

# Síntesis de etinil estradiol y su aplicación en una reacción de ciclo adición catalizada por Cu(I)

Mendoza Silva Yurixy Merari<sup>1</sup>, Ramírez Domínguez Elsie<sup>1</sup>, Santillán Baca Rosa Luisa<sup>2</sup>,  
Negrón Silva Guillermo Enrique<sup>1</sup>, García Martínez Cirilo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México, C.P. 02200. México.

<sup>2</sup>Centro de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Av. Instituto Politécnico Nacional San Pedro Zacatenco, Gustavo A. Madero, No. 2508, Ciudad de México, C. P. 07360 México.

\*Autor para correspondencia: [alsael@azc.uam.mx](mailto:alsael@azc.uam.mx)

ORCID : 0000-0002-7886-5261

## Recibido:

30/junio/2022

## Aceptado:

28/septiembre/2022

## Palabras clave:

Ethinylestradiol,  
ciclo adición [3+2],  
carbohidrato

## Keywords:

Ethinylestradiol,  
[3+2] cycloaddition,  
carbohydrate

## RESUMEN

El etinilestradiol es un esteroide común en medicamentos de terapia y regulación hormonal y contiene en su estructura un grupo alquino en el carbono 17 que permite llevar a cabo una reacción de ciclo adición [3+2] para la obtención de 1, 2, 3 triazoles. En este trabajo se describe una metodología alternativa para la obtención del etinilestradiol a partir de estrona mediante una reacción de Grignard empleando como nucleófilo al bromuro de etilnilmagnesio, este derivado se utilizó como síntón para la formación de un triazol híbrido compuesto de un esteroide y un azida derivada de carbohidrato (3-azida-1,2:5,6-diisopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa) bajo condiciones de térmicas clásicas. Los productos de reacción fueron caracterizados mediante espectroscopia de infrarrojo y resonancia magnética nuclear hidrogeno y carbono 13.

## ABSTRACT

Ethinylestradiol is a common steroid in therapy and hormone regulation drugs and contains in its structure an alkyne group at carbon 17 that allows to carry out a [3+2] cycloaddition reaction to obtain 1, 2, 3 triazoles. In this work we describe an alternative methodology to obtain ethinylestradiol from estrone by means of a Grignard reaction using ethylinylmagnesium bromide as nucleophile. This derivative was used as a synthon for the formation of a hybrid triazole composed of a steroid and a carbohydrate-derived azide (3-azide-1,2:5,6-diisopropylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose) under classical thermal conditions. The reaction products were characterized by infrared spectroscopy, hydrogen and carbon 13 nuclear magnetic resonance.

## Introducción

Los 1,2,3-triazoles son un importante cromóforo que ha ganado popularidad en la síntesis orgánica para el desarrollo de muchos fármacos debido a su sencillez de fabricación mediante la química de clic. (Rostovtsev, et al., 2002; Tornøe, et al., 2002) Su presencia en una estructura química permite aumentar las posibilidades de enlace de hidrógeno, así como un aumento de la hidrofilia, una importante propiedad en la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de los fármacos. (Dheer, et al., 2017) Los triazoles abundan en la medicina, actuando a menudo como inhibidores del citocromo P450, anticancerígenos, anti-VIH y antifúngicos. Híbridos resultantes de la combinación de 1,2,3-triazoles con estradiol y glucofuranosa son estructuras prometedoras, para el tratamiento de cánceres de ovario y colon rectal. (Ostlund, et al., 2022).

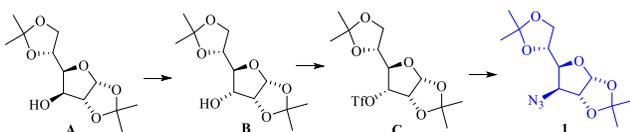
## Metodología

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Bruker Alpha FT-IR/ATR. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrómetro Bruker Ascend-400 de 400 MHz, empleando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente.

## Preparación de precursores

### 3-Azida-1,2:5,6-di-*o*-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa 1

En la síntesis de esta azida orgánica, se utilizó la metodología descrita en el proyecto de integración en Ingeniería Química (Gris Fox, 2020) Esquema 1.



Esquema 1. Síntesis de la azida orgánica 1.

### Etinilestradiol 3

En un matraz de bola de 100 mL provisto de una barra de agitación magnética se colocó *estróna* (0.2g, 0.74mmol) disueltos en 7.75 mL de tetrahidrofurano anhidro bajo atmósfera inerte de nitrógeno. El matraz se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió una solución de Grignard de bromuro de etinilmagnesio (6.19ml, 2.95mmol). Una vez terminada la adición, se retiró del ultraenfriador y se dejó en agitación por 48 horas a temperatura ambiente.

La reacción se monitoreó mediante TLC, una vez finalizada la reacción, se agregaron 5 mL de agua, se eliminó el THF bajo presión reducida y el crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 x 3 mL), una vez colectadas las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y evaporó bajo presión reducida.

El producto de reacción se purificó mediante una columna cromatográfica en gel de sílice en un sistema de disolventes hexano:acetato de etilo (5:1), obteniéndose un sólido blanco (3) con un punto de fusión de  $167-170^\circ$ , y un rendimiento de 63.44%. FTIR (ATR  $\text{cm}^{-1}$ ): 3371, 3290 2859. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura (Franca J. A, et al., 2016).

## Preparación del producto final

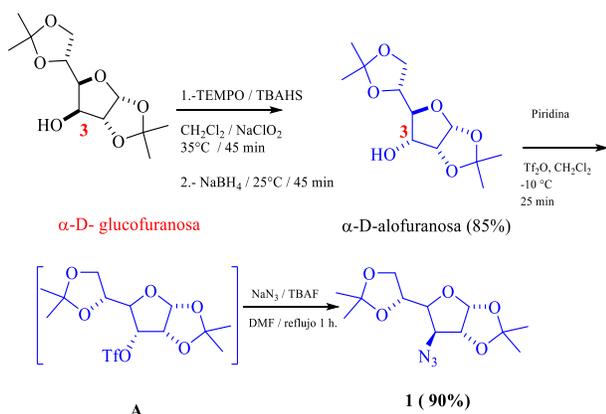
### 1,2:5,6-diisopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa- triazol-estra-diol 4

En un tubo de sellado, provisto de agitador magnético se pesó 0.1g (0.33 mmol) de etinil estradiol (2) y la azida  $\beta$  (1) 0.12g (0.404 mmol) así como también el yoduro de cobre 0.012g, (0.067 mmol), la *N,N*-Diisopropiletilamina 0.024 mL (0.13 mmol) y 0.006g (0.033mmol) de ascorbato de sodio; una vez agregados los componentes de la reacción se añadió 5 mL de una mezcla etanol:agua (2:1). La reacción se llevó a  $100^\circ\text{C}$  con agitación constante, durante 24 horas y al finalizar, se adicionó 5 mL de agua y se realizó la extracción del producto con acetato de etilo (5 x 3 mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida, el crudo de reacción se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice, en un sistema de disolventes hexano:acetato en relación 4:1. El producto se obtuvo como un sólido blanco (3) con punto de fusión  $207^\circ-210^\circ\text{C}$  con un rendimiento del 81.04%.

FTIR (ATR  $\text{cm}^{-1}$ ): 2820.80 señal media ( $-\text{C}-\text{H}-\text{sp}^3$ ), 1620 señal media ( $\text{C}=\text{C}\text{sp}^2$ ), 1144.27 señal media ( $\text{C}-\text{N}$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (s, 3H), 1.17(s, 3H), 1.36( s, 3H), 1.43( s, 3H), 1.44(m,1H), 1.51(m, 2H), 1.58(s, 3H), 1.60 (dt,  $J=4, 8$  Hz, 1H), 1.84(m, 3H), 2.10(m, 2H), 2.33(m, 1H), 2.71(m, 2H), 3.12(m, 1H), 3.91(dd,  $J= 4.8$  Hz, 1H), 3.94(dd,  $J= 4, 8$  Hz, 1H), 4.30(dd,  $J=4,8$  Hz, 1H), 4.98(d,  $J=4$  Mhz, 1H), 5.20(d,  $J=4$  Hz, 1H), 6.22(d,  $J= 4$ Hz, 1H), 6.52(d,  $J=4$  Hz, 1H), 6.56(dd,  $J=4, 8$  Hz, 1H), 7.01(d,  $J= 4$  Hz, 1H), 7.58(s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.25, 23.37, 25.29, 26.17, 26.30, 26.77, 27.01, 27.26, 29.71, 31.60, 33.14, 37.95, 39.48, 43.49, 47.48, 48.68, 65.61, 67.99, 72.46, 80.52, 82.27, 83.40, 106.38, 109.77, 112.57, 112.73, 115.29, 123.35, 126.4, 132.27, 138.13, 153.27, 153.55.

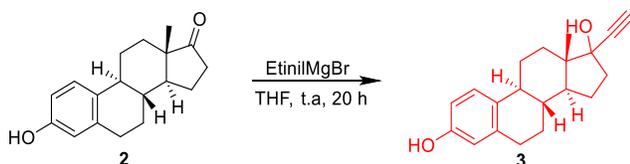
## Resultados y discusión

Para la obtención del glicoconjugado 1,2:5,6-di-*o*-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa-triazol-estradiol se prepararon la azida orgánica **1** y el alquino terminal **3**. El azida (**1**), derivada de la 1,2:5,6-di-*o*-isopropiliden-3-azida- $\alpha$ -D-alofuranosa (Gris Fox, A., E., 2020), siendo esta la primera parte para la síntesis de este trabajo donde se inició con la transformación del producto comercial 1,2:5,6-diisopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa en 1,2:5,6-diisopropiliden- $\alpha$ -D-alofuranosa **A**, se consiguió por inversión de la configuración de su grupo hidroxilo en la posición C-3 y su posterior transformación al triflato **B** correspondiente, al que mediante una reacción  $S_N2$  con azida de sodio dio origen a la 3-azida-1,2:5,6-diisopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa **1**, como un líquido amarillo y en muy buenos rendimientos Esquema 2.



Esquema 2. Preparación del fragmento azida 1.

El segundo fragmento se obtuvo mediante una reacción de ciclo adición [3+2], y se preparó a partir de la estrona llevando a cabo la reacción de Grignard para la incorporación del grupo propargilo para la obtención del etinilestradiol. La reacción de Grignard fue realizada en THF anhidro, la solución de Grignard con bromuro de etilmagnesio fue adicionada a temperatura ambiente; resultando el segundo fragmento clave para la reacción de ciclo adición [3+2] Esquema 3.



Esquema 3. Reacción de Grignard.

El producto **2** se caracterizó mediante espectroscopía de IR, donde en  $3290\text{ cm}^{-1}$  se puede observar la vibración

pertenciente al triple enlace propio del etinil estradiol (Figura 1).

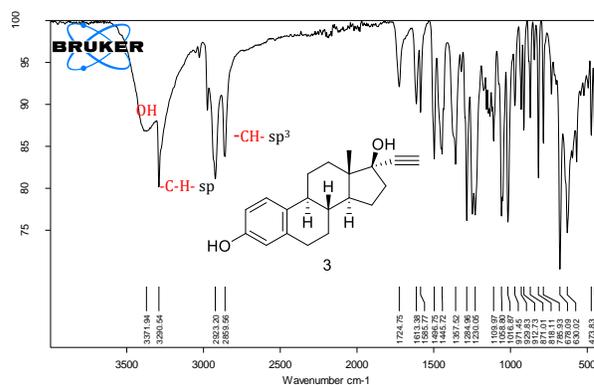
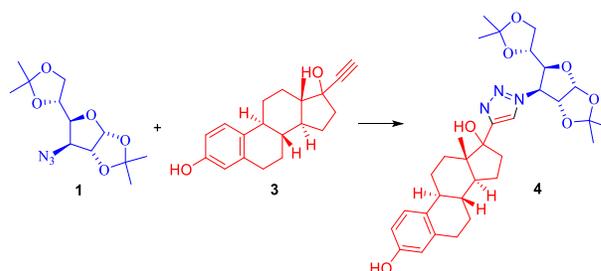


Figura 1. Espectro IR del etinilestradiol.

Una vez teniendo los dos fragmentos necesarios (**1**) y (**3**) se llevó a cabo la reacción de ciclo adición [3+2] durante 12 horas a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  obteniéndose el compuesto híbrido **4** (Esquema 4).



Esquema 4. Reacción de ciclo adición.

El producto (**4**) se elucidó, al igual que (**2**), mediante espectroscopía IR, en donde ya no se ve la vibración característica del grupo propargil  $\text{-C-H- sp}$  (**2**), lo que se observó fue una señal en la banda de  $1144\text{ cm}^{-1}$  representativas de la unión C-N, al igual que la característica señal de OH en  $3450\text{ cm}^{-1}$  (Figura 2).

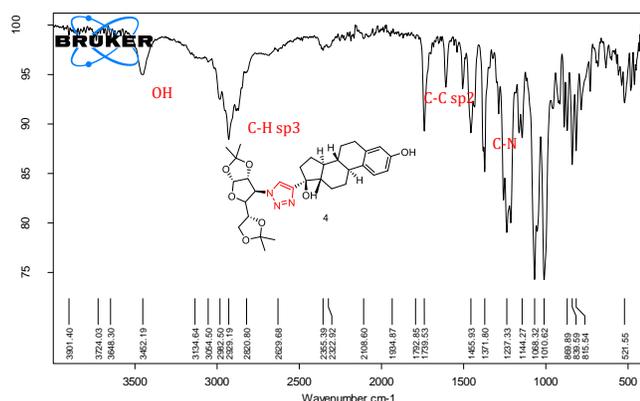


Figura 2. Espectro IR del triazol obtenido.

La estructura del nuevo triazol obtenido **4** también se corroboró mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, donde se observó una señal simple a campos altos en 7.6 partes por millón que integra para uno correspondiente al hidrógeno del anillo triazólico, así como una señal doble en 6.24 partes por millón perteneciente al carbono anomérico del carbohidrato y en campos altos se pudo apreciar 5 señales pertenecientes a los acetales del mismo carbohidrato y uno perteneciente a la estructura del esteroide (Figura 3), por lo que se concluyó que se obtuvo el compuesto híbrido en una rendimiento del 81.04% de manera satisfactoria (Figura 3).

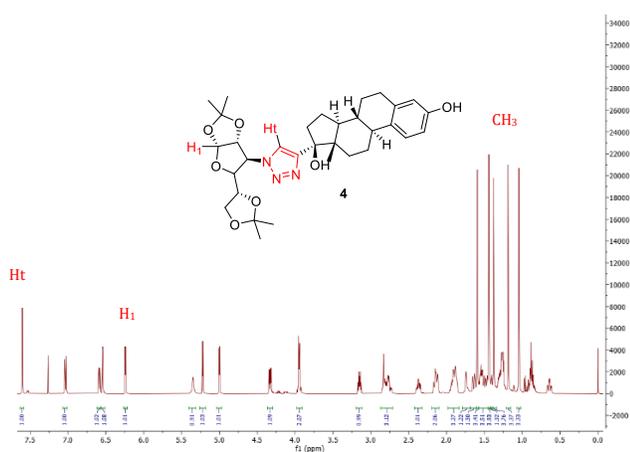


Figura 3. Espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno del compuesto híbrido **4**.

## Conclusiones

Se logró la síntesis y caracterización de un compuesto con potencial actividad biológica a partir de un esteroide (estrone), mediante una reacción de ciclo adición [3+2] azida-alquino empleando como catalizador CuI (I) en condiciones térmicas. Los rendimientos de las

reacciones fueron buenos del 60-80%. Estos rendimientos en la obtención generaron un gran interés en el grupo de trabajo que se presenta en este escrito, lo que permitirá que este compuesto interesante pueda probarse su actividad biológica o se emplee como sustrato para moléculas más complejas.

## Agradecimientos

Se agradece a la UAM-I, UAM-A y BUAP por la determinación de los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono 13.

## Referencias

- Dheer, D. Singh, V. Shankar R. (2017). Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorg. Chem.* 71, 30–54.
- Gris Fox A., E. (2020). Actividad catalítica de CuI, en la síntesis de heterociclos derivados de glucosaminosa y 2-mercaptobenzimidazol. Proyecto de Integración en Ingeniería Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco.
- França JA, Navarro-Vázquez A, Lei X, Sun H, Griesinger C, Hallwass F., (2017). Complete NMR assignment and conformational analysis of 17- $\alpha$ -ethinylestradiol by using RDCs obtained in grafted graphene oxide. *Magn Reson Chem.* Apr;55(4):297-303. doi: 10.1002/mrc.4526. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27637176].
- Rostovtsev V.V., Green, L.G. Fokin, V.V. Sharpless, K.B. (2002). A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes, *Angew. Chem.* 114, 2708–2711. b).
- Torne CW, Christensen C, Meldal MJ. (2002). Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *Org. Chem.* 67, 3057–3062.
- Trevor Ostlund, Faez Alotaibi, Jennifer Kyeremateng, Hossam Halaweish, Abigail Kasten, Surtaj Iram, Fathi Halaweish. (2022). Triazole-estradiol analogs: A potential cancer therapeutic targeting ovarian and colorectal cancer. *Steroids.* 177, 108950.