



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DESARROLLO DE SISTEMAS ANFIDÁMICOS BASADOS EN DÍMEROS ESTEROIDALES

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. NANCY ALEJANDRA AGUILAR VALDEZ

TUTOR: Dr. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA

FACULTAD DE QUÍMICA

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO, ENERO DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme una formación integral como profesionista.

Al Dr. José Norberto Farfán García por darme el apoyo, tutoría y herramientas para poder realizar el presente proyecto de investigación.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada (No. de becario 576517).

A los proyectos PAPIIT IN 216616, PAIP 5000-9056 y CONACYT por el financiamiento otorgado.

A los Doctores Rafael Omar Arcos Ramos y Carlos Mauricio Maldonado Domínguez por su apoyo y valiosas aportaciones durante la realización de este trabajo.

A los miembros del jurado Dr. Gustavo Alberto García de la Mora, Dr. Guillermo Enrique Negrón Silva, Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas, Dr. Mariano Martínez Vázquez y Dr. René Miranda Ruvalcaba por su valioso tiempo y colaboración en la revisión del presente trabajo.



Al Eterno quien me da la fuerza, mi familia, mi amor y mis amigos.

Al que cree, todo le es posible.

DESARROLLO DE SISTEMAS ANFIDÁMICOS BASADOS EN DÍMEROS ESTEROIDALES

Informe de Trabajo. Examen General de Conocimientos

ÍNDICE	Página
Introducción	1
Antecedentes	2
Objetivos	5
Resultados y Discusión	6
Conclusiones	15
Parte Experimental	16
Referencias	22

INTRODUCCIÓN

El diseño de máquinas moleculares se encuentra estimulado por la posibilidad de desarrollar nuevos materiales complejos que presenten propiedades mecánicas y fisicoquímicas que respondan a un estímulo externo para su aplicación en nuevas tecnologías.¹

Desde que Richard Feynman propuso que era posible manipular átomos y moléculas para la construcción de maquinaria molecular, el desarrollo en este campo ha aumentado conforme se han logrado sintetizar dispositivos moleculares capaces de imitar a sus análogos macroscópicos, entre los que destacan: giroscopios, brújulas, torniquetes, elevadores, músculos y rotores moleculares.

Una máquina molecular se define como un conjunto de dispositivos moleculares que trabajan de forma colectiva para captar y transformar algún tipo de energía para producir una función determinada. Cada dispositivo molecular que compone a dicha máquina posee una función simple, que al conjuntarse con la de todos los componentes trabajando de forma cooperativa tiene como consecuencia la ejecución de una labor más compleja.² Una arquitectura molecular de interés para el desarrollo de maquinaria molecular, son los rotores moleculares los cuales pueden presentar algún tipo de rotación interna. Los rotores moleculares están diseñados como sistemas anfidinámicos, de tal forma que en estado sólido sean capaces de crear marcos rígidos o estáticos con volúmenes libres focalizados (estator), conectados a una parte móvil (rotator) a través de ejes lineales que eviten la fricción entre sus componentes.³

Particularmente, los cristales anfidinámicos son sistemas en donde es posible conjuntar el orden periódico de largo alcance característico de los cristales, con el movimiento molecular que se encuentra presente en fases líquidas (Figura 1). Garcia-Garibay acuñó el término sistema anfidinámico para clasificar a este tipo de fase de materia condensada.⁴

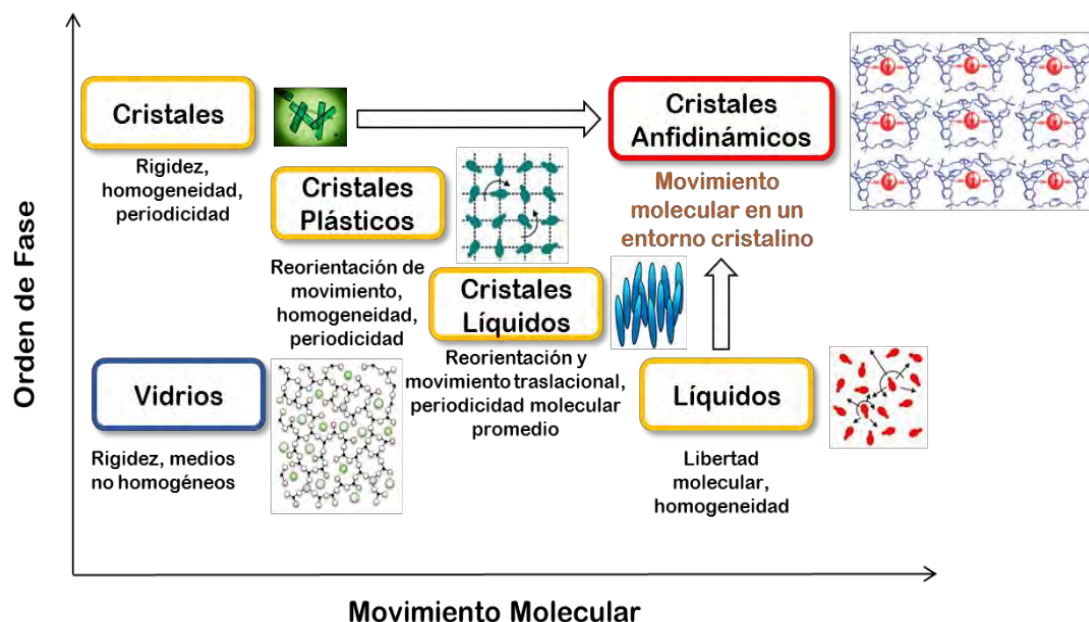


Figura 1: Esquema representativo orden de fase/movimiento molecular para diferentes fases de materia condensada.

En el presente trabajo se describe la síntesis y caracterización en estado sólido de dímeros esteroidales basados en la arquitectura de un rotor molecular, utilizando derivados de 17α -etinilesteroides y fenilenos sustituidos. La síntesis se llevó a cabo mediante reacciones de doble acoplamiento cruzado tipo Sonogashira, la obtención de los dímeros esteroidales se confirmó mediante RMN en disolución (^1H , ^{13}C , ^{19}F y 2D), espectrometría de masas. La caracterización en estado sólido de los mismos se realizó mediante espectroscopía infrarroja y difracción de rayos X de monocristal.

ANTECEDENTES

La capacidad de diseñar procesos dinámicos a nivel molecular dentro de marcos rígidos o estáticos abre nuevas posibilidades para el desarrollo de máquinas moleculares artificiales. Particularmente, Loeb y colaboradores han descrito los requerimientos básicos para el diseño de redes metal-orgánicas con componentes dinámicos basadas en moléculas mecánicamente entrelazadas (MIM's, *mechanically interlocked molecules*), esto para la construcción de interruptores y lanzaderas en estado sólido.⁵ Dentro de este campo de investigación, hemos demostrado que es posible diseñar

compuestos orgánicos con arquitecturas basadas en rotores moleculares que en estado sólido presenten movimiento rotacional en alguno de sus componentes.⁶

Una de nuestras aproximaciones para la construcción de rotores moleculares con moléculas orgánicas se ha basado en el uso de derivados esteroidales como estatores, los cuales se han caracterizado por producir sólidos cristalinos con diferentes conformaciones en estado sólido. La combinación de rotatores de 1,4-dietilfenileno con marcos esteroidales como estatores, nos ha permitido alcanzar frecuencias de rotación en estado sólido en el intervalo de los kHz a MHz.⁷ La estrategia consiste en utilizar 17α -etinilesteroides con el objetivo de producir una flexibilidad conformacional que existe como resultado de la libre rotación relativa de los dos estatores esteroidales alrededor de sus ejes. La disponibilidad de diferentes orientaciones con modos *anti* y *syn* resulta en la formación de diferentes polimorfos, o bien en la posibilidad de incluir rotatores más complejos dentro del marco rígido creado por los esteroides.⁸

Los esteroides son una familia de compuestos naturales que presentan una amplia gama de aplicaciones en medicina,⁹ biología,¹⁰ síntesis orgánica,¹¹ y en la obtención de nuevos materiales. Recientemente, el comportamiento de dímeros esteroidales se ha estudiado en el estado sólido, con el objetivo de construir materiales cristalinos funcionales, debido a su naturaleza quiral y a la posibilidad de la modificación estructural en prácticamente todo su esqueleto. En general, en los sólidos orgánicos las fuerzas intermoleculares e intramoleculares son las que permiten que estos se organicen y orienten de manera que se genere un arreglo supramolecular determinado.¹² Con la intención de poder desarrollar nuevos materiales basados en derivados esteroidales, resulta de gran importancia el comprender y explorar los arreglos cristalinos que estos puedan presentar, para de esta manera definir cuáles son las interacciones predominantes que confieren una identidad a cada empaquetamiento, para posteriormente poder establecer una relación entre el arreglo cristalino y las propiedades que este presenta en el estado sólido.

Una forma de modular el ensamblaje en estado sólido de las moléculas es la inclusión de sustituyentes específicos dentro de ellas, que sean capaces de

funcionar como bloques de construcción supramoleculares, estableciendo interacciones no covalentes específicas. Con base en ellas, se podría controlar la afinidad de las moléculas para asociarse, produciendo de esta manera un empaquetamiento molecular específico del material en estado sólido.¹³

Como se ha mencionado con anterioridad, dentro de nuestro grupo de investigación se han sintetizado dímeros esteroidales con arquitecturas tipo rotor molecular, que han sido capaces de emular a nivel molecular la estructura y propiedades de análogos macroscópicos como giroscopios y brújulas.⁶ Su diseño se ha basado en el empleo de derivados esteroidales que funcionen como estatores (quienes determinan el empaquetamiento cristalino y crean los marcos rígidos), los cuales se encuentran unidos mediante ejes de alquinos a 1,4-dietinilfenilenos sustituidos que a su vez actúan como rotatores (Figura 2). En los sistemas que contienen etisterona, noretisterona y mestranol como estatores, se determinó que las diferencias en los arreglos cristalinos son producto de interacciones intermoleculares tanto primarias como secundarias que establece el hidroxilo en la posición C-17 con las diferentes funcionalidades, como son los grupos metoxilo o cetona α,β -insaturada, presentes en el anillo A del esteroide.

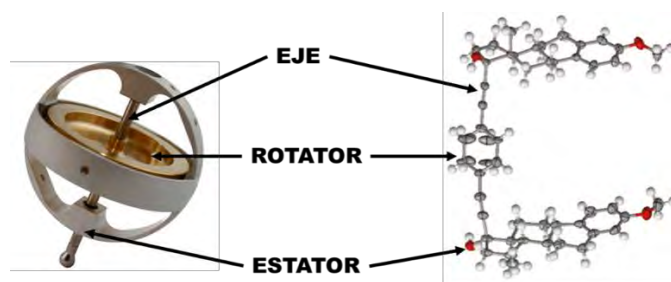


Figura 2: Componentes moleculares de dímeros esteroidales basados en arquitecturas de rotores moleculares.

Considerando que los dímeros esteroidales han mostrado una diversidad de empaquetamientos cristalinos que les ha permitido funcionar como rotores moleculares cuando contienen rotatores de 1,4-dietinilfenileno, se hace interesante el estudio de la inclusión de dipolos permanentes para evaluar su efecto sobre su ensamble supramolecular. Esto con el objetivo de que el anillo

central contenga la información estructural que le permita generar alguna determinada propiedad que sea magnificada dentro del arreglo cristalino.

En este sentido, la *p*-nitroanilina es un bloque de construcción que suele usarse por el tipo de interacciones, generalmente enlaces de hidrógeno, que forman los sustituyentes NH₂ y NO₂; adicionalmente, posee un momento dipolar alto lo cual puede conferir propiedades fotofísicas interesantes al material que contenga dicho bloque. La inclusión de este fragmento en un dímero esteroideal con la arquitectura de un rotor molecular, podría guiarnos a la obtención de arreglos polares, no-centrosimétricos, que puedan presentar propiedades físicas y ópticas no lineales. De igual manera, una forma alternativa de poder incluir un dipolo permanente dentro de la molécula es mediante la incorporación de átomos de halógenos en el anillo central del dímero esteroideal. En este contexto, el átomo de flúor posee un tamaño similar al de un átomo de hidrógeno, lo que permitiría la inclusión de un dipolo permanente relativamente alto sin modificar de forma drástica el volumen del anillo central, produciendo de esta manera arreglos isomórficos con respecto a los dímeros esteroidales análogos que no contengan ningún sustituyente. Esta aproximación se ha implementado para demostrar que el fragmento esteroideal (quien contiene la mayor información supramolecular para crear los marcos rígidos) es quien dicta el empaquetamiento cristalino de estos sistemas; aunque de igual manera se ha encontrado que estos pueden establecer interacciones con los 1,4-dietinilfenilenos sustituidos (interdigitación entre estator y rotator) que impiden el movimiento de rotación, evitando que estos dímeros esteroidales funcionen como rotores moleculares.

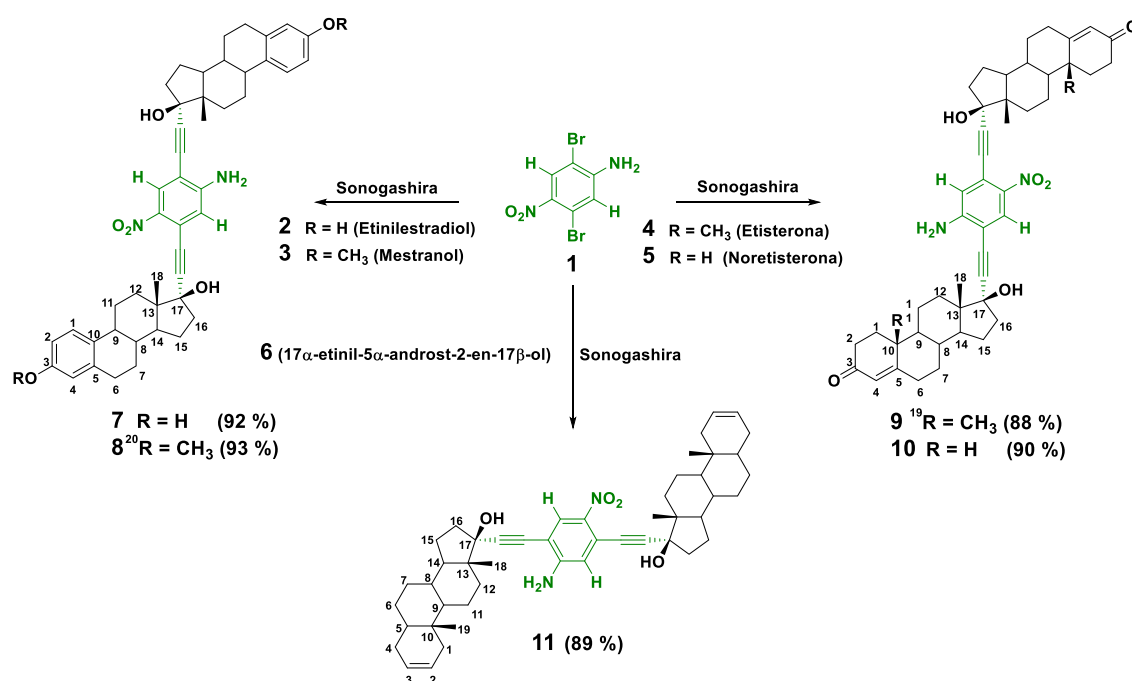
OBJETIVOS

- ❖ Diseño de dímeros esteroidales para el desarrollo de sistemas anfidinámicos.
- ❖ Síntesis y caracterización en estado sólido de dímeros esteroidales derivados de *p*-nitroanilina.
- ❖ Síntesis y caracterización en estado sólido de dímeros esteroidales derivados de etinilestradiol.

RESULTADOS y DISCUSIÓN

Síntesis y caracterización de los dímeros esteroidales 7-11.

Los dímeros esteroidales **7-11** fueron sintetizados mediante reacciones de acoplamiento cruzado tipo Sonogashira entre los 17α -etinilesteroides **2-6** y 2,5-dibromo-4-nitroanilina **1** usando $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ y CuI como catalizadores, con $i\text{Pr}_2\text{NH}$ como base en THF y bajo atmósfera de nitrógeno. (Esquema 1). Estos se obtuvieron en rendimientos entre el 88 y 93 %, así como los subproductos de monoacoplamiento y homoacoplamiento en rendimientos menores al 5%.



Esquema 1. Síntesis de los dímeros esteroidales **7-11**.

La obtención de los dímeros esteroidales **7-11** se confirmó mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C en disolución. Los desplazamientos químicos relevantes de los átomos de hidrógeno y carbono, correspondientes a la *p*-nitroanilina se muestran en la Tabla 1. Cabe mencionar que la presencia de los sustituyentes NO_2 y NH_2 propicia que los átomos de los fragmentos esteroidales no sean químicamente equivalentes, por esta razón se observan el doble del número de señales del fragmento esteroide en los espectros de ^1H y ^{13}C . Mediante espectrometría de masas de alta resolución se confirmó la obtención de los compuestos deseados, encontrándose los pesos moleculares

de cada uno de los dímeros esteroidales derivados de *p*-nitroanilina: 709.3637 [M-OH]⁺ para **7**, 737.3948 [M-OH]⁺ para **8**, 759.4371 [M-OH]⁺ para **9**, 731.4057 [M+H]⁺ para **10** y 713.4681 [M+H₂O]⁺ para **11**.

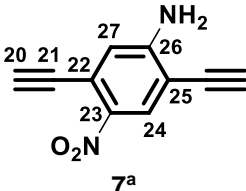
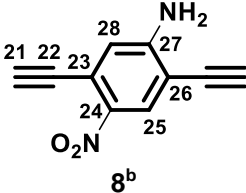
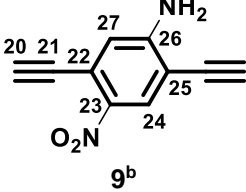
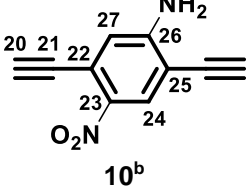
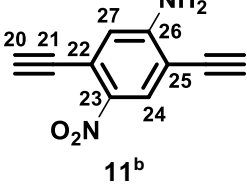
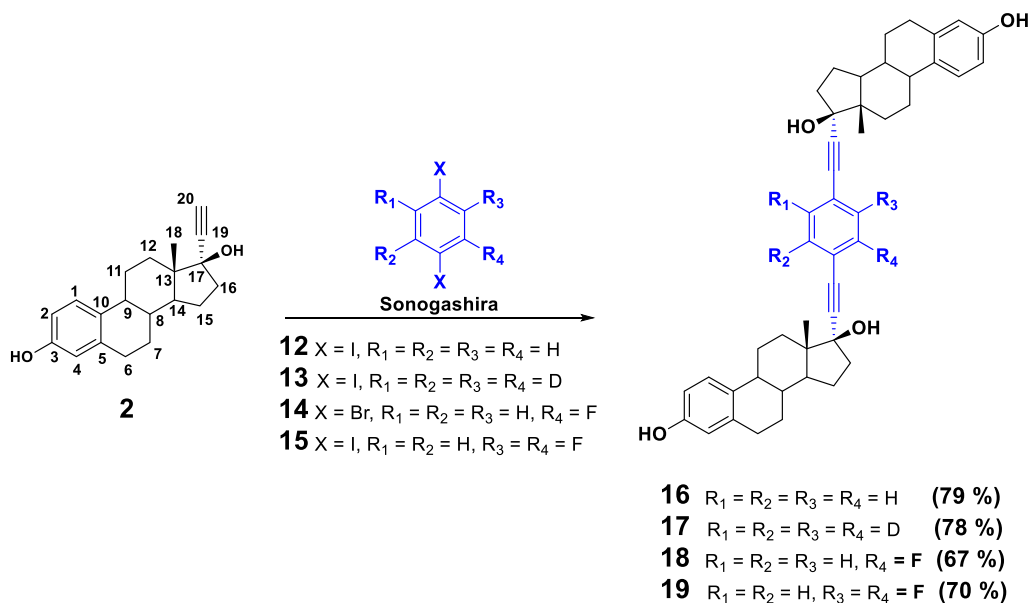
Dímero	(δ, ppm)				(δ, ppm)						
	H-24	H-25	H-27	H-28	C-22	C-23	C-24	C-25	C-26	C-27	C-28
 <p>7^a</p>	8.05	****	6.95	****	138.4	153.8	130.4	121.3	107.3	118.6	****
 <p>8^b</p>	****	8.28	****	6.86	****	139.3	148.6	130.4	119.8	106.7	118.5
 <p>9^b</p>	8.09	****	6.74	****	138.7	151.9	130.2	120.5	106.9	118.1	****
 <p>10^b</p>	8.11	****	6.57	****	139.0	151.6	130.3	120.5	106.9	118.1	****
 <p>11^b</p>	8.15	****	6.79	****	139.3	151.2	130.1	120.5	107.0	118.0	****

Tabla 1 Desplazamientos químicos (RMN ¹H y ¹³C) correspondientes al anillo de *p*-nitroanilina presente en los dímeros esteroidales **7-11**. ^aAcetona-d₆ y ^bCDCl₃

Síntesis y caracterización de dímeros esteroidales **16-19**.

Utilizando el mismo procedimiento descrito para los compuestos **7-11**, los dímeros esteroidales **16-19** se obtuvieron en rendimientos entre el 67 y 79% (Esquema 2), en todos los casos se obtuvo como subproducto el compuesto de monoacoplamiento. Los dímeros esteroidales **16-19** fueron caracterizados mediante RMN de ¹H y ¹³C en disolución, los desplazamientos químicos

correspondientes al fragmento 1,4-dietinilfenileno, se encuentran condensados en la Tabla 2.



Esquema 2. Síntesis de los dímeros esteroidales **16-19**.

Para el compuesto **16** se observó en el espectro de RMN-¹H una señal simple ($\delta = 7.41$ ppm). Dicha señal desaparece para el caso del compuesto **17** al encontrarse deuterado, lo cual se confirmó con la señal triple ($\delta = 131.9$ ppm, $J_{C-D} = 27$ Hz) observada en el espectro de RMN-¹³C. En el compuesto **18** se observó un incremento en la multiplicidad de las señales de ¹H y ¹³C debido a acoplamiento con el átomo de ¹⁹F donde la señal doble asignada a C-23 ($\delta = 162.9$ ppm, $J_{C-F} = 250.4$ Hz) confirmó la obtención del compuesto. En el caso de **19**, para el fragmento de 2,3-difluorofenileno solo se observó una señal múltiple en RMN-¹H debido a la simetría de la molécula, que en combinación con las tres señales que aparecieron en el espectro de RMN-¹³C [($\delta = 151.5$ ppm, dd, $J_{C-F} = 254.5, 14.6$ Hz, C-22), ($\delta = 128.8$ ppm, t, $J_{C-F} = 2.5$ Hz, C-23) y ($\delta = 114.7$ ppm, dd, $J_{C-F} = 8.7, 5.8$ Hz, C-21)] confirmaron su obtención. Las señales correspondientes al esqueleto esteroide de los derivados **16-19** presentaron desplazamientos químicos muy similares a los descritos en la literatura para sus precursores. Mediante espectrometría de masas de alta resolución se confirmó la obtención de los compuestos deseados,

encontrándose los pesos moleculares esperados para cada uno de los compuestos: 649.3674 [M-OH]⁺ para **16**, 653.3924 [M-OH]⁺ para **17**, 667.3582 [M-OH]⁺ para **18**, 685.3485 [M-OH]⁺ para **19**.

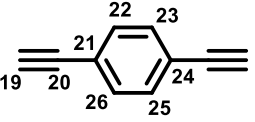
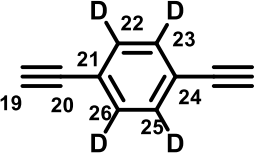
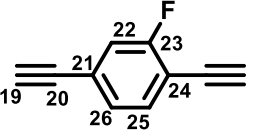
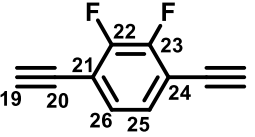
	¹ H (δ, ppm)	¹³ C (δ, ppm)
 <p style="text-align: center;">16</p>	H-22: 7.41 (s, 2H)	C-21: 124.1 C-22: 131.9
 <p style="text-align: center;">17</p>	-----	C-21: 123.8 C-22: 131.9 (t, J _{C-D} = 27 Hz)
 <p style="text-align: center;">18</p>	H-22: (m, 1H) H-25: 7.45 (m, 1H) H-26: 7.26 (m, 1H)	C-21: 126.0 (d, J _{C-F} = 9.4 Hz) C-22: 118.9 (d, J _{C-F} = 22.6 Hz) C-23: 162.9 (d, J _{C-F} = 250.4 Hz) C-24: 112.6 (d, J _{C-F} = 16.2 Hz) C-25: 134.3 (d, J _{C-F} = 2.3 Hz) C-26: 128.4 (d, J _{C-F} = 3.4 Hz)
 <p style="text-align: center;">19</p>	H-25: 7.25 (m, 1H)	C-21: 114.7 (dd, J _{C-F} = 8.7, 5.8 Hz) C-22: 151.5 (dd, J _{C-F} = 254.5, 14.6 Hz) C-26: 128.8 (t, J _{C-F} = 2.5 Hz)

Tabla 2. Desplazamientos químicos correspondientes (RMN ¹H y ¹³C) al fragmento 1,4-etinilfenileno de los dímeros esteroidales **16-19** en acetona-d₆.

Caracterización en estado sólido de dímeros esteroidales derivados de *p*-nitroanilina.

Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X de monocristal para los compuestos **8** y **11** durante la evaporación lenta de disoluciones en metanol y hexano/CH₂Cl₂, respectivamente. Ambos compuestos cristalizaron en forma de agujas de color amarillo. La estructura cristalina de **8** muestra que se trata de un cristal libre de disolvente. Fue resuelta en el grupo espacial

ortorrómbico $P2_12_12_1$, con una molécula por unidad asimétrica ($Z'=1$) como se muestra en la Figura 1A. Esta forma cristalina con conformación *anti* es común en rotores moleculares derivados de mestranol. El valor del ángulo de torsión ($\angle C13-C17-C17'-C13'$, 145.48°) indica la posición relativa de los esqueletos esteroidales, en este caso se confirma que se trata de una conformación *anti*. Mediante la medición del ángulo ($\angle C17$ -centroide-C21', 3.76°) se puede comprobar que el fragmento 1,4-dietinilfenileno se encuentra prácticamente lineal al tener un ángulo cercano al valor ideal de 0° . Adicionalmente el ángulo ($\angle C17$ -centroide-C23, 61.52°) confirma que el anillo central no se encuentra distorsionado.

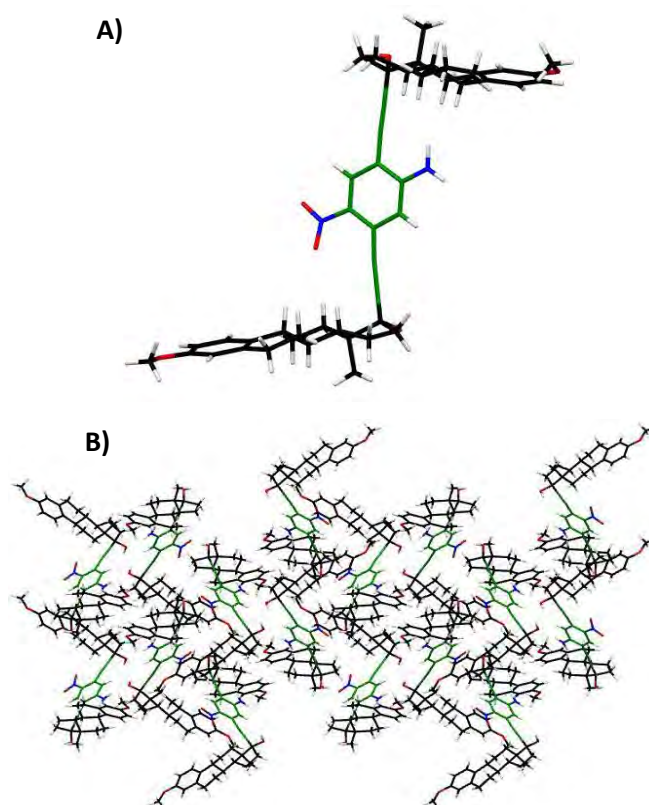


Figura 1. a) Estructura del compuesto **8** en conformación *anti*. b) Empaquetamiento cristalino encontrado para el compuesto **8**, vista a lo largo del eje cristalográfico b. Los estatores en color negro y el fragmento 1,4-dietinilfenileno en verde.

El arreglo supramolecular del compuesto **8** involucra enlaces de hidrógeno fuertes por parte de los sustituyentes NO_2 , NH_2 con el grupo hidroxilo en posición C-17 [$\text{OH}\cdots\text{O}_{\text{nitro}}$, 2.00 \AA y $\text{N-H}\cdots\text{O}_{\text{hidroxilo}}$, 2.03 \AA]. Adicionalmente, todos los átomos capaces de formar enlaces de hidrógeno (excepto el átomo

O_{metoxi}) están involucrados en diferentes interacciones secundarias como [C7-H7...O_{nitro}, 2.61 Å, C20-H20...O_{hidroxilo}, 2.50 Å y C20-H20...centroide_{nitroanilina}, 3.17 Å], las cuales generan un empaquetamiento cristalino altamente denso (Figura 1B).

Para el caso del compuesto **11**, con una doble ligadura en el anillo A del esteroide, cristalizó en un grupo espacial C2 con una molécula por unidad asimétrica (Z'=1) (Figura 2A). En contraste con el compuesto **8**, el valor del ángulo de torsión (\angle C13-C17-C17'-C13', 45.54°) confirma que los fragmentos esteroidales del dímero **11** se encuentran en una conformación *syn*. Con base en el ángulo (\angle C17-centroide-C21', 4.79°) se puede afirmar que el derivado **11** presenta una mayor desviación de la linealidad en el fragmento 1,4-dietinilfenileno. De forma análoga al compuesto **8**, el anillo central no se encuentra distorsionado, hecho que se confirma con el valor del ángulo (\angle C17-centroide-C23, 61.00°).

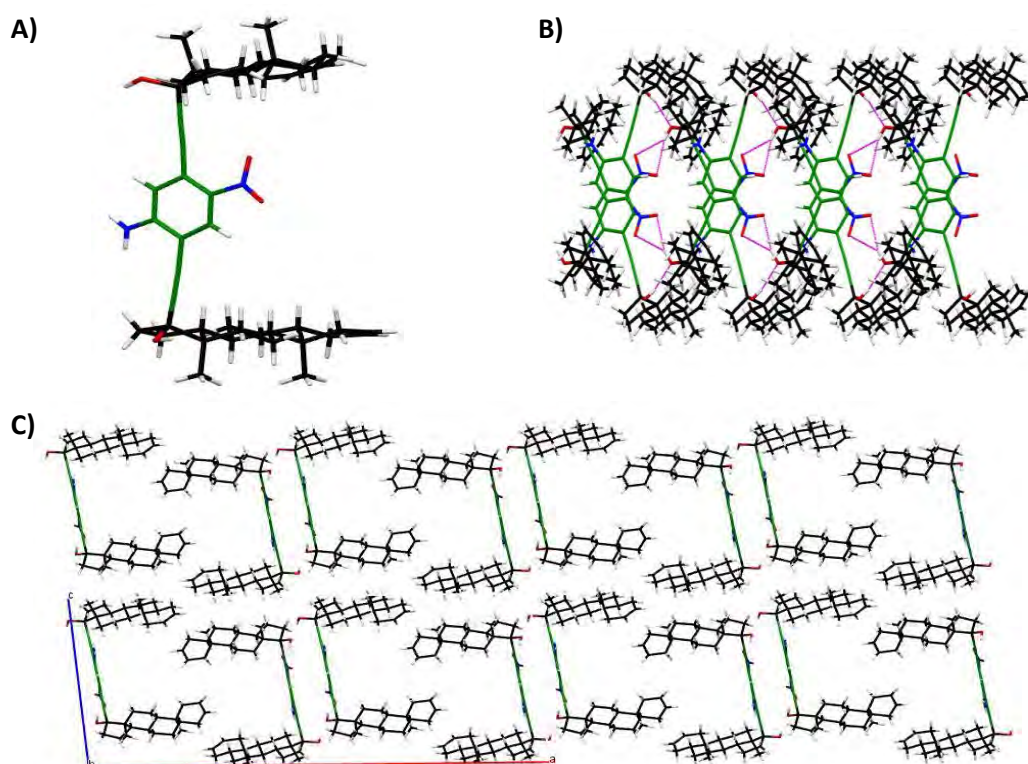


Figura 2. a) Estructura molecular del compuesto **11**. b) Arreglo tipo bicapas antiparalelas (vista a lo largo del eje cristalográfico a). c) Arreglo supramolecular encontrado para **11** (vista a lo largo del eje cristalográfico b). Los fragmentos esteroidales en negro y el anillo central en verde.

El análisis del empaquetamiento cristalino de **11** muestra la existencia de interacciones de enlace de hidrógeno fuertes por parte del grupo hidroxilo en la posición C17 con otro igual de una molécula adyacente y también con el grupo NO₂ del anillo de nitroanilina [OH \cdots O_{hidroxilo}, 2.07 Å y enlace bifurcado OH \cdots O_{nitro}, 2.36 y 2.20 Å], estas interacciones dan lugar a un arreglo con bicapas dispuestas de forma antiparalela a lo largo del plano cristalográfico *ac* como se muestra en la Figura 2B. Estas bicapas se encuentran unidas por interacciones hidrofóbicas fuertes entre las caras de los fragmentos esteroidales vecinos, esto genera un ensamble supramolecular poroso (Figura 2C). Un aspecto que resulta interesante es que, en este caso, el grupo amino del anillo central no participa en la formación de enlaces de hidrógeno.

Caracterización en estado sólido de dímeros esteroidales derivados de etinilestradiol.

Para los dímeros esteroidales **16-17**, así como para el compuesto de monoacoplamiento **19a**, se obtuvieron cristales adecuados para sus estudios por difracción de Rayos X de monocristal durante la evaporación lenta de disoluciones de cloroformo (**16-17**) y acetona (**19a**). Las estructuras moleculares de los dímeros **16-17** se resolvieron en el grupo espacial tetragonal P4₁2₁2₁ con Z = 4, con moléculas de CHCl₃ para el caso de **16**, y libre de disolvente para **17** (Figura 3). Las unidades asimétricas en ambas estructuras solo consisten de la mitad de la molécula. Los arreglos cristalinos encontrados son isomórficos, existiendo solo pequeñas diferencias en sus constantes de celda. En ambos casos, el empaquetamiento cristalino se encuentra dominado por interacciones fuertes de enlace de hidrógeno del tipo H-O \cdots H [1.95 y 1.88 Å (**16**) y 1.80 y 1.94 Å (**17**)] que forman los grupos hidroxilos de C-17 y el fenol en posición C-3, lo cual favorece la conformación *syn* de los estatores esteroidales con respecto al eje de dietinilfenileno.

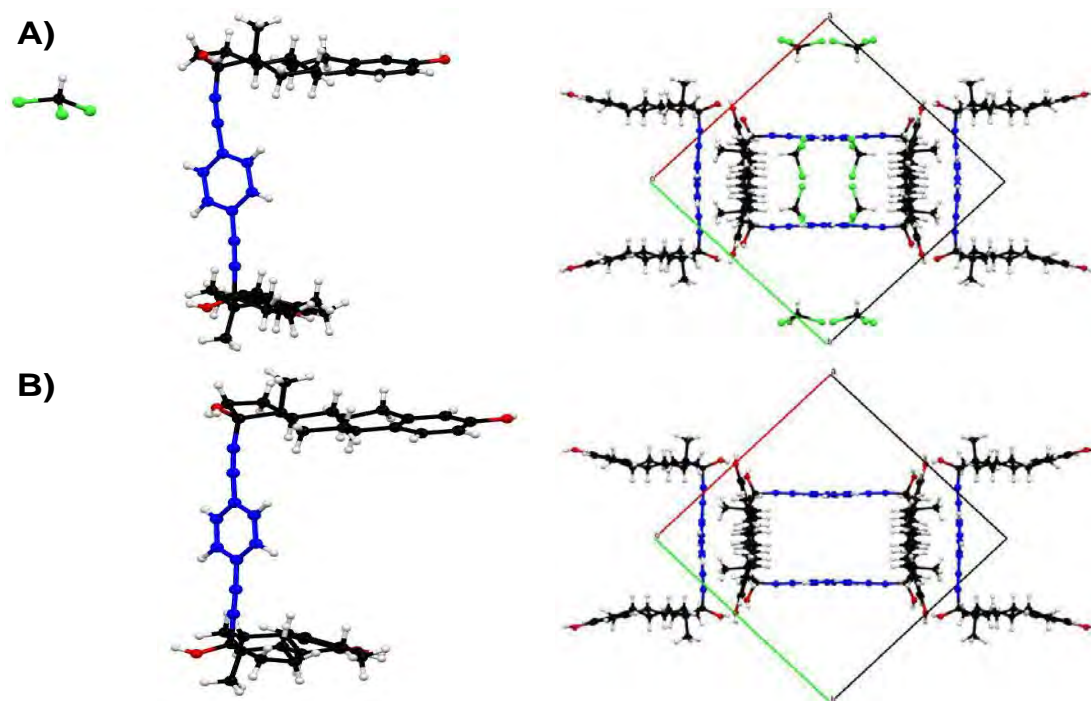


Figura 3. Estructuras de los dímeros esteroidales A) **16** y B) **17** con conformaciones *syn*, con sus correspondientes celdas unitarias vistas desde el eje cristalográfico *c*. Los estatores en color negro y el fragmento 1,4-dietinilfenileno en azul.

Esta disposición particular de los dímeros esteroidales produce una cadena de enlaces de hidrógenos que conllevan a la formación de ensamblajes supramoleculares acanalados, que en el caso de **16** incluyen moléculas de disolvente dentro de estos (Figura 4A).

Esta nueva clase de arreglos cristalinos acomodan de manera alternada a los rotadores de dietinilfenileno en las paredes de los canales (Figura 4B); esto deriva en la obtención de empaquetamientos muy cerrados con pequeñas oquedades en las que se encuentran ubicados estos anillos aromáticos (Figura 4C), lo cual debería de permitir el uso de estos dímeros esteroidales con arquitecturas de rotores moleculares para el desarrollo de sistemas anfodinámicos. Siendo interesante el poder estudiar qué efecto sobre el movimiento rotacional tiene la presencia del disolvente en **16**, con respecto a la estructura que no lo contiene como en **17**.

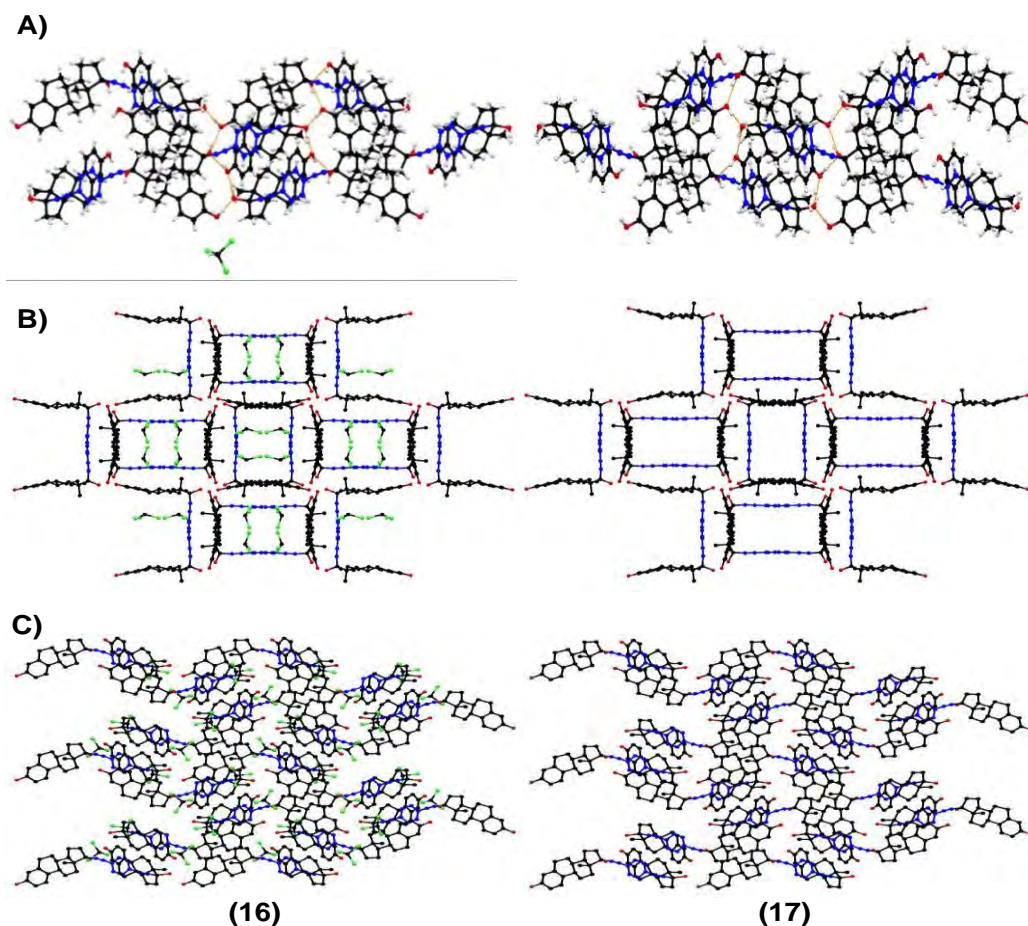


Figura 4. A) Cadenas de enlace de hidrógeno entre los grupos hidroxilos en C-17 y C-3. Arreglos supramoleculares vistos desde los ejes cristalográficos B) *c* y C) *b* para ambos dímeros esteroideos. Los átomos de hidrógeno se omitieron para mayor claridad.

Finalmente, la estructura cristalina del compuesto de monoacoplamiento **19a** se resolvió en el grupo espacial ortorrómbico no centrosimétrico $P2_12_12_1$ con $Z = 4$ (Figura 5A), la cual adoptó una conformación tipo “L”, con la cara α del fragmento esteroideal orientada hacia dentro de la “L”, disminuyendo de esta manera el posible efecto estérico entre el difluorobenceno y la cara β del esteroide. Esto se confirma con el ángulo medido entre los átomos de carbono directamente unidos a oxígeno y el carbono que soporta al yodo ($\angle C3C17Cl = 94.1^\circ$), el cual resultó muy cercano a un ángulo ortogonal. De manera análoga a lo encontrado en los dímeros esteroideos **16-17**, el empaquetamiento cristalino de **19a** se encuentra dominado por interacciones fuertes de enlace de hidrógeno entre los grupos hidroxilos de las posiciones C-3 con C-17, $H-O\cdots H$ [1.94 y 1.89 Å] (Figura 5B), cabe señalar que ambos átomos de flúor no tienen

efecto alguno tanto en la conformación como en el arreglo supramolecular de **19a**.¹⁴ La conformación en “L” que adoptaron las moléculas indujeron la formación de estructuras rectangulares vía interacciones de halógeno C-I \cdots π [3.55 Å] produciendo huecos con dimensiones de casi 6.3 x 5.7 Å (Figura 5C). El arreglo supramolecular con cavidades presente en **19a**, sugiere que este tipo de compuestos se pueden utilizar en diferentes aplicaciones como: sensores, absorción y almacenamiento de gases, catálisis, en reconocimiento molecular, así como en óptica no lineal.

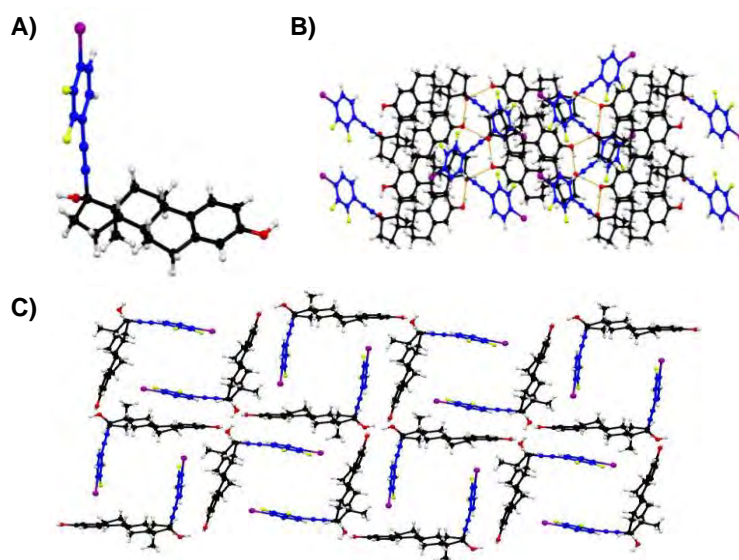


Figura 5. A) Estructura cristalina de **19a**. B) Enlaces de hidrógeno entre los OH-aromáticos y HO-alifáticos. C) Arreglo supramolecular rectangular debido a la combinación de interacciones de enlace de hidrógeno [H-O \cdots H] y de halógeno [C-I \cdots π] visto desde el eje cristalográfico *a*.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se demostró que es posible diseñar dímeros esteroidales basados en arquitecturas tipo rotor molecular para el desarrollo de sistemas anfidinámicos dentro del contexto de máquinas moleculares artificiales; adicionalmente, estos pueden funcionar como materiales ópticos no lineales debido a las características estructurales que presentan.

Los dímeros esteroidales derivados de *p*-nitroanilina se sintetizaron en buenos rendimientos utilizando reacciones de doble acoplamiento de Sonogashira. La evaluación en estado sólido de los mismos demostró que pueden producir arreglos cristalinos determinados dependiendo la funcionalidad presente en el

anillo A del esteroide. Particularmente, en el caso de los dímeros esteroidales **8** y **11**, se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X de monocristal. El análisis de las estructuras y empaquetamientos cristalinos nos permiten concluir que estos dímeros esteroidales presentan interdigitación entre sus componentes, lo cual podría limitar el movimiento rotacional molecular. Sin embargo, al contener un dipolo relativamente fuerte dentro de su estructura, los hace candidatos viables para el estudio de propiedades ópticas no lineales.

Para el caso de los dímeros esteroidales derivados de etinilestradiol se ha encontrado que **16-17** pueden funcionar como rotores moleculares para el desarrollo de sistemas anfidinámicos. Estos compuestos presentan arreglos supramoleculares isomórficos en los cuales los dietinilfenilenos se encuentran en oquedades que podrían favorecer el movimiento rotacional. La variedad de aplicaciones que se pueden derivar de este tipo de compuestos se puede ejemplificar con lo encontrado en **19a**, donde mediante la combinación de diferentes interacciones intermoleculares (enlaces de hidrógeno y halógeno), es posible desarrollar arreglos cristalinos porosos.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimiento general para las reacciones de acoplamiento tipo Sonogashira.

A una disolución de halogenuro de arilo (1 mmol), 17 α -etinilesteroide (2 mmol) en THF seco (60 mL) bajo atmósfera inerte y en ultrasonido, se adicionaron CuI (0.2 mmol, 40 mg) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.1 mmol, 70 mg). Cuando la mezcla de reacción se encontró homogénea, se adicionó (iPr)₂NH (3 mL) y se llevó a temperatura de reflujo hasta el consumo total de materias primas. El seguimiento de la reacción se efectuó mediante cromatografía en capa fina. Al término de la reacción, esta se detuvo al enfriar a temperatura ambiente y al evaporar el disolvente a sequedad. El crudo de reacción obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó con solución saturada de NH₄Cl (3 x 25 mL). El extracto orgánico final se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. La purificación del producto se efectuó mediante cromatografía en columna usando hexano/acetona o hexano/acetato de etilo como eluyente.

2,5-bis(17 α -etinil-estra-1,3,5-(10)-trien-3-17 β -diol)-4-nitroanilina (7).

Sólido amarillo cristalino (0.67 g, 92 %). Punto de fusión: descompone a 192 °C. Rf (*hexano:AcOEt* 1:1): 0.13. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3330, 2224, 1620, 1510, 1310, 1238. RMN- ^1H [500 MHz, acetona- d_6] (δ , ppm): 8.05 (s, 1H, H-24), 7.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, HO-3, HO-3'), 7.10 (dd, $J = 8.4, 3.5$ Hz, 2H, H-1, H-1'), 6.95 (s, 1H, H-27), 6.59 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 2H, H-2, H-2'), 6.52 (t, $J = 2.7$ Hz, 2H, H-4, H-4'), 6.09 (br, 2H, NH_2 -26), 4.71 (br, 1H, HO-17), 4.55 (br, 1H, HO-17'), 0.95 (d, $J = 3.4$ Hz, 6H, CH_3 -18). RMN- ^{13}C [125 MHz, acetona- d_6] (δ , ppm): 155.9 (C-3), 153.8 (C-23), 138.4 (C-22), 131.9 (C-10), 131.8 (C-10'), 130.4 (C-24), 127.1 (C-1), 121.3 (C-25), 118.6 (C-27), 115.9 (C-4), 113.6 (C-2), 107.3 (C-26), 102.7 (C-20), 82.2 (C-21), 80.5 (C-17), 80.2 (C-21'), 50.4 (C-14), 50.2 (C-14'), 48.6 (C-13), 48.4 (C-13'), 44.6 (C-9), 44.5 (C-9'), 40.6 (C-8), 40.0 (C-16), 39.9 (C-16'), 34.2 (C-12), 33.8 (C-12'), 30.6 (C-6), 30.3 (C-6'), 28.2 (C-7), 28.1 (C-7'), 27.4 (C-11), 23.6 (C-15), 13.4 (CH_3 -18). EMAR-ESI-TOF: masa experimental $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 709.3637; masa calculada $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 709.3636. Error: 0.0964 ppm; $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

2,5-bis(17 α -etinil-estra-1,3,5-(10)-trien-17 β -ol-3-metil eter)-4-nitroanilina (8).

Sólido amarillo cristalino (0.70 g, 93 %). Punto de fusión: Descompone a 195 °C. Rf (*hexano:AcOEt* 1:1): 0.25. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3471, 3362, 2223, 1614, 1498, 1303, 1250. RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 8.28 (s, 1H, H-25), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-1, H-1'), 6.86 (s, 1H, H-28), 6.69 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 2H, H-2, H-2'), 6.61 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, H-4, H-4'), 4.81 (br, 2H, NH_2 -27), 3.77 (s, 6H, CH_3O -20, CH_3O -20'), 0.93 (s, 6H, CH_3 -18, CH_3 -18'). RMN- ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 157.4 (C-3), 148.6 (C-24), 139.3 (C-23), 137.9 (C-5), 132.6 (C-10), 130.4 (C-25), 126.3 (C-1), 119.8 (C-26), 118.5 (C-28), 113.4 (C-4), 111.4 (C-2), 106.7 (C-27), 100.7 (C-21), 81.9 (C-22), 80.7 (C-17), 55.2 (CH_3O -20), 49.6 (C-14), 47.9 (C-13), 43.4 (C-9), 39.5 (C-8), 39.0 (C-16), 32.9 (C-12), 29.8 (C-6), 27.3 (C-7), 26.5 (C-11), 23.0 (C-15), 12.9 (CH_3 -18). EMAR-ESI-TOF: masa experimental $\text{C}_{48}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 737.3949; masa calculada $\text{C}_{48}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 737.3948. Error: 0.0125 ppm; $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

2,5-Bis(17 α -etinil-17 β -hidroxi-testosterona)-4-nitroanilina (9).

Sólido amarillo cristalino (0.67 g, 88 %). Punto de fusión: Descompone a 215 °C. Rf (*hexano:AcOEt* 1:1): 0.06. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3460, 3334, 2222, 1618, 1505, 1310. RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 8.09 (s, 1H, H-24), 6.74 (s, 1H, H-27), 5.70 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H, H-4, H-4'), 5.06 (br, 2H, NH_2 -26), 3.36 (br, 1H, OH-17), 2.94 (br, 1H, OH-17'), 1.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 6H, CH_3 -19, CH_3 -19'), 0.94 (d, $J = 9.5$ Hz, 6H, CH_3 -18, CH_3 -18'). RMN- ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 200.1 (C-3), 199.7 (C-3'), 172.0 (C-5), 171.3 (C-5'), 151.9 (C-23), 138.7 (C-22), 130.2 (C-2), 124.0 (C-4), 123.8 (C-4'), 120.5 (C-25), 118.1 (C-27), 106.9 (C-26), 101.3 (C-20), 101.2 (C-20'), 82.5 (C-21), 80.4 (C-17), 80.3 (C-17'), 80.0 (C-21'), 53.4 (C-9), 53.3 (C-9'), 50.6 (C-14), 50.0 (C-14'), 47.6 (C-13), 47.3 (C-13'), 39.5 (C-16), 39.0 (C-16'), 38.8 (C-10), 38.7 (C-10'), 36.4 (C-8), 35.7 (C-1), 34.0 (C-2), 33.2 (C-6), 32.9 (C-12), 31.6 (C-7), 23.4 (C-15), 20.9 (C-11), 17.5 (CH_3 -19), 13.0 (CH_3 -18). EMAR-ESI-TOF: masa experimental $\text{C}_{48}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_6$ m/z 759.4371; masa calculada $\text{C}_{48}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_6$ m/z 759.4368. error: 0.4205 ppm; $[\text{M}+\text{H}]^+$

2,5-bis(19-nor-17 α -etinil-17 β -hidroxi-testosterona)-4-nitroanilina (10).

Sólido amarillo cristalino (0.66 g, 90 %). Punto de fusión: Descompone a 210 °C. Rf (*hexano:AcOEt* 1:1): 0.07. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3458, 3447, 2220, 1657, 1511, 1312. RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 8.11 (s, 1H, H-24), 6.57 (s, 1H, H-27), 5.82 (s, 2H, H-4, H-4'), 4.93 (br, 2H, NH_2 -26), 0.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 6H, CH_3 -18, CH_3 -18'). RMN- ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 200.3 (C-3), 200.0 (C-3'), 167.1 (C-5), 166.5 (C-5'), 151.6 (C-23), 139.0 (C-22), 130.3 (C-24), 124.8 (C-4), 124.6 (C-4'), 120.5 (C-25), 118.1 (C-27), 106.9 (C-26), 101.3 (C-20), 101.2 (C-20'), 82.6 (C-21), 80.6 (C-17), 80.5 (C-17'), 80.1 (C-21'), 50.0 (C-9), 49.4 (C-9'), 49.2 (C-14), 49.1 (C-14'), 47.8 (C-13), 47.5 (C-13'), 42.7 (C-8), 41.2 (C-10), 39.5 (C-16), 39.0 (C-16'), 36.6 (C-2), 35.6 (C-6), 33.2 (C-12), 32.8 (C-12'), 30.8 (C-7), 26.7 (C-1), 26.6 (C-1'), 26.4 (C-11), 26.3 (C-11'), 23.3 (C-15), 23.2 (C-15'), 13.0 (CH_3 -18).). EMAR-ESI-TOF: masa experimental $\text{C}_{46}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_6$ m/z 731.4057; masa calculada $\text{C}_{46}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_6$ m/z 731.4055. error: 0.2550 ppm; $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2,5-Bis(17 α -etinil-5 α -androst-2-en-17 β -ol)-4-nitroanilina (11).

Sólido amarillo cristalino (0.65 g, 70 %). Punto de fusión: Descompone a 210 °C. Rf (*hexano:AcOEt* 1:1): 0.38. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3486, 3392, 3025, 2216, 1615, 1510, 1305. RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 8.15 (s, 1H, H-24), 6.79 (s, 1H, H-27), 5.59 (m, 4H, H-2, H-2', H-3, H-3'), 4.82 /br, 2H, NH_2 -26), 0.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H, CH_3 -19, CH_3 -19'), 0.78 (d, $J = 2.8$ Hz, 6H, CH_3 -18, CH_3 -18'). RMN- ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 151.2 (C-23), 139.3 (C-22), 130.1 (C-24), 125.9 (C-2, C-2'), 125.8 (C-3, C-3'), 120.5 (C-25), 118.0 (C-27), 107.0 (C-26), 101.4 (C-20), 101.3 (C-20'), 82.3 (C-21), 80.8 (C-17), 79.9 (C-21'), 53.6 (C-9), 53.5 (C-9'), 51.1 (C-14), 50.6 (C-14'), 47.6 (C-13), 47.3 (C-13'), 41.4 (C-5), 39.8 (C-16), 39.7 (C-16'), 39.0 (C-10), 36.3 (C-8), 34.7 (C-1), 33.4 (C-12), 33.0 (C-12'), 31.9 (C-7), 31.4 (C-7'), 30.3 (C-6), 28.6 (C-4), 23.3 (C-15), 20.6 (C-11), 12.9 (CH_3 -19, CH_3 -19'), 11.7 (CH_3 -18, CH_3 -18').). EMAR-ESI-TOF: masa experimental $\text{C}_{48}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_3$ m/z 713.4681; masa calculada $\text{C}_{48}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_3$ m/z 713.4677. error: 0.6044 ppm; $[\text{M}-\text{HO}]^+$.

2,5-bis[3-hidroxi-estra-1,3,5-(10)-trien-17 α -etinil]benceno (16).

Sólido blanco cristalino (0.53 g, 79 %). Punto de fusión: Descompone a 183 °C. Rf (*hexano:acetona* 1:1): 0.40 FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3529, 29828, 2874, 2165, 2033, 1975, 1733, 1608, 1576, 1498, 1465, 1335, 1279, 1252, 1141, 1043, 898, 836, 812. RMN- ^1H [400 MHz, acetona- d_6] (δ , ppm): 7.90 (s, 1H, OH-3), 7.41 (s, 2H, H-22, H-26), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-1), 6.59 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H, H-2), 6.52 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-4), 4.48 (s, 1H, OH-17), 0.94 (s, 3H, H-18). RMN- ^{13}C [100 MHz, acetona- d_6] (δ , ppm): 156.0 (C-3), 136.4 (C-5), 132.3 (C-10), 131.9 (C-22), 127.1 (C-1), 124.1 (C-21), 116.0 (C-4), 113.6 (C-2), 97.0 (C-19), 85.2 (C-20), 80.2 (C-17), 50.7 (C-14), 48.5 (C-13), 44.7 (C-9), 40.7 (C-8), 40.0 (C-16), 30.4 (C-6), 34.1 (C-12), 28.2 (C-7), 27.4 (C-11), 23.6 (C-15), 13.4 (C-18). EMAR-ESI-TOF: masa experimental $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{O}_3$ m/z 649.3674; masa calculada $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{O}_3$ m/z 649.3676. Error: 0.3624 ppm; $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

2,5-bis[3-hidroxi-estra-1,3,5-(10)-trien-17 α -etinil]benceno-d4(17).

Sólido blanco cristalino (0.52 g, 78 %). Punto de fusión: Descompone a 257 °C. Rf (*hexano:acetona* 1:1): 0.36 FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3528, 2928, 2874, 2034, 2006, 1975, 1608, 1575, 1498, 1424, 1280, 1251, 1139, 1117, 1041, 897, 812, 781, 725. RMN- ^1H [400 MHz, *acetona-d*₆] (δ , ppm): 7.91 (s, 1H, OH-3), 7.1 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-1), 6.60 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H, H-2), 6.53 (s, 1H, H-4), 4.48 (s, 1H, OH-17), 0.94 (s, 3H, H-18). RMN- ^{13}C [100 MHz, *acetona-d*₆] (δ , ppm): 155.9 (C-3), 138.4 (C-5), 131.9 (C-10), 131.9 (t, J = 21.6 Hz, C-22, C-26), 127.1 (C-1), 123.8 (C-21), 116.0 (C-4), 113.6 (C-2), 97.0 (C-19), 85.1 (C-20), 80.3 (C-17), 50.7 (C-14), 48.5 (C-13), 44.7 (C-9), 40.7 (C-8), 40.0 (C-16), 34.1 (C-12), 30.4 (C-6), 28.2 (C-7), 27.4 (C-11), 23.6 (C-15), 13.4 (C-18). EMAR-ESI-TOF: masa experimental $\text{C}_{46}\text{H}_{53}\text{O}_3$ m/z 653.3922; masa calculada $\text{C}_{46}\text{H}_{53}\text{O}_3$ m/z 653.3923. Error: 0.2862 ppm; [M-OH] $^+$.

1,4-bis[3-hidroxi-estra-1,3,5-(10)-trien-17 α -etinil]-2-fluorobenceno (18).

Sólido blanco cristalino (0.46 g, 67 %). Punto de fusión: 212-214 °C. Rf (*hexano:acetona* 1:1): 0.40 FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3359, 2928, 2867, 1611, 1500, 1450, 1287, 1237, 1052, 1017, 870, 819, 623, 570. RMN- ^1H [400 MHz, *acetona-d*₆] (δ , ppm): 7.95 (br, 2H, HO-3, HO-3'), 7.46 (t, $J_{\text{H-F}}$ = 7.8 Hz, 1H, H-25), 7.26 (dd, $J_{\text{H-F}}$ = 4.4, 1.6 Hz, 1H, H-26), 7.23 (dd, $J_{\text{H-F}}$ = 6.4, 1.2 Hz, 1H, H-22), 7.11 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 2H, H-1, H-1'), 6.59 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 2H, H-2, H-2'), 6.53 (d, J = 2.6 Hz, 2H, H-4, H-4'), 4.61 (d, J = 11.8 Hz, 2H, HO-17, HO-17'), 0.95 (d, J = 3.1 Hz, 6H, CH₃-18, CH₃-18'). RMN- ^{13}C [100 MHz, *acetona-d*₆] (δ , ppm): 162.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 250 Hz, C-23), 155.9 (C-3), 155.8 (C-3'), 138.4 (C-5), 134.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.3 Hz, C-25), 131.9 (C-10), 131.8 (C-10'), 128.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3.4 Hz, C-26), 127.1 (C-1), 126.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 9.4 Hz, C-21), 118.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 22.6 Hz, C-22), 116.0 (C-4), 115.9 (C-4'), 113.6 (C-2), 113.5 (C-2'), 112.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 16.2 Hz, C-24), 102.2 (C-20), 98.1 (C-20'), 84.9 (C-19), 84.2 (C-19'), 80.3 (C-17), 78.5 (C-17'), 50.8 (C-14), 50.7 (C-14'), 48.5 (C-13), 44.7 (C-9), 44.6 (C-9'), 40.6 (C-8), 40.0 (C-16), 39.9 (C-16'), 34.1 (C-12), 34.0 (C-12'), 30.6 (C-6), 30.4 (C-6'), 28.2 (C-7), 28.1 (C-7'), 27.4 (C-11), 27.3 (C-11'), 23.6 (C-15), 13.4 (CH₃-18), 13.3 (CH₃-18'). RMN- ^{19}F [282.5 MHz, *acetona-d*₆] (δ , ppm): -111.12 (dd, J

= 14.2, 6.4 Hz). EMAR-ESI-TOF: masa experimental $C_{46}H_{48}O_3F$ m/z 667.3582; masa calculada $C_{46}H_{48}O_3F$ m/z 667.3582. Error: 0.0007 ppm; [M-OH]⁺.

1,4-bis[3-hidroxi-estra-1,3,5-(10)-trien-17 α -etinil]-2,3-difluorobenceno (19).

Sólido blanco cristalino (0.49 g, 70 %). Punto de fusión: Descompone a 188-190 °C. Rf (*hexano:acetona* 1:1): 0.43. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3298, 2925, 2865, 2360, 1610, 1496, 1465, 1286, 1228, 1047, 815, 669. RMN-¹H [300 MHz, acetona-d₆] (δ , ppm): 7.90 (s, 1H, OH-3), 7.25 (m, 1H, H-23), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-1), 6.59 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H, H-2), 6.53 (s, 1H, H-4), 4.66 (s, 1H, OH-17), 0.96 (s, 3H, H-18). RMN-¹³C [75 MHz, acetona-d₆] (δ , ppm): 156.0 (C-3), 151.5 (dd, J_{C-F} = 254.5, 14.6 Hz, C-22), 138.5 (C-5), 131.8 (C-10), 128.8 (t, J_{C-F} = 2.5 Hz, C-23), 127.1 (C-1), 116.0 (C-4) 114.7 (dd, J_{C-F} = 8.7, 5.8 Hz, C-21), 113.6 (C-2), 103.6 (C-19), 80.5 (C-17), 77.6 (C-20), 50.8 (C-14), 48.9 (C-13), 44.7 (C-9), 40.7 (C-8), 40.0 (C-16), 34.0 (C-12), 28.2 (C-7), 27.4 (C-11), 23.6 (C-15), 13.4 (C-18). RMN-¹⁹F [282.5 MHz, acetona-d₆] (δ , ppm): -137.0 EMAR-ESI-TOF: masa experimental $C_{46}H_{47}O_3F_2$ m/z 685.3485; masa calculada $C_{46}H_{47}O_3F_2$ m/z 685.3488. Error: 0.3892 ppm; [M-OH]⁺.

1-[3-hidroxi-estra-1,3,5-(10)-trien-17 α -etinil]-4-iodo-2,3-difluorobenceno (19a).

Sólido blanco cristalino (0.16 g, 28 %) Punto de fusión: 233-234. °C. Rf (*hexano:acetona* 1:1): 0.43. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3261, 2923, 2861, 2358, 1587, 1496, 1473, 1452, 1286, 1251, 1018, 869, 811, 790. RMN-¹H [400 MHz, acetona-d₆] (δ , ppm): 7.92 (s, 1H, OH-3), 7.62 (dt, J = 7.6, 4.6 Hz, 1H, H-25), 7.34-7.14 (m, 1H, H-26), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-1), 6.60 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H, H-2), 6.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-4), 4.67 (s, 1H, OH-17), 0.96 (s, 3H, CH₃-18). RMN-¹³C [100 MHz, acetona-d₆] (δ , ppm): 156.0 (C-3), 152.4 (dd, J_{C-F} = 57.7, 14.6 Hz, C-23), 149.9 (dd, J_{C-F} = 68.6, 14.3 Hz, C-22), 138.4 (C-5), 134.8 (d, J_{C-F} = 3.4 Hz, C-25), 131.8 (C-10), 130.4 (d, J_{C-F} = 3.8 Hz, C-26), 127.1 (C-1), 119.9 (d, J_{C-F} = 23.6 Hz, C-21), 113.6 (C-2), 116.0 (C-4), 80.5 (C-17), 77.2 (d, J_{C-F} = 3.9 Hz, C-24), 50.8 (C-14), 48.6 (C-13), 44.7 (C-9), 40.6 (C-8), 39.9 (C-16), 34.0 (C-12), 30.3 (C-6), 28.2 (C-7), 27.4 (C-11), 23.6 (C-15), 13.3 (C-18). ¹⁹F-RMN [376.2 MHz, acetona-d₆] (δ , ppm): -118.7 (ddd, J = 22.0, 5.7, 1.6 Hz), -133.9 (ddd, J = 22.0, 6.4, 1.6). EMAR-ESI-TOF: masa experimental

$C_{26}H_{24}OF_2I$ m/z 517.0840; masa calculada $C_{26}H_{24}OF_2I$ m/z 517.0835. Error: 1.0859 ppm; $[M-OH]^+$.

REFERENCIAS

- ¹ (a) G. T. Carrol, G. London, T. Fernández-Landaluce, P. Rudolf and B. L. Feringa, *ACS Nano*, **2011**, *6*, 622; (b) C. Gao, S. Silva, X. Ma, H. Tian, A. Credi M. Venturi, *Chem. Eur. J.*, **1992**, *18*, 16911; (c) A. C. Fahrenbach, S. C. Warren, J. T. Incorvati, A. J. Avestro, J. C. Bernes, J. F. Stoddart and B. A. Grzybowski, *Adv. Mater.*, **2013**, *25*, 331; (d) M. Wolffs, J. L. J. van Velthoven, X. Lou, R. A. A. Bovee, M. Pouderoijen, J. L. J. Dongen, A. P. H. J. Schenning and E. Meijer, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 15057.
- ² Balzani, V. *Molecular Devices and Machines, A Journey into the Nano World*, WILEY- VCH, 1a Ed., Germany, 2003, ISBN 3-527-30506-8.
- ³ Vogelsberg C.S.; Garcia-Garibay M.A. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1892–1910.
- ⁴ Garcia-Garibay, M. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2005**, *102*, 10771-10776.
- ⁵ (a) Vukotic, V.N.; Harris, K.J.; Zhu, Z.; Schurko, R.W.; Loeb, S.J. *Nat. Chem.*, **2012**, *4*, 456-460. (b) Zhu, Z.; O’Keefe, C.A.; Vukotic, V.N.; Schurko, R.W.; Loeb, S.J., *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 514-519.
- ⁶ (a) Rodríguez-Molina, B.; Ochoa, M.E.; Farfán, N.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M.A., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8554-8565. (b) Arcos-Ramos, R.; Rodríguez-Molina, B.; Romero, M.; Mendez-Stivalet, J.M.; Ochoa, M.E.; Ramírez-Montés, P.I.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M.A.; Farfán, N., *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 6887-6894. (c) Arcos-Ramos, R.; Rodríguez-Molina, B.; González-Rodríguez, E.; Ramírez-Montés, P.I.; Ochoa, M.E.; Santillan, R.; Farfán, N.; Garcia-Garibay, M.A., *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 55201-55208. (d) Jiménez-García, C.; Arcos-Ramos, R., Mendez-Stivalet, J.M., Santillan, R.; Farfán, N., *Monatsh. Chem.*, **2015**, *146*, 1005-1013.
- ⁷ (a) Rodríguez-Molina, B.; Pozos, A.; Cruz, R.; Romero, M.; Flores, B.; Farfán, N.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M.A., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 2993-3000. (b) Rodríguez-Molina, B.; Farfán, N.; Romero, M.; Mendez-Stivalet, J.M.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 7280-7283.

(c) Rodríguez-Molina, B.; Ochoa, M.E.; Khan, S.I.; Farfán, N.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M.A., *Cryst. Growth Des.*, **2013**, *13*, 5107-5115.

⁸ Jastrzebska, I.; Pawlak, T.; Arcos-Ramos, R.; Florez-Lopez, E.; Farfán, N.; Czajkowska-Szczykowska, D.; Maj, J.; Santillan, R.; Morzycki, J.W.; Potrzebowski, M.J., *Cryst. Growth Des.*, **2016**, DOI: 10.1021/acs.cgd.6b00726

⁹ (a) Sathish, B.; Singh-Raghubanshi, D.; Hasanain, M.; Alam, S.; Sarkar, J.; Mitra, K.; Khan, F.; Negi, A.S., *Steroids*, **2010**, *110*, 9-34. (b) Mihailidou, A.S., Asthon, A.W., *Steroids*, **2014**, *91*, 32-37. (c) Slominski, A.T., Manna, P.R., Tuckey, R.C., *Steroids*, **2015**, *103*, 72-88.

¹⁰ (a) Pérez-Díaz, J.O.-H.; Rarova, L.; Muñoz-Ocampo, J.P.; Magaña-Vergara, N.E.; Farfán, N.; Strand, M.; Santillan, R.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *51*, 67-78. (b) Podolak, I.; Galanty, A.; Sobolewska, D., *Phytochem. Rev.*, **2010**, *9*, 425-474. (c) Cabeza, M.; Posada, A.; Sanchez-Marquez, A.; Heuze, Y.; Moreno, I.; Soriano, J.; Garrido, M.; Cortes, F.; Bratoeff, E., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2016**, *31*, 53-62.

¹¹ (a) Alarcón-Manjarrez, C.; Arcos-Ramos, R.; Flores-Álamo, M.; Iglesias-Arteaga, M.A.; *Steroids*, **2016**, *109*, 66-72. (b) Arcos-Ramos, R.O.; Iglesias-Arteaga, M.A., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8029-8031. (c) Arcos-Ramos, R.O.; Iglesias-Arteaga, M.A.; Mendez-Stivalet, J.M., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 485-488. (d) Corona-Díaz, A.; García-Merinos, J.P.; López, Y.; González-Campos, J.B.; del Río, R.E.; Santillan, R.; Farfán, N.; Morzycki, J.W., *Steroids*, **2015**, *100*, 36-43. (e) Zhang, Y.L.; Li, Y.F.; Wang, J.W.; Yu, B.; Shi, Y.K.; Liu, H.M., *Steroids*, **2016**, *109*, 22-28.

¹² Müller-Dethlefs, K.; Hobza, P., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 143-167.

¹³ (a) Mukherjee, A., *Cryst. Growth Des.*, **2015**, *15*, 3076-3085. (b) Sarma, J.A.R.-P., Desiraju, G.R., *Cryst. Growth Des.*, **2002**, *2*, 93-100.

¹⁴ Ochoa, M.E.; Aguilar-Granda, A.; Ramírez-Montés, P.I.; Barba, V.; López, Y.; Santillan, R.; Farfán, N., *Cryst. Eng Comm*, **2016**, *18*, 6830-6840.