



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO BIOLÓGICAS**

**ESTUDIO SUPRAMOLECULAR EN NUEVOS
DERIVADOS DEL ETINILESTRADIOL OBTENIDOS
VÍA ACOPLAMIENTO DE SONOGASHIRA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

P R E S E N T A:

**QUÍMICO INDUSTRIA
ANDRÉS AGUILAR GRANDA**

DIRECTORES DE TESIS:

**DOCTORA EN CIENCIAS
YLIANA LÓPEZ CASTRO**

**DOCTORA EN CIENCIAS
ROSA LUISA SANTILLAN BACA**

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la dirección de la D.C. Yliana López Castro y la D.C. Rosa Luisa Santillan Baca con el apoyo financiero de los proyectos CONACYT (183980), CIC-UMSNH y con las becas otorgadas por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de registro (279212) y la beca mixta de Movilidad Nacional (290841).

Parte de los resultados de este trabajo han sido presentados en los siguientes congresos:

Andrés Aguilar Granda, Yliana López, J. Pablo García Merinos, Rosa E. del Río, Rosa Santillan, Norberto Farfán, **“Nuevos derivados del Etinilestradiol obtenidos vía acoplamiento de Sonogashira”**, 8° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y 2do. Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, celebrado del 7 al 8 de Noviembre de 2013, Morelia, Mich., México.

Andrés Aguilar Granda, Yliana López, J. Pablo García-Merinos, Rosa E. del Río, Rosa Santillan, Norberto Farfán, **“Estudio de dos derivados del Etinilestradiol mediante análisis por difracción de rayos-X”**, 10° Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, celebrado del 21 al 24 de Mayo de 2014, Mérida, Yuc., México.

Andrés Aguilar Granda, Yliana López, J. Pablo García-Merinos, Rosa E. del Río, Judit A. Aviña Verduzco, Rosa Santillan, **“Análisis supramolecular en nuevos derivados del Etinilestradiol”**, 2do Congreso Bio-Investiga, Bio-Infórmate, Bio-Intégrate, celebrado del 26 al 28 de Junio de 2014, Morelia, Mich., México.

ÍNDICE

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS	i
ÍNDICE DE ESQUEMAS	iii
ÍNDICE DE FIGURAS	iv
ÍNDICE DE TABLAS	vii
1 RESUMEN	1
2 ABSTRACT	2
3 INTRODUCCIÓN	3
4 ANTECEDENTES	6
4.1 Química Supramolecular	6
4.2 Complejo huésped–hospedero	7
4.3 Química Supramolecular en el estado sólido.	10
4.4 Interacciones no covalentes	12
4.4.1 Puentes de hidrógeno	13
4.4.2 Interacciones C-H \cdots π	16
4.4.3 Interacciones C-X \cdots π	17
4.5 Cristales orgánicos porosos	18
5 JUSTIFICACIÓN	24
6 OBJETIVO GENERAL	26
6.1 Objetivos específicos	27
7 DISCUSIÓN Y RESULTADOS	28
7.1 Obtención y caracterización espectroscópica	28
7.1.1 Caracterización del 17 α -(1'-bromofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (4)	30
7.1.2 Caracterización del 17 α -(4'-bromo-2,5-difluorofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (5)	34
7.1.3 Caracterización del 17 α -(4'-bromonaftaniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (6)	37
7.1.4 Caracterización del 17 α -(10'-bromoantraceniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (7)	41

7.1.5	Caracterización del 17α -(4''-bromobifeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (8)	45
7.1.6	Caracterización del 17α -(2-metil-3-butin-2-ol-etinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (9)	49
7.2	Análisis supramolecular	55
7.2.1	Interacciones no covalentes del 17α -(1'-bromofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (4)	55
7.2.2	Interacciones no covalentes del 17α -(4'-bromo-2,5-difluorofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (5)	60
7.2.3	Interacciones no covalentes del 17α -(4'-bromonaftaniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (6)	64
7.2.4	Interacciones no covalentes del 17α -(4''-bromobifeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (8)	68
7.3	Análisis térmico de estabilidad de los cristales	73
8	CONCLUSIONES	77
9	PARTE EXPERIMENTAL	79
9.1	Materiales y métodos	79
9.2	Procedimiento general para la obtención de los derivados acoplados con el Etinilestradiol (1)	81
9.2.1	17α -(1'-bromofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (4)	81
9.2.2	17α -(4'-bromo-2,5-difluorofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (5)	82
9.2.3	17α -(4'-bromonaftaniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (6)	83
9.2.4	17α -(10'-bromoantraceniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (7)	84
9.2.5	17α -(4''-bromobifeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (8)	85
9.2.6	17α -(2-metil-3-butinil-2-ol-etinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (9)	86
10	BIBLIOGRAFÍA	87
11	APÉNDICE	91
11.1	Resonancia Magnética Nuclear	91
11.2	RAYOS-X	116
11.2.1	Datos cristalográficos para 17α -(1'-bromofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (4)	117
11.2.2	Datos cristalográficos para 17α -(4'-bromo-2,5-difluorofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (5)	120

- 11.2.3 Datos cristalográficos para 17α -(4'-bromonaftaniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**6**) 123
- 11.2.4 Datos cristalográficos para 17α -(4''-bromobifeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**8**) 126

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

Å	Ångström
AcOEt	Acetato de etilo
AIM	Átomos en moléculas
APCI-TOF	Atmospheric Pressure Chemical Ionization- Time-Of-Flight
ATR	Attenuated Total Reflection
C _g	Centroide
°C	Grados Celsius
¹³ C	Carbono 13
¹ H	Hidrógeno
cm ⁻¹	Unidades de frecuencia
COSY	CORrelated SpectroscopY
D	Doble
Dd	Doble de doble
Ddd	Doble de doble de doble
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
Eq.	Equivalente
G	Gramos
H	Hora
HETCOR	HETeronuclear CORrelated
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HOFs	Hydrogen-bonded organic frameworks
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Kcal	Kilocalorías

M	Múltiple
m/z	Relación masa carga
MEBYNOL	2-metil-3-butin-2-ol
MHz	Megahertz
mL	Mililitros
Mmol	Milimol
Na	Sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NDCA	Ácido 23-nordesoxicólico
NLO	Óptica no lineal
p.f.	Punto de fusión
Pd(II)	Paladio con estado de oxidación +2
Ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Solv.	Solvente
TGA	Análisis Termogravimétrico
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Tetrametilsilano
U.V.	Ultravioleta
Δ	Desplazamiento químico
N	Frecuencia
$\bar{\nu}_{\text{máx}}$	Frecuencia máxima
Π	Pi
°	Grados

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Obtención del compuesto 3 .	24
Esquema 2. Reacción general del acoplamiento de Sonogashira.	29
Esquema 3. Obtención del compuesto 9 .	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. a) Macrociclo reconocedor de iones a partir del ácido desoxicólico. b) Macrociclo dímero de ácidos biliares. c) Jaulas de ácidos biliares con cavidades interiores.	3
Figura 2. a) Canales nanométricos formados por derivados del ácido cólico. b) Cristales orgánicos nanoporosos a partir de ureas esteroidales.	4
Figura 3. a) Etinilestradiol, b) Derivados halogenados del Etinilestradiol.	5
Figura 4. Comparación entre la química molecular y la química supramolecular.	6
Figura 5. Sales biliares más comunes.	8
Figura 6. Derivado del ácido cólico receptores de aniones.	8
Figura 7. a) Complejación del colato sódico con β -ciclodextrina. b) Complejo dímero de β -ciclodextrina con desoxicolato sódico.	9
Figura 8. Ilustración que muestra la variedad de las formas cristalinas.	10
Figura 9. Representación de las formas cristalinas.	11
Figura 10. a) Interacciones clásicas por puentes de hidrógeno en moléculas de agua. b) Interacciones no clásicas tipo $\pi \cdots \pi$.	12
Figura 11. Tipos de puentes de hidrógeno.	13
Figura 12. Naturaleza de las interacciones por puente de hidrógeno.	14
Figura 13. Empaquetamiento supramolecular de grupos aromáticos a través de interacciones $\text{CH} \cdots \pi$.	16
Figura 14. Interacciones $\text{C-Br} \cdots \pi$ en el empaquetamiento cristalino del 3'-sulfato de 8-bromo-irisolidona.	17
Figura 15. a) Diagrama del potencial electrostático positivo y negativo del Yodobenceno. b) Representación simplificada del potencial electrostático en el átomo de Yodo.	18
Figura 16. Apilamiento de ejes helicoidales 2_1 del NDCA para la formación de cavidades.	19
Figura 17. Formación de canales en el estado cristalino a partir de bisfenilureas esteroidales.	20
Figura 18. Nanoporos esteroidales delimitados por unidades aromáticas: a) naftaleno, b) pireno, c) <i>trans</i> -diazobenceno.	21
Figura 19. Moléculas que cristalizan en el grupo espacial $P6_1$ análogos al compuesto A .	22
Figura 20. Descripción esquemática de una combinación formada entre un nanoporo esteroideal (amarillo) con un segundo componente (azul), permitiendo sincronización de las propiedades macroscópicas.	23
Figura 21. Empaquetamiento cristalino del compuesto 3 .	25
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la materia prima 1 (trazo superior) y el compuesto 4 (trazo inferior) en Acetona- d_6 .	31
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 4 en Acetona- d_6 .	32
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 5 en Acetona- d_6 .	35
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 5 en Acetona- d_6 .	36
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 6 en Acetona- d_6 .	38

Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 6 en Acetona- d_6 .	39
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 7 en CDCl_3 .	42
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 7 en CDCl_3 .	43
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 8 en Acetona- d_6 .	46
Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 8 en Acetona- d_6 .	47
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (400MHz) de la materia prima 1 (trazo superior) y el compuesto 1a (trazo inferior) en CDCl_3 .	50
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (400MHz) del compuesto 9 en CDCl_3 .	51
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 9 en CDCl_3 .	52
Figura 35. Diagrama ORTEP del compuesto 4 , con elipses al 35% de probabilidad.	56
Figura 36. Celda unitaria y empaquetamiento cristalino del compuesto 4 .	56
Figura 37. Puentes de hidrógeno formados entre los grupos hidroxilos del compuesto 4 .	58
Figura 38. Empaquetamiento cristalino del compuesto 4 .	59
Figura 39. Diagrama ORTEP del compuesto 5 , con elipses al 35% de probabilidad.	60
Figura 40. Celda unitaria y empaquetamiento cristalino del compuesto 5 .	61
Figura 41. a) Apilamiento en ZigZag a lo largo del eje cristalográfico <i>b</i> y <i>c</i> . b) Empaquetamiento cristalino del compuesto 5 .	61
Figura 42. Puentes de hidrógeno intermoleculares formados entre los grupos hidroxilos.	62
Figura 43. Interacciones intermoleculares de tipo halógeno $\cdots\text{Cg}(2)$.	63
Figura 44. a) Diagrama ORTEP mostrando desorden en el fragmento aromático. b) Diagrama ORTEP del compuesto 6 con elipses al 35% de probabilidad.	64
Figura 45. Celda unitaria y empaquetamiento cristalino del compuesto 6 .	65
Figura 46. Puentes de hidrógeno intermoleculares del compuesto 6 .	66
Figura 47. Interacción intermolecular $\text{C-H}\cdots\text{Cg}(2)$ del compuesto 6 .	67
Figura 48. Diagrama ORTEP del compuesto 8 , con elipses al 35% de probabilidad.	68
Figura 49. Empaquetamiento cristalino del compuesto 8 .	68
Figura 50. Arreglo cristalino del compuesto 8 a lo largo de los ejes cristalográficos <i>a</i> y <i>b</i> .	69
Figura 51. Ensamble helicoidal 2_1 a lo largo del eje cristalográfico <i>b</i> .	69
Figura 52. Interacciones intermoleculares por puentes de hidrógeno.	70
Figura 53. Interacciones intermoleculares de tipo $\text{C-H}\cdots\pi$.	71
Figura 54. Curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto 4 .	73
Figura 55. Gráfica del análisis termogravimétrico del compuesto 4 .	74
Figura 56. Curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto 5 .	75
Figura 57. Gráfica del análisis termogravimétrico del compuesto 5 .	75
Figura 58. Ampliación del espectro COSY del compuesto 4 .	92
Figura 59. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto 4 .	93
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT para el compuesto 4 .	94
Figura 61. Espectro HMBC del compuesto 4 .	95
Figura 62. Ampliación del espectro COSY del compuesto 5 .	96
Figura 63. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto 5 .	97
Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT para el compuesto 5 .	98

Figura 65. Espectro HMBC para el compuesto 5 .	99
Figura 66. Ampliación del espectro COSY del compuesto 6 .	100
Figura 67. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto 6 .	101
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT para el compuesto 6 .	102
Figura 69. Espectro HMBC para el compuesto 6 .	103
Figura 70. Ampliación del espectro COSY del compuesto 7 .	104
Figura 71. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto 7 .	105
Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT del compuesto 7 .	106
Figura 73. Espectro HMBC del compuesto 7 .	107
Figura 74. Ampliación del espectro COSY del compuesto 8 .	108
Figura 75. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto 8 .	109
Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT del compuesto 8 .	110
Figura 77. Espectro HMBC del compuesto 8 .	111
Figura 78. Ampliación del espectro COSY del compuesto 9 .	112
Figura 79. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto 9 .	113
Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT del compuesto 9 .	114
Figura 81. Espectro HMBC del compuesto 9 .	115
Figura 82. Diagrama ORTEP del compuesto 4 .	118
Figura 83. Diagrama ORTEP del compuesto 5 .	121
Figura 84. Diagrama ORTEP del compuesto 6 .	124
Figura 85. Diagrama ORTEP del compuesto 8 .	127

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los puentes de hidrógeno, según criterios propuesto por Steiner.	14
Tabla 2. Clasificación convencional y no convencional de los puentes de hidrógeno.	15
Tabla 3. Datos característicos de RMN para el compuesto 4 .	33
Tabla 4. Datos característicos de RMN para el compuesto 5 .	37
Tabla 5. Datos característicos de RMN para el compuesto 6 .	40
Tabla 6. Datos característicos de RMN para el compuesto 7 .	44
Tabla 7. Datos característicos de RMN para el compuesto 8 .	48
Tabla 8. Datos característicos de RMN para el compuesto 9 .	53
Tabla 9. Desplazamiento químico de RMN ^{13}C de los compuestos 4-9 comparados con la materia prima y un rotor de Mestranol.	54
Tabla 10. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno intermoleculares del compuesto 4 .	57
Tabla 11. Interacción $\text{C-Br}\cdots\pi$ del compuesto 4 .	58
Tabla 12. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno intermoleculares del compuesto 5 .	62
Tabla 13. Interacción $\text{C-Br}\cdots\pi$ del compuesto 5 .	63
Tabla 14. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno intermoleculares del compuesto 6 .	66
Tabla 15. Interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ para el compuesto 6 .	67
Tabla 16. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno intermoleculares del compuesto 8 .	70
Tabla 17. Interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ del compuesto 8 .	71
Tabla 18. Datos cristalográficos para 4 .	117
Tabla 19. Distancias (Å) y ángulos ($^{\circ}$) de enlace para el compuesto 4 .	119
Tabla 20. Datos cristalográficos para 5 .	120
Tabla 21. Distancias (Å) y ángulos ($^{\circ}$) de enlace para el compuesto 5 .	122
Tabla 22. Datos cristalográficos para 6 .	123
Tabla 23. Distancias (Å) y ángulos ($^{\circ}$) de enlace para el compuesto 6 .	125
Tabla 24. Datos cristalográficos para 8 .	126
Tabla 25. Distancias (Å) y ángulos ($^{\circ}$) de enlace para el compuesto 8 .	128

1 RESUMEN

En el presente trabajo se describe el análisis estructural de seis nuevos derivados del Etinilestradiol obtenidos mediante un acoplamiento cruzado de Sonogashira. Estudios previos han indicado que el desarrollo de materiales de tipo esteroidal ha adquirido un papel importante en las nuevas tecnologías que exigen constantemente el diseño de moléculas utilizadas como bloques de construcción, ya que una de las características básicas de los compuestos esteroidales es la facilidad de generar diferentes arquitecturas moleculares con estructuras rígidas, las cuales pueden ser empleadas en química de materiales.

Con base en lo anterior, en el presente proyecto se presenta la obtención de los derivados del Etinilestradiol **4-9** mediante acoplamiento cruzado de Sonogashira utilizando como catalizador un complejo de Pd(II). También, se detallan las interacciones no covalentes y estructuras supramoleculares en el estado sólido para los cristales de los compuesto **4-8** mediante el análisis de difracción de rayos-X. El estudio supramolecular de estos compuestos permitió determinar que las interacciones que confieren estabilidad al sistema cristalino son gobernadas por puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales, así como interacciones de tipo C-X \cdots π . Además se encontró que los cristales de **4** y **5** presentan la misma tendencia supramolecular, ya que adoptan una forma en “L” la cual se asocia en dímeros rectangulares proporcionando cavidades con diámetros de 10 x 7.5 Å y 11.6 x 7.6 Å lo que los convierte en candidatos para ser aplicados en química de inclusión.

Finalmente en este trabajo se incluye un análisis térmico de las muestras cristalinas de **4** y **5**, en el que se reportan las transiciones de fase y cambios de peso por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA). Con los resultados de este análisis se concluye que estos compuestos presentan una estabilidad térmica similar a cristales porosos previamente reportados con potencial aplicación en la absorción y separación de gases.

Palabras Clave: Supramolecular, Esteroides, Etinilestradiol, Interacciones.

2 ABSTRACT

This work describes the supramolecular study of novel ethynylestradiol derivatives, obtained by Sonogashira cross-coupling reaction. Recent studies have indicated that the development of steroidal materials is at the center of new technologies that require the design of building blocks taking advantage, for example, of their tendency to occur in different crystal forms giving architectures based on rigid steroidal frames.

Based on the above, this project describes the preparation of ethynylestradiol derivatives **4-9** obtained by Sonogashira cross-coupling reaction using a Pd (II) complex. The non-covalent interactions and supramolecular structures in the solid state of crystals of compound **4-6** y **8** through the analysis of X-ray diffraction are also discussed. The supramolecular study of these compounds allowed us to determine that the interactions which confer stability to the crystalline system are mainly governed by conventional and nonconventional hydrogen bonds and by C-X \cdots π interactions. Furthermore, it was found that **4** and **5** adopt L-shaped structures that associate in the solid state to form a rectangular dimer providing cavities with diameters of 10 x 7.5 Å and 11.6 x 7.6 Å which makes them candidates for application in inclusion chemistry.

Finally thermal analysis of crystalline samples of **4** y **5** allowed description of phase transitions and change of weight by Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Thermogravimetric analysis (TGA). These results allowed to conclude that these compounds have a thermal stability similar to crystals porous previously reported with potential application in absorption and gas separation.

Keywords: Supramolecular , Steroids, Ethynylestradiol, Interactions.

3 INTRODUCCIÓN

El uso de esteroides en síntesis orgánica resulta de gran interés debido a sus aplicaciones en síntesis de hormonas, derivados de vitamina D, transportadores de iones, además se conoce que algunos esteroides juegan un papel significativo en aplicaciones biológicas y terapéuticas, dando lugar a que transformaciones químicas a lo largo del esqueleto esteroideal hayan sido extensamente exploradas en los últimos años.¹ Los esteroides también han sido utilizados en materiales híbridos con nuevas aplicaciones en el área de polímeros, como cristales líquidos,² nanotubos funcionalizados³ y recientemente en bloques de construcción prometedores para la síntesis de biomateriales y macrociclos con propiedades de reconocimiento de iones (Figura 1).⁴

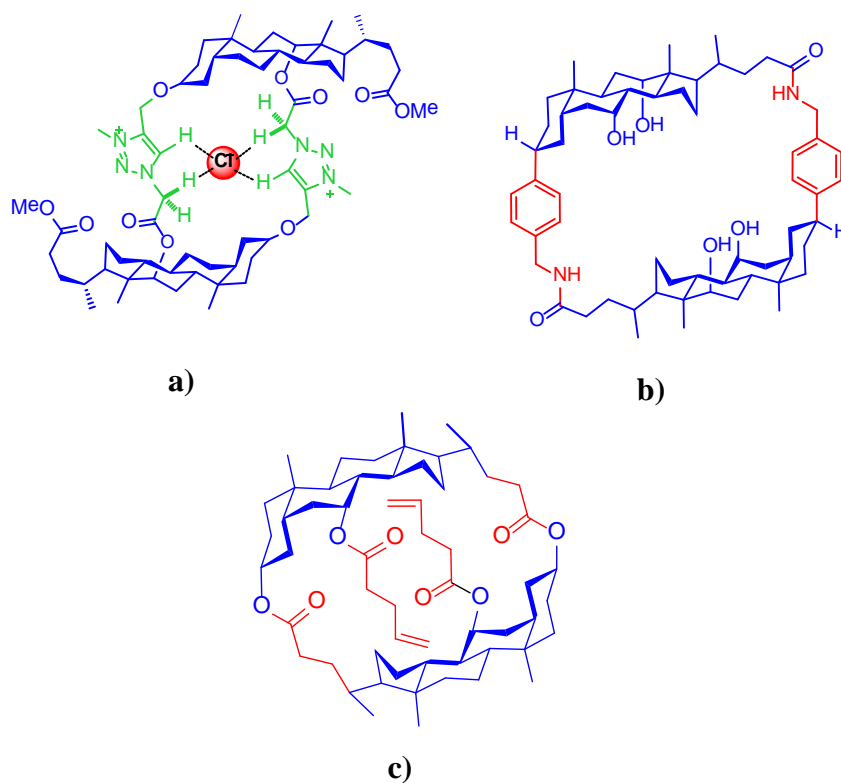


Figura 1. a) Macrociclo reconocedor de iones a partir del ácido desoxicólico. b) Macrociclo dímero de ácidos biliares. c) Jaulas de ácidos biliares con cavidades interiores.

Por ello, el uso de esteroides en ciencia de materiales ha aumentado gradualmente, ya que una de las características interesantes de las estructuras esteroidales es su tendencia a generar una gran cantidad de estructuras cristalinas, lo que permite su aplicación en la ingeniería de cristales, dando la posibilidad de obtener diferentes arquitecturas moleculares con estructuras rígidas. Así, recientemente varios ácidos biliares han sido empleados en la síntesis de estructuras cristalinas (Figura 2), que presentan grandes espacios vacíos o poros,⁵ que les confiere formar canales o cavidades. Este tipo de materiales tiene aplicación potencial en catálisis, técnicas de separación, almacenamiento de gas, sensores, láseres, química de inclusión, por mencionar algunas.⁶

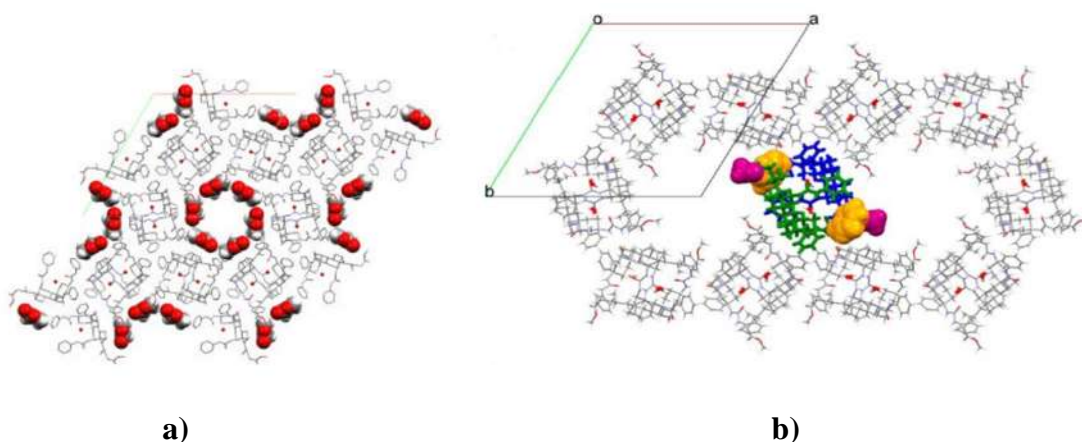


Figura 2. a) Canales nanométricos formados por derivados del ácido cólico. b) Cristales orgánicos nanoporosos a partir de ureas esteroidales.

Por otra parte, se ha encontrado que el Etinilestradiol (Figura 3a), estrógeno derivado del estradiol ampliamente utilizado como anticonceptivo oral, tiende a presentar polimórficas,⁷ por lo cual su estudio a nivel cristalino es de gran relevancia para la industria farmacéutica.

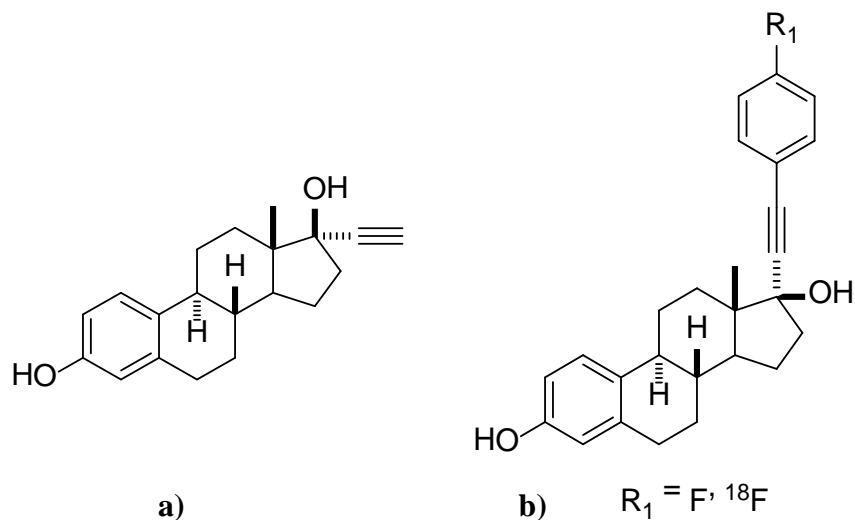


Figura 3. a) Etinilestradiol, b) Derivados halogenados del Etinilestradiol.

Es importante mencionar que recientemente se han reportado derivados halogenados del Etinilestradiol (Figura 3b) obtenidos mediante acoplamiento cruzado de Sonogashira, los cuales han sido utilizados como marcadores tumorales;⁸ sin embargo no existen reportes del análisis cristalográfico para este tipo de compuestos.

Con base en lo anterior y debido a que el Etinilestradiol tiende a presentar polimorfismo, en el presente trabajo se propone el estudio supramolecular a nivel cristalino de nuevos derivados del Etinilestradiol obtenidos mediante acoplamiento de Sonogashira,⁹ capaces de formar canales o cavidades en el estado sólido con posible aplicación como cristales orgánicos porosos.

4 ANTECEDENTES

4.1 Química Supramolecular

El término “Química Supramolecular” fue introducido en 1978 por J. M. Lehn, premio nobel en 1987 por sus trabajos en la química de los ensamblajes moleculares y de los enlaces intermoleculares, así como, otras aportaciones en esta área.¹⁰ La química supramolecular, “*más allá de las moléculas*” ha sido uno de los campos de crecimiento rápido en la investigación química;¹¹ es la química de los ensamblajes moleculares e interacciones no covalentes, que abarcan un enorme intervalo de fuerzas de atracción y repulsión. Estas fuerzas pueden ser de tipo: Ion⁺-Ion, Ion⁺-dipolo, dipolo⁺-dipolo, enlaces por puentes de hidrógeno, π - π , catión⁺- π , fuerzas de Van der Waals, empaquetamiento cerrado en el estado sólido, y efectos hidrofóbicos.¹⁰ Este tipo de definición se pone de manifiesto en la Figura 4, en la cual se puede apreciar la relación entre la química molecular y supramolecular en términos de las estructuras y función.

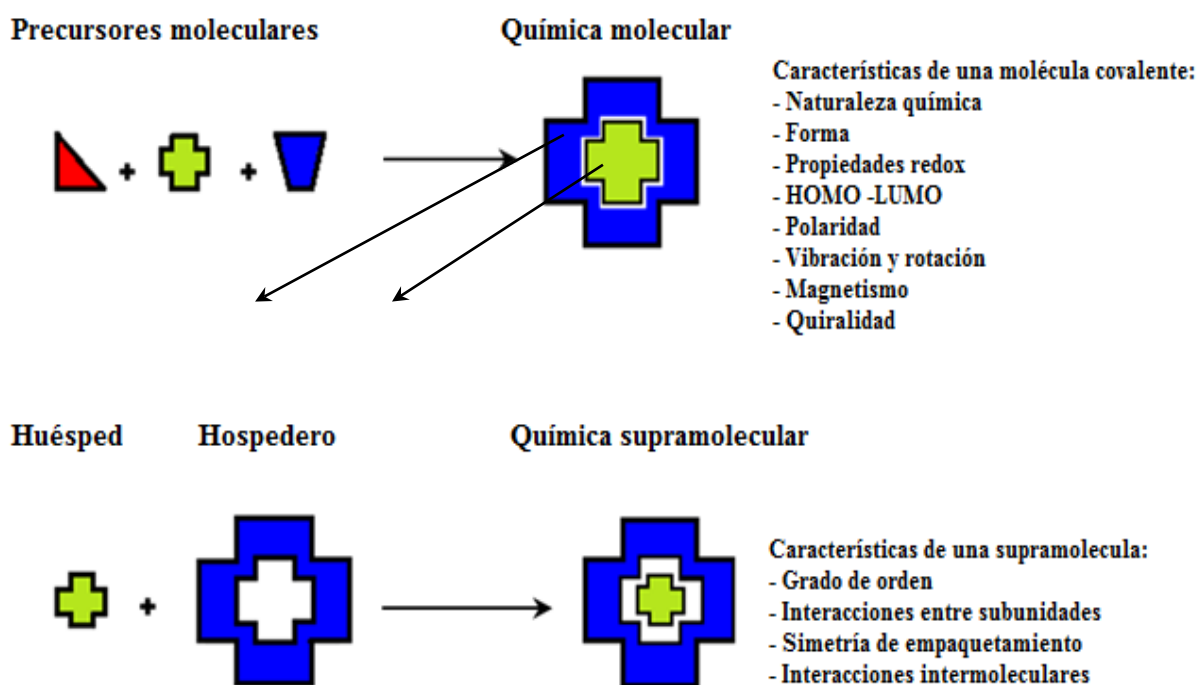


Figura 4. Comparación entre la química molecular y la química supramolecular.

La química supramolecular hace uso de los principios que rigen las interacciones no covalentes en el mundo biológico, por ejemplo: los pequeños bloques de construcción de algunas hebras de ácidos nucleicos, los cuales permiten que gran cantidad de información sea almacenada, recuperada y procesada por medio de puentes de hidrógeno débiles.¹² Con base en esto, a través de la manipulación de las interacciones no covalentes,¹³ la química supramolecular explora tanto el almacenamiento de información y su recuperación a nivel molecular como su transferencia y procesamiento a nivel supramolecular, esto por medio de interacciones que operan mediante eventos de reconocimiento molecular y patrones de interacciones bien definidos, tales como puentes de hidrógeno, secuencias de grupos donantes y aceptores, así como sitios de coordinación de iones.¹²

Por otro lado, el desarrollo de la química supramolecular de productos naturales se ha expandido dramáticamente en los últimos años, tanto en términos de aplicaciones como en su relevancia con sistemas biológicos análogos.¹⁴ La complejación de productos naturales tales como aminoácidos, péptidos, nucleósidos, nucleótidos, carbohidratos, catecolaminas, flavonoides, alcaloides, antibióticos, toxinas, terpenoides y esteroides con receptores artificiales es un área de gran interés activa. Así, la comprensión y la cuantificación de las interacciones intermoleculares no covalentes de estos productos naturales es de gran importancia tanto para la planificación racional de nuevos sistemas supramoleculares (incluyendo materiales inteligentes), como para el desarrollo de nuevos agentes biológicamente activos.¹⁵

4.2 Complejo huésped–hospedero

Cuando se piensa en un sistema supramolecular, es de vital importancia considerar el rol de todas estas interacciones y los efectos relacionados con sistemas huésped-hospedero, así como el ambiente del medio que los rodea (por ejemplo, solvatación, red cristalina, fase gaseosa.) Si consideramos la química supramolecular en su sentido más simple, como la participación de enlaces de tipo no covalente o de eventos complejos, de inmediato se debe definir lo que está haciendo el enlace. En este contexto se considera generalmente que una

molécula (huésped) al unirse a otra molécula (hospedero) produce un complejo supramolecular denominado "huésped-hospedero".¹⁰

Un ejemplo de complejo "huésped-hospedero" en química de esteroides, lo podemos observar en el uso de sales biliares¹⁵ (Figura 5), las cuales presentan altos niveles de funcionalidad distribuidos de manera uniforme a lo largo del esqueleto esteroideal.

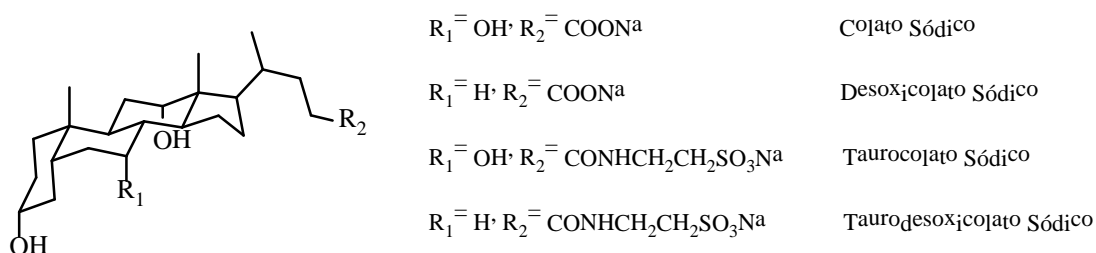


Figura 5. Sales biliares más comunes.

En los últimos años se ha reportado el uso de los ácidos biliares en la síntesis de moléculas hospederas cíclicas y acíclicas¹⁶ (Figura 6), con aplicaciones en farmacología, nanociencia y química supramolecular.¹⁷ Estos compuestos, presentan estructuras quirales con gran rigidez, utilizados como bloques de construcción de gran importancia.

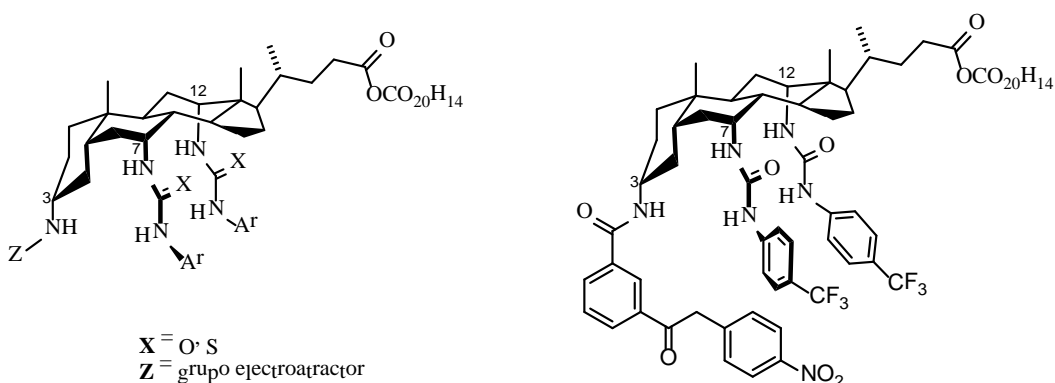


Figura 6. Derivado del ácido cólico receptores de aniones.

Así también, recientemente se ha descrito el uso de ácidos biliares en la enantioseparación de racematos de varias clases de compuestos orgánicos debido a su facilidad para formar complejos de inclusión enantioselectivos en el estado sólido.¹⁸

Otro ejemplo común en los complejos de tipo "huésped-hospedero", lo podemos observar en la complejación de sales biliares con dímeros derivados de ciclodextrina.¹⁹ Estos compuestos toman la forma de un cono truncado con una cavidad hidrofóbica en la que las moléculas huésped, pueden ser atrapadas formando complejos de inclusión. Una amplia variedad de moléculas orgánicas, incluyendo los esteroides, pueden ser incluidas en las cavidades de la ciclodextrina (Figura 7).

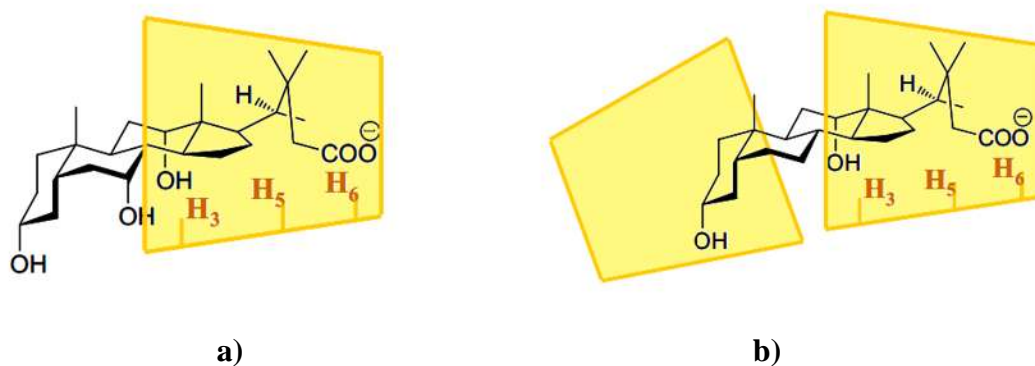


Figura 7. a) Complejación del colato sódico con β -ciclodextrina. b) Complejo dímero de β -ciclodextrina con desoxicolato sódico.

4.3 Química Supramolecular en el estado sólido.

La química supramolecular, estudia sistemas capaces de generar espontáneamente arquitecturas bien definidas formadas por el auto-ensamblaje de sus componentes, con base en la información molecular almacenada en la estructura covalente de sus unidades.²⁰ Por ello, el proceso de cristalización, se define como un proceso de auto-ensamble, en donde las estructuras moleculares deben de encontrarse y reconocerse unos a otros, en una óptima orientación y tiempo determinado, para dar cristales y agregados de la solución en todas sus diversas formas (Figura 8).¹⁰

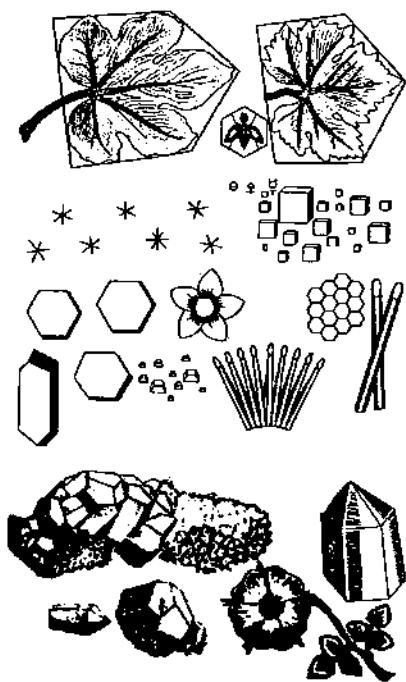


Figura 8. Ilustración que muestra la variedad de las formas cristalinas.¹⁰

El diseño de sólidos moleculares en química supramolecular, no es más que la síntesis de estructuras funcionales en el estado sólido a partir de bloques de construcción neutros o iónicos, empleando interacciones intermoleculares como estrategia del diseño. Los puentes de hidrógeno, enlaces de coordinación y otras interacciones menos dirigidas definen patrones

sub-estructurales, referidos en la literatura como sintones supramoleculares y unidades de construcción secundarias.²¹

El uso de compuestos orgánicos en el estado sólido, es importante ya que el estudio de las interacciones intermoleculares además de ayudar a su elucidación estructural y arreglos supramoleculares, dirige a la Química Supramolecular en el diseño de estructuras periódicas con una deseada organización supramolecular²² para ser explotadas en áreas, como la de los co-cristales, que tienen relevancia para la química de tipo huésped-hospedero, óptica no lineal (NLO), conductores orgánicos, productos farmacéuticos y de química orgánica del estado sólido.²³

Por ello, en los últimos años el uso de esteroides en la ciencia de materiales ha aumentado gradualmente, ya que las características estructurales de este tipo de compuestos, tales como, quiralidad y rigidez ayudan a generar una gran cantidad de compuestos cristalinos⁷ (Figura 9), con lo cual el desarrollo de materiales orgánicos sólidos sobre la base de estos productos naturales pueden dar oportunidad para ser aplicados desde una perspectiva de la química supramolecular, en el reconocimiento molecular y la formación de agregados supramoleculares.

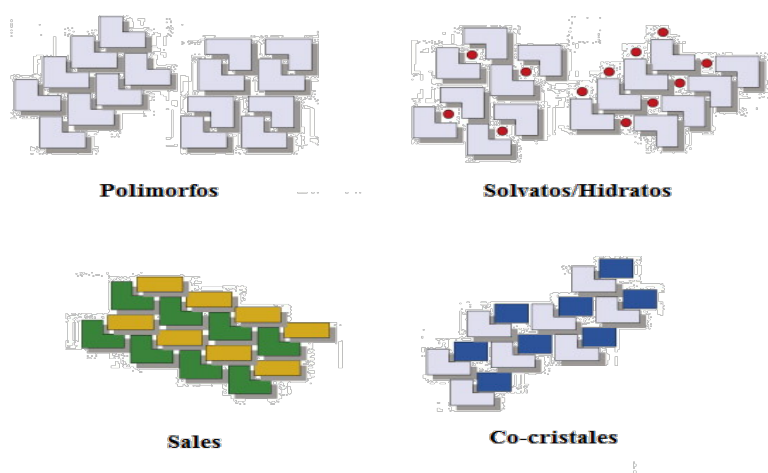


Figura 9. Representación de las formas cristalinas.

4.4 Interacciones no covalentes

El análisis supramolecular en el estado sólido es fundamental para explotar y conocer las interacciones no covalentes, las cuales abarcan un rango de interacciones intermoleculares y fuerzas de atracción y repulsión.²⁴ Este tipo de fuerzas intermoleculares se pueden subdividir en clásicas: puentes de hidrógeno y no clásicas: interacciones dipolares, $C=O \cdots C=O$, $\pi \cdots \pi$, halógeno \cdots halógeno, (Figura 10).

Todas estas interacciones son importantes en la determinación de la estabilidad de la estructura cristalina, en la conformación molecular, procesos de reconocimiento molecular, la estabilización de los complejos de inclusión, la estabilidad e incluso en la actividad de macromoléculas biológicas.^{25,26}

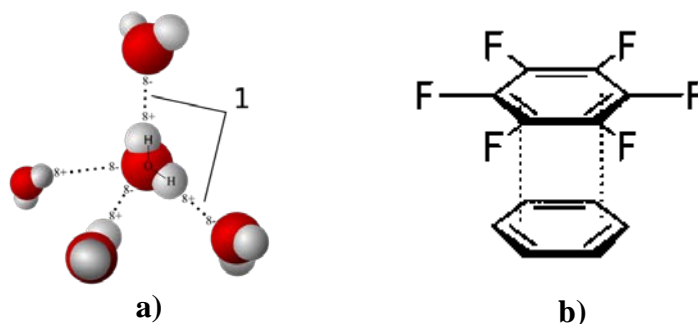


Figura 10. a) Interacciones clásicas por puentes de hidrógeno en moléculas de agua. b) Interacciones no clásicas tipo $\pi \cdots \pi$.

La determinación de las interacciones no covalentes en sistemas cristalinos, se realiza mediante difracción de rayos-X. Este método físico provee información detallada de la geometría molecular, así como de las interacciones en el empaquetamiento cristalino, además de que proporciona evidencia de la unión entre átomos para formar enlaces, tanto formales, intra e intermoleculares, que pueden ser fuertes, moderados y débiles, o bien parámetros de unión entre los átomos,²⁴ lo cual es relevante para la química supramolecular en el estado cristalino.

4.4.1 Puentes de hidrógeno

Las interacciones intermoleculares, en particular los puentes de hidrógeno, han sido estudiados en los campos de la química orgánica, organometálica, supramolecular, farmacéutica y en las estructuras biológicas,²⁷ siendo una de las principales fuerzas no covalentes utilizadas para explicar diferentes tipos de interacciones inter e intramoleculares.²⁸ Por lo anterior, se han hecho amplios estudios de interacciones por puente de hidrógeno a través de técnicas espectroscópicas de IR, RMN, cálculos teóricos y estudios en bases de datos cristalográficos.²⁷

El puente de hidrógeno, es una interacción atractiva y direccional que se forma entre un átomo de hidrógeno de una molécula o fragmento molecular D-H y un átomo o grupo de átomos en la misma o en una molécula diferente.²⁹ Los puentes de hidrógeno pueden ser simples, bifurcados y trifurcados de acuerdo a la posición del hidrógeno (Figura 11).³⁰ La atracción de los puentes de hidrógeno aumenta cuando se incrementa la electronegatividad de los átomos involucrados. Además, el enlace D-H...A es altamente electrostático, en donde la distancia H...A, es menor con respecto a la suma de los radios de Van der Waals de sus respectivos átomos.³¹

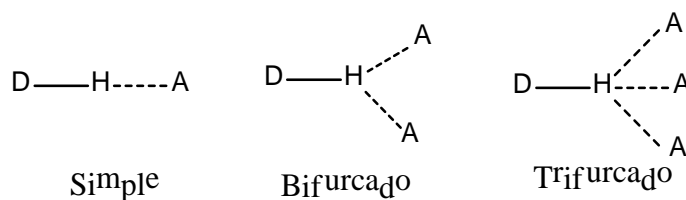


Figura 11. Tipos de puentes de hidrógeno.

Existen diversos criterios para caracterizar los puentes de hidrógeno, algunos parámetros son energéticos, espectroscópicos y geométricos. De acuerdo a todos estos criterios, los puentes de hidrógeno se clasifican en fuertes moderados y débiles (Tabla 1).³²

Tabla 1. Clasificación de los puentes de hidrógeno, según criterios propuesto por Steiner.³²

	Fuerte	Moderado	Débil
Tipo de interacción	Fuertemente covalente	Principalmente electrostática	Electrostática/dispersión
Longitud de enlace	$A^{\cdots}H \approx H-D$	$A^{\cdots}H < H-D$	$A^{\cdots}H \ll H-D$
Distancia ($H^{\cdots}A$ en Å)	1.2 – 1.5	1.5 – 2.2	> 2.2
Distancia ($D^{\cdots}A$ en Å)	2.2 – 2.5	2.5 – 3.2	> 3.2
Ángulos de enlace (°)	170 – 180	> 130	> 90
Cambio de la vibración (cm^{-1})	25 %	10 – 25 %	< 10 %
Desplazamiento químico (δ) 1H (ppm)	14 – 22	< 14	--
Energía de enlace (Kcal/mol)	15 – 40	4 – 15	< 4

Desiraju,³¹ clasificó en base a su energía los diferentes tipos de interacciones moleculares de hidrógeno en un gráfico estadístico resultando visualmente tres extremos, (Van der Waals, electrostáticas, covalente) entre estas interacciones se encuentra el puente de hidrógeno (Figura 12).

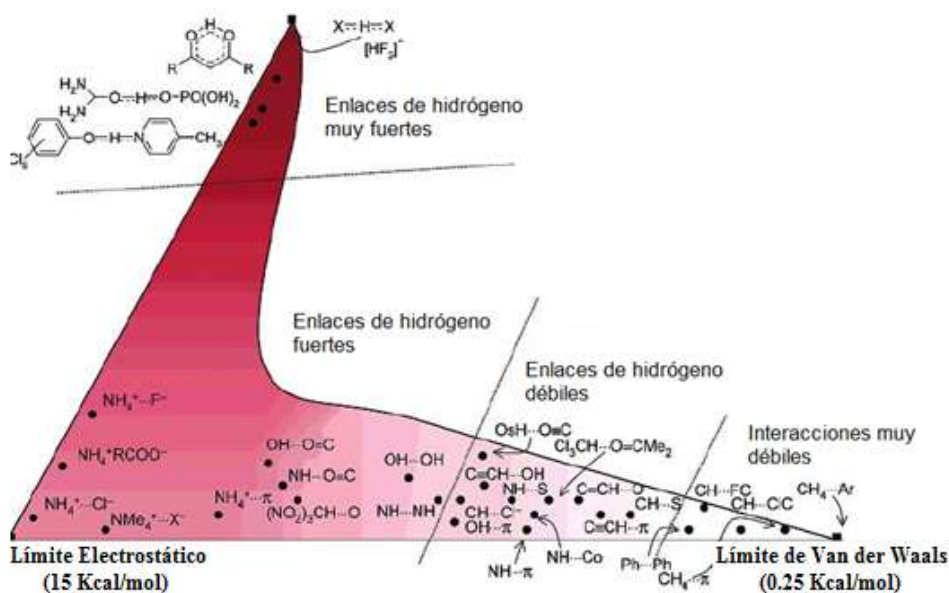


Figura 12. Naturaleza de las interacciones por puente de hidrógeno.³¹

Otra forma de clasificar a los puentes de hidrógeno es a partir de la convencionalidad de los grupos donadores y aceptores. En la Tabla 2, se muestran algunos ejemplos en la cual se puede apreciar que los grupos donadores y aceptores tradicionales son los llamados convencionales^{33,34} y generalmente son las interacciones clasificadas como fuertes, mientras que los no convencionales son los débiles.

Tabla 2. Clasificación convencional y no convencional de los puentes de hidrógeno.^{33,34}

	Muy fuertes	Fuertes	Débiles
CONVENCIONAL	$F - H \cdots F^-$ $A^+ - H \cdots B^-$	$N - H \cdots O = C$ $O - H \cdots O - H$ Halógeno - $H \cdots O$ Agua - Agua $O - H \cdots O = C$ $O - H \cdots \text{Halógeno}$	$\bar{O} - H \cdots O$ Bifurcado $O - H \cdots S$ $S - H \cdots S$ $O - H \cdots F - C$ $O - H \cdots Cl - C$
NO CONVENCIONAL		$N^+ - H \cdots \pi$ $N^+ - H \cdots \pi$ $O - H \cdots \pi$ $N - H \cdots H - B$ $X - H \cdots C$	$C - H \cdots O$ $C - H \cdots O$ $C - H \cdots N$ $O/N - H \cdots \pi$ $C - H \cdots \pi$ $O - H \cdots M$ $M - H \cdots O$ $P - H \cdots O$ $O/N - H \cdots P$ $O/N - H \cdots Se$ $C - H \cdots F - C$ $Si - H \cdots O$

4.4.2 Interacciones C-H \cdots π

Las interacciones C-H \cdots π , son una especie de puentes de hidrógeno que se producen entre un ácido suave (C-H) y una base suave (sistema π),^{34a} y se encuentran presentes en diversos compuestos orgánicos (Figura 13). La interacción C-H \cdots π es importante en la determinación de la estabilidad de cristales orgánicos y el ensamble de unidades moleculares dentro de las estructuras supramoleculares.^{34b} Ocurren entre grupos alifáticos y aromáticos en donde el hidrógeno de la parte alifática está dirigido al centro del anillo del benceno, además la naturaleza de esta fuerza se ha confirmado por cálculos teóricos mediante un análisis de Átomos en Moléculas (AIM).^{34a} La importancia del estudio de este tipo de la interacción radica en su implicación en la especificidad del reconocimiento molecular, la selectividad en reacciones orgánicas, ciencia de polímeros, los fenómenos de superficie.^{34c}

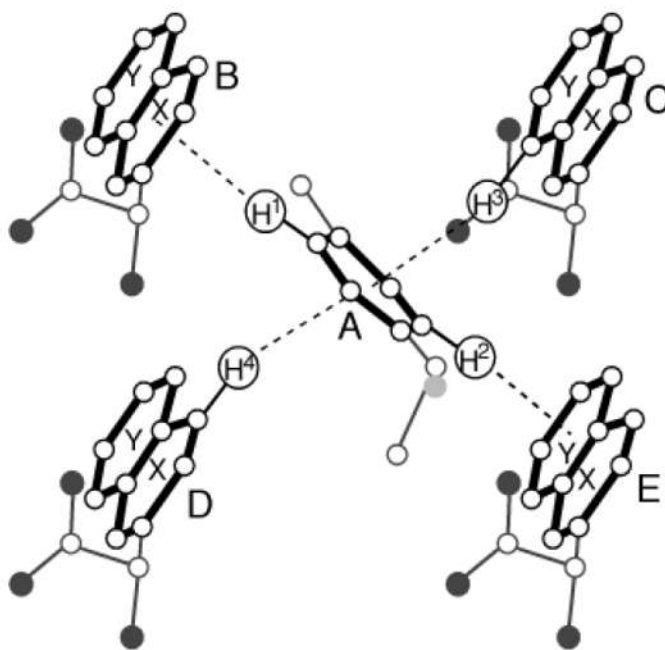


Figura 13. Empaquetamiento supramolecular de grupos aromáticos a través de interacciones C-H \cdots π .³⁵

4.4.3 Interacciones C-X $\cdots\pi$

Las interacciones de tipo C-X $\cdots\pi$,³⁶ son interacciones que juegan un papel importante en la organización de cristales moleculares, materiales orgánicos y en sistemas biológicos (Figura 14).³⁷

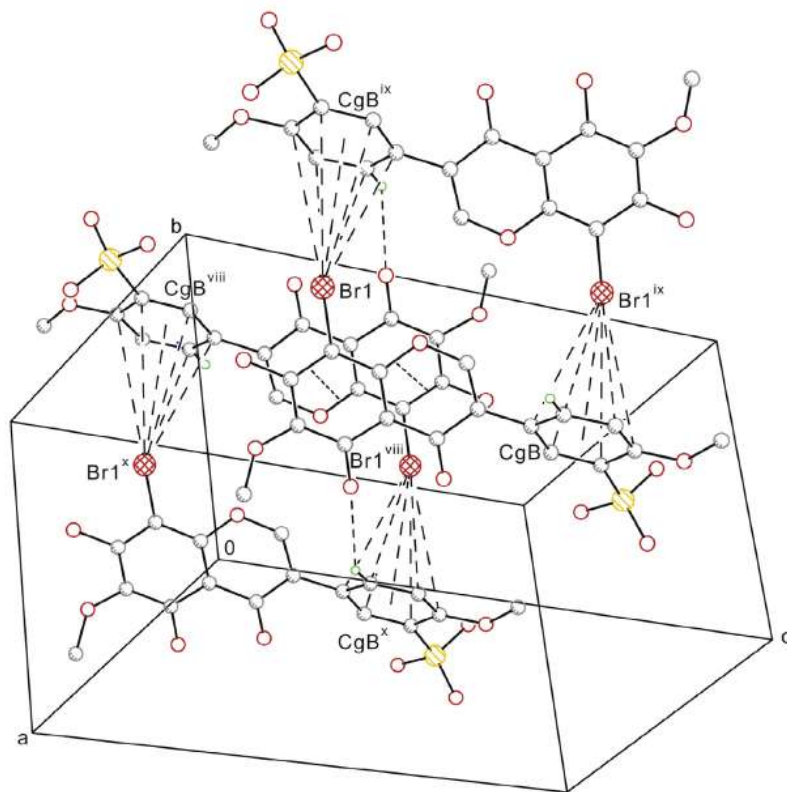


Figura 14. Interacciones C-Br $\cdots\pi$ en el empaquetamiento cristalino del 3'-sulfato de 8-bromo-irisolidona.³⁸

La formación de estas interacciones se explica por la presencia de una región de potencial electrostático positiva (Figura 15) en la parte más extrema de la superficie del halógeno, centrado en el eje del enlace Carbono-Halógeno, en donde la densidad electrónica de la especie donadora produce una polarización de la densidad electrónica del átomo de halógeno, induciendo un dipolo temporal positivo, el cual es atraído por el dipolo negativo del donador.³⁹ Además, los valores de los ángulos de la interacción C-X $\cdots\pi$ son cercanos a 180° demostrando una sorprendente similitud con los puentes de hidrógeno.⁴⁰

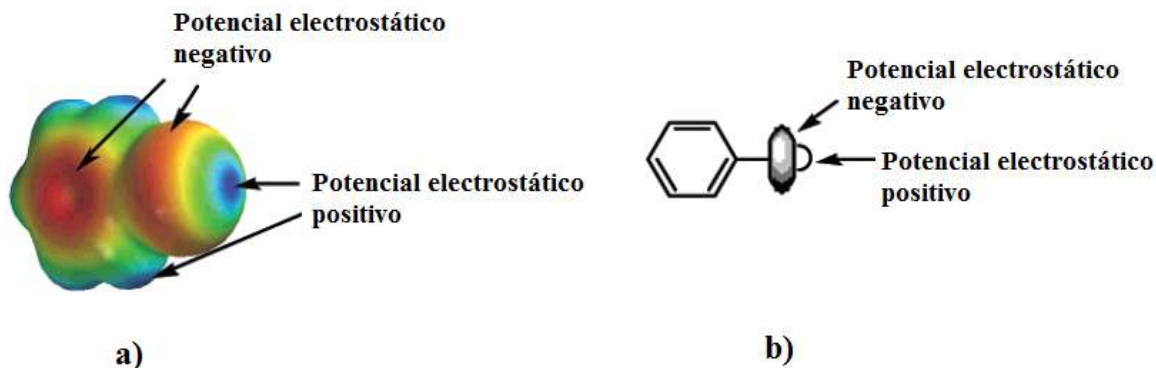


Figura 15. a) Diagrama del potencial electrostático positivo y negativo del Yodobenceno. b) Representación simplificada del potencial electrostático en el átomo de Yodo.⁴¹

4.5 Cristales orgánicos porosos

La construcción de cristales orgánicos porosos ha recibido considerable atención en la predicción del ensamble de arquitecturas supramoleculares,⁴² especialmente con respecto a las interacciones por puentes de hidrógeno,⁴⁴ ya que este tipo de interacciones son las encargadas de formar redes en el estado cristalino. Estudios recientes se han enfocado en las redes que forman cavidades o canales a través del empaquetamiento cristalino,⁴⁴ con el objetivo de utilizar estos espacios como materiales para almacenar moléculas, iones, para desarrollar sensores químicos o utilizar estos canales o cavidades como plantillas de catálisis.⁴³

Entre los materiales porosos se encuentran los compuestos cristalinos orgánicos formados por puentes de hidrógeno (HOFs), este tipo de compuestos se forman por interacciones no covalentes, tales como enlaces por puente de hidrógeno y por interacciones $\pi \cdots \pi$.⁴⁵ Para este tipo de cristales, el solvente juega un papel importante en la construcción de la red supramolecular, ya que una vez que el disolvente es retirado el sistema puede colapsar. Sin embargo, a pesar de esto, existen reportes de este tipo de compuestos que presentan una porosidad permanente así como alta estabilidad térmica.⁴⁶

Con base en lo anterior, en los últimos años se ha implementado el uso de ácidos biliares en la síntesis de estructuras poliméricas las cuales han llevado al desarrollo de estructuras cristalinas con la capacidad de formar canales o cavidades con diferentes diámetros.⁴⁷ En la Figura 16, se muestra el apilamiento de columnas helicoidales 2_1 del ácido 23-nordesoxicólico (NDCA) dando lugar a la formación de cavidades en el empaquetamiento cristalino.

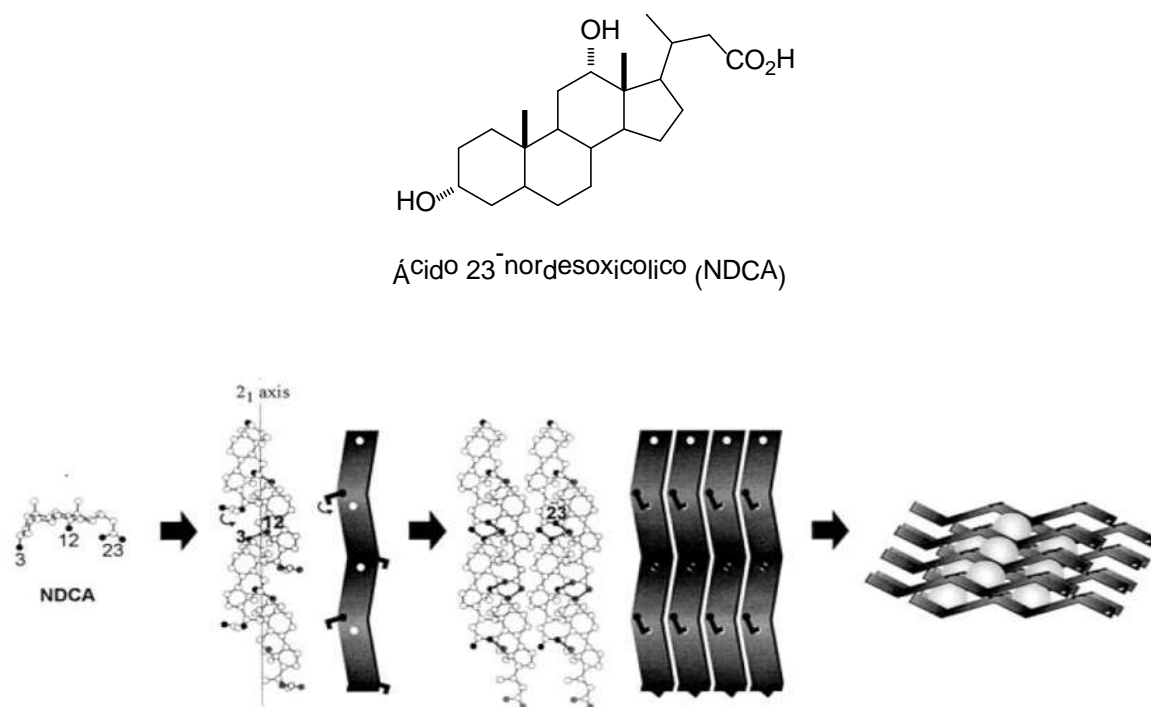


Figura 16. Apilamiento de ejes helicoidales 2_1 del NDCA para la formación de cavidades.⁴⁷

En el 2005, Davis⁴⁸ y colaboradores mostraron que bisfenilureas esteroidales (Figura 17), se comportan de manera similar, generando estructuras cristalinas nanoporosas unidimensionales con diámetros mayores a 14 Å. La variación de sustituyentes en los carbonos C-7 y C-12 conduce a la formación de canales lo suficientemente grandes para incluir una amplia variedad de moléculas orgánicas como colorantes o sustratos para catálisis.

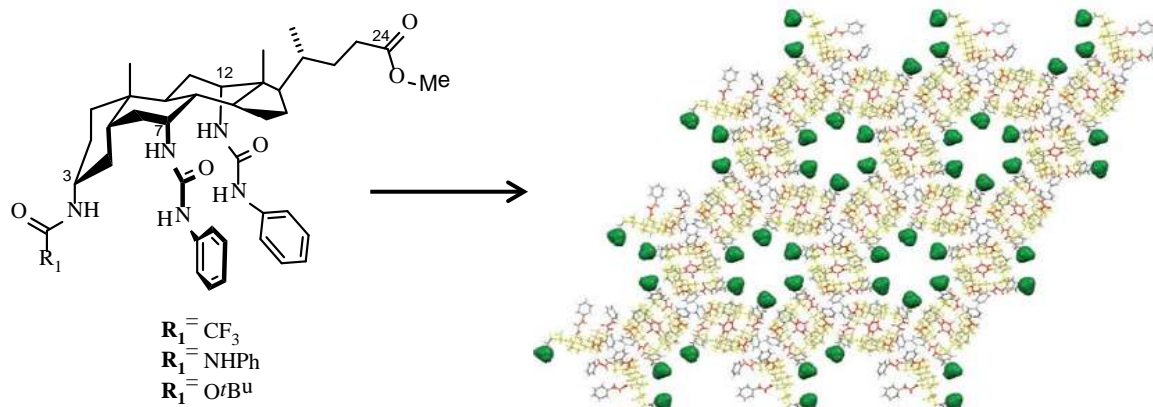


Figura 17. Formación de canales en el estado cristalino a partir de bisfenilureas esteroidales.⁴⁸

Adicionalmente se ha reportado la formación de estructuras cristalinas nanoporosas a partir de bisfenilureas esteroidales delimitadas por unidades aromáticas con diámetros entre 6 Å y 7 Å aproximadamente, que presentan analogía con nanotubos de carbonos, (Figura 18).⁴⁹ Estos cristales nanoporosos presentaron la oclusión de moléculas de agua a pesar de que los sustituyentes aromáticos cubren las paredes del poro formando un ambiente hidrofóbico, contribuyendo de esta manera al estudio de moléculas de agua en ambientes no polares. Además la difracción de rayos-X de estos de compuestos reveló que el sistema cristalino se encuentra estabilizado por interacciones de tipo C-H \cdots π que se da entre grupos arilos vecinales.

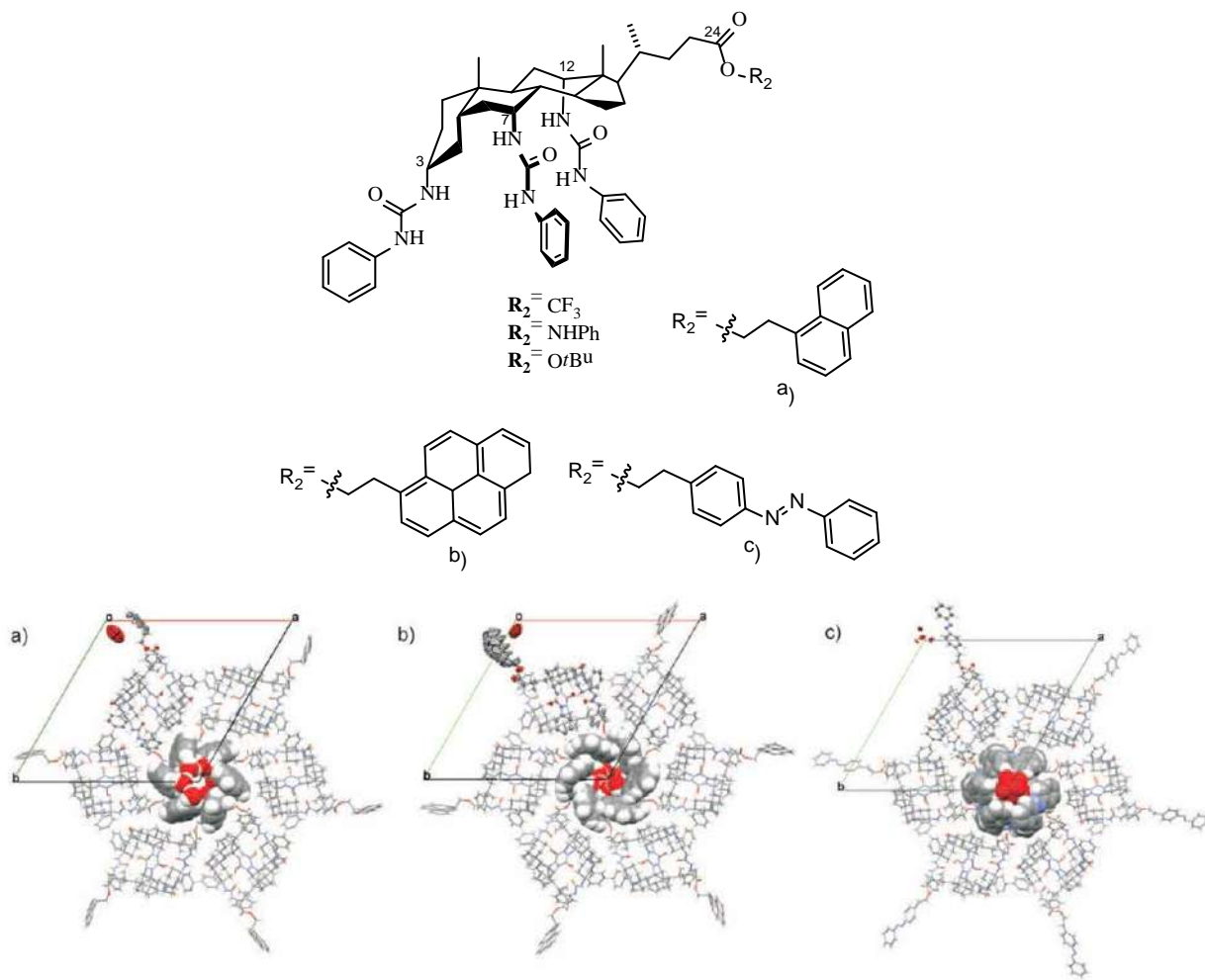


Figura 18. Nanoporos esteroidales delimitados por unidades aromáticas: a) naftaleno, b) pireno, c) *trans*-diazobenceno.⁴⁹

Por otra parte, el uso de estos nanoporos da lugar a la preparación de combinaciones, obteniendo cristales orgánicos a partir de una variación continua de sustituyentes, permitiendo la incorporación de múltiples y diversas unidades moleculares, incluyendo moléculas que no pueden cristalizar por sí mismas,⁵⁰ induciendo de esta manera a la formación de co-cristales. Con esta estrategia se encontró que un número de moléculas de estructura general **B** (Figura 19), cristalizó en parámetros similares de celda unitaria de **A**.^{48,49} En donde los grupos R_1 y R_2 , forman parte de la superficie del canal, y por lo tanto pueden ser usados para controlar el diámetro, las propiedades ópticas y la naturaleza química de los poros.

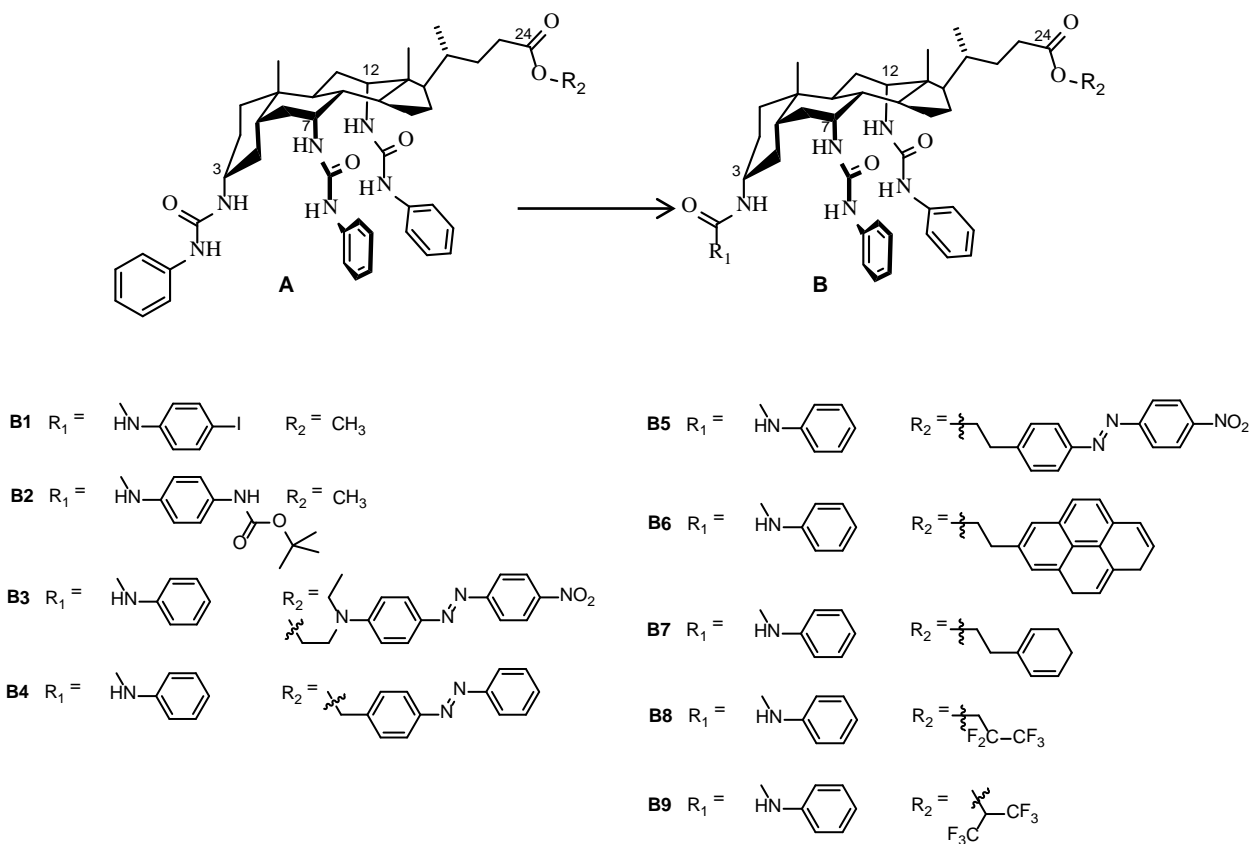


Figura 19. Moléculas que cristalizan en el grupo espacial $P6_1$ análogas al compuesto **A**.

El análisis cristalográfico de estas moléculas confirmó que todas pertenecen al grupo espacial $P6_1$ (con variaciones menores en los parámetros de celda), lo cual es de gran importancia ya que para la obtención de combinaciones orgánicas (Figura 20), es generalmente necesario que los cristales de las moléculas individuales posean estructuras similares con el mismo grupo espacial y parámetros de celda unitaria estrechamente similares.⁵⁰

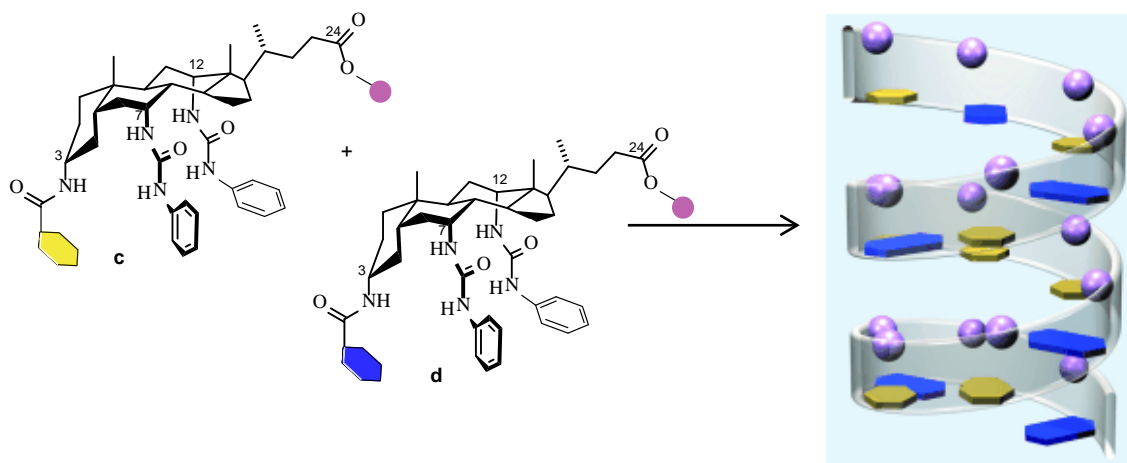


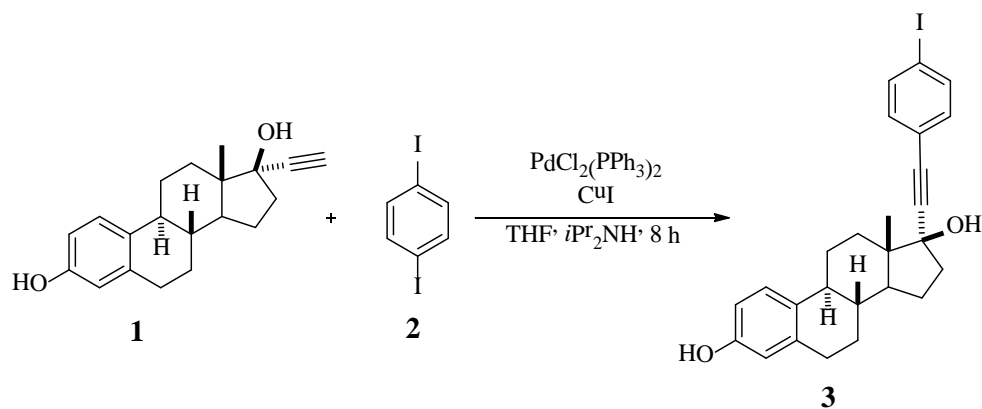
Figura 20. Descripción esquemática de una combinación formada entre un nanoporo esteroideal (amarillo) con un segundo componente (azul), permitiendo sincronización de las propiedades macroscópicas.⁵⁰

De lo anterior se deriva el gran interés en el estudio de las estructuras cristalinas de los compuestos esteroidales desde la perspectiva de las “supramoléculas o agregados supramoleculares”, por lo que la descripción racional y sistemática de los enlaces no covalentes en agregados supramoleculares de tipo esteroideal, se vuelve un aspecto relevante en el área del diseño molecular y/o ingeniería de cristales. Con base en esto, en el presente trabajo se propone la obtención y caracterización estructural de nuevos derivados de Etinilestradiol mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y análisis supramolecular por difracción de rayos-X.

5 JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de nuevos materiales orgánicos sólidos es un campo de intensa investigación. Recientemente, el uso de compuestos esteroidales en la ciencia de materiales ha adquirido gran relevancia ya que son bloques de construcción prometedores para la síntesis de biomateriales y macrociclos con propiedades de reconocimiento de iones,⁵¹ además de su potencial aplicación en la ingeniería de cristales, ya que permiten obtener estructuras moleculares rígidas, capaces de formar canales o cavidades con potencial aplicación en técnicas de separación, almacenamiento, sensores, láseres.⁶

En nuestro grupo de trabajo se obtuvo y cristalizó un compuesto del Etinilestradiol (**1**) acoplado al 1,4-diyodobenceno (**2**), sustituyente que ha permitido alargar la cadena terminal del C-17 (Esquema 1), adicionalmente mediante el análisis por difracción de rayos-X del producto **3** se observó que el empaquetamiento cristalino (Figura 21) presenta cavidades con diámetro de 9.14 Å x 7.4 Å, originando nuestro interés en la obtención de este tipo de compuestos con potencial aplicación como cristales orgánicos porosos.



Esquema 1. Obtención del compuesto **3**.

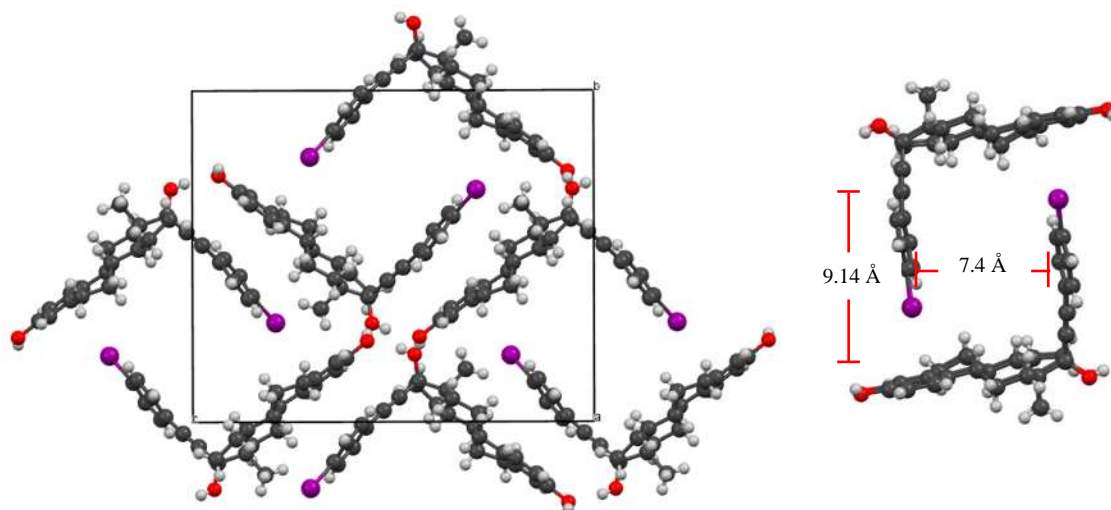
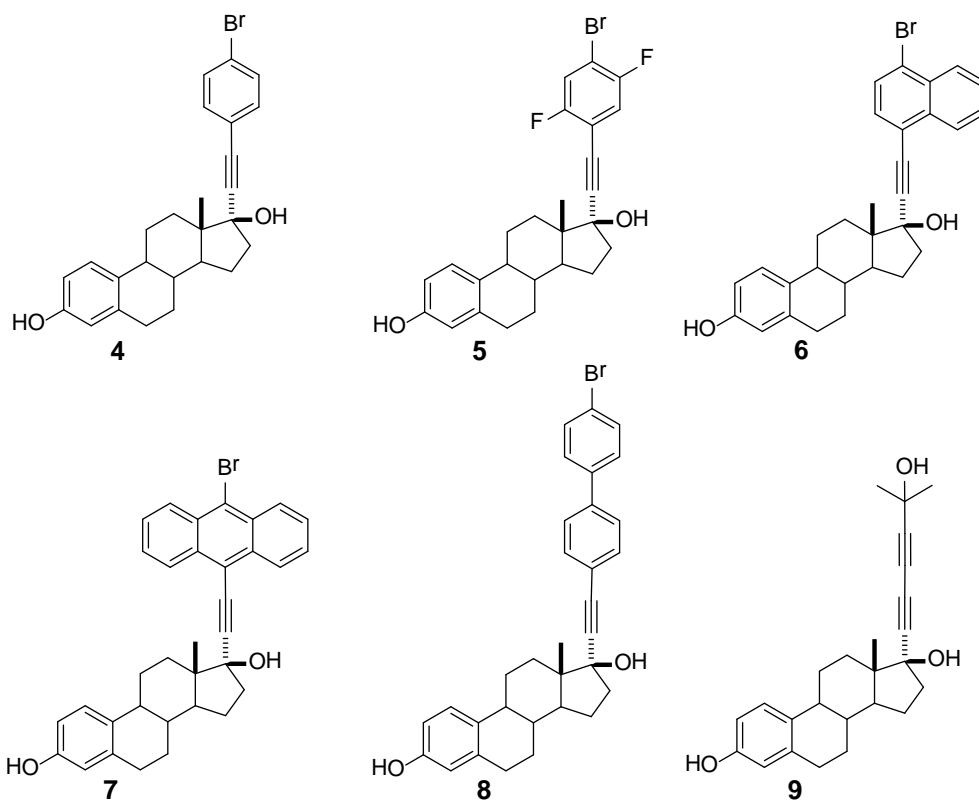


Figura 21. Empaquetamiento cristalino del compuesto **3**.

Por lo anterior en este proyecto se plantea acoplar el Etinilestradiol (**1**) con diferentes derivados halogenados en la cadena terminal de C-17 que permita controlar el diámetro de la cavidad, posteriormente mediante el análisis estructural determinar si existe la formación de agregados supramoleculares capaces de presentar cavidades con un diámetro mayor o similar al determinado para el compuesto **3**, que sugiera una posible aplicación como cristales orgánicos porosos.

6 OBJETIVO GENERAL

- Obtener, purificar y caracterizar seis derivados del Etinilestradiol, con características potenciales de cristalización que puedan presentar arreglos estructurales capaces de exhibir cavidades o canales con posible aplicación como cristales orgánicos porosos.



6.1 Objetivos específicos

- Obtener y purificar seis derivados del Etinilestradiol mediante acoplamientos de Sonogashira.
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante los métodos espectroscópicos y físicos.
- Explorar la cristalización de los compuestos obtenidos mediante diferentes técnicas de cristalización.
- Estudiar las características estructurales y arquitectura supramolecular de los compuestos mediante el análisis por difracción de rayos-X.
- Evaluar el efecto del sustituyente sobre la formación y el tamaño de la cavidad.
- Determinar la estabilidad térmica de los compuestos cristalinos más importantes mediante calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico.

7 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

7.1 Obtención y caracterización espectroscópica

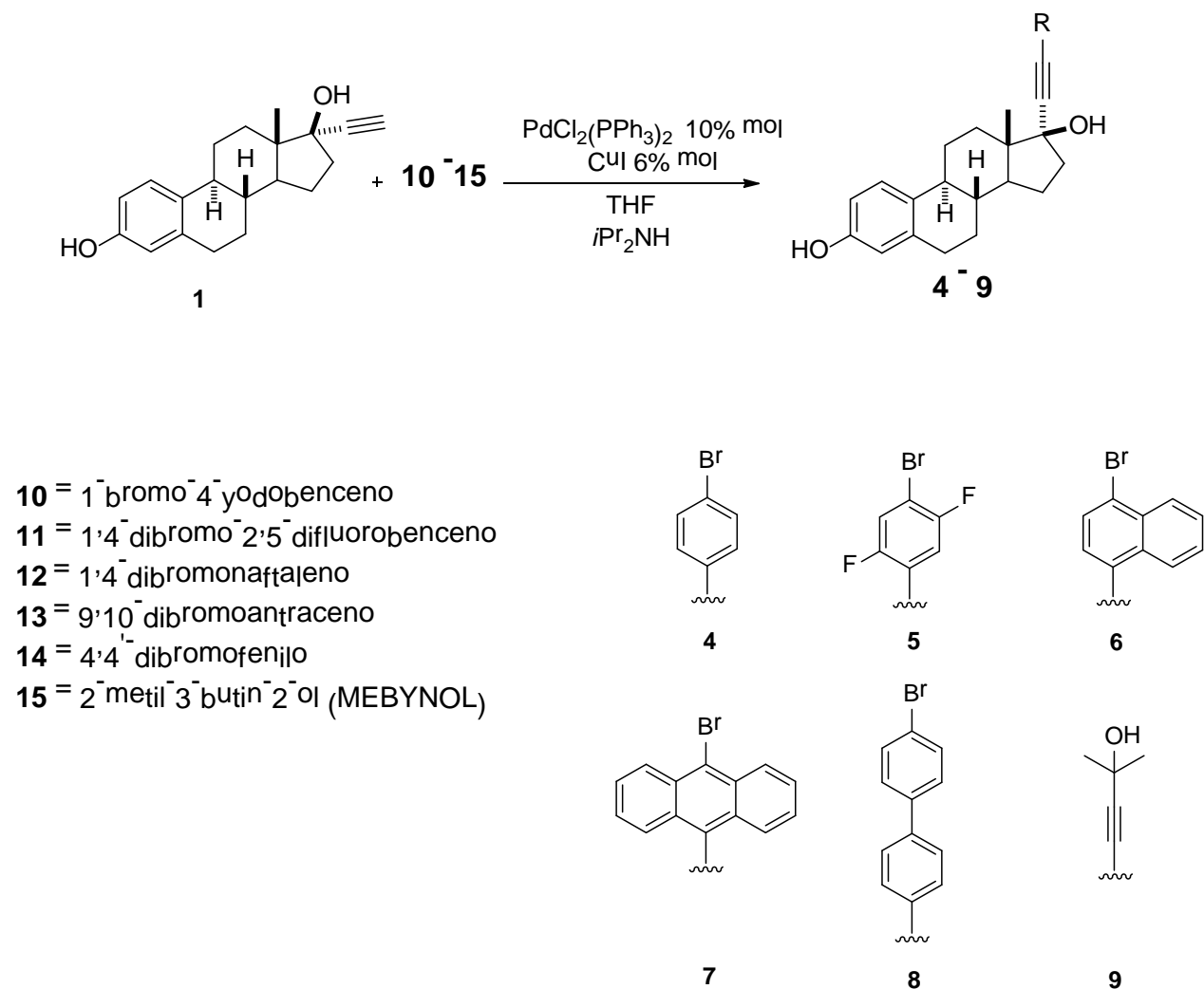
En la actualidad el uso de esteroides en la ciencia de materiales ha aumentado gradualmente, debido a su posible funcionalización en cualquiera de los anillos que forman el esqueleto esteroideal y a su gran número de centros estereogénicos, lo que asegura la no-centrosimetría de las estructuras cristalinas. Además de que una de las características interesante de estos compuestos es su tendencia a cristalizar,⁷ con lo cual se puede utilizar esta propiedad para obtener compuestos con varias formas cristalinas y diferentes arquitecturas moleculares con estructuras rígidas, proporcionando la oportunidad para poder ser empleados en la ingeniería de cristales.

De acuerdo a las características y condiciones requeridas en el acoplamiento de Sonogashira,⁹ se seleccionó el Etinilestradiol (**1**), por su funcionalización con un alquino terminal en el carbono C-17, el cual puede unirse a una gran variedad de compuestos aromáticos, utilizando Pd(II) y CuI como catalizadores. Es importante resaltar que el Etinilestradiol es un estrógeno comercialmente disponible y ampliamente utilizado en la fabricación de anticonceptivos orales, además de que es un compuesto esteroideal que presenta diferentes formas polimórficas.⁷

Los halogenuros de arilos **10-14** y el alcohol **15** fueron seleccionados según las posibles interacciones tipo puente de hidrogeno, $\pi \cdots \pi$, halógeno \cdots halógeno o halógeno $\cdots \pi$ que puedan formar una vez acoplados al Etinilestradiol, ya que este tipo de interacciones son las encargadas de dar estabilidad a las estructuras en el estado sólido,^{25,26} formando cristales adecuados para poder realizar un estudio supramolecular a partir del análisis por difracción de rayos-X.

En esta sección, se describe la obtención y caracterización espectroscópica de los derivados **4 - 9**. Los compuestos fueron sintetizados mediante un acoplamiento cruzado de Sonogashira,⁹ entre el Etinilestradiol (**1**) con el 1-bromo-4-yodobenceno (**10**), 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (**11**), 1,4-dibromonaftaleno (**12**), 9,10-dibromoantraceno (**13**), 4,4'-dibromobifenilo (**14**) y el 2-metil-3-butin-2-ol (**15**), utilizando como catalizadores

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y CuI en presencia de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ como base y THF en atmósfera de nitrógeno. Los compuestos se obtuvieron en rendimientos que van del 60 % al 90 %, (Esquema 2).

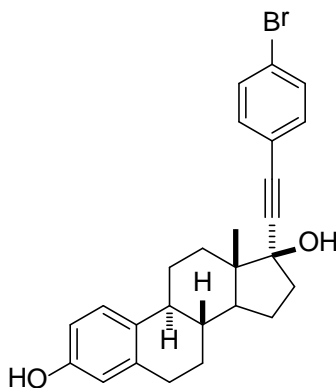


Esquema 2. Reacción general del acoplamiento de Sonogashira.

Los nuevos derivados esteroidales se caracterizaron mediante RMN de ^1H y ^{13}C en una y dos dimensiones. La asignación inequívoca se realizó mediante el uso combinado de los experimentos DEPT, COSY, HETCOR y HMBC, así como, por comparación con los datos descritos en la literatura de la materia prima⁵² y un rotor molecular⁵³ que presenta un fragmento análogo, lo que permitió corroborar la asignación de los compuestos obtenidos, ya que algunos carbonos no presentaron cambio significativo en los desplazamientos químicos

(Tabla 9). La numeración de los sustituyentes halogenados, así como la del Etinilestradiol sigue la nomenclatura de la IUPAC.

7.1.1 Caracterización del 17 α -(1'-bromofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**4**)



El espectro de masa de alta resolución para el compuesto **4** mostró el ion de $[M+H - H_2O]^+$ $m/z = 433.1161$ y en el espectro de infrarrojo se observaron las bandas de estiramiento en 3268 ($-OH$) cm^{-1} y 2316 ($-C\equiv C-$) cm^{-1} .

El espectro de RMN de 1H (Figura 22) del compuesto **4** mostró una señal en 7.95 ppm correspondiente al hidroxilo del anillo fenólico, en 7.53 ppm una señal doble que integra para dos hidrógenos ($^3J = 8.6$ Hz) asignada a H-2' y H-6', en 7.37 ppm la señal que integra para dos hidrógenos ($^3J = 8.6$ Hz) se asignó a los protones H-3' y H-5'; la presencia de estas señales confirman un anillo aromático disustituido en *para*. Por otra parte la desaparición de la señal en 2.95 ppm característica del protón del alquino terminal²² en C-17, permitió confirmar que se llevó a cabo el acoplamiento de Sonogashira (Figura 21). Las señales de los hidrógenos aromáticos del anillo A se asignaron en: 7.10 ppm (1H, d, $^3J = 8.5$ Hz); 6.59 ppm (1H, dd, $^3J = 8.5$, $^4J = 2.4$ Hz) y 6.52 ppm (1H, d, $^4J = 2.4$ Hz) para H-1, H-2 y H-4, respectivamente. En 4.53 ppm se observó una señal simple que integra para un hidrógeno asignada al protón del $-OH$ en la posición 17 y a 0.93 ppm se encontró una señal simple que integra para los tres hidrógenos del metilo 18, el resto de las señales corresponden a los protones del esqueleto esteroidal.

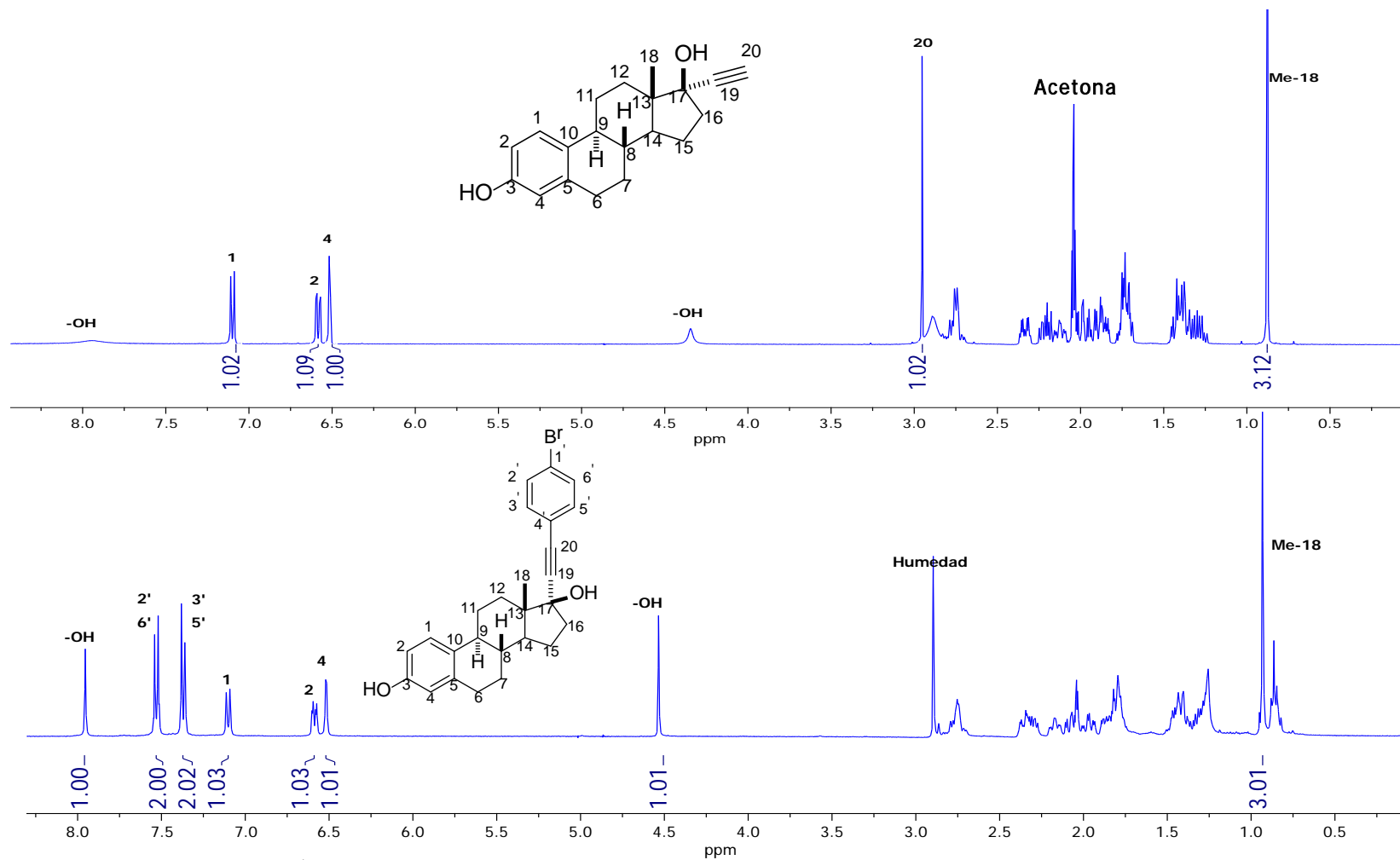


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la materia prima **1** (trazo superior) y el compuesto **4** (trazo inferior) en Acetona-d_6 .

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23) del compuesto **4**, los carbonos C-3', C-5' (134.0 ppm) y C-2', C-6' (132.4 ppm), C-18 (13.4 ppm), y los carbonos del anillo A C-1 (127.0 ppm), C-2 (113.6 ppm), C-4 (115.9 ppm) se asignaron con ayuda del experimento HETCOR. El carbono C-5 se asignó en 138.4 ppm, el C-10 en 131.8 ppm, los carbonos C-19 y C-20 del alquino se observaron en 96.5 ppm y 84.1 ppm, respectivamente. Los carbonos cuaternarios base de hidroxilo C-3 y C-17 se asignaron en 155.9 ppm y 80.2 ppm.

La asignación de este compuesto también se realizó con ayuda del experimento DEPT con el cual se determinaron 8CH, 6CH₂, y 1CH₃, además por diferencia con el espectro de RMN de ^{13}C fue posible asignar 9 carbonos cuaternarios dando un total de 24 señales de las 26 esperadas, este fenómeno se debe a que se tienen 2 pares de señales isócronas en 134.0 ppm y en 132.4 ppm asignadas a los C-3', C-5' y C-2', C-6', respectivamente.

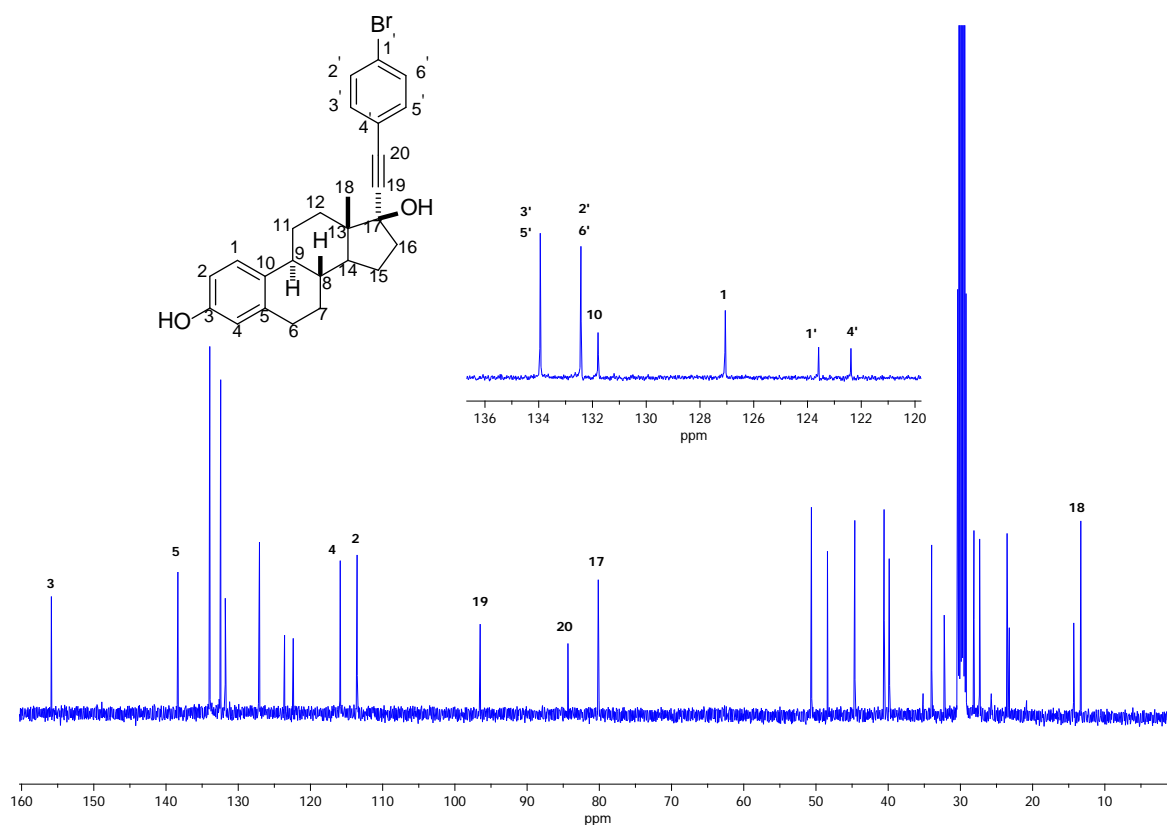


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **4** en Acetona-d₆.

Por otro lado el experimento HMBC (Tabla 3), resultó útil para la asignación inequívoca de los carbonos C-3' y C-5' asignadas en 134.0 ppm; esto debido a la interacción a tres enlaces entre el carbono C-20 (84.1 ppm) y los H-3' y H-5' en 7.37 ppm, a su vez esta correlación permitió diferenciar el C-19 en 96.5 ppm, el cual presenta un correlación a tres enlaces con el hidrógeno del hidroxilo en la posición 17 observado en 4.53 ppm. El resto de las correlaciones encontradas se muestran en la Tabla 3. Cabe mencionar que la mayoría de los carbonos no sufrieron cambios significativos en los desplazamientos químicos, cuando se compararon con la materia prima⁵² y un rotor molecular con un fragmento análogo⁵³ (Tabla 9).

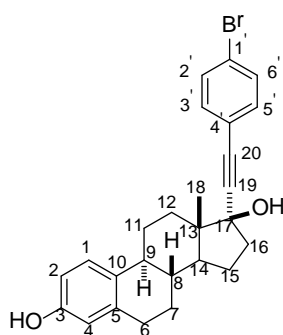
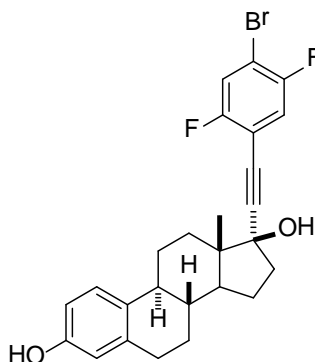


Tabla 3. Datos característicos de RMN para el compuesto **4**.

Posición del C	δ (ppm)	^{13}C	^1H (ppm) [J en Hz]	HMBC (ppm) [número de enlaces]
2	113.6	CH	H-2 dd (6.59) [8.5, 2.4]	OH-3 (7.95) [3], H-4 (6.52) [3]
3	155.9	C		H-1 (7.10) [3], OH-3 (7.95) [2]
4	115.9	CH	H-4 d (6.52) [2.4]	H-2 (6.59) [3], OH-3 (7.95) [3]
5	138.4	C		H-1 (7.10) [3], H-6 α - β (2.76) [2]
10	131.8	C		H-2 (6.59) [3], H-4 (6.52) [3]
13	48.4	C		H-18 (0.93) [2]
17	80.2	C		OH-17 (4.53) [2], H-18 (0.93) [3]
19	96.5	C		OH-17 (4.53) [3]
20	84.1	C		H-3' (7.37) [3], H-5' (7.37) [3]
1'	123.6	C		H-2' (7.53) [2], H-6' (7.53) [2]
2'	132.4	CH	H-2' d (7.53) [8.6]	H-2' (7.53) [1], H-3' (7.37) [2], H-6' (7.53) [3]
3'	134.0	CH	H-3' d (7.37) [8.6]	H-2' (7.53) [2], H-3' (7.37) [1], H-5' (7.37) [3]
4'	122.4	C		H-3' (7.37) [2], H-5' (7.37) [2]
5'	134.0	CH	H-5' d (7.37) [8.6]	H-3' (7.37) [3], H-5' (7.37) [1], H-6' (7.53) [2]
6'	132.4	CH	H-6' d (7.53) [8.6]	H-2' (7.53) [3], H-5' (7.37) [2], H-6' (7.53) [1]

7.1.2 Caracterización del 17 α -(4'-bromo-2,5-difluorofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3, 17 β -diol (**5**)



Para el compuesto **5**, la espectrometría de masa por el método APCI-TOF, mostró el ion $[M+H -H_2O]^+$ $m/z = 469.0973$ y en la espectroscopía de infrarrojo se observaron las bandas de estiramiento en 3283 y 2238 cm^{-1} de los grupos hidroxilos ($-OH$) y alquino ($-C\equiv C-$) respectivamente, confirmando la obtención de **5**.

Por otro lado en el espectro de RMN de 1H (Figura 24) del compuesto **5** las señales en 7.99 ppm y 4.72 ppm corresponden a los protones de los $-OH$ en las posiciones 3 y 17 respectivamente. Para el H-3' en 7.61 ppm se observó una señal doble de dobles que integra para un protón ($^3J_{H-F} = 8.5$, $^4J_{H-F} = 6.0$ Hz); la señal doble de dobles en 7.43 ppm que también integra para un hidrógeno ($^3J_{H-F} = 8.5$, $^4J_{H-F} = 6.0$ Hz) se asignó al H-6', este sistema de señales se debe al acoplamiento de los protones con los dos átomos de flúor ($I = 1/2$). Los H-1, H-2 y H-4 del anillo aromático A se observaron en: 7.12 ppm (1H, d, $^3J = 8.4$ Hz); 6.60 ppm (1H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 2.6$ Hz); y 6.53 ppm (1H, d, $^4J = 2.6$ Hz). La señal correspondiente a los hidrógenos del metilo 18 se desplazó a 0.96 ppm integrando para tres protones.

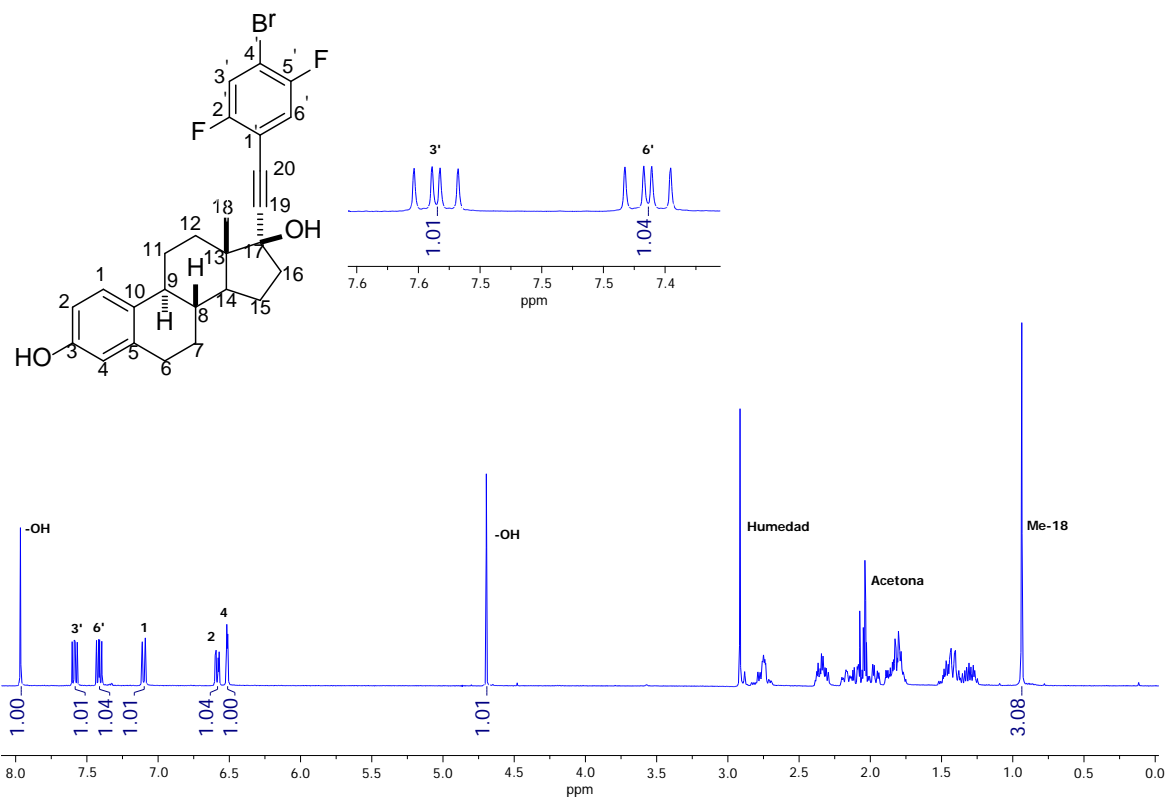


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **5** en Acetona- d_6 .

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 25) del compuesto **5**, se puede observar una señal doble de dobles en 159.2 ppm (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 249.9$, $^4J_{\text{C-F}} = 2.3$ Hz) y 155.9 ppm (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 242.3$, $^4J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz) correspondiente a C-2' y C-5', respectivamente; así también en 121.3 ppm se encuentra C-6' (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 26.4$, $^3J_{\text{C-F}} = 1.3$ Hz) y C-3' en 120.6 ppm (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 26.4$, $^3J_{\text{C-F}} = 1.3$ Hz), la asignación de estas señales se realizó con ayuda del experimento HECTOR, las cuales mostraron correlación con los desplazamientos en 7.61 ppm y 7.43 ppm de los H-3' y H-6' respectivamente. Las señales de los carbonos del anillo aromático A; C-3 base de hidroxilo se observa en 155.9 ppm, el C-5 en 138.4 ppm, y el C-10 en 131.7 ppm, así como los C-1, C-2 y C-4 se asignaron en 127.1 ppm, 113.6 ppm y 115.9 ppm, respectivamente. Las señales de los carbonos C-4' y C-1' se observan como señales dobles en 109.6 ppm y 109.4 ppm con una $^2J_{\text{C-F}} = 9.7$ Hz.

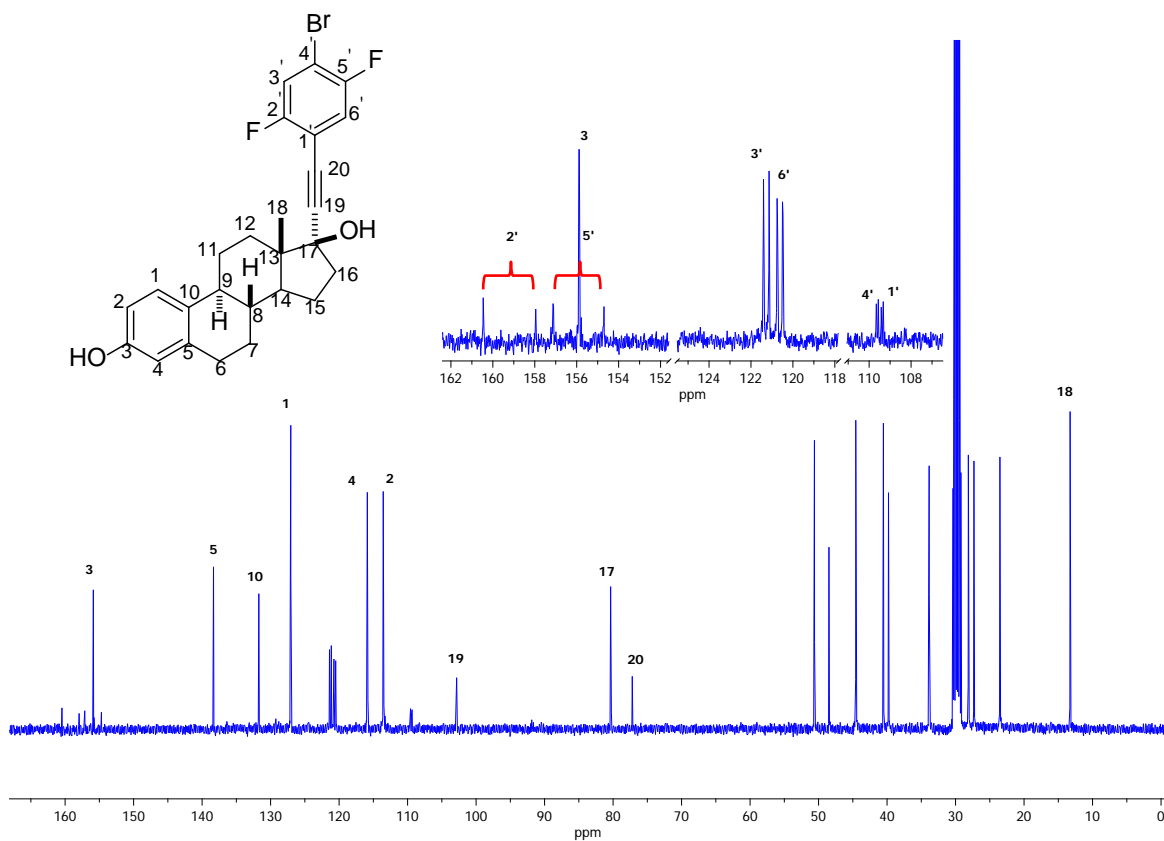


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **5** en Acetona- d_6 .

Con ayuda del experimento DEPT se determinaron 8CH, 6CH₂, y 1CH₃. La diferencia del espectro de RMN de ^{13}C con el experimento DEPT permitió determinar 11 señales de carbonos cuaternarios que suman las 26 señales esperadas. El experimento HMBC de **5** (Tabla 4), fue útil para la asignación inequívoca del C-6' (121.3 ppm) y C-3' (120.6 ppm), debido a la correlación a tres enlaces del H-6' (7.43 ppm) con el C-20 (77.2 ppm). Por otra parte, el C-19 (102.8 ppm) presentó una correlación a tres enlaces con el hidrógeno del hidroxilo 17, lo que permitió diferenciarlo del C-20. Los desplazamientos del resto de las señales se muestran en la Tabla 9.

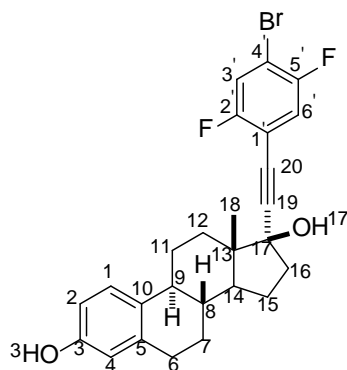
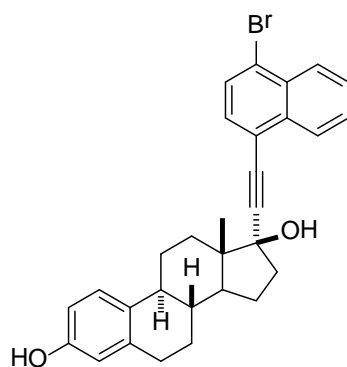


Tabla 4. Datos característicos de RMN para el compuesto **5**.

Posición del C	δ (ppm)	^{13}C	^1H (ppm) [J en Hz]	HMBC (ppm) [número de enlaces]
2	113.8	CH	H-2 dd (6.69) [8.4, 2.7]	OH-3 (7.99) [3], (H-4 (6.53) [3]
3	155.9	C		H-1 (7.12) [3], H-2 (6.69) [2], H-4 (6.53) [2]
4	115.9	CH	H-4 d (6.53) [2.7]	H-2 (6.69) [3], OH-3 (7.99) [3]
5	138.4	C		H-1 (7.12) [3]
10	131.7	C		H6 α - β (2.78) [3]
13	48.5	C		H-18 (0.96) [2]
17	80.3	C		H-18 (0.96) [3]
19	102.8	C		OH-17 (4.72) [3]
20	77.2	C		H-6' (7.43) [3]

7.1.3 Caracterización del 17 α -(4'-bromonaftaniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (6)



El compuesto **6**, se obtuvo en un rendimiento del 79% y la espectrometría de masa de alta resolución mostró el ion $[\text{M}+\text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ $m/z = 483.1318$, además en el espectro de infrarrojo se observaron en 3535 cm^{-1} y 2323 cm^{-1} las bandas correspondientes a los estiramientos de los grupos hidroxilos y alquino.

En la Figura 26 se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **6**, encontrando dos señales ddd ($^3J= 8.4$, $^4J= 1.5$, $^5J= 0.9$ Hz) que integraron para un hidrógeno en 8.46 ppm y otra en 8.25 ppm asignadas a H-5' y H-8', respectivamente. En 8.00 ppm se observó una señal simple para el protón del -OH fenólico. La asignación de las señales de los protones H-3' y H-2' que aparecieron como señales dobles ($^3J= 7.5$ Hz) a 7.86 ppm y 7.61 ppm, respectivamente, se realizó con ayuda del experimento COSY, en el cual se encontró que este par de señales correlacionan entre sí, mientras que los H-5' y H-8' mostraron correlación con los H-6' y H-7'. Los H-6' y H-7' aparecieron como una señal múltiple que integra para dos protones en 7.73 ppm. Las señales del anillo A se observaron en 7.12 ppm como una señal doble ($^3J= 8.5$ Hz) para el H-1; el H-2 se observó como señal doble de dobles ($^3J= 8.5$, $^4J= 2.7$ Hz) a 6.60 ppm, mientras que el H-4 se observó como señal doble con una $^4J= 2.7$ Hz en 6.54 ppm. En 4.80 ppm se asignó el protón del hidroxilo señalado en la posición 17. Los hidrógenos del metilo 18 aparecieron como una señal simple que integra para tres en 1.01 ppm.

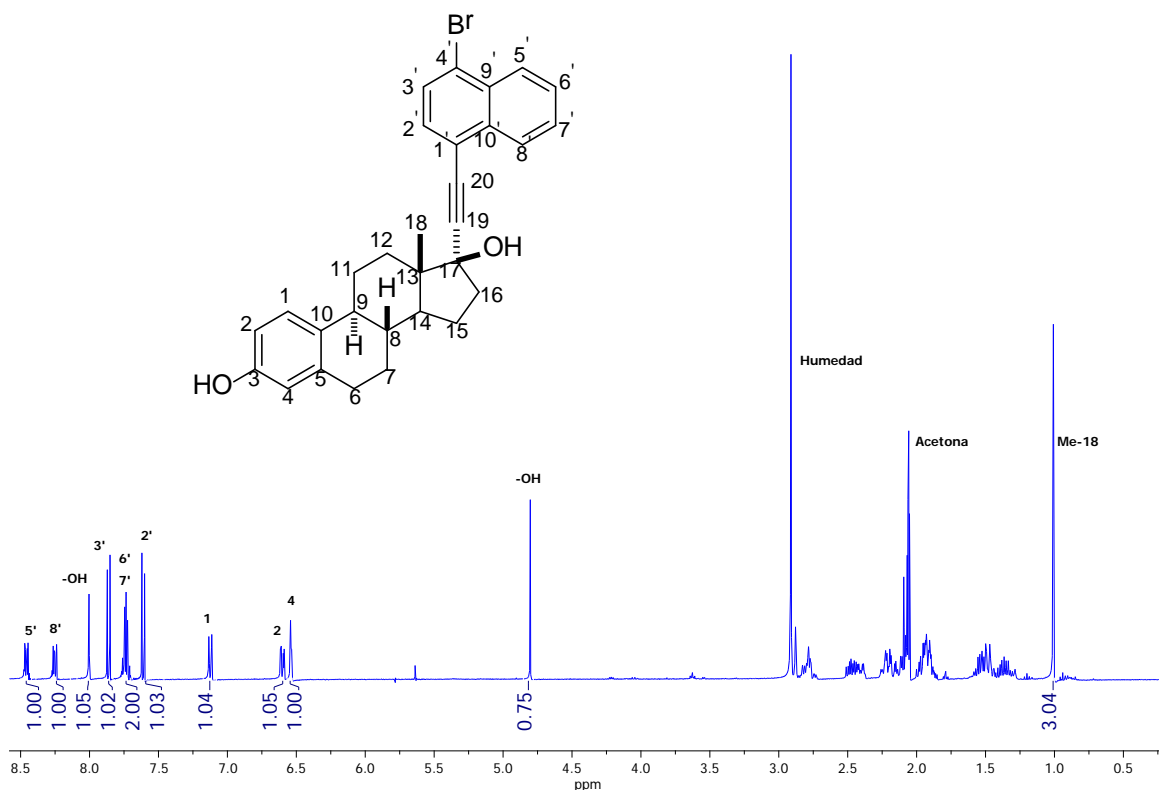


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **6** en Acetona- d_6 .

En la Figura 27 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **6**, en el que se observó el C-3 base de hidroxilo a 155.9 ppm y en 138.4 ppm se asignó el C-5. La señal de los carbonos cuaternarios cabeza de puente C-10' y C-9' se asignaron en 135.1 ppm y 132.4 ppm respectivamente. Los carbonos C-3' y C-2' mostraron correlación con las señales en 7.86 ppm y 7.61 ppm en el experimento HETCOR, de la misma manera este experimento mostró correlación con los carbonos C-6' (129.0 ppm), C-7' (128.7 ppm), C-8' (128.0 ppm) y C-5' (127.6 ppm) con sus respectivos hidrógenos. Los carbonos cuaternarios C-4' y C-1' se asignaron en 123.2 ppm y 122.3 ppm respectivamente. La señal para los carbonos con hibridación *sp* C-19 y C-20 se asignaron en 101.7 ppm y 95.0 ppm y los carbonos C-17 y C-18 en 80.6 ppm y 13.4 ppm.

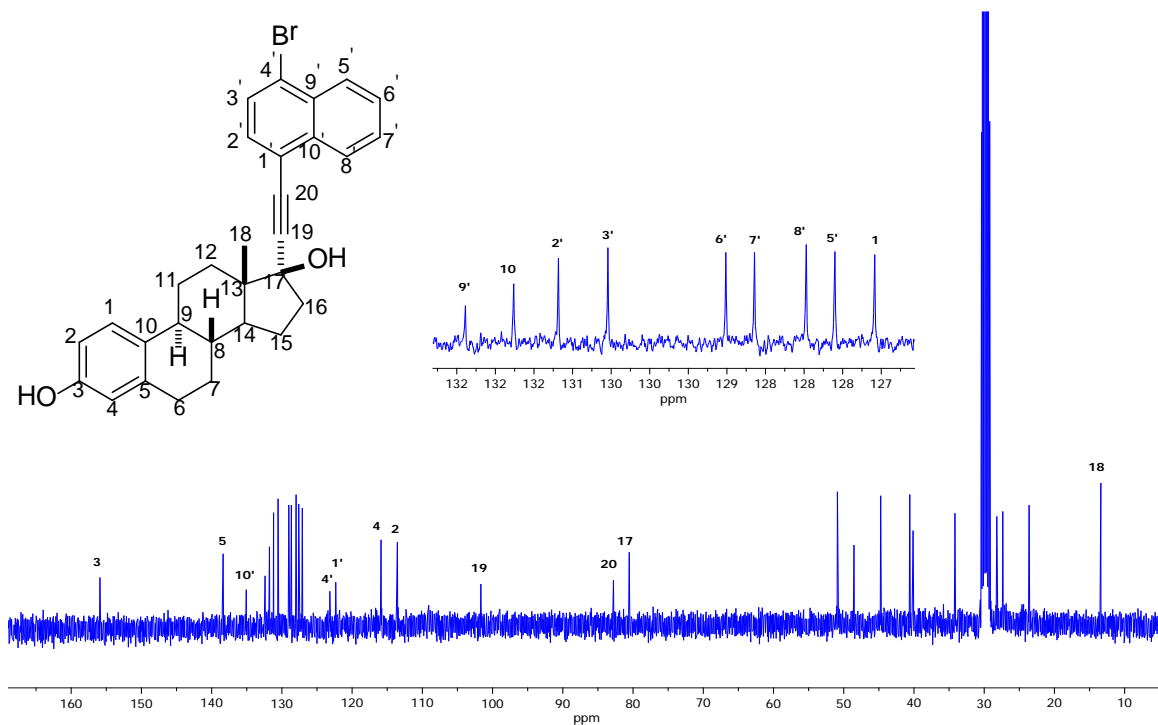


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **6** en Acetona- d_6 .

La asignación de las señales del espectro de RMN de ^{13}C de **6**, se realizó con ayuda del experimento DEPT y las técnicas bidimensionales HECTOR, COSY y HMBC de **6** (Tabla 5). El empleo del espectro DEPT permitió determinar 12CH, 6CH₂, 1CH₃. La diferencia del espectro de RMN de ^{13}C con el experimento DEPT permitió encontrar 11 carbonos cuaternarios que suman las 30 señales esperadas. La asignación inequívoca de los carbonos

cuaternarios C-20, C-1' y C4' se realizó con ayuda del experimento HMBC observando que la señal del H-2' (7.61 ppm) presentó una correlación a tres enlaces con C-20 (95.0 ppm); el C-1' (122.3 ppm) mostró correlación a dos enlaces con H-2' (7.61 ppm) y a tres enlaces con H-8' (8.25 ppm). EL C-3' (130.6 ppm) presentó una correlación a cuatro enlaces con el H-5' (8.46 ppm). Para C-4' (123.2 ppm) se observó una correlación a dos y tres enlaces con los hidrógenos H-3' (7.86 ppm) y H-2' (7.61 ppm) respectivamente. Los carbonos cuaternarios cabeza de puente C-9' y C-10' mostraron las siguientes correlaciones: C-9' (132.4 ppm) a dos enlaces con el H-5' (8.46 ppm) y tres enlaces con el H-3' (7.86 ppm); C-10' (135.1 ppm) a tres enlaces con el H-2' (7.61 ppm) y a dos enlaces con el H-8' (8.25 ppm). El resto de las asignaciones se muestran en Tabla 9.

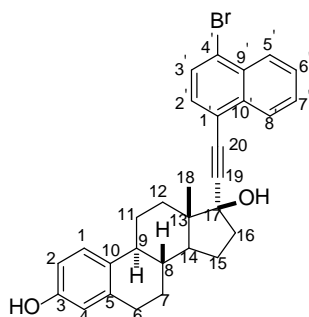
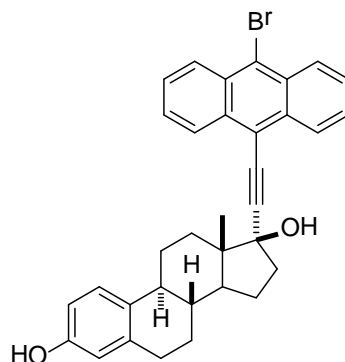


Tabla 5. Datos característicos de RMN para el compuesto **6**.

Posición del C	δ (ppm)	^{13}C	^1H (ppm) [J en Hz]	HMBC (ppm) [número de enlaces]
2	113.6	CH	H-2 dd (6.60) [8.5, 2.7]	OH-3 (8.00) [3], H-4 (6.54) [3]
3	155.9	C		H-1 (7.12) [3], OH-3 (8.00) [2], H-4 (6.54) [2]
4	115.9	CH	H-4 d (6.54) [2.7]	H-2 (6.60) [3]
5	138.4	C		H-1 (7.12) [3]
10	131.8	C		H-2 (6.60) [3]
13	48.5	C		H-18 (1.01) [2]
17	80.6	C		H-18 (1.01) [3]
19	101.7	C		OH-17 (4.80) [3]
20	82.27	C		H-2' (7.61) [3]
1'	122.3	C		H-2' (7.61) [2], H-8' (8.25) [3]
3'	130.6	CH	H-3' d (7.86) [8.5]	H-5' (8.46) [4]
4'	123.2	C		H-2' (7.61) [3], H-3' (7.86) [2]
5'	127.6	CH	H-5' ddd (8.46) [8.4, 1.5, 0.9]	H-6' (7.73) [2], H-7' (7.73) [3]
6'	129.0	CH	H-6' m (7.73)	H-5' (8.46) [2], H-8' (8.25) [3]
7'	128.7	CH	H-7' m (7.73)	H-6' (7.73) [2], H-8' (8.25) [2]
8'	128.0	CH	H-8' ddd (8.25) [8.4, 1.5, 0.9]	H-7' (7.73) [2], H-8' (8.25) [1]
9'	132.4	C		H-3' (7.86) [3], H-5' (8.46) [2]
10'	135.1	C		H-2' (7.61) [3], H-8' (8.25) [2]

7.1.4 Caracterización del 17 α -(10'-bromoantracenetinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (7)



La obtención del compuesto **7** se confirmó mediante el análisis de espectrometría de masa de alta resolución y por espectroscopía de infrarrojo. El espectro de masa mostró el ion $[M+H -H_2O]^+$ $m/z = 533.1474$. El espectro de infrarrojo mostró bandas de estiramiento en 3328 cm^{-1} (O-H) y 2324 cm^{-1} ($-C\equiv C-$) de acuerdo a los valores esperados para los grupos funcionales hidroxilos y alquino.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 28) del compuesto **7**, se observa una señal múltiple en 8.50 ppm que integró para cuatro hidrógenos asignada a H-1', H-4', H-5', H-8', así también en 7.55 ppm se observó otra señal múltiple que integró para cuatro hidrógenos asignada a H-2', H-3', H-6' y H-7', este par de señales múltiples se asignaron con ayuda del experimento HETCOR, y corresponden a la fracción aromática del antraceno. Las señales del anillo A que aparecen en 7.10 ppm (1H, d, $^3J = 8.4\text{ Hz}$), 6.62 ppm (1H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 2.7\text{ Hz}$) y 6.55 ppm (1H, d, $^4J = 2.7\text{ Hz}$) se asignaron a H-1, H2 y H4, respectivamente. La señal del hidroxilo etiquetado como 17 se observó en 5.24 ppm, mientras que la señal del metilo 18 apareció como señal simple en 1.03 ppm integrando para tres hidrógenos. El resto de las señales asignadas se muestran en la Tabla 9.

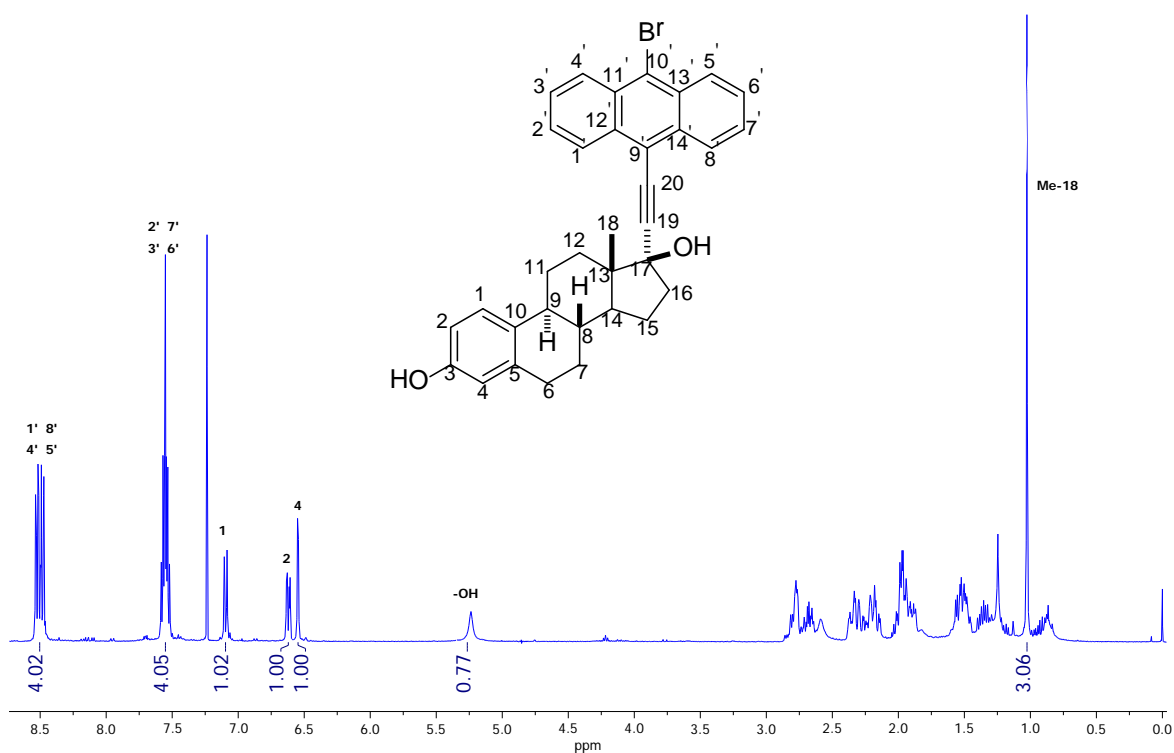


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **7** en CDCl_3 .

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 29) del compuesto **7**, los carbonos aromáticos del antraceno C-4', C-5' (128.2 ppm), C-2', C-7' (127.3 ppm), C-1', C-8' (127.0 ppm) y C-3', C-6' (126.8 ppm) así como los carbonos C-1 (126.5 ppm), C-2 (112.7 ppm) y C-4 (115.2 ppm) del anillo A del Etinilestradiol, se asignaron con ayuda del experimento HETCOR. Los carbonos C-12', C-14' y C-11', C-13' se asignaron en 132.3 y 130.0 ppm, respectivamente. El carbono C-5 se observa en 138.1 ppm mientras que el C-10 se asignó en 132.9 ppm. Los carbonos C-19 y C-20 del fragmento alquino se asignaron en 105.2 ppm y 82.7 ppm. Los carbonos cuaternarios base de hidroxilo C-3 y C-17 se asignaron en 153.3 ppm y en 81.3 ppm.

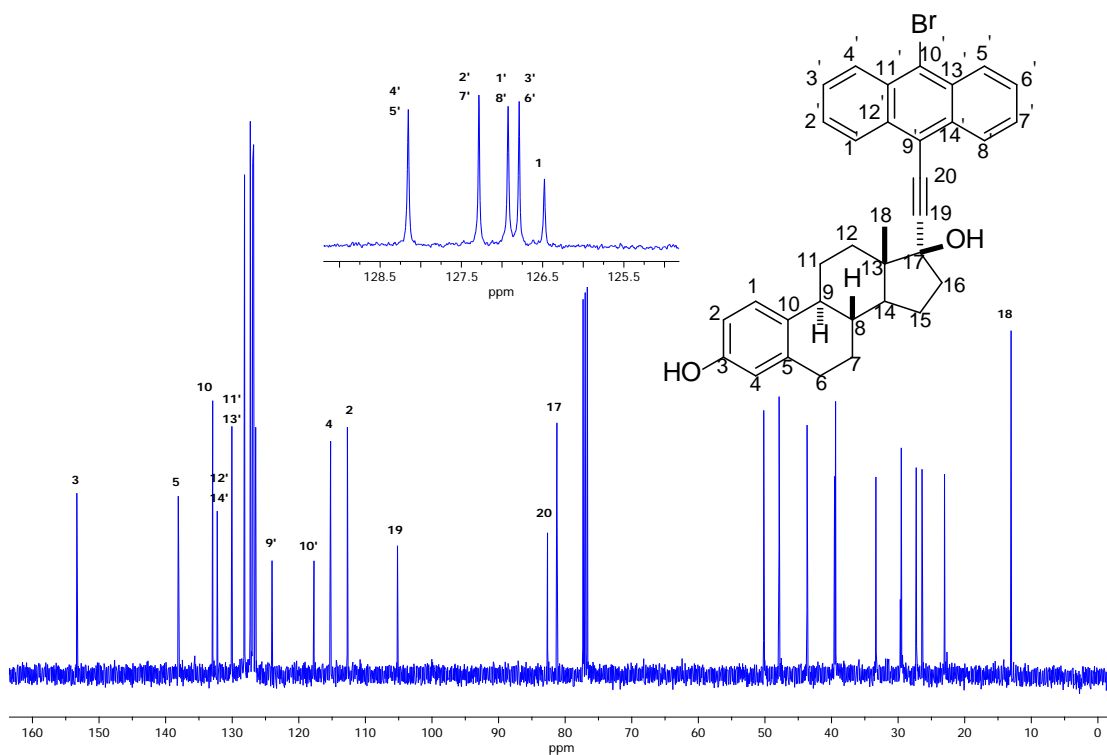


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **7** en CDCl_3 .

Con ayuda del experimento DEPT se determinaron 10CH, 6CH₂ y 1CH₃, y por comparación con el espectro de RMN de ^{13}C fue posible asignar 11 carbonos cuaternarios, obteniendo un total de 28 señales de las 32 esperadas, esto debido a la presencia de señales isócronas asignadas a los C-4', C-5'; C-2', C-7'; C-1', C8'; y C-3', C6', respectivamente. Así mismo el experimento HMBC de **7** (Tabla 6) resultó particularmente útil en la asignación de los carbonos cuaternarios cabeza de puente del fragmento del antraceno; por ejemplo: el carbono C-11' (130.0 ppm) correlacionó a dos enlaces con H-4' (8.50 ppm) y a tres enlaces con H-3' (7.55 ppm); C-12' (132.3 ppm) mostró correlaciones a dos enlaces con H-1' (8.50 ppm) y a tres enlaces con H-2' (7.55 ppm), mientras que C-13' (130.0 ppm) correlacionó a dos enlaces con H-5' (8.50 ppm) y a tres enlaces con H-6' (7.55 ppm); C-14' (132.3 ppm) mostró correlaciones a dos enlaces con H-8' (8.50 ppm) y a tres enlaces con H-7' (7.55 ppm). Por otra parte el experimento HMBC fue útil para diferenciar C-10' y C-9', ya que el C-10' (117.7 ppm) mostró una correlación a tres enlaces con H-4' y H-5' en 8.50 ppm. El resto de las asignaciones se muestran en la Tabla 9.

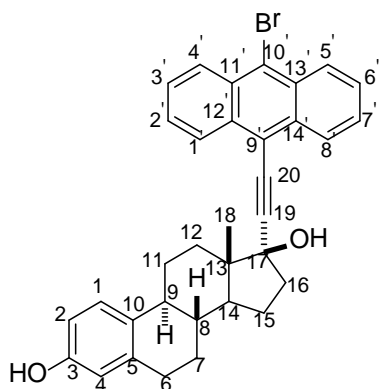
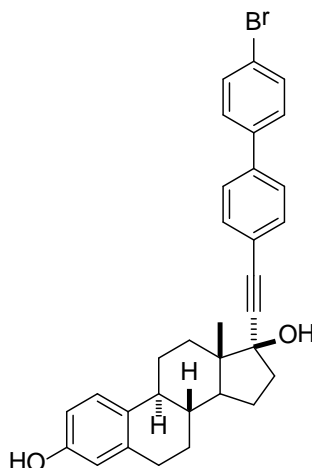


Tabla 6. Datos característicos de RMN para el compuesto **7**.

Posición del C	δ (ppm)	^{13}C	^1H (ppm) [J en Hz]	HMBC (ppm) [número de enlaces]
2	112.7	CH	H-2 dd (6.62) [8.4, 2.7]	H-4 (6.55) [3]
3	153.3	C		H-1 (7.10) [3], H-2 (6.62)[2], H-4 (6.55) [2]
4	115.2	CH	H-4 d (6.55) [2.7]	H-2 (6.62) [3]
5	138.1	C		H-1 (7.10) [3], H-6 α - β (2.80) [2]
10	132.9	C		H-2 (6.62) [3], H-4 (6.55) [3]
13	47.9	C		H-18 (1.03) [2]
17	81.3	C		H-18 (1.03) [3]
19	105.2	C		H-16 β (2.67) [3]
1'	127.0	CH	H-1' m (8.50)	H-2' (7.55) [2], H-3' (7.55) [3], H-4' (8.50) [4]
2'	127.3	CH	H-2' m (7.55)	H-1' (8.50) [2], H-3' (7.55) [2], H-4' (8.50) [3]
3'	126.8	CH	H-3' m (7.55)	H-1' (8.50) [3], H-2' (7.55) [2], H-4' (8.50) [2]
4'	128.2	CH	H-4' m (8.50)	H-1' (8.50) [4], H-2' (7.55) [3], H-3' (7.55) [2]
5'	128.2	CH	H-5' m (8.50)	H-6' (7.55) [2], H-7' (7.55) [3], H-8' (8.50) [4]
6'	126.8	CH	H-6' m (7.55)	H-5' (8.50) [2], H-7' (7.55) [2], H-8' (8.50) [3]
7'	127.3	CH	H-7' m (7.55)	H-5' (8.50) [3], H-6' (7.55) [2], H-8' (8.50) [2]
8'	127.0	CH	H-8' m (8.50)	H-5' (8.50) [4], H-6' (7.55) [3], H-7' (7.55) [2]
9'	124.0	C		H-1' (8.50) [3], H-2' (8.50) [4], H-7' (7.55) [4], H-8' (8.50) [3]
10'	117.7	C		H-4' (8.50) [3], H-5' (8.50) [3]
11'	130.0	C		H-3' (7.55) [3], H-4' (8.50) [2]
12'	132.3	C		H-1' (8.50) [2], H-2' (7.55) [3]
13'	130.0	C		H-5' (8.50) [2], H-6' (7.55) [3]
14'	132.3	C		H-8' (8.50) [2], H-7' (7.55) [3]

7.1.5 Caracterización del 17 α -(4''-bromobifeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (8)



Para el compuesto **8**, la espectrometría de masa mostró el ion en $[M+H-H_2O]^+$ $m/z = 509.1474$ y en el espectro de infrarrojo se observaron bandas de estiramiento en 3374 cm^{-1} y 2222 cm^{-1} para los grupos $-OH$ y $-C\equiv C-$.

En el espectro de RMN de 1H (Figura 30) del compuesto **8**, las señales de los hidrógenos de los $-OH$ en las posiciones 3 y 17 se asignaron en 7.95 ppm y 4.51 ppm respectivamente. En 7.66 ppm se observó una señal doble ($^3J = 8.1\text{ Hz}$) que integró para dos protones correspondientes a los H-2', H-6'. En 7.62 ppm se encontró una señal simple que integra para cuatro hidrógenos asignada a H-2'', H-3'', H-5'' y H-6'', la señal doble en 7.52 ppm ($^3J = 8.1\text{ Hz}$) que integró para dos hidrógenos se asignó a los H-3' y H-5', respectivamente. Los hidrógenos H-2', H-6', H-3' y H-5' se asignaron con ayuda del experimento COSY. Los hidrógenos aromáticos H-1, H-2 y H-4 del anillo A aparecieron en 7.11 ppm (1H, d, $^3J = 8.4\text{ Hz}$), 6.59 ppm (1H, dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 2.5\text{ Hz}$) y 6.52 ppm (1H, d, $^4J = 2.5\text{ Hz}$) respectivamente, mientras que la señal simple del metilo 18 que integró para tres hidrógenos se asignó en 0.95 ppm.

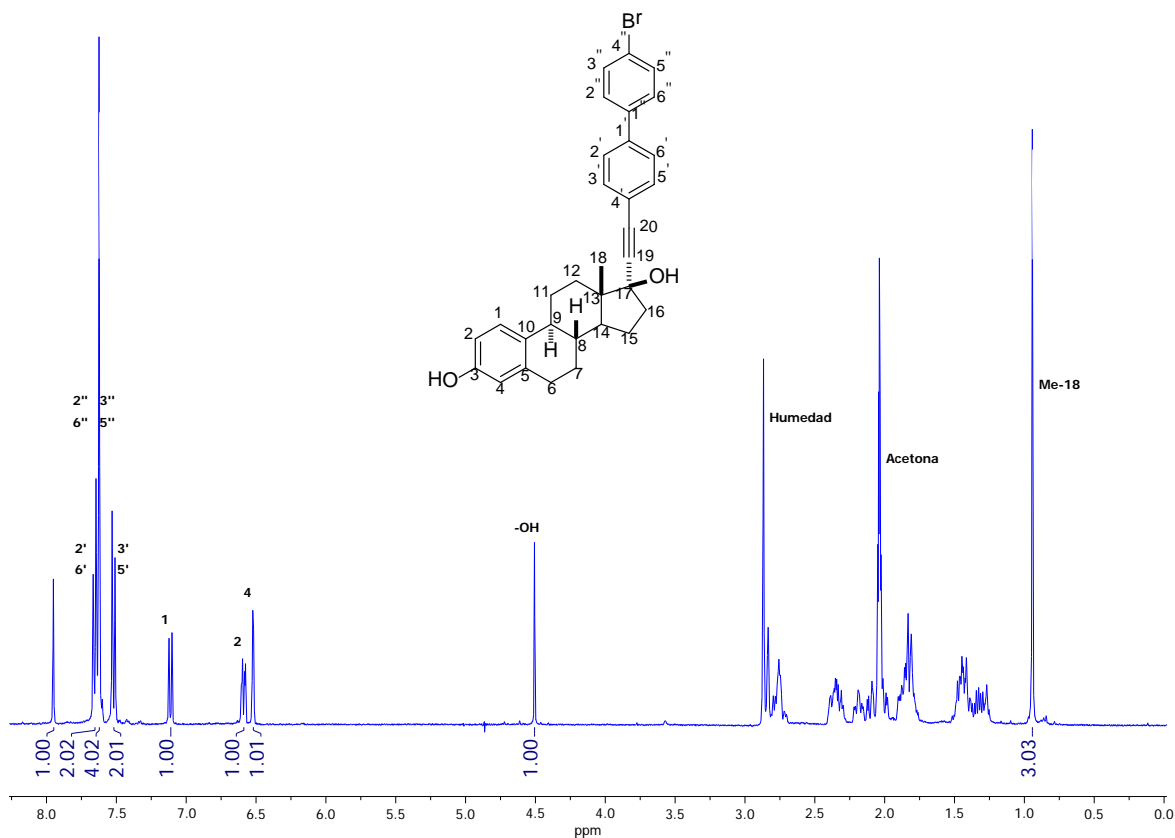


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **8** en Acetona- d_6 .

En la Figura 31 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **8**, los carbonos cuaternarios C-1' y C-1'' aparecieron en 140.0 ppm y 139.9 ppm respectivamente. Los carbonos C-2', C-3', C-5' y C-6' (132.8 ppm), C-2'', C-6'' (129.6 ppm) y C-3'', C-5'' (127.6 ppm) fueron asignados con ayuda del experimento HETCOR. La señal del C-4' se observó en 123.9 ppm, mientras que C-4'' en 122.3 ppm. Los carbonos cuaternarios del anillo A C-3, C-5 y C-10 se asignaron en 155.9 ppm, 138.4 ppm y 131.9 ppm respectivamente, mientras que C-1, C-2 y C4 se observaron en 127.0 ppm, 113.6 ppm y 115.9 ppm respectivamente. Los carbonos C-19 y C-20 del fragmento alquino se encuentran en 96.2 ppm y 85.2 ppm.

La asignación de las señales de carbono se realizó con ayuda del experimento, DEPT, de tal forma que se encontraron 10CH, 6CH₂ y 1CH₃, además por diferencia con el espectro de RMN de ^{13}C se encontraron 11 carbonos cuaternarios. La asignación de los carbonos se corroboró con ayuda del experimento HMBC de **8** (Tabla 7), ya que los hidrógenos H-3' y H-

5' (7.52 ppm) mostraron una correlación a tres enlaces con el C-20 (85.2 ppm), lo que permitió asignar de manera inequívoca los carbonos C-3' y C-5' en 132.8 ppm. Por otro lado el C-4' (123.9 ppm) presentó una correlación a dos enlaces con el H-3' y H-5' (7.52 ppm), así como a tres enlaces con H-2' y H-6' (7.66 ppm), lo que permitió diferenciarlo del C-4'' (122.3 ppm), el cual, a su vez mostró correlaciones a dos enlaces con los H-3'', H-5'' y a tres enlaces con los hidrógenos H-2'' y H-6'' en 7.62 ppm. La asignación del resto de las señales se muestra en la Tabla 9.

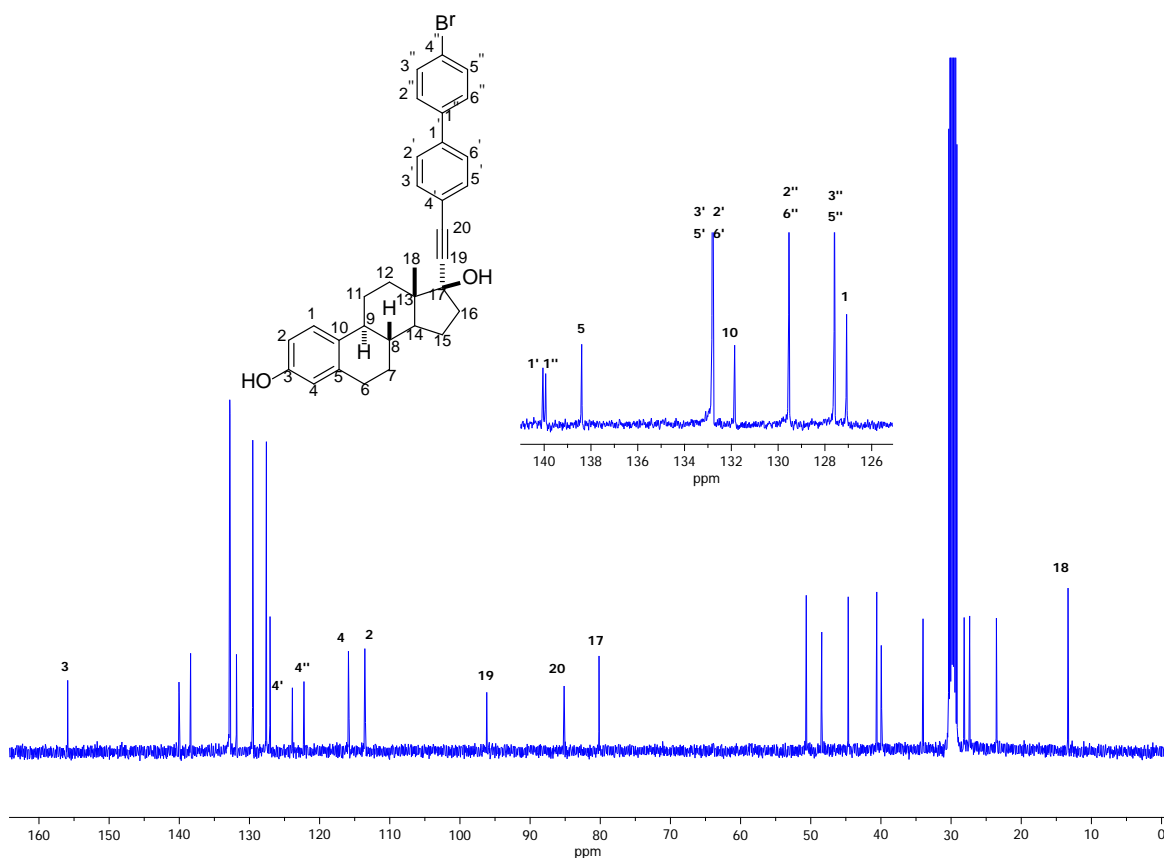


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **8** en Acetona- d_6 .

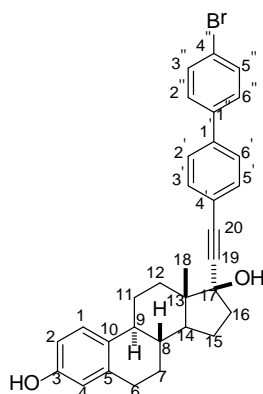
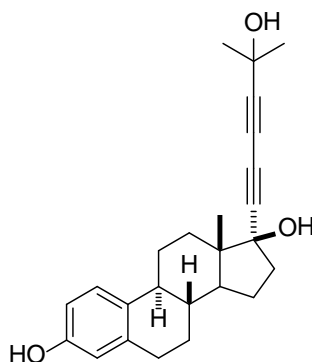


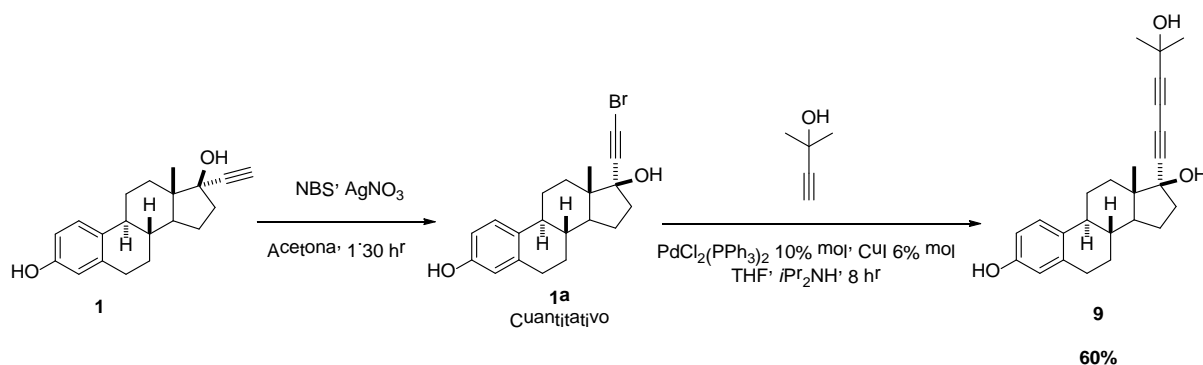
Tabla 7. Datos característicos de RMN para el compuesto **8**.

Posición del C	δ (ppm)	^{13}C	^1H (ppm) [J en Hz]	HMBC (ppm) [número de enlaces]
2	113.6	CH	H-2 dd (6.59) [8.4, 2.5]	H-4 (6.52) [3]
3	155.9	C		H-1 (7.11) [3], H-2 (6.59)[2], H-4 (6.52) [2]
4	115.9	CH	H-4 d (6.52) [2.5]	H-2 (6.59) [3]
5	138.4	C		H-1 (7.11) [3]
10	131.9	C		H-2 (6.59) [3], H-4 (6.52) [3], H-6 α - β (2.77) [3]
13	48.5	C		OH-17 (4.51) [3], H-18 (0.96) [2]
17	80.2	C		OH-17 (4.51) [2]
19	96.2	C		H-17 (4.51) [3]
20	85.2	C		H-3' (7.52) [3], H-5' (7.52) [3]
1'	140	C		H-2' (7.66) [2], H-6' (7.66) [2] H-3' (7.52) [3], H-5' (7.52) [3], H-2'' (7.66) [3], H-6'' (7.66) [3]
2'	132.8	CH	H-2' d (7.66) [8.1]	H-3' (7.52) [2]
3'	132.8	CH	H-3' d (7.52) [8.1]	H-2' (7.66) [2]
4'	123.9	C		H-3' (7.52) [2], H-5' (7.52) [2], H-2' (7.66) [3], H-6' (7.66) [3]
5'	132.8	CH	H-5' d (7.52) [8.1]	H-6' (7.66) [2]
6'	132.8	CH	H-6' d (7.66) [8.1]	H-5' (7.52) [2]
1''	139.9	C		H-2' (7.66) [3], H-6' (7.66) [3], H-2'' (7.62) [2], H-6'' (7.62) [2], H-3'' (7.62) [3], H-5'' (7.62) [3]
2''	129.6	CH	H-2'' s (7.62)	H-3'' (7.62) [2]
3''	127.6	CH	H-3'' s (7.62)	H-2'' (7.62) [2]
4''	122.3	C		H-2'' (7.62) [3], H-6'' (7.62) [3], H-3'' (7.62) [2], H-5'' (7.62) [2]
5''	127.6	CH	H-5'' s (7.62)	H-6'' (7.62) [2]
6''	129.6	CH	H-6'' s (7.62)	H-5'' (7.62) [2]

7.1.6 Caracterización del 17 α -(2-metil-3-butin-2-ol-etinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**9**)



Para la obtención del compuesto **9**, como primera parte se llevó a cabo una bromación con NBS sobre el hidrógeno del alquino terminal en el Etililestradiol **1**, siguiendo la metodología descrita por Hofmeister⁵⁴ y colaboradores, obteniendo **1a** en un rendimiento cuantitativo (Esquema 3).



Esquema 3. Obtención del compuesto **9**.

La obtención de **1a** se confirmó mediante RMN de ¹H (Figura 32) y al comparar el espectro de la materia prima con la del producto, se observa la desaparición de la señal en 2.60 ppm del alquino terminal confirmando la sustitución del átomo de bromo. Posteriormente el compuesto **1a** se hizo reaccionar con **15**, vía acoplamiento de Sonogashira obteniendo **9** en un 60 % de rendimiento (Esquema 3).

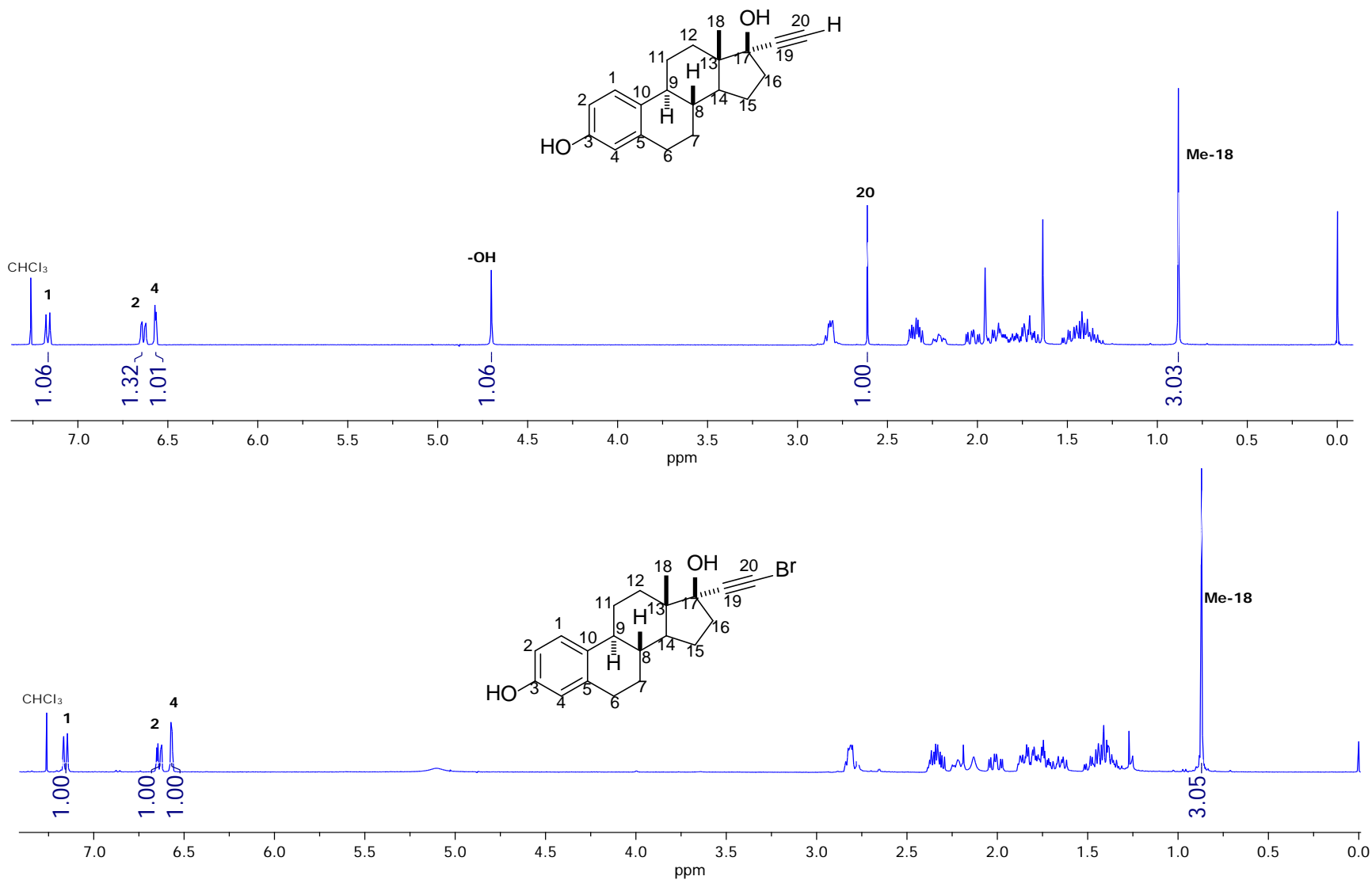


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (400MHz) de la materia prima **1** (trazo superior) y el compuesto **1a** (trazo inferior) en CDCl_3 .

La obtención de **9** se confirmó mediante el análisis de espectrometría de masa de alta resolución por el método APCI-TOF mostrando un ion en $[M+H -H_2O]^+$ $m/z = 361.2162$. Mientras que el espectro de infrarrojo mostró bandas de estiramiento en 3294 cm^{-1} , 2245 cm^{-1} y 2146 cm^{-1} confirmando la presencia de los grupos funcionales hidroxilos y alquinos.

En la Figura 33, se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **9**, en el que se observó una señal simple en 1.55 ppm que integra para 6 hidrógenos asignada a los metilos etiquetados como 1' y 2'' respectivamente, dicha señal fue asignada con ayuda del experimento HETCOR. Las señales de los H-1, H-2 y H-4 del anillo A se asignaron en 7.16 (1H, d, $^3J = 8.3\text{ Hz}$), 6.63 (1H, dd, $^3J = 8.3$, $^4J = 2.8\text{ Hz}$) y 6.57 (1H, d, $^4J = 2.8\text{ Hz}$) respectivamente. En 4.59 ppm se observó una señal simple asignada al hidroxilo etiquetado como 17, mientras que la señal simple del metilo 18 apareció en 0.87 ppm. El resto de las asignaciones se muestran en la Tabla 9.

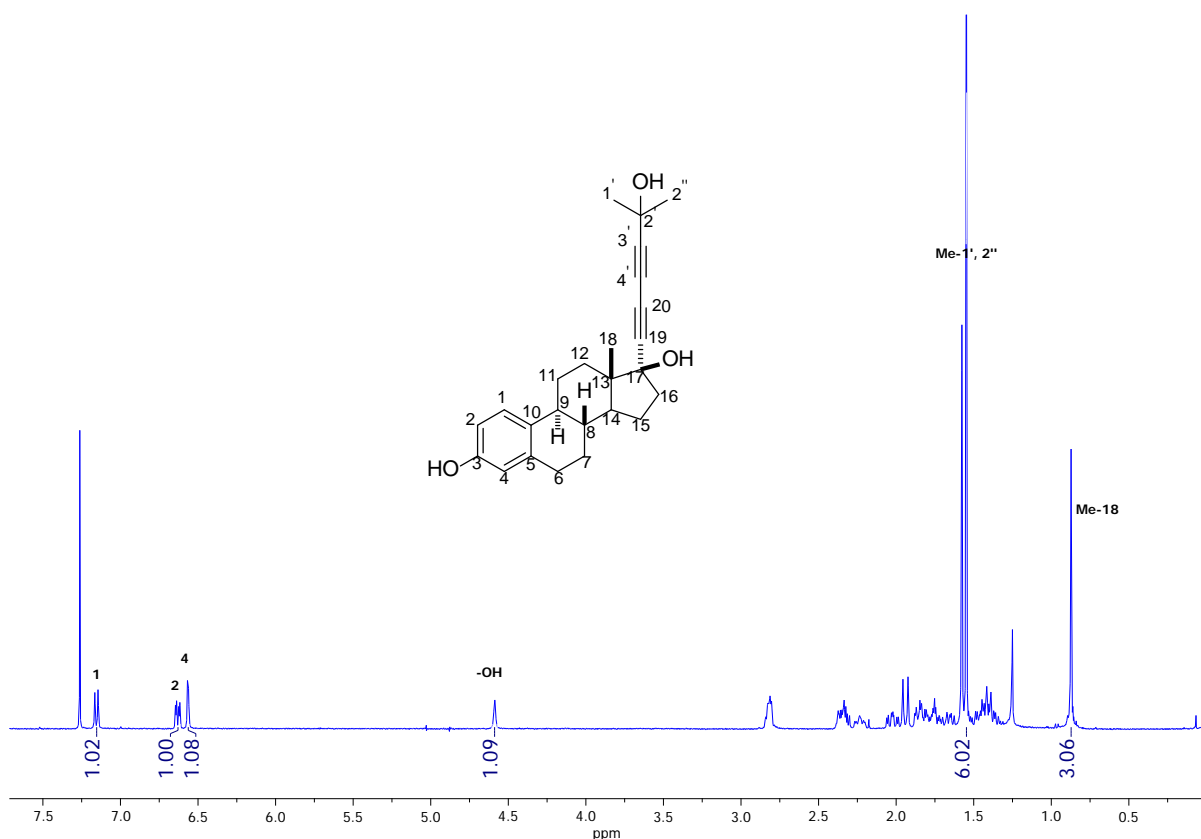


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (400MHz) del compuesto **9** en CDCl_3 .

En el espectro de ^{13}C (Figura 34) del compuesto **9**, el carbono C-3 base de hidroxilo fenólico apareció en 153.3 ppm, mientras que el C-5 y C-10 se observó en 138.2 ppm y 132.5 ppm respectivamente. Los carbonos aromáticos C-1 (126.6 ppm), C-4 (115.2 ppm) y C-2 (112.7 ppm) se asignaron con ayuda del experimento HETCOR. Por otro lado, los carbonos cuaternarios con hibridación *sp* etiquetados como C-19, C-20, C-3' y C-4' aparecieron en 83.1 ppm, 70.0 ppm, 84.1 ppm y 66.6 ppm respectivamente, mientras que los carbonos cuaternarios bases de hidroxilos etiquetado como C-17 y C-2' se observaron en 80.6 ppm y 65.7 ppm. Los carbonos C-1' y C-2'' de la cadena terminal se observaron en 31.1 ppm mientras que el carbono C-18 de metilo se asignó en 12.7 ppm.

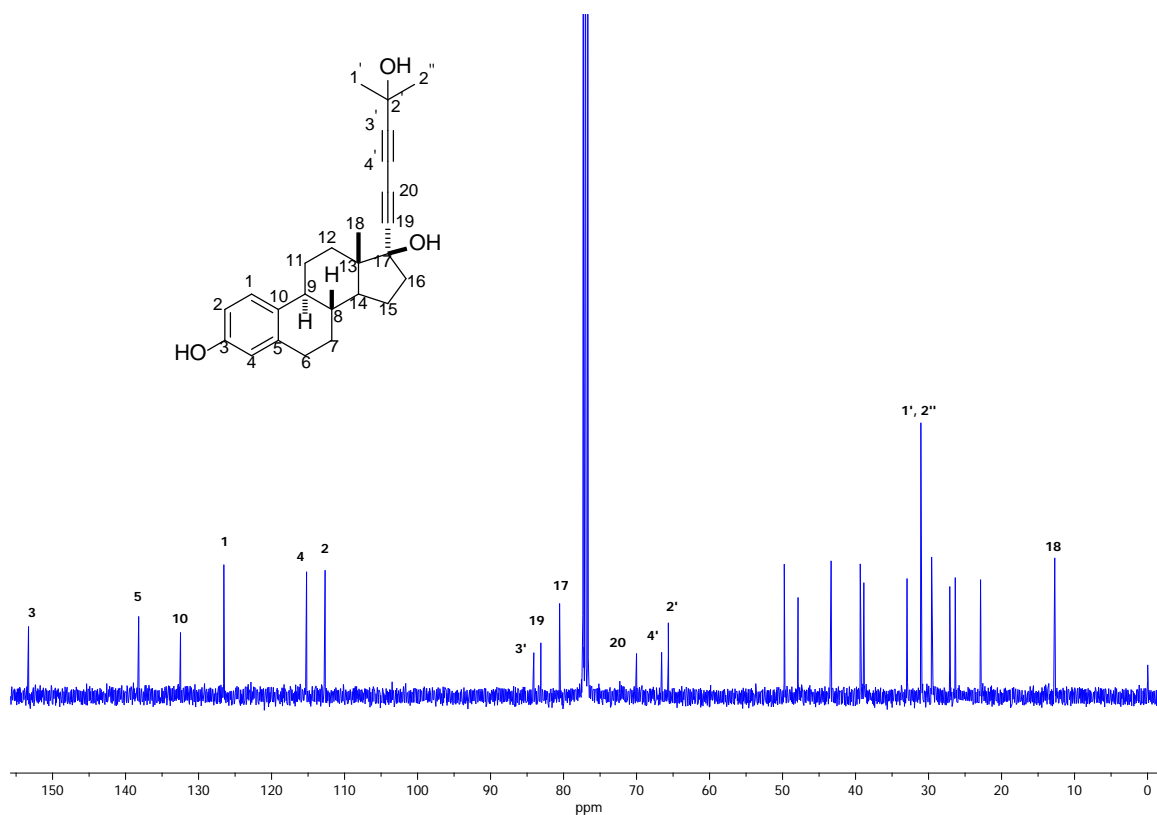


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **9** en CDCl_3 .

La asignación de este compuesto se realizó con ayuda del experimento DEPT, con el cual se determinaron 6CH , 6CH_2 y 3CH_3 , además en comparación con el espectro de RMN de

^{13}C fue posible asignar 10 carbonos cuaternarios dando un total de 24 señales de las 25 esperadas, esto debido a la presencia de un par de señales isócronas en 31.0 ppm de los C-1' y C-2''. Mediante el experimento HMBC de **9** (Tabla 8) se asignaron inequívocamente los carbonos cuaternarios C-2' y C-3'. El C-2' (65.7 ppm) correlacionó a dos enlaces con los H-1' y H-2'' (1.55 ppm), por otro lado los H-1' y H-2'' (1.55 ppm) también correlacionaron a tres enlaces con C-3' (84.1 ppm). El resto de la asignación se muestra en la Tabla 9.

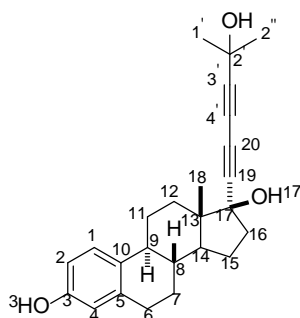
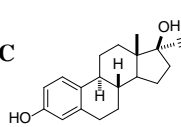
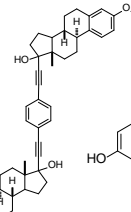
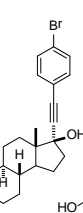
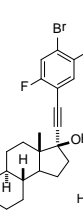
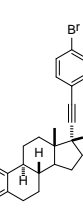
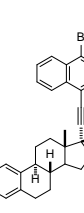




Tabla 8. Datos característicos de RMN para el compuesto **9**.

Posición del C	δ (ppm)	Multiplicidad Del ^{13}C	^1H (ppm) [J en Hz]	HMBC (ppm) [número de enlaces]
2	112.7	CH	H-2 dd (6.63) [8.3, 2.8]	H-4 (6.57) [3]
3	153.3	C		H-1 (7.16) [3], H-4 (6.57) [2]
4	115.2	CH	H-4 d (6.57) [2.7]	H-2 (6.63) [3]
5	138.2	C		H-1 (7.16) [3]
10	132.5	C		H-2 (6.63) [3], H-4 (6.57) [3]
2'	65.6	C		H-1' (1.55) [2], H-2'' (1.55) [2]
3'	84.1	C		H-1' (1.55) [3], H-2'' (1.55) [3]

Tabla 9. Desplazamiento químico de RMN ^{13}C de los compuestos **4-9** comparados con la materia prima y un rotor de Mestranol.

	Etinilestradiol ^a	Rotor de Mestranol ^b	4	5	6	7	8	9
^{13}C								
1	127.0	126.7	127.0	127.1	127.1	126.5	127.0	126.6
2	113.6	118.0	113.6	113.6	113.6	112.7	113.6	112.7
3	156.0	158.0	155.9	155.9	155.9	153.3	155.9	153.3
4	115.9	114.0	115.9	115.9	115.9	115.2	115.9	115.2
5	138.4	139.0	138.4	138.4	138.4	138.1	138.4	138.2
6		30.1	30.3	30.3	30.3	29.5	30.3	29.6
7	28.1	27.5	28.1	28.1	28.2	27.3	28.2	27.1
8	40.5	40.0	40.6	40.5	40.6	38.5	40.6	39.4
9	44.6	43.9	44.6	44.6	44.8	43.7	44.7	43.4
10	131.9	132.7	131.8	131.7	131.8	132.9	131.9	132.5
11	27.3	26.6	27.3	27.3	27.4	26.4	27.4	26.4
12	33.7	33.3	34.0	33.9	34.2	33.3	34.1	33.0
13	47.8	47.9	48.4	48.5	48.5	47.9	48.5	48.0
14	50.3	50.0	50.6	50.6	50.9	50.2	50.7	49.8
15	23.4	23.1	23.5	23.5	23.7	23.0	23.6	22.8
16	39.4	39.2	39.9	39.8	40.1	39.4	40.0	38.9
17	76.7	80.7	80.2	80.4	80.6	81.3	80.2	80.6
18	13.2	13.1	13.4	13.3	13.4	13.0	13.2	12.7
19	89.2	94.8	96.5	102.8	101.7	105.2	96.2	83.1
20	74.4	85.5	84.1	77.2	95.0	82.7	85.2	70.0
1'		123.0	123.6	109.4	122.3	127.0	140.0	31.1
2'		132.0	132.4	159.2	131.2	127.3	132.8	65.6
3'			134.0	120.6	130.6	126.8	132.8	84.1
4'			122.4	109.6	123.2	128.2	123.9	66.6
5'			134.0	155.9	127.6	128.2	132.8	31.1(2'')
6'			132.4	121.3	129.0	126.8	132.8	
7'					128.7	127.3	139.9 (1'')	
8'					128.0	127.0	129.6 (2'')	
9'					132.4	124.0	127.6 (3'')	
10'					135.1	117.7	122.3 (4'')	
11'						130.0	127.6 (5'')	
12'						132.3	129.6 (6'')	
13'						130.0		
14'						132.3		

a) *Materia prima reportada*⁵²

b) *Rotor de Mestranol previamente reportado con fragmento análogo*⁵³

7.2 Análisis supramolecular

Para la obtención de cristales se hicieron varios experimentos con diferentes disolventes, los que funcionan como donadores y aceptores de hidrógeno; únicamente aceptores y los que no son aceptores ni donadores de hidrógeno.⁷ Finalmente, después de varias pruebas de cristalización la obtención de cristales adecuados para rayos-X se logró mediante las técnicas de evaporación lenta y difusión líquido-vapor a temperatura ambiente.

7.2.1 Interacciones no covalentes del 17 α -(1'-bromofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**4**)

La cristalización del compuesto **4** se realizó mediante el método de evaporación lenta a temperatura ambiente en una mezcla Hexano-Acetato de etilo (7:3).

El compuesto **4**, cristalizó en un sistema ortorrómbico con un grupo espacial P2₁2₁2₁, con los siguientes valores de celda unitaria, $a = 7.2984(1) \text{ \AA}$, $b = 16.7188(3) \text{ \AA}$, $c = 20.5514(3) \text{ \AA}$ y ángulos $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$; el compuesto cristalizó en forma de hidrato con dos moléculas de agua por celda unitaria; los parámetros obtenidos mediante el análisis por difracción de rayos-X se muestran en la Tabla 18 del apéndice de rayos-X. En la Figura 35, se muestra el diagrama ORTEP del compuesto **4** en donde se observan las moléculas de agua ligeramente desordenada. Por otro lado el empaquetamiento cristalino (Figura 36) revela que las moléculas de agua están dentro de la cavidad que se forma en la red cristalina.

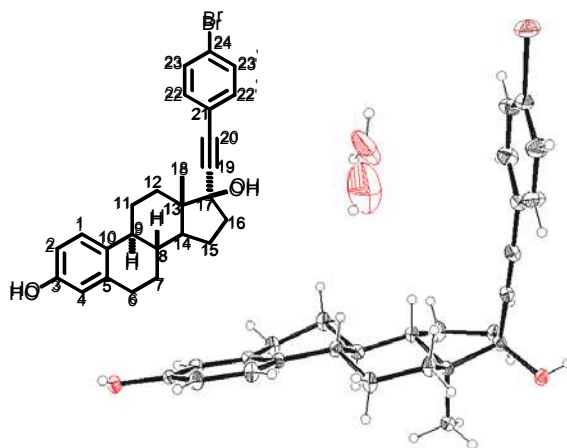


Figura 35. Diagrama ORTEP del compuesto **4**, con elipses al 35% de probabilidad.

Analizando el empaquetamiento cristalino del compuesto **4**, se encontraron interacciones intermoleculares de tipo puentes de hidrógeno, así como, interacciones de tipo $C-X\cdots\pi$, que son las responsables del arreglo supramolecular en forma de cavidades (Figura 37 y 38).

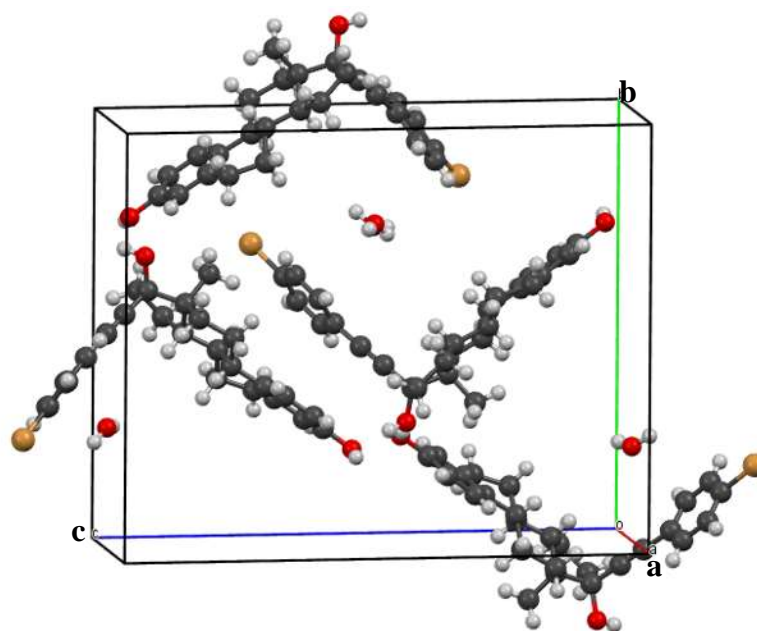


Figura 36. Celda unitaria y empaquetamiento cristalino del compuesto **4**.

Conforme a lo reportado en los trabajos realizados por Desiraju y Steiner,^{31,55} los puentes de hidrógeno son una de las interacciones más importantes que contribuyen con la estabilidad de un cristal y dicha estabilidad depende de los diferentes parámetros tanto del donador de hidrógeno como del aceptor. Considerando estos criterios y observando que durante el empaquetamiento molecular de **4** se forman redes con cavidades (Figura 36), se determinó que la estabilidad de este tipo de arreglo se debe a las contribuciones por puentes de hidrógeno convencionales³³ (Tabla 10) formadas entre los grupos hidroxilos en C-3 y C-17.

Tabla 10. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno intermoleculares del compuesto **4**.

D-H...A	H...A(Å)	D...A(Å)	Angulo D-H...A(°)	Código de simetría	Clasificación ³²
O(17)-H(17)...O(3)	1.83(4)	2.72	175 (4)	1/2 -x, -y, -1/2 +z	Moderado
O(3)-H(3)...O(17)	2.01(4)	2.72	167 (3)	1 -x, 1/2 +y, 1/2 -y	Moderado

Las distancias observadas de las interacciones O(17)-H(17)...O(3) y O(3)-H(3)...O(17) son de 1.83(4) Å y 2.01(4) Å con ángulos de 174 (4) ° y 167 (3) ° (Figura 37), estas distancias son menor a la suma de los radios de Van der Waals, y debido a que se encuentran en un rango de 1.5 Å a 2.2 Å se consideran como interacciones moderadas,^{31,55} los parámetros geométricos de estas interacciones se muestran en la Tabla 10.

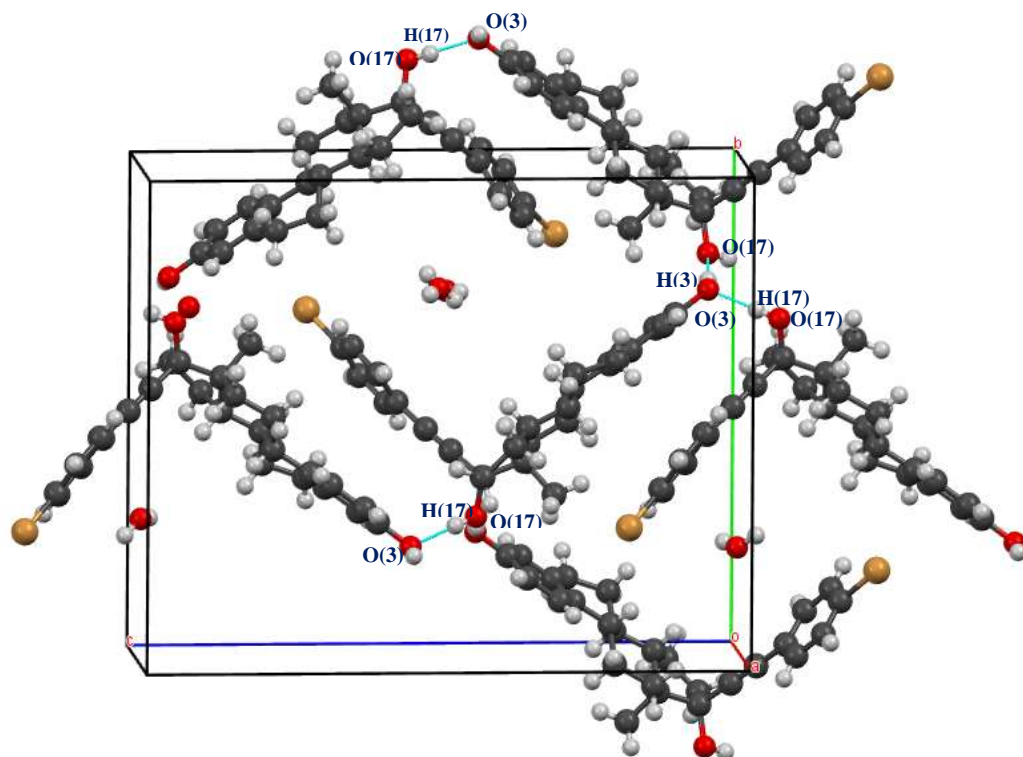


Figura 37. Puentes de hidrógeno formados entre los grupos hidroxilos del compuesto **4**.

Adicionalmente para este compuesto, se encontraron interacciones de tipo $C-X\cdots\pi$ las cuales son de tipo electrostáticas entre el sistemas π y el átomo de halógeno.⁴⁰ En la Figura 38, se observa que la interacción $C(1')-Br(1)\cdots Cg(2)$ participa en el ensamble intermolecular del compuesto **4**, en donde el centroide $Cg(2)$ está formado por los carbonos del anillo A, en este caso la densidad electrónica del centroide $Cg(2)$ causa una polarización de la densidad electrónica del átomo de bromo y por lo tanto induce un dipolo temporal positivo, el cual es atraído por el dipolo negativo del centroide $Cg(2)$.²⁸ La distancia encontrada para $Br(1)\cdots Cg(2)$ es de 3.592 (14) Å con un ángulo de 158.07°. Los parámetros geométricos de esta interacción se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Interacción $C-Br\cdots\pi$ del compuesto **4**.

$Y-X\cdots Cg$	$X\cdots Cg$ (Å)	$Y-Cg$ (Å)	$Y-X\cdots Cg$ (°)	Código de simetría
$C(1')-Br(1)\cdots Cg(2)$	3.592(4)	5.388(4)	158.07	$1/2 + x, 1/2 - y, -z$

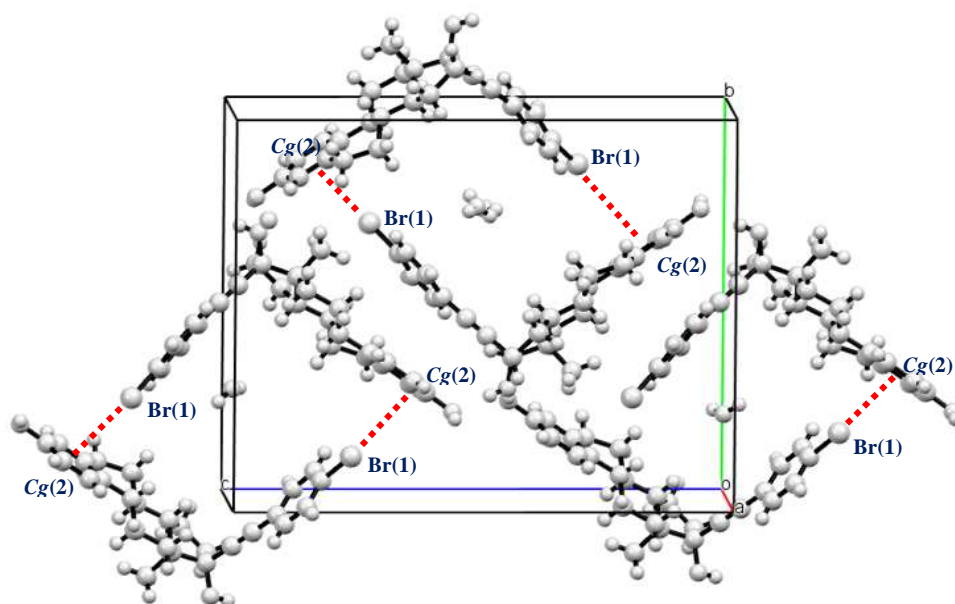


Figura 38. Empaquetamiento cristalino del compuesto **4**.

Es importante señalar que las moléculas de agua atrapadas en la cavidad que se forma durante el arreglo cristalino de **4** no presentaron interacciones intermoleculares con el esqueleto estructural de este compuesto; sin embargo, se pudo determinar la formación de interacciones intermoleculares clásicas por puente de hidrógeno entre las moléculas de agua. Con base a los resultados obtenidos se puede sugerir que los cristales del compuesto **4** pertenecen a la forma cristalina denominada hidratos, en este caso las moléculas de agua actúan como huésped ya que no contribuyen con la estabilidad del empaquetamiento cristalino,⁵⁶ poniendo de manifiesto que este tipo de cavidad da lugar a la formación de compuestos con potencial aplicación en química de inclusión.^{43,44}

7.2.2 Interacciones no covalentes del 17 α -(4'-bromo-2,5-difluorofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**5**)

El compuesto **5**, cristalizó en un sistema ortorrómbico con un grupo espacial P2₁2₁2₁, mostrando los siguientes parámetros de celda unitaria, $a = 7.3624(1)$ Å, $b = 16.7718(3)$ Å, $c = 20.7142(4)$ Å y ángulos $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, además, en la Tabla 20 del apéndice de rayos-X, se muestran los parámetros geométricos obtenidos mediante el análisis de difracción de rayos-X. En la Figura 39, se muestra el diagrama ORTEP del compuesto **5**. Por otra parte el empaquetamiento cristalino (Figura 40) de este derivado presenta un arreglo supramolecular en estado sólido similar al del compuesto **4**.

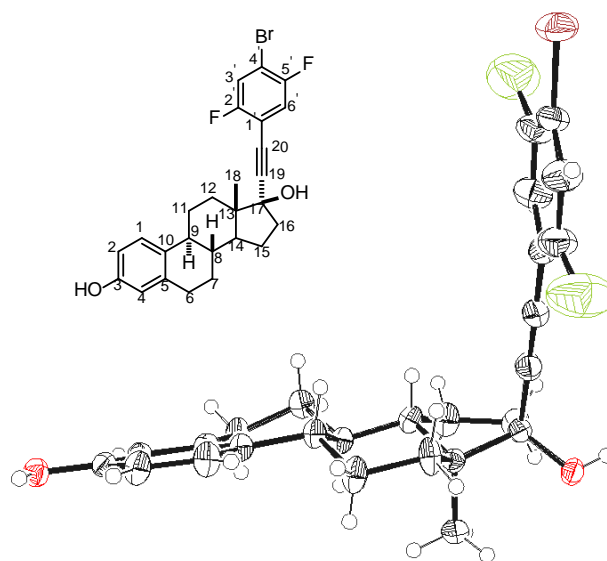


Figura 39. Diagrama ORTEP del compuesto **5**, con elipses al 35% de probabilidad.

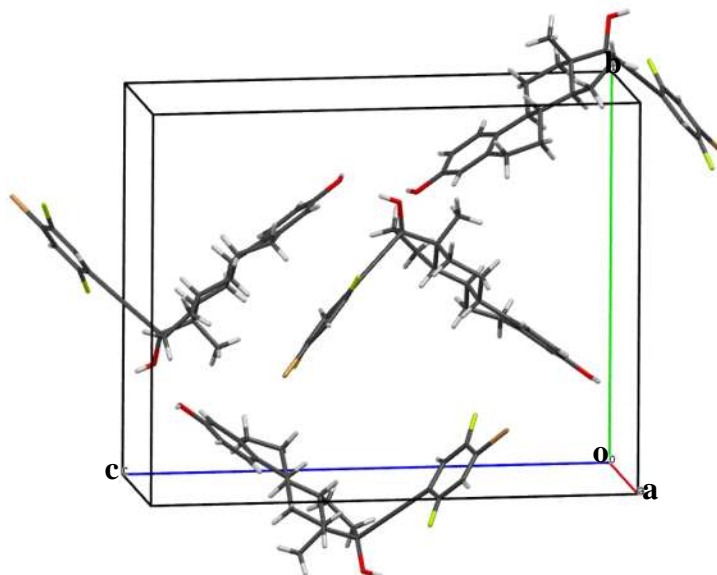


Figura 40. Celda unitaria y empaquetamiento cristalino del compuesto **5**.

El arreglo cristalino del compuesto **5** presenta cavidades debido a las interacciones intermoleculares de tipo puentes de hidrógeno y $C-X \cdots \pi$ entre moléculas vecinales que se agrupan en forma de ZigZag propagándose a lo largo de los ejes cristalográficos b y c (Figura 41).

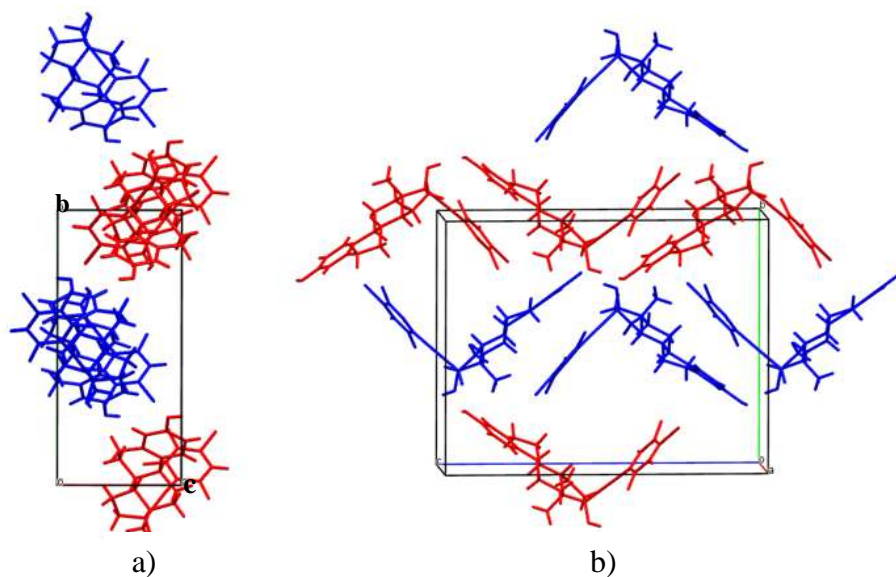


Figura 41. a) Apilamiento en ZigZag a lo largo del eje cristalográfico b y c . b) Empaquetamiento cristalino del compuesto **5**.

En la Tabla 12, se muestran los parámetros geométricos de las interacciones intermoleculares por puente de hidrógeno. Dentro de estas interacciones se encontraron dos puentes de hidrógeno convencionales,³³ clasificados como moderados formados por O(3)-H(3)···O(17), 1.93 Å con ángulo de 155° y O(17)-H(17)···O(3), 1.91 Å con ángulo de 166° y una interacción débil entre C(16)-H(16A)···F(2), 2.67 Å, con ángulo de 146°, indicados en la Figura 42.

Tabla 12. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno intermoleculares del compuesto **5**.

D-H···A	H···A(Å)	D···A(Å)	Ángulo D-H···A(°)	Código de simetría	Clasificación ³²
C(16)-H(16a)···F(2)	2.41	2.67	146	1+x, y, z	Débil
O(3)-H(3)···O(17)	1.93	2.72	155	1 -x, -1/2 +y, 3/2 -z	Moderada
O(17)-H(17)···O(3)	1.91	2.72	166	3/2 -x, 1 -y, -1/2 +z	Moderada

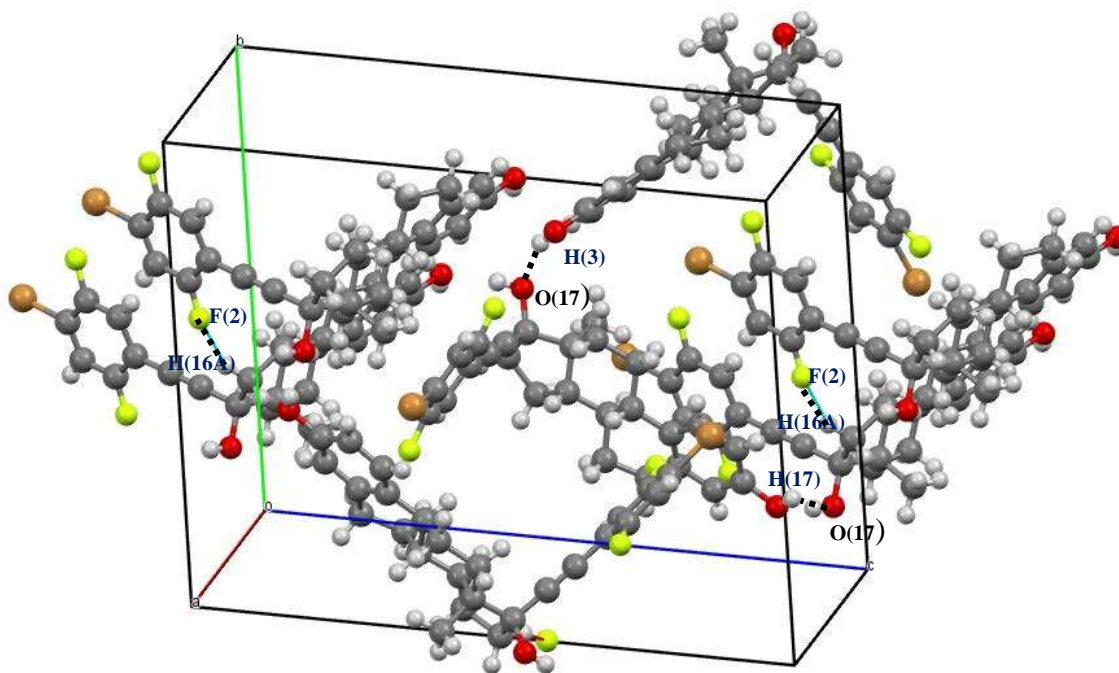


Figura 42. Puentes de hidrógeno intermoleculares formados entre los grupos hidroxilos.

Por otro lado, las interacciones de tipo C-X \cdots π encontradas en el empaquetamiento cristalino de **5** (Figura 43), resultan ser interacciones comunes que contribuyen con la estabilidad cristalina de este tipo de compuestos.⁴⁰ En este caso el fragmento esteroidal marcado como Cg(2) causa una polarización de la densidad electrónica del átomo Br(1) induciendo un dipolo temporal positivo, el cual es atraído por el dipolo negativo de Cg(2).⁵⁷ Analizando el arreglo cristalino se determinó que la distancia formada por Br(1) \cdots Cg(2) es de 3.593(2) Å con un ángulo de 160.9°(2), los parámetros geométricos de esta interacción se encuentran en la Tabla 13.

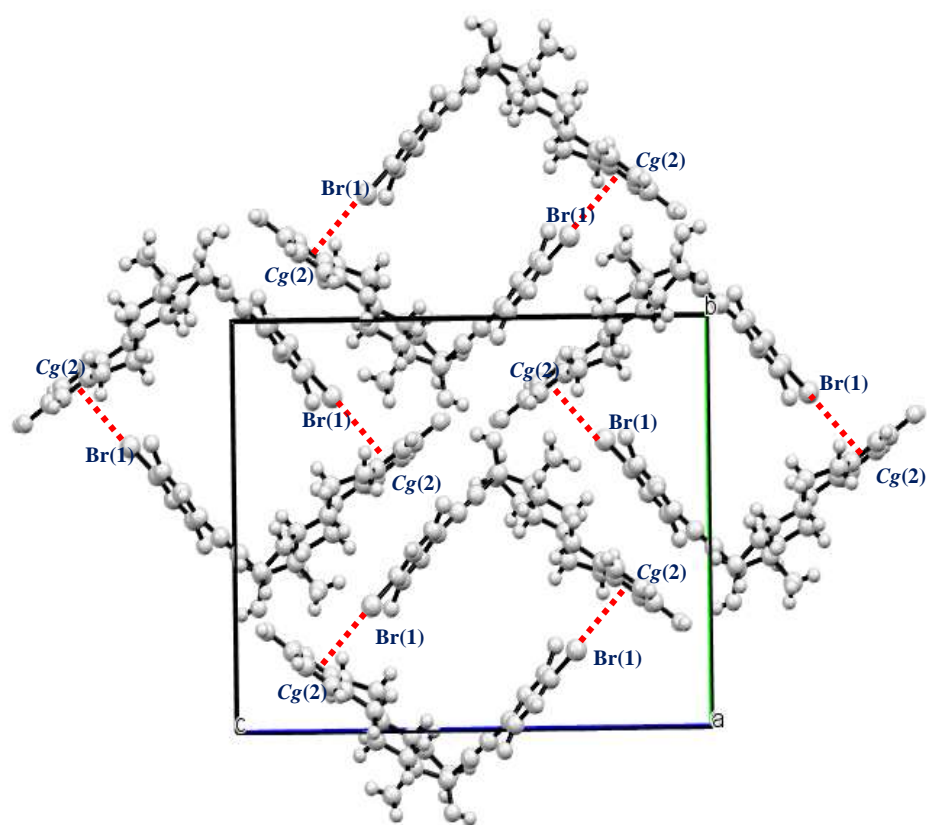


Figura 43. Interacciones intermoleculares de tipo halógeno \cdots Cg(2).

Tabla 13. Interacción C-Br \cdots π del compuesto **5**.

Y-X \cdots Cg	X \cdots Cg (Å)	Y-Cg (Å)	Y-X \cdots Cg (°)	Código de simetría
C(4')-Br(1) \cdots Cg(2)	3.59(2)	5.394(3)	160.8(2)	-1/2 + x, 1/2 -y, 1 -z

7.2.3 Interacciones no covalentes del 17 α -(4'-bromonaftaniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**6**)

El compuesto **6**, cristalizó en un sistema ortorrómbico con un grupo espacial $P2_12_12_1$, con los siguientes valores de celda unitaria, $a = 7.7512$ (16) Å, $b = 14.839$ (3) Å, $c = 20.627$ (8) Å y ángulos $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, los parámetros obtenidos mediante el análisis por difracción de rayos-X, se muestran en la Tabla 22 del apéndice de rayos-X. En la Figura 44b, se muestra el diagrama ORTEP del compuesto **6**, que nos permite confirmar la estructura de este compuesto, mientras que en la Figura 44a se observa el desorden que presenta la molécula del compuesto en el fragmento aromático. La Figura 45, muestra el empaquetamiento cristalino para el derivado **6**.

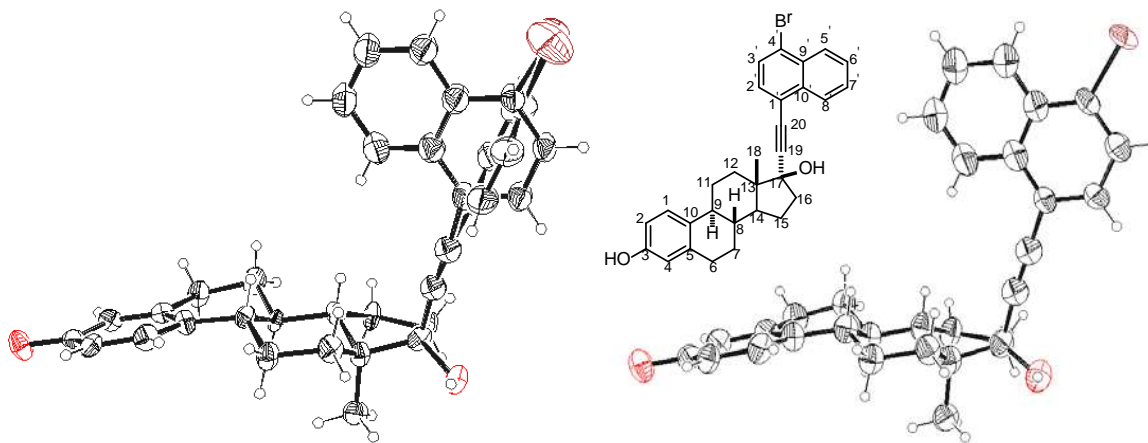


Figura 44. a) Diagrama ORTEP mostrando desorden en el fragmento aromático. b) Diagrama ORTEP del compuesto **6** con elipses al 35% de probabilidad.

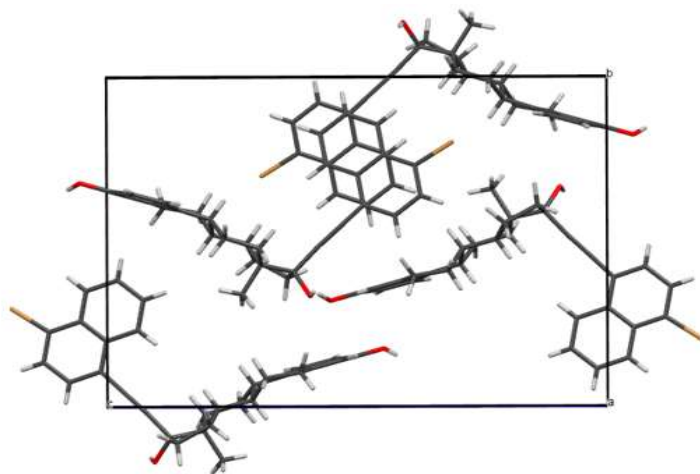


Figura 45. Celda unitaria y empaquetamiento cristalino del compuesto **6**.

El análisis cristalino del compuesto **6** revela que las interacciones intermoleculares responsables del arreglo supramolecular son de tipo puente de hidrógeno convencionales y no convencionales (Figura 46 y 47).^{33,34}

De la literatura se conoce que los puentes de hidrógeno representan una de las interacciones predominantes a explotar en la química supramolecular^{58b} y pueden ocurrir en diferentes circunstancias ya que no se limitan a interacciones entre hidrógenos polares con átomos electronegativos de moléculas adyacentes,^{58c} además de que son una de las interacciones más importantes que contribuyen con la estabilidad del estado cristalino. En este contexto, a continuación se detallan las interacciones por puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales encontradas para **6**.

En la Figura 46, se muestran los puentes de hidrógeno de tipo intermoleculares que dan lugar al empaquetamiento cristalino del compuesto **6**. Se observaron que las moléculas se conectan mediante interacciones no convencionales,^{33,34} C(7)-H(7B)⋯Br(1), con distancia de 2.76 Å y ángulo 135°; C(6)-H(6B)⋯O(3) con distancia de 2.63 Å y ángulo de 153°, adicionalmente se observaron tres interacciones dihidrógeno homopolares^{58a} tipo C-H⋯H-C formadas por C(7')-H(7')⋯H(18B), C(16)-H(16a)⋯H(3) y C(3')-H(3')⋯H(7') con distancias de enlace de 2.32Å, 2.01 Å y 1.81 Å con ángulos de enlace de 162°, 142° y 135°, respectivamente. Los parámetros geométricos de estas interacciones se muestran en la Tabla 14.

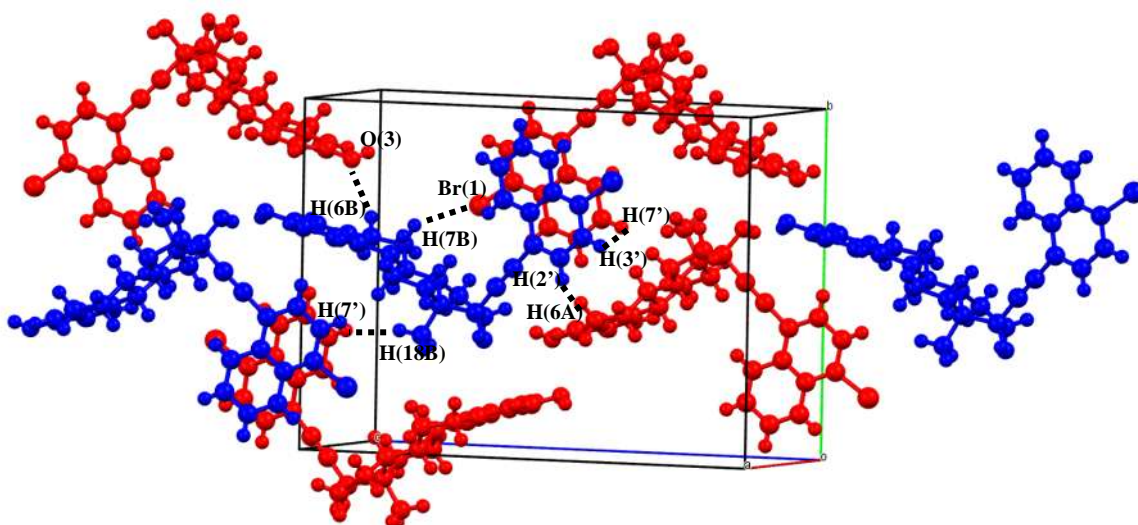


Figura 46. Puentes de hidrógeno intermoleculares del compuesto **6**.

Tabla 14. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno intermoleculares del compuesto **6**.

D-H...A	H...A(Å)	D...A(Å)	Ángulo D-H...A(°)	Código de simetría	Clasificación ³²
C(7)-H(7B)...Br(1)	2.76	3.05	135	-1/2+x, 1/2-y, -z	Débil
C(6)-H(6B)...O(3)	2.63	2.72	153	1/2+x, 3/2-y, 2-z	Débil
C(7')-H(7')...H(18B)	2.32	2.40	162	2-x, -1/32+y, 3/2-z	Débil
C(16)-H(16A)...H(3)	2.01	2.40	142	3/2-x, 1-y, -1/2+z	Débil
C(3')-H(3')...H(7')	1.81	2.40	135	1+x, y, z	Moderado

Continuando con la descripción del análisis de las interacciones no convencionales, para el compuesto **6**, se observó que la molécula presenta una interacción C-H... π (Figura 47) entre el C(6')-H(6') y el centroide de C-1 a C-10 (Cg_2), en donde el hidrógeno actúa como ácido débil dirigiéndose hacia la densidad π del anillo aromático A con una distancia menor a la suma de los radios de Van der Waals de 2.80 Å y un ángulo de 171° (Tabla 15).

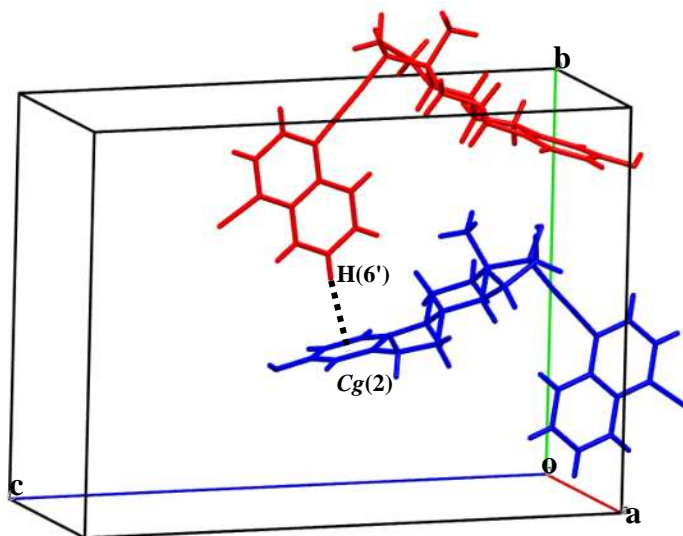


Figura 47. Interacción intermolecular C-H...Cg(2) del compuesto **6**.

Tabla 15. Interacciones C-H... π para el compuesto **6**.

Y-X...Cg	X...Cg (Å)	Y-Cg (Å)	Y-X...Cg (°)	Código de simetría
C(6')-H(6')...Cg(2)	2.80	3.75(3)	171	2-x, 1/2+y, 3/2-z

En base a los resultados del análisis supramolecular se observó que el empaquetamiento cristalino de **6**, a diferencia de los descritos anteriormente (**4** y **5**) no forma cavidades, esto debido a la aglomeración de moléculas en su empaquetamiento, dicha aglomeración se encuentra estabilizada por puentes de hidrógeno no convencionales³³ de tipo C-H...O, C-H...Br e interacciones dihidrógeno homopolares.^{58a}

7.2.4 Interacciones no covalentes del 17 α -(4''-bromobifeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**8**)

El compuesto **8**, cristalizó en forma de solvato con una molécula de etanol en la celda unitaria y en un sistema cristalino monoclinico con un grupo espacial P2₁, con los siguientes valores de celda unitaria, $a = 6.592(1)$ Å, $b = 22.232(6)$ Å, $c = 10.275(2)$ Å y ángulo $\beta = 100.23$ (1); los parámetros cristalinos y los datos de resolución, se detallan en la Tabla 18. En la Figura 24 del apéndice de rayos-X, se muestra el diagrama ORTEP del compuesto **8**, con elipses al 35% de probabilidad, mientras que en el empaquetamiento cristalino (Figura 49), se observa la molécula del etanol formando parte de la red cristalina solvatada.

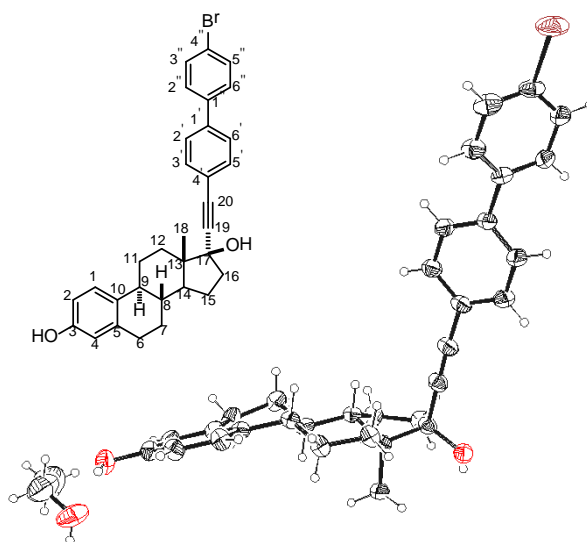


Figura 48. Diagrama ORTEP del compuesto **8**, con elipses al 35% de probabilidad.

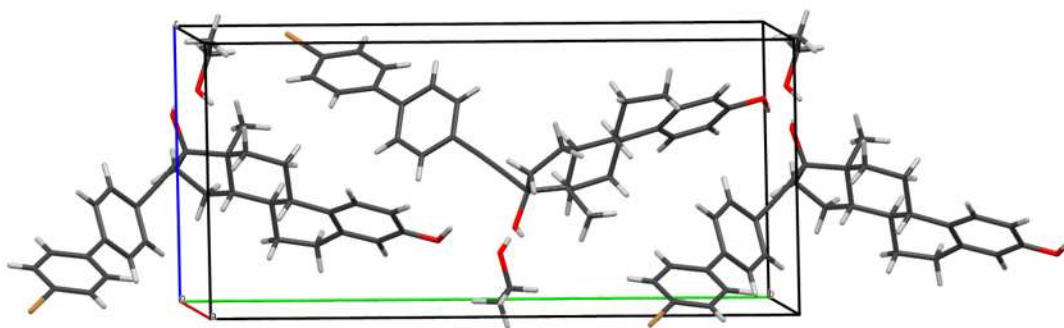


Figura 49. Empaquetamiento cristalino del compuesto **8**.

El análisis supramolecular de **8**, demuestra que el arreglo cristalino se encuentra gobernado por puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales^{33,34} de tipo O-H...O, C-H...X y C-H... π (Figura 52 y 53), los cuales se dan entre moléculas vecinales que se ordenan en capas paralelas a lo largo de los eje cristalográfico *a* y *b* (Figura 50).

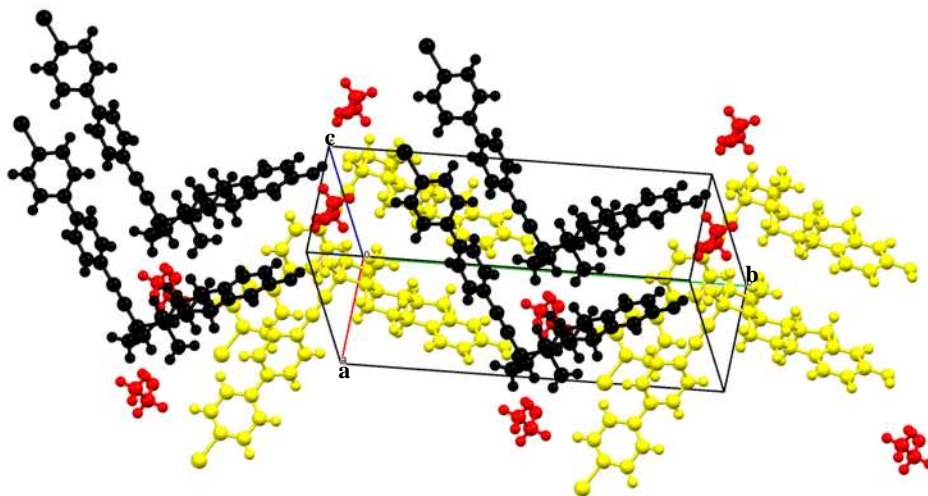


Figura 50. Arreglo cristalino del compuesto **8** a lo largo de los ejes cristalográficos *a* y *b*.

El ensamble bimolecular a través de los múltiples puentes de hidrógeno encontrados en el empaquetamiento cristalino de **8**, da lugar a la formación de una columna helicoidal 2_1 a lo largo del eje *b* (Figura 51), la cual presenta 180° de rotación y traslación.

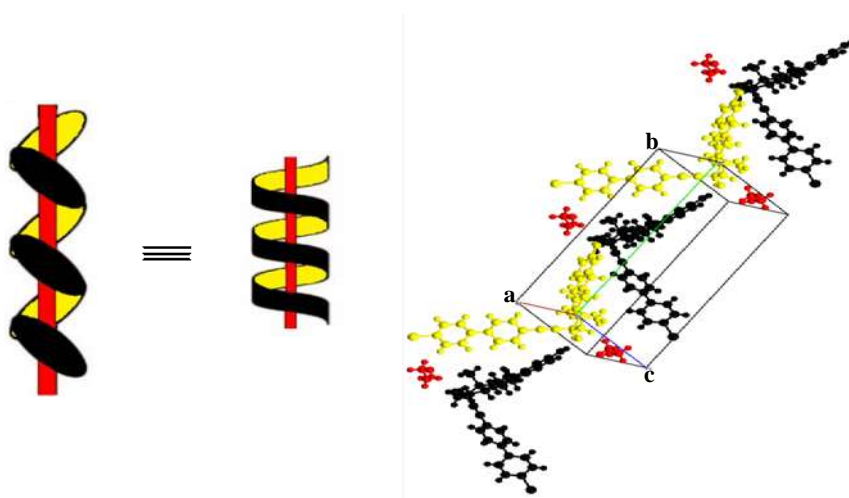


Figura 51. Ensamble helicoidal 2_1 a lo largo del eje cristalográfico *b*.

En la Tabla 16, se anexan los parámetros geométricos, se encontraron tres interacciones de puente de hidrógeno convencionales³³ moderadas, etiquetadas como O(3)-H(3)···O(17), O(17)-H(17)···O(22)_{Solv} y O(22)-H(22)_{Solv}···O(17) con distancias y ángulos de 1.70(4) Å con 158(3)°, 2.18(3) Å con 164(4)° y 2.17 Å con 131° respectivamente. Adicionalmente se observó una interacción no convencional³³ de tipo C-H···X etiquetada como C-H(7A)···Br(1) con una distancia de 2.99 Å y ángulo de 153°.

Tabla 16. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno intermoleculares del compuesto **8**.

D-H···A	H···A(Å)	D···A(Å)	Ángulo D-H···A(°)	Código de simetría	Clasificación ³²
O(3)-H(3)···O(17)	1.70(4)	2.72	158(3)	-x, 1/2+y, 1-z	Moderada
O(17)-H(17)···O(22) _{Solv}	2.18(3)	2.72	164(4)	-1+x, y, z	Moderada
O(22)-H(22) _{Solv} ···O(17)	2.17	2.72	131	1+x, y, z	Moderada
C(7)-H(7A)···Br(1)	2.99	3.05	153	1-x, -1/2+y, -z	Débil

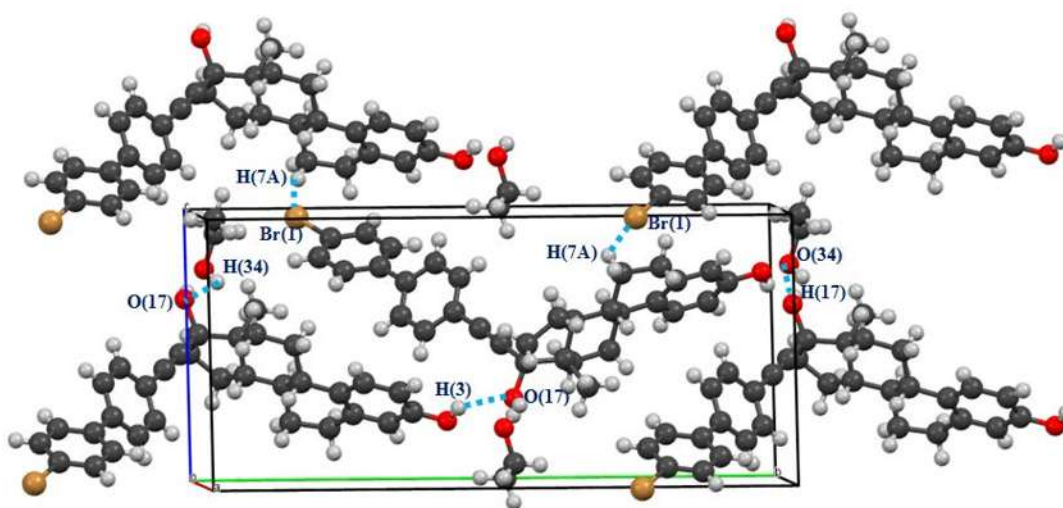


Figura 52. Interacciones intermoleculares por puentes de hidrógeno.

El empaquetamiento cristalino ordenado en capas paralelas que se propagan a lo largo de los ejes cristalográficos a y b de **8** (Figura 50), se debe a interacciones intermoleculares por puentes de hidrógeno no convencionales^{33,34} de tipo C-H $\cdots\pi$ que se da entre el apilamiento de moléculas vecinales. En la Tabla 17, se anexan los parámetros geométricos de las interacciones C-H \cdots Cg. El análisis de la celda cristalina permitió determinar la presencia de tres interacciones intermoleculares, de tipo C(5')-H(5') \cdots Cg(2), donde el centroide Cg(2) está formado por el anillo A, una interacción C(16)-H(16A) \cdots Cg(5), donde el centroide Cg(5) está constituido por los carbonos (1', 2', 3', 4', 5', 6') del bifenilo y otra entre C(6)-H(6A) con el centroide de C-1'' a C-6'' Cg(6) de la cadena lateral, con distancias y ángulos de 2.62 Å con 169°, 2.72 Å con 152° y 2.61 Å y ángulo de 157° respectivamente (Figura 53).

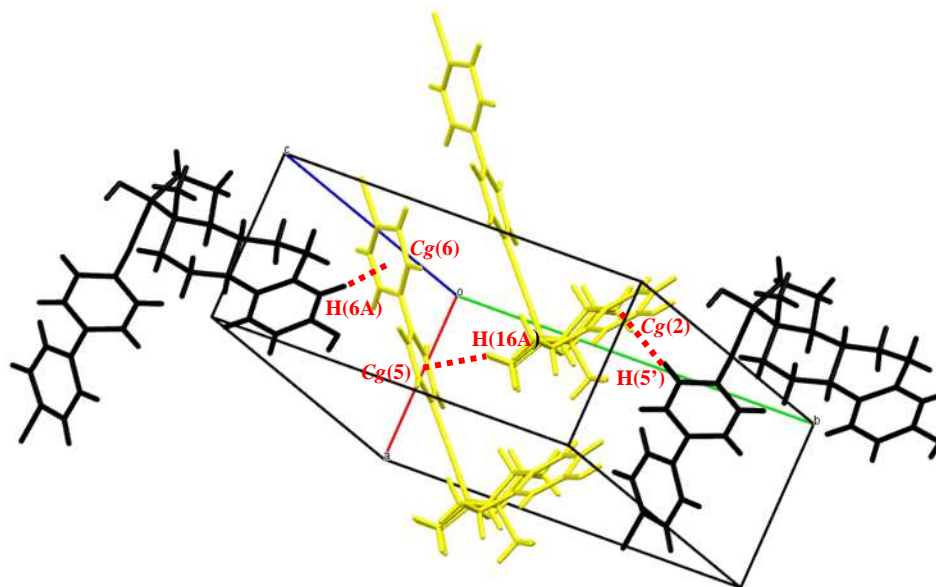


Figura 53. Interacciones intermoleculares de tipo C-H $\cdots\pi$.

Tabla 17. Interacciones C-H $\cdots\pi$ del compuesto **8**.

Y-X \cdots Cg	X \cdots Cg (Å)	Y-Cg (Å)	Y-X \cdots Cg (°)	Código de simetría
C(5')-H(5') \cdots Cg(2)	2.62	3.539(3)	169	-x, 1/2+y, 1-z
C(16)-H(16A) \cdots Cg(5)	2.72	3.593(3)	152	-1+x, y, z
C(6)-H(6A) \cdots Cg(6)	2.61	3.519(3)	153	-x, 1/2+y, -z

El análisis del empaquetamiento cristalino de **8** sugiere una estructura sin cavidades en comparación a las que presentaron los compuesto **4** y **5**; sin embargo, se forma una red con canales, en los cuales las moléculas del solvente quedan atrapadas, poniendo de manifiesto su potencial aplicación en química de inclusión.^{43,44}

Del análisis supramolecular de todos los compuestos cristalizados, se encontró que solo los cristales de **4** y **5**, exhiben cavidades con diámetros de 10 x 7.5 Å (**4**) y 11.6 x 7.6 Å (**5**), lo cual es interesante ya que de acuerdo con los datos de la literatura, la mayoría de las estructuras empleadas en química de inclusión presentan cavidades con un diámetro promedio entre 3 Å y 10 Å.⁵⁹ Además el análisis cristalino de estos dos compuestos, revela que ambos tienen la misma tendencia supramolecular, ya que la forma “L” que adoptan estos derivados, se asocia en el estado sólido para formar un dímero rectangular con cavidades de diámetros semejantes. Adicionalmente, se encontró que las interacciones responsables de la formación de estas cavidades son las de tipo C-X \cdots π y los puentes de hidrógeno son los responsables de dar estabilidad al cristal a través de interacciones de tipo cabeza-cola entre los hidroxilos de C-3 y C-17. Estos resultados sugieren la potencial aplicación de estas estructuras en varios campos: como sensores, en almacenamiento y absorción de gases, catálisis, en química de inclusión y en óptica no lineal por cristalizar en grupos espaciales no-centrosimétricos.

7.3 Análisis térmico de estabilidad de los cristales

Con el propósito de evaluar la estabilidad térmica de los derivados **4** y **5**, se realizó un análisis de las muestras cristalinas monitoreando transiciones de fase y cambios en el peso por calorimetría diferencial del barrido (DSC) y un análisis termogravimétrico (TGA).

La Figura 54 muestra el análisis calorimétrico del compuesto **4**, en la que se observan pequeñas transiciones endotérmicas en los intervalos de 144 °C a 153 °C y de 168 °C a 174.73 °C, las cuales pudieran confundirse con un estado de transición vítrea, sin embargo, la primera transición corresponde a la deshidratación del compuesto, mientras que la segunda se debe a la pérdida de moléculas de agua ocluidas en las cavidades que forma la red cristalina del compuesto **4** (Figura 36). Estas pequeñas transiciones se atribuyen a las primeras pérdidas de peso mostradas en el análisis termogravimétrico de 8.72 % y 4.49 %, respectivamente (Figura 55). Además, se observó otra transición endotérmica correspondiente al punto de fusión en 205.02 °C, mostrando un valor muy cercano al punto de fusión de 208 °C a 210 °C determinado de manera visual.

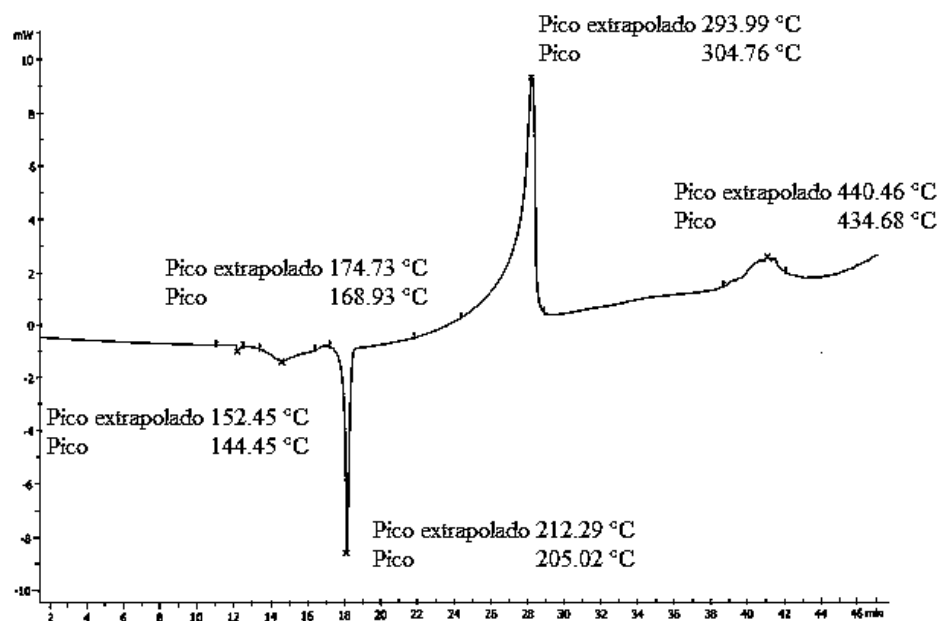


Figura 54. Curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto **4**.

Adicionalmente, la curva del experimento DSC del compuesto **4** (Figura 54) revela un par de transiciones exotérmicas en 304.76 °C y 434.68 °C que corresponden a la descomposición del compuesto, lo cual es confirmado con la gráfica de TGA al observar pérdidas de peso graduales a partir de 294 °C (Figura 55).

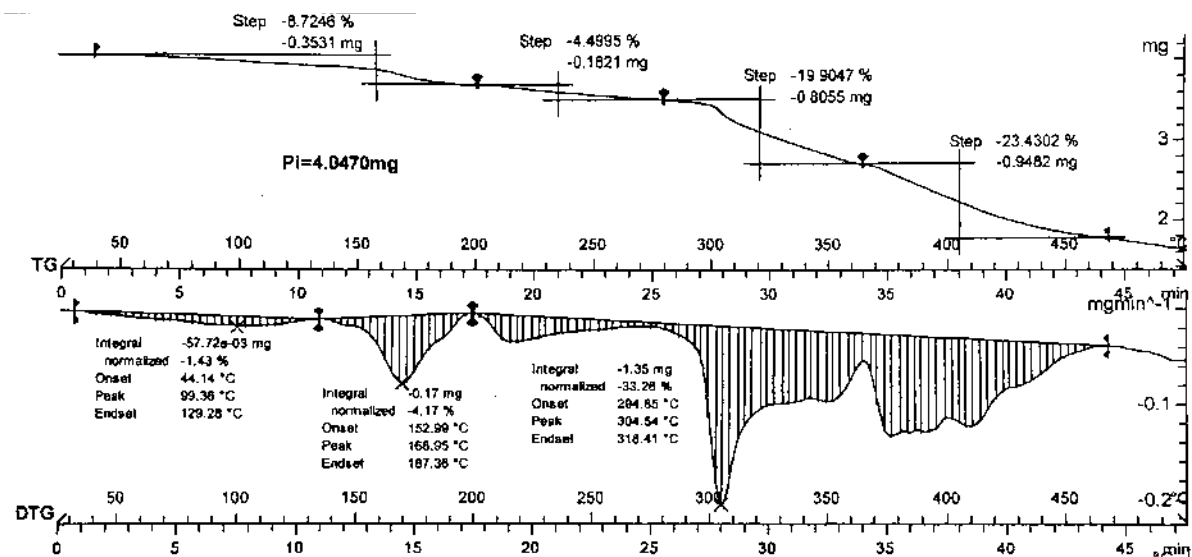


Figura 55. Gráfica del análisis termogravimétrico del compuesto **4**.

Por otro lado, la curva calorimétrica del compuesto **5** (Figura 56), presenta dos transiciones endotérmicas, una en 162.61 °C que corresponde a la deshidratación del compuesto, coincidiendo con la pérdida del 9.36 % de peso en el experimento termogravimétrico (Figura 57), mientras que la segunda transición perteneciente al punto de fusión en 220.30 °C comparable con el punto de fusión de 219 °C a 221 °C determinado de manera visual, coincidiendo con esta transición.

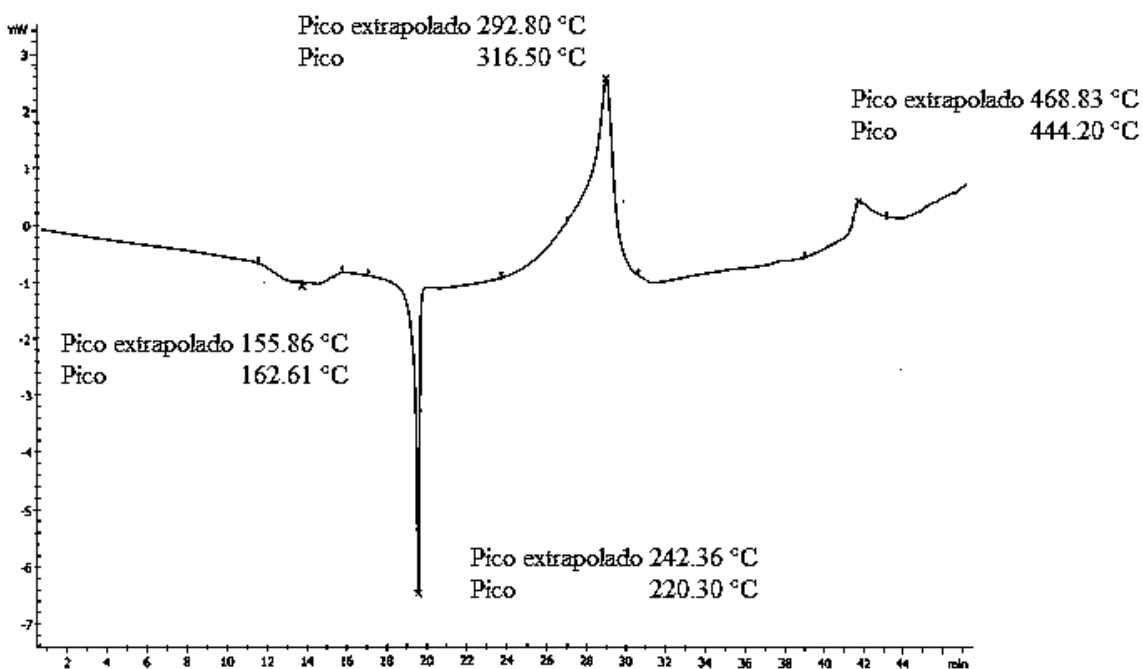


Figura 56. Curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto 5.

La gráfica de TGA (Figura 57) muestra pérdidas de peso graduales debido a la descomposición del compuesto 5, coincidiendo con las transiciones exotérmicas en 316.50 °C y 444.20 °C presentes en su curva de DSC (Figura 56).

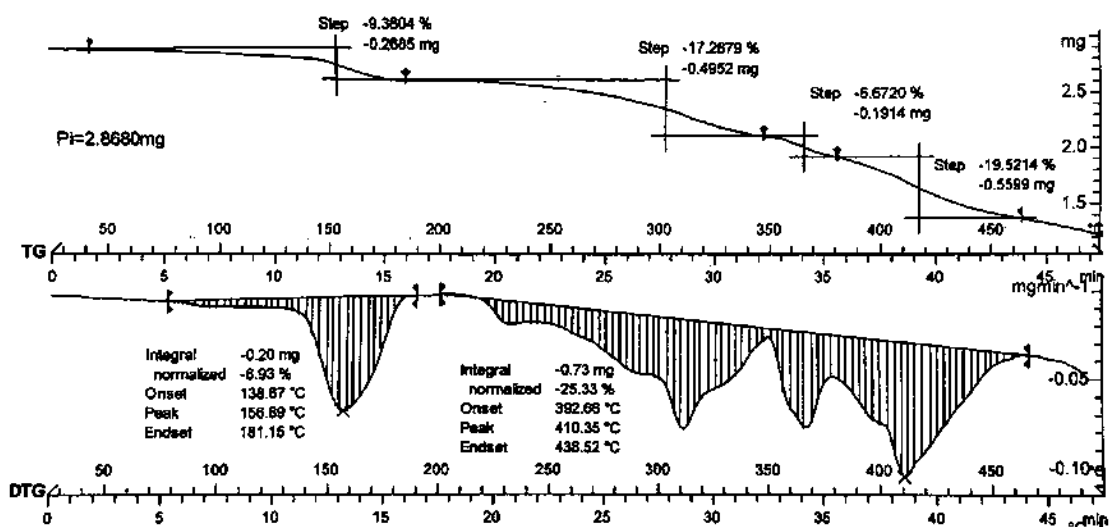
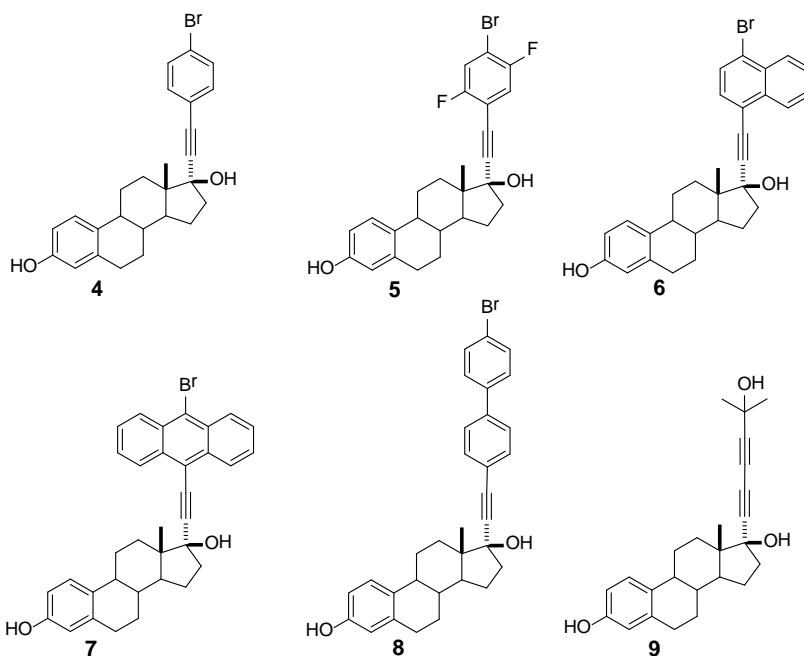


Figura 57. Gráfica del análisis termogravimétrico del compuesto 5.

Con los resultados obtenidos de los análisis térmicos y calorimétricos de los compuestos **4** y **5**, se observó que ambos presentan una temperatura de descomposición mucho mayor al punto de fusión, con lo cual podemos decir que los cristales de estos dos derivados exhiben un estabilidad térmica similar a otros cristales porosos ya reportados con potencial aplicación en la absorción y separación de gases.⁶⁰

8 CONCLUSIONES

Mediante el acoplamiento de Sonogashira se llevó a cabo la obtención de seis nuevos derivados esteroidales (4 – 9) a partir del Etinilestradiol en buenos rendimientos.

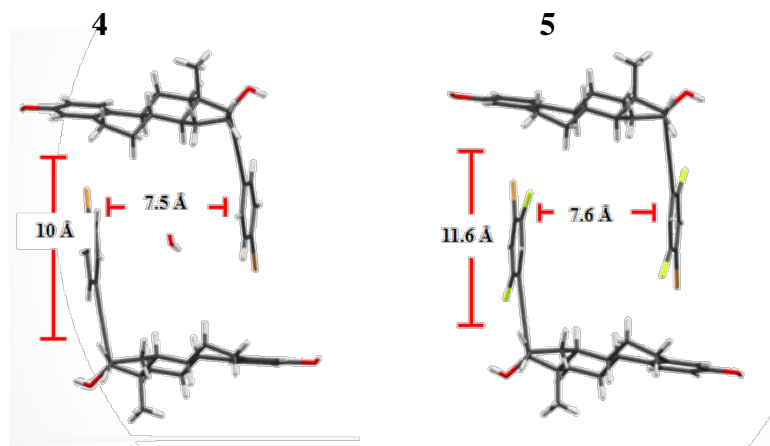


Análogos del compuesto **4** conteniendo F y ^{18}F han sido reportados recientemente,⁸ los cuales han presentado actividad biológica como marcadores tumorales; sin embargo, aún no se ha reportado un estudio a nivel cristalino de este tipo de compuestos.

Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos-X de los compuestos **4 - 6** y **8**, lo que permitió realizar un análisis en el estado sólido con esta técnica, y con ello se determinó que las interacciones que le confieren estabilidad al sistema cristalino son puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales^{33,34} así como interacciones de tipo $\text{C-X}\cdots\pi$.

Únicamente los cristales de **4** y **5** presentan la misma tendencia supramolecular ya que adoptan una forma “L” asociándose en dímeros rectangulares dando lugar a la formación de cavidades de diámetros semejantes de $10 \times 7.5 \text{ \AA}$ y $11.6 \times 7.6 \text{ \AA}$.

Haciendo una comparación del análisis estructural de los compuestos **4** - **6** y **8** se concluye que las interacciones que gobiernan la formación de las cavidades rectangulares que formaron **4** y **5** se deben a las interacciones de tipo C-X \cdots π .



La aglomeración de moléculas en el empaquetamiento cristalino de **6**, se debe a las múltiples interacciones por puentes de hidrógeno convencionales de tipo O(3)-H(3) \cdots O(17) y no convencionales C-H \cdots X y C-H \cdots H-C (dihidrógeno homopolares) las cuales no permiten la formación de cavidades.

Por otro lado la arquitectura supramolecular que adopta **8** mediante interacciones por puentes de hidrógeno entre O(3)-H(3) \cdots O(17) y las interacciones de tipo C-H \cdots π son las responsables del ensamble helicoidal observado para este compuesto.

El análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los cristales **4** y **5**, sugieren su potencial aplicación como materiales porosos que pueden ser utilizados en la absorción, separación y almacenamiento de gases, ya que presentan una estabilidad térmica similar a otros cristales porosos antes reportados.³⁰ Dicha estabilidad se atribuye a las interacciones por puentes de hidrógeno convencionales de tipo O-H \cdots O y no convencionales C-H \cdots π , C-H \cdots H-C (dihidrógeno homopolares), así como, interacciones no clásicas C-X \cdots π .

Los compuestos obtenidos fueron caracterizados inequívocamente por RMN de ^1H , ^{13}C en una y dos dimensiones (COSY, HETCOR, DEPT Y HMBC), espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masa alta resolución.

9 PARTE EXPERIMENTAL

9.1 Materiales y métodos

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro FT-IR Nicolet iS10 empleando la técnica ATR con un cristal de ZnSe; las unidades de las bandas se encuentran expresadas en cm^{-1} (4000 a 650).

Los espectros de masa de alta resolución se obtuvieron por la técnica APCI-TOF (Atmospheric Pressure Chemical Ionization Time-of-Flight) y fueron obtenidos en un espectrómetro Agilent Technologies 1110 LC/MSD TOF.

Los espectros de RMN en una y dos dimensiones, ^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HETCOR y HMBC fueron determinados en espectrometros Varian Mercury Plus 400 y JEOL ECA 500. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hertz (Hz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna para ^1H y ^{13}C . Las muestras fueron disueltas en CDCl_3 y Acetona- d_6 .

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns, y no están corregidos.

La determinación de las estructuras cristalinas mediante rayos-X se realizó en un difractómetro ENraf Nonius Kappa-CCD ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$) con monocromador de grafito, $\omega/2\theta$ en el intervalo $2 < \theta < 25$. Para la solución de las estructuras se emplearon métodos directos SHELXS-86,⁶¹ SHELXS-97⁶² y SIR.2011.⁶³ Para el refinamiento y los datos finales del compuesto se utilizó SHELXL-97, las estructuras se visualizaron empleando ORTEP⁶⁴ y MERCURY 3.1.⁶⁵

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se llevó a cabo en los termoanalizadores Mettler-Toledo DSC 821e y Perkin-Elmer Pyris Diamond DSC bajo atmósfera de nitrógeno. Los análisis termogravimétricos (TGA) se obtuvieron en recipientes abiertos en el termoanalizador Mettler-Toledo TGA/SDTA 851e.

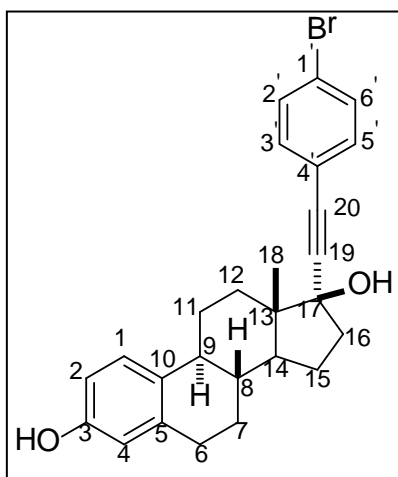
Los disolventes y reactivos fueron adquiridos en la casa comercial Aldrich. El esteroide Etinilestradiol fue donado por la compañía PROQUINA (Productos Químicos Naturales, México). El THF se secó utilizando Na y bezofenona según se encuentra descrito en la literatura.⁶⁶

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (TLC), utilizando cromatoplasmas (4 x 3 cm) de gel de sílice de 0.2 mm de espesor, soportado en placas de aluminio, provistas de un factor de revelado F254 usando como fase móvil Hexano-AcOEt (7:3). El revelado de las cromatoplasmas se realizó con una lámpara de luz ultravioleta a 254 nm, también con una solución de H₂SO₄/agua (50% v/v) aplicando calor con una pistola de calentamiento.

La purificación de los productos se realizó cromatografía en columna, empacadas con gel de sílice (malla 70-230 Mesh), empleando mezclas de Hexano-cOEt como eluyente.

9.2 Procedimiento general para la obtención de los derivados acoplados con el Etinilestradiol (1)

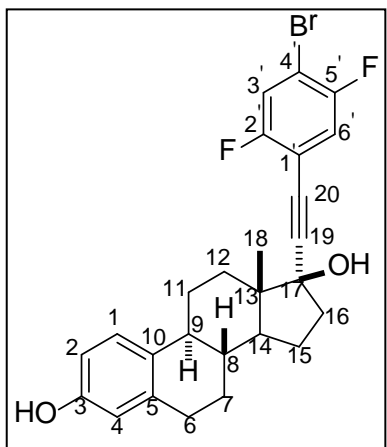
9.2.1 17 α -(1'-bromofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (4)



En un matraz balón, se colocó el compuesto esteroidal **1** (0.100 g, 0.33 mmol) y posteriormente se adicionó el 1-bromo-4-yodobenceno **10** (0.095 g, 0.33 mmol), CuI(I) (0.006 g, 0.033 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.014, 0.020 mmol), manteniendo el sistema cerrado y bajo atmósfera de nitrógeno, posteriormente se adicionó 1 mL de *i*Pr₂NH destilada y 6 mL de THF anhidro. La reacción se mantuvo a reflujo durante 8 horas. El crudo de reacción se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio (25 mL). La fase

orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) y se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro, enseguida el disolvente se eliminó en rotavapor al vacío. Finalmente el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice 70-230 Mesh, utilizando un sistema de elusión hexano-AcOEt (7:3) para obtener el compuesto 17- α -(1'-bromofenietinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**4**) como un sólido amarillo (0.137 g, 90 %), p.f. 208-210 °C. **IR** $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ cm⁻¹ (ATR): 3268, 3027, 2923, 2875, 2854, 2819, 2316, 1620, 1497, 1358, 1284, 1249, 1109, 1010, 914, 818, 788, 701. **HRMS** (APCI-TOF) calculado para [C₂₆H₂₇O₂Br+H -H₂O]⁺ *m/z*: 433.1161, encontrado: 433.1160 con un error de -0.2936 ppm. **RMN de ¹H** (400 MHz, Acetona-d₆) δ : 7.95 (1H, s, OH-3), 7.53 (2H, d, ³*J*=8.6 Hz, H-2', H-6'), 7.37 (2H, d, ³*J*= 8.6 Hz, H-3', H-5'), 7.10 (1H, d, ³*J*= 8.5 Hz, H-1), 6.59 (1H, dd, ³*J*= 8.5, ⁴*J*= 2.4 Hz, H-2), 6.52 (1H, d, ⁴*J*= 2.4 Hz, H-4), 4.53 (1H, s, OH-17), 0.93 (3H, s, H-18). **RMN de ¹³C** (100 MHz, Acetona-d₆) δ : 155.9 (C3), 138.4 (C5), 134.0 (C3', 5'), 132.4 (C2', 6'), 131.8 (C10), 127.0 (C1), 123.6 (C1'), 122.4 (C4'), 115.9 (C4), 113.6 (C2), 96.5 (C19), 84.1 (C20), 80.2 (C17), 50.6 (C14), 48.4 (C13), 44.6 (C9), 40.6 (C8), 39.9 (C16), 34.0 (C12), 30.3 (C6), 28.1 (C7), 27.3 (C11), 23.5 (C15), 13.4 (C18).

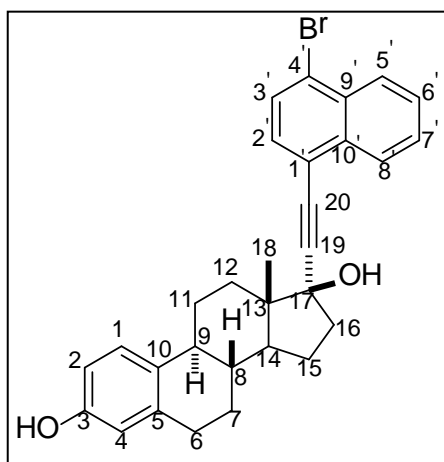
9.2.2 17 α -(4'-bromo-2,5-difluorofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**5**)



Haciendo reaccionar el reactivo **1** (0.100 g, 0.33 mmol) con 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno **11** (0.091 g, 0.33 mmol), CuI(I) (0.006 g, 0.033 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.014, 0.020 mmol), *i*Pr₂NH(1 mL) y THF (6 mL) como se describió previamente en la metodología anterior, se obtuvo el 17- α -(4'-bromo-2,5-difluorofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**5**) en forma de sólido blanco (0.1394 g, 85 %), p.f. 219-221 °C. IR $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ cm⁻¹ (ATR): 3283, 3020, 2952, 2870, 2238, 1620, 1484, 1356, 1252, 1061, 1013, 877, 819, 788, 775, 726 cm⁻¹.

HRMS (APCI-TOF) calculado para [C₂₆H₂₅O₂F₂Br+H -H₂O]⁺ *m/z*: 469.0973, encontrado: 469.0980 con un error de 1.3 ppm. **RMN de ¹H** (400 MHz, Acetona-d₆) δ : 7.99 (1H, s, OH-3), 7.61(1H, dd, ³J_{H-F}= 8.5, ⁴J_{H-F}=6.0 Hz, H-3') 7.43 (1H, dd, ³J_{H-F}= 8.5, ⁴J_{H-F}= 6.0 Hz, H-6'), 7.12 (1H, d, ³J= 8.4 Hz, H-1), 6.60 (1H, dd, ³J= 8.4, ⁴J= 2.6 Hz, H-2), 6.53(1H, d, ⁴J= 2.6 Hz, H-4), 4.72 (1H, s, OH-17), 0.96 (3H, s, H-18). **RMN de ¹³C** (100 MHz, Acetona-d₆) δ : 159.2 (C2', dd, ¹J_{C-F}= 249.9, ⁴J_{C-F}= 2.3 Hz), 155.9 (C5', dd, ¹J_{C-F}= 242.3, ⁴J_{C-F}= 2.7 Hz) 155.9 (C3), 138.4 (C5), 131.7 (C10), 127.1 (C1), 121.3 (C6', dd, ²J_{C-F}= 26.4, ³J_{C-F}= 1.3 Hz), 120.6 (C3', dd, ²J_{C-F}= 26.4, ⁴J_{C-F}= 1.3 Hz), 115.9 (C4), 113.6 (C2), 109.6 (C4', d, ²J_{C-F}= 9.7 Hz), 109.4 (C1', d, ²J_{C-F}= 9.7 Hz), 102.8 (C19, d, ⁴J_{C-F}= 3.5 Hz), 80.3 (C17), 77.2 (C20, d, J_{C-F}= 2.3 Hz), 50.6 (C14), 48.5 (C13), 44.6 (C9), 40.5 (C8), 39.8 (C16), 33.9 (C12), 30.3 (C6), 28.1 (C7), 27.3 (C11), 23.5 (C15), 13.3 (C18).

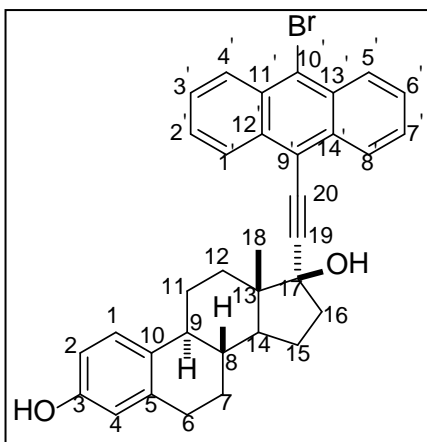
9.2.3 17 α -(4'-bromonaftaniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**6**)



El compuesto **1** (0.100 g, 0.33 mmol) se hizo reaccionar con 1,4-dibromonaftaleno **12** (0.096 g, 0.33 mmol), CuI(I) (0.006 g, 0.033 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.014, 0.020 mmol), *i*Pr₂NH (1 mL) y THF (6 mL) siguiendo la metodología descrita anteriormente para la obtención del compuesto **4**. Obteniendo el 17- α -(4'-bromonaftaniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**6**) en forma de sólido blanco (0.1334g, 79 %), p.f. 245-247 °C. **IR** $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ cm⁻¹ (ATR): 3535, 3291, 2979, 2931,

2857, 2323, 1618, 1576, 1454, 1379, 1290, 1027, 998, 908, 877, 837, 818, 773, 707. **HRMS** (APCI-TOF) calculado para [C₃₀H₂₉O₂Br+H -H₂O]⁺ *m/z*: 483.1318, encontrado: 483.1319 con un error de 0.1505 ppm. **RMN de ¹H** (400, MHz, Acetona-d₆) δ : 8.46 (1H, ddd, ³*J*= 8.4, ⁴*J*= 1.5, ⁵*J*= 0.9 Hz, H-5'), 8.25 (1H, ddd, ³*J*= 8.4, ⁴*J*= 1.5, ⁵*J*= 0.9 Hz, H-8'), 8.00 (1H, s, OH-3), 7.86 (1H, d, ³*J*= 7.5 Hz, H-3'), 7.73 (2H, m, H-6',H-7'), 7.61 (1H, d, ³*J*= 7.5 Hz, H-2') 7.12 (1H, d, ³*J*= 8.5 Hz, H-1), 6.60 (1H, dd, ³*J*= 8.5, ⁴*J*= 2.7 Hz, H-2), 6.54 (1H, d, ⁴*J*= 2.7 Hz, H-4), 4.80 (1H, s, OH-17), 1.01 (3H, s, H-18). **RMN de ¹³C** (100 MHz, Acetona-d₆) δ : 155.9 (C3), 138.4 (C5), 135.1 (C10'), 132.4 (C9'), 131.8 (C10), 131.2 (C2'), 130.6 (C3'), 129.0 (C6'), 128.7 (C7'), 128.0 (C8'), 127.6 (C5'), 127.1 (C1), 123.2 (C4'), 122.3 (C1'), 115.9 (C4), 113.6 (C2), 101.7 (C19), 95.0 (C20), 80.6 (C17), 50.9 (C14), 48.5 (C13), 44.8 (C9), 40.6 (C8), 40.1 (C16), 34.2 (C12), 30.3 (C6), 28.2 (C7), 27.4 (C11), 23.7 (C15), 13.4 (C18).

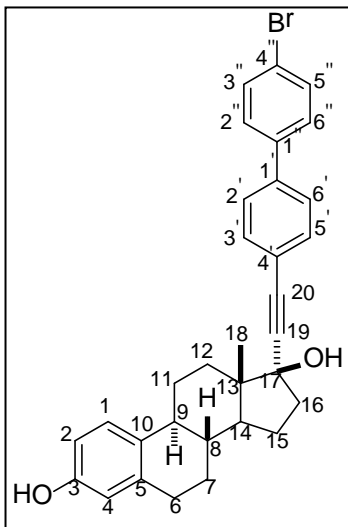
9.2.4 17 α -(10'-bromoantracenetil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (7)



Se hizo reaccionar el reactivo **1** (0.100 g, 0.33 mmol) con 9,10-dibromoantraceno **13** (0.113 g, 0.33 mmol), CuI(I) (0.006 g, 0.033 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.014, 0.020 mmol), *i*Pr₂NH (1 mL), THF (6 mL) como se describió en la metodología anterior, se obtuvo el compuesto 17- α -(10'-bromoantracenetil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**7**) en forma de un sólido naranja (0.109 g, 59%), p.f. 145-147°C.

IR $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ cm⁻¹ (ATR): 3328, 2921, 2866, 2324, 2202, 1809, 1705, 1610, 1447, 1341, 1254, 1146, 1020, 905, 872, 747, 656 cm⁻¹. **HRMS** (APCI-TOF) calculado para [C₃₄H₃₁O₂Br+H -H₂O]⁺ *m/z*: 533.1474, encontrado: 533.1480 con un error de 0.9690 ppm. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.55-8.46 (4H, m H-1', H-8', H-4', H-5'), 7.59-7.51 (4H, m, H-2', H-7', H-3', H-6'), 7.10 (1H, d, ³*J*= 8.4 Hz, H-1), 6.62 (1H, dd, ³*J*= 8.4, ⁴*J*= 2.7 Hz, H-2), 6.55 (1H, d, ⁴*J*= 2.7 Hz, H-4), 5.24 (1H, s, OH-17), 1.03 (3H, s, H-18). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 153.3 (C3), 138.1 (C-5), 132.9 (C10), 132.3 (C12', C14'), 130.0 (C11', C13'), 128.2 (C4', C5'), 127.3 (C2', C7'), 127.0 (C1', C8'), 126.8 (C3', C6'), 126.5 (C1), 124.0 (C9'), 117.7 (C10'), 115.2 (C4), 112.7 (C2), 105.2 (C19), 82.7 (C20), 81.3 (C17), 50.2 (C14), 47.9 (C13), 43.7 (C9), 38.5 (C8), 39.4 (C16), 33.3 (C12), 29.5 (C6), 27.3 (C7), 26.4 (C11), 23.0 (C15), 13.0 (C18).

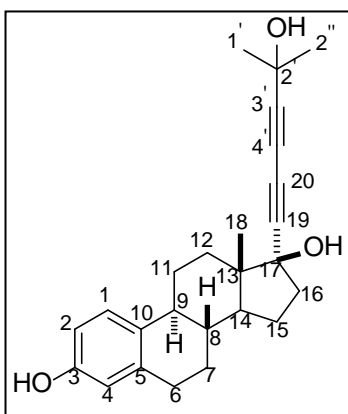
9.2.5 17 α -(4''-bromobifeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**8**)



Haciendo reaccionar el reactivo **1** (0.100 g, 0.33 mmol) con 4,4'-dibromobifenilo **14** (0.105 g, 0.33 mmol), CuI(I) (0.006 g, 0.033 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.014 g, 0.020 mmol), *i*Pr₂NH (1 mL) y THF (6 mL) como se describió en la metodología anterior, se obtuvo el 17- α -(4''-bromobifeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**8**) en forma de sólido blanco (0.104 g, 59%), p.f. 119-120 °C. **IR** $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ cm⁻¹ (ATR): 3374, 3048, 2975, 2940, 2867, 2222, 1901, 1734, 1585, 1452, 1358, 1286, 1242, 1058, 1002, 812, 785, 733, 707, 691. **HRMS** (APCI-TOF) calculado para [C₃₂H₃₁O₂Br+H -H₂O]⁺ *m/z*: 509.147453, encontrado: 509.1478

con un error de 0.6710 ppm. **RMN de ¹H** (400 MHz, Acetona-d₆) δ : 7.95 (1H, s, OH-3), 7.66 (2H, d, ³*J*= 8.1 Hz, H-2', H-6'), 7.62 (4H, s, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.52 (2H, d, ³*J*= 8.1 Hz, H-3', H-5'), 7.11 (1H, d, ³*J*= 8.4 Hz, H-1), 6.59 (1H, dd, ³*J*= 8.4, ⁴*J*= 2.5 Hz, H-2), 6.52 (1H, d, ⁴*J*= 2.5 Hz, H-4), 4.51 (1H, s, OH-17), 0.95 (3H, s, H-18). **RMN de ¹³C** (100 MHz, Acetona-d₆) δ : 155.9 (C3), 140.0 (C1'), 139.9 (C1''), 138.4 (C5), 132.8 (C2', C3', C5' C6'), 131.9 (C10), 129.6 (C2'', C6''), 127.6 (C3'', C5''), 127.0 (C1), 123.9 (C4'), 122.3 (C4''), 115.9 (C4), 113.6 (C2), 96.2 (C19), 85.2 (C20), 80.2 (C17), 50.7 (C14), 48.5 (C13), 44.7 (C9), 40.6 (C8), 40.0 (C16), 34.1 (C12), 30.3 (C6), 28.2 (C7), 27.4 (C11), 23.6 (C15), 13.2 (C18).

9.2.6 17 α -(2-metil-3-butil-2-ol-etinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**9**)



El compuesto **1** (0.100 g, 0.33 mmol) se hizo reaccionar con el 2-Metil-3-Butin-2-ol **15** (0.028 g, 0.22 mmol), CuI (**I**) (0.006 g, 0.033 mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ (0.014 g, 0.020 mmol), *i*Pr₂NH (1 mL) y THF (6 mL) como se describió en la metodología anterior, se obtuvo el 17- α -(2-metil-3-Butinil-2-ol-etinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**9**) en forma de sólido blanco (0.076 g, 60%), p.f. 122-124 °C. **IR** $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ cm⁻¹ (ATR): 3294, 2979, 2867, 2245, 2146, 1610, 1585, 1452, 1361, 1251,

1162, 1030, 949, 880, 751, 664 cm⁻¹. **HRMS** (APCI-TOF) calculado para [C₂₅H₃₀O₃+H – H₂O]⁺ *m/z*: 361.216206, encontrado: 361.2159 con un error de -0.8799 ppm. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.16 (1H, d, ³*J*= 8.3 Hz, H-1), 6.63 (1H, dd, ³*J*= 8.3, ⁴*J*= 2.8 Hz, H-2), 6.57 (1H, d, ⁴*J*= 2.8 Hz, H-4), 4.59 (1H, s, OH-17), 1.55 (6H, s, H-1', H-2''), 0.87 (3H, s, H-18). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 153.3 (C3), 138.2 (C5), 132.5 (C10), 126.6 (C1), 115.2 (C4), 112.7 (C2), 84.1 (C3'), 83.1 (C19), 80.6 (C17), 70.0 (C20), 66.6 (C4'), 65.6 (C2'), 49.8 (C14), 48.0 (C13), 43.4 (C9), 39.4 (C8), 38.9 (C16), 33.0 (C12), 31.1 (C1', C2''), 29.6 (C6), 27.1 (C7), 26.4 (C11), 22.8 (C15), 12.7 (C18).

10 BIBLIOGRAFÍA

1. a) Jiang B., Shi H., Tain W., Zhou W., *Tetrahedron*, **2008**, 64, 469. b) Pérez-Díaz J. O. H., Vega-Baez J. L., Sandoval-Ramírez J., Meza-Reyes S., Montiel-Smith S., Farfán N., Santillan R., *Steroids*, **2010**, 75, 1127.
2. a) Du B. G., Hu J. S., Zhang B. Y., Xiao L. J., Wei K. Q., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2006**, 102, 5559. b) Zhang J. H., Bazuin C. G., Freiberg S., Brisse F., Zhu X., *Polymer*, **2005**, 46, 7266.
3. Terech P., de Geyer A., Talmon B. Y., *Adv. Mater.*, **2002**, 14, 495.
4. a) Chhatra R. K., Kumar A., Pandey P. S., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9086. b) Bai X., Barnes C., Pascal Jr. R. A., Chen X., Dias J. R., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3064. c) Gautrot J. E., Zhu X. X., *J. Mater. Chem.*, **2009**, 19, 5705.
5. Sisson A. L., del Amo Sanches V., Magro G., Griffin A. M. E., Shah S., Charmant J. P. H., Davis A. P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6878.
6. Natarajan R., Bridland L., Sirikulajorn A., Lee J., Haddow M. F., Magro G., Ali B., Narayanan S., Strickland P., Charmant J. P. H., Guy Orpen A., McKeown N. B., Grazia Bezzu C., Davis A. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 16912.
7. Guguta C., Eeuwijk I., Smits J. M. M., Gelder R., *Cryst. Growth Des.*, **2008**, 8, 823.
8. a) Neto C., Oliveira M. C., Gano L., Marques F., Yasuda T., Thiemann T., Kniess T., Santos I., *Steroids*, **2012**, 77, 1123. b) Wüst F. R., Kniss T., *J. Labelled Compd. Rad.*, **2003**, 46, 699.
9. Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 50, 4470.
10. Steed J. W., Atwood J. L., *Supramolecular Chemistry*, Ed. Wiley, England, **2000**.
11. Smith D. K., *J. Chem. Educ.*, **2005**, 82, 393.
12. Harigai M., Kataoka M., Imamoto Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 128, 10646.
13. Lehn J. *Science*, **2002**, 295, 2400.
14. Schneider H. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 3924.
15. Schneider H. J., Agrawal P., Yatsimirsky A., *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 6777.
16. Brotherhood P. R., Davis A. P., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 3633.
17. Virtanen E., Kolehmainen E., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3385.

18. a) Bortolini O., Fantin G., Fogagnolo M., *Chirality*, **2010**, 22, 486. b) Miyata M., Tohnai N., Hisaki I., *Accounts. Chem. Res.*, **2007**, 40, 694.
19. Alvarez-Parrilla E., Ramos Cabrera. P., Pal Singh. A., Al-Soufi W., Mejjide F., Rodríguez Núñez. E., Vázquez Tato. J., *Supramol. Chem.*, **2002**, 14, 397.
20. Lehn J. M., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 151.
21. Desiraju G. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 8342.
22. Soldatov D. V., y Terekhova E. S., *J. Struc. Chem.*, **2005**, 46, S1.
23. Bis J. A., Vishweshwar P., Weyna D., Zaworotko M. J., *Mol. Pharm.*, **2007**, 4, 401.
24. Munshi P., Guru Row T. N., *Crystallogr. Rev.*, **2005**, 11, 199.
25. Suezawa H., Yoshida T., Hirota M., Takahashi H., Umezawa Y., Honda K., Tsuboyama S., y Nishio M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2001**, 2, 2053.
26. Nishio M., *Cryst. Eng. Comm.*, **2004**, 6, 130.
27. Aburaya K., Kazunori N., Kazuki S., Nungruethai Y., Masashi S., Ichiro H., Norimitsu T., Mikiji M., *Cryst. Growth Des.*, **2006**, 8, 1013.
28. Hoffman M., Rychlewska U., Warzajtis B., *Cryst. Eng. Comm.*, **2005**, 41, 260.
29. Arunan E., Desiraju G. R., Klein R. A., Sadlej J., Scheiner S., Alkorta I., Clary D. C., Crabtree R. H., Dannenber J. J., Hobza P., Kjaergaard H. G., Legon A. C., Mennucci B., Nesbitt J., *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 1619.
30. Taylor R., Kennard O., y Versichel W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 244.
31. Desiraju G., *Accounts. Chem. Res.*, **2002**, 35, 565.
32. Steiner T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, 41, 48.
33. Desiraju G. R., Steiner T., *The weak hydrogen bond: In structural chemistry and biology*, Ed. Great Britain, **1999**.
34. a) Nishio M. *J. Mol. Struc.*, **2012**, 1018 , 2., b) Nishio M., *Crys. Eng. Comm.*, **2004**, 6, 130., c) Nishio M., *Phys. Chem. Phys.*, **2011**, 13, 13873.
35. Kinbara K., Harada Y., Saigo K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2000**, 2, 1339.
36. Lu Y. X., Zou J., W., Wang Y. H., Yu Q. S., *Int. J. Quantum Chem.*, **2007**, 107, 1479.
37. Politzer P., Lane P., Concha M. C., Ma Y., Murray J. S., *J. Mol. Model.*, **2007**, 13, 305.
38. Shi J., Wang Y. C., Wang Q. Y., Zhang Z. T., *Inorg. Chim. Acta*, **2014**, 409, 259.
39. Robinson J. M. A., Philp D., Harris K. D. M., Kariuki B., M., *New J. Chem.*, **2000**, 24, 799.

40. Shishkin O. V., *Chem. Phys. Lett.*, **2008**, 458, 96.
41. Bosch E., Barnes C. L., *Cryst. Growth Des.*, **2002**, 2, 299.
42. Zhang X. L., Chen X. M., *Cryst. Growth Des.*, **2005**, 5, 617.
43. Beatty A. M., *Coordin. Chem. Rev.*, **2003**, 246, 131.
44. Bhogala B. R., Nangia A., *Cryst. Growth Des.*, **2003**, 3, 547.
45. Luo X. Z., Jia X. J., Deng J. H., Zhong J. L., Liu H. J., Wang K. J., Zhong D. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 134, 11684.
46. Mastalerz M., Oppel I. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 5252.
47. Kato K., Sugahara M., Tohnai N., Sada K., Miyata M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4, 981.
48. Sisson A. L., del Almo Sanchez V., Magro G., Griffin A. M. E., Shah S., Charmant J. P. H., Davis A. P., *Angew. Chem.*, **2005**, 117, 7038.
49. Natarajan R., Charmant J. P. H., Orpen A. G., Davis A. P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 5125.
50. Natarajan R., Magro G., Bridgland L. N., Sirikulajorn A., Narayanan S., Ryan L. E., Haddow M. F., Orpen A. G., Charmant P. H. J., Hudson A. J., Davis A. P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 11386.
51. a) Chhatra R. K., Kumar A., Pandey P. S., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9086. (b) Bai X., Barnes C., Pascal Jr. R. A., Chen X., Dias J. R., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3064. (c) Gautrot J. E., Zhu X. X., *J. Mater. Chem.*, **2009**, 19, 5705.
52. a). Guo J., Duclos Jr. R. I., Vemuri K., Makriyannis A., *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 3465. b) Dionne P., Poirier D., *Steroids*, **1995**, 60, 83.
53. Rodríguez-Molina B., Farfán N., Romero M., Méndez-Stivalet J. M., Santillan R., Garcia-Garibay M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 7280.
54. Hofmeister H., Annen K., Laurent H., Wiechert R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 727.
55. Pichon A., *Nature Chemistry*, **2013**, 5, 250.
56. Steiner T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, 41, 48.
57. Desiraju G. R., *J. Chem Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 426.
58. Adams C. J., Bowen L. E., *Dalton T.*, **2005**, 2239.

59. a) Alkorta I., Elguero J., Grabowski S. L., *J. Phys. Chem.*, **2008**, 112, 2721, b) Wolstenholme D. J., Flogeras J., Che F. N., Decken A., McGrandy G. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 2439, c) Pichon A., *Nature Chemistry*, **2013**, 5, 250.
60. a) Yang W., Greenaway A., Lin X., Matsuda R., Blake A. J., Wilson C., Lewis W., Hunnerstey P., Kitagawa S., ChmapnessN., R., Schröder M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 14457. b) Luo X., Jia X., Deng J., Zhong J., Liu H., Wang K., Zhong D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 11684.
61. Armarego W. L. F., Chai C. L. L., *Purification of laboratory chemicals*, 5th Edition, Ed. Butterworth-Heinemann, USA, **2003**.
62. Sheldrick G. M., *Act. Cryst.*, **1990**, A46, 467.
63. Sheldrick G. M. *Acta Cryst.*, **2008**, A64, 112.
64. Burla M. C., Caliendo R., Camalli M., Carrozzini B., Cascarano G.L., Giacovazzo C., Mallamo M., Mazzone A., Polidori G., Spagna R., *J. Appl. Cryst.*, **2012**, 45, 351.
65. Farrugia L. J., *J. Appl. Crystallogr.*, **1997**, 30, 565.
66. Macrae C. F., Bruno I. J., Chisholm J. A., Edgington P. R., McCabe P., Pidcock E., Rodriguez-Monge L., Taylor R., van de Streek J., Wood P. A., *J. Appl. Crystallogr.*, **2008**, 41, 466.

11 APÉNDICE

11.1 Resonancia Magnética Nuclear

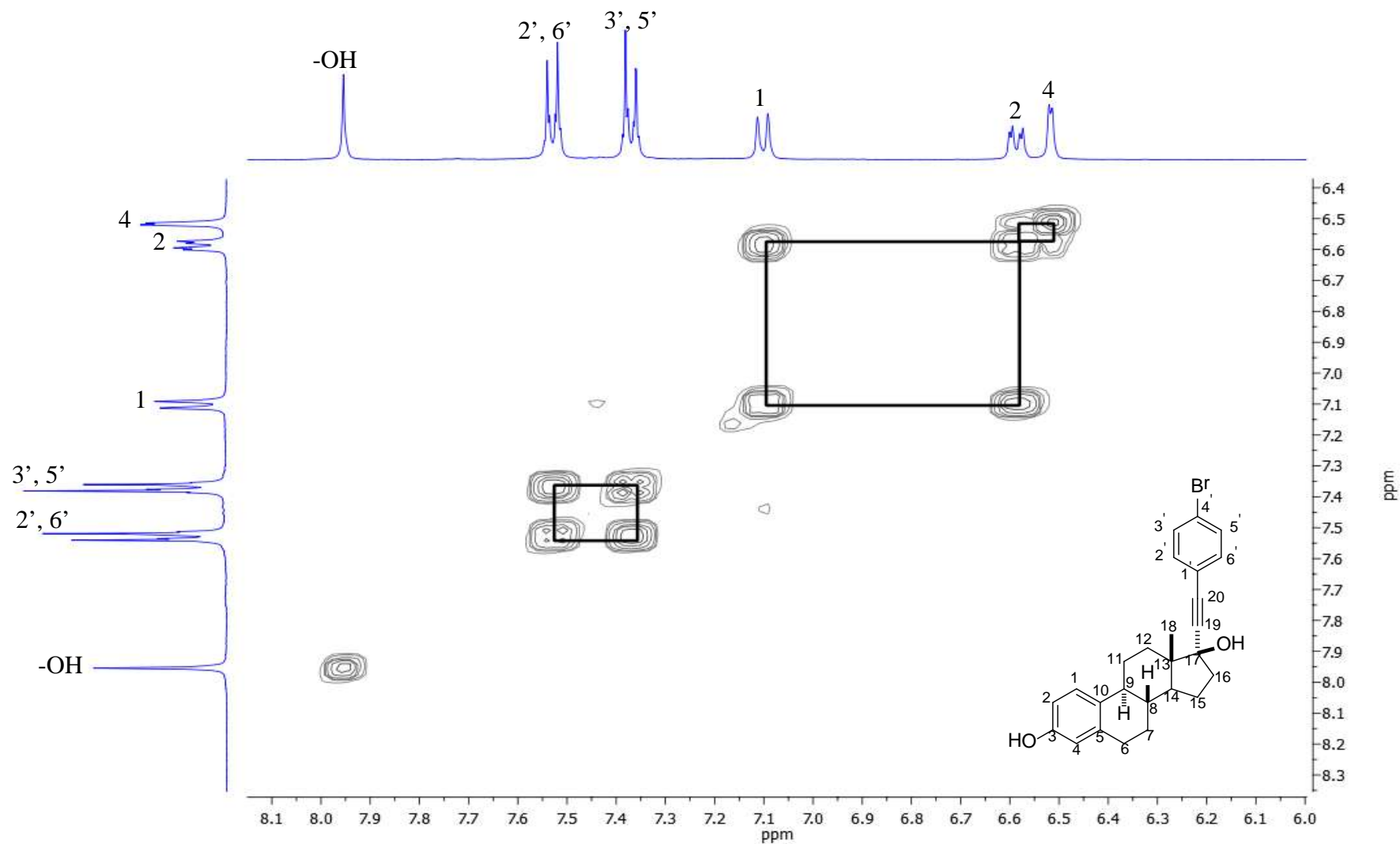


Figura 58. Ampliación del espectro COSY del compuesto 4.

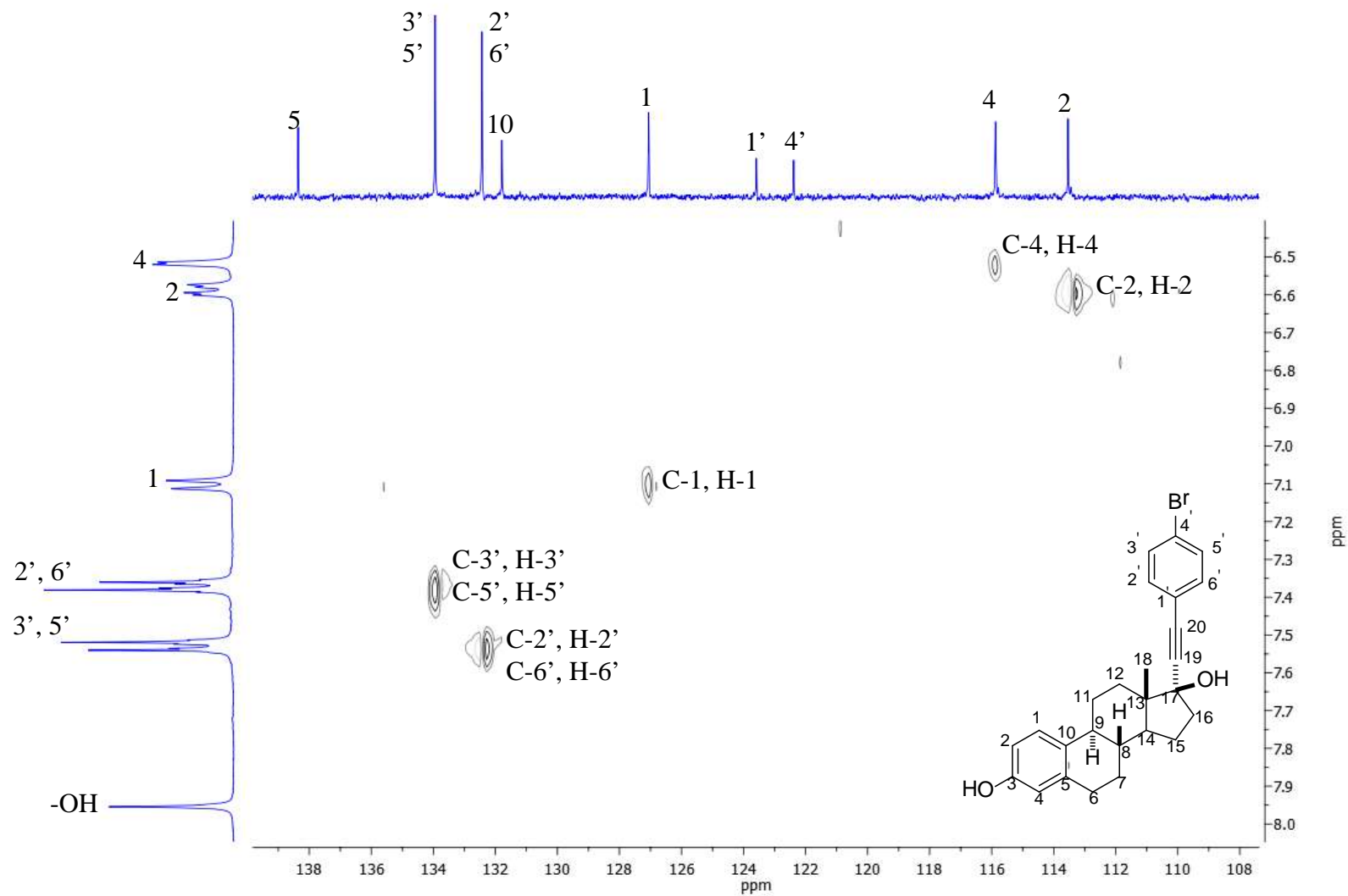


Figura 59. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto **4**.

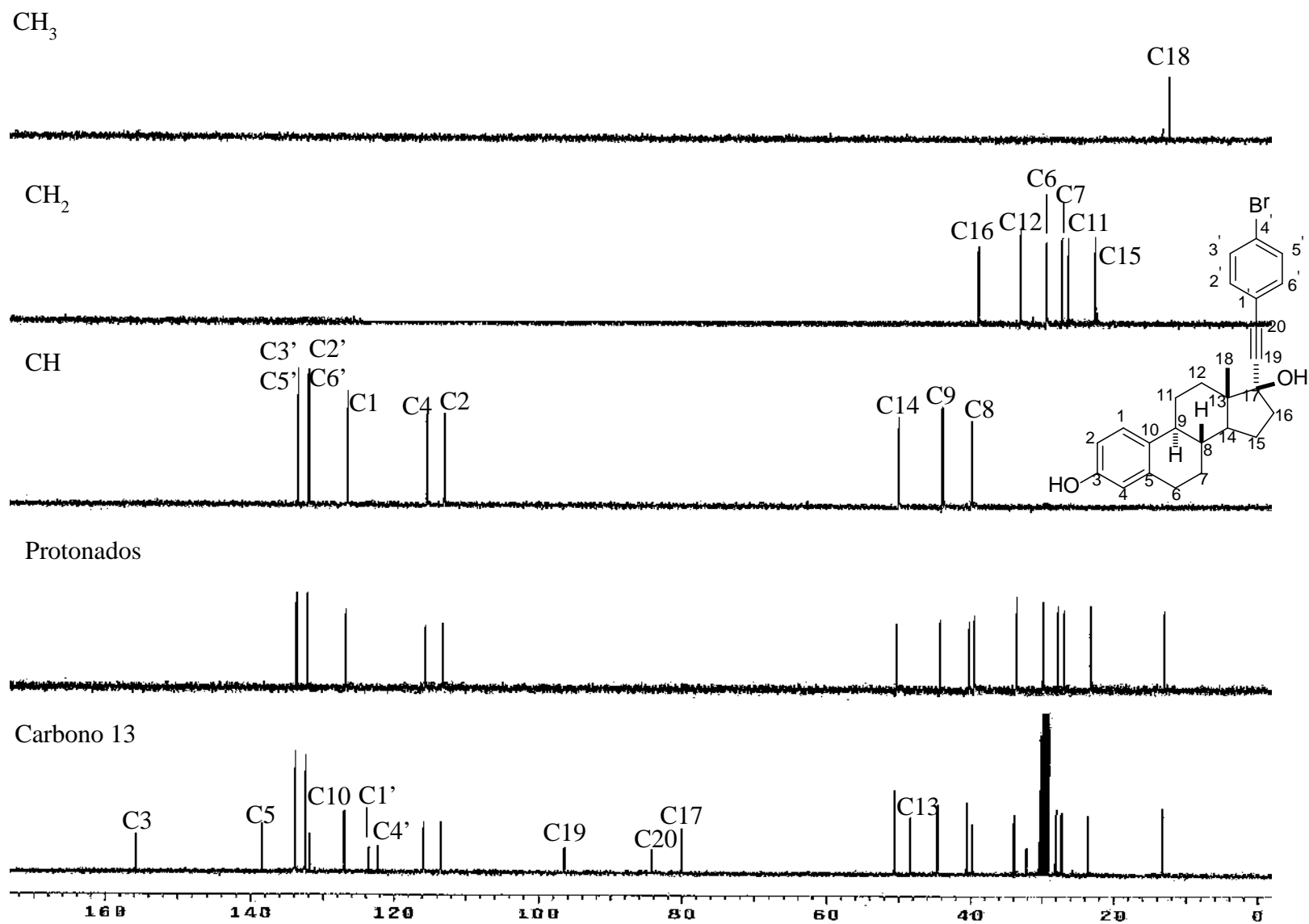


Figura 60. Espectro de RMN de ¹³C y DEPT para el compuesto 4.

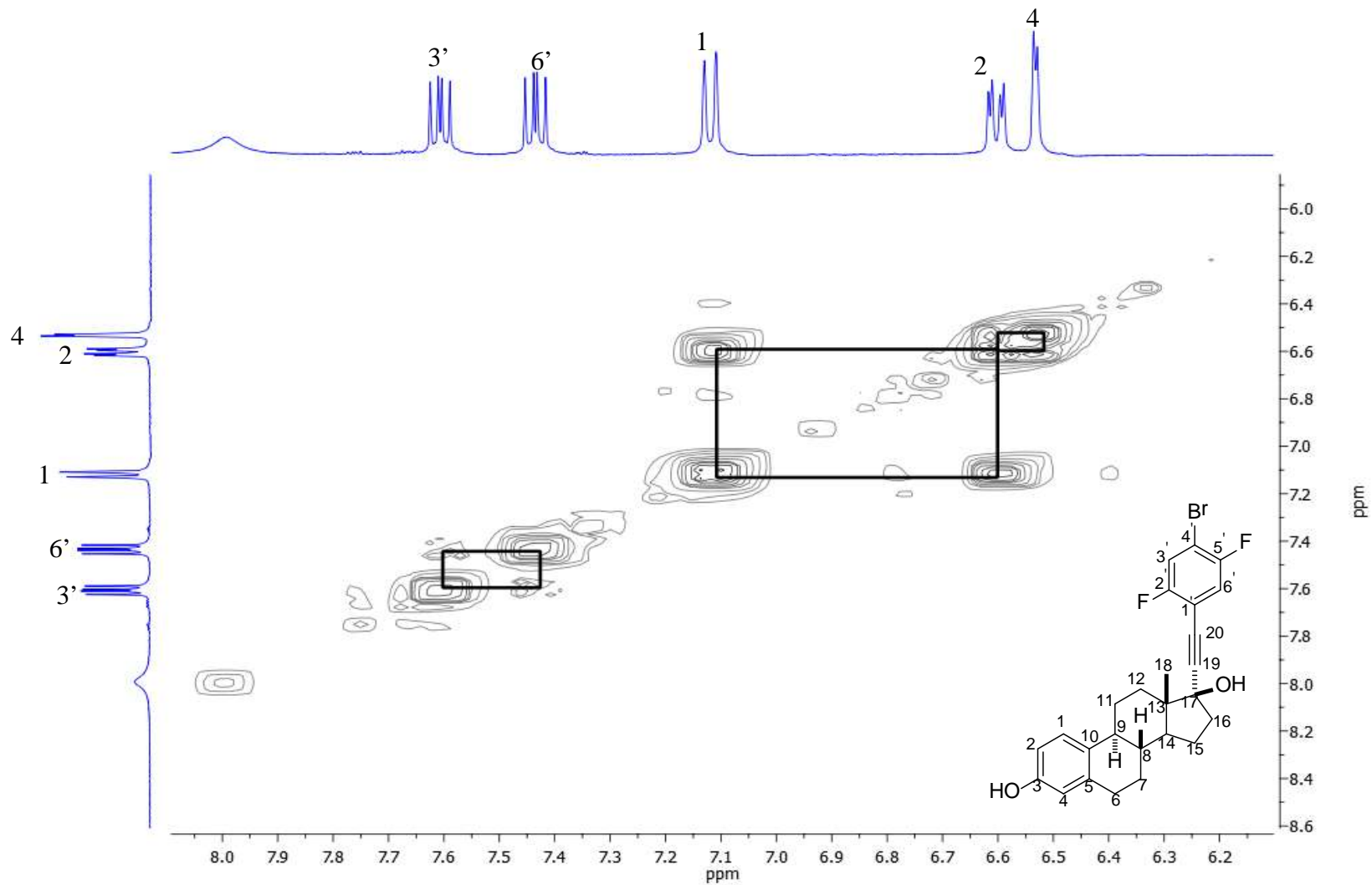


Figura 62. Ampliación del espectro COSY del compuesto **5**.

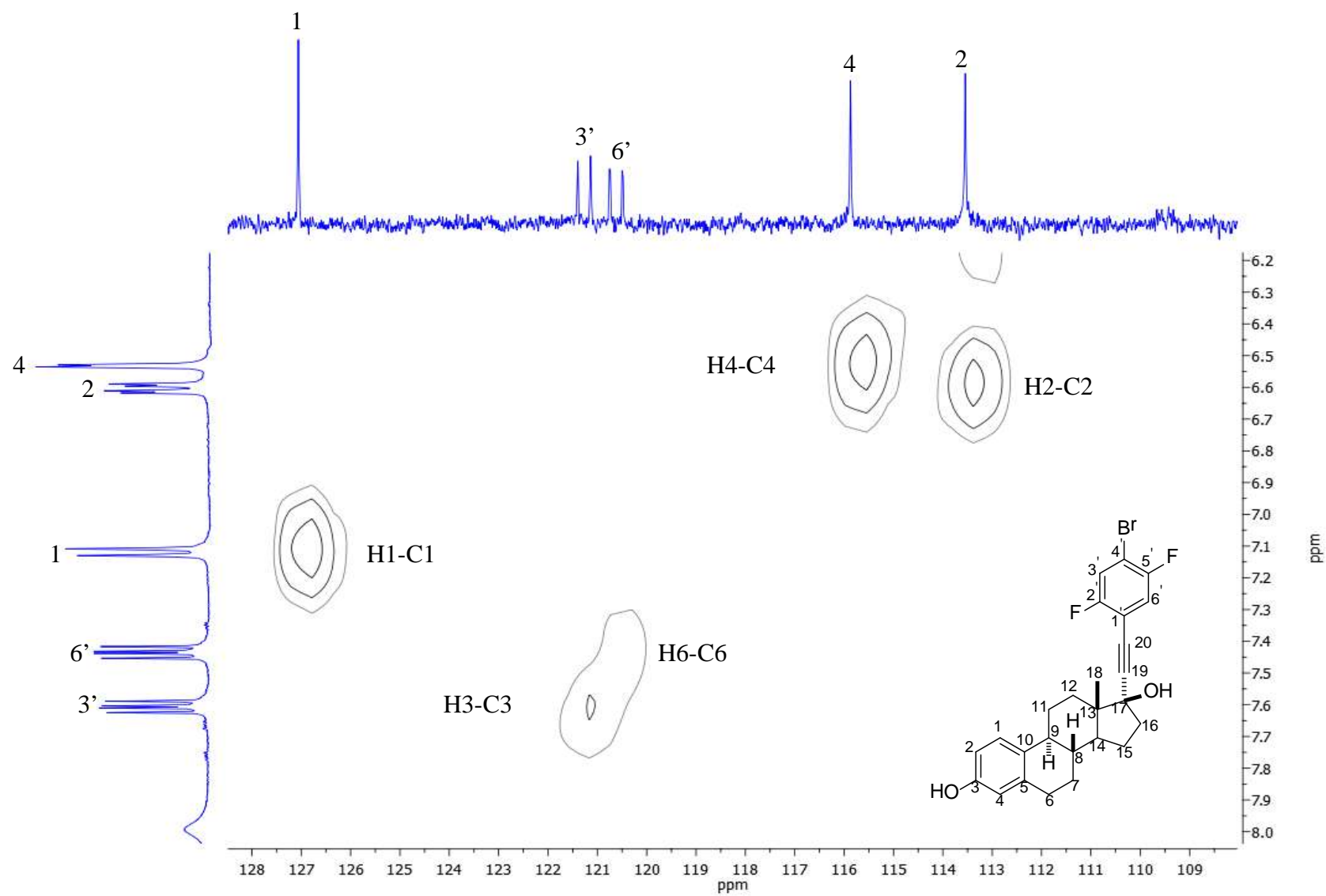


Figura 63. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto **5**.

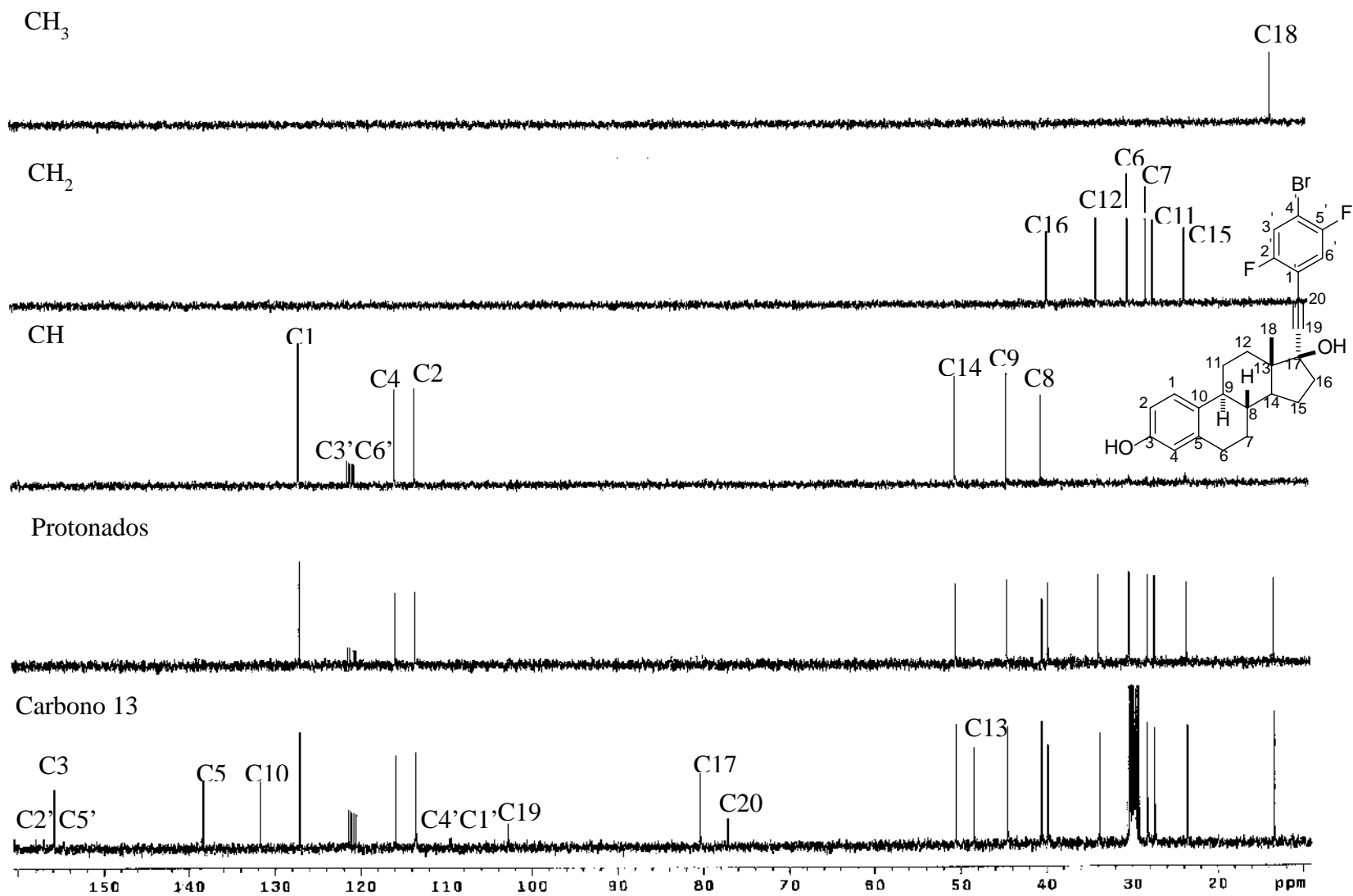


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT para el compuesto 5.

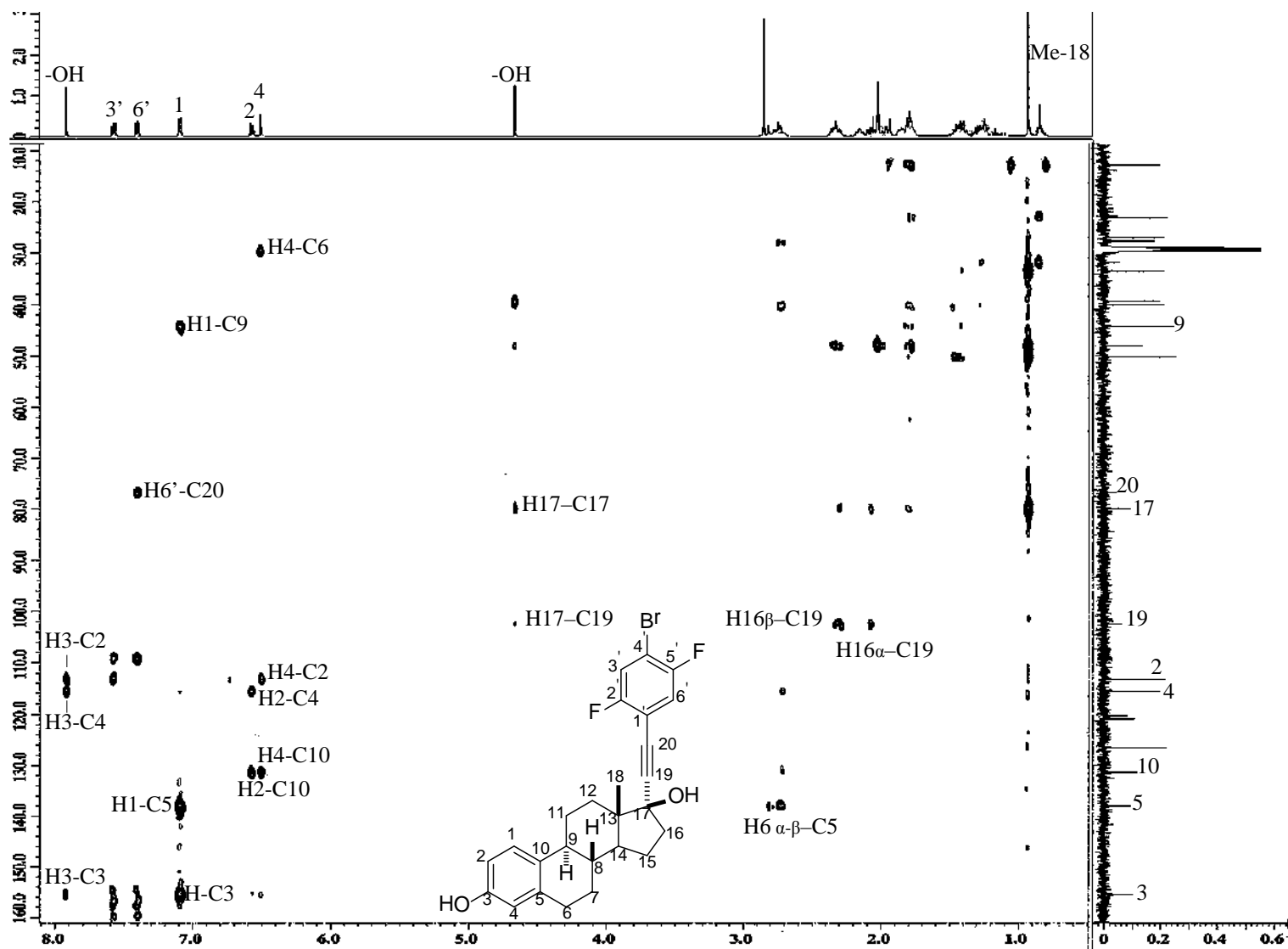


Figura 65. Espectro HMBC para el compuesto 5.

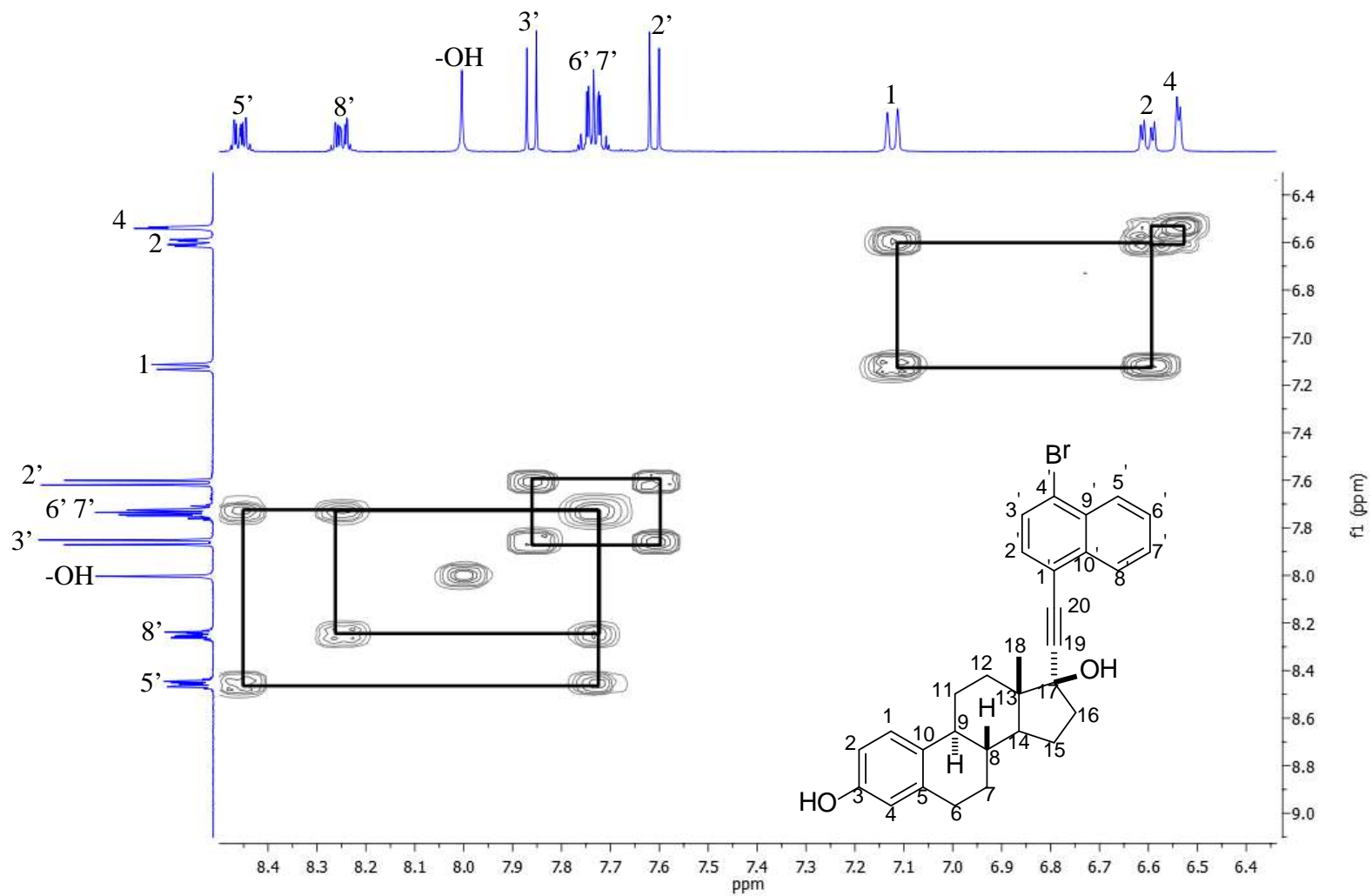


Figura 66. Ampliación del espectro COSY del compuesto 6.

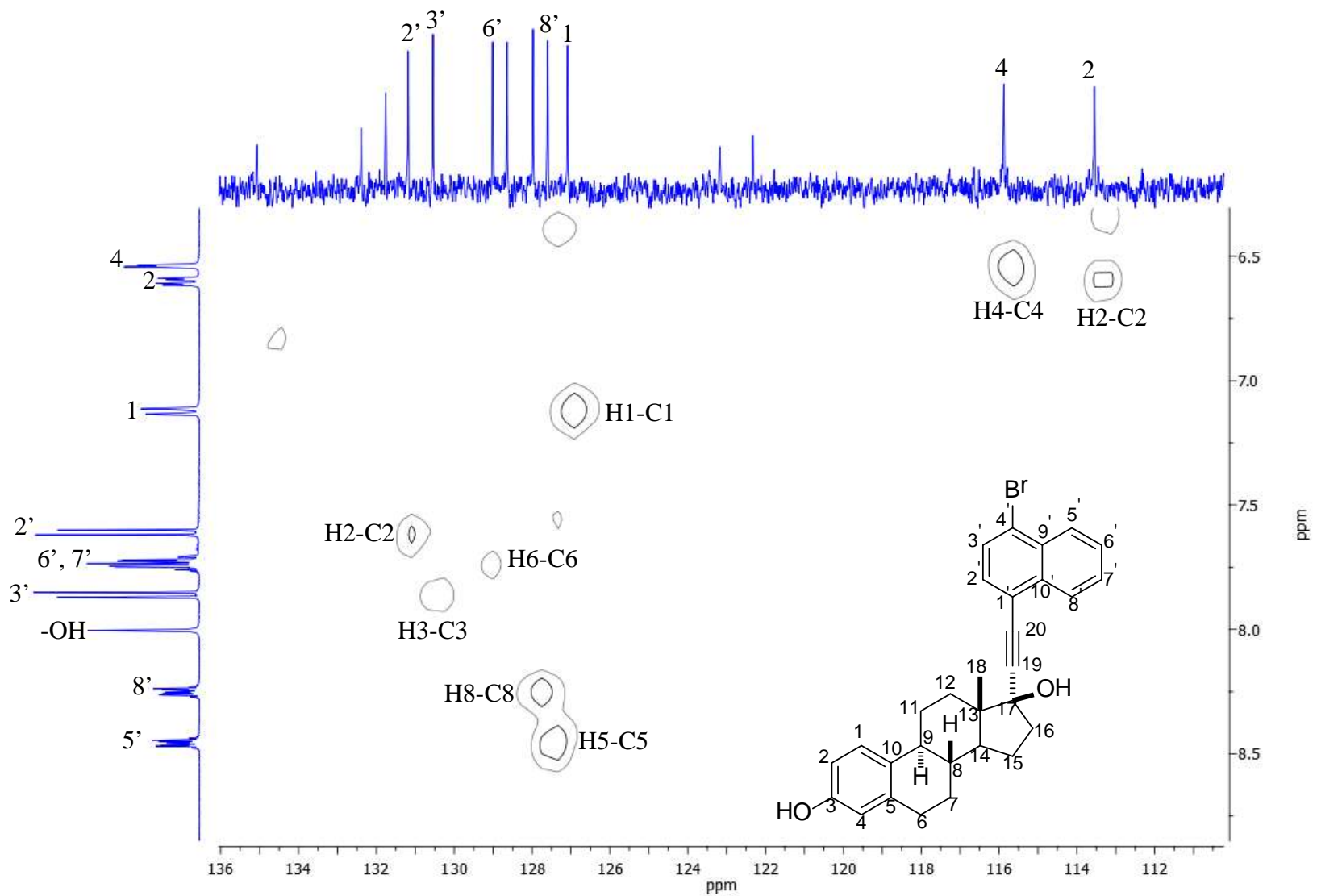


Figura 67. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto **6**.

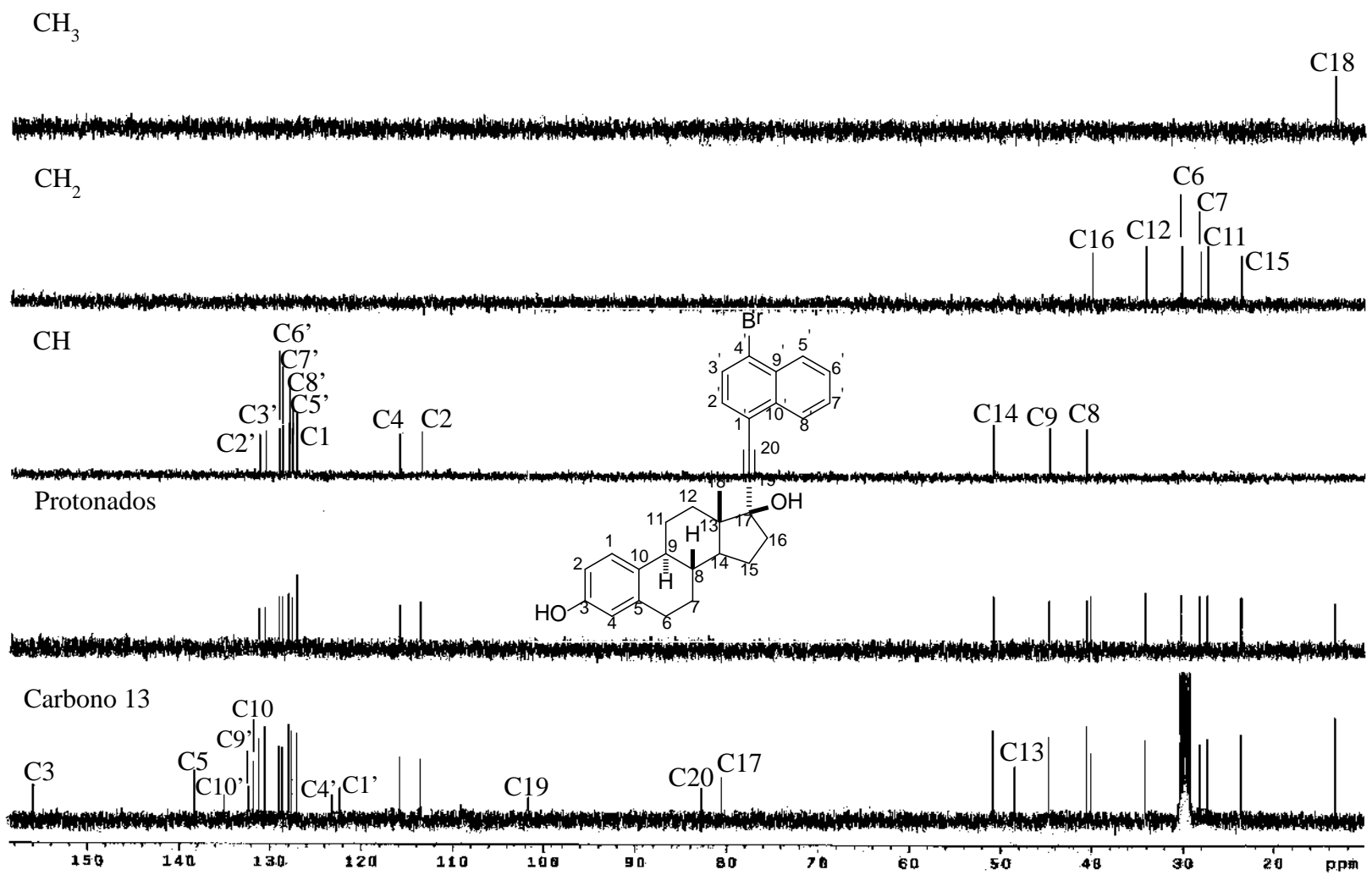


Figura 68. Espectro de RMN de ¹³C y DEPT para el compuesto 6.

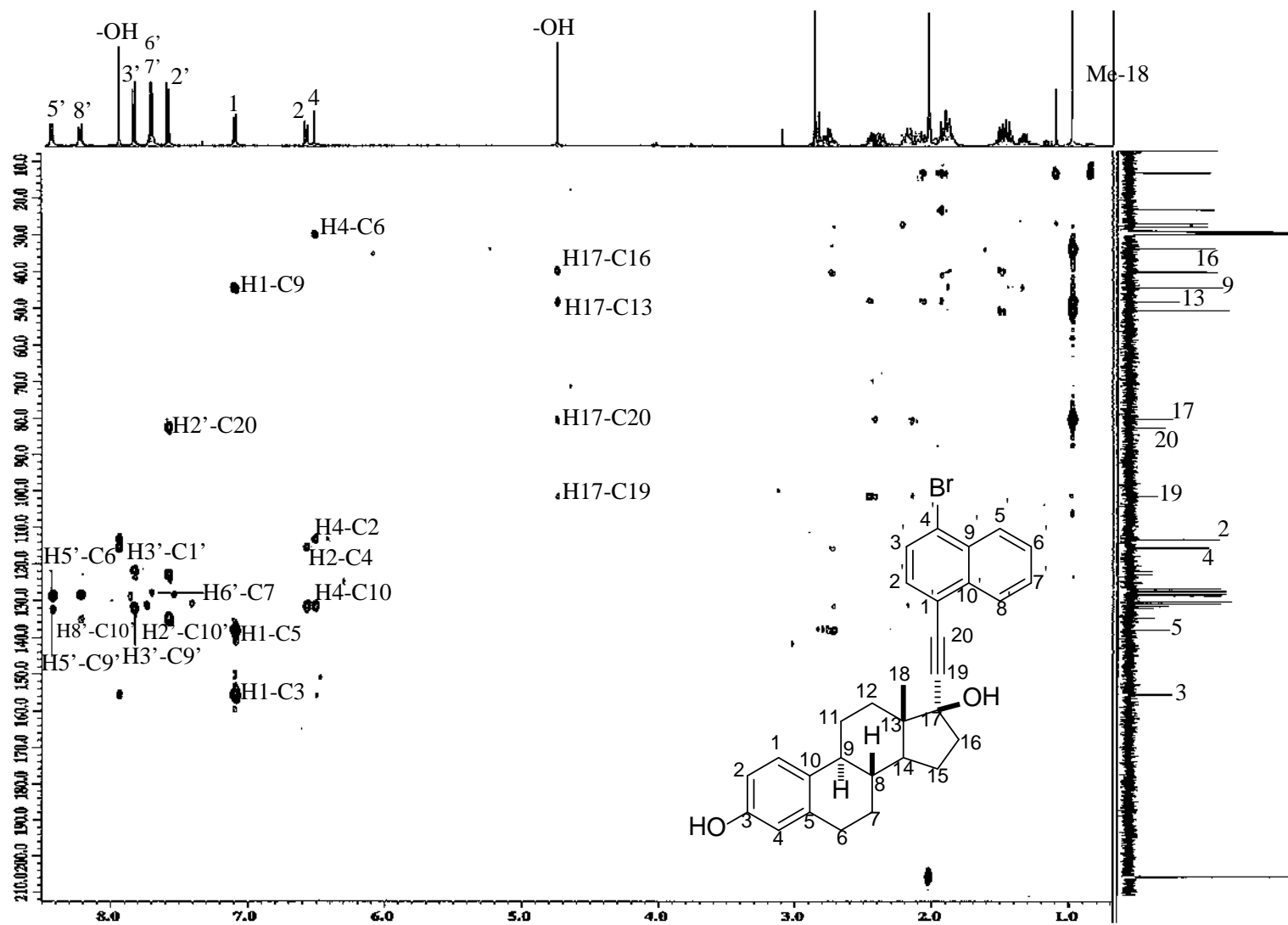


Figura 69. Espectro HMBC para el compuesto 6.

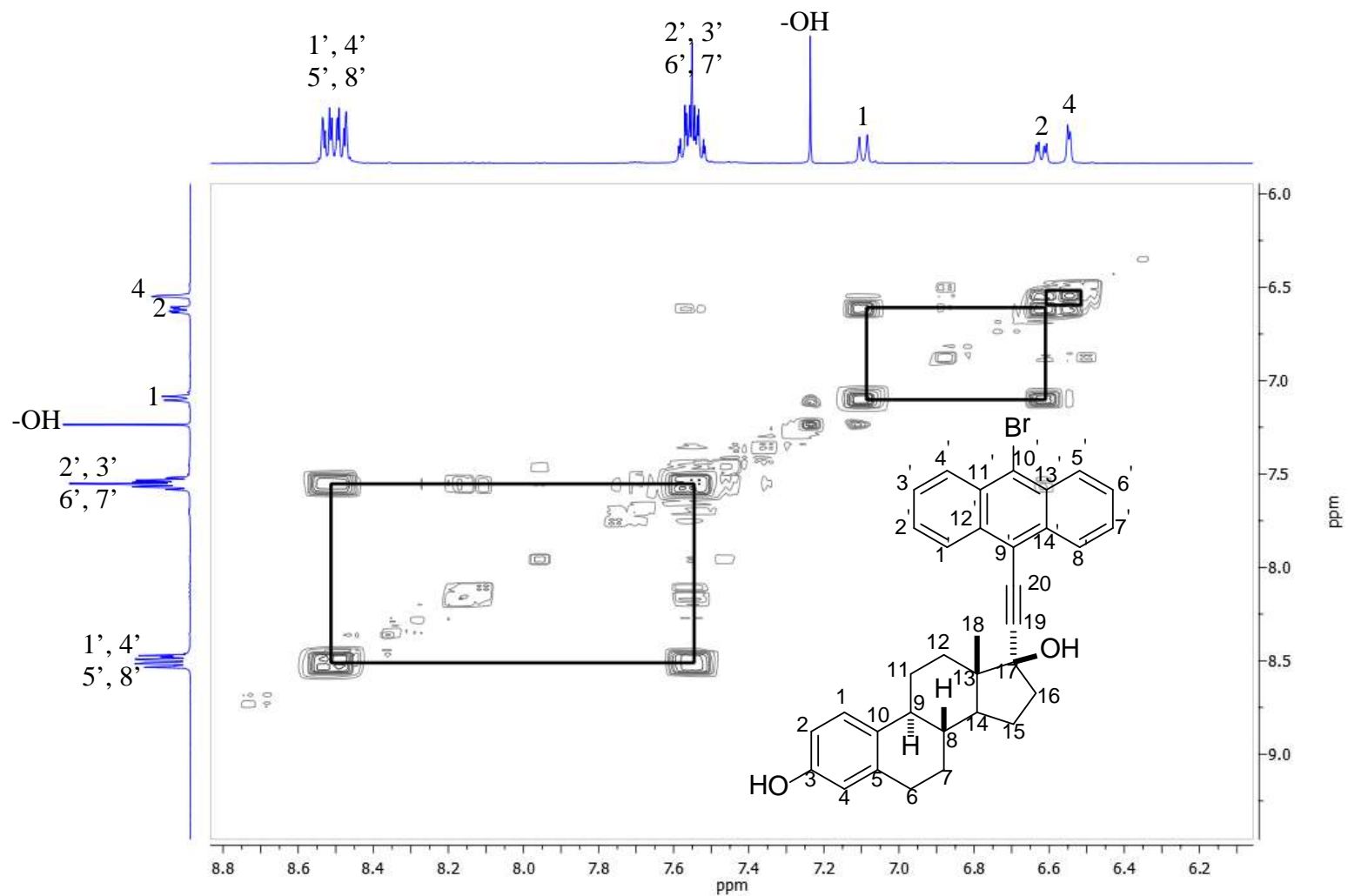


Figura 70. Ampliación del espectro COSY del compuesto 7.

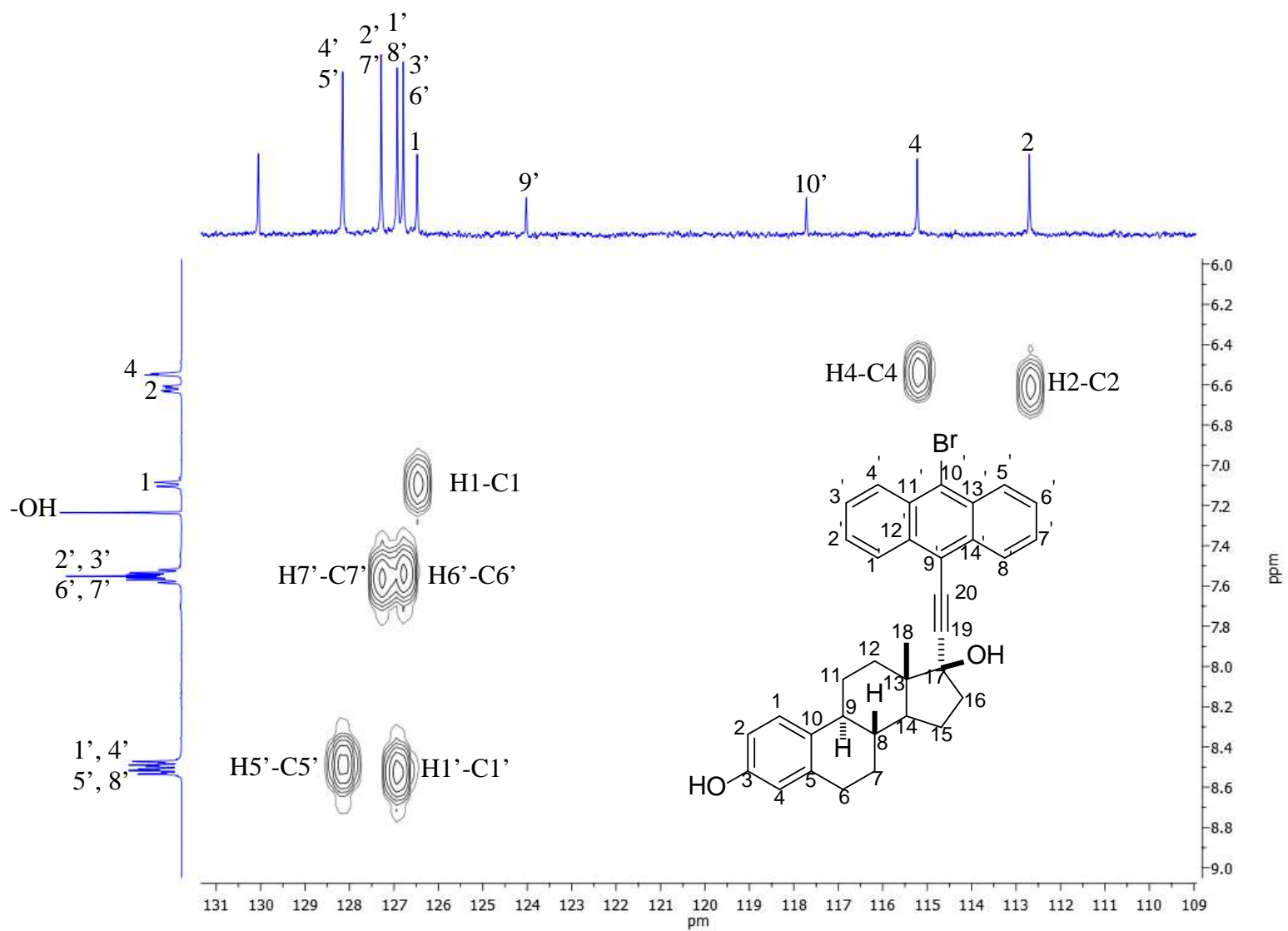


Figura 71. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto 7.

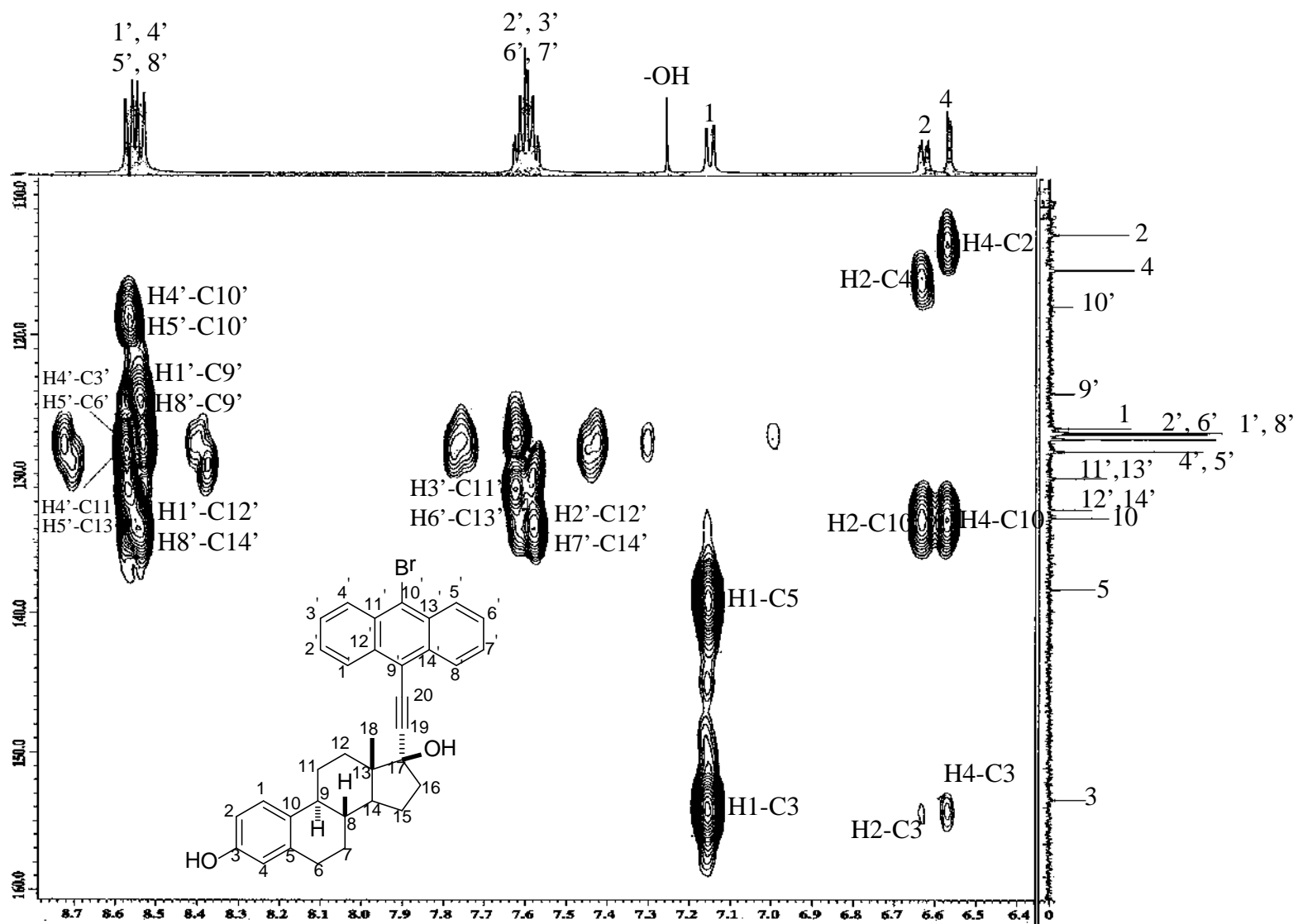


Figura 73. Espectro HMBC del compuesto 7.

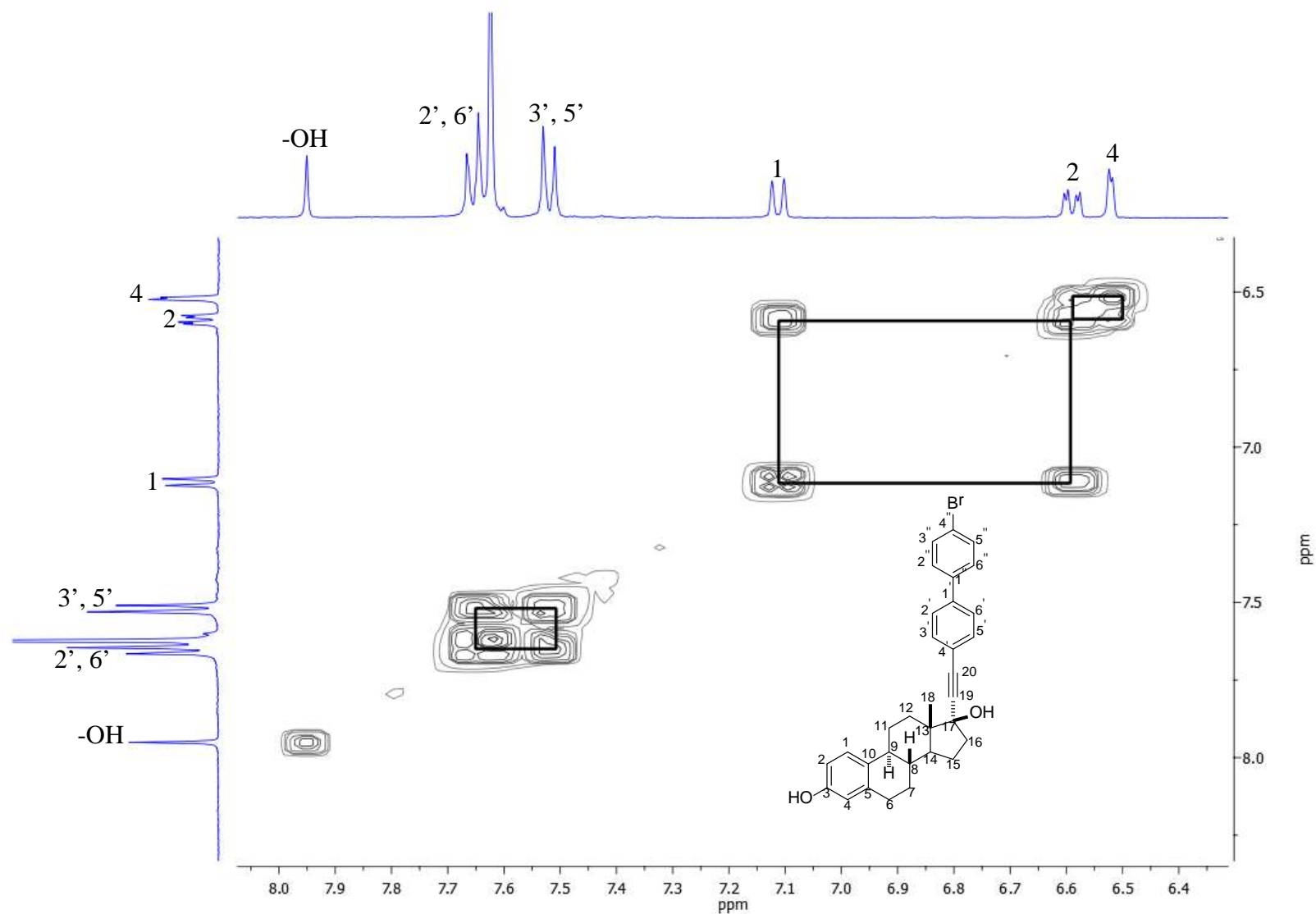


Figura 74. Ampliación del espectro COSY del compuesto 8.

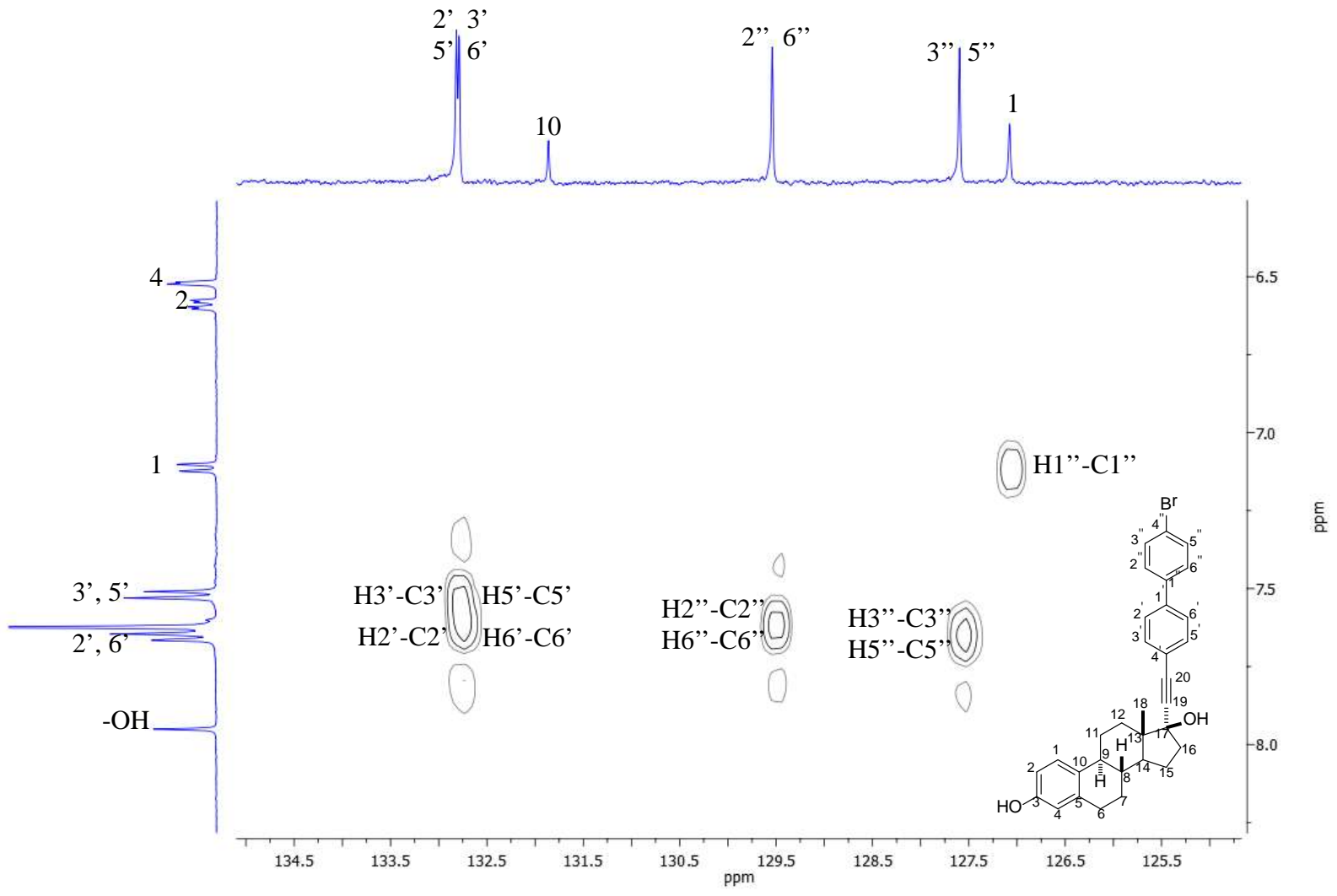


Figura 75. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto **8**.

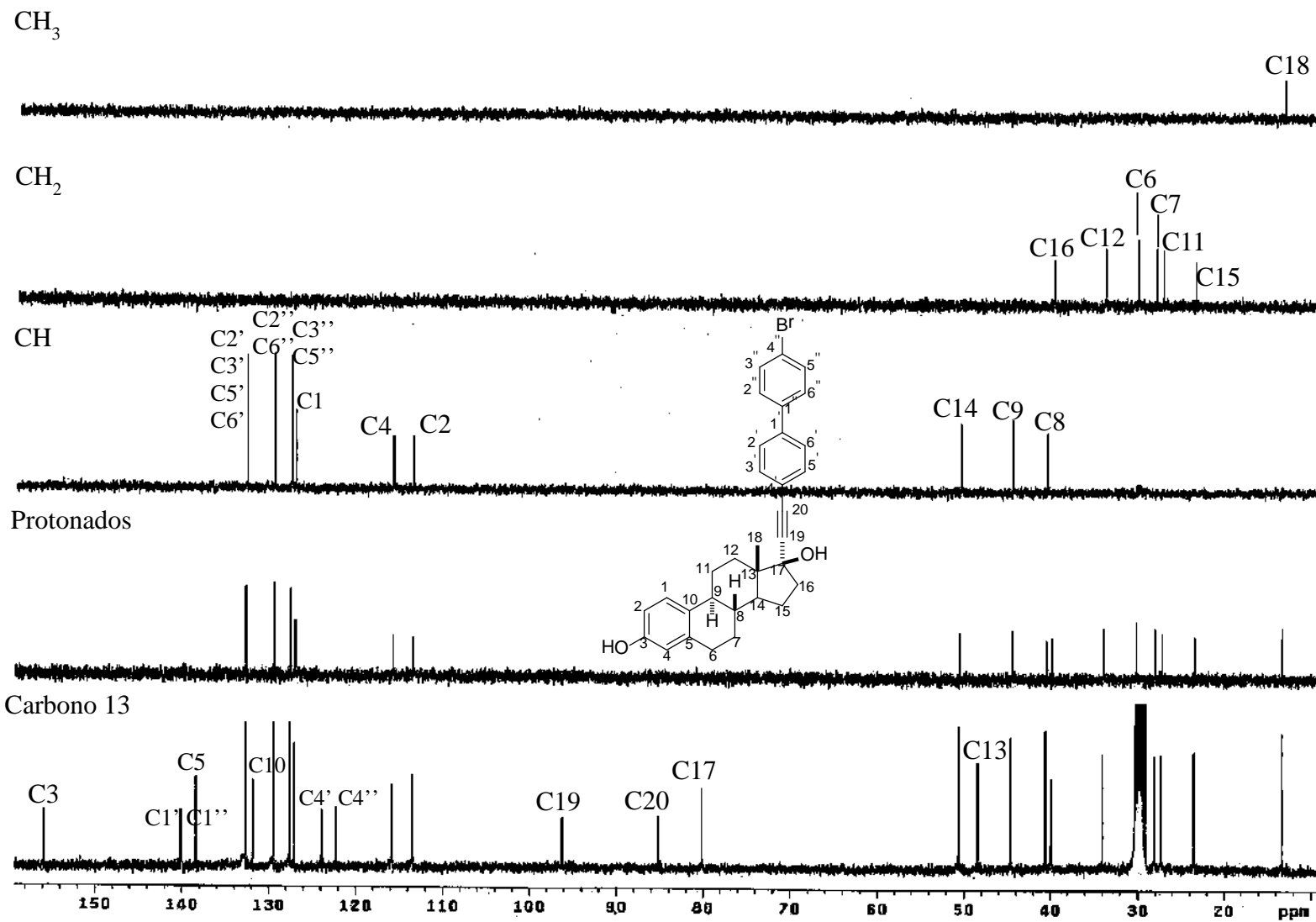


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT del compuesto 8.

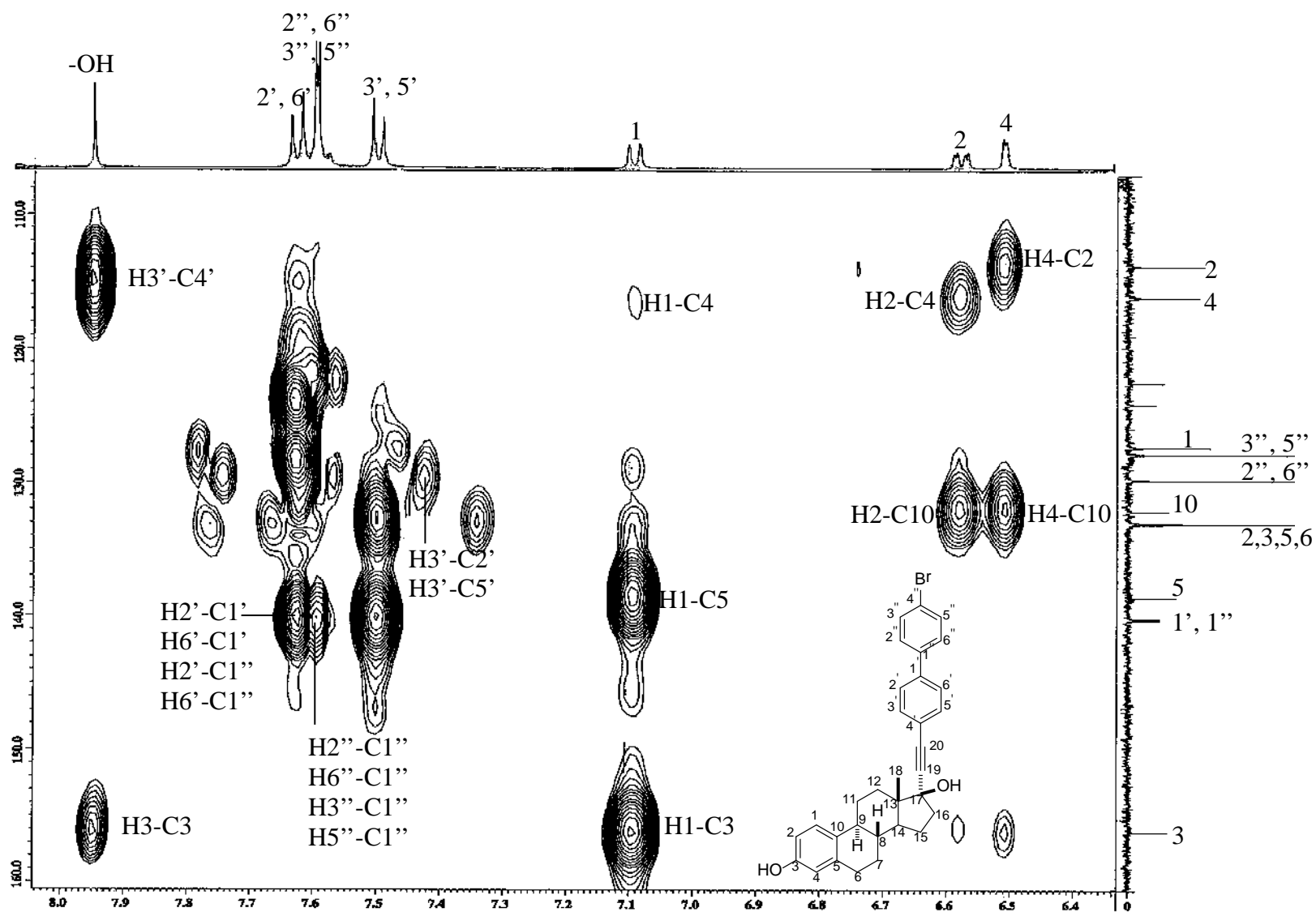


Figura 77. Espectro HMBC del compuesto 8.

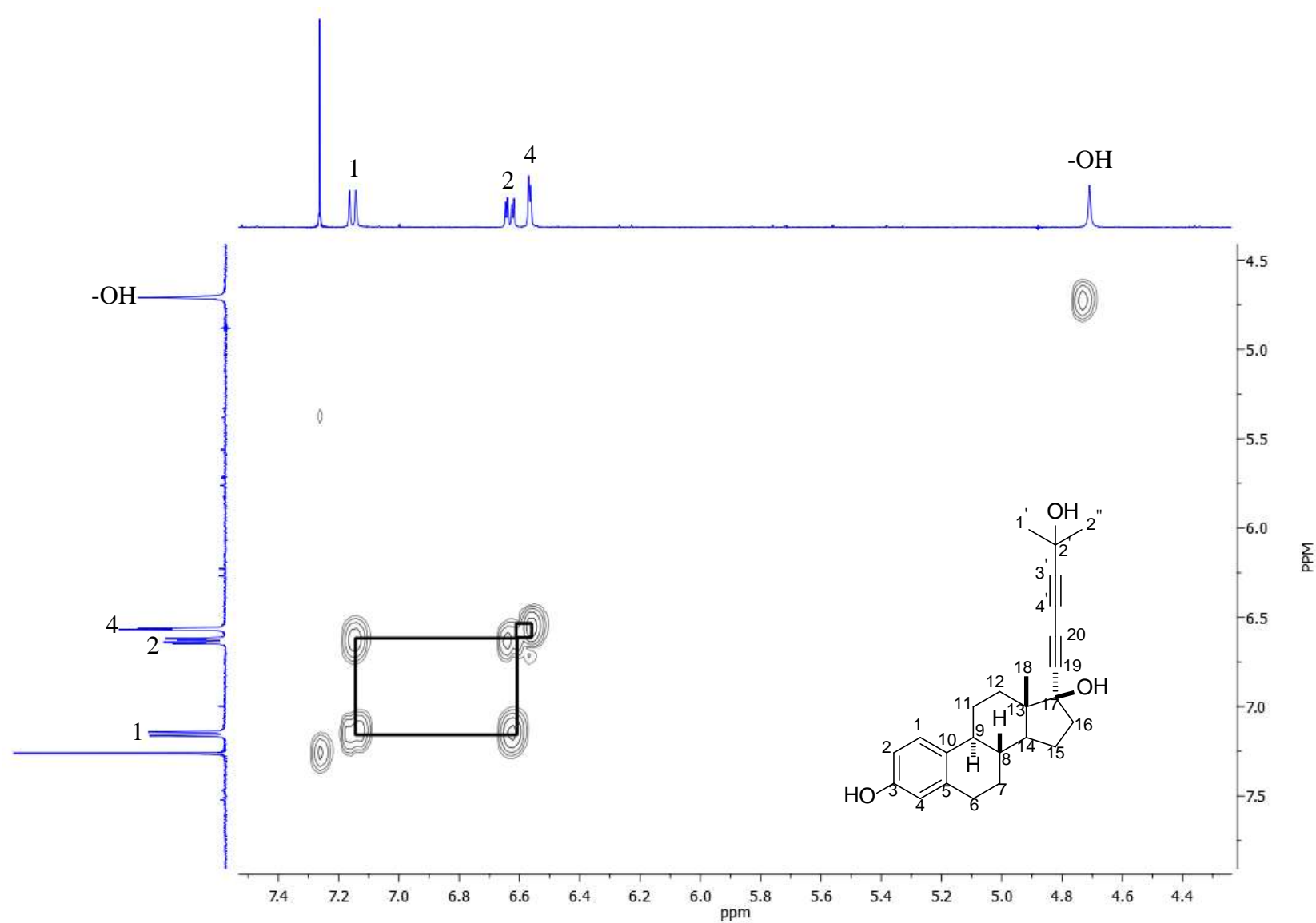


Figura 78. Ampliación del espectro COSY del compuesto **9**.

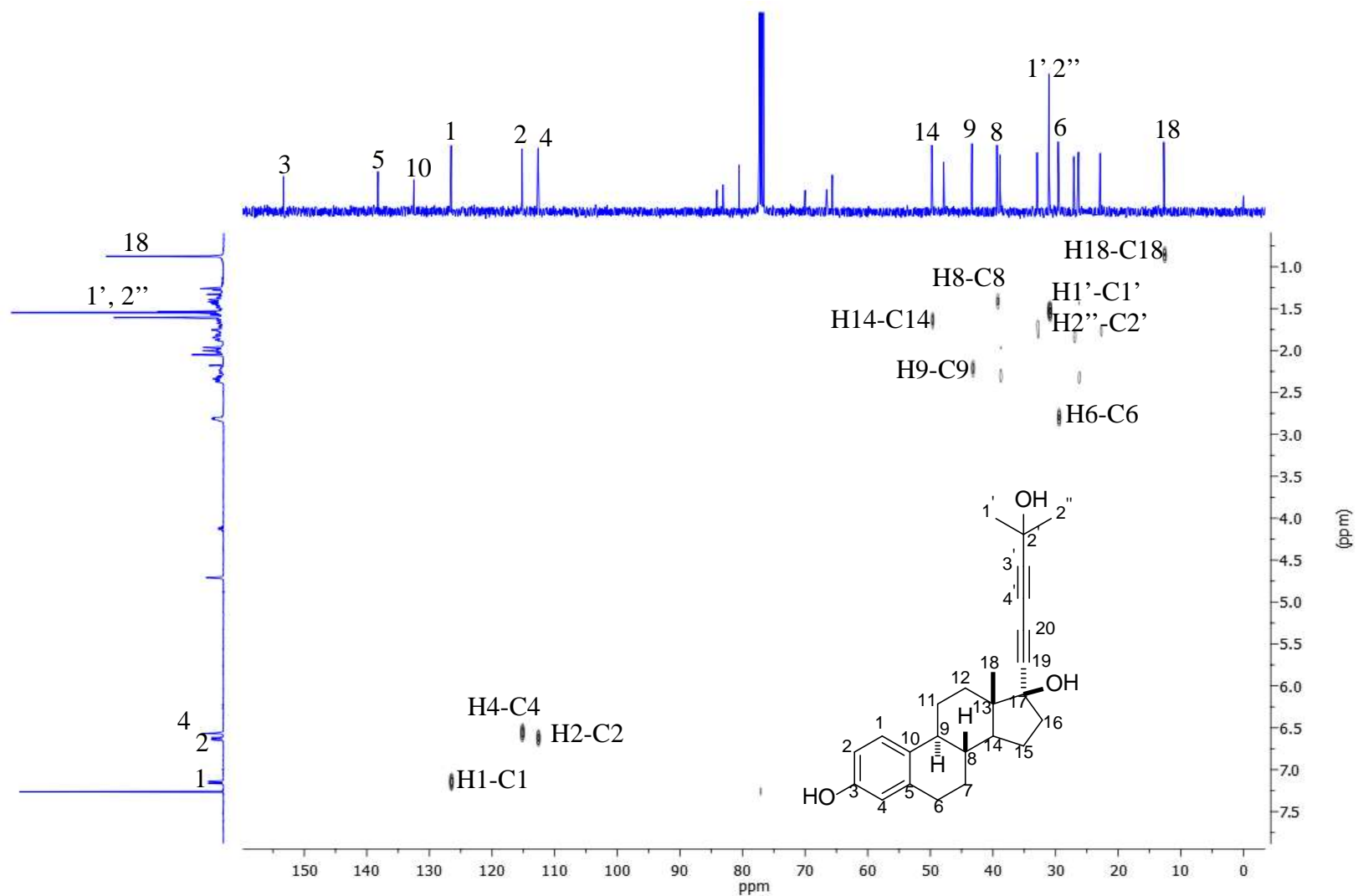


Figura 79. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto **9**.

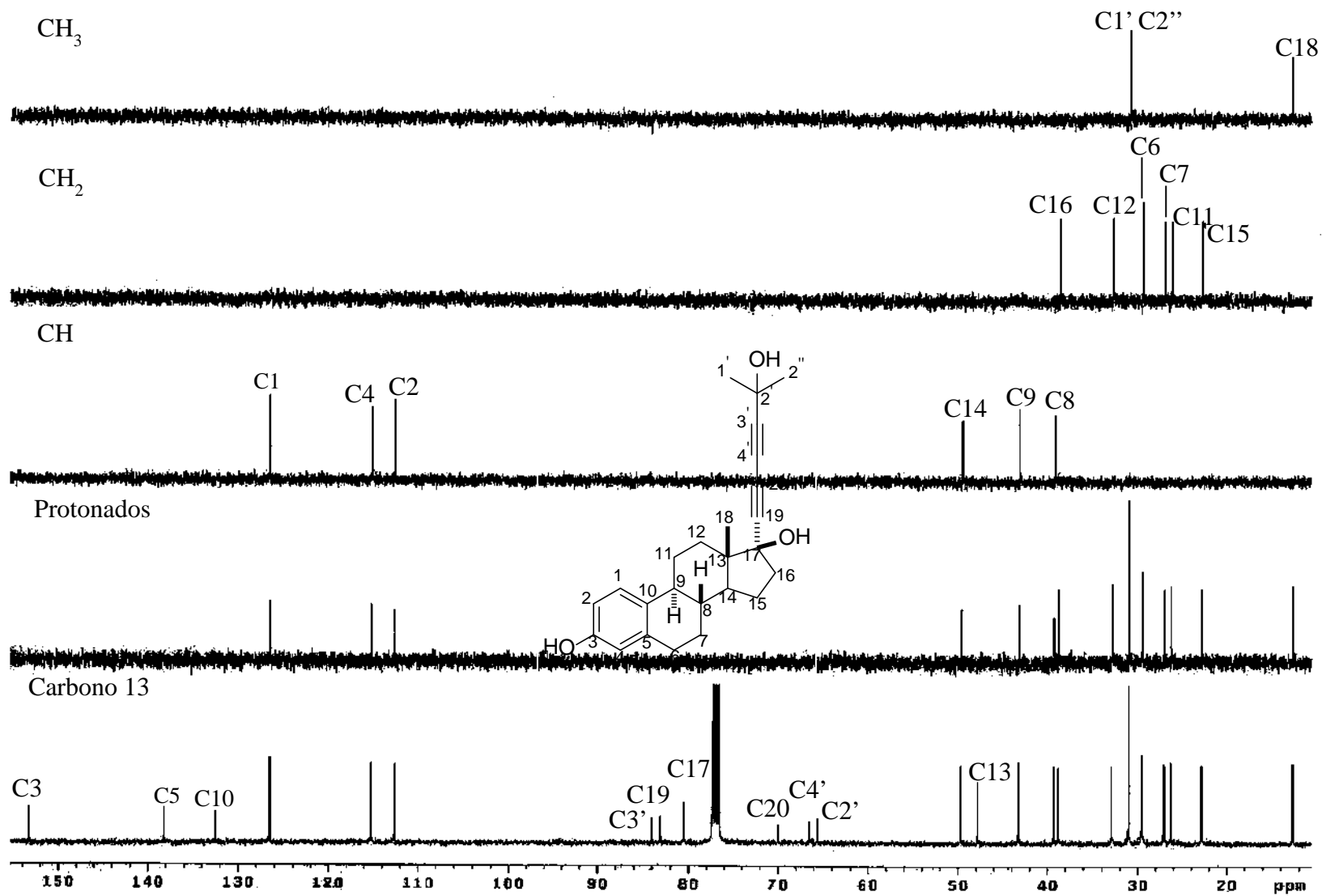


Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT del compuesto **9**.

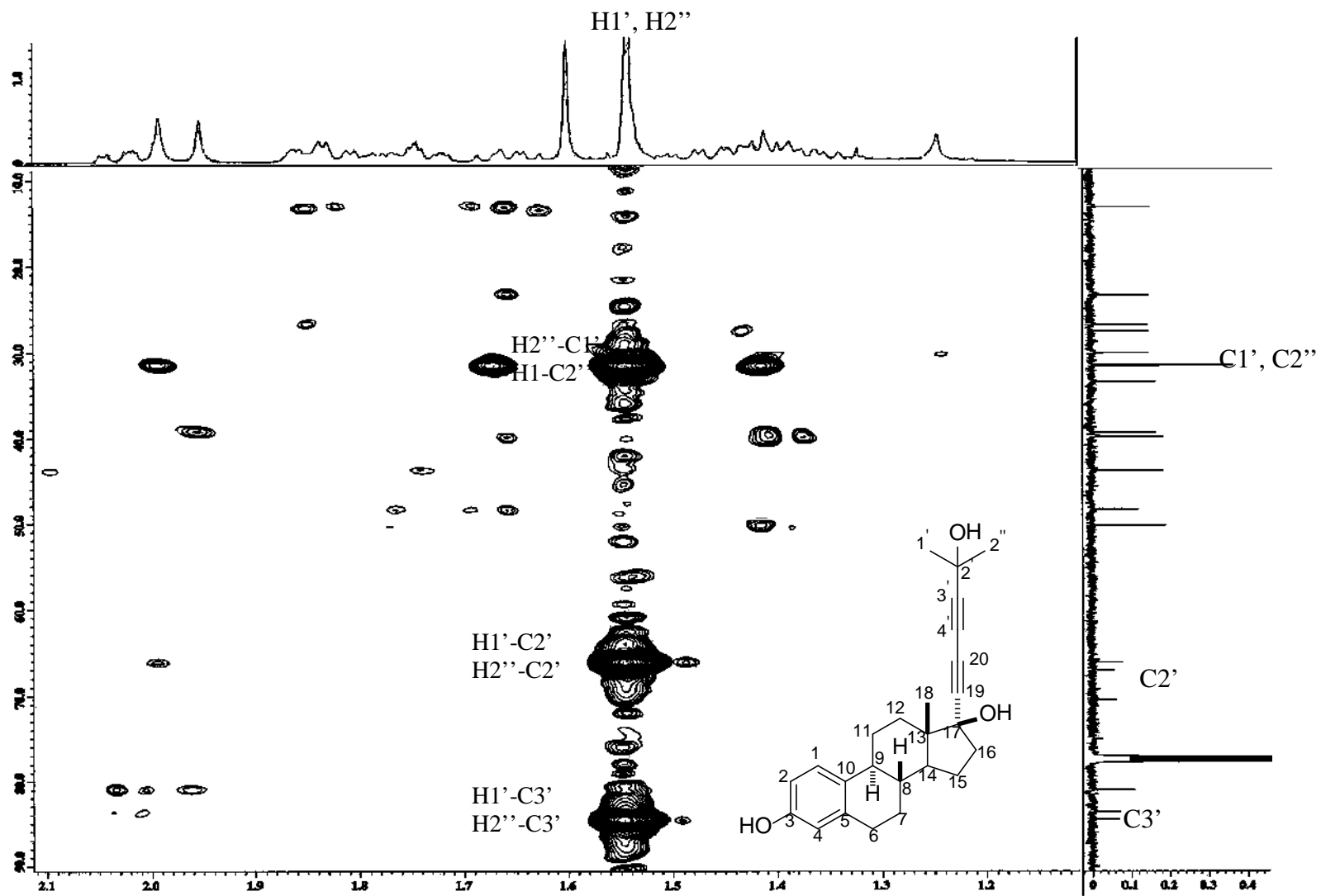


Figura 81. Espectro HMBC del compuesto 9.

11.2 RAYOS-X

11.2.1 Datos cristalográficos para 17 α -(1'-bromofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

(4)

Tabla 18. Datos cristalográficos para **4**.

Compuesto	4
Fórmula	C ₂₆ H ₂₇ BrO ₂ .H ₄ O ₂
Peso molecular	487.39
Tamaño del cristal (mm)	0.29 x 0.28 x 10
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	7.2984 (1)
<i>b</i> (Å)	16.7188 (3)
<i>c</i> (Å)	20.5514 (3)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	2507.69 (7)
<i>Z</i>	4
Densidad calculada (Mg/m ³)	1.196
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	1.656
<i>F</i> (000)	936.0
Longitud de onda (Å)	0.71073
Temperatura <i>K</i>	172 (2)
Intervalos del ángulo θ	3.71 a 27.43
Reflexiones colectadas/únicas	28299/5694
Datos/restricciones/parámetros	5694/10/332
Bondad de ajuste sobre <i>F</i> ²	1.063
Índice de <i>R</i> final [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)	<i>R</i> = 0.0548 <i>R</i> _w = 0.1318
ρ mínima e(Å ⁻³)	1.07
ρ máxima e(Å ⁻³)	-1.37

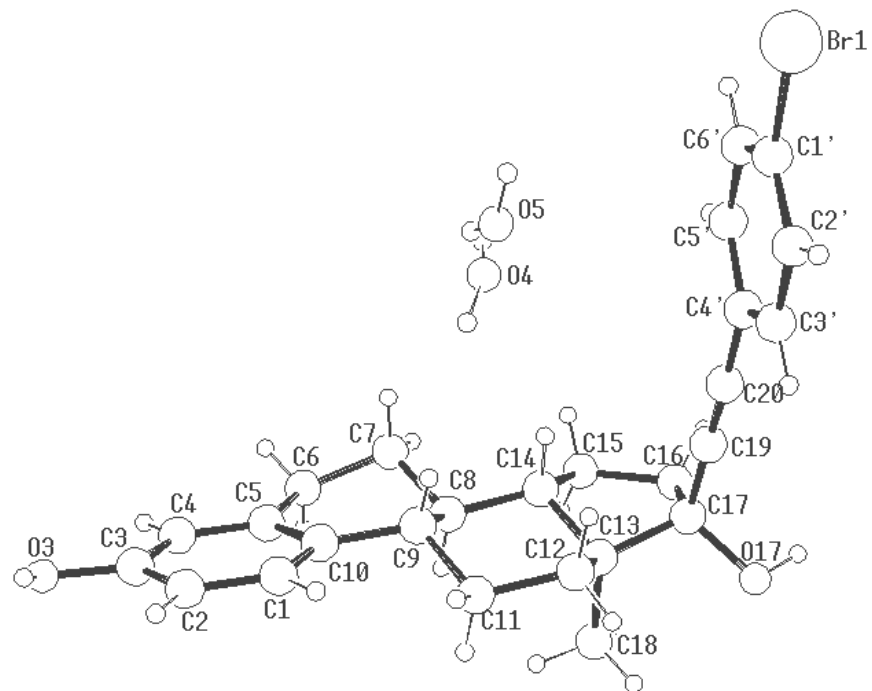


Figura 82. Diagrama ORTEP del compuesto 4.

Tabla 19. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace para el compuesto **4**.

C(1) – C(2)	1.382 (4)	C(1) – C(2) – C(3)	118.7 (3)
C(2) – C(3)	1.380 (4)	C(2) – C(3) – C(4)	119.9 (3)
C(3) – O(3)	1.391 (4)	C(3) – C(4) – C(5)	121.5 (3)
C(3) – C(4)	1.376 (4)	C(4) – C(5) – C(10)	119.2 (3)
C(5) – C(10)	1.406 (4)	C(14) – C(15) – C(16)	104.3 (3)
C(10) – C(1)	1.386 (4)	C(14) – C(13) – C(17)	99.5 (2)
C(17) – C(19)	1.470 (5)	C(17) – C(19) – C(20)	179.4 (3)
C(17) – O(17)	1.441(4)	C(19) – C(20) – C(4')	177.6 (4)
C(19) – C(20)	1.192 (5)	C(20) – C(4') – C(3')	120.9 (3)
C(20) – C(4')	1.444 (5)	C(20) – C(4') – C(5')	120.6 (3)
C(4') – C(3')	1.380 (6)	C(4') – C(3') – C(2')	120.9 (3)
C(4') – C(5')	1.401 (6)	C(4') – C(5') – C(6')	120.3 (4)
C(3') – C(2')	1.386 (6)	C(3') – C(2') – C(1')	119.4 (5)
C(2') – C(1')	1.376 (6)	C(3') – C(4') – C(5')	118.5 (4)
C(1') – C(6')	1.369 (6)	C(2') – C(1') – C(6')	121.1 (4)
C(1') – Br(1)	1.887 (4)	C(1') – C(6') – C(5')	119.8 (3)
C(6') – C(5')	1.383 (7)	Br(1) – C(1') – C(2')	120.5 (3)
		Br(1) – C(1') – C(6')	118.5 (3)
C(1) – C(2) – C(3) – C(4)	1.3 (4)	C(20) – C(4') – C(3') – C(2')	-177.4 (3)
C(2) – C(3) – C(4) – C(5)	-1.0 (5)	C(3') – C(2') – C(1') – Br(1)	178.5 (3)
C(3) – C(4) – C(5) – C(10)	0.2 (4)	C(3') – C(2') – C(1') – C(6')	-2.4 (6)
C(4) – C(5) – C(10) – C(1)	0.3 (4)	C(5') – C(6') – C(1') – C(2')	0.6 (6)
C(10) – C(1) – C(2) – C(3)	-0.3(5)	C(1') – C(6') – C(5') – C(4')	1.9 (5)
C(14) – C(15) – C(16) – C(17)	5.8 (3)	C(5') – C(4') – C(3') – C(2')	0.6 (6)
C(15) – C(16) – C(17) – C(19)	-96.5 (3)	Br(1) – C(1') – C(6') – C(5')	179.7 (3)
C(20) – C(4') – C(5') – C(6')	175.9 (3)		

11.2.2 Datos cristalográficos para 17 α -(4'-bromo-2,5-difluorofeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**5**)

Tabla 20. Datos cristalográficos para **5**.

Compuesto	5
Fórmula	C ₂₆ H ₂₅ BrF ₂ O ₂
Peso molecular	487.36
Tamaño del cristal (mm)	0.20 x 0.06 x 0.03
Sistema cristalino	Ortorrómico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	7.3624(1)
<i>b</i> (Å)	16.7718(3)
<i>c</i> (Å)	20.7142(4)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	2548.65(8)
<i>Z</i>	4
Densidad calculada (Mg/m ³)	1.2701(1)
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	1.645
F (000)	1000.0
Longitud de onda (Å)	0.71073
Temperatura <i>K</i>	293(2)
Intervalos del ángulo θ	3.13 a 27.47
Reflexiones colectadas/únicas	5109/5796
Datos/restricciones/parámetros	5798/0/285
Bondad de ajuste sobre F ²	1.074
Índice de R final [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)	<i>R</i> = 0.0474 <i>R</i> _w = 0.1162
ρ mínima e(Å ⁻³)	0.76
ρ máxima e(Å ⁻³)	-0.82

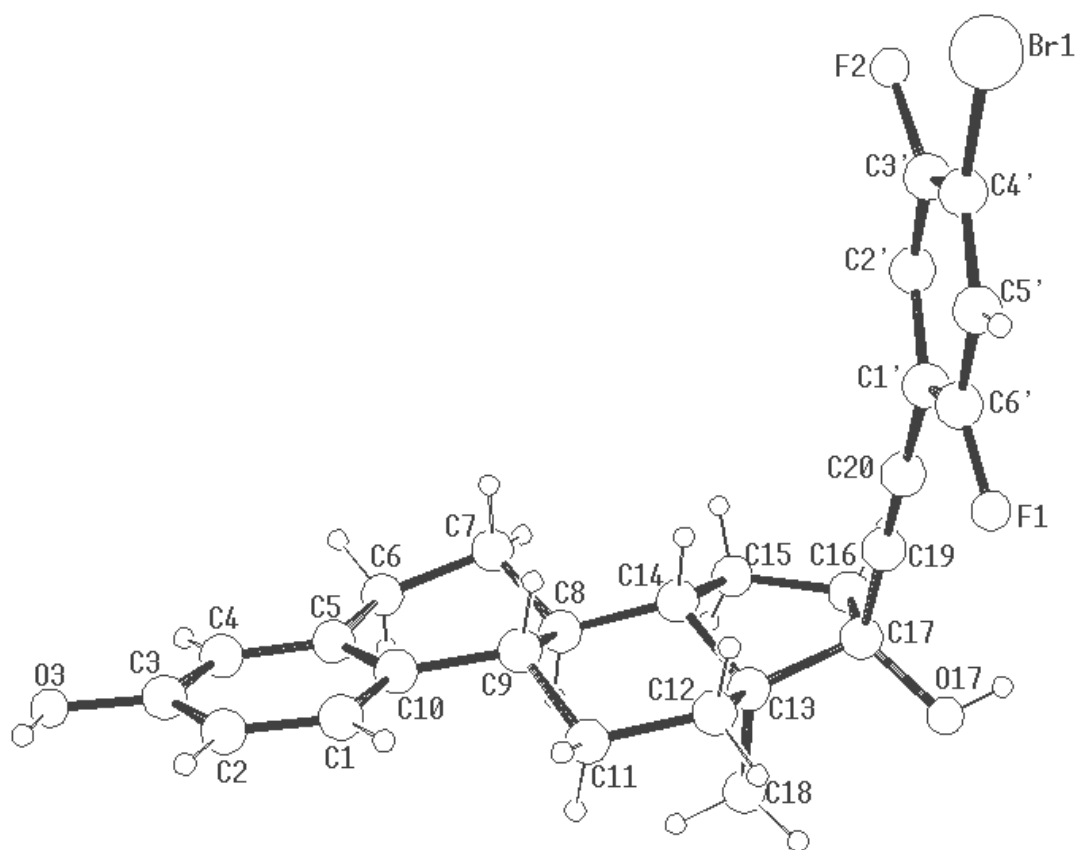


Figura 83. Diagrama ORTEP del compuesto 5.

Tabla 21. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace para el compuesto **5**.

C(1) – C(2)	1.382 (4)	C(1) – C(2) – C(3)	118.9 (2)
C(2) – C(3)	1.389 (3)	C(2) – C(3) – C(4)	119.6 (3)
C(3) – O(3)	1.378 (3)	C(3) – C(4) – C(5)	121.6 (3)
C(3) – C(4)	1.369 (3)	C(4) – C(5) – C(10)	119.0 (2)
C(5) – C(10)	1.399 (3)	C(14) – C(15) – C(16)	104.3 (4)
C(1) – C(10)	1.389 (4)	C(14) – C(13) – C(17)	99.71 (18)
C(17) – C(19)	1.473 (3)	C(17) – C(19) – C(20)	179.6 (6)
C(17) – O(17)	1.438 (3)	C(19) – C(20) – C(1')	176.9 (3)
C(19) – C(20)	1.186 (4)	C(20) – C(1') – C(2')	122.0 (3)
C(20) – C(1')	1.436 (4)	C(1') – C(2') – C(3')	122.2 (3)
C(1') – C(2')	1.378 (5)	C(1') – C(6') – C(5')	121.7 (3)
C(1') – C(6')	1.404 (4)	C(2') – C(3') – C(4')	120.1 (3)
C(2') – C(3')	1.383 (5)	C(2') – C(1') – C(6')	116.0 (3)
C(3') – C(4')	1.368 (5)	C(3') – C(4') – C(5')	119.1 (3)
C(3') – F(2)	1.388 (6)	C(4') – C(5') – C(6')	119.7 (6)
C(4') – C(5')	1.368 (5)	F(1) – C(6') – C(5')	120.8 (3)
C(4') – Br(1)	1.372 (3)	F(1) – C(6') – C(1')	117.6 (3)
C(5') – C(6')	1.366 (5)	F(2) – C(3') – C(4')	122.7 (4)
C(6') – F(1)	1.320 (5)	F(2) – C(3') – C(1')	114.0 (3)
C(13) – C(18)	1.537 (3)	Br(1) – C(4') – C(3')	121.2 (2)
		Br(1) – C(4') – C(5')	119.7 (2)
C(1) – C(2) – C(3) – C(4)	1.6 (4)	C(1') – C(2') – C(3') – C(4')	0.3 (5)
C(2) – C(3) – C(4) – C(5)	-1.5 (4)	C(2') – C(3') – C(4') – Br(1)	179.4 (3)
C(3) – C(4) – C(5) – C(10)	0.8 (4)	C(3') – C(4') – C(5') – F(1)	168.6 (3)
C(4) – C(5) – C(10) – C(1)	-0.2 (3)	C(4') – C(5') – C(6') – C(1')	1.9 (5)
C(10) – C(1) – C(2) – C(3)	-1.0 (4)	C(6') – C(1') – C(2') – C(3')	0.1 (5)
C(14) – C(15) – C(16) – C(17)	5.7 (3)	Br(1) – C(4') – C(5') – C(6')	179.3 (2)
C(15) – C(16) – C(17) – C(19)	-95.9 (2)	F(2) – C(3') – C(4') – C(5')	168.4 (4)
C(20) – C(1') – C(6') – C(5')	176.7 (2)		
C(20) – C(1') – C(2') – C(3')	-178.0 (3)		
C(20) – C(2') – C(6') – F(1)	13.3 (5)		

11.2.3 Datos cristalográficos para 17 α -(4'-bromonaftaniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**6**)

Tabla 22. Datos cristalográficos para **6**.

Compuesto	6
Fórmula	C ₃₀ H ₂₉ BrO ₂
Peso molecular	476.41
Tamaño del cristal (mm)	0.20x0.06x0.03
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	7.7512 (16)
<i>b</i> (Å)	14.839 (3)
<i>c</i> (Å)	20.627(4)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	2372.5(8)
Z	4
Densidad calculada (Mg/m ³)	1.270
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	1.645
F (000)	1000
Longitud de onda (Å)	0.71073
Temperatura <i>K</i>	173 (2)
Intervalos del ángulo θ	4.04 to 27.48
Reflexiones colectadas/únicas	16825 / 5158
Datos/restricciones/parámetros	5158 / 120 / 316
Bondad de ajuste sobre F ²	1.036
Índice de R final [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)	<i>R</i> 1 = 0.1133 <i>wR</i> 2 = 0.3235
ρ mínima e(Å ⁻³)	0.46
ρ máxima e(Å ⁻³)	-0.33

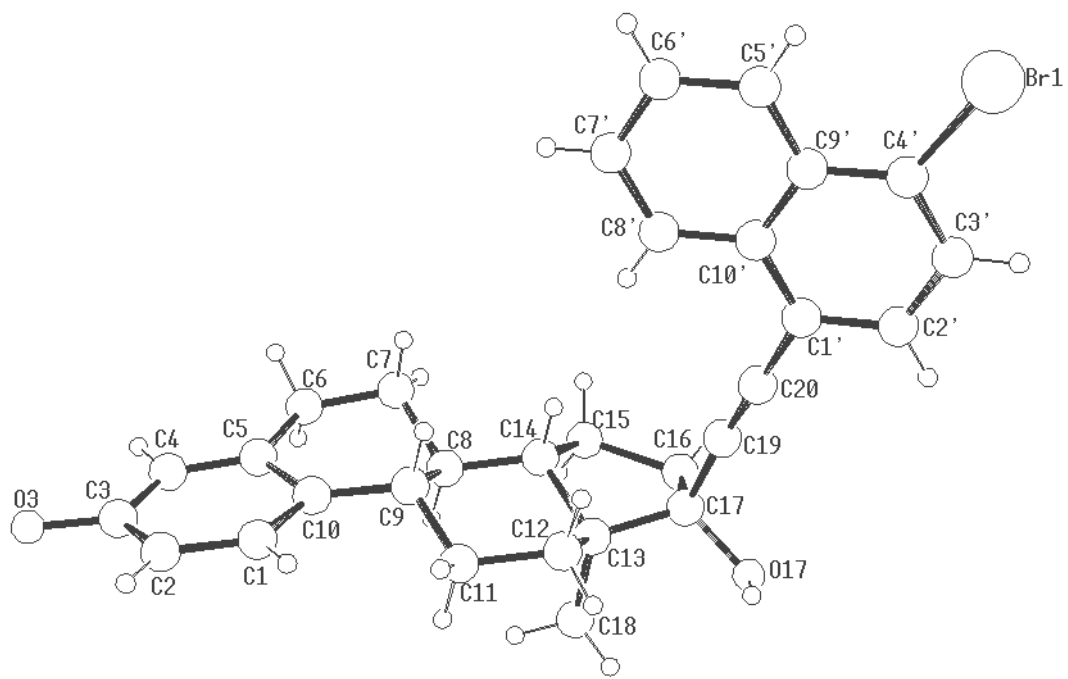


Figura 84. Diagrama ORTEP del compuesto **6**.

Tabla 23. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace para el compuesto **6**.

C(1) – C(2)	1.354 (13)	C(1) – C(2) – C(3)	117.9 (8)
C(2) – C(3)	1.371 (15)	C(2) – C(3) – C(4)	117.9 (8)
C(3) – O(3)	1.362 (10)	C(3) – C(4) – C(5)	122.2 (8)
C(3) – C(4)	1.377 (12)	C(4) – C(5) – C(10)	120.5 (8)
C(5) – C(10)	1.396 (12)	C(14) – C(15) – C(16)	105.0 (7)
C(1) – C(10)	1.390 (12)	C(14) – C(13) – C(17)	100.6 (6)
C(17) – C(19)	1.447 (13)	C(17) – C(19) – C(20)	173.9 (11)
C(17) – O(17)	1.440 (11)	C(19) – C(20) – C(1')	166.1 (17)
C(19) – C(20)	1.177 (16)	C(20) – C(1') – C(2')	116 (3)
C(20) – C(1')	1.370 (3)	C(20) – C(1') – C(10')	128 (2)
C(1') – C(2')	1.350 (5)	C(1') – C(2') – C(3')	122 (2)
C(1') – C(10')	1.48 (2)	C(2') – C(3') – C(4')	123 (2)
C(2') – C(3')	1.42 (2)	C(2') – C(4') – C(5')	119.2 (2)
C(3') – C(4')	1.30 (2)	C(4') – C(5') – C(6')	127.2 (2)
C(4') – C(9')	1.43 (2)	C(5') – C(6') – C(7')	121 (2)
C(5') – C(6')	1.30 (2)	C(6') – C(7') – C(8')	116 (2)
C(6') – C(7')	1.41 (3)	C(7') – C(8') – C(29)	123 (2)
C(7') – C(8')	1.27 (4)	C(8') – C(9') – C(10')	122 (2)
C(8') – C(10')	1.32 (3)	Br(1) – C(4') – C(3')	108 (2)
C(1) – C(2) – C(3) – C(4)	-6.6 (13)	C(20) – C(1') – C(2') – C(3')	-179.2 (13)
C(2) – C(3) – C(4) – C(5)	6.1 (12)	C(20) – C(1') – C(10') – C(8')	-3 (4)
C(3) – C(4) – C(5) – C(10)	-2.1 (12)	C(3') – C(4') – C(9') – C(5')	172 (3)
C(4) – C(5) – C(10) – C(1)	-1.2 (12)	C(5') – C(9') – C(10') – C(1')	-5.3 (3)
C(10) – C(1) – C(2) – C(3)	3.6 (14)	C(7') – C(8') – C(10') – C(1')	172 (3)
C(14) – C(15) – C(16) – C(17)	5.8 (11)	Br(1) – C(4') – C(5') – C(10')	175 (2)
C(15) – C(16) – C(17) – C(19)	-97.9 (9)		

11.2.4 Datos cristalográficos para 17 α -(4''-bromobifeniletinil)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (**8**)

Tabla 24. Datos cristalográficos para **8**.

Compuesto	8
Fórmula	C ₃₂ H ₃₁ BrO ₂ .C ₂ H ₆ O
Peso molecular	573.54
Tamaño del cristal (mm)	0.12x0.06x0.04
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁
<i>a</i> (Å)	6.5925(1)
<i>b</i> (Å)	22.2328(6)
<i>c</i> (Å)	10.2751(2)
α (°)	90
β (°)	100.232(1)
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	1482.07(5)
<i>Z</i>	2
Densidad calculada (Mg/m ³)	1.2852(1)
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	1.419
F (000)	600
Longitud de onda (Å)	0.71073
Temperatura <i>K</i>	293(2)
Intervalos del ángulo θ	3.88 a 27.48
Reflexiones colectadas/únicas	15555/5983
Datos/restricciones/parámetros	5983/1/352
Bondad de ajuste sobre F ²	1.076
Índice de R final [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)	<i>R</i> = 0.0412 <i>R</i> _w = 0.0911
ρ mínima e(Å ⁻³)	0.22
ρ máxima e(Å ⁻³)	-0.33

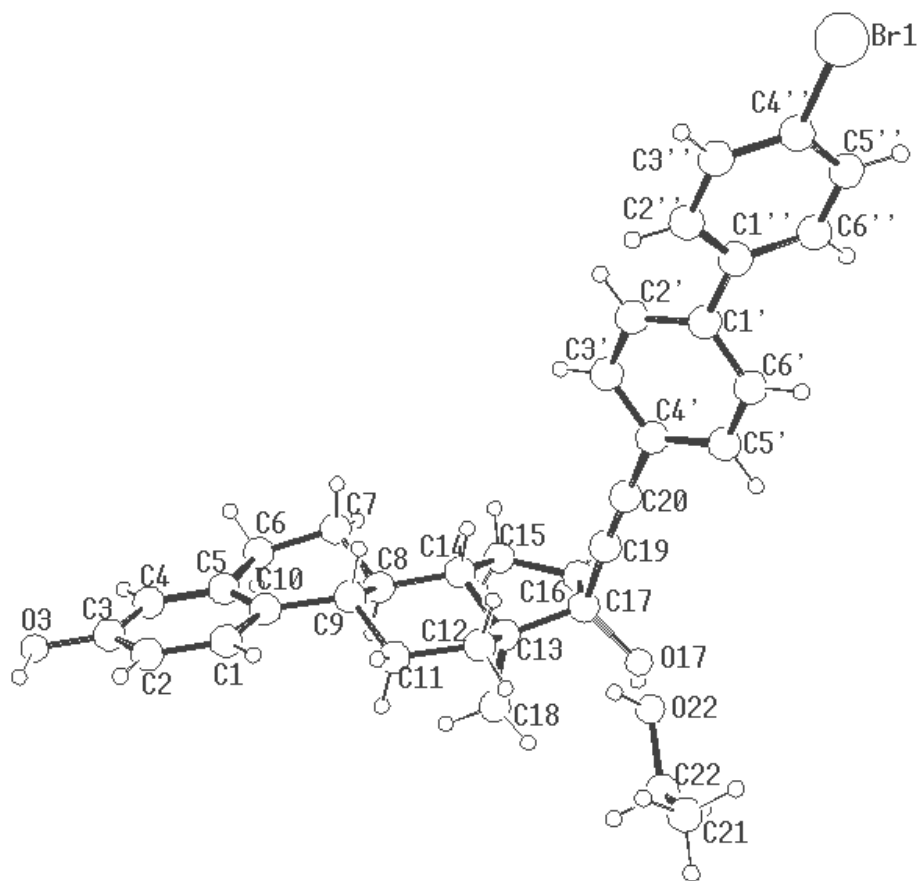


Figura 85. Diagrama ORTEP del compuesto **8**.

Tabla 25. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace para el compuesto **8**.

C(1) – C(2)	1.396 (16)	C(1) – C(2) – C(3)	119.5 (11)
C(2) – C(3)	1.395 (17)	C(2) – C(3) – C(4)	119.8 (11)
C(3) – O(3)	1.374 (14)	C(3) – C(4) – C(5)	120.9 (12)
C(3) – C(4)	1.380 (18)	C(4) – C(5) – C(10)	118.6 (11)
C(5) – C(10)	1.424 (16)	C(14) – C(15) – C(16)	104.0 (10)
C(1) – C(10)	1.364 (16)	C(14) – C(13) – C(17)	98.4 (8)
C(17) – C(19)	1.452 (18)	C(17) – C(19) – C(20)	179.3 (14)
C(17) – O(17)	1.414 (15)	C(19) – C(20) – C(4')	176.5 (14)
C(19) – C(20)	1.238 (19)	C(20) – C(4') – C(3')	120.9 (11)
C(20) – C(4')	1.438 (18)	C(20) – C(4') – C(5')	118.6 (11)
C(4') – C(3')	1.373 (17)	C(4') – C(3') – C(2')	120.3 (11)
C(4') – C(5')	1.418 (19)	C(4') – C(5') – C(6')	117.7 (13)
C(3') – C(2')	1.375 (17)	C(3') – C(2') – C(1')	121.5 (11)
C(2') – C(1')	1.385 (16)	C(2') – C(1') – C(1'')	122.1 (10)
C(1') – C(1'')	1.458 (17)	C(1') – C(1'') – C(2'')	122.4 (11)
C(1'') – C(2'')	1.358 (19)	C(1') – C(6') – C(5')	121.9 (13)
C(2'') – C(3'')	1.42 (2)	C(1'') – C(2'') – C(3'')	122.8 (13)
C(3'') – C(4'')	1.384 (19)	C(2'') – C(3'') – C(4'')	115.4 (12)
C(4'') – C(5'')	1.31 (2)	C(3'') – C(4'') – C(5'')	125.6 (14)
C(5'') – C(6'')	1.39 (2)	C(4'') – C(5'') – C(6'')	116.7 (15)
C(6'') – C(5')	1.40 (2)	Br(1) – C(4'') – C(3'')	116.6 (10)
		Br(1) – C(4'') – C(5'')	117.6 (12)
C(1) – C(2) – C(3) – C(4)	-6.8 (18)	C(2') – C(1') – C(1'') – C(2'')	42.8 (4)
C(2) – C(3) – C(4) – C(5)	4.3 (19)	C(1') – C(5') – C(6') – C(1')	0.3 (5)
C(3) – C(4) – C(5) – C(10)	0.3 (19)	C(1') – C(1'') – C(6'') – C(5'')	179.6 (3)
C(4) – C(5) – C(10) – C(1)	-2.3 (17)	C(1') – C(1'') – C(2'') – C(3'')	-178.9 (3)
C(10) – C(1) – C(2) – C(3)	4.9 (18)	C(2'') – C(3'') – C(4'') – C(5'')	-0.2 (5)
C(14) – C(15) – C(16) – C(17)	-0.7 (14)	C(2'') – C(1'') – C(6'') – C(5'')	-0.2 (5)
C(15) – C(16) – C(17) – C(19)	-91.4 (13)	C(2'') – C(3'') – C(4'') – Br(1)	177.6 (2)
C(20) – C(4') – C(3') – C(2')	176.4 (3)	C(3'') – C(4'') – C(5'') – C(6'')	0.8 (5)
C(20) – C(4') – C(5') – C(6')	176.7 (6)	C(4'') – C(5'') – C(6'') – C(1'')	-0.6 (5)
C(4') – C(3') – C(2') – C(1')	0.2(5)	C(6'') – C(1'') – C(2'') – C(3'')	0.8 (5)
C(3') – C(2') – C(1') – C(1'')	-180.0 (3)	C(6') – C(1') – C(1'') – C(2'')	-137.9 (3)
C(3') – C(2') – C(1') – C(6')	0.6 (5)	C(6') – C(1') – C(1'') – C(6'')	42.4 (4)
C(2') – C(1') – C(1'') – C(6')	-137.0 (3)	C(5') – C(4') – C(3') – C(2')	-0.8 (5)
C(2') – C(1') – C(6') – C(5')	-0.9 (5)	Br(1) – C(4'') – C(5'') – C(6'')	177.6 (2)