



**UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

*“ SÍNTESIS DE ÉSTERES DERIVADOS DEL
ANDROSTANO CON UN GRUPO
BENCIMIDAZOL EN C₁₇ “*

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUIMICO**



PRESENTA

GERARDO YAÑEZ DÍAZ

MÉXICO, D.F. 2012





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor : Eugene Athanas Bratoeff Titeff

VOCAL: Profesor : Consuelo García Manrique

SECRETARIO: Profesor : José Manuel Méndez Stivalet

1er. SUPLENTE: Profesor : Ana Adela Sánchez Mendoza

2° SUPLENTE: Profesor : Blas Flores Pérez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA : LABORATORIO 125
DEL CONJUNTO E DE LA FACULTAD DE QUÍMICA, U. N. A. M.

ASESOR DEL TEMA : DR. EUGENE ATHANAS BRATOEFF TITEFF

SUPERVISOR TÉCNICO : M. EN C. TANIA SEGURA MOCTEZUMA

SUSTENTANTE : GERARDO YAÑEZ DÍAZ



Agradecimientos

Agradezco de la manera más sincera al Dr. Eugene Bratoeff por haberme dado la oportunidad de trabajar en su equipo de investigación, así como a la M. en C. Tania Segura por todo su apoyo y amistad, lo cuál jamás les podré gratificar ya que sin ellos no sería posible este gran paso que en mi vida se acontece.



Dedicatoria

Dedico este escrito, resultado de años de esfuerzo:

A Mi Supremo Dios Padre, a Mi Supremo Dios Hijo, a Mi Supremo Dios Espíritu Santo, Trino y Uno en Verdad; así como a Mi Sacra Madre Mi Virgencita de Juquila, Mi Sacra Madre Mi Vigencita de Guadalupe y a Mi Séquito Divino de Luz, porque todo me han dado, desde la vida hasta unos padres ejemplares, por lo tanto que me han enseñado, porque nunca me dejan solo, porque siempre me han mostrado el camino correcto, porque siempre están cuidando de mis seres queridos.

A Mi Hermosa Patria Querida: Estados Unidos Mexicanos, que me permitió nacer en sus aras siendo uno de sus hijos, crecer en sus laureles siempre con la esperanza de justicia, lealtad y honestidad, y en la cual espero ser enterrado cuando llegue mi momento recordando siempre que *Morir es Nada cuando por la Patria se Muere* (JMMyP: *Me-xihc-co, en ihnamimo at tecpetl matlayo mexica*).

A Mis Maravillosos Padres: Mi Señor Padre Rafael Yañez Colín y Mi Señora Madre Catalina Díaz Galindo, porque han ofrecido su vida dándome lo mejor que en la existencia pueda un ser otorgar a otro para la obtención de un crecimiento material y espiritual: su amor. Sin ustedes no soy nada y con nada podré pagar todo este apoyo a través de los años.

A mi Pulcra Universidad Nacional Autónoma de México, por las enseñanzas y vivencias que en ella he tenido, desde Mi Hermosa Escuela Nacional Preparatoria 6 Antonio Caso, Mi Gran Facultad de Ingeniería (la Escuela que me vio nacer en Mi Ciudad Universitaria), hasta Mi Magnífica Facultad de Química (la Escuela que me aceptó en sus aulas y que hoy me ve crecer como Químico); de quienes siempre nombraré con mucho orgullo.



Dedicatoria

A Mis Hermanos, al Ing. Isaac Yañez Díaz y al futuro Ing. Noé Yañez Díaz por su enorme apoyo, por compartir bellos, porque nunca me han dejado solo en los malos momentos, porque sé que puedo confiar plenamente en ellos y porque siempre estarán conmigo, así como a mi cuñada favorita (por ser la única hasta el momento) María del Carmen Valerio Huerta.

A Mi Gran Amor Incondicional y Mi Inspiración Perpetua, Mi Princessita Laura Edith Flores Morales, por todo lo que me ha apoyado y con quien espero sigamos juntos por toda la eternidad evitando barreras y por un futuro lleno de fe y esperanza.

A Mis Amigos de Siempre, por su lealtad, honestidad, por su amistad pura, por tanto que hemos hecho, porque no importando que tan ocupados o lejos se encuentren de mí, siempre tienen un momento que pueden dedicarme: Rodrigo Ruiz Sánchez y Joaquín Vázquez Enriquez, por el apoyo de sus respectivas familias: Sr. Lic. Joaquín Vázquez, Sra. Ilda Enriquez, Srita. Gabriela Vázquez, Sra. Ivonne Ruiz, Srita. Nathalie Emma Ruiz y Srto. Sebastian Ruiz.

A mis Magníficas y Queridas Profesoras: Dra. Yolanda Caballero Arroyo, la M.A.O. Rosa Luz Cornejo Rojas y la Q. Katia Solórzano Maldonado, por sus enseñanzas, consejos, apoyo, buenos y malos momentos, por sus orientaciones, confianza que me brindaron y que provocarán que se convirtieran en las profesoras que más estimo y que considero son las mejores de nuestra gran universidad.

A todos mis profesores que he tenido a través de la vida, porque me han dejado algo que al paso del tiempo ha comenzado a darme sus primeros frutos: Prof. Miguel A. Trejo E., Ing. Alfredo Grissi U., I.Q. Felix B. Nuñez O., M. en C. José Manuel Méndez S., M. en C. Blas Flores P., M. en C. Ana Adela Sánchez M., Dr. Alejandro Baeza, Prof. Gustavo Ávila Z., Dra. Yolanda Quezada, Dra. Elena Ramírez, Dr. Helio Flores, entre otros.

A mis amigos de la Escuela Nacional Preparatoria 6, Facultad de Ingeniería y Facultad de Química, quienes fueron compañeros de grandes experiencias, alegrías y tristezas.

A todos mis Familiares (tíos, primos y sobrinos) por creer en mí, en especial a mis sobrinos: Mi Princessita María Yañez V. y su hermanito (a) que viene en camino,



Dedicatoria

Regina Ariadna y Omar Isaac Aguilar S., Gabriel Obet, Ian Miguel y Yofiel Barreto A., por ser mi fuente de esperanza.

Al Señor Manuel Lara y Señora Alicia Díaz, por su compañía, enseñanzas y la manera tan distinta de ver al mundo para disfrutar de el en libertad plena.

A Mis Amigos Absolutos porque siempre, no importando lo que suceda, están conmigo: Tizoc, Manchas, Jack y Terrie II.

A todos aquellos que en estos momentos no se encuentran presentes en éste mundo material, pero que sin embargo llevo en mi corazón noche y día, por aquellos que partieron antes que yo y que cuando me retire espero reunirme de nuevo con todos ellos:

Mis abuelitos paternos: Señor Atanasio Yañez Cano y Señora María Colín Arcos.

Mis abuelitos maternos: Señor Remigio Díaz Reyes y Señora Carlota Galindo Clemente.

Mi padrino: Señor Alberto Cabrera Moreno.

Mis Amigos: Darken, Tufty, Kiki, Nalah, Maggie, Laika, Lola, Peluchina, Blas, Negra, Terrie I.

A todos mis compañeros del trabajo de Comercial Mexicana de Pinturas S. A. de C.V. Planta Tepexpan, por su apoyo, en especial al Q. Gabriel Cendejas, Q. Jorge J. Romero, Q. Gloria Caballero, Q. Rubén Muñoz, Q. Guadalupe García, Ing. Rosalba M. Sausedo, Ing. Guillermo González.



Índice

I.1 ÍNDICE GENERAL

I.1 Índice de General	I
I.2 Índice de Figuras	IV
I.3 Índice de Tablas	VI
I.4 Índice de Espectros	VIII
1 INTRODUCCIÓN	1
2 ANTECEDENTES	2
2.1 Cáncer de Próstata	2
2.2 Andrógenos	2
2.3 Antiandrógenos para el Tratamiento de CAP y HPB	5
2.4 Estudios Previos sobre la Síntesis de Antiandrógenos para el Tratamiento de CaP y de la HPB	6
2.5 Antecedentes de las Reacciones a Desarrollar	7
2.5.1 Reacción de Esterificación de Steglich	7
2.5.2 Reacción de Formilación de Vilsmeier-Haack	8
2.5.3 Reacción de “Adición-Eliminación” con Nucleófilo Vinílico	8
3 HIPÓTESIS	9
4 OBJETIVOS	10
4.1 Objetivo General	10
4.2 Objetivos Particulares	10
5 METODOLOGÍA	11
5.1 Método General	11
6 DESARROLLO EXPERIMENTAL	13
6.1 Síntesis de 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona (2)	14



6.2 Síntesis de 3 β -ciclopropanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3A) y de 3 β -ciclohexanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3B)	16
6.3 Síntesis de 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A) y de 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B)	18
6.4 Síntesis de 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A) y de 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5B)	20
7 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
7.1 Caracterización de 3 β -acetoxiandrost-5-en-17-ona (1)	22
7.1.1 Espectroscopía de FT-IR	23
7.2 Síntesis de 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona (2)	25
7.2.1 Propiedades Físicas	26
7.2.2 Espectroscopía de FT-IR	26
7.2.3 Espectroscopía de ¹ H-RMN	28
7.2.4 Espectroscopía de ¹³ C-RMN	29
7.3 Síntesis de 3 β -ciclopropanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3A) y de 3 β -ciclohexanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3B)	31
7.3.a Síntesis de 3 β -ciclopropanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3A)	33
7.3.a.1 Espectroscopía de FT-IR	33
7.3.b Síntesis de 3 β -ciclohexanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3B)	35
7.3.b.1 Espectroscopía de FT-IR	35
7.4 Síntesis de 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A) y de 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B)	37
7.4.a Síntesis de 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A)	39
7.4.a.1 Espectroscopía de FT-IR	40
7.4.a.2 Espectroscopía de UV-VIS	42
7.4.a.3 Espectroscopía de ¹ H-RMN	43
7.4.a.4 Espectroscopía de ¹³ C-RMN	44



Índice

7.4.a.5 Espectrometría de MS-FAB ⁺	46
7.4.b Síntesis de 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B)	48
7.4.b.1 Espectroscopía de FT-IR	49
7.4.b.2 Espectroscopía de UV-VIS	51
7.4.b.3 Espectroscopía de ¹ H-RMN	52
7.4.b.4 Espectroscopía de ¹³ C-RMN	53
7.4.b.5 Espectrometría de MS-FAB ⁺	55
7.5 Síntesis de 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A) y de 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5B)	57
7.5.a Síntesis de 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A)	59
7.5.a.1 Espectroscopía de FT-IR	60
7.5.a.2 Espectroscopía de UV-VIS	62
7.5.a.3 Espectroscopía de ¹ H-RMN	63
7.5.a.4 Espectroscopía de ¹³ C-RMN	65
7.5.a.5 Espectrometría de MS-FAB ⁺	67
7.5.b Síntesis de 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5B)	69
7.5.b.1 Espectroscopía de FT-IR	70
7.5.b.2 Espectroscopía de UV-VIS	72
7.5.b.3 Espectroscopía de ¹ H-RMN	73
7.5.b.4 Espectroscopía de ¹³ C-RMN	75
7.5.b.5 Espectrometría de MS-FAB ⁺	77
8 CONCLUSIONES	79
REFERENCIAS	80



I.2 ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 2.1:</i> Estructuras químicas del ciclopentanoperhidrofenantreno, androstano, pregnano y los estrógenos humanos más importantes	3
<i>Figura 2.2:</i> Ruta metabólica para la biosíntesis de andrógenos. Los principales andrógenos en el organismo del varón aparecen en negritas con sus respectivas abreviaturas entre paréntesis	4
<i>Figura 2.3:</i> Enzimas participantes en la transformación de T a DHT	4
<i>Figura 2.4:</i> Ejemplos de antiandrógenos esteroidales (entre paréntesis se encuentra el nombre comercial)	5
<i>Figura 2.5:</i> Estructura molecular del 3 α -hidroxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)androst-5,16-dieno (C) y del 3 α -oxo-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)androsta-4,16-dieno (D)	6
<i>Figura 2.6:</i> Estructura molecular de algunos ésteres obtenidos en nuestro grupo de trabajo: derivados de 3 β -RCOO- <i>D</i> -Homo-17 α -oxaandrost-5-en-17-ona y 3 β -RCOO-oxiandrost-5-en-17-ona	7
<i>Figura 3.1:</i> Posiciones en donde deben encontrarse los sustituyentes	9
<i>Figura 5.1:</i> Ruta de síntesis	12
<i>Figura 6.1:</i> Reacción de hidrólisis básica	14
<i>Figura 6.2:</i> Reacción de Steglich, esquema de reacción	16
<i>Figura 6.3:</i> Reacción de Vilsmeier-Haack, esquema de reacción	18
<i>Figura 6.4:</i> Reacción de Adición-Eliminación, esquema de reacción	20
<i>Figura 7.1:</i> Estructura química de la 3 β -acetoxiandrost-5-en-17-ona (1)	22
<i>Figura 7.2:</i> Síntesis de la 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona (2)	25
<i>Figura 7.3:</i> Mecanismo General: Reacción de Hidrólisis en Medio Básico	25
<i>Figura 7.4:</i> Estructura química de la 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona (2)	26
<i>Figura 7.5:</i> Esquema general de síntesis de 3 β -ciclopropanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3A) y de 3 β -ciclohexanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3B)	31
<i>Figura 7.6:</i> Mecanismo General: Reacción de Esterificación de Steglich	32
<i>Figura 7.7:</i> Estructura química de la 3 β -ciclopropanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3A)	33



<i>Figura 7.8:</i> Estructura química de la 3 β -ciclohexanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3B)	35
<i>Figura 7.9:</i> Esquema general de síntesis de 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A) y de 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B)	37
<i>Figura 7.10:</i> Mecanismo General: Reacción de Formilación de Vilsmeier-Haack	38
<i>Figura 7.11:</i> Estructura química de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A)	39
<i>Figura 7.12:</i> Estructura química de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B)	48
<i>Figura 7.13:</i> Esquema general de síntesis de 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A) y de 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5B)	57
<i>Figura 7.14:</i> Mecanismo General: Reacción de Sustitución	58
<i>Figura 7.15:</i> Estructura química de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A)	59
<i>Figura 7.16:</i> Estructura química de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5B)	69

**I.3 ÍNDICE DE TABLAS**

TABLA 6.1: Cantidades de reactivos utilizados en la reacción de hidrólisis básica	15
TABLA 6.2: Cantidades de reactivos utilizados en la reacción de Steglich	17
TABLA 6.3: Cantidades de reactivos utilizados en la reacción de Vilsmeier-Haack	19
TABLA 6.4: Cantidades de reactivos utilizados en la reacción de Adición- Eliminación	21
TABLA 7.1: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3 β -acetoxiandrost-5-en-17-ona (1)	23
TABLA 7.2: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona (2)	27
TABLA 7.3: Asignación de las señales de ¹ H-RMN para el compuesto 3 β - hidroxiandrost-5-en-17-ona (2)	28
TABLA 7.4: Asignación de las señales de ¹³ C-RMN para el compuesto 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona (2)	29
TABLA 7.5: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3 β -ciclopropanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3A)	34
TABLA 7.6: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3 β -ciclohexanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3B)	36
TABLA 7.7: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A) .	40
TABLA 7.8: Asignación de las señales de ¹ H- RMN para el compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A) .	43
TABLA 7.9: Asignación de las señales de ¹³ C-RMN para el compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A) .	44
TABLA 7.10: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B) ...	49
TABLA 7.11: Asignación de las señales de ¹ H- RMN para el compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B) ...	52



TABLA 7.12: Asignación de las señales de ¹³ C-RMN para el compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B) ...	54
TABLA 7.13: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta- 5,16-dieno (5A)	60
TABLA 7.14: Asignación de las señales de ¹ H- RMN para el compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta- 5,16-dieno (5A)	63
TABLA 7.15: Asignación de las señales de ¹³ C-RMN para el compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta- 5,16-dieno (5A)	65
TABLA 7.16: Asignación de las bandas de FTIR (KBr) para el compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta- 5,16-dieno (5B)	70
TABLA 7.17: Asignación de las señales de ¹ H- RMN para el compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta- 5,16-dieno (5B)	73
TABLA 7.18: Asignación de las señales de ¹³ C-RMN para el compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta- 5,16-dieno (5B)	75

**I.4 ÍNDICE DE ESPECTROS**

<i>Espectro 7.1:</i> Espectro de FT-IR de la 3 β -acetoxiandrost-5-en-17-ona (1)	23
<i>Espectro 7.2:</i> Espectro de FT-IR de la 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona (2)	26
<i>Espectro 7.3:</i> Espectro de ¹ H-RMN de la 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona (2)	28
<i>Espectro 7.4:</i> Espectro de ¹³ C-RMN de la 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona (2)	29
<i>Espectro 7.5:</i> Espectro de FT-IR de la 3 β -ciclopropanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3A)	33
<i>Espectro 7.6:</i> Espectro de FT-IR de la 3 β -ciclohexanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3B)	35
<i>Espectro 7.7:</i> Espectro de FT-IR de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A)	40
<i>Espectro 7.8:</i> Espectro de UV-VIS de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A)	42
<i>Espectro 7.9:</i> Espectro de ¹ H-RMN de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A)	43
<i>Espectro 7.10:</i> Espectro de ¹³ C-RMN de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A)	44
<i>Espectro 7.11:</i> Espectro de MS-FAB ⁺ de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A)	46
<i>Espectro 7.12:</i> Espectro de FT-IR de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B)	49
<i>Espectro 7.13:</i> Espectro de UV-VIS de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B)	51
<i>Espectro 7.14:</i> Espectro de ¹ H-RMN de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B)	52
<i>Espectro 7.15:</i> Espectro de ¹³ C-RMN de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B)	53



<i>Espectro 7.16:</i> Espectro de MS-FAB ⁺ de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B)	55
<i>Espectro 7.17:</i> Espectro de FT-IR de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A)	60
<i>Espectro 7.18:</i> Espectro de UV-VIS de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A)	62
<i>Espectro 7.19:</i> Espectro de ¹ H-RMN de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A)	63
<i>Espectro 7.20:</i> Espectro de ¹³ C-RMN de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A)	65
<i>Espectro 7.21:</i> Espectro de MS-FAB ⁺ de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A)	67
<i>Espectro 7.22:</i> Espectro de FTIR de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5B)	70
<i>Espectro 7.23:</i> Espectro de UV-VIS de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5B)	72
<i>Espectro 7.24:</i> Espectro de ¹ H-RMN de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5B)	73
<i>Espectro 7.25:</i> Espectro de ¹³ C-RMN de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5B)	75
<i>Espectro 7.26:</i> Espectro de MS-FAB ⁺ de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5B)	77



1. *Introducción*

El cáncer de próstata (CaP) y la hiperplasia prostática benigna (HPB) son enfermedades que se presentan principalmente en hombres de edad avanzada. Ambas enfermedades están asociadas a la producción excesiva de andrógenos, así que los tratamientos empleados suelen ser aquellos que eviten o disminuyan la producción de andrógenos. ^[2]

Desafortunadamente en el caso del cáncer de próstata la mayoría de los tratamientos existentes en el mercado pueden ser efectivos para etapas tempranas de la enfermedad, pero no cuando esta se encuentra avanzada. Debido a esta problemática, desde hace algunos años la investigación en el tratamiento del cáncer de próstata, se ha enfocado al desarrollo de nuevas moléculas que promuevan el bloqueo total de las principales enzimas que regulan la biosíntesis de andrógenos, ya que en diversos estudios se ha mostrado que la terapia con derivados antiandrógenos es la más efectiva para pacientes con CaP avanzado. ^{[8][13]}

Durante muchos años en nuestro grupo de trabajo se han desarrollado compuestos esteroidales derivados del pregnano y del androstano con la finalidad de contribuir al estudio del tratamiento del cáncer de próstata y la hiperplasia prostática benigna, la evaluación biológica de estos compuestos ha confirmado la existencia de actividad antiandrogénica en estos derivados. ^[14]

A fin de continuar con los estudios sobre nuevos tratamientos en el cáncer de próstata con la finalidad de llevar a cabo la síntesis de nuevos compuestos derivados del androstano los cuales se espera inhiban las principales enzimas involucradas en la biosíntesis de andrógenos.



2. Antecedentes

2.1 CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad que se presenta principalmente en hombres de edad avanzada y es considerada la segunda causa de muerte en hombres en el mundo occidental. Debido a que aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de próstata son andrógenodependientes, los tratamientos empleados para tratar esta enfermedad, suelen ser aquellos que eviten o disminuyan la producción de andrógenos. Dentro de estos tratamientos se encuentran los antiandrógenos, moléculas que evitan que los andrógenos expresen su actividad en tejidos blanco. Los antiandrógenos pueden actuar ya sea inhibiendo la secreción de Testosterona, bloqueando el receptor de andrógenos o inhibiendo las principales enzimas involucradas en la biosíntesis de los mismos. En este trabajo se hará énfasis en estos últimos dos mecanismos, ya que han sido materia de interés en los últimos años en nuestro grupo de investigación. ^{[1]-[4]}

2.2 ANDRÓGENOS

Andrógeno es el nombre dado a aquellos compuestos de naturaleza esteroidal que estimulan o controlan los caracteres sexuales primarios y secundarios masculinos. Los andrógenos son hormonas derivados del esqueleto esteroidal androstano, poseen en su estructura el esqueleto base del ciclopentanoperhidrofenantreno y los principales andrógenos en el organismo son la Androstendiona (ADIONA), la Dehidroepiandrosterona (DHEA), la Dihidrotestosterona (DHT) y la Testosterona (T) (FIGURA 2.3). Los andrógenos,



2. Antecedentes

son segregados por los testículos, pero también por los ovarios de la mujer y por las glándulas suprarrenales. [4]-[10]

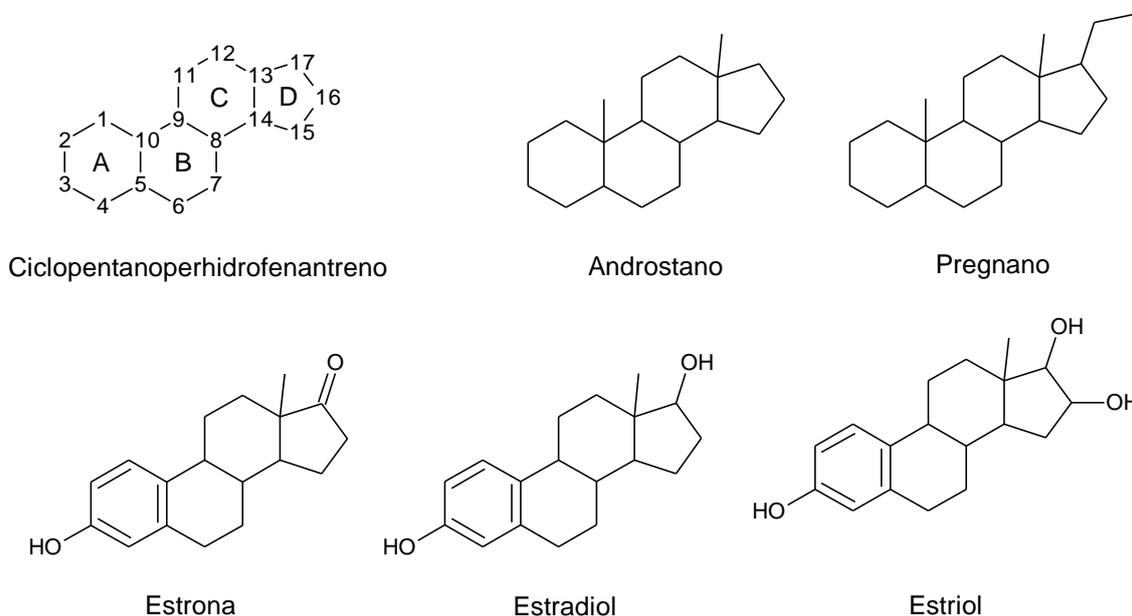


Figura 2.1: Estructuras químicas del ciclopentanoperhidrofenantreno, androstano, pregnano y los estrógenos humanos más importantes.

Las principales enzimas involucradas en la biosíntesis de andrógenos en el organismo son: la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}liasa (CYP17) y la enzima 5 α -reductasa (5 α R). La primera acoplada al citocromo P-450, se encarga de llevar a cabo la 17 α -hidroxilación de la progesterona y pregnenolona y la subsecuente ruptura del grupo acetilo de la posición C₂₀₋₂₁ para dar el correspondiente andrógeno. Mientras que la enzima 5 α -reductasa (5 α R) presenta dos isoformas (1 y 2) y es responsable de transformar la T a DHT (FIGURA 2.2). La inhibición de estas enzimas ha sido objeto de estudio para el desarrollo de tratamientos enfocados a enfermedades de la próstata, como hiperplasia prostática benigna (HPB) y cáncer de próstata (CaP). [1][11]-[14]



2. Antecedentes

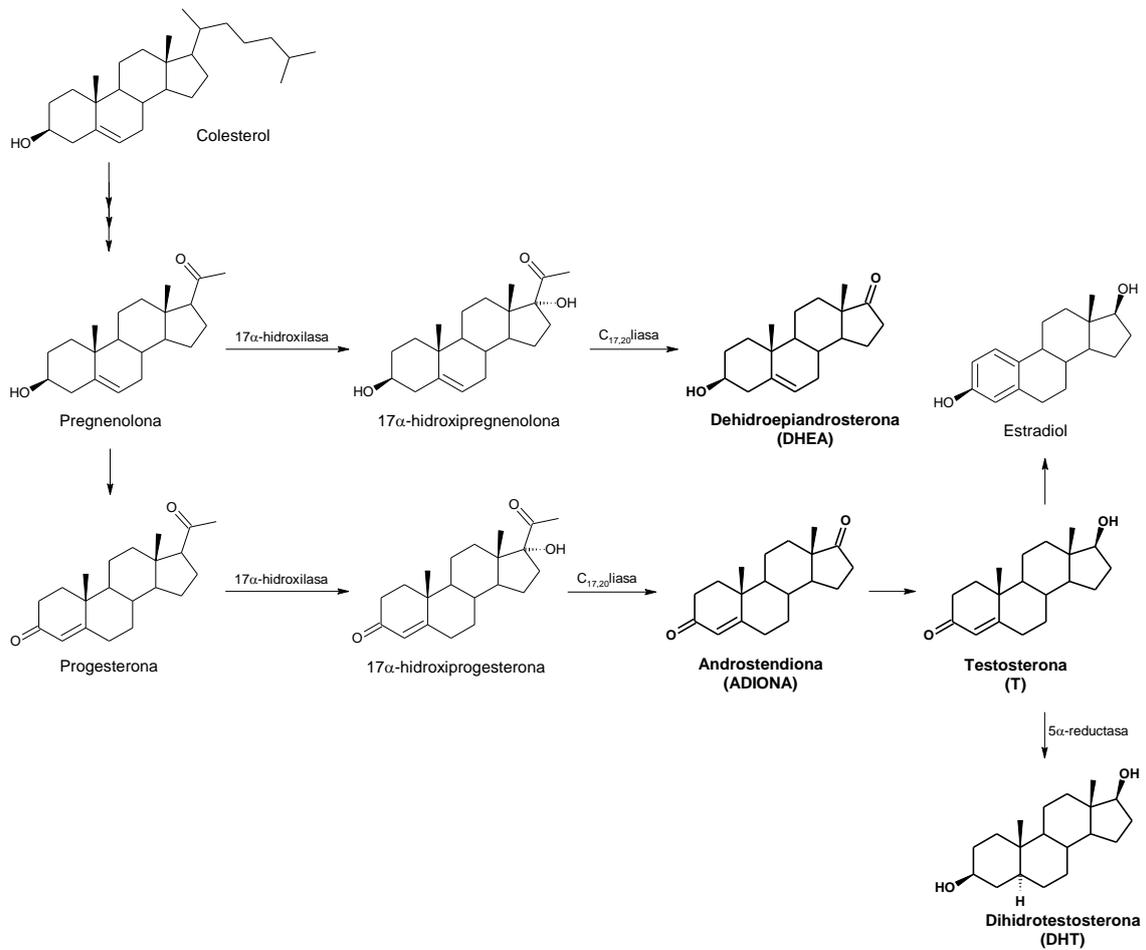


Figura 2.2: Ruta metabólica para la biosíntesis de andrógenos. Los principales andrógenos en el organismo del varón aparecen en negritas con sus respectivas abreviaturas entre paréntesis.

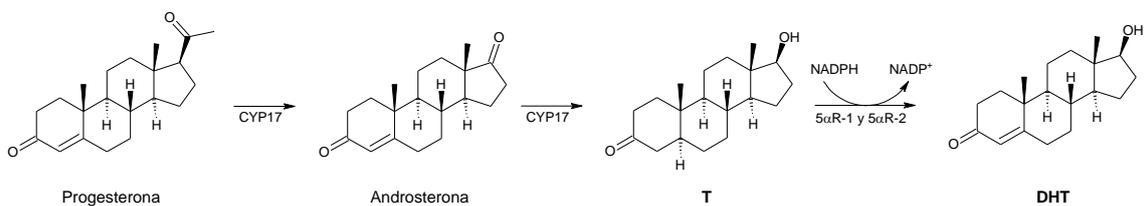


Figura 2.3: Enzimas participantes en la transformación de T a DHT.



2.3 ANTIANDRÓGENOS PARA EL TRATAMIENTO DE CAP Y HPB

Los antiandrógenos, como ya se ha mencionado son moléculas que evitan que los andrógenos expresen su actividad en tejidos blanco. Estos pueden ser esteroidales y no esteroidales. Los antiandrógenos esteroidales por lo general son derivados del pregnano o del androstano (FIGURA 2.1) y algunos ejemplos se muestran a continuación. [2][8][13]

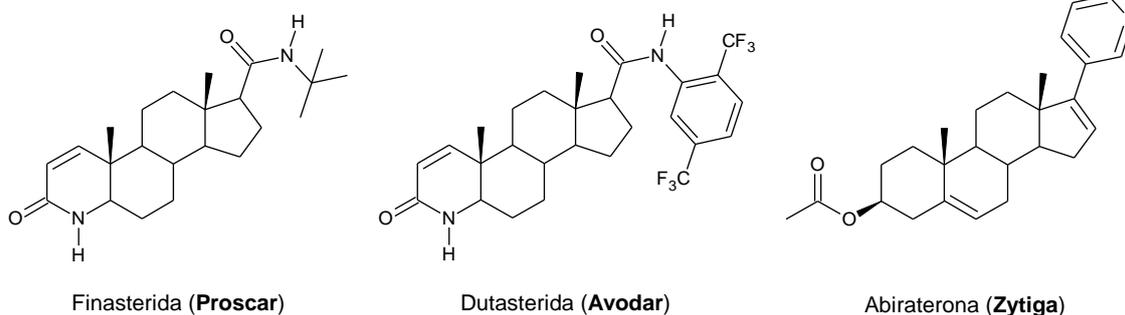


Figura 2.4: Ejemplos de antiandrógenos esteroidales (entre paréntesis se encuentra el nombre comercial).

La Finasterida y la Dutasterida son ejemplos de inhibidores de la enzima 5 α R, mientras que la Abiraterona es un ejemplo de inhibidor de la enzima CYP17. [1][8]

La Finasterida fue el primer inhibidor de 5 α R aprobado por la FDA en 1992 para el tratamiento de HPB, tiene 100 veces más afinidad por la enzima 5 α R-tipo 2 que por la 5 α R-tipo1, por lo que se considera inhibidor selectivo de 5 α R-tipo 2. [7][13]

La Dutasterida aprobada por la FDA en 2002, es un fármaco de introducción para inhibir a la enzima 5 α R, siendo más efectiva que la Finasterida ya que inhibe ambas isoformas de la 5 α R. Este fármaco es 45 veces más efectivo inhibiendo 5 α R-tipo 1 y 2 veces más efectivo con la 5 α R-tipo 2. La Dutasterida ha demostrado una eficacia similar a la Finasterida. [8][13]

La Abiraterona aprobada por la FDA en 2011, es el fármaco de más reciente introducción para inhibir a la enzima CYP17, se emplea en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (lo que significa que la



enfermedad evoluciona pese a la baja concentración de hormonas que nutren el tumor) en hombres que ya no responden a la quimioterapia. [8][13]

2.4 ESTUDIOS PREVIOS SOBRE LA SÍNTESIS DE ANTIANDRÓGENOS PARA EL TRATAMIENTO DE CAP Y DE LA HPB

En el año 2005 Handratta et. al. publicó la síntesis de compuestos esteroidales con un heteroarilo en C₁₇ como inhibidores de la enzima CYP17, de los cuales dos de ellos (3 β -hidroxi-17-(1*H*-bencimidazol-1-il)androst-5,16-dieno (**C**) y 3 β -oxo-17-(1*H*-bencimidazol-1-il)androsta-4,16-dieno (**D**)) presentaron actividad potencial *in vitro* para la inhibición de la enzima CYP17. Estos compuestos resultaron ser además antagonistas del receptor de andrógenos (AR) e inhibidores del crecimiento celular en el CaP. El estudio concluye que el compuesto **C** es un potente antiandrógeno inhibidor de CYP17, y que su actividad antitumoral se debe al grupo bencimidazol (FIGURA 2.6). [1]

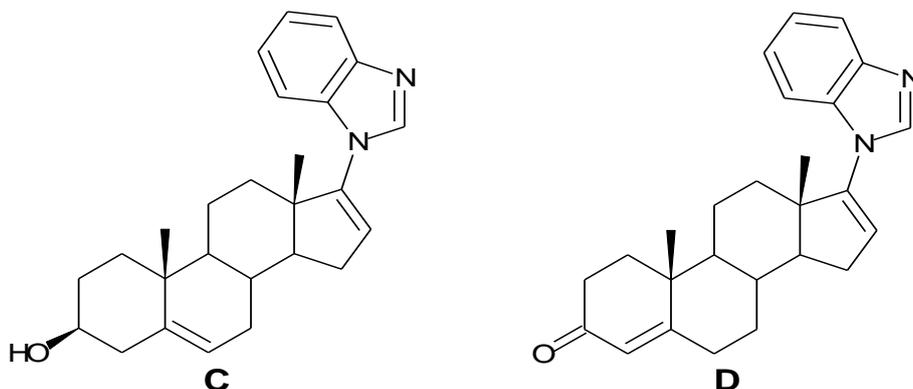


Figura 2.5: Estructura molecular del 3 α -hidroxi-17-(1*H*-bencimidazol-1-il)androst-5,16-dieno (**C**) y del 3 β -oxo-17-(1*H*-bencimidazol-1-il)androsta-4,16-dieno (**D**).

En nuestro grupo de trabajo, se han desarrollado diversas moléculas derivadas de la progesterona y del androstano que contienen un grupo éster en C₃ y que han presentado considerable actividad antiandrogénica, prueba de ello son los resultados publicados el año pasado sobre la actividad antiandrogénica de



2. Antecedentes

nuevos ésteres derivados de la *trans*-Dehidroepiandrosterona (DHEA) para la inhibición de la enzima 5 α R. [14]

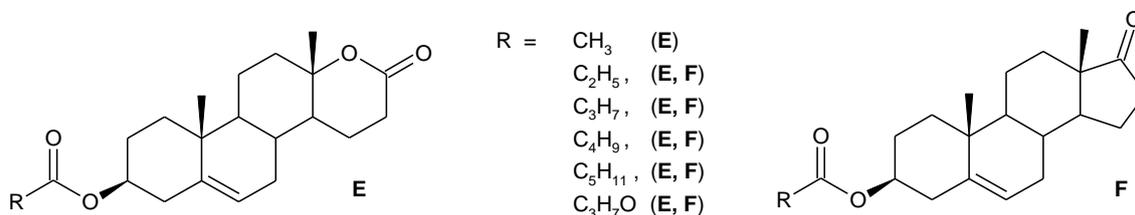


Figura 2.6: Estructura molecular de algunos ésteres obtenidos en nuestro grupo de trabajo: derivados de 3 β -RCOO-*D-Homo-17* α -oxa-androst-5-en-17-ona y 3 β -RCOO-oxiandrost-5-en-17-ona.

Estos antecedentes sugieren que la síntesis de derivados del androstano que contengan un grupo benzimidazol en C₁₇ y un grupo éster en C₃ presentaran actividad antiandrogénica, de ahí que el propósito de este trabajo sea el de llevar a cabo la síntesis de nuevos ésteres derivados del androstano que contengan el anillo de benzimidazol en C₁₇.

2.5 ANTECEDENTES DE LAS REACCIONES A DESARROLLAR

2.5.1 REACCIÓN DE ESTERIFICACIÓN DE STEGLICH

Esta reacción se lleva a cabo a través de la utilización de N,N'-diciclohexilcarbodiimida como agente de acoplamiento, 4-(dimetilamino)piridina como base y del correspondiente ácido carboxílico. Durante el proceso se da la formación de un éster intermediario activado, el cual al reaccionar con el correspondiente alcohol forma el éster deseado y N,N'-diciclohexilurea como producto secundario. [10][16][14]

Nuestro grupo de trabajo ha reportado anteriormente la obtención de ésteres en C₃ utilizando este método de síntesis, el cual ha dado muy buenos resultados porque se han logrado rendimientos por arriba del 90%. [14]



2.5.2 REACCIÓN DE FORMILACIÓN DE VILSMEIER-HAACK

La clásica reacción de Vilsmeier-Haack consiste en la formación del reactivo de Vilsmeier el cual se adiciona a un sustrato aromático rico en electrones a través de una sustitución electrofílica aromática, seguida de una hidrólisis.

La reacción de formilación de Vilsmeier-Haack también puede llevarse a cabo en alquenos ricos en electrones como éteres enólicos, éste método ha sido aplicado en la síntesis de aldehídos α,β -insaturados para la obtención de (\pm)-illudina C. ^[16]

Siddiqui et. al. reportaron una reacción basada en la reacción de Vilsmeier-Haack, utilizando como materia prima la Dehidroepiandrosterona, logrando llevar a cabo una cloro-formilación en C₁₇ y C₁₆. ^[17]

2.5.3 REACCIÓN DE “ADICIÓN-ELIMINACIÓN” CON NUCLEÓFILO VINÍLICO

Njar et. al. publicaron la síntesis de compuestos esteroidales con triazoles y pirazoles en C₁₇ a través de una reacción de adición-eliminación. En este estudio, demostraron que el grupo formilo en C₁₆, era necesario para que esta reacción pudiera llevarse a cabo, además plantearon la posibilidad de utilizar la reacción de adición-eliminación en otras especies nucleófilos bajo las condiciones de reacción apropiadas. ^[15]



3. Hipótesis

A través de la ruta de síntesis propuesta, será posible obtener ésteres cíclicos derivados del androstano que contengan un sustituyente formilo en C₁₆ y un anillo de bencimidazol en C₁₇.

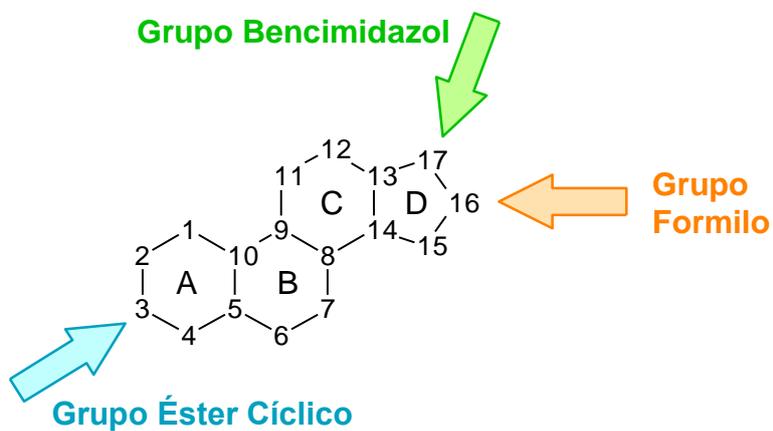


Figura 3.1: Posiciones en donde deben encontrarse los sustituyentes.



4. Objetivos

4.1 OBJETIVO GENERAL

Llevar a cabo la síntesis de ésteres derivados del androstano que contengan un grupo formilo en la posición C₁₆ y un anillo de bencimidazol en la posición C₁₇.

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Obtener ésteres cíclicos derivados del androstano mediante la reacción de Steglich.
- Llevar a cabo la formilación de la posición C₁₆ en un derivado del androstano.
- Incorporar a un éster derivado del androstano el anillo de bencimidazol en la posición C₁₇.
- Caracterizar los intermediarios y los productos finales a través de las siguientes técnicas espectroscópicas apropiadas para su elucidación, así como por sus propiedades físicas (punto de fusión).



5. Metodología

5.1 MÉTODO GENERAL

La síntesis del 3β -ciclopropanoiloxi-17-(1*H*-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5A**) y del 3β -ciclohexanoiloxi-17-(1*H*-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**) se llevó a cabo utilizando como materia prima 3β -acetoxiandrost-5-en-17-ona (**1**) a través de la ruta de síntesis (FIGURA 5.1) que se describe a continuación.

El primer paso en la ruta de síntesis consistió en la *hidrólisis básica* del grupo acetoxi en C₃ de (**1**), obteniendo así la 3β -hidroxiandrost-5-en-17-ona (dehidroepiandrosterona: DHEA) (**2**), la cual se sometió a una reacción de *esterificación tipo Steglich* utilizando 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) como catalizador, el correspondiente ácido carboxílico y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente de acoplamiento generando el correspondiente éster (compuesto **3A** o **3B**). Posteriormente, se llevó a cabo la introducción de un grupo formilo sobre el C₁₆ y de un átomo de cloro en C₁₇ haciendo uso de la reacción de *Vilsmeier-Haack* (compuestos **4A** o **4B**). Finalmente mediante una reacción de adición–eliminación, el átomo de cloro en C₁₇ fue reemplazado por el anillo de bencimidazol (compuestos **5A** y **5B**).



5. Metodología

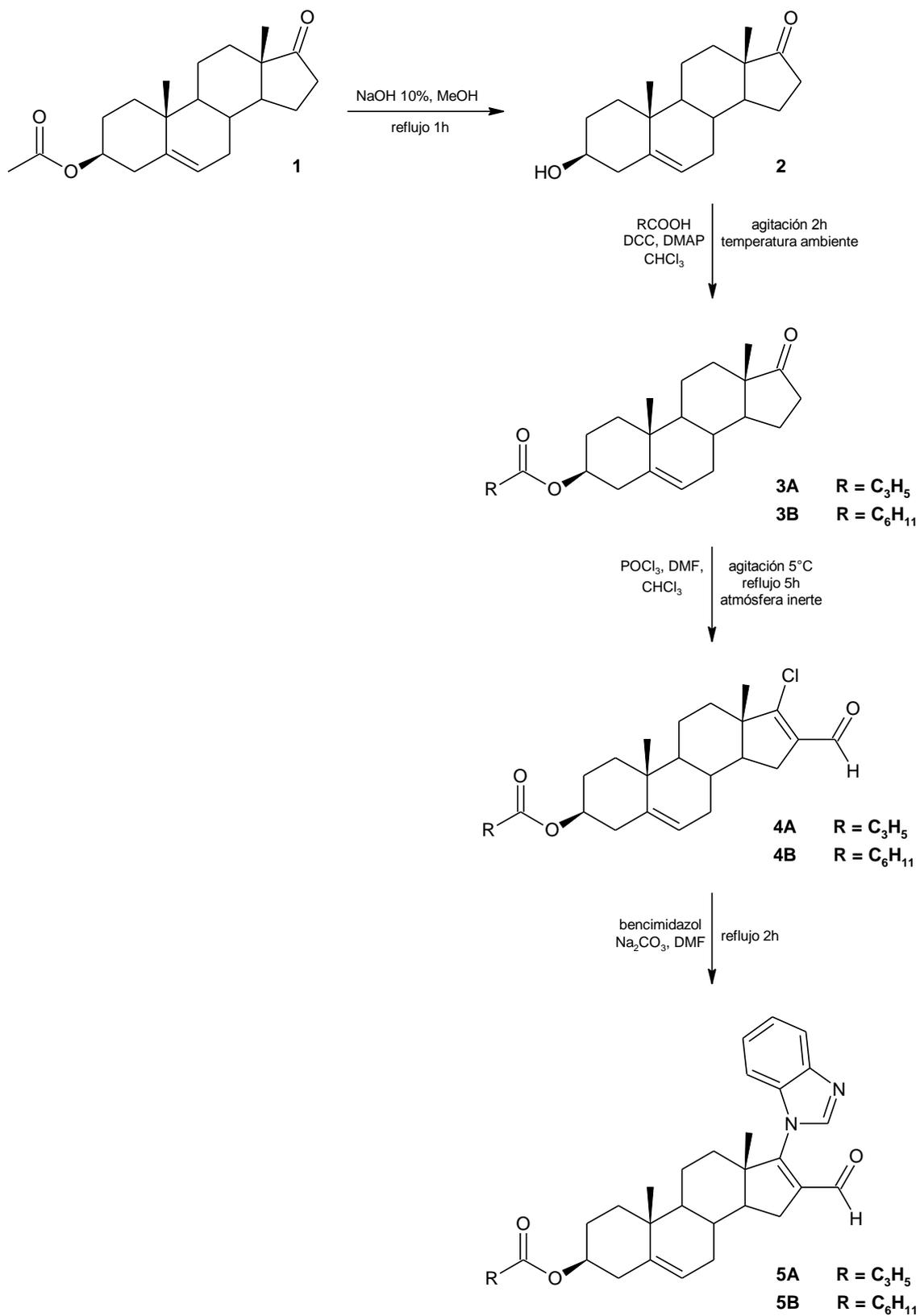


Figura 5.1: Ruta de síntesis.



6. Desarrollo Experimental

La pureza de los productos y el avance de la reacción se siguieron por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatoplasmas con gel de sílice (Silicagel 60 HF₂₅₄, pH aprox. 7 (100 g/l, H₂O, 20°C, pasta húmeda), MERCK, CAS 7631-86-9). Para revelar las cromatoplasmas se utilizó una lámpara UV-VIS (Lámpara UV 254nm para cromatografía en capa fina, Merck) y una solución de cloruro de cobalto 1% en ácido sulfúrico 2N.

Para la medición espectroscópica de UV-VIS se utilizó un equipo Perkin Elmer 200s; La determinación espectroscópica de FT-IR se realizó en un equipo Perkin Elmer 549B, utilizando la técnica de pastilla de KBr. En la determinación espectroscópica de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, se emplearon los equipos Varian Gemini 200 y Varian VRX-300s, utilizando CDCl₃ como disolvente; los desplazamientos químicos (δ) se encuentran reportados en ppm y referidos al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los espectros de MS-FAB⁺, se registraron en un espectrómetro Thermo-DFS, empleando la técnica FAB⁺, utilizando una matriz de alcohol m-nitrobencílico que fue irradiada con átomos de cesio a temperatura menor de 50°C.

Los puntos de fusión (p.f.) de los compuestos obtenidos, así como de sus intermediarios, se determinaron en un aparato Fisher-Johns, marca Fisher-Scientific con una velocidad de 0-100°C/t. No se realizó curva de calibración.



6. Desarrollo Experimental

6.1 SÍNTESIS DE 3 β -HIDROXIANDROST-5-EN-17-ONA (2)

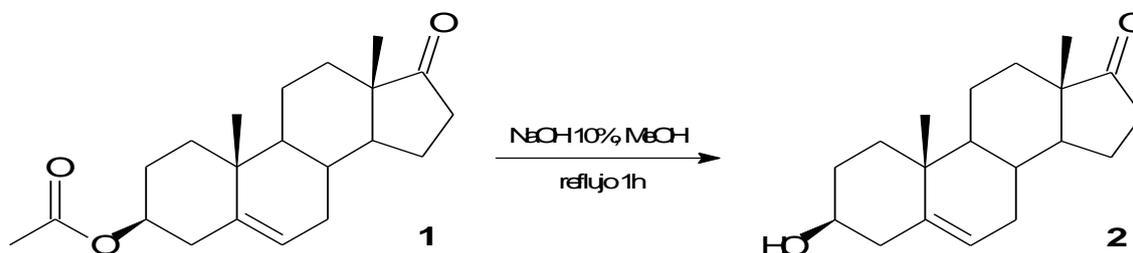
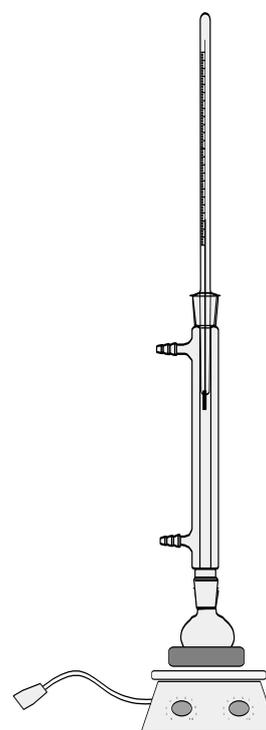


Figura 6.1: Reacción de hidrólisis básica.

MÉTODO GENERAL

En un matraz redondo con fondo plano de 20mL provisto con agitación magnética y un refrigerante en posición de reflujo, se colocaron 100mg(0.29mmol, 1eq) de la 3 β -acetoxiandrost-5-en-17-ona (1) y 6mL de metanol. La mezcla se calentó a reflujo y cuando se completó la disolución de (1), se agregó lentamente 2.5mL(6.18mmol, 21eq) de una solución de hidróxido de sodio al 10%, posteriormente se continuó el reflujo hasta que se completó 1 hora de reacción. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el metanol presente se eliminó por destilación al alto vacío, obteniendo un precipitado al cual se le agregó 30g(1.67mol) de hielo formándose un precipitado café claro, el cual se separó por filtración y se secó al alto vacío. El producto obtenido fue purificado por recristalización en metanol.

Se obtuvo un sólido blanco fino con un rendimiento de 99.05%; p.f. 149-150°C.





6. *Desarrollo Experimental*

TABLA 6.1: Cantidades de reactivos utilizados en la reacción de hidrólisis básica.

	Materia Prima (100mg)	NaOH 10%
COMPUESTO 2	Compuesto 1 0.29mmol	6.18mmol (2.5mL)
Relación equimolar :	1	: 21



6. Desarrollo Experimental

6.2 SÍNTESIS DE 3 β -CICLOPROPANOILOXIANDROST-5-EN-17-ONA (3A) Y DE 3 β -CICLOHEXANOILOXIANDROST-5-EN-17-ONA (3B)

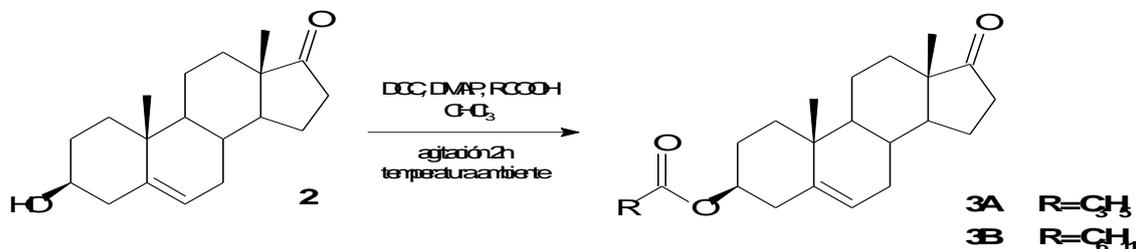
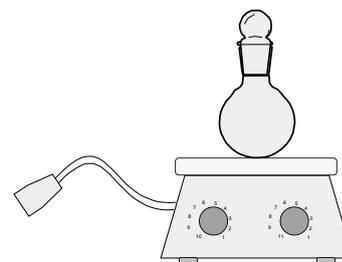


Figura 6.2: Reacción de Steglich, esquema de reacción.

MÉTODO GENERAL

En un matraz redondo con fondo plano de 20mL provisto de agitación magnética y un tapón, se colocaron 100mg(0.35mmol, 1eq) de la 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona(2), 85mg(0.70mmol, 2eq) de 4-(dimetilamino)piridina,



214mg(1.05mmol, 3eq) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1.40mmol(4eq) del correspondiente ácido carboxílico y 8mL de cloroformo. Esta mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. Después de 1.5h, la mezcla de reacción fue tratada con 8mL de hexano precipitando un sólido, el cual se separó por filtración rápida y se lavó con una mezcla (9:1) hexano-cloroformo.

Al filtrado se le realizaron 2 extracciones con ácido clorhídrico al 10% y posteriormente 2 extracciones con disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó al alto vacío, obteniéndose un sólido que se purificó mediante recristalización con metanol.

El compuesto **3A** se obtuvo como un sólido fino blanco, con un rendimiento de 85.76%; p.f. 241-242°C.

El compuesto **3B** se obtuvo como un sólido fino blanco, con un rendimiento de 91.80%; p.f. 179-180°C.

*6. Desarrollo Experimental*

TABLA 6.2: Cantidades de reactivos utilizados en la reacción de Steglich.

	Materia Prima (100mg)	Ác. Carboxílico	DMAP	DCC			
COMPUESTO 3A	Compuesto 2 0.35mmol	Ác. Ciclopropiónico 1.40mmol (0.1mL)	0.70mmol (85mg)	1.05mmol (214mg)			
Relación equimolar:	1	:	4	:	2	:	3
COMPUESTO 3B	Compuesto 2 0.35mmol	Ác. Ciclohexanoico 1.40mmol (0.2mL)	0.70mmol (85mg)	1.05mmol (214mg)			



6. Desarrollo Experimental

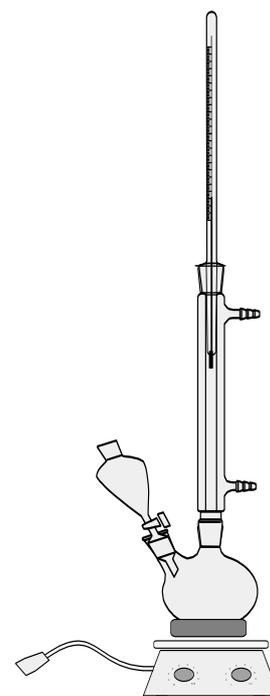
6.3 SÍNTESIS DE 3 β -CICLOPROPANOILOXI-17-CLORO-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (4A) Y DE 3 β -CICLOHEXANOILOXI-17-CLORO-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (4B)



Figura 6.3: Reacción de Vilsmeier-Haack, esquema de reacción.

MÉTODO GENERAL

En un matraz de dos bocas de fondo redondo provisto de agitación magnética, un embudo de adición, un refrigerante en posición de reflujo y colocado sobre un baño de hielo agua, se adicionó bajo atmósfera de nitrógeno 40 equivalentes de oxiclورو de fósforo, a través del embudo de adición se adicionó gota a gota 40 equivalentes de N,N-dimetilformamida seca (ver TABLA 6.3). Después de 10 minutos de haber completado la adición de N,N-dimetilformamida, se adicionó 100mg(1eq) del correspondiente éster disuelto en 2mL de cloroformo seco a través del embudo de adición. Finalmente el baño de hielo fue reemplazado por una canastilla de calentamiento y la reacción se mantuvo en calentamiento (temperatura por debajo del reflujo) bajo atmósfera de nitrógeno por 5 horas. Concluido el tiempo de la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se vertió sobre un baño de hielo agua y se le agregó lentamente solución saturada de bicarbonato de sodio hasta obtener un pH neutro. El producto, se aisló mediante una extracción líquido-líquido con cloroformo (3x20mL). La fase orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó al vacío obteniendo un aceite el cual después de varios días





6. Desarrollo Experimental

colocado en una campana de extracción da lugar a un sólido amarillo. El sólido se purificó por medio de cromatografía en columna (CC), utilizando como fase estacionaria 2g de gel de sílice por cada 100mg de muestra y como fase móvil un gradiente de elución, mezcla de hexano-acetato (99:1) y (98:2), obteniendo un sólido blanco que fue lavado con hexano.

Se obtuvo un sólido fino blanco correspondiente a **4A**, con un rendimiento de 63.40%; p.f. 149-151°C.

Se obtuvo un sólido fino blanco correspondiente a **4B**, con un rendimiento de 63.10%; p.f. 175-178°C.

TABLA 6.3: Cantidades de reactivos utilizados en la reacción de Vilsmeier-Haack

	Materia Prima (100mg)	POCl₃	DMF
COMPUESTO 4A	Compuesto 3 ^a 0.28mmol	11.20mmol (1.0mL)	11.20mmol (0.9mL)
Relación equimolar:	1	:	40
		:	40
COMPUESTO 4B	Compuesto 3B 0.25mmol	10.00mmol (0.9mL)	10.00mmol (0.8mL)



6. Desarrollo Experimental

6.4 SÍNTESIS DE 3 β -CICLOPROPANOILOXI-17-(1H-BENCIMIDAZOL-1-IL)-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (5A) Y DE 3 β -CICLOHEXANOILOXI-17-(1H-BENCIMIDAZOL-1-IL)-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (5B)

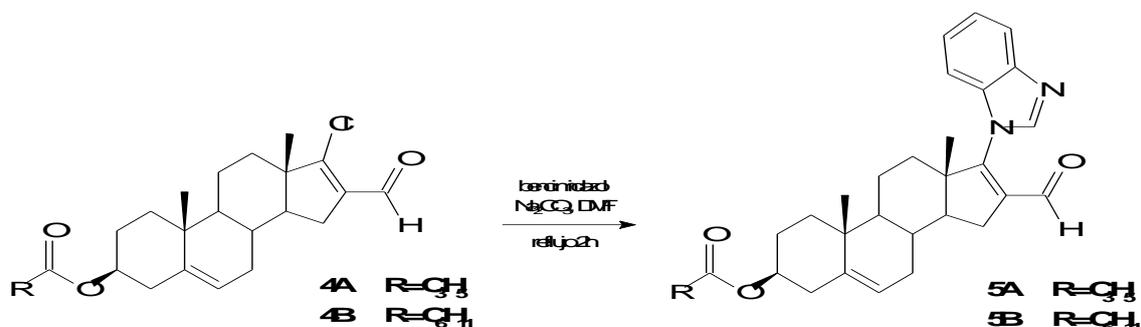
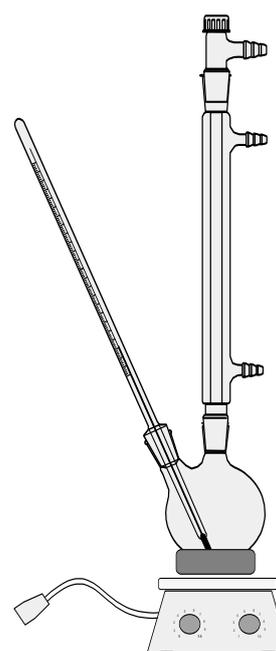


Figura 6.4: Reacción de Adición-Eliminación, esquema de reacción.

MÉTODO GENERAL

En un matraz bola de dos bocas de fondo redondo de 20mL provisto de agitación magnética, adaptado con un refrigerante en posición de reflujo y un termómetro, se colocó bajo atmósfera de nitrógeno 100mg(1eq) del correspondiente compuesto formilado, 3eq de bencimidazol, 6eq de carbonato de sodio y 1.5mL de N,N-dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación bajo atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de 85°C por 2 horas. Al concluir este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo precipitando un sólido el cual se separó por filtración, se lavó con agua helada y se secó al alto vacío. El sólido se purificó mediante CC utilizando como fase estacionaria 2g de gel de sílice por cada 100mg de muestra y como fase móvil un sistema de gradiente de elución (hexano-acetato de etilo con la siguientes proporciones (9:1), (7:3) y (6:4).



El compuesto **5A** se obtuvo como un sólido fino blanco, con un rendimiento de 21.18%; p.f. 206-208°C.

El compuesto **5A** se obtuvo como un sólido fino blanco, con un rendimiento de



6. Desarrollo Experimental

25.96%; p.f. 130-132°C.

TABLA 6.4: Cantidades de reactivos utilizados en la reacción de Adición-Eliminación

	Materia Prima (100mg)	Bencimidazol	Na₂CO₃		
COMPUESTO 5A	Compuesto 4A 0.25mmol	0.75mmol (87mg)	1.50mmol (159mg)		
Relación equimolar:	1	:	3	:	6
COMPUESTO 5B	Compuesto 4B 0.22mmol	0.66mmol (76mg)	1.32mmol (140mg)		



7. Resultados y Discusión

7.1 CARACTERIZACIÓN DE 3 β -ACETOXIANDROST-5-EN-17-ONA (1)

Para iniciar la síntesis de los compuestos de interés, se utilizó como materia prima la 3 β -acetoxiandrost-5-en-17-ona (1) (acetato de dehidroepiandrosterona, FIGURA 7.1). El compuesto fue adquirido en Sigma-Aldrich® y presentó las siguientes características: sólido blanco cristalino, p.f. 168-170°C, pureza \geq 97%.

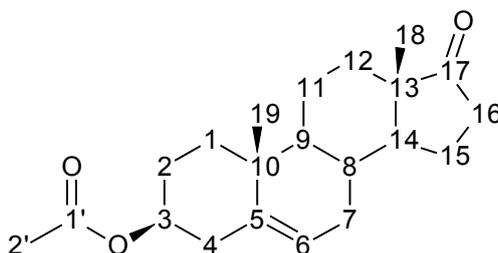


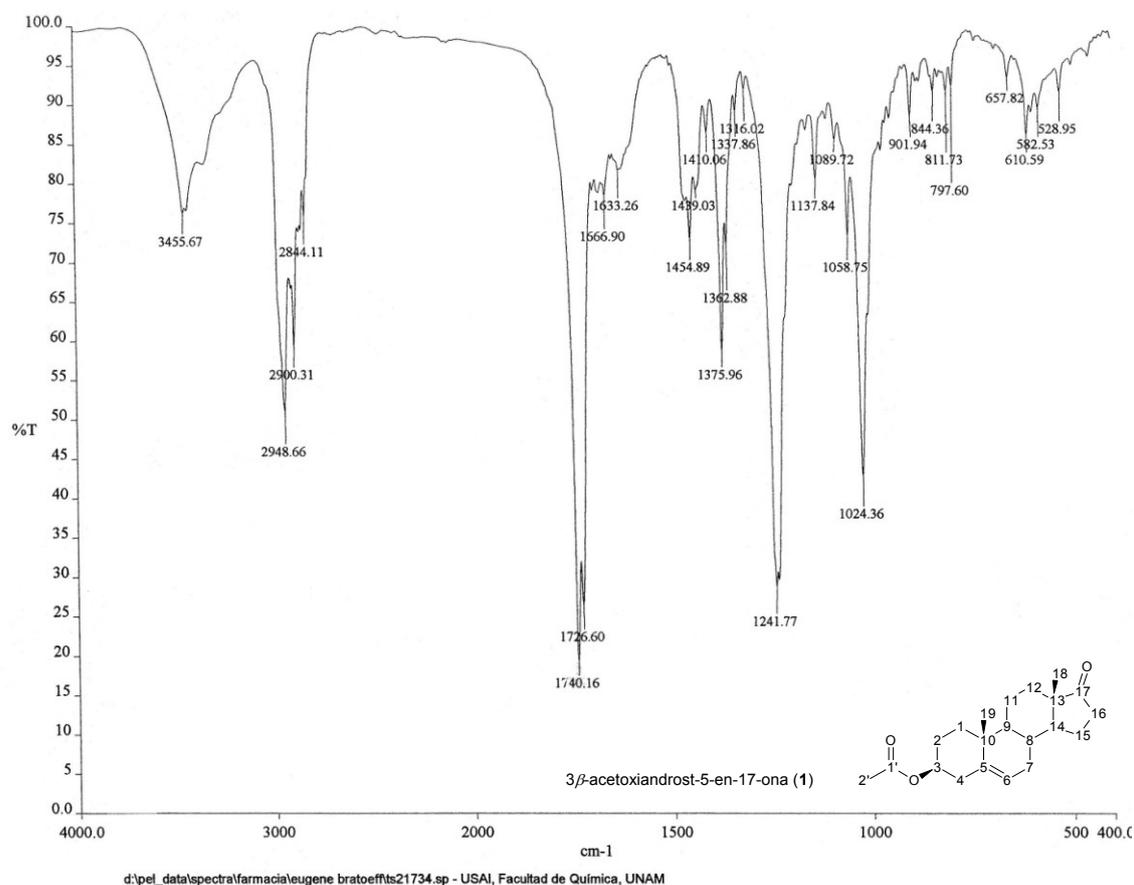
Figura 7.1: Estructura química de la 3 β -acetoxiandrost-5-en-17-ona (1).

El análisis espectroscópico de FT-IR para la materia prima se muestra a continuación.



7. Resultados y Discusión

7.1.1 ESPECTROSCOPIA DE FT-IR



Espectro 7.1: Espectro de FT-IR de la 3β-acetoxiandrost-5-en-17-ona (1).

⇒ TABLA 7.1: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3β-acetoxiandrost-5-en-17-ona (1).

Grupo funcional	ν cm ⁻¹	Asignación
Éster C _{1'}	1740.16	Vibración debida al estiramiento del enlace C=O (fuerte).
	1241.77	Vibración debida al estiramiento C-O (fuerte).
Cetona C ₁₇	1726.60	Vibración debida al estiramiento del C=O (fuerte).



7. Resultados y Discusión

En el espectro de FT-IR se observa una banda en 1740.16cm^{-1} debido a la vibración del enlace C=O del grupo éster unido al C₃ del esteroide.

También se identificó al grupo carbonilo de la cetona en C₁₇, cuya banda de estiramiento aparece a 1726.60cm^{-1} .

Estos dos grupos fueron fundamentales para la determinación de la estructura del compuesto 3β -acetoxiandrost-5-en-17-ona (**1**).

7.2 SÍNTESIS DE 3β-HIDROXIANDROST-5-EN-17-ONA (2)

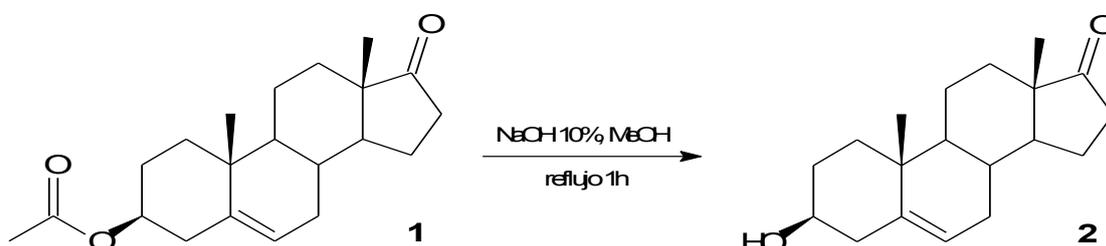


Figura 7.2: Síntesis de la 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona (2).

La síntesis de la 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona (2) se llevó a cabo a través de una reacción de hidrólisis sobre el acetato de dehidroepiandrosterona (1). La reacción procedió en medio básico utilizando una disolución de hidróxido de sodio al 10%, el producto obtenido fue purificado y caracterizado por sus propiedades físicas y mediante las siguientes técnicas de análisis: FT-IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. El mecanismo de la reacción implica una sustitución nucleofílica en el grupo acilo del éster y puede resumirse en tres pasos:

- 1.- Adición del grupo hidroxilo al carbonilo del éster generando un intermediario tetraédrico (i1).
- 2.- Eliminación del alcóxido con restablecimiento de la hibridación sp² (i2).
- 3.- Transferencia de protón del ácido al alcóxido dando lugar al carboxilato y al correspondiente alcohol (2, i4).

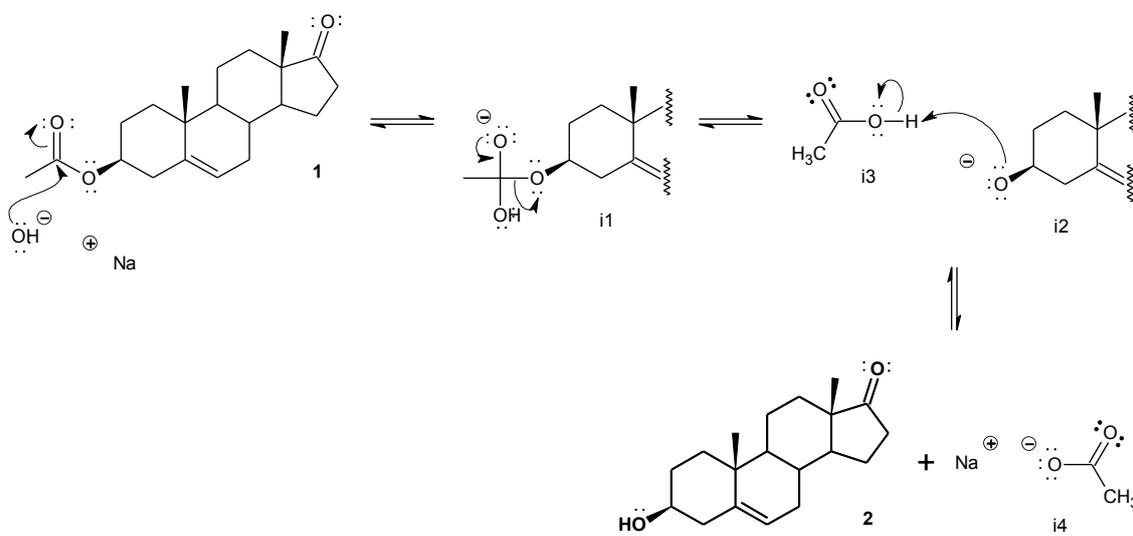


Figura 7.3: Mecanismo General: Reacción de Hidrólisis en Medio Básico.



7. Resultados y Discusión

7.2.1 PROPIEDADES FÍSICAS

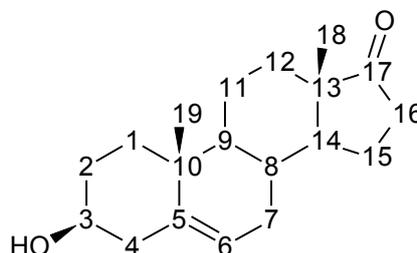
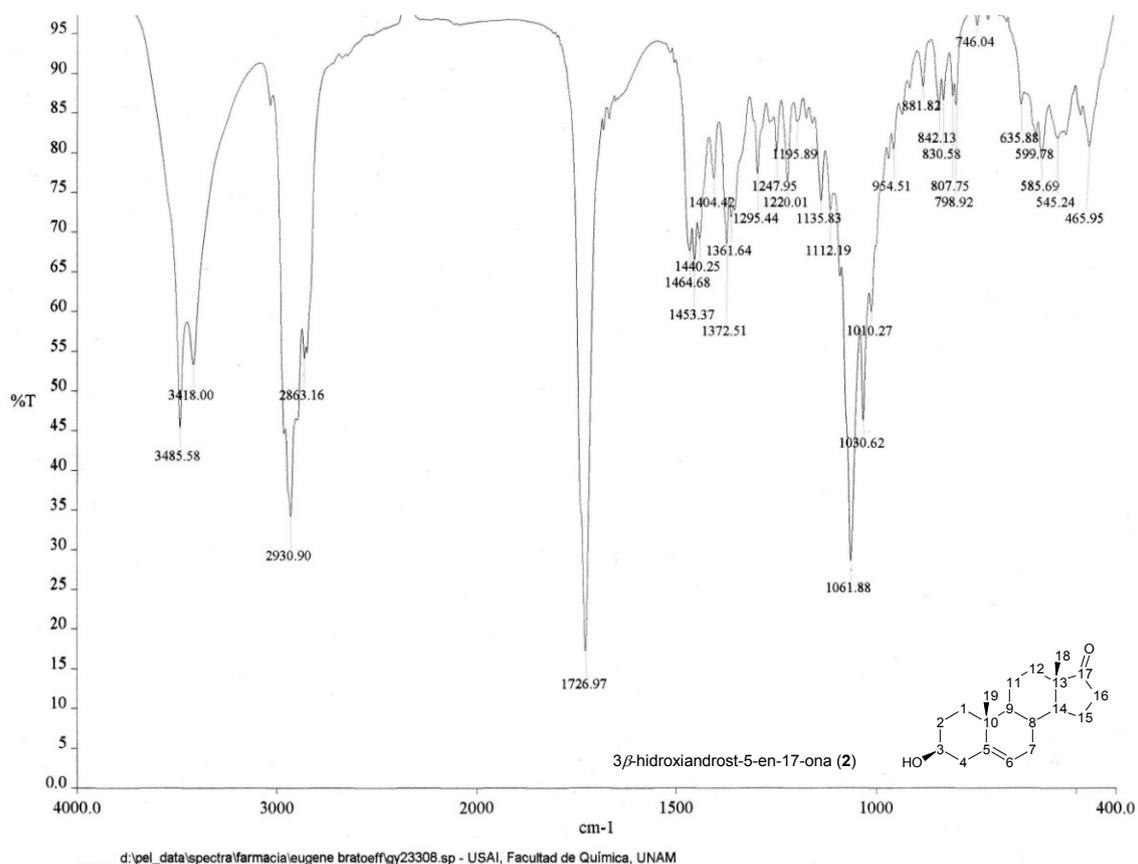


Figura 7.4: Estructura química de la 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona (2).

Se obtuvo un sólido blanco fino con un rendimiento de 99.05%; p.f. 149-150°C.

7.2.2 ESPECTROSCOPIA DE FT-IR



Espectro 7.2: Espectro de FT-IR de la 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona (2).



7. Resultados y Discusión

⇒ TABLA 7.2: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona (**2**).

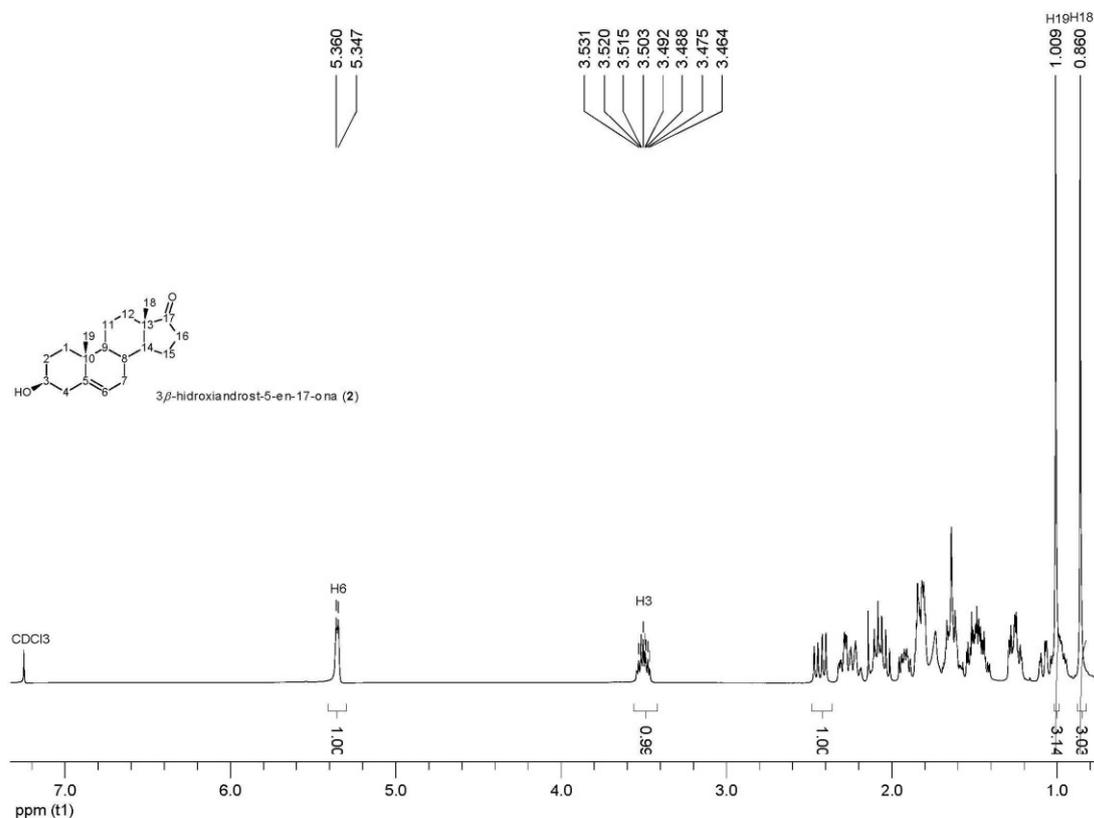
Grupo funcional	ν cm ⁻¹	Asignación
Alcohol	3485.58	Vibración debida al estiramiento del enlace O-H (ancha).
	1061.88	Vibración debida al estiramiento C-O (fuerte).
Cetona C₁₇	1726.97	Vibración debida al estiramiento del C=O (fuerte).

En el espectro de FT-IR obtenido para la 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona (**2**), se muestra la banda fundamental del grupo OH en 3485.58cm⁻¹ debido a la vibración de tensión del enlace O-H, que junto con la banda de intensidad fuerte en 1061.88cm⁻¹ debido a la vibración de estiramiento C-O, nos confirman la presencia de un alcohol secundario. La banda de intensidad fuerte en 1726.97cm⁻¹ corresponde al estiramiento C=O de la cetona en C₁₇.



7. Resultados y Discusión

7.2.3 ESPECTROSCOPIA DE ¹H-RMN



Espectro 7.3: Espectro de ¹H-RMN de la 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona (2).

⇒ TABLA 7.3: Asignación de las señales de ¹H-RMN para el compuesto 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona (2).

Asignación	δ ppm	Acoplamientos	integración	Multiplicidad
H ₆	5.360	J = 5.2Hz	1H	d
H ₃	3.503		1H	m
H ₁₉	1.009		3H	s
H ₁₈	0.860		3H	s

ν = 400MHz, CDCl₃

El espectro de ¹H-RMN muestra una señal doblete que integra para un hidrógeno en 5.360ppm, esta señal fue asignada al hidrógeno unido al C₆.

La señal en 3.503ppm corresponde al hidrógeno unido al C₃, está señal se presenta como un multiplete que integra para un hidrógeno.

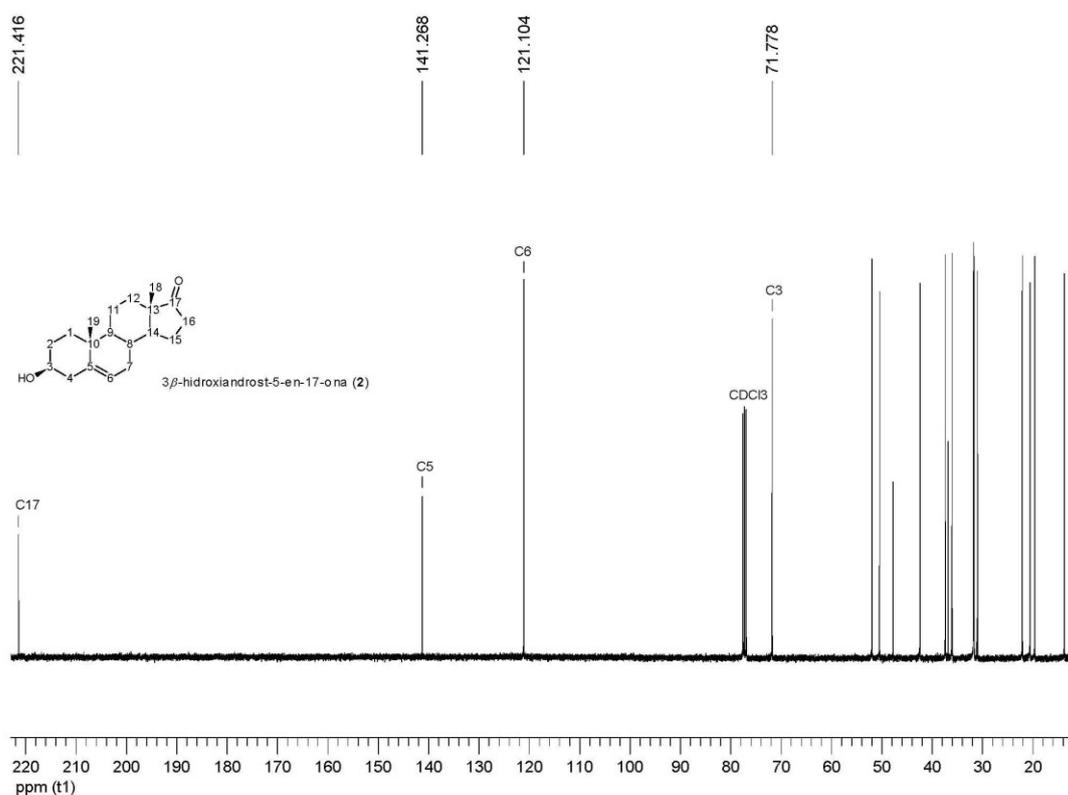


7. Resultados y Discusión

Finalmente el singulete en 1.009ppm, se asignó a los tres hidrógenos que conforman el metilo en C₁₉, mientras que la señal en 0.860ppm fue asignada a los hidrógenos del metilo en C₁₈.

Lo anterior nos indica que la modificación del esteroide fue llevada a cabo en C₃

7.2.4 ESPECTROSCOPIA DE ¹³C-RMN



Espectro 7.4: Espectro de ¹³C-RMN de la 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona (2).

⇒ TABLA 7.4: Asignación de las señales de ¹³C-RMN para el compuesto 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona (2).

Grupo funcional	δ ppm	Asignación
Cetona	221.416	C ₁₇



7. Resultados y Discusión

Grupo funcional	δ ppm	Asignación
Alqueno	141.268	C₅
Alqueno	121.104	C₆
Alcóxilo	71.778	C₃

$\nu = 100\text{MHz}$, CDCl_3

En el espectro de ^{13}C -RMN, a campo bajo se observa en 221.416ppm la señal correspondiente al carbono del carbonilo de la cetona del C₁₇ y señales en 141.268ppm y 121.104ppm asignadas a los carbonos C₅ y C₆ respectivamente, que conforman el doble enlace. La señal del C₃ aparece a 71.778ppm y de acuerdo a su desplazamiento corresponde al enlace C-O del grupo alcóxi. Esta información nos confirma la desaparición del grupo éster en el compuesto esteroidal.



7. Resultados y Discusión

7.3 SÍNTESIS DE 3β-CICLOPROPANOILOXIANDROST-5-EN-17-ONA (3A) Y DE 3β-CICLOHEXANOILOXIANDROST-5-EN-17-ONA (3B)

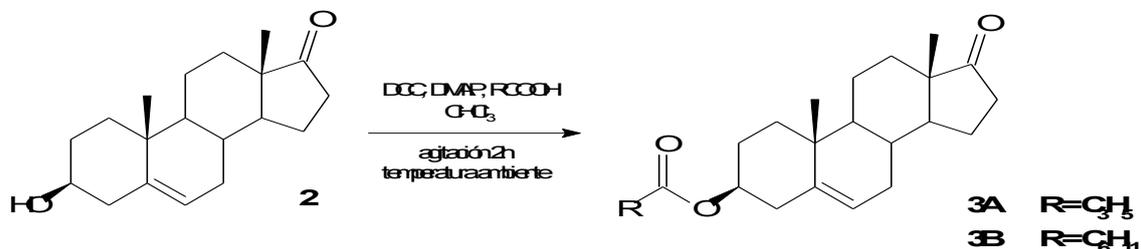


Figura 7.5: Esquema general de síntesis de la 3β-ciclopropanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3A) y de la 3β-ciclohexanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3B).

La transformación del alcohol de C₃ al correspondiente éster en la 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona (2) se realizó a través de la reacción de esterificación de Steglich, empleando N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente acoplante, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) como catalizador y el correspondiente ácido carboxílico.

El producto obtenido después de ser purificado fue identificado mediante sus propiedades físicas y a través de la técnica de análisis en FT-IR.

El mecanismo propuesto para esta reacción se presenta en la FIGURA 7.6 y puede ser resumido en los siguientes pasos:

- 1.- Formación del ion carboxilato mediante una reacción ácido-base entre el correspondiente ácido carboxílico y DMAP (i11).
- 2.- Adición del ión carboxilato al carbono fuertemente electrofílico de la diimida, generando un derivado de acilo activado.
- 3.- Reacción entre el derivado de acilo activado (i11) y el grupo hidroxilo de la 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona (2) provocando la pérdida de 1,3-diciclohexilurea (DCU, i14) generando así el correspondiente éster (3).



7. Resultados y Discusión

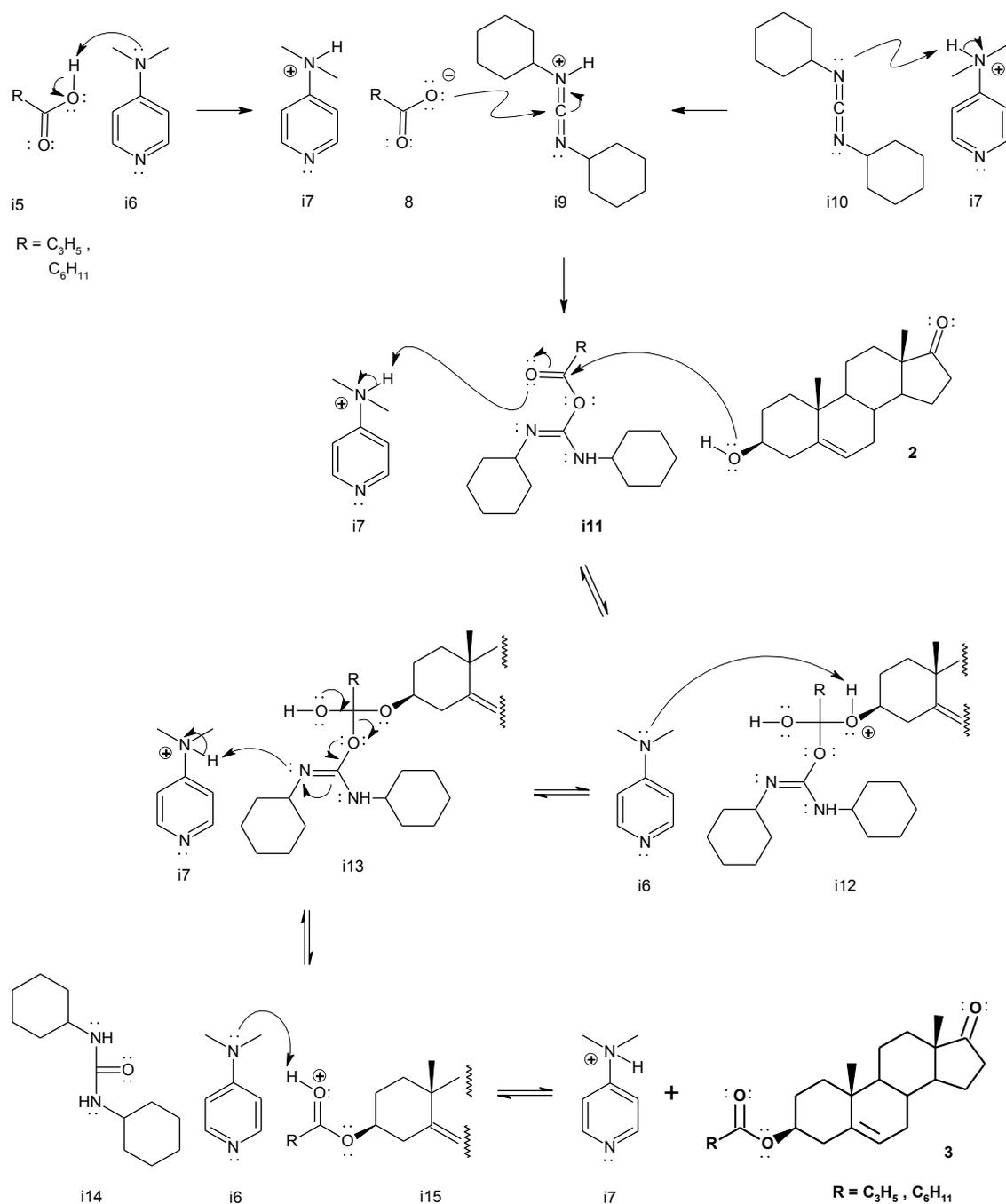


Figura 7.6: Mecanismo General: Reacción de Esterificación de Steglich.



7. Resultados y Discusión

7.3.a SÍNTESIS DE 3 β -CICLOPROPANOILOXIANDROST-5-EN-17-ONA (3A)

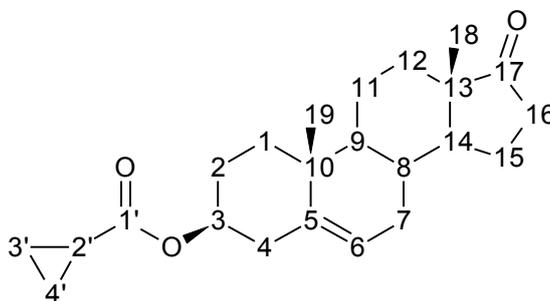
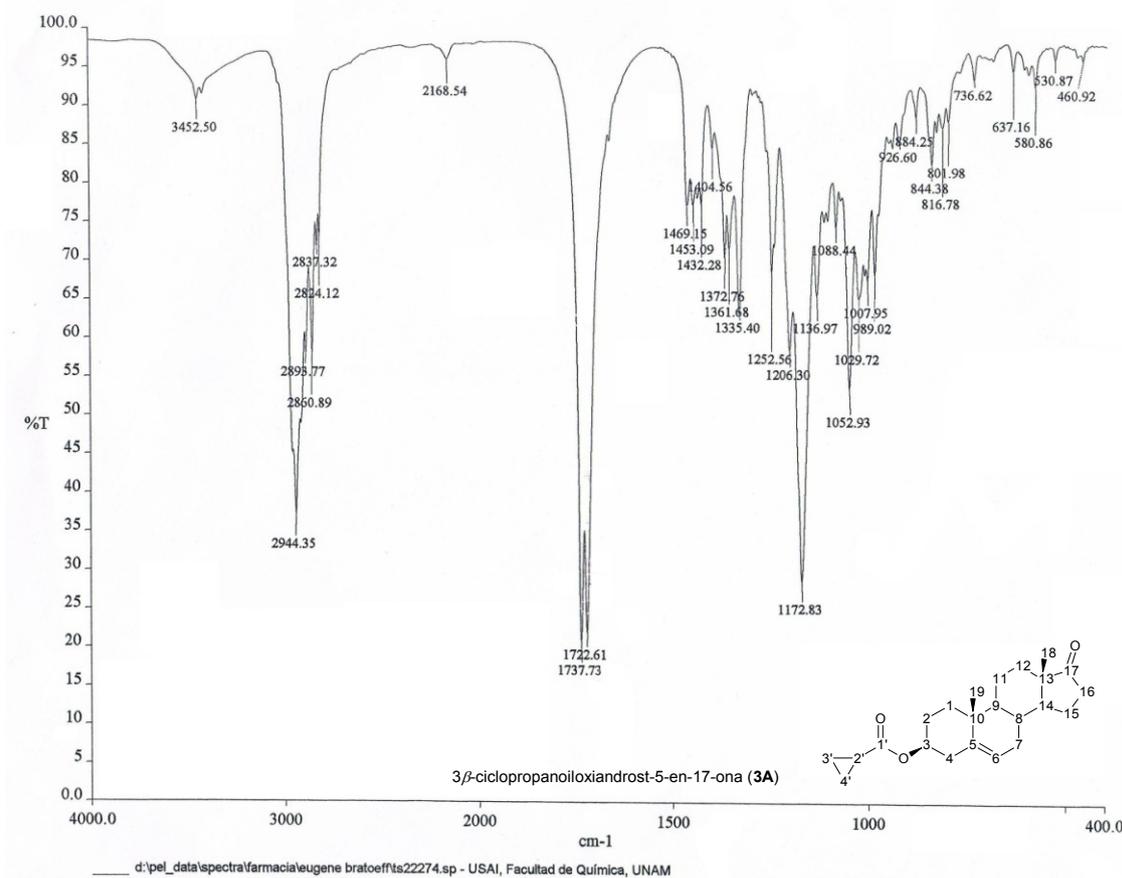


Figura 7.7: Estructura química de la 3 β -ciclopropanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3A).

Se obtuvo un sólido fino blanco con un rendimiento de 85.76%; p.f. 241-242°C.

7.3.a.1 ESPECTROSCOPIA DE FT-IR



Espectro 7.5: Espectro de FT-IR de la 3 β -ciclopropanoiloxiandrost-5-en-17-ona (3A).



7. Resultados y Discusión

⇒ TABLA 7.5: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3 β -ciclopropanoiloxiandrost-5-en-17-ona (**3A**).

Grupo funcional	ν cm ⁻¹	Asignación
Éster C ₁₇	1737.73	Vibración debida al estiramiento del enlace C=O (fuerte).
	1172.83	Vibración debida al estiramiento C-O (fuerte).
Cetona C ₁₇	1722.61	Vibración debida al estiramiento del C=O (fuerte).

En el espectro de FT-IR obtenido para la 3 β -ciclopropanoiloxiandrost-5-en-17-ona (**3A**) se logró confirmar la síntesis del éster debido a la aparición de dos bandas una en 1737.73cm⁻¹ presentado una intensidad fuerte y la segunda en 1172.83cm⁻¹ de mediana intensidad.



7. Resultados y Discusión

7.3.b SÍNTESIS DE 3 β -CICLOHEXANOILOXIANDROST-5-EN-17-ONA (3B)

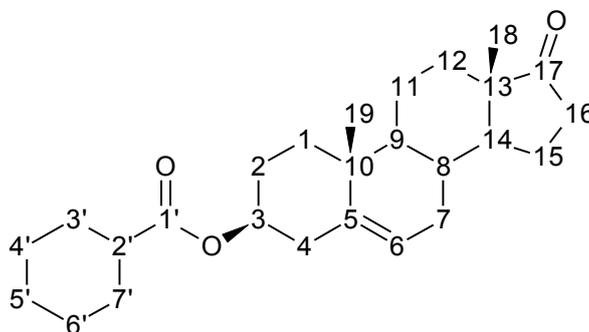
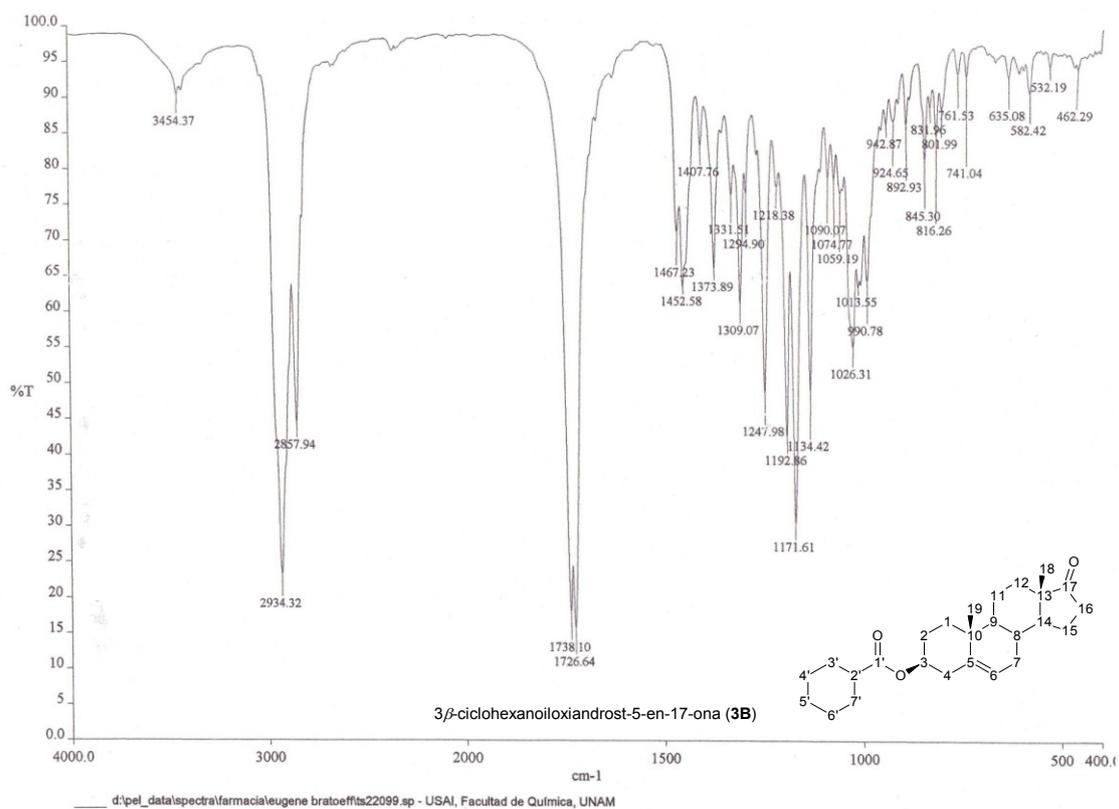


Figura 7.8: Estructura química de la 3 β -ciclohexanoiloxiandrosta-5-en-17-ona (3B).

Se obtuvo un sólido fino blanco con un rendimiento de 91.80%; p.f. 179-180°C.

7.3.b.1 ESPECTROSCOPIA DE FT-IR



Espectro 7.6: Espectro de FT-IR de la 3 β -ciclohexanoiloxiandrosta-5-en-17-ona (3B).



7. Resultados y Discusión

⇒ TABLA 7.6: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3 β -ciclohexanoiloxiandrost-5-en-17-ona (**3B**).

Grupo funcional	ν cm ⁻¹	Asignación
Éster C₁₇	1738.10	Vibración debida al estiramiento del enlace C=O (fuerte).
	1171.61	Vibración debida al estiramiento C-O (fuerte).
Cetona C₁₇	1726.64	Vibración debida al estiramiento del C=O (fuerte).

En el espectro de FT-IR se observa una banda en 1738.10cm⁻¹ debido a la vibración de tensión del enlace C=O del grupo éster que junto con la banda en 1171.61cm⁻¹ debida a la vibración de estiramiento C-O, confirman la presencia del éster en la molécula esteroideal.



7. Resultados y Discusión

7.4 SÍNTESIS DE 3β-CICLOPROPANOILOXI-17-CLORO-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (4A) Y DE 3β-CICLOHEXANOILOXI-17-CLORO-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (4B)



Figura 7.9: Esquema general de síntesis de la 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4A**) y de la 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**).

Empleando la reacción de Vilsmeier-Haack se logró insertar al mismo tiempo un aldehído α,β -insaturado en C₁₆ y un átomo de cloro en C₁₇, en los compuestos **3A** y **3B** respectivamente.

El producto obtenido después de ser purificado fue identificado mediante sus propiedades físicas y a través de las técnicas de análisis: FT-IR, UV-VIS, ¹H-RMN, ¹³C-RMN y MS-FAB⁺.

El mecanismo propuesto se puede resumir en los siguientes pasos (FIGURA 7.7):

1. Formación del agente de Vilsmeier-Haack (i23).
- 2.- Formación del fosfoenol activado en el anillo D de la molécula esteroidal (i26).
- 3.- Adición del agente de Vilsmeier al fosfoenol activado.
- 4.- Formación de la sal de iminio (i31).
- 5.- Hidrólisis de la sal de iminio (i32).



7. Resultados y Discusión

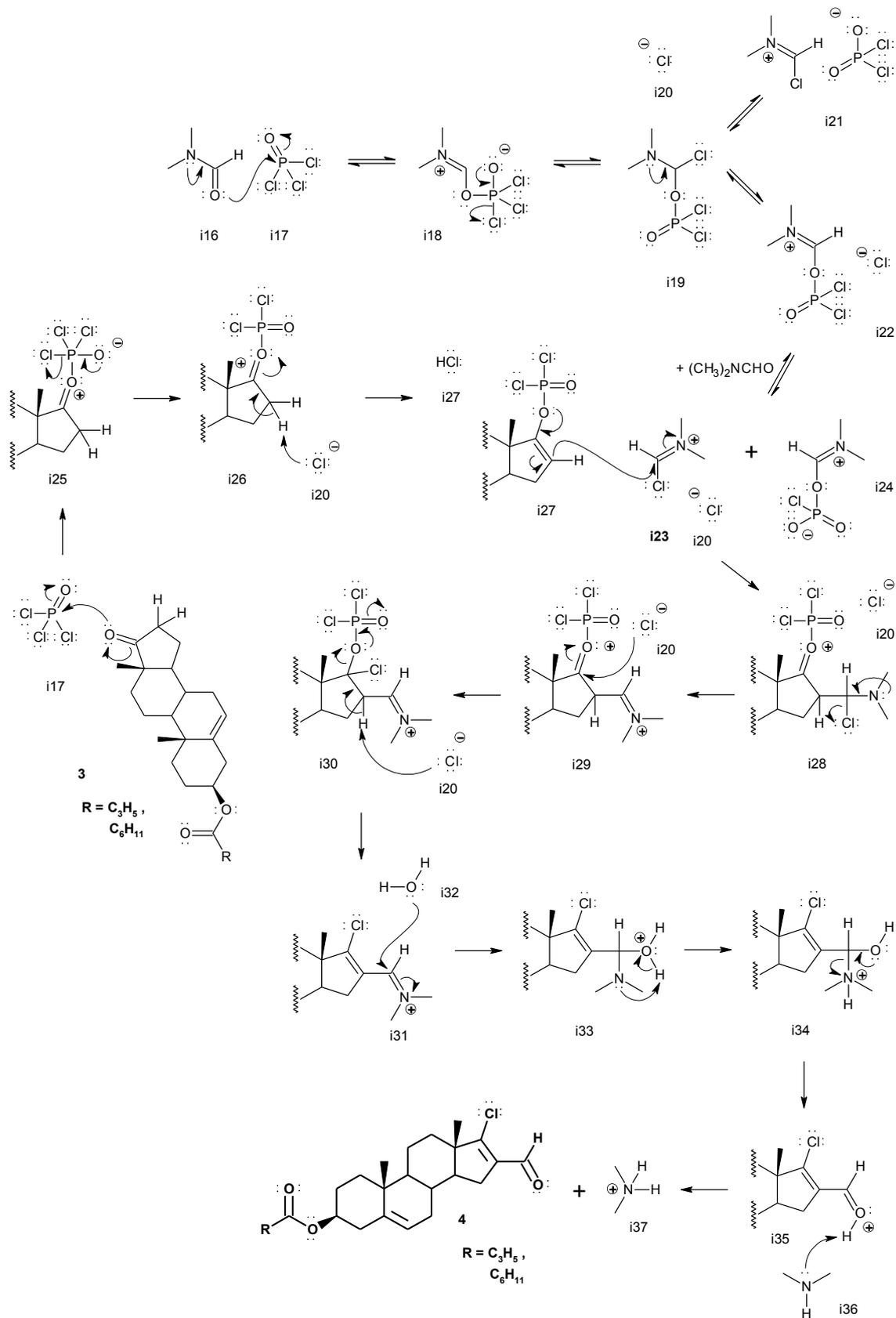


Figura 7.10: Mecanismo General: Reacción de Formilación de Vilsmeier-Haack.



7. Resultados y Discusión

7.4.a SÍNTESIS DE 3 β -CICLOPROPANOILOXI-17-CLORO-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (4A)

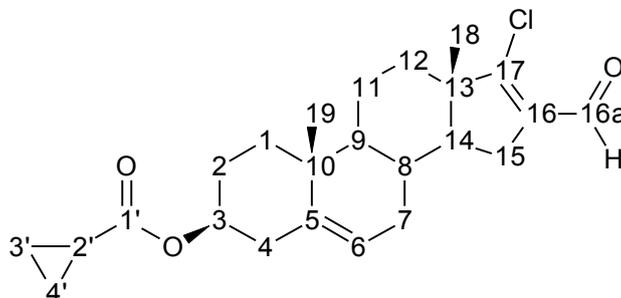


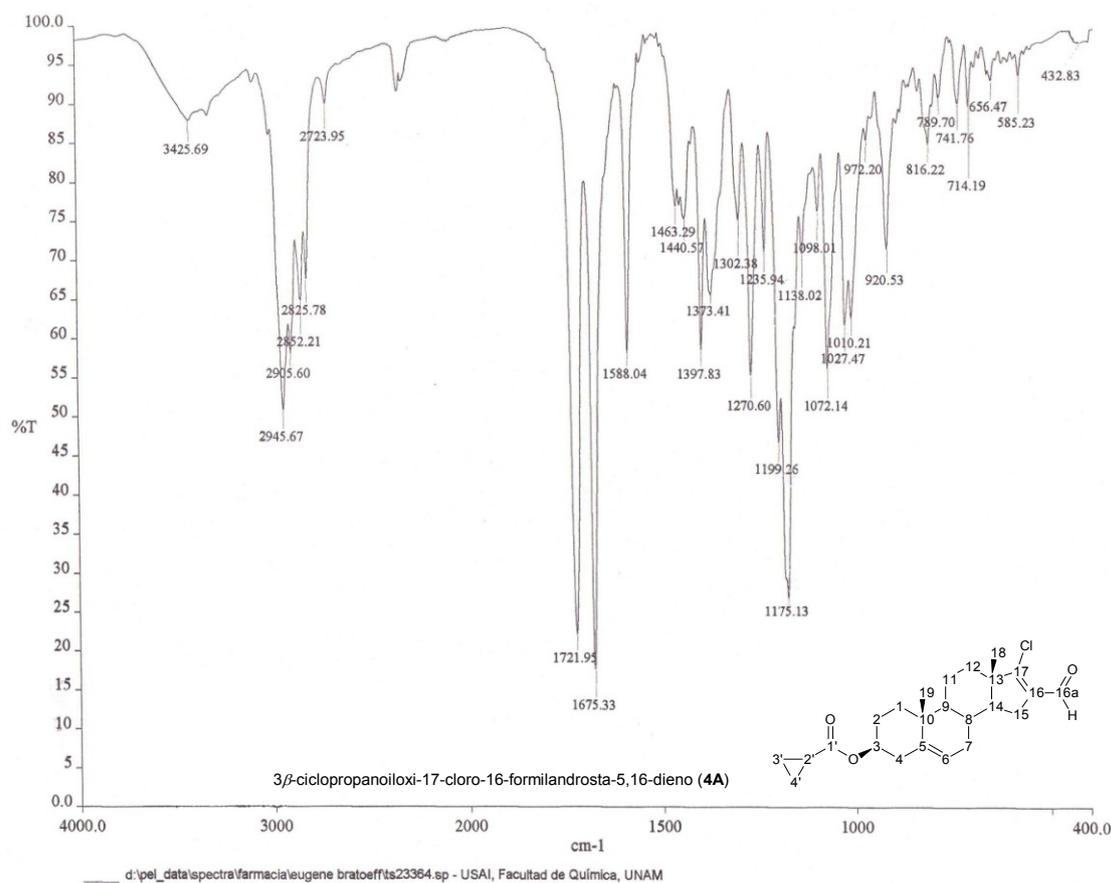
Figura 7.11: Estructura química de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A).

Se obtuvo un sólido fino blanco con un rendimiento de 63.40%; p.f. 149-151°C.



7. Resultados y Discusión

7.4.a.1 ESPECTROSCOPIA DE FT-IR



Espectro 7.7: Espectro de FT-IR de la 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4A**).

⇒ TABLA 7.7: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4A**).

Grupo funcional	ν cm ⁻¹	Asignación
Éster C₁₇	1721.95	Vibración debida al estiramiento del enlace C=O (fuerte).
	1175.13	Vibración debida al estiramiento C-O (fuerte).
Aldehído C₁₆	2723.95	Estiramiento C-H de CHO, sobretono o resonancia de Fermi (débil).



7. Resultados y Discusión

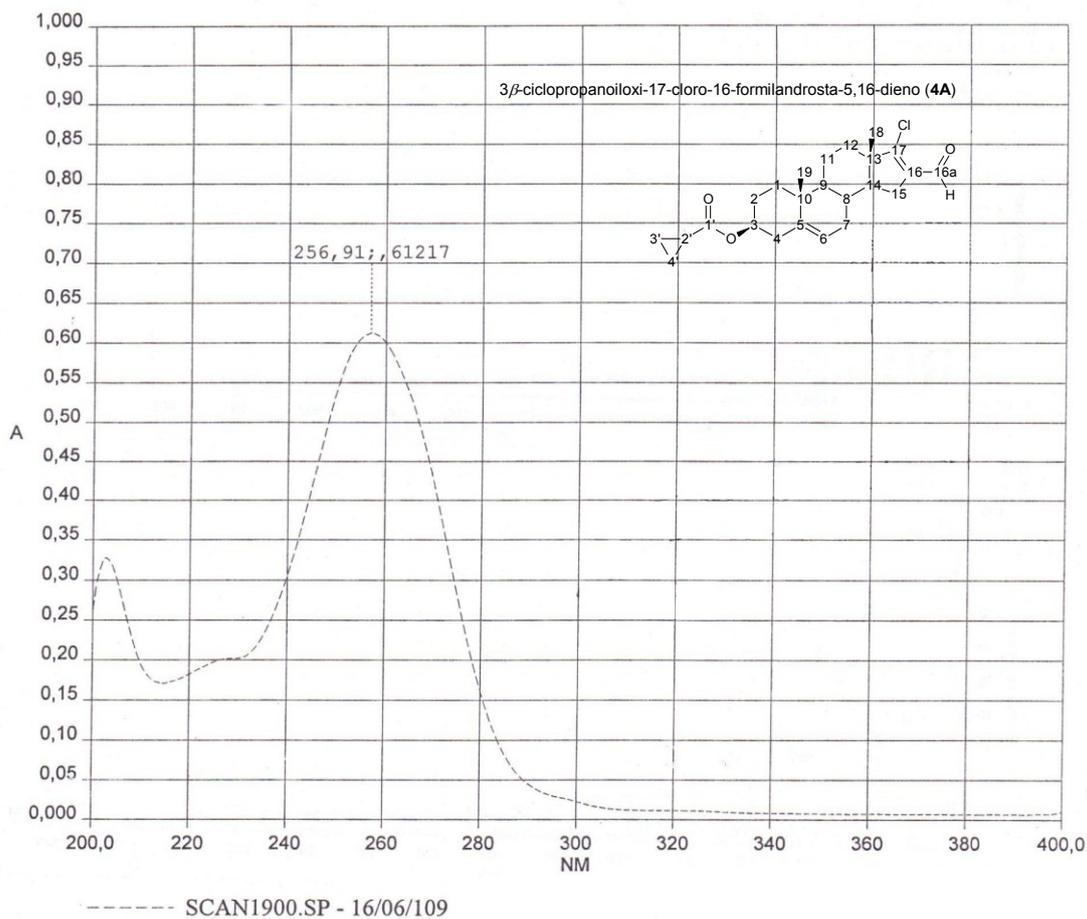
Grupo funcional	ν cm⁻¹	Asignación
Aldehído C₁₆	1675.33	Señal fundamental, vibración debida al estiramiento C=O (fuerte).
Cloro C₁₇	714.19	Vibración de tensión C-Cl (alifático).

En el espectro de FT-IR obtenido para la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4A**) se logró confirmar que el grupo éster en la molécula esteroideal no sufrió alguna alteración durante la reacción al presentarse las bandas características de este grupo funcional en 1721.95cm⁻¹ y 1175.13cm⁻¹. Por otro lado la banda de intensidad fuerte en 1675.33cm⁻¹ correspondiente al estiramiento C=O del aldehído α,β -insaturado y la presencia en 714.19cm⁻¹ de una banda débil correspondiente a la vibración de tensión del cloro en C₁₇ nos confirman que la reacción se llevo a cabo.



7. Resultados y Discusión

7.4.a.2 ESPECTROSCOPIA DE UV-VIS



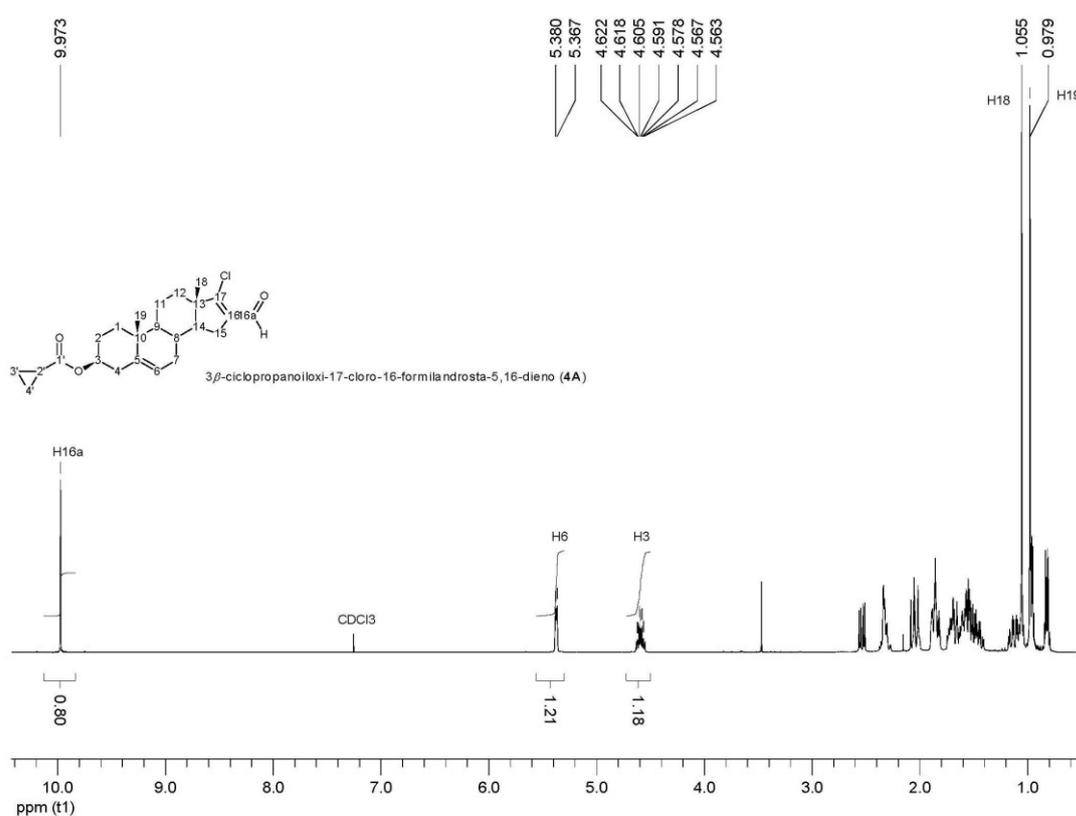
Espectro 7.8: Espectro de UV-VIS de la 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4A**).

En el espectro de UV-VIS del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4A**) se presentó una $\lambda_{\text{máx}}$ de 256.91nm, confirmando así la presencia del aldehído α,β -insaturado en la molécula.



7. Resultados y Discusión

7.4.a.3 ESPECTROSCOPIA DE ¹H-RMN



Espectro 7.9: Espectro de ¹H-RMN de la 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4A**).

⇒ TABLA 7.8: Asignación de las señales de ¹H- RMN para el compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4A**).

Asignación	δ ppm	Acoplamientos	integración	Multiplicidad
H _{16a}	9.973		1H	s
H ₆	5.380	J = 5.6Hz	1H	d
H ₃	4.591		1H	m
H ₁₈	1.055		3H	S
H ₁₉	0.979		3H	S

ν = 400MHz, CDCl₃

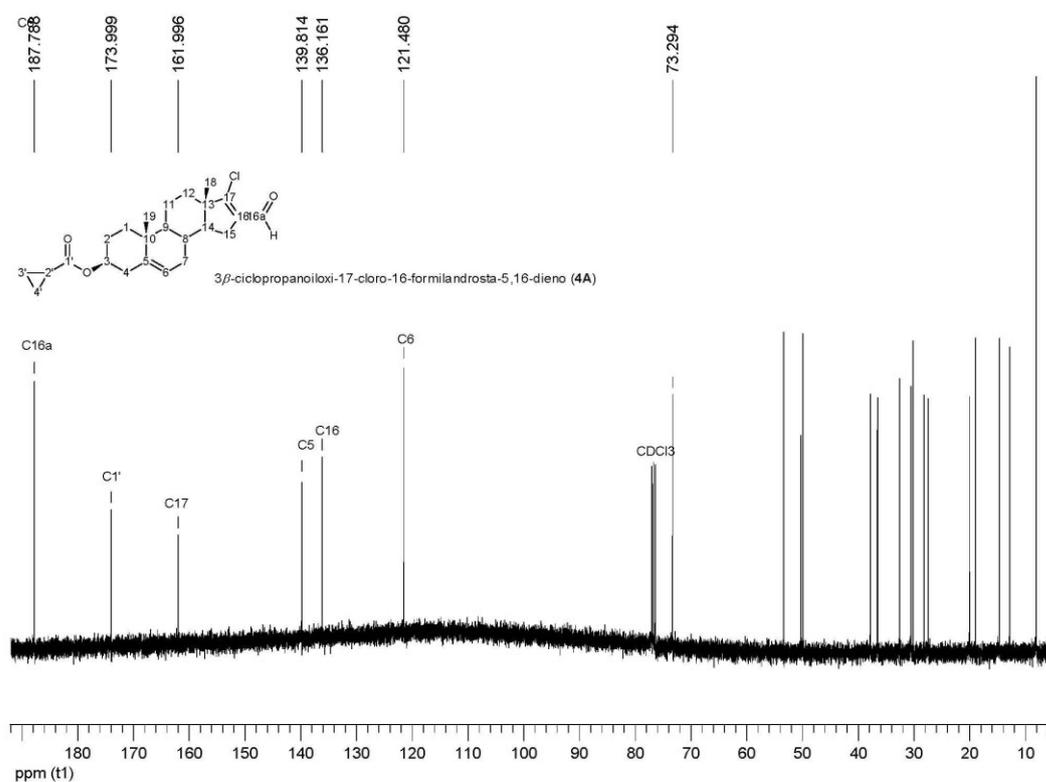
En el espectro de ¹H-RMN a campo bajo aparece un singulete en 9.973ppm que integra para un hidrógeno, esta señal es sumamente importante ya que



7. Resultados y Discusión

nos demuestra la presencia del aldehído en C₁₆. En 5.380ppm, se advierte una señal doblete, que integra para un hidrógeno y fue asignada al hidrógeno unido al C₆ con hibridación sp². La señal en 4.591pm, corresponde al hidrógeno unido a C₃, esta señal se presenta como un multiplete y los desdoblamientos que se observan son causados por el acoplamiento con los protones unidos a C₂ y C₄,

7.4.a.4 ESPECTROSCOPIA DE ¹³C-RMN



Espectro 7.10: Espectro de ¹³C-RMN de la 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A).

⇒ TABLA 7.9: Asignación de las señales de ¹³C-RMN para el compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4A).

Grupo funcional	δ ppm	Asignación
Carbonilo aldehído	187.788	C _{16a}

*7. Resultados y Discusión*

Grupo funcional	δ ppm	Asignación
Carbonilo éster	173.999	C_{1'}
Alqueno	161.996	C₁₇
Alqueno	139.814	C₅
Alqueno	136.161	C₁₆
Alqueno	121.480	C₆
Alcano	73.294	C₃

$\nu = 100\text{MHz}$, CDCl_3

La espectroscopia de ^{13}C -RMN nos permitió corroborar que el grupo éster y la doble ligadura presente en el anillo B de la molécula esteroideal no sufrieron alteración durante la reacción. Las señales de estos grupos aparecen en 173.999ppm para el carbonilo del éster y 121.480ppm para el C₆ con hibridación sp^2 . Por otro lado se confirma la formación del aldehído α,β -insaturado con la inserción del átomo de cloro en C₁₇ por la señal en 187.788ppm para el carbonilo del aldehído y en 161.996ppm para el C₁₇ con hibridación sp^2 sustituido con el átomo de cloro.

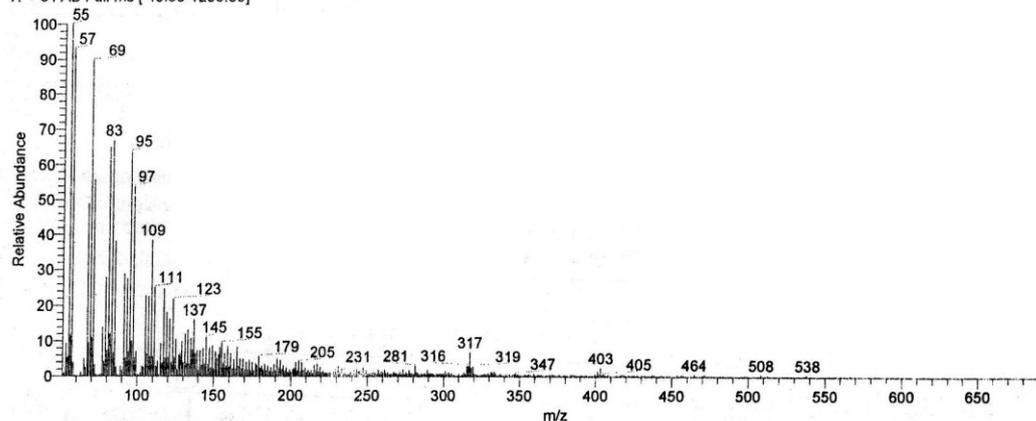


7. Resultados y Discusión

7.4.a.5 ESPECTROMETRÍA DE MS-FAB⁺

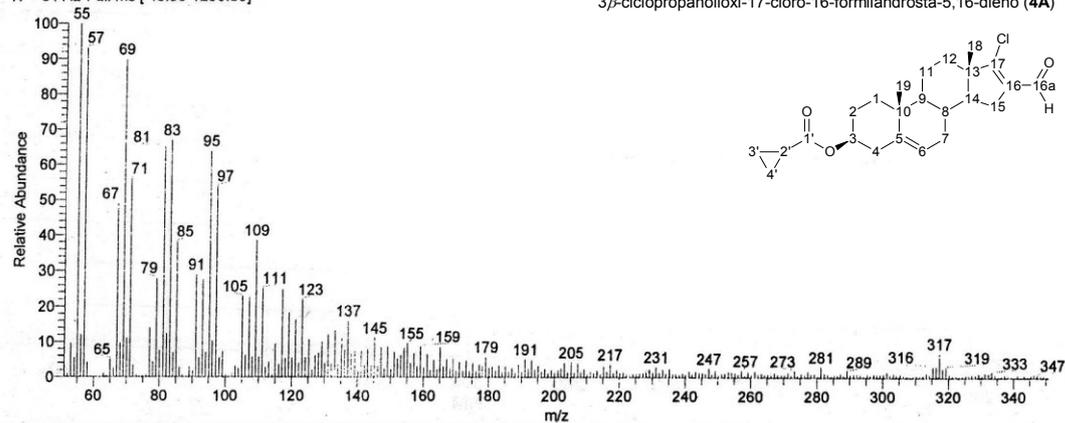
D:\Xcalibur\data\USA\FAB\OT2831_1

OT2831_1 #1-4 RT: 0.00-0.71 AV: 4 NL: 1.22E6
T: + c FAB Full ms [49.50-1200.50]

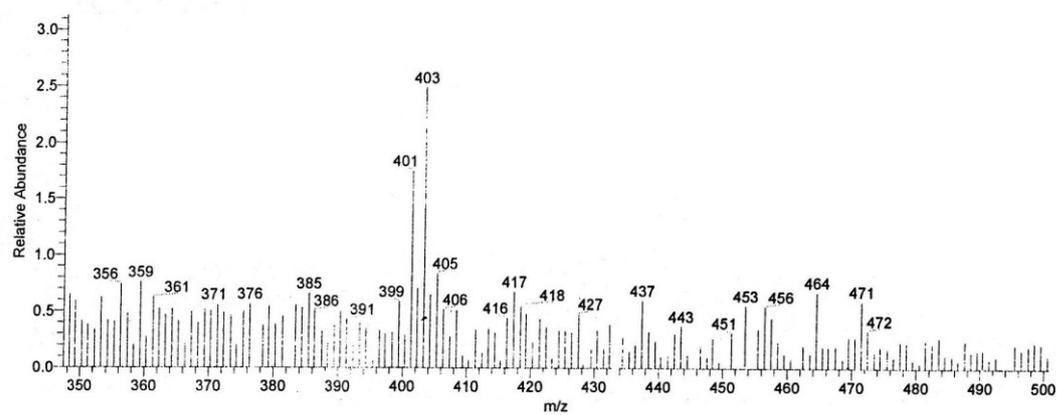


OT2831_1 #1-4 RT: 0.00-0.71 AV: 4 NL: 1.22E6
T: + c FAB Full ms [49.50-1200.50]

3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4A**)



OT2831_1 #1-4 RT: 0.00-0.71 AV: 4 NL: 1.22E6
T: + c FAB Full ms [49.50-1200.50]



Espectro 7.11: Espectro de MS-FAB⁺ de la 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4A**).



7. Resultados y Discusión

Con la técnica de espectrometría de masas utilizando FAB⁺ como método de ionización se confirmó la obtención del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4A**). El espectro de masas muestra un ion molecular (M⁺) de 403m/z (C₂₄H₃₁O₃Cl, **4A**) con una abundancia de 2.5% y un M+2 en 405m/z con una relación aproximada del 33% con respecto al M⁺.



7. Resultados y Discusión

7.4.b SÍNTESIS DE 3 β -CICLOHEXANOILOXI-17-CLORO-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (4B)

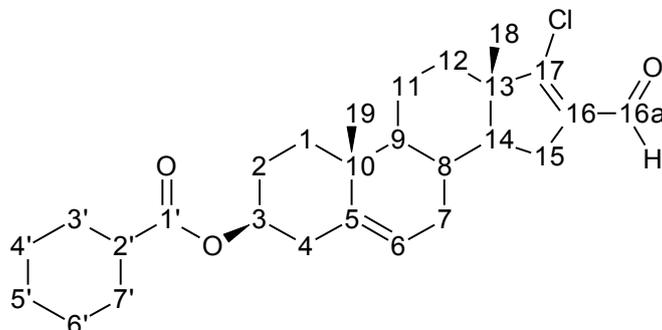


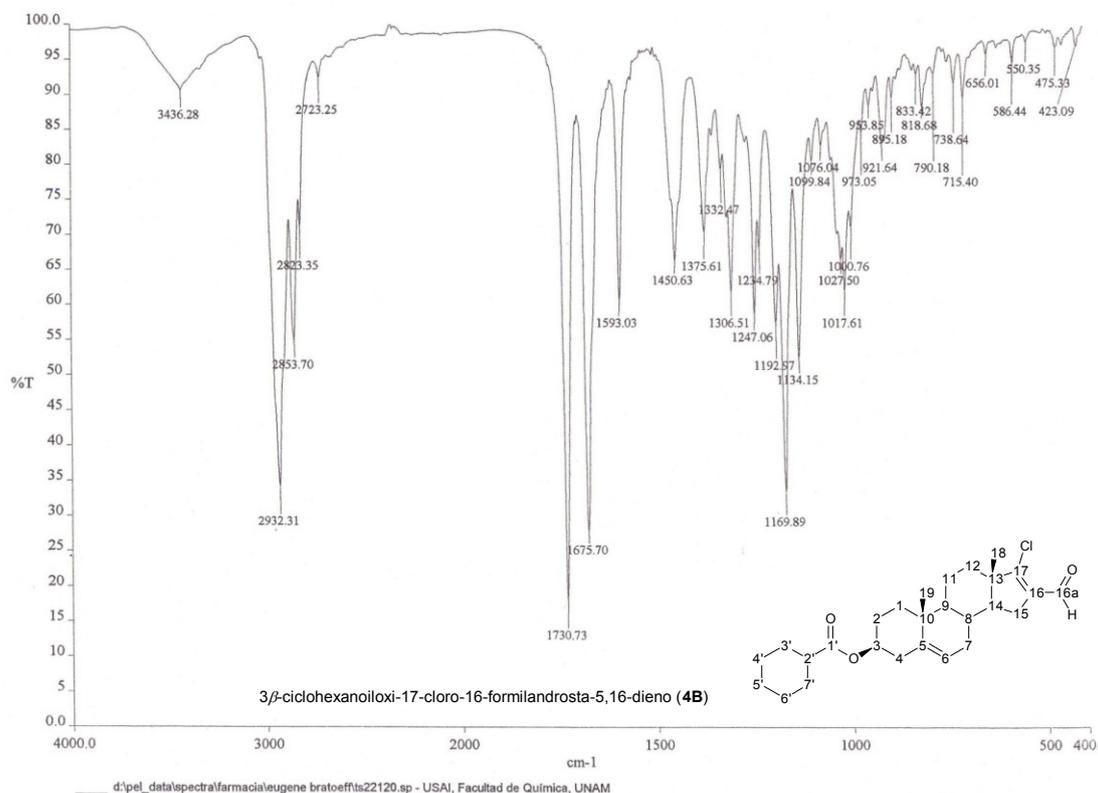
Figura 7.12: Estructura química de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (4B).

Se obtuvo un sólido fino blanco con un rendimiento de 63.10%; p.f. 175-178°C.



7. Resultados y Discusión

7.4.b.1 ESPECTROSCOPIA DE FT-IR



Espectro 7.12: Espectro de FT-IR de la 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**).

⇒ TABLA 7.10: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**).

Grupo funcional	ν cm ⁻¹	Asignación
Éster C _{1'}	1730.73	Vibración debida al estiramiento del enlace C=O (fuerte).
	1169.89	Vibración debida al estiramiento C-O (fuerte).
Aldehído C ₁₆	2723.25	Estiramiento C-H de CHO, sobretono o resonancia de Fermi (débil).
	1675.70	Señal fundamental, vibración debida al estiramiento C=O (fuerte).



7. Resultados y Discusión

Grupo funcional	ν cm⁻¹	Asignación
Cloro	715.40	Vibración de tensión C-Cl (alifático).
C₁₇		

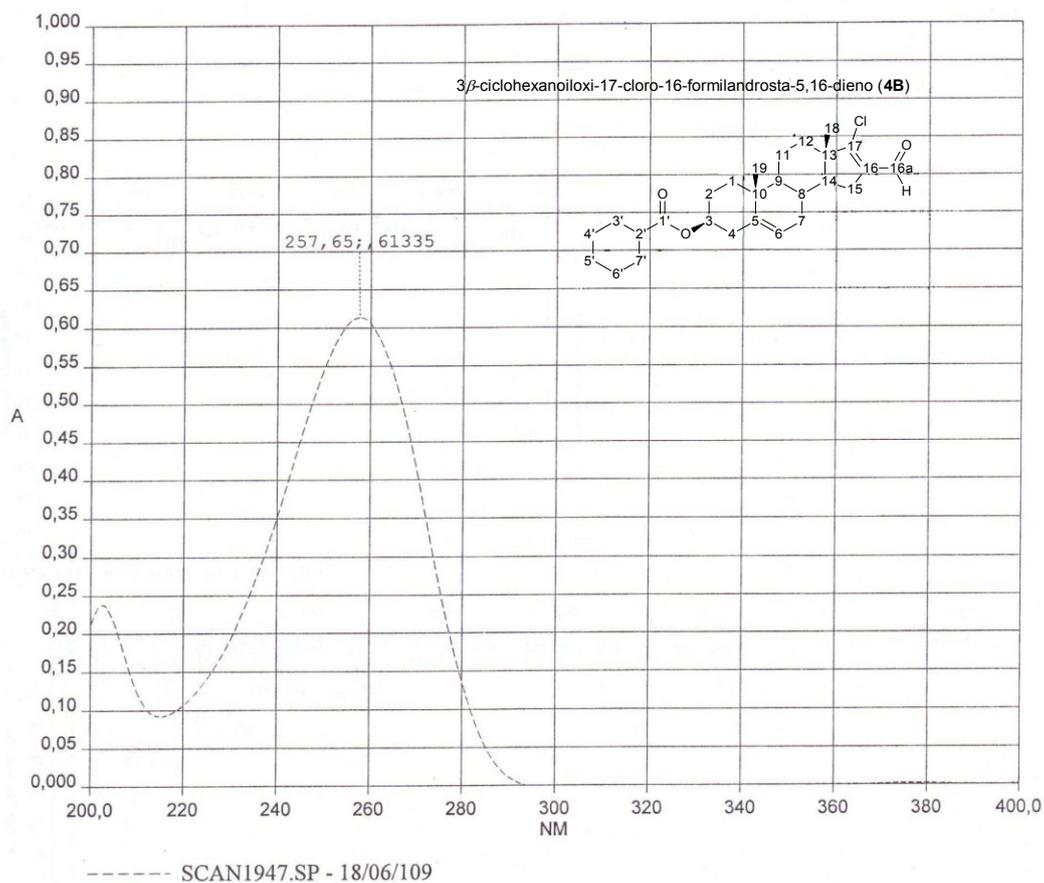
En el espectro de FT-IR obtenido para la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**) la presencia del aldehído α,β -insaturado se confirma por la banda de intensidad fuerte en 1675.70cm⁻¹ correspondiente al estiramiento C=O y por el sobretodo en 2723.25cm⁻¹ debido a la resonancia de Fermi. Se confirma además, que el grupo éster no sufrió alteración alguna durante la reacción ya que las bandas características del grupo éster se encuentran presentes en el espectro.

Se logro observar además en 715.40cm⁻¹ la presencia de una banda débil correspondiente a la vibración de tensión del cloro en C₁₇.



7. Resultados y Discusión

7.4.b.2 ESPECTROSCOPIA DE UV-VIS



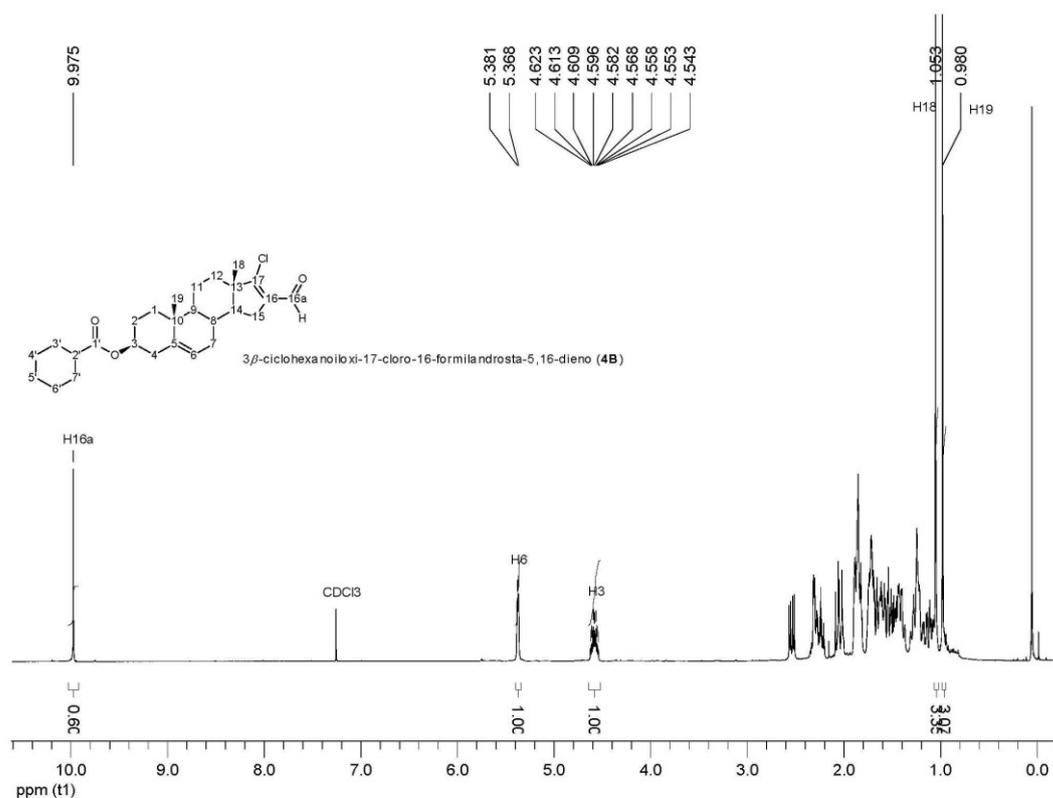
Espectro 7.13: Espectro de UV-VIS de la 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**).

En el espectro de UV-VIS el compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**) presentó una $\lambda_{\text{máx}}$ de 257.65nm, confirmando así la presencia del aldehído α,β -insaturado en la molécula.



7. Resultados y Discusión

7.4.b.3 ESPECTROSCOPIA DE ¹H-RMN



Espectro 7.14: Espectro de ¹H-RMN de la 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**).

⇒ TABLA 7.11: Asignación de las señales de ¹H- RMN para el compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**).

Asignación	δ ppm	Acoplamientos	integración	Multiplicidad
H _{16a}	9.975		1H	s
H ₆	5.381	J = 5.2Hz	1H	d
H ₃	4.582		1H	m
H ₁₈	1.053		3H	s
H ₁₉	0.980		3H	s

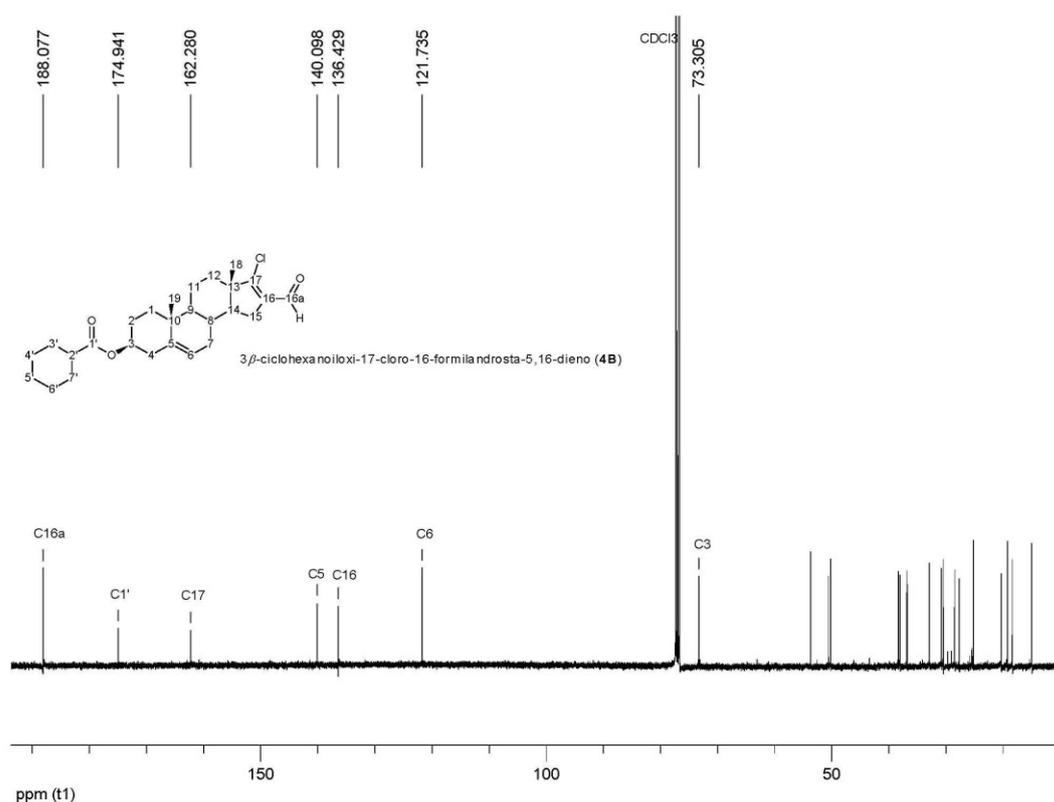
ν = 400MHz, CDCl₃



7. Resultados y Discusión

En el espectro de ¹H-RMN se logró confirmar la presencia del grupo aldehído en la molécula esteroidal por la señal singulete en 9.975ppm que integra para un hidrógeno, Por otro lado en 5.381ppm, se advierte una señal doblete, que integra para un hidrógeno y fue asignada al hidrógeno unido al C₆ con hibridación sp². La señal en 4.582ppm, corresponde al hidrógeno unido a C₃, ésta señal se presenta como un multiplete y los desdoblamientos que se observan son causados por el acoplamiento con los hidrógenos unidos a C₂ y C₄,

7.4.b.4 ESPECTROSCOPIA DE ¹³C-RMN



Espectro 7.15: Espectro de ¹³C-RMN de la 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**).

*7. Resultados y Discusión*

⇒ TABLA 7.12: Asignación de las señales de ¹³C-RMN para el compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**).

Grupo funcional	δ ppm	Asignación
Carbonilo aldehído	188.077	C _{16a}
Carbonilo éster	174.941	C _{1'}
Alqueno	162.280	C ₁₇
Alqueno	140.098	C ₅
Alqueno	136.429	C ₁₆
Alqueno	121.735	C ₆
Alcano	73.305	C ₃

ν = 100MHz, CDCl₃

En el espectro de ¹³C-RMN la señal en 188.077ppm confirma la presencia del aldehído en C₁₆, mientras que la señal en 162.280ppm advierte la presencia de un carbono con hibridación sp² unido a un átomo de cloro.

La confirmación de que el grupo éster y el doble enlace en la molécula esteroideal no experimentaron alteración alguna, se demuestra por la señal presente en 174.941ppm debida al carbono que conforma el carbonilo del éster y las señales en 140.098ppm y 121.735ppm asignadas a los carbonos C₅ y C₆ con hibridación sp².



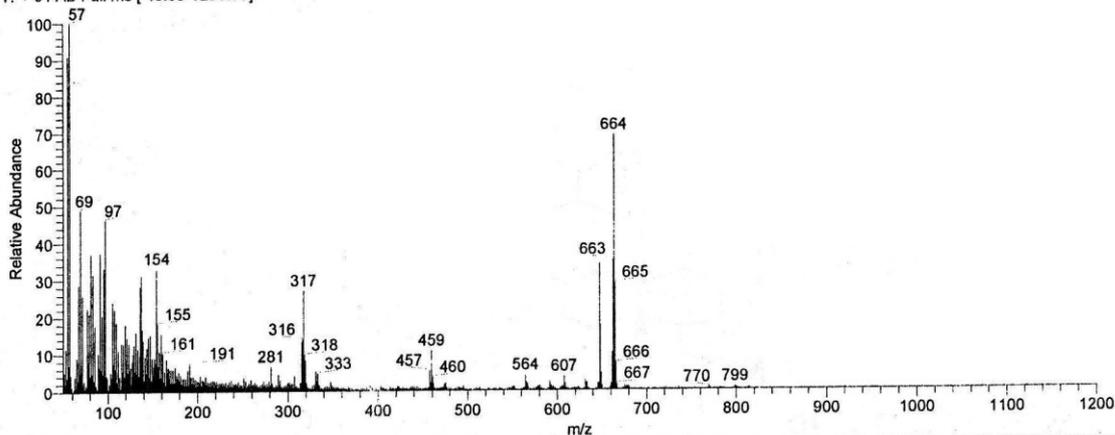
7. Resultados y Discusión

7.4.b.5 ESPECTROMETRÍA DE MS-FAB⁺

D:\xcalibur\data\USA\FAB\OT2823_1

OT2823_1 #1-4 RT: 0.00-0.71 AV: 4 NL: 1.72E6

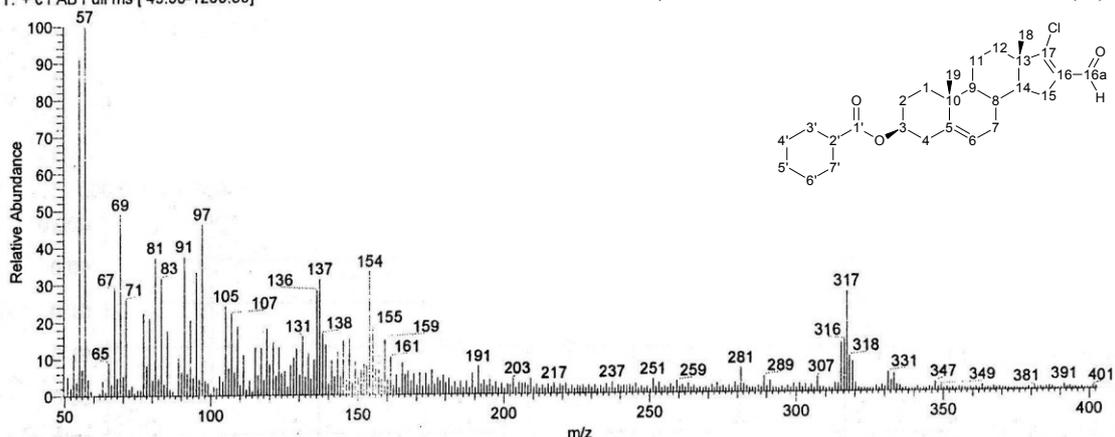
T: + c FAB Full ms [49.50-1200.50]



OT2823_1 #1-4 RT: 0.00-0.71 AV: 4 NL: 1.72E6

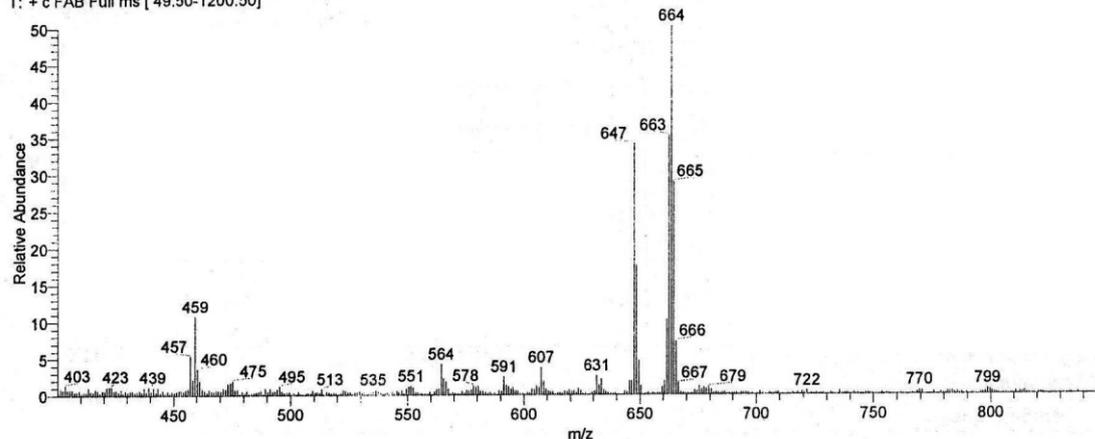
T: + c FAB Full ms [49.50-1200.50]

3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**)



OT2823_1 #1-4 RT: 0.00-0.71 AV: 4 NL: 1.72E6

T: + c FAB Full ms [49.50-1200.50]



Espectro 7.16: Espectro de MS-FAB⁺ de la 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**).



7. Resultados y Discusión

Con la técnica de espectrometría de masas utilizando FAB⁺ como método de ionización se confirmó la obtención del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (**4B**). El espectro de masas muestra un ion molecular (M⁺) de 459m/z (C₂₇H₃₇O₃Cl, **4B**) con una abundancia de 12% y un M+2 en 461m/z con una relación aproximada del 33% con respecto al M⁺. Este patrón isotópico típico de un átomo de cloro, confirma la presencia de un cloro enlazado a C₁₇.



7. Resultados y Discusión

7.5 SÍNTESIS DE 3β-CICLOPROPANOILOXI-17-(1H-BENCIMIDAZOL-1-IL)-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (5A) Y DE 3β-CICLOHEXANOILOXI-17-(1H-BENCIMIDAZOL-1-IL)-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (5B)

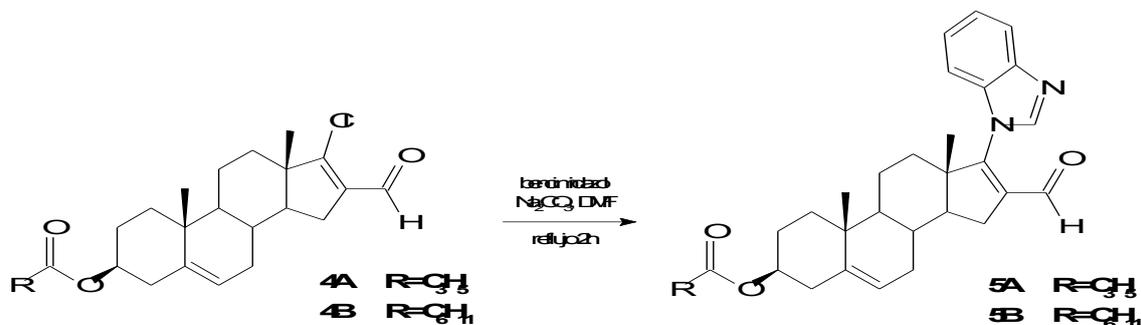


Figura 7.13: Esquema general de síntesis de la 3β-ciclopropanoiloxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A) y de la 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5B).

La inserción del anillo del bencimidazol sobre el átomo de carbono de C₁₇, se logró llevar a cabo mediante una reacción de adición–eliminación. La reacción procedió utilizando carbonato de sodio (Na₂CO₃, i42) como base y DMF como disolvente a una temperatura de 85°C.

La caracterización de los compuestos obtenidos (5A) y (5B) se realizó a través de sus propiedades físicas y mediante el análisis de los espectros de FT-IR, UV-VIS, ¹H-RMN, ¹³C-RMN y MS-FAB⁺.

El mecanismo propuesto es el siguiente para esta reacción se puede resumir en los siguientes pasos (FIGURA 7.10):

- 1.- Reacción ácido-base entre el bencimidazol y el carbonato de sodio generando así el correspondiente anión.
- 2.- Adición al anión al carbono sp² para formar un intermediario tetraédrico (i44, 4).
- 3.- Regeneración del doble enlace con la consecuente eliminación del átomo de cloro (i46).



7. Resultados y Discusión

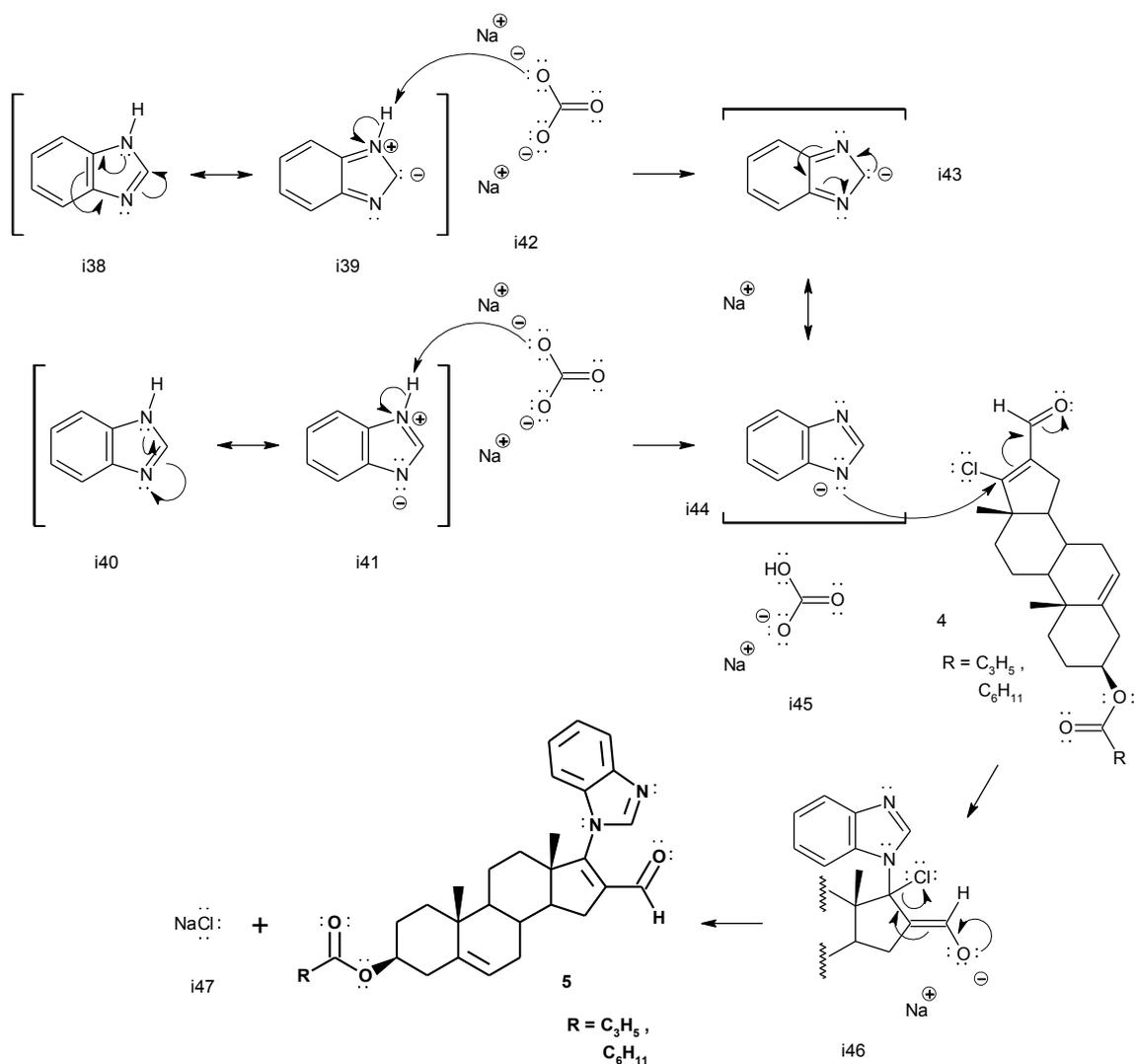


Figura 7.14: Mecanismo General: Reacción de Sustitución.



7. Resultados y Discusión

7.5.a SÍNTESIS DE 3 β -CICLOPROPANOILOXI-17-(1H-BENCIMIDAZOL-1-IL)-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (5A)

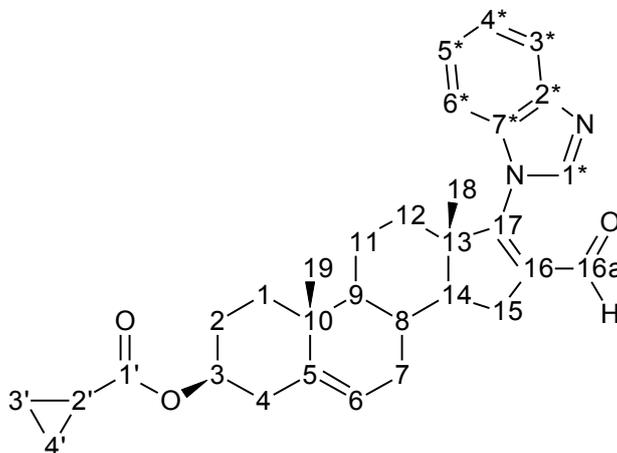


Figura 7.15: Estructura química de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A).

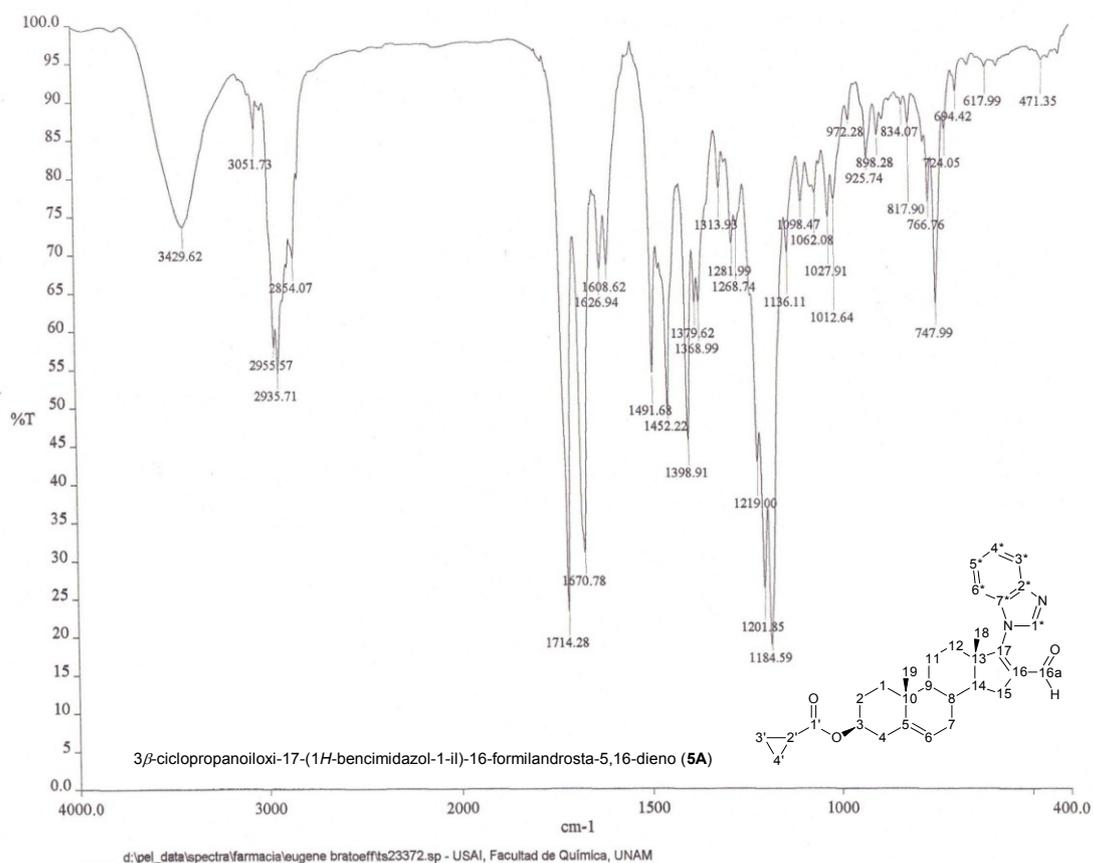
Se obtuvo un sólido fino blanco con un rendimiento de 21.18%; p.f. 206-208°C.

NOTA: El rendimiento obtenido del producto purificado se debe en gran parte a que el compuesto se queda amarrado a la silica gel.



7. Resultados y Discusión

7.5.a.1 ESPECTROSCOPIA DE FT-IR



Espectro 7.17: Espectro de FT-IR de la 3β-ciclopropanoiloxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A).

⇒ TABLA 7.13: Asignación de las bandas de FT-IR (KBr) para el compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (5A).

Grupo funcional	ν cm ⁻¹	Asignación
Éster C ₁₇	1714.28	Vibración debida al estiramiento del enlace C=O (fuerte).
	1184.59	Vibración debida al estiramiento C-O (fuerte).
Aldehído C ₁₆	2854.07	Estiramiento C-H de CHO, sobretono o resonancia de Fermi (débil).



7. Resultados y Discusión

Grupo funcional	ν cm⁻¹	Asignación
Aldehído C₁₆	1670.78	Señal fundamental, vibración debida al estiramiento C=O (fuerte).

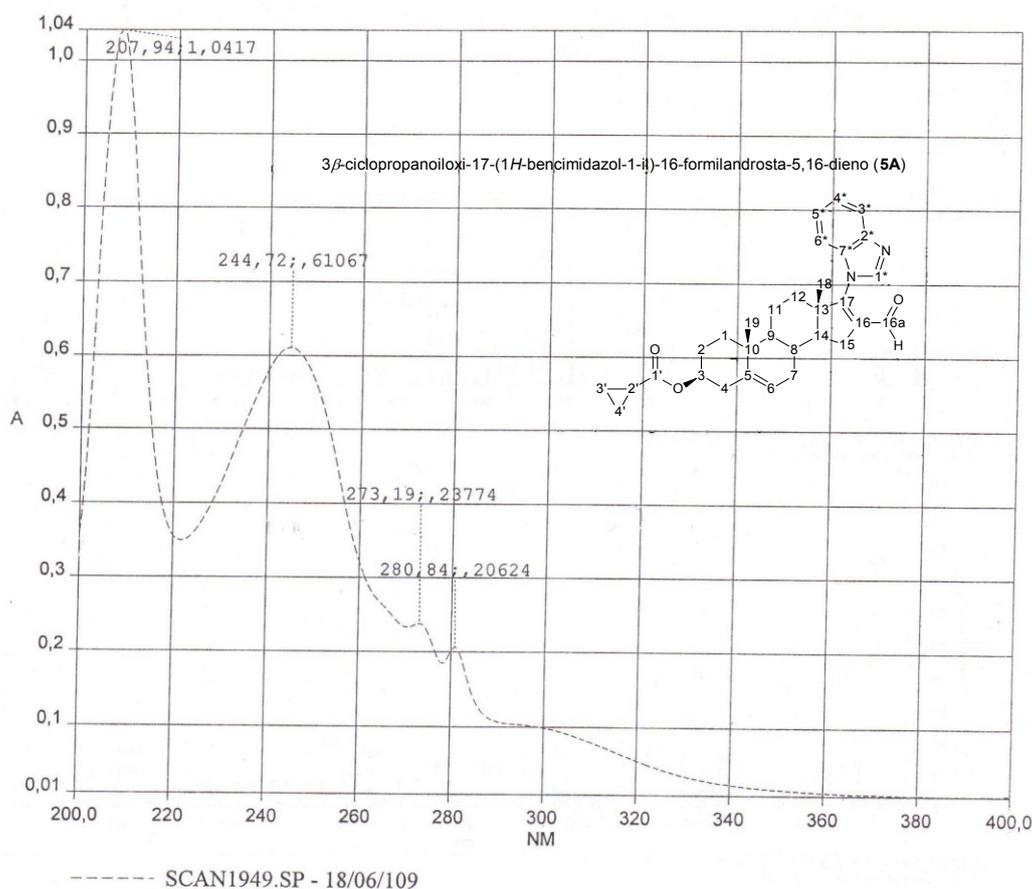
La presencia del grupo bencimidazol en el espectro de FT-IR (**5A**), se confirmó por la señal en 3429.62cm⁻¹, banda débil correspondiente a la vibración de tensión del enlace N-H, así como la banda en 1491.68cm⁻¹ que nos indica la vibración de tensión del enlace C-N.

La banda de intensidad fuerte en 1670.78cm⁻¹ correspondiente al estiramiento C=O del aldehído alifático α,β -insaturado en C₁₆, nos indica que este no sufrió alteración alguna durante la reacción, lo mismo ocurre con el éster unido a C₃ cuya banda de estiramiento C=O se presenta en 1714.28cm⁻¹.



7. Resultados y Discusión

7.5.a.2 ESPECTROSCOPIA DE UV-VIS



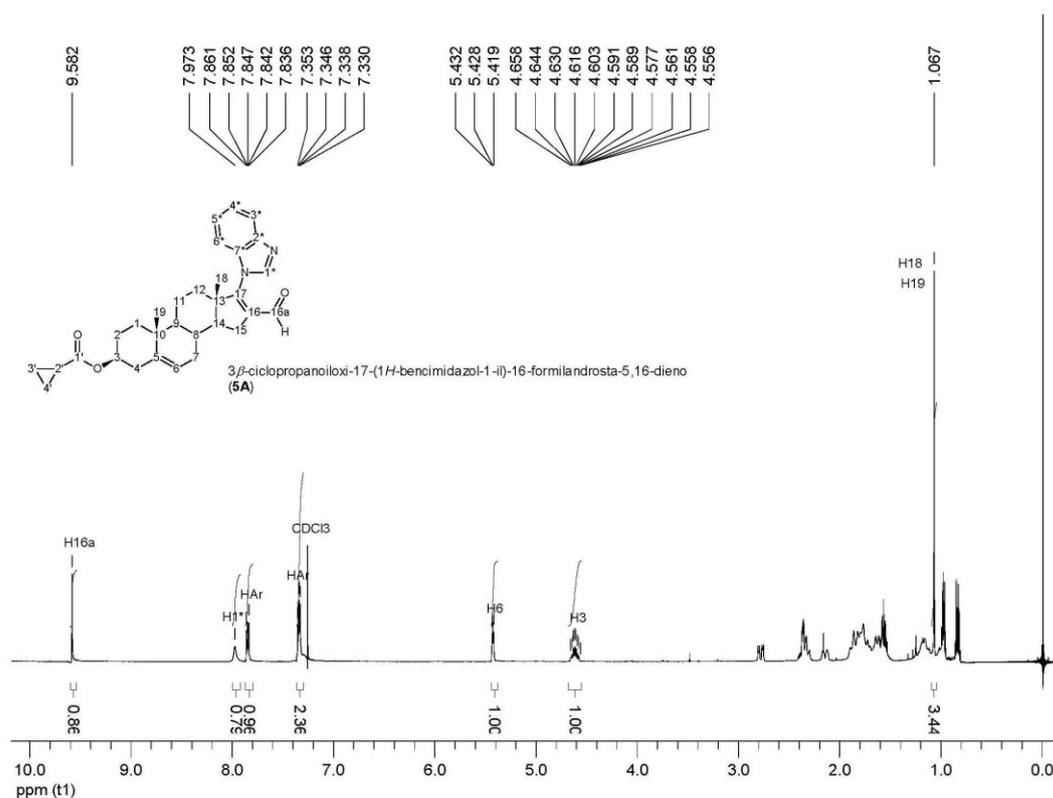
Espectro 7.18: Espectro de UV-VIS de la 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5A**).

En el espectro de UV-VIS el compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5A**) presentó $\lambda_{\text{máx}}$ de 244.72nm confirmando así la presencia del aldehído α,β -insaturado en la molécula. Las bandas de absorción en 273.19nm y 280.84nm confirman la presencia del anillo aromático del bencimidazol.



7. Resultados y Discusión

7.5.a.3 ESPECTROSCOPIA DE ¹H-RMN



Espectro 7.19: Espectro de ¹H-RMN de la 3β-ciclopropanoiloxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5A**).

⇒ TABLA 7.14: Asignación de las señales de ¹H- RMN para el compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5A**).

Asignación	δ ppm	Acoplamientos	integración	Multiplicidad
H _{16a}	9.582		1H	s
H ₁ *	7.973		1H	s
Ar	7.847		1H	s
Ar	7.346		1H	m
H ₆	5.428	J = 5.2Hz	1H	d
H ₃	4.591		1H	m
H ₁₈	1.067		3H	s



7. Resultados y Discusión

Asignación	δ ppm	Acoplamientos	integración	Multiplicidad
H ₁₉	1.067		3H	s

$\nu = 400\text{MHz}$, CDCl₃

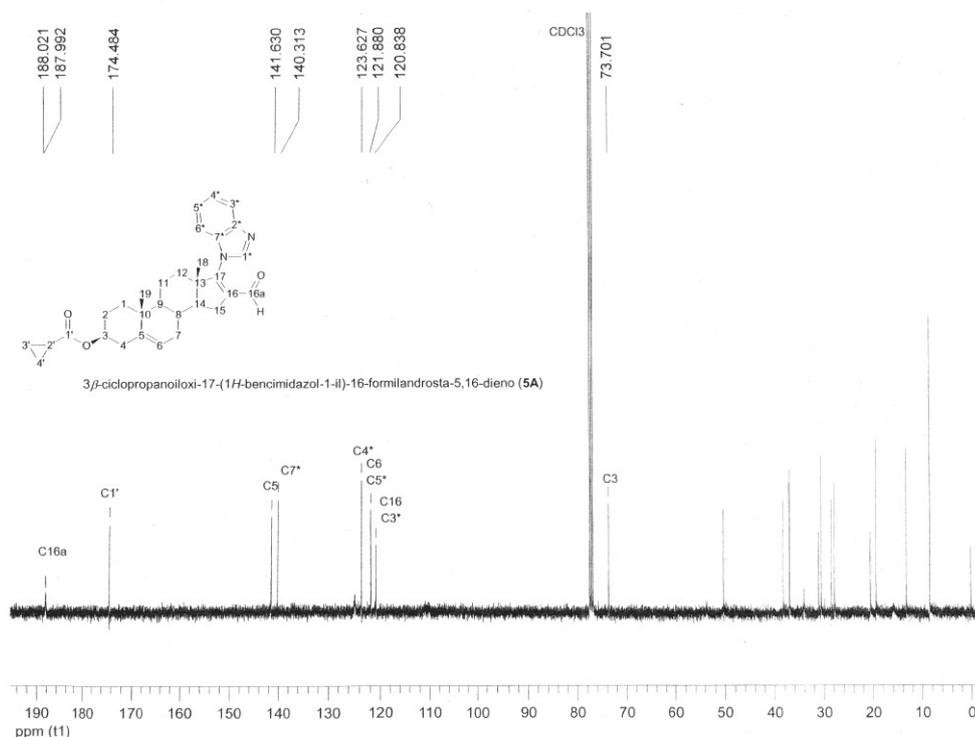
El espectro de ¹H-RMN muestra un singlete en 9.582ppm que corresponde al hidrógeno del aldehído unido a C₁₆. La presencia del bencimidazol se confirma por las señales que aparecen en la región comprendida entre 7 y 8 ppm, los desdoblamientos de estas señales se deben a la interacción entre los hidrógenos unidos a la molécula del bencimidazol.

La señal doblete en 5.428ppm que integra para un hidrógeno unido a C₆ confirma que el doble enlace en el anillo B no sufrió alteración. Mientras que la señal multiplete en 4.591ppm con integración para un hidrógeno indica que la posición C₃ en el esteroide permanece inalterada durante la reacción.



7. Resultados y Discusión

7.5.a.4 ESPECTROSCOPIA DE ¹³C-RMN



Espectro 7.20: Espectro de ¹³C-RMN de la 3β-ciclopropanoiloxi-17-(1*H*-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5A**).

⇒ TABLA 7.15: Asignación de las señales de ¹³C-RMN para el compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-(1*H*-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5A**).

Grupo funcional	δ ppm	Asignación
Carbonilo aldehído	188.021	C _{16a}
Carbonilo éster	174.484	C _{1'}
Alqueno	141.630	C ₅
Bencimidazol C _{7*}	140.313	C _{7*}
Bencimidazol C _{4*}	123.627	C _{4*}
Bencimidazol C _{5*}	121.880	C _{5*}
Bencimidazol C _{3*}	120.838	C _{3*}



7. Resultados y Discusión

Grupo funcional	δ ppm	Asignación
Alqueno	121.880	C₆
Alqueno	120.838	C₁₆
Alcano	73.701	C₃

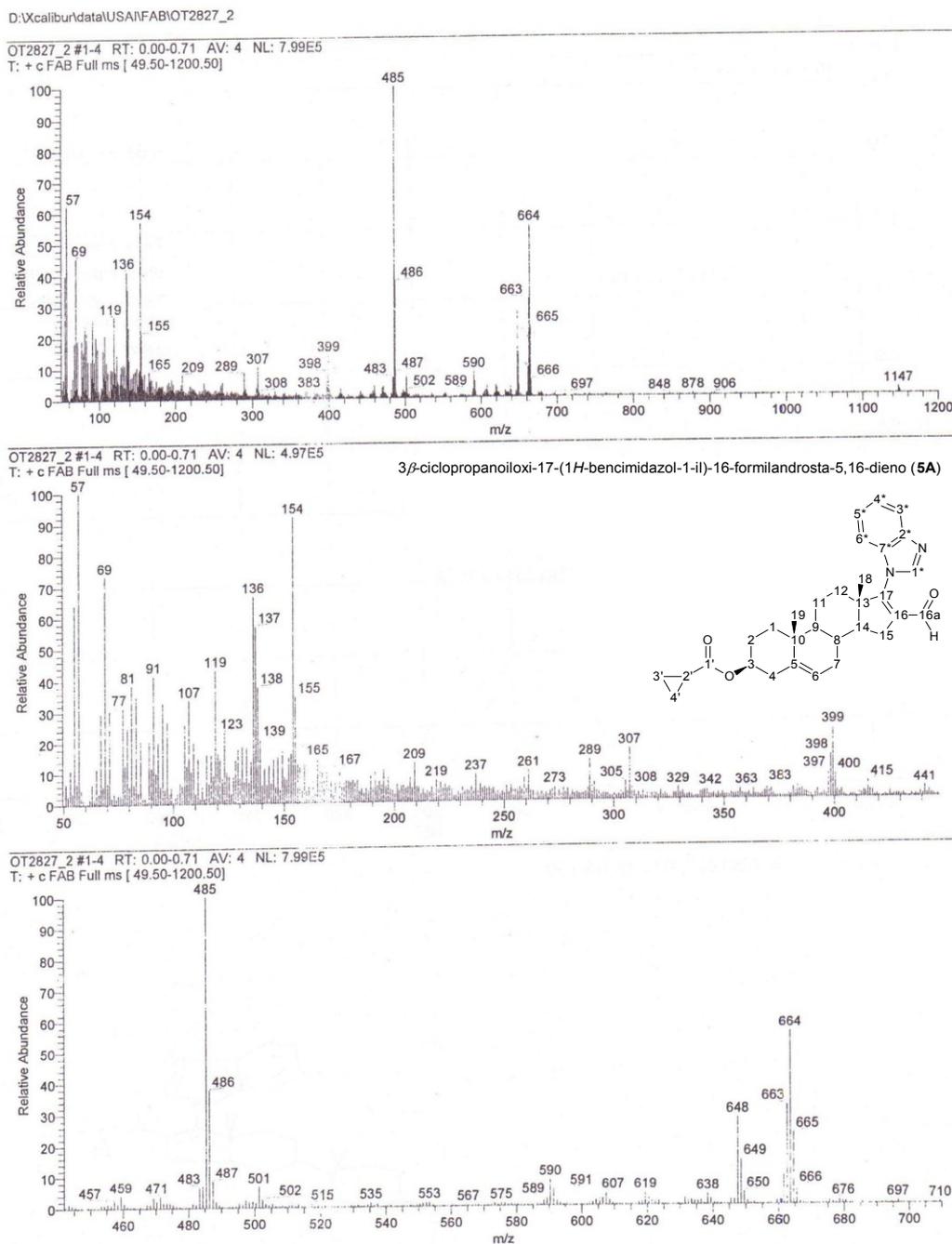
$\nu = 100\text{MHz}$, CDCl_3

En el espectro de ^{13}C -RMN a campo bajo, en la región comprendida entre 121 y 140ppm, se observan las señales de los átomos de carbono que conforman el anillo de benzimidazol. En este espectro se observa además, la presencia en 188.021ppm del carbono C=O del aldehído, en 174.484ppm, la señal correspondiente al carbono C=O del éster en C₁₇ y las señales en 141.630ppm y 121.880ppm asignadas a los carbonos C₅ y C₆ respectivamente con hibridación sp^2 .



7. Resultados y Discusión

7.5.a.5 ESPECTROMETRÍA DE MS-FAB⁺



Espectro 7.21: Espectro de MS-FAB⁺ de la 3β-ciclopropanoiloxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5A**).



7. Resultados y Discusión

Con la técnica de espectrometría de masas utilizando FAB⁺ como método de ionización se confirmó la obtención del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-17-(1*H*-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5A**). El espectro de masas muestra un ion molecular (M⁺) de 485m/z (C₃₁H₃₆O₃N₂, **5A**) con una abundancia de 100%, un M+1 en 486m/z con una abundancia relativa aproximada de 39% con respecto al M⁺ y un M+2 en 487m/z con una relación aproximada del 9% con respecto al M⁺, que confirma la presencia de nitrógeno.



7.5.b SÍNTESIS DE 3 β -CICLOHEXANOILOXI-17-(1H-BENCIMIDAZOL-1-IL)-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (5B)

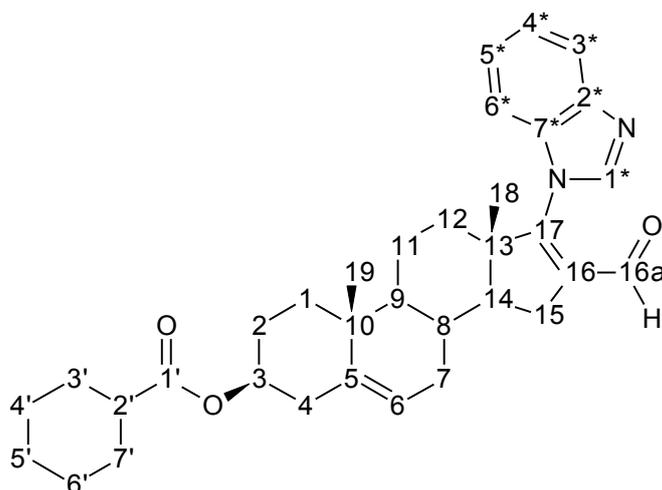


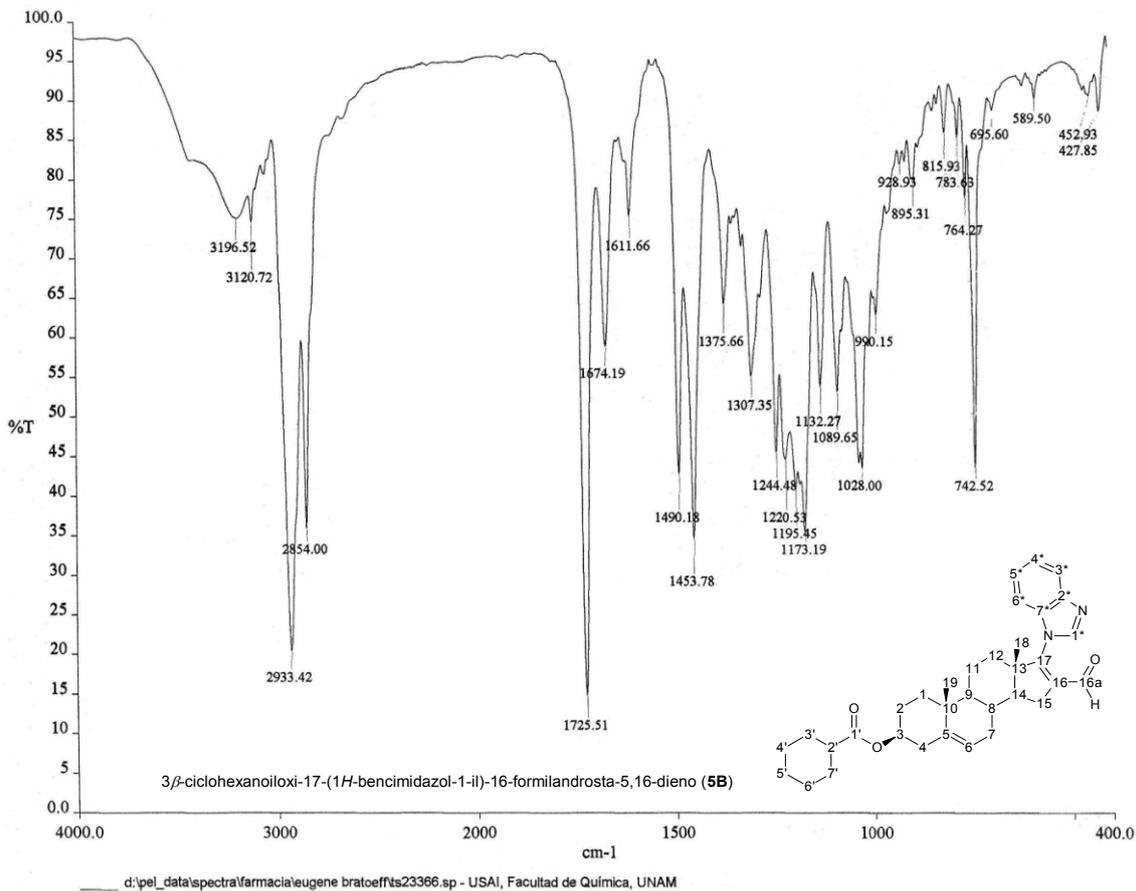
Figura 7.16: Estructura química de la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**).

Se obtuvo un sólido fino blanco con un rendimiento de 25.96%; p.f. 130-132°C.



7. Resultados y Discusión

7.5.b.1 ESPECTROSCOPIA DE FTIR



Espectro 7.22: Espectro de FTIR de la 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**).

⇒ TABLA 7.16: Asignación de las bandas de FTIR (KBr) para el compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**).

Grupo funcional	ν cm ⁻¹	Asignación
Éster C ₁₇	1725.51	Vibración debida al estiramiento del enlace C=O (fuerte).
	1173.19	Vibración debida al estiramiento C-O (fuerte).
Aldehído C ₁₆	2854.00	Estiramiento C-H de CHO, sobretono o resonancia de Fermi (media).



7. Resultados y Discusión

Grupo funcional	ν cm⁻¹	Asignación
Aldehído C₁₆	1674.19	Señal fundamental, vibración debida al estiramiento C=O (media).
Bencimidazol C₁₇	3196.52	Vibración de tensión N-H (débil, ancha).
	1490.18	Vibración de tensión del C-N (media).

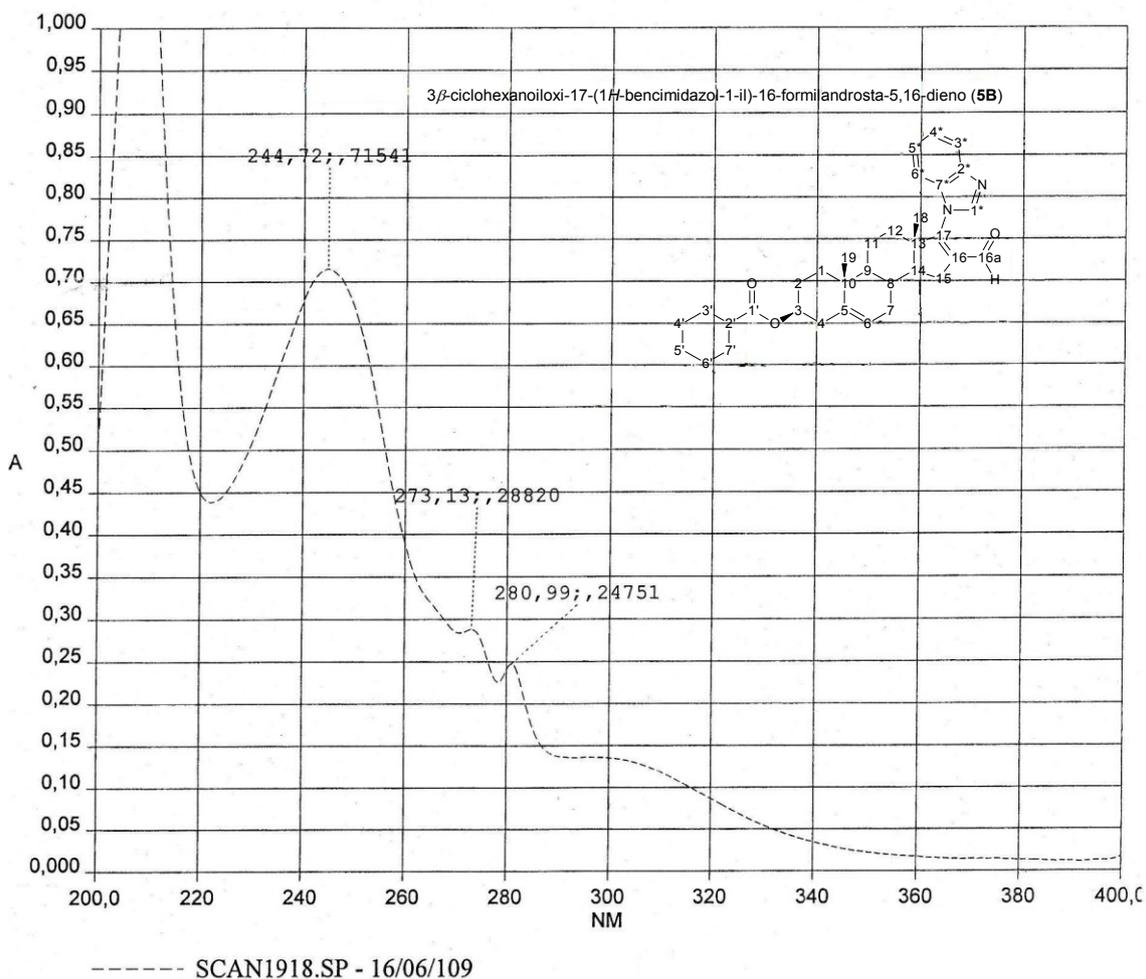
En el espectro de FTIR obtenido para la 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1*H*-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**), se presenta en 3196.52cm⁻¹ una banda débil correspondiente a la vibración de tensión de la resonancia de N-H, correspondiente al grupo bencimidazol, así como la banda en 1490.18cm⁻¹ que nos indica la vibración de tensión del enlace C-N.

En este espectro se puede advertir la presencia de la banda fundamental del grupo éster debida a la vibración C=O en 1725.51cm⁻¹ y de la banda del C=O del aldehído α,β -insaturado en 1674.19cm⁻¹ con lo cual se confirma que se llevó a cabo la sustitución del bencimidazol sin alterar los grupos funcionales vecinos.



7. Resultados y Discusión

7.5.b.2 ESPECTROSCOPIA DE UV-VIS



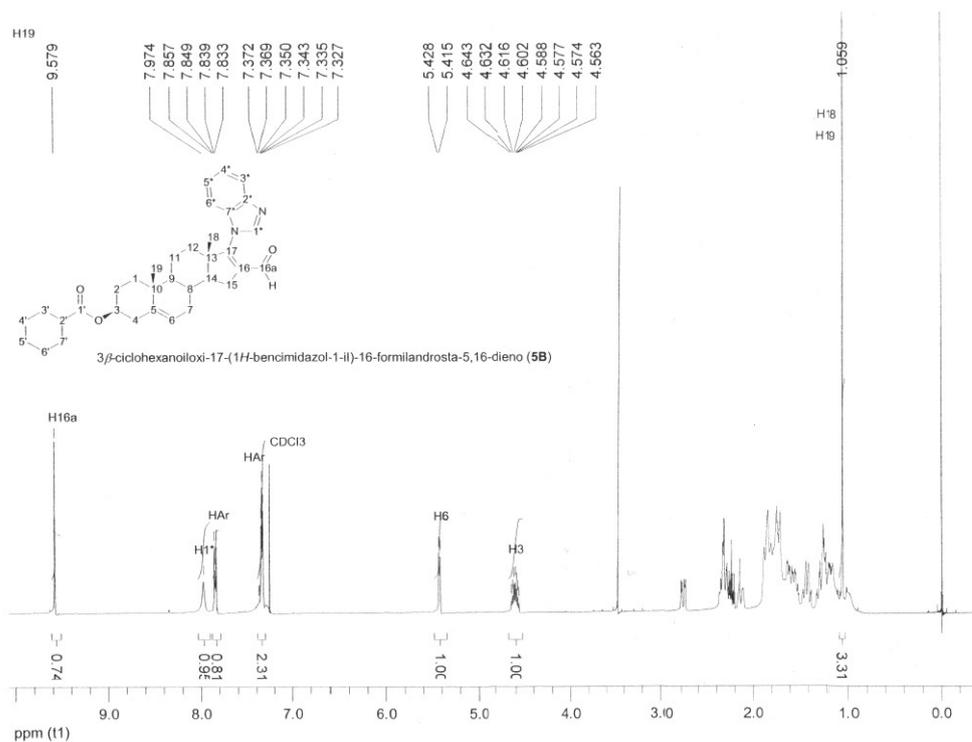
Espectro 7.23: Espectro de UV-VIS de la 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**).

En el espectro de UV-VIS el compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**) presentó una $\lambda_{\text{máx}}$ de 244.72nm confirmando así la presencia del aldehído α,β -insaturado en la molécula y absorciones en 273.13nm y 280.99nm confirmando la presencia del grupo bencimidazol.



7. Resultados y Discusión

7.5.b.3 ESPECTROSCOPIA DE ¹H-RMN



Espectro 7.24: Espectro de ¹H-RMN de la 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**).

⇒ TABLA 7.17: Asignación de las señales de ¹H- RMN para el compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**).

Asignación	δ ppm	Acoplamientos	integración	Multiplicidad
H _{16a}	9.579		1H	s
H ₁ *	7.974		1H	s
Ar	7.849		1H	s
Ar	7.350		1H	m
H ₆	5.428	J = 5.2Hz	1H	d
H ₃	4.602		1H	m
H ₁₈	1.060		3H	s



7. Resultados y Discusión

Asignación	δ ppm	Acoplamientos	integración	Multiplicidad
H ₁₉	1.060		3H	s

ν = 400MHz, CDCl₃

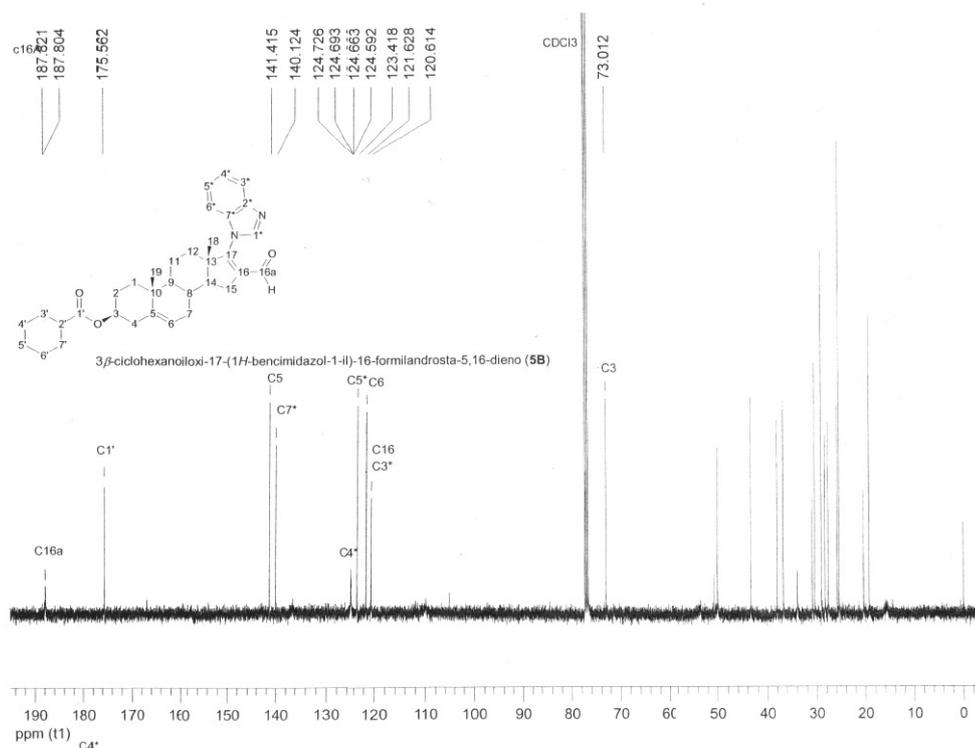
El espectro de ¹H-RMN muestra un singlete en 9.579ppm que corresponde al hidrógeno del aldehído unido a C₁₆. La presencia del bencimidazol se confirma por las señales que aparecen en la región comprendida entre 7 y 8 ppm, los desdoblamientos de estas señales se deben a la interacción que se establece entre los hidrógenos unidos a la molécula del bencimidazol.

La señal doblete en 5.428ppm que integra para un hidrógeno unido a C₆ confirma que el doble enlace en el anillo B no sufrió alteración. Mientras que la señal multiplete en 4.602ppm con integración para un hidrógeno indica que la posición C₃ en el esteroide no sufrió modificación.



7. Resultados y Discusión

7.5.b.4 ESPECTROSCOPIA DE ¹³C-RMN



Espectro 7.25: Espectro de ¹³C-RMN de la 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**).

⇒ TABLA 7.18: Asignación de las señales de ¹³C-RMN para el compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**).

Grupo funcional	δ ppm	Asignación
Carbonilo aldehído	188.821	C _{16a}
Carbonilo éster	175.562	C _{1'}
Alqueno	141.415	C ₅
Bencimidazol C _{7*}	140.124	C _{7*}
Bencimidazol C _{4*}	124.693	C _{4*}
Bencimidazol C _{5*}	123.418	C _{5*}
Bencimidazol C _{3*}	120.814	C _{3*}



7. Resultados y Discusión

Grupo funcional	δ ppm	Asignación
Alqueno	121.628	C₆
Alqueno	120.614	C₁₆
Alcano	73.012	C₃

$\nu = 100\text{MHz}$, CDCl_3

En el espectro de ^{13}C -RMN la presencia de un conjunto de señales entre 120 y 140ppm indican la presencia del anillo de bencimidazol en la molécula esteroidal. Se confirma que los grupos vecinos no sufrieron alteración alguna durante la reacción por la señal que aparece en 188.821ppm correspondiente al carbono $\text{C}=\text{O}$ del aldehído α,β -insaturado y la señal en 175.562ppm correspondiente al carbono $\text{C}=\text{O}$ del éster unido a C₃,

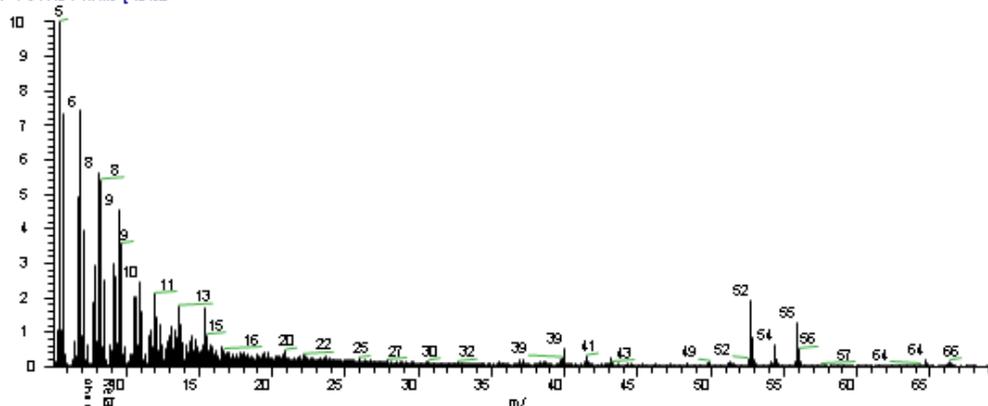


7. Resultados y Discusión

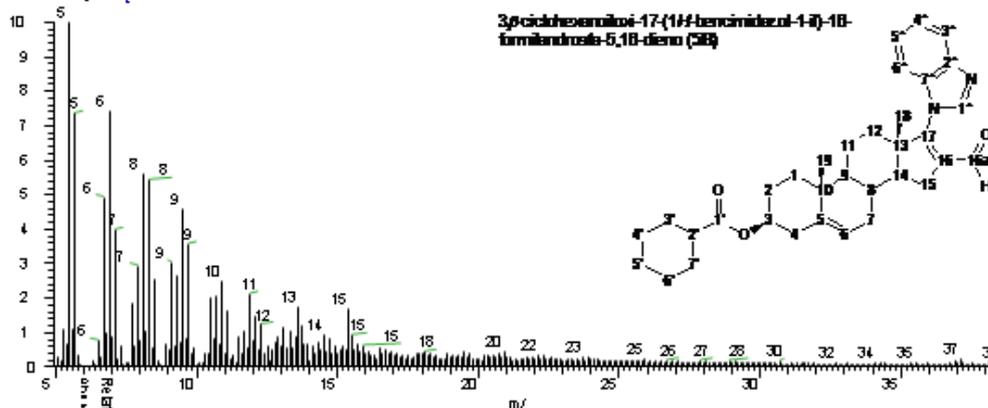
7.5.b.5 ESPECTROMETRÍA DE MS-FAB⁺

D:\calibr\data\USA\FAB\DOT2969

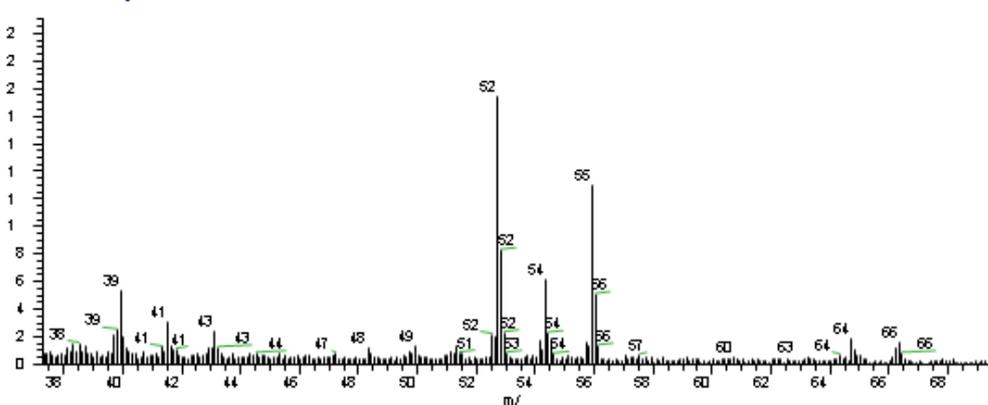
OT2969 #1- RT 000- AV 4 NL 224E
T +c FAB Full ms [49.50-



OT2969 #1- RT 000- AV 4 NL 224E
T +c FAB Full ms [49.50-



OT2969 #1- RT 000- AV 4 NL 224E
T +c FAB Full ms [49.50-



Espectro 7.26: Espectro de MS-FAB⁺ de la 3β-ciclohexanoiloxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**).



7. Resultados y Discusión

Con la técnica de espectrometría de masas utilizando FAB⁺ como método de ionización, se confirmó la obtención del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-17-(1*H*-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (**5B**). El espectro de masas muestra un ion molecular (M⁺) de 527m/z (C₃₄H₄₂O₃N₂, **5B**) con una abundancia de 19%, un M+1 en 528m/z con una abundancia relativa aproximada de 42% con respecto al M⁺ y un M+2 en 529m/z con una relación aproximada del 10% con respecto al M⁺, que confirma la presencia de nitrógeno.



8. Conclusiones

- El análisis de los compuestos intermediarios y los productos finales a través de las técnicas espectroscópicas apropiadas permitió concluir lo siguiente:

- Se lograron obtener ésteres cíclicos derivados del androstano mediante la reacción de esterificación tipo Steglich en C₃, obteniéndose los siguientes compuestos intermediarios estables:

- **3 β -CICLOPROPANOILOXIANDROST-5-EN-17-ONA (3A)**
- **3 β -CICLOHEXANOILOXIANDROST-5-EN-17-ONA (3B)**

- Se llevó a cabo la reacción de formilación de Vilsmeier-Haack en C₁₆ en un derivado del androstano, consiguiendo los siguientes compuestos intermediarios estables:

- **3 β -CICLOPROPANOILOXI-17-CLORO-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (4A)**
- **3 β -CICLOHEXANOILOXI-17-CLORO-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (4B)**

- Se consiguió incorporar a un éster derivado del androstano el anillo de bencimidazol en C₁₇, obteniendo los siguientes productos finales:

- **3 β -CICLOPROPANOILOXI-17-(1H-BENCIMIDAZOL-1-IL)-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (5A)**
- **3 β -CICLOHEXANOILOXI-17-(1H-BENCIMIDAZOL-1-IL)-16-FORMILANDROSTA-5,16-DIENO (5B)**

Se lograron obtener ésteres derivados del androstano que contienen un grupo formilo en la posición C₁₆ y un anillo bencimidazol en la posición C₁₇.



Referencias

- [1] Handratta, V. D., Vasaitis, T. S., Njar, V. C. O., Gediya, L. k., Kataria, R., Chopra, P., Newman, D. Jr., Farquhar, R., Guo, Z., Qiu, Y., Brodie, A. M. H., Novel C-17-heteroaryl steroidal CYP17 inhibitors / antiandrogens: synthesis, in vitro biological activity, pharmacokinetics, and antitumor activity in the LAPC4 human prostate cancer xenograft model, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 2972–2984
- [2] Segura, T., Síntesis de esteres derivados de la progesterona con un átomo de halógeno en C-4, Tesis de Maestría. FQ-UNAM, **2008**, pg. 3,5-14
- [3] <http://www.issste.gob.mx/aconseja/cprostata.html>, Diciembre de **2010**, 09:00h
- [4] <http://www.biopsicologia.net/nivel-3-participacion-plastica-y-funcional/7.3.-androgenos.html>, Febrero de **2011**, 13:30h
- [5] <http://www.biopsicologia.net/nivel-3-participacion-plastica-y-funcional/7.1.-estrogenos.html>, Febrero de **2011**, 16:00h
- [6] Ramírez, E. G., Síntesis de 17alfa-aciloiloxi derivados del pregnano con un sustituyente en C-16-beta como antiandrógenos, FQ-UNAM, Tesis Doctorado, **2002**, 1-7
- [7] García, P., Síntesis de derivados de la progesterona con un grupo éster en C-17 como antiandrógeno, FQ-UNAM, Tesis Licenciatura, **2009**, 9-17



Referencias

- [8] Garrido, M., Síntesis de ésteres alifáticos de 17-homo epiandrosterona como antiandrógenos, FQ-UNAM, Tesis Maestría, **2009**, 3-15
- [9] Cabeza, M., Bratoeff, E., Ramírez, E., Heuze, I., Recillas, S., Berrios, H., Cruz, A., Cabrera, O., Perez, V., Biological activity of novel progesterone derivatives having a bulky ester side chains at C-3, *Steroids*, **2008**, 73, 838–843
- [10] Wade, L. G. Jr., QUÍMICA ORGÁNICA, Pearson Educación S.A., España, **2004**, 490-531, 539-589, 722-754, 922,923, 1171-1174, 1204-1215
- [11] Sánchez, N. A., Síntesis de 17 α -butiroiloxi-16 β -metil-pregna-4,6-dien-3,20-diona como un antiandrógeno esteroidal, FQ-UNAM, Tesis Licenciatura, **2000**, 6-26
- [12] Marquez, N., Síntesis de 16 β -metil-17 α -propioxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona como un antiandrógeno, FQ-UNAM, Tesis Licenciatura, **1998**, 6-28
- [13] Bautista, E. B., Síntesis de ésteres en C-17, derivados de la progesterona con actividad antiandrogénica, FQ-UNAM, Tesis Licenciatura, **2010**, 2,4,5,14-25
- [14] Arellano, Y., Bratoeff, E., Garrido, M., Soriano, J., Heuze, Y., Cabeza, M., New ester derivatives of dehydroepiandrosterone as 5 α -reductase inhibitors, *Steroids* (**2011**), doi:10.1016/j.steroids.2011.05.015
- [15] Njar, V. C. O., Kato, K., Nnane, I. P., Grigoryev, D. N., Long, B. J., Brodie, A. M. H., Novel 17-azolyl steroids, potent inhibitors of human cytochrome 17 α -hydroxylase-C_{17,20}-lyase (P450_{17 α}): potential agents for the treatment of prostate cancer, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 902–912
- [16] Czako, B., Kürti, L., Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier, U.S.A., **2005**, 238, 239, 468, 469



Referencias

- [17] Siddiqui, A. U., Maheshwar Rao, V. U., Maimirani, M., Siddiqui, A. H., Heterocyclic steroids: synthesis of androstene [17,16-d]pyrazoles and androsteno[17,16-e]pyrimidines, *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, 32, 353-354
- [18] Silverstein, R. M., Webster, F. X., *Spectrometric identification of organic compounds*, John Wiley, U.S.A., **2004**, 2-239
- [19] Nakanishi, k., *Infrared absorption spectroscopy*, Holden-Day, Inc (USA) / Nankodo Company Limited (Japan), Japan, **1964**, 20-22, 24-25, 26-27, 30-32, 38-48, 52-57