

00573

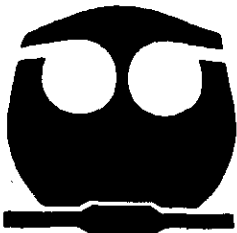


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"ESTUDIO SOBRE LA SINTESIS DE LA
3-METOXI-17A-OXAESTRA-1,3,5(10)-TRIEEN 11,
17-DIONA"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS QUIMICAS
QUIMICA ORGANICA
P R E S E N T A :
Q. MARTHA MENES ARZATE



MEXICO, D.F.

284898

2000



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.

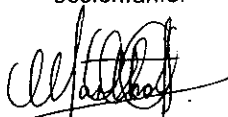
Jurado Asignado:

Presidente: Dr. Alfonso Romo de Vivar
Primer vocal: Dr. Eugene Bratoeff Titeff
Secretario: Dra. Gloria Pérez Cendejas
Primer suplente: Dr. Rafael Castillo Bocanegra
Segundo suplente: Dr. Roberto Martínez

El presente trabajo se realizó en:

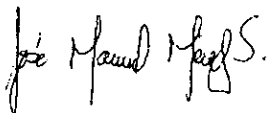
El laboratorio 203 del Departamento de Química Orgánica
de la División de Estudios de Posgrado.
Facultad de Química, UNAM.

Sustentante:



Q. Martha Menes Arzate.

Asesor:



M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

Asesor Interno:



Q. Fernando León Cedeño.

*A Dios por permitirme
Valorar lo que tengo,
Ser quien soy y
Saber en donde estoy.*

Dedicatorias:

A uno de los pilares de la familia Menes Arzate, a una mujer que vive en mi corazón.

A la memoria de mi madre.

Bertha Arzate Infante.

De quien conocí una gran fortaleza y de quien aprendí que se debe luchar hasta el final.

Te extraño mucho mamá.

Al otro pilar de la familia Menes Arzate, a un hombre que ha sido un ejemplo a seguir en

honestidad, rectitud y honradez, a mi padre.

Roberto Menes Mundo.

Nunca olvidaré tu frase "arriba y adelante"

A mis hermanos.

Beto. Por ser el mayor.

Julio. Por el gran corazón que tienes para todos y por esa enorme sonrisa.

Marce. Que siempre te preocupas por todos y que siempre estas dispuesta a ayudar.

Miguel. Por ser un gran soñador, algún día lo lograrás.

Alejandro. Por ser tan práctico, siempre tienes una respuesta para todo.

Bety. Por ser mi amiga y compañera, por compartir tantos momentos tan maravillosos.

Gracias por su cariño y apoyo en todo momento.

A mis sobrinos.

*Jacqueline, Héctor, Luis,
Mayra, Keyra, Ram,
Pesar, Aisiry
Kochitl y Jazmín*

*Por que con su presencia se ha llenado la casa de gritos y alegría,
Y con el enorme deseo de que se cumplan sus sueños.*

*A Irma, Jaime, Tomas, Mary y Adriana.
Por formar parte de esta gran familia.*

A la familia Arzate, gracias.

*A Nidia. Con quien he compartido alegrías, tristezas, secretos, viajes y mucho momentos
inolvidables.*

Gracias por ser una gran amiga.

A Reyna. Por que con el tiempo los lazos de amistad se han fortalecido.

A mis amigas de toda la vida.

*Maru M, Peila, Angeles, Gaby, Alma,
Ross, Paly, Maru A,
Gloria, Bety, Myrna
Toña e Italibi.*

A mis amigos del Glorioso laboratorio 203 de la Facultad de Química.

Con cariño especial a mi "antitesis", quisas en otro tiempo y en otro lugar.

A mis nuevos amigos.

Agradecimientos:

*Muy especialmente a Fernando León Pederño con cariño y respeto por ser un buen "papá", una excelente persona, un magnífico maestro y un gran amigo.
Por su apoyo y consejo en todo momento, mil gracias.*

A José Manuel Méndez Estravet por su consejo, ayuda, amistad y formidable carácter.

A todos aquellos que de alguna manera contribuyeron en la realización de este trabajo. José Betancur, Mary Enríquez, Elba Rojas, Raty Elizalde, José Luis Gallegos, Wilber Matus, Héctor Ríos, Maricela Gutiérrez, Graciela Pháñez y Usai.

Al H. Jurado por sus comentarios y observaciones al presente manuscrito.

A la Facultad de Química.

Al Ponacyt.

*Esta tesis se realizó gracias al apoyo económico de la Dirección General del Personal Académico de la UHACM.
Proyecto IN 210294.*

INDICE

	Pag.
RESUMEN.	
ABSTRACT.	
1. GENERALIDADES.	
1.1. Esteroides.	1
1.2. Estructuras de tipo esteroidal.	3
2. INTRODUCCIÓN.	
2.1. Esteroides contra el cáncer.	7
3. ANTECEDENTES.	
Métodos de obtención de lactonas en los diferentes anillos del sistema esteroidal.	9
3.1. Lactona y oxaderivados en el anillo B.	10
3.2. Lactona y oxaderivados en el anillo C.	16
3.3. Lactona y oxaderivados en el anillo D.	17
4. OBJETIVOS.	26
Hipótesis	27
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	
5.1. Obtención de la estrona.	30
5.2. Obtención de la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona.	31
5.3. Obtención de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona.	44
5.4. Obtención del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno.	50
5.5. Obtención del 9 α -11 α -epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno.	58
5.6. Obtención de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.	64
5.7. Obtención de la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.	73

6. PARTE EXPERIMENTAL.	
6.1. Estrona.	87
6.2. 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona.	88
6.3. 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona.	89
6.4. 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno.	90
6.5. 9 α -11 α -epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno.	91
6.6. 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.	92
6.7. 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.	93
7. CONCLUSIONES.	95
8. BIBLIOGRAFÍA.	96
9. ESPECTROS.	98

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo.
ADN	Ácido desoxirribonucleico.
AMCPB	Ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico.
ARN	Ácido ribonucleico.
ATP	Trifosfato de adenosina.
ATPasa	Trifosfatasa de adenosina.
δ	Desplazamiento químico
d	doblete.
dd	doble de dobles.
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona.
DMAP	4-Dimetilaminopiridina.
DMF	Dimetilformamida.
EMIE	Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico.
HETCOR	Heteronuclear Correlation. (Correlación Heteronuclear).
HPLC	High Performance Liquid Chromatography. (Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución).
Hz	Hertz.
IR	Infrarrojo.
J	Constante de acoplamiento.
λ	Longitud de onda.
M+	ión molecular.
m	multiplete.
m/z	masa/carga.
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy. (Espectroscopía de Efecto Nuclear de Overhauser).
ppm	partes por millón.
p. f.	punto de fusión.
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno 1.
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.
s	singulete.
t	triplete.
THF	Tetrahidrofurano

RESUMEN

En el presente trabajo, se lleva a cabo una síntesis parcial de un esteroide, el cual se funcionalizó en la posición 11 con un grupo carbonilo. Además se generó una lactona de seis miembros en el anillo D del sistema esteroidal.

En la ruta sintética que se desarrolló, se utiliza como materia prima la estrona, la cual se oxida en presencia de DDQ para dar lugar a la 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-9,11-tetraen-17-ona, la cual posteriormente se metila, empleando sulfato de dimetilo, para obtener la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-9,11-tetraen-17-ona. Este último compuesto se hace reaccionar con etilenglicol en presencia del ácido p-toluensulfónico, para obtener el 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-9(11)-tetraeno (cetal cíclico).

La funcionalización de la posición C-11 del esteroide se llevó a cabo mediante una reacción de epoxidación sobre la insaturación presente en las posiciones 9,11, utilizando ácido m-cloroperbenzóico (AMCPB) y posteriormente se lleva a cabo una reacción de transposición pinacólica, en presencia del complejo trifluoruro de boro-éter. Debido al medio ácido de esta reacción, el grupo carbonilo protegido se hidrolizó, dando lugar a la 3-metoxiestron-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.

Bajo las condiciones de la reacción de la transposición de Baeyer-Villiger, se generó la 3-metoxi-17a-oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona, la cual tiene dentro de su estructura una lactona de seis miembros en el anillo D.

ABSTRACT

This work describes the partial synthesis of a new estrone derivative having a carbonyl function at C-11 and a six membered D-ring with an oxygen atom at position 17a.

In this synthesis, estrone was used as starting material. In the first step compound 79 was oxidized with dichloro dicyanobenzoquinone (DDQ) to afford the intermediate 3-hydroxyestra-1,3,5(10)-9,11-tetraen-17-one 80. Subsequent treatment of 80 with dimethyl sulfate yielded the desired methyl ether 81. The protection of the carbonyl group at C-17 in 80 was carried out with ethylene glycol and *p*-toluenesulfonic acid. This reaction afforded the dioxolane derivative 82.

The functionalization of C-11 was effected in the following manner: 82 was epoxidized with *m*-chloroperbenzoic acid to give the epoxy derivative 83. Subsequent treatment of the epoxy intermediate with boron trifluoride etherate afforded the desired ketone 84. The hydrolysis of the dioxolane ring was effected with mineral acid to give the free carbonyl group at C-17 85. A Baeyer Villiger oxidation of 85 afforded the desired final compound the D-lactone 86.

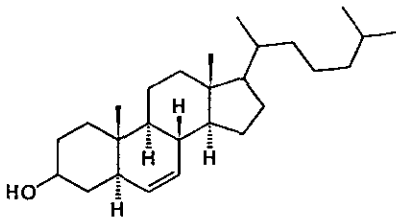
GENERALIDADES

1.1. ESTEROIDES.

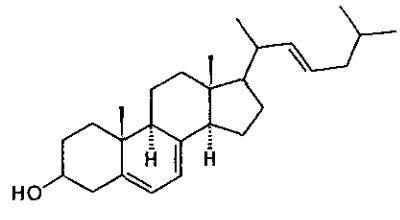
Los esteroides son compuestos de vital importancia, que se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza.

Los mecanismos de acción de las hormonas esteroideas aún no están bien establecidos, pero diversos estudios han demostrado que tienen varios modos de acción, los cuales pueden afectar el crecimiento celular, la formación de péptidos en la síntesis proteica, la producción de ácido ribonucleico (ARN), fosfato del dinucleótido reducido de la nicotinamida adenina (NADPH), dinucleótido reducido de la nicotinamida adenina (NADH), trifosfato de adenosina (ATP) y sobre los niveles de trifosfato de guanosina (GTP), así como su intervención en la actividad de la enzima trifosfatasa de adenosina (ATPasa), el estado *de agregación de enzimas intracelulares y la permeabilidad en la membrana celular y de organelos subcelulares.*¹

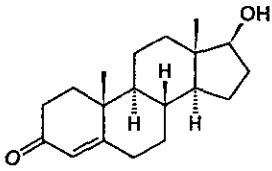
Entre los esteroides de gran importancia se encuentra el colesterol, el cual está presente en todas las células del organismo humano pero especialmente en el tejido nervioso. Es un constituyente principal de la membrana celular y de las lipoproteínas plasmáticas. Este es el compuesto precursor de todos los esteroides sintetizados en el organismo. Por otro lado, el ergosterol existe en vegetales y levaduras, es importante por ser el precursor de la vitamina D. Otros esteroides y esteroides importantes son los ácidos biliares, las hormonas corticosuprarrenales, las hormonas sexuales tales como la testosterona, la androsterona, la estrona, el estradiol, el estriol y la progesterona, la vitamina D, los glucósidos cardíacos y los sitosteroides del reino vegetal. El cortisol es una hormona adrenocortical con efecto antiinflamatorio y tiene uso terapéutico.² (Esquema 1).



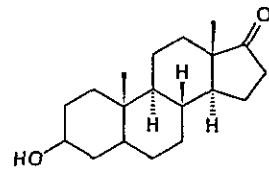
Colesterol



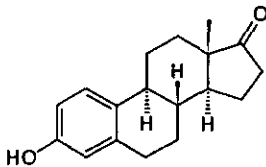
Ergosterol



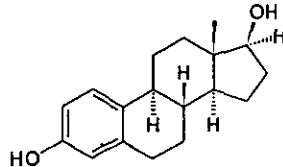
Testosterona



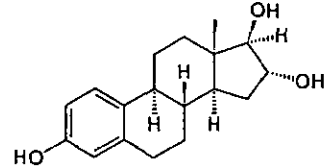
Androsterona



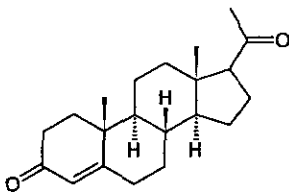
Estrona



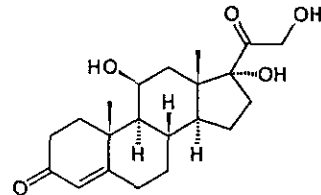
Estradiol



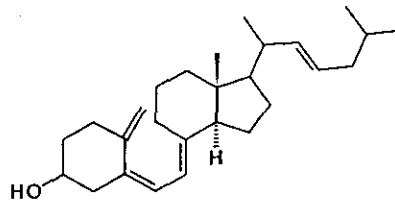
Estriol



Progesterona



Cortisol

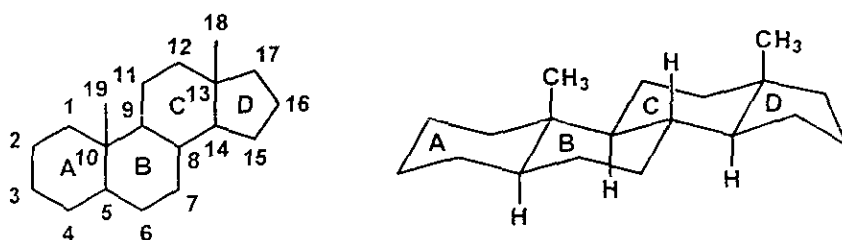


Vitamina D

ESQUEMA 1

1.2. ESTRUCTURAS DE TIPO ESTEROIDAL.

Las moléculas esteroidales consisten de un esqueleto básico del ciclopentanoperhidrofenantreno, dentro del cual se encuentran varios grupos funcionales. Las características funcionales de las moléculas esteroidales están determinadas por la forma de sus núcleos y la posición relativa de los grupos funcionales en el espacio. Ellos tienen en muchos casos un átomo de oxígeno en la posición C-3, el cual es vestigio de su biosíntesis a partir del escualeno. Las fusiones de los anillos AB, BC y CD son *trans*.³ (Esquema 2).

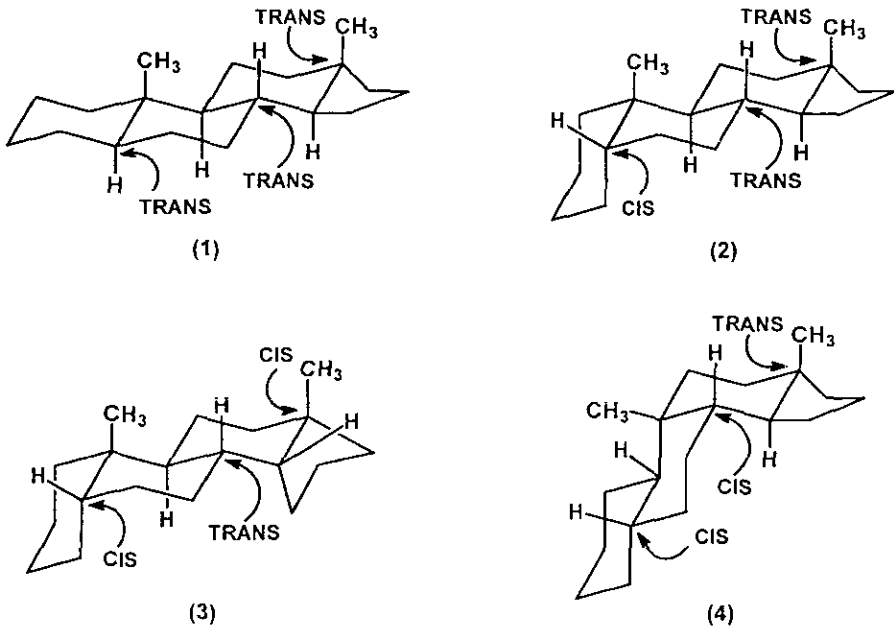


ESQUEMA 2

Todos los esteroides en los anillos individuales tienen casi siempre una conformación de silla.

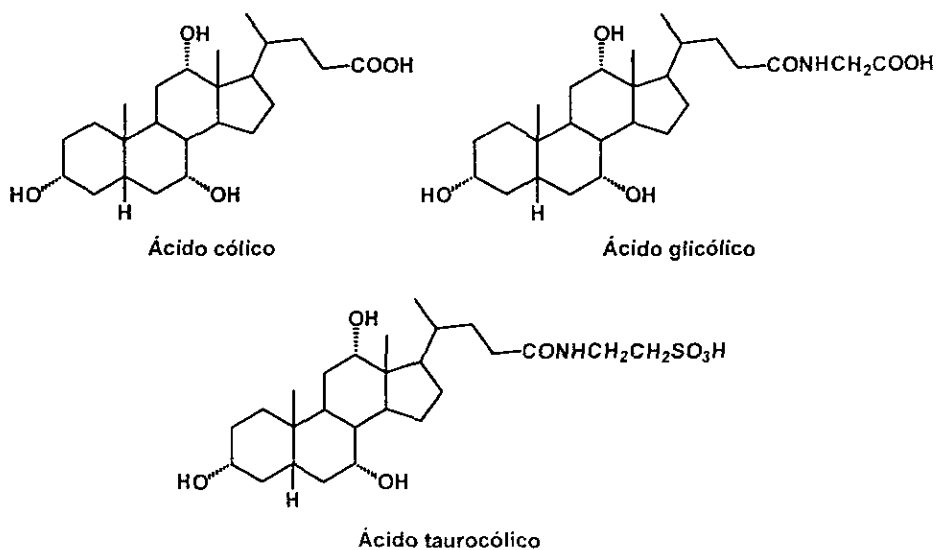
La descripción del arreglo tridimensional de los anillos de seis miembros fue propuesta por Herman Sachse hace casi un siglo y fue confirmada por Barton y Hassel 60 años después, quienes recibieron el premio Nobel por este trabajo en 1969. Barton y Hassel aplicaron el concepto conformacional del anillo individual de seis átomos de carbono al sistema del anillo esteroidal. En este proceso, cada anillo individual conserva su conformación de silla, de tal manera que cada uno de los pares de átomos de carbono que se enlazan para formar la fusión anillo-anillo, invariablemente forma una unión ecuatorial-ecuatorial. El resultado se conoce como fusión *trans* (o fusión *anti*) (1) (Esquema

3). Esta es la estructura básica que es típica del colesterol y todas las hormonas que derivan de él.



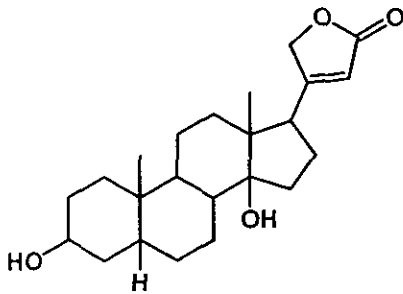
ESQUEMA 3

Hay una posibilidad alterna, si la fusión entre el anillo A y B es ecuatorial-axial resulta la estructura (2) que se muestra en el Esquema 3. Este arreglo es llamado fusión *cis* (o fusión *sin*), la molécula sufre un cambio importante en su estructura. Esta es la estructura básica que se encuentra en los ácidos biliares y en los esteroides de los insectos ecdisona. Los ácidos biliares son derivados de un ácido de 24 átomos de carbono, el ácido colánico, en el cual la fusión de los anillos A y B es *cis*. Algunos ejemplos de este tipo de compuestos son el ácido cólico, el ácido glicólico y el ácido taurocólico.⁴ (Esquema 4).

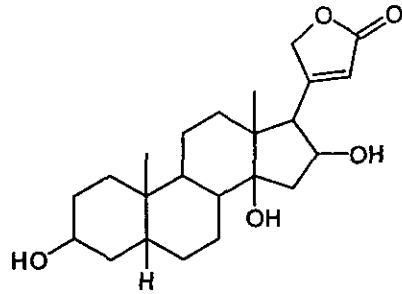


ESQUEMA 4

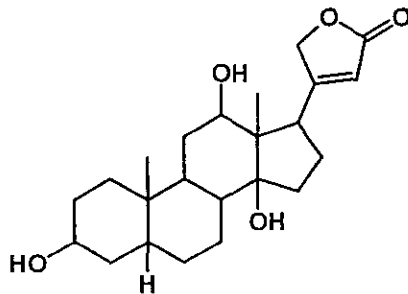
Una fusión *cis* adicional entre los anillos C y D (3), da lugar a una actividad biológica completamente diferente. Este sistema está presente en los glicósidos cardioactivos ó con actividad cardíaca. Los glicósidos cardíacos que presentan este tipo de estructura son llamados colectivamente *cardenólidos*. Algunos ejemplos de ellos son: la *digitoxigenina*, la *gitoxigenina* y la *digoxigenina*.⁴ (Esquema 5).



Digitoxigenina



Gitoxigenina



Digoxigenina

ESQUEMA 5

Se han tratado de obtener anillos esteroidales en los cuales esté presente una fusión *cis* adicional entre los anillos B y C, en concreto con la progesterona y testosterona, esperando descubrir una actividad fisiológica potencial diferente. Las sustancias así sintetizadas (las cuales no se encuentran en la naturaleza) son llamadas retroesteroides (4) (Esquema 3). En algunos casos, estas sustancias han presentado cambios sobre el efecto inhibitorio original en la hipófisis.³

INTRODUCCION

2.1. ESTEROIDES CONTRA EL CANCER.

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo. En México también ocupa el segundo lugar después de las enfermedades cardiovasculares.

El cáncer es una enfermedad que cuenta con un amplio grupo de características. Las principales de ellas son que una vez que aparece un tumor de células cancerosas, estas empiezan a crecer de manera descontrolada y proliferan para invadir órganos cercanos. Posteriormente estas células llevan a cabo el proceso de difusión, en el cual a partir del tumor inicial se dirigen a otros sitios del organismo a través de la sangre, en donde establecen nuevas colonias de células cancerígenas. Este proceso se conoce como metástasis.

Los agentes antitumorales que se emplean en las terapias para combatir el cáncer, actúan principalmente sobre las diferentes etapas de propagación de las células cancerígenas, esto es, reduciendo el crecimiento descontrolado de estas células y evitando la invasión del tejido circundante, así como la metástasis.

En las investigaciones realizadas por Charles Huggins y otros investigadores se encontró que existía una estrecha relación entre las sustancias que producen el cáncer y el ácido desoxirribonucleico (ADN).

Actualmente la quimioterapia constituye el tratamiento más efectivo de algunos tipos de cáncer diseminado. Algunos fármacos quimioterapéuticos actúan en las células humanas evitando que las células se multipliquen, interfiriendo con su habilidad para replicar el ADN.

La quimioterapia consiste en emplear agentes terapéuticos citotóxicos (compuestos que matan a las células) y drogas anti-hormonales, las cuales reducen los niveles de proliferación del tumor.⁵

En 1959 Clever, un genético, encontró que después de la administración de ecdisona, se producía un efecto directo sobre los cromosomas. Posteriormente se determinó que después de haber administrado un esteroide, se observa un incremento en la cantidad del ARN mensajero de la que normalmente se generaba y así mismo que la transcripción del ADN cromosomal era deliberadamente bloqueada. Con base en todos estos resultados se llegó a la conclusión de que las hormonas esteroidales actúan controlando la transcripción de la información genética.³

Los inhibidores químicos de la replicación del ADN actúan de varias formas:

- a) Bloqueando la síntesis de los precursores de los nucleótidos.
- b) Incorporándose como análogos de los nucleótidos al ADN.
- c) Por interferencia en las funciones de la matriz del ADN, uniéndose y modificando al propio ADN.
- d) Por unión a las polimerasas y otras proteínas de replicación.

También se considera a los inhibidores de la síntesis de ARN por el papel que este juega en la iniciación de la síntesis de ADN.

Si algunos esteroides actúan sobre el ADN, entonces estos también pueden actuar protegiendo a las células contra el efecto de sustancias carcinogénicas, al activarse los procesos de la inhibición del ácido nucleico, con lo cual se inhibe la proliferación de las células cancerígenas.

ANTECEDENTES

MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE LACTONAS EN LOS DIFERENTES ANILLOS DEL SISTEMA ESTEROIDAL.

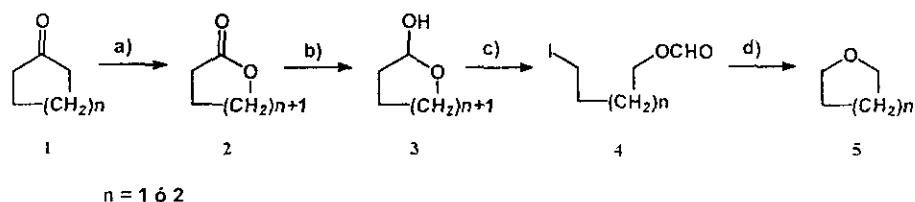
Debido a la pronunciada actividad fisiológica del núcleo esteroidal, se han realizado numerosas e ingeniosas estrategias para su obtención. No obstante que la síntesis total es generalmente más costosa que la síntesis parcial, (ya que en esta última se utilizan como materias primas análogos que ya se encuentran presentes en la naturaleza), el reto del químico consiste en establecer nuevas rutas sintéticas para obtener drogas esteroidales a través de síntesis más ventajosas tanto en el aspecto económico como en el ecológico. Esto ha estimulado el desarrollo de investigaciones, las cuales actualmente se realizan para modificar el esqueleto esteroidal y encontrar fármacos en los que se incrementa su respuesta farmacológica, así como su selectividad, disminuyendo sus efectos colaterales con respecto a los fármacos conocidos hasta estos momentos.

Durante las últimas décadas se han desarrollado diversas síntesis de anillos esteroidales heterocíclicos, los cuales han resultado ser de interés biológico.

En los métodos que se describen a continuación para obtener oxaesteroides, se obtienen como intermediarios clave lactonas en los diferentes anillos del sistema esteroidal.

3.1. LACTONA Y OXADERIVADOS EN EL ANILLO B.

H. Suginome y S. Yamada reportan un procedimiento general, el cual se muestra en el esquema 6. En este caso utilizan como materias primas cetonas cíclicas de cinco y seis miembros **1**, las cuales son transformadas en los correspondientes lactoles **3** por medio de una reacción de oxidación de Baeyer-Villiger, seguida por una reducción de los lactonas resultantes **2** con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL). La irradiación de los lactoles **3**, utilizando como disolvente benceno en presencia de óxido de mercurio-yodo (HgO-I_2), genera los yodoformatos **4**, los cuales son transformados en los oxasteroides **5**, mediante una síntesis de éteres de Williamson intramolecular ($\text{S}_{\text{N}}1$), cuando se tratan con borohidruro de sodio o metilítio.^{6a} (Esquema 6).

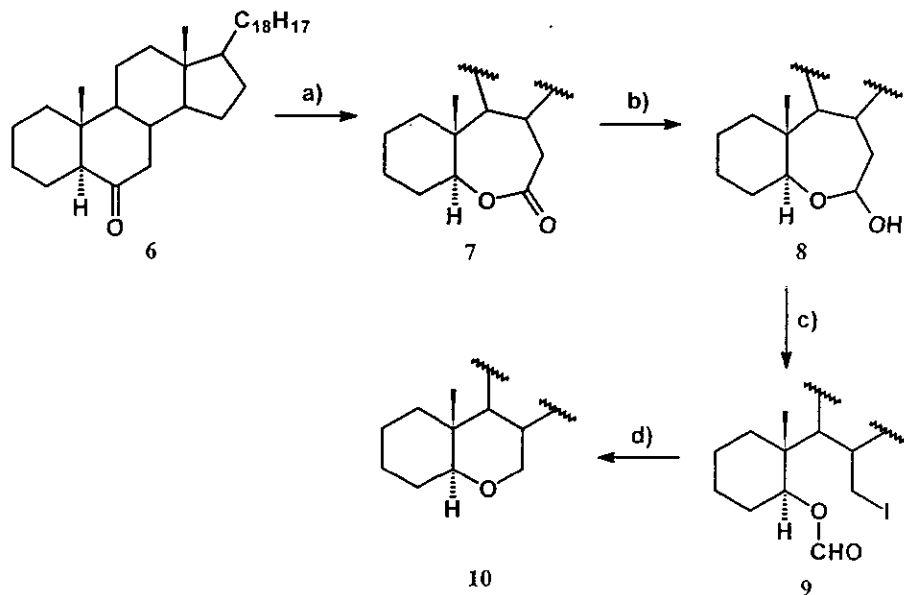


a) AMCPB; b) DIBAL; c) $\text{HgO-I}_2/h\nu$; d) CH_3Li o NaBH_4

ESQUEMA 6

Este método se ha aplicado para obtener diversos oxasteroides,^{6b} y en estas rutas el intermediario clave es una lactona. Un ejemplo específico fue con la 5α -coleston-6-ona **6**, la cual mediante las condiciones de reacción de la transposición de Baeyer-Villiger da lugar a la B-homo-6-oxa- 5α -coleston-7ona **7**. La reducción de la lactona **7** con DIBAL en presencia de hexano genera el lactol **8**. El compuesto **8** mediante una reacción de fotoinducción con óxido de mercurio (III) y yodo, en presencia de benceno, produce el formiato de 6-yodo-5,6-seco-B-nor- 5α -coleston- 5β -ol **9**. Cuando el compuesto **9** se hace

reaccionar con borohidruro de sodio en THF genera el 6-oxa-5 α -colestano **10**,⁷ siendo una vez más el paso final de esta ruta sintética una reacción de éteres de Williamson intramolecular (S_Ni). Es importante señalar que este método se puede utilizar para cualquiera de los anillos del sistema esteroidal. (Esquema 7).



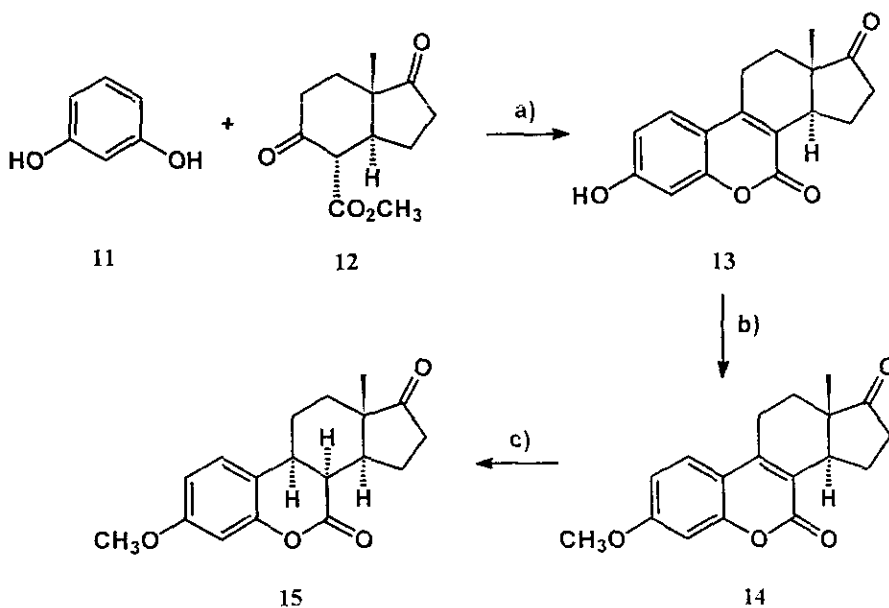
a) AMCPB; b) DIBAL; c) $Hg-I_2 / Py / hv$; d) $NaBH_4$ ó CH_3Li

ESQUEMA 7

J. Collins y colaboradores⁸ reportan una síntesis total, para obtener *orto* ésteres enólicos de 6-oxaesteroides **15**. En donde el producto final contiene una lactona de seis miembros en el anillo B.

La cumarina esteroidal **15** se preparó por medio de una reacción de condensación de Pechmann entre el resorcinol **11** y el ceto éster bicíclico **12** en presencia de oxitricloruro de fósforo utilizando benceno como disolvente con calentamiento a reflujo, para obtener

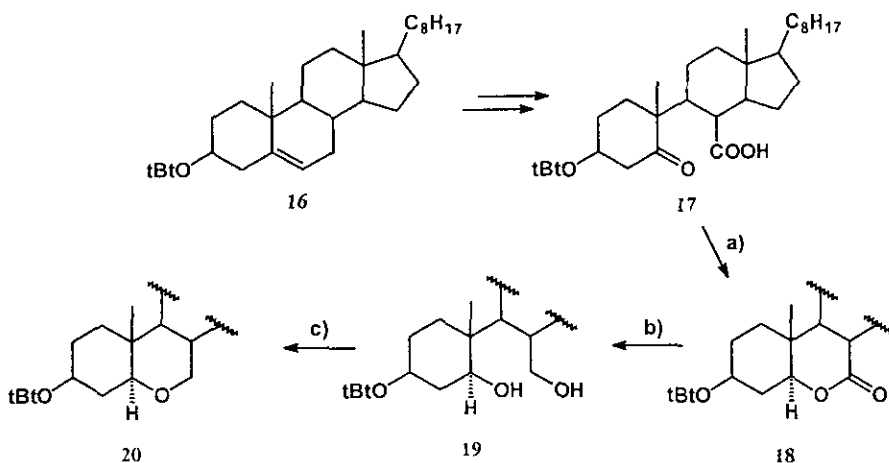
el compuesto 13, el cual fue metilado con yoduro de metilo en presencia de carbonato de potasio anhidro y acetona para obtener el correspondiente éter metílico 14. La hidrogenación catalítica del doble enlace de las posiciones 8 y 9 en la cumarina esterooidal 14, resultó difícil, ya que cuando la reacción de reducción se llevó a cabo en una solución etanólica del compuesto 14 con hidrógeno sobre níquel Raney, bajo condiciones de reacción vigorosas, se obtuvo una mezcla de productos, uno de los cuales se formó por la reducción del anillo aromático. Así mismo se recuperó materia prima y se obtuvo la 3-metoxi-6-oxa-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-7,17-diona 15. (Esquema 8).



a) $\text{POCl}_3/\text{benceno}$; b) $\text{CH}_3\text{I}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$; c) $\text{H}_2/\text{Ni Raney}$.

ESQUEMA 8

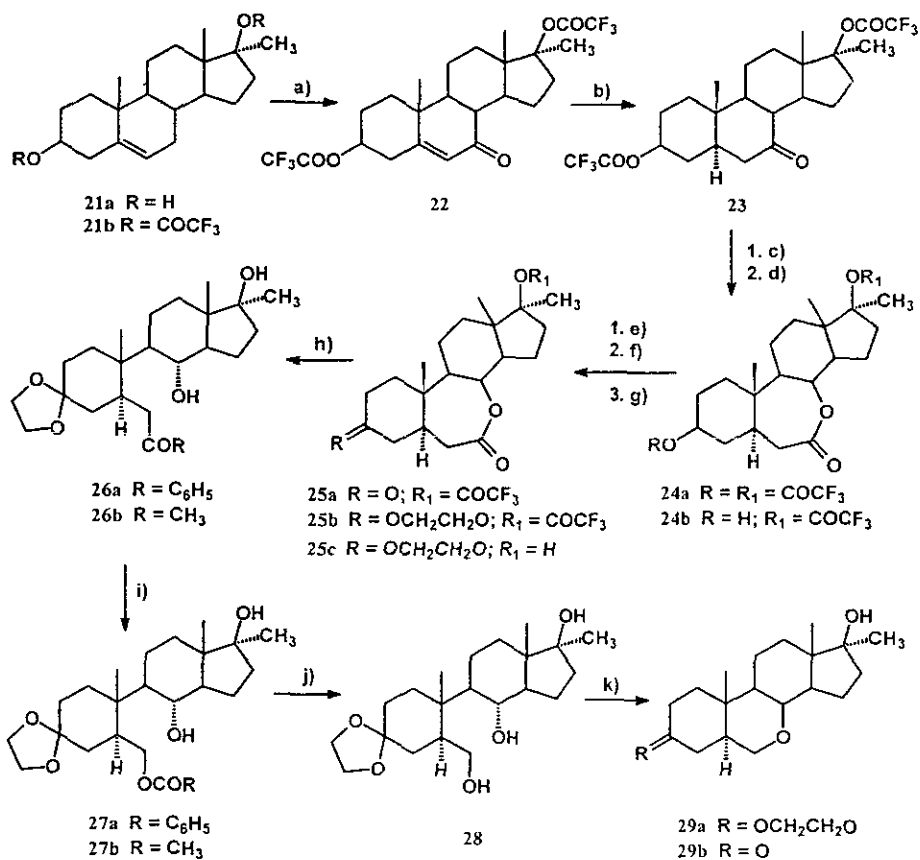
Speckamp y Kesselaar⁹ reportan una ruta para obtener 6-heteroesteroides, y otra vez un intermediario importante para esta síntesis es una lactona de seis miembros en el anillo B. En esta síntesis se utiliza como materia prima el *t*-butiléter del colesterol **16**. A partir del compuesto **16** se genera el correspondiente cetoácido **17**. La reducción del compuesto **17** con diborano (B_2H_6) en presencia de THF produce la formación exclusiva de la lactona 5α -H **18**, la cual también se forma, al llevar a cabo la reducción con la sal de sodio del ácido **17** utilizando borohidruro de sodio ($NaBH_4$) en presencia de dimetilformamida (DMF) a $-10^\circ C$. La reducción del compuesto **18** con hidruro doble de litio y aluminio ($LiAlH_4$), genera el correspondiente diol **19**, el cual se cicliza para obtener el 6-oxacolestano **20**, a través de una síntesis de éteres de Williamson intramolecular, cuando se tratan con cloruro de *p*-toluensulfonilo y piridina. (Esquema 9).



- a) $B_2H_6/THF/r. t.$ o $NaBH_4/DMF, -10^\circ C.$;
 b) $LiAlH_4$; c) *p*-TsCl /Py.

ESQUEMA 9

Guthrie R. W. y colaboradores¹⁰ reportan la síntesis de algunos derivados del 7-oxaandrostano, en esta ruta hay dos intermediarios clave los cuales contienen una lactona de siete miembros sobre el anillo B. En este caso se emplea como materia prima el metilandrosteridol **21a**. El compuesto **21a** es convertido en el diéster **21b** cuando se trata con un exceso de anhídrido trifluoroacético en piridina. La oxidación alílica de **21b** usando cromato de *t*-butilo en cloroformo, genera la correspondiente cetona en la posición 7, **22**. La hidrogenación catalítica del compuesto **22** con hidrógeno en presencia de paladio soportado sobre carbono al 10%, produce el derivado 5- α dihidro **23**. La cetona cíclica **23** es oxidada por medio de una reacción de Baeyer-Villiger utilizando ácido *m*-cloroperbenzoico en presencia de cloroformo para producir la homolactona **24a**. La hidrólisis selectiva del grupo 3 β -trifluoroacetato, usando bicarbonato de potasio (KHCO₃) en metanol acuoso, genera el monoalcohol **24b**, el cual es oxidado con el reactivo de Jones para obtener la cetona en la posición 3, **25a**. Esta cetona **25a** es protegida utilizando etilenglicol para generar el compuesto **25b**. La saponificación de éste, utilizando 1 equivalente de KOH en una solución de metanol y THF a 0°C, produce el alcohol 17 β **25c**. Cuando se trata el compuesto **25c** con un exceso de fenilitio (o metilitio) en presencia de THF se genera la fenilcetona **26a**. El compuesto **26a** se hace reaccionar con el ácido monopertereftálico a temperatura ambiente, para obtener el benzoato **27a**. Cuando el benzoato **27a** se hace reaccionar con un exceso de base, se transforma en el triol **28**. Posteriormente el compuesto **28** se hace reaccionar con el cloruro de tosilo (TsCl) en presencia de piridina, a temperatura ambiente, se obtiene el 7-oxaesteroide **29b**. Esta última reacción se lleva a cabo mediante una síntesis de éteres de Williamson intramolecular (S_N1). (Esquema 10).



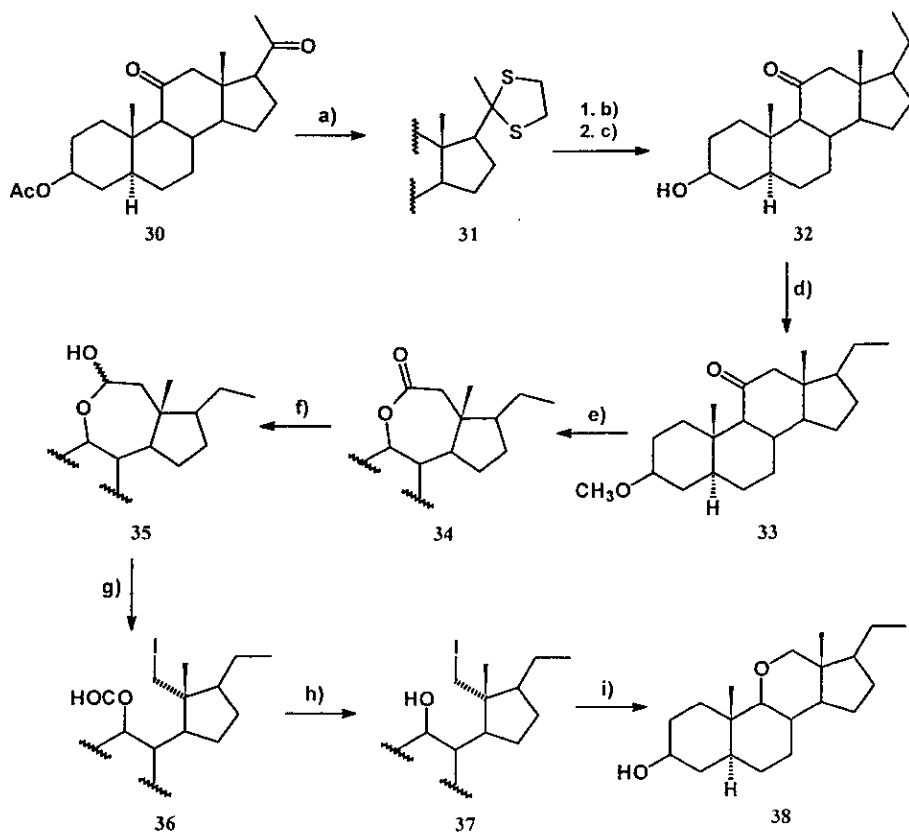
- a) (F₃CC(O)O)₂/Py/CrO₃; b) H₂/Pd/C 10%; c) AMCPB/CHCl₃; d) KHCO₃/CH₃OH-H₂O;
 e) Reac. Jones; f) Etilenglicol; g) KOH/CH₃OH-THF 0°C; h) PhLi o CH₃Li;
 i) ác. monopertereftálico ; j) hidrólisis; k) *p*-TsCl/Py.

ESQUEMA 10

3.2. LACTONA Y OXADERIVADOS EN EL ANILLO C.

Siginome y colaboradores,¹¹ reportan una ruta sintética en la cual se obtiene un 11-oxaesteroide. En esta reacción una lactona de siete miembros sobre el anillo C es un intermediario clave.

Para obtener los 11-oxaesteroides se utiliza como materia prima un compuesto que ya está funcionalizado en la posición C-11 con un grupo carbonilo, sobre el cual se lleva a cabo una oxidación de Baeyer-Villiger con persulfato de potasio en presencia de ácido acético glacial y ácido sulfúrico concentrado para obtener la lactona correspondiente, la cual se reduce con el DIBAL para obtener el lactol 35. El compuesto 35 se transforma en el correspondiente hipoyodito, mediante una fotólisis con una mezcla de yodo-óxido de mercurio (II), en presencia de benceno como disolvente, para generar el yodoformiato 36. El yodoformiato 36 se hizo reaccionar con borohidruro de sodio en presencia de THF como disolvente, para formar el compuesto cíclico 37. Cuando el compuesto 37 se trata con yoduro de trimetilsilicio en presencia de cloroformo a temperatura ambiente, se forma el 11-oxapregnano 38. (Esquema 11).



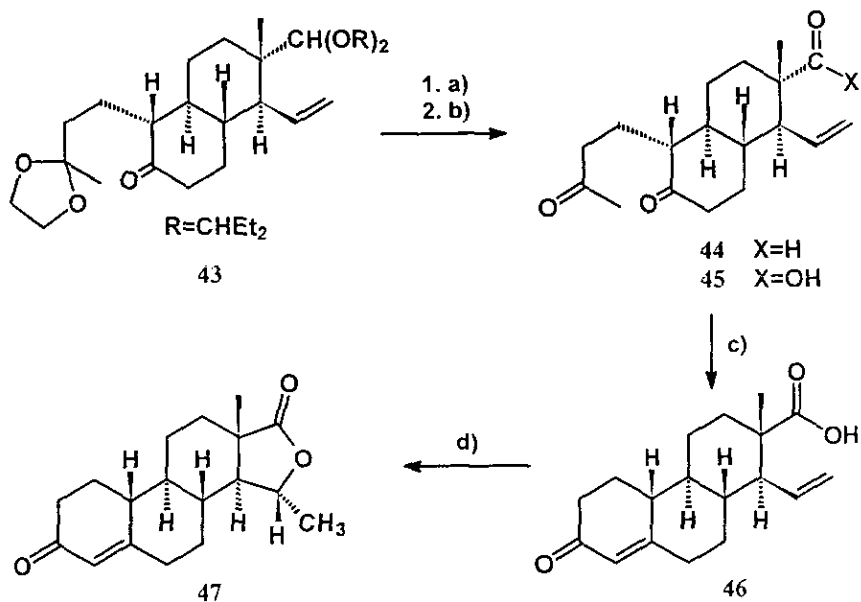
- a) HSCH₂CH₂SH, AcOH, BF₃-Et₂O; b) Ni Raney, dioxano, c) KOH, MeOH;
 d) MeI, NaH, THF; e) AcOH, H₂SO₄ (con.), K₂S₂O₈; f) DIBAL, tolueno;
 g) HgO, I₂, benceno, hv, h) NaBH₄, THF; i) Me₃SiI, CHCl₃.

ESQUEMA 11

3.3. LACTONA Y OXADERIVADOS EN EL ANILLO D.

Kierstead y Faraone reportan una síntesis de un 16-oxa esteroide, el cual contiene una lactona de 5 miembros en el anillo D del sistema esteroidal. La materia prima que utilizan es el ácido 3β-hidroxi-16,17-secoandrost-5-en-16,17-dioico **38**, el cual fue hidrogenado

oxidación del compuesto 44 con el reactivo de Jones permite obtener el ácido 45. La ciclización del compuesto 45 empleando una solución de HCl (6 N) en THF produce el ácido 2-fenantrencarboxílico 46. Cuando el compuesto 46 se trata con ácido polifosfórico se forma una mezcla de la (*d,l*)-16-oxa-15 α -metil-19-nortestosterona 47.¹³ [Esquema 13].

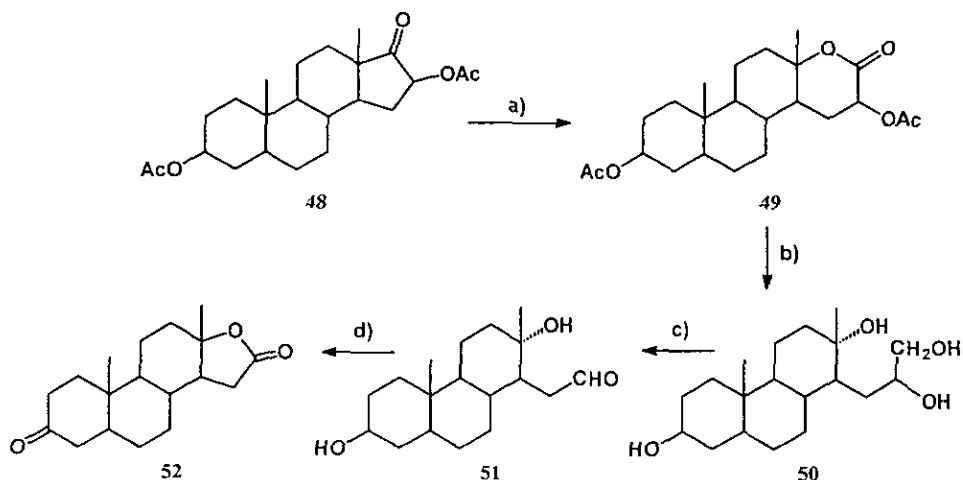


a) HCl 2 N-THF, t. a. 4.5 h; b) Reactivo de Jones; c) HCl 6 N-THF, ref. 2 h;
 d) ácido Polifosfórico

ESQUEMA 13

Rakhit y Gut reportan una síntesis a través de la cual obtienen un 17-oxaesteroide, el cual contiene dentro de su estructura una lactona de 5 miembros sobre el anillo D del sistema esteroidal. En esta síntesis utilizan como materia prima la 3 β ,16 β -diacetoxi-5 α -androstan-17-ona 48. Sobre el compuesto 48, se lleva a cabo una oxidación de Baeyer-Villiger para

obtener la lactona **49**. La reducción del compuesto **49** con hidruro doble de litio y aluminio genera el tetrol **50**, el cual es oxidado con ácido peryódico para obtener el aldehído **51**. La oxidación del compuesto **51** con ácido crómico genera el correspondiente ácido carboxílico, el cual se cicliza espontáneamente para obtener el producto final, la 17-oxa-5 α -androstan-3,16-diona **52**.¹⁴ (Esquema 14).

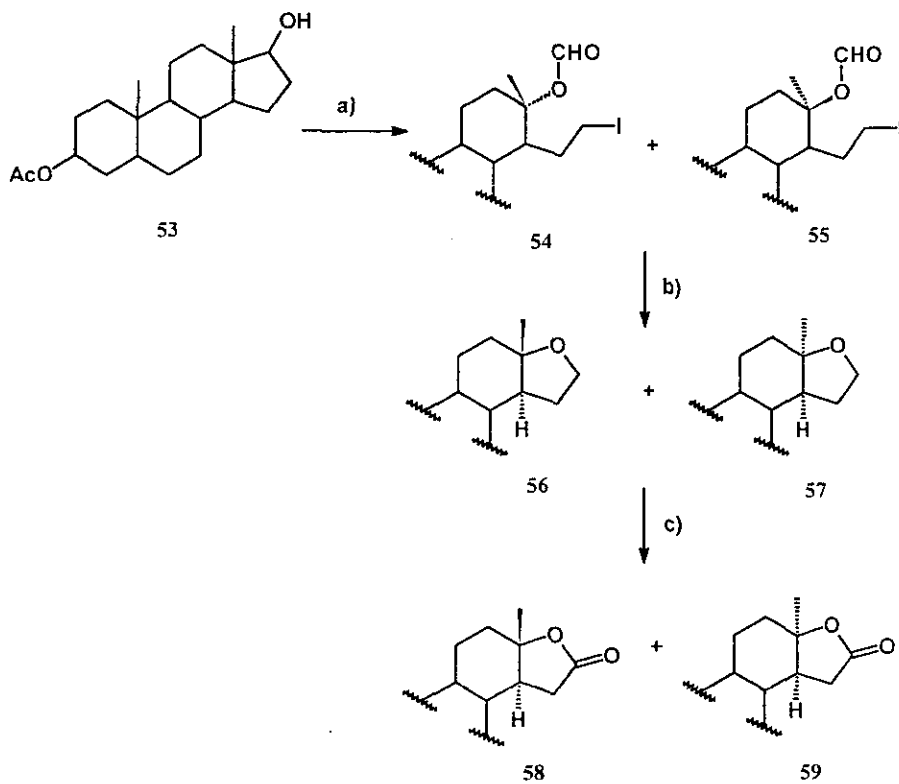


a) p-TsOH, CH₃COOOH (40%), CH₃COOH; b) LiAlH₄, THF;
c) HIO₄; d) ácido crómico.

ESQUEMA 14

H. Suginome y S. Yamada hacen un extenso estudio en el cual transforman diversos hidroxiesteroides para obtener los correspondientes oxaesteroides. Por ejemplo en la reacción de fotoinducción del 3-acetato del 5 α -androstan-3 α ,17 β -diol **53**, en presencia de óxido de mercurio (III) y yodo (HgO-I₂). Cuando la mezcla de reacción se hace irradiar con luz, ocurre una transposición por medio de radicales libres, para obtener una mezcla de los isómeros de los yodoformatos de colesterilo **54** y **55**. Cuando la mezcla de los compuestos **54** y **55** se hace reaccionar con borohidruro de sodio en presencia de

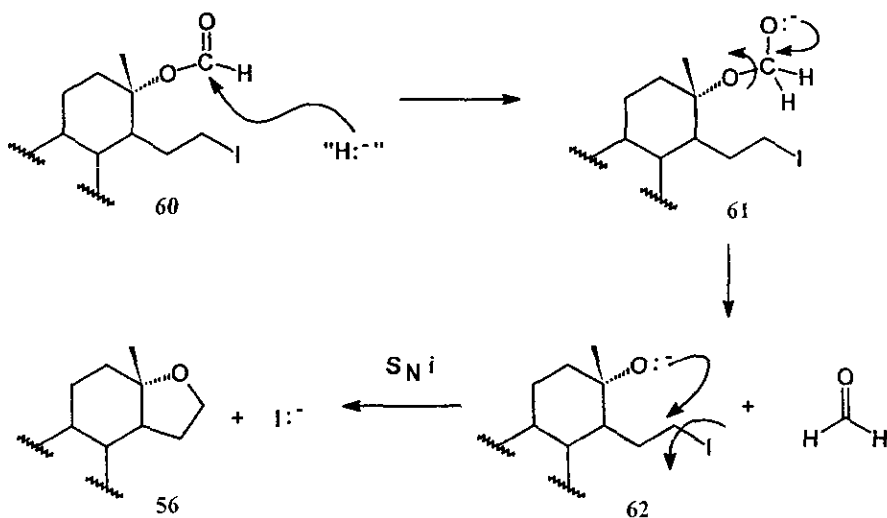
tetrahidrofurano, ésta es transformada en los isómeros del acetato del 17-oxa-5 α -androstan-3 β -ol 56 y 57. Bajo estas condiciones de reacción se lleva a cabo una síntesis de éteres de Williamson, la cual ocurre a través de un mecanismo S_Ni, a través de la cual se forman los oxaesteroides correspondientes 56 y 57. La oxidación posterior de estos oxaesteroides con trióxido de cromo en presencia de ácido acético y agua genera los epímeros de la 17-oxa-5 α ,13 α -androstan-16-ona 58 y 59.¹⁵ (Esquema 15).



a) HgO-I₂ / hν; b) NaBH₄; c) CrO₃-AcOH.

ESQUEMA 15

En el mecanismo de reacción de la síntesis de éteres de Williamson, un hidruro del borohidruro de sodio se adiciona al grupo carbonilo del formiato y cuando se regenera la hibridación original sp^2 del grupo carbonilo, se rompe el enlace heterocíclico C-O, liberando una molécula de formaldehído y generando el alcóxido terciario 62, el cual es el que lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular sobre el halogenuro de alquilo. De esta manera se genera el éter cíclico (oxaesteroide) 56. (Esquema 16).

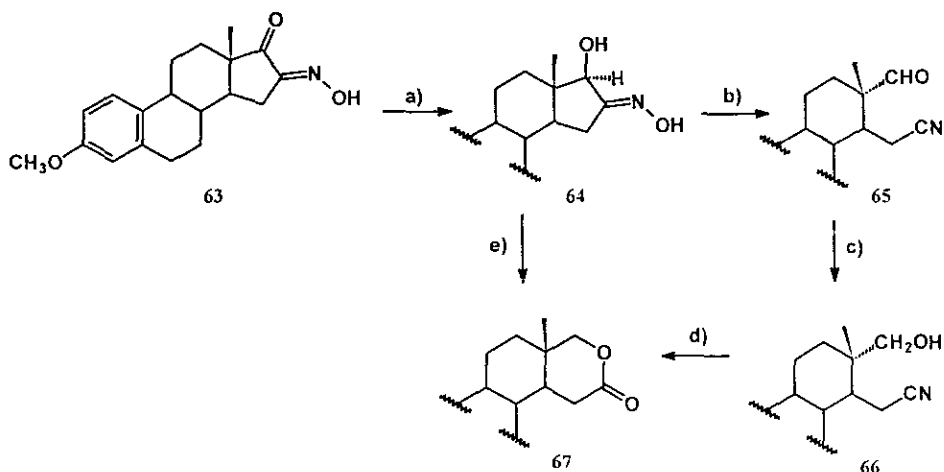


ESQUEMA 16

Miljkovic y Petrovic realizan la síntesis de la 3-metoxi-17-oxa-D-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-ona 67. La materia prima que utilizan es la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-16,17-diona-16-oxima 63. La reducción de la hidroximinocetona 63 con borohidruro de sodio en metanol acuoso produce la oxima de la 3-metoxi-17 β -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-16-ona 64. La fragmentación de Beckmann del compuesto 64 genera el secocianoaldehído 65, el cual mediante una reducción con borohidruro de sodio da lugar al correspondiente

secocianoalcohol **66**, el cual se disuelve en diclorometano y se burbujea con ácido clorhídrico gas para obtener la 3-metoxi-17-oxa-D-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-ona **67**.

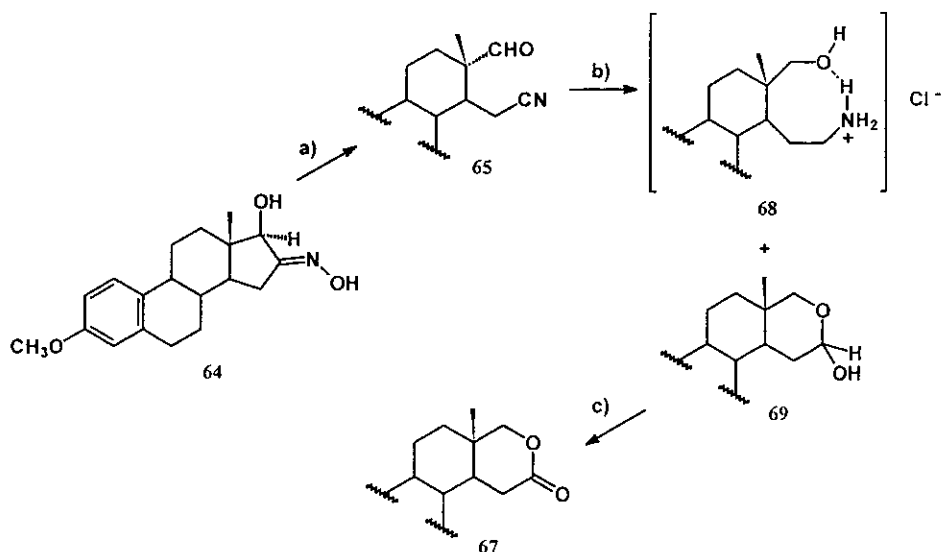
Una alternativa a partir del intermediario **64**, es realizar la fragmentación de Beckmann en condiciones de catálisis básica, para que de esta forma se genere directamente la 3-metoxi-17-oxa-D-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-ona **67**.¹⁶ (Esquema 17).



a) NaBH₄, MeOH-H₂O; b) TsCl/Py; c) NaBH₄, MeOH;
d) HCl, CH₂Cl₂-H₂O; e) 1.(CH₂OH)₂, -OH, 2. H₃O⁺

ESQUEMA 17

Otra propuesta alternativa al método descrito anteriormente utiliza como materia prima el compuesto **64**, y la fragmentación de Beckmann se lleva a cabo empleando piridina y cloruro de tosilo. En esta reacción se forma como producto el 3-metoxi-17-oxo-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitrilo **65**. La reducción del compuesto **65** con hidruro doble de litio y aluminio en THF genera los intermediarios **68** y **69**, los cuales son separados por medio de una cromatografía en columna. La oxidación del compuesto **69** permite obtener la 3-metoxi-17-oxa-D-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-ona **67**.¹⁷ (Esquema 18).



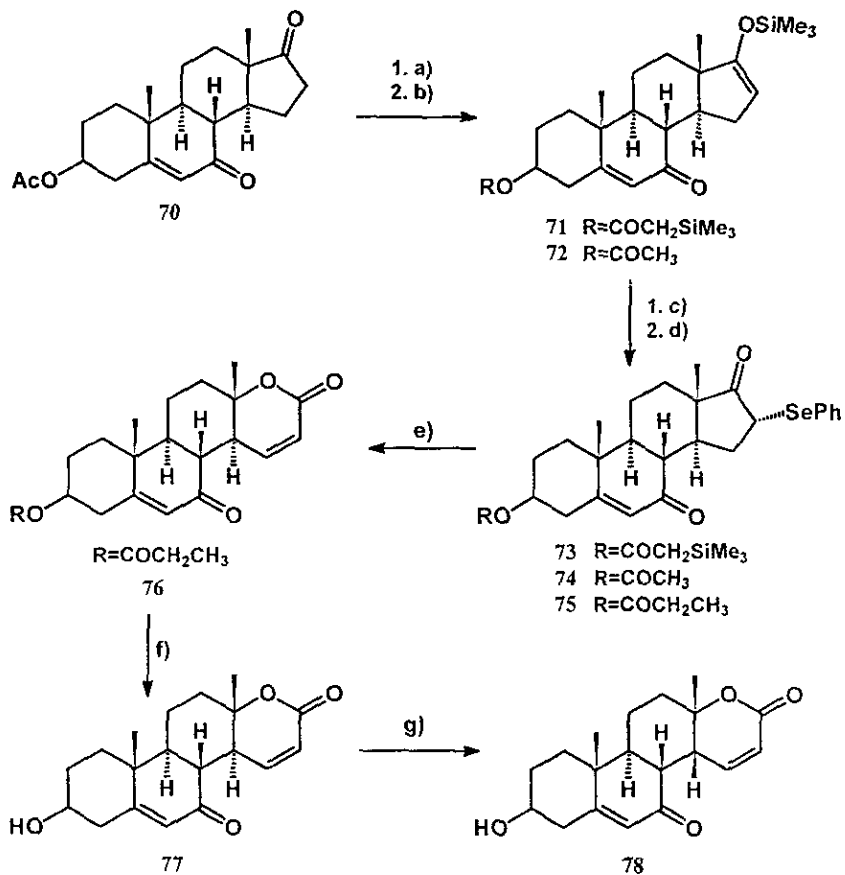
a) TsCl/Py; b) 1. LiAlH₄, 2. H₃O⁺; c) [O].

ESQUEMA 18

Reich y colaboradores reportan la síntesis de varios seco esteroides relacionados con la deshidroepiandrosterona (DHEA), siendo uno de los compuestos más importantes la 3β-hidroxi-17α-oxa-14β-androsta-5,15-dieno-7,17-diona 78, cuya síntesis se describe a continuación.

La 3β-acetoxiandrost-5-eno-7,17-diona 70 se trató con el diisopropilamido de litio en presencia de trimetilclorosilano (TMSCl) para generar una mezcla de los éteres de enol 17-sililados 71 y 72, esta mezcla se trató con cloruro de bencenselenilo y con fluoruro de tetra *n*-butilamonio para obtener los 3β-acetoxi-16α-fenil-selenoandrost-5-eno-7,17-diona 73 y 74. El compuesto 75 se oxidó en presencia de peróxido de hidrógeno y diclorometano para generar la 3β-propionoxi-17α-oxa-14α-androsta-5,15-dieno-7,17-diona 76, en esta reacción se produce el producto cinético (14α-H). El tratamiento de la lactona 76 con

carbonato de sodio en metanol produce la 3 β -hidroxi-17 α -oxa-14 α -androsta-5,15-dieno-7,17-diona (14 α -H) 77, la cual se puede isomerizar bajo condiciones de reacción básicas para obtener el producto final, la 3 β -hidroxi-17 α -oxa-14 β -androsta-5,15-dieno-7,17-diona (14 β -H) 78.¹⁸ (Esquema 19).



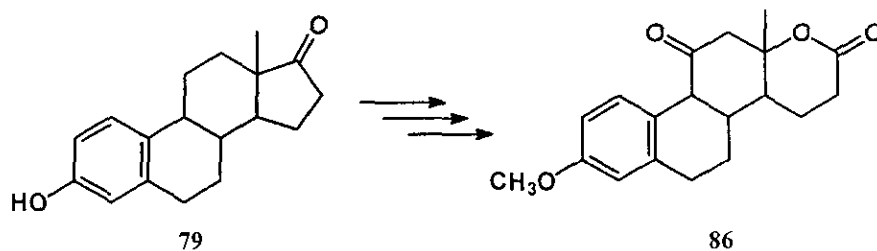
a) TMSCl, LDA, -78°C; b) H₂O, Et₂O; c) PhSeCl, Py, THF, -78°C; d) *n*Bu₄NF, THF;
e) H₂O₂, CH₂Cl₂; f) Na₂CO₃, MeOH; g) NaOH, MeOH.

ESQUEMA 19

OBJETIVOS

Debido a la alta actividad fisiológica del núcleo esteroidal, se han desarrollado numerosas e ingeniosas estrategias para llevar a cabo su obtención. Estas rutas sintéticas van desde síntesis parciales, en donde se utilizan como materia prima análogos que se encuentran en la naturaleza, hasta síntesis totales, en donde se utilizan todo tipo de reacciones. En los últimos años se ha desarrollado la síntesis de esteroides heterocíclicos, los cuales han resultado ser de interés biológico.

El presente trabajo tiene como objetivo el desarrollar experimentalmente una ruta sintética novedosa, la cual permita obtener a la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 86. La síntesis propuesta que se llevó a cabo, es parcial, en donde se utiliza como materia prima a la estrona 79, la cual es disponible comercialmente. (Esquema 20).

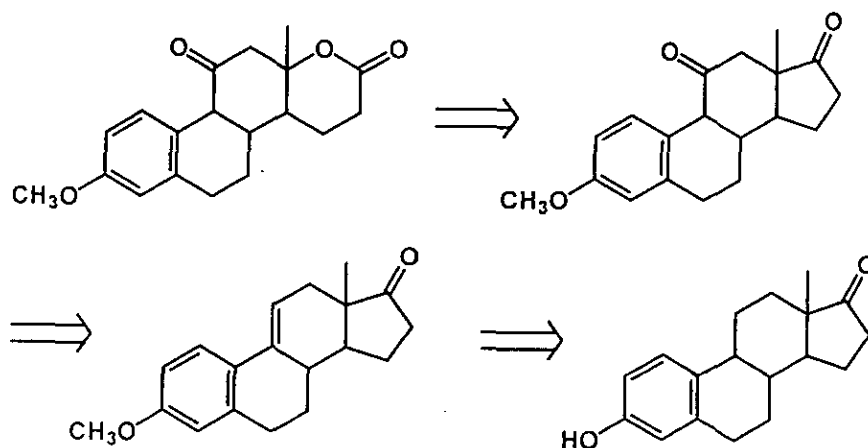


ESQUEMA 20

Es posible que la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona presente actividad farmacológica como inmunoestimulante. Si este compuesto presenta tal actividad, se podría usar en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer y el SIDA.

Este trabajo es multidisciplinario ya que se está desarrollando en colaboración con el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, en donde se realizarán las pruebas biológicas y en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, en donde se está realizando la síntesis de los derivados de esteroides.

Cuando se lleva a cabo un análisis retrosintético de la estructura de la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona **86**, se llega a los siguientes intermediarios clave: (Esquema 21).



ESQUEMA 21

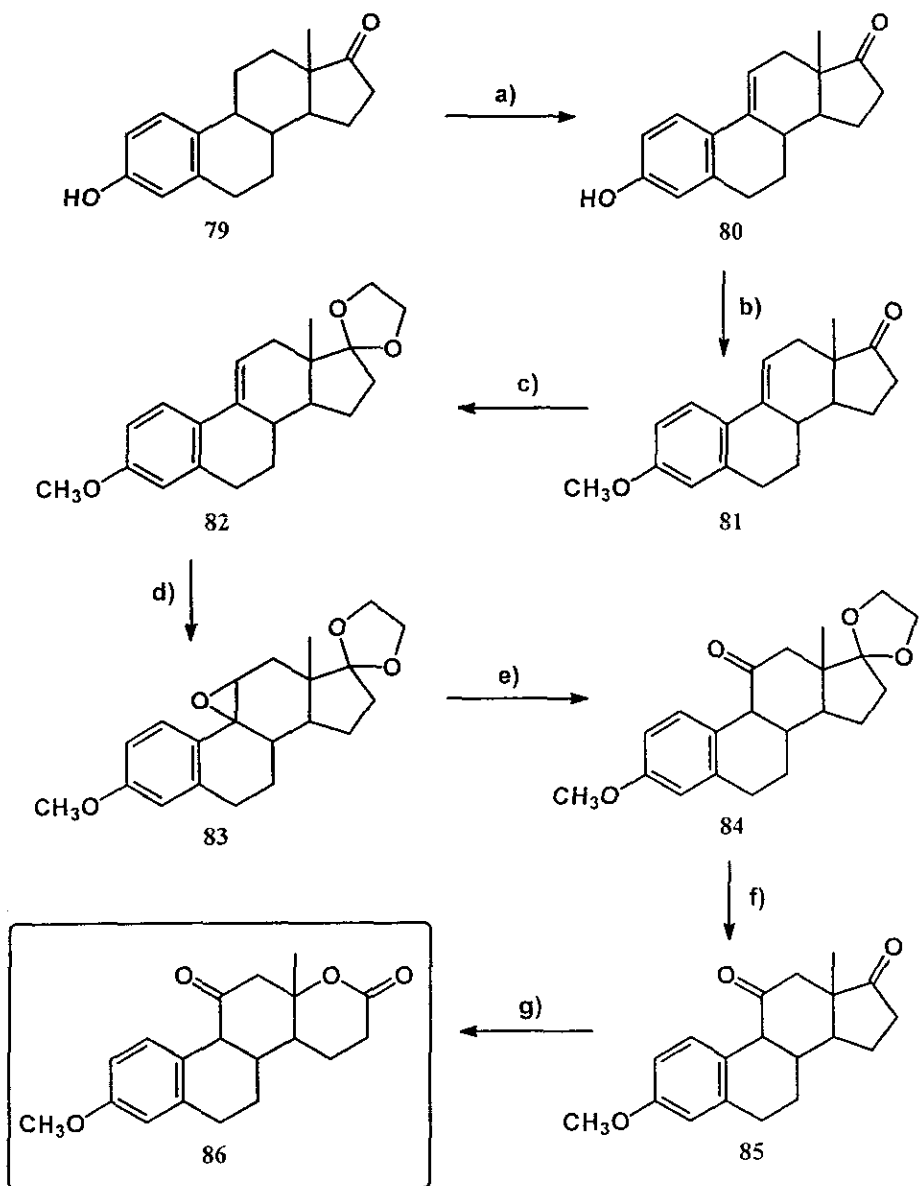
En la síntesis propuesta se llevará a cabo la adición de un átomo de oxígeno sobre el anillo D, formándose una lactona de 6 miembros. Además se funcionalizará la posición 11 del sistema esteroide con un grupo carbonilo.

HIPÓTESIS:

Mediante la secuencia sintética que se presenta en el esquema 22 se podrá obtener la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona **86**.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO.

En la ruta sintética propuesta para obtener la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona **86** se utiliza como materia prima a la estrona **79**, la cual se oxida con la 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) utilizando etanol anhidro como disolvente. El producto de la reacción anterior, la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **80**, se metila el hidroxilo de la posición tres, utilizando sulfato de dimetilo como agente metilante, hidróxido de potasio como base y metanol como disolvente, el cual a través de una reacción tipo S_N2 genera la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **81**. El compuesto **81** se trata con etilenglicol en presencia de ácido *p*-toluensulfónico para generar el cetol cíclico **82**, el 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno,¹⁹ el cual en presencia de ácido *m*-cloroperoxibenzoico y diclorometano anhidro, se transforma en el epóxido **83**, el 9 α ,11 α -epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno.²⁰ El intermediario **83** se trata con etearato de trifluoruro de boro en benceno para formar el grupo carbonilo en la posición 11 del esteroide, la 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11-ona²¹ **84**. Cuando el compuesto **84** se trata en medio ácido y agua, se lleva a cabo una reacción de hidrólisis para obtener la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-ona **85**. El compuesto **85** se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperoxibenzoico, utilizando diclorometano como disolvente, para que a través de una transposición de Baeyer-Villiger,²² se forme la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona **86**, una lactona de seis miembros, la cual corresponde al producto final. (Esquema 22).



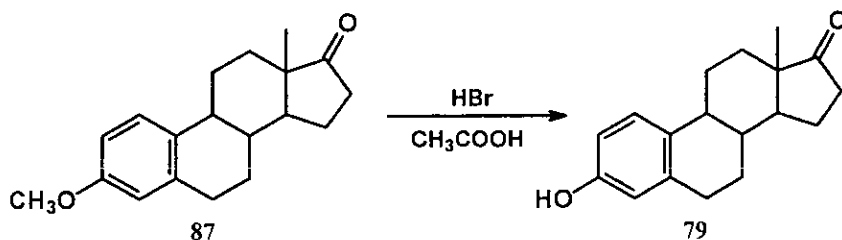
a) DDQ/MeOH; b) $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{NaOH}$; c) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, *p*-TsOH, C_6H_6 ;

d) AMCPB; e) BF_3 -Éter; f) $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$; g) AMCPB

ESQUEMA 22

DISCUSION DE RESULTADOS

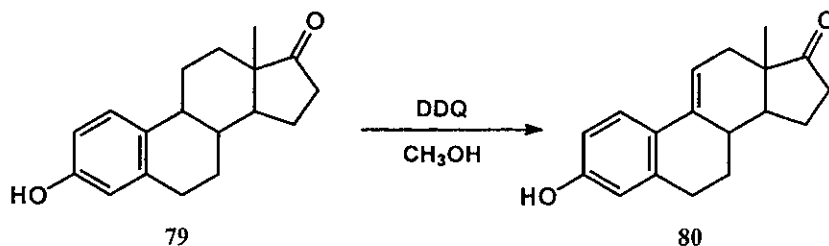
5.1. OBTENCIÓN DE LA ESTRONA 79 A PARTIR DE LA METIL ESTRONA 87.



La ruta sintética se inicia con la 3-metilestrona, ya que en ese momento no se disponía de la estrona 79. Para esto se llevó a cabo la reacción de desmetilación, sobre el compuesto 87, empleando ácido bromhídrico y ácido acético glacial con calentamiento a reflujo. La reacción se llevó a cabo sin mayor problema, obteniéndose la estrona 79 con un rendimiento del 76%, la cual se purificó por cromatografía en columna, recuperándose un 12% de materia prima.

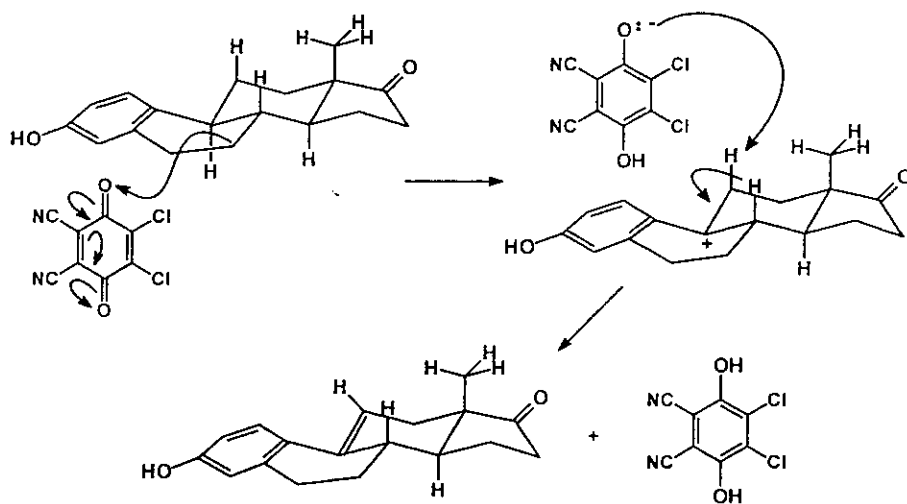
El producto se caracterizó con base a sus propiedades, por espectroscopia de IR, RMN-¹H y RMN-¹³C, así como por espectrometría de masas, técnica impacto electrónico. Los espectros obtenidos se compararon con los espectros que se encuentran reportados. (Ver espectros 1, 2, 3 y 4).

**5.2. OBTENCIÓN DE LA 3-HIDROXIESTRA-1,3,5(10),9(11)-TETRAEN-17-ONA 80.
OXIDACIÓN DE LA ESTRONA 79 CON DDQ.**



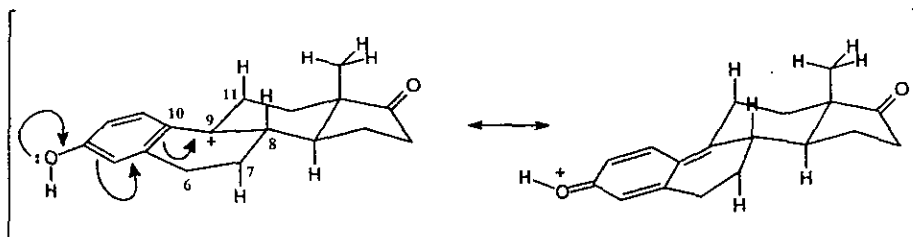
El siguiente paso de la ruta sintética propuesta consistió en la oxidación de la estrona, empleando la 2,3-dicloro-5,6-dicianoquinona (DDQ) como agente oxidante y metanol como disolvente.

El mecanismo^{23, 24} de esta reacción involucra una transferencia de hidruro de la posición 9 del esteroide, al oxígeno de la quinona, con lo cual se genera un carbocatión terciario en esta posición. Posteriormente ocurre la eliminación del protón de la posición C-11, el cual es tomado por el ion fenóxido, para que se forme así la insaturación en las posiciones 9,11 del anillo C del sistema esteroideal. (Esquema 23).



ESQUEMA 23

Ya que existe la posibilidad de que se formen dos carbocationes bencílicos diferentes, en las posiciones 6 y 9, se podrían formar insaturaciones en las siguientes posiciones 6-7, 8-9 ó 9-11, puesto que hay hidrógenos en las posiciones β con respecto a dichos carbocationes, los cuales al ser eliminados darían lugar a los dobles enlaces. Sin embargo, se puede descartar la insaturación en la posición 6-7, ya que de acuerdo con el mecanismo de reacción el catión que se generaría por la eliminación del hidrógeno del carbono de la posición 6, daría lugar a un carbocatión bencílico secundario, el cual de acuerdo a la estabilidad relativa de carbocationes resulta menos estable con respecto al carbocatión bencílico terciario del átomo de carbono 9, por lo que es poco probable que se forme. Además, el carbocatión de esta posición no está estabilizado por resonancia con el anillo aromático, ya que este presenta un grupo activante orientador *orto-para* y el carbocatión en posición 6 estaría en meta, por lo que el grupo hidroxilo tendría un efecto inductivo desactivante sobre dicho carbocatión. (Esquema 24).



ESQUEMA 24

En cuanto a la insaturación de la posición 8-9, el carbocatión es el mismo que da lugar a la insaturación en la posición 9-11. Sin embargo el hidrógeno de la posición 8 presenta impedimento estérico, ya que este hidrógeno está sujeto a interacciones 1,3-diaxiales tanto en el anillo B como en el C, mientras que el hidrógeno de la posición 11 solo presenta interacciones 1,3-diaxiales con respecto al anillo C, en este caso el metoxilo de la posición 13 no interfiere, lo que facilita su eliminación para generar la insaturación en la posición 9-11.

Se observaron los cambios de coloración durante el desarrollo de la reacción, de acuerdo con lo reportado. Sin embargo, la transformación no fue completa, ya que la espectroscopía mostró que se obtenía una mezcla, la cual estaba constituida por la materia prima y por el producto, esto es, la estrona y la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona respectivamente.

El avance de la reacción se trató de seguir por cromatografía en capa fina, pero no fue posible detectar el fin de la reacción por este método, ya que el R_f de la materia prima y del producto son prácticamente iguales, debido a que la diferencia de polaridad en cuanto a los grupos funcionales presentes en la materia prima y el producto no es significativa.

La optimización de la reacción de la estrona con DDQ, se llevó a cabo al variar el tiempo de la reacción, manteniendo una relación equimolar estrona/DDQ. La determinación de las concentraciones a los diferentes tiempos se llevó a cabo mediante un análisis cromatográfico, empleando cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y los resultados observados se resumen en la tabla 5.2.

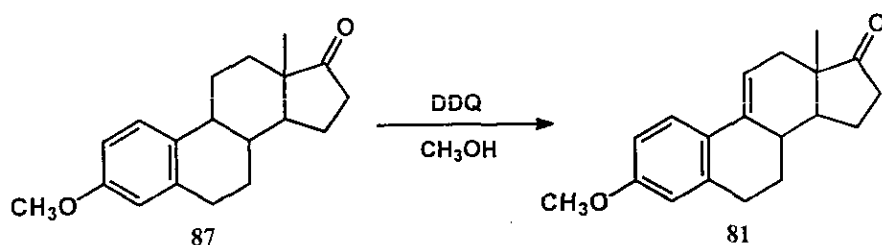
En el análisis cromatográfico se puede observar que los tiempos de retención para la estrona y la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona son 6.78 min y 6.97 min respectivamente. Esto nos indica que la estrona es ligeramente más polar, ya que la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona presenta una insaturación en la posición 9-11 a diferencia del primer compuesto. En este caso el tiempo de retención para la estrona es menor a pesar de ser más polar debido a que se utilizó una columna con fase inversa.

TABLA 5.2. Se agregó toda la DDQ al inicio de la reacción.

RELACIÓN ESTRONA:DDQ (Mol)	TIEMPO DE REACCIÓN (h)	COMPOSICIÓN DE LA MEZCLA DE REACCIÓN OBTENIDA	
		MAT. PRIMA (%)	PRODUCTO (%)
1:1	6	37.3	64.7
1:1	14	36.1	63.9
1:1	24	29.7	70.3

De acuerdo a los resultados mostrados en la tabla anterior, se observa que la cantidad de producto se incrementa proporcionalmente con el incremento en el tiempo de reacción, de la misma forma se observa que la cantidad de materia prima decrece a medida que el tiempo de reacción se incrementa. Sin embargo, aun después de un tiempo de reacción de 24 h no se logró una transformación del 100%.

Bajo las mismas condiciones de reacción, se llevó a cabo la oxidación de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona.



Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

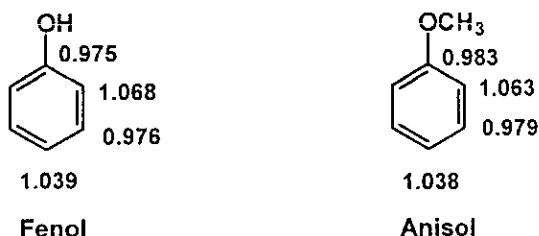
TABLA 5.3. Se agrego toda la DDQ al inicio de la reacción.

RELACIÓN MeO-ESTRONA:DDQ (Mol)	TIEMPO DE REACCIÓN (h)	COMPOSICIÓN DE LA MEZCLA DE REACCIÓN OBTENIDA	
		MAT. PRIMA (%)	PRODUCTO (%)
1 : 1	14	71.2	28.8
1 : 1	24	66.1	33.9

En este caso se observa la misma tendencia, ya que cuando se incrementa el tiempo de reacción se incrementa la cantidad de producto, disminuyendo en consecuencia la cantidad de materia prima. Sin embargo, después de 24 h de tiempo de reacción, el rendimiento obtenido (33.9 %) es mucho menor que cuando se utilizó como sustrato a la estrona en la misma reacción.

Esto se explica por la posición *para* de los grupos funcionales, con respecto a la posición en la que se lleva a cabo la transformación. Se ha observado que los valores de energía de estabilización, decrecen cuando el hidrógeno del grupo (-OH), es sustituido por otro grupo sobre el oxígeno fenólico (O-sustituido).^{25, 26} Sin embargo para el caso del grupo hidroxilo (-OH) y del grupo metoxilo (-OCH₃) la diferencia es muy pequeña, aunque sigue siendo mayor para el hidroxilo. Jonh A. Pople y colaboradores²⁶ hacen un estudio en donde llegan a esta conclusión, tomando en cuenta la conformación, la estabilidad y la distribución de carga en el anisol y el fenol.

Los valores de densidad electrónica para el fenol y el anisol son los siguientes. (Esquema 25).



ESQUEMA 25

Haciendo una extrapolación al sistema esteroidal en estudio, podemos decir que el grupo hidroxilo favorece la formación del carbocatión de la posición C-9 y por lo tanto la formación de la insaturación en la posición 9-11 de la estrona, por lo que se obtienen mejores rendimientos cuando la reacción se lleva a cabo con la estrona que cuando esta se realiza con la 3-metoxiestrona.

Para respaldar estos resultados, se realizó un cálculo teórico de la energía de ambas moléculas, la estrona y la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona cuando se encuentran como carbocatión en la posición 9 del sistema esteroidal.

Se realizó el análisis conformacional empleando el campo de fuerza Tripos, mediante el protocolo de "Búsqueda sistemática". El conformero de menor energía y mayor abundancia relativa se seleccionó, se optimizó su geometría y se calcularon sus propiedades electrónicas, mediante el método semiempírico AM1, los cuales están implementados en el programa Spartan versión 5.0. Los datos obtenidos se emplearon para calcular las energías de potencial molecular electrostático. Estos cálculos fueron realizados por el M. en C. Alfonso Sebastian Lira Rocha.

En la tabla 5.4 se puede observar que el carbocación de la estrona presenta una energía de 95.54 Kcal/mol, siendo 4.25 Kcal/mol menor que para el carbocación de la 3-metoxiestrona que presenta un valor de 99.79 Kcal/mol. Esto nos indica que el carbocación de la estrona es energéticamente más estable por lo que se forma más rápidamente que el carbocación de la 3-metoxiestrona, ya que el grupo hidroxilo permite que se establezca la carga de la posición 9.

También se calculó la carga electrostática del carbocación de la posición 9 del sistema esteroideal para ambas moléculas, en donde se observa que la estrona presenta un valor de 0.4215 ua, mientras que la 3-metoxiestrona presenta un valor de 0.4013 ua. Esto muestra que en la estrona en el átomo de carbono 9 presenta una mayor deficiencia de densidad electrónica, el cual está más estabilizado por la resonancia del anillo aromático con el grupo hidroxilo en *para*, mientras que cuando tiene un grupo metoxilo en lugar del OH su estabilización es menor.

De la misma forma se calculó la carga electrostática del oxígeno en los carbocationes de la posición C-9 en la estrona y en la 3-metoxiestrona y los valores obtenidos son -0.451 ua. y -0.338 ua respectivamente. Esta información nos indica que el oxígeno del hidroxilo en la estrona tiene una mayor densidad electrónica, comparado con el oxígeno del metoxilo en la 3-metoxiestrona. Esto se explica debido a que el enlace H-O del grupo hidroxilo se genera a través de un orbital s puro del hidrógeno y un orbital híbrido sp^3 del oxígeno, lo que produce que la densidad de carga se localice sobre el oxígeno. En el caso

del grupo metoxilo, se tiene un enlace C-O, el cual se genera a través de un orbital híbrido sp^3 del carbono y un orbital híbrido sp^3 del oxígeno, esto permite que la carga se deslocalice entre ambos átomos el O y el C, por lo que la densidad de carga para el oxígeno en este caso es menor que para la estrona.

Los valores calculados para los carbocationes del átomo de carbono de la posición 9 de la estrona y la 3-metoxiestrona se resumen en la tabla 5.4.

Tabla 5.4. Cálculos teóricos de energía de la molécula y cargas electrostáticas.

MOLÉCULA	ENERGÍA DE LA MOLÉCULA (kcal/mol)	CARGA ELECTROSTÁTICA EN C-9	CARGA ELECTROSTÁTICA EN O-1
Estrona	95.537	0.4216	-0.451
3-metoxiestrona	99.789	0.4013	-0.338

Con respecto a la reacción de oxidación con DDQ, la otra variable independiente que se estudió fue el incremento en la concentración del agente oxidante, en una relación estrona:DDQ de 1:1.5 respectivamente. La DDQ se agregó en cinco partes, cada una con un lapso de 30 minutos (tiempo de adición 2.5 h). El avance de la reacción se siguió por HPLC, para lo que se toma una muestra de la mezcla de reacción a las 4, 5 y 6 h a partir de la primera adición de DDQ. En donde se observa que desde la primera muestra que se toma ya se tiene el 100% de producto en la composición de la mezcla de reacción.

La reacción se realizó bajo las mismas condiciones, sólo que en este caso la adición de la DDQ se llevó a cabo en tres partes, con intervalos de una hora (tiempo de adición 3 h). En este caso se observa que a un tiempo de reacción de 4 h, es decir, 1 h después de la última adición de DDQ, ya se tenía el 100% de producto en la composición de la mezcla.

Con base a estos resultados se puede decir que la relación molar óptima de estrona:DDQ es de 1:1.5, y que el tiempo de reacción, necesario para que esta se lleve a cabo es de 4 horas. El rendimiento obtenido bajo estas condiciones de reacción es del 56%.

La 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **80** se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas en IR, RMN-¹H y RMN-¹³C, así como por espectrometría de masas I.E.

ESPECTROSCOPIA IR.

ESPECTRO 5. IR de la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **80**.

Entre el espectro IR de la estrona (espectro 1), y el espectro de IR de la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **80** solamente se aprecian las diferencias originadas por las bandas características de la olefina, es decir las del enlace C-H hibridación sp², las cuales se observan en la región de 3080 a 3000 cm⁻¹, en donde aparecen las bandas características de doble enlace, así como una banda que aparece en 1604 cm⁻¹ debida al alqueno trisustituido y un par de bandas en 854 y 816 cm⁻¹, las cuales son características de un alqueno cíclico. Además se observan las bandas características de fenol en 3262 cm⁻¹ producidas por la vibración de alargamiento del grupo hidroxilo y las bandas de flexión en el plano y fuera del plano del mismo grupo en 1292 y 652 cm⁻¹ respectivamente. Las señales representativas del grupo funcional cetona aparecen en 1718 y 1166 cm⁻¹, producidas por la flexión del enlace C-C-C y el alargamiento de los enlaces C-(CO)-C.

La tabla que a continuación se presenta contiene la información obtenida del espectro IR de la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **80**.

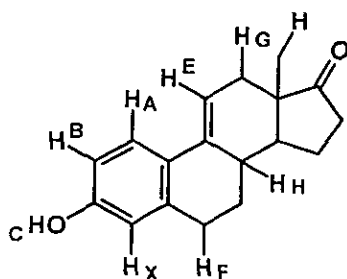
TABLA 5.5. Asignación de las principales bandas en el espectro de IR de la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona 80.

GRUPO FUNCIONAL	NUMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN	INTENSIDAD ^a
Fenol	3262	Vibración debida al alargamiento del enlace -OH, con puentes de hidrógeno intermolecular.	<i>i.a., a.</i>
	1224	Vibración debida al estrechamiento del enlace C-O.	<i>i.a.</i>
	1292	Flexión del enlace -OH, en el plano.	<i>i.m.</i>
	652	Flexión del enlace -OH, fuera del plano.	<i>i.b.</i>
Anillo Aromático	3018	Vibración producida por alargamiento del enlace C-H del C sp ² , debida a la doble ligadura interna y al anillo aromático.	<i>i.b.</i>
	1604	Vibración debida al alargamiento del enlace C-C del anillo aromático.	<i>i.m.</i>
	1498	Vibración debida al alargamiento del enlace C-C del anillo aromático.	<i>i.m.</i>
	816	Bandas correspondientes a un anillo aromático trisustituido en las posiciones 1, 2 y 4, debidas a la flexión del enlace -CH fuera del plano.	<i>i.m.</i>
	876		<i>i.b.</i>
		Los sobretonos no se observan claramente.	<i>i.m.</i>
Cetona	1718	Banda producida por flexión del enlace C-C-C y el alargamiento de los enlaces -C-(CO)-C-.	<i>i.a.</i>
	1166		<i>i.b.</i>
Alqueno	1604	Debida a un alqueno trisustituido.	<i>i.m.</i>
	854	Par de bandas producidas por un alqueno cíclico.	<i>i.b.</i>
	816		<i>i.m.</i>
Alcano	2966	Vibración asimétrica del grupo -CH ₃ vas.	<i>i.b.</i>
	2900	Vibración simétrica del grupo -CH ₃ vs.	<i>i.m.</i>
	2928	Vibración asimétrica del grupo -CH ₂ -vas.	
	2832	Vibración simétrica del grupo -CH ₂ - vs.	
	1498	Flexión del enlace C-H en el plano, del grupo -CH ₃ .	<i>i.b.</i>

a *i.a.* = intensidad alta, *i.m.* = intensidad media, *i.b.* = intensidad baja, *a.* = banda ancha.

ESPECTROSCOPIA RMN-¹H.

ESPECTRO 6. RMN-¹H de la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona 80.



Sistema ABX.

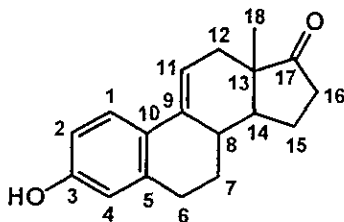
HA	7.44 δH ppm	(d, $J_o=8.7$ Hz, $J_p=0.0$ Hz, 1H).
HB	6.66 δH ppm	(dd, $J_o=8.7$ Hz, $J_m=2.4$ Hz, 1H).
Hx	6.57 δH ppm	(d, $J_m=2.4$ Hz, $J_p=0.0$ Hz, 1H).
Hc	8.55 δH ppm	(s, 1H).
Hd	0.92 δH ppm	(s, 3H).
He	6.07 δH ppm	(d, $J=2.2$, $J=1.6$ Hz, 1H).
Hf	2.80 δH ppm	(t, 2H).
Hg	1.65 δH ppm	(t, 2H).
Hh	-1.40 δH ppm	(m, 1H).

La señal que permite identificar a la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona, por espectroscopía de RMN-¹H, es la que corresponde al protón vinílico que se encuentra en 6.07 ppm, cuya señal se desdobra debido a las interacciones que se presentan con los hidrógenos de la posición C-12 y las constantes de acoplamiento son 2.2 y 1.6 Hz. También es posible observar el desplazamiento del doblete del hidrógeno HA del sistema ABX entre 7.44 ppm, ya que la insaturación se encuentra en posición *orto* con respecto a HA, variando de esta manera su ambiente químico.

Como ya se mencionó anteriormente se observa un sistema ABX, en donde el doblete localizado en 7.44 ppm corresponde al hidrógeno HA. El doble de dobles que se encuentra en 6.66 ppm corresponde al hidrógeno H_B y finalmente la señal que aparece en 6.57 ppm representa al hidrógeno H_X del sistema aromático del anillo A. Es notoria la señal que aparece en 8.55 ppm que integra para un hidrógeno y que corresponde al grupo hidroxilo de la posición 3 del sistema esteroideal. La señal localizada en 0.92 ppm que integra para tres hidrógenos y la cual es característica del grupo metilo, que en este caso se encuentra en la posición C-13 del esteroide. En 2.83 ppm se observa un triplete que integra para dos hidrógenos y el cual corresponde a los hidrógenos representados como H_F.

ESPECTROSCOPIA RMN-¹³C.

ESPECTRO 7. RMN-¹³C de la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona 80.



Carbono	δC (ppm)
1	124.8
2	113.7
3	155.8
4	114.8
5	135.2
6	33.4
7	35.7
8	47.3
9	137.3

Carbono	δC (ppm)
10	125.3
11	115.2
12	29.2
13	45.7
14	37.8
15	22.0
16	27.3
17	221.4
18	14.0

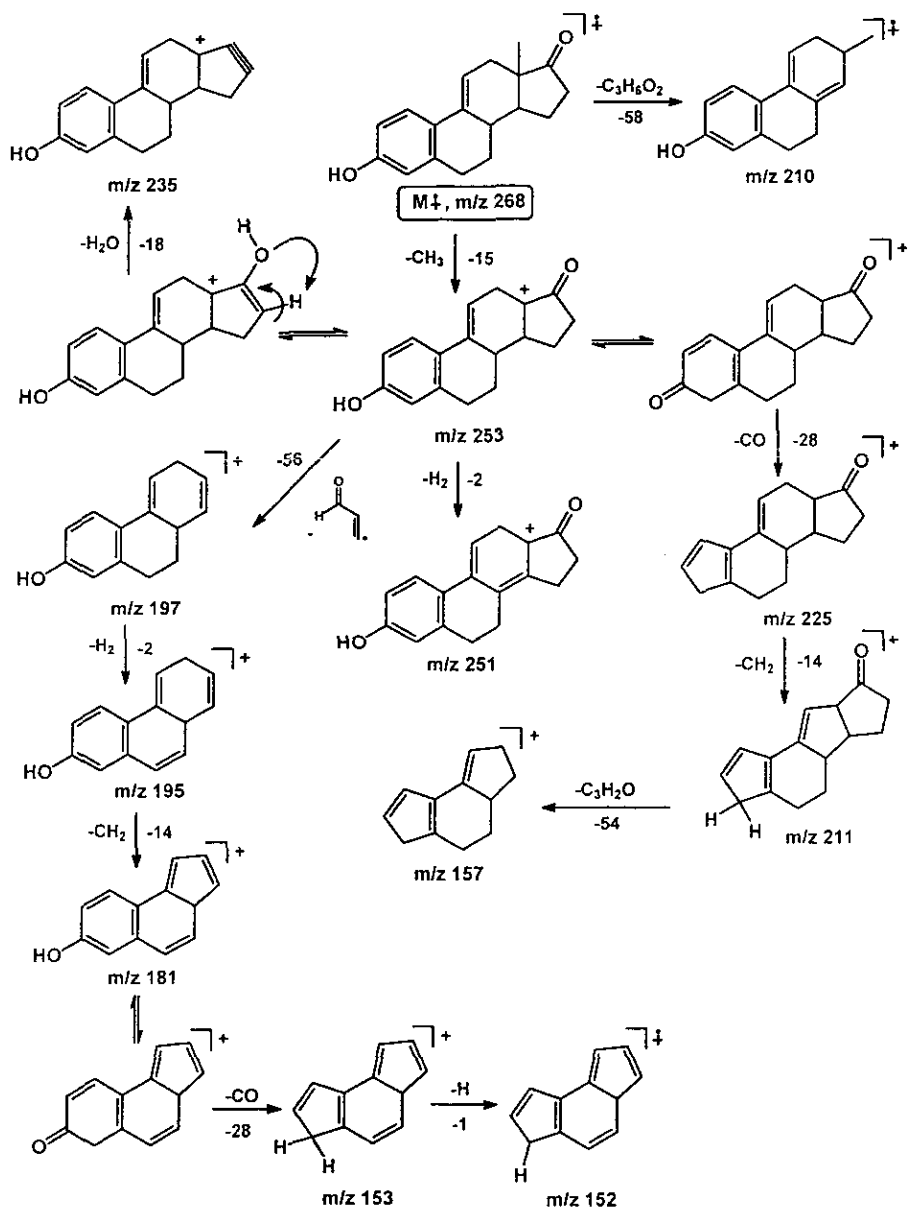
La principal diferencia que se observa en el espectro de RMN-¹³C de la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **80**, con respecto al espectro de la estrona es la presencia adicional de dos bandas que se localizan en la región de 100 a 160 ppm, las cuales son originadas por los átomos de carbono con hibridación sp², lo cual confirma la presencia de la insaturación en los átomos de carbono C-9 y C-11 del sistema esteroideal. Estas señales presentan un desplazamiento químico en 137.0 y 115.2 ppm, respectivamente. Además se observan las señales generadas por el anillo aromático, el átomo de carbono C-1 en 124.8 ppm, el C-2 en 113.7 ppm, el C-3 en 155.8 ppm. Este último está desplazado a campo bajo por el efecto de desprotección del grupo hidroxilo, ya que este grupo presenta un efecto inductivo desactivante. El carbono C-4 se observa en 114.8 ppm, el C-5 en 135.2 ppm y el C-10 en 125.3 ppm. El átomo de carbono del grupo carbonilo de la posición C-17 se observa con un desplazamiento químico de 221.4 ppm. En la región de 10 a 100 ppm se observan 9 señales que corresponden a los átomos de carbono con hibridación sp³, presentes en la estructura del compuesto **80**.

ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

ESPECTRO 8. EM de la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **80**.

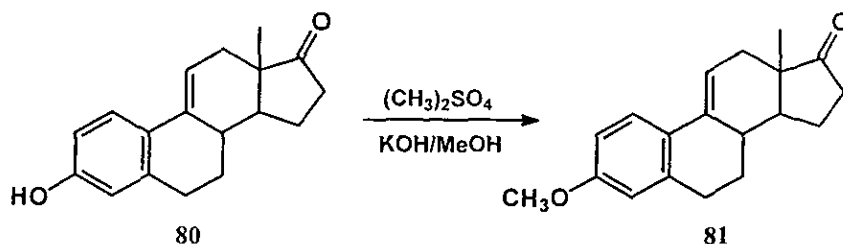
El patrón de fragmentación que se propone para el espectro de masas de la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **80** se muestra en el esquema 26.

Se observa como ión molecular a m/z 268, el cual corresponde a su peso molecular y presenta una abundancia relativa del 100%, debido a que es un radical iónico muy estable, por lo que también es el pico base. Las principales señales en cuanto a abundancia relativa son el ión m/z 253, el cual se genera por una ruptura α a los anillos de 5 y 6 átomos de carbono (M⁺-15) y el fragmento m/z 210, el cual es originado por la pérdida del fragmento 58 (C₃H₆O₂), el cual es característico de una cetona cíclica. A partir de este se origina el ión m/z 195 por la pérdida de un grupo metilo. El ión m/z 225 se origina a partir del fragmento m/z 253 por la eliminación de CO y el ión m/z 197 se genera a partir del mismo fragmento por pérdida de CH₂CH₂CO.



ESQUEMA 26

5.3. OBTENCIÓN DE LA 3-METOXIESTRA-1,3,5(10),9(11)-TETRAEN-17-ONA 81.



En la bibliografía se encuentran descritos varios métodos para obtener éteres a partir de fenoles, en los que se utiliza como agente metilante yoduro de metilo con hidruro de sodio, disuelto en tetrahidrofurano,²⁷ obteniéndose rendimientos del 22 al 80%. Otro de los métodos se basa en el principio de la catálisis de transferencia de fases, utilizando una sal cuaternaria de amonio como catalizador y un halogenuro de alquilo (o bien sulfatos de dialquilo) como agentes alquilantes, en un sistema de dos fases como diclorometano-agua.²⁸ Algunos otros utilizan como agente metilante yoduro de metilo en presencia de hidróxido de potasio y dimetilsulfóxido.^{29, 30}

En nuestro caso, la reacción se llevó a cabo mediante una reacción de S_{N}^2 , en donde la base reacciona con el grupo hidroxilo del fenol de la posición 3 para formar el ión fenóxido. El ión así generado, estabilizado por resonancia, actúa como nucleófilo para reaccionar con el sulfato de dimetilo, el cual proporciona al grupo metilo para generar el éter correspondiente, el rendimiento de esta reacción fue del 86 %.

El producto de esta reacción, la 3-metoxiestrona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona 81, se caracterizó de acuerdo a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTROSCOPÍA IR.

ESPECTRO 9: IR de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona 81.

La tabla que a continuación se presenta contiene la información obtenida del espectro de IR de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona 81.

TABLA 5.6. Asignación de las bandas principales del espectro de IR de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona 81.

GRUPO FUNCIONAL	NUMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN	INTENSIDAD ^a
Éter	1230	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace =C-O-C aromático.	<i>i.a.</i>
	1040	Vibración debida al alargamiento simétrico del enlace =C-O-C. Eter unido a un anillo aromático.	<i>i.b.</i>
	2882 2922	Vibración producida por el alargamiento simétrico del grupo -OCH ₃ aromático.	<i>i.b.</i> <i>i.m.</i>
	1164 1100	Balanceo del grupo metilo y del anillo aromático.	<i>i.m.</i> <i>i.b.</i>
	1736	Vibración producida por la flexión del enlace C-C-C y el alargamiento del enlace -C-(CO)-C. Valor cercano al de una cetona cíclica de 5 miembros.	<i>i.a.</i>
Anillo Aromático	3012	Vibración debida al alargamiento del enlace C-H, de la doble ligadura interna de un anillo aromático.	<i>i.b.</i>
	1602 1498	Vibraciones producidas por el alargamiento del enlace C-C del anillo aromático.	<i>i.a.</i> <i>i.a.</i>
	814 874	Bandas debidas a la flexión del enlace -C-H fuera del plano, correspondiente a un anillo aromático 1, 2, 4-trisustituido.	<i>i.m.</i> <i>i.b.</i>
	Alqueno	2948	γ =CH ₂ Banda translapada con la absorción del alcano.
3012		Esta banda arriba de 3000 sugiere presencia de alqueno y un anillo aromático. Insaturación, C hibridación sp ² .	<i>i.b.</i>
842 874		Par de bandas producidas por un alqueno cíclico.	<i>i.b.</i> <i>i.b.</i>
1464		Vibración asimétrica del grupo -CH ₃ δ s.	<i>i.m.</i>
Alcano	1372	Vibración simétrica del grupo -CH ₃ δ s.	<i>i.b.</i>

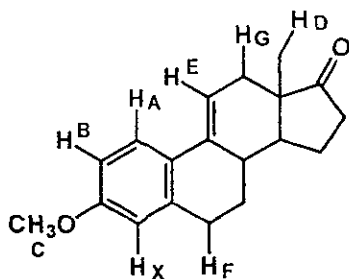
a *i.a.* = intensidad alta, *i.m.* = intensidad media, *i.b.* = intensidad baja; *a.* = banda ancha.

En el espectro de IR de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **81** se observa claramente la desaparición de la banda característica producida por la vibración del grupo hidroxilo aromático. Además se observan las bandas características del grupo metoxilo en 2882 y 2922 cm^{-1} , las cuales son producidas por el alargamiento simétrico del grupo O-CH_3 unido a un anillo aromático y las señales originadas por el alargamiento simétrico y asimétrico del enlace $=\text{C-O-C}$ aromático en 1230 y 1040 cm^{-1} respectivamente. La banda característica del grupo carbonilo aparece en 1736 cm^{-1} , la cual corresponde a una cetona cíclica de 5 miembros. Así mismo se observan las bandas representativas de átomos de carbono hibridación sp^2 arriba de 3000 cm^{-1} , tanto del alqueno como del anillo aromático. Las señales producidas por la flexión fuera del plano del enlace C-H aparecen en 814 y 874 cm^{-1} , las cuales corresponden a un anillo aromático trisustituido en las posiciones 1, 2 y 4.

ESPECTROSCOPIA RMN- ^1H .

ESPECTRO 10: RMN- ^1H . de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **81**.

En el espectro de RMN- ^1H , de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona se confirma la formación del éter, ya que desaparece la señal del grupo hidroxilo en 8.55 ppm. Así mismo aparece un singulete adicional en 3.78 ppm el cual integra para tres hidrógenos, y que corresponde al grupo funcional $-\text{OCH}_3$. También se observan las bandas del sistema ABX ligeramente desplazadas a campo bajo y la del hidrógeno vinílico en 6.13 ppm, en forma de triplete, que integra para un hidrógeno. Así mismo aparece la banda característica del grupo metilo de la posición C-13 en 0.93 ppm. La señal en 2.89 ppm es un multiplete que integra para dos hidrógenos, los cuales están representados por Hf y la señal alrededor de 1.67 ppm la cual corresponde a los hidrógenos alílicos de C-12, que se encuentran en posición α al doble enlace.

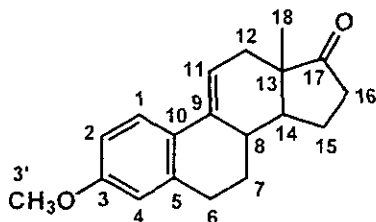


Sistema ABX.

HA	7.52 δ H ppm.	(d, $J_o=9.0$ Hz, $J_p=0.0$ Hz, 1H).
Hb	6.72 δ H ppm.	(dd, $J_o=8.85$ Hz, $J_m=2.7$ Hz, 1H).
Hx	6.61 δ H ppm.	(d, $J_m=3.0$ Hz, $J_p=0.0$ Hz, 1H).
Hc	3.78 δ H ppm.	(s, 3H).
Hd	0.93 δ H ppm.	(s, 3H).
He	6.13 δ H ppm.	(t, 1H).
Hf	2.97 δ H ppm.	(m, 2H).
Hg	1.67 δ H ppm.	(m, 2H).

ESPECTROSCOPIA RMN-¹³C.

ESPECTRO 11: RMN-¹³C de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona 81.



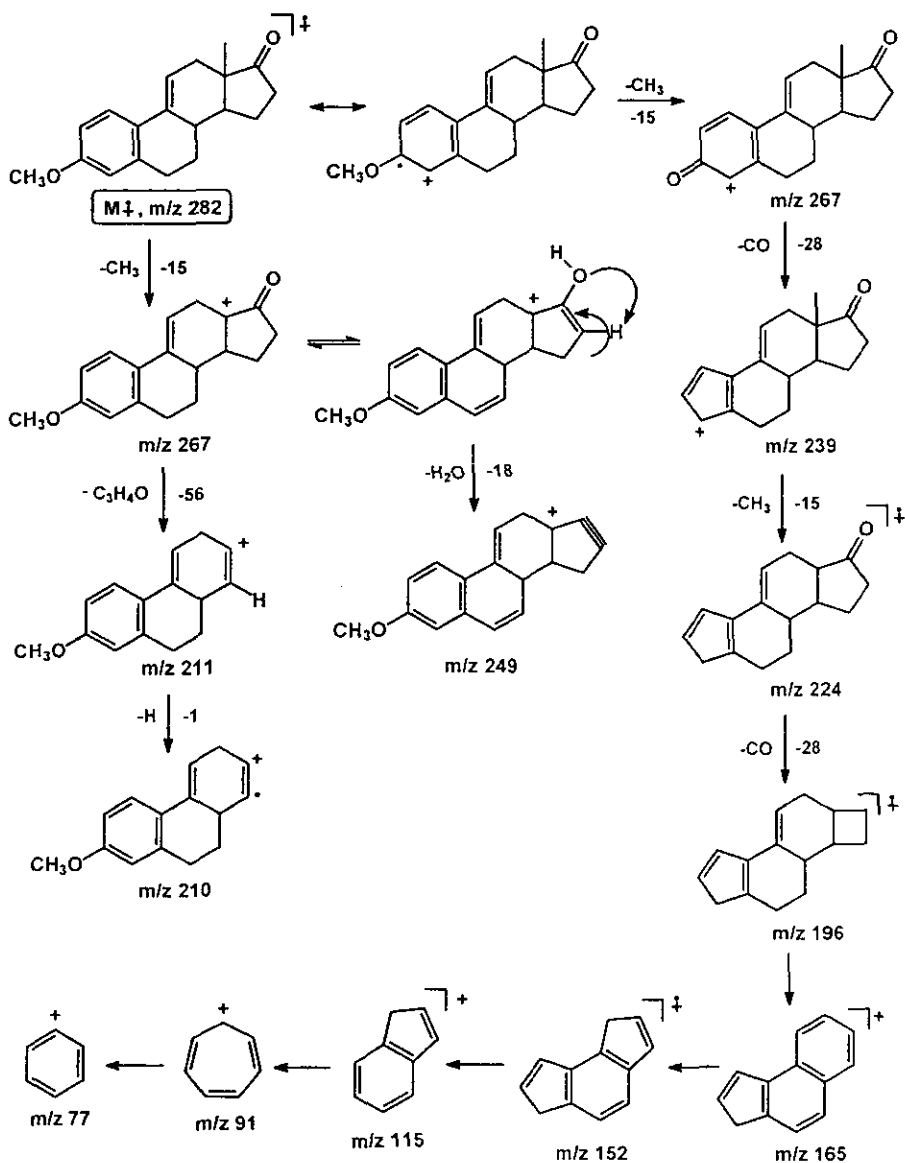
Carbono	δC (ppm)
1	125.3
2	112.7
3	158.6
4	113.3
5	137.4
6	33.9
7	36.1
8	47.8
9	135.4
10	127.1

Carbono	δC (ppm)
11	116.7
12	29.9
13	46.1
14	38.2
15	22.5
16	27.8
17	221.5
18	14.4
3'	55.2

En el espectro de RMN- ^{13}C de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **81** la característica principal es que aparece una señal adicional en 55.2 ppm la cual corresponde al carbono del grupo éter (-OCH₃), que se encuentra desplazada a campo bajo debido a que esta unido al oxígeno del grupo metoxilo, en el cual esta presente un átomo muy electronegativo. En la región de 100-160 ppm se observan 8 señales, que corresponden a los átomos de carbono del anillo aromático y de la insaturación, los cuales presentan hibridación sp^2 . También se observa el carbono del grupo carbonilo en 221.5 ppm, el cual corresponde al carbono de la posición en C-17. En la región de 10 a 100 ppm se observan 10 señales, las cuales corresponden a los átomos de carbono con hibridación sp^3 .

ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

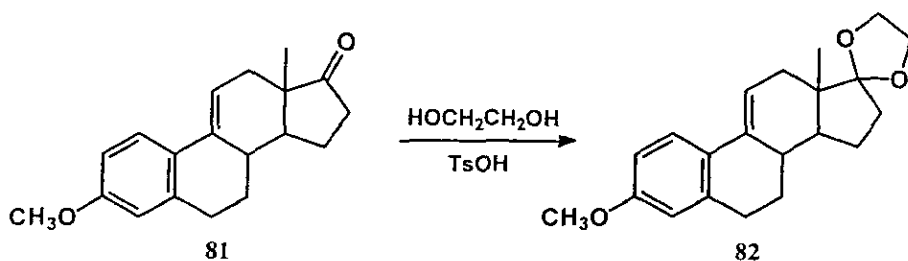
ESPECTRO 12: EM de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **81**.



ESQUEMA 27

Por medio de la espectrometría de masas se confirma la estructura de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **81**, ya que el ión molecular a m/z 282 corresponde al peso molecular del producto y presenta una abundancia relativa del 100%, por lo que también representa al pico base, esto se debe a que el radical iónico es muy estable. El ión a m/z 267 es el segundo en abundancia relativa, este fragmento se origina a partir del ión molecular por pérdida del grupo metilo, el cual puede ser eliminado mediante dos posibilidades, una por ruptura α a los anillos de 5 y 6 miembros (eliminación del metilo de la posición 13) y otra ocurre mediante un equilibrio a través del cual se elimina el grupo metilo y se genera una cetona en el anillo A, fragmento $[M^+-15]$. A partir de este último ión (m/z 267) por la eliminación de monóxido de carbono y una posterior pérdida de metilo, se origina el ión m/z 224, del cual se genera el fragmento m/z 196 por la eliminación de CO. El fragmento m/z 249 se produce a partir del ión m/z 267 por eliminación de H_2O de este fragmento, así como los fragmentos m/z 211 y m/z 210 se originan a partir del mismo ión m/z 267, por medio de una ruptura α al anillo C, eliminando el fragmento C_2H_4CO (-56 uma), esta fragmentación es característica de una cetona cíclica. (Esquema 27).

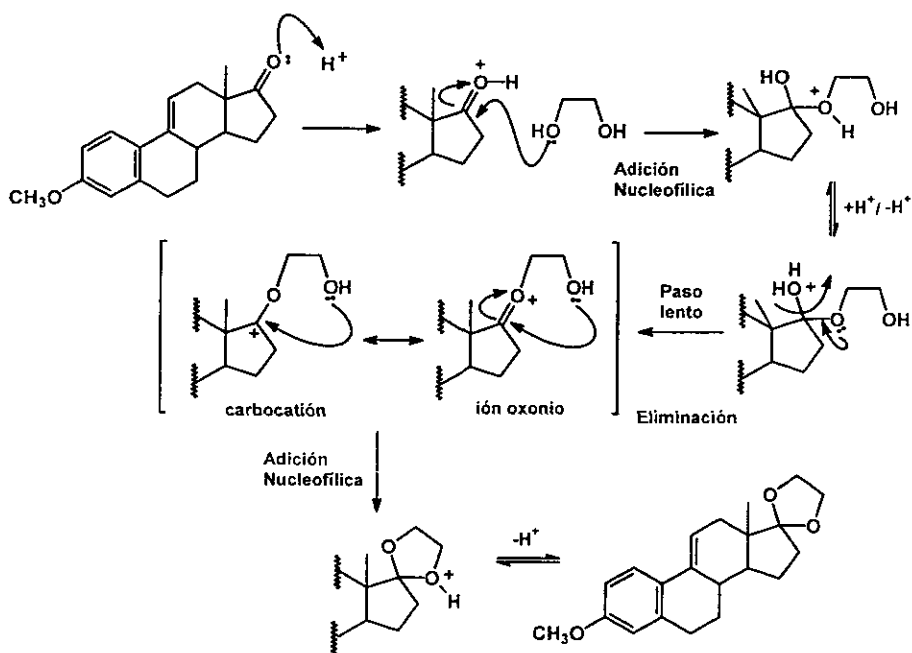
5.4. OBTENCIÓN DEL 17,17-ETILENDIOXI-3-METOXIESTRA-1,3,5(10),9(11)-TETRAENO **82**.



Con la finalidad de proteger al grupo carbonilo de la posición C-17, la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona **81** se hizo reaccionar con etilenglicol, utilizando ácido *p*-toluensulfónico como catalizador en presencia de benceno.³¹ De acuerdo a la secuencia

sintética propuesta, esta reacción se debe realizar debido a que en una transformación posterior se lleva a cabo una reacción de epoxidación sobre el doble enlace de las posiciones 9-11, en esta reacción se utiliza como reactivo el AMCPB, para lo cual debe estar protegida la cetona de la posición 17, ya que es posible que se lleve a cabo una reacción de competencia sobre este grupo funcional, la transposición de Baeyer-Villiger. La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido, pero dado que la reacción es reversible y puede ocurrir la hidrólisis del acetal, es importante eliminar el agua que se genera en el seno de la reacción, para lo cual se utiliza una trampa de Dean-Stark. Bajo estas condiciones de reacción, el rendimiento con el que se obtuvo el compuesto 82 fue del 91 %.

El mecanismo de reacción a través del cual se explica la formación del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno 82 se inicia con un equilibrio ácido-base, entre el oxígeno del carbonilo y el ácido *p*-toluensulfónico, el cual actúa como catalizador. Posteriormente se forma un hemiacetal, mediante una reacción de adición nucleofílica del etilenglicol sobre el grupo carbonilo protonado, se produce nuevamente un equilibrio ácido-base generando agua como grupo saliente. Cuando el par de electrones del oxígeno entra para formar un doble enlace se elimina una molécula de agua, generando de esta manera el ión oxonio, el cual se encuentra en equilibrio con un carbocatión. Sobre este intermediario reactivo se lleva a cabo una segunda reacción de adición nucleofílica, pero en este caso es intramolecular, para generar el acetal cíclico. (Esquema 28).



ESQUEMA 28

El 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno **82** se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTROSCOPÍA IR.

ESPECTRO 13: IR. del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno **82**.

La tabla 5.7 contiene la información de los valores de las principales bandas, obtenidas del espectro de IR del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno **82**.

TABLA 5.7. Asignación de las principales bandas del espectro de IR del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno 82.

GRUPO FUNCIONAL	NUMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN	INTENSIDAD ^a
Éter	2890	Vibración producida por el alargamiento simétrico del grupo -OCH ₃ aromático.	<i>i.a.</i>
	1166 1044	Vibración de balanceo del grupo metoxilo y del anillo aromático.	<i>i.a.</i>
Cetal	3000-2915	Banda como triplete.	<i>i.a.</i>
	1044-1200	Grupo de bandas característico de cetal cíclico.	<i>i.a.</i>
	954 722	Vibración producida por el alargamiento del enlace C-O	<i>i.m.</i> <i>i.b.</i>
Anillo Aromático	2000-1660	Sobretonos, bandas características de sustitución en anillo aromático, de δCH fuera del plano	<i>i.b.</i>
	1606 1494	Vibraciones producidas por el alargamiento del enlace C-C, del anillo aromático.	<i>i.m.</i> <i>i.a.</i>
	810 876	Bandas debidas a la flexión del enlace -C-H fuera del plano, correspondiente a un anillo aromático 1, 2, 4-trisustituido.	<i>i.a.</i> <i>i.m.</i>
	2954	γ =CH ₂ Banda sobre traslapada con la absorción del alcano.	<i>i.a.</i>
Alqueno	>3000	Banda arriba de 3000 sugiere presencia de un alqueno y un anillo aromático. Insaturación de átomo de C con hibridación sp ² .	<i>i.b.</i>
	810	Bandas producidas por un alqueno cíclico, traslapada con la señal de aromático sustituido.	<i>i.a.</i>
Alcano	2964	Vibración asimétrica del grupo -CH ₃ vs.	<i>i.a.</i>
	2890	Vibración simétrica del grupo -CH ₃ vs.	<i>i.a.</i>
	1434	Vibración asimétrica del grupo -CH ₃ δas.	<i>i.m.</i>
	1370	Flexión simétrica del grupo -CH ₃ en el plano. δs.	<i>i.b.</i>

^a *i.a.* = intensidad alta, *i.m.* = intensidad media, *i.b.* = intensidad bajo; **a.** = banda ancho.

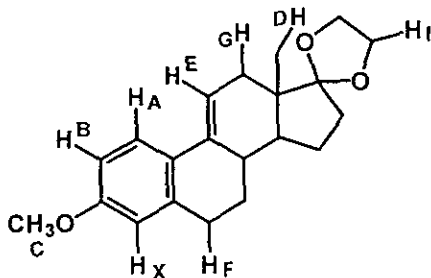
La formación del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno **82**, se hace evidente por medio de la espectroscopía de IR, debido a la desaparición de la señal característica del grupo carbonilo de la cetona en la región de 1736 cm^{-1} (espectro 9) y la aparición de las bandas características del grupo funcional cetol en la región de $3000\text{--}2915\text{ cm}^{-1}$ en donde aparece una banda en forma de triplete de intensidad alta, así como las bandas de alargamiento simétrico y asimétrico del enlace --C--O--C-- en 1256 , 954 y 722 cm^{-1} . Así mismo se observan las señales que corresponden al cetol cíclico en la región de 1434 y 1370 cm^{-1} . Las señales producidas por el grupo funcional éter se observan en 2890 cm^{-1} , las cuales son originadas por la vibración de alargamiento del grupo metoxilo aromático y en 1166 y 1044 cm^{-1} se aprecia la señal producida por la vibración de balanceo del mismo grupo y del anillo aromático. En la región arriba de 3000 cm^{-1} se observan las señales producidas por el enlace C--H hibridación sp^2 tanto del anillo aromático como del alqueno. También se observan las señales producidas por la vibración de alargamiento del enlace C--C del anillo aromático en 1606 y 1494 cm^{-1} , así como las bandas de flexión del enlace C--H fuera del plano en 810 y 876 cm^{-1} , las cuales son características de un anillo aromático trisustituido en las posiciones 1, 2 y 4. La banda en 810 cm^{-1} se traslapa con la señal producida por el alqueno cíclico.

ESPECTROSCOPÍA $\text{RMN-}^1\text{H}$.

ESPECTRO 14. $\text{RMN-}^1\text{H}$ del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno **82**.

La formación del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno **82** se confirma con base en el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$, en donde aparece una señal adicional en forma de multiplete en la región de 3.96 a 3.87 ppm , la cual integra para cuatro hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos del cetol cíclico, que están representados como Ht. Las bandas del sistema ABX no sufren variaciones, así como la del hidrógeno vinílico del carbono del alqueno de la posición C-11. De la misma manera se observan los singuletes característicos de los grupos metoxilo y metilo en 3.78 y 0.90 ppm respectivamente, en

donde ambos integran para tres hidrógenos. También se pueden observar los hidrógenos α al anillo aromático alrededor de 2.80 ppm, así como los hidrógenos α al doble enlace en 1.40 ppm.



Sistema ABX.

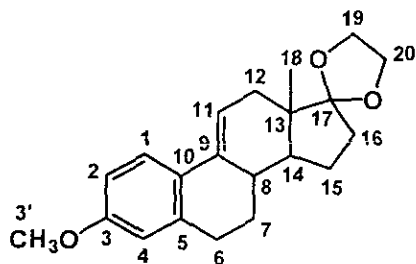
HA	7.52 δ H ppm.	(d, $J_o=9.0$ Hz, $J_p=0.0$ Hz, 1H).
Hb	6.71 δ H ppm.	(dd, $J_o=8.7$ Hz, $J_m=2.7$ Hz, 1H).
Hx	6.59 δ H ppm.	(d, $J_m=2.7$ Hz, $J_p=0.0$ Hz, 1H).
Hc	3.78 δ H ppm.	(s, 3H).
Hd	0.90 δ H ppm.	(s, 3H).
He	6.12 δ H ppm.	(m, 1H).
Hf	2.80 δ H ppm.	(m, 2H).
Hg	1.40 δ H ppm.	(m, 2H).
Hi	3.92 δ H ppm.	(m, 4H).

ESPECTROSCOPIA RMN- ^{13}C .

ESPECTRO 15. RMN- ^{13}C del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno **82**.

La característica principal del espectro de RMN- ^{13}C del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno **82** que indica la formación del grupo funcional cetal, es la desaparición de la señal en 221.5 ppm del átomo de carbono del grupo carbonilo de la

posición C-17, así como la presencia de la señal en 119.1 ppm, la cual corresponde al mismo átomo de carbono, pero esta señal ahora está desplazada a campo alto debido al cambio de su hibridación de sp^2 a sp^3 . También se observan dos señales adicionales que corresponden a los átomos de carbono C-19 y C-20 en la región de 10 a 100 ppm, la cual es una región característica de los átomos de carbono con hibridación sp^3 . En la región de 100 a 160 ppm se observan las 8 señales que corresponden a los átomos de carbono con hibridación sp^2 , las que se asignan a los átomos de carbono del anillo aromático, así como a la doble ligadura de las posiciones 9-11.

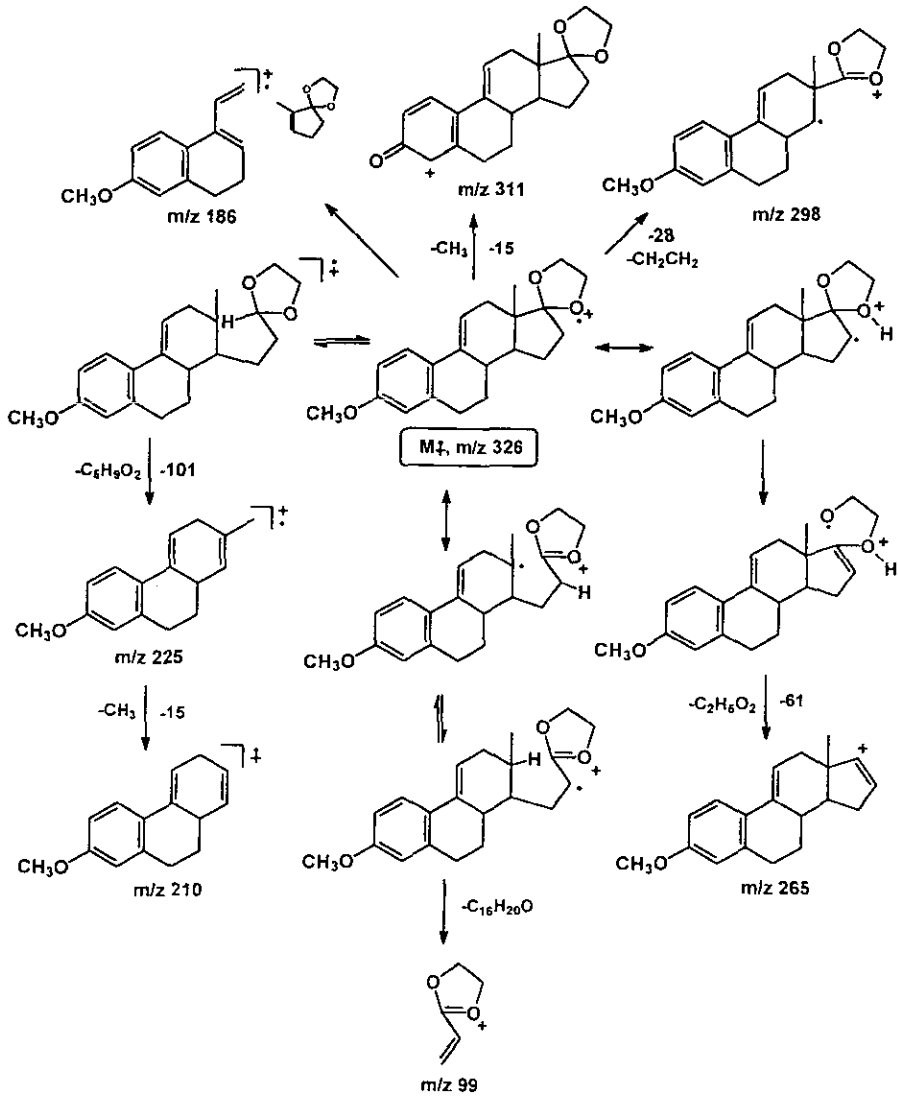


Carbono	δC (ppm)
1	125.1
2	112.7
3	158.3
4	113.3
5	134.6
6	32.8
7	33.8
8	46.8
9	137.5
10	127.7
11	117.9

Carbono	δC (ppm)
12	28.2
13	44.3
14	39.2
15	23.2
16	30.1
17	119.1
18	14.6
19	65.2
20	64.6
3'	55.2

ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

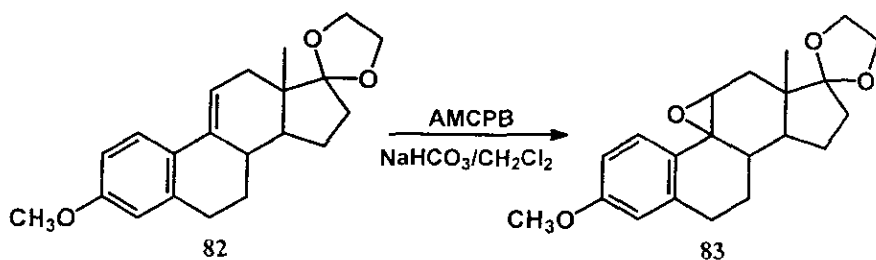
ESPECTRO 16. EM del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno 82.



ESQUEMA 29

En cuanto al espectro de masas del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno **82**, se observa el ión molecular a m/z 326, que en este caso corresponde al peso molecular del compuesto protegido, también representa el pico base. El ión a m/z 225 presenta una abundancia relativa del 65% y se origina a partir del ión molecular por pérdida del fragmento $-C_5H_9O_2$ (101 uma), por medio de una ruptura β con respecto al oxígeno del grupo cetal. A partir de este ión, se genera el ión a m/z 210 a través de la eliminación de un grupo metilo. El ión a m/z 265 se produce por la pérdida del fragmento de 61 uma. El fragmento a m/z 186 se origina debido a que el compuesto presenta una olefina cíclica en el anillo C, sobre el cual ocurre una fragmentación tipo retro Diels-Alder, para que a través de esta se genere un nuevo fragmento, el cual tiene dentro de su estructura un dieno cargado positivamente. La formación del cetal se confirma por la presencia del fragmento a m/z 99, el que se origina a partir del ión molecular mediante el patrón de fragmentación que se propone para el compuesto 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno **82** (Esquema 29).

5.5. OBTENCIÓN DEL 9 α ,11 α -EPOXI-17,17-ETILENDIOXI-3-METOXIESTRA-1,3,5(10)-TRIENO **83**.

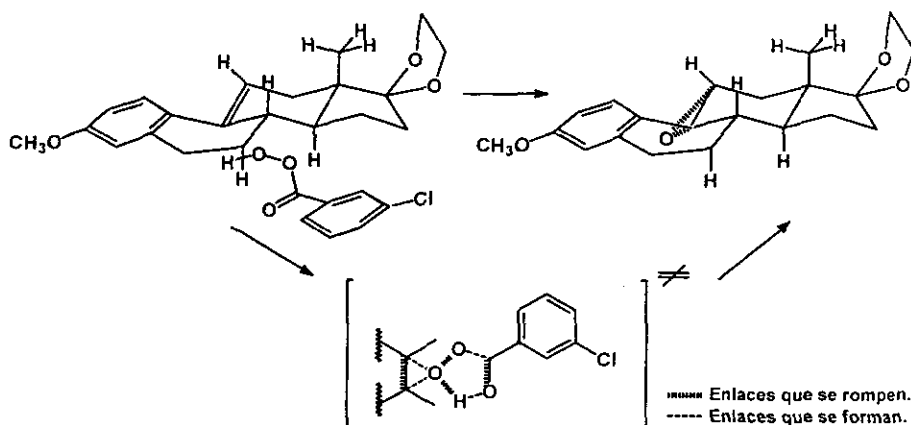


En general las olefinas pueden ser epoxidadas mediante la reacción de Prilezhaev, con un gran número de perácidos. Sin embargo el más usado es el ácido *m*-cloroperoxibenzoico y en algunos casos los ácidos peracético y perbenzoico son especialmente empleados así como el ácido trifluoroperacético³² y el ácido 3,5-dinitroperoxibenzoico.³³

En este caso la reacción de epoxidación del doble enlace se llevó a cabo empleando el ácido *m*-cloroperoxibenzoico y diclorometano como disolvente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio 0.5 M y posteriormente se trata con una solución acuosa de sulfito de sodio al 2%.

El mecanismo de reacción de epoxidación sobre un doble enlace empleando el ácido *m*-cloroperoxibenzoico (AMCPB), es un mecanismo concertado, en el que se genera un intermediario bicíclico con un anillo de cinco y uno de tres miembros (el epóxido), siendo una reacción de segundo orden, de primer orden con respecto al alqueno y de primer orden con respecto al perácido. La reacción se lleva a cabo en presencia de disolventes no polares, en donde la formación del ión es inhibida por el efecto del disolvente sobre el sustrato, lo cual indica que no hay carácter de carbocatión en el estado de transición, además, es estereoespecífica.

Debido a los factores estéricos que presenta la estructura del compuesto 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno **82**, la reacción se lleva a cabo a través de la cara re-re de la olefina, por la cual se aproxima el AMCPB. Por el lado de la cara si-si de la olefina, no es posible que se aproxime el AMCPB debido al impedimento estérico producido por el grupo metilo de la posición C-13. Por todo esto se obtiene el epóxido α . Debido a lo anterior, podemos concluir que la reacción que se lleva a cabo entre la insaturación de las posiciones C-9 y C-11 del esteroide y el AMCPB es una reacción diastereofazdiferenciadora. (Esquema 30).



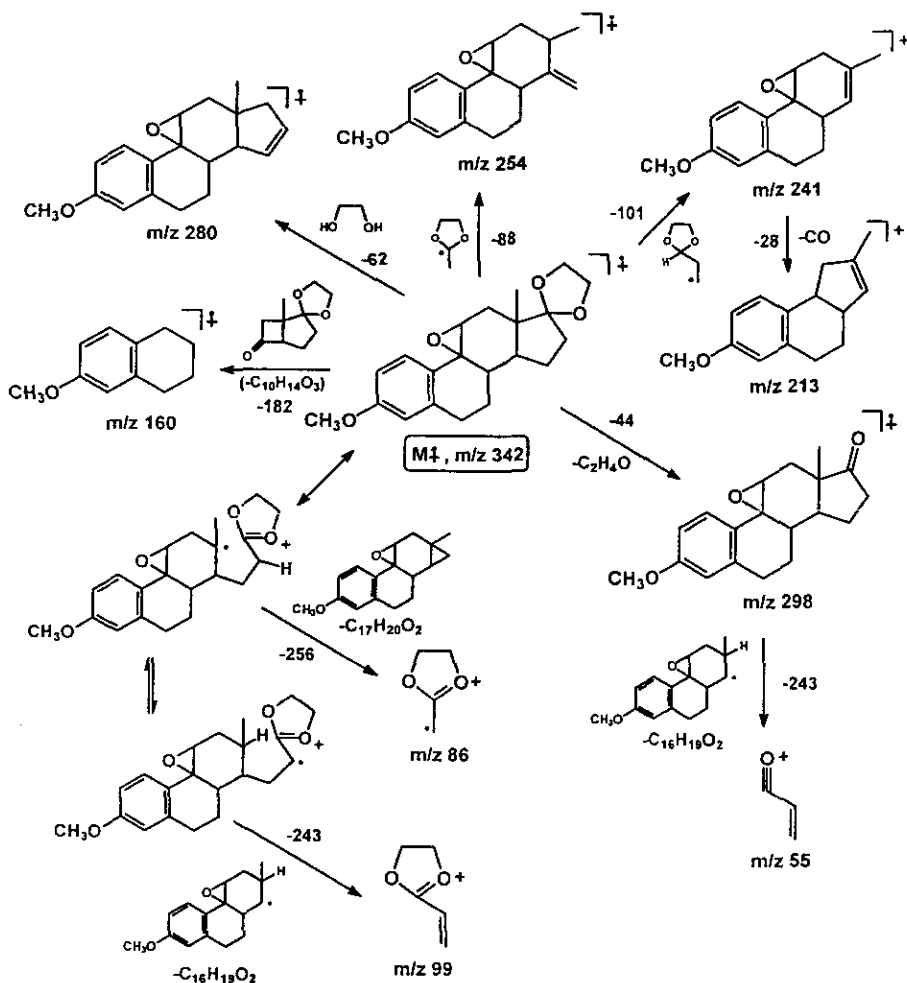
ESQUFMA 30

El avance de la reacción se siguió por medio de una cromatografía en capa fina, en la que se observa que sí hubo transformación, ya que en la placa se pudieron ver varios compuestos al analizar la composición de la mezcla de reacción obtenida, comparándolo con la materia prima ($R_f=0.62$). Sin embargo la mezcla de reacción no se logró separar completamente por cromatografía en columna, ya que esta es muy compleja. La mezcla se mandó a espectrometría de masas, previa separación por cromatografía de gases, en donde se observa una mezcla de aproximadamente 19 compuestos (Espectro 17a). Sin embargo se puede ver que el pico 7 corresponde al producto esperado y el cual se encuentra en mayor proporción, siendo su ión molecular a m/z 342, que corresponde al peso molecular del producto esperado, el 9α - 11α -epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno 83.

ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

ESPECTRO 17. EM del 9α - 11α -epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno 83.

El patrón de fragmentación que se propone para el 9α - 11α -epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno 83, se presenta en el esquema 31.



ESQUEMA 31

Para dicha molécula, se observa al ión molecular en m/z 342, el cual también representa al pico base. Es posible observar el fragmento a m/z 99, el cual es el segundo en abundancia relativa y que se genera a partir del ión molecular a través de una ruptura α al anillo C. El ión a m/z 298 se origina por la pérdida del fragmento $-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ (-44), a partir del ión molecular. Los fragmentos a m/z 280, 254, 241 y 86, se generan a partir del

ión molecular por medio de la eliminación de los fragmentos -64, -88, -101 y -256 unidades de masa respectivamente, a través de la fragmentación del cetol y del anillo D del esteroide. El ión m/z 160 también se origina a partir del ión molecular, por medio de la pérdida del fragmento $-C_{10}H_{14}O_3$ (-182), el cual se genera por un rearrreglo del epóxido del anillo C y una posterior ruptura α al grupo carbonilo así generado y α al anillo B. Esta fragmentación es característica de una cetona cíclica. A partir del fragmento a m/z 241 se forma el ión a m/z 213, a través de la eliminación de CO.

Se logró obtener una pequeña cantidad del $9\alpha,11\alpha$ -epoxi-17,17-etilendioxo-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno **83** no del todo puro, del cual fue posible obtener un espectro de IR, en donde se observan las bandas características del grupo funcional epóxido.

ESPECTROSCOPIA IR.

ESPECTRO 18. IR del $9\alpha,11\alpha$ -epoxi-17,17-etilendioxo-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno **83**.

En el espectro de IR del $9\alpha,11\alpha$ -epoxi-17,17-etilendioxo-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno **83**, se observan las señales características del epóxido, en 1248 y 848 cm^{-1} aparecen las bandas producidas por la vibración de alargamiento simétrico y asimétrico del anillo de tres miembros respectivamente. La banda en 1040 cm^{-1} nos indica que se trata de un epóxido de un sistema esteroideal. También se pueden observar las bandas características del cetol en la región de 1200 a 1040 cm^{-1} y las cuales indican que hay un cetol cíclico. Las señales en 952 y 792 cm^{-1} , son producidas por la vibración de alargamiento del enlace C-O. De la misma forma se observan las bandas representativas del grupo metoxilo en 2876, 1170 y 1126 cm^{-1} y del anillo aromático en 2944, 1608, 1504, 805 y 868 cm^{-1} , en donde estas dos últimas corresponden a un anillo aromático trisustituido en las posiciones 1, 2 y 4.

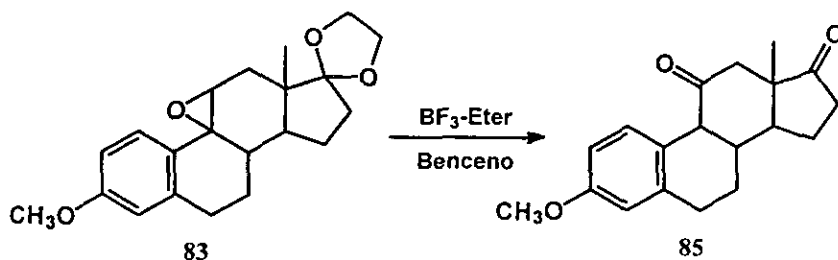
En la tabla 5.8. se presentan los valores de las bandas principales del espectro de IR del $9\alpha,11\alpha$ -epoxi-17,17-etilendioxo-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno **83** con sus correspondientes asignaciones.

TABLA 5.8. Asignación de las principales bandas en el espectro de IR del 9 α -11 α -epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno 83.

GRUPO FUNCIONAL	NUMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN	INTENSIDAD ^a	
Éter	2876	Vibración producida por el alargamiento simétrico del grupo -OCH ₃ aromático.	<i>i.m.</i>	
	1170 1126	Balanceo del grupo metoxilo y del anillo aromático.	<i>i.a.</i>	
Cetal	3000-2915	Banda como triplete.	<i>i.a.</i>	
	1040-1200	Grupo de bandas característico de un cetal cíclico, traslapadas con las bandas del epóxido.	<i>i.a., i.m.</i>	
	952 792	Vibración producida por el alargamiento del enlace C-O	<i>i.b.</i> <i>i.b.</i>	
Anillo Aromático	2944	Vibración debida al alargamiento del enlace C-H, de la doble ligadura interna del anillo aromático, traslapada con la señal para el metil-éter aromático.	<i>i.a.</i>	
	1608 1504	Vibraciones producidas por el alargamiento del enlace C-C, del anillo aromático.	<i>i.a.</i> <i>i.a.</i>	
	805 868	Bandas debidas a la flexión del enlace -C-H fuera del plano, correspondiente a un anillo aromático 1, 2, 4- trisustituido.	<i>i.b.</i> <i>i.b.</i>	
	Epóxido	1040	Banda producida por el anillo de un epóxido dentro de la estructura de un esteroide.	<i>i.a.</i>
		1248	Vibración de alargamiento simétrico del anillo de un epóxido.	<i>i.a.</i>
848		Vibración de alargamiento asimétrico del anillo del epóxido.	<i>i.b.</i>	
Alcano	2944	Vibración simétrica del grupo -CH ₃ vs.	<i>i.a.</i>	
	2890	Vibración asimétrica del grupo -CH ₃ vs.		
	1434	Vibración asimétrica del grupo -CH ₃ δ as.	<i>i.b.</i>	
	1380	Flexión simétrica del grupo -CH ₃ en el plano. δ s.	<i>i.b.</i>	

a *i.a.* = intensidad alta, *i.m.* = intensidad media, *i.b.* = intensidad baja; α = banda ancha.

5.6. OBTENCIÓN DE LA 3-METOXIESTRA-1,3,5(10)-TRIEN-11,17-DIONA 85.

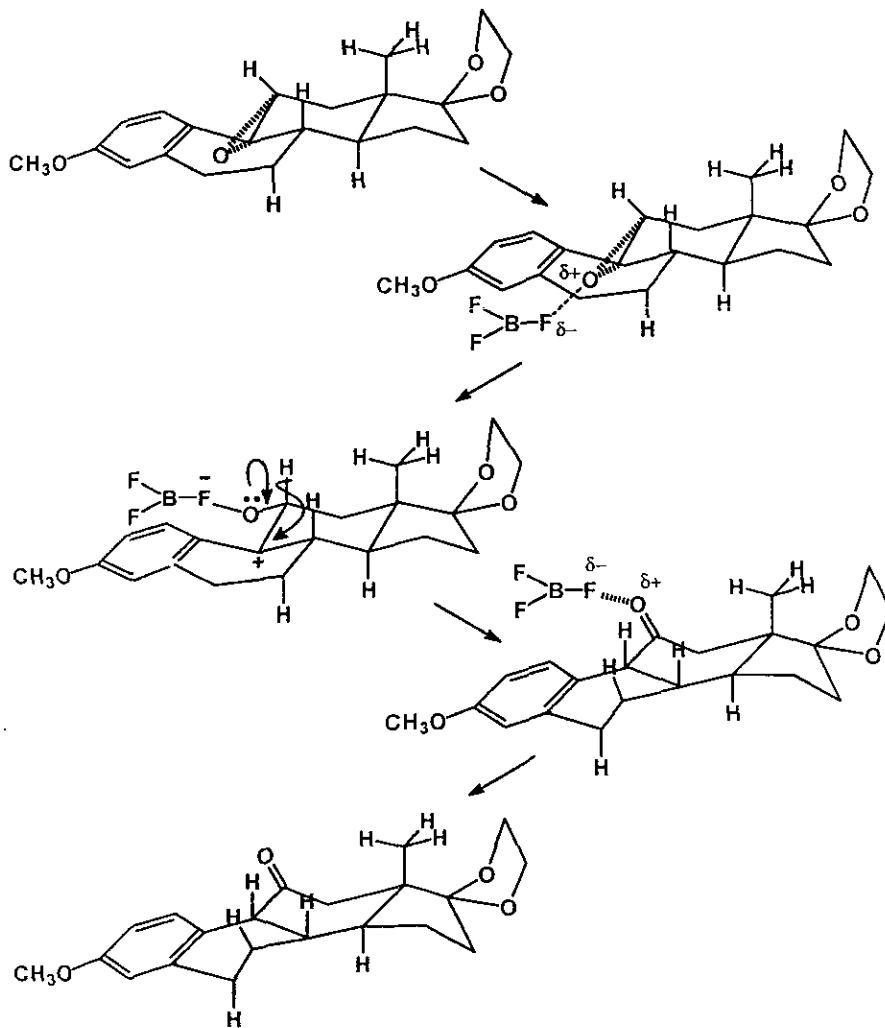


La funcionalización del carbono de la posición C-11 se logró mediante la apertura del epóxido a través de una reacción de transposición tipo pinacólica. Esta reacción es un paso crítico en la ruta sintética, ya que en este paso se regenera la fusión de los anillos B y C, en donde originalmente se tenía una fusión *trans*. En la reacción de oxidación con DDQ ocurre un cambio de hibridación en los átomos de carbono 9 y 11, los cuales originalmente presentan hibridación sp^3 y después de la reacción presentan hibridación sp^2 . En esta reacción también se pierde la fusión *trans* de los anillos antes mencionados.

La reacción de transposición pinacólica se llevó a cabo utilizando el complejo de trifluoruro de boro en éter, empleando benceno como disolvente. El producto de la reacción se aísla y purifica por medio de una cromatografía en columna, obteniéndose el producto puro con un rendimiento relativamente bajo (27%). Se debe tomar en cuenta que la materia prima de partida es una mezcla de reacción, ya que el epóxido no se logra purificar. Esta reacción también se puede realizar utilizando bromuro de magnesio en éter (MgBr_2 -éter) con calentamiento.³⁴

El mecanismo de la reacción involucra la formación de un complejo del epóxido con el trifluoruro de boro, a partir del cual se genera un carbocatión terciario en la posición 9 del sistema esteroide. Cuando el par de electrones del oxígeno pasa a formar el grupo carbonilo, el hidrógeno adyacente de la posición 11 migra hacia el carbocatión, para que de esta manera se forme la cetona en la posición C-11.

Como ya se discutió anteriormente, el epóxido que se generó es α , por lo que la transposición del hidruro ocurre necesariamente por la cara β , lo cual origina que la fusión de los anillos B-C sea *cis*. (Esquema 32).



ESQUEMA 32

El producto se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas por IR, RMN-¹H y RMN-¹³C, así como por espectrometría de masas.

El análisis de la espectroscopía del producto en este paso es muy importante, ya que con ella se demostró que la fusión de los anillos B-C, es *cis*. También se observa la formación de un compuesto dicarbonílico, es decir que el carbonilo de la posición 17, se hidrolizó.

ESPECTROSCOPIA IR.

ESPECTRO 19. IR de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 85.

En la tabla 5.9. se dan los valores de las principales bandas de las diferentes vibraciones que se observan en los grupos funcionales, en el espectro de IR de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 85.

En el espectro de IR de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 85 se observan claramente dos bandas características del grupo carbonilo de cetona en la región de 1600 a 1900 cm^{-1} . Se observa una banda en 1072 cm^{-1} , debida a una cetona cíclica de 6 miembros, por lo que podemos afirmar que la transposición pinacólica sí se llevo a cabo. Así mismo se observa en 1740 cm^{-1} , una señal originada por una cetona cíclica de 5 átomos de carbono, lo cual nos indica que el grupo carbonilo de la posición C-17 se desprotegió. Se observan las señales características de un metil éter en 2926 cm^{-1} , producida por la vibración del alargamiento simétrico del metilo del grupo $-\text{OCH}_3$ aromático y las vibraciones en 1242 y 1036 cm^{-1} , también son originadas por el mismo grupo. Por otro lado se observan las señales características del anillo aromático en 1608 y 1500 cm^{-1} , producidas por la vibración de alargamiento del enlace C-C del anillo y las bandas originadas por la flexión del enlace C-H fuera del plano, características de un anillo aromático 1, 2, 4-trisustituido.

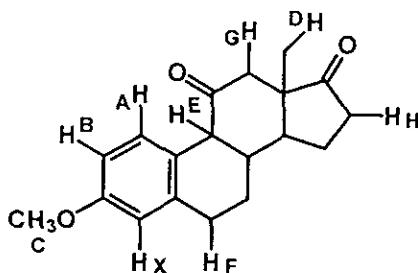
TABLA 5.9. Asignación de las principales bandas en el espectro de IR de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 85.

GRUPO FUNCIONAL	NUMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN	INTENSIDAD ^a
Éter	1242	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace =C-O-C aromático.	<i>i.a.</i>
	1036	Vibración debida al alargamiento simétrico del enlace =C-O-C. Éter unido a un anillo aromático.	<i>i.m.</i>
	2926	Vibración producida por el alargamiento simétrico del -CH ₃ en el grupo -OCH ₃ aromático.	<i>i.m.</i>
	1194	Balanceo del grupo metoxilo y del anillo aromático.	<i>i.b.</i>
	1146		<i>i.b.</i>
Cetona	1740	Vibración producida por la flexión del enlace C-C-C y el alargamiento del enlace -C-(CO)-C. Este valor corresponde al de una cetona cíclica de 5 miembros.	<i>i.a.</i>
	1702	Vibración producida por la flexión del enlace C-C-C y el alargamiento del enlace -C-(CO)-C. Este valor corresponde al de una cetona cíclica de 6 miembros.	<i>i.a.</i>
	1104	Vibración debida a la flexión del enlace -C-C-C- y alargamiento del enlace -C-C- en el grupo -C-(CO)-C.	<i>i.b.</i>
Anillo Aromático	2926	Vibración debida al alargamiento del enlace C-H, de la doble ligadura interna del anillo aromático, traslapada con la señal para un metil-éter aromático.	<i>i.m.</i>
	1608	Vibraciones producidas por el alargamiento del enlace C-C, del anillo aromático.	<i>i.m.</i>
	1500		<i>i.a.</i>
	812 864	Bandas debidas a la flexión del enlace -C-H fuera del plano, correspondiente a un anillo aromático 1,2,4-trisustituido.	<i>i.b.</i> <i>i.b.</i>
Alcano	2926	Vibración simétrica del grupo -CH ₃ vs. Carbono hibridación sp ³ . Traslapada.	
	1454	Vibración asimétrica del grupo -CH ₃ δ _{as} .	<i>i.b.</i>
	1378	Vibración simétrica del grupo -CH ₃ δ _s .	<i>i.b.</i>

a *i.a.* = intensidad alta, *i.m.* = intensidad media, *i.b.* = intensidad baja; *a.* = banda ancha.

ESPECTROSCOPIA RMN-¹H.

ESPECTRO 20. RMN-¹H de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 85.

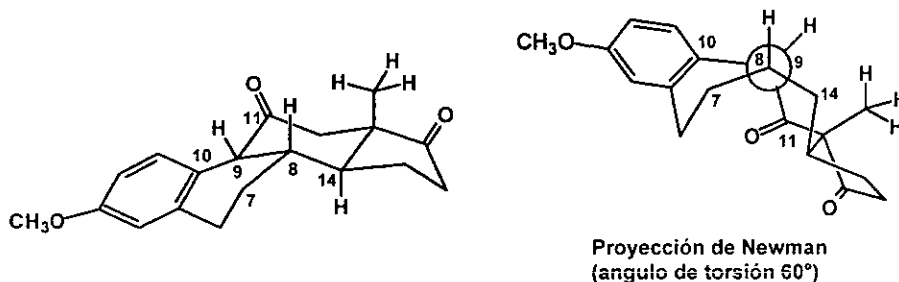


Sistema ABX.

HA	6.76 δH ppm.	(dd, $J_o=8.3$ Hz, $J_p=1.06$ Hz, 1H).
HB	6.68 δH ppm.	(s, 1H).
HX	6.64 δH ppm.	(d, $J_m=2.74$ Hz, $J_p=0.0$ Hz, 1H).
HC	3.73 δH ppm.	(s, 3H).
HD	0.88 δH ppm.	(s, 3H).
HE	3.60 δH ppm.	(t, 1H).
HF	~2.80 δH ppm.	(m, 2H).
HG	2.48 δH ppm.	(m, 2H).
HH	1.75 δH ppm.	(m, 2H).

En el espectro de RMN-¹H de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 85 se observa el sistema ABX, del cual se observa en 6.76 ppm un doble de dobles en 6.64 ppm, un doblete y en 6.68 ppm un singulete que corresponden a HA, HB y HC respectivamente. Así mismo también se puede observar la desaparición del hidrógeno vinílico y del multiplete que representa al grupo protector del grupo carbonilo de la posición 17. La aparición de una señal en forma de doblete en 3.60 ppm que integra para un hidrógeno y que corresponde al hidrógeno HE, el cual se encuentra en la posición C-9. Este es el hidrógeno

que migró durante la transposición de tipo pinacólica. Es importante hacer notar que la constante de acoplamiento para esta señal es de 5.1 Hz, lo que nos indica que la fusión de los anillos B-C es *cis*, siendo esta constante de acoplamiento característica para hidrógenos vecinales con un ángulo de torsión de 60°. (Esquema 33).



ESQUEMA 33

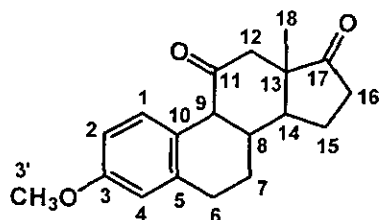
En 3.73 y 0.88 ppm se observan las señales de los metilos en forma de singulete, la primera corresponde al metilo del metoxilo de la posición C-3 y la segunda al metilo de la posición C-13 del anillo esteroidal, ambas señales integran para tres hidrógenos. También se observan tres señales en forma de multiplete, que integran para dos hidrógenos y las cuales corresponden a los hidrógenos α al anillo aromático en la región de 2.60 a 2.90 ppm, a los hidrógenos de la posición 12 en el intervalo de 2.35 a 2.60 ppm y finalmente los hidrógenos α al grupo carbonilo del anillo C en el intervalo de 1.60 y 1.90 ppm.

ESPECTROSCOPIA RMN-¹³C.

ESPECTRO 21. RMN-¹³C de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 85.

En el espectro de RMN-¹³C de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 85 también podemos observar la presencia de los dos grupos carbonilos en 210.4 y 217.20 ppm que corresponden a los carbonilos de las posiciones 11 y 17 respectivamente. Así mismo se observan las señales características del anillo aromático, átomos de carbono con

hibridación sp^2 , en la región de 100 a 160 ppm. Se observa la señal del carbono del grupo metoxilo en 55.00 ppm, la cual se desplaza a campo bajo debido a que esta unido a un elemento muy electronegativo. En la región de 10 a 100 ppm. se observan 11 señales correspondientes a los átomos de carbono de hibridación sp^3 .



Carbono	δC (ppm)
1	128.0
2	112.7
3	157.8
4	114.5
5	137.2
6	24.3
7	35.7
8	32.2
9	53.2
10	122.7

Carbono	δC (ppm)
11	210.4
12	46.1
13	49.0
14	40.8
15	21.0
16	22.7
17	217.2
18	14.5
3'	55.0

La estructura de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona **85** fue corroborada por medio de un espectro de APT en el que se indican las señales correspondientes a cada tipo de átomo de carbono, como se observa en el espectro 22.

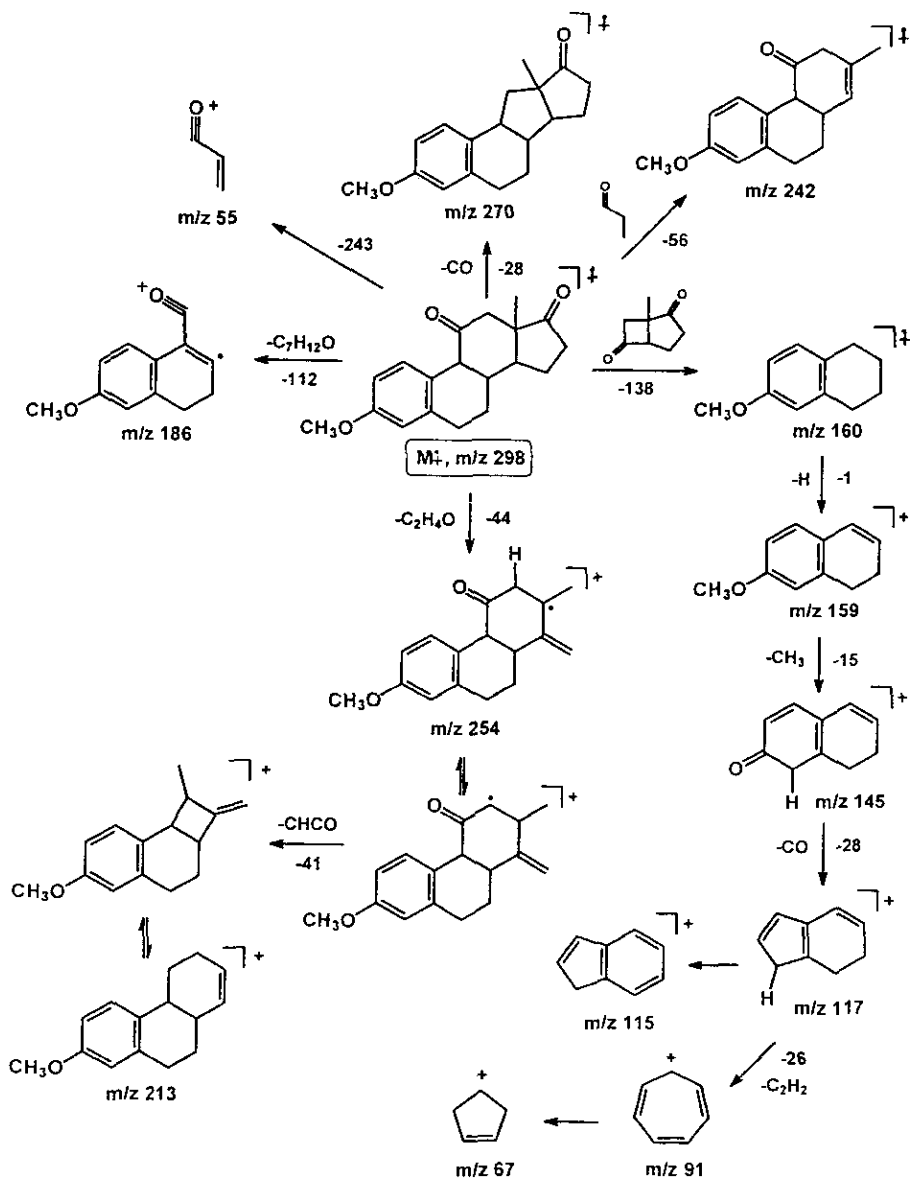
ESPECTRO 22. APT de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona **85**.

En el espectro de APT se observan hacia arriba las señales de los átomos de carbono -C- y -CH₂-, los cuales corresponden a los átomos de carbono del grupo carbonilo de las posiciones C-17 y C-11, que se observan en 217.20 y 210.4 ppm respectivamente. Los átomos de carbono de las posiciones C-3, C-5 y C-10 (-C=) con hibridación sp² y a los átomos de carbono de las posiciones C-13, (-C-) y C-12, C-7, C-6, C-16 y C-15 (-CH₂-), los cuales presentan hibridación sp³. Dirigidas hacia abajo, se observan las señales de los átomos de carbono -CH- y -CH₃. En la región de 100 a 160 ppm se encuentran las señales de los átomos de carbono de las posiciones C-1, C-2 y C-4 (=CH-), los cuales presentan hibridación sp² y en la región de 10 a 100 ppm se observan las señales de los átomos de carbono C-9, C-14 y C-8 (-CH-), así como C-3 y C-18 (-CH₃), los cuales presentan hibridación sp³.

ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

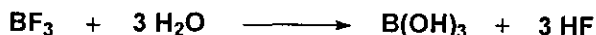
ESPECTRO 23. EM de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona **85**.

Con respecto al espectro de masas de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona **85**, se puede observar el ión molecular a m/z 298, el cual presenta una abundancia relativa del 99%. En este caso el pico base es el fragmento [M⁺-138] a m/z 160, este ión se origina por pérdida del fragmento -C₈H₁₀O₂ (fragmentación característica de cetonas cíclicas) y a partir de este fragmento se genera el ión a m/z 159 por eliminación de un átomo de hidrógeno. Por medio de la pérdida posterior de un metilo se genera el fragmento a m/z 145. A partir del ión molecular se origina el ión a m/z 254 por la pérdida del fragmento -C₂H₄O (-44) y a partir de este fragmento se genera el ión a m/z 213 por la eliminación de un fragmento que pesa 41. El fragmento a m/z 186 se origina a partir del ión molecular por la eliminación del fragmento -C₇H₁₂O (-112). (Esquema 34).



ESQUEMA 34

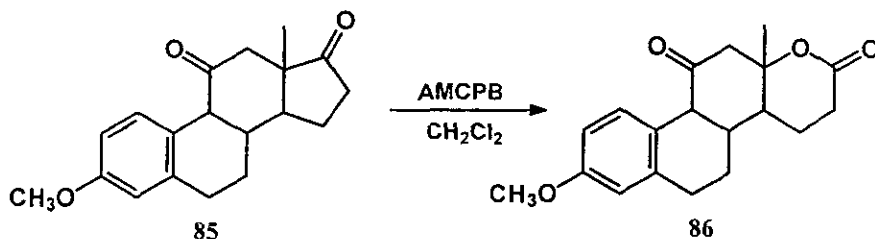
Con base en el análisis espectroscópico, podemos concluir que la reacción procede a pesar de que la materia prima que se utilizó era una mezcla de reacción y no un compuesto puro. El mismo análisis permitió establecer que el carbonilo protegido de la posición C-17 se hidroliza, lo cual se atribuye a que en la mezcla de reacción, al finalizar está, se trata con agua y dado que contiene BF_3 , este se descompone de la siguiente forma:



Como se indica en la reacción anterior se genera ácido fluorhídrico en el seno de la reacción y debido a la presencia de este ácido, el grupo protector se elimina regenerando el grupo carbonilo, esto resulta favorable para la ruta sintética planteada, ya que el paso posterior a esta reacción, era precisamente la hidrólisis del cetal, con lo cual se reduce en un paso la secuencia sintética.

La formación de la cetona en la posición 11 es una evidencia de que el epóxido, el cual no se pudo caracterizar completamente por espectroscopia, sí se obtuvo, siendo su formación estereoespecífica, ya que solo se obtuvo el esteroide dicarbonilo con la fusión *cis* de los anillos B y C, que para nuestro caso es algo indeseable. Sin embargo, esto confirma la estereoespecificidad de la reacción, por que de no haber sido así, se hubiera observado una mezcla de productos, uno con fusión *cis* y uno con fusión *trans*. Llegamos a esta conclusión con base al análisis que se realizó del mecanismo para esta reacción. (Esquema 32).

5.7. OBTENCIÓN DE LA 3-METOXI-17a-OXAESTRA-1,3,5(10)-TRIEN-11,17-DIONA 86. REACCIÓN DE TRANSPOSICIÓN DE BAEYER-VILLIGER.



Se llevó a cabo la reacción de transposición de Baeyer-Villiger sobre la diona 85, tomando en cuenta la diferencia de reactividad entre las dos cetonas cíclicas de 5 y 6 átomos de carbono.

La reacción de transposición de Baeyer-Villiger permite la inserción de un átomo de oxígeno y la expansión del anillo de una cetona cíclica, para generar una lactona. Esta reacción generalmente se lleva a cabo con peróxidos orgánicos ó peróxidos de hidrógeno básicos. En algunas de sus modificaciones se utilizan sales de cerio (V) ó plomo (IV) como agentes oxidantes.³⁵

La reacción se llevó a cabo en presencia del ácido *m*-cloroperoxibenzóico, utilizando diclorometano como disolvente. De la mezcla de reacción se logró separar, mediante una cromatografía de placa fina preparativa, un producto que se obtuvo con un 23% de rendimiento, el cual se caracterizó con base en sus propiedades espectroscópicas (IR, RMN-¹H y RMN-¹³C y espectrometría de masas).

ESPECTROSCOPÍA DE IR.

ESPECTRO 24. IR de la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 86.

En la tabla 5.10. se dan los valores de las principales bandas de las diferentes vibraciones que se observan en los grupos funcionales, en el espectro de IR de la 3-metoxiestra-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 86.

TABLA 5.10. Asignación de las principales bandas del espectro de IR de la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 86.

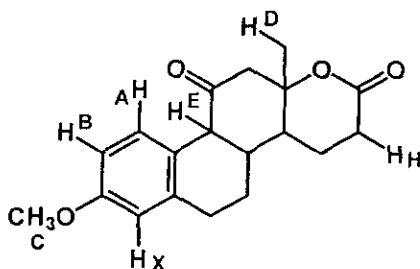
GRUPO FUNCIONAL	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN	INTENSIDAD ^a
Cetona	1706	Vibración producida por la flexión del enlace C-C-C y el alargamiento del enlace -C-(CO)-C. Valor cercano de una cetona cíclica de 6 miembros.	<i>i.a.</i>
	1110	Vibración debida a la flexión del enlace -C-C-C- y alargamiento del enlace -C-C- en el grupo -C-(CO)-C.	<i>i.m.</i>
Éster	1674	Vibración producida por el alargamiento asimétrico y simétrico del enlace C-O-C.	<i>i.a.</i>
	1284	Banda producida por ν C-O.	<i>i.a.</i>
Éter (metoxilo)	1376	Vibración debida al alargamiento asimétrico del enlace =C-O-C aromático.	<i>i.b.</i>
	1069	Vibración debida al alargamiento simétrico del enlace =C-O-C. Éter unido a un anillo aromático.	<i>i.b.</i>
	2946	Vibración producida por el alargamiento simétrico del grupo -CH ₃ en el grupo éter -OCH ₃ aromático.	<i>i.m.</i>
	1161	Balanceo del grupo metilo y del anillo aromático.	<i>i.b.</i>
Anillo Aromático	2946	Vibración debida al alargamiento del enlace C-H, de la doble ligadura interna del anillo aromático, traslapada con la señal para un metil-éter aromático.	<i>i.m.</i>
	1615	Vibraciones producidas por el alargamiento del enlace C-C, del anillo aromático.	<i>i.m.</i>
	872 763	Bandas debidas a la flexión del enlace -C-H fuera del plano, el cual corresponde a un anillo aromático 1, 2, 4-trisustituido.	<i>i.b.</i> <i>i.b.</i>
Alcano	3030 2871	Vibración simétrica del grupo -CH ₃ vs. Carbono con hibridación sp ³ . Traslapada.	<i>i.m.</i>
	1495	Vibración asimétrica del grupo -CH ₃ δ as.	<i>i.b.</i>
	1376	Vibración simétrica del grupo -CH ₃ δ s.	<i>i.b.</i>

a *i.a.* = intensidad alta, *i.m.* = intensidad media, *i.b.* = intensidad baja; *a.* = banda ancha.

En el espectro de IR de la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 86, podemos observar las bandas características de dos grupos carbonilos, una de ellas en 1706 cm^{-1} , que corresponde a una cetona cíclica de 6 átomos de carbono, lo que nos indica que el carbonilo que reacciono fue el de la cetona cíclica de 5 miembros. El otro grupo carbonilo que se observa aparece en 1674 cm^{-1} , pero en este caso se trata del carbonilo de una lactona de 6 miembros. Esta vibración es producida por el alargamiento simétrico y asimétrico del enlace C-O-C. También es posible observar las bandas características del grupo metoxilo de la posición C-3, las cuales se encuentran en 2946 cm^{-1} y que son producidas por la vibración del alargamiento simétrico del enlace $-\text{OCH}_3$ con el anillo aromático. Estas vibraciones se traslapan con las producidas por el alargamiento del enlace C-H de la doble ligadura interna del anillo aromático, confirmando su presencia con las bandas que aparecen en 1615, 872 y 763 cm^{-1} . Así mismo se observan las señales originadas por el alargamiento simétrico y asimétrico del enlace $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ en 1069 y 1376 cm^{-1} respectivamente y la vibración de balanceo del grupo metoxilo con el anillo aromático en 1161 cm^{-1} .

ESPECTROSCOPIA DE RMN- ^1H .

ESPECTRO 25. RMN- ^1H de la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 86.



Sistema ABX.

HA	6.85 δ H ppm.	(d, $J_o=7.8$ Hz, $J_p=0.0$ Hz, 1H).
HB	6.74 δ H ppm.	(dd, $J_o=7.8$ Hz, $J_m=2.7$ Hz, 1H).
HX	6.71 δ H ppm.	(d, $J_m=2.7$ Hz, $J_p=0.0$ Hz, 1H).
HC	3.79 δ H ppm.	(s, 3H).
HD	1.35 δ H ppm.	(s, 3H).
HE	3.73 δ H ppm.	(d, $J_{cis}=4.8$ Hz, 1H).
HH	-1.80 δ H ppm.	(m, 2H).

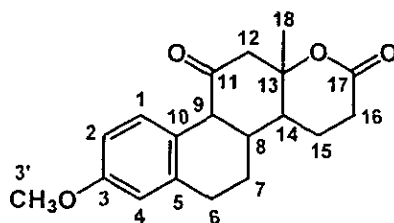
En el espectro de RMN- 1 H de la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona, se confirma la formación de la lactona de 6 miembros, en donde el hidrógeno asignado como HE que se encuentra en la posición C-9, es determinante para la asignación de la estructura, ya que en este caso no se modificó en cuanto a su desplazamiento químico, lo cual nos indica que permanece en el producto con el mismo ambiente químico que la materia prima, con lo que se confirma que la transposición no se llevó a cabo sobre el anillo de 6 carbonos (anillo C). El hidrógeno HE se presenta en forma de doblete con una constante de acoplamiento $J=4.8$ Hz típica de una fusión *cis*, en este caso en los anillos B-C. La señal que permite confirmar que reaccionó la cetona del anillo D, es la del grupo metilo de la posición 18, ya que en la materia prima, la dicetona, la señal del grupo metilo aparece en 0.88 ppm y en el producto, la lactona, se observa la señal desplazada a campo bajo, apareciendo en 1.35 ppm, esto debido a que se encuentra cerca del átomo de oxígeno de la lactona de 6 miembros. Se observa el sistema ABX del anillo aromático, el cual está formado por el hidrógeno HA en 6.85 ppm y presenta una señal en forma de doblete con constantes de acoplamiento de $J=7.8$ Hz la cual es característica de un acoplamiento *orto*, en 6.74 ppm aparece el hidrógeno HB como un doblete con constantes de acoplamiento de $J=7.8$ Hz y $J=2.7$ H. típicas de una sustitución en las posiciones *orto* y *meta* respectivamente. Finalmente el hidrógeno Hx aparece como un singulete en 6.71 ppm cada una de estas señales integra para un átomo de hidrógeno. Así mismo se

observa un singulete que integra para 3 hidrógenos en 3.79 ppm, el cual corresponde a los hidrógenos del grupo metilo del grupo metoxilo en C-3 del sistema esteroideal. Los hidrógenos α al carbonilo de la lactona se pueden observar en la región de 1.65 a 1.90 ppm como un multiplete, el cual integra para dos hidrógenos.

ESPECTROSCOPIA DE RMN-¹³C

ESPECTRO 26. RMN-¹³C de la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 86.

En el espectro de RMN-¹³C se observan los dos carbonos de los grupos carbonilos arriba de 160 ppm, siendo uno de ellos el que corresponde al grupo carbonilo de la posición C-11 que aparece en 207.7 ppm que es el mismo que se puede observar en el caso del compuesto dicarbonílico en 210.4 ppm, lo cual nos indica que sobre esa cetona no ocurrió reacción alguna. Sin embargo, se puede observar un desplazamiento a campo alto de la señal que corresponde al grupo carbonilo de la posición C-17, ya que en la lactona la señal aparece en 170.2 ppm y en la materia prima aparece en 217.2 ppm, lo cual confirma que la reacción de transposición se llevó a cabo sobre dicho grupo carbonilo. La señal en 170.2 ppm es característica de un éster cíclico, ya que la formación de esta lactona da lugar al desplazamiento de la señal del carbono 13 en 83.7 ppm, a campo bajo, encontrándose originalmente en 49.0 ppm en la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona, esto debido a que en la primera se encuentra unido a un átomo de oxígeno, elemento muy electronegativo. En la región de 100 a 160 ppm aparecen 6 señales producidas por los átomos de carbono de hibridación sp^2 del anillo aromático, en donde el C-3 que se encuentra en 158.6 ppm se desplaza a campo bajo debido a que es el carbono ipso, unido al grupo metoxilo. Con respecto al compuesto dicarbonílico estas señales no presentan modificación alguna.



Carbono	δC (ppm)
1	128.4
2	113.0
3	158.6
4	114.7
5	136.1
6	28.5
7	34.8
8	22.8
9	54.3
10	122.4

Carbono	δC (ppm)
11	207.7
12	52.1
13	83.7
14	36.9
15	19.6
16	24.0
17	170.2
18	20.8
3'	55.2

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

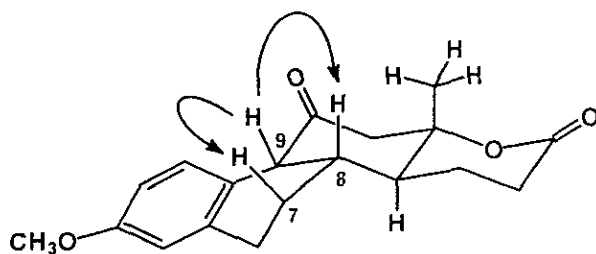
ESPECTRO 27. EM de la 3-metoxi-17α-oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 86.

El patrón de fragmentación que origina los principales fragmentos para la 3-metoxi-17α-oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 86 se presenta en el esquema 35.

En el espectro de masas se observa al ión molecular a m/z 314, el cual corresponde al peso molecular del producto final, cuya abundancia relativa es del 80 %. El pico base es el fragmento a m/z 186, este fragmento se origina a partir del ión molecular por eliminación de -128 uma, la cual es una fragmentación característica de cetona cíclica. Los fragmentos a m/z 229, 213, y 200 se generan a partir del ión molecular por pérdida de los fragmentos -85 , -101 y -114 respectivamente. A partir del ión molecular también se origina el ión m/z 286 por eliminación de CO, (-28 uma). A partir de este ión, se genera el fragmento a m/z 271, por la eliminación del grupo metilo de la posición C-13 y por una posterior pérdida de $-CH_2-$ e hidrógeno molecular se obtiene el fragmento a m/z 255.

La estructura quedó totalmente confirmada por los espectros de NOESY y HETCOR que se obtuvieron de la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona **86**.

ESPECTRO 28. NOESY de la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona **86**.



ESQUEMA 36

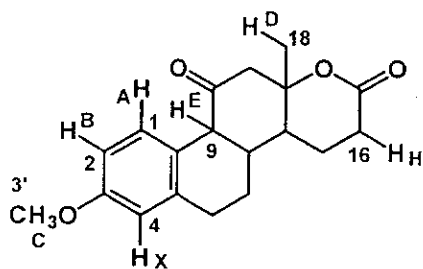
En el espectro NOESY de la 3-metoxi-17 α -oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona **86** se puede observar que existe una correlación entre el hidrógeno de la posición C-9 con los hidrógenos de las posiciones C-8 y C-7, los cuales se encuentran en posición coaxial con respecto a este. Este resultado confirma que la fusión de los anillos B-C es *cis* (Esquema 36).

ESPECTRO 29. HETCOR de la 3-metoxi-17a-oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 86.

En el espectro HETCOR, se puede observar la correlación que existe para cada átomo de carbono y los átomos de hidrógeno que están unidos a cada uno de ellos.

La correlación entre los átomos de carbono e hidrógeno más importantes se resume en la siguiente tabla:

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)
1	128.4	A	6.85
2	113.0	B	6.74
4	114.7	X	6.71
9	54.3	E	3.73
16	24.0	H	1.8
18	20.8	D	1.35
3'	55.2	C	3.79

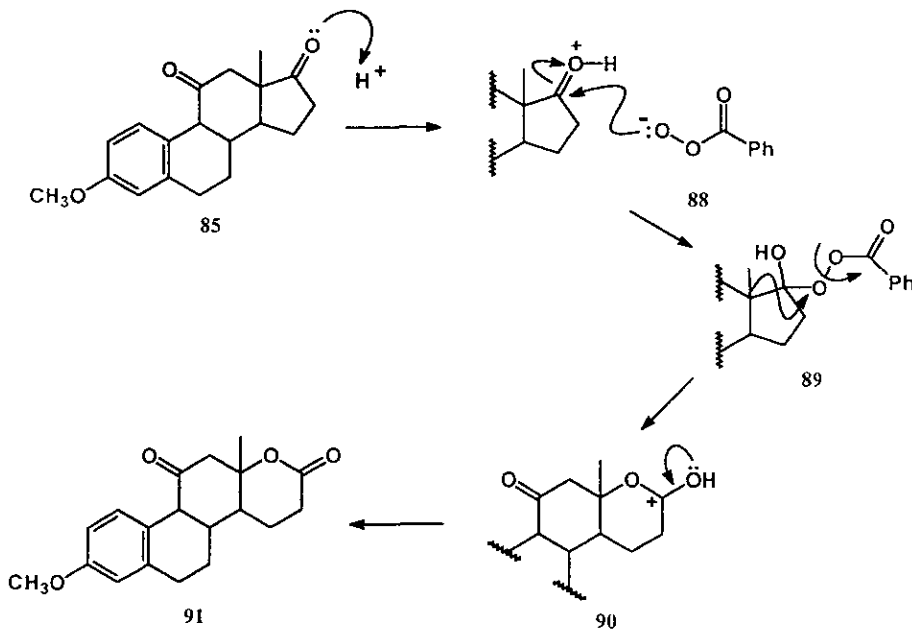


Con este análisis espectroscópico, no hay lugar a dudas de que se obtuvo la 3-metoxi-17a-oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona 86.

El análisis espectroscópico confirma que la cetona cíclica más reactiva es la de 5 miembros, ya que desde el punto de vista de estabildades relativas, un anillo de 6 miembros es más estable que uno de 5 miembros, además de que esté último anillo se encuentra más tensionado, por lo que es el más reactivo. Tomando en cuenta la

estabilidad relativa de la lactona que se genera, también se ve favorecida la reacción de la cetona cíclica de 5 átomos de carbono, ya que esta producirá una lactona de 6 miembros, que es más estable que la de 7 miembros, siendo esta última la que sería generada por la transposición de Baeyer-Villiger sobre el carbonilo del anillo de 6 átomos de carbono.³⁶

El mecanismo de reacción aceptado para esta reacción de oxidación implica como primer paso una adición nucleofílica del perácido sobre el grupo carbonilo de la cetona y una vez que se forma el intermediario 89, ocurre una transposición en donde el grupo que migra es el terciario, de acuerdo al siguiente orden de aptitud migratoria: alquil terciario>alquil secundario, aril>alquil primario>metil. En este proceso ocurre la eliminación de una molécula de ácido *m*-clorobenzoico. En este caso tenemos dos posibilidades de migración, pero no hay dudas de que se genera el intermediario 90, por transposición del carbono terciario, para obtener la lactona 91. Esto queda totalmente confirmado por el análisis espectroscópico del producto final. (Esquema 37).



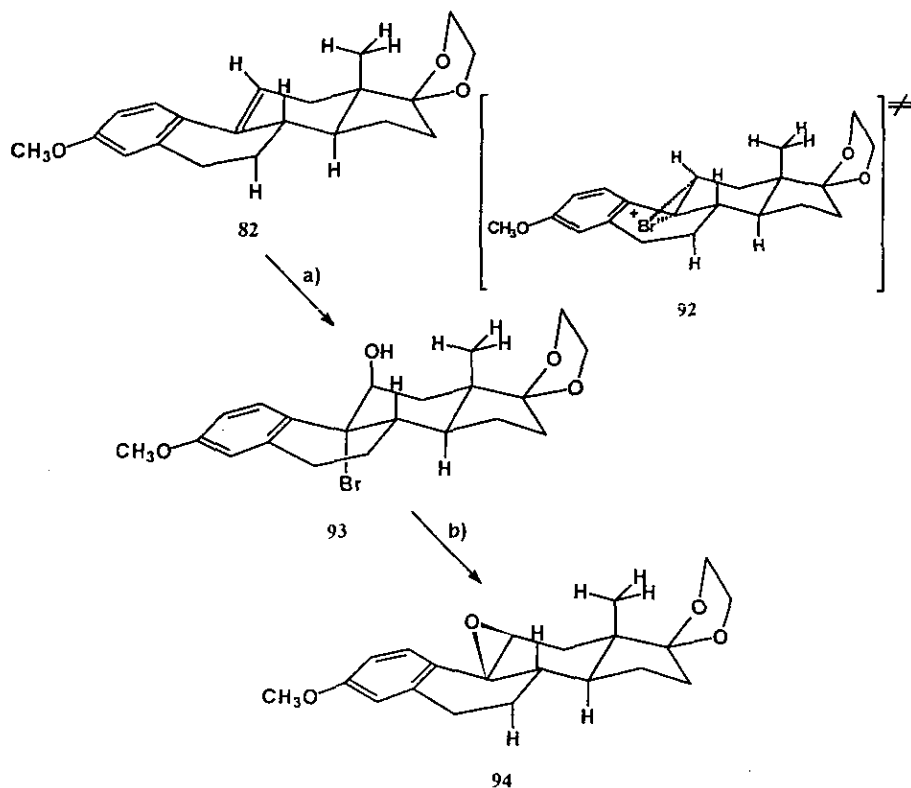
ESQUEMA 37

Haciendo una recopilación de la secuencia sintética que se siguió en este punto, podemos afirmar lo siguiente:

- La reacción de epoxidación fue estereoespecífica, llevándose a cabo una reacción de diastereofazdiferenciadora, en donde la aproximación del AMCPB se realizó por la cara *re-re* de la olefina del esteroide, generándose así el epóxido α . Esto se confirma, por los espectros de IR y masas que se lograron obtener a pesar de no tener a la 9α - 11α -epoxi- $17,17$ -etilendioxo- 3 -metoxiestra- $1,3,5(10)$ -trieno totalmente pura. Además de que al generar el carbonilo de la posición C- 11 mediante la reacción de transposición pinacólica, se determinó que la fusión de los anillos B-C es *cis*.
- El carbonilo de la posición C- 17 , que se había protegido previamente se hidrolizó en la reacción de transposición pinacólica generando a la 3 -metoxiestra- $1,3,5(10)$ -trien- $11,17$ -diona, lo cual permite reducir en un paso la secuencia sintética.
- Al llevar a cabo la reacción de transposición de Baeyer-Villiger con la 3 -metoxiestra- $1,3,5(10)$ -trien- $11,17$ -diona, (compuesto dicarbonílico) se observó que solo reacciona la cetona de cinco átomos de carbono, conservándose el grupo carbonilo de la posición C- 11 , ya que de acuerdo al análisis espectroscópico que se realizó, se observa en el producto final es una lactona de seis miembros, la 3 -metoxi- 17α -oxaestra- $1,3,5(10)$ -trien- $11,17$ -diona.

Como una alternativa para obtener el epóxido β y poder generar la fusión de los anillos B-C *trans* del producto final, proponemos la generación del epóxido a través de la formación de una *trans*-bromohidrina, la cual sería generada a partir del $17,17$ -etilendioxo- 3 -metoxiestra- $1,3,5(10),9(11)$ -tetraeno **82** utilizando N-bromosuccinimida (NBS), en presencia de ácido perclórico (HClO_4) y dioxano como disolvente.³⁷ En este caso, la formación del ión bromonio **92**, será por el lado menos impedido estericamente, es decir por la cara *si-si* del

doble enlace del esteroide, para obtener la bromohidrina *trans* 93, la cual por tratamiento con carbonato de potasio, daría lugar al 9 β -11 β -epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno (epóxido β) 94. (Esquema 38).



a) $\text{NBA-HClO}_4/\text{dioxano}$, 2 h. b) KHCO_3 , 18 h, 25°C

ESQUEMA 38

PARTE EXPERIMENTAL

INSTRUMENTACIÓN.

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

- Espectroscopía de Infrarrojo IR.
- Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno RMN-¹H.
- Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 RMN-¹³C.
- Espectrometría de Masas por impacto electrónico EMIE.

En algunos casos se utilizaron técnicas tales como HPLC, NOESY y HETCOR.

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

Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C, se obtuvieron en un espectrómetro Unity Inova Varian de 309 A 300 MHz y 75 MHz, empleando cloroformo deuterado y en algunos casos dimetilsulfóxido hexadeuterado como disolventes y tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamientos químicos están dados en δ (ppm) y se utilizaron las siguientes abreviaturas s= singlete; d= doblete; t= triplete; d.d= doble de dobles; m= multiplete; br= banda ancha.

Los espectros de masas fueron registrados en un espectrómetro Jeol 5X102 A Geometría inversa Finnigan CGQ trampa iónica, mediante las técnicas cromatografía de gases e impacto electrónico.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher Johns a velocidades de calentamiento de 40 a 60 y no están corregidos.

Las cromatografías en columna se realizaron empleando Sílica gel 60 Merck (malla 0.2-0.5 mm). El avance de las reacciones se siguió cualitativamente, mediante cromatografía en capa fina, con placas de Sílica gel 60 Merck GF 254 y se empleo yodo como revelador. Los reactivos y disolventes empleados fueron previamente purificados y secados. La mayoría de las reacciones se llevaron a cabo bajo condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno.

6.1. ESTRONA 79. HIDRÓLISIS DE LA METILESTRONA.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de dos bocas juntas esmeriladas 14/20, provisto de un refrigerante en posición de reflujo, se colocó una mezcla de 5.0 g (17.6×10^{-3} mol) de metilestrona, 30 ml de ácido bromhídrico y 50 ml de ácido acético glacial, bajo agitación vigorosa y atmósfera de nitrógeno se calentó a reflujo durante 2:30 h. Al inicio de la reacción se observan dos fases, a medida que pasa el tiempo se forma una fase con color naranja. A la hora de calentamiento a reflujo se observa la formación de un precipitado amarillo naranja que permanece hasta el final de la reacción. La mezcla se enfría y se introduce en un baño de hielo-agua. La estrona se aísla por filtración y se lava con agua, para obtener 4.23 g de producto crudo, el cual se recristalizó con metanol. A los residuos del filtrado se les agrega agua y se genera un precipitado con color rosa, siendo este precipitado una mezcla estrona-metilestrona, la cual se separa mediante una cromatografía en columna, utilizando como soporte sílica gel y como eluyente una mezcla hexano:acetato de etilo 95:5. Se obtiene 3.64g con un rendimiento del 76% de estrona pura, siendo su p.f. 251-253°C y se recupera el 12% de materia prima.

ESPECTRO 1.

IR (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 3334, 2934, 1620, 1498, 1288, 1248, 1718, 1156, 876, 818, 672.

ESPECTRO 2.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm. 8.19 (s, 1H); 7.00 (d, J=8.42 Hz, 1H); 6.55 (dd, J=8.42 Hz, J=2.64 Hz, 1H); 6.50 (d, J= 2.6 Hz, 1H); 0.77 (s, 3H).

ESPECTRO 3.

RMN-¹³C (CDCl₃) δ ppm. 220.4, 155.9, 137.0, 130.0, 125.7, 114.9, 112.6, 49.9, 47.5, 43.5, 38.0, 35.7, 31.1, 29.8, 26.1, 25.4, 21.1, 13.4.

ESPECTRO 4.

EM M⁺ 270; Fragmentos: m/z 255, 242, 227, 226, 213, 199, 185, 146, 157, 131, 91, 67, 51.

6.2. 3-HIDROXIESTRA-1,3,5(10),9(11)-TETRAEN-17-ONA 80. OXIDACIÓN DE LA ESTRONA CON DDQ.

En un matraz de fondo redondo de dos juntas esmeriladas 14/20 de 250 ml, bajo atmósfera de nitrógeno se prepara una solución de 1g (3.7×10^{-3} mol) de estrona en 150 ml de metanol anhidro, a temperatura ambiente y bajo una agitación vigorosa se adiciona una solución de 0.42 g (1.85×10^{-3} mol) de DDQ en 3 ml de metanol, gota a gota, y bajo atmósfera de nitrógeno. La solución café oscura cambia rápidamente de color, pasando desde café rojizo hasta anaranjado, para permanecer con un color amarillo naranja. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente, la adición de una solución de 0.42 g de DDQ en 3 ml de metanol se repite cada hora dos veces más en las mismas condiciones. Al final el metanol se elimina por evaporación a presión reducida. El residuo se disuelve en 110 ml de cloroformo caliente, se agrega carbón activado, se calienta suavemente y se filtra a través de celita TM para eliminar a la DDQH₂. El filtrado amarillo naranja se evapora. El producto crudo, se purifica por cromatografía en columna, utilizando como disolvente una mezcla hexano:acetato de etilo 85:15, obteniéndose un sólido blanco que pesa 0.55 g con un rendimiento del 56% y con p.f. 256-258°C.

ESPECTRO 5.

IR (Pastilla de KBr) cm⁻¹. 3262, 3018, 2966, 2928, 2900, 2832, 1718, 1604, 1498, 1454, 1292, 1224, 1166, 876, 854, 816, 652.

ESPECTRO 6.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm. 8.55 (s, 1H); 7.44 (d, J=8.7 Hz, 1H); 6.66 (dd, J=8.7 Hz, J=2.4 Hz, 1H); 6.57 (d, J= 2.4 Hz, 1H); 6.70 (d, 1H); 0.92 (s, 3H).

ESPECTRO 7.

RMN-¹³C (CDCl₃) δ ppm. 221.4, 155.8, 137.3, 135.2, 125.3, 124.8, 115.2, 114.8, 113.7, 47.3, 45.7, 37.7, 35.7, 33.4, 29.2, 27.3, 22.0, 14.0.

ESPECTRO 8.

EM M⁺ 268; Fragmentos: m/z 253, 251, 239, 235, 225, 210, 197, 195, 181, 165, 157, 152, 128, 115, 91, 77.

6.3. 3-METOXIESTRA-1,3,5(10),9(11)-TETRAEN-17-ONA 81. REACCIÓN DE METILACIÓN.

En un matraz de fondo redondo de tres bocas con juntas esmeriladas 14/20, de 100 ml provisto de un termómetro y un refrigerante en posición de reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió 1 g (3.73×10^{-3} mol) de 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17ona en 30 ml de metanol y una solución de hidróxido de potasio (0.26 g (4.63×10^{-3} mol) de KOH en 3.8 ml de agua), entonces se enfrió a 0°C y con agitación vigorosa se adicionaron lentamente 0.4 ml (2.22×10^{-2} mol) de sulfato de dimetilo, después se adicionaron otros 6.6 ml (6.96×10^{-2} mol) de sulfato de dimetilo y 4.3 g (7.66×10^{-2} mol) de hidróxido de potasio en 5.6 ml de agua. La mezcla alcalina se agitó durante 10 min. Posteriormente se adicionó una mezcla de 1.2 ml (1.26×10^{-2} mol) de sulfato de dimetilo y 1.2 g (2.14×10^{-2} mol) de hidróxido de potasio en 1.2 ml de agua. La mezcla se agitó hasta llegar a temperatura ambiente, entonces se calentó a reflujo durante 1 h. El metanol se elimina por destilación al alto vacío y la mezcla fría se diluye en 40 ml de agua. Posteriormente el producto crudo se aisló por extracción con éter, la fase orgánica se lavó con una solución de álcali de Claisen (solución metanol/40% hidróxido de potasio), tres veces, después se lavó con agua y se seco con sulfato de sodio anhidro. Se agregó carbón activado y se agita

suavemente, la solución se filtró a través de celita y se evapora a vacío, el residuo de color rosa se disuelve en diclorometano, se absorbe sobre sílica gel. Así la mezcla de reacción cruda se separó y se purificó por cromatografía en columna, utilizando como soporte sílica gel y como eluyente una mezcla hexano:acetato de etilo 95:5. Se obtuvo 0.91 g de un sólido blanco de p.f. 140-142°C, con un rendimiento del 86%.

ESPECTRO 9.

IR (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 3012, 2922, 2948, 1736, 1602, 1498, 1464, 1448, 1372, 1230, 1040, 874, 842, 814.

ESPECTRO 10.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm. 7.52 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); 6.72 (dd, $J=8.85$ Hz, $J=2.7$ Hz, 1H); 6.61 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 6.13 (t, 1H); 3.78 (s, 3H); 0.93 (s, 3H).

ESPECTRO 11.

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ ppm. 221.5, 158.6, 137.4, 135.4, 127.1, 125.3, 116.7, 113.3, 112.7, 55.2, 47.8, 46.1, 38.2, 36.1, 33.9, 29.9, 27.8, 22.5, 14.4.

ESPECTRO 12.

EM M^+ 282; Fragmentos: m/z 267, 265, 249, 239, 224, 211, 210, 195, 179, 165, 152, 141, 128, 115, 105, 91, 77, 65, 55.

6.4. 17,17-ETILENDIOXI-3-METOXIESTRA-1,3,5(10),9(11)-TETRAENO 82. REACCIÓN DE PROTECCIÓN DEL CARBONILO.

En un matraz de 250 ml de fondo redondo con una boca junta esmerilada 24/40, provisto de una trampa de Dean-Stark y de un refrigerante en posición de reflujo se preparó una solución de 1 g (3.5×10^{-3} mol) de 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona en 150 ml de benceno absoluto, se agregaron 16.7 ml (0.293 mol) de etilenglicol y 0.2333 g de ácido *p*-toluensulfónico. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h con agitación vigorosa, eliminándose agua a través del azeótropo ternario mediante la trampa de Dean-Stark. La solución resultante se dejó enfriar y se vertió sobre una solución de bicarbonato de sodio

fría. El precipitado así generado se aisló por extracción con cloruro de metileno, la fase orgánica se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato de sodio, el disolvente se eliminó por destilación al alto vacío para dar 0.97 g de producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando sílica gel como soporte y una mezcla hexano:acetato de etilo, (95:5) como eluyente. Se obtuvo un compuesto de color blanco con p.f. 145-147°C, que peso 1.05 g con un rendimiento del 91%.

ESPECTRO 13.

IR (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 3000-2915 (l), 2964, 2954, 2890, 1660, 1494, 1434, 1370, 1256, 1166, 1044, 954, 876, 810, 722.

ESPECTRO 14.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm. 7.52 (d, J=9.0 Hz, 1H); 6.71 (dd, J=8.7 Hz, J=2.7 Hz, 1H); 6.59 (d, J=2.7 Hz, 1H); 6.12 (m, 1H); 3.92 (m, 4H); 3.78 (s, 3H); 0.90 (s, 3H).

ESPECTRO 15.

RMN-¹³C (CDCl₃) δ ppm. 158.3, 137.5, 134.6, 127.7, 125.1, 119.1, 117.9, 113.3, 112.7, 65.2, 64.6, 55.2, 46.8, 44.3, 39.2, 33.8, 30.1, 28.2, 23.2, 14.6.

ESPECTRO 16.

EM M⁺ 326; Fragmentos: m/z 311, 298, 281, 265, 264, 240, 225, 211, 210, 186, 165, 153, 152, 141, 128, 100, 99, 91, 69, 55.

6.5. 9 α -11 α -EPOXI-17,17-ETILENDIOXI-3-METOXIESTRA-1,3,5(10)-TRIENO 83. REACCIÓN DE EPOXIDACIÓN.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml de una junta esmerilada 24/40, se coloca una mezcla de dos fases de 37 ml de bicarbonato de sodio (0.5 M) y una solución de 1g. (3.06 $\times 10^{-3}$ mol) de 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno en 74 ml de diclorometano. A la mezcla anterior se adicionan 0.05 g (3.06 $\times 10^{-3}$ mol) de ácido *m*-cloroperóxibenzoico en pequeñas porciones con agitación, después de 1 h de agitación vigorosa, se adicionaron 16 ml de una solución de sulfito de sodio al 2% y la mezcla se

agitó 15 min más. La fase orgánica se separó y se lavó 3 veces con una solución de bicarbonato de sodio 0.5 M, posteriormente se lavó 3 veces con agua destilada, se secó con sulfato de sodio, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y se obtuvieron 1.07 g de producto crudo, el cual se utiliza así para la siguiente reacción. El rendimiento del producto crudo es del 93%.

ESPECTRO 17.

EM M^+ 342; Fragmentos: m/z 298, 280, 254, 241, 213, 210, 160, 99, 86, 55.

ESPECTRO 18.

IR (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 3000-2915 (t), 2944, 2876, 1608, 1504, 1214, 1248, 1170, 1126, 1040, 952, 868, 848, 805, 792.

6.6. 3-METOXIESTRA-1,3,5(10)-TRIEN-11,17-DIONA 85. REACCIÓN DE TRANSPOSICIÓN PINACÓLICA.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml con dos bocas de juntas esmeriladas 14/20, se adiciona 0.7 ml de trifloruro de boro en éter, a una solución de 1.0 g (2.92×10^{-3} mol) del 9α - 11α -epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno disueltos en 50 ml de benceno. Bajo atmósfera de nitrógeno se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución con color negro resultante se vertió sobre agua y se extrajo con éter, la fase orgánica se lavó 3 veces con solución saturada de cloruro de sodio, posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a vacío y se purificó por cromatografía en columna, utilizando sílica gel como soporte y una mezcla (90:10) hexano:acetato de etilo como eluyente. Se obtiene un rendimiento del 27% de un producto puro.

ESPECTRO 19.

IR (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 2926, 1740, 1702, 1608, 1500, 1454, 1378, 1242, 1194, 1146, 1104, 1036, 864, 812.

ESPECTRO 20.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm. 6.76 (dd, J=8.3, J=1.06 Hz, 1H); 6.68 (s, 1H); 6.63 (d, J= 2.74 Hz, 1H); 6.12 (m, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.60 (m, 1H); 0.88 (s, 3H).

ESPECTRO 21.

RMN-¹³C (CDCl₃) δ ppm. 217.2, 210.4, 157.8, 137.2, 128.0, 122.7, 114.5, 113.0, 55.0, 53.2, 49.0, 46.1, 40.8, 35.7, 32.2, 24.2, 22.7, 21.0, 14.5.

ESPECTRO 22.

ATP (C=O) C-17 217.2, C-11 210.4; (-C=) C-3 157.8, C-5 137.2, C-10 123.0; (-CH=) C-1 128.0, C-4 114.5, C-2 112.7; (-C-) C-13 49.0; (-CH₂-) C-12 46.1, C-7 35.7, C-6 24.2, C-16 22.7, C-15 21.0, (-CH₃) C-3' 55.0, C-18 14.5; (-CH-) C-9 53.1, C-14 40.8, C-8 32.2.

ESPECTRO 23.

EM M⁺ 298; Fragmentos: m/z 270, 254, 213, 199, 186, 173, 171, 160, 159, 145, 128, 115, 91, 67, 55, 41, 39.

6.7. 3-METOXI-17a-OXAESTRA-1,3,5(10)-TRIEEN-11,17-DIONA 86. REACCIÓN DE TRANSPOSICIÓN DE BAEYER-VILLIGER.

En un matraz de fondo redondo de 50 ml con una boca de junta esmerilada 14/20, provisto de refrigerante en posición de reflujo, se coloca una mezcla de 0.3 g (1.115×10^{-3} mol) del compuesto dicarbonílico, la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona y 0.18 g (1.043×10^{-3} mol) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico en 30 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con una solución de bisulfito de sodio (NaHSO₃) tres veces, posteriormente con una solución de NaOH (1N) y dos veces con agua, la fase orgánica se seco con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación al alto vacío para dar 0.105 g de producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en placa preparativa, obteniéndose 0.036 g de producto puro con un rendimiento del 23% y el cual fue caracterizado por las diferentes espectroscopías.

ESPECTRO 24.

IR (Pastilla de KBr) cm^{-1} . 3030, 2946, 2871, 1706, 1674, 1615, 1495, 1376, 1284, 1161, 1110, 1069, 872, 763.

ESPECTRO 25.

RMN-1H (CDCl_3) δ ppm. 6.85 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 6.74 (dd, $J=7.8$ Hz, $J=2.7$ Hz, 1H); 6.71 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.73 (d, $J=4.8$ Hz, 1H); 1.35 (s, 3H).

ESPECTRO 26.

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ ppm. 207.7, 170.1, 158.6, 136.1, 128.4, 122.4, 114.7, 113.0, 83.7, 54.3, 55.2, 55.2, 52.1, 36.9, 34.8, 28.5, 24.0, 22.8, 20.8, 19.6.

ESPECTRO 27.

EM M^+ 314; Pico base: m/z 186; Fragmentos: m/z 302, 286, 271, 255, 241, 229, 213, 200, 176, 160, 145, 129, 115, 103, 91, 77, 55, 43.

ESPECTRO 28.

NOESY

ESPECTRO 29.

HETCOR

CONCLUSIONES

- Se caracterizaron todos y cada uno de los intermediarios así como el producto final a excepción del 9α - 11α -epoxi- $17,17$ -etilendioxi- 3 -metoxiestra- $1,3,5(10)$ -trieno.
- Se optimizó la reacción de oxidación de la estrona con DDQ.
- Se funcionalizó el carbono de la posición 11 del esqueleto del sistema esteroideal, mediante un grupo funcional carbonilo.
- Se llevó a cabo una reacción de epoxidación estereoespecífica.
- Cuando se lleva a cabo la reacción de transposición pinacólica, se desprotege el carbonilo de la posición 17 que se había protegido con un cetal. Esto fue favorable, ya que se reduce en un paso la ruta sintética.
- La fusión de los anillos B-C que originalmente era *trans*, debido a la secuencia de reacciones, finalmente cambió a *cis*.
- La hipótesis planteada (pag. 27) se comprobó parcialmente, ya que se logró obtener la 3 -metoxi- 17α -oxaestra- $1,3,5(10)$ -trien- $11,17$ -diona, mediante la secuencia sintética propuesta, pero el producto final presenta la fusión de los anillos B-C *cis*.

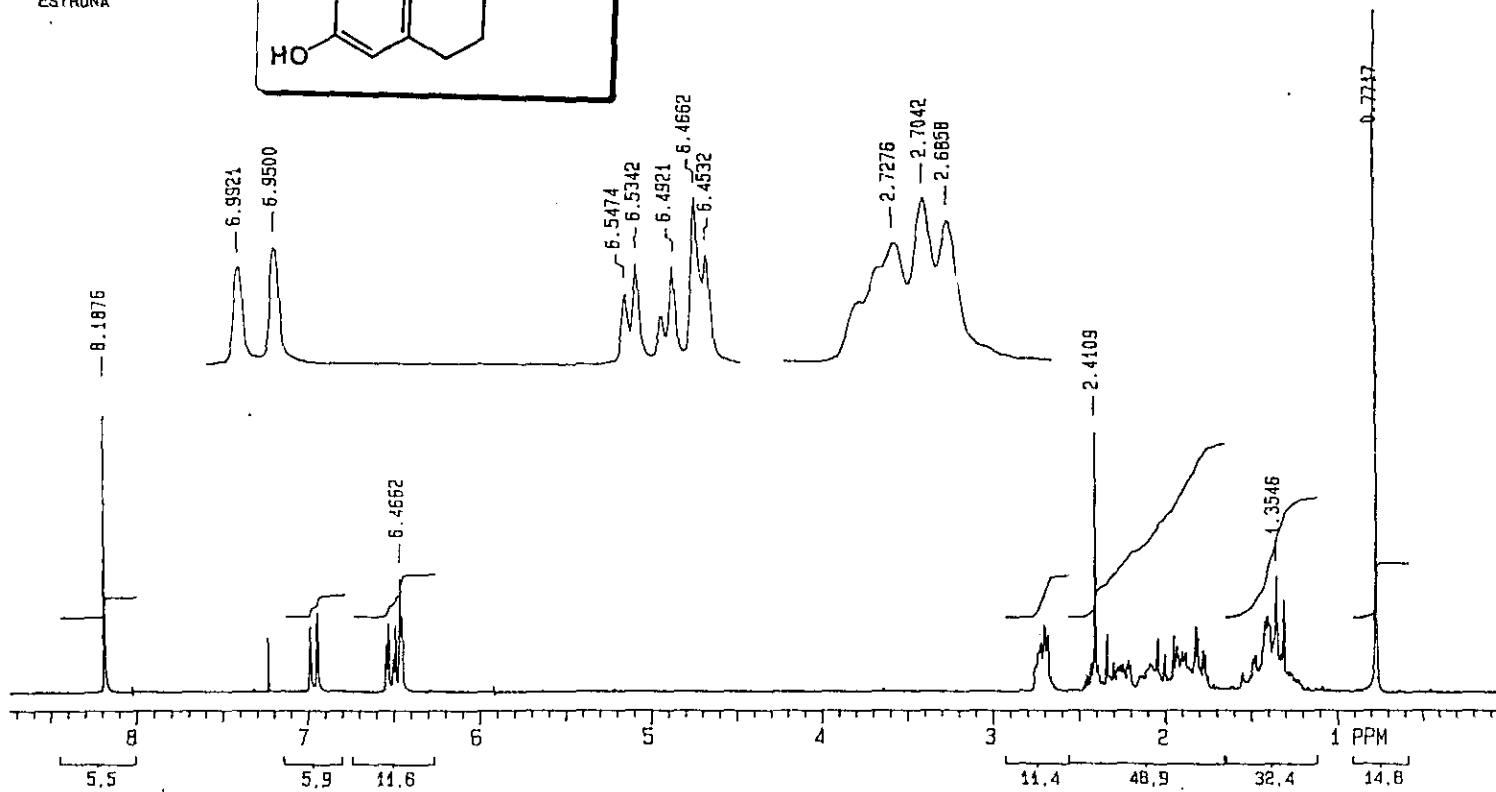
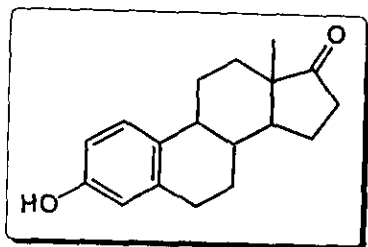
BIBLIOGRAFÍA

1. Murray, R.; Granner, D.; *Bioquímica de Harper*. Ed. El Manual Moderno, México. **1988**, 136.
2. Joseph, R.; Dipalma, M.; *Pharmacology in Medicine*. 4ª. Ed. McGraw-Hill. Book Company, New York. **1971**, 1618.
3. Witzmann, R.; *Steroids Keys to life*. Ed. Van Nostrand Reinold Company, New York, **1977**.
4. Haffmann, E.; Mosseting, E.; *Biochemistry of Steroids*. Reinhold Publishing Corporation, New York. **1960**, 61, 79.
5. Boyle, T; Castello, G.; *Chem. Soc. Rew.* **1998**, 27, 251.
6. a) Suginome, H.; Yamada, S.; Wang, J.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2170. b) Suginome, H.; wang, J.; *Steroids*. **1990**, 55, 353.
7. Suginome, H.; Yamada, S.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2489.
8. Collins, D.; Jhingran, A.; Rutshmann, S.; *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 1769.
9. Speckamp, W.; Kesselaar, H.; *Tetrahedron letters*. **1974**, 38, 3405.
10. Guthrie, R.; Boris, A.; Mullin, J.; Mennona, F.; Kierstead, R.; *J. Med. Chem.* **1973**, 16{3}, 257.
11. Suginome, H.; Yamada, S.; Wang, J.; *Chem. Lett.* **1987**, 783.
12. Kierstead, R.; Faraone, A.; *J. Org. Chem.* **1966**, 32, 704.
13. Zoretic, P.; Yu, B.; Biggers, M.; Caspar, M.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3954.
14. Rakhit, S.; Gut, M.; *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 229.
15. Suginome, H.; Yamada, S.; *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3753.
16. Milkovic, D.; Petrovic, J.; *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2101.
17. Milkovic, D.; Petrovic, J.; Hadzic, P.; *Tetrahedron*. **1978**, 34, 3575.

18. Reich, I.; Lardy, H.; Wei, Y.; Marwah, P.; Kneer, N.; Powel, D.; Reich, H.; *Steroids*. **1998**, 63, 542
19. Collins, D.; Sjövall, J.; *Aust. J. Chem.* **1983**, 36, 339. ; Stéphan, E.; Zen, R.; Authier, L.; Jaoven, G.; *Steroids*. **1995**, 60, 809.
20. Liany, C.; Baran, J.; Allinger N.; Yuh, Y.; *Tetrahedron*. **1976**, 32, 2067.
21. Paquette, L.; Leony-Bay, A.; *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 105, 7352.
22. Mendelovici, M.; Glotter, E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1992**, 1735.
23. March, J.; *Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*. 4th. Ed. Wiley Interscience. E. U. 1992.
24. Muller, J.; *Helv. Chim. Acta*. **1984**, 67, 105. Hintze, R.; Heesing, R.; *Chem. Ber.* **1990**, 123, 627.
25. Hehre, W.; Radon, L.; Pople, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1496.
26. Fessenden, R.; Verma, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 244.
27. Stoochnoft, B.; Benoiton, N.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1, 21.
28. Mckillop, A.; Fraud, J.; Hug, R.; *Tetrahedron*. **1974**, 30, 1379.
29. Johnstone, R.; Rose, M.; *Tetrahedron*. **1979**, 35, 2169.
30. Benedict, D.; Branchi, T.; Cate, L.; *Syn. Commun.* **1979**, 428.
31. Morrison.; Boyd.; *Química Orgánica*, Nueva Edición. Eddison Wesley Iberoamericana. 2^a. Ed. New York. **1986**, 756.
32. Emmons, W.; Pagano, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 89.
33. Rastetter, R.; Lewis.; *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3163. Para ver el mecanismo. *Tetrahedron*. **1976**, 32, 2855.
34. Larock, R.; *Comprehesive Organic Transformation*. New York. VCH. **1989**, 628.
35. Krow, G.; *Tetrahedron*. **1981**, 37, 2697.
36. Illuminati, G.; Mandolini, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 14, 95.
37. Fried, J.; Sabo, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1130.

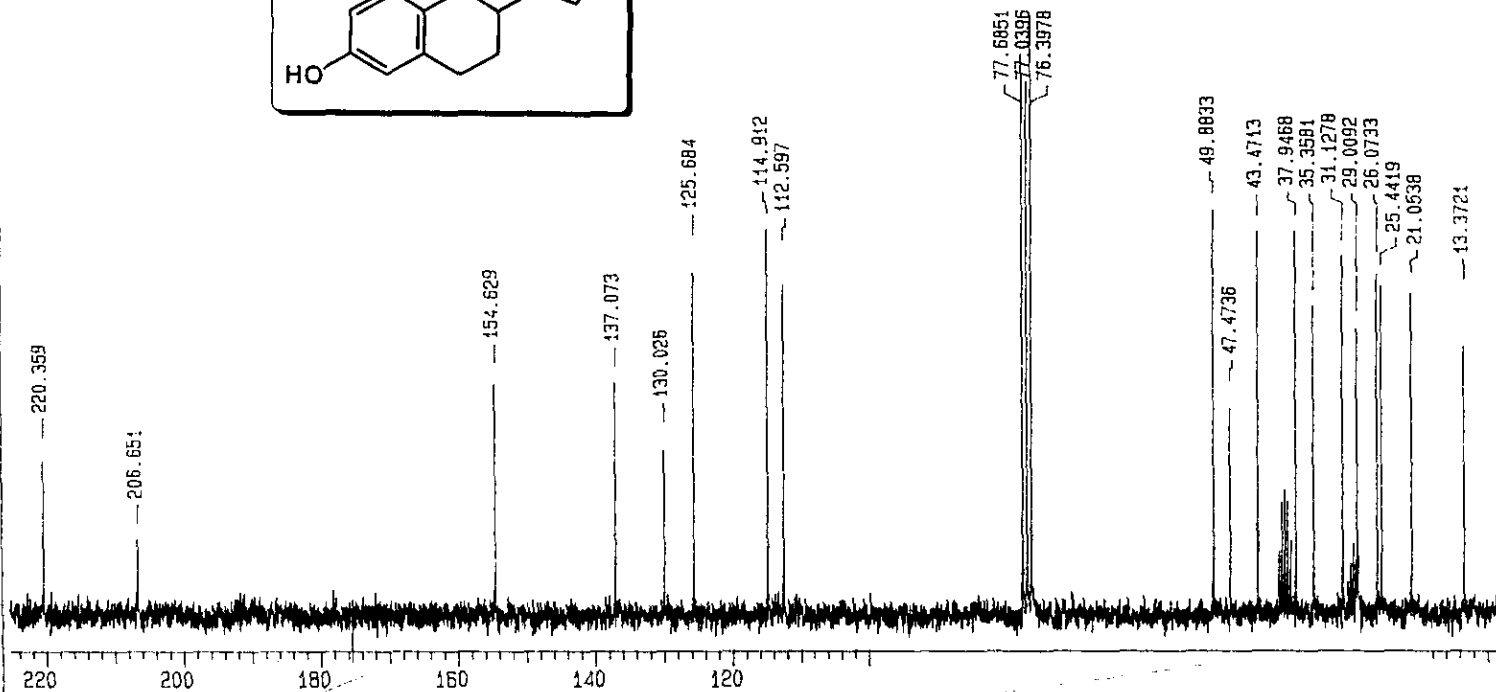
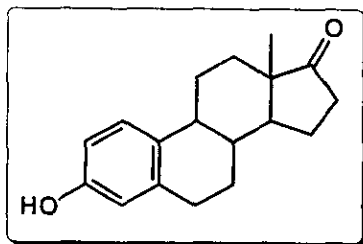
ESPECTROS

ESTRONA



ESPECTRO 2. RMN-¹H de la estrona.

ESTRONA



ESPECTRO 3. RMN- ^{13}C de la estrona.

Background Subtract

C:\GCQ\DATA\OT1401_2

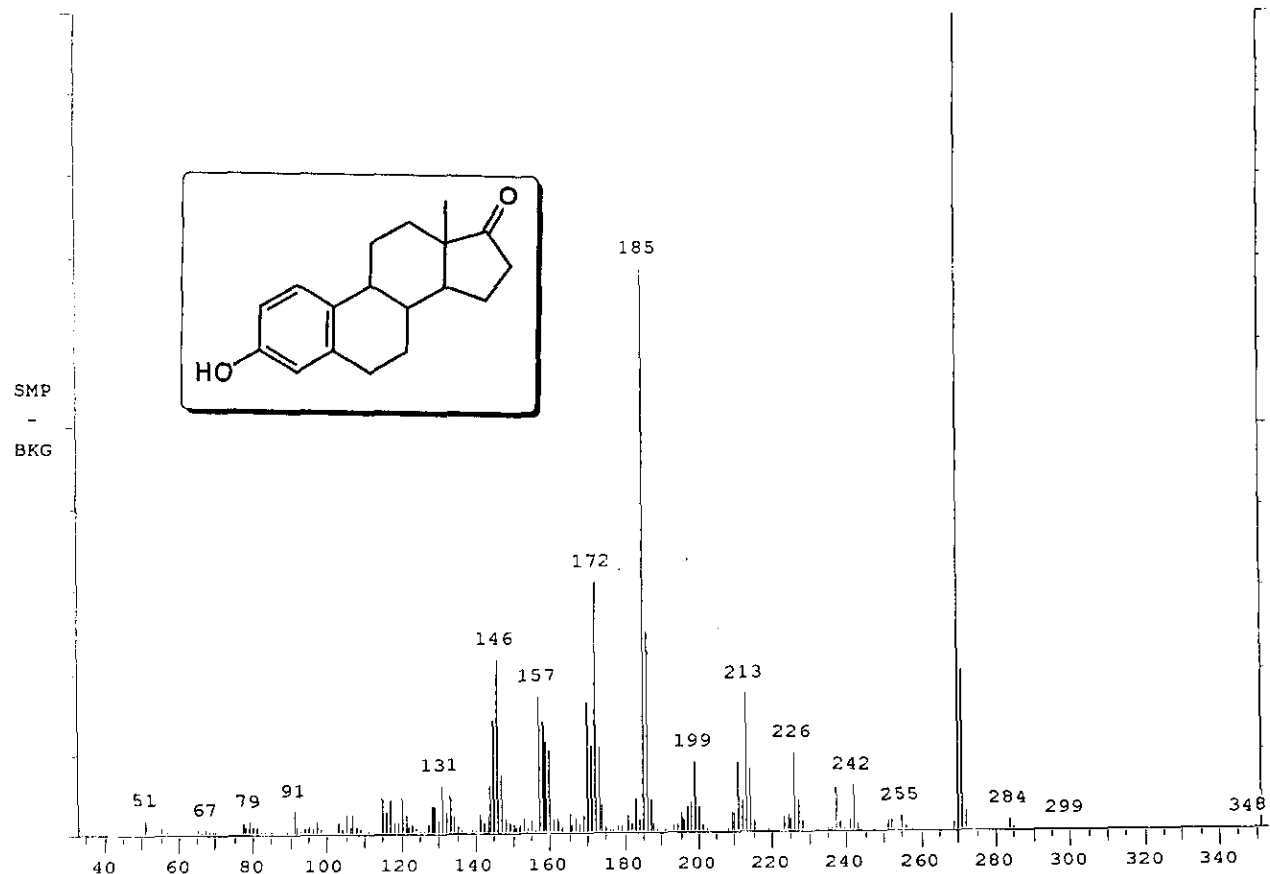
Date: 10/28/98 09:19:10

Comment: USAI, Fac. Quimica, UNAM. Mtra. Estrona

Average of: 18 to 22 Minus: 5 to 9

100% = 4996395

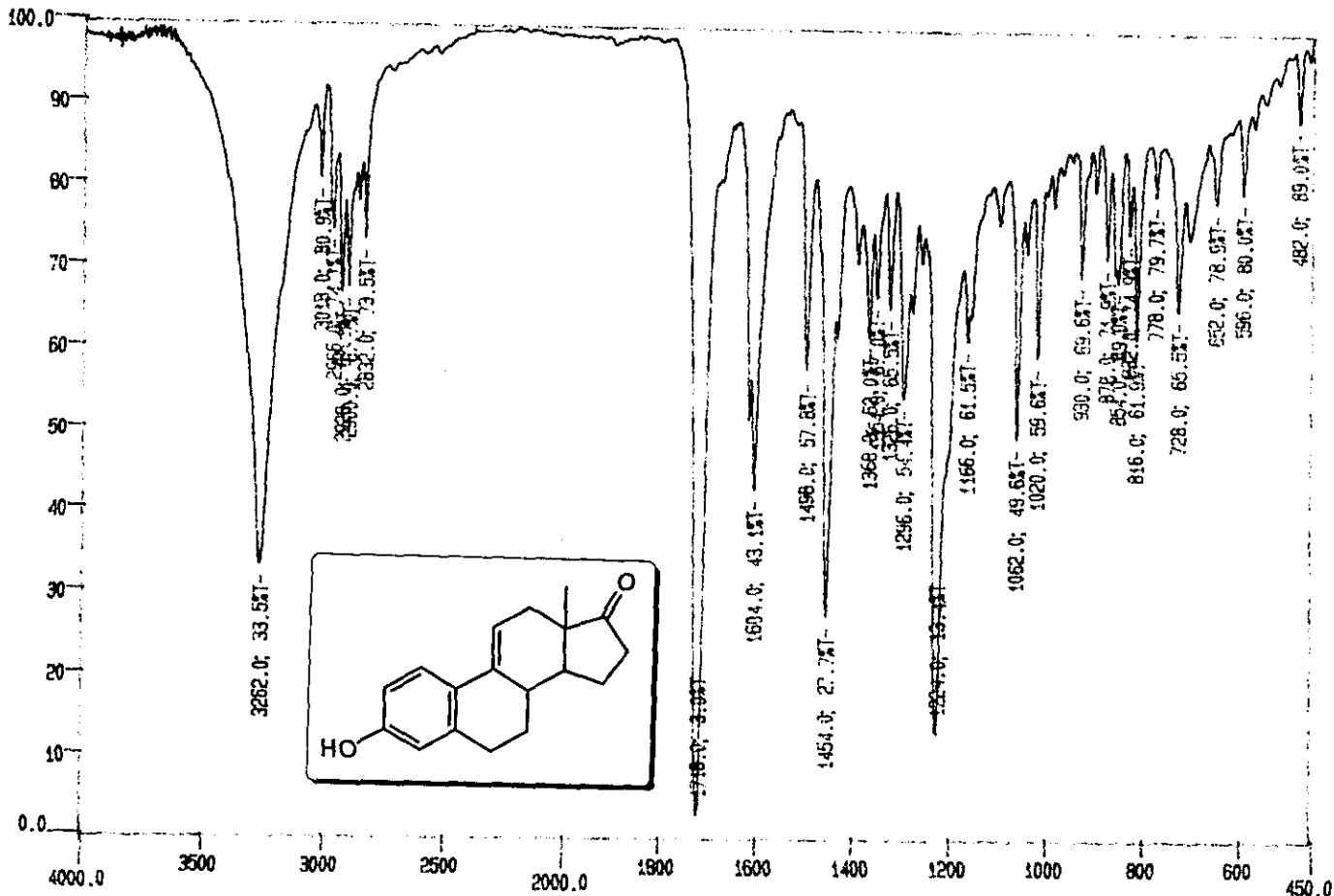
100%



Date: October 28th, 1998 9:22am GCQ Data Processing, Esquire Corporation

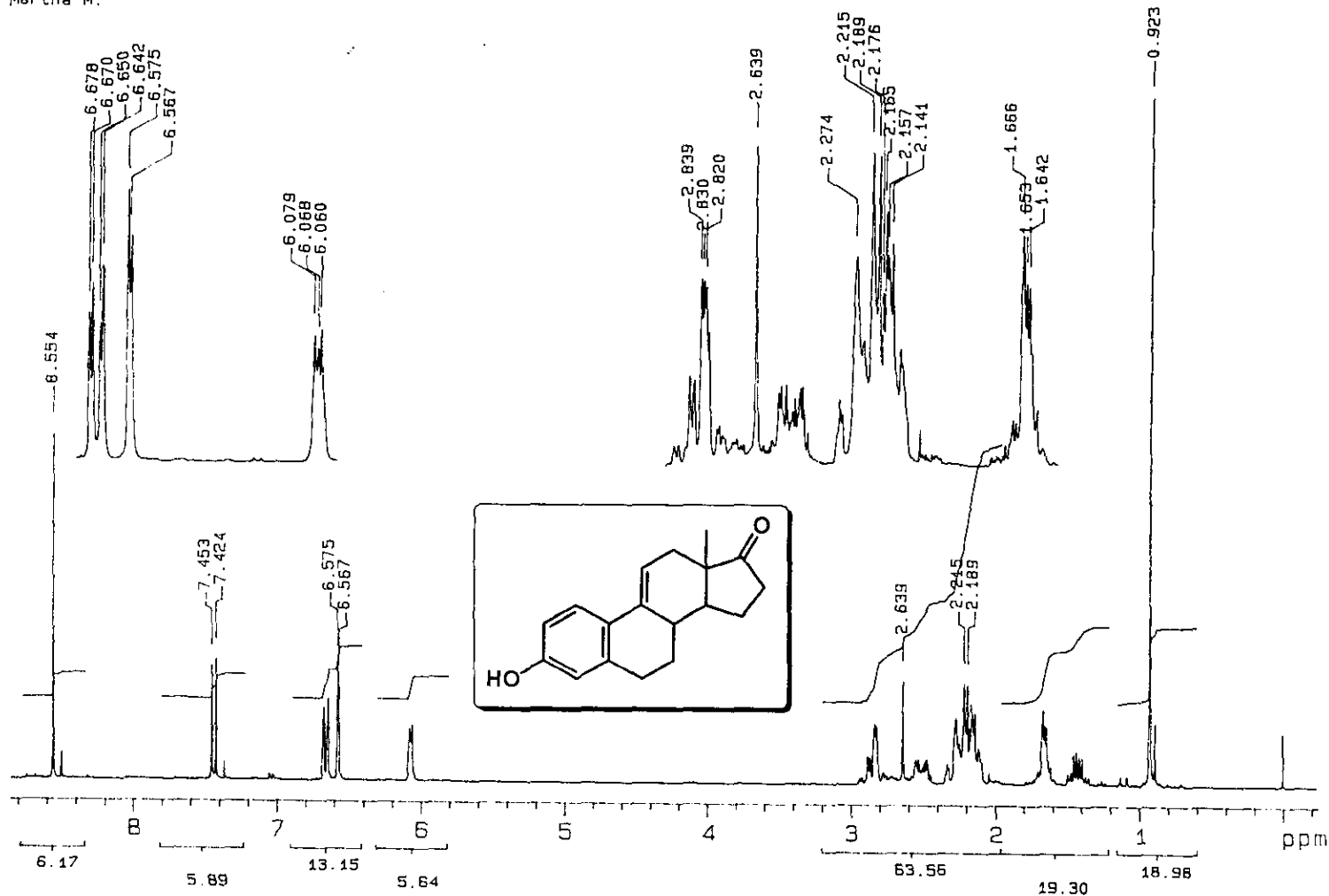
ESPECTRO 4. EM de la estrona.

ST

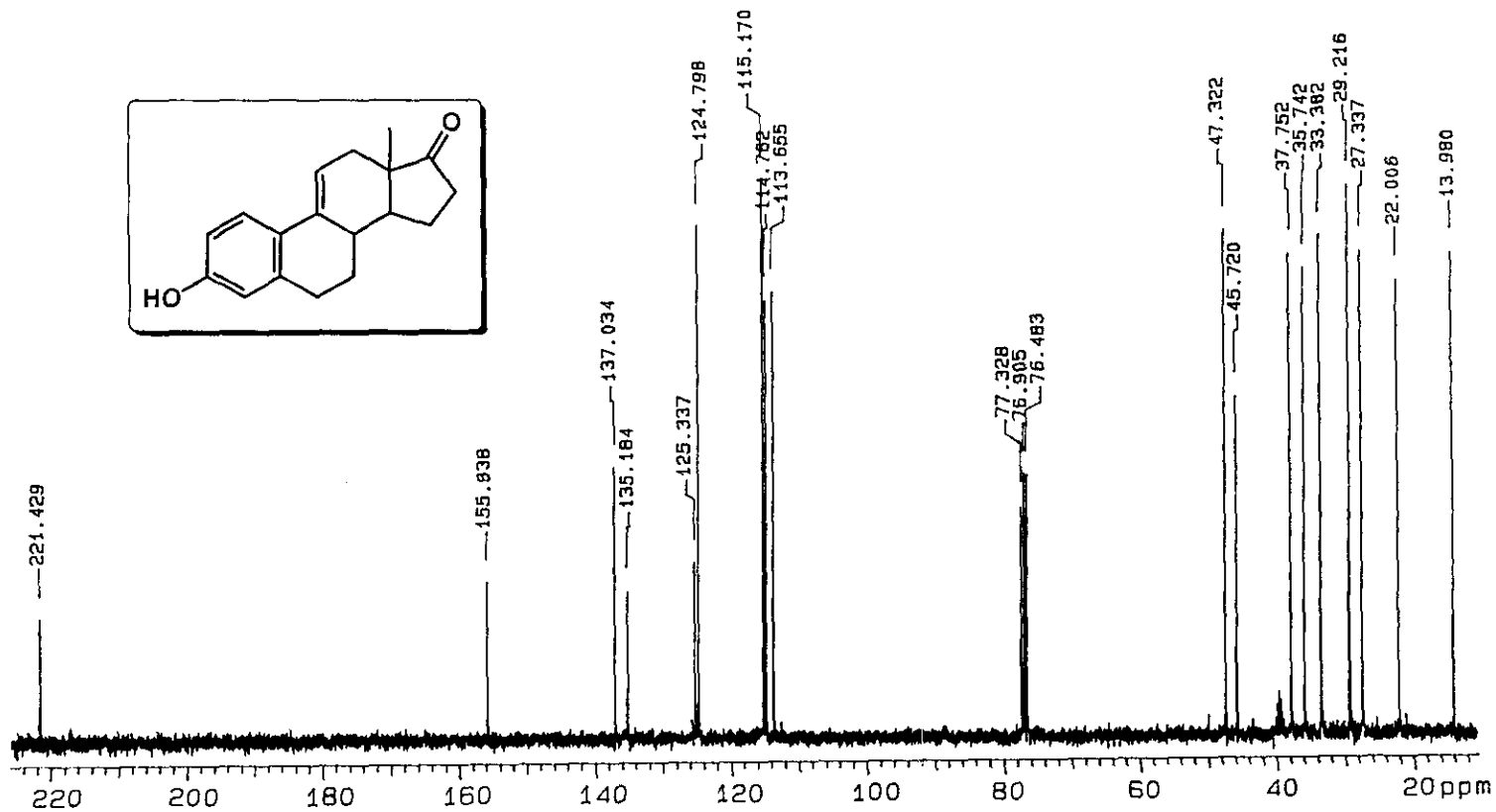


ESPECTRO 5. IR de la 3-hidroiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona.

CM-1



ESPECTRO 6. RMN-¹H de la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona.

ESPECTRO 7. RMN-¹³C de la 3-hidroiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona.

[Mass Spectrum]

Data : 01293_E911-1_004

Date : 01-Dec-97 12:35

Sample:

Note : USAI, Fac. de Química, UNIM.

Inlet : GC

Ion Mode : E1+

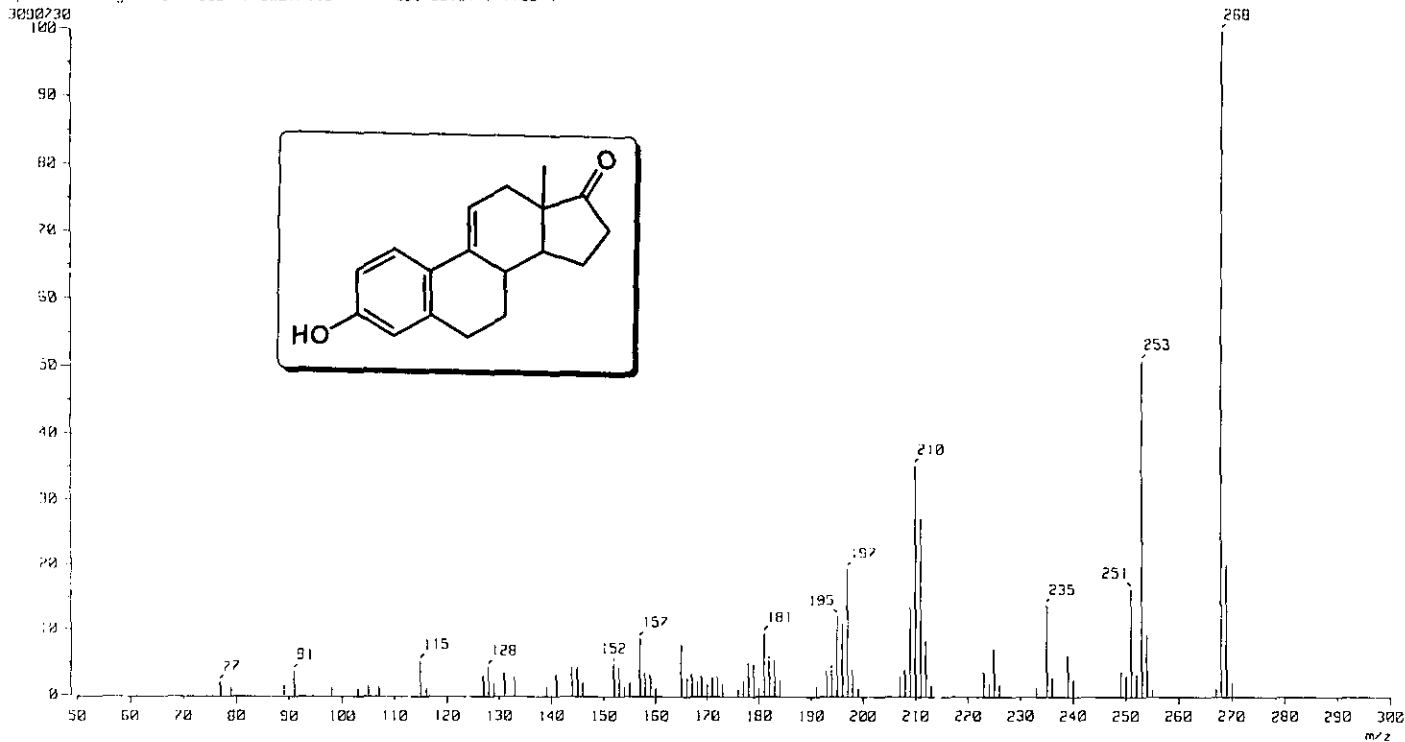
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 15.35 min Scan# : 590-597-604

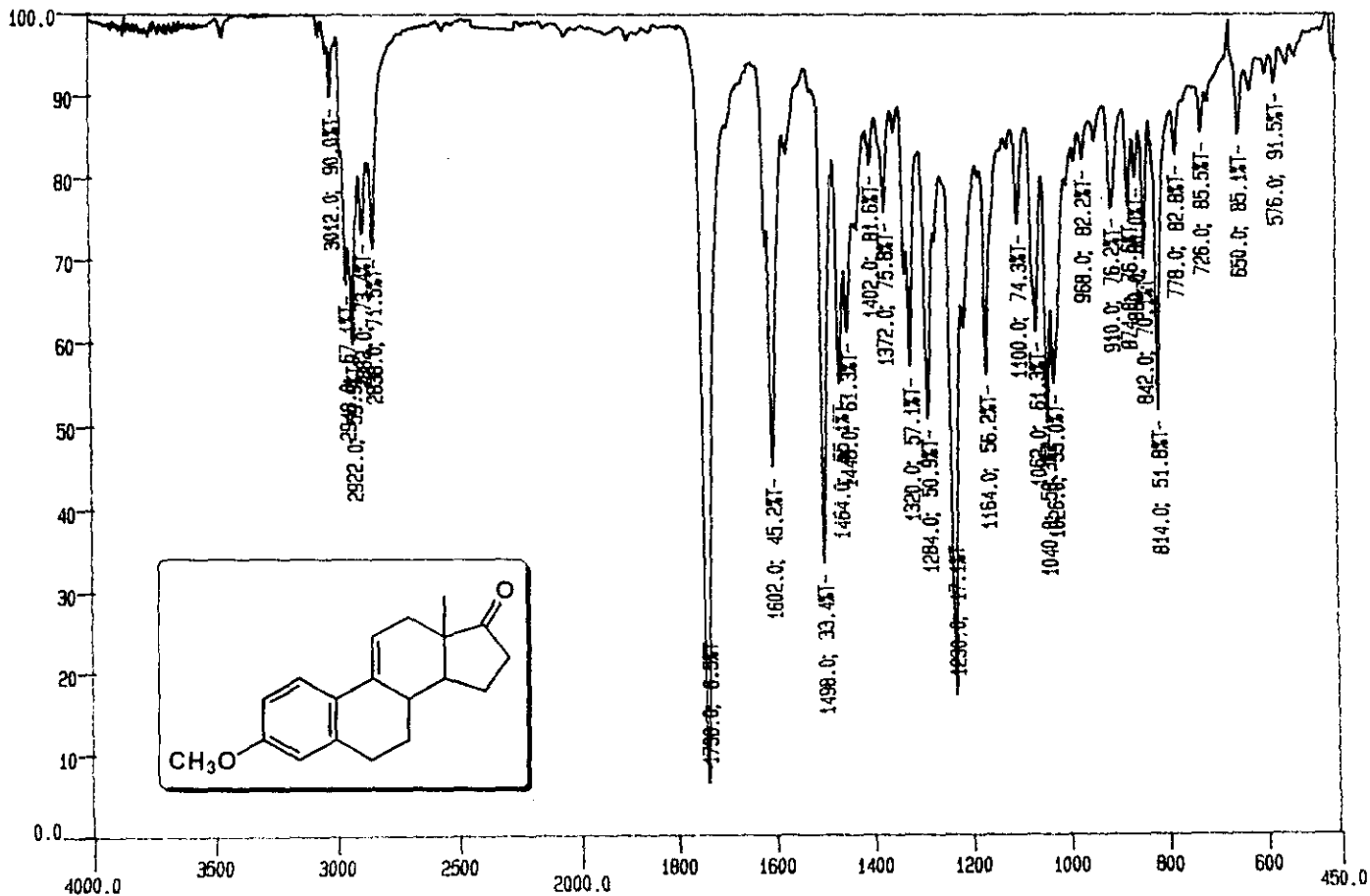
Temp : 30.5 deg.C

BP : m/z 268.0000 Int. : 294.76

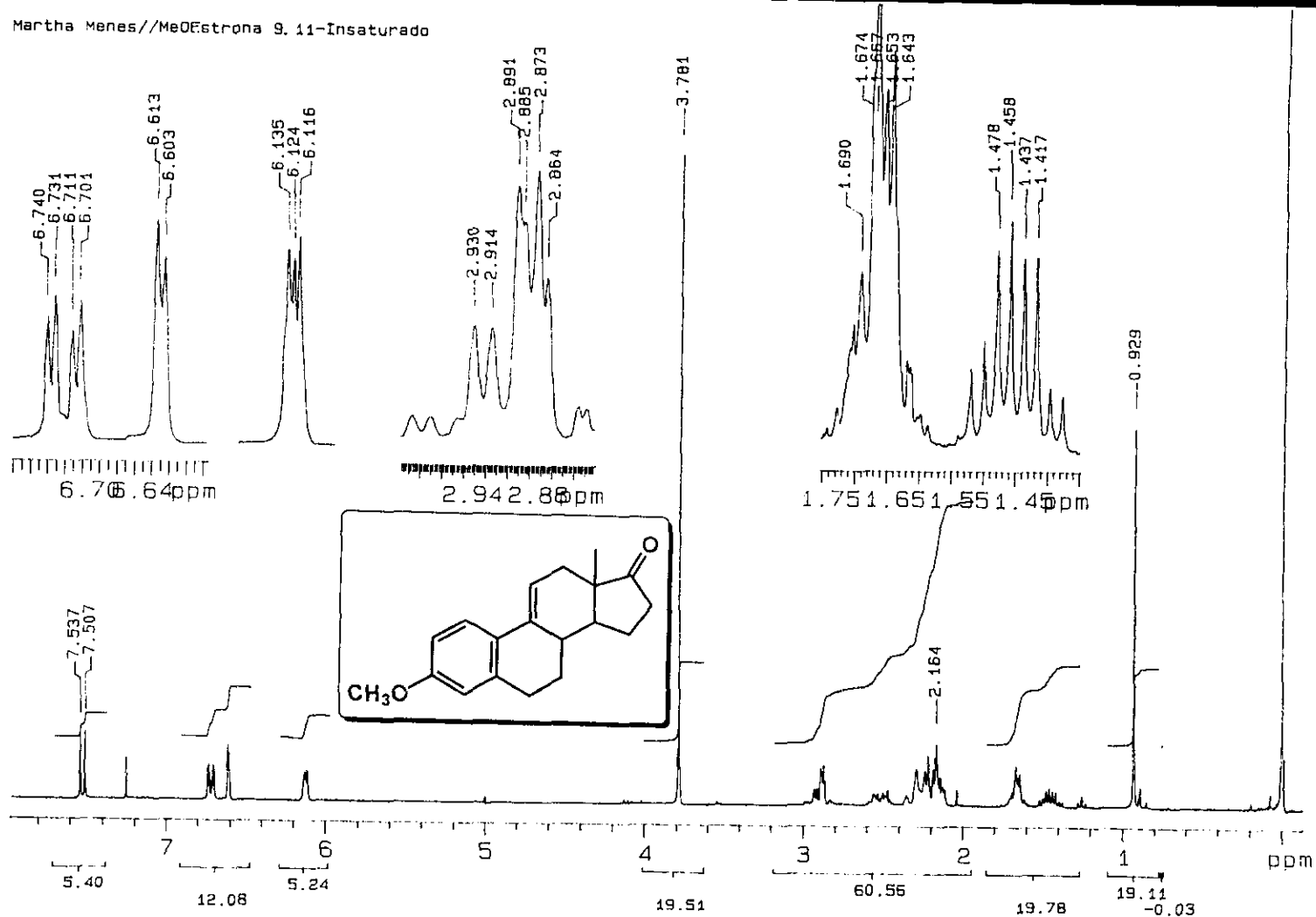
Output m/z range : 50.0000 to 300.0000 Cut Level : 1.00 %



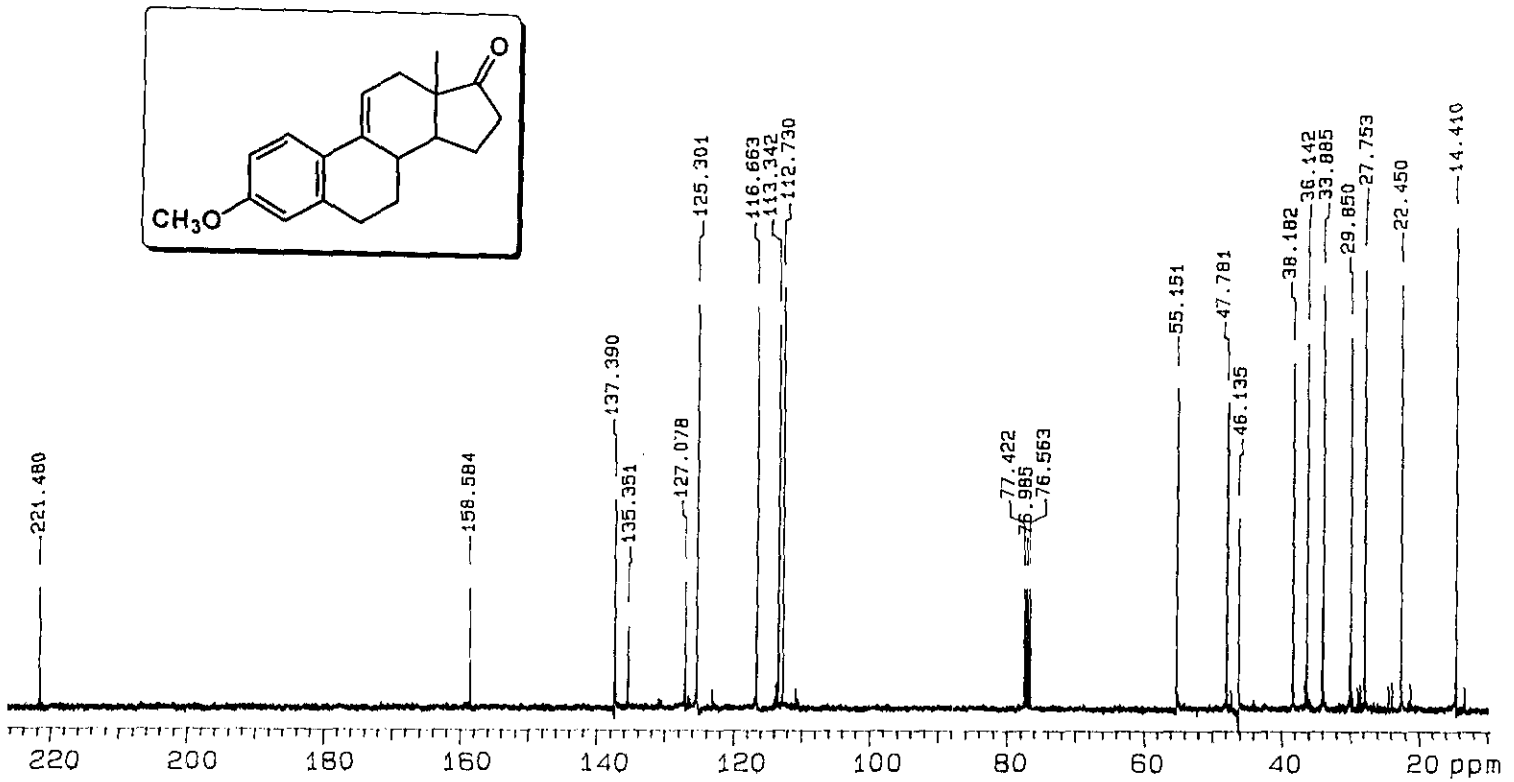
ESPECTRO 8. EM de la 3-hidroxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona.



ESPECTRO 9. IR de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona.



ESPECTRO 10. RMN-1H de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona.



ESPECTRO 11. RMN-¹³C de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona.

[Mass Spectrum]

Data : 01292.Me0E9-11-1_002

Date : 04-Dec-97 15:03

Sample:

Note : USAI, Fac. de Química, UNAM.

Inlet : GC

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

RT : 14.70 min

Scan# : 565-562-569

Temp : 28.4 deg.C

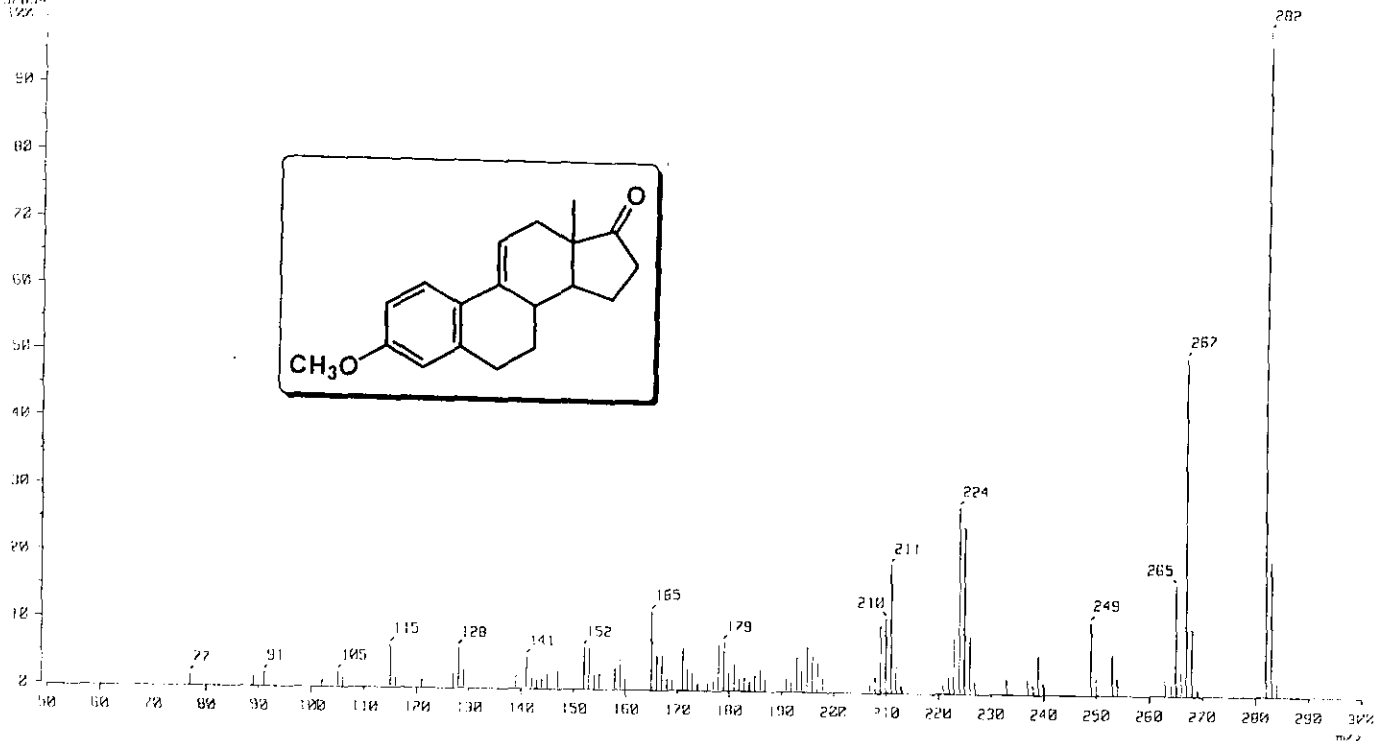
Q1 : m/z 207.0000

Int. : 620.13

Output m/z range : 50.0000 to 300.0000

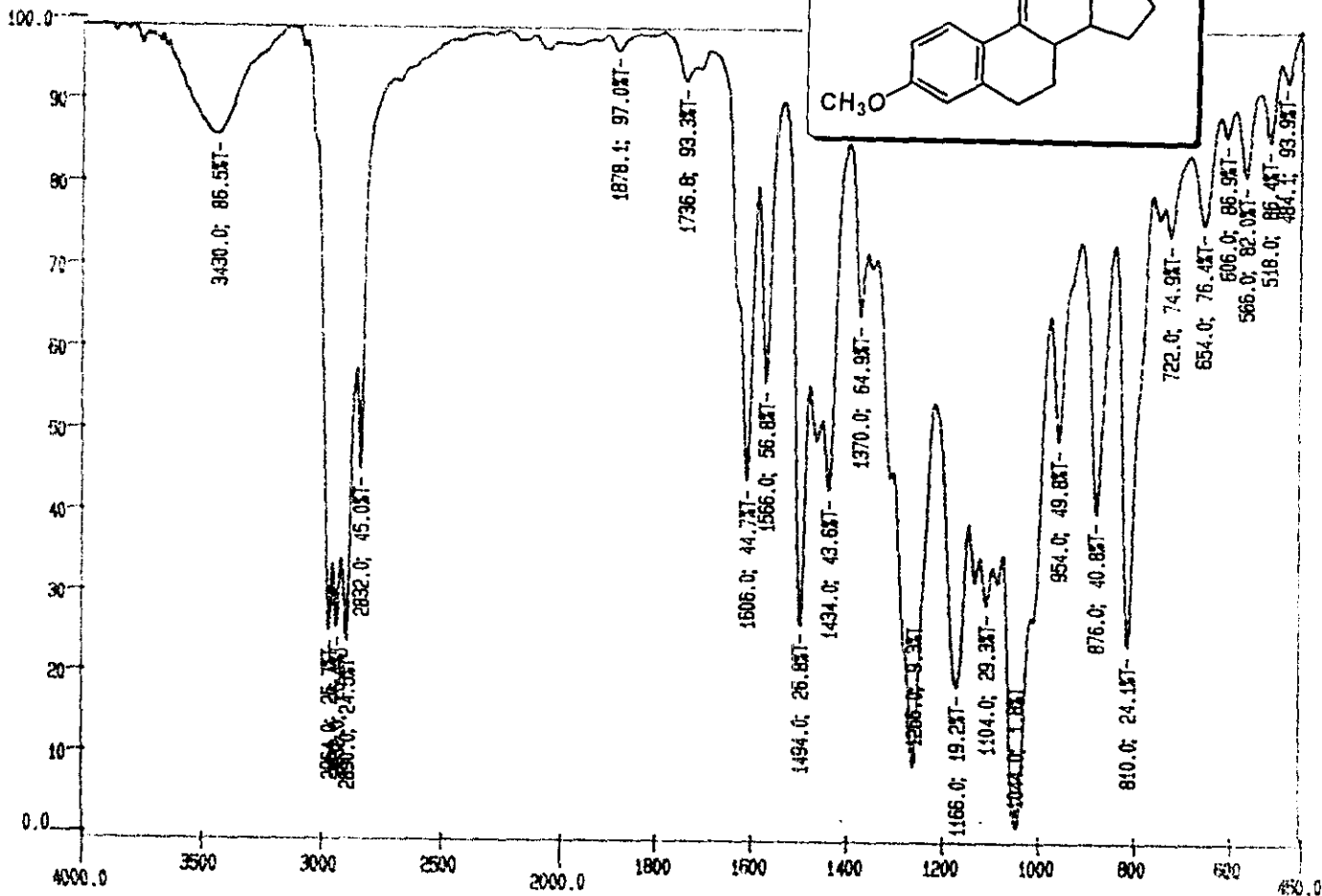
Cut Level : 1.00 %

6202034



ESPECTRO 12. EM de la 3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona.

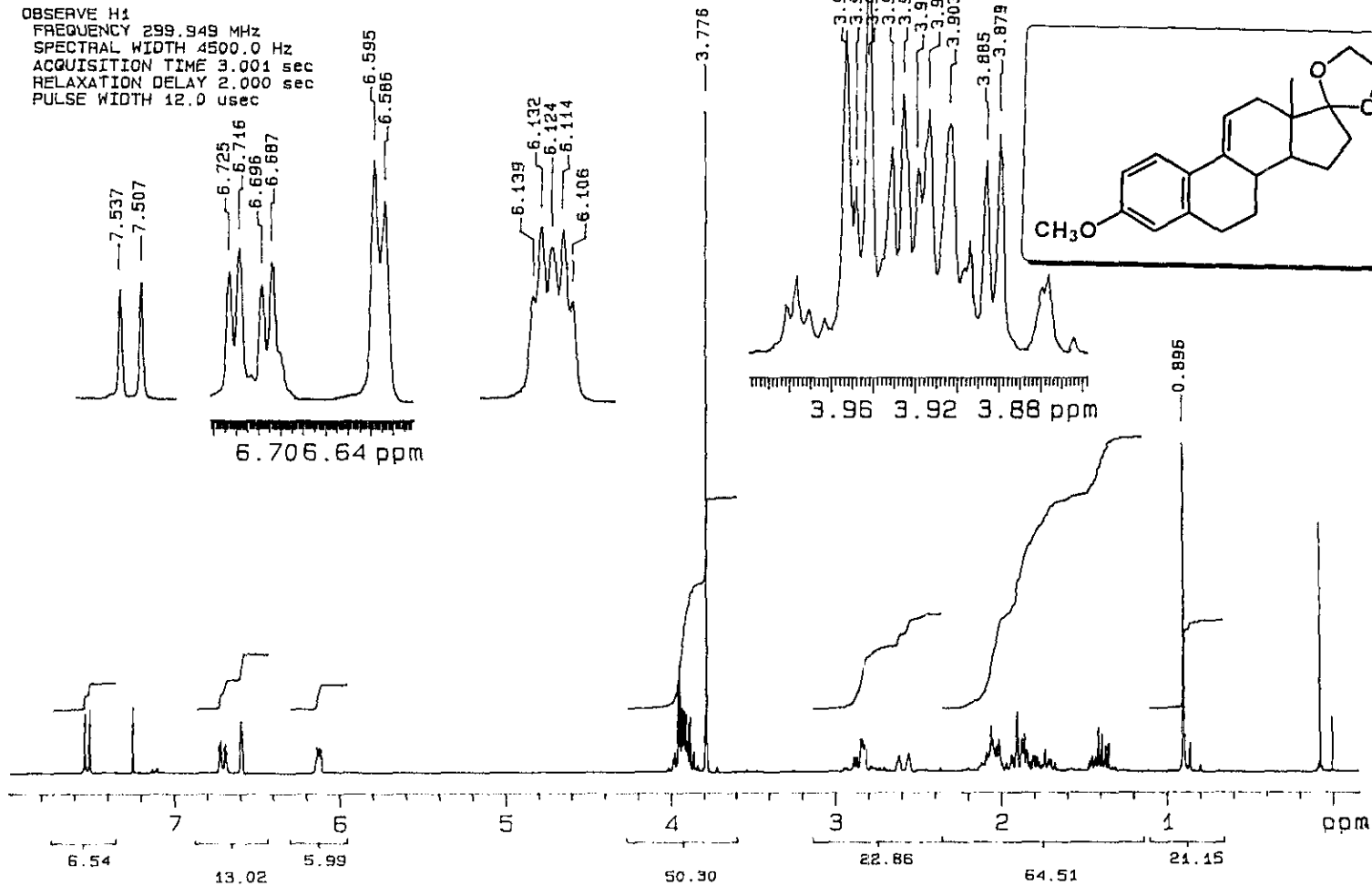
27



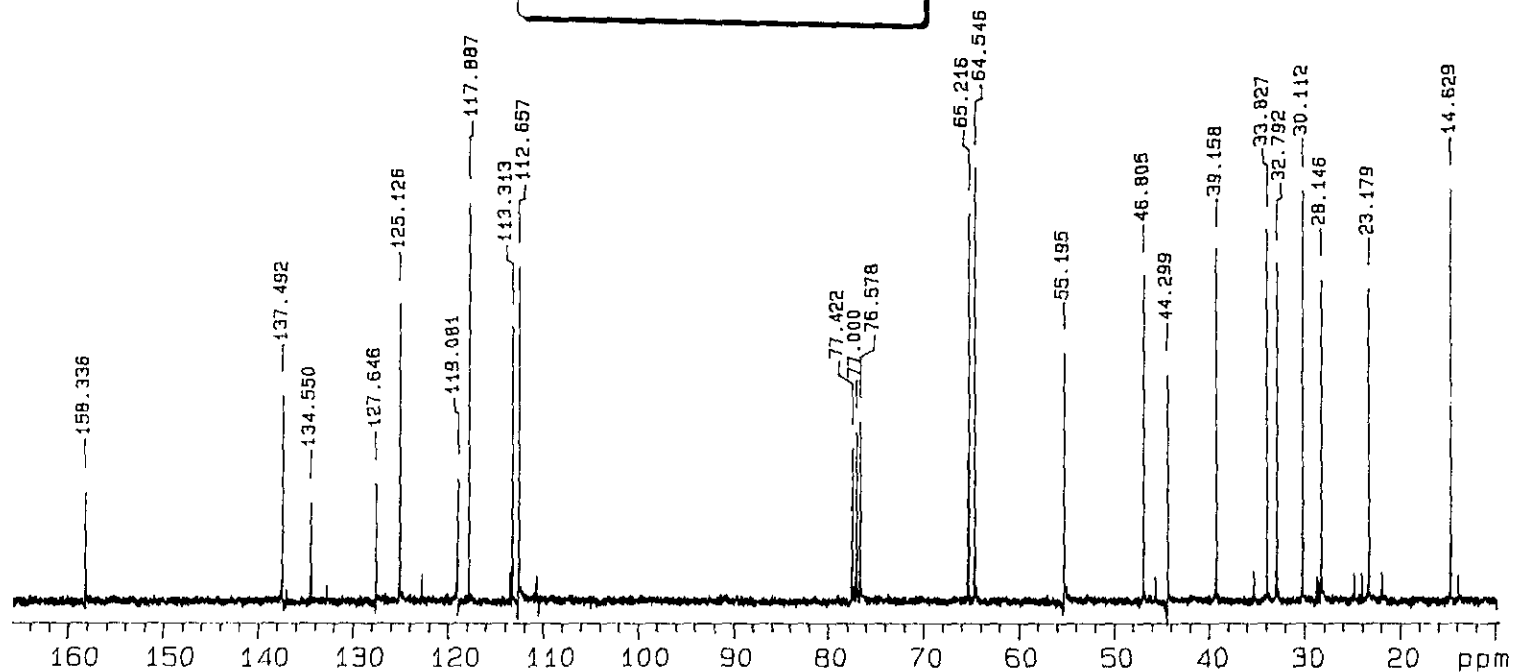
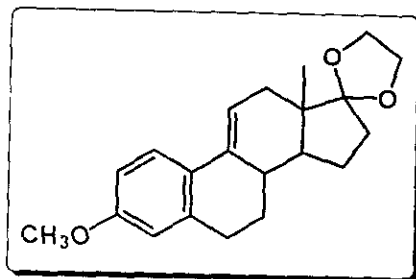
ESPECTRO 13. IR del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno.

CH-1

OBSERVE H1
 FREQUENCY 299.949 MHz
 SPECTRAL WIDTH 4500.0 Hz
 ACQUISITION TIME 3.001 sec
 RELAXATION DELAY 2.000 sec
 PULSE WIDTH 12.0 usec



ESPECTRO 14. RMN-1H del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno.



ESPECTRO 15. RMN-¹³C del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno.

[Mass Spectrum]

Data : 07291_MeO-C-9-111P_001

Date : 01-Dec-97 12:00

Sample :

Note : USAI, Fac. de Quimica, UNAM.

Inlet : GC

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)

RT : 17.20 min

Scan# : 661-649-667

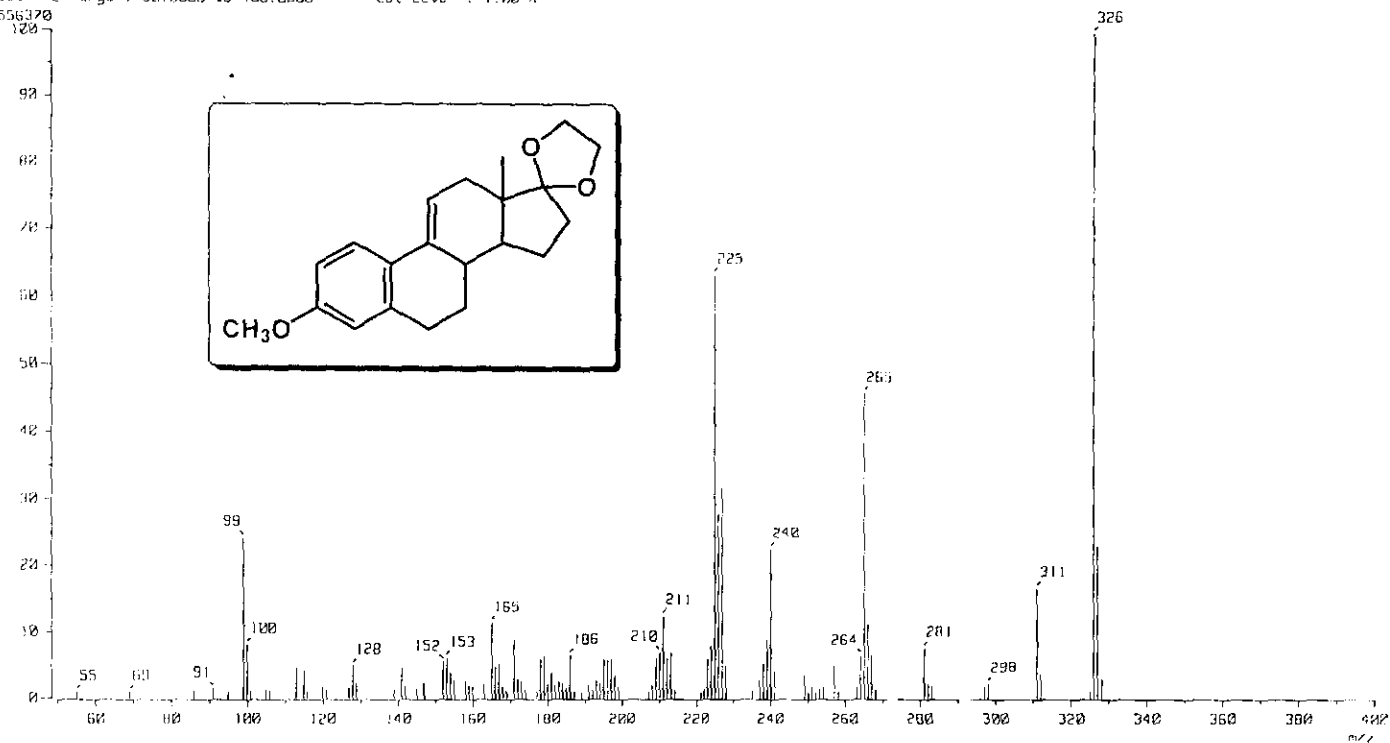
Temp : 30.7 deg.C

BP : m/z 326.0000

Int. : 140.43

Output m/z range : 50.0000 to 400.0000

Cut Level : 1.00 %



ESPECTRO 16. EM del 17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno.

[TIC]

Data : 21422_EPOXIDO_002

Date : 13-Feb-99 10:08

Sample :

Note : [MS], Fac. de Química, UNRM.

Inlet : 02

Ion Mode : EI+

Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]

TIC Range : m/z 50 to 800

Output RT Range : 8.84 to 15.57 min

213374957

100 :

95 :

90 :

85 :

80 :

75 :

70 :

65 :

60 :

55 :

50 :

45 :

40 :

35 :

30 :

25 :

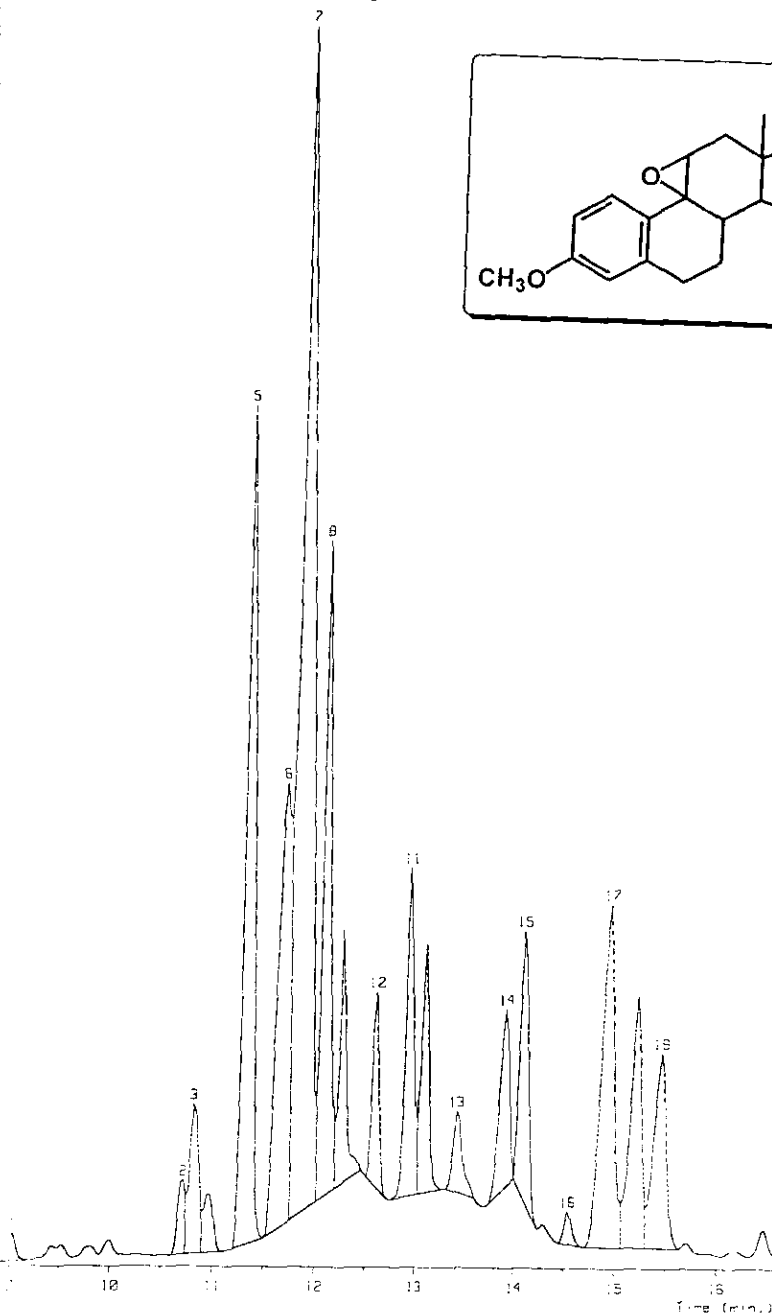
20 :

15 :

10 :

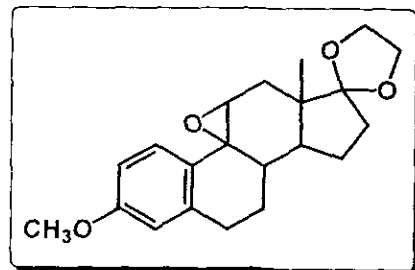
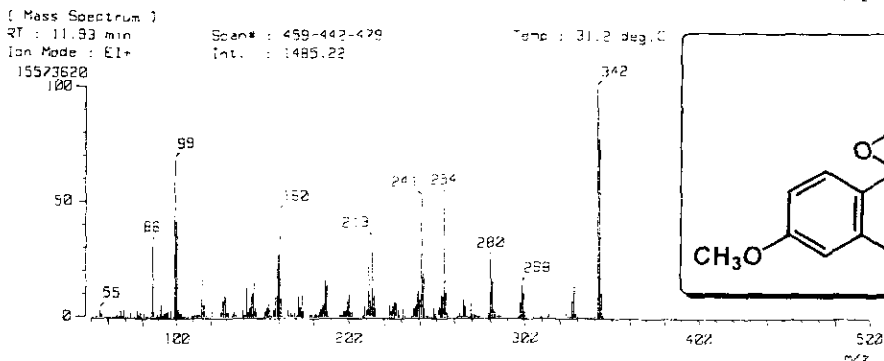
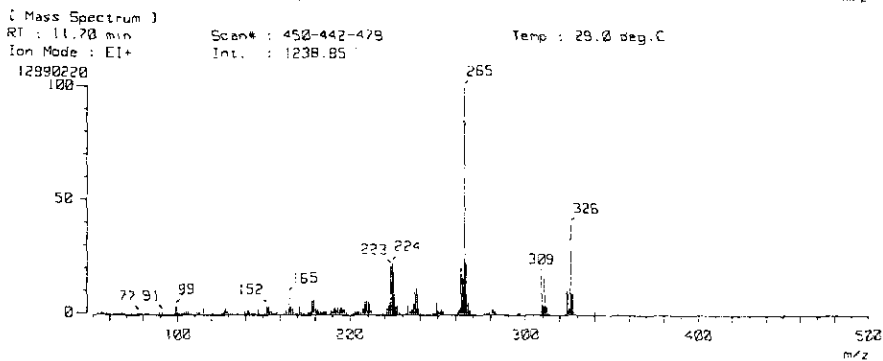
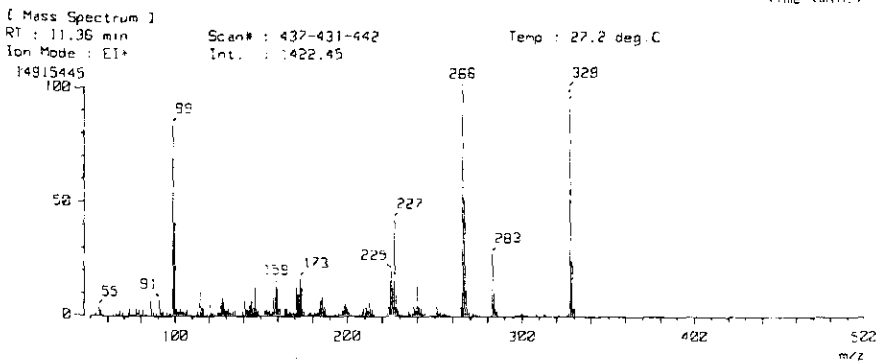
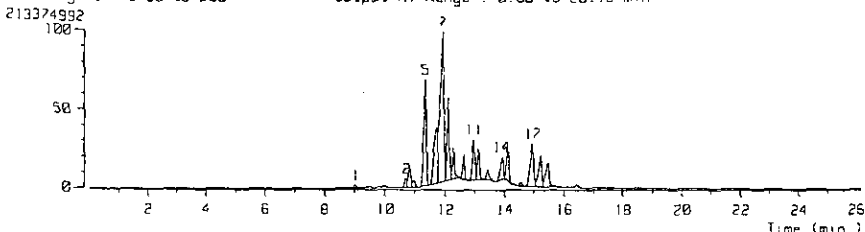
5 :

0 :



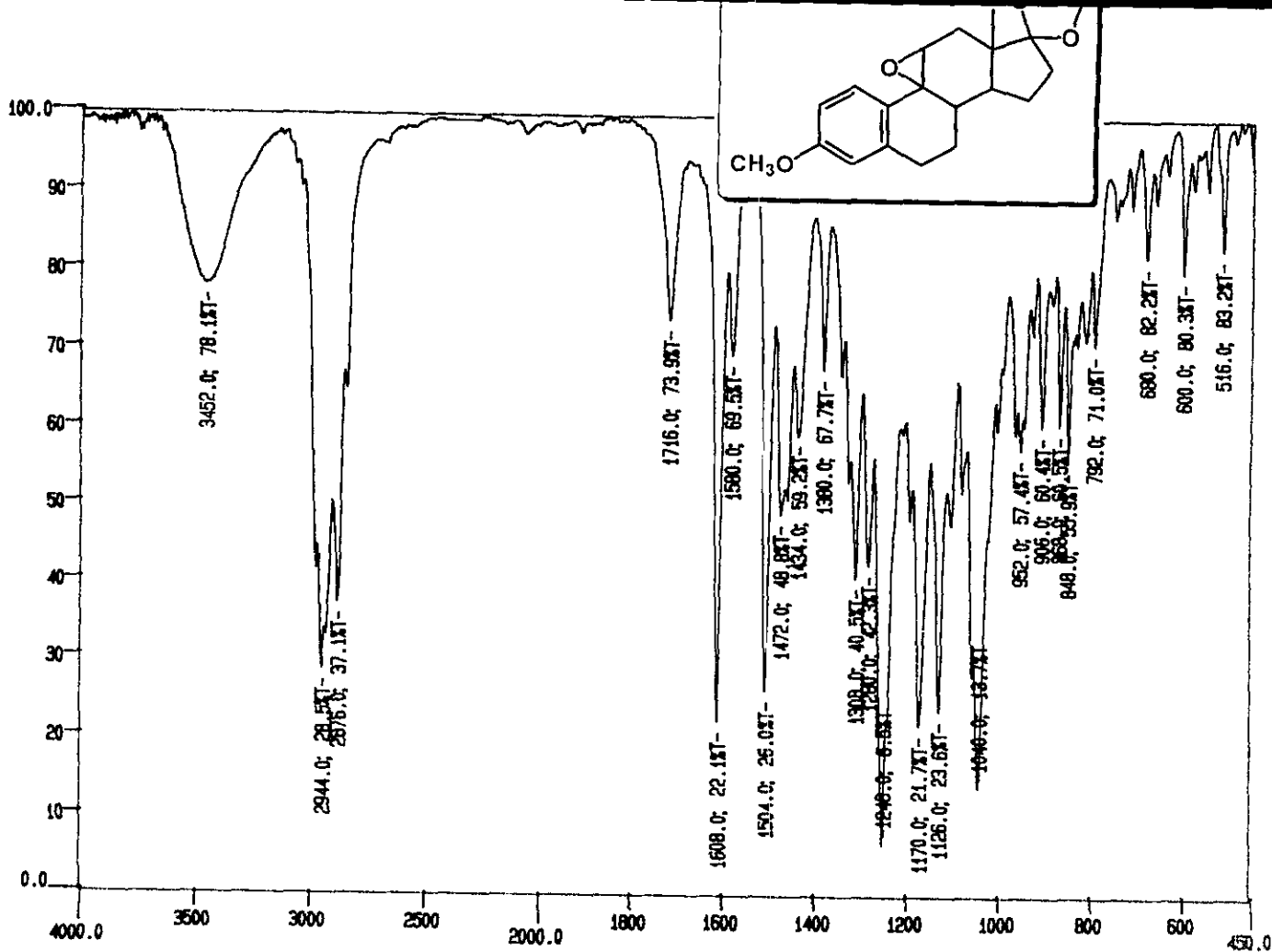
ESPECTRO 17a. Mezcla de reacción

[TIC]
 Data : 01402_EPOXIDC_022 Date : 13-Feb-99 10:08
 Sample :
 Note : USA1, Fac. de Quimica, UNAM.
 Inlet : GC Ion Mode : EI+
 Ion Species : Normal Ion (MF-Linear)
 TIC Range : m/z 50 to 820 Output RT Range : 0.00 to 26.18 min

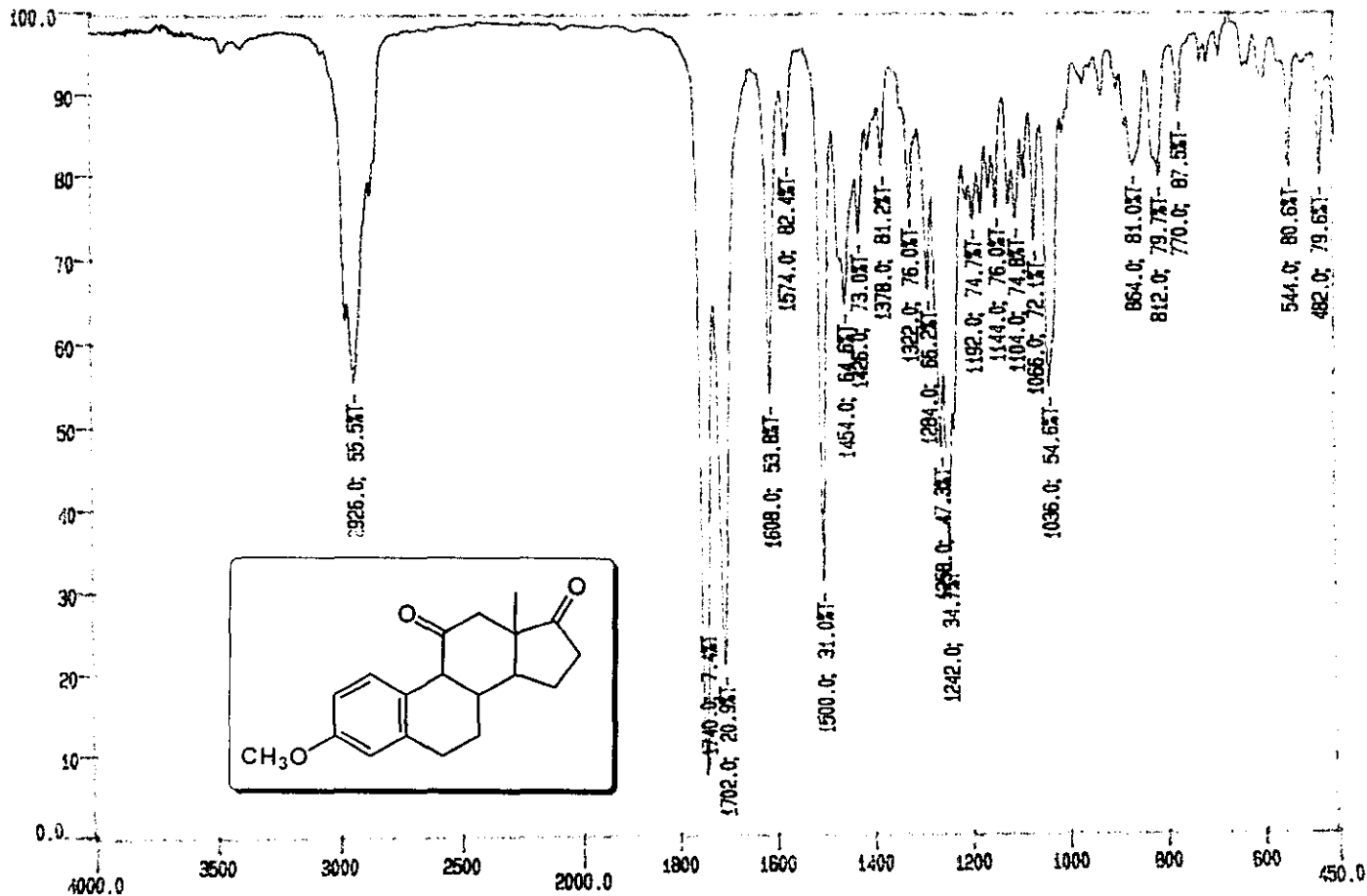


ESPECTRO 17. EM del 9 α -11 α -epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno.

87



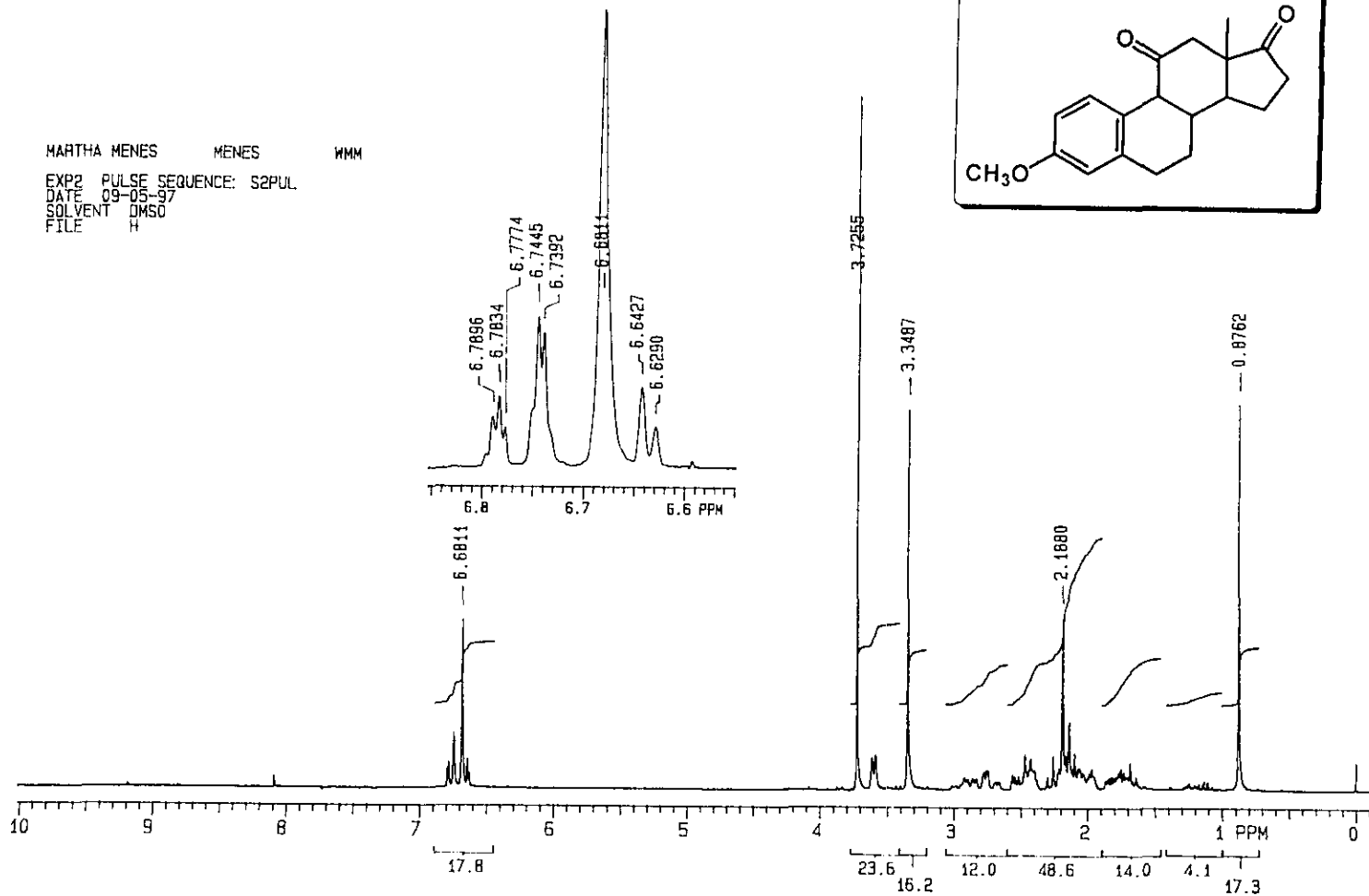
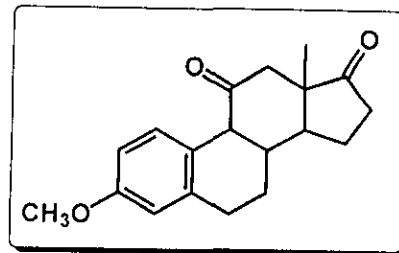
ESPECTRO 18. IR del 9α-11α-epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno.



ESPECTRO 19. IR de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.

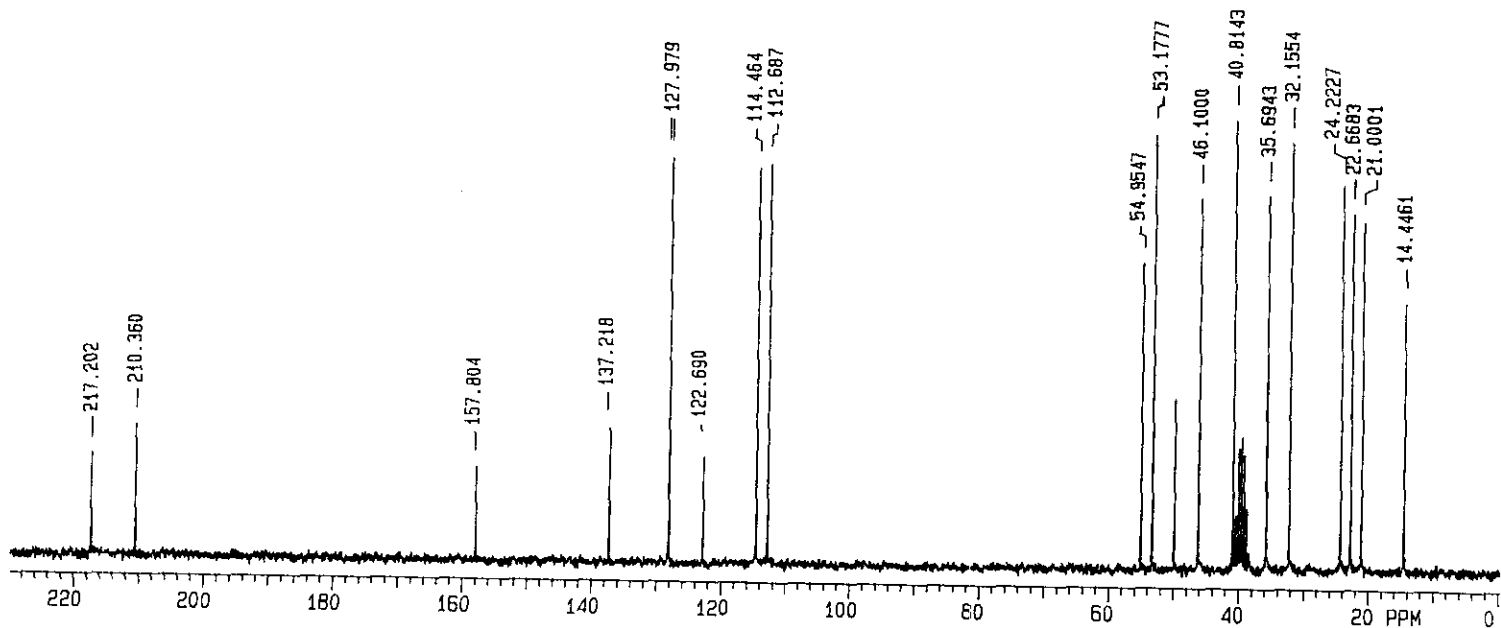
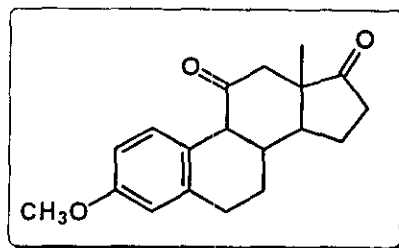
MARTHA MENES MENES WMM

EXP2 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 09-05-97
SOLVENT DMSO
FILE H

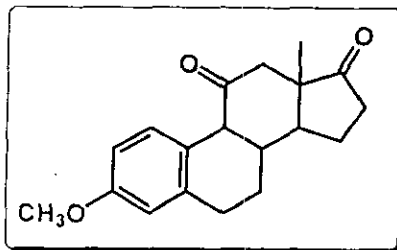


ESPECTRO 20. RMN-¹H de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.

MARHTA MENES MENES MMM
EXP8 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 09-09-97
SOLVENT CDCL3
FILE C

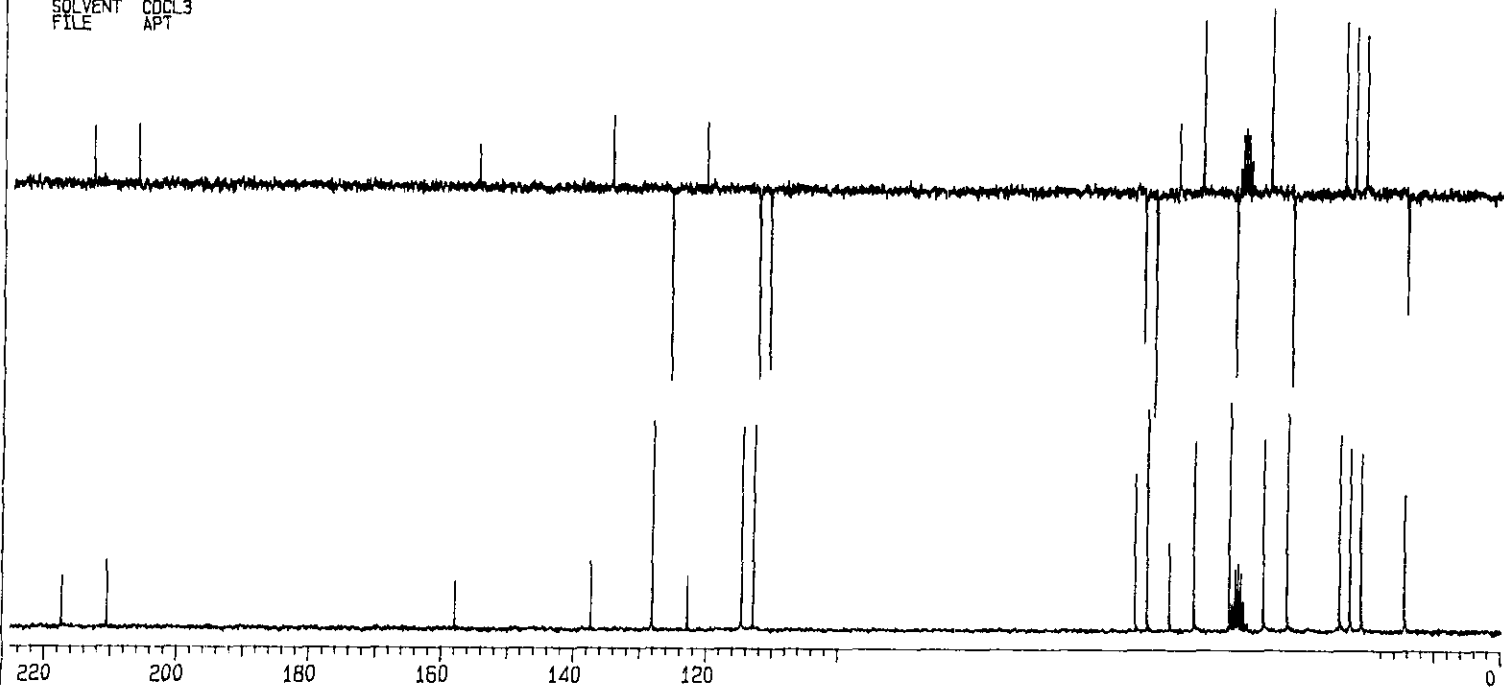


ESPECTRO 21. RMN-¹³C de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.



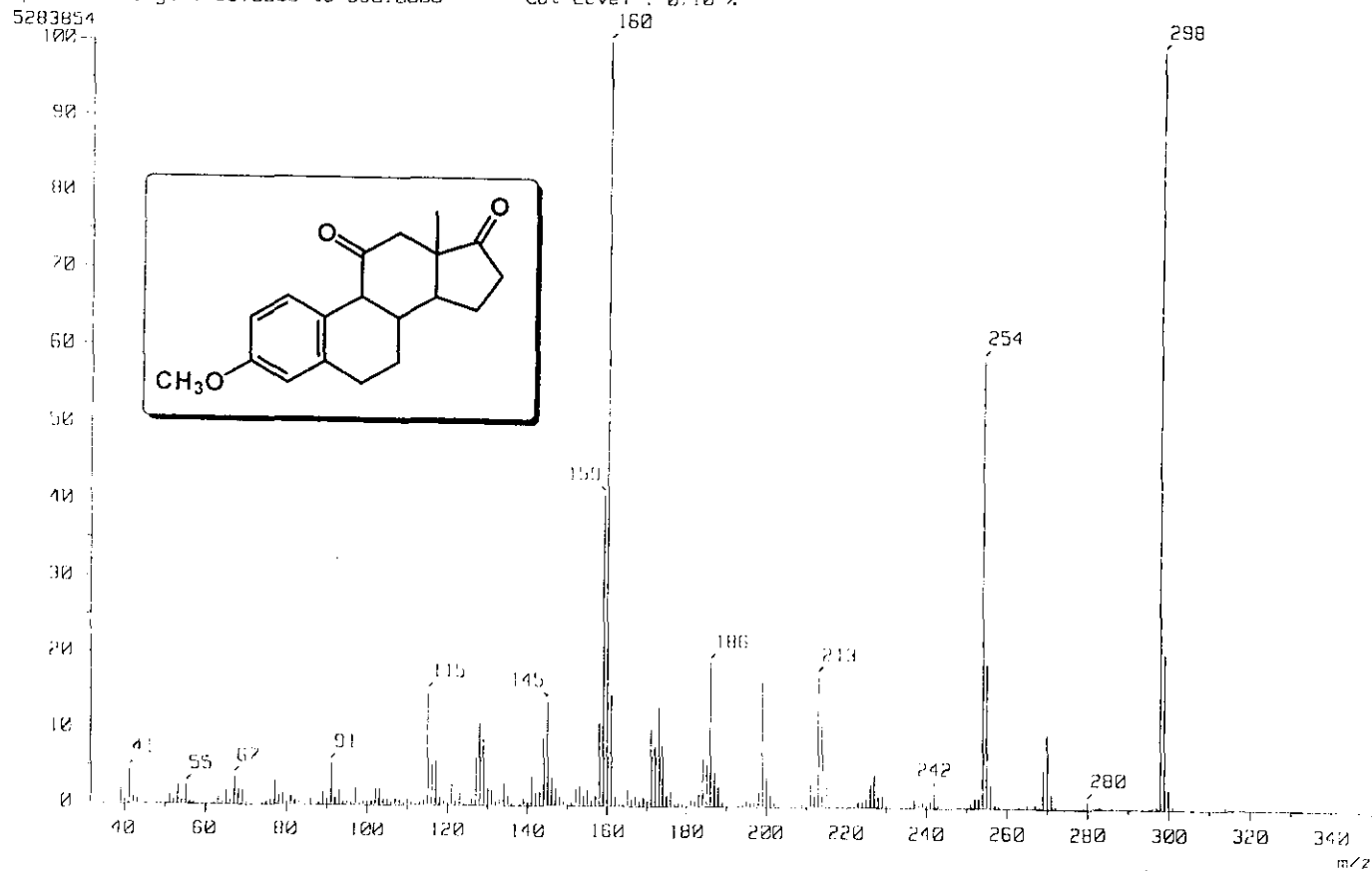
MARTHA MENES MENES WMM

EXP1 PULSE SEQUENCE: APT
DATE 09-03-97
SOLVENT CDCL3
FILE APT

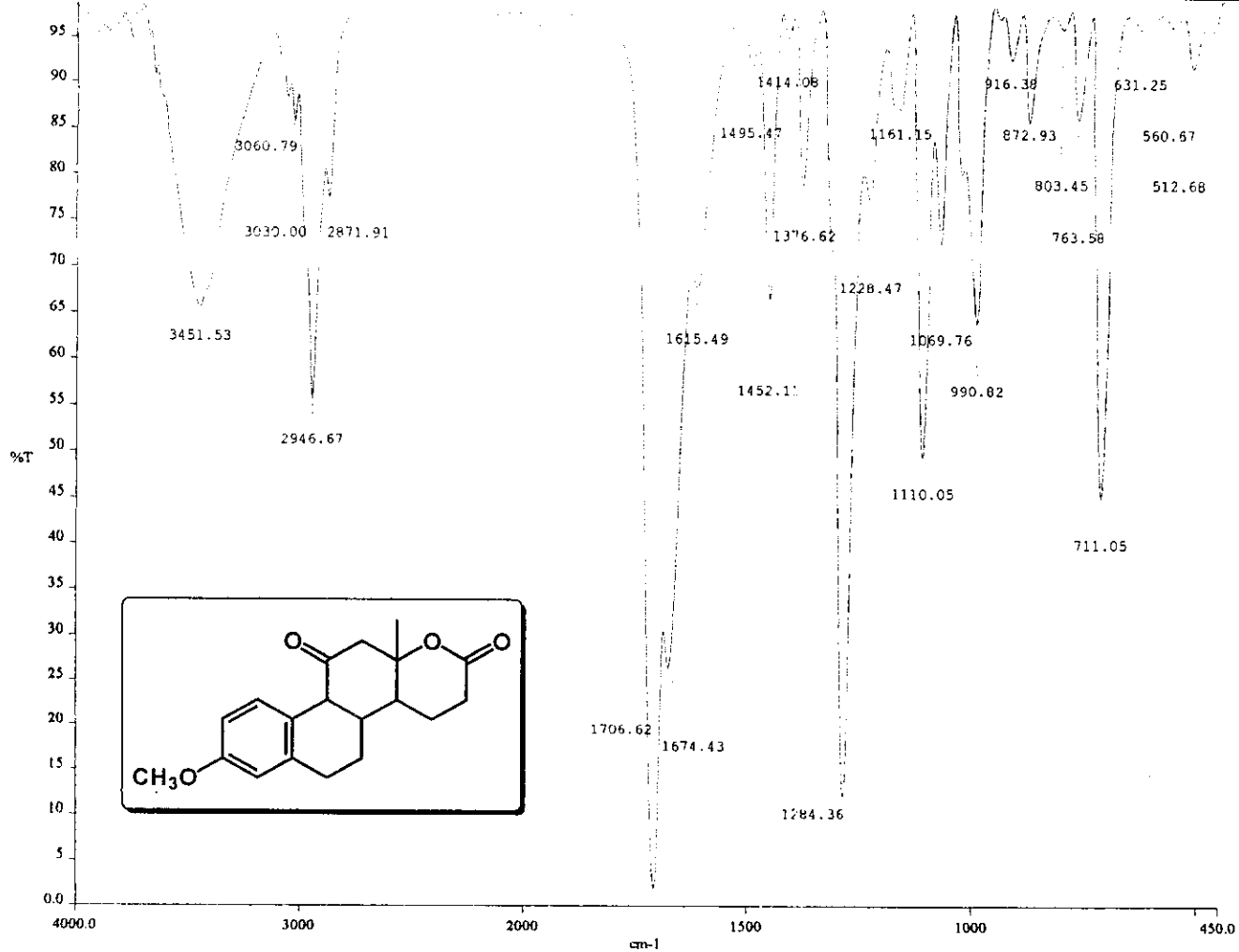


ESPECTRO 22. APT de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.

Data : 0120000000000000 Date : 28 Sep-98 16:19
Sample: 352C(x1min): 10C/min 300C(5')
Note : USFM, Fac. de Quimica, UNAM.
Inlet : GC Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 14.72 min Scan# : (479,494) Temp : 6.4 deg.C
BP : m/z 160.0000 Int. : 503.91
Output m/z range : 33.0000 to 350.0000 Cut Level : 0.10 %



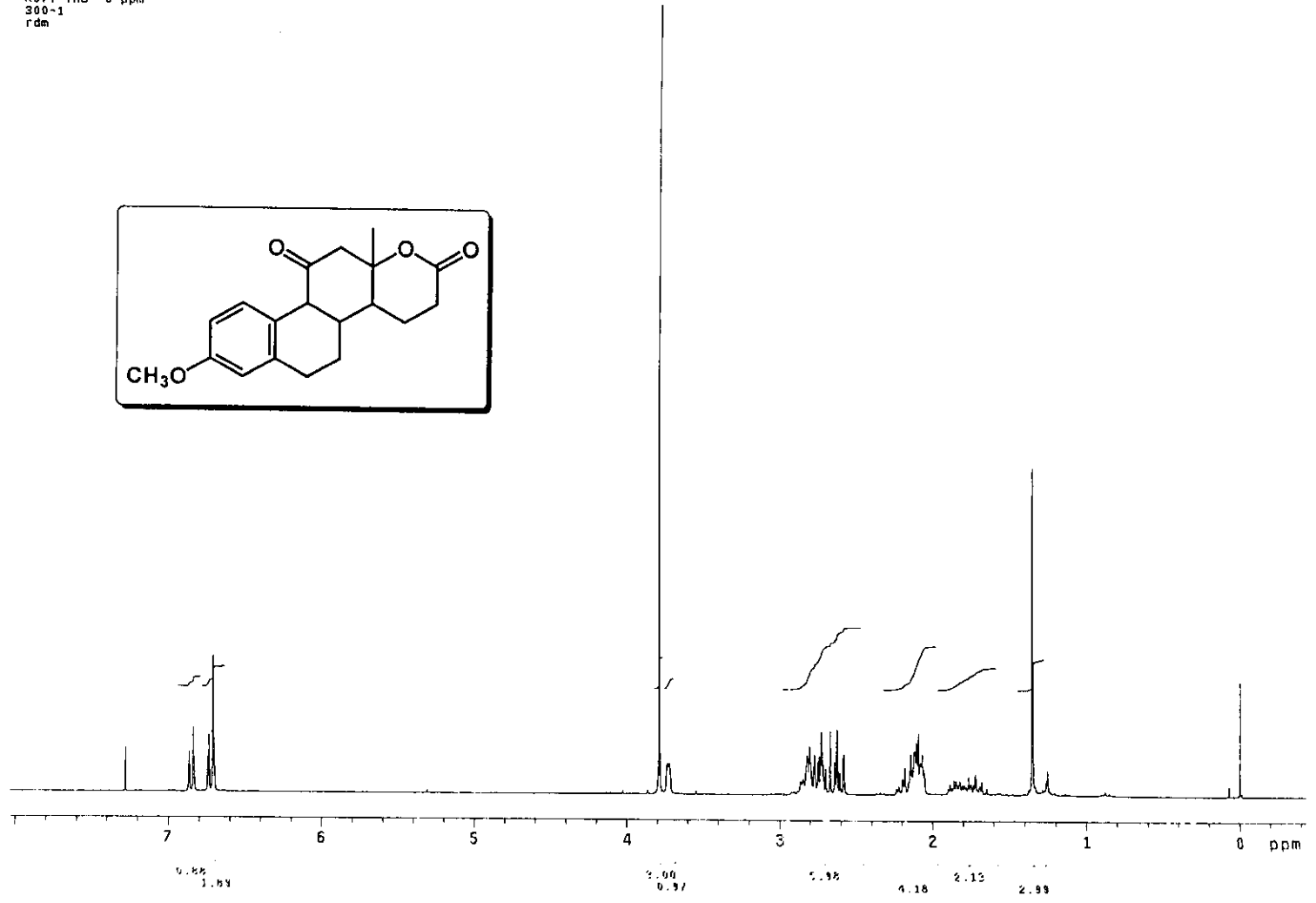
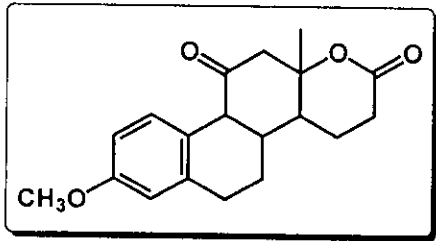
ESPECTRO 23. EM de la 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.



a:\spectra\arith.001

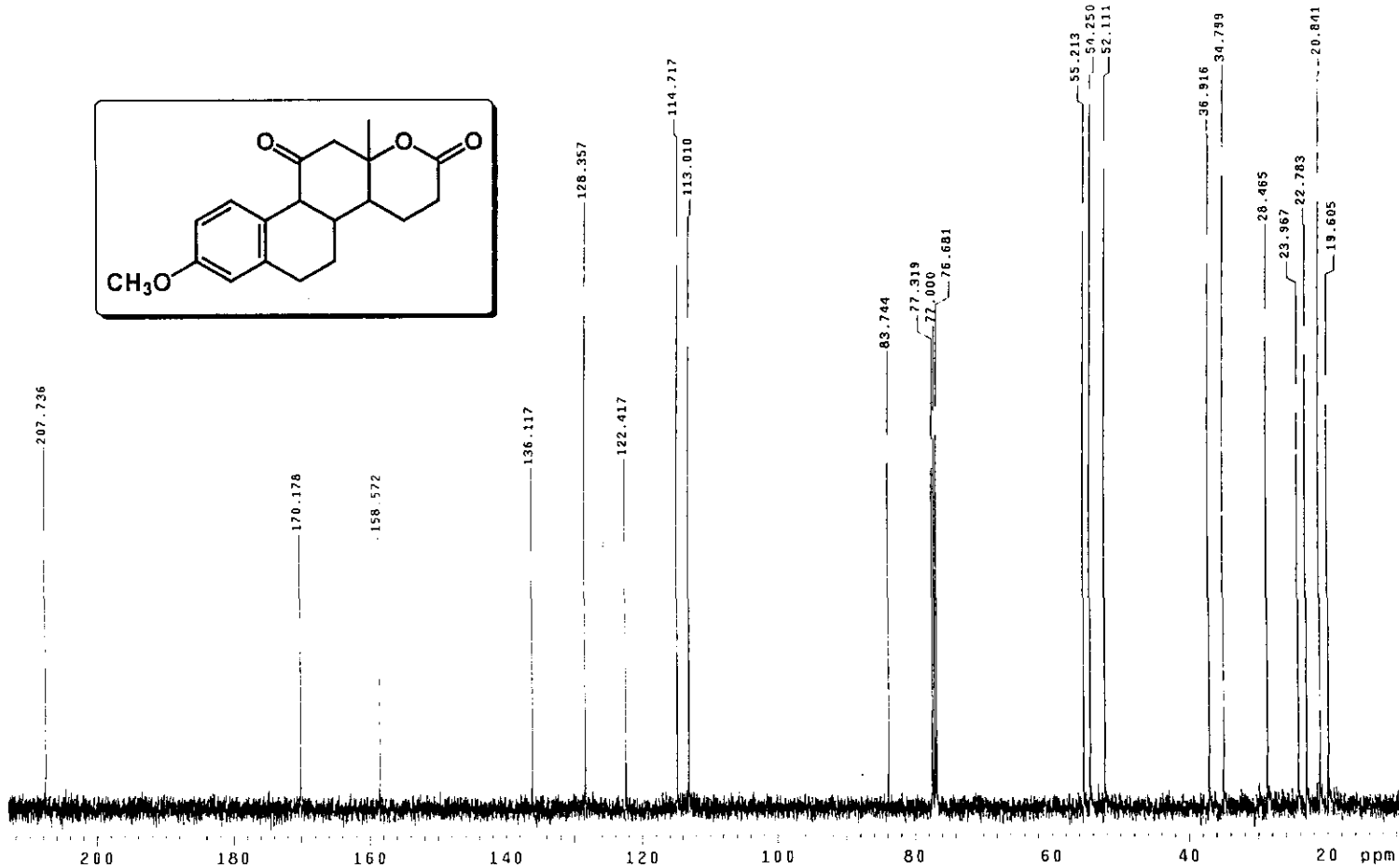
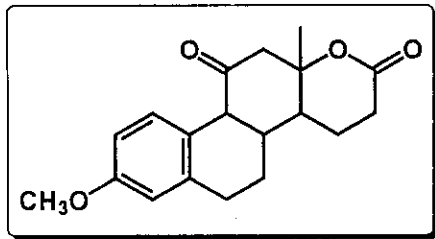
ESPECTRO 24. IR de la 3-metoxi-17a-oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.

1H 300.2 MHz
Ref. TMS 0 ppm
300-1
rdm



ESPECTRO 25. RMN-¹H de la 3-metoxi-17a-oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.

Pulse Sequence: s2pul



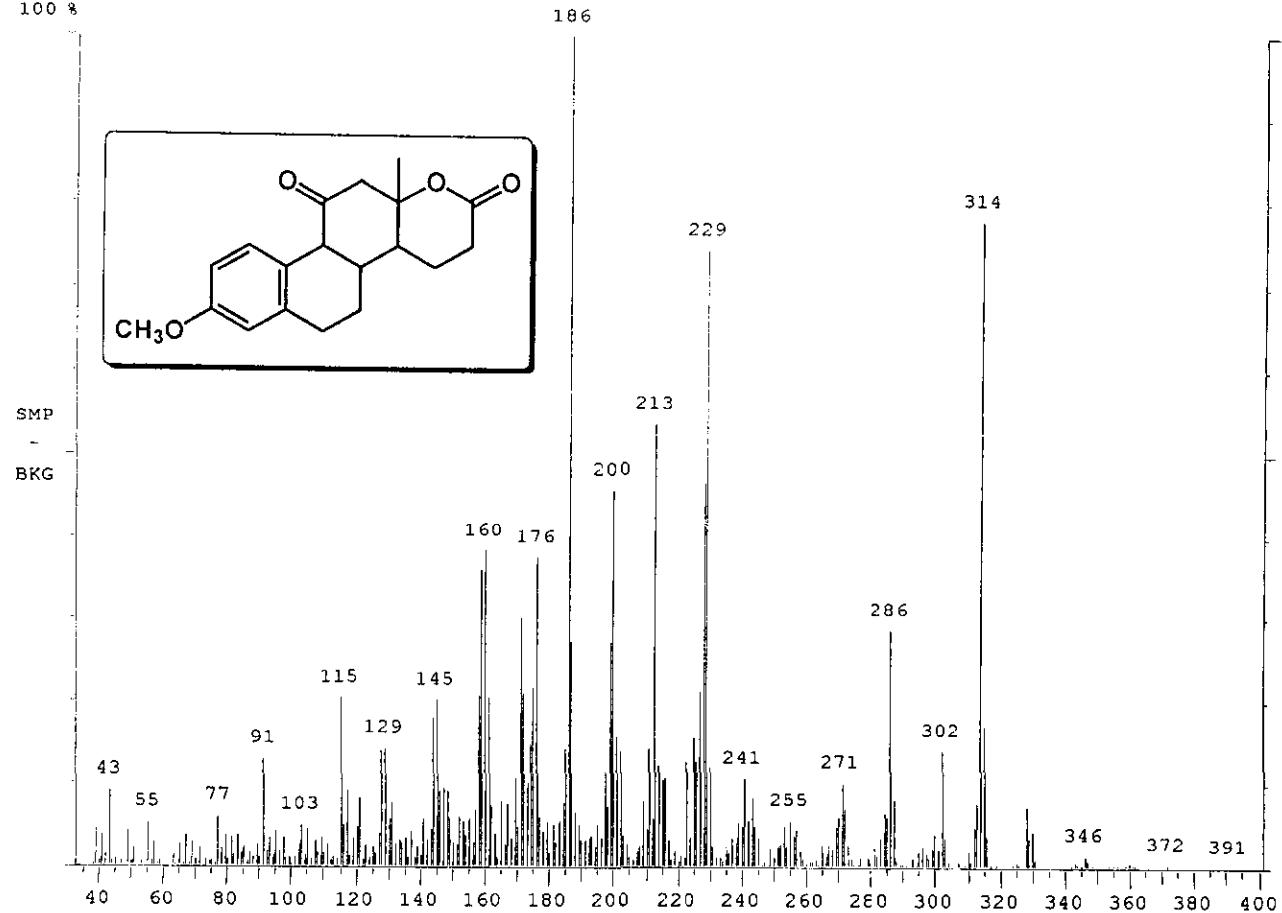
ESPECTRO 26. RMN-¹³C de la 3-metoxi-17a-oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.

Comment: USAI, Facultad de Química, UNAM. Mtra.: Lactona

Average of: 19 to 23 Minus: 1 to 5

100% = 41629

100 %



Date: November 10th, 1998 11:19am GCQ Data Processing, Finnigan Corporation

ESPECTRO 27. EM de la 3-metoxi-17a-oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.

1H 300.2 MHz
Ref. TMS 0 ppm
300-1
rdm

Pulse Sequence: noesy

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: NOESY_Lactona-2

INOVA-300 "inv300-1"

PULSE SEQUENCE: noesy

Relax. delay 1.260 sec

Mixing 1.200 sec

Acq. time 0.178 sec

Width 2080.6 Hz

2D Width 2080.6 Hz

40 repetitions

2 x 256 increments

OBSERVE H1, 300.2328317 MHz

DATA PROCESSING

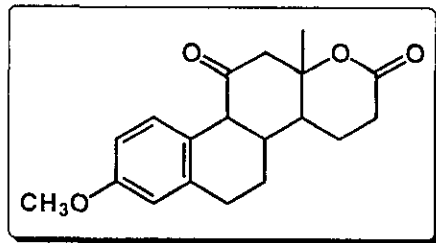
Gauss apodization 0.082 sec

F1 DATA PROCESSING

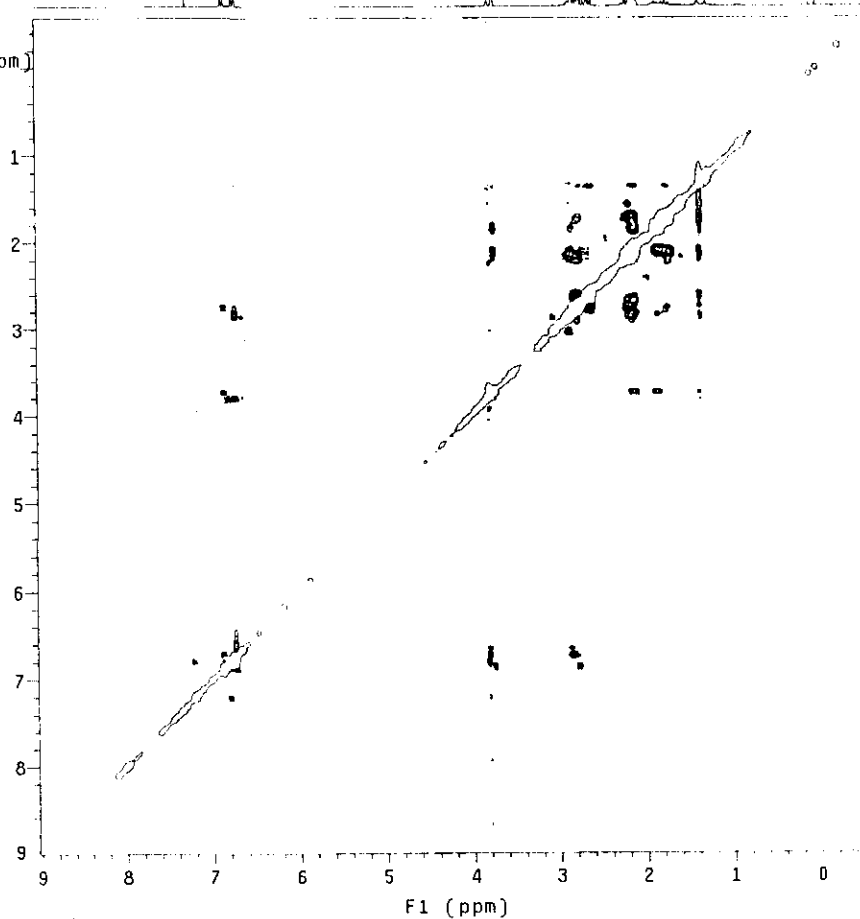
Gauss apodization 0.041 sec

FT size 1024 x 1024

Total time 15.3 hours



F2
(ppm)



ESPECTRO 28. NOESY de la 3-metoxi-17a-oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.

13C 75.5 MHz
Ref. CDC13 77 ppm
300-1
rdm

Pulse Sequence: hetcor

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: HETCOR_Lactora

INOVA-300 "Inv300-1"

PULSE SEQUENCE: hetcor

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.057 sec

Width 18115.9 Hz

20 Width 4201.7 Hz

128 repetitions

256 increments

OBSERVE C13, 75.4936118 MHz

DECOUPLE H1, 300.2346335 MHz

Power 43 dB

on during Acquisition

off during delay

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

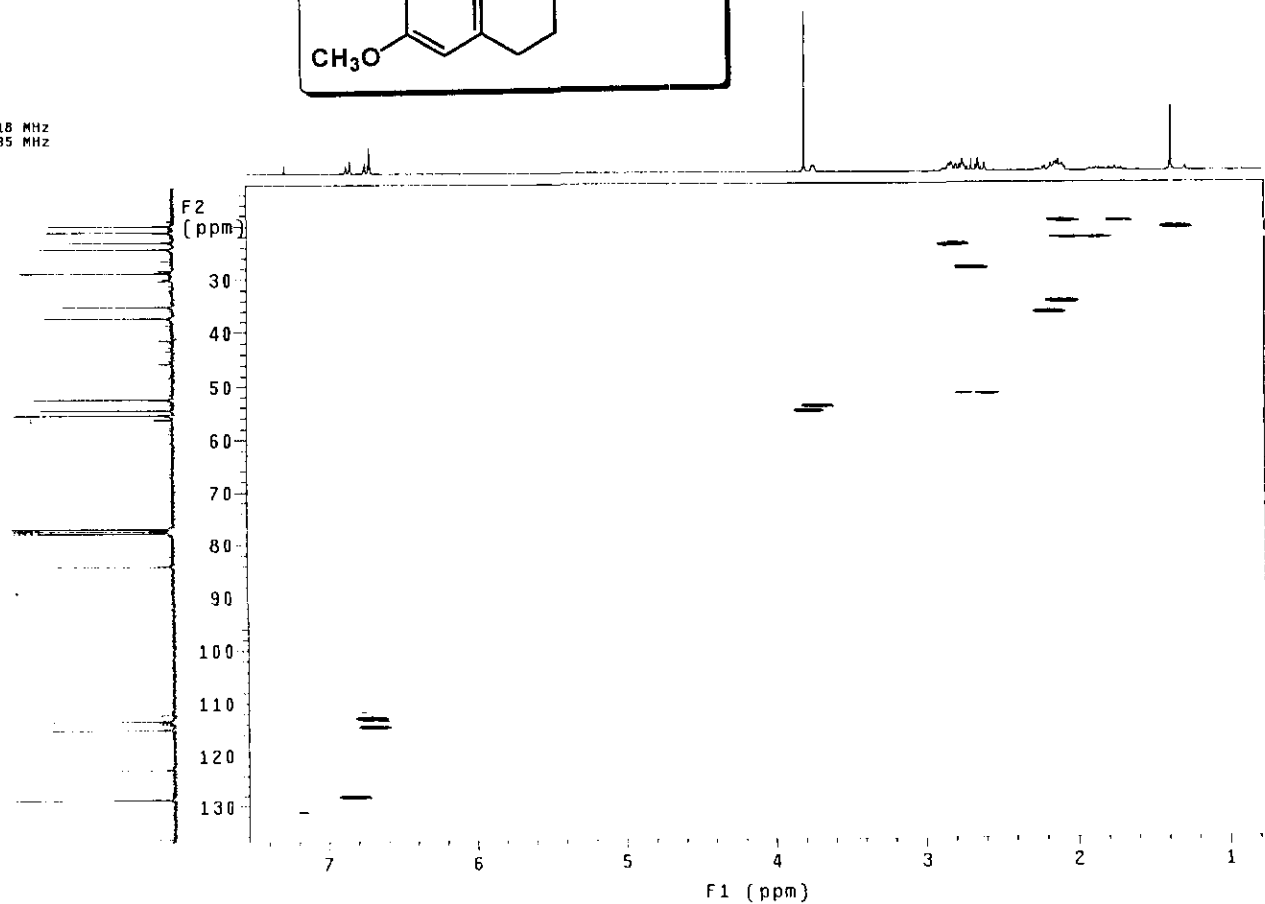
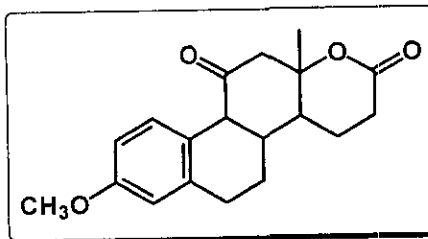
Sine bell 0.028 sec

F1 DATA PROCESSING

Sine bell 0.020 sec

FT size 2048 x 1024

Total time 9.9 hours



ESPECTRO 29. HETCOR de la 3-metoxi-17α-oxaestra-1,3,5(10)-trien-11,17-diona.