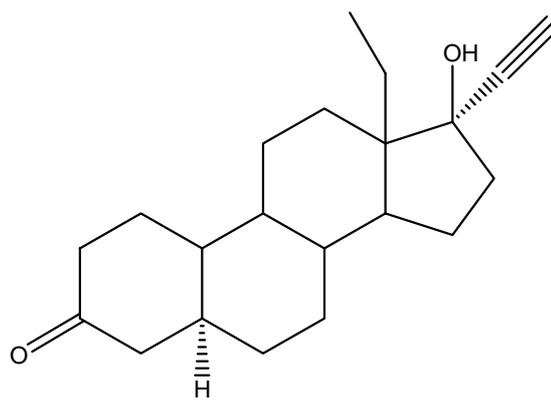
Esta metodología debe aplicarse con cuidado ya que un exceso de litio podría reducir, además del doble enlace de la cetona α,β insaturada (C4, C5 del esteroide), el grupo acetileno unido al carbono 17 de las progestinas, es por esta razón que se dejó reaccionar a los esteroides por unos cuantos segundos para evitar una reducción excesiva como se ha mencionado con anterioridad.

Se ha descrito que la reducción ocurre en primer término en la enona y en segundo en el triple enlace para convertirlo a doble. Esta selectividad ha sido atribuida al hecho de que en el medio básico se forma el ion alcóxido, cuya proximidad al triple enlace impide en parte su reducción. Para evitar aun más lo anterior, al amoníaco anhidro se adiciona la mezcla THF-tolueno y el esteroide, inmediatamente después se agregan dos equivalentes de litio en trozos pequeños, de modo que la solución no se torne a un azul muy intenso por exceso de reductor, el cual por estar en menor cantidad con respecto al esteroide reacciona casi exclusivamente con la cetona α,β -insaturada. Una vez desaparecido el color azul de la solución debido a la presencia del litio, se agrega cloruro de amonio para destruir cualquier exceso del reductor.

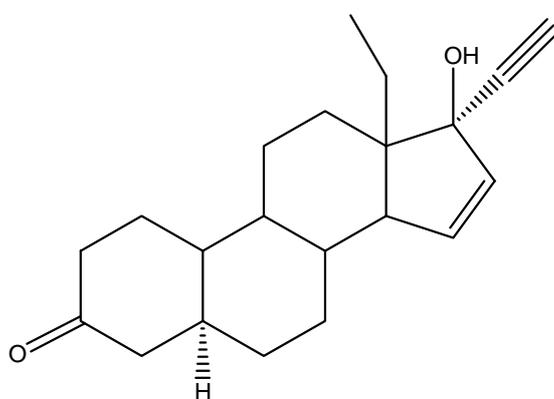
Es de esta forma que se obtuvo la 5α - noretiniltestosterona, 5α -levonogestrel y 5α -gestodeno (figura 18) con un rendimiento del 65, 70 y 72% respectivamente. Los compuestos anteriores se caracterizaron por espectroscopia de IR y RMN-¹H.



5 α -Noretiniltestosterona (5 α -NET)



5 α -Levonogestrel (5 α -LEVO)



5 α -Gestodeno (5 α -GESTO)

Figura 18

Para la 5 α -NET las señales de absorción en IR de los grupos funcionales de interés son: 3300cm⁻¹ de intensidad media característica de la vibración de estiramiento O-H del alcohol unido al carbono 17; 3262cm⁻¹ debido al estiramiento del C-H acetilénico; 3000-2800 cm⁻¹ debido a la vibración de estiramiento de los enlaces C-H saturados; 1715cm⁻¹ banda intensa por absorción del carbonilo y 1045 cm⁻¹ señal débil causada por el enlace C-O del alcohol secundario. En RMN- ¹H se observa: una señal simple en 2.6 ppm que integra para 1 protón que corresponde al hidrógeno del acetileno; 0.8 ppm una señal simple que integra para los tres hidrógenos del grupo metilo en la posición 13.

Para el 5 α -LEVO las señales de absorción en IR de los grupos funcionales de interés son: 3370cm⁻¹ de intensidad media característica de la vibración O-H del alcohol terciario unido al carbono 17; 3260cm⁻¹ de intensidad media debido por la vibración C-H del grupo etinilo del carbono 17; 1700cm⁻¹ señal intensa que se debe al carbonilo; 1070cm⁻¹ de mediana intensidad debida al enlace C-O del alcohol terciario; 650cm⁻¹ señal débil producida por el estiramiento del hidrógeno del triple enlace del grupo etinilo. En RMN-¹H presenta una señal simple en 2.6 ppm la cual integra para 1protón del acetileno; una señal triplete en 0.9 ppm que integra para los tres hidrógenos del CH₃ del grupo etilo en la posición13.

En el 5 α -GESTO las señales de absorción en IR de los grupos funcionales de interés son: 3362cm⁻¹ de intensidad media característica de la vibración O-H del alcohol terciario unido al carbono 17; 3258cm⁻¹ de intensidad media debido a la vibración C-H del grupo etinilo del carbono 17; 1697cm⁻¹ señal intensa que se debe al carbonilo de la cetona; 1065cm⁻¹ de mediana intensidad debida al enlace C-O del alcohol terciario; 648cm⁻¹ señal débil producida por el triple enlace del grupo etinilo. En RMN-¹H presenta una señal doble de doble en 5.92 ppm que integra para un hidrógeno y con constantes de acoplamiento J = 5.7 y 1.5 Hz; una señal doble de dobles en 5.67 ppm que integra para un hidrógeno y con constantes de acoplamiento J= 5.7 y 3.3 Hz. Ambas señales corresponden a los hidrógenos de la doble ligadura en el anillo D; una señal simple en 2.64 ppm la cual integra para 1protón y se debe al hidrógeno del acetileno; una señal triplete en 0.89 ppm que integra para los tres hidrógenos del CH₃ del grupo etilo en la posición 13.

Posteriormente se efectuó para cada uno de los compuestos α,β insaturados así como para los compuestos 5α reducidos la adición nucleofílica de la carboximetilhidroxilamina con el fin de obtener las oximas correspondientes. Los resultados se muestran en la siguiente tabla (tabla 1).

Compuesto	%, Rendimiento
NET carboximetiloxima	90
LEVO carboximetiloxima	82
GESTO carboximetiloxima	75
5α -NET carboximetiloxima	83
5α -LEVO carboximetiloxima	79
5α -GESTO carboximetiloxima	72

Tabla 1

Las aminas primarias, tal como la carboximetilhidroxilamina, experimentan adición a las cetonas para producir iminas.²⁷ La adición nucleofílica a la serie de compuestos con la carboximetilamina se llevó a cabo en metanol a una temperatura de 50°C y acetato de potasio sólido con el fin de mantener el pH de 4-5. El control de pH se realiza debido a que se ha encontrado que la rapidez de formación de oximas encuentra un máximo a un pH que depende del sustrato y que generalmente se encuentra en valores cercanos a 4. También se ha observado que la rapidez de la reacción disminuye en tanto el pH aumenta o disminuye a partir de este punto.

Las iminas se generan en un proceso reversible que implica el ataque nucleofílico de la amina sobre el grupo carbonilo, seguida por la transferencia de un protón del nitrógeno al oxígeno para producir un aminoalcohol neutro (carbinolamina) (figura 18a). La protonación del oxígeno de la carbinolamina convierte al hidroxilo en un mejor grupo saliente al generar agua y un ion iminio. La pérdida del protón del ion iminio genera el producto final.

Se requiere ácido para protonar el intermediario carbinolamina, y por tanto convertir el hidroxilo en un mejor grupo saliente. De este modo, la reacción no puede ocurrir si no hay suficiente ácido (pH alto). Por otro lado, si está presente mucho ácido (pH bajo), la amina se protona por completo y no puede ocurrir el paso inicial de adición nucleofílica. Por tanto, a un pH de aproximadamente 4.5 se tiene una solución intermedia a la necesidad de ácido para catalizar el paso limitante de la reacción de deshidratación y la necesidad de evitar la completa protonación de la amina.

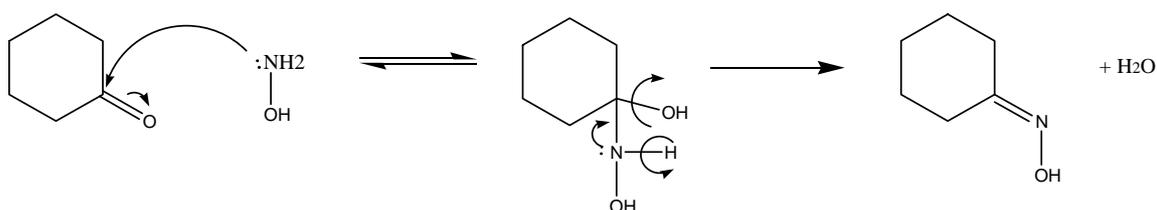


Figura 18a

Caracterización de las oximas de las progestinas sintéticas

La NET-carboximetiloxima (figura 19) presenta las siguientes señales de absorción en IR son: 3325.4 cm^{-1} de intensidad media característica de la vibración O-H del ácido carboxílico de la carboximetilhidroxilamina; 3258 cm^{-1} correspondiente al hidrógeno del grupo etinilo; 1698.9 cm^{-1} de intensidad fuerte debido al enlace C=O del carbonilo de la carboximetilhidroxilamina. En RMN- ^1H se observa una señal simple en 5.82 ppm correspondiente al hidrógeno de la doble ligadura en el anillo A; en 5.3 ppm se observa una señal simple ancha la cual corresponde a los hidrógenos del ácido y del alcohol que desaparece al agregar agua deuterada; en 4.5 ppm se observa una señal simple que integra para dos protones correspondientes al metileno derivado de la carboximetilhidroxilamina; en 2.57 ppm se observa una señal simple que integra para un protón correspondiente al hidrógeno del acetileno; en 0.87 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones correspondientes al grupo metilo en la posición

13. En RMN- ^{13}C se observa una señal en 173 ppm correspondiente al grupo carbonilo del ácido carboxílico proveniente de la carboximetilhidroxilamina; la señal en 160 ppm corresponde al átomo de carbono del enlace doble C-N; las señales en 151 y 118 ppm corresponden a los átomos de carbono de la doble ligadura que se localiza en el anillo A; la señal en 88 ppm corresponde al carbono tetrasustituido de la triple ligadura en la posición 17; la señal en 79 ppm corresponde al grupo metileno en posición α al ácido carboxílico y al oxígeno proveniente de la carboximetilhidroxilamina; la señal en 73 ppm se asigna al átomo de carbono 17 base de un átomo de oxígeno; la señal en 62 ppm corresponde al grupo C-H del acetileno; la señal en 12 ppm se asigna al carbono del grupo metilo en la posición 13.

Cabe destacar que se observaron los isómeros *syn* y *anti* sin embargo no se pudieron separar por cromatografía.

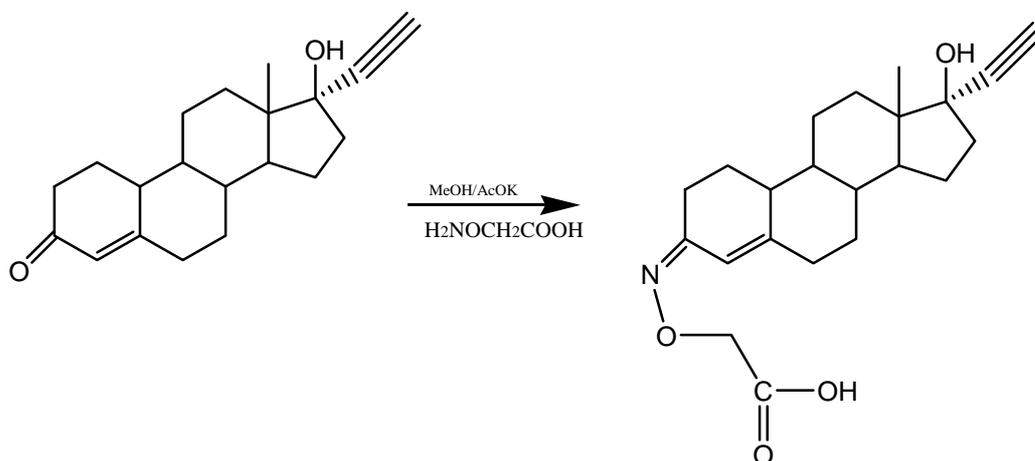


Figura 19

En el compuesto LEVO-carboximetiloxima (figura 20) las señales de absorción en IR de los grupos funcionales de interés son: 3422 cm^{-1} de intensidad media característica de la vibración O-H del ácido carboxílico de la carboximetilhidroxilamina; 3260 cm^{-1} debido al hidrógeno del grupo acetilénico; 1736 cm^{-1} señal intensa y se debe al enlace C=O del ácido; 1629 cm^{-1} y 1098 cm^{-1} debido al estiramiento C=N y N-O respectivamente; 1066 cm^{-1} de mediana intensidad debida al enlace C-O del alcohol terciario; 657 cm^{-1} señal débil producida por el triple enlace del grupo etinilo. En RMN- ^1H se observa una señal simple en 5.86 ppm correspondiente al hidrógeno de la doble ligadura en el anillo A; en 5.3 ppm se observa una señal simple ancha la cual corresponde a los hidrógenos del ácido y el alcohol que desaparece al agregar D_2O ; en 4.6 ppm se observa una señal simple que integra para dos protones correspondientes al metileno derivado de la carboximetilhidroxilamina; en 2.59 ppm se observa una señal simple que integra para 1 protón correspondiente al hidrógeno del acetileno; en 0.99 ppm se observa una señal triplete que integra para tres protones correspondientes al CH_3 del grupo etilo en la posición 13. En RMN- ^{13}C se observa una señal en 171 ppm correspondiente al grupo carbonilo del ácido carboxílico proveniente de la carboximetilhidroxilamina; la señal en 162 ppm corresponde al átomo de carbono del enlace doble C-N; las señales en 150 y 117 ppm corresponden a los átomos de carbono de la doble ligadura que se localiza en el anillo A; la señal en 89 ppm corresponde al carbono tetrasustituido de la triple ligadura en la posición 17; la señal en 77 ppm corresponde al grupo metileno en posición α al ácido carboxílico y al oxígeno proveniente de la carboximetilhidroxilamina; la señal en 74 ppm se asigna al átomo de carbono 17 base de un átomo de oxígeno; la señal en 67 ppm corresponde al grupo C-H del acetileno; la señal en 10 ppm se asigna al átomo de carbono del grupo metilo correspondiente al grupo etilo en la posición 13.

De igual manera se observaron experimentalmente los isómeros *syn* y *anti* sin embargo no se pudieron separar por cromatografía.

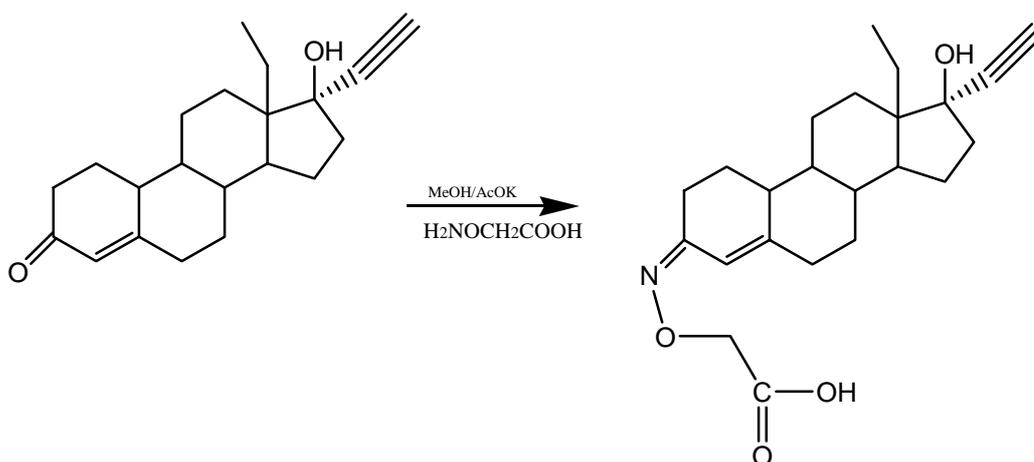


Figura 20

La GESTO-carboximetiloxima (figura 21) presenta las siguientes señales de absorción en el IR son: 3323 cm⁻¹ de intensidad fuerte correspondiente a la vibración O-H del ácido carboxílico; 3264 cm⁻¹ debido a la interacción del grupo acetilénico; 1711 cm⁻¹ de intensidad fuerte que corresponde a la vibración del C-O del grupo carbonilo; 679 y 1634 cm⁻¹ debido al estiramiento C=N y N-O respectivamente. En RMN-¹H se observa una señal simple ancha en 7.1 ppm correspondientes a los hidrógenos del ácido y del alcohol; una señal doble de doble en 5.94 ppm que integra para un hidrógeno y con constantes de acoplamiento J = 5.7 y 1.7 Hz; una señal simple en 5.88 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente a la doble ligadura del anillo A; una señal doble de dobles en 5.71 ppm que integra para un hidrógeno y con constantes de acoplamiento J= 5.7 y 3.6 Hz; las señales en 5.94 y 5.71 ppm corresponden a los hidrógenos de la doble ligadura en el anillo D; una señal simple en 4.62 ppm correspondiente al grupo metileno

del derivado carboximetilhidroxilamina; una señal simple en 2.64 ppm la cual integra para 1H y se debe al hidrógeno del acetileno; una señal triple en 0.86 ppm que integra para los tres hidrógenos del CH₃ del grupo etilo en la posición 13. En RMN-¹³C se observa una señal en 174 ppm correspondiente al grupo carbonilo del ácido carboxílico proveniente de la carboximetilhidroxilamina; la señal en 160 ppm corresponde al átomo de carbono del enlace doble C-N; las señales en 152 y 117 ppm corresponden a los átomos de carbono de la doble ligadura que se localiza en el anillo A; las señales en 135 y 131 ppm se asignan a los átomos de carbono del doble enlace en el anillo D; la señal en 83 ppm corresponde al carbono tetrasustituido de la triple ligadura en la posición 17; la señal en 81 ppm corresponde al grupo metileno en posición α al ácido carboxílico y al oxígeno proveniente de la carboximetilhidroxilamina; la señal en 75 ppm se asigna al átomo de carbono 17 base de un átomo de oxígeno; la señal en 69 ppm corresponde al grupo C-H del acetileno; la señal en 11 ppm se asigna al carbono del grupo metilo en la posición 13.

De igual manera se observaron experimentalmente los isómeros *syn* y *anti* sin embargo no se pudieron separar por cromatografía la mezcla de ellos.

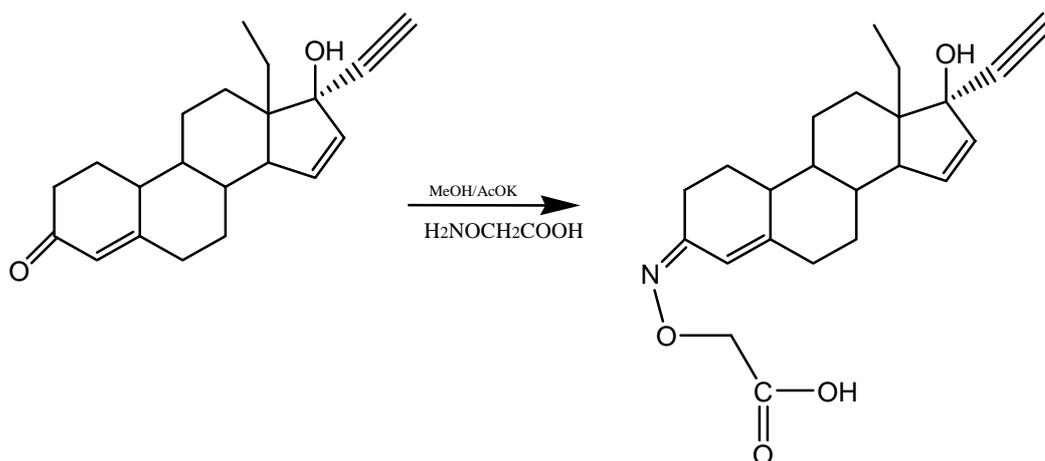


Figura 21

Caracterización de las oximas de los 5α derivados de las progestinas sintéticas

Las señales que presentan los espectros de IR de los compuestos 5α-reducidos son prácticamente iguales que la de los compuestos no reducidos, por lo que se obviaron estas señales en esta discusión aparte. La diferencia primordial de estos compuestos se observan en los espectros de ¹H-RMN los cuales se describen a continuación:

El espectro de RMN-¹H de la 5α-NET carboximetiloxima (figura 22) presenta las siguientes señales: se observa en 6.4 ppm se observa una señal ancha la cual corresponde a los hidrógenos del ácido y el alcohol; en 4.6 ppm se observa una señal simple que integra para dos protones correspondientes al metileno del derivado carboximetilhidroxilamina; en 2.6 ppm se observa una señal simple que integra para un protón correspondiente al hidrógeno del acetileno; en 0.83 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones correspondientes al grupo metilo en la posición

13. En RMN- ^{13}C se observa una señal en 172 ppm correspondiente al grupo carbonilo del ácido carboxílico proveniente de la carboximetilhidroxilamina; la señal en 160 ppm corresponde al átomo de carbono del enlace doble C-N; la señal en 88 ppm corresponde al átomo de carbono del enlace doble C-N; la señal en 88 ppm corresponde al carbono tetrasustituido de la triple ligadura en la posición 17; la señal en 83 ppm corresponde al grupo metileno en posición α al ácido carboxílico y al oxígeno proveniente de la carboximetilhidroxilamina; la señal en 72 ppm se asigna al átomo de carbono 17 base de un átomo de oxígeno; la señal en 69 ppm corresponde al grupo C-H del acetileno; la señal en 12 ppm se asigna al átomo de carbono del grupo metilo en la posición 13.

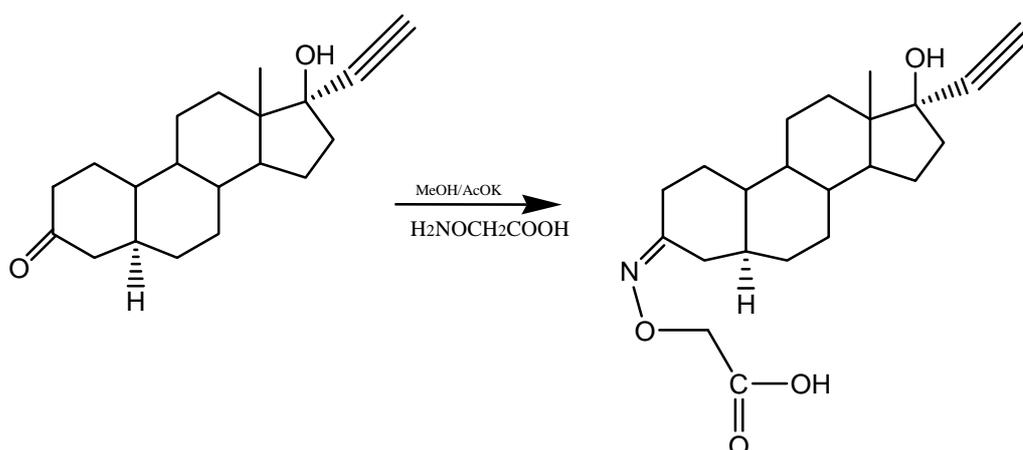


Figura 22

La 5 α -LEVO carboximetiloxima (figura 23) presenta las siguientes señales: se observa en 6.5 ppm una señal simple ancha la cual corresponde a los hidrógenos del ácido y el alcohol; en 4.55 ppm se observa una señal simple que integra para dos protones correspondientes al metileno del derivado carboximetilhidroxilamina; en 2.55 ppm se observa una señal simple que integra para 1protón correspondiente al hidrógeno del acetileno; en 1.02 ppm se observa una señal triplete que integra para tres protones

correspondientes al CH₃ del grupo etilo en la posición 13. En RMN-¹³C se observa una señal en 174 ppm correspondiente al grupo carbonilo del ácido carboxílico proveniente de la carboximetilhidroxilamina; la señal en 162 ppm corresponde al átomo de carbono del enlace doble C-N; la señal en 88 ppm corresponde al carbono tetrasustituido de la triple ligadura en la posición 17; la señal en 81 ppm corresponde al grupo metileno en posición α al ácido carboxílico y al oxígeno proveniente de la carboximetilhidroxilamina; la señal en 74 ppm se asigna al átomo de carbono 17 base de un átomo de oxígeno; la señal en 69 ppm corresponde al grupo C-H del acetileno; la señal en 9 ppm se asigna al átomo de carbono del grupo metilo correspondiente al grupo etilo en la posición 13.

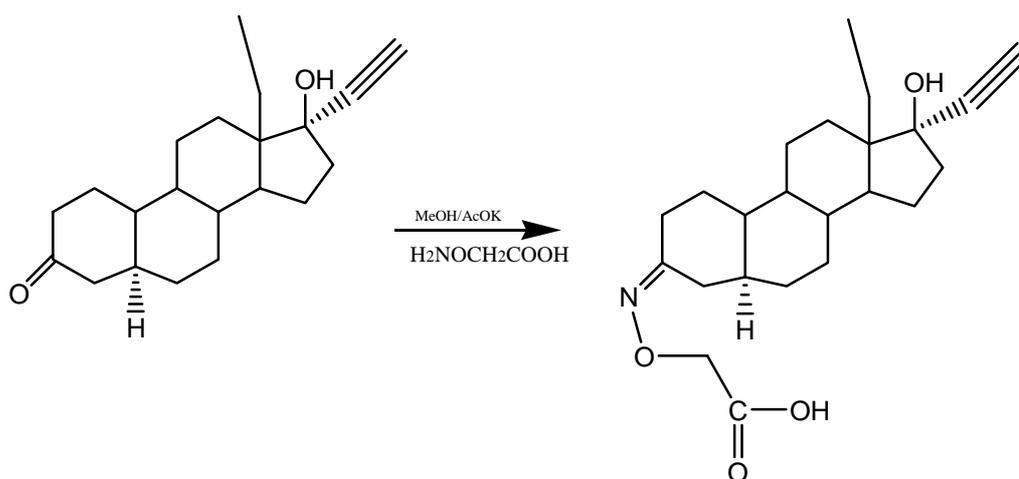


Figura 23

La 5 α -GESTO carboximetiloxima (figura 24) presenta las siguientes señales: una señal ancha en 6.9 ppm correspondientes a los hidrógenos del ácido y del alcohol; una señal doble de doble en 5.83 ppm con constantes de acoplamiento J = 5.6 y 1.6 Hz que integra para un protón; una señal doble de dobles en 5.68 ppm con constantes de acoplamiento J= 5.7 y 3.2 Hz; ambas señales corresponden a los hidrógenos de la doble ligadura en el

anillo D; una señal simple en 4.52 ppm correspondiente al grupo metileno del derivado carboximetilhidroxilamina; una señal simple en 2.55 ppm la cual integra para 1 protón y se debe al hidrógeno del acetileno; una señal triplete en 0.85 ppm que integra para los tres hidrógenos del CH₃ del grupo etilo en la posición 13. En RMN-¹³C se observa una señal en 173 ppm correspondiente al grupo carbonilo del ácido carboxílico proveniente de la carboximetilhidroxilamina; la señal en 160 ppm corresponde al átomo de carbono del enlace doble C-N; las señales en 145 y 133 ppm corresponden a los átomos de carbono de la doble ligadura que se localiza en el anillo D; la señal en 87 ppm corresponde al carbono tetrasustituido de la triple ligadura en la posición 17; la señal en 80 ppm corresponde al grupo metileno en posición α al ácido carboxílico y al oxígeno proveniente de la carboximetilhidroxilamina; la señal en 77 ppm se asigna al átomo de carbono 17 base de un átomo de oxígeno; la señal en 68 ppm corresponde al grupo C-H del acetileno; la señal en 9 ppm se asigna al átomo de carbono del grupo metilo correspondiente al grupo etilo en la posición 13.

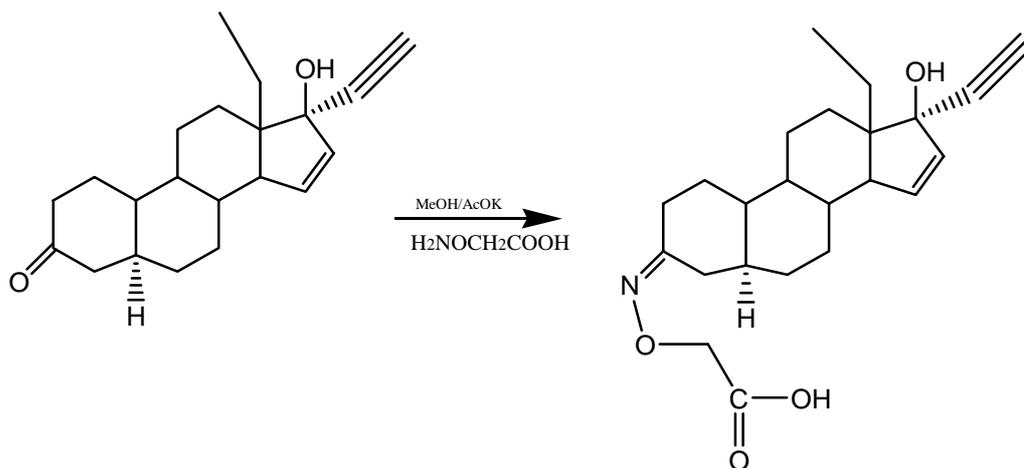


Figura 24

Cabe destacar que las carboximetiloximas de los 3 compuestos 5 α reducidos se presenta lo que se podría considerar como el isómero *syn*, pero en este caso no se pudo observar por espectroscopia de RMN. La separación de los isómeros no se llevó a cabo porque se encuentran en equilibrio.

Los reactivos y disolventes grado analítico que se emplearon para este trabajo fueron Aldrich® y Baker® respectivamente. La noretiniltestosterona, levonogestrel y gestodeno se obtuvieron de los laboratorios Schering S.A de C.V. con un grado de pureza superior al 98%.

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron determinados en pastilla de KBr, espectrofotómetro FTIR Perkin-Elmer 1650. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se efectuaron en un espectrómetro Varian Unity Inova de 300 MHz, para hidrógeno y 75 MHz para carbono utilizando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos están descritos en partes por millón en unidades δ respecto a la referencia interna y las constantes de acoplamiento se reportan en Hertz (Hz)

Las columnas cromatográficas “flash” o relámpago fueron efectuadas con sílica gel Merck malla 230-400. El avance de las reacciones y la pureza de los compuestos obtenidos fueron seguidos vía cromatografía en capa fina (ccf) a través de placas de vidrio con sílica gel 60 F₂₅₄, con excepción de la reacción de Birch. Como reveladores se emplearon una lámpara de luz ultravioleta y una solución al 2% de sulfato cérico en ácido sulfúrico.

Los puntos de fusión fueron obtenidos en un aparato de Fisher – Jones y no están corregidos.

Procedimiento de reducción de cetonas α,β -insaturadas

Para condensar el amoniaco se utilizó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL y una trampa con una mezcla hielo seco - acetona adaptada a la boca central del matraz, las dos bocas restantes fueron cerradas mediante tapones tipo septum. Se hizo pasar un flujo de amoniaco a través de la trampa y en la oliva superior se colocó una trampa para humedad.

Un equivalente del esteroide α,β -insaturado disuelto en THF se agregó a un matraz bola con una mezcla amoniaco – THF 10:1 en un baño de hielo seco – acetona. Se agregaron 2.1 equivalentes de litio a la mezcla en agitación durante 15 minutos. Terminado el tiempo de reacción, identificado por la pérdida del color azul de la solución, se agregó cloruro de amonio sólido y se evaporó la mezcla de disolventes para, posteriormente, agregar agua y extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio hasta pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. A la mezcla resultante se le purificó mediante cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla hexano – acetato de etilo 80:20 en polaridad creciente recolectando fracciones de 25 mL las cuales fueron monitoreadas mediante cromatografía en capa fina.

17 α -etnil-17 β -hidroxi-5 α -19-norandrostanona (5 α -NET):

El punto de fusión que se determinó fue de 135-137°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3000-2800, 1715, 1045.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2.6 (s, 1H), 0.8 (s, 3H).

13 β -etil-17 α -etnil-17 β -hidroxi -5 α -18,19-dinorandrostan-3-ona

(5 α -LEVO):

El punto de fusión que se determinó fue de 211-216°C

IR (KBr,cm⁻¹): 3260, 1700, 1070, 650.

RMN-H¹ (CDCl₃) δ ppm: 2.6 (s, 1H), 0.9 (t, 3H).

13 β -etil-17 α -etnil-17 β -hidroxi -5 α -18,19-dinorandrost-15,16-dien-3-ona

(5 α -GESTO):

El punto de fusión que se determinó fue de 165-167°C

IR (KBr,cm⁻¹): 3258, 1697, 1065, 648.

RMN-H¹ (CDCl₃) δ ppm: 5.97 (dd, J=5.7, 1.5,1H); 5.66 (dd, 1H, J=5.7, 3.3,1H); 2.64 (s, 1H), 0.89 (t, 3H).

Procedimiento General para la obtención de oximas.

Un equivalente del esteroide se disolvió en metanol grado analítico a temperatura ambiente ajustando el pH, aproximadamente, a 4 – 5 utilizando acetato de potasio. Se agregó un exceso (2 equivalentes) del clorhidrato de la carboximetilhidroxilamina y se calentó la mezcla hasta temperatura de reflujo durante 24 horas siguiendo el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa fina.

Una vez terminado el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida para, posteriormente, adicionar HCl al 10% y extraer con acetato de etilo. A la fase orgánica se le sometió a lavados consecutivos con una solución saturada de cloruro de

sodio hasta pH neutro, se secó agregando sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida hasta sequedad.

A la mezcla resultante se le sometió a cromatografía flash utilizando sílica gel 230 – 400. La mezcla de reacción fue soportada en cloruro de sodio y se eluyó con una mezcla de hexano - acetato de etilo 1:1 en polaridad creciente recolectando fracciones de 20 mL. Posteriormente a la mezcla de elución se le añadió 0.5 mL de ácido acético glacial recolectando, en promedio, 25 fracciones las cuales fueron seguidas mediante cromatografía en capa fina. Aquellas fracciones que mostraron un solo producto se reunieron en un matraz bola y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniendo así un sólido blanco el cual fue secado por completo al vacío.

NET-carboximetiloxima:

IR (KBr, cm^{-1}): 3325, 1698

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm: 5.82 (s, 1H); 5.3 (m); 4.5 (s, 2H); 2.57 (s, 1H); 0.87 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 173, 160, 151, 118, 88, 79, 73, 69, 48, 12

MS (IE^+ , m/z): 371, 296

LEVO- carboximetiloxima:

IR (KBr, cm^{-1}): 3422, 1736, 1066, 657

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm: 5.86 (s, 1H); 5.3 (m); 4.6 (s, 2H); 2.59 (s, 1H); 0.99 (t, 3H)

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 171, 162, 150, 117, 89, 77, 74, 67, 50, 10

MS (IE^+ , m/z): 385, 310

GESTO- carboximetiloxima:

IR (KBr, cm^{-1}): 3323, 1711, 679, 1634

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm: 7.1 (m); 5.94 (dd, $J=5.7, 1.7$ 1H); 5.88 (s, 1H); 5.71 (dd, $J=5.7, 3.6$ 1H); 4.62 (s, 2H); 2.64 (s, 1H); 0.86 (t, 3H)

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 174, 160, 152, 135, 131, 117, 111, 83, 81, 75, 69, 56, 11

MS (IE^+ , m/z): 383, 357, 308

5 α NET- carboximetiloxima:

IR (KBr, cm^{-1}): 3394, 2924, 1718, 1357, 1087.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm: 6.4 (m); 4.6 (s, 2H); 2.6 (s, 1H); 0.83 (s, 3H)

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 172, 160, 88, 83, 72, 69, 12

MS (IE^+ , m/z): 373, 298

5 α LEVO- carboximetiloxima:

IR (KBr, cm^{-1}): 3422.03, 1736.07, 1066.6, 657.25

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm: 6.5 (m); 4.55 (s, 2H); 2.55 (s, 1H), 1.02 (t, 3H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 174, 162, 88, 81, 74, 69, 21, 9.

MS (IE^+ , m/z): 387,312

5 α GESTO- carboximetiloxima:

IR (KBr, cm^{-1}): 3323.36, 1711.71, 679.98, 1634

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm: 6.9 (m); 5.83 (dd, $J=5.6, 1.6$ 1H); 5.68 (dd, $J=5.7, 3.2$ 1H); 4.52 (s, 2H), 2.55 (s, 1H); 0.85 (t, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ ppm: 173, 160, 145, 133, 87, 80, 77, 68, 22, 9

MS (IE+, m/z): 385,310

CONCLUSIONES

Al término de este trabajo se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- La reacción de la Noretiniltestosterona, el Levonogestrel y el Gestodeno para obtener los correspondientes compuestos 5α reducidos por medio de la reacción de Birch fue exitosa aunque con rendimientos moderados.
- La obtención de los análogos 5α reducidos de estos compuestos esteroidales utilizando la mencionada reacción de Birch proporciona un método sencillo y rápido para obtenerlos. Se debe ser cuidadoso con la presencia de otros grupos funcionales susceptibles de reducción.
- La obtención de las oximas derivadas de la carboximetilhidroxilamina y los correspondientes esteroides se llevo a cabo con rendimientos moderados.
- No se observó alguna diferencia significativa en la obtención de las correspondientes oximas entre los esteroides y sus análogos 5α reducidos.
- El pH es un factor fundamental para la obtención de las oximas. Al variar el pH por debajo de 4 o por encima de 5, los rendimientos de la reacción se ven afectados de manera significativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Pérez Palacios, G.; Garza Flores, J; Hall, P. E. *Avances recientes en la regulación de la fertilidad*. Vol. I Editorial Piensa. México. (1987).
2. Rudel, H. W.; Martinez-Manatou, J. *Oral contraceptives. Topics in Medicinal Chemistry*. Interscience Publishers. New York (1967).
3. Rabinowitz, M. H.; Djerassi, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 1, 304 (1992).
4. Santillán, R.; Pérez-Palacios, G.; Reyes, M.; Damián-Matsumura, P.; García, G. A.; Grillasca, I.; Lemus, A. E. *Eur. J. Pharm.* **427**, 167 (2001).
5. Lemus, A. E.; Santillán, R.; Damián-Matsumura, P.; García, G. A.; Grillasca, I.; Pérez-Palacios, G. *Eur. J. Pharm.* **417**, 249 (2001).
6. Mann, J. *Secondary Metabolism* Oxford University Press. (1987) Capítulo 6.
7. Garcia-Becerra, R.; Borja-Cacho, E.; Cooney, A. J.; Jackson, K. J.; Lemus, A. E.; Perez-Palacios, G. Larrea, F. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, **82**, 333 (2002).
8. Takenouchi, N.; Oshima, K.; Shimada, K.; Takahashi, M. *J. Vet. Med. Sci.* **66**, 11, 1315 (2004).
9. Suthipongse, W.; Taneepanichskul, S. *Contraception*, **69**, 23 (2004).
10. Morrison, R.T; Boyd, R.N. *Química Orgánica*, Addison – Wesley, 5th edición, 1987, 766 – 770.
11. Carey, F.A; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry Part A*, Plenum Press, Third Ed, 1990, 447 – 453.
12. Osadchenko, I.M; Tomilov, A.P. *Russ. J. Appl. Chem.*, **75**, (2002), 511 – 512.

13. Leis, J.R.; Peña, M.E.; Williams, D.H.L; Mawson, S.D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, (1988), 157.
14. Graham, A.; Williams, D.H.L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, (1991), 407.
15. Besson, L.; Goré, J.; Cazes, B. *Tett. Lett*, **36**, (1995), 3857.
16. Barton, D.H.R. *Pure Appl. Chem*, **16**, (1968), 1.
17. Holmes, R.R.; Bayer, R.P. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, (1960), 3454.
18. Kahr, K.; Berther, C. *Chem. Ber*, **93**, (1960), 132.
19. Johnson, K.; Degering, E.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, (1939), 3194.
20. Barton, D.H.R.; Fernandez, I.; Richards, C.S.; Zard, S.Z. *Tetrahedron*, **43**, (1987), 551.
21. Albanese, D.; Landini, D.; Penso, M. *Synthesis*, (1990), 338.
22. Kabalka, G.W.; Pace, E.D.; Wadgaonkar, P.P. *Synth. Commun.*, **20**, (1990), 2453.
 - a) Rogié, M.M.; Vitrone, J.; Swerdloff, M.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, (1977), 1156.
 - b) Moorhoff, C.M.; Paquette, L.A. *J. Org. Chem.*, **56**, (1991), 703.
23. Touaux, B.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Heteroatom Chem.*, **9**, (1998), 351.
24. Buccanan, J.G.S; Woodgate, P.D. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1969**, 23, 522.
25. Vedejs, E. *Org. React*, **1975**, 22, 401.
26. Fried, J. and Edwards, J.A. ed *Organic reactions in steroid chemistry*, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1972.
27. Smith M.B; March. J, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience, 5th edition, USA, 2001.