



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE O-ARIL DÍMEROS ESTROGÉNICOS  
MEDIANTE UN ACOPLAMIENTO TIPO ULLMANN PARA SU  
CARACTERIZACIÓN BIOLÓGICA COMO METAHORMONAS**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICO**

PRESENTA:

**Andrés de Jesús del Valle Peralta**

DIRECTOR DE TESIS:

**Dr. Fernando León Cedeño**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

2017



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.

Jurado asignado:

<b>Presidente</b>	Dr. Fernando León Cedeño
<b>Vocal</b>	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga
<b>Secretario</b>	Dra. Itzel Guerrero Ríos
<b>Primer suplente</b>	M. en C. Adrián Vázquez Sánchez
<b>Segundo suplente</b>	Dra. Martha Menes Arzate

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 203 del Departamento de Química Orgánica, edificio B, P. B., perteneciente a la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química UNAM.

---

Dr. Fernando León Cedeño  
(Asesor)

---

Dra. Martha Menes Arzate  
(Supervisor técnico)

---

Andrés de Jesús del Valle Peralta  
(Sustentante)

# ÍNDICE GENERAL

1	ABREVIATURAS.....	1
2	INTRODUCCIÓN.....	5
3	ANTECEDENTES.....	8
3.1	Hormonas.....	8
3.1.1	Mecanismo de acción.....	8
3.1.2	Clasificación.....	9
3.1.2.1	Hormonas esteroides.....	9
3.1.2.2	Estrógenos.....	12
3.2	Metabolismo de xenobióticos.....	14
3.2.1	Citocromo P450.....	15
3.2.2	Metabolismo de estrógenos.....	18
3.2.2.1	Metahormonas.....	20
3.3	Ruta sintética.....	22
3.3.1	Reacciones de acoplamiento.....	22
3.3.1.1	Reacción de acoplamiento tipo Ullmann.....	24
3.3.1.1.1	Catalizadores.....	25
3.3.1.1.2	Mecanismo de reacción.....	26
3.3.1.1.3	Condiciones de reacción.....	28
3.3.1.1.4	Catálisis heterogénea.....	30
3.3.1.1.4.1	Difracción de rayos X de polvos (PXRD).....	34
4	OBJETIVOS.....	37
4.1	General.....	37
4.2	Particulares.....	37
5	METODOLOGÍA.....	39
6	HIPÓTESIS.....	42
7	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	43
7.1	Desmetilación de la 3-O-Metilestrona ( <b>1</b> ).....	43
7.1.1	Desmetilación con HBr/AcOH.....	44
7.1.2	Desmetilación con AlCl <sub>3</sub> /NaI.....	44
7.1.3	Desmetilación con TMSCl/NaI.....	45
7.2	Síntesis de los derivados halogenados de la 3-O-Metilestrona ( <b>1</b> ).....	47
7.2.1	Derivados bromados: 2-Bromo-3-O-metilestrona ( <b>3</b> ) y 4-Bromo-3-O-metilestrona ( <b>4</b> ).....	48
7.2.2	Derivados iodados: 2-Iodo-3-O-metilestrona ( <b>5</b> ) y 4-Iodo-3-O-metilestrona ( <b>6</b> ).....	48
7.2.3	Análisis instrumental.....	49
7.2.3.1	Espectroscopia de RMN- <sup>1</sup> H.....	49

7.2.3.2	Espectroscopia de RMN- <sup>13</sup> C.....	51
7.2.3.3	Espectroscopia de IR.....	52
7.2.3.4	Espectrometría de masas (EM).....	53
7.3	Síntesis de la 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno ( <b>23</b> ).....	55
7.3.1	Análisis instrumental.....	56
7.3.1.1	Espectroscopia de RMN- <sup>1</sup> H.....	56
7.3.1.2	Espectroscopia de RMN- <sup>13</sup> C.....	57
7.4	Síntesis de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona ( <b>7</b> ).....	59
7.4.1	Experimento 1.....	60
7.4.2	Experimentos 2, 3 y 4.....	60
7.4.2.1	Experimento 2.....	61
7.4.2.2	Experimento 3.....	62
7.4.2.3	Experimentos 4 y 5.....	64
7.4.3	Experimentos 5 y 6.....	64
7.4.4	Experimentos 6, 7 y 8.....	65
7.4.5	Experimento 8 y 9.....	65
7.4.6	Experimento 10.....	66
7.4.7	Experimento 11.....	67
7.4.8	Experimento 12.....	68
7.4.9	Experimento 13.....	70
7.4.10	Experimento 14.....	70
7.4.11	Monitoreo de los óxidos de cobre en la catálisis tipo Ullmann.....	71
7.4.11.1	Nanopartículas de CuO.....	71
7.4.11.2	Nanopartículas de Cu <sub>2</sub> O.....	75
7.4.12	Análisis instrumental.....	78
7.4.12.1	Espectroscopia de RMN- <sup>1</sup> H.....	78
7.4.12.2	Espectroscopia de RMN- <sup>13</sup> C.....	80
7.4.12.3	Espectroscopia de IR.....	81
7.4.12.4	Espectroscopia de RMN- <sup>1</sup> H (Subproducto).....	82
7.5	Síntesis de la 2-(3-O-Estronil)estrone ( <b>9</b> ).....	84
7.5.1	Análisis instrumental.....	85
7.5.1.1	Espectroscopia de RMN- <sup>1</sup> H.....	85
7.5.1.2	Espectroscopia de RMN- <sup>13</sup> C.....	87
7.5.1.3	Espectroscopia de IR.....	88
7.6	Optimización geométrica de los dímeros: 2-(3-O-Estronil)estrone ( <b>9</b> ) y 4-(3-O-Estronil)estrone ( <b>10</b> ).....	90
8	CONCLUSIONES.....	94
8.1	Desmetilación de la 3-O-Metilestrone ( <b>1</b> ).....	94
8.2	Síntesis de los derivados halogenados de la 3-O-Metilestrone ( <b>1</b> ).....	94
8.3	Síntesis de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrone ( <b>7</b> ).....	94
8.4	Síntesis de la 2-(3-O-Estronil)estrone ( <b>9</b> ).....	95

8.5 Propuesta de mecanismo de reacción.....	95
9 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	96
9.1 Información técnica general.....	96
9.2 Desmetilación de la 3-O-Metilestrona ( <b>1</b> ) .....	99
9.2.1 Desmetilación con HBr/AcOH .....	99
9.2.2 Desmetilación con AlCl <sub>3</sub> /NaI .....	100
9.2.3 Desmetilación con TMSCl/NaI .....	100
9.3 Síntesis de la 2-Bromo-3-O-metilestrona ( <b>3</b> ) .....	102
9.4 Síntesis de Iodosuccinimida (NIS).....	104
9.5 Síntesis de la 2-Iodo-3-O-metilestrona ( <b>5</b> ) y 4-Iodo-3-O-metilestrona ( <b>6</b> )	105
9.6 Síntesis de los precursores catalíticos de Cu. ....	106
9.6.1 Cu(0) .....	106
9.6.2 Óxido de cobre (I).....	107
9.6.3 Óxido de cobre (II).....	109
9.6.3.1 Método de calcinación .....	109
9.6.3.2 Método de precipitación en medio acuoso .....	110
9.6.3.3 Método de precipitación en medio orgánico .....	111
9.7 Síntesis del 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno ( <b>23</b> ) .....	112
9.8 Síntesis de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona ( <b>7</b> ) .....	114
9.9 Síntesis de la 2-(3-O-Estronil)estrona ( <b>9</b> ) .....	117
9.10 Optimización geométrica de los dímeros: 2-(3-O-Estronil)estrona ( <b>9</b> ) y 4-(3-O-Estronil)estrona ( <b>10</b> ).....	119
10 REFERENCIAS .....	120
11 ANEXOS.....	126
11.1 2-Bromo-3-O-metilestrona ( <b>3</b> ) .....	126
11.2 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno ( <b>23</b> ).....	129
11.3 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona ( <b>7</b> ).....	131
11.4 3-O-Metilestrona ( <b>1</b> ) .....	134
11.5 2-(3-O-Estronil)estrona ( <b>9</b> ) .....	135
11.6 Nanopartículas de CuO .....	137

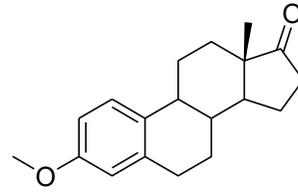
## ÍNDICE DE ESQUEMAS Y FIGURAS

Esquema 2.1 Homodímeros derivados del 17 $\beta$ -Estradiol .....	6
Esquema 2.2 Dímeros derivados del 17 $\beta$ -Estradiol y Estrona .....	7
Esquema 3.1 Estereoquímica de compuestos esteroides .....	11
Esquema 3.2 Biotransformación de Acetaminofén .....	15
Esquema 3.3 Nomenclatura de isoformas enzimáticas de CYP .....	16
Esquema 3.4 Reacción de oxidación catalizada por CYP .....	17
Esquema 3.5 Biotransformación de estrógenos.....	18
Esquema 3.6 Isoformas de CYP involucradas en el metabolismo de E <sub>1</sub> y E <sub>2</sub> .....	19
Esquema 3.7 Biotransformación de Testosterona para la obtención de E <sub>1</sub> y E <sub>2</sub> ...	21
Esquema 3.8 Acoplamiento cruzado de hormonas estrogénicas.....	22
Esquema 3.9 Ciclo catalítico propuesto en acoplamientos catalizados con Pd ....	24
Esquema 3.10 Reacción tipo Ullmann .....	25
Esquema 3.11 Mecanismo de reacción de Ullmann vía SNA .....	26
Esquema 3.12 Mecanismo de reacción de Ullmann vía metátesis .....	26
Esquema 3.13 Mecanismo de reacción de Ullmann vía SET .....	27
Esquema 3.14 Ciclo catalítico propuesto en reacciones de acoplamiento catalizados con Cu .....	27
Esquema 3.15 Interconversión de precursores nanoparticulados en catálisis heterogénea.....	31
Esquema 3.16 Estructura cristalina del Cu <sub>2</sub> O .....	32
Esquema 3.17 Reacción rédox del par Glucosa/Cu <sup>2+</sup> .....	32
Esquema 3.18 Estructura cristalina del CuO .....	33
Esquema 3.19 Reacciones para la síntesis de CuO .....	33
Esquema 3.20 Difracción de rayos X por un arreglo atómico .....	34
Esquema 3.21 Difractograma de una muestra de Cu <sub>2</sub> O .....	35
Esquema 3.22 Representación del ancho de pico a la altura media.....	36
Esquema 5.1 Análisis retrosintético .....	39
Esquema 5.2 Ruta sintética .....	41
Esquema 7.1 Reacción de desmetilación de la 3-O-Metilestrona ( <b>1</b> ).....	43
Esquema 7.2 Quimioselectividad entre alquil-aril y aril-aril éteres .....	45
Esquema 7.3 Reacción de halogenación de la 3-O-Metilestrona ( <b>1</b> ).....	47
Esquema 7.4 Ruta de fragmentación para la obtención de ( <b>14</b> ) y ( <b>20</b> ).....	54
Esquema 7.5 Fragmentos característicos de la MS de estrógenos .....	54
Esquema 7.6 Reacción modelo de acoplamiento O-Arilativo.....	55
Esquema 7.7 Acoplamiento C-O tipo Ullmann para la síntesis de ( <b>7</b> ).....	59
Esquema 7.8 Escala de potencial rédox con los pares Cu <sup>0</sup> /Cu <sup>+</sup> y C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> /C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br ...	61
Esquema 7.9 Reducción de la 2-Bromo-3-O-metilestrona ( <b>3</b> ) en presencia de Cu(0).....	61
Esquema 7.10 Escala de potencial redox con los pares Cu <sub>2</sub> O/Cu <sup>2+</sup> , Cu <sub>2</sub> O/CuO y C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> /C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br.....	62

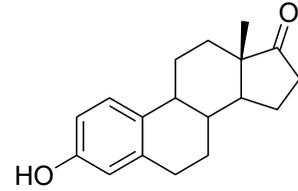
Esquema 7.11 Reducción de la 2-Bromo-3-O-metilestrona ( <b>3</b> ) en presencia de óxido cuproso en diferentes medios de reacción .....	63
Esquema 7.12 Proceso de lixiviación en óxidos de cobre I y II .....	64
Esquema 7.13 Enmascaramiento de la Estrona ( <b>2</b> ) con Fe(acac) <sub>3</sub> .....	66
Esquema 7.14 Deshalogenación reductiva de la 2-Bromo-3-O-metilestrona ( <b>3</b> ) ...	67
Esquema 7.15 Desmetilación de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona ( <b>7</b> ) .....	84
Esquema 7.16 Moléculas tipo diaril éter .....	92
Esquema 8.1 Propuesta de mecanismo de acoplamiento O-Arilativo con CuO ...	95
Esquema 9.1 Reacción de desmetilación de la 3-O-Metilestrona ( <b>1</b> ).....	99
Esquema 9.2 Reacción de bromación del compuesto ( <b>1</b> ).....	102
Esquema 9.3 Síntesis de la N-Iodosuccinimida .....	104
Esquema 9.4 Reacción de iodación del compuesto (1) .....	105
Esquema 9.5 Síntesis de Cu(0) .....	106
Esquema 9.6 Reacción rédox del par Glucosa/Cu <sup>2+</sup> .....	107
Esquema 9.7 Reacción de oxidación del Cu <sub>2</sub> O.....	109
Esquema 9.8 Deshidratación de Cu(OH) <sub>2</sub> en medio acuoso .....	110
Esquema 9.9 Deshidratación de Cu(OH) <sub>2</sub> en etanol.....	111
Esquema 9.10 Reacción modelo de acoplamiento O-Arilativo.....	112
Esquema 9.11 Acoplamiento O-Arlativo tipo Ullmann para la síntesis de ( <b>7</b> ) .....	114
Esquema 9.12 Desmetilación de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona ( <b>7</b> ) .....	117
Figura 3.1 Molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno (gonano) .....	10
Figura 3.2 Estructura patrón para la nomenclatura de esteroides designada por la IUPAC .....	10
Figura 3.3 Molécula de estratrieno .....	12
Figura 3.4 Molécula de E <sub>2</sub> .....	13
Figura 3.5 Molécula de E <sub>1</sub> .....	13
Figura 3.6 Estructura terciaria de CYP1A2 .....	17
Figura 7.1 2-Bromo-3-O-metilestrona ( <b>3</b> ) .....	49
Figura 7.2 Fragmentación de la 2-Bromo-3-O-metilestrona ( <b>3</b> ) .....	53
Figura 7.3 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno ( <b>23</b> ) .....	56
Figura 7.4 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona ( <b>7</b> ) .....	78
Figura 7.5 3-O-Metilestrona ( <b>1</b> ), Subproducto.....	82
Figura 7.6 2-(3-O-Estronil)estrona ( <b>9</b> ) .....	85
Figura 7.7 2-(3-O-Estronil)estrona ( <b>9</b> ) .....	91
Figura 7.8 4-(3-O-Estronil)estrona ( <b>10</b> ).....	91

# 1 ABREVIATURAS

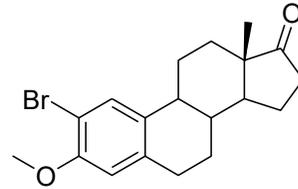
3-O-Metilestrona (1)



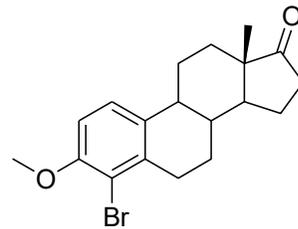
Estrona (2)



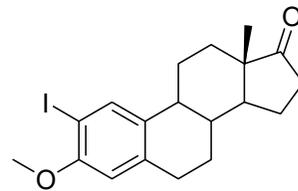
2-Bromo-3-O-metilestrona (3)



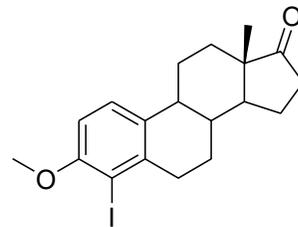
4-Bromo-3-O-metilestrona (4)



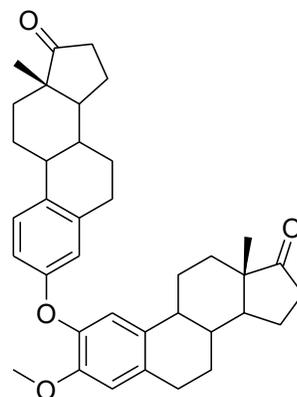
2-Iodo-3-O-metilestrona (5)



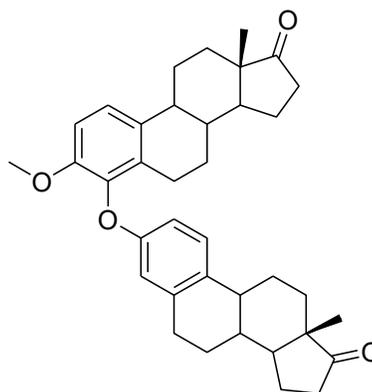
4-Iodo-3-O-metilestrona (6)



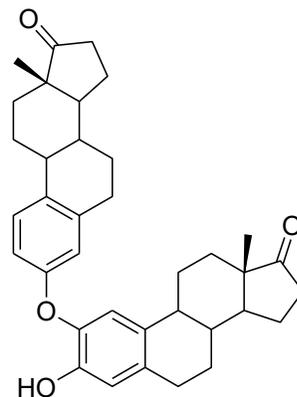
2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7)



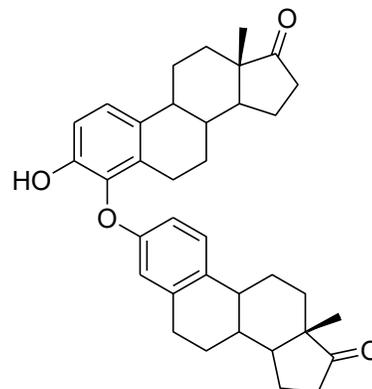
4-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (8)



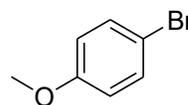
2-(3-O-Estronil)estrone (9)



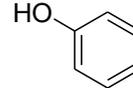
4-(3-O-Estronil)estrone (10)



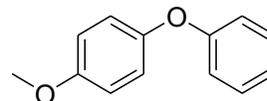
4-Bromoanisol (**21**)



Fenol (**22**)



1-O-Fenil-4-O-metilbenceno (**23**)



4-Picolina: 4-Metilpiridina

acac<sup>-</sup>: Anión acetilacetato

AcO<sup>-</sup>: Anión acetato

AcOH: Ácido acético

AcOEt: Acetato de etilo

CCF: Cromatografía en Capa Fina

CDCl<sub>3</sub>: Deutero cloroformo

CH<sub>3</sub>CN: Acetonitrilo

COMT: Catecol-O-Metiltransferasa

CYP: Citocromo P450 (Cytochrome P450)

DCM: Diclorometano

DEPT: Aumento sin distorsión por transferencia de polarización (Distortionless Enhancement Polarization Transfer)

DMF: N,N-Dimetilformamida

E<sub>1</sub>: Estrona

E<sub>2</sub>: 17 β-Estradiol

ER: Receptor estrogénico (Estrogen Receptor)

CG: Cromatografía de gases

GSH: Glutión

HAT: Transferencia de un átomo de hidrógeno (Hydrogen Atom Transfer)

HETCOR: Espectroscopia de correlación heteronuclear (Heteronuclear Correlation spectroscopy)

Hex: Hexano

HSD: Hidroxiesteroide deshidrogenasa (Hydroxysteroid dehydrogenase)

I.A.: Intensidad Alta

I.B.: Intensidad Baja

I.M.: Intensidad Media

EM: Espectrometría de Masas

MW: Microondas (Microwaves)

NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate).

NBS: N-Bromosuccinimida

NIS: N-Iodosuccinimida

np: Nanopartículas

P. fus.: Punto de fusión

PDF= Archivo de Difracción de Polvos (Powder Diffraction File)

PXRD: Difracción de Rayos X de Polvos (Powder X-Ray Diffraction)

R: Rendimiento de reacción

R<sub>f</sub>: Relación de frentes (Ratio of front)

T. A.: Temperatura Ambiente

TEMPO: (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil

TFA: Ácido trifluoroacético (Trifluoroacetic Acid)

TMSCl: Cloruro de trimetilsilano (Trimethylsilyl Chloride)

U. A.= Unidades Arbitrarias

δ: Desplazamiento químico

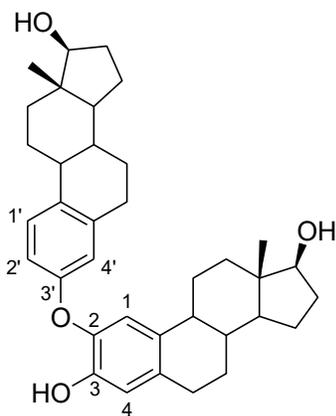
---

## 2 INTRODUCCIÓN

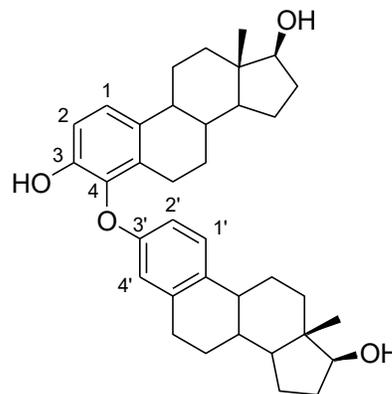
A principios del año 2000, un grupo de investigadores en el área de farmacología en la Universidad de Carolina del Sur en los Estados Unidos, dirigidos por los investigadores *Anthony J. Lee* y *Bao Ting Zhu*, reportaron una serie de estudios de metabolómica en hormonas estrogénicas.<sup>1-7</sup> Dicho trabajo consistió en la descripción de las transformaciones químicas suscitadas tras la exposición de microsomas de hígado humano en presencia del 17  $\beta$ -Estradiol ( $E_2$ ), Estrona ( $E_1$ ) y NADPH como cofactor enzimático. El objetivo era caracterizar a aquellos compuestos que se formaban como producto de las reacciones de oxidación por parte de la familia enzimática de Citocromo P450 (CYP).

Particularmente los resultados obtenidos con  $E_2$ , mostraron un comportamiento tal que al analizar la composición química del material orgánico extraído de la matriz biológica, se identificaron dos conjuntos de compuestos: polares (en una mayor proporción) y apolares.<sup>5</sup> Dentro de este último tipo de compuestos, se aislaron dos de los más representativos por su abundancia relativa, y cuya existencia no había sido descrita con anterioridad.

Estas nuevas moléculas se caracterizan químicamente por ser un par de dímeros hormonales, puesto que mantienen un enlace tipo diaril éter entre el oxígeno fenólico en C-3 de una primera subunidad y el átomo de carbono aromático en posiciones 2 ó 4 de la segunda molécula estrogénica, tal como se muestra en el esquema 2.1.



2-(3-O-Estradiol)estradiol



4-(3-O-Estradiol)estradiol

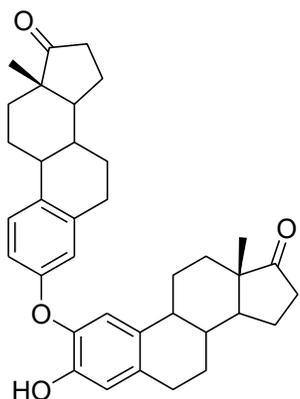
**Esquema 2.1** Homodímeros derivados del 17  $\beta$ -Estradiol.

Tras el descubrimiento de estos nuevos metabolitos celulares, el *Dr. Juan José Mandoki Weitzner* del departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM, se ha fijado como objetivo de investigación, llevar a cabo la evaluación biológica de los 8 dímeros estrogénicos que se pueden obtener a partir de  $E_1$  y  $E_2$  (esquema 2.2); como moléculas prototipo farmacéutico.

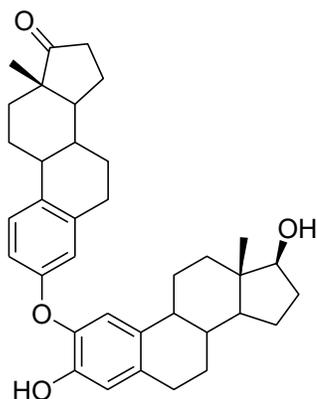
Debido a esta iniciativa, es necesario desarrollar una metodología de síntesis que permita obtenerlos, por lo tanto el *Dr. Fernando León Cedeño* y la *Dra. Martha Menes Arzate* del departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de esta Universidad, en colaboración con el *Dr. Juan José Mandoki*, llevarán a cabo dicho proyecto.

La principal aportación de este trabajo, es llevar a cabo la síntesis de los dímeros estrogénicos, evaluando la reacción de acoplamiento tipo Ullmann bajo diferentes condiciones para la formación del enlace característico  $C(sp^2)-O$ , mediante el uso de nanopartículas de óxidos de cobre como precursores catalíticos.

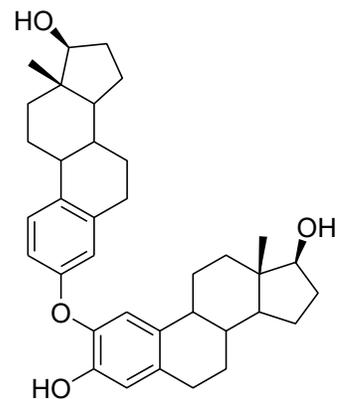
2-(3-O-E<sub>1</sub>)-E<sub>1</sub>



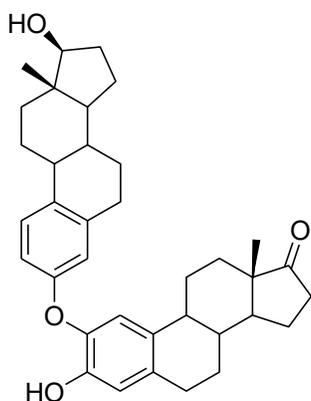
2-(3-O-E<sub>1</sub>)-E<sub>2</sub>



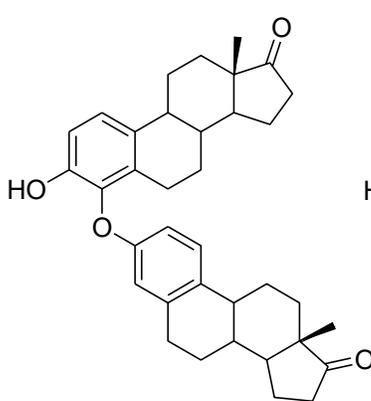
2-(3-O-E<sub>2</sub>)-E<sub>2</sub>



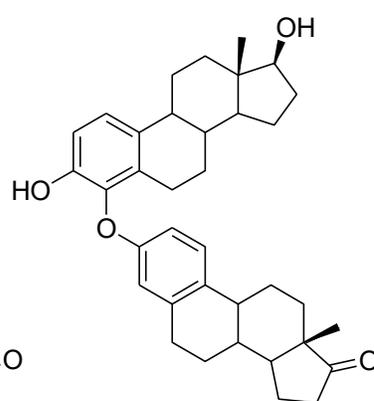
2-(3-O-E<sub>2</sub>)-E<sub>1</sub>



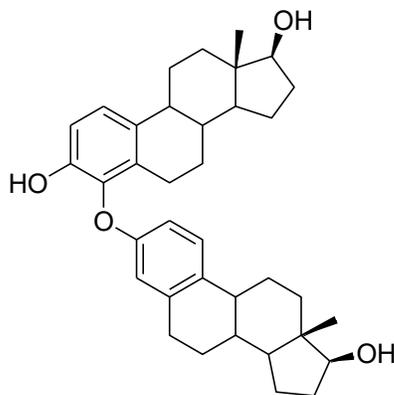
4-(3-O-E<sub>1</sub>)-E<sub>1</sub>



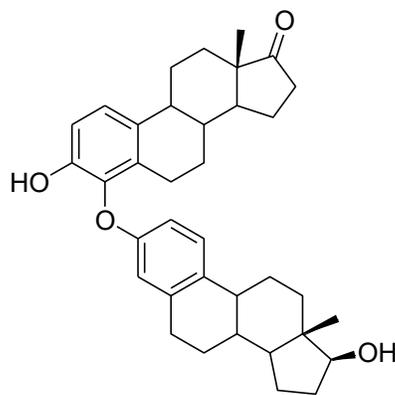
4-(3-O-E<sub>1</sub>)-E<sub>2</sub>



4-(3-O-E<sub>2</sub>)-E<sub>2</sub>



4-(3-O-E<sub>2</sub>)-E<sub>1</sub>



**Esquema 2.2** Dímeros derivados del 17  $\beta$ -Estradiol (E<sub>2</sub>) y Estrona (E<sub>1</sub>).

### 3.1 Hormonas

Las hormonas son un conjunto de biomoléculas, que proveen la base química de la comunicación celular, cuyo objetivo es mantener la homeostasis en el organismo, regulando así una gran cantidad de procesos; por ejemplo: la presión arterial, el balance electrolítico, la diferenciación sexual, desarrollo y reproducción.<sup>8</sup>

#### 3.1.1 Mecanismo de acción

Para que los mensajeros químicos, como las hormonas, ejerzan la actividad biológica para el que fueron sintetizadas, es necesario que las células posean la habilidad de identificarlas y reaccionar ante su presencia. Esto es posible mediante la expresión de enzimas (receptores) susceptibles de interactuar con un sustrato específico (ligando), que a su vez promueva la transducción de la señal química en una respuesta biológica.

Los receptores se pueden clasificar en dos grupos con base en las estructuras celulares en las que se encuentran contenidas, ya sean receptores de *membrana* o *nucleares*. Los receptores de membrana suelen interactuar con hormonas de carácter hidrofílico, de naturaleza peptídica; y los nucleares con entidades moleculares capaces de difundir a través de la membrana celular, como los esteroides y las vitaminas.<sup>9</sup>

### 3.1.2 Clasificación

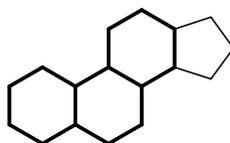
Debido a la multitud de procesos en las que se encuentran implicadas, existe una significativa diversidad de hormonas. Una clasificación aproximada con base en su naturaleza química,<sup>10</sup> se muestra a continuación en la tabla 3.1.

Tipo	Ejemplo	Mecanismo de acción
Péptido	Insulina	Receptores de membrana
Catecolamina	Epinefrina	
Esteroides	Estradiol	Receptores nucleares
Vitamina	1,25-Dihidroxicolecalciferol	
Aminoácido	Triyodotironina	

#### 3.1.2.1 Hormonas esteroides

Estas hormonas representan un conjunto de lípidos derivados de la oxidación de esteroides, cuya composición química se puede describir a partir de una estructura policíclica común, el *ciclopentanoperhidrofenantreno*, denominado *gonano*.<sup>11</sup>

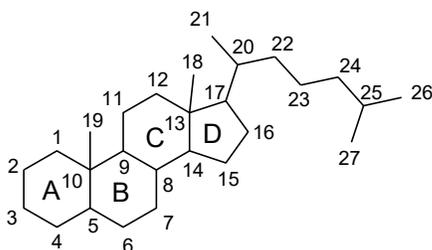
El arreglo del gonano consiste en cuatro anillos fusionados entre sí. Tres de los anillos están compuestos por seis átomos de carbono y uno de cinco. La fusión anular se mantiene por medio de enlaces C-C, adquiriendo una estructura similar a la originada por la hidrogenación total del fenantreno funcionalizado con un anillo de ciclopentano, como se ilustra en la figura 3.1.



**Figura 3.1** Molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno (gonano).

**Nota:** En tipografía de borde grueso, se indica la estructura anular del fenantreno reducido, y de manera estándar al grupo funcional ciclopentanilo.

Así pues, a partir del gonano se derivan los diferentes compuestos esteroidales, variando en cada posición, el número y tipo de grupos funcionales, los cuales comúnmente suelen ser del tipo alcohol, cetona, alqueno y anillo aromático. Debido a esta peculiar característica, es importante designar mediante una nomenclatura las diferentes posiciones que existen en las moléculas esteroidales,<sup>12</sup> así como la denominación de las estructuras anulares del sistema policíclico, ilustrado en la figura 3.2.

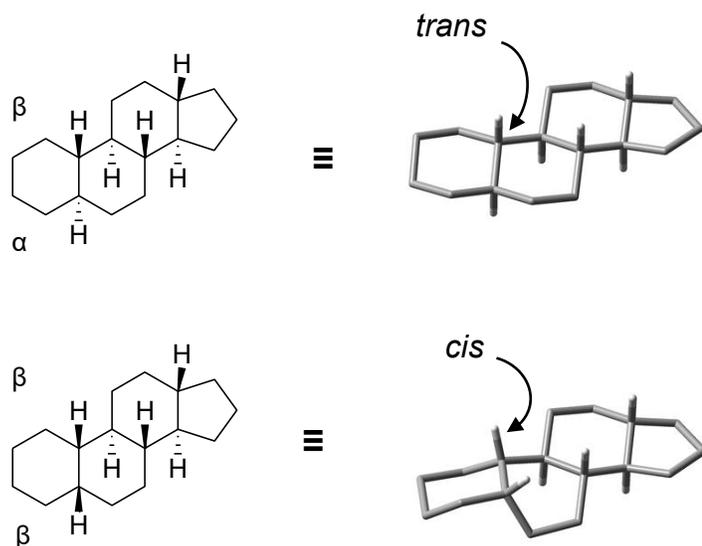


**Figura 3.2** Estructura patrón para la nomenclatura de esteroides designada por la IUPAC.

Otro aspecto importante para la caracterización molecular, es la orientación espacial de los sustituyentes. Se dice que un átomo o grupo funcional unido a un anillo del esqueleto hidrocarbonado adquiere una orientación  $\alpha$  (alfa), si ésta se encuentra por debajo del plano formado por la estructura policíclica, y  $\beta$  (beta), si por lo contrario, se encuentra por arriba del mismo.

Debido a esta disposición geométrica, la fusión anular adquiere relevancia, porque la orientación de los sustituyentes en los átomos de carbono cabeza de puente, origina dos tipos de isómeros geométricos: *cis* (mismo plano) y *trans* (planos opuestos).

Biológicamente la isomería *cis* llega a estar presente con mayor regularidad en la fusión anular A-B, mientras que la *trans* es casi constante en las fusiones B-C y C-D.<sup>11</sup>



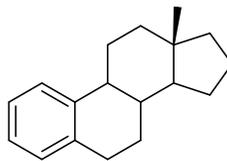
**Esquema 3.1** Estereoquímica de compuestos esteroides.

### 3.1.2.2 Estrógenos

Dentro de esta familia de compuestos, los más importantes son la Estrona y el 17  $\beta$ -Estradiol; hormonas sexuales femeninas que presentan una amplia gama de funciones fisiológicas como: la regulación del ciclo menstrual, reproducción, modulación de la densidad ósea, funcionamiento cerebral y metabolismo del colesterol.<sup>13</sup>

Para llevar a cabo su función, se valen de un mecanismo de señalización basado en la unión con un receptor nuclear (ER), tras difundirse a través de la membrana en células de tejidos diana. Una vez acoplado el sistema enzima-hormona, éste interactúa con el material genético de manera específica, de tal forma que sea posible la promoción de un efecto positivo o negativo de la transcripción génica.<sup>14</sup>

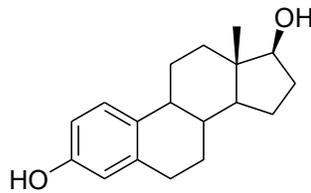
Los estrógenos químicamente comparten una estructura molecular característica, denominada *estratrieno* (figura 3.3).



**Figura 3.3** Molécula de estratrieno.

El *estratrieno* es un análogo del *gonano* con dos modificaciones principalmente; el anillo A es aromático y, en la posición del C-13, se encuentra un grupo metilo con orientación  $\beta$ .

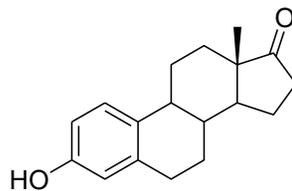
**17  $\beta$ -Estradiol ( $E_2$ ): (3,17  $\beta$ )-Dihidroxiestratrieno.**<sup>15</sup>



**Figura 3.4** Molécula de 17  $\beta$ -Estradiol ( $E_2$ ).

Estrógeno con mayor bioactividad, involucrado en el desarrollo y mantenimiento de los tejidos en órganos reproductores femeninos, y no reproductores, como el óseo, *hepático* y *cerebral*. Se genera con mayor proporción en los folículos ováricos, glándulas suprarrenales y mamas.

**Estrona ( $E_1$ ): 3-Hidroxiestratrien-17-ona.**<sup>15</sup>



**Figura 3.5** Molécula de Estrona ( $E_1$ ).

Hormona predominante en la menopausia, por efecto de un mecanismo fisiológico para la atenuación de la actividad de  $E_2$ ; lo cual marca el cese de la etapa reproductiva. Su biosíntesis se lleva a cabo en los tejidos graso y epitelial a partir de *androstendiona*, o mediante la oxidación de  $E_2$  en C-17 por efecto de la enzima 17  $\beta$ -HSD (Hidroxiesteroide deshidrogenasa).

### 3.2 Metabolismo de xenobióticos

La transformación química de xenobióticos y de sustancias endógenas (entre ellas los estrógenos) para su eliminación o atenuación de la actividad biológica, depende de una serie de reacciones catalíticas que se clasifican como de *fase I* y *fase II*, aunque éstas no ocurran necesariamente de manera secuencial.<sup>16</sup>

Las reacciones de fase I son consideradas como *catabólicas* o de *funcionalización*, y éstas son:

- Oxidación-Reducción

Prioritariamente se modifica a la molécula mediante reacciones de hidroxilación. La presencia del grupo hidroxilo potencializa la reactividad del metabolito generado.

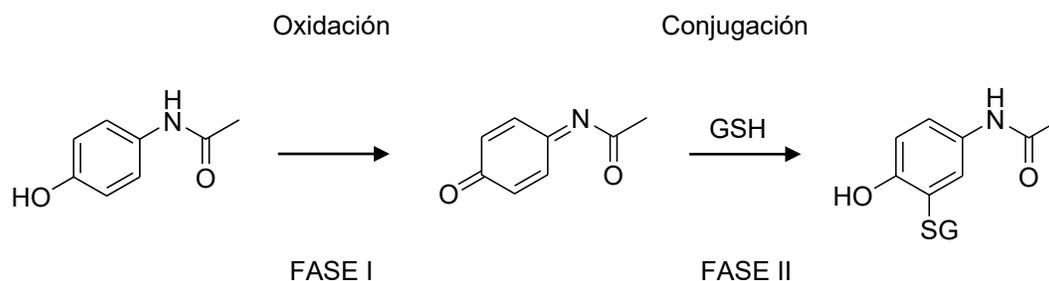
- Hidrólisis

Degradan grupos funcionales tipo éster y amida, aumentando el carácter hidrofílico de los productos.

Las reacciones de fase II son del tipo *anabólicas* o de *conjugación*:

- |                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| • Glucuronidación | Conjugación con   |
| • Glucosidación   | • Glutación (GSH) |
| • Sulfurilación   | • Amino ácidos    |
| • Acetilación     | • Lípidos         |

Para ejemplificar estas transformaciones de fase I y II, a continuación se muestra una de las rutas metabólicas para la excreción de Acetaminofén:<sup>17</sup>



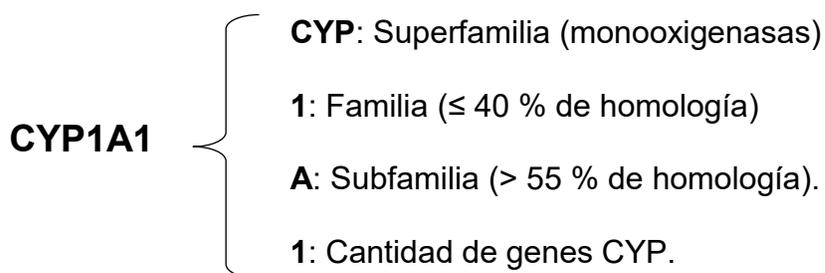
**Esquema 3.2** Biotransformación de Acetaminofén.

### 3.2.1 Citocromo P450

En la fase I, el sistema enzimático más relevante del metabolismo de xenobióticos es la familia de proteínas monooxigenasas denominadas *Citocromo P450* (CYP). Éstas integran un conjunto multivariado de metaloenzimas heme-tiolato, de las cuales para el año 2004 se estimaba que había una cantidad de aproximadamente 2000 proteínas caracterizadas, tanto en organismos eucariontes como en procariontes.<sup>18</sup>

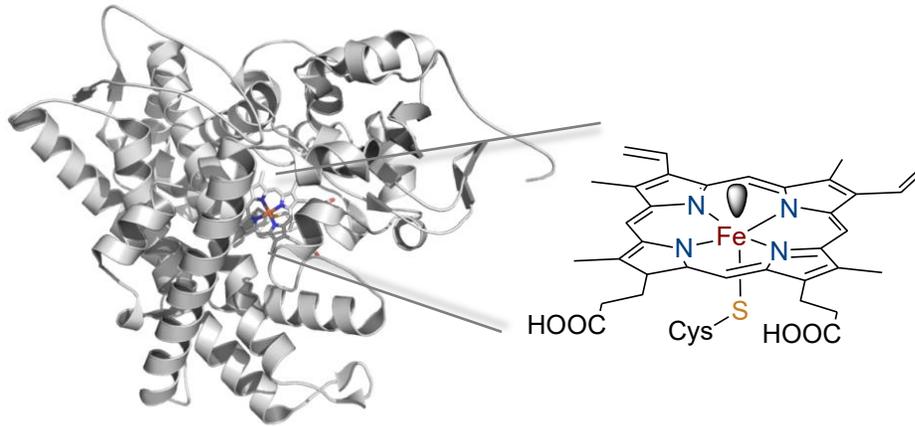
La carga génica de CYP en los organismos, varía en el orden 50-150 genes distintos. En el genoma humano se han descrito 57. Su distribución en el organismo, comprende principalmente los tejidos que conforman al hígado, riñón, corazón, pulmón, cerebro, tracto intestinal y esteroidogénicos.

Para la identificación de una proteína particular de CYP (*isoforma*), se emplea una nomenclatura sistemática basada en la actividad enzimática que presentan, tanto la descripción de homología en su estructura primaria, así como de la cantidad de genes necesarios para su expresión. De esta manera se reconocen cuatro categorías: *superfamilia*, *familia*, *subfamilia* y *número de genes individuales*. La segunda y cuarta categorías se representan mediante números arábigos, mientras que la tercera, con una letra mayúscula.<sup>19</sup>



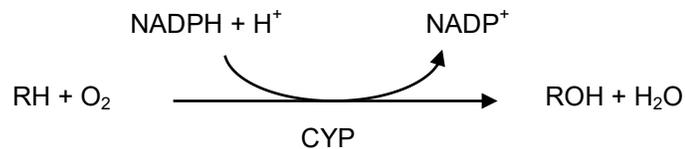
**Esquema 3.3** Nomenclatura de isoformas enzimáticas de CYP.

Las principales enzimas de CYP disponibles para el reconocimiento y biotransformación de fármacos son: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, Y CYP3A4.<sup>20</sup>



**Figura 3.6** Estructura terciaria de CYP1A2.

Su reactividad se caracteriza por ser altamente específica, puesto que demuestran una regio- y estereoselectividad únicas, que las hacen partícipes en el proceso de esteroidogénesis. En este proceso metabólico se llevan a cabo reacciones de monooxigenación, en las que un átomo proveniente de la molécula de oxígeno, es reducido a agua, y el segundo es incorporado en la estructura molecular del sustrato a oxidar.<sup>21</sup>

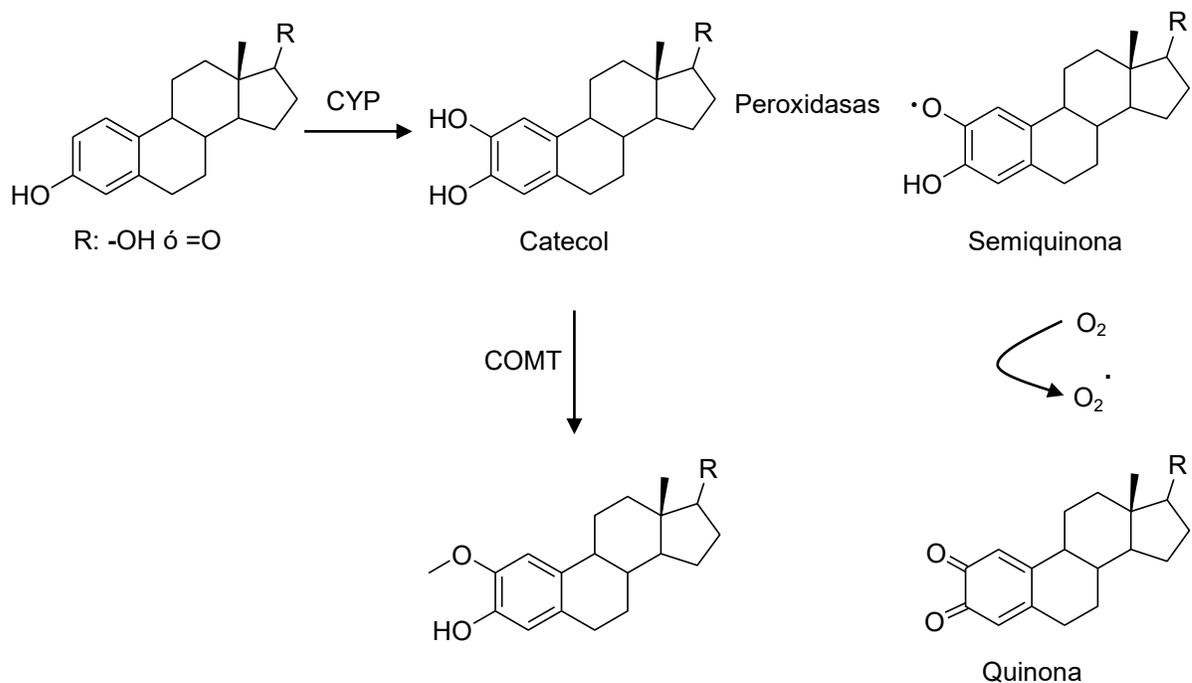


**Esquema 3.4** Reacción de oxidación catalizada por CYP.

### 3.2.2 Metabolismo de estrógenos

Las hormonas estrogénicas se metabolizan en el organismo por medio de transformaciones químicas que dan origen a moléculas de mayor carácter hidrofílico, con la finalidad de aumentar su solubilidad en agua para posteriormente, ser excretadas a través de la orina o heces.

Esta transformación metabólica, recurre a reacciones de oxidación mediante hidroxilaciones o formación de cetonas; así como a reacciones de conjugación, como: *glucuronidación, sulfonación y O-metilación*.<sup>22</sup>

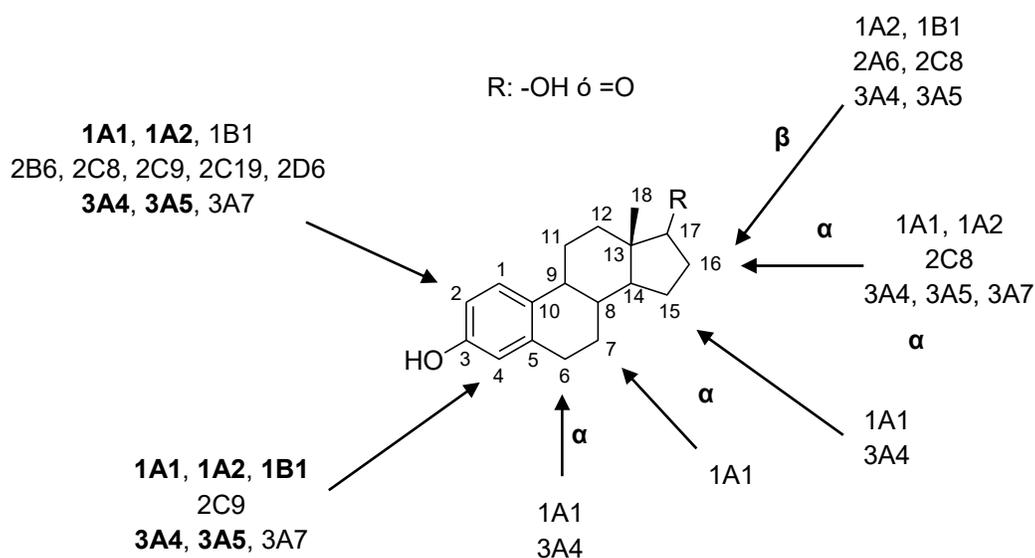


**Esquema 3.5** Biotransformación de estrógenos.

CYP es la familia enzimática involucrada en el metabolismo de estrógenos. Esta transformación se lleva a cabo principalmente en el hígado, así como en tejidos diana de glándulas mamarias, útero, ovario y en menor grado en el cerebro.

Es debido a estudios en metabolómica con la familia de CYP, que se han descrito una gran variedad de productos de oxidación presentes en muestras biológicas, como sangre y orina, o generados durante la incubación *in vitro* de estrógenos con enzimas microsomales.

En resumen, los resultados han demostrado que una variedad de isoformas enzimáticas de CYP son catalíticamente activas en el metabolismo de oxidación de E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub>.<sup>23</sup> Éstas pueden ser descritas con un menor o mayor grado de afinidad por las diferentes posiciones en la estructura esteroidal.



**Esquema 3.6** Isoformas de CYP involucradas en el metabolismo de E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub>.

**Nota:** Con tipografía en negritas, se indican las isoformas con mayor regioselectividad para originar los productos de oxidación en las posiciones indicadas.

Con base en el análisis presentado en el esquema 3.6, se deduce que podrían obtenerse diferentes productos de hidroxilación a partir de  $E_1$  y  $E_2$ , sin embargo, los principales compuestos formados son aquellos con estructura tipo catecol. Los metabolitos de este tipo se obtienen después de haberse llevado a cabo la monohidroxilación en las posiciones 2 ó 4 del anillo aromático, por efecto de las isoformas de CYP 1A1, 1A2, 1B1, 3A4 y 3A5.

Las isoformas 1A1 y 1B1, son enzimas extrahepáticas, presentes en retículo endoplasmático de células del riñón, ovario y glándulas mamarias. Cabe señalar que ésta última suele estar sobreexpresada en células cancerosas,<sup>24</sup> la cual orienta hacia la formación de los metabolitos tipo catecol, 4-OH- $E_1$  y 4-OH- $E_2$ .

En resumen, las isoformas 1A2, 3A4 y 3A5, son enzimas primordialmente hepáticas,<sup>25</sup> con una abundancia relativa aproximada del 15 y 30 % respectivamente para cada familia (1 y 3), cuya catálisis promueve la formación del 2-OH- $E_1$  y 2-OH- $E_2$ .

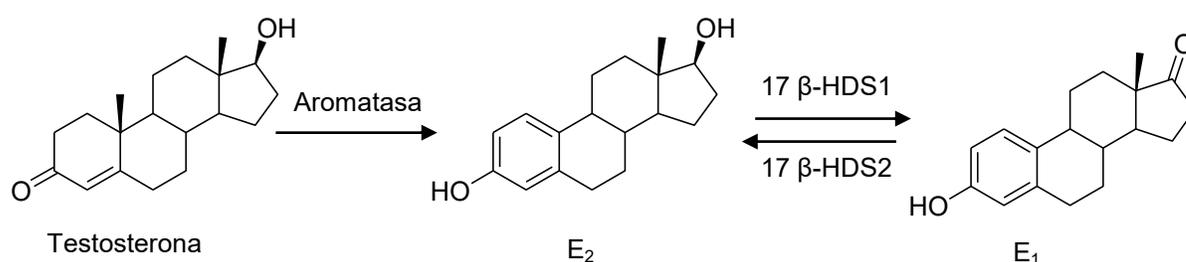
### **3.2.2.1 Metahormonas**

Debido a que las hormonas juegan un papel importante en la regulación del comportamiento en los organismos, resulta viable que el origen de éstas proceda de un precursor común, ya que de lo contrario, la formación *de novo* de un prototipo molecular requeriría de una maquinaria biosintética compleja para su síntesis.<sup>26</sup>

Es por ello que mediante la transformación química de estructuras hormonales preconcebidas, se pueden obtener nuevas especies con posible actividad

biológica. En los procesos metabólicos en los que esto suele suceder, se le denomina *protohormona* a la sustancia que da origen a una segunda con potencial actividad señalizadora,<sup>27</sup> donde ésta última recibe el nombre de *metahormona*.<sup>28</sup>

Un ejemplo característico en el cual se pueden asociar las terminologías anteriormente descritas, es en la ruta sintética de estrógenos a partir de Testosterona,<sup>29</sup> la cual se muestra en el esquema 3.7.



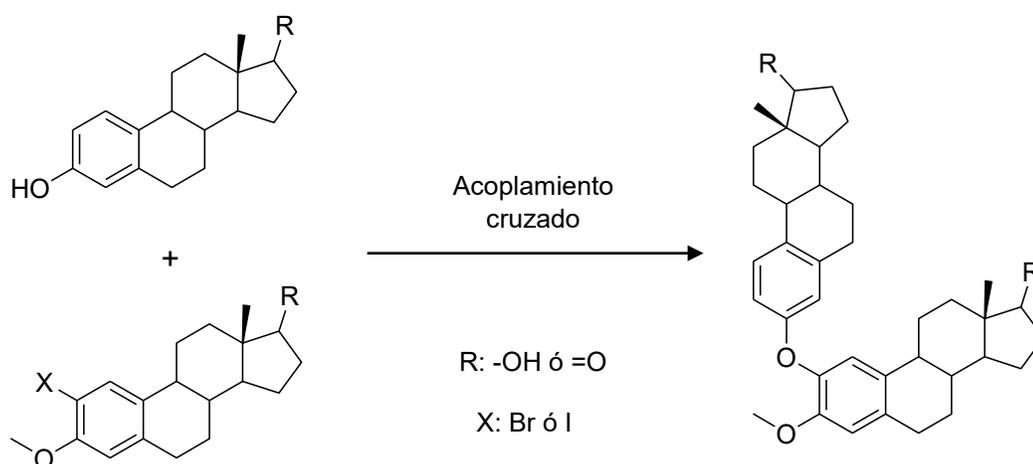
**Esquema 3.7** Biotransformación de Testosterona para la obtención de E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub>.

Por acción de la enzima Aromatasa, la *protohormona* Testosterona origina al E<sub>2</sub>, y éste a su vez a la E<sub>1</sub>. Ambos estrógenos serían *metahormonas* de la Testosterona, puesto que al igual que su precursor, poseen actividad hormonal.

Ahora bien, la caracterización de una hormona como *proto-* o *metahormona*, dependerá del objeto de estudio, ya que el E<sub>2</sub> podría ser la protohormona de la E<sub>1</sub>, si fuese el caso que nos interesara conocer los productos bioactivos del metabolismo del E<sub>2</sub>.

### 3.3 Ruta sintética

Debido a la naturaleza de los dímeros estrogénicos, es factible recurrir a reacciones de acoplamiento cruzado como principal método de síntesis, puesto que la unión entre ambas estructuras hormonales es a través de un enlace tipo  $C(sp^2)-O-C(sp^2)$  (*diaril éter*), esquema 3.8.



**Esquema 3.8** Acoplamiento cruzado de hormonas estrogénicas.

#### 3.3.1 Reacciones de acoplamiento

En química organometálica, las reacciones de acoplamiento son aquellas transformaciones catalíticas en donde se lleva a cabo la formación de enlaces tipo C-C ó C-Heteroátomo a partir de dos entidades moleculares, en cuya composición se encuentra contenido uno de los dos átomos a enlazar.<sup>30</sup> Cuando éstos son del

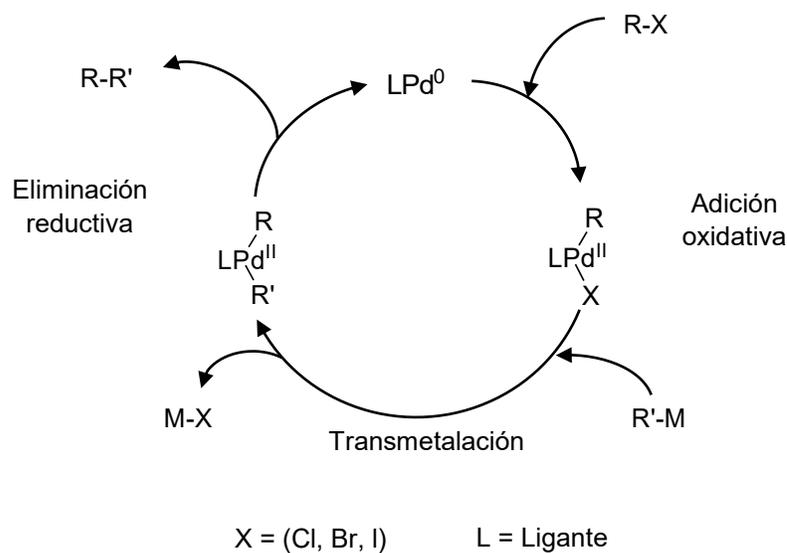
mismo o diferente tipo, el acoplamiento se denomina *homo* o *cruzado* respectivamente.

Ahora bien, dependiendo del metal y tipos de reactivos por acoplar, existen una variedad de reacciones descritas e identificadas por los investigadores que las desarrollaron por primera vez,<sup>31</sup> véase la tabla 3.2.

<b>Tabla 3.2</b> Compendio de reacciones de acoplamiento.				
<b>Reacción</b>	<b>Reactivo 1</b>	<b>Reactivo 2</b>	<b>Tipo</b>	<b>Catalizador</b>
Ullmann	Ar-X	Ar-(X,N,O,S)	Homo o Cruzado	Cu
Sonogashira	Ar ó Vinil-X	Alquino terminal	Cruzado	Cu y Pd
Kumada	Ar ó Vinil-X	Grignard		Pd ó Ni
Negishi	R-X	Organozinc		Pd
Heck	Ar ó Vinil-X	Alqueno		
Suzuki-Miyaura	R-X	Organoboro		
Buchwald-Hartwig	Ar-X	Amina (1 <sup>a</sup> ó 2 <sup>a</sup> )		

Nota: X=(Cl, Br, I); R=(Alquil, Alquenil, Aril, Vinil)

A grandes rasgos un acoplamiento cruzado puede ser considerado como una reacción de metátesis de enlaces- $\sigma$  entre dos reactivos *nucleófilo* y *electrófilo*. Sin embargo, su evolución depende de la presencia de un catalizador, ya que el mecanismo por el cual esto ocurre no es una simple sustitución nucleofílica,<sup>31</sup> como se ejemplifica en el esquema 3.9.



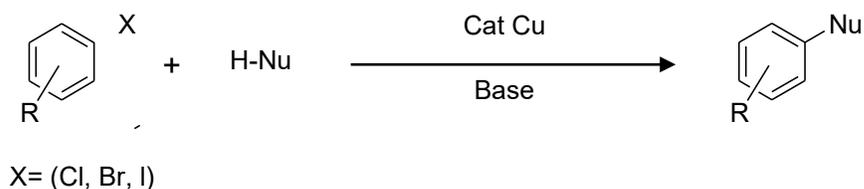
R = Derivado halogenado usualmente proveniente de un compuesto con hibridación  $sp^2$

R' = Reactivo nucleofílico en función de la reacción de acoplamiento a efectuar

**Esquema 3.9** Ciclo catalítico propuesto en acoplamientos catalizados con Pd.

### 3.3.1.1 Reacción de acoplamiento tipo Ullmann

Es un proceso catalizado con cobre, mediante el cual se pueden obtener biaril compuestos, o efectuar arilaciones sobre nucleófilos base de N, O ó S. Las condiciones favorables para que evolucione esta reacción de manera eficiente, son mediante el uso de disolventes polares apróticos y en presencia de base.<sup>32</sup>



**Esquema 3.10** Reacción tipo Ullmann.

### 3.3.1.1.1 Catalizadores

Se pueden emplear diversas fuentes de cobre en sus tres estados de oxidación (0, I, II) ya sea que éstos provengan de compuestos de coordinación, iónicos, e inclusive óxidos (e.g. Cu, CuI, CuBr, CuOTf, Cu<sub>2</sub>O, CuO, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub> y CuBr<sub>2</sub>).<sup>33</sup> Este comportamiento sugiere *a priori* la existencia de una especie catalítica en común. A partir de estudios teóricos y experimentales,<sup>34</sup> la especie Cu (I), resulta ser la más viable.

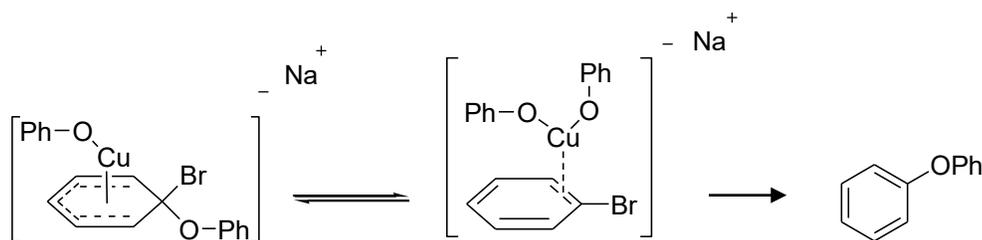
La conversión a la especie catalítica partiendo de precursores con estados de oxidación (0) ó (II), se asocia a reacciones rédox con los sustratos orgánicos. En el caso de una fuente con estado de oxidación (0), el derivado halogenado se reduce,<sup>35</sup> y con estados de oxidación (II) el nucleófilo se oxida.<sup>36</sup> Debido a estas transformaciones químicas previas a la generación *in situ* de la especie catalizadora, es que se suelen emplear procedimientos con una carga de catalizador tipo estequiométrica y no catalítica; esto es, menores o iguales a 5 % mol aproximadamente.

### 3.3.1.1.2 Mecanismo de reacción

El mecanismo por el cual se lleva a cabo la reacción de acoplamiento tipo Ullmann, suele describirse a partir de la actividad catalítica del Pd (esquema 3.9); sin embargo, no queda descrito en su totalidad, principalmente porque al estudiar el sistema reactivo se suelen identificar una variedad de especies químicas intermediarias, cuya existencia sólo es posible justificar si la reacción evoluciona a través de una ruta particular asociada a cada una de ellas.

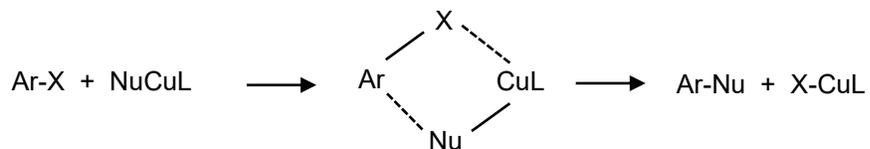
Lo más probable es que no sea un solo mecanismo, sino una combinación de éstos, los que tengan lugar en el medio de reacción. Tales mecanismos se pueden resumir dentro de cuatro tipos principales:

#### 1. Sustitución nucleofílica aromática (SNA).<sup>37</sup>



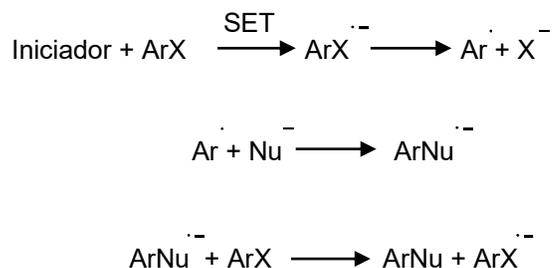
**Esquema 3.11** Mecanismo de reacción de Ullmann vía SNA.

#### 2. Metátesis.<sup>38</sup>



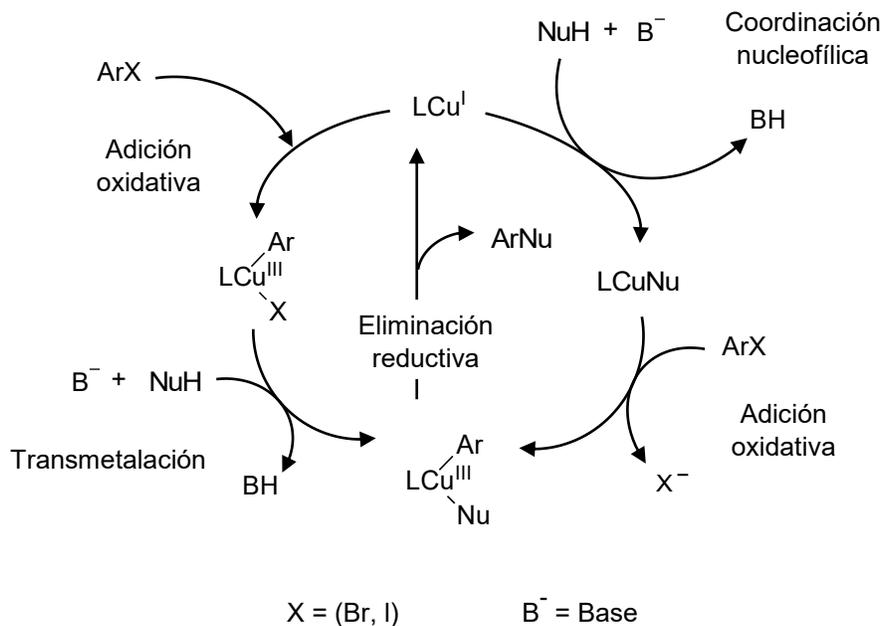
**Esquema 3.12** Mecanismo de reacción de Ullmann vía metátesis.

3. Transferencia de un solo electrón (SET).<sup>39</sup>



**Esquema 3.13** Mecanismo de reacción de Ullmann vía SET.

4. Adición oxidativa – Eliminación reductiva (AO-ER).<sup>40</sup>



**Esquema 3.14** Ciclo catalítico propuesto en reacciones de acoplamiento catalizados con Cu.

### 3.3.1.1.3 Condiciones de reacción

A partir del análisis de lo descrito en la literatura con respecto a las diferentes condiciones establecidas para llevar a cabo reacciones de acoplamiento tipo Ullmann, se pueden concluir ciertas tendencias acerca de las variables involucradas en el proceso.

#### *Temperatura:*

El intervalo de temperatura convencionalmente empleado se encuentra entre (80-160) °C,<sup>41</sup> aunque también existen sistemas particulares que evolucionan a temperatura ambiente.<sup>42</sup>

#### *Reactividad de los halogenuros de arilo:*

Se ha descrito el uso de tres diferentes derivados halogenados con I, Cl y Br. La eficiencia de cada derivado frente a la reacción de O-Arilación tiene un comportamiento de reactividad en orden decreciente: I > Br > Cl. La baja reactividad de los derivados clorados, se puede compensar si en el anillo aromático de la estructura molecular se encuentran presentes grupos electroattractores en posiciones *orto* ó *para*.<sup>41</sup>

#### *Tipos de bases:*

Con bases orgánicas como las aminas Et<sub>3</sub>N, DIPEA, se tiende a alcanzar un menor rendimiento de reacción en comparación a las inorgánicas, como el NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.<sup>43</sup> Esta observación experimental tiene su justificación en la naturaleza misma de la reacción ácido-base al equilibrio que ocurre en paralelo a

la reacción de acoplamiento (esquema 3.14), y no esencialmente por la cuantitatividad con la que pueda ocurrir, puesto que los valores de pKa para ambas especies alcalinas (aminas y bases inorgánicas) se encuentran en un intervalo similar en la escala de pH de entre 10-11.

La reacción ácido-base si se efectuada con aminas ocurre en fase homogénea, mientras que en fase heterogénea con bases inorgánicas. Esta variación por efecto del medio de reacción (disolvente orgánico), es un aspecto clave donde la reversibilidad del proceso de reacción se abate en el caso de sales inorgánicas, lo cual tiene como consecuencia un aumento en la concentración de la especie nucleofílica activa en la reacción de acoplamiento, y por ende una mejora en el rendimiento.

#### *Disolventes:*

Debido al requerimiento de temperaturas elevadas y a la necesidad de solubilizar sales, se suelen emplear disolventes polares y básicos preferentemente, como: DMF, CH<sub>3</sub>CN, Piridinas, DMSO y Tolueno.<sup>44</sup>

#### *Agentes ligantes:*

En catálisis homogénea, se emplean agentes ligantes para la abstracción de la especie catalizadora de cobre en forma de compuesto de coordinación, ya sea que ésta provenga de fuentes iónicas o generada *in situ* en el medio de reacción. Los ligantes bidentados son los más utilizados, seguidos de compuestos derivados de piridina y ácidos carboxílicos.<sup>45</sup>

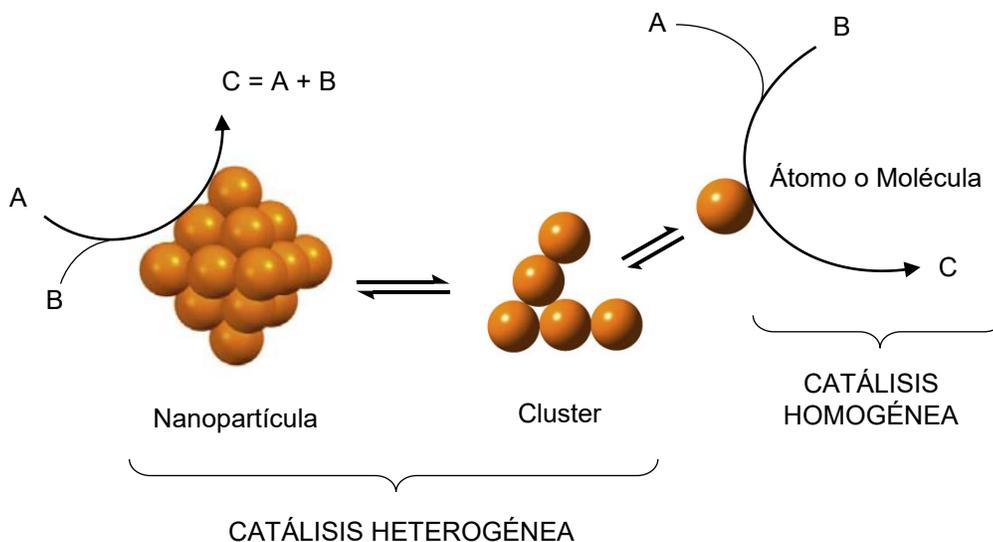
Particularmente, si se pretenden efectuar reacciones de O-Arilación, los ligantes con mayor eficiencia son aquellos con átomos donadores de N, y en reacciones de N-Arilación, los ligantes donadores por átomos de O.<sup>46</sup> Esta selectividad en la reacción de acoplamiento tipo Ullmann, se suele justificar a partir del carácter electrofílico de la especie catalítica intermediaria, como respuesta a una disminución energética del proceso; de tal forma que si el ligante es un donador fuerte (con átomos de N), el curso de la reacción evolucionará hacia la arilación del nucleófilo con característica de donador débil (por átomos de O) y viceversa.

#### **3.3.1.1.4 Catálisis heterogénea**

Las nanopartículas de óxidos de cobre (I y II) han demostrado tener actividad catalítica en reacciones de acoplamiento cruzado, para la formación de enlaces, C-O, C-N y C-S.<sup>47, 48</sup>

Generalmente los nanomateriales suelen exhibir una alta reactividad, promovida por la forma particular de distribución de la densidad electrónica, la cual modifica el tipo de interacciones intermoleculares, modos de coordinación, acoplamiento de electrones en la estructura cristalina y el arreglo atómico a la interfase.<sup>49</sup>

Debido a tales características, el mecanismo de reacción a través del cual evoluciona una catálisis heterogénea con nanopartículas, es un proceso complejo que puede suceder en la interfase del sólido mismo o derivar en una catálisis homogénea. Esto último es posible si se fragmenta a la nanopartícula, en clusters y posteriormente en átomos o moléculas según sea el caso (esquema 3.15).<sup>50</sup>



**Esquema 3.15** Interconversión de precursores nanoparticulados en catálisis heterogénea .

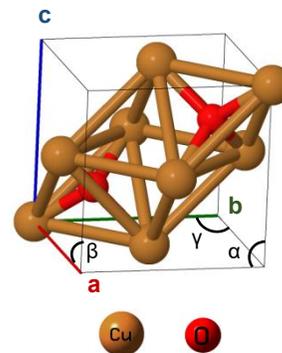
La fragmentación de un catalizador nanoparticulado es un fenómeno frecuente, el cual se origina como resultado de modificaciones en la composición química de la interfase, ya sea por alguna reacción colateral con un compuesto presente en el sistema catalizado, y/o fragmentación asociada a las condiciones de reacción (temperatura y agitación); proceso denominado como *lixiviación*.<sup>51</sup>

Para llevar a cabo la síntesis de nanomateriales existen dos posibles métodos, denominados como: *de arriba hacia abajo* y *de abajo hacia arriba*. En el primer caso se plantea la desintegración de un cúmulo de material agregado, empleando técnicas de fragmentación térmicas, químicas y/o mecánicas. En el segundo y más práctico, se parte de compuestos que puedan originar a los nanomateriales, por medio de reacciones químicas.<sup>52</sup>

## Cu<sub>2</sub>O

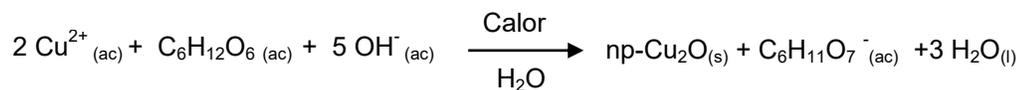
El óxido cuproso es un sólido de coloración rojiza, de carácter diamagnético, semiconductor y con una estructura cristalina tipo cúbica. Forma parte de la composición química del mineral *cuprita*.<sup>53</sup>

Tabla 3.3 Datos cristalográficos del Cu <sub>2</sub> O.	
Parámetros de red	Descriptor
Estructura	Cúbica
Grupo espacial	Pn-3m O2
$a = b = c$	4.2701 Å
$\alpha = \beta = \gamma$	90 °
Cu-O	1.84 Å
O-O	3.68 Å
Cu-Cu	3.01 Å
V	77.9 Å <sup>3</sup>



Esquema 3.16 Estructura cristalina del Cu<sub>2</sub>O.

Una forma de sintetizar nanopartículas de Cu<sub>2</sub>O, es mediante reacciones rédox con compuestos orgánicos reductores (carbohidratos y ácido fórmico), en presencia de sales de cobre (II).<sup>54</sup>



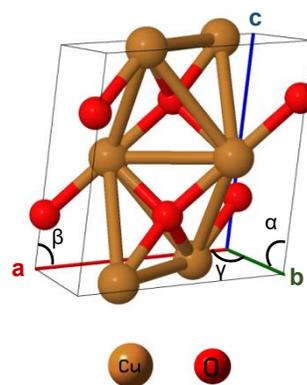
Esquema 3.17 Reacción rédox del par Glucosa/Cu<sup>2+</sup>.

## CuO

En contraste al óxido de cobre (I), el óxido cúprico es un sólido de color negro, antiferromagnético, semiconductor y con una estructura cristalina tipo monoclinica.

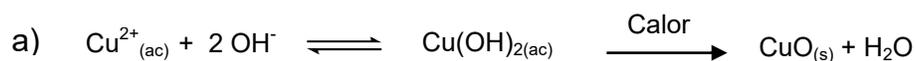
Forma parte de la composición química del mineral *tenorita*.<sup>55</sup>

Tabla 3.4 Datos cristalográficos del CuO.	
Parámetros de red	Descriptor
Estructura	Monoclínica
Grupo espacial	C12/c1
a	4.6776 Å
b	3.4309 Å
c	5.1297 Å
$\alpha = \gamma$	90 °
$\beta$	99.265 °
Cu-O	1.95 Å
O-O	2.62 Å
Cu-Cu	2.90 Å
V	81.2 nm <sup>3</sup>



Esquema 3.18 Estructura cristalina del CuO.

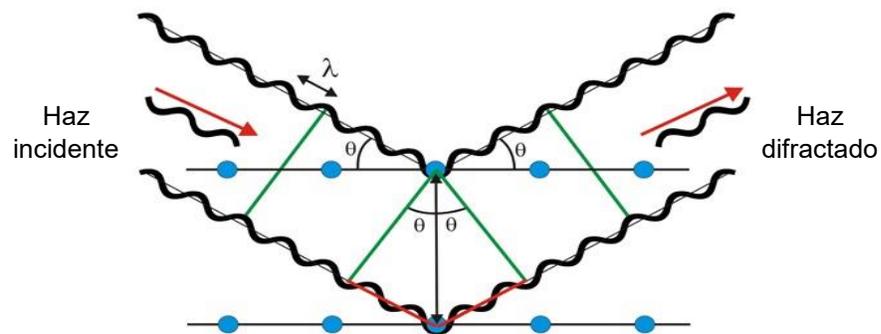
Para su síntesis se puede hacer uso de dos rutas, la primera puede ser a través de la deshidratación de hidróxidos de cobre (II) en medio acuoso u orgánico y la segunda,<sup>56</sup> por oxidación exhaustiva del óxido de cobre (I).



Esquema 3.19 Reacciones para la síntesis de CuO.

### 3.3.1.1.4.1 Difracción de rayos X de polvos (PXRD)

La difracción de rayos X de polvos, es una herramienta de análisis para la caracterización de materiales sólidos. El equipo empleado para su determinación, se denomina difractómetro. Dentro de este equipo se genera la radiación ionizante a través de una fuente, un tubo de rayos X. Dicha radiación se hace interaccionar con el material sólido, el cual promueve su dispersión (esquema 3.20), al fungir como red de difracción, dado que la longitud de onda de los rayos X tiende a ser del mismo orden de magnitud que la distancia de enlace molecular (1-2) Å.<sup>57</sup>

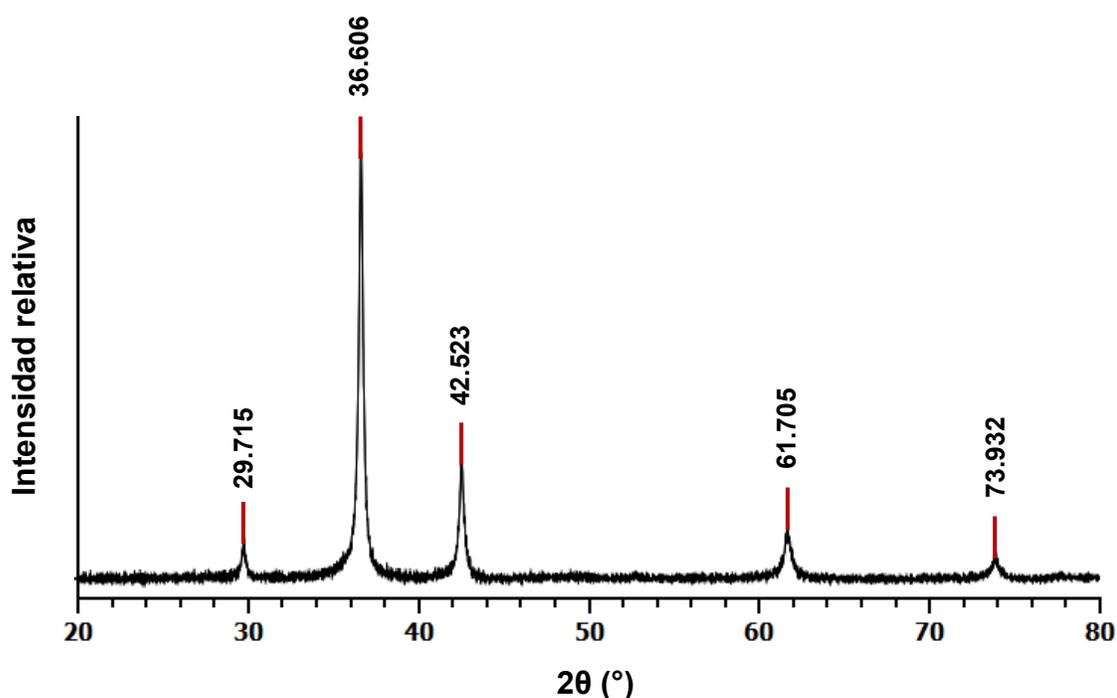


**Esquema 3.20** Difracción de rayos X por un arreglo atómico.

De esta forma cuando los rayos X son dispersados en un entorno ordenado como el de un cristal, se genera un patrón de interferencias; mismo que es analizado desde diferentes posiciones angulares y medido la intensidad del haz difractado, dando como resultado un gráfico que correlaciona la intensidad contra el ángulo de difracción. A este gráfico se le conoce como *diffractograma* (esquema 3.21), y

en él aparecen señales (picos) característicos del material analizado. Considerando el hecho de que cada material sólido cristalino posee un arreglo particular, es posible el análisis cualitativo por medio de su difractograma, el cual es único.

Las dos condiciones más relevantes para llevar a cabo un estudio de PXRD son: que la muestra a analizar sea cristalina y que exista un estándar con el cual se pueda comparar.<sup>58</sup>

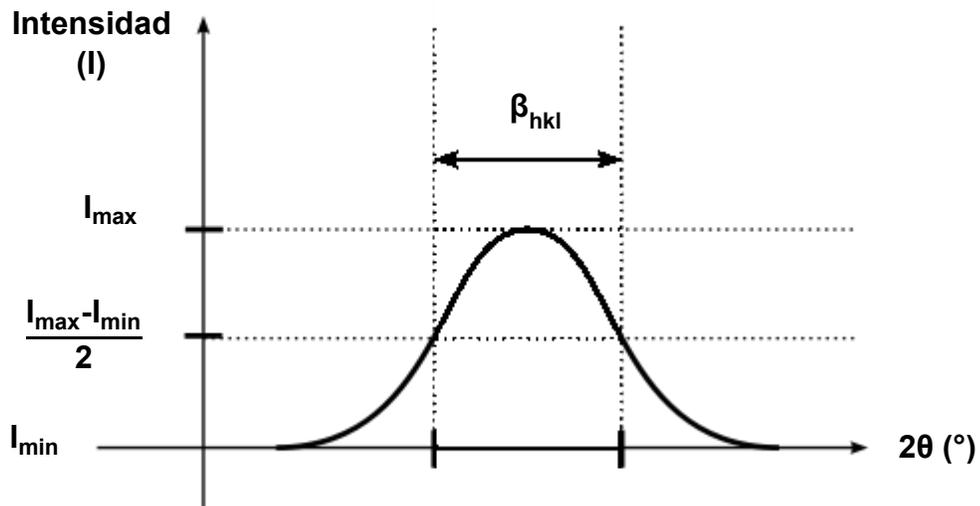


**Esquema 3.21** Difractograma de una muestra de  $\text{Cu}_2\text{O}$ .

Eventualmente cuando se desarrolla un estudio con materiales sólidos sumamente fragmentados, en escala nanométrica por citar un ejemplo; la información obtenida a partir del difractograma puede ser de utilidad, ya que es posible determinar el tamaño de partícula mediante la ecuación de Scherrer:<sup>59</sup>

---

Donde  $\bar{D}$  es el tamaño promedio de partícula, expresado en las unidades de longitud de onda ( $\lambda$ ) empleadas, comúnmente en nm ó Å. El parámetro adimensional  $k$ , es una constante de forma, cuyo valor suele oscilar 0.9-1.0.  $\beta_{hkl}$ , expresada en radianes, es el ancho de pico a la altura media (esquema 3.22), y por último,  $\theta$  es el ángulo de difracción de Bragg, apertura descrita por las trayectorias del haz incidente y los planos de dispersión.



**Esquema 3.22** Representación del ancho de pico a la altura media.

### 4.1 General

Sintetizar el compuesto homodímero de Estrona, 2-(3-O-Estronil)estrona (**9**), empleando como materia prima la 3-O-Metilestrona (**1**) (esquema 5.2).

### 4.2 Particulares

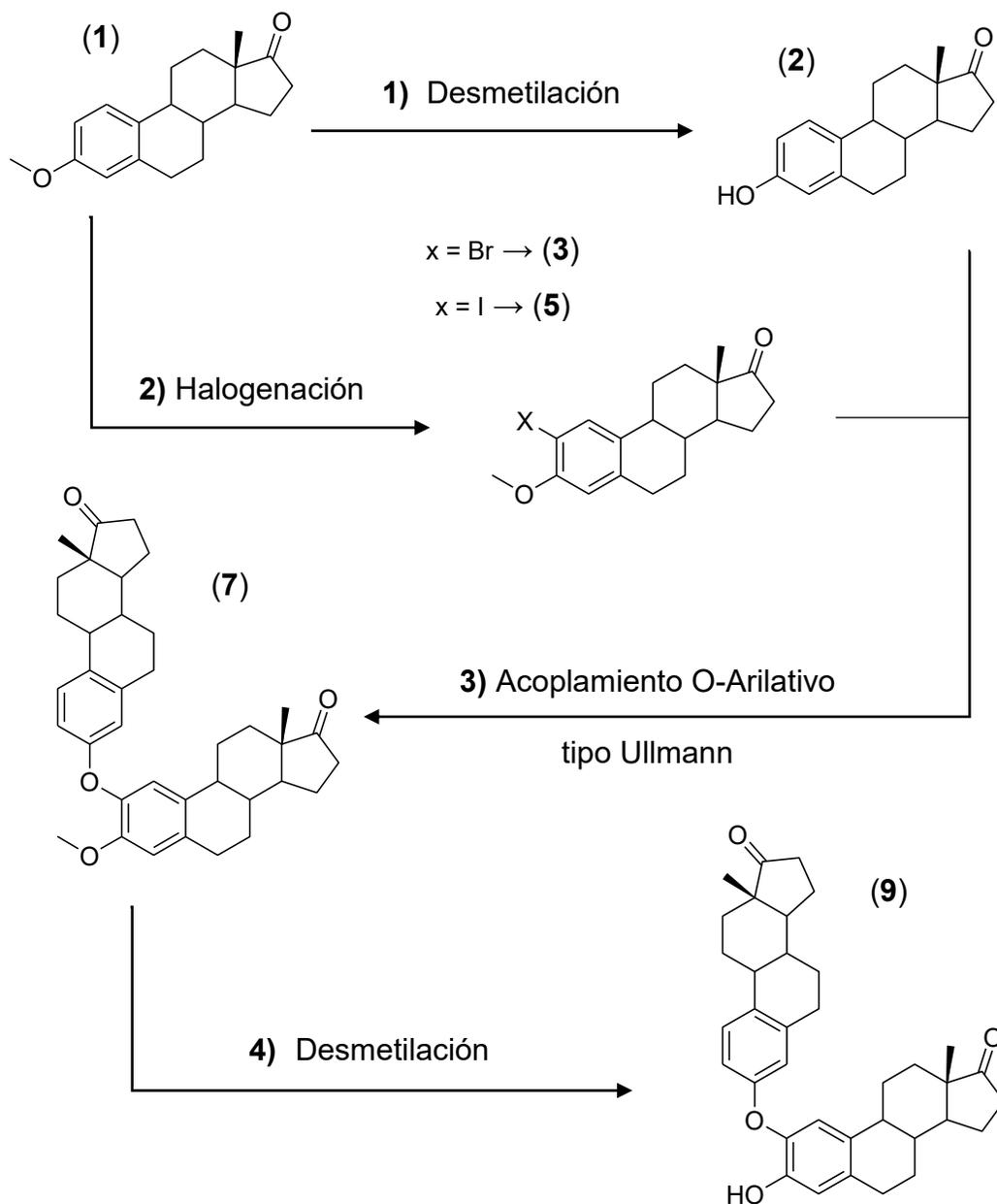
- Describir una ruta sintética bajo condiciones de reacción que favorezcan la obtención de la 2-(3-O-Estronil)estrona (**9**) con el mayor rendimiento posible, teniendo en cuenta que éstas se puedan extrapolar para la síntesis del resto de dímeros estrogénicos (esquema 2.2).
- Emplear la reacción de Ullmann para la formación del enlace  $C(sp^2)-O-C(sp^2)$  (diaril éter) entre las dos subunidades del dímero estrogénico, usando precursores catalíticos de cobre nanoparticulados.
- Evaluar diferentes prototipos de catalizadores sólidos para la reacción de acoplamiento O-Arilativo tipo Ullmann
- Purificar cada uno de los compuestos intermediarios y producto final.

- Caracterizar cada uno de los compuestos generados por medio de sus propiedades espectroscópicas: IR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, así como puntos de fusión y R<sub>f</sub>.
- Optimizar la geometría molecular de al menos un prototipo de dímero hormonal, empleando herramientas computacionales de cálculo a través del programa Gaussian 09, con la finalidad de llevar a cabo estudios de acoplamiento molecular a futuro.



1. En una primera reacción de desmetilación, se debe generar el compuesto Estrona (**2**), sintón nucleofílico en el acoplamiento O-Arilitivo. Particularmente, las condiciones bajo las cuales se genera la molécula (**2**), deberán ser quimioselectivas al grupo metoxilo, ya que éste es eliminado de nueva cuenta en el cuarto paso de la ruta sintética (esquema 5.2).
2. La reacción de halogenación es necesaria para la obtención de los derivados bromados, 2-Bromo-3-O-metilestrona (**3**) y 4-Bromo-3-O-metilestrona (**4**) ó iodados, 2-Iodo-3-O-metilestrona (**5**) y 4-Iodo-3-O-metilestrona (**6**); sintones electrofílicos en la reacción de acoplamiento con protección del hidroxilo fenólico mediante metoxilación. Esta protección es necesaria para evitar el auto acoplamiento de derivados halogenados durante la reacción de Ullmann, suponiendo que estos electrófilos fuesen sintetizados a partir de Estrona (**2**) y no de la 3-O-Metilestrona (**1**) (esquema 5.2).
3. La reacción de acoplamiento cruzado tipo Ullmann, es útil para la unión de los sintones generados en los procesos 1 y 2 (esquema 5.2), involucrando la presencia de un catalizador de cobre.
4. Última reacción de la ruta, crucial para la liberación del producto final, cuyas condiciones deben ser lo suficientemente selectivas para remover al éter metílico y no el arílico. Por lo tanto, la elección de éstas con base en los resultados de la primera desmetilación, será a partir de la naturaleza química del sistema reactivo desmetilante

**MATERIA PRIMA**



**Esquema 5.2** Ruta sintética.

---

## 6 HIPÓTESIS

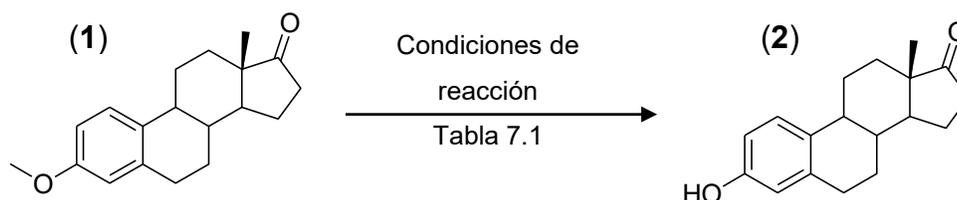
Con base en la ruta sintética planteada (esquema 5.2) a partir de Estrona como estrógeno modelo, y los resultados reportados por los investigadores *Anthony J. Lee* y *Bao Ting Zhu* para la obtención de los dímeros hormonales,<sup>4,6</sup> se espera que al llevar a cabo la reacción de *acoplamiento O-Arilativo*, ésta ocurra, pero con bajo rendimiento. Por esta razón, se requerirán de modificaciones a las condiciones de reacción inicialmente planteadas, con la finalidad de incrementar el rendimiento de dicha reacción.

*A priori* las variables a considerar para poder incrementar el rendimiento de la reacción de acoplamiento tipo Ullmann, empleando precursores de cobre serán:

- Naturaleza de la especie catalizadora de cobre.
- Tamaño de partícula del precursor catalítico.
- Tipo de derivado halogenado (electrófilo).
- Temperatura de reacción.
- Tipo de disolvente.
- Tipo de base.

## 7 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 7.1 Desmetilación de la 3-O-Metilestrona (1)



**Esquema 7.1** Reacción de desmetilación de la 3-O-Metilestrona (1).

Como parte de los objetivos particulares del proyecto, *el describir una ruta sintética optimizada para la síntesis de O-Aril dímeros estrogénicos*, se evaluaron una serie de condiciones de reacción (tabla 7.1)<sup>a</sup> para la obtención de Estrona (2) a partir de la 3-O-Metilestrona (1), con la finalidad de determinar las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo la desprotección de un hidroxilo fenólico, ya sea para generar el sintón nucleofílico en la reacción de acoplamiento, o para desmetilar 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7), una vez efectuada la formación del enlace C(sp<sup>2</sup>)-O.

La manera de comprobar la formación de (2) en cada reacción fue mediante la comparación de las propiedades fisicoquímicas de un estándar: P. fus. = 255 °C y R<sub>f</sub> = 0.40 (Hex/AcOEt 80:20).

<sup>a</sup> **Nota:** Las citas de las referencias del procedimiento experimental se encuentran en la sección 9.

<b>Tabla 7.1</b> Evaluación de condiciones de desmetilación.					
<b>Exp</b>	<b>Condiciones<sup>a</sup></b>				<b>R (%)<sup>b</sup></b>
	<b>Sistema desmetilante</b>	<b>Disolvente</b>	<b>T (°C)</b>	<b>t (h)</b>	
1 <sup>c</sup>	HBr/AcOH 33 %		120	72	89.4
2 <sup>d</sup>	AlCl <sub>3</sub> /NaI	CH <sub>3</sub> CN/DCM	80	48	32.7
<b>3<sup>e</sup></b>	<b>TMSCI/NaI</b>	<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	<b>60</b>	<b>3</b>	<b>97</b>

<sup>a</sup> Los experimentos se modelaron con 0.42 mmol de 3-O-Metilestrona (**1**). <sup>b</sup> Calculado a partir de la Estrona (**2**) aislada. <sup>c</sup> Volumen total de mezcla de ácidos 45 mL. <sup>d</sup> AlCl<sub>3</sub> (4.2 mmol), NaI (4.2 mmol) y 25 mL de la mezcla CH<sub>3</sub>CN/DCM (2:1). <sup>e</sup> TMSCI (11 mmol), NaI (16 mmol) y 20 mL de CH<sub>3</sub>CN.

Con base en las observaciones experimentales y los resultados obtenidos, las mejores condiciones de reacción con las que se llevó a cabo esta transformación química, resultaron ser las que se muestran en el tercer experimento; esto es en comparación a los restantes dos experimentos, por el alto rendimiento obtenido, las características fisicoquímicas de los reactivos involucrados, y el menor tiempo de reacción. A continuación se describen cada una de las reacciones efectuadas.

### 7.1.1 Desmetilación con HBr/AcOH

Se obtuvo el producto desmetilado con un buen rendimiento químico ( $\cong 90\%$ ); sin embargo, durante el proceso, a través de un análisis por CCF, se detectó la presencia de una serie considerable de subproductos de reacción, los cuales corresponden aproximadamente a un 8 % en rendimiento, ya que la materia prima no se recuperó más allá de un 2 %.

### 7.1.2 Desmetilación con AlCl<sub>3</sub>/NaI

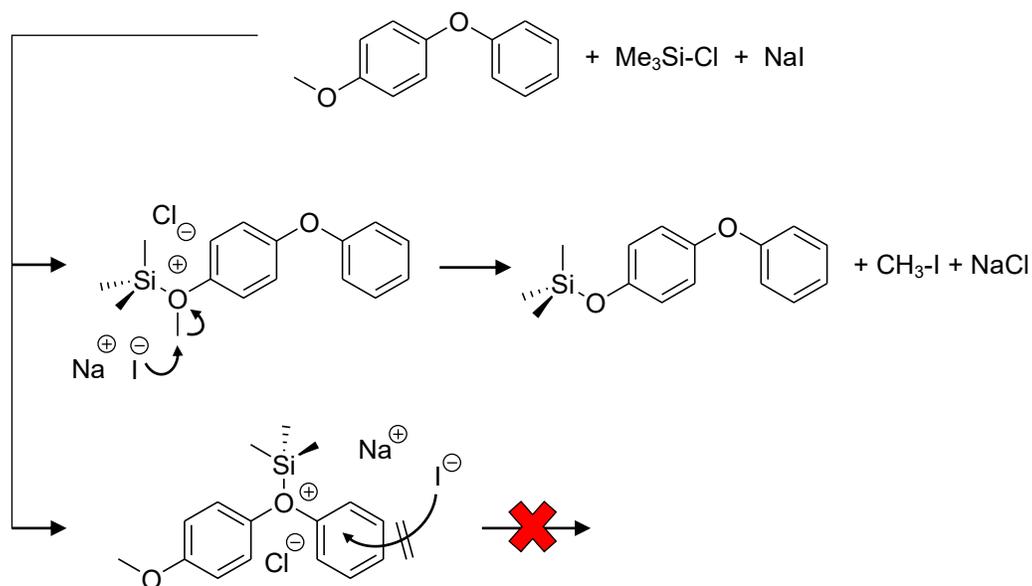
En esta prueba se intentaron disminuir las condiciones drásticas de acidez con respecto del primer experimento, al emplear el sistema ácido/base de Lewis

( $\text{AlCl}_3/\text{I}^-$ ) y no ( $\text{HBr}/\text{Br}^-$ ); además de disminuir la temperatura de reacción al cambiar el disolvente (mezcla de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DCM}$  en lugar del  $\text{AcOH}$ ).

Pese a las modificaciones, el rendimiento disminuyó considerablemente. Además, en este segundo experimento se tuvo que purificar por sublimación el  $\text{AlCl}_3$ , el cual es altamente higroscópico, y se descompone con facilidad en hidroxocloruros de aluminio:  $\text{AlCl}_{3-n}(\text{OH})_n$  y  $\text{HCl}$ .

### 7.1.3 Desmetilación con $\text{TMSCl}/\text{NaI}$

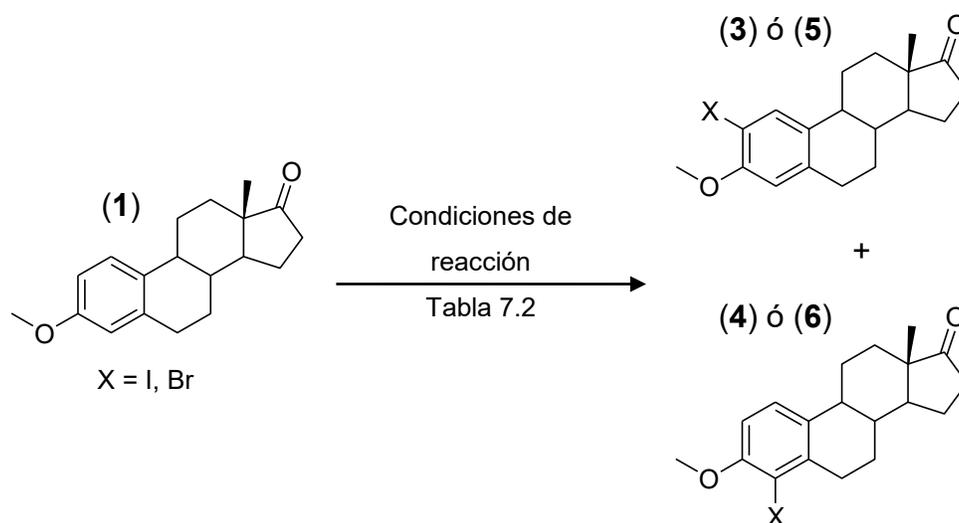
En esta prueba se substituyó el  $\text{AlCl}_3$  por un compuesto organosililado; el Cloruro de trimetilsilano ( $\text{TMSCl}$ ), con el objetivo de evaluar la reactividad de un segundo ácido de Lewis frente a la reacción de desmetilación, procurando mantener la quimioselectividad para la ruptura del enlace alquil-aril éter frente a un aril-aril éter,<sup>60, 61</sup> esquema 7.2.



**Esquema 7.2** Quimioselectividad entre alquil-aril y aril-aril éteres.

El rendimiento con el cual se obtuvo el producto de la desmetilación fue el más alto (97 %). Además, las condiciones de reacción fueron más suaves. A través de esta reacción es posible desmetilar prácticamente el 100 % del sustrato protegido como O-Metiléter. Dicho aspecto es de suma importancia, ya que estábamos conscientes, de acuerdo a los resultados obtenidos por *Anthony J. Lee et al.*,<sup>4,6</sup> que el rendimiento moderado de la reacción de acoplamiento O-Arilitivo era un factor a considerar, ya que nos preocupaba obtener el producto final con un buen rendimiento global, y era importante que el proceso para desmetilar la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (**7**) en la última etapa, fuera prácticamente cuantitativo.

## 7.2 Síntesis de los derivados halogenados de la 3-O-Metilestrona (1)



**Esquema 7.3** Reacción de halogenación de la 3-O-Metilestrona (1).

Esta reacción se llevó a cabo para obtener el sintón electrofílico necesario en la reacción de acoplamiento O-Arilitivo. Las especies electrofílicas consideradas durante el análisis retrosintético (esquema 5.1) fueron dos diferentes derivados halogenados, iodado y bromado; con la intención de evaluar la eficacia (rendimiento) de éstos frente al acoplamiento cruzado tipo Ullmann.

<b>Tabla 7.2</b> Condiciones de reacción de halogenación.					
Exp	Condiciones				R (%)
	Agente halogenante	Disolvente	T (°C)	t (h)	
1 <sup>a</sup>	NBS	DCM	25	4	70 (isómero en C-2) <sup>c</sup> 23 (mezcla de isómeros)
2 <sup>b</sup>	NIS	TFA		24	31.5 (mezcla de isómeros)

<sup>a</sup> Efectuada con (0.42 mmol) de 3-O-Metilestrona (1), NBS (0.50 mmol) y 5 mL de DCM. <sup>b</sup> Llevada a cabo con (1.74 mmol) de 3-O-Metilestrona (1), NIS (1.80 mmol) y 17 mL de TFA. <sup>c</sup> Calculado a partir del producto 2-Bromo-3-O-metilestrona (3) aislado y, de la mezcla de isómeros de halogenación recuperada.

### **7.2.1 Derivados bromados: 2-Bromo-3-O-metilestrona (3) y 4-Bromo-3-O-metilestrona (4)**

En la reacción de bromación de (1) empleando NBS (exp 1, tabla 7.2), se generan los compuestos (3) y (4).

La separación de los isómeros de bromación, (identificados mediante CCF con valores de  $R_f$  para (3) = 0.51 y (4) = 0.56 en Hex/AcOEt, 80:20), se llevó a cabo mediante dos técnicas distintas. En un primer paso de purificación se efectuó una recristalización simple de etanol, seguido de cromatografía en columna. Con estas dos operaciones unitarias se logró aislar exclusivamente el producto mayoritario (3) con un rendimiento del 70 %. El resto del material bromado permanece como mezcla.

### **7.2.2 Derivados iodados: 2-Iodo-3-O-metilestrona (5) y 4-Iodo-3-O-metilestrona (6)**

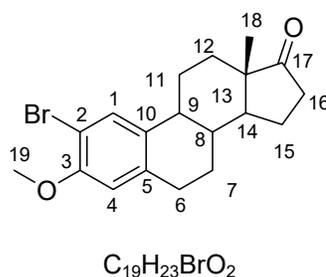
En la reacción de iodación (exp 2, tabla 7.2), tal como ocurrió en la reacción de bromación, se generaron dos productos, los compuestos (5) y (6).

La separación de los isómeros (5) y (6) no se llevó a cabo, puesto que se decidió evaluar la mezcla directamente en la reacción de acoplamiento, con el objetivo de lograr de manera indirecta su separación; sólo si al realizar un análisis por CCF, los dos productos isómeros de la reacción de acoplamiento esperados: la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7) y 4-(3-O-Estronil)-3-O-Metilestrona (8), presentaran un valor de  $R_f$  con una resolución mayor a la de los isómeros iodados.

Si esta hipótesis llegara a ser correcta, se podría descartar la necesidad de separar cada uno de los isómeros de halogenación antes de llevar a cabo la reacción de acoplamiento. Sin embargo, si fuera incorrecta, se tendría que optimizar la separación descrita en la reacción de bromación. Los resultados obtenidos de esta prueba se describen en la sección 7.4.10.

### 7.2.3 Análisis instrumental

Para poder identificar el isómero de bromación aislado, se llevaron a cabo los siguientes estudios:



**Figura 7.1** 2-Bromo-3-O-metilestrona (**3**).

#### 7.2.3.1 Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H

<b>Tabla 7.3</b> Asignación de señales en RMN- <sup>1</sup> H. <sup>a</sup>			
<b>H<sub>c</sub></b>	<b>δ H (ppm)</b>	<b>Constante de acoplamiento, Integración</b>	<b>Multiplicidad</b>
H <sub>1</sub>	7.42	(1H)	s
H <sub>4</sub>	6.62	(1H)	s
H <sub>19</sub>	3.85	(3H)	s
H <sub>6</sub>	2.86	<i>J</i> = 8.7, 4.0 Hz (2H)	dd
H <sub>7</sub>	2.50	<i>J</i> = 18.9, 8.6 Hz (1H)	dd
H <sub>18</sub>	0.90	(3H)	s

<sup>a</sup> Espectro 1. RMN-<sup>1</sup>H de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (**3**) (Anexos sección 11.1).

Los resultados muestran un patrón de dos señales simples a desplazamientos químicos de 7.42 y 6.62 ppm, con integración equivalente a 1H. Estas señales asociadas a hidrógenos de tipo aromático, corresponden al arreglo estructural de entre los dos isómeros de bromación probables, a la 2-Bromo-3-O-metilestrona (**3**), y no a la 4-Bromo-3-O-metilestrona (**4**); ya que este último isómero daría origen a dos señales con multiplicidad doblete y constante de acoplamiento tipo *orto*, porque posee dos átomos de hidrógeno vecinos en posiciones 1 y 2 de la estructura hidrocarbonada.

Los átomos de hidrógeno metílicos en posiciones 18 y 19, son un tipo particular de componentes de la molécula, que se distinguen como señales simples con integración equivalente a 3H, a 3.85 y 0.9 ppm.

Además, por medio de los estudios HETCOR (espectroscopia de correlación heteronuclear) reportados para la 3-O-Metilestrona (**1**),<sup>62</sup> se pueden asociar dos señales con multiplicidad doble de dobles, con dos átomos de hidrógeno cicloalifáticos distintos. Uno de ellos es H<sub>6</sub>, resuelto en 2.86 ppm con constantes de acoplamiento tipo *axial-ecuatorial* (8.7 Hz) y *ecuatorial-ecuatorial* (4.0 Hz), así como H<sub>7</sub>, resuelto en 2.50 ppm con constantes de acoplamiento tipo *axial-axial* (18.9 Hz) y *axial-ecuatorial* (8.6 Hz).

### 7.2.3.2 Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C

Carbono	δ C (ppm)	Carbono	δ C (ppm)
1	130.34	11	26.49
2	108.82	12	31.57
3	153.79	13	48.06
4	112.4	14	50.38
5	137.08	15	21.68
6	29.58	16	35.96
7	26.02	17	220.79
8	38.19	18	13.97
9	43.84	19	56.32
10	133.67		

<sup>a</sup> Espectro 2. RMN-<sup>13</sup>C de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (**3**) (Anexos sección 11.1)

El total de señales que se observan en el espectro de RMN-<sup>13</sup>C, coincide con la cantidad total de átomos de carbono presentes en la estructura molecular de (**3**). Este compuesto se distingue por las señales debidas a átomos de carbono aromáticos (C-1, 2, 3, 4, 5 y 10); carbonílico (C-17), así como los presentes en el grupo metoxilo (C-19) y metilo alifático (C-18).

### 7.2.3.3 Espectroscopia de IR

**Tabla 7.5** Asignación de bandas de absorción en IR.<sup>a</sup>

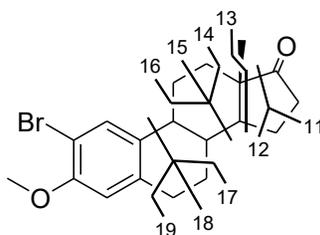
Grupo funcional	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Asignación	Intensidad
Éter	2,936; 2,916; 2,904	Tensión asimétrica de los enlaces C-H en CH <sub>3</sub> -O-Aril.	I.A. <sup>b</sup>
	1,253	Tensión asimétrica del enlace C(sp <sup>2</sup> )-O	I.M. <sup>c</sup>
	1,050	Tensión asimétrica del enlace CH <sub>3</sub> -O	
Metilo	2,870	Tensión asimétrica C-H	I.A.
	1,393	Tensión asimétrica del metilo del C(18)	I.M.
Metileno	2,855	Tensión simétrica C-H	I.A.
Fenilo	1,964	Sobretono por flexiones fuera del plano	I.B. <sup>d</sup>
	1,598; 1,489; 1,445	Tensión de los enlaces C=C del anillo aromático	I.M.
Carbonilo	1,735	Tensión del enlace C=O	I.A.

<sup>a</sup> Espectro 3. IR de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (**3**) (Anexos sección 11.1) <sup>b</sup> I.A. (Intensidad Alta), <sup>c</sup> I.M. (Intensidad Media), <sup>d</sup> I.B. (Intensidad Baja)

Mediante esta espectroscopia se identifican principalmente los grupos funcionales éter, fenilo y carbonilo presentes en el arreglo molecular de (**3**).

#### 7.2.3.4 Espectrometría de masas (EM)

La pureza y masa molecular de (**3**) se verificó mediante CG-EM, donde se obtiene un solo componente con tiempo de retención igual a 15.92 min, un ión molecular a 362 m/z y un pico isotópico (M+2) aproximadamente en la misma abundancia a 364 m/z, debido a la presencia del átomo de bromo en la estructura molecular.

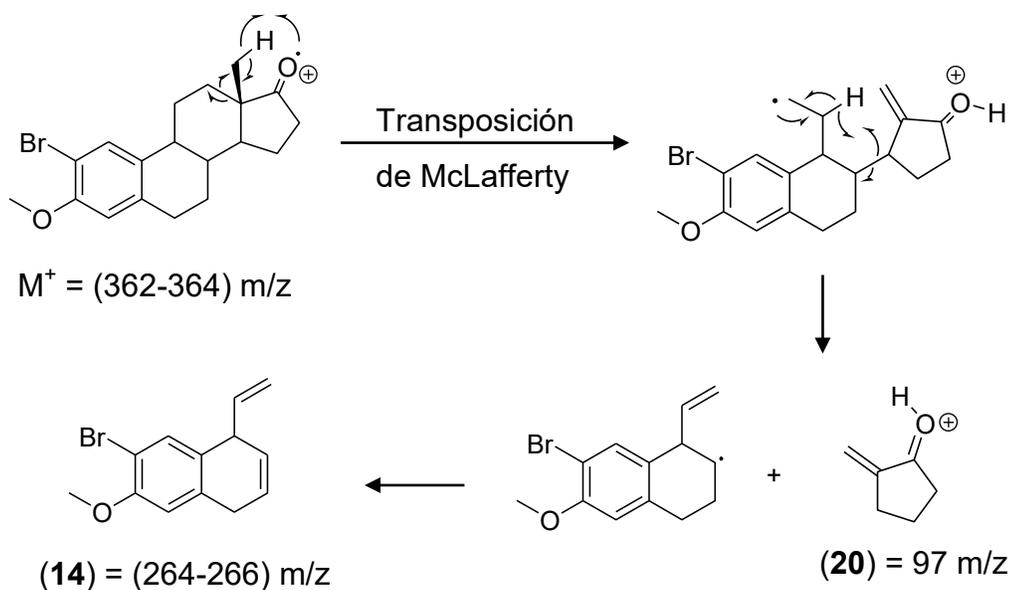


**Figura 7.2** Fragmentación de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (**3**).

Tabla 7.6 Asignación de señales en EM. <sup>a</sup>			
Fragmento	m/z	Fragmento	m/z
11	318, 320	16	238, 240
12	306, 308	17	212, 214
13	291, 293	18	198
14	264, 266	19	185, 187
15	252, 254	20	97

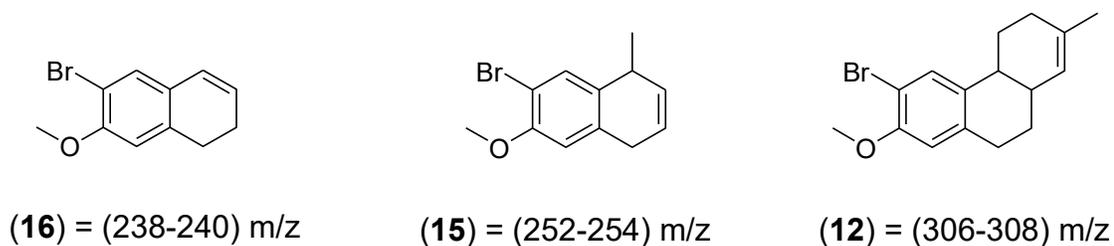
<sup>a</sup> Espectro 4. EM de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (**3**) (Anexos sección 11.1)

Para justificar la señal a 97 m/z en el espectro de masas del compuesto (**3**); característica en la espectrometría de masas de esteroides,<sup>63</sup> se propuso el siguiente mecanismo de fragmentación:



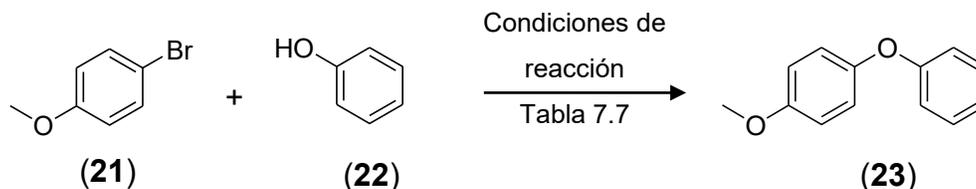
**Esquema 7.4** Ruta de fragmentación para la obtención de **(14)** y **(20)**.

Además de las estructuras **(14)** y **(20)**, existen las **(16)**, **(15)** y **(12)**, cuyas señales coinciden con fragmentos identificados en estudios por espectrometría de masas de la Estrona y el 17  $\beta$ -estradiol: <sup>64</sup>



**Esquema 7.5** Fragmentos característicos de la EM de estrógenos.

### 7.3 Síntesis de la 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno (23)



**Esquema 7.6** Reacción modelo de acoplamiento O-Arilativo.

Con la finalidad de estudiar las condiciones experimentales descritas para llevar a cabo una reacción de acoplamiento tipo Ullmann, se efectuó la síntesis del 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno (23) (esquema 7.6), cuyas materias primas 4-Bromoanisol (21) y Fenol (22), presentan características de reactividad química muy cercanas a las que exhiben los estrógenos a utilizar como sustratos en la reacción de acoplamiento de la ruta sintética (esquema 5.2). Para esto también se consideró emplear reactivos con estructuras simples y el uso de CuI como catalizador.

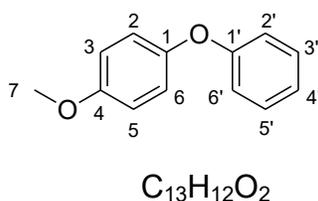
<b>Tabla 7.7</b> Condiciones de reacción y resultado.					
<b>Condiciones<sup>a</sup></b>				<b>R (%)<sup>b</sup></b>	
<b>Carga catalítica</b>	<b>Disolvente</b>	<b>T (°C)</b>	<b>t (h)</b>	<b>Obtenido</b>	<b>Reportado<sup>65</sup></b>
CuI 1 mol % Fe(acac) <sub>3</sub> 2 mol %	DMF	150	24	<b>42</b>	<b>&gt; 90</b>

<sup>a</sup> La reacción se llevó a cabo con 1.87 mmol de 4-Bromoanisol (21), 1.25 mmol de Fenol (22), 2.5 mmol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 3 mL de DMF. <sup>b</sup> Calculado a partir del 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno (23) aislado.

Con base en los datos de la tabla 7.7, se puede observar que la reacción de acoplamiento se llevó a cabo con una reproducibilidad del rendimiento reportado, de aproximadamente la mitad.<sup>65</sup> No obstante, éste se aproxima al obtenido por *Anthony J. Lee, et. al.*,<sup>2,4</sup> de (41-55) % para la síntesis de los O-Arildímeros estrogénicos.

### 7.3.1 Análisis instrumental

La identificación de (**23**) se llevó a cabo mediante RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C,<sup>66,67</sup> a la par de un experimento DEPT.



**Figura 7.3** 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno (**23**).

#### 7.3.1.1 Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H

<b>Tabla 7.8</b> Asignación de señales en RMN- <sup>1</sup> H. <sup>a</sup>			
<b>H<sub>c</sub></b>	<b>δ H (ppm)</b>	<b>Constante de acoplamiento, Integración</b>	<b>Multiplicidad</b>
H <sub>3',5'</sub>	7.34	<i>J</i> = 7.9 Hz (1H)	t
H <sub>4'</sub>	7.08	<i>J</i> = 7.4 Hz (1H)	t
H <sub>2',6'</sub>	7.03	<i>J</i> = 9.0 Hz (1H)	d
H <sub>2,6</sub>	6.99	<i>J</i> = 8.0 Hz (1H)	d
H <sub>3,5</sub>	6.92	<i>J</i> = 8.9 Hz (1H)	d
H <sub>7</sub>	3.83	(3H)	s

<sup>a</sup> Espectro 5. RMN-<sup>1</sup>H del 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno (**23**) (Anexos sección 11.2).

Con base en la simetría asociada al arreglo molecular de **(23)**, se pueden distinguir magnéticamente seis tipos diferentes de átomos de hidrógeno, de un total de doce, tal como se indica en la tabla 7.8 y que a continuación se describen.

Los pares de hidrógenos H<sub>2</sub>-H<sub>6</sub> y H<sub>3</sub>-H<sub>5</sub> son magnéticamente equivalentes. Las señales en las que se resuelven cada par, poseen una multiplicidad doblete, con acoplamiento tipo *orto* e integración equivalente a 2H. De igual forma los átomos H<sub>2</sub>-H<sub>6</sub> presentan una señal con las mismas características anteriormente descritas, debido al acoplamiento con H<sub>3'</sub> y H<sub>5'</sub>. A su vez, el par H<sub>3</sub>-H<sub>5</sub> se identifica con una señal triplete y acoplamiento tipo *orto*, por interacción con dos átomos de hidrógeno vecinos; en el caso de H<sub>3</sub>, con H<sub>2'</sub> y H<sub>4'</sub>; así como H<sub>5</sub>, con H<sub>4'</sub> y H<sub>6'</sub>. El último de los átomos de hidrógeno aromático, H<sub>4</sub>, origina una señal triplete, con acoplamiento tipo *orto*, debido al acoplamiento con H<sub>3'</sub> y H<sub>5'</sub>.

### 7.3.1.2 Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C

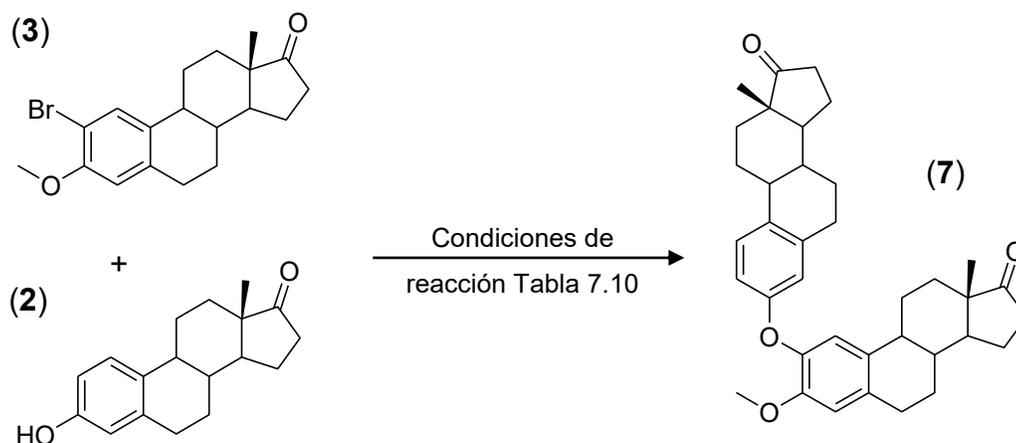
Tabla 7.9 Asignación de señales en RMN- <sup>13</sup> C. <sup>a</sup>			
Carbono	δ C (ppm)	Carbono	δ C (ppm)
1'	158.61	1	150.18
2',6'	117.66	2,6	120.93
3',5'	129.71	3,5	114.94
4'	122.51	4	155.98
		7	55.70

<sup>a</sup> Espectro 6. RMN-<sup>13</sup>C del 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno (Anexos sección 11.2)

De trece átomos de carbono presentes en la molécula **(23)**, solo se resuelven nueve, ya que magnéticamente a pares, ocho de éstos son equivalentes: los carbonos (2',6'); (3',5'); (2,6) y (3,5). Las señales espectroscópicas debidas a los

carbonos equivalentes, son representativamente más intensas respecto de las restantes cuatro señales, asociadas a los átomos de carbono 1', 4', 1 y 4.

## 7.4 Síntesis de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7)



Esquema 7.7 Acoplamiento O-Arilativo tipo Ullmann para la síntesis de (7).

**Tabla 7.10** Resultados de la reacción de acoplamiento de estrógenos.<sup>a</sup>

Exp	X	Catalizador (mol %)	Disolvente	Base	R (%) (7)	R (%) (1)		
1 <sup>d</sup>	Br	CuI 1%, Fe(acac) <sub>3</sub> 2 %	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	16	n.d.		
2 <sup>e</sup>		Cu(0) <sup>j</sup> , 50 %	DMSO		24	70		
3 <sup>f</sup>		Cu <sub>2</sub> O - 16 nm <sup>k</sup> , 50 %	DMSO		0	29		
4 <sup>g</sup>		CuO - 24 nm <sup>l</sup> , 50 %	4-Picolina		5	n.d.		
5		CuO - 24 nm, 50 %			<b>24</b>			
6		CuO - 24 nm <sup>m</sup> , 50 %			32			
7		CuO - 16 nm <sup>n</sup> , 50 %			39			
8		CuO - 12 nm <sup>o</sup> , 50 %			40			
9		CuO - 12 nm, 50 %			<b>60</b>		<b>38</b>	
10		CuO - 12 nm, 50 % Fe(acac) <sub>3</sub> , 2 %			Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		57	17
11		CuO - 12 nm 50 % TEMPO 100 %					38	20
12		CuO - 12 nm, 5 %					<b>50</b>	<b>30</b>
13 <sup>h</sup>		CuO - 12 nm, 5 %, MW					38	27
14 <sup>i</sup>		I	CuO - 12 nm, 50 %			19	37	

<sup>a</sup> Experimentos 1-13 efectuados con 0.33 mmol de (3), 0.34 mmol de (2), 0.68 mmol de base. <sup>b</sup> Calculado a partir de (7) aislado. <sup>c</sup> Calculado a partir de (1) aislado. <sup>d</sup> 150 °C por 24 h y 0.5 mL de DMF. <sup>e</sup> 150 °C por 18 h y 2.5 mL de DMSO. <sup>f</sup> 150 °C por 21 h y 2.5 mL de DMSO. <sup>g</sup> Las reacciones catalizadas con CuO se llevaron a 160 °C por 42 h y 2.5 mL de disolvente. <sup>h</sup> Reacción asistida por microondas: 150 °C, 100 W, 18 h. <sup>i</sup> Reacción efectuada con 0.21 mmol de la mezcla de isómeros de iodación (5), (6). <sup>j</sup> Cu(0) sección (9.6.1). <sup>k</sup> np-Cu<sub>2</sub>O sintetizadas mediante reacción de Benedict [91,92]. <sup>l</sup> np-CuO sintetizadas en medio acuoso [94]. <sup>m</sup> np-CuO sintetizadas en medio orgánico [95]. <sup>n</sup> np-CuO sintetizadas mediante calcinación [93]. <sup>o</sup> np-CuO adquiridas de Sigma Aldrich®.

Los experimentos de la tabla 7.10 se llevaron a cabo con la finalidad de establecer las condiciones óptimas para la obtención de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-Metilestrona (**7**), estudiando el efecto que tendrían en la reacción, cada una de las variables involucradas en el proceso. Particularmente el tamaño de partícula de los precursores catalíticos se determinó mediante análisis por difracción de rayos X (PXRD), empleando la ecuación de Scherrer (sección 7.4.11).

#### **7.4.1 Experimento 1**

Las condiciones de reacción, son aquellas con las que se efectuó la *reacción modelo de acoplamiento O-Arilativo* (sección 7.3), cambiando ahora los reactivos 4-Bromoanisol (**21**) y Fenol (**22**), por la 2-Bromo-3-O-metilestrona (**3**) y Estrona (**2**). La formación de (**7**) procedió con un rendimiento del 16 %, el cual es menor al obtenido en la reacción modelo. Por lo tanto, con el objetivo de optimizar el rendimiento, se continuó con las modificaciones a las condiciones de reacción.

#### **7.4.2 Experimentos 2, 3 y 4**

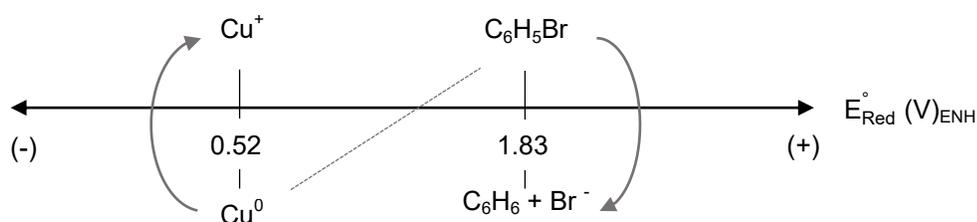
En estos experimentos se evaluó la *actividad catalítica de 3 diferentes especies de cobre en estados de oxidación (0), (I) y (II)*, con el objetivo de comprobar lo reportado en la literatura, ya que se ha descrito el uso de diferentes estados de oxidación en reacciones de acoplamiento tipo Ullmann, particularmente las especies *óxidos de cobre*.<sup>33,68</sup>

Cabe destacar que se usó DMSO como disolvente, debido a la necesidad de contar con un disolvente adecuado para establecer un intervalo amplio de temperatura de reacción (100-180) °C, en el cual es usual que se lleve a cabo este

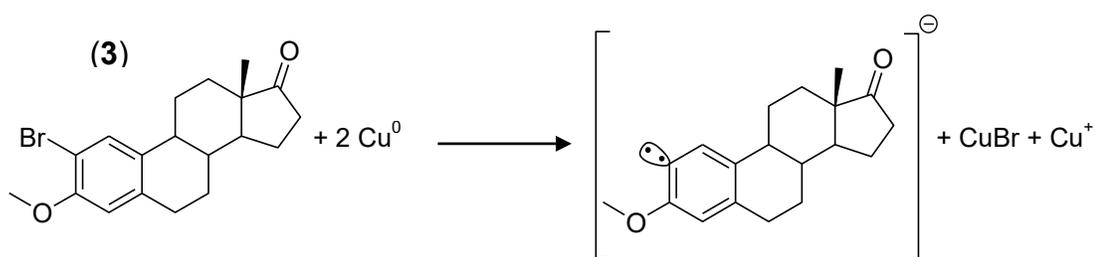
tipo de acoplamiento.<sup>44</sup> A continuación se describe cada uno de estos experimentos.

### 7.4.2.1 Experimento 2

Empleando  $Cu(0)$  como precursor catalítico, se obtuvo el producto de acoplamiento (7) con un rendimiento del 24 %. No obstante, se identificó la formación de 3-O-Metilestrona (1) como subproducto, tras un análisis por CCF de la mezcla de reacción y punto de fusión. El compuesto (1) se justifica a través de la reacción óxido-reducción entre el  $Cu(0)$  y (3) (esquema 7.9), vía un proceso de deshalogenación reductiva.<sup>69</sup>



**Esquema 7.8** Escala de potencial rédox con los pares  $Cu^{0}/Cu^{+}$  y  $C_6H_6/C_6H_5Br$ .



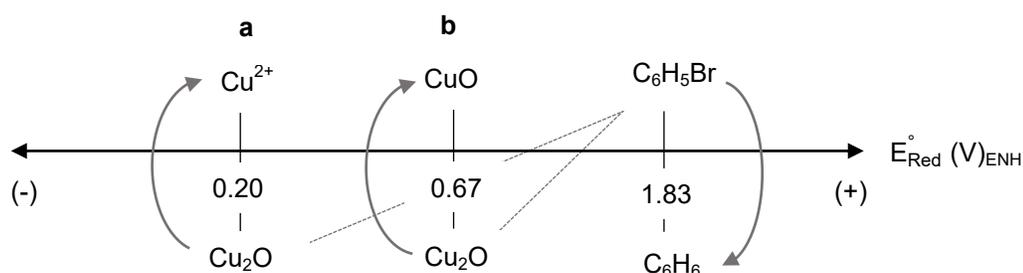
**Esquema 7.9** Reducción de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (3) en presencia de  $Cu(0)$ .

Una consecuencia directa de la reacción de rédox, es la formación de CuBr, el cual se puede considerar la especie catalizadora que promueve la formación de (7).

### 7.4.2.2 Experimento 3

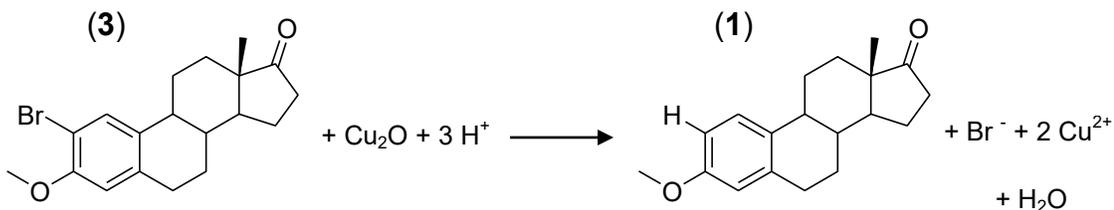
Debido a que se ha descrito el uso de  $Cu_2O$  como catalizador en la síntesis de diaril éteres,<sup>48,70</sup> se llevó a cabo el acoplamiento en presencia de éste. Sin embargo, siguiendo el avance de reacción por CCF, se observó que no procedió en dirección del acoplamiento, pero sí hacia la formación del compuesto (1), producto de la deshalogenación reductiva de (3).

A través de los potenciales rédox del óxido cuproso y Bromobenceno (reactivo oxidante modelo),<sup>71,72</sup> existen dos procesos por los cuales es posible la reducción del derivado halogenado, dependiendo directamente de las condiciones de reacción:

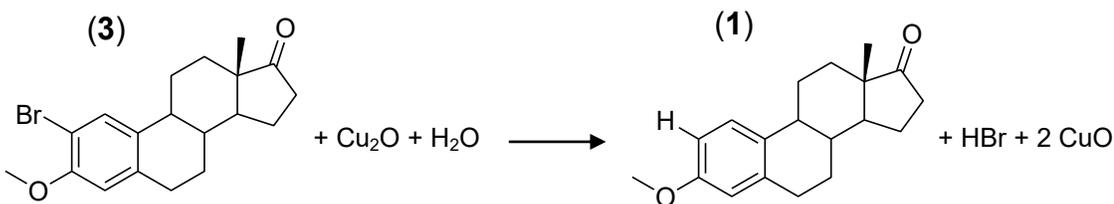


**Esquema 7.10** Escala de potencial redox con los pares  $Cu_2O/Cu^{2+}$ ,  $Cu_2O/CuO$  y  $C_6H_6/C_6H_5Br$ .

a) Oxidación de  $\text{Cu}_2\text{O}$  a  $\text{Cu}^{2+}$



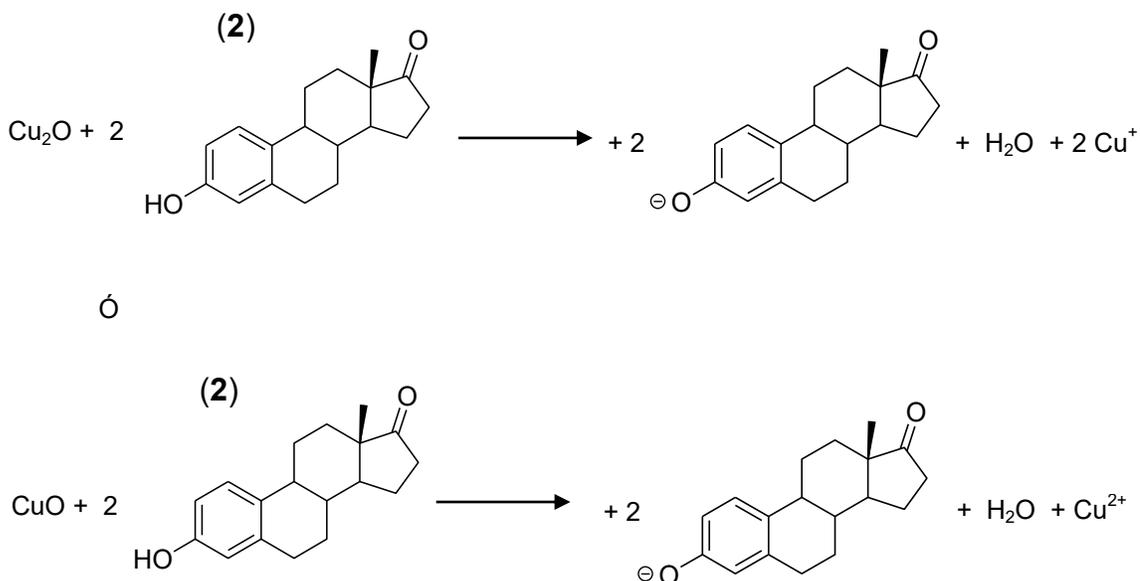
b) Oxidación de  $\text{Cu}_2\text{O}$  a  $\text{CuO}$



**Esquema 7.11** Reducción de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (3) en presencia de óxido cuproso en diferentes medios de reacción.

En la reacción de deshalogenación reductiva en medio ácido (a), la principal fuente de iones hidrógeno sería el reactivo nucleofílico, la Estrona (2) o en su defecto, el DMSO que se usó como disolvente.

El agua necesaria en el medio de reacción para que pueda ocurrir el proceso (b), estaría justificada por la actividad de lixiviación (reacción ácido-base) sobre el catalizador sólido (esquema 7.12).<sup>73</sup>



**Esquema 7.12** Proceso de lixiviación en óxidos de cobre I y II.

#### 7.4.2.3 Experimentos 4 y 5

Se estudió el efecto del *tipo de disolvente*, evaluando uno con propiedades ácidas (DMSO) y otro alcalino (4-Picolina). El resto de variables se mantuvo, principalmente el tipo de catalizador. Con esta modificación se mejoró el rendimiento en un 19 %.

#### 7.4.3 Experimentos 5 y 6

Al emplear dos diferentes fuentes de *CuO como precursor catalítico*, con tamaños de partícula similares (~ 24 nm), procedentes de la deshidratación de  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  en dos diferentes medios; acuoso (sección 9.6.3.2) y etanol (sección 9.6.3.3), se obtuvo un resultado favorable en rendimiento de reacción para la síntesis de la

2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (**7**), empleando las nanopartículas provenientes de la síntesis en medio orgánico, 8 % mayor con respecto a la reacción catalizada por las nanopartículas de óxido cúprico sintetizado en medio acuoso. Este resultado experimental puede asociarse probablemente a la pureza del precursor catalítico. La síntesis de las nanopartículas en medio orgánico es más limpia, puesto que no se obtiene un gel de hidróxido de cobre (II) precipitado como sucede en medio acuoso, al cual posteriormente por calentamiento se le deshidrata a óxido cúprico; sino que directamente se genera el CuO, manteniéndose suspendido en el medio.

#### **7.4.4 Experimentos 6, 7 y 8**

Se evaluó el efecto del *tamaño de las nanopartículas* de CuO, y como una consecuencia de la disminución de éstas, se observó un incremento en el rendimiento de la reacción. Este fenómeno asociado al mecanismo de reacción, comprueba que, en catálisis heterogénea, a mayor superficie de contacto, mayor rendimiento de reacción.<sup>52</sup>

#### **7.4.5 Experimento 8 y 9**

Otra variable que se estudió, fue la influencia de la base de carbonato empleada. Por ello se modificó el  $K_2CO_3$  a  $Cs_2CO_3$ .<sup>74</sup> Debido a esta modificación se mejoró el rendimiento en un 20 %.

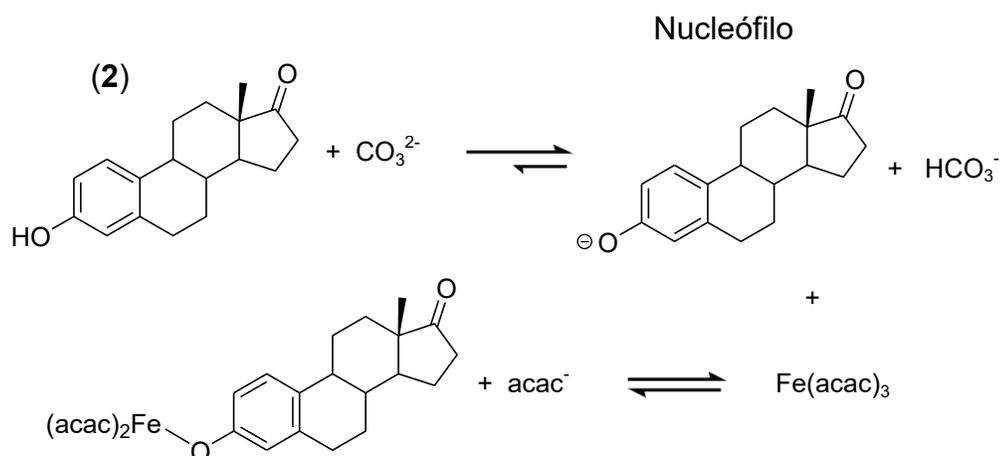
Con base en las reglas de Fajans,<sup>75</sup> el carácter iónico del enlace químico para el  $Cs_2CO_3$  es mayor en comparación al de  $K_2CO_3$ , y la solubilidad de ambos en medio orgánico es distinta; particularmente el  $Cs_2CO_3$  es mayor. (tabla 7.11).<sup>76</sup>

Por lo tanto, al emplear el  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , se mejora la eficiencia de la reacción ácido-base, lo que permite incrementar la concentración de la especie nucleofílica activa en el acoplamiento O-Arilitivo.

<b>Tabla 7.11</b> Solubilidad de carbonatos.				
<b>Base</b>	<b>Solubilidad (<math>\text{g}\cdot\text{L}^{-1}</math>) a 25 °C</b>			
	<b>H<sub>2</sub>O</b>	<b>Metanol</b>	<b>DMF</b>	<b>DMSO</b>
$\text{K}_2\text{CO}_3$	112	3.11	---	---
$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	2605	110	119.6	362

#### 7.4.6 Experimento 10

Se estudió el efecto de introducir un *cocatalizador* en la reacción de acoplamiento, en particular el  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , bajo las condiciones de reacción del experimento 1 (tabla 7.10). El uso de este cocatalizador, tuvo la finalidad de mantener en disolución a la especie nucleofílica en la reacción de acoplamiento,<sup>65</sup> la cual se origina como producto de la reacción ácido-base entre la Estrona (**2**) y el anión  $\text{CO}_3^{2-}$ :

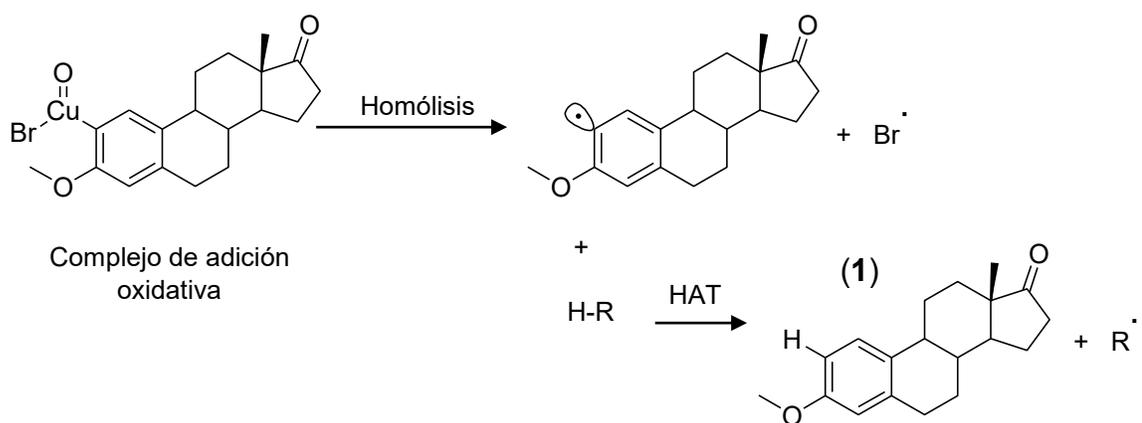


**Esquema 7.13** Enmascaramiento de la Estrona (**2**) con  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ .

De esta forma el aumento en la solubilidad del *nucleófilo*, se debería a su incorporación en la esfera de coordinación del catión Fe(III). Sin embargo, esta modificación no mejoró el rendimiento, ya que prácticamente fue el mismo que se obtuvo en el experimento 9 (tabla 7.10).

#### 7.4.7 Experimento 11

Con el objetivo de determinar la formación del subproducto de deshalogenación reductiva, la 3-O-Metilestrona (**1**); en la reacción de acoplamiento catalizada con CuO, se empleó TEMPO como inhibidor radicalario,<sup>77,78</sup> ya que se planteó la hipótesis de la generación de (**1**) por medio de un mecanismo HAT (Hydrogen Atom Transfer),<sup>38</sup> tras la escisión homolítica del enlace C(sp<sup>2</sup>)-Br, producto de la adición oxidativa sobre el óxido cúprico:



**Esquema 7.14** Deshalogenación reductiva de la 2-Bromo3-O-metilestrona (**3**).

La reacción evolucionó en el sentido de la formación del producto de acoplamiento. Sin embargo, el rendimiento disminuyó en un 22 % comparado con el experimento 9 de mayor cuantitatividad (tabla 7.10), aunado al hecho de que no

se evitó la formación del subproducto (1), y tampoco se detectó la presencia de algún otro compuesto en la mezcla de reacción, que indicase la formación del aducto **TEMPO-(1)** tras la formación de un enlace entre los radicales TEMPO y el respectivo radical arilo de la 3-O-Metilestrona.

<b>Tabla 7.12</b> Evaluación de la reacción de acoplamiento en presencia de TEMPO.		
<b>Exp</b>	<b>R (%) (7)<sup>a</sup></b>	<b>R (%) (1)<sup>b</sup></b>
9	60	38
11	38	20

<sup>a</sup> 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7), <sup>b</sup> 3-O-Metilestrona (1).

Por lo tanto, se puede proponer que la reacción colateral por la que se genera (1) es debido a una reacción óxido-reducción con Cu<sub>2</sub>O, tal como sucedió en el experimento 3 (sección 7.4.2.2), dado que es probable que ocurra la formación *in situ* del óxido cuproso durante el proceso catalítico.<sup>79</sup>

Este último planteamiento asignaría el rol de especie catalítica al CuO, en aquellas reacciones donde los compuestos que se emplean como precursores catalíticos, sean los óxidos de cobre (I) ó (II).

#### **7.4.8 Experimento 12**

En este experimento se evaluó el efecto sobre la *carga catalítica* del CuO en la reacción de acoplamiento, disminuyendo la proporción de éste en 10 veces, con respecto a la cantidad utilizada en el experimento 9 (tabla 7.10).

Tabla 7.13 Carga catalítica de CuO.					
Exp	Parámetros descriptivos				
	[Cat] (mol %)	Rendimiento de (7) <sup>a</sup> (Y %)	Rendimiento de (1) <sup>b</sup> (Y %)	Conversión a (7) (X %)	Selectividad de (7) (S %)
9	50	60	38	98	61
12	5	50	30	80	62

<sup>a</sup> 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7), <sup>b</sup> 3-O-Metilestrona (1).

Donde:

$$\text{Rendimiento} = \frac{\text{Cantidad (mol) de (7) ó (1) obtenida}}{\text{Cantidad (mol) máxima de (7) ó (1) que se podría obtener a partir de (3)*}} \cdot 10^2 \%$$

$$\text{Conversión} = \frac{\text{Cantidad (mol) de (3) consumida}}{\text{Cantidad (mol) de (3) inicial}} \cdot 10^2 \%$$

$$\text{selectividad} = \frac{\text{Cantidad (mol) de (3) consumida para la formación de (7)}}{\text{Cantidad (mol) de (3) inicial}} \cdot 10^2 \%$$

\* 2-Bromo-3-O-metilestrona (3), reactivo limitante.

Debido a los resultados de *conversión* con respecto al reactivo limitante (3), se puede concluir que, las condiciones óptimas de concentración del catalizador son aquellas donde se emplea 5 % mol de CuO respecto al reactivo limitante (3), ya que es probable que si se deja evolucionar un periodo de tiempo más prolongado, se alcance una conversión similar a la del experimento 9, donde se emplea un 50 % mol.

### 7.4.9 Experimento 13

Se comparó el efecto de la *fente de calentamiento* con respecto al experimento 12 (tabla 7.10), con la misma carga catalítica (5 % mol). Las dos fuentes de calentamiento fueron: *convección y radiación de microondas*.

Como se puede apreciar, la reacción efectuada con calentamiento por radiación de microondas, se llevó a cabo en un menor tiempo, sin embargo, con un rendimiento inferior al obtenido vía calentamiento por convección.

Tabla 7.14 Fuente de calentamiento.					
Exp	Parámetros descriptivos				
	Calentamiento	T <sub>reacción</sub> (h)	Rendimiento de (7) <sup>a</sup> (Y %)	Conversión a (7) (X %)	Selectividad de (7) (S %)
12	Reflujo en baño de aceite	48	50	80	62
13	Reactor de microondas	18	38	65	59

<sup>a</sup> 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7).

### 7.4.10 Experimento 14

Como última prueba, una vez conocidas las condiciones de reacción para la síntesis del dímero (7) de mayor cuantitatividad, experimento 9 (tabla 7.10); se quiso determinar si había influencia del tipo de derivado halogenado en la reacción de acoplamiento tipo Ullmann. Se utilizaron por separado dos *derivados halogenados*, iodado y bromado. Los resultados obtenidos permitieron determinar que el derivado bromado es el más adecuado para esta reacción en particular.

Particularmente, en este experimento, se utilizó la mezcla de los dos derivados iodados, 2-Iodo-3-O-metilestrona (**5**) y 4-Iodo-3-O-metilestrona (**6**), los cuales no se había separado y purificado. Se esperaba que los correspondientes dímeros a obtener presentaran una polaridad diferente, de tal manera que fuera más sencilla su separación por cromatografía en columna. El análisis por CCF mostró únicamente la presencia del producto (**7**). Sin embargo, no se puede descartar aún la posibilidad de poder separar los dos productos de acoplamiento, sino hasta efectuar éste mismo experimento con la mezcla de isómeros de bromación en una escala a mayor masa.

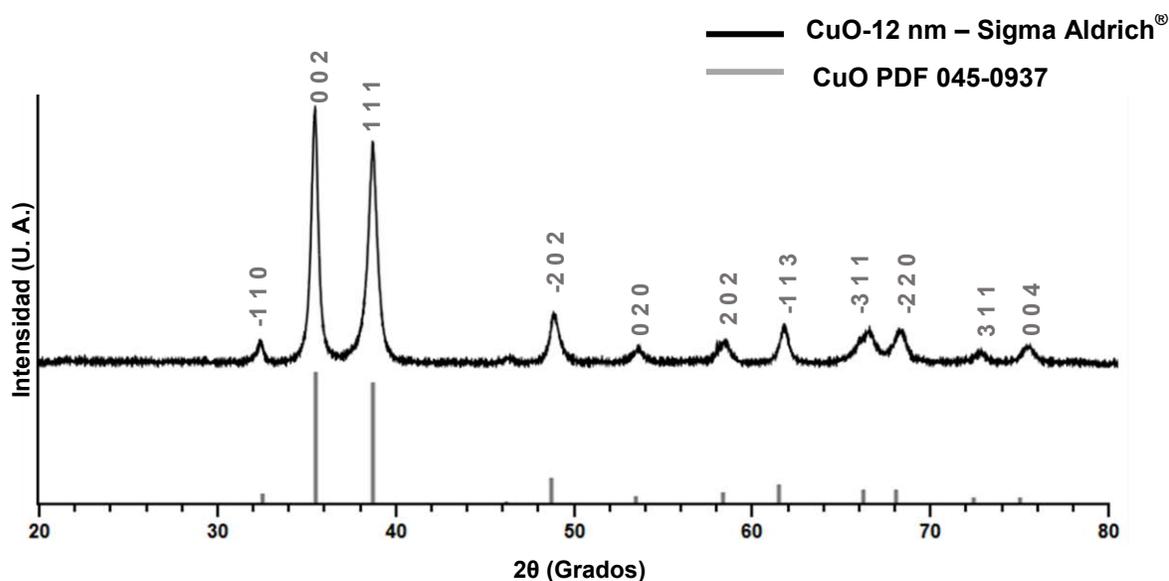
#### **7.4.11 Monitoreo de los óxidos de cobre en la catálisis tipo Ullmann**

Se efectuaron estudios de *difracción de rayos X de polvos* (PXRD) a los óxidos de cobre (I y II), antes y después de la reacción de acoplamiento, con la finalidad de determinar el tamaño de partícula de estos precursores catalíticos, así como el de proponer un mecanismo de reacción razonable para el proceso de acoplamiento O-Arilitivo, elucidando en conjunto, las especies que se generan, mantienen o se transforman.

##### **7.4.11.1 Nanopartículas de CuO**

A continuación se muestran los resultados de PXRD para el óxido de cobre (II) antes y después de la reacción del experimento 9 para la síntesis de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (**7**) (tabla 7.10).

### Antes de reacción



**Difractograma 1.** Patrón de difracción de las CuO -12 nm.

<b>Tabla 7.23</b> Asignación de señales en PXRD del CuO - 12 nm Sigma Aldrich®.						
$2\theta_{\text{exp}} (^{\circ})$	$2\theta_{\text{ref}} (^{\circ})$	$I_{\text{exp}} (\%)$	$I_{\text{ref}} (\%)$	Plano		
				h	k	l
32.497	32.497	8	8	-1	1	0
35.538	35.496	100	100	0	0	2
38.707	38.731	86	91	1	1	1
48.611	48.726	20	20	-2	0	2
53.556	53.453	6	6	0	2	0
58.231	58.337	8	9	2	0	2
61.485	61.535	14	15	-1	1	3
66.089	66.250	13	11	-3	1	1
68.036	68.091	12	11	-2	2	0
72.271	72.429	5	5	3	1	1
75.113	75.032	1	5	0	0	4

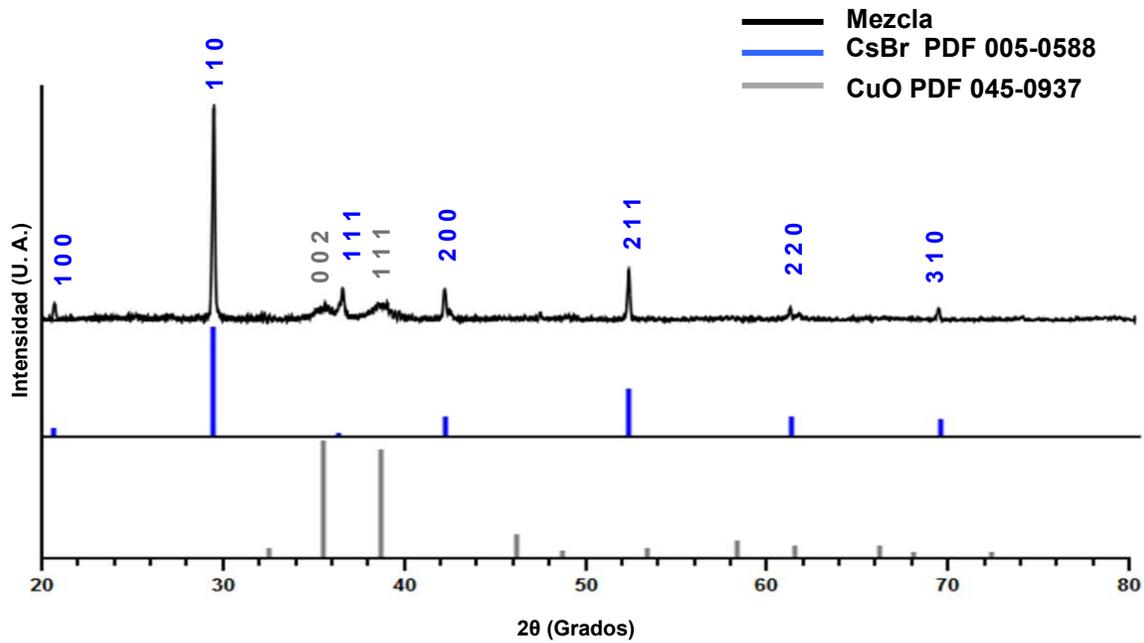
Para ejemplificar el proceso matemático por el cual se determinó el tamaño de partícula de este precursor catalítico, así como el del resto, a continuación se expone la función correspondiente (ecuación de Scherrer) y los parámetros de difracción necesarios:

Datos		Ecuación de Scherrer:
$\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ $= 0.9$	$\beta_{111} = 0.01226 \text{ rad}$ $\theta_{111} = \frac{38.707^\circ}{2}$	$\frac{\lambda}{\beta \cos(\theta)}$

Desarrollo:

$$d_{111} = \frac{(0.9)(0.154184 \text{ nm})}{(0.01211 \text{ rad}) \cos\left(\frac{38.707^\circ}{2}\right)} = 11.997 \text{ nm} \cong 12 \text{ nm}$$

### Después de reacción



**Difractograma 2.** Patrón de difracción de las np-CuO después de la catálisis.

**Tabla 7.24** Asignación de señales en PXRD del CuO después de reacción.

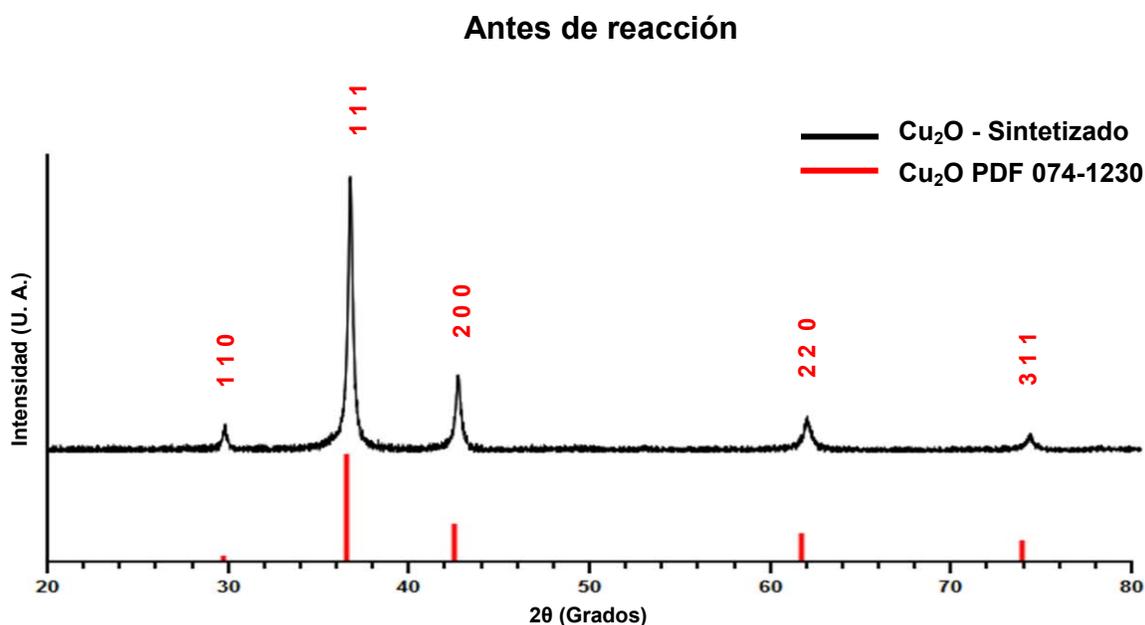
$2\theta_{\text{exp}} (^{\circ})$	$2\theta_{\text{ref}} (^{\circ})$	$I_{\text{exp}} (\%)$	$I_{\text{ref}} (\%)$	Compuesto	Plano		
					h	k	l
20.688	20.688	7.1	8	CsBr	1	0	0
29.416	29.366	100.0	100		1	1	0
35.485	35.496	8.2	100	CuO	0	0	2
36.439	36.191	13.8	3	CsBr	1	1	1
38.439	38.731	8.0	86	CuO	1	1	1
42.012	42.030	13.6	18	CsBr	2	0	0
52.101	52.102	23.8	43		2	1	1
60.921	60.943	5.9	18		2	2	0
69.031	69.115	5.3	16		3	1	0

Con base en estos resultados, se puede concluir que el óxido de cobre (II) se mantiene presente tras el proceso catalítico, aunado a la formación de la sal CsBr.

### 7.4.11.2 Nanopartículas de Cu<sub>2</sub>O

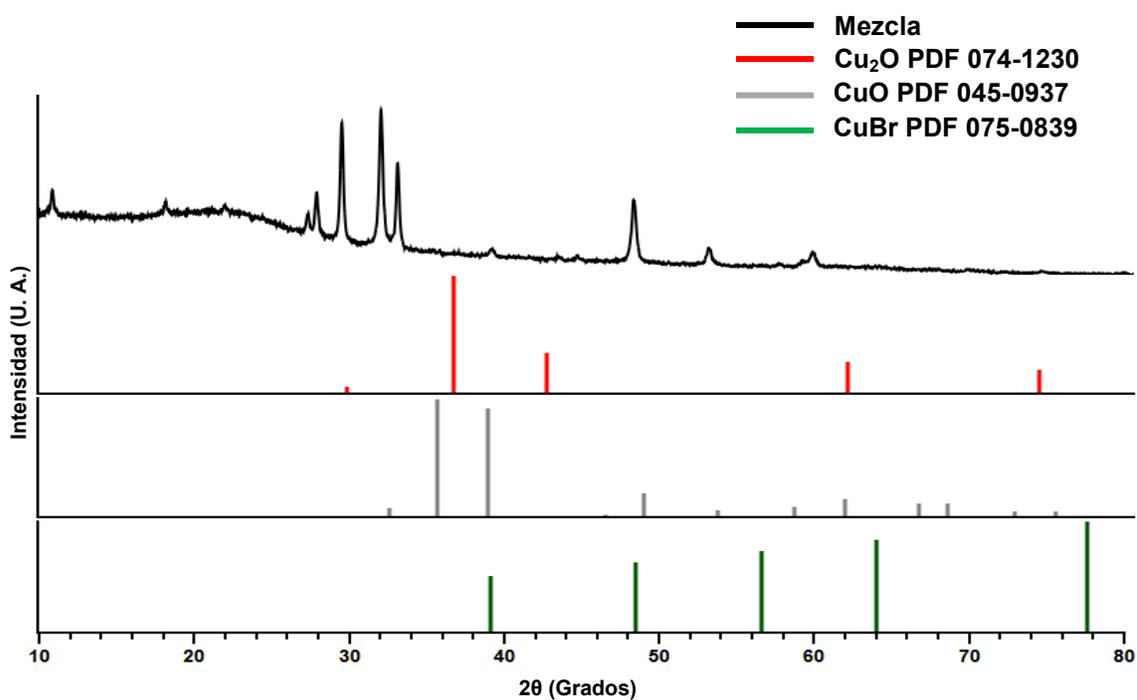
En el caso particular del óxido cuproso, el sólido analizado en PXRD antes de reacción fue el que se utilizó en el experimento 3 para la síntesis de (7) (tabla 7.10).

El difractograma 4 se obtuvo a partir del sólido recuperado tras una reacción prueba con los compuestos 2-Bromo-3-O-metilestrona (3) y Cu<sub>2</sub>O (1:1 eq) en DMSO; ya que tras la reacción del experimento 3 (tabla 7.10) no se pudo recuperar material sólido alguno.



<b>2θ<sub>exp</sub> (°)</b>	<b>2θ<sub>ref</sub> (°)</b>	<b>I<sub>exp</sub> (%)</b>	<b>I<sub>ref</sub> (%)</b>	<b>Plano</b>		
				<b>h</b>	<b>k</b>	<b>l</b>
29.715	29.715	9.1	5	1	1	0
36.606	36.606	100.0	100	1	1	1
42.532	42.523	26.7	35	2	0	0
61.644	61.705	11.6	27	2	2	0
73.893	73.932	5.6	20	3	1	1

**Después de reacción**



**Difractograma 4.** Patrón de difracción de las np-Cu<sub>2</sub>O después de la catálisis.

Como se puede apreciar en el difractograma 4, no existe correlación alguna con las señales debidas al  $\text{Cu}_2\text{O}$ , por lo que se puede deducir que se consumió posiblemente en una reacción rédox con el derivado bromado (**3**), lo cual está de acuerdo con lo que se detectó por medio de un análisis por CCF, esto es la formación de la 3-O-Metilestrona (**1**).

Asimismo no coinciden los picos de difracción de las referencias citadas, por lo tanto, el  $\text{Cu}_2\text{O}$  no se transformó en  $\text{CuO}$ , y tampoco en  $\text{CuBr}$ ; entonces es probable que se haya generado la especie  $\text{Cu}^{2+}$ , vía una reacción rédox en medio prático (esquema 7.11, reacción a).

Otra característica que cabe resaltar es el fenómeno de fluorescencia en el intervalo  $2\theta$  (10-28) ° del difractograma 4. Este fenómeno espectroscópico suele suceder particularmente en muestras con material orgánico incorporado en la estructura molecular del sólido.<sup>80</sup>

## 7.4.12 Análisis instrumental

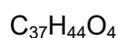
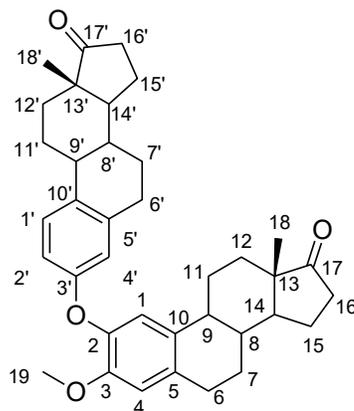


Figura 7.4 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7).

### 7.4.12.1 Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H

Tabla 7.15 Asignación de señales en RMN-<sup>1</sup>H.<sup>a</sup>

H <sub>c</sub>	δ H (ppm)	Constante de acoplamiento, Integración	Tipo de señal
H <sub>1'</sub>	7.17	J = 8.2 Hz (1H)	d
H <sub>1</sub>	6.93	(1H)	s
H <sub>4</sub>	6.72	(1H)	s
H <sub>2'</sub>	6.69	J = 2.7 Hz (1H)	d
H <sub>4'</sub>	6.66	(1H)	s
H <sub>19</sub>	3.79	(3H)	s
H <sub>6</sub>	2.92	J = 9.1, 4.4 Hz (2H)	dd
H <sub>6'</sub>	2.86	J = 9.8, 4.6 Hz (2H)	dd
H <sub>7,7'</sub>	2.50	J = 18.2, 8.4 Hz (2H)	dd
H <sub>18,18'</sub>	0.91	(6H)	s

<sup>a</sup> Espectro 8. RMN-<sup>1</sup>H de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7) (Anexos sección 11.3).

Para la identificación de (7) por medio de RMN-<sup>1</sup>H, resultan trascendentales las señales debidas a átomos de hidrógeno, aromáticos y metílicos, además de la cantidad total de estos presentes en la molécula. Con base en la suma de los

valores de integración de todas las señales, la cantidad de átomos de hidrógeno es de 44, tal cual lo indica su fórmula mínima.

La interpretación de las señales debidas a átomos de hidrógeno aromáticos se describe a continuación. Para  $H_1$  y  $H_4$  (figura 7.4), la multiplicidad de las señales es simple y con integración igual a la unidad, debido a que no mantienen interacción magnética con algún otro átomo de hidrógeno en la vecindad.  $H_{1'}$  origina una señal doblete por acoplamiento con  $H_{2'}$ , conclusión debida al valor de la constante de acoplamiento tipo *orto*.  $H_{2'}$  a su vez se resuelve en una sola señal doblete con constante de acoplamiento tipo *meta* por interacción con  $H_{4'}$ , sin embargo, la segunda señal doblete que se esperaría por interacción con  $H_{1'}$  no se resuelve, probablemente por el empalme con señales debidas a  $H_4$  y  $H_{4'}$ , ambas simples en el intervalo de 6.72-6.66 ppm. Finalmente, en este rubro,  $H_{4'}$  presenta una señal simple más no doblete como se esperaría, por acoplamiento con  $H_{2'}$ . Esta observación experimental indica la nula interacción magnética de  $H_{4'}$  con  $H_{2'}$ , debido a un efecto apantallante del grupo funcional (electrodonador) fenil éter, sustituyente en  $C_3$ .

La señal simple a 0.91 ppm con integración equivalente a 6 átomos de hidrógeno, corresponde, en suma, a los hidrógenos metílicos presentes en las posiciones 18 y 18', ya que debido a la similitud del ambiente químico en ambos extremos de la molécula donde se encuentran presentes, su respuesta en función del desplazamiento químico es prácticamente la misma. La segunda señal simple a 3.79 ppm, se debe a los hidrógenos en el metilo de la posición 19; misma señal

que deberá de desaparecer posterior a la reacción de desmetilación efectuada con (7) para generar el producto final 2-(3-O-Estronil)estrone (9).

#### 7.4.12.2 Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C

**Tabla 7.16** Asignación de señales en RMN-<sup>13</sup>C.<sup>a</sup>

Carbono	δ C (ppm)	Carbono	δ C (ppm)
1	116.50	1'	126.37
2	142.54	2'	113.81
3	149.79	3'	156.50
4	113.32	4'	119.02
5	132.62	5'	133.43
6	29.67	6'	29.47
7	26.05	7'	25.98
8	38.37	8'	38.30
9	44.17	9'	44.12
10	133.07	10'	137.96
11	26.70	11'	26.63
12	31.71	12'	31.67
13	48.09	13'	48.09
14	50.57	14'	50.48
15	21.70	15'	21.68
16	35.97	16'	35.97
17	220.97	17'	220.80
18	13.99	18'	13.99
19	56.20		

<sup>a</sup> Espectro 9. RMN-<sup>13</sup>C de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrone (7) (Anexos sección 11.3).

La información principal que se puede extraer del análisis por RMN-<sup>13</sup>C es la cantidad total de átomos de carbono presentes en la molécula, así como su caracterización en carbonos de tipo aromático, alifático y carbonílico.

Debido al ambiente químico asociado al arreglo estructural del dímero (7), algunas señales de carbonos ciclo-alifáticos y metílicos se llegan a empalmar, al resolverse en un solo valor de desplazamiento químico, como en el caso de los átomos de

carbono 13-13', 16-16' y 18-18'. Considerando este efecto y el resto de señales, el conteo final de átomos de carbono es de 37, como lo indica su fórmula mínima.

Los doce átomos de carbono de tipo aromático presentes en (7), se distinguen con relativa facilidad, ya que se resuelven en señales simples cada uno de ellos, dentro del intervalo (157-113) ppm, debido a una distribución de densidad electrónica variable, en comparación al resto de la estructura hidrocarbonada.

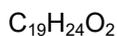
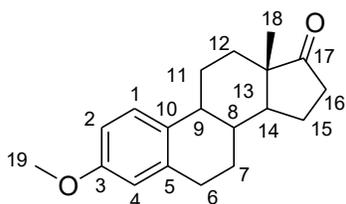
Otro aspecto importante es la identificación de dos señales simples debidas a los dos átomos de carbono de los grupos carbonilo a 220.97 y 220.80 ppm, ya que es indicador de la presencia de dos subunidades de Estrona en una sola estructura molecular.

#### 7.4.12.3 Espectroscopia de IR

<b>Tabla 7.17</b> Asignación de bandas de absorción en IR. <sup>a</sup>			
<b>Grupo funcional</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	<b>Asignación</b>	<b>Intensidad</b>
Fenilo	3,064; 3,023	Tensión de los enlaces C(sp <sup>2</sup> )-H	I.B.
	2,030; 1,984	Sobretono por flexiones fuera del plano	
	1,606; 1,579; 1,495; 1,455; 1,404	Tensión de los enlaces C=C del anillo aromático	I.M./A
Éter	2,980	Tensión asimétrica de los enlaces C-H en CH <sub>3</sub> -O-Aril	I.A.
	1,254	Tensión asimétrica del enlace C(sp <sup>2</sup> )-OCH <sub>3</sub>	I.M.
	1,232	Tensión asimétrica del enlace C(sp <sup>2</sup> )-O-C(sp <sup>2</sup> )	
	1,051	Tensión asimétrica del enlace CH <sub>3</sub> -O	
Metileno	2,857	Tensión simétrica de los enlaces C-H	I.A.
Carbonilo	1,738	Tensión del enlace C=O	

<sup>a</sup> Espectro 12. IR de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7) (Anexos sección 11.3).

La espectroscopia de IR confirma principalmente la presencia de los grupos funcionales carbonilo, éter metílico y fenilo, en la estructura molecular de (7). De las señales características en el espectro, la debida al grupo metil éter a  $2980\text{ cm}^{-1}$ , es la única que tras la reacción de desmetilación de (7), deberá transformarse en una banda de absorción tipo fenólica.



**Figura 7.5** 3-O-Metilestrona (1), Subproducto.

#### 7.4.12.4 Espectroscopia de RMN- $^1\text{H}$ ( ubp roducto)

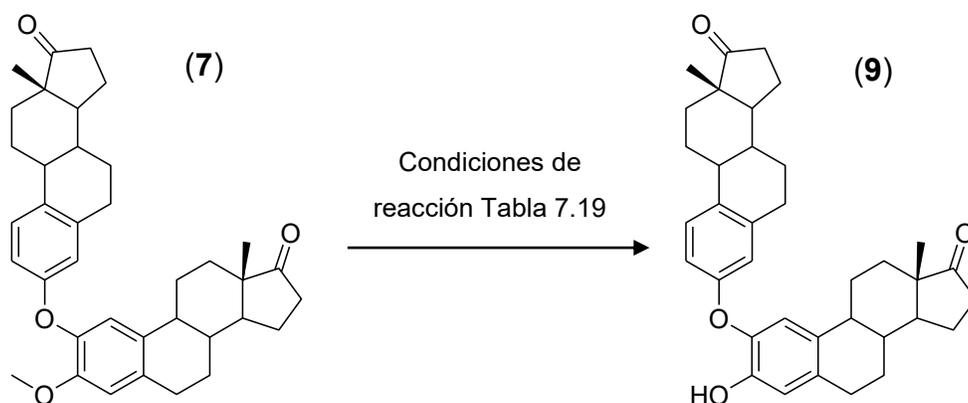
<b>Tabla 7.18</b> Asignación de señales en RMN- $^1\text{H}$ . <sup>a</sup>			
<b>H<sub>c</sub></b>	<b><math>\delta</math> H (ppm)</b>	<b>Constante de acoplamiento, Integración</b>	<b>Tipo de señal</b>
H <sub>1</sub>	7.21	$J = 8.6\text{ Hz (1H)}$	d
H <sub>2</sub>	6.72	$J = 8.6, 2.8\text{ Hz (1H)}$	dd
H <sub>4</sub>	6.65	$J = 2.7\text{ Hz (1H)}$	d
H <sub>6</sub>	2.90	$J = 9.7, 4.8\text{ Hz (2H)}$	dd
H <sub>7</sub>	2.50	$J = 18.2, 8.3\text{ Hz (1H)}$	dd
H <sub>18</sub>	0.91	(3H)	s
H <sub>19</sub>	3.78	(3H)	s

<sup>a</sup> Espectro 13. RMN- $^1\text{H}$  de la 3-O-Metilestrona (1) (Anexos sección 11.4).

Las señales características de este compuesto, son las debidas a los hidrógenos del anillo aromático en posiciones 1, 2 y 4. El H<sub>1</sub>, presenta una señal doblete con constante de acoplamiento tipo *orto*, debida a la interacción con H<sub>2</sub>. H<sub>2</sub>, que justifica la deshalogenación, presenta una señal doble de dobles, debido a la interacción magnética con los hidrógenos en posiciones 1(*orto*) y 4(*meta*) del anillo aromático. Por último, H<sub>4</sub> se asocia a la señal doblete con constante de acoplamiento tipo *meta* por interacción magnética con H<sub>2</sub>, e integración equivalente a 1H.

Otra característica, son las señales debidas a los hidrógenos metílicos en posiciones 18 y 19, las cuales son del tipo simples y con integración equivalente a 3H.

## 7.5 Síntesis de la 2-(3-O-Estronil)estrona (9)



**Esquema 7.15** Desmetilación de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7)

Tabla 7.19 Condiciones de reacción y resultado.				
Condiciones <sup>a</sup>				Rendimiento (%)
Reactivos	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	
TMSCl NaI	CH <sub>3</sub> CN	60	3	98

<sup>a</sup> La reacción se efectuó con 120 mg (0.22 mmol) de 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7), 1.24 g (8.4 mmol) de NaI, 0.72 mL (5.7 mmol) de TMSCl y 10 mL de CH<sub>3</sub>CN.

Aplicando las mismas condiciones de reacción para la desmetilación de la 3-O-Metilestrona (1) (tabla 7.19), se obtuvo el producto final (9) con un rendimiento de reacción sumamente cuantitativo, logrando la ruptura del enlace *alquil-aril éter* en presencia del enlace *aril-aril éter* de manera selectiva.

La desventaja que presenta esta metodología de desmetilación, es la cantidad excesiva de los reactivos NaI y TMSCl, por lo cual se tendría que optimizar esta reacción, para determinar el límite inferior de equivalentes químicos necesarios.

## 7.5.1 Análisis instrumental

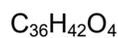
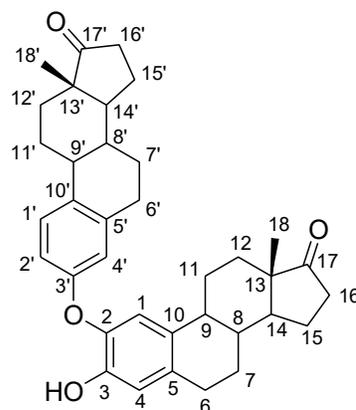


Figura 7.6 2-(3-O-Estronil)estrone (9).

### 7.5.1.1 Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H

Tabla 7.20 Asignación de señales en RMN- <sup>1</sup> H. <sup>a</sup>			
H <sub>c</sub>	δ H (ppm)	Constante de acoplamiento, Integración	Tipo de señal
H <sub>1'</sub>	7.21	J = 8.6 Hz (1H)	d
H <sub>1</sub>	6.85	(1H)	s
H <sub>4</sub>	6.76	(1H)	s
H <sub>2'</sub>	6.74	J = 2.7 Hz (1H)	d
H <sub>4'</sub>	6.71	J = 2.6 Hz (1H)	d
-OH	5.60	(1H)	s
H <sub>6,6'</sub>	2.86	(4H)	m
H <sub>18</sub>	0.90	(3H)	s
H <sub>18'</sub>	0.89	(3H)	s

<sup>a</sup> Espectro 14. RMN-<sup>1</sup>H de la 2-(3-O-Estronil)estrone (9) (Anexos sección 11.5).

Las señales características de (9) en RMN-<sup>1</sup>H, son las debidas a átomos de hidrógeno de tipo aromático, fenólico y metílico. Además, con base en la suma de los valores de integración de cada señal, la cantidad equivalente en átomos de hidrógeno es de 42, lo cual coincide con su fórmula mínima.

La respuesta debida a los átomos H<sub>1</sub> y H<sub>4</sub>, se caracteriza por dos señales simples e integración equivalente a 1H cada señal, puesto que no mantienen interacción magnética entre sí dentro de la estructura anular. H<sub>1</sub>' genera una señal doblete por acoplamiento con H<sub>2</sub>' resultado del análisis de la constante de acoplamiento tipo *orto*. H<sub>2</sub>' a su vez solo se resuelve en una señal doblete por acoplamiento con H<sub>4</sub>' debido a la constante de acoplamiento tipo *meta* asociada, además, es probable que la segunda señal doblete esperada por acoplamiento con H<sub>1</sub>', no se resuelva por encontrarse empalmada con la señal simple debida a H<sub>1</sub>', dentro del intervalo (6.80-6.75) ppm. H<sub>4</sub>' se identifica a través de una señal doblete con constante de acoplamiento tipo *meta*, por interacción magnética con H<sub>2</sub>'.

El átomo de hidrógeno del grupo fenol, se identifica como una señal simple a 5.60 ppm e integración equivalente a 1H; dicho resultado es la diferencia esperada tras la desmetilación de (7), cuyo átomo de oxígeno fenólico en carbono tres, se encontraba metilado, originando de esta forma una señal simple a 3.79 ppm e integración equivalente a 3H.

### 7.5.1.2 Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C

**Tabla 7.21** Asignación de señales en RMN-<sup>13</sup>C.<sup>a</sup>

Carbono	δ C (ppm)	Carbono	δ C (ppm)
1	116.19	1'	117.12
2	140.98	2'	138.41
3	145.78	3'	155.47
4	114.52	4'	116.94
5	126.74	5'	132.27
6	29.63	6'	29.12
7	26.06	7'	25.95
8	38.26	8'	38.22
9	44.12	9'	44.12
10	133.32	10'	134.55
11	26.60	11'	26.50
12	31.61	12'	31.54
13	48.06	13'	48.06
14	50.46	14'	50.42
15	21.67	15'	21.64
16	35.94	16'	35.94
17	221.11	17'	221.06
18	13.94	18'	13.93

<sup>a</sup> Espectro 15. RMN-<sup>13</sup>C de la 2-(3-O-Estronil)estrona (**9**) (Anexos sección 11.5).

La información representativa de la tabla 7.21 es la cantidad de señales resueltas en el espectro, que se traducen en número de átomos de carbono presentes en la estructura molecular; así como su caracterización en carbonos de tipo, aromático, ciclo-alifático y carbonílico.

Debido a la disposición geométrica de (**9**), las señales asociadas a átomos de carbono ciclo-alifáticos llegan a ser similares e incluso a empalmarse. Este último fenómeno sucede con los átomos de carbono 9-9', 13-13' y 16-16'. Considerando dicho efecto y el resto de señales observadas, la cantidad de átomos equivale a 36, tal como lo indica su fórmula mínima (figura 7.6).

La deducción que indica la existencia de dos subunidades de Estrona (**2**) en una sola estructura molecular, se obtiene a partir de la identificación de los átomos de carbono aromáticos y carbonílicos. Los doce átomos de carbono aromáticos se distinguen en el intervalo (146-114) ppm y los carbonílicos en aproximadamente 221.1 ppm.

### 7.5.1.3 Espectroscopia de IR

Grupo funcional	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Asignación	Intensidad
Hidroxilo	3,293	Tensión del enlace O-H, interacción por puentes de hidrógeno	I.M.
	1,260	Tensión asimétrica del enlace C(sp <sup>2</sup> )-OH	I.A.
Fenilo	3,060; 3,029	Tensión de los enlaces C(sp <sup>2</sup> )-H	I.B.
	2,164; 2,035; 1,980	Sobretono por flexiones del anillo aromático fuera del plano	
	1,615; 1,597; 1,577; 1,495	Tensión de los enlaces C=C del anillo aromático	I.M./A
Metilo	2,963	Tensión simétrica de los enlaces C-H	I.M.
	2,862	Tensión asimétrica de los enlaces C-H	I.A.
Metileno	2,930		
Carbonilo	1,737		
Éter	1,231	Tensión asimétrica del enlace C(sp <sup>2</sup> )-O-C(sp <sup>2</sup> )	

<sup>a</sup> Espectro 16. IR de la 2-(3-O-Estronil)estrona (**9**) (Anexos sección 11.5).

La principal modificación que se esperaba identificar al analizar mediante espectroscopia de IR a la molécula (**9**), fue la transformación del grupo metoxilo del reactivo (**7**) a hidroxilo, tras la reacción de desmetilación con TMSCl y NaI a la que fue sometida. Lo anteriormente planteado se logró al identificar una banda de absorción, ancha y de intensidad media, a 3 293 cm<sup>-1</sup>; así como la desaparición de

una banda de intensidad alta a  $2980\text{ cm}^{-1}$ ; ambas correspondientes a las señales representativas de los grupos hidroxilo y metoxilo respectivamente.

## 7.6 Optimización geométrica de los dímeros: 2-(3-O-Estronil)estrona (9) y 4-(3-O-Estronil)estrona (10)

Se efectuó la optimización geométrica de los homodímeros de Estrona, (9) y (10) como moléculas modelo, para llevar a cabo estudios a futuro de acoplamiento molecular (Docking) de los 8 posibles dímeros hormonales, derivados del 17  $\beta$ -Estradiol y Estrona, en presencia del Receptor de Estrógenos alfa (ER- $\alpha$ ); diana molecular nativa de las hormonas estrogénicas.<sup>14</sup> Dicho planteamiento surge como una aproximación a la actividad biológica que puedan desempeñar, ya que con base en la naturaleza molecular de los dímeros, se pueden llegar a plantear tres posibles eventos en la actividad enzimática de ER- $\alpha$  por interacción con los dímeros estrogénicos:

- 1) Que presenten actividad *agonista*, al interactuar con el sitio activo de la enzima ER- $\alpha$ .
- 2) Que presenten actividad *antagonista*, al inhibir de manera competitiva el sitio de unión de los ligandos, 17  $\beta$ -Estradiol y Estrona.
- 3) No exista interacción alguna con el sitio activo de la enzima, lo cual descarta la posibilidad de interacción de los dímeros con esta diana molecular.

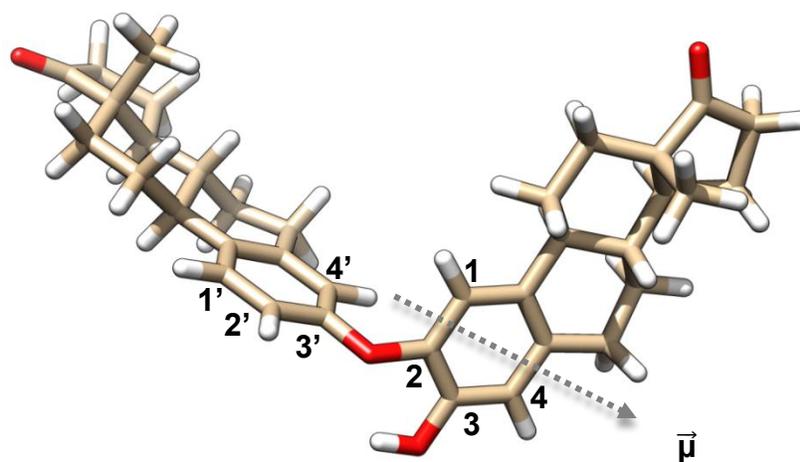


Figura 7.7 2-(3-O-Estronil)estrone (9).

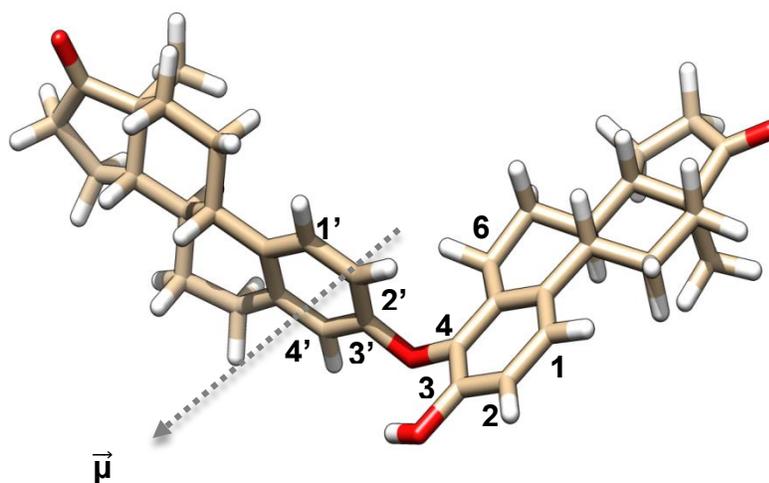
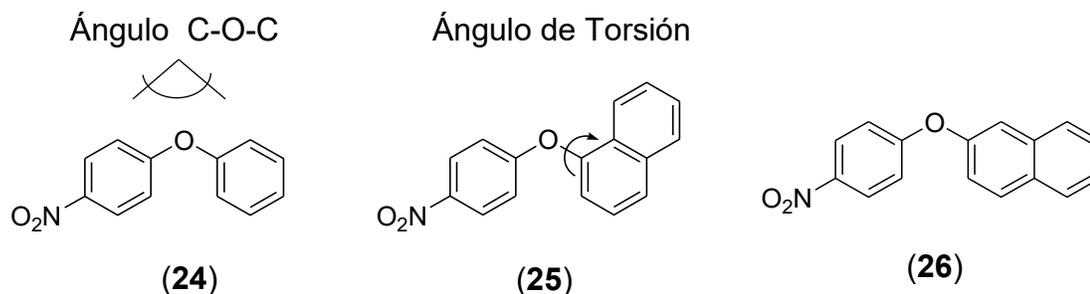


Figura 7.8 4-(3-O-Estronil)estrone (10).

Tabla 7.26 Resultados de la optimización geométrica.				
Dímero	Ángulo C-O-C (°)	Ángulo de torsión $\phi$ -O- $\phi$ (°)	$\rightarrow$ (D)	Tiempo de cálculo (h)
(9)	118.2	66.8	4.27	88.48
(10)	117.9	96.8	4.78	92.32

Tabla 7.27 Optimización geométrica del Difenil éter (patrón). <sup>81</sup>		
Programa	Ángulo C-O-C (°)	Ángulo de torsión $\phi$ -O- $\phi$ (°)
MOPAC AM1	117	68



Esquema 7.16 Moléculas tipo diaril éter.

Tabla 7.28 Datos cristalográficos de moléculas diaril éteres. <sup>82</sup>		
Moléculas	Ángulo C-O-C (°)	Ángulo de torsión $\phi$ -O- $\phi$ (°)
(24)	$\cong 118.6$	63.58
(25)		58.87
(26)		79.63

En las moléculas (9) y (10), la apertura angular entre los átomos que componen el grupo funcional diaril éter  $[C(sp^2)-O-C(sp^2)]$ , tiende a un valor promedio de  $118^\circ$ , tal como lo justifican los estudios teóricos y experimentales, a través del programa MOPAC AM1 y análisis cristalográficos respectivamente.<sup>81,82</sup> Sin embargo el ángulo de torsión presenta una mayor variabilidad, debido principalmente, bajo las condiciones del cálculo (sección 9.9), a factores estéricos.

El isómeros (**10**) presenta un impedimento de la libre rotación del enlace C<sub>3</sub>-O, por interacción con el átomo de hidrógeno en C<sub>6</sub> y los átomos del grupo hidroxilo en C<sub>3</sub>. Esto tiene como resultado que, las dos subunidades estrogénicas del dímero presenten una orientación de ángulo aproximadamente recto (96.8 °).

En el caso del isómero (**9**), la libre rotación del enlace C<sub>3</sub>-O, solo se ve afectado por los átomos del grupo hidroxilo en C<sub>3</sub>. Por esta razón se puede asociar que, el ángulo de torsión alcance un valor igual a 66.8 °; magnitud aproximada a lo reportado mediante cálculos teóricos (tabla 7.27), y cercano al valor experimental (cristalográfico) asociado a la molécula (**24**).

Sin embargo, es importante enfatizar que, los valores experimentales de ángulos de torsión (tabla 7.28), no presentan una magnitud tendencial, sino más bien, un intervalo de valores angulares en los que este parámetro oscila, ya que en fase sólida las interacciones intermoleculares son un fenómeno que además del impedimento estérico cobra relevancia.

---

## 8 CONCLUSIONES

### 8.1 Desmetilación de la 3-O-Metilestrona (1)

De los tres métodos para llevar a cabo la desmetilación de (1), la mejor opción es aquella donde se emplean los reactivos NaI y TMSCl como mezcla desmetilante, en CH<sub>3</sub>CN como disolvente a 60 °C durante 3 h.

### 8.2 Síntesis de los derivados halogenados de la 3-O-Metilestrona (1)

La reacción bromación fue el proceso de halogenación con mayor cuantitatividad; sin embargo, la metodología empleada para separar la mezcla de isómeros obtenida, la 2-Bromo-3-O-metilestrona (3) y la 4-Bromo-3-O-metilestrona (4), a través de recristalización simple y cromatografía en columna, posibilita únicamente la recuperación de (3) en un 70 %.

### 8.3 Síntesis de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7)

Considerando los resultados de las diversas variables evaluadas; las condiciones óptimas para llevar a cabo la síntesis de (7), por medio de la reacción de acoplamiento tipo Ullmann, son aquellas en donde se emplea para 0.42 mmol de derivado halogenado:

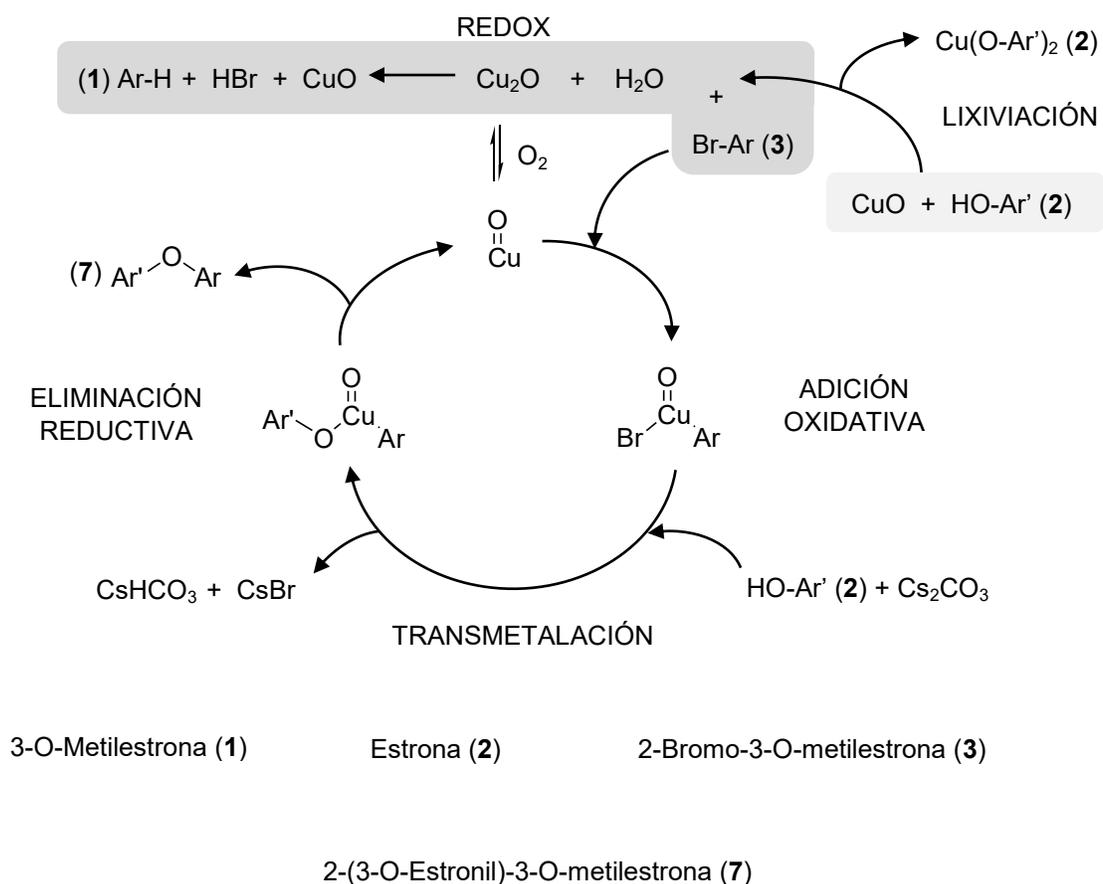
- Bromo (Átomo halogenante)
- 1.2 eq de Estrona (Nucleófilo)
- 4-Picolina (Medio disolvente)
- 2 eq de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Base)
- 5 % mol de CuO-12 nm (Precursor catalítico con menor tamaño de partícula)
- 160 °C (Temperatura de reacción)
- 48 h (Tiempo de reacción)

## 8.4 Síntesis de la 2-(3-O-Estronil)estrona (9)

Las condiciones de reacción con el sistema desmetilante NaI/TMSCl, empleadas para desmetilar a (1), fueron las óptimas de aplicar con (7), y así generar el producto final (9), con un rendimiento y quimioselectividad altos.

## 8.5 Propuesta de mecanismo de reacción

Para justificar la evolución de la reacción de acoplamiento tipo Ullmann, efectuada con los derivados estrogénicos, proponemos el siguiente mecanismo:



**Esquema 8.1** Propuesta de mecanismo de acoplamiento O-Arilativo con CuO.

---

## 9 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

En esta sección se reporta la información correspondiente al proceso experimental realizado en el presente trabajo, como lo son: las condiciones de reacción, monitoreo, purificación, equipo analítico para la caracterización de los compuestos sintetizados y características de las sustancias empleadas.

### 9.1 Información técnica general

Los disolventes requeridos se prepararon con base en las técnicas de secado y purificación reportadas.<sup>83,84</sup> Aquellos que fueron secados se recibieron en malla molecular Sigma-Aldrich® de 4Å dentro de matraces de fondo redondo. El hexano y acetato de etilo empleados en la elución de cromatografía en capa fina (CCF) y cromatografía en columna, se obtuvieron mediante destilación fraccionada.

Los disolventes CH<sub>3</sub>CN, DMF, DCM, se destilaron de la mezcla con CaH<sub>2</sub>. La 4-Picolina se purificó por destilación de NaOH a presión reducida y el DMSO por destilación simple tras reposo durante un día con malla molecular.

Todas las reacciones y etapas de purificación fueron monitoreadas por medio de CCF, empleando cromatoplasmas de sílica gel Sigma-Aldrich® 60 Å, con indicador fluorescente a 250 nm. Las técnicas de revelado utilizadas fueron tres: exposición a luz UV, iodación exhaustiva y oxidación con sulfato cérico; las cuales están descritas en el orden en que se desarrollaron, puesto que de esta forma se obtuvieron los mejores resultados.

Para llevar a cabo aquellas reacciones donde se requería atmósfera inerte, se empleó gas argón Praxair® al 99.998 % de pureza, con un contenido de H<sub>2</sub>O y O<sub>2</sub> a 1 ppm, como medio de atmósfera inerte. Se administró mediante una técnica de carga y purga sin el uso de una línea de Schlenk.

Las purificaciones por medio de cromatografía en columna, se realizaron con el uso de sílica gel Sigma-Aldrich® con tamaño de partícula de 60 Å, eluyendo a gravedad, con el sistema disolvente hexano/acetato de etilo, en una proporción de 9 g de sílica por cada 250 mg de mezcla orgánica a separar.

Los experimentos de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, se llevaron a cabo a temperatura ambiente, en los espectrómetros Varian Unity Inova de 300 MHz y Varian VNMRS de 400 MHz, en disolución de deuterocloroformo con tetrametilsilano como estándar interno.

La espectroscopia IR se efectuó con un equipo FTR/FIR Spectrum 400 Perkin-Elmer mediante la técnica de reflectancia totalmente atenuada (ATR), dentro de un rango de número de onda  $\tilde{\nu} = (4000 - 400) \text{ cm}^{-1}$ .

El estudio de composición de masa molecular fue realizado en un espectrómetro de masas LECO Pegasus 4D con analizador TOE (Tiempo de vuelo) y ionización electrónica, acoplado a cromatógrafo de gases Agilent 6890N con columna capilar DB5.

Para la caracterización de los catalizadores sólidos, se empleó un difractómetro de rayos-X Bruker AXS D2 Phaser, equipado con tubo cerámico de Cu como fuente

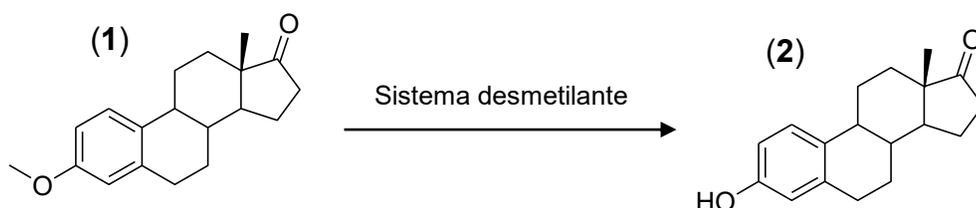
de radiación ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ) y detector Lynxeye. El análisis se efectuó en el intervalo  $2\theta$  de  $(20 - 80)^\circ$ , con una velocidad de escaneo igual a  $0.02^\circ \cdot \text{s}^{-1}$ .

El calentamiento por microondas de algunas reacciones prueba en la reacción de acoplamiento O-Arilitivo, se llevó a cabo en un reactor de microondas marca CEM modelo Discover System con una potencia máxima de 700 W.

Finalmente, los reactivos utilizados fueron de las marcas:

- Sigma-Aldrich<sup>®</sup>; 3-O-Metilestrona, 4-Bromoanisol, np-CuO 12 nm, 4-Picolina, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CaH<sub>2</sub>, CuI, TMSCl, NaOH, AlCl<sub>3</sub>, Br<sub>2</sub> y HBr/AcOH.
- Técnica Química<sup>®</sup>; I<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O y Cu(AcO)<sub>2</sub>.
- J. T. Baker<sup>®</sup>; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.
- Merck<sup>®</sup>; Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O y Fenol.
- Mallinckrodt<sup>®</sup>; NaI.
- CIL Cambridge<sup>®</sup>; CDCl<sub>3</sub>.

## 9.2 Desmetilación de la 3-O-Metilestrona (1)



**Esquema 9.1** Reacción de desmetilación de la 3-O-Metilestrona (1).

Para comprobar que el producto de cada reacción fuese la Estrona (2), se compararon el P. fus. = 255 °C y  $R_f = 0.40$  (Hex/AcOEt 80:20) respecto a una referencia comercial.

### 9.2.1 Desmetilación con HBr/AcOH.<sup>85</sup>

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se formó una mezcla con 15 mL de HBr/AcOH al 33 % y 120 mg de 3-O-Metilestrona (1) (0.42 mmol). Posteriormente bajo agitación magnética vigorosa y haber colocado un refrigerante en posición de reflujo, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C por un periodo total de 72 horas. Por periodos de 24 horas se adicionaron 15 mL más de la mezcla de ácidos, hasta completar al tercer día un volumen total de 45 mL. El avance de la reacción se monitoreó periódicamente cada 8 horas para determinar si se observaba algún cambio en la composición de la mezcla de reacción. El trabajo final de este proceso, consistió en neutralizar el ácido, con una disolución de NaOH 1 N (45 mL) y bicarbonato de sodio. El material orgánico se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con DCM. El disolvente se eliminó a presión reducida

(rotavapor) dando lugar a un residuo, que se separó y purificó por medio de cromatografía en columna (Hex/AcOEt 90:10). Finalmente, se obtuvieron 102 mg de (**2**), con un Rendimiento = 89.4 %,  $R_f = 0.41$  (Hex/AcOEt 80:20) y P. fus. = 248 °C.

### 9.2.2 Desmetilación con $AlCl_3/Nal$ .<sup>86,87</sup>

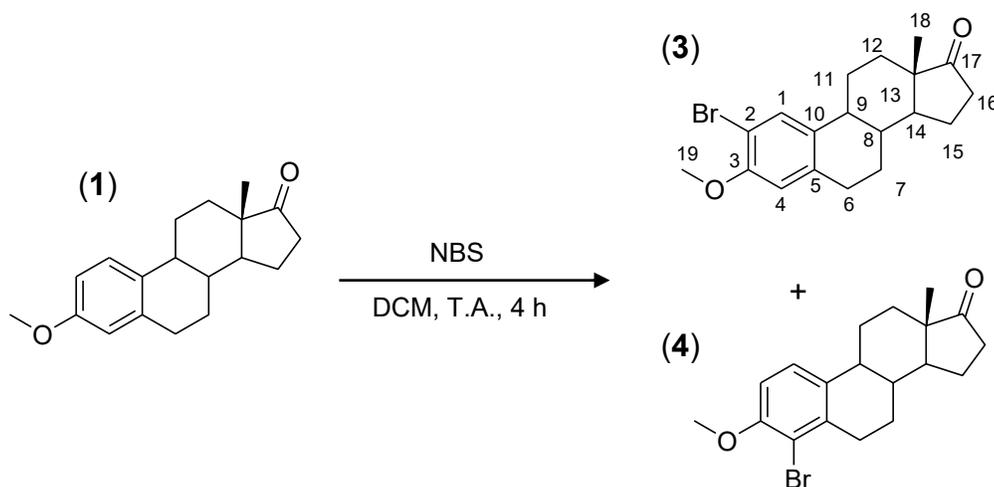
En un matraz de fondo redondo, bajo atmósfera inerte, se disolvieron con 25 mL de  $CH_3CN/DCM$  2:1, 120 mg de 3-O-Metilestrona (**1**) (0.42 mmol), 560 mg (4.2 mmol) de  $AlCl_3$  y 624 mg (4.2 mmol) de  $Nal$ . Una vez incorporados los reactivos, se adaptó un refrigerante en posición de reflujo, y se calentó la mezcla de reacción a 70 °C por 48 h. Al término se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida (rotavapor). La mezcla de reacción recuperada se redisolvió en  $DCM$  y se le hicieron lavados con una disolución de tiosulfato de sodio al 15 %. Finalmente, la mezcla se separó por medio de cromatografía en columna (Hex/AcOEt 90:10), recuperando 37.2 mg de Estrona (**2**), con un Rendimiento = 32.7 %,  $R_f = 0.38$  (Hex/AcOEt 80:20) y P. fus. 255 °C.

### 9.2.3 Desmetilación con $TMSCl/Nal$ .<sup>88</sup>

Empleando un matraz de fondo redondo de dos bocas, se preparó una disolución en  $CH_3CN$  (20 mL) con 120 mg de 3-O-Metilestrona (**1**) (0.42 mmol) y 2.4 g (16 mmol) de  $Nal$ , a una temperatura de 60 °C. Posteriormente se adicionaron, gota a gota, 1.5 mL (11 mmol) de  $TMSCl$ , manteniendo la mezcla de reacción a la temperatura indicada durante 3 horas. A continuación, se eliminó por evaporación a presión reducida el  $CH_3CN$  (rotavapor). El residuo se redisolvió en  $DCM$ . A la

disolución obtenida, se le hicieron lavados con una disolución de tiosulfato de sodio al 15 %. Finalmente, el DCM se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo sólido se purificó por medio de una recristalización por par de disolventes, con el sistema etanol/agua, para obtener finalmente 122.2 mg de Estrona (**2**), con un Rendimiento = 97 %,  $R_f = 0.40$  (Hex/AcOEt 80:20) y P. fus..= 255 °C.

### 9.3 Síntesis de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (3).<sup>4,6</sup>



**Esquema 9.2** Reacción de bromación del compuesto (1).

En un matraz de fondo redondo se preparó una disolución con 120 mg (0.42 mmol) de 3-O-Metilestrona (1) y 5 mL de DCM. Posteriormente se agregaron 90.2 mg (0.50 mmol) de NBS. La mezcla de reacción se agitó por alrededor de 4 horas a temperatura ambiente. Al término, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida (rotavapor). El residuo sólido se purifica por medio de una recristalización de etanol. Los dos isómeros de la reacción de bromación se purificaron por medio de una cromatografía en columna, empleando un gradiente de elución que parte de una proporción 98:2 y acaba en una proporción 95:5 de una mezcla Hexano/AcOEt eluyendo cada 100 mL, y manteniendo la última composición hasta recuperar la cantidad total de la materia prima utilizada. Por esta metodología, solo se pudieron aislar 107.3 mg del isómero 2-Bromo-3-O-Metilestrona (3) con un Rendimiento = 70%, P. fus. = 192 °C y  $R_f$  = 0.51

(Hexano/AcOEt 80:20). El restante 23 % de rendimiento corresponde a la mezcla de ambos isómeros (proporción no cuantificada).

*Datos espectroscópicos:*

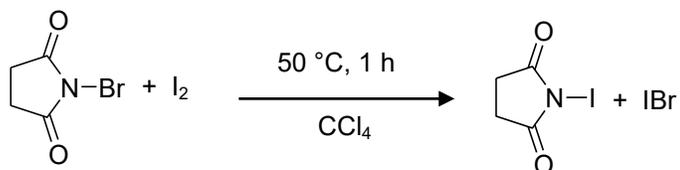
**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.42 (s, 1H, C<sub>1</sub>), 6.62 (s, 1H, C<sub>4</sub>), 3.85(s, 3H, C<sub>19</sub>), 2.86 (dd, *J* = 8.7, 4.0 Hz, 2H, C<sub>6</sub>), 2.50 (dd, *J* = 18.9, 8.6 Hz, 1H, C<sub>7</sub>), 2.38 – 1.89 (m, 6H), 1.72 – 1.34 (m, 6H), 0.90 (s, 3H, C<sub>18</sub>).

**RMN-<sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 220.79 (C<sub>17</sub>), 153.79 (C<sub>3</sub>), 137.08 (C<sub>10</sub>), 133.67 (C<sub>5</sub>), 130.34 (C<sub>1</sub>), 112.40 (C<sub>4</sub>), 108.82 (C<sub>2</sub>), 56.32 (C<sub>19</sub>), 50.38 (C<sub>14</sub>), 48.06 (C<sub>13</sub>), 43.84 (C<sub>9</sub>), 38.19 (C<sub>8</sub>), 35.96 (C<sub>16</sub>), 31.57 (C<sub>12</sub>), 29.58 (C<sub>6</sub>), 26.49 (C<sub>11</sub>), 26.02 (C<sub>7</sub>), 21.68 (C<sub>15</sub>), 13.97 (C<sub>18</sub>).

**IR:** cm<sup>-1</sup> = 2,936; 2,916; 2,904; 2,855; 2,870; 1,964; 1,598; 1,489; 1,445; 1,393; 1,253; 1,050.

**EM:** M<sup>+</sup> 362 (100 %). Fragmentos m/z = 318; 320; 306; 308; 291; 293; 264; 266; 252; 254; 238; 240; 212; 214; 198; 185; 187; 97.

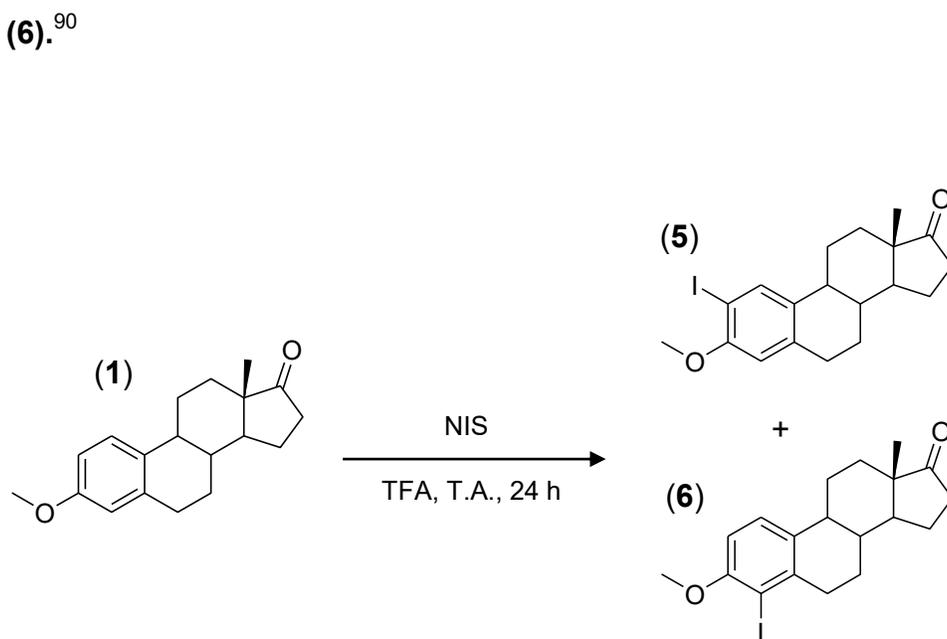
#### 9.4 Síntesis de Iodosuccinimida (NIS).<sup>89</sup>



**Esquema 9.3** Síntesis de la N-Iodosuccinimida.

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 5.0780 g (28.53 mmol) de NBS *impuro* (sin recristalizar) en aproximadamente 10 mL de CCl<sub>4</sub>. Posteriormente la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 50 °C por alrededor de 30 minutos, tras adicionar en una sola operación 7.7335 g (30.47 mmol) de I<sub>2</sub> en polvo. Pasados los 30 minutos, se diluyó la mezcla con 20 mL de CCl<sub>4</sub> y se dejó bajo calentamiento por otros 30 minutos. Al finalizar el tiempo de calentamiento, se filtró la mezcla de reacción para aislar el producto final. La purificación se efectuó mediante recristalización por par de disolventes, Dioxano/CCl<sub>4</sub>, en una proporción 2:1. Se obtuvieron 5.7418 g de NIS, con un Rendimiento = 89.5 %, P. fus = (207-208) °C y R<sub>f</sub> = 0.20 (Hexano/AcOEt, 50:50).

## 9.5 Síntesis de la 2-Iodo-3-O-metilestrona (5) y 4-Iodo-3-O-metilestrona (6).<sup>90</sup>

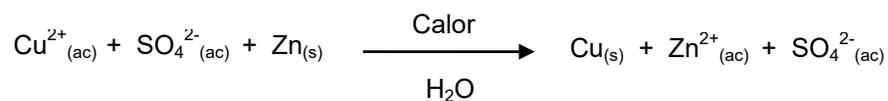


**Esquema 9.4** Reacción de iodación del compuesto (1).

Bajo atmósfera inerte y agitación moderada, se disolvieron 0.4958 g (1.74 mmol) de 3-O-Metilestrona (1) en 17 mL de TFA, seguido de la adición de 0.4039 g (1.80 mmol) de NIS. Al terminar de incorporar la NIS, se cubrió el matraz de reacción con papel carbón. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente por 24 horas. Al finalizar el tiempo de reacción, la mezcla se diluyó con 100 mL de agua destilada, para efectuar después la neutralización del ácido-disolvente empleando carbonato de sodio sólido. El crudo de reacción se aisló por medio de extracción líquido-líquido con DCM y a continuación se le sometió a percolación para separar la materia prima de la mezcla de isómeros de iodación. La cantidad de producto obtenido fue de 0.2253 g (0.55 mmol), Rendimiento = 31.5 %,  $R_f = (0.50; 0.43)$  (Hexano/AcOEt, 80:20).

## 9.6 Síntesis de los precursores catalíticos de Cu

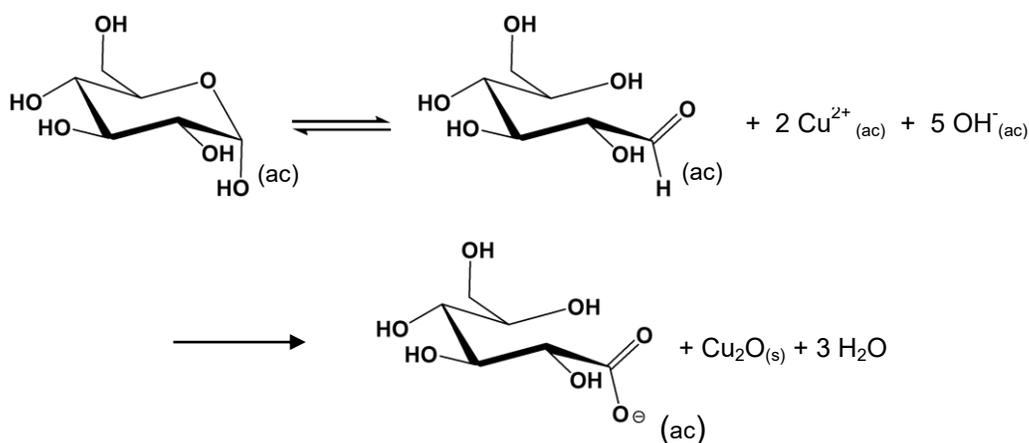
### 9.6.1 Cu(0)



**Esquema 9.5** Síntesis de Cu(0).

En un vaso de precipitados se disolvieron 2 g (8 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  con 100 mL de agua destilada. Tras homogeneizar el sistema mediante agitación constante, se adicionaron en porciones de 0.52 g (8 mmol)  $\text{Zn}^0$  en polvo, hasta observar un cambio en la coloración de la disolución (de azul a incoloro). El  $\text{Cu}^0$  se aisló por medio de una filtración a vacío, seguido de lavados con agua, etanol y por último con Acetona. El sólido se almacenó en un vial bajo atmósfera inerte. Rendimiento = 99 % (0.5038 g).

### 9.6.2 Óxido de cobre (I).<sup>91,92</sup>



**Esquema 9.6** Reacción rédox del par Glucosa/ $\text{Cu}^{2+}$ .

El  $\text{Cu}_2\text{O}$ , se obtuvo tras la reacción de reducción en medio acuoso del  $\text{Cu}^{2+}$  (reactivo de Benedict) en presencia de Glucosa; ambas especies provenientes de disoluciones distintas.

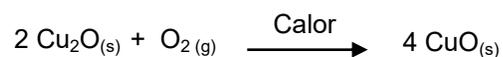
El *reactivo de Benedict* se preparó mezclando dos disoluciones, la primera obtenida tras disolver 86.5 g de Citrato de sodio y 50 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en 300 mL de agua destilada; calentando hasta lograr homogeneidad. La segunda disolución se preparó al disolver 13.5 g (54 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  en 100 mL de agua destilada. Una vez preparadas ambas disoluciones y a temperatura ambiente, se mezclaron adicionando la que contenía la sal cúprica a la disolución alcalina; completando posteriormente con agua y DMSO hasta alcanzar 500 mL.

La disolución del *carbohidrato reductor* Glucosa, se preparó disolviendo 9 g de este compuesto en 500 mL de un sistema DMSO/agua destilada.

Para llevar a cabo la reacción, se calentó a ebullición el *reactivo de Benedict*, después se le adicionó la *disolución de Glucosa* en alícuotas de 100 mL. El calentamiento se mantuvo por aproximadamente 1 hora, hasta que se observó un cambio completo en la coloración de la mezcla, de azul a rojo. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla obtenida se dejó en reposo por dos días. El óxido de cobre (I), se recuperó por centrifugación, seguido de lavados exhaustivos con agua destilada y etanol. R = 95 % (7.35 g).

### 9.6.3 Óxido de cobre (II)

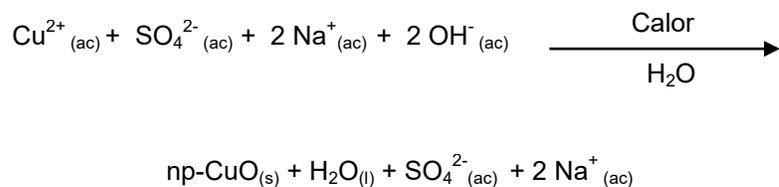
#### 9.6.3.1 Método de calcinación.<sup>93</sup>



#### Esquema 9.7 Reacción de oxidación del Cu<sub>2</sub>O.

Se disponen dentro de un crisol 250 mg (1.75 mmol) de Cu<sub>2</sub>O, previamente sintetizados bajo las condiciones de la sección 9.7.2. El crisol se sometió a calcinación dentro de una mufla ajustada a la temperatura de 300 °C. Al cabo de 4 horas, el crisol es retirado de la mufla y se colocó dentro de un desecador hasta alcanzar la temperatura ambiente. Para confirmar la oxidación exhaustiva del óxido cuproso, se realizaron estudios de difracción de rayos X de polvos (PXRD) sobre el sólido sometido a calcinación, porque se deja de someter a dicho sólido al tratamiento térmico, solo si desaparecen totalmente las señales en PXRD debidas al Cu<sub>2</sub>O, y en su lugar aparecen las del CuO.

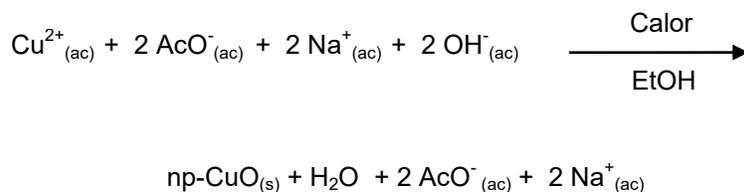
### 9.6.3.2 Método de precipitación en medio acuoso.<sup>94</sup>



**Esquema 9.8** Deshidratación de  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  en medio acuoso.

Dentro de un vaso de precipitados se colocaron 784.4 mg (3.14 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , los cuales se disolvieron con 5 mL de agua destilada bajo agitación constante. Posteriormente se adicionaron 4 mL de una disolución de NaOH al 6 N, gota a gota, al mismo tiempo que se calentaba gradualmente hasta llegar al punto de ebullición. El sistema continuó bajo estas condiciones por alrededor de 20 minutos. El óxido obtenido se aisló por medio de una filtración al vacío, se lavó con agua destilada, seguido de etanol y acetona. R = 96 % (191.62 mg).

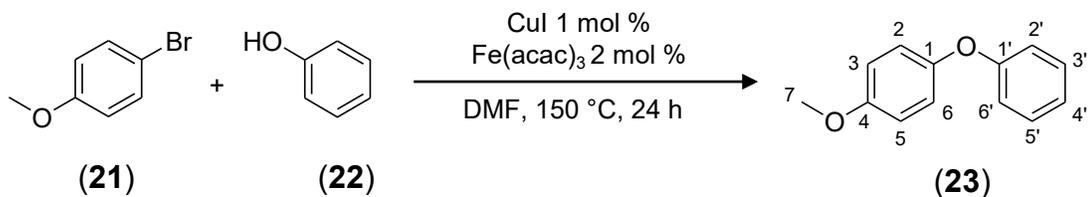
### 9.6.3.3 Método de precipitación en medio orgánico.<sup>95</sup>



#### Esquema 9.9 Deshidratación de Cu(OH)<sub>2</sub> en etanol.

Se disolvieron 570.8 mg (3.14 mmol) de Cu(AcO)<sub>2</sub> en 200 mL de etanol y 0.5 mL de ácido acético glacial, dentro de un matraz de fondo redondo con dos bocas al cual se adoptó un refrigerante en posición de reflujo. Bajo agitación vigorosa, la mezcla de reacción se calentó y se mantuvo a 60 °C. Tras observar homogeneidad, se adicionaron en una sola operación 502.8 mg (12.57 mmol) de NaOH en polvo. Una vez agregada la sosa, se incrementó la temperatura hasta llegar al punto de ebullición, manteniéndola por alrededor de una hora. Para recuperar el óxido de cobre (II) por precipitación, se dejó reposar el sistema de reacción durante un día, y posteriormente se aisló por medio de una filtración a vacío, procurando lavar el sólido en orden con los disolventes: agua destilada, etanol y acetona. R = 87 % (173.7 g).

## 9.7 Síntesis del 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno (23).<sup>65</sup>



**Esquema 9.10** Reacción modelo de acoplamiento O-Arilativo.

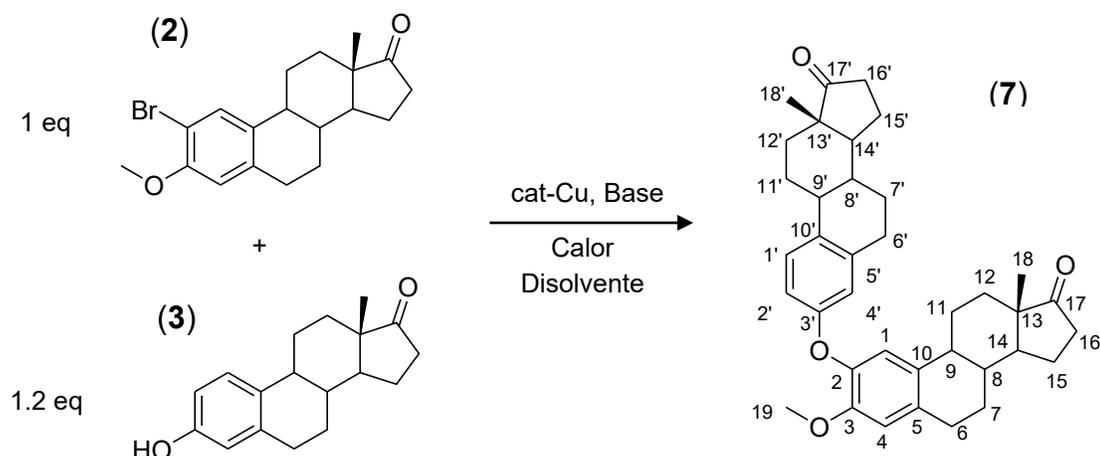
En un matraz de fondo redondo, al cual se adaptó un refrigerante en posición de reflujo, y bajo condiciones anhidras; se mezclaron 235  $\mu\text{L}$  (1.87 mmol) de 4-Bromoanisol (**21**), 117.6 mg (1.25 mmol) de Fenol (**22**), 345.4 mg (2.5 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 2.4 mg (12.6  $\mu\text{mol}$ ) de CuI, 8.8 mg (24.92  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  en 3 mL de DMF. La mezcla de reacción se calentó y mantuvo a reflujo (150 °C) bajo agitación constante, durante 24 h. Para poder aislar el producto final, se adicionaron 5 mL de una disolución de HCl 1 N a la mezcla de reacción con la finalidad de neutralizar el medio. El producto se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con DCM. La mezcla recuperada, se sometió a percolación, con un sistema eluyente isocrático de hexano. R = 42 % (105 g), P. ebu. = (188-190)°C,  $R_f$  = 0.80 (Hex/AcOEt 90:10).

*Datos espectroscópicos:*

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.34 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H,  $\text{C}_{3',5'}$ ); 7.08 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H,  $\text{C}_{4'}$ ); 7.03 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H,  $\text{C}_{2',6'}$ ); 6.99 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H,  $\text{C}_{2,6}$ ); 6.92 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H,  $\text{C}_{3,5}$ ); 3.83 (s, 3H,  $\text{C}_7$ ).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 158.61 (C<sub>1'</sub>); 155.98 (C<sub>4</sub>); 150.18 (C<sub>1</sub>);  
129.71 (C<sub>3',5'</sub>); 122.51 (C<sub>4'</sub>); 120.93 (C<sub>2,6</sub>); 117.66 (C<sub>2',6'</sub>); 114.94 (C<sub>3,5</sub>); 55.70 (C<sub>7</sub>).

## 9.8 Síntesis de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7)



**Esquema 9.11** Acoplamiento O-Arlativo tipo Ullmann para la síntesis de (7).

### *Especificaciones:*

Para describir una metodología cuyas condiciones de reacción fuesen las óptimas para llevar a cabo esta reacción, se modelaron diferentes experimentos manipulando las variables: tipo de catalizador (especies de Cu en estado de oxidación 0, I ó II y tamaño de partícula), carga catalítica, uso de un cocatalizador, disolvente, base (sales de carbonato), temperatura de reacción, fuente de calentamiento y derivado halogenado (electrófilo).

En cada experimento se utilizaron 120 mg de derivado halogenado, sea bromado o iodado, 1.2 equivalentes de Estrona (2) y 2 equivalentes de base (carbonato),

estos dos últimos con respecto a los equivalentes empleados del electrófilo (reactivo limitante).

El sistema de reacción se adaptó a condiciones de reflujo con un matraz de fondo redondo, bajo atmósfera inerte y agitación constante. Las fuentes de calentamiento fueron dos, a través de un baño de aceite silicona o bien un reactor de microondas. Éste último con un programa de calentamiento en intervalos de 1 hora, a 150 °C y una potencia de 100 W.

#### *Metodología:*

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó el derivado halogenado, la Estrona y la base de carbonato, con 3 mL de disolvente a una temperatura de 100 °C, por un lapso de tiempo igual a 1 hora. Durante ese periodo, el sistema se mantuvo en agitación vigorosa. Al término se adicionó el catalizador de Cu, y se ajustó a una temperatura mayor a la que ya se encontraba el sistema. El tiempo total de reacción varió en cada experimento. Para recuperar el producto de acoplamiento, primero se eliminó el disolvente por arrastre de vapor. Al residuo generado se le adicionaron 5 mL de una disolución de HCl 1 N para neutralizar. El producto crudo se aisló por medio de extracciones líquido-líquido con DCM. Posteriormente el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (rotavapor). La mezcla de productos se separó y purificó por medio de una cromatografía en columna, empleando un gradiente de elución, comenzando con un sistema Hex/AcOEt de 98:2 y concluyendo con 80:20. El producto de acoplamiento (**7**) tiene un P. fus.= 201 °C y  $R_f$ = 0.3 (Hex/AcOEt, 80:20).

*Datos espectroscópicos:*

### **2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7)**

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C<sub>1'</sub>); 6.93 (s, 1H, C<sub>1</sub>); 6.72 (s, 1H, C<sub>4</sub>); 6.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, C<sub>2'</sub>); 6.66 (s, 1H, C<sub>4'</sub>); 3.79 (s, 3H, C<sub>19</sub>); 2.92 (*pseudo*-dd, *J* = 9.1, 4.4, 2H, C<sub>6</sub>); 2.86 (*pseudo*-dd, *J* = 9.8, 4.6, 2H, C<sub>6'</sub>); 2.50 (dd, *J* = 18.2, 8.4, 2H, C<sub>7</sub>), 2.42 – 1.81 (m, 12H), 1.78 – 1.32 (m, 12H), 0.91 (s, 6H, C<sub>18,18'</sub>);.

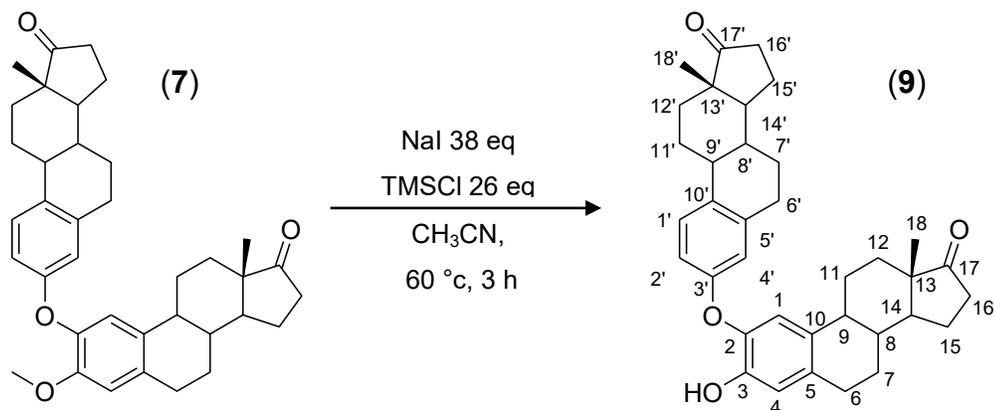
**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 220.97 (C<sub>17</sub>); 220.80 (C<sub>17'</sub>); 156.50 (C<sub>3</sub>); 149.79 (C<sub>3</sub>); 142.54 (C<sub>2</sub>); 137.96 (C<sub>10'</sub>); 133.43 (C<sub>5'</sub>); 133.07 (C<sub>10</sub>); 132.62 (C<sub>5</sub>); 126.37 (C<sub>1'</sub>); 119.02 (C<sub>4'</sub>); 116.50 (C<sub>1</sub>); 113.81 (C<sub>2'</sub>); 113.32 (C<sub>4</sub>); 56.20 (C<sub>19</sub>); 50.57 (C<sub>14</sub>); 50.48 (C<sub>14'</sub>); 48.09 (C<sub>13, 13'</sub>); 44.17 (C<sub>9</sub>); 44.12 (C<sub>9'</sub>); 38.37 (C<sub>8</sub>); 38.30 (C<sub>8'</sub>); 35.97 (C<sub>16, 16'</sub>); 31.71 (C<sub>12</sub>); 31.64 (C<sub>12'</sub>); 29.67 (C<sub>6</sub>); 29.47 (C<sub>6'</sub>); 26.70 (C<sub>11</sub>); 26.63 (C<sub>11'</sub>); 26.05 (C<sub>7</sub>); 25.98 (C<sub>7'</sub>); 21.68 (C<sub>15, 15'</sub>); 13.99 (C<sub>18, 18'</sub>).

**IR:** cm<sup>-1</sup> = 3,064; 3,023; 2,980; 2,857; 2,030; 1,984; 1,738; 1,606; 1,579; 1,495; 1,455; 1,404; 1,254; 1,051.

### **3-O-Metilestrona (1) (Subproducto)**

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, C<sub>1</sub>); 6.72 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H, C<sub>2</sub>); 6.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, C<sub>4</sub>); 3.78 (s, 1H); 2.90 (*pseudo*-dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 2H, C<sub>6</sub>); 2.50 (dd, *J* = 18.2, 8.3 Hz, 1H, C<sub>7</sub>); 2.43 – 1.86 (m, 6H); 1.73 – 1.29 (m, 6H), 0.91 (s, 3H, C<sub>18</sub>).

## 9.9 Síntesis de la 2-(3-O-Estronil)estrona (9).<sup>88</sup>



**Esquema 9.12** Desmetilación de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7).

En un matraz de fondo redondo con dos bocas, al cual se le adaptó un refrigerante en posición de reflujo, bajo atmósfera inerte; se preparó una disolución con 120 mg (0.22 mmol) de 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7), 1.24 g (8.4 mmol) de NaI y 10 mL de CH<sub>3</sub>CN a una temperatura de 60 °C. Una vez disuelto el material orgánico, se adicionaron, gota a gota, 0.72 mL (5.7 mmol) de TMSCl, manteniendo la misma temperatura durante 3 horas. Al término del tiempo de calentamiento, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (rotavapor), y la mezcla de reacción se redisolvió en DCM. La fase orgánica obtenida se extrajo con una disolución de tiosulfato de sodio al 15 %. Finalmente, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (rotavapor). El sólido obtenido se purificó por medio de una recristalización de etanol/agua. El rendimiento alcanzado fue de R= 98 % (114.6 mg), P. fus.= 222 °C y R<sub>f</sub> = 0.25 (Hexano/AcOEt 80:20).

*Datos espectroscópicos:*

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.21 (d, *J*=8.6, 1H, C<sub>1'</sub>); 6.85 (s, 1H, C<sub>1</sub>); 6.76 (s, 1H, C<sub>4</sub>); 6.74 (*pseudo-d*, *J*=2.7, 1H, C<sub>2'</sub>); 6.71 (d, *J*=2.6 1H, C<sub>4'</sub>); 5.60 (s, 1H, HO-C<sub>3</sub>), 2.90 – 2.83 (m, 4H, C<sub>6,6'</sub>), 2.42 – 1.80 (m, 12H), 1.73 – 1.29 (m, 12H), 0.90 (s, 3H, C<sub>18</sub>), 0.89 (s, 3H, c<sub>18'</sub>).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 221.11(C<sub>17</sub>), 221.06 (C<sub>17'</sub>), 155.47 (C<sub>3'</sub>), 145.78 (C<sub>3</sub>), 140.98 (C<sub>2</sub>), 138.41 (C<sub>2'</sub>), 134.55 (C<sub>10'</sub>), 133.32 (C<sub>10</sub>), 132.27 (C<sub>5'</sub>), 126.74 (C<sub>5</sub>), 117.12 (C<sub>1'</sub>), 116.94 (C<sub>4'</sub>), 116.19 (C<sub>1</sub>), 114.52 (C<sub>4</sub>), 50.46 (C<sub>14</sub>), 50.42 (C<sub>14'</sub>), 48.06 (C<sub>13,13'</sub>), 44.12 (C<sub>9,9'</sub>), 38.26 (C<sub>8</sub>), 38.22 (C<sub>8'</sub>), 35.94 (C<sub>16,16'</sub>), 31.61 (C<sub>12</sub>), 31.54 (C<sub>12'</sub>), 29.63 (C<sub>6</sub>), 29.12 (C<sub>6'</sub>), 26.60 (C<sub>11</sub>), 26.50 (C<sub>11'</sub>), 26.06 (C<sub>7</sub>), 25.95 (C<sub>7'</sub>), 21.67 (C<sub>15</sub>), 21.64 (C<sub>15'</sub>), 13.94 (C<sub>18</sub>), 13.93 (C<sub>18'</sub>).

**IR:** cm<sup>-1</sup>= 3,293; 3,060; 3,029; 2,963; 2,930; 2,862; 2,164; 2,035; 1,980; 1,737; 1,615; 1,577; 1,495; 1,260; 1,80; 884; 800.

### 9.10 Optimización geométrica de los dímeros: 2-(3-O-Estronil)estrona (9) y 4-(3-O-Estronil)estrona (10)

Para llevar a cabo la optimización geométrica de los homodímeros de Estrona, (9) y (10), se emplearon los programas GaussView 5.0.8, Gaussian 09,<sup>96</sup> haciendo uso del funcional M05-2X.<sup>97</sup> El procedimiento que se llevó a cabo fue el siguiente:

- 1) Se construyeron las estructuras moleculares de los dímeros usando el programa GaussView 5.0.8.
- 2) Los archivos *input* para el cálculo computacional, fueron ingresados al programa Gaussian09 con las siguientes especificaciones: M05-2X (*funcional*), 6-31+G(d) (*base*), loose (*optimización*), en fase gaseosa.
- 3) Al término del cálculo, se midieron las aperturas angulares en grados, correspondientes a los ángulos de enlace aril-aril éter, y diedros, para caracterizar la orientación espacial que adquieren las subunidades estrogénicas en la conformación de dímero.

---

## 10 REFERENCIAS

1. Lee A, Kosh J, Conney A, Zhu B. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2001**;298(2):420-432.
2. Lee A, Mills L, Kosh J, Conney A, Zhu B. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2002**;300(3): 838-849.
3. Lee A, Cai M, Thomas P, Conney A, Zhu B. *Endocrinology.* **2003**;144(8): 3382-3398.
4. Lee A, Sowell J, Cotham W, Zhu B. *Steroids.* **2004**;69(1):61-65.
5. Lee A. *Drug. Metab. Dispos.* **2004**;32(8):876-883.
6. Chen A, Lee A, Jiang X, Zhu B. *J. Med. Chem.* **2007**;50(22):5372-5381.
7. Raeside J, Christie H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**;401(3):469-472.
8. Conn P, Melmed S. *Endocrinology.* 1st ed. Totowa: Humana Press; **2005**.
9. Jameson J. *Harrison's endocrinology.* 1st ed. New York [etc.]: McGraw-Hill Medical; 2010.
10. Nelson D, Lehninger A, Cox M, Osgood M, Ocorr K. *Lehninger principles of biochemistry.* 1<sup>a</sup> ed. Nueva York: W.H. Freeman; **2009**.
11. Shoppee C. *Chemistry of the steroids.* 1<sup>a</sup> ed. London: Butterworths; **1964**.
12. Moss G. *Pure & Appl. Chem.* **1989**;61(10):1783-1822.
13. Simpson E, Santen R. *J. Mol. Endocrinol.* **2015**;55(3):1-20.
14. Yaşar P, Ayaz G, User S, Güpür G, Muyan M. *Reprod. Med. Biol.* **2016**;16(1): 4-20.
15. Schulster D, Burstein S, Cooke B. *Molecular endocrinology of the steroid hormones.* 1<sup>a</sup> ed. London: Wiley; **1976**.
16. Rang H, Dale M. *Rang & Dale's pharmacology.* 1<sup>a</sup> ed. Edinburgo: Churchill Livingstone/Elsevier; **2008**.
17. Laine J, Auriola S, Pasanen M, Juvonen R. *Xenobiotica.* **2009**;39(1):11-21.
18. Meunier B, de Visser S, Shaik S. *Chem. Rev.* **2004**;104(9):3947-3980.

19. Rendic S, Carlo F. *Drug Metab. Rev.* **1997**;29(1-2):413-580.
20. Brunton L. Goodman & Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica, 11<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill Professional; **2007**.
21. Ortiz de Montellano P. Cytochrome P450 Structure, Mechanism, and Biochemistry. 4<sup>a</sup> ed. USA; **2015**.
22. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. *Cancer Lett.* 2005;227(2):115-124.
23. Zhu B, Lee A. *Steroids.* **2005**;70(4):225-244.
24. Hayes C. L., Spink D. C., Spink B. C., Cao J. Q., Walker N. J., Sutter T. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**;93:9776–9781.
25. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich F P. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1994**;270:414–423.
26. Mandoki J, Mendoza-Patiño N, Molina-Guarneros J, Jiménez-Orozco F, Velasco-Velázquez M, García-Mondragón M. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **2004**;86(3):353-377.
27. Baird D, Horton R, Longcope C, Tait J. *Perspect. Biol. Med.* **1968**;11(3):384-421.
28. Lipschütz A, Thibaut R, Vargas L. *Cancer Res.* **1942**;2:45-51.
29. Zhao H, Zhou L, Shanguan A, Bulun S. *J. Mol. Endocrinol.* **2016**;57(1):19-33.
30. Crabtree R. The Organometallic Chemistry of the Transition Metals, 4<sup>a</sup> ed. John Wiley & Sons; **2005**.
31. Johansson Seechurn C, Kitching M, Colacot T, Snieckus V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**;51(21):5062-5085.
32. Sambriago C, Marsden S, Blacker A, McGowan P. *Chem. Soc. Rev.* **2014**;43(10):3525.
33. Paine A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**;109(5):1496-1502.
34. Lefèvre G, Franc G, Tlili A, Adamo C, Taillefer M, Ciofini I et al. *Organometallics.* **2012**;31(22):7694-7707.

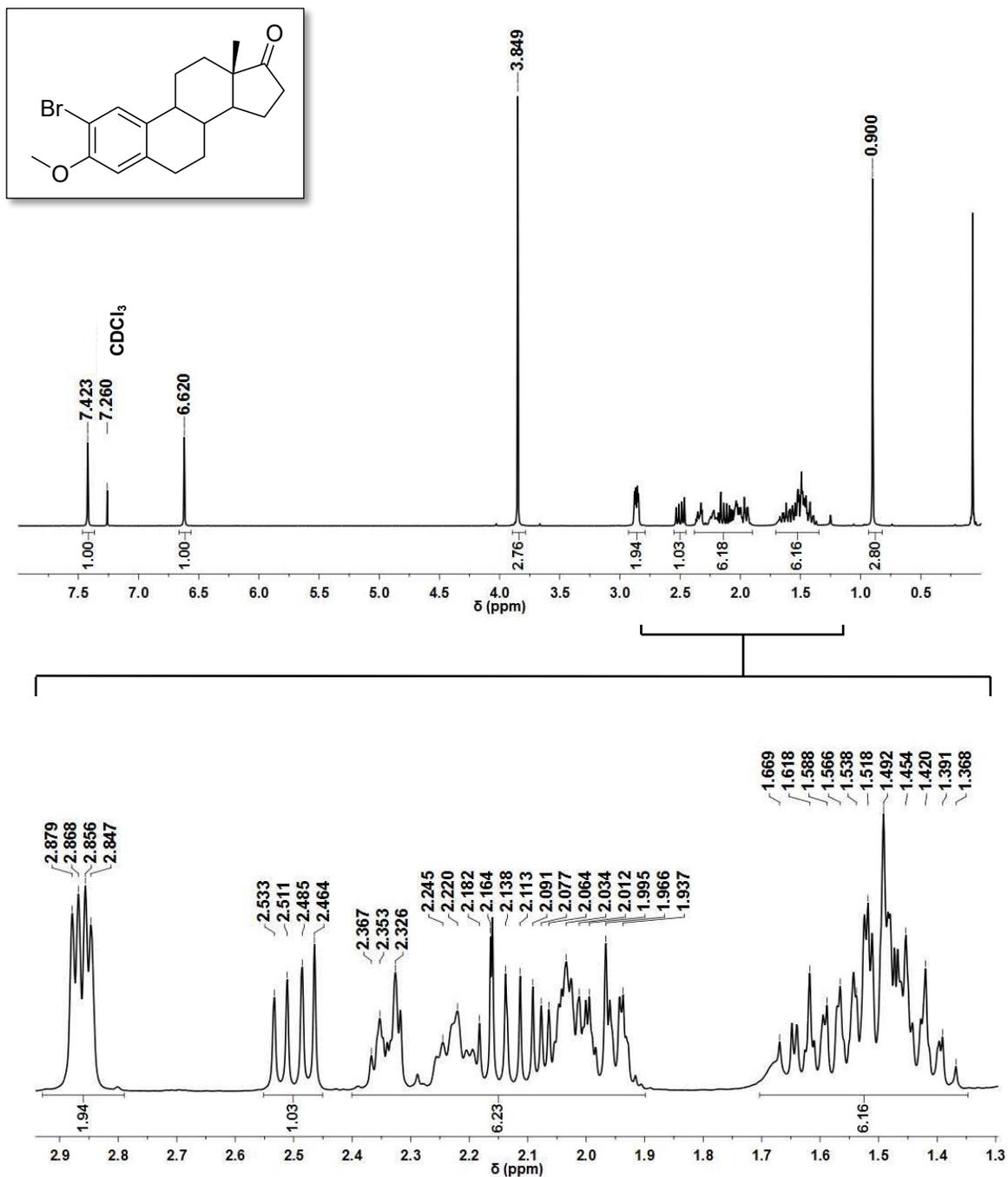
35. Mansour M, Giacobazzi R, Ouali A, Taillefer M, Jutand A. *Chem. Commun.* **2008**;(45):6051-6053
36. Franc G, Jutand A. *Dalton Trans.* **2010**;39(34):7873.
37. Weingarten H. *J. Org. Chem.* **1964**;29(4):3624-3626.
38. Bunnett J, Kim J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**;92(25):7463-7464.
39. Bacon R, Hill H. 210. *J. Chem. Soc.* **1964**;1097-1107.
40. Ribas X, Güell I. *Pure Appl. Chem.* **2014**;86(3).
41. Yamamoto T, Kurata Y. *Can. J. Chem.* **1983**;61(1):86-91.
42. Babu S, Karvembu R. *Tetrahedron Lett.* **2013**;54(13):1677-1680.
43. Ghorbani-Vaghei R, Hemmati S, Veisi H. *Tetrahedron Lett.* **2013**;54(52):7095-7099.
44. Williams A, Kinney R, Bridger R. *J. Org. Chem.* **1967**;32(8):2501-2505.
45. Maiti D, Buchwald S. *J. Org. Chem.* **2010**;75(5):1791-1794.
46. Shafir A, Lichtor P, Buchwald S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**;129(12):3490-3491.
47. Jammi S, Sakthivel S, Rout L, Mukherjee T, Mandal S, Mitra R et al. *J. Org. Chem.* **2009**;74(5):1971-1976.
48. Kim J, Park J, Kim A, Kim A, Lee H, Song H et al. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**(28):4219-4223.
49. Zoolfakar A, Rani R, Morfa A, O'Mullane A, Kalantar-zadeh K. *J. Mater. Chem. C.* **2014**;2(27):5247.
50. Eremin D, Ananikov V. *Coord. Chem. Rev.* **2017**;346:2-19.
51. Kashin A, Ananikov V. *J. Org. Chem.* **2013**;78(22):11117-11125.
52. Zahmak ran M, Özkar S. *Nanoscale.* **2011**;3(9):3462.
53. Werner A, Hochheimer H. *Phys. Rev. B.* **1982**;25(9):5929-5934.
54. Zhao H, Wang Y, Zeng J. *Cryst. Growth Des.* **2008**;8(10):3731-3734.

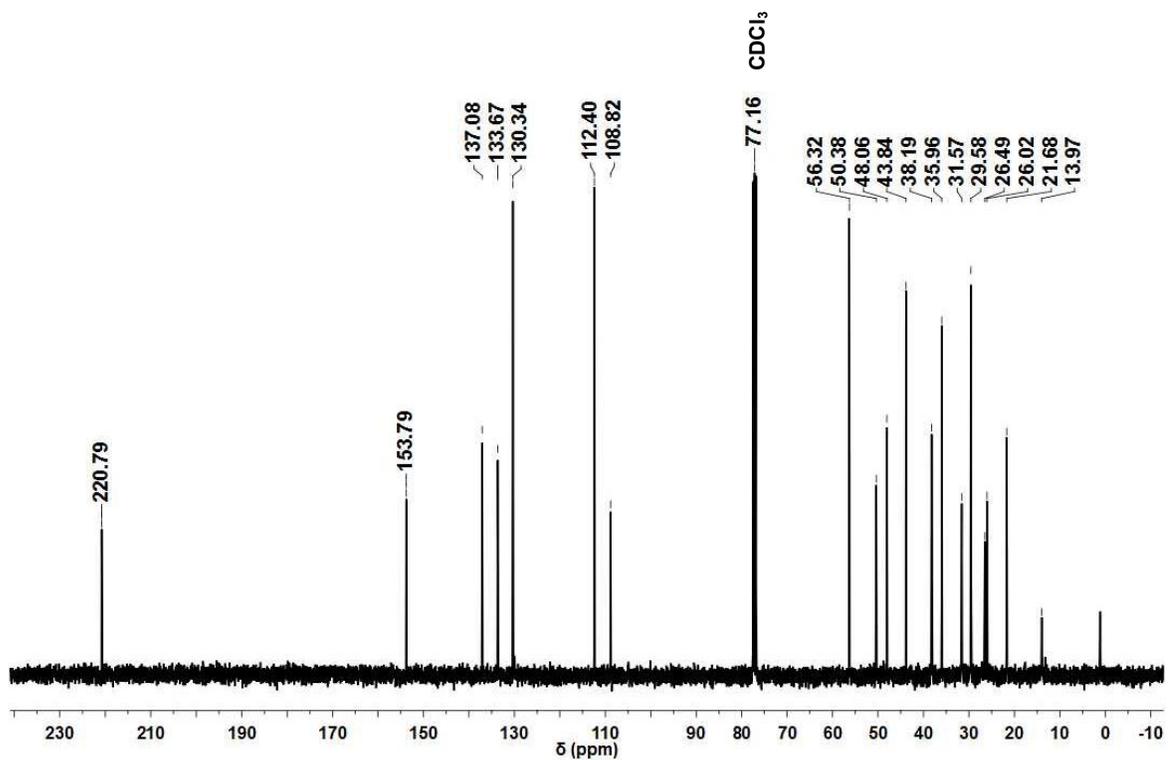
55. Forsyth J, Hull S. *J. Phys. Condens. Matter.* **1991**;3(28):5257-5261.
56. Kida T, Oka T, Nagano M, Ishiwata Y, Zheng X. *J. Am. Ceram. Soc.* **2007**;90(1):107-110.
57. Jenkins R, Snyder R. *Introduction to X-ray powder diffractometry.* New York : Wiley; 2012.
58. Ruíz Ruíz, V. F. *Obtención de nanoaleaciones hechas a base de Bismuto mediante activación meca-química [Maestría].* UNAM; 2013.
59. West A. *Basic solid state chemistry.* Chichester: Wiley; 2010.
60. Olah G, Narang S, Gupta B, Malhotra R. *J. Org. Chem.* **1979**;44(8):1247-1251.
61. Hart H, Eleuterio H. *J. Ame. Chem. Soc.* **1954**;76(5):1379-1380.
62. Rincón Argüelles, L. *Síntesis del 17-Etilenacetal-7-hidroxi-3-metileter de la estrona [Lic.].* UNAM; 2003.
63. Lee G, Park E, Chung H, Jeanvoine Y, Song K, Spezia R. *Int. J. Mass Spectrom.* **2016**;407:40-50.
64. Cohen A, Ross N, Smith P, Fawcett J. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2017**;31(10):842-850.
65. Zhang S., Liu X. *Synlett.* **2011**(2):268-272.
66. Zhang J, Zhang Z, Wang Y, Zheng X, Wang Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**(30):5112-5116.
67. Haga N, Takayanagi H. *J. Org. Chem.* **1996**;61(2):735-745.
68. Jiao J, Zhang X, Chang N, Wang J, Wei J, Shi X et al. *J. Org. Chem.* **2011**;76(4):1180-1183.
69. Xi M, Bent B. *J. Ame. Chem. Soc.* **1993**;115(16):7426-7433.
70. Wang Y, Guo X, Lü M, Zhai Z, Wang Y, Guo X. *Chin. J. Catal.* 2017;38(4): 658-664.
71. Marcus P. *Corrosion mechanisms in theory and practice.* 1<sup>a</sup> ed. Boca Raton: CRC Press; **2012**.
72. Dean J, Lange N. *Lange's handbook of chemistry.* 1<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill; **2001**.

73. Panova Y, Kashin A, Vorobev M, Degtyareva E, Ananikov V. *ACS Catal.* **2016**;6(6):3637-3643.
74. Marcoux J, Doye S, Buchwald S. *J. Ame. Chem. Soc.* **1997**;119(43):10539-10540.
75. Huheey J, Keiter E, Keiter R. *Química inorgánica*. 1<sup>a</sup> ed. México: Oxford University Press; **2003**.
76. Haynes W, Bruno T, Lide D. *CRC handbook of chemistry and physics*. 1<sup>a</sup> ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; **2015**.
77. Root K, Hill C, Lawrence L, Whitesides G. *J. Ame. Chem. Soc.* **1989**;111(14):5405-5412.
78. Collins K, Honeker R, Vásquez-Céspedes S, Tang D, Glorius F. *Chem. Sci.* **2015**;6(3):1816-1824.
79. Svintsitskiy D, Kardash T, Stonkus O, Slavinskaya E, Stadnichenko A, Koscheev S et al. *J. Phys. Chem. C.* **2013**;117(28):14588-14599.
80. Jenkins R, Snyder R. *Introduction to X-ray powder diffractometry*. 1<sup>a</sup> ed. New York: Wiley; **2012**.
81. Kendrick J. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1990**;86(24):3995-4000.
82. Shabbir M, Akhter Z, Ahmad I, Ahmed S, Ismail H, Mirza B et al. *Bioelectrochemistry.* **2015**;104:85-92.
83. Armarego W., Chai C. *Purification of laboratory chemicals*, 7<sup>a</sup> ed. Kidlington, Oxford, U.K.: Butterworth-Heinemann; **2013**.
84. Williams D., Lawton M. *J. Org. Chem.* **2010**;75(24):8351-8354.
85. Kawasaki I., Matsuda K., Kaneko T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**;44(7):1986-1987.
86. Node M., Ohta K., Kajimoto T., Nishide K., Fujita E., Fuji K. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**;31(11):4178-4180.
87. Node M., Kajimoto T., Nishide K., Fujita E., Fuji K. *Bull. Inst. Chem. Res.* **1992**;70(3):308-317.
88. Kurosawa T., Tohma M. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**;36(11):4284-4292.

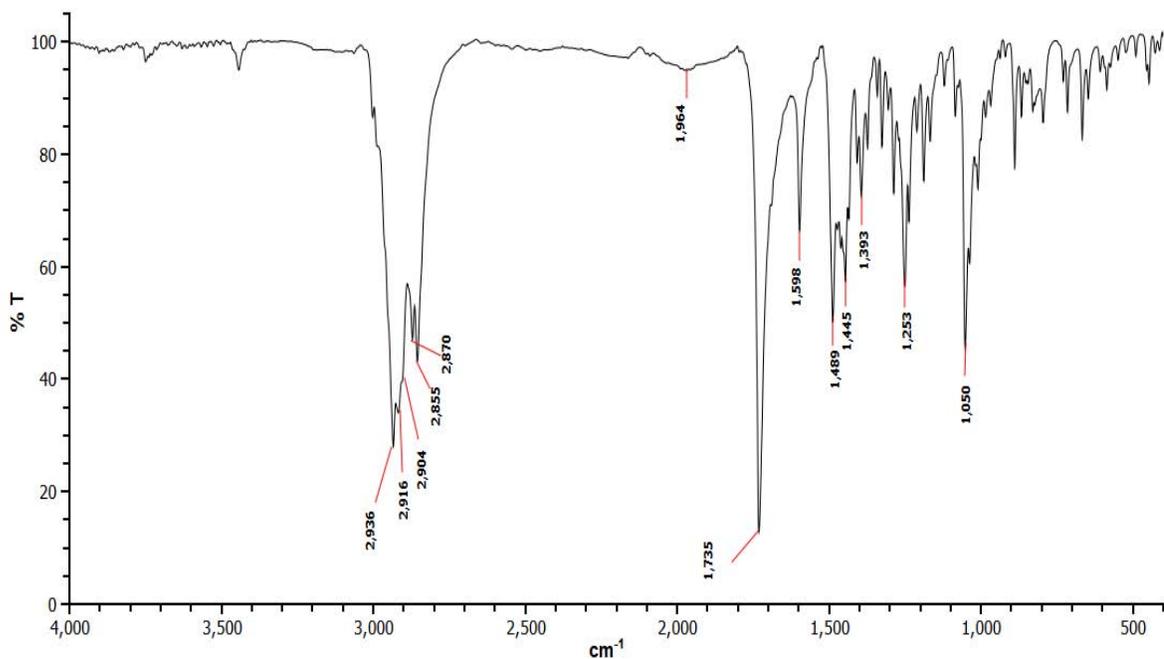
89. Chaikovskii V., Skorokhodov V., Filimonov V. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**;37(10):1503-1504.
90. Bacsa I., Jójárt R., Schneider G., Wölfling J., Maróti P., Herman B., et al. *Steroids.* **2015**;104:230-236.
91. Kooti M., Matouri L. *Scientia Iranica F:* **2010**;17(1):73-78.
92. Benedict S. *J. Biol. Chem.* **1909**;5:485-487.
93. Phiwdang K, Suphankij S, Mekprasart W, Pecharapa W. *Energy Procedia.* **2013**;34:740-745.
94. Zhu J., Li D., Chen H., Yang X., Lu L., Wang X. *Mater. Lett.* **2004**;58(26): 3324-3327.
95. Kida T., Oka T., Nagano M., Ishiwata Y., Zheng X.. *J. Am. Ceram. Soc.* **2007**;90(1):107-110.
96. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.
97. Zhao Y, Schultz N, Truhlar D. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**;2(2):364-382.

## 11.1 2-Bromo-3-O-metilestrona (3)

Espectro 1 . RMN- $^1\text{H}$  de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (3)



**Espectro 2.** RMN-<sup>13</sup>C de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (**3**)



**Espectro 3.** IR de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (**3**)

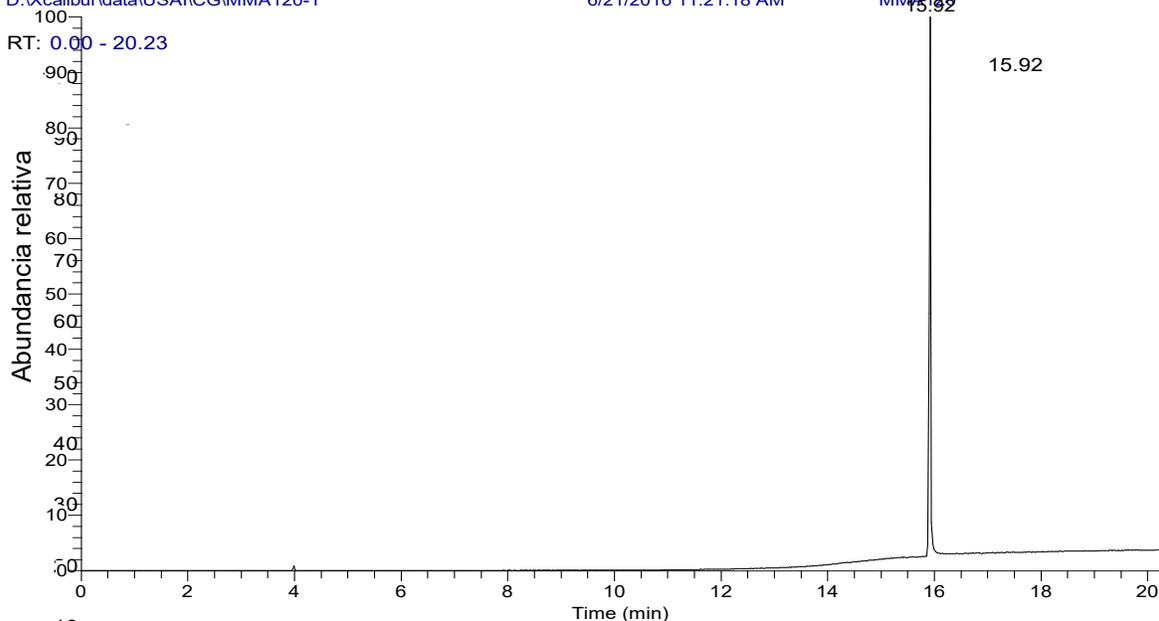
RT: 0.00 - 20.23

D:\Xcalibur\data\USA\CG\MMA120-1

6/21/2016 11:21:18 AM

MMA120

NL: 2.32E8  
TIC MS  
MMA120-1 NL: 2.32E8  
TIC MS  
MMA120-1

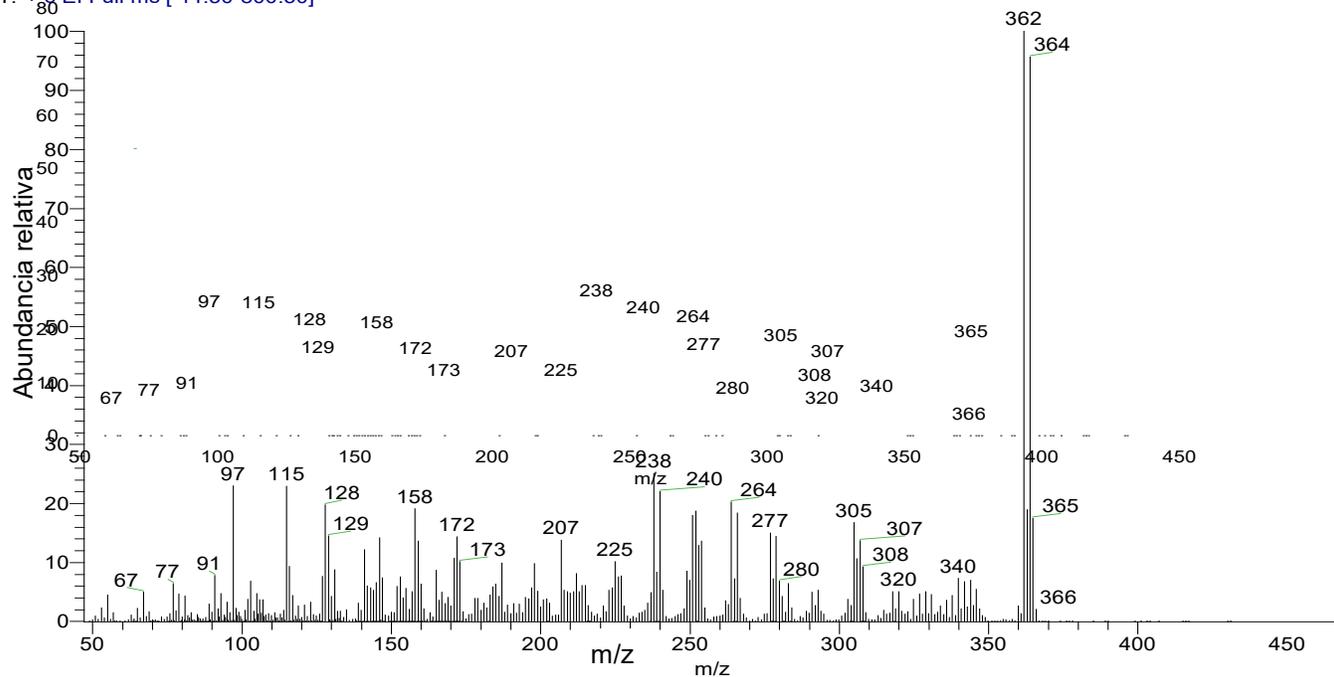


MMA120-1 #695 RT: 15.92 AV: 1 NL: 1.65E7  
T: + c EI Full ms [ 44.50-800.50]

**Cromatograma 1. CG de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (3)**

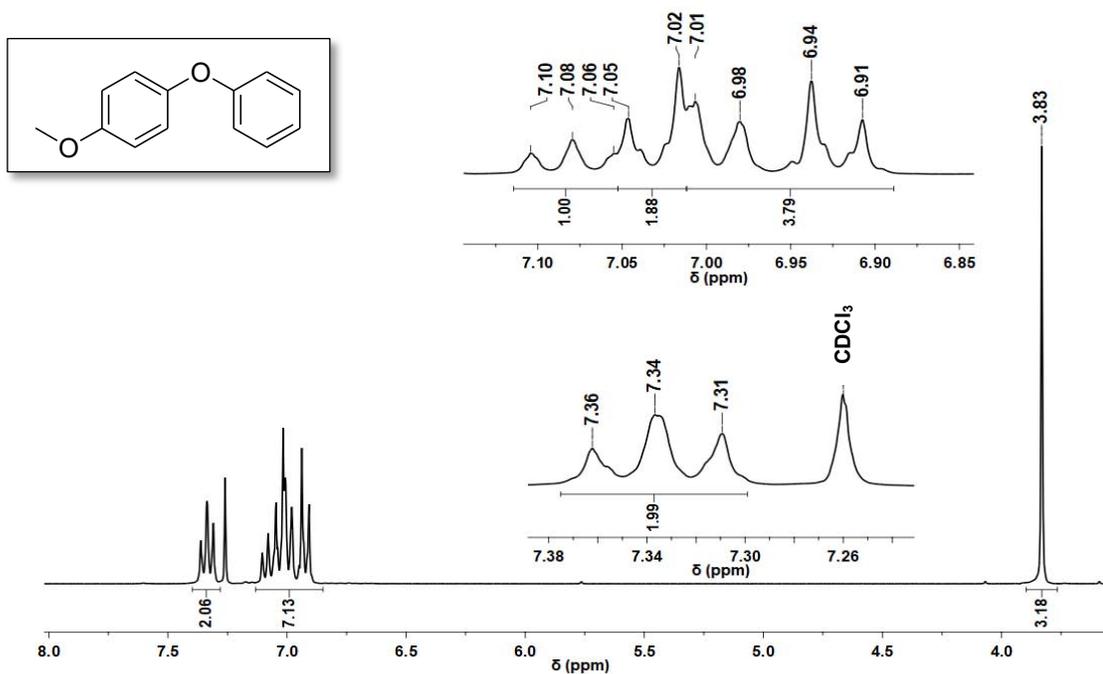


MMA120-1 #695 RT: 15.92 AV: 1 NL: 1.65E7  
T: + c EI Full ms [ 44.50-800.50]

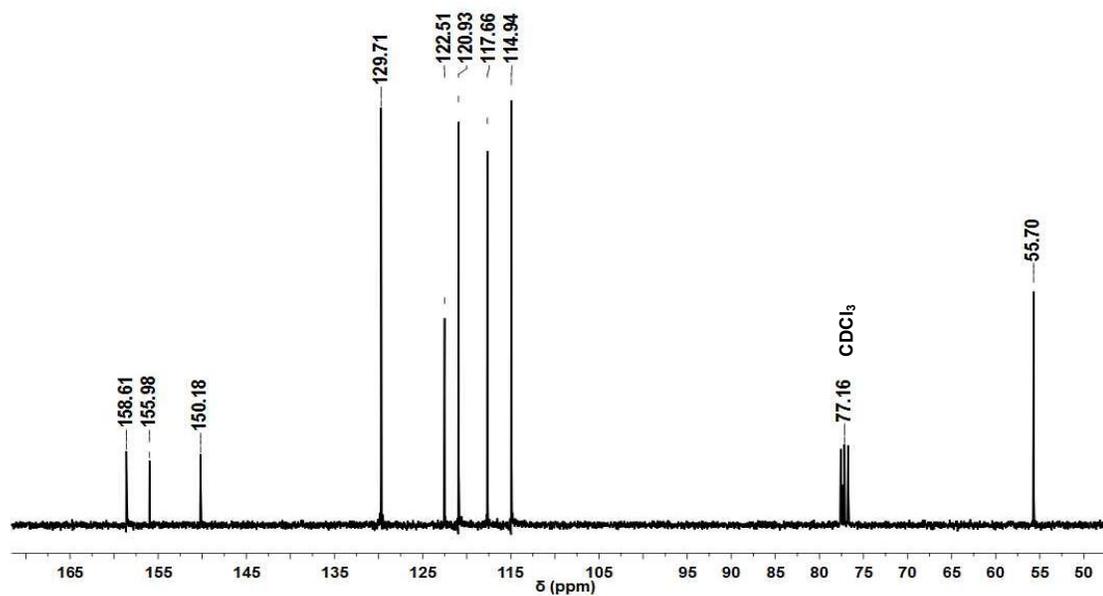


**Espectro 4. EM de la 2-Bromo-3-O-metilestrona (3)**

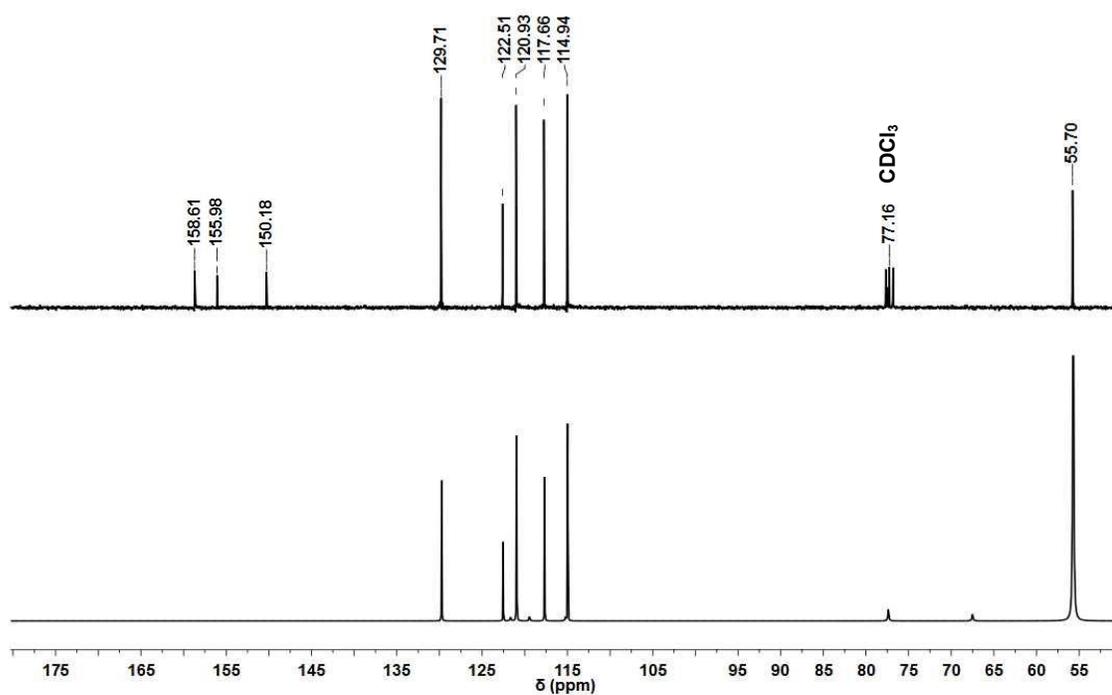
## 11.2 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno (23)



**Espectro 5.** RMN-<sup>1</sup>H del 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno (23)

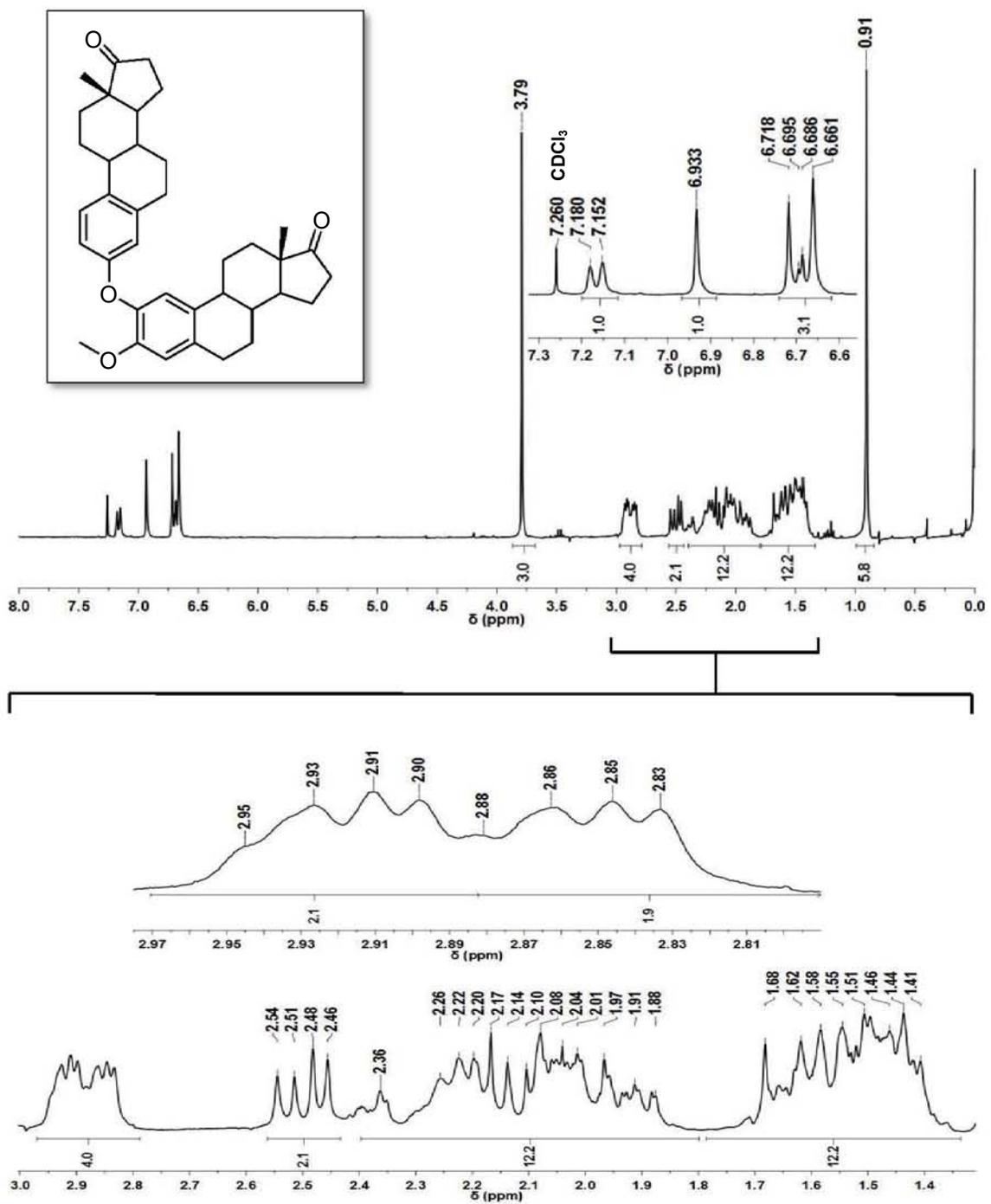


**Espectro 6.** RMN-<sup>13</sup>C del 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno (23)

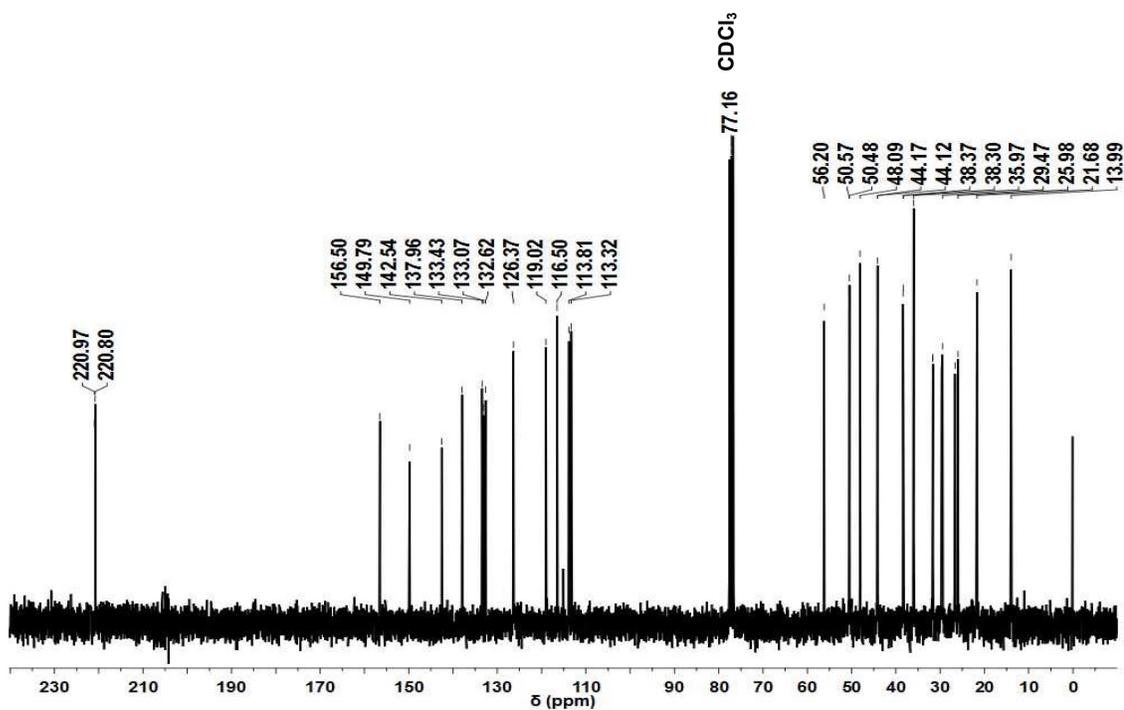


**Espectro 7. DEPT del 1-O-Fenil-4-O-metilbenceno (23)**

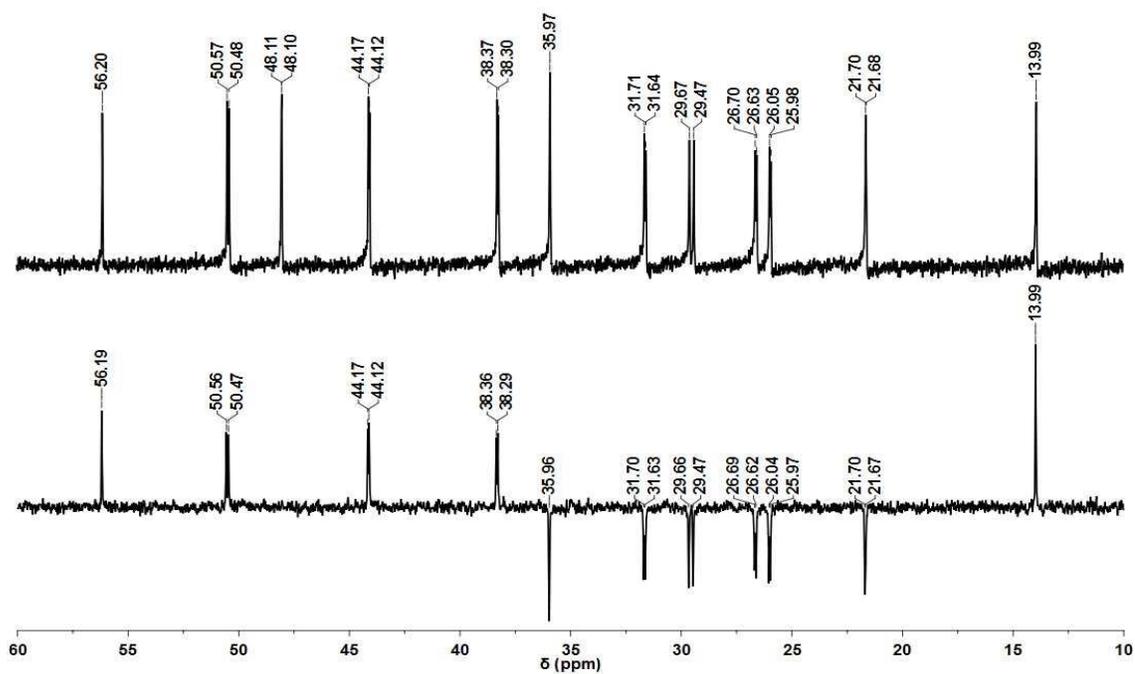
### 11.3 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7)



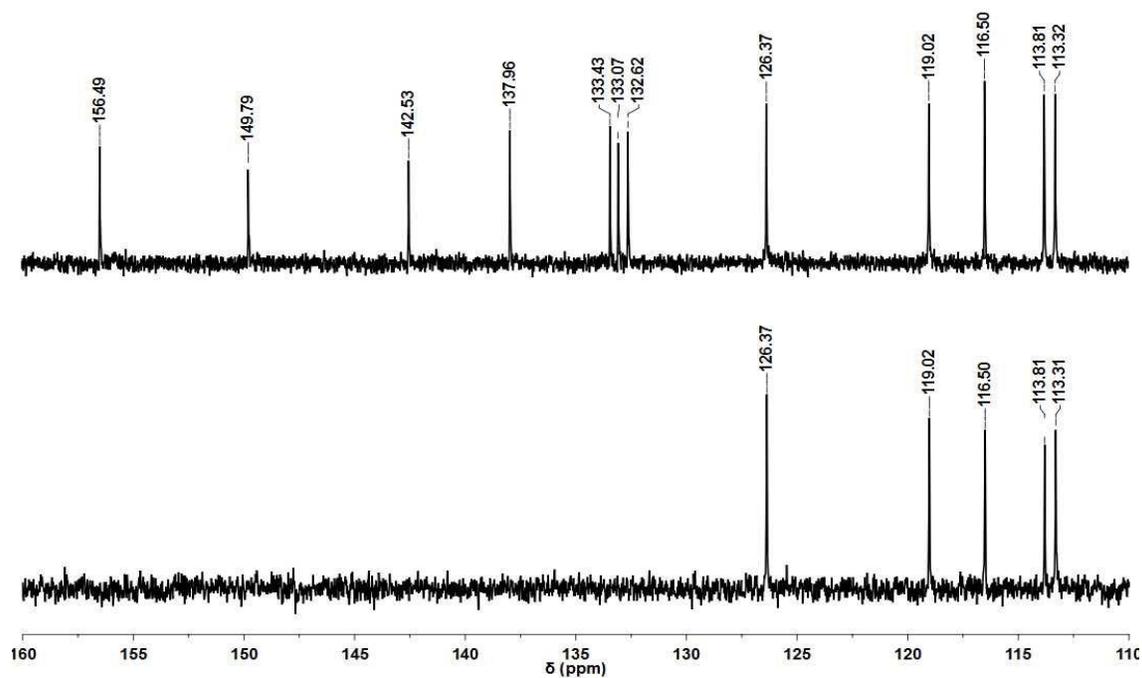
**Espectro 8.** RMN- $^1\text{H}$  de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7)



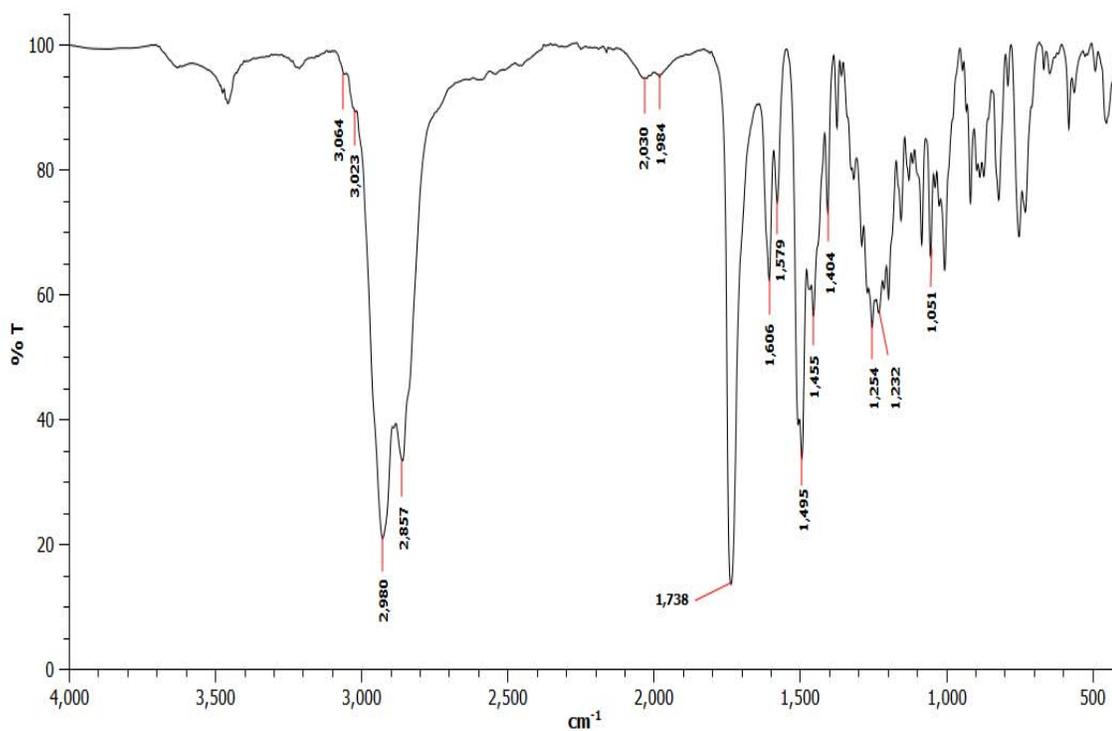
**Espectro 9.** RMN-<sup>13</sup>C de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7)



**Espectro 10.** DEPT de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (7), intervalo (60-10) ppm

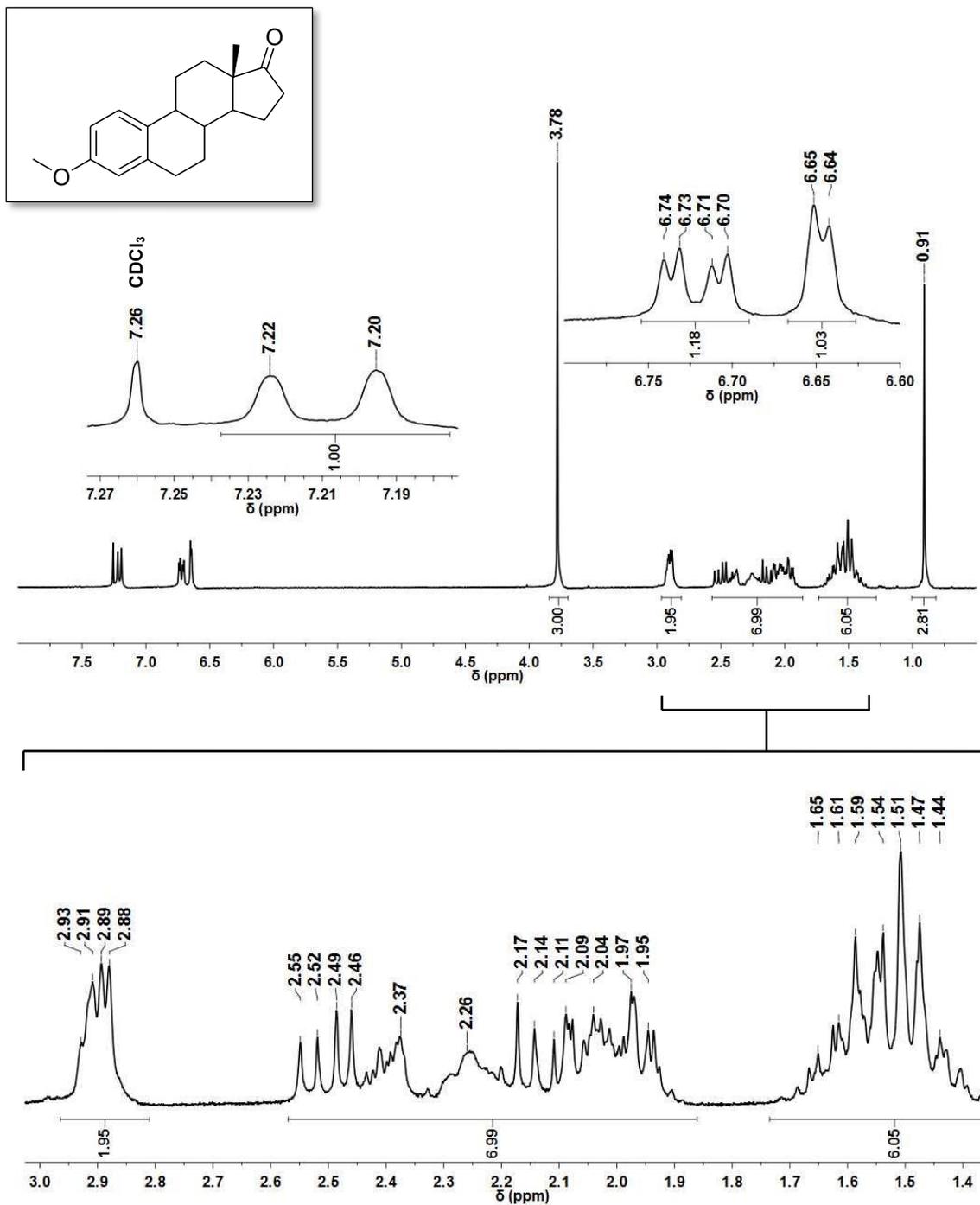


**Espectro 11.** DEPT de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (**7**), intervalo (160-110) ppm



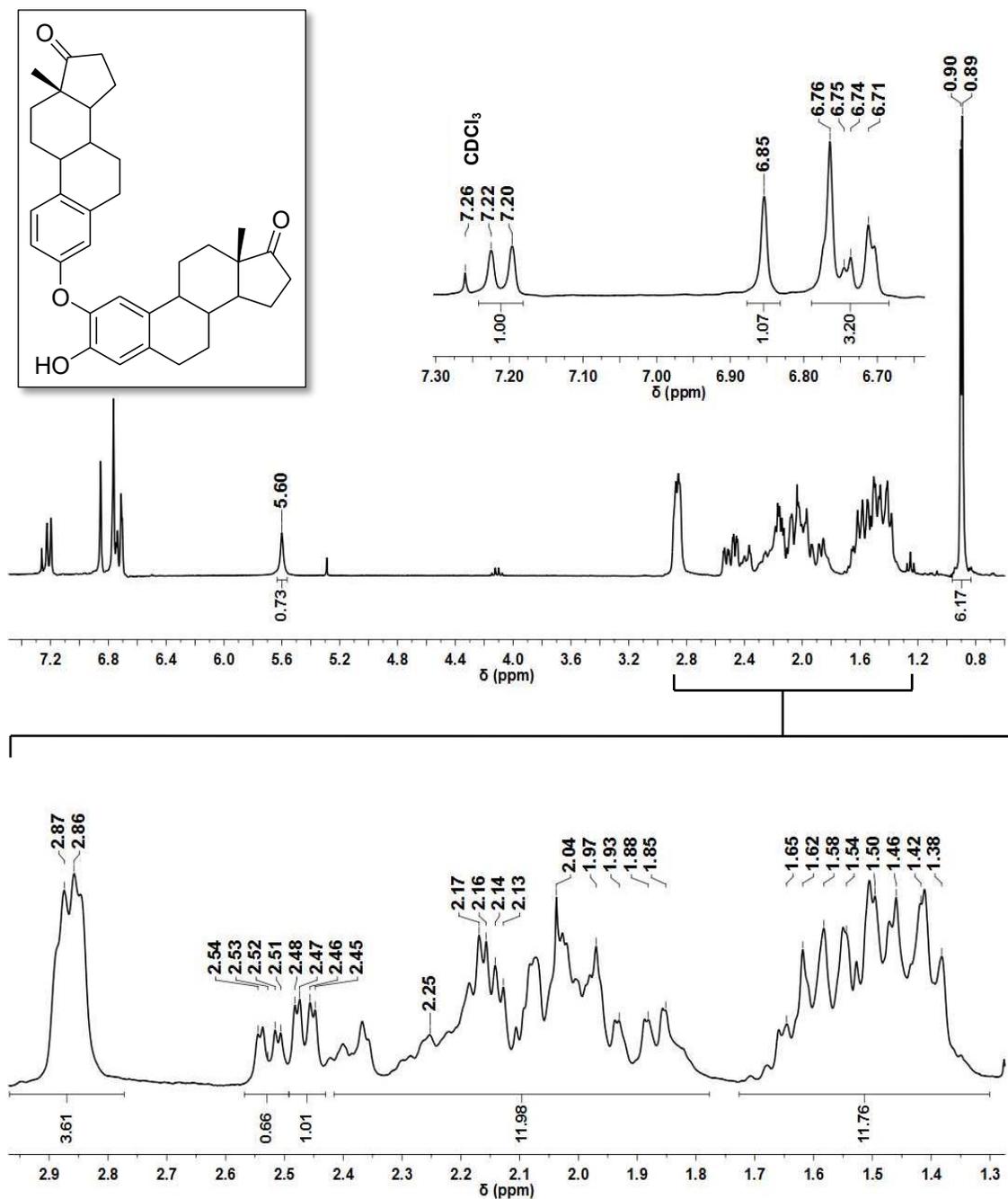
**Espectro 12.** IR de la 2-(3-O-Estronil)-3-O-metilestrona (**7**)

## 11.4 3-O-Metilestrona (1)

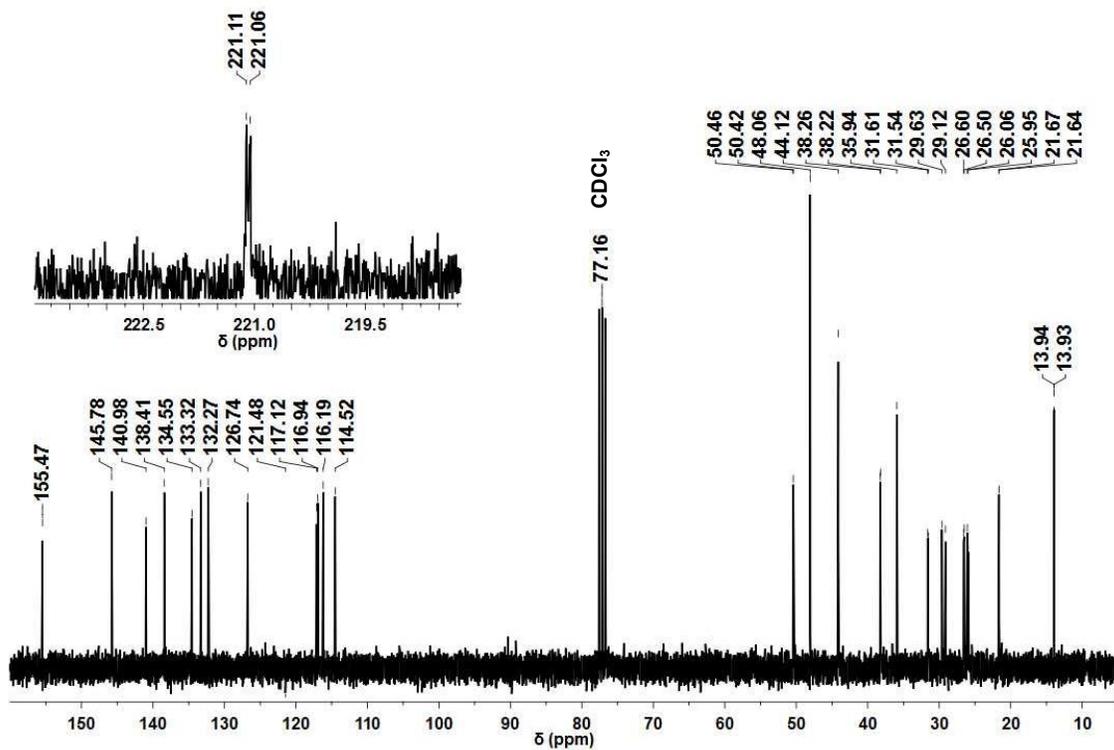


**Espectro 13.** RMN-<sup>1</sup>H de la 3-O-Metilestrona (1)

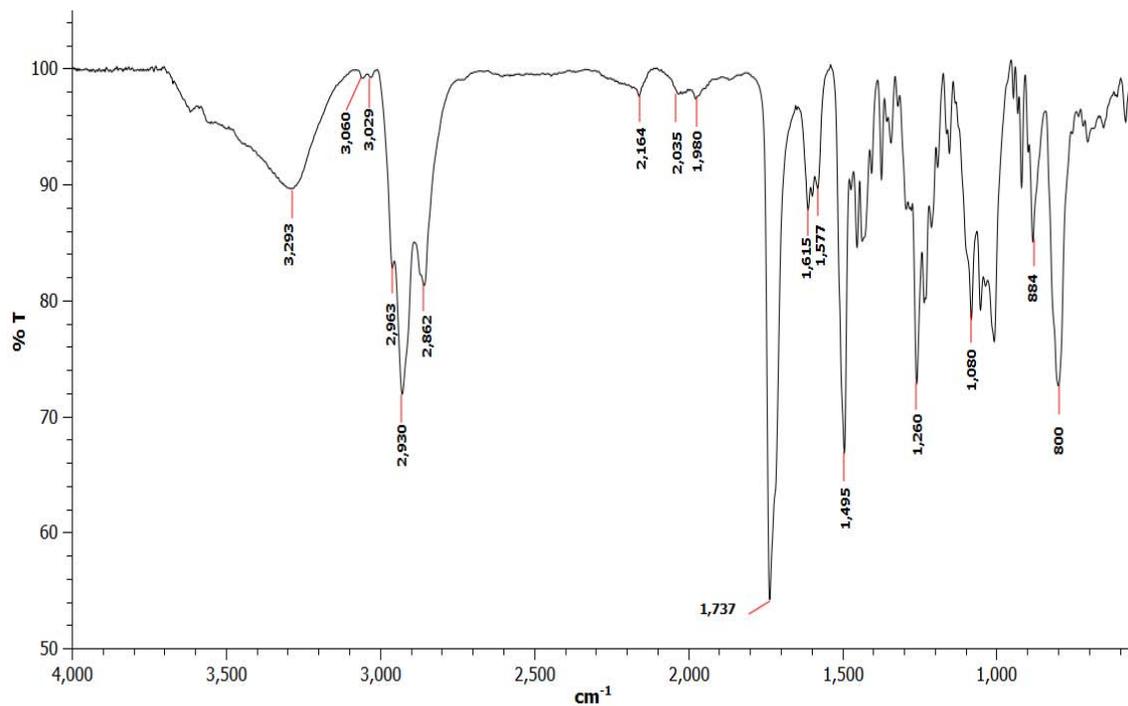
### 11.5 2-(3-O-Estronil)estrona (9)



**Espectro 14.** RMN-<sup>1</sup>H de la 2-(3-O-Estronil)estrona (9)



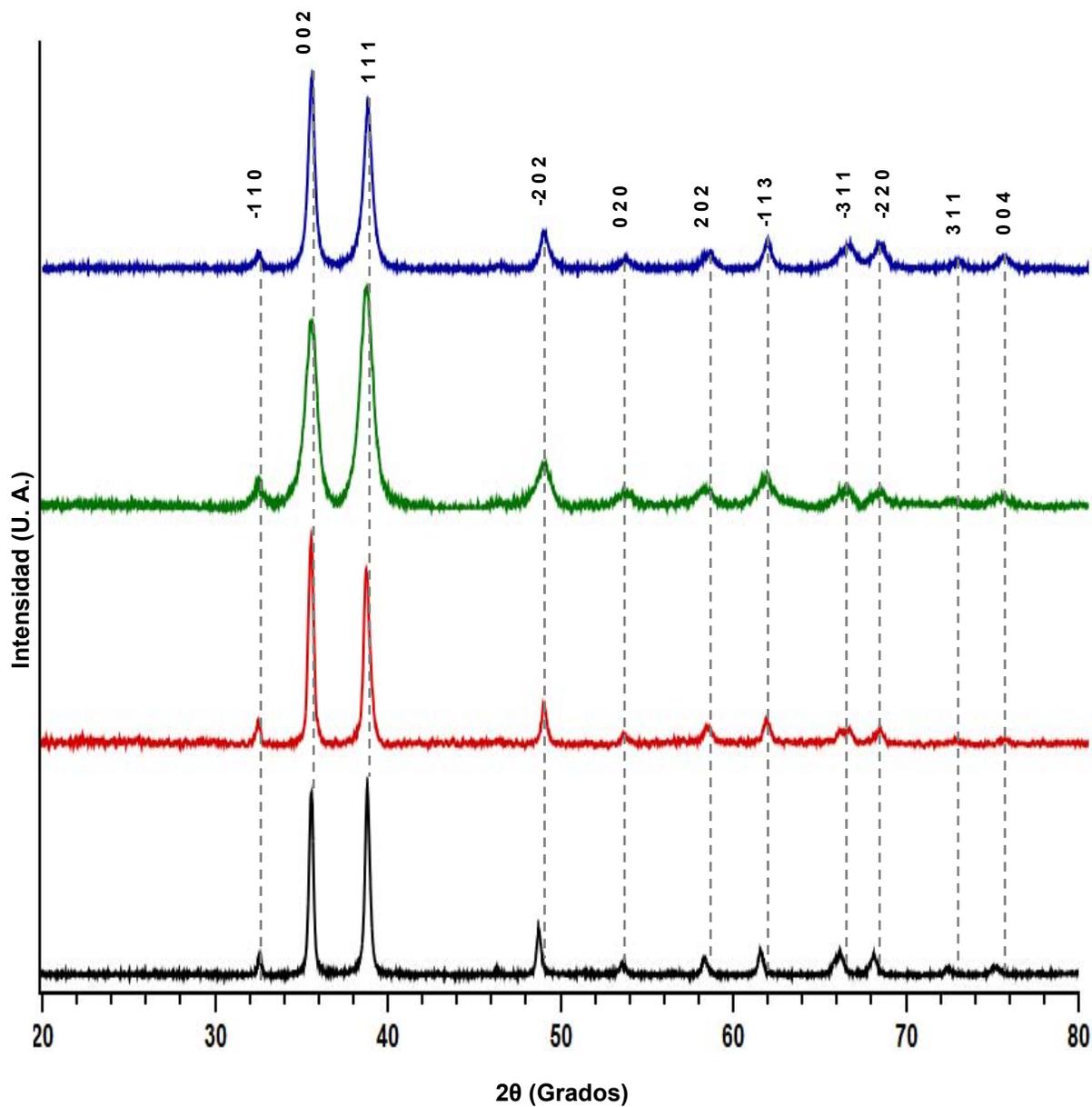
**Espectro 15.** RMN-<sup>13</sup>C de la 2-(3-O-Estronil)estrone (9)



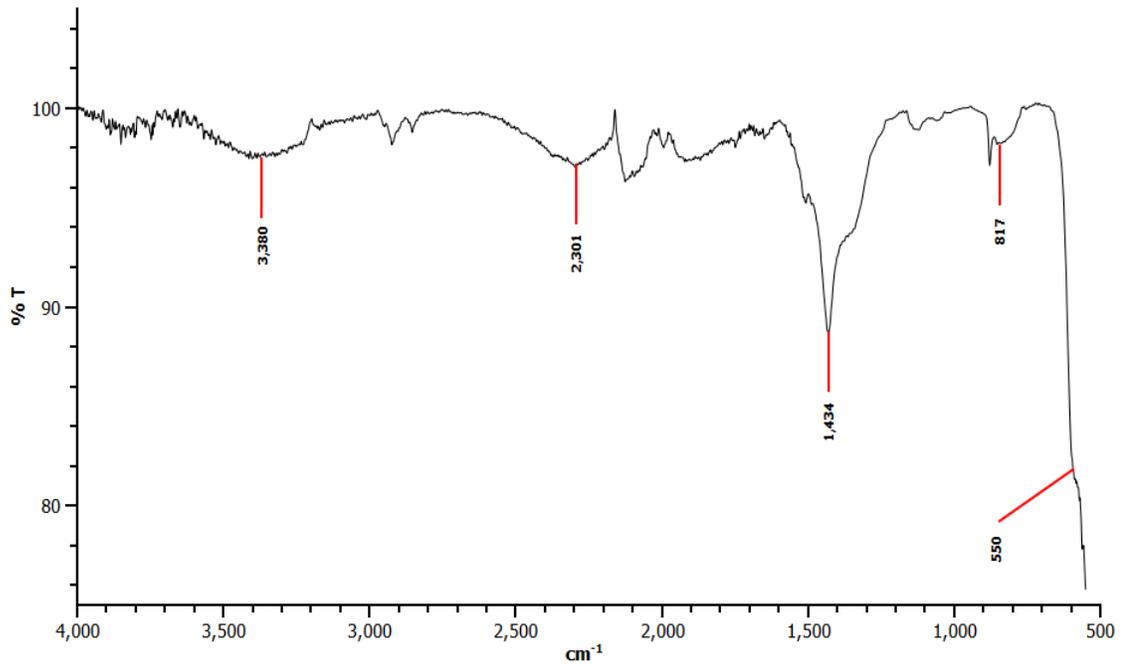
**Espectro 16.** Espectro de IR de la 2-(3-O-Estronil)estrone (9)

## 11.6 Nanopartículas de CuO

- CuO (12 nm) – comercial Sigma Aldrich®      — CuO (24 nm) – a partir de  $\text{Cu}(\text{OH})_2$   
— CuO (16 nm) – a partir de  $\text{Cu}_2\text{O}$                       — CuO (24 nm) – a partir de  $\text{Cu}(\text{AcO})_2$



Difractograma 5. PXRD de las nanopartículas de CuO sintetizadas



**Espectro 17. IR del CuO**