



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

OXIDACIÓN ELECTROQUÍMICA DE LA PREGNENOLONA A
PROGESTERONA EMPLEANDO EL SISTEMA Br_2 /TEMPO COMO
OXIDANTE

REPORTE DE RESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA:

JOSÉ EDUARDO LÓPEZ MARTÍNEZ

Asesor: Dr. Bernardo A. Frontana Uribe

Asesor Externo: M. en C. Pablo Andrés Cisneros Pérez

Toluca, México

Marzo de 2014



Tercer Oficio E. P./070/2014

Toluca, México, de febrero de 2014

P. I.Q. JOSÉ EDUARDO LÓPEZ MARTÍNEZ
FACULTAD DE QUÍMICA, UAEM
P R E S E N T E

La Dirección de la Facultad de Química de la UAEM, comunica a Usted que el Jurado de su Evaluación Profesional, en la modalidad **REPORTE DE RESIDENCIA DE INVESTIGACIÓN**, estará formado por:

Dr. CARLOS GONZÁLEZ ROMERO
PRESIDENTE

Dr. MOISÉS ROMERO ORTEGA
VOCAL

Dr. BERNARDO ANTONIO FRONTANA URIBE
SECRETARIO

Dra. PATRICIA BALDERAS HERNÁNDEZ
SUPLENTE

Sin más por el momento le envío un respetuoso saludo.

ATENTAMENTE
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO
"2014, 70 Aniversario de la Autonomía ICLA-UAEM"

M. en A. P. **GUADALUPE OFELIA SANTAMARÍA GONZÁLEZ**
DIRECTORA



C.c.p. Archivo

Este trabajo se realizó en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable
(CCIQS UAEMéx-UNAM) bajo la dirección del Dr. Bernardo A. Frontana-Urbe

A mis padres por todo su amor y apoyo incondicional.

Gracias por darme esta hermosa vida.

A mi hermano Ricardo.

Por apoyarme en los momentos difíciles y acompañarme en los agradables.

Agradezco al **Dr. Bernardo A. Frontana Uribe** por la oportunidad de trabajar en su grupo, su apoyo incondicional en la realización de este trabajo y por su cálida amistad.

Al **M. en C. Jorge Cárdenas Pérez** por su asesoría, consejos y sugerencias durante la elaboración de este proyecto.

Al **M. en C. Pablo Andrés Cisneros Pérez** y **M. en C. Patricio Espinoza Montero** por su invaluable apoyo en el Laboratorio de Electroquímica y Electrosíntesis del CCIQS y su apreciable amistad.

A la **M. en C. Alejandra Núñez Pineda**, **M. en C. Lizbeth Triana Cruz**, **M. en C. María de las Nieves Zavala Segovia** y **Dra. Marisol Reyes Lezema** por su apoyo brindado para los estudios espectroscópicos, por sus consejos, asesoría y valiosa amistad.

Índice

1. Introducción	1
2. Hipótesis	2
3. Objetivos	2
4. Antecedentes	3
4.1 Electroquímica	3
4.1.1. Conceptos Básicos	3
4.1.2. Electrosíntesis Orgánica	9
4.1.3. Método General de Electrosíntesis	12
4.1.4. Mediciones Electroanalíticas	15
4.1.5 Voltamperometría Cíclica	16
4.2. Esteroides	19
4.2.1. Lípidos	19
4.2.2. Estructura de los Esteroides	20
4.2.3. Hormonas Esteroidales	22
4.2.4. Esteroides Sintéticos	25
4.2.5. La progesterona	26
4.3. Menopausia y Progesterona	29
4.3.1. La Progesterona en la Terapia Hormonal de Reemplazo (THR)	29

4.4. Síntesis de Progesterona	31
4.4.1. La Degradación de Marker	31
4.5. Radicales Nitroxilo	34
4.5.1. Naturaleza Química de los Radicales Nitroxilo	34
4.5.2. TEMPO y la Oxidación de Alcoholes	36
4.5.3. Electrosíntesis Orgánica y TEMPO	38
5. Desarrollo Experimental	43
5.1. Equipo Experimental	43
5.2. Celdas y ElectrodoS	44
5.3. Materias Primas, Reactivos y Disolventes	46
5.4. Procedimiento General Para la Electrosíntesis de Progesterona	47
5.4.1. Voltamperometrías Cíclicas	47
5.4.2. Electrosíntesis de Progesterona	49
5.4.2.1. Experimentos Preliminares	49
5.4.2.2. Optimización de Electrólisis	50
5.4.3. Caracterización de Productos	51

6. Resultados y Discusión	53
6.1. Voltamperometría Cíclica	53
6.2. Electrooxidación de la Pregnenolona	59
6.2.1. Experimentos Preliminares	59
6.2.2. Experimentos de Optimización	62
6.3. Identificación de Productos de Electrosíntesis	66
6.4. Mecanismos de Reacción	70
6.4.1. Bromación de la Pregnenolona	70
6.4.2. Oxidación de la Pregnenolona Dibromada	72
7. Conclusiones	73
8. Perspectivas y Recomendaciones	74
9. Referencias	76
10. Anexos	80

Abreviaturas

A	Ampere	I_p	Intensidad máxima
A_s	Área superficial del electrodo	M⁺	Ion molecular
BAIB	[Bis(acetoxi)yodo]benceno	m	masa
Q	Carga eléctrica	M	Masa molecular
D₀	Coeficiente de difusión	n	Número de electrones
C₀	Concentración molar	N	Número de moles
pK_a	Constante de disociación ácida	ν	Número de onda (cm ⁻¹)
F	Constante de Faraday (9.649 x 10 ⁴ C/mol)	Ω	Ohm
E_C	Contraelectrodo	M+2	Pico superior en dos unidades de masa al ion molecular
CD	Corriente directa	E_{pa}	Potencial de pico anódico
C	Coulomb	E_{pc}	Potencial de pico catódico
δ	Desplazamiento químico	E⁰	Potencial estándar
E	Diferencia de potencial eléctrico	p.f.	Punto de fusión
ECS	Electrodo de Calomel Saturado	TEMPO	Radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-N-oxilo
E_R	Electrodo de Referencia	Redox	Reducción-oxidación
E_T	Electrodo de Trabajo	m/z	Relación Masa-Carga
ECC	Electrólisis a Corriente Controlada	R	Resistencia
EPC	Electrólisis a Potencial Controlado	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
E[·]	Energía de activación química	¹³C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13
Ox	Especie oxidada	¹H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
Red	Especie reducida	THR	Terapia Hormonal de Reemplazo
EI	Impacto Electrónico	t	Tiempo
IR	Infrarrojo	v	Velocidad de barrido (V/s)
i	Intensidad de corriente	V	Volt
I_{pa}	Intensidad de pico anódico		
I_{pc}	Intensidad de pico catódico		

1. Introducción

El estudio de la química orgánica no comenzó con moléculas sencillas. Puesto que no se conocían ni las estructuras ni los grupos funcionales, los químicos tuvieron que empezar por analizar las moléculas que la naturaleza ponía a su alcance. Como estas sustancias no provenían de la síntesis, los compuestos obtenidos de fuentes naturales se denominaron productos naturales. Una gran parte de los primeros trabajos en química orgánica se centraron en el aislamiento, elucidación estructural y síntesis de los productos naturales. Incluso hoy la búsqueda de productos naturales con nuevas estructuras y propiedades, especialmente aquellas de utilidad en medicina, sigue siendo intensa.¹

Los esteroides pertenecen a los productos naturales y un miembro de estos productos que llama la atención es la progesterona debido a su utilización en la terapia hormonal de reemplazo (THR), que se emplea durante la menopausia.

En 1943 el químico Russell Marker había encontrado la forma de producir grandes cantidades de progesterona a partir de material vegetal. Marker logró encontrar en la planta dioscoreas pp, una especie de ñame nativa de México, un producto natural abundante denominado diosgenina, a partir del cual se sintetizaba la progesterona. Así, Marker creó una ruta sintética para la elaboración de la progesterona a partir de la diosgenina denominada “Degradación de Marker”.

Dicho proceso es empleado en la fabricación industrial de progesterona, sin embargo, nos encontramos con el inconveniente de que la última etapa de esta ruta (la oxidación de la pregnenolona a progesterona) hace uso de bromo molecular y óxido de cromo (VI) como oxidante, de los cuales el primero es un oxidante de difícil manipulación por su alta presión de vapor y el segundo es pro-cancerígeno y se tiene un amplio conocimiento acerca de sus peligros para el medio ambiente y el ser humano.

En el presente trabajo se lleva a cabo el estudio de la oxidación electroquímica de la pregnenolona a progesterona empleando el sistema bifásico Br_2/TEMPO como mediadores, donde el Br_2 se genera electroquímicamente, con el fin de sustituir el uso de agentes oxidantes agresivos con el medio ambiente, en este caso el óxido de cromo (VI).

Así mismo, este estudio es parte de un programa más amplio, que consiste en desarrollar versiones electroquímicas de reacciones orgánicas clásicas.

2. Hipótesis

Se logrará la oxidación selectiva de la pregnenolona a la progesterona empleando un sistema catalítico Br^-/TEMPO con mejores rendimientos que por vía química tradicional.

3. Objetivos

En el presente estudio se tienen por objetivos las siguientes acciones:

- Comprobar por medio de voltamperometría cíclica si se es posible llevar a cabo la oxidación electroquímica de la pregnenolona.
- Oxidar vía electroquímica la pregnenolona a progesterona utilizando el sistema Br_2/TEMPO como mediador.
- Optimizar el proceso de oxidación electroquímica con el fin de hallar la cantidad apropiada de TEMPO, el menor tiempo de proceso y la cantidad adecuada de corriente eléctrica

4. Antecedentes

4.1. Electroquímica

5.1.1. Conceptos Básicos

El área química que trata de la interconversión de la energía eléctrica en energía química y viceversa es la electroquímica. En un sentido más amplio la electroquímica es el estudio de los fenómenos y las reacciones químicas que son ocasionadas por la acción de la corriente o el voltaje eléctrico. Dado que estas reacciones químicas implican intercambio de electrones de una sustancia a otra, su acción puede entenderse en términos de reacciones redox (reducción-oxidación).²

Una reacción redox es una reacción de transferencia de electrones de una especie a otra. Se dice que una especie se oxida cuando pierde electrones y se reduce cuando gana electrones. Un agente oxidante toma electrones de otra sustancia y se reduce. Un agente reductor cede electrones a otra sustancia y se oxida en ese proceso.^{3a}

Sin embargo, en los compuestos orgánicos no es tan claro si en una reacción se han ganado o perdido electrones. Por lo tanto, los químicos orgánicos encuentran más útil definir oxidación y reducción en otros términos. La oxidación es aquél proceso en el cual se agregan átomos electronegativos a una molécula como halógenos u oxígeno, o se eliminan átomos de hidrógeno a la misma. Al contrario, la eliminación de un átomo de halógeno u oxígeno, o la adición de átomos de hidrógeno, se define como reducción.⁴

Primera Ley de Faraday

La primera ley de Faraday relaciona la cantidad de sustancia electrolizada (producida o consumida) con la cantidad de electricidad que pasa a través de una celda electrolítica. Matemáticamente, esta ley se expresa así:

$$Q = nFN \quad (1)$$

$$Q \text{ (C)} = n \left(\frac{\text{mol } e^-}{\text{mol de especie}} \right) * F \left(\frac{\text{C}}{\text{mol } e^-} \right) * N(\text{mol de especie})$$

En donde **Q** es la carga eléctrica en Coulombs (C); **n** es el número de electrones implicados en la reacción electrolítica por mol de compuesto (reducción u oxidación); **F** es la constante de Faraday (9.649 x 10⁴ C/mol) y **N** es el número de moles de la especie que se reduce u oxida.

Segunda Ley de Faraday

La segunda ley de Faraday establece que la masa de sustancia electrolizada es proporcional a su peso equivalente.

$$m = \frac{QM}{nF} \quad (2)$$

La relación M/n es el peso equivalente de la sustancia electrolizada, M es la masa molecular de la especie y m es la masa de dicha sustancia.

La cantidad de electricidad Q es el producto de la intensidad de corriente que pasa por la celda en el tiempo transcurrido t . Si la intensidad es constante, la cantidad de electricidad o carga, Q , que pasa a través de la celda durante el tiempo, τ , se calculará mediante la expresión:

$$Q = \int_0^{\tau} i dt \quad (3)$$

En donde i es la intensidad de corriente en amperes, A , (C/s).

En cuanto al aspecto cinético de la ley de Faraday, se tiene que la intensidad de la corriente electrolítica responde a la expresión:⁵

$$i = \frac{dQ}{dt} = nF \frac{dN}{dt} \quad (4)$$

La expresión anterior muestra que la razón a la cual los electrones fluyen a través de la interface electrodo-solución, esto es la corriente faradaica, es directamente proporcional a la velocidad de reacción que ocurre en aquella interface. Luego entonces, cuando se realiza la medición de la corriente faradaica, también se está cuantificando la velocidad de una reacción química. Esta es una característica única de la electroquímica.⁶

Diferencia de Potencial Eléctrico, E

La diferencia de potencial eléctrico, E , entre dos puntos es una medida del trabajo que es necesario hacer (o que se puede realizar) cuando una carga eléctrica se mueve de un punto al otro. La diferencia de potencial se mide en Volts, V .

Cuando una carga, q , se mueve a través de una diferencia de potencial, E , el trabajo realizado es:

$$\text{Trabajo} = E \cdot q \quad (5)$$

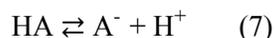
Un Joule (J) es la energía ganada o perdida cuando un Coulomb de carga se traslada entre dos puntos cuyos potenciales difieren de un Volt.^{3a}

Potencial Estándar

La reacción fundamental en electroquímica es el equilibrio existente entre la forma oxidada (Ox) y Reducida (Red) de una especie:



Cuando se discute el efecto del potencial aplicado, E , a esta reacción (o par redox), una analogía útil resulta ser el equilibrio ácido-base:



La posición del equilibrio ácido base es determinado por la concentración de iones hidrógeno (H^+), es decir, el pH, lo cual puede ser considerado en términos de concentración de iones hidrógeno. Por ejemplo, al aumentar la concentración de iones hidrógeno (disminuyendo el pH), se mueve el equilibrio hacia la derecha.

Cuando se considera el equilibrio de la ecuación 6, se puede tomar en cuenta una concentración de electrones, que determina la posición de dicho equilibrio. El potencial aplicado es una medida de la concentración de electrones de la misma manera en que el pH lo es de la concentración de iones hidrógeno.

En ambos casos, existe una situación única en la cual la concentración de cada forma (Ox y Red o HA y A^-) es igual. Esto ocurre en el potencial E^0 (potencial estándar) para el primer caso y cuando el pH es igual al pK_a para el segundo caso. Dichos valores proveen un conveniente indicador de la fuerza relativa de un oxidante/reductor para el primero y de un ácido/base para el segundo.⁶

Cualquier proceso redox se caracteriza por poseer su propio potencial estándar E^0 . Hacia el lado positivo de E^0 , la forma oxidada del par redox es estable al contacto con el electrodo, y la forma reducida tiende a oxidarse si alcanza a tal electrodo. Asimismo, la zona de potencial negativo de E^0 es una región en donde la forma reducida es estable y la forma oxidada tiende a ser reducida. Para

ilustrar lo anterior, considérese la siguiente reacción redox, la cual implica las reacciones redox del ion ferrocianuro a ion ferricianuro (figura 1):⁷

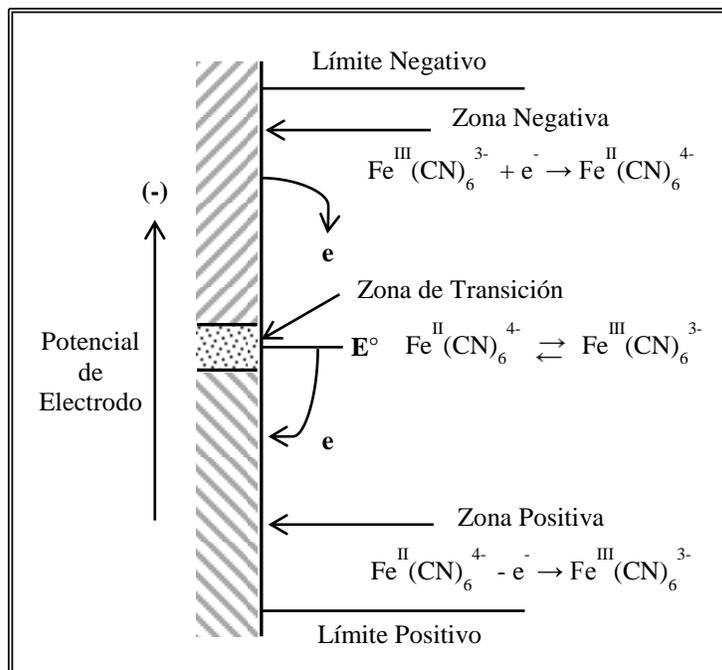
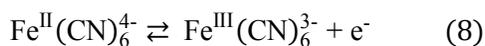


Figura 1. Ilustración del potencial de electrodo. Los límites de potencial corresponden a los valores a los cuales el solvente, el electrolito, o el electrodo se oxidan o reducen

Relación entre Intensidad de Corriente y Potencial

La ley de Ohm afirma que la corriente, **i** (Amperes), que pasa por un circuito es directamente proporcional al voltaje, **E** (volts) e inversamente proporcional a la resistencia, **R** (Ohms), del circuito:^{3a}

$$i = \frac{E}{R} \quad (9)$$

Celdas Electroquímicas

Una celda electroquímica es el montaje experimental donde se realiza la reacción electroquímica, la más sencilla consiste en dos electrodos metálicos introducidos en una disolución electrolítica (electrodo de trabajo y contraelectrodo), o en dos electrolitos diferentes en contacto iónico por ejemplo, por medio de un puente salino (figura 2).

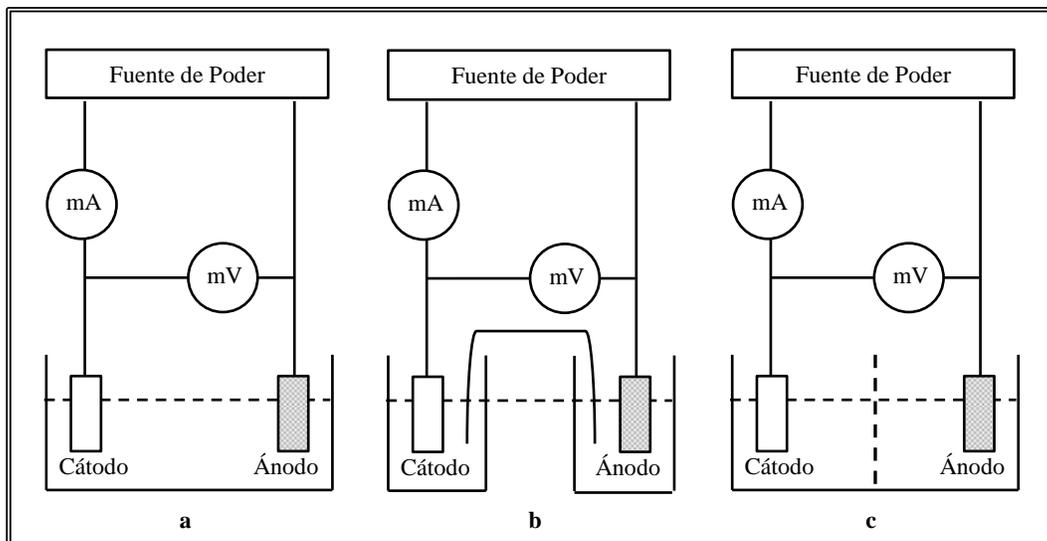


Figura 2. Celdas electroquímicas con dos electrodos: a) un sólo compartimiento; b) dos compartimientos separados por un puente salino y c) dos compartimientos apartados por un separador poroso o membrana conductora.

Los experimentos electroquímicos se pueden realizar también utilizando una celda de tres electrodos (figura 3): electrodo de trabajo, contraelectrodo y electrodo de referencia. Los electrodos están conectados de tal manera que el electrodo de referencia no deja pasar una cantidad apreciable de corriente y esta solo circula entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo.⁸

Electrodo de trabajo.- o electrodo indicador, es donde ocurre el proceso electroquímico de interés, puede ser el ánodo o el cátodo, dependiendo del valor de potencial aplicado.

Contraelectrodo.- o electrodo auxiliar, es aquél que cierra el circuito eléctrico de la celda, de polaridad opuesta al electrodo de trabajo.

Electrodo de referencia.- para obtener mediciones electroanalíticas válidas debe emplearse un electrodo con un potencial constante, y que no sufra cambios entre uno y otro experimento, este electrodo es el de referencia. El circuito eléctrico donde se conecta está diseñado de tal manera que no permite el paso de corriente eléctrica y se encuentra en equilibrio, ya que contiene ambas formas de un par redox en una proporción determinada. Lo anterior es consecuencia de que el potencial eléctrico es una medida relativa y se requiere una referencia para que este sea determinado. Ejemplos de estos electrodos son: H^+/H_2 , Hg/Hg_2Cl_2 , $Ag/AgCl$.⁹

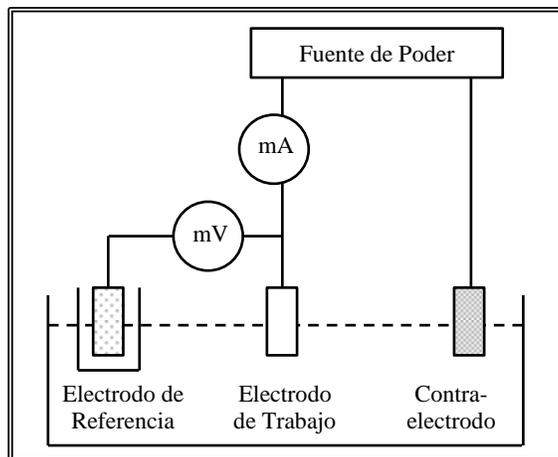


Figura 3. Celda electroquímica con electrodo de referencia

Existen dos tipos de celdas en las que se llevan a cabo los procesos electroquímicos. Una celda galvánica utiliza la energía liberada en una reacción química espontánea para generar electricidad. Una celda electrolítica, por el contrario, utiliza la energía eléctrica para provocar una reacción química no espontánea; este proceso se llama electrólisis.¹ En este trabajo emplearemos únicamente este último tipo de celda, ya que se realizarán experimentos de voltamperometría cíclica y de electrólisis a corriente controlada.

La electrólisis es un proceso que se lleva cabo en un mínimo de tres etapas¹⁰ (figura 4):

1. Transferencia de Masa. El movimiento de iones o moléculas reactivas del seno de la solución a la superficie del electrodo.
2. Intercambio de electrones de la superficie del electrodo a la especie electroactiva.
3. Salida del producto de la superficie del electrodo al seno de la solución.

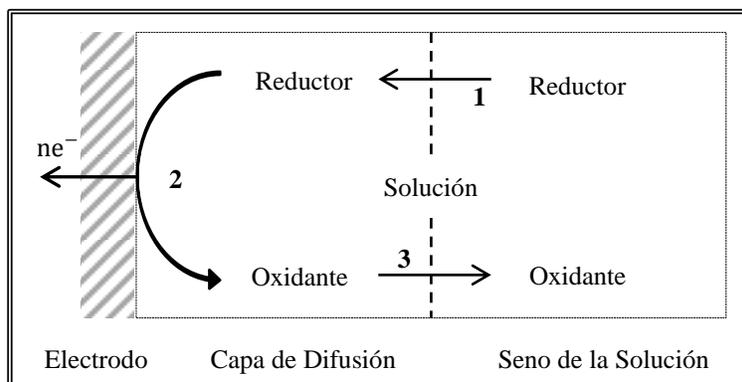


Figura 4. Etapas fundamentales de la electrólisis

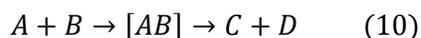
4.1.2. Electrosíntesis Orgánica

La electrosíntesis orgánica no es un método nuevo, por el contrario, se ha practicado en un pequeño número de industrias y laboratorios de síntesis orgánica desde los tiempos de Faraday. Sin embargo, fue hasta mediados del siglo pasado cuando se comenzó a tratar de entender los mecanismos fundamentales de estas reacciones.¹¹

Una manera de nombrar la electrosíntesis orgánica podría ser “reacciones orgánicas mediadas por una transferencia de electrones”, se puede imaginar que el electrodo es una macromolécula que es capaz de dar o aceptar electrones de sustratos orgánicos de una manera precisa, con solo ajustar el potencial eléctrico, para generar así intermediarios reactivos.

Estas son reacciones heterogéneas de transferencia de electrones que ocurren en la interfase electrodo-disolución. Esta interfase se genera en una región bajo la influencia de campos eléctricos, y es la presencia de éstos lo que diferencia de manera general a la electrosíntesis orgánica de la química tradicional. Valdría la pena en este punto hacer una comparación formal de una reacción puramente química con una electroquímica.

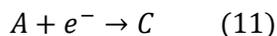
Consideremos la reacción química general:



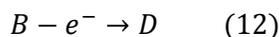
Esta reacción requiere de un contacto físico entre los reactivos A y B para llevarse a cabo. El rendimiento depende en gran medida de la temperatura y de la energía de activación química (E^{\ddagger}).

Si la misma reacción se lleva a cabo electroquímicamente, se tiene esta vez dos semi-reacciones:

En el cátodo:



En el ánodo:



Así, la suma de estas dos semi-reacciones electroquímicas nos da un resultado idéntico al de la reacción química tradicional:



Bajo las variables antes dichas, en la reacción electroquímica los reactivos A y B no necesariamente deben estar en contacto para que se lleve a cabo la reacción, pues cambian electrones a cierta distancia por medio de un circuito externo. La velocidad de la reacción esta vez sí depende del potencial estándar (E^0). De esta forma, la energía de activación química no puede ser cambiada experimentalmente, mientras que la electroquímica puede cambiar a nuestra conveniencia con sólo variar el voltaje aplicado a la celda.

El proceso electroquímico genera intermediarios reactivos por óxido-reducción, como: radicales, iones radicales, carbocationes y carbaniones. Los radicales catiónicos pueden actuar como electrófilos, mientras que los radicales aniónicos pueden actuar como nucleófilos o bases. Una vez formados estos intermediarios con reactividad química igual a los sintetizados por procesos químicos tradicionales, éstos reaccionan de la misma forma que en dichos procesos. Por esta razón casi todos los tipos de reacciones que se llevan a cabo en la química orgánica tradicional se pueden llevar a cabo por el método electroquímico: adición, sustitución, eliminación, ciclación, polimerización, acoplamiento, transposición, oxidación y reducción de un grupo funcional. Se simbolizan las reacciones generales de electrosíntesis orgánica en la figura 5.¹²

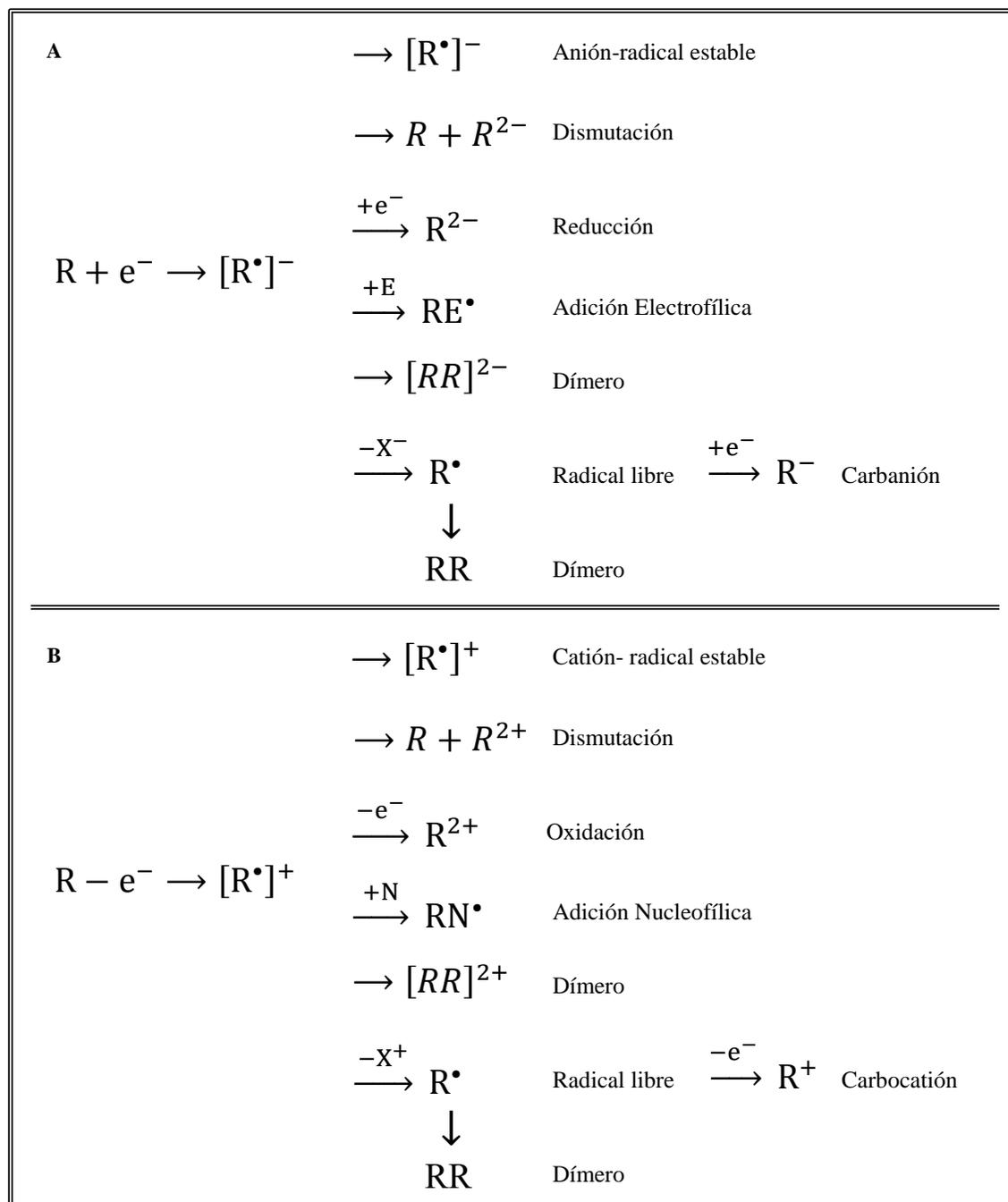


Figura 5. Intermediarios formados en las reacciones de electrosíntesis orgánica: A) reacción catódica; B) reacción anódica.

4.1.3. Método General de Electrosíntesis

Esta técnica requiere al menos de dos electrodos, el ánodo y el cátodo y las reacciones ocurren simultáneamente en ambos. En el ánodo, que está unido a la parte positiva de una fuente de corriente directa (CD), tienen lugar las oxidaciones y en el cátodo, unido a la parte negativa, se llevan a cabo las reducciones.

En las reacciones anódicas la sustancia cede electrones al ánodo, de manera que el electrodo actúa como un agente oxidante. Contrariamente, en las reacciones catódicas la sustancia acepta electrones del cátodo y éste funciona como si fuera un agente reductor.

Un componente básico en la electrólisis de corriente controlada es la fuente de poder. Para un laboratorio de investigación en síntesis, una fuente de 10 a 20 V con una corriente de 10 A es suficiente para medios acuosos u orgánico-acuosos, aunque también depende mucho de la conductividad del medio.

Las reacciones se llevan a cabo en celdas electrolíticas las cuales dependiendo de las necesidades de la reacción pueden ser divididas, en las que ocurre una separación de los electrodos, o no divididas, en las que los electrodos se encuentran en un mismo compartimento y las sustancias a reaccionar están en contacto con sus productos (figura 2).

La elección del electrodo se realiza tomando en cuenta el material y la morfología de éste y por los resultados de la experimentación directa con el mismo. Pueden ser preparados de diferentes metales y en geometría diferente (placas, cables, hojas delgadas). También pueden utilizarse otros materiales conductores como el grafito, carbón vítreo y varios óxidos metálicos.

Las sustancias orgánicas que van a reaccionar deben estar en solución para poder intercambiar electrones con el electrodo en la interfase electrodo-disolución, pero como muchas de estas sustancias no son solubles en agua, se requiere utilizar disolventes orgánicos que puedan disolverlas y que tengan constantes dieléctricas altas. En general los disolventes orgánicos como acetonitrilo o dimetilformamida permiten esta, por esto que son utilizados en muchas electrosíntesis orgánicas; en muchos casos el medio de reacción elegido es un factor determinante en el curso de la reacción, el cual debe ser también un buen conductor eléctrico. Para que esto último suceda, el disolvente debe contener un componente llamado electrolito soporte, el cual lleva la corriente entre los electrodos a través de la disolución (conocida como corriente iónica).¹³

Cabe destacar que la temperatura también influye en la solubilidad de las sustancias utilizadas, incrementa su velocidad de difusión y la conductividad de la solución electrolítica. Una temperatura no controlada podría influir en el curso de toda la reacción de manera impredecible.

Otro factor clave que se debe tomar en cuenta es la agitación mecánica del medio electrolítico, ya que el rendimiento también depende de la transferencia de masa (agitación).¹⁴

La electrosíntesis se lleva a cabo principalmente bajo dos procedimientos: Electrólisis a Corriente Constante (ECC) y Electrólisis a Potencial Controlado (EPC)

Electrólisis a Corriente Constante (ECC)

Este procedimiento mantiene invariable la corriente eléctrica aplicada mientras la magnitud del potencial aumenta de manera progresiva, debido a un factor conocido como polarización de la concentración (cuando los iones ya no se transportan hacia o desde el electrodo tan rápidamente como se producen o se consumen). Una ECC puede ser menos selectiva, ya que al ir incrementando el potencial otras especies pueden reaccionar. La solución a este problema es poner un exceso de la especie electroactiva de interés para así asegurar que sólo reaccione esa especie y también poner la cantidad exacta de corriente sólo para electrolizar la cantidad de la especie electroactiva que necesitamos. Otra opción es trabajar en sistemas catalíticos que regenere la materia prima redox. Un 100% de eficiencia de corriente en este método se logra cuando sólo se electroliza nuestra especie de interés; la ventaja de este procedimiento es que la reacción es rápida, ya que siempre ocurre a una misma velocidad y la fuente de poder no es tan costosa en comparación a la electrolisis a potencial controlado (EPC).

Electrólisis a Potencial Controlado (EPC)

En este procedimiento a diferencia del ECC se ocupa una celda con tres electrodos (figura 3). En la EPC la diferencia de potencial entre el electrodo de trabajo y de referencia es constante, logrando con esto una alta selectividad. Este procedimiento implica que la intensidad de corriente disminuya asintóticamente conforme la reacción avanza y por tanto que el tiempo de reacción aumenta.^{3b}

La electrosíntesis se recomienda en una o más de las siguientes situaciones: ¹⁴

- Cuando ningún método químico o catalítico es conocido
- Cuando los otros métodos existen pero son técnicamente o económicamente desfavorables
- Cuando hay problemas de contaminación ambiental que pueden ser minimizados por este método.
- Cuando se desea obtener compuestos organometálicos o dímeros de oxidaciones y reducciones.

4.1.4. Mediciones Electroanalíticas

Las técnicas electroanalíticas relacionan una respuesta de corriente o potencial eléctrico, con el tipo de perturbación que da origen al experimento y con diversos parámetros de la reacción bajo estudio (por ejemplo concentración, cinética, termodinámica, etc.).

Existen diversos tipos de experimentos electroquímicos para obtener la señal de respuesta. Entre ellos están:

- **Potenciométricos.** El objetivo de un experimento potenciométrico es la medición de la diferencia de potencial entre dos electrodos cuando no fluye corriente alguna. Es interesante considerar cómo esta diferencia se puede descomponer en los voltajes que constituyen cada parte de la celda.
- **Galvanostáticos.** Cuando se aplica al proceso una intensidad de corriente dada, registrando los cambios de potencial.
- **Potenciostáticos.** Cuando al sistema se le aplica un potencial externo conocido, la señal analítica es la intensidad de corriente resultante. Dentro de esta clase se encuentran la técnicas voltamperométricas.

A los últimos dos métodos se les denomina métodos electrolíticos, ya que se tiene que aplicar energía eléctrica controlando el potencial o la intensidad de corriente para que tenga lugar el proceso redox, provocando un consumo de la especie electroactiva en la interface del electrodo lo que genera la señal analítica, que en el galvanostático es un cambio de potencial y en el potenciostático un cambio en la intensidad de corriente.⁸

4.1.5 Voltamperometría Cíclica

Por medio de la voltamperometría cíclica se puede determinar si es viable la electrosíntesis orgánica, así como la predicción de las condiciones de realización de esta; dicha técnica permite estudiar la relación que tiene la corriente con el potencial durante los procesos electroquímicos.¹⁴

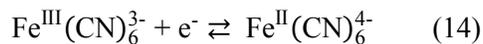
La voltamperometría cíclica aplicada a la electrosíntesis orgánica ayuda a obtener los potenciales de las especies electroactivas de interés para la síntesis. También ayuda a determinar el dominio de electroactividad del sistema, es decir, el intervalo de potencial en el que existe la posibilidad de oxidar o reducir las especies de interés. Este estudio se hace antes de llevar a cabo la reacción de síntesis para poder descartar reactivos que son electroactivos y que pueden interferir con la especie que se desea transformar. El no hacer este tipo de estudio puede provocar la obtención de productos no deseados o bajos rendimientos respecto a los esperados.

La voltamperometría cíclica está dentro de un grupo de técnicas que, basadas en las condiciones a las que trabaja, se les conoce como “de pequeña relación de área/volumen”. Es decir, se refieren a un área del electrodo pequeña y un volumen lo suficientemente grande como para que el paso de corriente no altere las concentraciones de la especie electroactiva en el seno de la reacción. Se trabaja también a régimen de difusión pura, en las que no hay agitación que intervenga en la transferencia de masa. Estas condiciones permiten llevar a cabo estudios de mecanismos de reacción.

Las condiciones de corriente (**i**) vs el potencial (**E**) obtenidas por microelectrólisis permiten elegir las condiciones de macroelectrólisis, donde la relación área/volumen es ya considerable.¹⁵

En la figura 6 se muestra el voltamperograma cíclico de una solución 6 mM de $K_3Fe(CN)_6$ en una solución 1.0 M de KNO_3 . Para realizar este voltamperograma se empleó un microelectrodo de platino como electrodo de trabajo y un electrodo de calomel saturado como electrodo de referencia. El potencial se varia linealmente desde +0.8 V a -0.2 V, cuando se ha alcanzado este valor el sentido del barrido se invierte y el potencial vuelve a su valor original de +0.8 V. este ciclo se repite a menudo varias veces. No se observa intensidad de corriente entre un potencial de +0.7 V y +0.4 V, ya que no hay especies reducibles u oxidables en este intervalo de potencial. Cuando el potencial alcanza valores menos positivos que +0.4 V, se desarrolla una intensidad catódica debido a la reducción del ion ferricianuro a ion ferrocianuro.

La reacción en el cátodo es entonces:



En la región entre +0.4 y +0.2 V ocurre un rápido aumento en la intensidad a medida que la concentración superficial del ion $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6^{3-}$ se hace cada vez menor. Al llegar a -0.2 V se cambia la dirección de barrido. Sin embargo, la intensidad de corriente continúa siendo catódica, incluso cuando el barrido se dirige a potenciales más positivos, debido a que los potenciales son todavía lo suficientemente negativos para producir la reducción del $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6^{3-}$. Una vez que el potencial es suficientemente positivo como para que no ocurra la reducción de este último ion, la intensidad cae a cero y se convierte en anódica. La intensidad anódica resulta de la oxidación del $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6^{4-}$ que se ha acumulado cerca de la superficie del electrodo. Esta intensidad anódica da un pico y después disminuye a medida que el ion ferrocianuro se consume en la reacción anódica.

Los parámetros importantes en un voltamperograma cíclico son el potencial de pico catódico (E_{pc}), el potencial de pico anódico (E_{pa}), la intensidad de pico catódico (I_{pc}) y la intensidad de pico anódico (I_{pa}).¹⁶

La ecuación que describe la corriente máxima en esta técnica es:

$$i_p = (2.69 \times 10^5) * n^{3/2} * A_s * D_0^{1/2} * C_0 * v^{1/2} \quad (15)$$

En donde i_p es la intensidad máxima en Amperes (A), n es el número de electrones involucrados en la reacción, A_s se refiere al área superficial del electrodo (cm^2), D_0 es el coeficiente de difusión del sistema (cm^2/s), C_0 es la concentración de la sustancia a electrolizar (mol/cm^3) y v se refiere a la velocidad de barrido (V/s).¹⁵

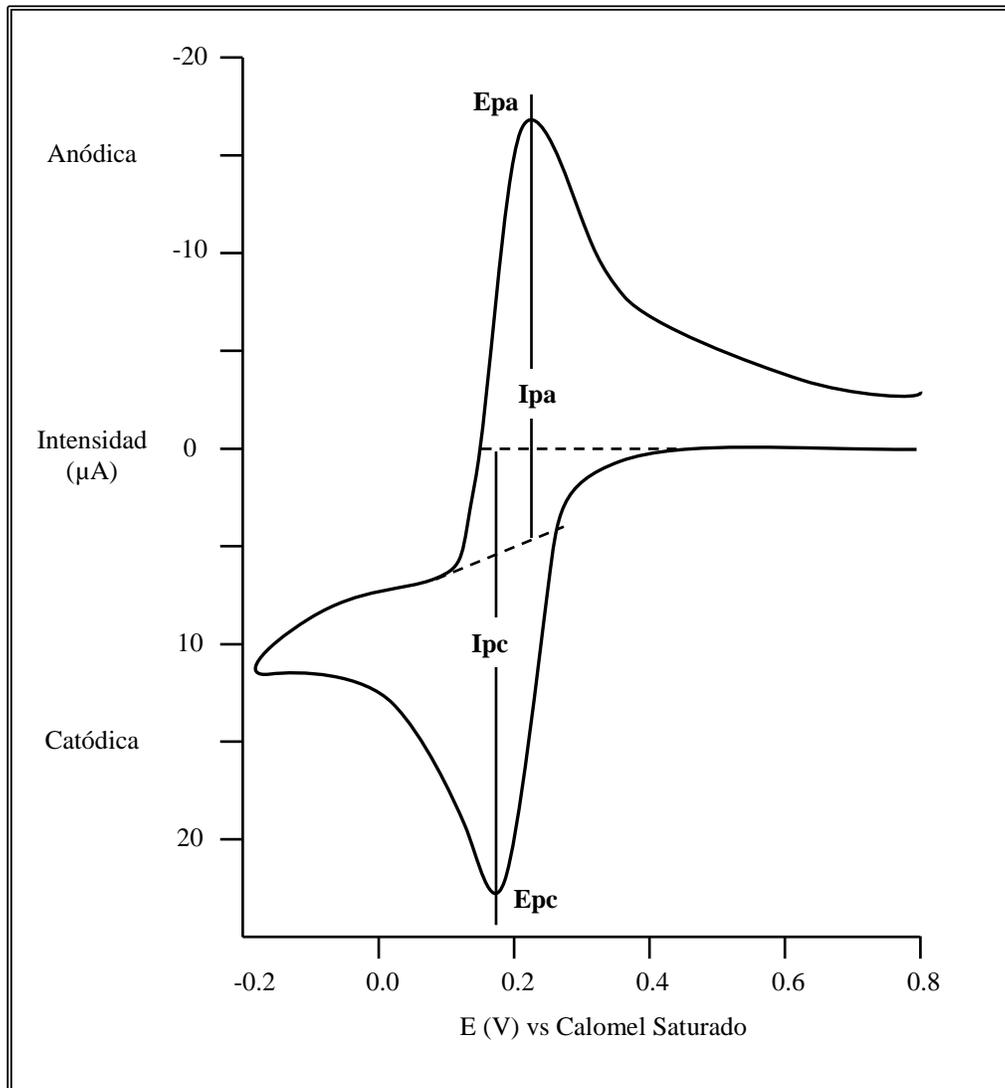


Figura 6. Voltamperograma cíclico de una solución 6 mM de $K_3Fe(CN)_6$ en una solución 1.0 M de KNO_3 ; E_T = Platino, E_C = Platino, E_R = Calomel saturado

4.2. Esteroides

4.2.1. Lípidos

Los esteroides, prostaglandinas, grasas, aceites, ceras, terpenos y los carotenos se encuentran clasificados como lípidos. En química orgánica, los compuestos generalmente se clasifican de acuerdo a sus grupos funcionales; sin embargo, los lípidos se clasifican según su solubilidad: los lípidos son sustancias que se pueden extraer de células y tejidos mediante disolventes no polares.

Los lípidos incluyen muchos tipos de compuestos que contienen una amplia variedad de grupos funcionales. Para facilitar el estudio de los lípidos, los químicos los han dividido en dos clases: *lípidos complejos* y *lípidos simples*.

Los lípidos complejos son aquellos que son fáciles de hidrolizar a constituyentes más simples. La mayor parte de los lípidos complejos son ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga denominados ácidos grasos. Los dos principales grupos de los ésteres de ácidos grasos son las ceras y los triglicéridos. Las ceras son ésteres de alcoholes de cadena larga y los triglicéridos son ésteres de la glicerina.

Los lípidos simples son aquellos que no se hidrolizan fácilmente en disolución acuosa ácida o básica. Este término con frecuencia parece inapropiado, ya que muchos lípidos denominados simples son moléculas estructuralmente complejas. Se considerarán tres importantes grupos dentro de los lípidos simples: esteroides, prostaglandinas y terpenos.¹⁷

4.2.2. Estructura de los Esteroides

Además de las grasas, los fosfolípidos, los eicosanoides y los terpenoides, los extractos de lípidos de plantas y animales también contienen esteroides, o sea moléculas que se derivan del triterpeno lanosterol y cuyas estructuras se basan en un sistema de anillos tetracíclicos. Los cuatro anillos se designan A, B, C y D, comenzando por la parte inferior izquierda, y los átomos de carbono se numeran empezando en el anillo A (figura 7). Los anillos de seis miembros (A, B y C) adoptan conformaciones de silla pero están impedidos, por su geometría rígida, de experimentar la interconversión de anillo usual de ciclohexano.

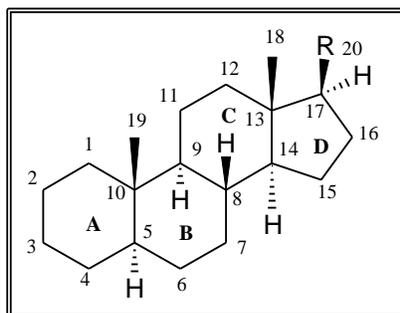


Figura 7. Estructura básica de un esteroide, R = varias cadenas laterales.

Como se muestra en la figura 8, los esteroides puede tener una fusión cis o trans de los anillos A y B, pero por lo general las fusiones de los otros anillos (B-C y C-D) son trans. Un esteroide A-B trans tiene el grupo metilo angular en C-19 arriba, denotado como β , y el átomo de hidrógeno en C-5 abajo denotado como α , en lados opuestos de la molécula. Por el contrario, un esteroide A-B cis tiene el grupo metilo angular en C-19 y el átomo de hidrógeno en C-5 en el mismo lado (β) de la molécula. Ambos tipos de esteroides son moléculas planas relativamente grandes que tienen sus dos grupos metilo (C-18 y C-19) sobresaliendo axialmente arriba del sistema del anillo. Los esteroides A-B trans son los más comunes.

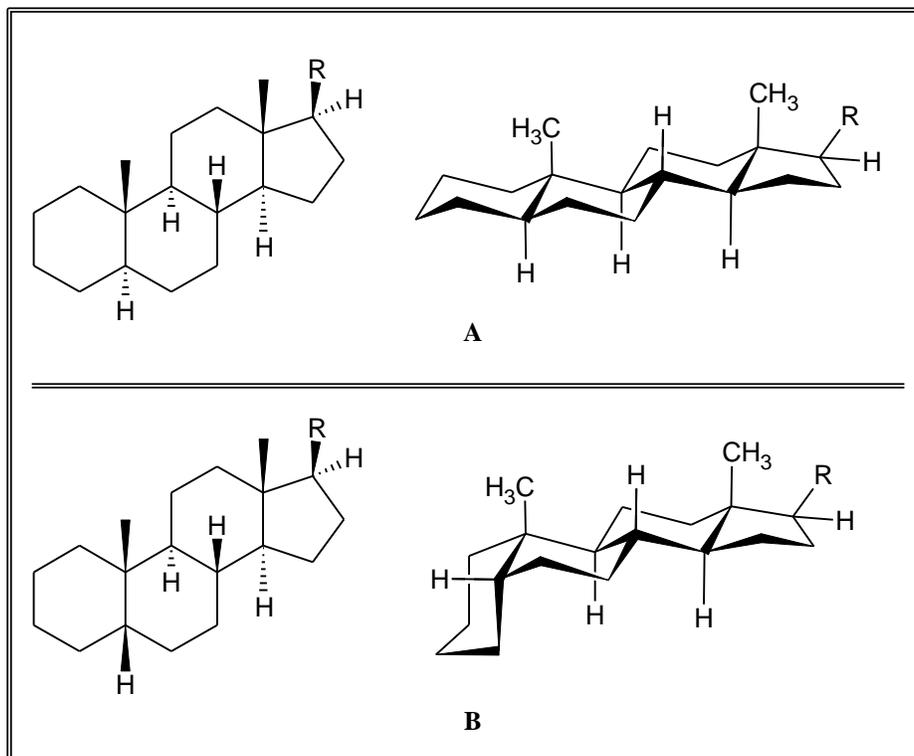


Figura 8. Conformaciones de esteroides: A) un esteroide A-B Trans y B) un esteroide A-B Cis

Los grupos sustituyentes en el sistema de anillos del esteroide pueden ser axiales o ecuatoriales. Como con los ciclohexanos sencillos, por lo general la sustitución ecuatorial es más favorable que la sustitución axial por razones estéricas; por ejemplo, el grupo hidroxilo en C-3 del colesterol (figura 9) tiene la orientación ecuatorial más estable.¹⁸

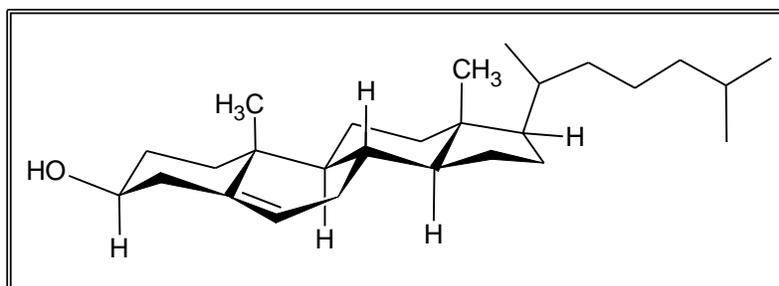


Figura 9. Estructura del colesterol

4.2.3. Hormonas Esteroidales

Las hormonas son compuestos orgánicos que se forman en las glándulas y enviados por el torrente sanguíneo hacia tejidos específicos con el propósito de estimular o inhibir algún proceso biológico. Muchas hormonas son esteroides. Su carácter no polar les permite cruzar las membranas celulares, con lo cual pueden abandonar las células en las que fueron sintetizadas y entrar a otras células.

Las hormonas esteroidales se pueden dividir en cinco grupos:

1. Glucocorticoides
2. Mineralcorticoides
3. Andrógenos
4. Estrógenos
5. Progestinas

Los glucocorticoides y los mineralcorticoides son sintetizados en el córtex adrenal y son conocidos como hormonas adrenocorticales. Todas las hormonas adrenocorticales contienen un oxígeno en C-11.

Los glucocorticoides están involucrados en el metabolismo de la glucosa, así como también en el metabolismo de proteínas y ácidos grasos. La cortisona (figura 10) es un ejemplo de glucocorticoide. Debido a sus efectos antiinflamatorios, es utilizada en el tratamiento de artritis reumatoide.

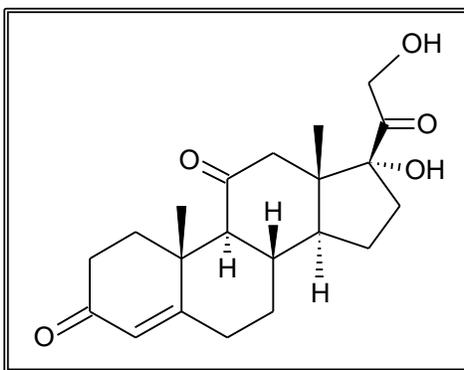


Figura 10. La cortisona, un antiinflamatorio

Los mineralcorticoides provocan el incremento en la absorción de los iones Na^+ , Cl^- , y HCO_3^- por parte de los riñones, lo que lleva a un incremento en la presión sanguínea. La aldosterona es un ejemplo de mineralcorticoide (figura 11).

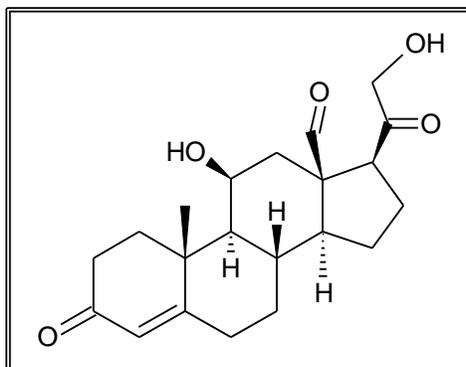


Figura 11. La aldosterona

Las hormonas sexuales masculinas, conocidas como andrógenos, son secretadas principalmente por los testículos. Son responsables del desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas durante la pubertad, incluyendo el crecimiento muscular. La testosterona y la 5α -dihidrotestosterona son andrógenos (figura 12).

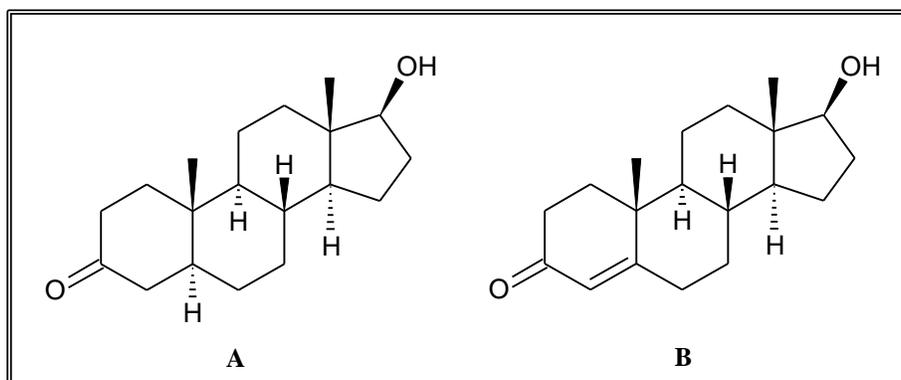


Figura 12. Hormonas sexuales masculinas: A) 5α -dihidrotestosterona y B) testosterona

El estradiol y la estrona son hormonas sexuales femeninas conocidas como estrógenos (figura 13). Se forman principalmente en los ovarios y son las causantes de las características sexuales secundarias femeninas. También se encargan de regular el ciclo menstrual.

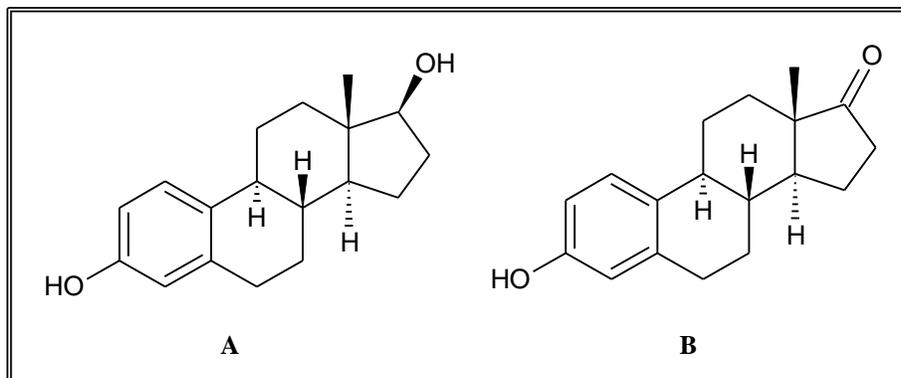


Figura 13. Hormonas sexuales femeninas: A) estradiol y B) estrona

La progesterona **4** (figura 14) es el miembro más importante del grupo de hormonas denominadas progestinas y es la hormona que prepara el útero para la implantación del óvulo fecundado, siendo esencial para mantener el embarazo. Además, previene la ovulación durante este ciclo.

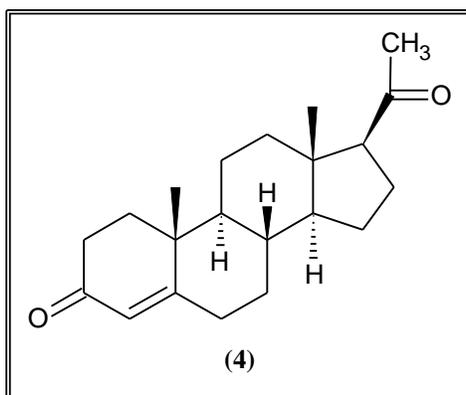


Figura 14. La progesterona (4)

Aun cuando las diferentes hormonas esteroidales tienen distintos efectos fisiológicos, sus estructuras son muy similares. Por ejemplo, la diferencia entre la testosterona y la progesterona es el sustituyente en C-17, y, por otro lado, la diferencia entre la 5α -dihidrotestosterona y el estradiol es un grupo metilo y tres átomos de hidrógeno; sin embargo, dichos compuestos hacen la diferencia de los caracteres entre ser un hombre o una mujer. Estos ejemplos ilustran la extrema especificidad de las reacciones bioquímicas.¹⁹

4.2.4. Esteroides Sintéticos

Además de los cientos de esteroides aislados de productos naturales como plantas y animales, se han sintetizado químicamente muchos más en laboratorios farmacéuticos, en búsqueda de nuevos fármacos. Entre los esteroides sintéticos más conocidos están los anticonceptivos orales y los agentes anabólicos.

La mayor parte de las píldoras para control natal son una mezcla de dos compuestos, un estrógeno sintético, como el etinilestradiol, y una progestina sintética, como la noretindrona. Otro esteroide sintético es el RU 486, cuya función es la de suprimir el embarazo dentro de las nueve primeras semanas de preñez (figura 15). Nótese que dichos compuestos tiene estructuras bastante similares a la progesterona.

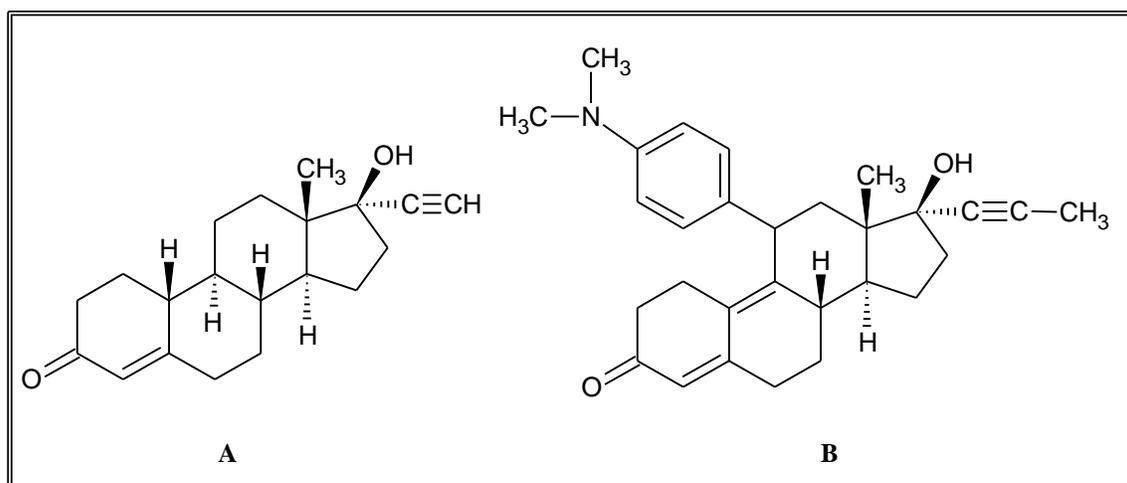


Figura 15. Esteroides sintéticos: A) noretindrona y B) mifepristona o RU 486

Los esteroides anabólicos son andrógenos sintéticos que imitan los efectos de construcción de los tejidos de la testosterona natural. El estanozolol y el Dianabol® son ejemplos de esteroides anabólicos. Estos fármacos están disponibles únicamente bajo prescripción médica y son utilizados para el tratamiento de lesiones y deterioro muscular. Así mismo, son usados por atletas y suministrados a caballos de carreras para incrementar la masa muscular dando lugar al dopaje. Cuando se usan en grandes cantidades pueden causar tumores hepáticos, desordenes de personalidad y atrofia testicular.^{18, 19}

4.2.5. La progesterona

La progesterona es una de las dos hormonas más importantes que produce el ovario; la otra se llama estrógeno, más específicamente, es la hormona elaborada por el cuerpo lúteo. Esta hormona es necesaria para la sobrevivencia del óvulo fertilizado, del embrión resultante y del feto a través de la gestación, cuando la síntesis de progesterona es efectuada por la placenta. La progesterona también es producida en pequeñas cantidades por las glándulas suprarrenales en ambos sexos y por los testículos en los hombres.

Sus funciones más importantes son tres:

- La sobrevivencia y desarrollo del producto antes de la concepción
- Un amplio alcance de propiedades intrínsecas biológicas
- Su papel como precursor de otras hormonas esteroideas.

Procreación

Se le da el nombre de progesterona por su función en la gestación. El surgimiento de progesterona al tiempo de la ovulación es el origen de la libido, la urgencia de procrear, por el cual se traduce el deseo sexual para unir al óvulo y el espermatozoide.

La progesterona es necesaria para prevenir el desprendimiento prematuro del endometrio secretor. Cualquier disminución en el nivel de progesterona o bloqueo de sus receptores en este tiempo resultará en la pérdida del embrión (aborto).

La progesterona (distinta al estrógeno y a la testosterona) está exenta de las características sexuales secundarias. De este modo, sus efectos promueven el desarrollo del feto, independientemente del sexo del bebé. Al feto se le permite desarrollarse de acuerdo a su propio código de ADN y no ser afectado por las hormonas de la madre.

Propiedades Biológicas Intrínsecas

La progesterona tiene muchas acciones benéficas en el cuerpo. La siguiente lista nos da un panorama de su diversidad e importancia.

- Es un diurético natural
- Ayuda a la degradación de los lípidos para la obtención de energía
- Es un antidepresivo natural
- Ayuda a la acción de la hormona tiroidea
- Estabiliza los coágulos sanguíneos
- Restaura el libido
- Ayuda a estabilizar los niveles de glucosa en la sangre
- Estabiliza los niveles de zinc y cobre
- Restaura los niveles apropiadas de oxígeno celular
- Protege contra el cáncer endometrial
- Ayuda a proteger contra el cáncer mamario
- Estimula el osteoblasto-mediador para la formación de los huesos

Función Precursora del Esteroide

La progesterona, además de sus propios efectos hormonales intrínsecos, juega un papel importante en la biosíntesis de otras hormonas. Varias células en los órganos usan progesterona para crear las otras hormonas específicas cuando son necesarias (figura 16).²⁰

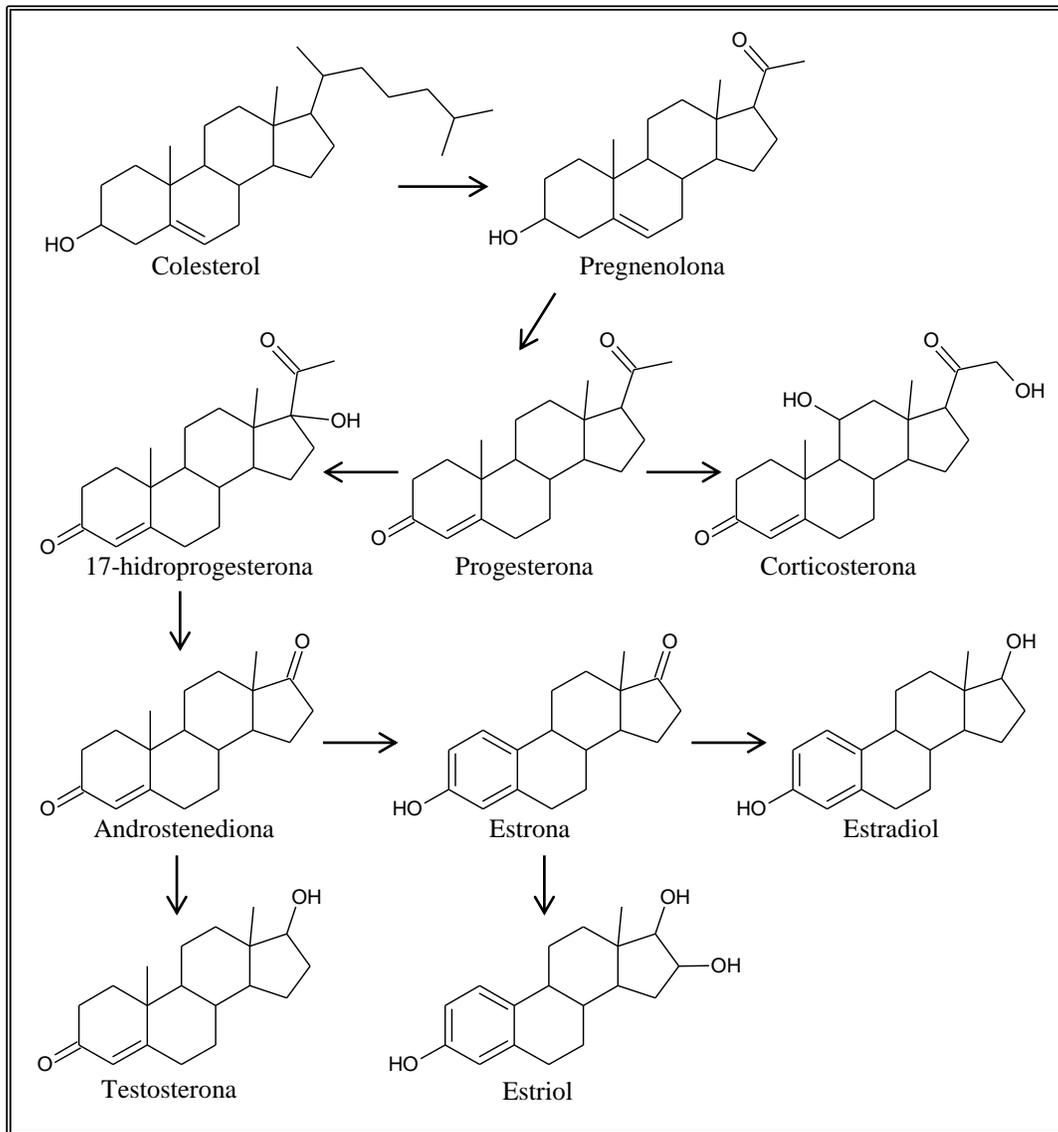


Figura 16. Biosíntesis de hormonas a partir de progesterona

4.3. Menopausia y Progesterona

4.3.1. La Progesterona en la Terapia Hormonal de Reemplazo (THR)

De una manera estricta la menopausia se define como el momento en que desaparece la menstruación, lo que ocurre a una edad promedio de 45 a 50 años, con gran variabilidad por tener relación con diversos factores como los genéticos, nutricionales y ambientales. Por otra parte, a la época que precede y sigue a la última menstruación, se le llama climaterio.²¹

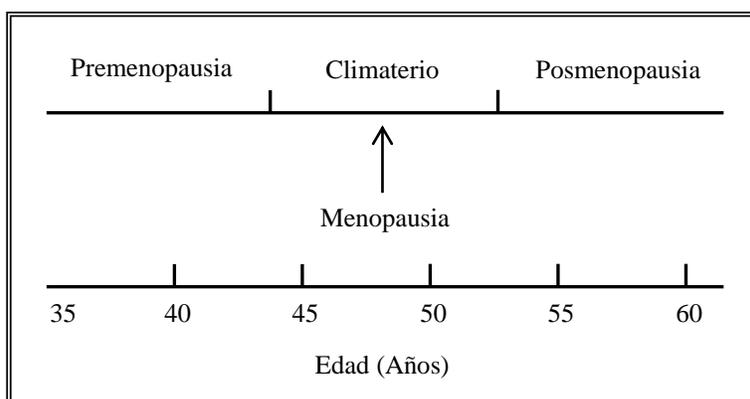


Figura 17. Etapas del climaterio

No obstante, cuando la menopausia se manifiesta después de los 40 años, puede haber cambios después de esta fecha, condicionados por el decremento de esteroides sexuales y por el proceso natural de envejecimiento, lo cual puede afectar diversos aparatos y sistemas, generando manifestaciones clínicas tempranas o tardías, que implican desde síntomas leves hasta padecimientos trascendentes (Tabla 1).

Tabla 1. Posibles Manifestaciones Clínicas de la Posmenopausia.

Tempranas	Intermedias	Tardías
Síndrome vasomotor (bochornos)	Atrofia vaginal	Padecimientos cardiovasculares
Insomnio	Incontinencia urinaria de esfuerzo	Osteoporosis
Trastornos afectivos	Disminución de la memoria	Enfermedad de Alzheimer
	Cambios cutáneos	Procesos crónico degenerativos

Dentro de las opciones para la prevención y control de manifestaciones asociadas a hipoestrogenismo en la posmenopausia, se ha usado la terapia hormonal de reemplazo (THR).^{22a}

La THR se puede definir como la prescripción que tiene por objeto restablecer el ambiente hormonal, que ha disminuido o se ha perdido, con la finalidad de aminorar o evitar las consecuencias inmediatas, mediatas y tardías propias del climaterio. Se basa principalmente en el uso de estrógenos, y en las mujeres que conservan el útero se les debe adicionar progestinas.²²

La indicación primaria de la progesterona y derivados es disminuir el riesgo de cáncer endometrial relacionado con la terapia estrogénica; también puede contribuir al control del síndrome vasomotor y a dosis altas algunas progestinas disminuyen pérdida ósea, lo cual es discutible con las cantidades menores que se usan en la posmenopausia.

Para su aplicación en la mujer posmenopáusica este esteroide se presenta principalmente como:^{22b}

- **Progesterona.** A través de la variante micronizada, compuesta por partículas menores a 10 μm , se incrementa su solubilidad y la posibilidad de absorción intestinal y vaginal. Las cremas cutáneas de progesterona posibilitan el control de síntomas vasomotores y favorecen discretamente el aumento de la densidad mineral ósea. La aplicación intramuscular de progesterona prácticamente no se usa en la posmenopausia como THR.
- **Progestinas Sintéticas.** Corresponden a compuestos sintéticos con actividad progestional, para uso oral, transdérmico o intrauterino, los cuales son derivados de:
 - **Relacionados con Progesterona** También llamados compuestos C-21, asociados estructuralmente a progesterona
 - **19 nortestosterona.** O compuestos C-19, o estranos y gonanos, relacionados estructuralmente con testosterona.

El número de mujeres que puede recibir THR cada vez es mayor debido a las distintas vías de administración y combinaciones posibles que permiten adecuarlo a cada mujer; por ello cada vez existen menos mujeres con contraindicación para recibir dicha terapia. Con el uso de estrógenos, desde que se detecta su deficiencia y por un tiempo prolongado, se obtienen múltiples beneficios.²³

4.4. Síntesis de Progesterona

4.4.1. La Degradación de Marker

En la década de los treinta del siglo XX, los procesos químicos para obtener progesterona eran muy complejos, razón por la cual su costo era de 80 dólares el gramo, ya que su producción era limitada y por lo mismo su precio muy elevado. A pesar de esta situación las compañías europeas mantenían el control tecnológico dominando el mercado internacional de estos productos. Por ese tiempo el uso terapéutico de estos compuestos crecía y por tanto también su demanda. Por esta razón, las filiales en Estados Unidos tuvieron un especial éxito comercial motivando así a una mayor actividad de investigación. Por ejemplo, las compañías Upjohn y Parke-Davis fomentaron un extenso programa de investigación a través de un sistema de becas. Así fue que el químico Russell E. Marker de la Universidad Estatal de Pennsylvania, inició sus estudios sobre las hormonas esteroides. Él planteó que el punto clave en la industria de las hormonas esteroides estaba en la materia prima y con esta hipótesis prestó atención a las plantas como fuente principal de esteroides.²⁴

En 1943, Marker había encontrado la forma de producir grandes cantidades de progesterona. Como profesor en la Universidad Estatal de Pennsylvania, había descubierto la forma de extraer precursores de la progesterona de material vegetal y poco después logró sintetizar también estrógeno a partir de vegetales. El proceso se denomina: “Degradación de Marker”, es la base de la producción de hormonas sintéticas. Este proceso disminuyó el costo de la progesterona a 18 dólares el gramo.

Marker recorrió Estados Unidos y examinó aproximadamente 400 especies diferentes de plantas tratando de encontrar la fuente vegetal que le permitiera la producción en masa de progesterona, pero no lo logró. Sin abandonar su búsqueda se dirigió a México en busca de la planta “cabeza de negro” sobre la que había leído en un texto de botánica regional en Texas. Los tubérculos constituyeron una excelente fuente para la producción masiva y barata de progesterona sintética. Marker sintetizó la progesterona a partir de una sapogenina, la diosgenina, que se podía obtener en grandes cantidades a partir de la raíz de la *dioscorea pp*, una especie de ñame que crece en México y en otros sitios.²⁵

La degradación de Marker (figura 18) consiste en las siguientes etapas: 1) la diosgenina se degrada a diacetato de pseudodiosgenina con anhídrido acético a 200 °C, donde los oxhidrilos de los C-3 y

C-27 se esterifican y el anillo F se rompe; 2) la oxidación crómica del diacetato rompe la doble ligadura entre los C-20 y C-22, y da como producto la diosona; 3) al someter esta última a una hidrólisis se forma la 16-dehidropregnenolona; 4) esta se hidrogena y forma la pregnenolona, y 5) para obtener la progesterona se realiza una bromación del doble enlace, seguido de la oxidación del hidroxilo en C-3 de la pregnenolona debido al CrO_3 y, finalmente, la reducción con zinc del compuesto bromado permite la transposición del doble enlace.²⁴

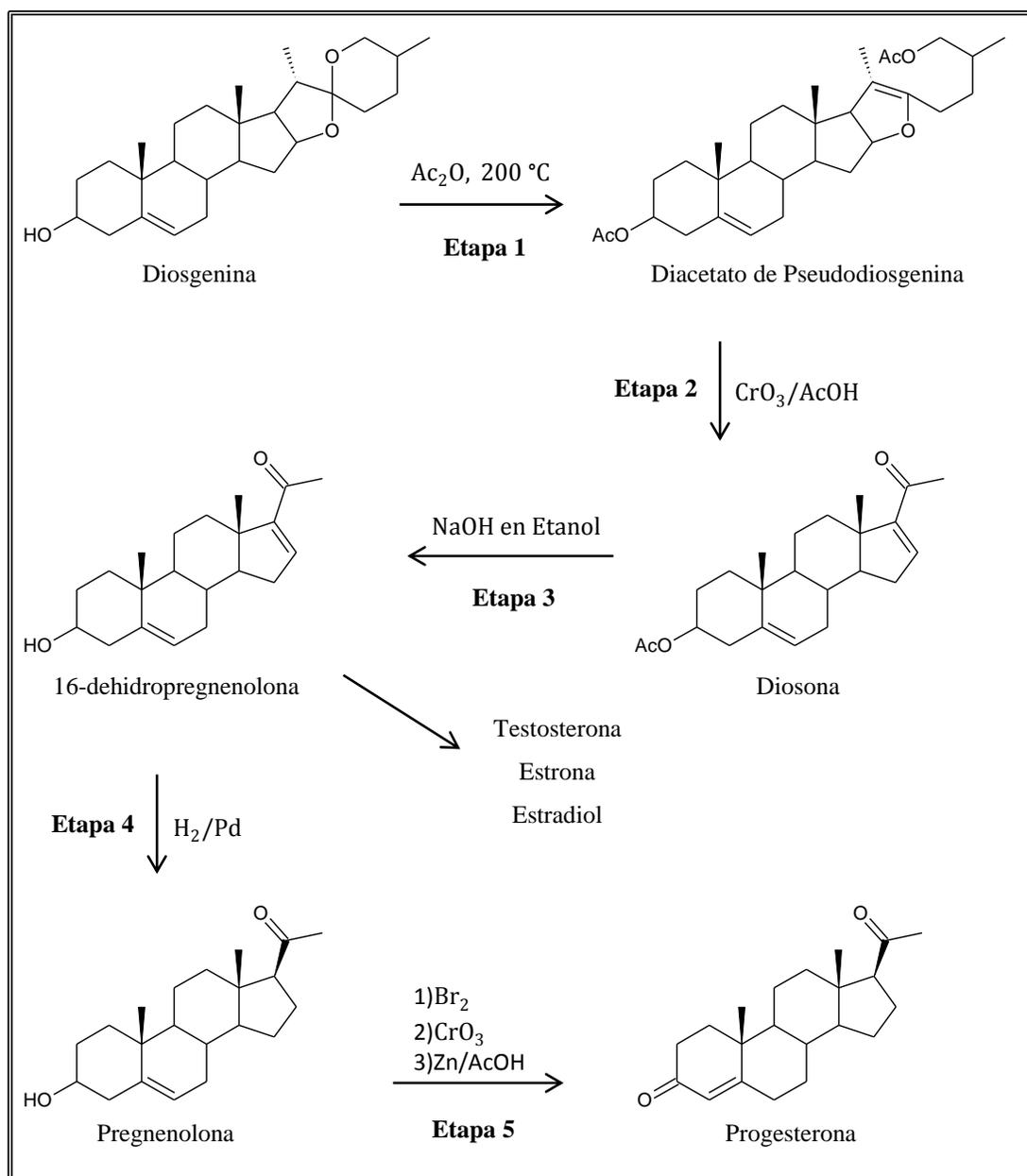


Figura 18. Degradación de Marker para la obtención de progesterona

En la última etapa, es decir en la oxidación del hidroxilo en C-3 de la pregnenolona, son utilizados bromo molecular, el cual requiere cuidados especiales como un almacenamiento debidamente ventilado y refrigerado, ya que los vapores son muy irritantes para las mucosas y piel, y además, ataca a la mayoría de los metales comportándose como un oxidante fuerte.²⁶

Por otra parte, el óxido de cromo VI, en forma de polvo y niebla producen irritación de mucosas y piel. También, se han comprobado los efectos cancerígenos del cromo VI y se ha descrito una mayor incidencia de cáncer de pulmón en personas expuestas a humos de óxido de cromo VI.²⁷

Y finalmente, el polvo fino de zinc y de algunos de sus derivados puede presentar un riesgo de incendio o explosión si se almacena en lugares húmedos, siendo fuentes de combustión espontánea. Asimismo, los residuos de las reacciones de reducción pueden inflamar materiales combustibles.²⁸

Teniendo esto en cuenta, es necesario buscar métodos alternativos para llevar a cabo la oxidación de la pregnenolona a progesterona mediante procesos más compatibles con el medio ambiente y más seguros.

4.5. Radicales Nitroxilo

4.5.1. Naturaleza Química de los Radicales Nitroxilo

Los radicales nitroxilo, también llamados nitroxido, son radicales nitrógeno-oxígeno N, N-disustituídos con un electrón desapareado deslocalizado entre el átomo de oxígeno y nitrógeno. La deslocalización del electrón se indica mediante las estructuras resonantes que se muestran a continuación (figura 19). La densidad de spin está distribuida entre ambos átomos, ligeramente mayor en el átomo de oxígeno.

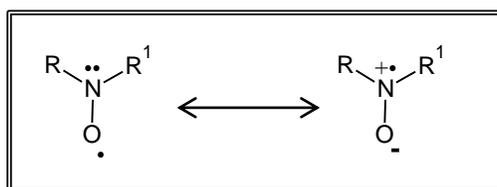


Figura 19. Estructura resonante del radical nitroxilo

Ya en 1845 se había sintetizado el primer radical nitroxilo inorgánico, el disulfonato nitroso de potasio, por Fremy. En 1901 Piloty y Schwerin sintetizaron y aislaron el porfiróxido, el primer radical nitroxilo orgánico. Posteriormente Offenbächer y Wieland obtuvieron el nitroxido de difenilo, que se pensaba hasta entonces era inestable. Sin embargo, el miembro más prominente de esta clase de compuestos es el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-N-oxilo (TEMPO). Este nitroxido fue sintetizado por primera vez por Lebedev y Kazarnovskii en 1959.

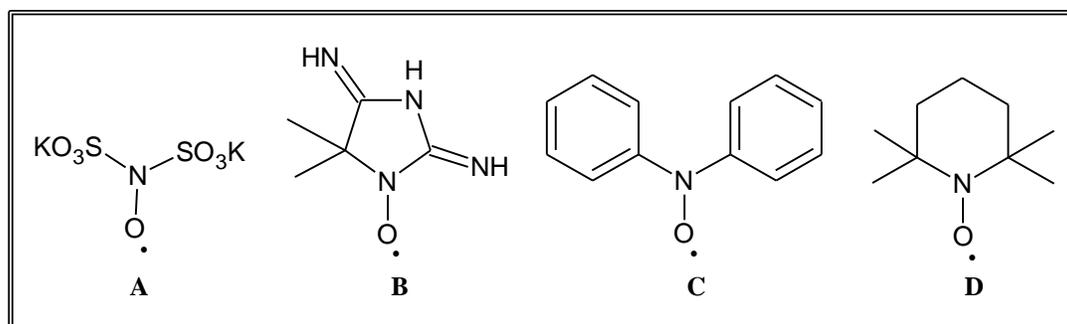


Figura 20. Diversos radicales nitroxilo: A) disulfonato nitroso de potasio, B) porfiróxido, C) difenil nitroxido y D) TEMPO

Muchos radicales nitroxilo son estables a temperatura ambiente y pertenecen a la clase de radicales persistentes. La energía de deslocalización del electrón desapareado es alrededor de 120 KJ/mol. El impedimento estérico por parte de los sustituyentes del nitroxido dialquilado contribuye a su gran

estabilidad. Los nitroxidos que contienen sustituyentes heteroatómicos o arilos son menos estables que los respectivos dialquilados. La deslocalización del electrón desapareado dentro del anillo aromático, debilita el enlace nitrógeno-oxígeno en los nitroxidos diarilados.²⁹

Los radicales nitroxilo estables, como el TEMPO, muestran tres estados redox (figura 21) que son: el radical nitroxilo (1), el catión oxoamonio (2) y la hidroxilamina (3)

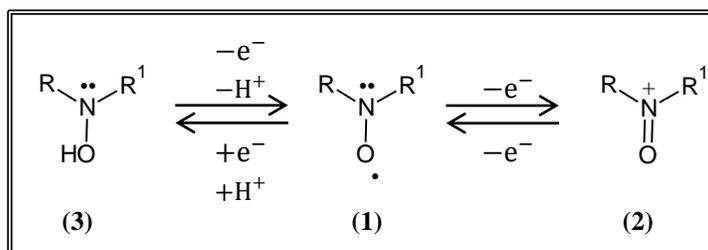


Figura 21. Estados redox de los radicales nitroxilo: 1) radical nitroxilo, 2) Catión Oxoamonio y 3) hidroxilamina.

El catión oxoamonio se forma a partir de la oxidación química o electroquímica del radical nitroxilo y actúa como agente oxidante en varias síntesis orgánicas.³⁰

Kentaro Nakahara et al, obtuvieron los potenciales redox de varios radicales nitroxilo (figura 22) del sistema (1)-(2), demostrando que con el cambio de sustituyente se puede controlar el poder oxidante del catión oxoamonio.³¹

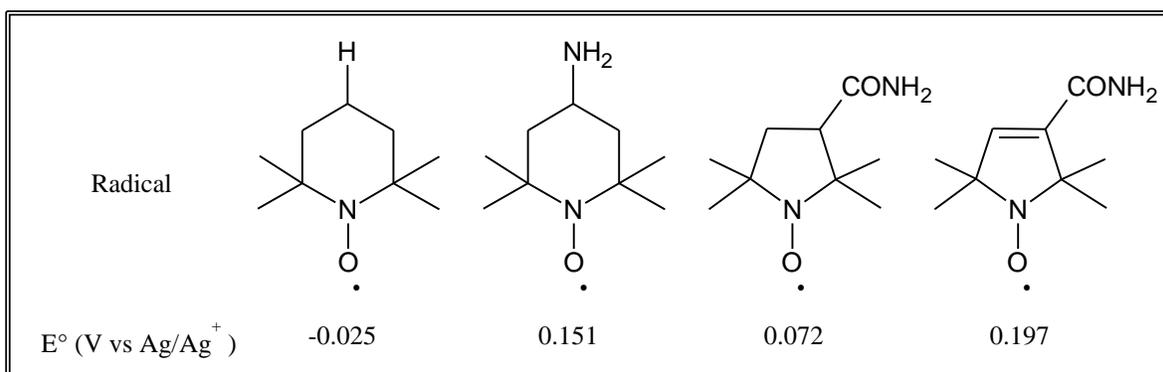


Figura 22. Potenciales redox de diversos radicales nitroxilo. De izquierda a derecha: TEMPO, Amino-TEMPO, Carbamoil-PROXYL y Carbamoil-PROXYL insaturado

4.5.2. TEMPO y la Oxidación de Alcoholes

La oxidación de alcoholes a sus correspondientes compuestos carbonílicos es una reacción fundamental en química orgánica, clave en la síntesis de moléculas complejas y en química fina; no obstante, para realizarse se han empleado agentes nocivos y peligrosos. Una meta importante de la química moderna es el desarrollo de procesos eficientes y sustentables, capaces de reemplazar el uso de materiales altamente tóxicos que se usan en reacciones clásicas.³²

El radical TEMPO es un catalizador empleado en diversas aplicaciones de la síntesis orgánica que incluyen la oxidación de alcoholes, sulfuros y compuestos organometálicos. Un interés particular es el de la oxidación de alcoholes a sus correspondientes compuestos carbonílicos. En general, tales oxidaciones pueden llevarse a cabo ya sea en disolventes orgánicos, en sistemas bifásicos e inclusive en agua.³³

Dichas oxidaciones ocurren a través de la sal de oxoamonio (figura 23), la cual es formada in situ en la mayoría de los casos, ya sea a través de métodos electroquímicos o utilizando un co-oxidante en cantidad estequiométrica, como el ácido m-cloroperbenzoico, sales de metales de transición, bromuro de sodio, hipoclorito de sodio o calcio, N-clorosuccinimida o [bis(acetoxi)yodo]benceno (BAIB).³⁴

En el método electroquímico el electrodo se comporta como una macromolécula que es capaz de dar o aceptar electrones, y por tanto, posibilita el reemplazo de agentes redox tóxicos, el uso de cantidades catalíticas de compuestos redox generados electroquímicamente, la formación in situ de reactivos peligrosos (eximiendo su transporte y almacenamiento), el empleo de líquidos iónicos y, además, permite monitorear las reacciones a través de técnicas electroanalíticas.³⁵ Todos estos puntos son parte fundamental de la química verde y sustentable.

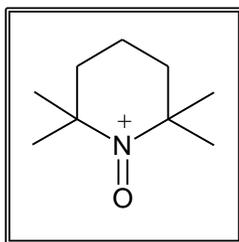


Figura 23. Cation oxoamonio

En particular, el método más empleado en la síntesis orgánica para la oxidación de alcoholes ha sido el proceso Anelli-Montanari, descrito en 1987, el cual emplea TEMPO al 1% en mol e hipoclorito de sodio (blanqueador) como agente co-oxidante, a un temperatura de 0-4°C y a condiciones ligeramente básicas (pH 9).³³

La reacción de alcoholes primarios y secundarios con la sal de oxoammonio conlleva a la formación de un intermediario, el cual sufre una descomposición para formar el correspondiente compuesto carbonílico y la hidroxilamina. En presencia de un co-oxidante estequiométrico, la hidroxilamina se oxida de nuevo a la sal de oxoammonio, cerrando así el ciclo catalítico (figura 24).

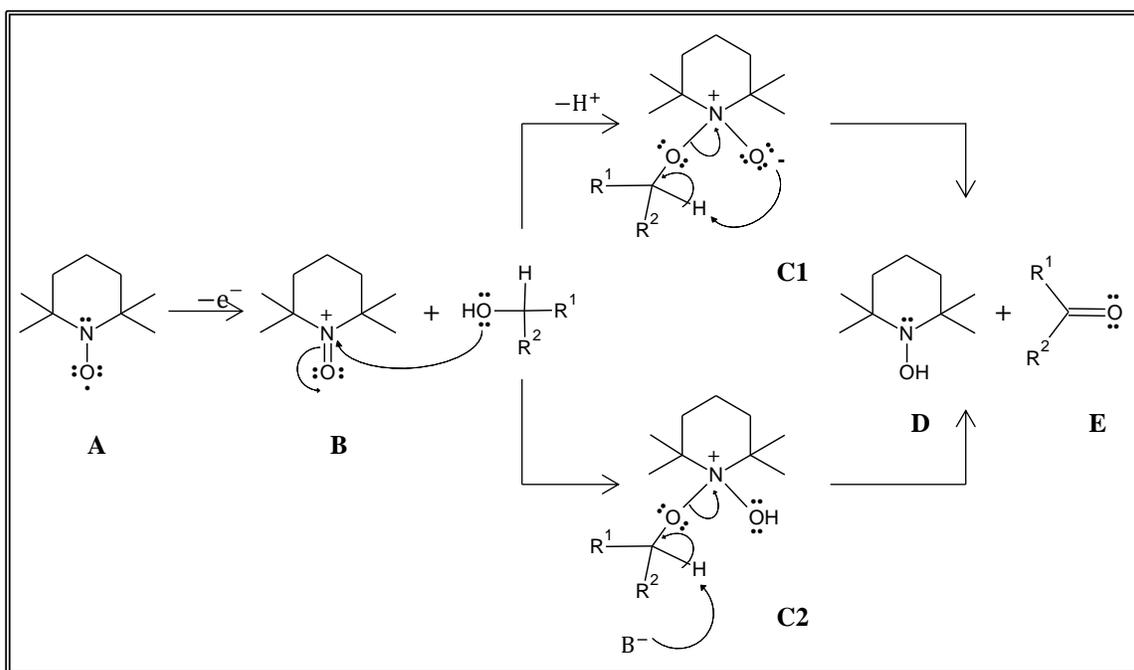


Figura 24. Mecanismo de oxidación de alcoholes mediante TEMPO: 1) El TEMPO (A) es oxidado a su respectiva sal de oxoammonio (B), 2) esta reacciona con el alcohol formando el intermediario (C1 o C2) y 3) se forma el compuesto carbonílico (E) y la hidroxilamina (D)

Debido a los efectos estéricos durante la formación del intermediario (C1 y C2, figura 24), los alcoholes primarios reaccionan con mayor rapidez que los secundarios. Por lo tanto, se puede lograr una transformación selectiva de alcoholes primarios en presencia de alcoholes secundarios, adicionalmente, los primeros no sufren sobre oxidación a los respectivos ácidos carboxílicos. Esta oxidación selectiva ha sido empleada en la síntesis de productos naturales, química de carbohidratos e, inclusive, en la industria.^{29, 33}

4.5.3. Electrosíntesis Orgánica y TEMPO

La oxidación directa de alcoholes por medio de la electrosíntesis orgánica requiere de una gran diferencia de potencial (los alcoholes simples, como el etanol, requieren más de +2.0 V vs electrodo de calomel saturado) y no es una reacción selectiva. Sin embargo, el empleo de reacciones electroquímicas indirectas permite llevar a cabo la oxidación de dichas especies a menor potencial, mayor velocidad de reacción y alta selectividad. Ésta metodología requiere un catalizador redox capaz de regenerarse (mediador), que es el encargado de transportar los electrones desde el electrodo hasta el compuesto a ser oxidado.³⁵

En 1983 Semmelhack y colaboradores realizaron la oxidación selectiva de alcoholes primarios y secundarios utilizando como mediador al radical TEMPO por vez primera y en cantidades estequiométricas (figura 25). El proceso requiere alrededor de 0.4 V vs electrodo de Ag/AgNO₃ sin producirse la sobreoxidación de los aldehídos a ácidos carboxílicos.³⁶

Se utilizó una celda diseccionada, dividida con vidrio sinterizado, a potencial controlado de 0.35 V y sumergida en una baño de agua a 23°C, empleando una placa de platino de 2 cm² con una mezcla de 2,6-lutidina, TEMPO (1.6 mmol) y una solución 0.2 M de perclorato de litio en acetonitrilo.

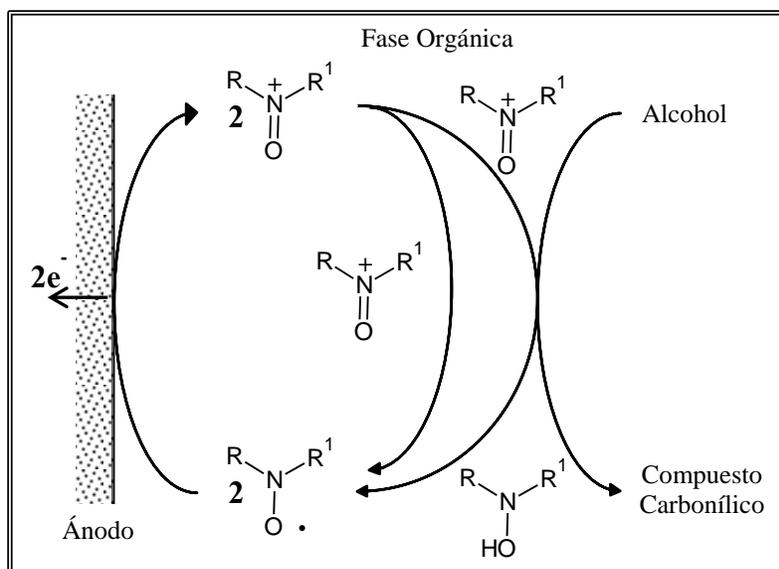


Figura 25. Oxidación electroquímica de alcoholes mediada por TEMPO

Sigeru Torii y colaboradores, en 1985, desarrollaron un proceso de oxidación electroquímica de alcoholes primarios y secundarios, con el uso de dos mediadores redox en un sistema bifásico.³⁷ La desventaja principal que se caracterizaba en los trabajos anteriores fue el empleo de únicamente un

mediador y se tornaban insuficientes cuando se deseaba escalar el proceso, debido a la baja eficiencia por los siguientes factores principalmente:

- Ciclos catalíticos y estabilidad estructural del mediador
- La transferencia de electrones hacia el mediador
- La oxidación del substrato con el mediador
- La separación entre el producto y el mediador

La metodología consiste en una disolución saturada de cloruro de sodio a la que se adiciona óxido de rutenio IV dihidratado, integrando así la fase acuosa; la fase orgánica contiene tetracloruro de carbono y el alcohol que va a ser oxidado. Los electrodos se ponen en contacto con la fase acuosa. Al hacer pasar corriente a través de los electrodos, el ánodo oxida al ion cloruro a cloro, y otros compuestos clorados como el ion hipoclorito, quienes a su vez oxidan el óxido de rutenio IV a óxido de rutenio VIII y éste último es el encargado de la oxidación del respectivo alcohol; una vez realizado esto, el óxido de rutenio IV (especie reducida del óxido de rutenio VIII) regresa a la fase acuosa, cerrándose así el ciclo catalítico; con esto se logra utilizar el óxido de rutenio IV dihidratado en cantidades catalíticas (figura 26).

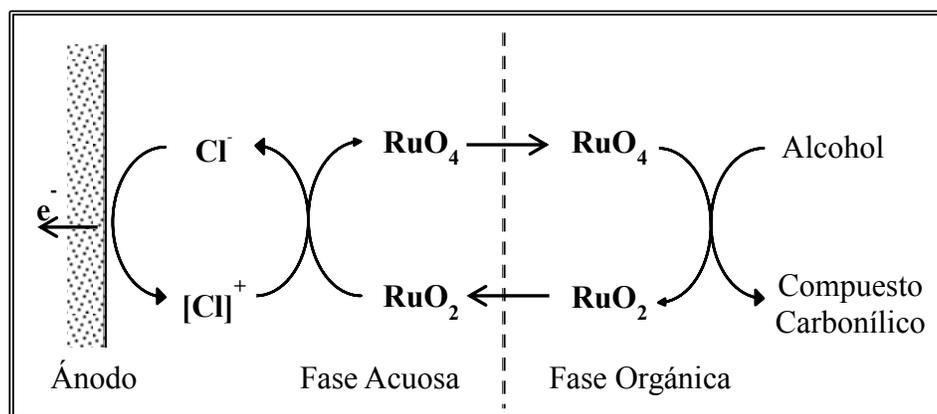


Figura 26. Oxidación electroquímica de alcoholes utilizando dos mediadores, Cl^- y RuO_2 , en un sistema bifásico

En dicho estudio, se utilizó una celda electroquímica vidriada de 2.5 cm de diámetro y 10 cm de alto, sin separaciones, dos electrodos (ánodo y cátodo) de platino de 3 cm² de superficie, colocados paralelamente con una separación de 15 mm. La celda se sumergió en un baño de agua a una temperatura entre 15-20 °C.

Cabe destacar que la oxidación de alcoholes primarios se llevó a cabo a un pH de 7, sin ninguna solución buffer, y el compuesto carbonílico obtenido fue el ácido carboxílico respectivo. Por otra parte, los alcoholes secundarios se oxidaron a la respectiva cetona a un pH de 4, usando una solución buffer de bifosfato de sodio 0.2M. La cantidad de óxido de rutenio IV usada fue de 2% mol respecto al alcohol oxidado.

Finalmente en 1991, Tsutomu Inokuchi, (quien junto con Sigeru Torii publicó la oxidación electroquímica de alcoholes con óxido de rutenio IV) presentó un trabajo en el cual utilizó radicales nitroxilo, incluido el TEMPO, como mediador en la oxidación electroquímica de alcoholes primarios y secundarios.³⁸

En dicha trabajo examinaron las siguientes variables para la optimización de las condiciones de reacción:

- El efecto de la sal, su concentración y pH en la fase acuosa
- Las diferentes fuentes de radicales nitroxilo y su concentración
- El efecto de las condiciones de electrólisis, como densidad de corriente y características del electrodo.

Todas estas variables bajo un esquema de optimización se encontraron las siguientes condiciones:

- Se probaron las sales: bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromuro de litio, bromuro de amonio, cloruro de litio y cloruro de sodio, encontrando que con la solución al 25% de NaBr a un pH de 8.6, en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se obtenían los mejores rendimientos del compuesto carbonílico.
- Con respecto a los radicales nitroxilo estudiados, se observó que el 4-(benzoiloxi)-2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxilo es el que conduce al mejor rendimiento del compuesto carbonílico (92%). Sin embargo, el TEMPO también proporciona resultados satisfactorios (90%). La cantidad de radical nitroxilo que dio mejores resultados fue de 1% mol, respecto al alcohol

oxidado. Se realizaron pruebas en ausencia del nitróxido, recuperándose únicamente el alcohol original.

- Finalmente, en la siguiente gráfica se muestran los resultados de las condiciones de electrolisis sobre el rendimiento del compuesto carbonílico (oxidación del 1-decanol a decanal).

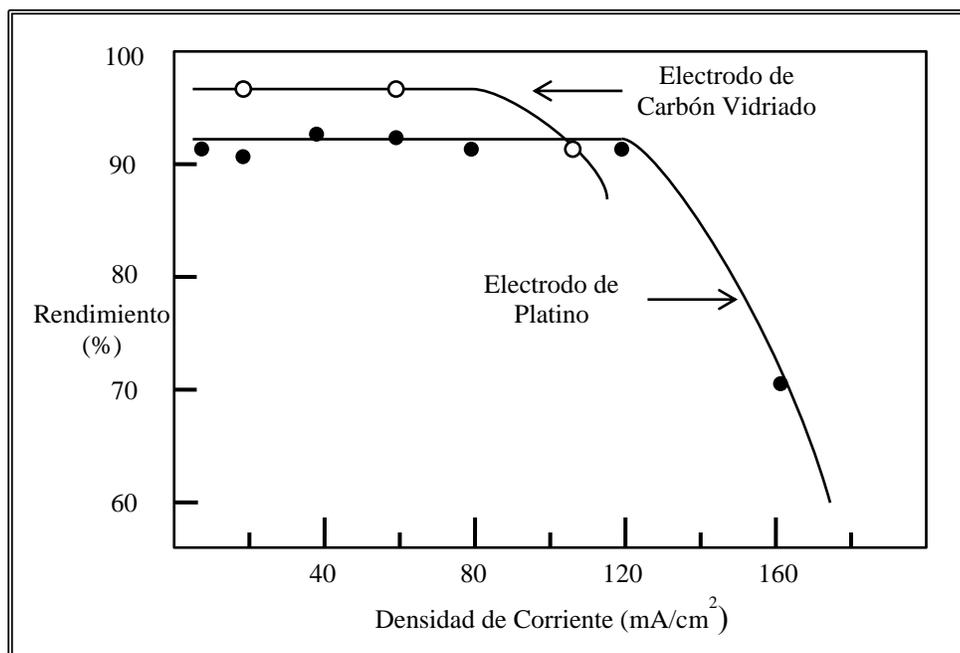


Figura 27. Relación entre el rendimiento del compuesto carbonílico obtenido y la densidad de corriente impuesta en el ánodo. Los círculos negros pertenecen al electrodo de platino. Los círculos blancos a los del electrodo de carbón vidriado

Como se exhibe en la figura, cuando se elige como material el platino (Pt) en el electrodo de trabajo (ánodo) se tiene que del rango de 10 a 120 mA/cm² el rendimiento permanece constante; mientras que con el de carbón vidriado, si bien el rango es menor (10-90 mA/cm²), se obtiene un mayor rendimiento del compuesto carbonílico dentro de ese rango.

Por otra parte, con las mejores condiciones de reacción encontradas, se procedió a utilizarlas para la oxidación de varios alcoholes primarios y secundarios, con grupos arilo y alquílico, así como de algunos dioles. Las oxidaciones se llevaron a cabo a una temperatura en el rango de 20-25 °C.

Los alcoholes primarios no sufrieron la sobre oxidación al respectivo ácido carboxílico. Así mismo, se realizó la oxidación de n-undecanol en presencia de 3-decanol, obteniéndose una alta selectividad hacia el alcohol primario en la razón 73/1 aldehído/cetona correspondientes.

El proceso se desarrolló de la siguiente manera:

- La fase acuosa consistió en una solución de NaBr al 25% saturada con NaHCO_3 (pH de 8.6).
- La fase orgánica consistió en el radical nitroxilo al 1% mol respecto al alcohol a oxidar en presencia del alcohol en cuestión.
- Los electrodos se ponen en contacto con la fase acuosa y al hacer pasar corriente a través de estos, el ánodo oxida al ion bromuro a bromo, y a otros compuestos bromados como el radical bromo, quienes a su vez oxidan el radical nitroxilo a su correspondiente sal de oxoammonio, siendo esta última la encargada de la oxidación del respectivo alcohol.
- Finalmente, la hidroxilamina, que es la forma reducida de la sal de oxoammonio, reacciona con esta última formando de nueva cuenta el radical nitroxilo, que se oxida a la sal de oxoammonio por la presencia de bromo o del radical bromo formado en el ánodo, cerrándose así el ciclo catalítico (figura 28).

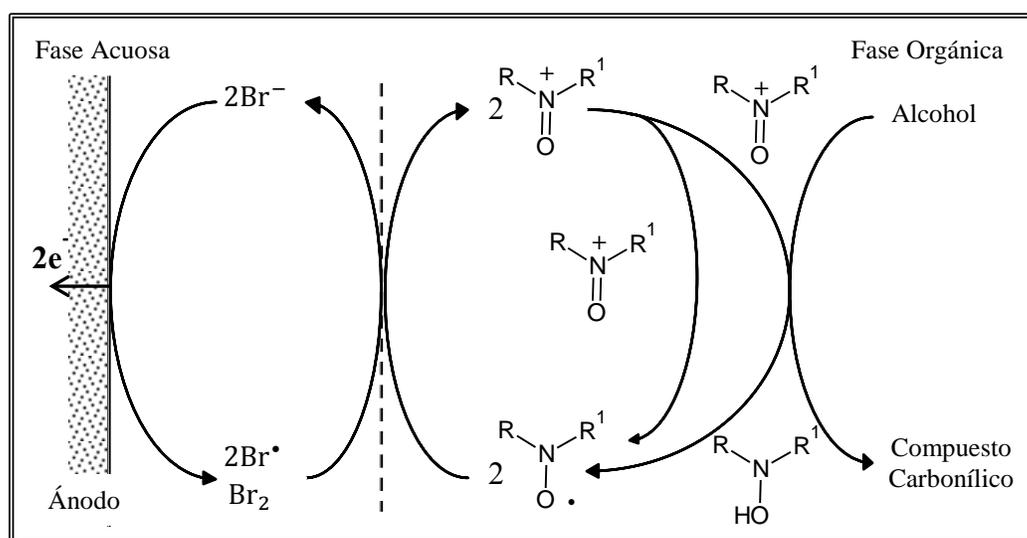


Figura 28. Oxidación electroquímica de alcoholes utilizando dos mediadores: Br^- y TEMPO, en un sistema bifásico: CH_2Cl_2 -Agua

5. Desarrollo Experimental

5.1. Equipo Experimental

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher-Johns y no están corregidos

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron obtenidos con un espectrofotómetro Bruker modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR Bruker.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (^1H -RMN) y resonancia magnética nuclear de carbono-13 (^{13}C -RMN) fueron determinados en un espectrómetro Bruker-Avance a 300 MHz para ^1H -RMN y 75 MHz para ^{13}C -RMN (usando cloroformo deuterado como disolvente en presencia de tetrametilsilano como estándar interno).

La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro Shimadzu, modelo GCMS-QP2010 Plus, utilizando la técnica de impacto electrónico (EI) a 70 eV.

La difracción de rayos X se realizó con un difractómetro para monocristal Bruker Apex-Duo con goniómetro de tres círculos D8, detector APEX II, tubo sellado de molibdeno y microfuelle Incoatec ImS de cobre.

La medición del pH de la fase acuosa se realizó a través de un medidor de pH Thermo Orion modelo 420.

Los voltamperogramas fueron obtenidos con un potenciostato/galvanostato AUTOLAB PGSTAT 30 acoplado a una computadora mediante una interfase GPIB.

La electrosíntesis a corriente controlada se llevó a cabo usando un potenciostato/galvanostato Vimar® modelo PG-3EV.

Se empleó un multímetro Fluke 8 para asegurar que la corriente obtenida fuera la necesaria.

5.2. Celdas y Electroodos

La celda con capacidad de 30 mL utilizada para realizar los voltamperogramas se muestra en la figura 29.

Los electrodos para los estudios voltamperométricos consisten en: electrodo de trabajo (E_T) de dos tipos: electrodo disco de platino de 1.5 mm o electrodo disco de carbón vítreo de 3.0 mm de diámetro; contraelectrodo (E_C) de platino y electrodo de referencia (E_R) de calomel saturado.

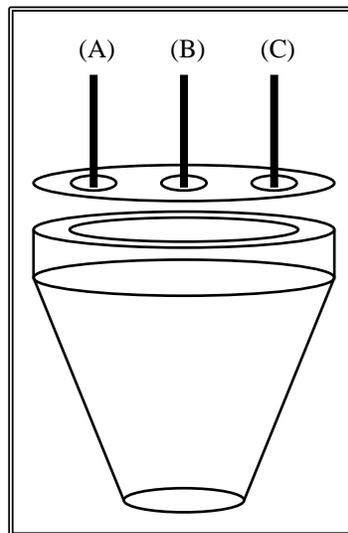


Figura 29. Celda analítica para realización de voltamperogramas, en donde (A), (B) y (C) son el electrodo de trabajo, el contraelectrodo y el electrodo de referencia, respectivamente.

La celda con capacidad de 250 mL empleada para la electrosíntesis, así como el arreglo de los electrodos se exhibe en la figura 30.

Los electrodos para la electrosíntesis son: E_T de grafito y E_C titanio, ambos con área de contacto de 2 cm^2 ; sumando una superficie total de contacto de 4 cm^2 , ya que se utilizaron ambas caras del E_T de grafito.

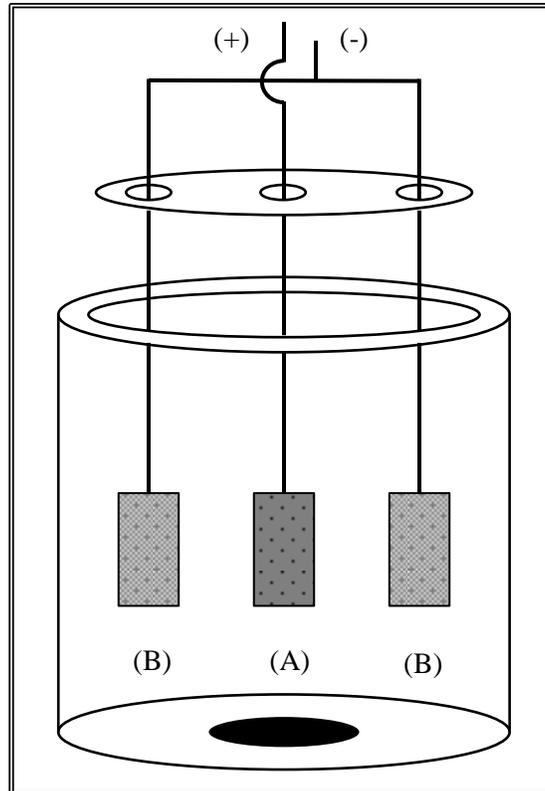


Figura 30. Celda empleada para la electrosíntesis, en donde: (A) corresponde al ánodo (electrodo de grafito) y (B) es el cátodo (electrodo de titanio)

5.3. Materias Primas, Reactivos y Disolventes

El nitrato de potasio, el bromuro de sodio, el bicarbonato de sodio, el ácido clorhídrico, el yoduro de sodio, el radical 2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidinil-N-oxilo (TEMPO) y la pregnenolona se utilizaron tal y como venían de fuentes comerciales.

El diclorometano, el acetato de etilo y el hexano se destilaron previamente de acuerdo a métodos descritos en la literatura.

El revelador de sulfato de cerio IV empleado para monitorear la electrólisis se preparó utilizando 12 g de sulfato de cerio IV y 350 g de hielo, en 40 g de ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4) y agitando hasta homogenización. Posteriormente, se calentó a baño María hasta disolución total.

La cromatografía en capa fina se realizó en hojas de aluminio con revestimiento de sílica gel (Merck sílica gel 60, F-254) y se revelaron con radiación UV proveniente de una lámpara minera light o con sulfato de cerio IV.

La cromatografía en columna se realizó usando sílica gel (Macherey-Nagel, malla 70-230) como fase estacionaria.

5.4. Procedimiento General Para la Electrosíntesis de Progesterona

La electrosíntesis de progesterona se llevó a cabo en dos etapas. En la primera se realizaron estudios de voltamperometría cíclica para el sustrato, reactivos y disolventes con el objeto de conocer sus propiedades redox y de analizar la factibilidad de llevar a cabo la electrosíntesis, sin factores externos que afecten su desarrollo.

En la segunda etapa se realizaron varias electrólisis a diferentes condiciones a fin de obtener las condiciones más óptimas para esta metodología.

5.4.1. Voltamperometrías Cíclicas

- Estudio de la electroactividad con KNO_3 y NaBr como electrolitos soporte

En un primer experimento se utilizaron 10 mL de una solución 0.1M de KNO_3 en la celda analítica y para el segundo experimento 10 mL de una solución 1.08 M de NaBr (pH = 8) saturada con NaHCO_3 bajo atmosfera de N_2 , realizando el experimento con la siguiente secuencia de potenciales: $E_0 = 0.00 \text{ V}$; $E_1 = -1.05 \text{ V}$; $E_2 = 1.40 \text{ V}$; $E_3 = 0.00 \text{ V}$ y $v = 10 \text{ mV/s}$.

- Efecto del Material del Electrodo

Se utilizaron 10 mL de una solución 1.08 M de NaBr (pH = 8) saturada con NaHCO_3 . Se usó como electrodo de trabajo un electrodo de platino para la primera prueba y un electrodo de carbón vítreo para la segunda prueba, un alambre de platino como contra electrodo y un electrodo de calomel saturado como referencia en ambas pruebas.

Bajo atmosfera de N_2 , se realizando la voltamperometría con la siguiente secuencia de potenciales: $E_0 = 0.00 \text{ V}$; $E_1 = 0.50 \text{ V}$; $E_2 = -0.50 \text{ V}$; $E_3 = 0.00 \text{ V}$ y $v = 10 \text{ mV/s}$.

- Electroactividad de Disolventes y Sustrato

Se mezclaron 10 mL de una solución 1.08 M de NaBr (pH = 8), saturada con NaHCO_3 y 1 mL de una solución de 10 mg de Pregnenolona disueltos en 0.5 mL de AcOEt y 0.5 mL de CH_2Cl_2 , en la celda analítica.

Se empleó como electrodo de trabajo un electrodo de platino, un alambre de platino como contraelectrodo y un electrodo de calomel saturado como referencia, todo bajo atmosfera de

nitrógeno durante 10 minutos antes de realizar cada prueba. Se realizó la voltamperometría con la siguiente secuencia de potenciales: $E_0 = 0.00$ V; $E_1 = -0.79$ V; $E_2 = 0.69$ V; $E_3 = 0.00$ V y $v = 10$ mV/s. Electroactividad de TEMPO

Se colocaron 10 mL de una solución 1.08 M de NaBr (pH = 8) saturada con NaHCO_3 y 1 mL de una solución de 10 mg de TEMPO disueltos en 0.5 mL de AcOEt y 0.5 mL de CH_2Cl_2 , en la celda analítica.

Se empleó como electrodo de trabajo un electrodo de platino, un alambre de platino como contraelectrodo y un electrodo de calomel saturado como referencia, bajo una atmosfera de nitrógeno durante 10 minutos antes de realizar cada prueba y se realizó la voltamperometría con la siguiente secuencia de potenciales: $E_0 = 0.00$ V; $E_1 = 0.69$ V; $E_2 = -0.80$ V; $E_3 = 0.00$ V y $v = 10$ mV/s.

5.4.2. Electrosíntesis de Progesterona

5.4.2.1. Experimentos Preliminares

Se vertió 1 mmol de Pregnenolona (316 mg) en 25 mL de diclorometano y se adicionó la cantidad correspondiente de TEMPO (de 1-10 % mol respecto a la pregnenolona) en una celda de electrólisis. Inmediatamente se agregaron 50 mL de solución 1.08 M de NaBr (pH = 8) saturada con NaHCO₃ y en seguida se sumergieron los electrodos en la fase acuosa; se colocó un baño de hielo al matraz de reacción para mantener la temperatura de la mezcla a alrededor de 1°C.

Se inició la electrólisis a corriente controlada, según la densidad de corriente deseada y se monitoreó la reacción por cromatografía de capa fina.

Una vez que finalizó la reacción o se llegó a un equilibrio, se detuvo la electrólisis y se procedió a separar las fases en un embudo de separación. La fase orgánica se lavó sucesivamente con 10 mL de solución de HCl al 10% - NaI al 2.4%, 10 mL de Na₂S₂O₃•5H₂O al 10% y finalmente con 10 mL de salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro.

A continuación, se concentró el producto a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna con una mezcla hexano-acetato de etilo (10:0) a polaridad creciente hasta llegar a la relación 9:1, obteniéndose la progesterona monobromada **2** y la pregnenolona dibromada **3** en un rendimiento del 7% y 50%, respectivamente.

5.4.2.2. Optimización de Electrólisis

Se disolvió 1 mmol de Pregnenolona (316 mg) en 25 mL de CH_2Cl_2 . Consecutivamente se adicionaron 50 mL de la solución de NaBr 1.08 M y se sumergieron los electrodos en la fase acuosa; se colocó un baño de hielo al matraz de reacción para mantener la temperatura de la mezcla a alrededor de 1°C .

Se inició la electrólisis a corriente controlada, según la densidad de corriente deseada y se monitoreó la reacción por cromatografía en capa fina. Al finalizar la reacción se detuvo la electrólisis y se adicionó la cantidad respectiva de TEMPO. La reacción se monitoreó nuevamente por medio de cromatografía en capa fina.

Una vez que la reacción finalizó, se procedió a separar las fases en un embudo de separación. El producto se extrajo con 5 mL de CH_2Cl_2 (x3), y posteriormente la fase orgánica se lavó sucesivamente con 5 mL de solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ al 10% (x2) y 5 mL de salmuera (x2). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro.

A continuación, el producto se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla hexano-acetato de etilo (10:0) a polaridad creciente hasta llegar a la relación 9:1, obteniéndose únicamente la progesterona monobromada **2**.

Una vez purificado el producto, la mezcla de disolventes hexano-acetato de etilo se evaporó a presión reducida y se agregaron 10 mL de éter dietílico para inducir la precipitación.

5.4.3. Caracterización de Productos

4-pregnen-6(β)-bromo-3,20-diona o progesterona monobromada **2**.

Cristales blancos, p.f. 134-137 °C (lit: 138.5-141 °C³⁹).

IR (*espectro 1*), (KBr) ν cm⁻¹: 1693 (–C=O), 1658 (–C=O), 1604 (–C=C), 590 (–C–Br).

¹H-RMN (*espectros 2, 3, 4 y 5*) (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.26 (solvente residual, CDCl₃), 5.90 (1H, s, H-4), 4.98 (1H, m, H-6), 2.57 (1H, m, H-2 α), 2.52 (1H, m, H-2 β), 2.44 (1H, m, H-7 β), 2.55 (1H, m, H-7 β), 2.38 (1H, m, H-7 α), 2.28 (1H, m, H-16 β), 2.23 (1H, m, H-17), 2.20 (1H, m, H-16 α), 2.13 (3H, s, H-21), 2.10 (1H, m, H-15 β), 2.06 (1H, m, H-15 α), 1.69 (1H, m, H-1 α), 1.63 (1H, m, H-1 β), 1.54 (3H, s, H-19), 1.48 (1H, m, H-11 α), 1.41 (1H, m, H-11 β), 1.36 (1H, m, H-12 α), 1.30 (1H, m, H-12 β), 1.24 (1H, m, H-9), 1.21 (1H, m, H-14), 0.98 (1H, m, H-8), 0.73 (3H, s, H-18).

¹³C-RMN (*espectros 6, 7, 8, 9, 10 y 11*) (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 208.95 (C-20), 199.44 (C-3), 165.22 (C-5), 127.00 (C-4), 77.43, 77.00 y 76.58 (solvente residual, CDCl₃), 63.39 (C-17), 55.28 (C-14), 52.78 (C-9), 51.86 (C-6), 43.89 (C-13), 40.72 (C-7), 38.47 (C-12), 38.31 (C-10), 37.80 (C-1), 34.07 (C-2), 31.41 (C-21), 30.66 (C-8), 24.25 (C-15), 22.80 (C-16), 22.15 (C-19), 20.93 (C-11), 13.30 (C-18).

Espectro de masas (*espectro 12*), m/z (%): 393 (M⁺, 5%), 395 (M+2, 5%)

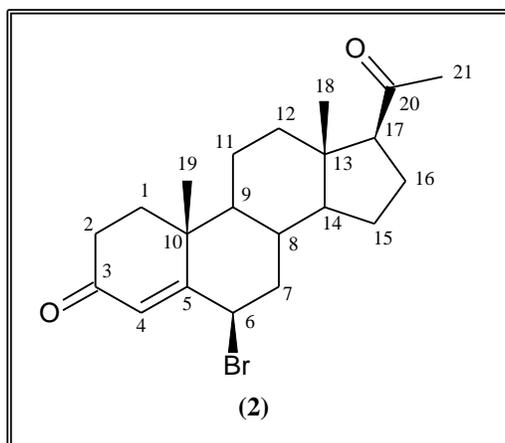


Figura 31. Estructura de la progesterona monobromada (**2**)

3(β)-hidroxi-5(α),6(β)-dibromopregnen-20-ona o pregnenolona dibromada **3**.

Cristales blancos, p.f. 106-116 °C.

IR (*espectro 13*), (KBr) ν cm⁻¹: 3352.28 (–OH), 1693.50 (–C=O), 563.21 (–C–Br).

¹H-RMN (*espectro 14*) (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.26 (solvente residual, CDCl₃), 4.83 (1H, m, H-6), 4.44 (1H, m, H-3), 2.76 (1H, d, J = 4.2Hz, H-4 α), 2.72 (1H, m, H-17), 2.67 (1H, d, J = 4.5Hz, H-4 β), 2.55 (1H, m, H-7 β), 2.50 (1H, m, H-7 α), 2.27 (1H, m, H-16 β), 2.23 (1H, m, H-16 α), 2.19 (1H, m, H-2 β), 2.12 (3H, s, H-21), 2.10 (1H, m, H-2 α), 2.05 (1H, m, H-15 β), 1.93(1H, m, H-15 α), 1.65 (1H, m, H-1 α), 1.56 (1H, m, H-1 β), 1.45 (3H, s, H-19), 1.40 (1H, m, H-11 α), 1.36 (1H, m, H-11 β), 1.33 (1H, m, H-12 α), 1.29 (1H, m, H-12 β), 1.25 (1H, m, H-8), 1.23 (1H, m, H-9), 1.19 (1H, m, H-14), 0.66 (3H, s, H-18).

¹³C-RMN (*espectros 15 y 16*) (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 209.31 (C-20), 89.45 (C-5), 77.42, 77.00 y 76.58 (solvente residual, CDCl₃), 69.06 (C-3), 63.52 (C-17), 55.68 (C-14), 55.35 (C-6), 47.35 (C-9), 45.67 (C-4), 44.18 (C-13), 41.94 (C-10), 38.65 (C-12), 37.13 (C-1), 36.75 (C-7), 31.47 (C-21), 30.87 (C-8), 30.15 (C-2), 24.21 (C-15), 22.82 (C-16), 21.30 (C-11), 20.31 (C-19), 13.54 (C-18).

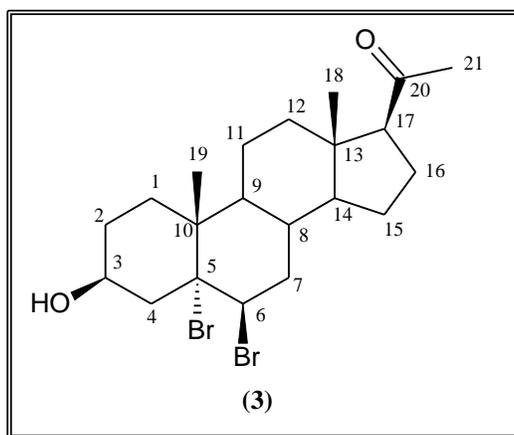


Figura 32. Estructura de la pregnenolona dibromada (**3**)

6. Resultados y Discusión

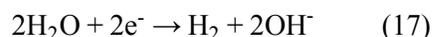
6.1. Voltamperometría Cíclica

En la figura 33 se observa la respuesta del electrolito soporte con un electrodo de trabajo de platino. La línea continua representa el dominio de electroactividad de una solución acuosa 0.1 M de KNO_3 . La barrera anódica se localiza en +1.4 V y la barrera catódica en -1.0 V, por lo que se tiene un dominio de electroactividad de 2.4 V. Las barreras de electroactividad están dadas por las reacciones mostradas a continuación:

- Barrera Anódica:

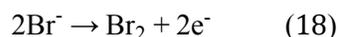


- Barrera Catódica:

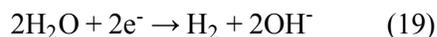


Por otra parte, en este mismo gráfico, se aprecia que al utilizar un diferente electrolito soporte, una disolución acuosa 1.08 M de NaBr (línea punteada), se afectan las barreras de electroactividad. En este caso la barrera anódica se localiza en +0.7 V y la barrera catódica en -0.8 V (teniéndose un dominio de electroactividad de 1.5 V), las cuales se deben a las siguientes reacciones:

- Barrera Anódica:



- Barrera Catódica:



De aquí, se deduce que el ion bromuro posee un potencial de oxidación menor que el agua. Esto garantiza que al llevar a cabo la electrólisis en un medio acuoso de bromuros, la reacción en el ánodo exclusivamente será la oxidación del bromuro a bromo sin oxidar agua, por lo que la eficiencia faradaica (% de la carga eléctrica que se usa en la reacción de interés) es cercana al 100%.

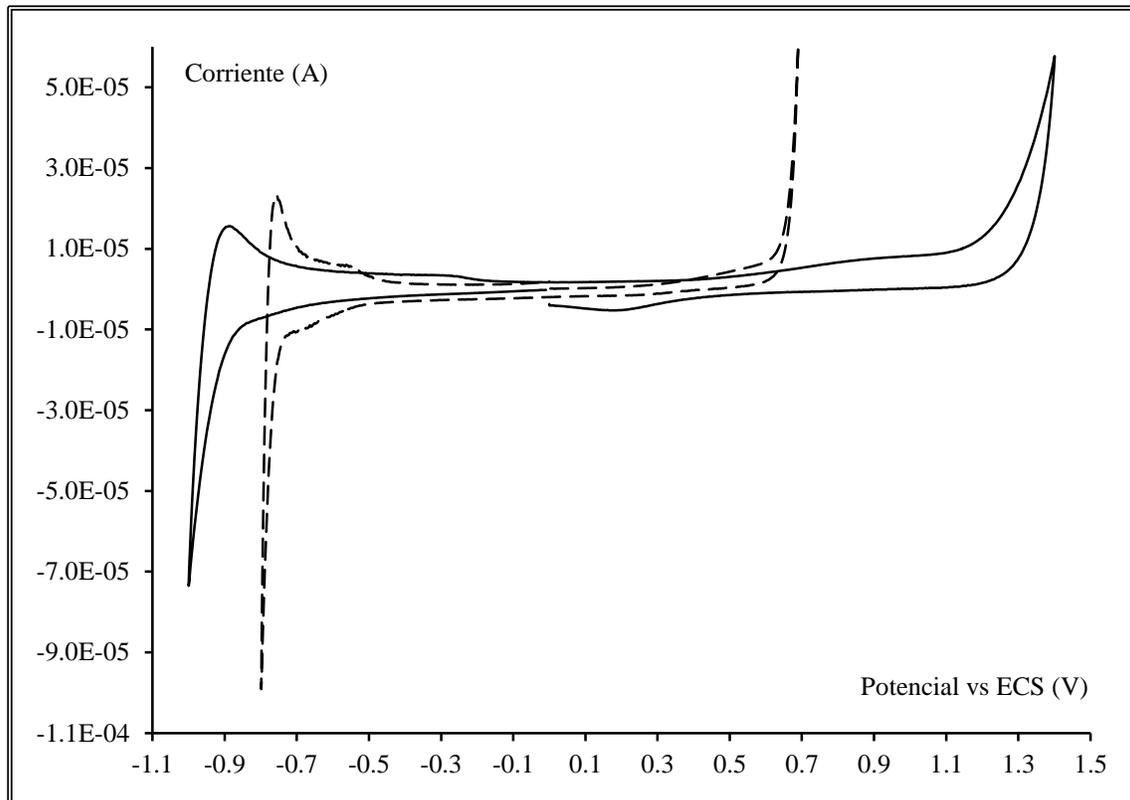
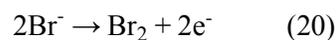


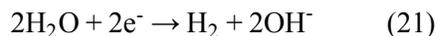
Figura 33. Respuesta del electrolito soporte. Línea continua: solución 0.1 M de KNO_3 ; línea punteada: solución 1.08 M de NaBr . E_T = platino, E_C = platino y E_R = calomel saturado. Velocidad de barrido = 100 mV/s

La figura 34 expone la influencia del material del electrodo en la electrólisis, al utilizar un electrodo de trabajo de carbón vítreo (línea continua) y un electrodo de platino (línea punteada) en el medio de bromuros (electrolito soporte de NaBr). La barrera de electroactividad anódica es prácticamente la misma para ambos en +0.8 V y la catódica se localiza en -1.77 V para el electrodo de carbón vítreo, mientras que la del electrodo de platino se encuentra a un valor mucho menor (-0.8 V). Las reacciones que ocurren son las mismas, pero el hecho de que se requiera diferente potencial para que sucedan es un claro ejemplo de que la reacción se lleva a cabo con diferente velocidad en cada uno de los electrodos.

- Barrera Anódica:



- Barrera Catódica:



Al comparar los valores de potencial de barrera anteriores se observa que al emplear platino como electrodo de trabajo, la reducción del agua requiere menor energía; es decir, el platino cataliza la reacción de formación de hidrógeno de manera importante. La oxidación del ion bromuro no es afectada por el material del electrodo.

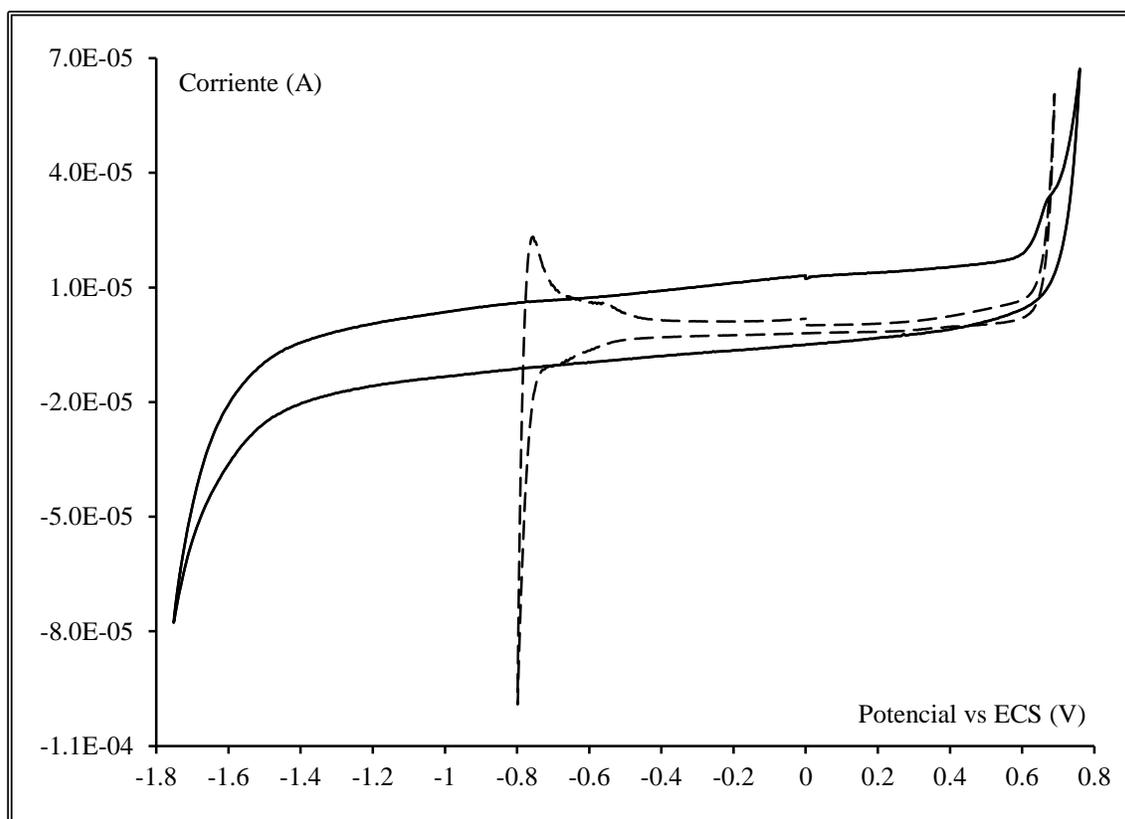


Figura 34. Influencia del material del electrodo en una solución 1.08 M de NaBr. Línea continua: E_T de carbón vítreo; línea punteada: E_T de platino. E_C = platino y E_R = calomel saturado. Velocidad de barrido = 100 mV/s

Ahora bien, para obtener información acerca de la electroactividad tanto de los disolventes, acetato de etilo y diclorometano, como de la materia prima, pregnenolona, se realizó una voltamperometría cíclica con dichas sustancias (figura 35).

En esta se observa que ni la pregnenolona ni los disolventes orgánicos muestran electroactividad dentro del dominio de electroactividad del medio de bromuros. Esto es, la reacción fundamental en el ánodo sigue siendo la oxidación del ion bromuro, y se asegura que la pregnenolona y los

disolventes no sufrirán reacciones secundarias de la electrólisis directa en los electrodos; con ello se minimiza la obtención de productos secundarios.

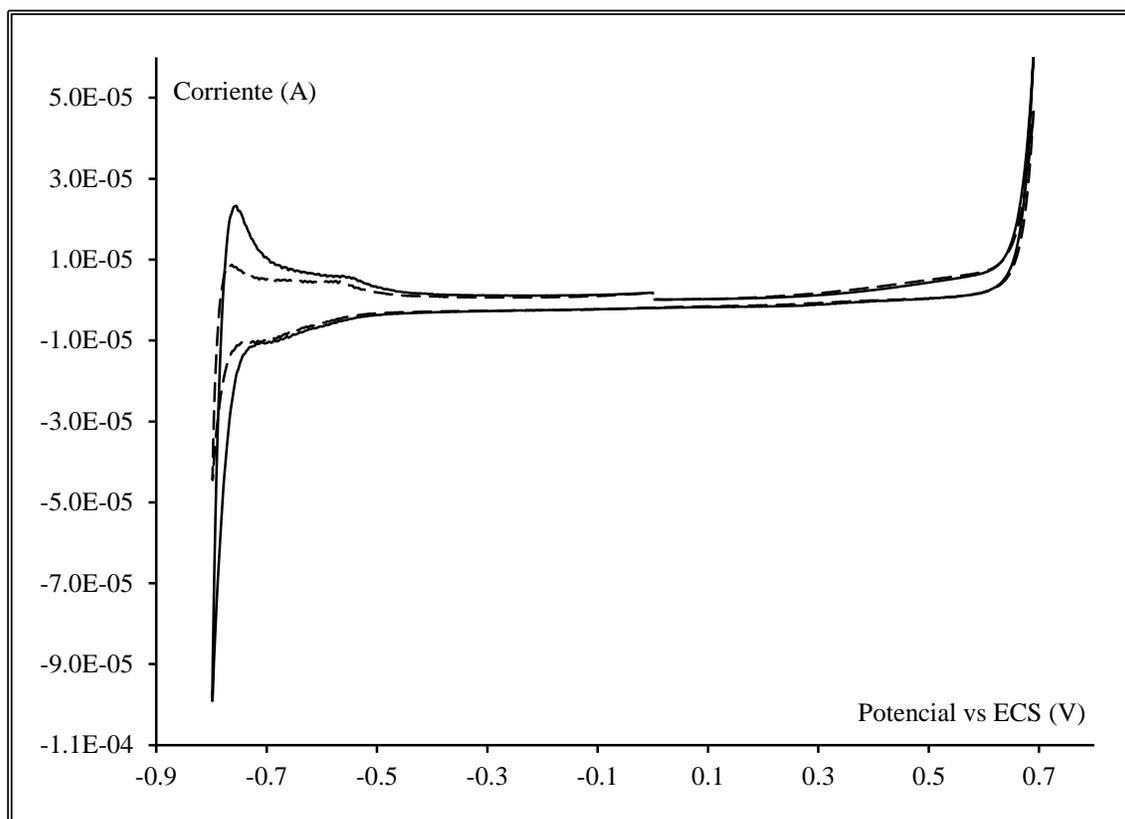
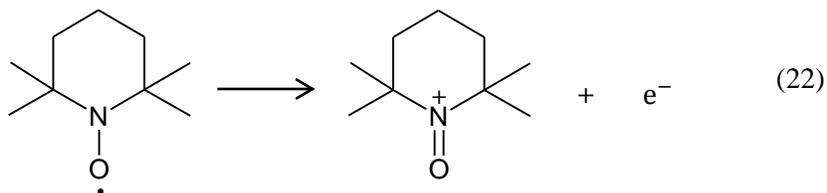


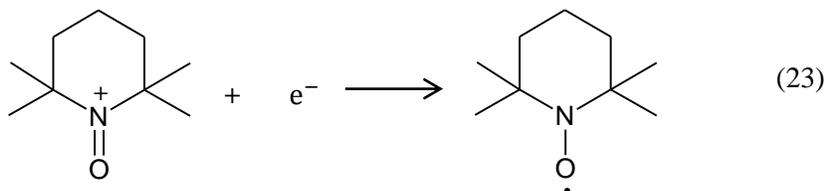
Figura 35. Electroactividad de la materia prima y disolventes empleados en la electrosíntesis de progesterona. Línea continua: solución 1.08 M de NaBr; línea punteada: solución 1.08 M de NaBr, 10 mg de Pregnenolona y 10 mL de Acetato de Etilo-Diclorometano (1:1). E_T = platino, E_C = platino y E_R = calomel saturado. Velocidad de barrido = 100 mV/s

Finalmente, en la figura 36 se exhibe el voltamperograma del TEMPO, acetato de etilo y diclorometano (línea punteada) en el medio de bromuros. Aquí se observa que el TEMPO presenta una señal reversible con un potencial de pico anódico en +0.45 V y el potencial de pico catódico en +0.43 V (representados por las flechas en la figura 4). Las reacciones redox que ocurren están dadas por:

- Reacción anódica:



- Reacción catódica:



Este hallazgo significa que el bromo (agente oxidante) es capaz de oxidar al radical TEMPO, dado que el ion bromuro exhibe un potencial de oxidación mayor que esta última especie. Pero también se debe de separar el TEMPO del medio de reacción, ya que de no ser así se oxidará primero este. Por ello, para la reacción de electrólisis, se empleará un sistema bifásico en donde se generará el Br_2 en la fase acuosa y en la fase orgánica se colocará el TEMPO y la materia prima por oxidar, que en este caso es la pregnenolona.

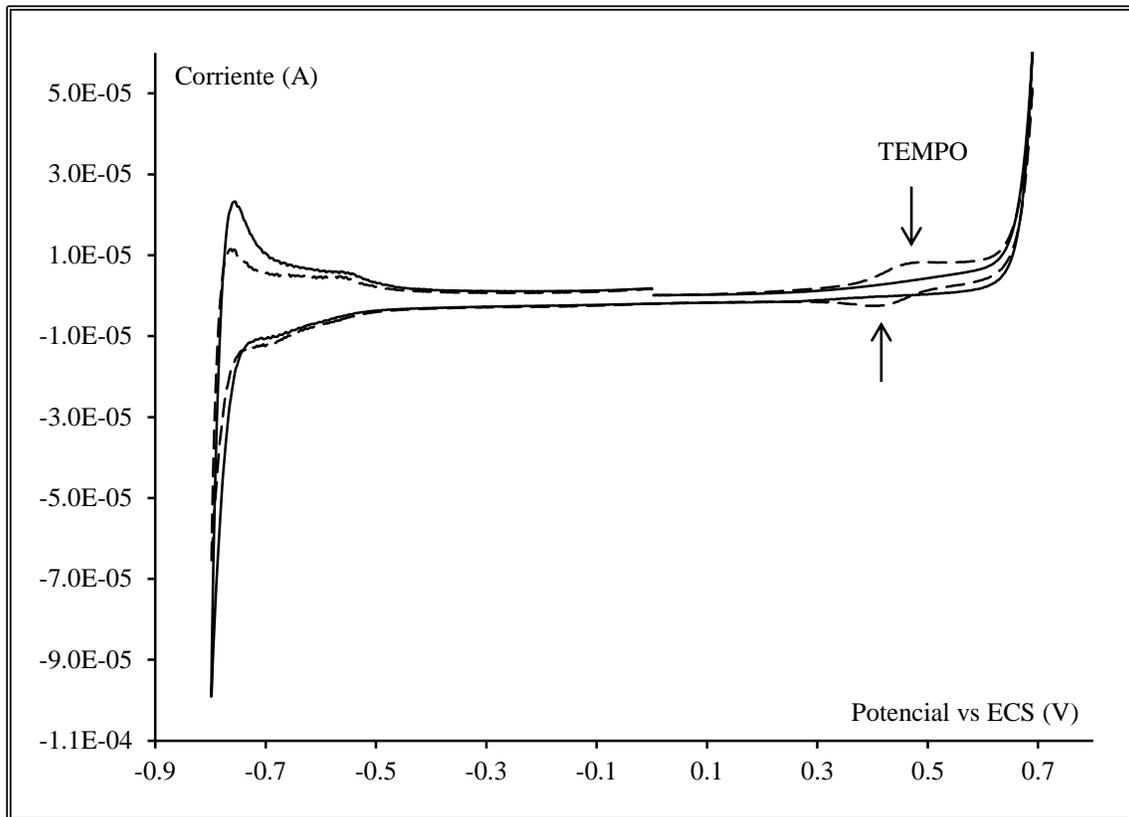


Figura 36. Electroactividad del Radical TEMPO. Línea continua: solución 1.08 M de NaBr; línea punteada: solución 1.08 M de NaBr, 10 mg de TEMPO y 10 mL de acetato de etilo-diclorometano (1:1).

E_T = platino, E_C = platino y E_R = calomel saturado. Velocidad de barrido = 100 mV/s

Con estos resultados se justifica la condición experimental preliminar de $Br^- / TEMPO$ bifásico propuesto en el desarrollo experimental.

6.2. Electrooxidación de la Pregnenolona

6.2.1. Experimentos Preliminares

La electrosíntesis se llevó a cabo de acuerdo con la metodología descrita en el desarrollo experimental y se muestra en la figura 37. Los productos obtenidos y el rendimiento se muestran en la tabla 2.

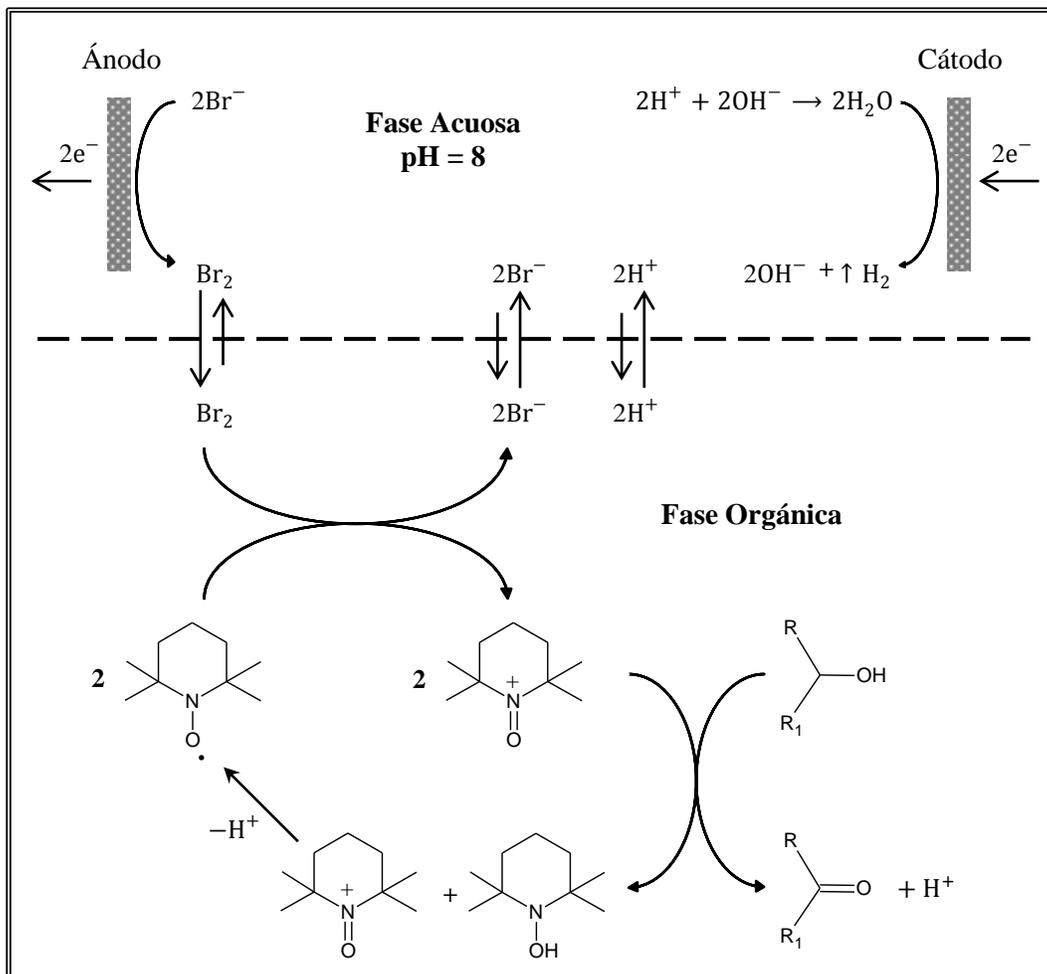


Figura 37. Metodología empleada en los experimentos preliminares de electrosíntesis

Tabla 2. Productos obtenidos en los experimentos preliminares

Ensayo	% mol TEMPO	Densidad de Corriente (mA/cm ²)	Tiempo de Conversión (min)	Carga Generada (C)	Bromo Generado (mmol) ^c	Producto	Rendimiento (%)
1 ^a	1.0	70	83	1394	7.0	Progesterona Monobromada (2)	7.0
2 ^b	1.0	15	100	324	1.87	Pregnenolona Dibromada (3)	50.0

a) 5 mmol de pregnenolona (1.58 g), área de electrodos de 4 cm², a T = 0 °C

b) 1 mmol de pregnenolona (316.8 mg), área de electrodos 4 cm², a T = 0 °C

c) Valor estimado a partir de la primera ley de Faraday (ecuación 1)

A partir de la figura 37 se observa que la reacción de oxidación consume 1 mol de bromo por mol de pregnenolona **1** a oxidar, a pesar de que se generan 2 moles del catión oxoammonio. Por lo tanto, en el primer experimento se generó un ligero exceso de bromo debido a las pérdidas que se pueden dar por la alta presión de vapor de este halógeno. En este experimento después de consumir 1394 Coulomb (C) se generaron 7 mmoles de Br₂. En estas condiciones se obtiene la progesterona monobromada **2** que se identificó por técnicas espectroscópicas (ver espectros 1, 2, 6 y 7 de la sección de Anexos), figura 38.

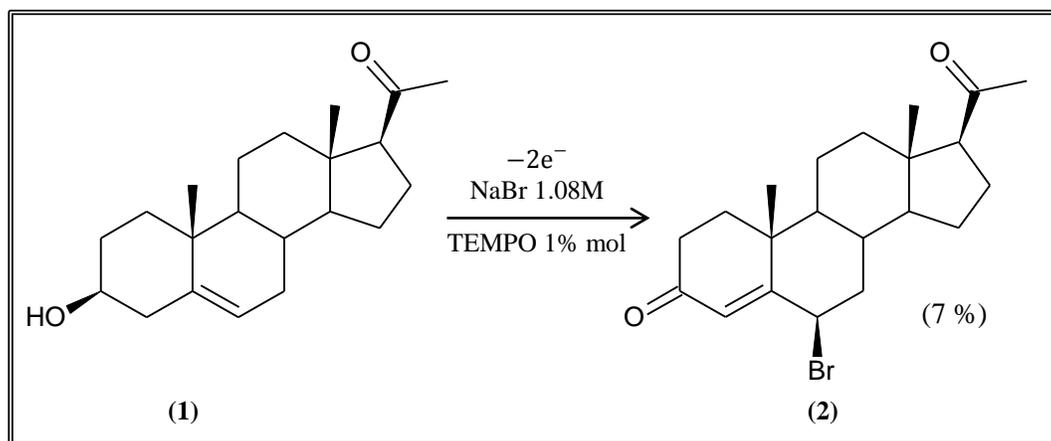


Figura 38. Producto y rendimiento del experimento 1 de electrosíntesis

El resultado fue poco satisfactorio a pesar de haber obtenido el producto esperado, progesterona monobromada **2**, mismo intermediario que se obtiene en la oxidación de Marker después del tratamiento con Br_2 y con Cr(VI) ²⁴, ya que se alcanzó en muy bajo rendimiento. Además, se obtuvo una mezcla compleja de productos que resultaron difíciles de separar e identificar. El valor de densidad de corriente empleado en este experimento pudo haber generado grandes cantidades de bromo que dio lugar a diversos tipos de subproductos.

Para el segundo experimento se decidió bajar la escala de la reacción a 1mmol de pregnenolona, así como la densidad de corriente. Se generaron 1.87 mmol de Br_2 , de nuevo en un ligero exceso para compensar las pérdidas por evaporación, durante 100 minutos de electrólisis. Si bien el rendimiento aumenta de manera significativa, el producto que se obtiene fue la pregnenolona dibromada **3**, identificado por técnicas espectroscópicas (ver espectros 13 al 16 de la sección de Anexos), figura 39.

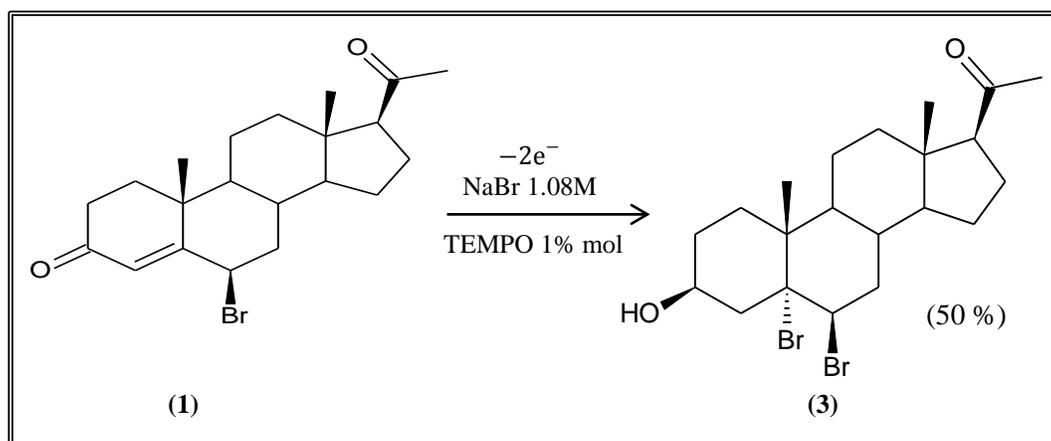


Figura 39. Producto y rendimiento del experimento 2 de electrosíntesis

Se observa que la doble ligadura de la pregnenolona sufrió una bromación y no se consiguió la oxidación del grupo hidroxilo, por lo que se concluye que la reacción de bromación es más rápida que la de oxidación. De la figura 37 también se deduce que para obtener la progesterona monobromada **2** se requieren 2 moles de Br_2 , 1 mol para bromar la molécula de pregnenolona y 1 mol para realizar la oxidación. Por esta razón únicamente sucedió la bromación de la molécula de pregnenolona.

6.2.2. Experimentos de Optimización

Para evitar la competencia entre la reacción de bromación y la reacción de oxidación se procedió a separar dichos procesos, como se muestra en la figura 40.

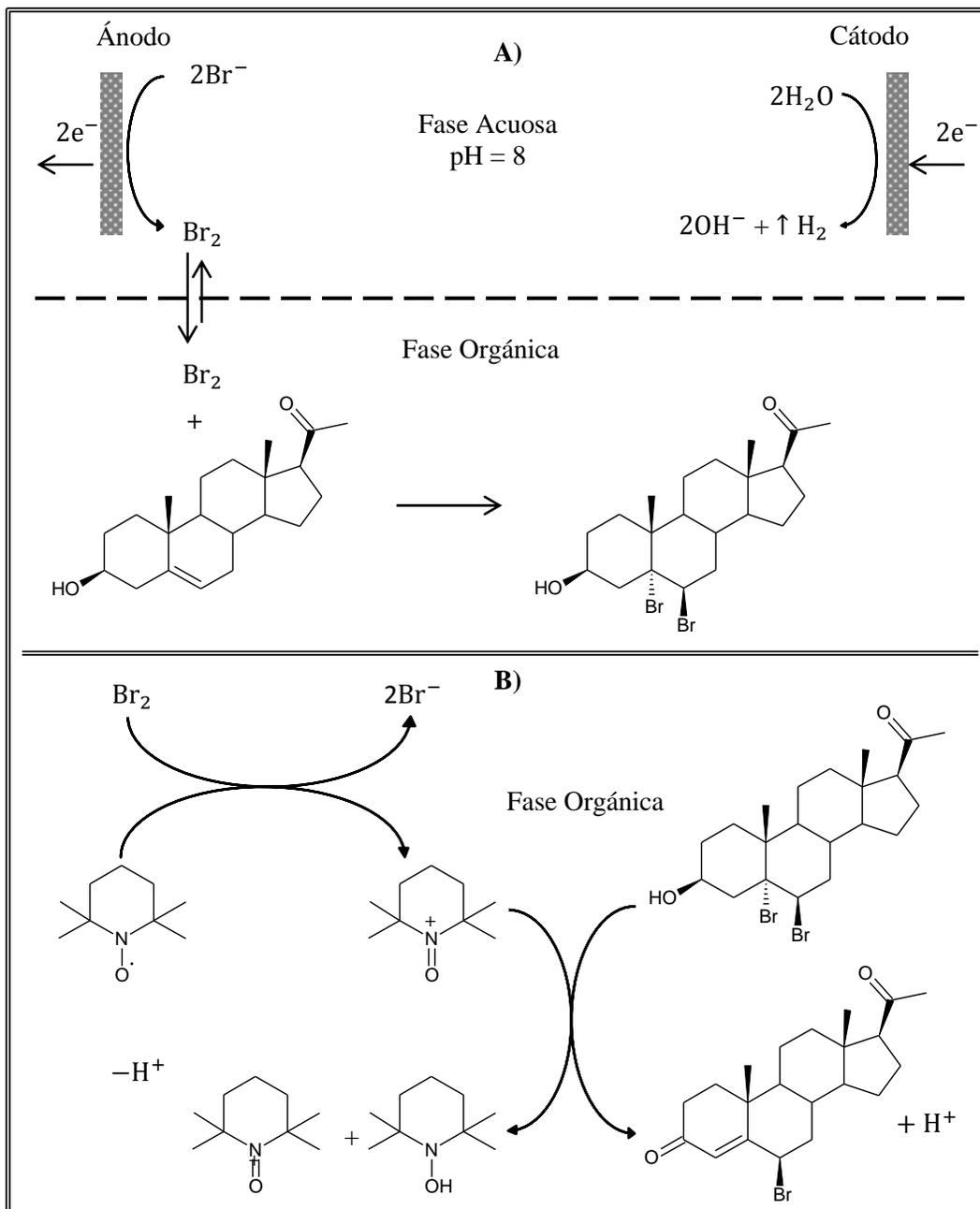


Figura 40. Optimización de electrosíntesis de progesterona. A) Se realiza la bromación de pregnenolona con el Br_2 generado electroquímicamente y B) se agrega TEMPO para oxidar la pregnenolona dibromada (3) a progesterona monobromada (2)

En el paso A sólo se busca la bromación de la doble ligadura de la pregnenolona mientras que en el paso B se busca la oxidación del grupo hidroxilo.

Los productos obtenidos con esta metodología y el rendimiento se muestran en la figura 41 y en la tabla 3.

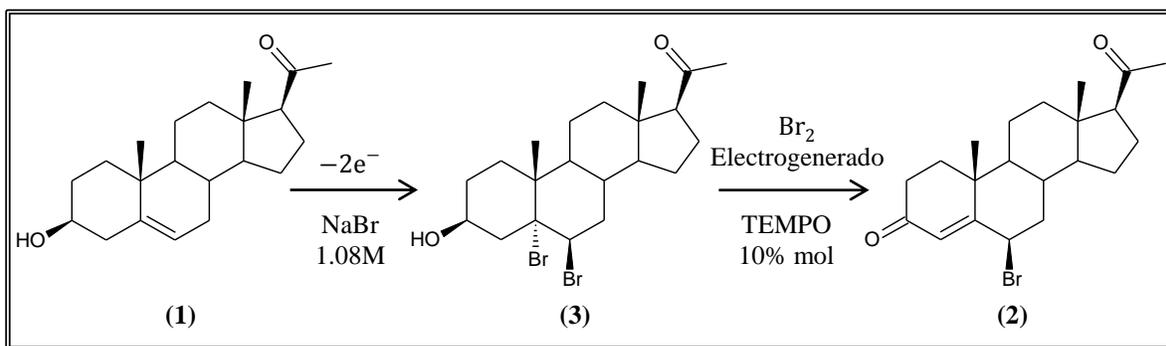


Figura 41. Intermediarios y productos obtenidos en los experimentos de optimización

Tabla 3. Experimentos de optimización para la formación de la progesterona monobromada (2).

Ensayo	% mol TEMPO	Densidad de Corriente (mA/cm ²)	Tiempo de Bromación (min)	Carga Generada (C)	Bromo Generado (mmol) ^e	Tiempo de Oxidación (min)	Rendimiento (%)
3 ^d	10	15	120	432	2.24	270	58.0
4 ^d	10	70	70	1176	6.09	215	35.0
5 ^d	10	35	90	756	3.92	160	34.0

d) 1 mmol de pregnenolona (316.8 mg), área de electrodos 4 cm², a T = 0 °C

e) Valor estimado a partir de la primera ley de Faraday (ecuación 1)

De la figura 40 se observa que se requieren dos moles de Br₂ para obtener la progesterona monobromada **2**.

En el tercer experimento se utilizó una densidad de corriente de 15 mA/cm² por un tiempo de 120 min, consumiendo 432 Coulomb de carga y generando 2.24 mmol de bromo. El exceso de bromo fue para compensar las pérdidas por evaporación. El producto obtenido, efectivamente, fue la progesterona monobromada **2**, que fue identificada por métodos espectroscópicos (ver espectros 3, 8 y 9 de la sección de Anexos) en un rendimiento máximo (58 %). En este mismo experimento se

observa que la velocidad de bromación es mayor que la velocidad de oxidación de la pregnenolona, ya que la primera demora 120 min, mientras que la segunda 270 min para llevarse a cabo.

Para el cuarto experimento se utilizó una densidad de corriente de 70 mA/cm^2 durante 70 min, con lo que se consumió 1176 Coulomb y se generaron 6.09 mmol de Br_2 , es decir, se emplearon 3 veces más de bromo que el requerido. Sin embargo, a pesar de que se obtuvo el producto esperado, progesterona monobromada **2**, la cual fue identificada por métodos espectroscópicos (ver espectros 4, 10 y 11 de la sección de Anexos), el rendimiento fue menor que en el experimento precedente (35%). La disminución en el rendimiento se debió a que el exceso de Br_2 ocasionó la aparición de subproductos.

En el quinto experimento se decidió utilizar una densidad de corriente de 35 mA/cm^2 (la mitad que en el segundo experimento) por un tiempo de 90 min, consumiendo 756 Coulomb de carga y generando 3.92 mmol de Br_2 , aproximadamente 2 equivalentes del necesario. El producto obtenido corresponde a la progesterona monobromada **2** identificada de igual forma por métodos espectroscópicos (ver espectros 5 y 12 de la sección de Anexos). El rendimiento de la reacción se encuentra muy cerca al anterior experimento (34%), con un tiempo de oxidación (160 min).

Un hallazgo interesante en los últimos tres experimentos es que la velocidad de reacción de bromación sí es dependiente de la concentración del Br_2 generado en la mezcla de reacción. En el 3^{er} experimento con una cantidad de 2.24 mmol de Br_2 dicha reacción demoró 120 min; en el 4^o con 6.09 mmol de Br_2 , 70 min y el 5^o con 3.92 mmol de Br_2 , 90 min. Así mismo, se observa que la velocidad de oxidación también es dependiente de la concentración de Br_2 ya que en el 3^{er} experimento con una cantidad de 2.24 mmol de Br_2 la pregnenolona se oxidó en 270 min y en el 4^o con 6.09 mmol de Br_2 , 215 min.

Con el 3^{er} experimento se obtuvo el mayor rendimiento de progesterona monobromada **2** utilizando 15 mA/cm^2 de densidad de corriente y generando Br_2 en un ligero exceso (2.24 mmol). A pesar de que el tiempo de bromación y oxidación de la pregnenolona fue mayor que en los experimentos posteriores, el rendimiento fue más del 20% que en estos. Ello se debe a que la densidad de corriente de 15 mA/cm^2 permite que no haya saturación de bromo en la mezcla de reacción, reduciendo la generación de subproductos.

Una revisión en la bibliografía se encontró que Franz Sondheimer hace algunos años sintetizó la progesterona monobromada **2**, a partir de progesterona usando N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono, a su temperatura de reflujo durante 1 hora.⁴⁰ Con dicha metodología se tiene un

rendimiento del 41%. Con este precedente nuestra metodología optimizada de la oxidación electroquímica de la pregnenolona se tiene un nuevo procedimiento de preparación de progesterona monobromada **2** a partir de pregnenolona **1**, con mejor rendimiento (58%).

6.3. Identificación de Productos de Electrosíntesis

En el espectro de infrarrojo (espectro 1) de la progesterona monobromada **2**, se observa que este carece de bandas a partir de 3000 cm^{-1} hacia adelante, lo que en consecuencia, quiere decir que ha ocurrido la oxidación del grupo hidroxilo en C-3; entre 2850 y 2951 cm^{-1} se observan las peculiares bandas de los metilos, metilenos y metinos formadores del esqueleto del esteroide; se advierten tres bandas muy próximas en 1693 , 1658 y 1604 cm^{-1} , de mediana, fuerte y débil intensidad, correspondientes a la cetona en C-20, la cetona en C-3 y el doble enlace conjugado con esta última, respectivamente, (figura 42).

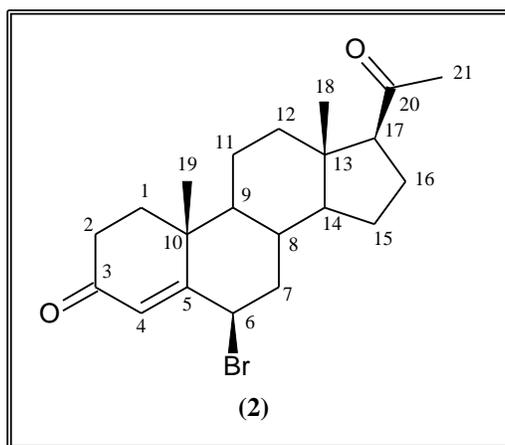


Figura 42. Estructura de la progesterona monobromada

En el espectro de ^1H -RMN (espectros 2 al 5) de la progesterona monobromada **2** muestra un singlete en 5.90 ppm, un desplazamiento característico a un hidrógeno vinílico, y que demuestra que los carbonos adyacentes no se encuentran enlazados con átomos de hidrogeno. Se considera que esta señal pertenece al C-4, que forma un doble enlace con C-5; a 4.98 ppm se observa un sistema doble de dobles con una constante de acoplamiento de 2.1 Hz, sugiriéndose que se trata de C-6 enlazado a un átomo de bromo. El sistema doble de dobles se debe al acoplamiento con el par de hidrógenos diastereotópicos de C-7; en 0.73, 1.54 y 2.13 ppm se observan los singletes correspondientes de los átomos de hidrógeno metílicos de C-18, C-19 y C-21, respectivamente.

Lo que respecta al espectro de ^{13}C -RMN de este compuesto (espectros 6, 8 y 10) se observa una señal a 208.95 característica del carbono carbonílico C-20; a 199.44 ppm, se presenta una señal propia de un grupo carbonílico conjugado a un doble enlace. Se propone que dicha señal pertenece al carbono C-3; a 165.22 y 127.00 ppm se observan dos señales de carbonos sp^2 . La primera pertenece a C-5 y la segunda a C-4, ya que al conjugarse C-3 con C-4 este absorbe a un campo más

bajo; finalmente, a 51.86 ppm se encuentra la señal de C-6, que se presume está enlazado al átomo de bromo.

En el espectro ^{13}C -RMN DEPT-90 y DEPT-135 (espectros 7, 9 y 11) se muestra en 127.00 ppm señales positivas, indicando que dicho carbono es un metino; la señal de 165.22 ppm no aparece, lo que corrobora que C-5 es un carbono cuaternario; el pico de C-6, el carbono enlazado al átomo de bromo, a 51.86 ppm también se trata de un metino, ya que presenta DEPT-90 y DEPT-135 positivos.

En el espectro de masas (espectro 12) se tiene el ion molecular, M^+ , de m/z 393, congruente con la fórmula condensada $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{BrO}_2$. Además se tiene un pico $\text{M}+2$ de intensidad ligeramente menor que M^+ , comprobándose que el ion molecular contiene un átomo de bromo.⁴¹

Al obtener la progesterona monobromada **2** en forma de cristales, se realizó un estudio de difracción de rayos X de monocristal, confirmando que se obtuvo tal compuesto y la estructura propuesta del mismo (figura 43)

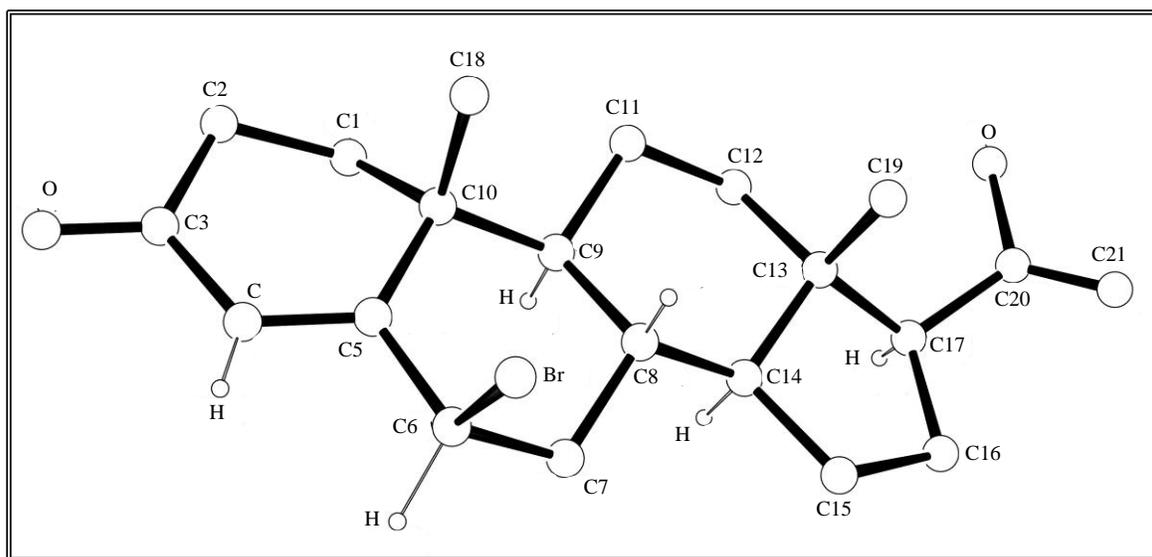


Figura 43. Imagen obtenida por difracción de rayos X de la progesterona monobromada

En la figura 43 se observa que los cuatro anillos tienen una fusión *trans*, los dos grupos metilo, en C-18 y C-19, y la cetona en C-20 se encuentran ubicados axialmente respecto a la molécula. El bromo en C-6 también guarda esta posición

En el espectro de I.R. que corresponde a la pregnenolona dibromada **3** (espectro 13) se muestra una banda fuerte y ancha en 3352 cm^{-1} correspondiente al grupo hidroxilo unido a C-3, sugiriéndose que

no ocurrió la oxidación esperada en esta posición; entre 2866 y 2939 cm^{-1} se observan bandas características de metilos, metilenos y metinos quienes integran el esqueleto del esteroide; en 1693 cm^{-1} aparece una banda fuerte, propia de un compuesto carbonílico y pertenece a la cetona en C-20; no se observan bandas de absorción de los dobles enlaces y, en cambio, sobresalen dos bandas fuertes en 563 y 590 cm^{-1} , lo que sugiere que los carbonos C-5 y C-6 se encuentran, cada uno, unidos a un átomo de halógeno, para ser más precisos, átomos de bromo (figura 44).

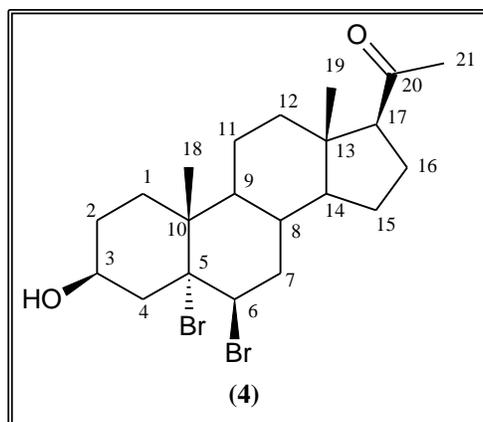


Figura 44. Estructura de la pregnenolona dibromada

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ (espectro 14) de la pregnenolona dibromada **3** se tiene un sistema doble de dobles con una constante de acoplamiento de 2.1 Hz en 4.83 ppm , lo que sugiere que dicha señal pertenece al átomo de hidrógeno en C-6, que ha perdido el doble enlace y está enlazado al átomo de bromo. El sistema doble de dobles se debe al acoplamiento con el par de hidrógenos diastereotópicos de C-7; en 4.44 ppm se observa un multiplete de 7 señales y se presume que pertenece al átomo de hidrógeno en C-3, el cual conservó el grupo hidroxilo. Las 7 señales se deben al acoplamiento del átomo de hidrógeno de C-3 con los átomos de hidrógeno de C-2 y C-4 que se encuentran en posición *cis*, formando un triplete y, posteriormente, cada señal del triplete se acopla a los átomos de hidrógeno de C-2 y C-4 en posición *trans* estableciendo así el multiplete. Finalmente en 0.66 , 1.45 y 2.12 ppm se aprecian los singuletes de los protones metílicos en C-18, C-19 y C-21, respectivamente.

En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto **3** (espectro 15) a 209.31 ppm se aprecia la señal característica del carbono carbonílico en C-20; se puede observar que a 69.06 ppm se tiene la señal del grupo hidroxilo unido a C-3. Sin embargo, no se aprecian las señales que corresponden al doble enlace que aparecen en el espectro de la progesterona monobromada **2**, sino se exhiben dos señales en 89.45 y 55.35 ppm que se asignan a C-5 y C-6, respectivamente, y nos hace pensar que ambos átomos se encuentran enlazados, cada uno, a un átomo de bromo.

En el espectro ^{13}C -RMN DEPT-90 y DEPT-135 (espectro 16) sobresale que la señal de 89.45 ppm, perteneciente a C-5, no aparece, lo que confirma que se trata de un carbono cuaternario enlazado a un átomo de bromo; la señal de C-3 (69.06 ppm) muestra por los estudios espectroscópicos de DEPT-90 y DEPT-135 positivos, que efectivamente se trata de un metino enlazado a un grupo hidroxilo; la señal de C-6 a 55.35 ppm también consiste en un metino, ya que se presenta por el espectro de DEPT-90 y DEPT-135 positivos.

6.4. Mecanismos de Reacción

6.4.1. Bromación de la Pregnenolona

En la figura 45 se puede apreciar la ruta mecanística que nos explica la primera etapa en la bromación de la pregnenolona. Una vez que en el ánodo se ha formado el bromo molecular, este se transporta a la fase orgánica en donde se encuentra presente la pregnenolona.

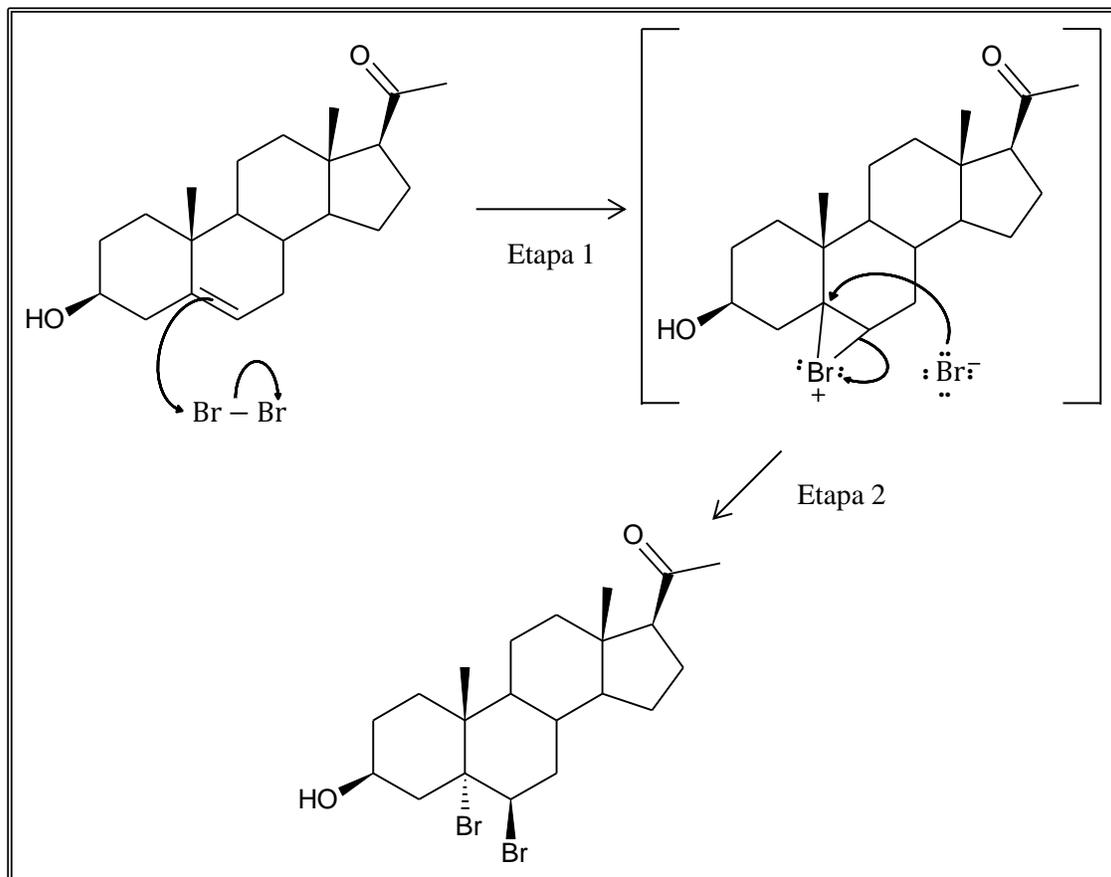


Figura 45. Mecanismo de la bromación de la pregnenolona

En la fase orgánica, el bromo, que puede comportarse como una especie electrofílica, se adiciona al doble enlace de la pregnenolona **1** (adición anti), lo que rompe el enlace bromo-bromo y desplaza al ion bromuro. Como resultado se forma el intermediario ion bromonio (etapa 1 de la figura 45). Enseguida, el ion bromuro ataca al carbono más sustituido del ion bromonio, formándose de esta manera la pregnenolona dibromada **3** (etapa 2 de la figura 45).

Cabe destacar que la estructura propuesta (esteroquímicamente hablando) de la pregnenolona dibromada **3** se basa en dos puntos: 1) una fusión *trans* de los anillos A y B de la molécula significa

que el grupo metilo en C-19 y el átomo de bromo en C-5 están en lados opuestos de la molécula. Una fusión *cis* de dichos anillos considera que el mencionado grupo metilo y el átomo de bromo se encuentran en el mismo lado de la molécula. Energéticamente hablando se favorece la fusión *trans* de los anillos A y B; 2) la adición anti del bromo al doble enlace de la pregnenolona.

6.4.2. Oxidación de la Pregnenolona Dibromada

Una vez formada la pregnenolona dibromada, procede la reacción de oxidación del grupo hidroxilo de tal molécula por medio del catión oxoammonio (figura 46)

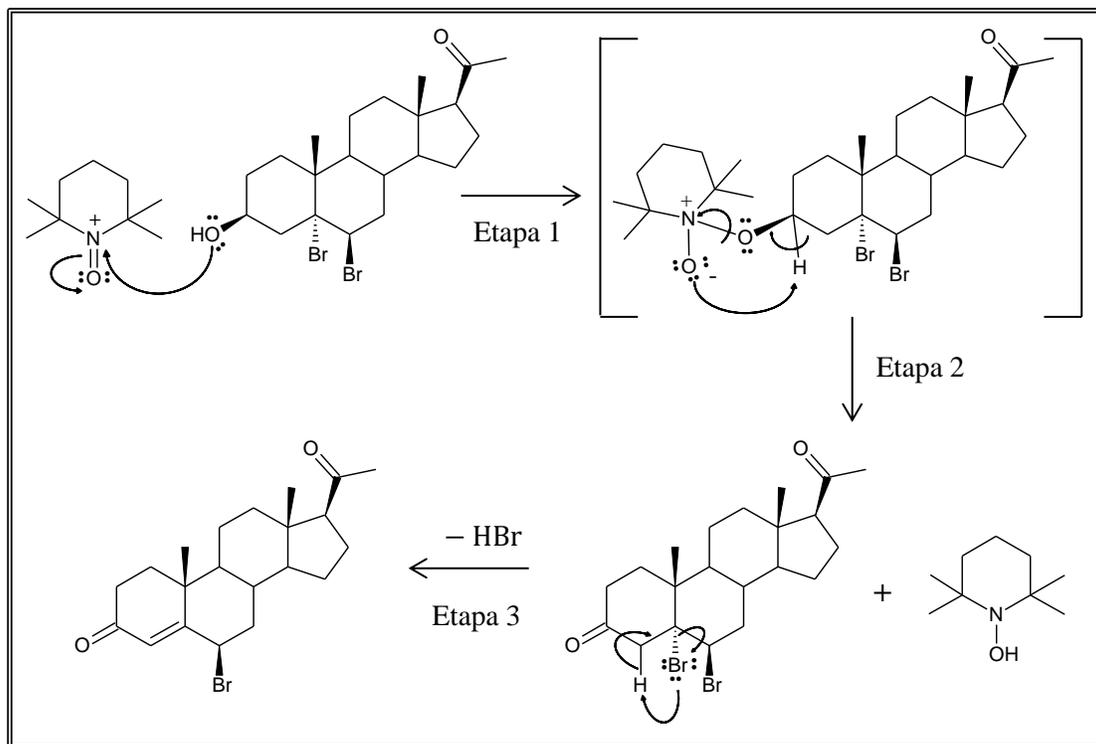


Figura 46. Oxidación de la pregnenolona dibromada por medio del catión oxoammonio

El catión oxoammonio se forma por la oxidación del radical TEMPO a través de Br_2 generado previamente en el ánodo. Dicho catión reacciona con el par de electrones no compartidos del oxígeno del grupo hidroxilo de la pregnenolona dibromada, formando un intermediario entre el catión oxoammonio y la pregnenolona dibromada (etapa 1 de la figura 46). Posteriormente procede el proceso de oxidación-reducción provocado por el catión oxoammonio que se puede explicar por el ataque al átomo de hidrógeno adyacente al grupo hidroxilo de la pregnenolona dibromada, con lo que se forma el compuesto carbonílico (etapa 2 de la figura 46). Finalmente el bromo situado en posición β del grupo carbonilo provoca una reacción de β -eliminación a uno de los átomos de hidrógeno en posición α de tal grupo (átomos de hidrógeno ácidos), formándose así la progesterona monobromada (etapa 3 de la figura 46).

7. Conclusiones

En los experimentos de optimización se encontraron las condiciones de electrólisis a las cuales se obtiene el mayor rendimiento de progesterona dibromada **2**.

La hipótesis queda refutada ya que, si bien se logró la oxidación selectiva de la pregnenolona, el producto obtenido no fue la progesterona **4**, sino la progesterona monobromada **2** debido a la bromación no deseada del doble enlace.

La reacción de adición de bromo al doble enlace de la pregnenolona **1** ocurre con mayor rapidez que la oxidación del grupo hidroxilo de tal compuesto vía TEMPO.

8. Perspectivas y Recomendaciones

El radical TEMPO posee una gran versatilidad para su aplicación en la síntesis orgánica tanto a nivel laboratorio como a nivel industrial. La oxidación selectiva de alcoholes a sus correspondientes compuestos carbonílicos a través del radical TEMPO podría ser una alternativa para la obtención de estos productos con mayor rendimiento, impactando en menor medida el daño al medio ambiente y más seguros con el ser humano.

En el presente trabajo observamos que la oxidación electroquímica de alcoholes empleando el sistema Br_2/TEMPO presenta adversidades al tratar con alcoholes insaturados ya que se obtienen productos bromados.

A continuación se presentan una serie de procesos que prometen hacer frente a tales adversidades.

[Bis(acetoxi)yodo]benzeno

El [bis(acetoxi)yodo]benzeno (BAIB) ha sido empleado en conjunto con el TEMPO para la oxidación selectiva de alcoholes a sus respectivos compuestos carbonílicos.³⁴ Los alcoholes primarios no sufren sobre oxidación y los alcoholes insaturados no presentan halogenación. Cabe destacar el trabajo de Clara Herrerías et al^{32a}, en el cual se utiliza el BAIB en conjunto con el TEMPO en cantidades catalíticas y sin hacer uso de ningún solvente (figura 47).

Diacetato de Cobre

El sistema diacetato de cobre $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{TEMPO}$ ha sido recientemente estudiado⁴², para la oxidación selectiva de una gran variedad de alcoholes primarios y secundarios, saturados e insaturados. Los rendimientos obtenidos en general están por encima del 80% y no se presenta la oxidación de aldehídos a ácidos carboxílicos, en el caso de los alcoholes primarios. El sistema consiste en el uso de 1% mol de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y 1% mol de TEMPO respecto al alcohol a oxidar, usando como disolvente el sistema acetonitrilo:agua en relación volumétrica 1:2, a temperatura ambiente y en condiciones aeróbicas (figura 47)

Oxidación de alcoholes en medio acuoso

Se ha desarrollado una metodología para la oxidación selectiva de alcoholes en medio acuoso.⁴³ Esta emplea el sistema TEMPO/Ce(IV)/NaNO₂ en cantidades catalíticas, en medio acuoso y empleando bromuro de tetraetil amonio como agente surfactante. Se oxidaron varios alcoholes saturados e insaturados obteniéndose rendimientos que van del 45.5 al 98.0% (figura 47).

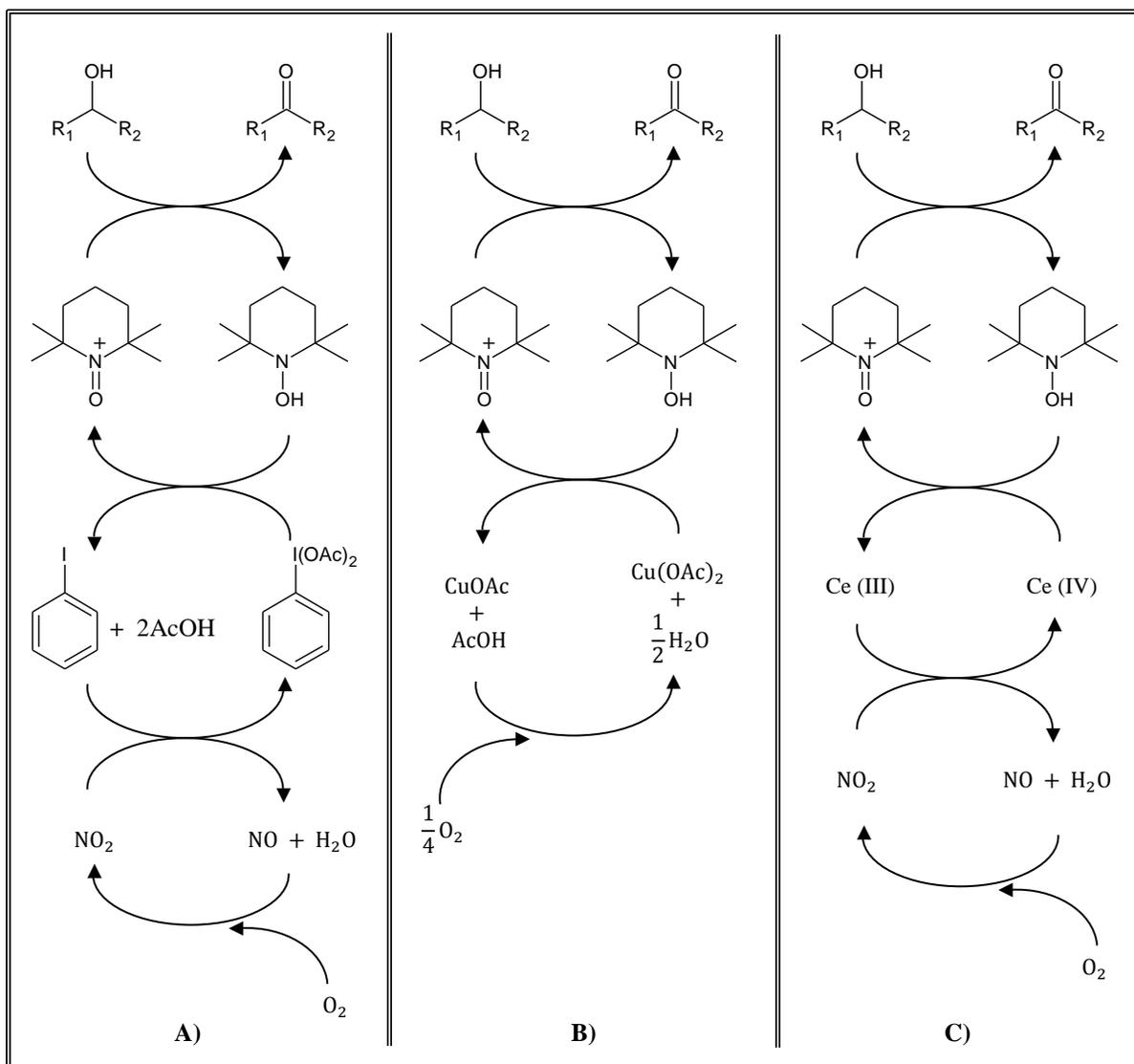


Figura 47. Oxidación de alcoholes por medio de los sistemas: A) BAIB/TEMPO/KNO₂; B) Cu(OAc)₂/TEMPO y C) Ce(IV)/TEMPO/NaNO₂

9. Referencias

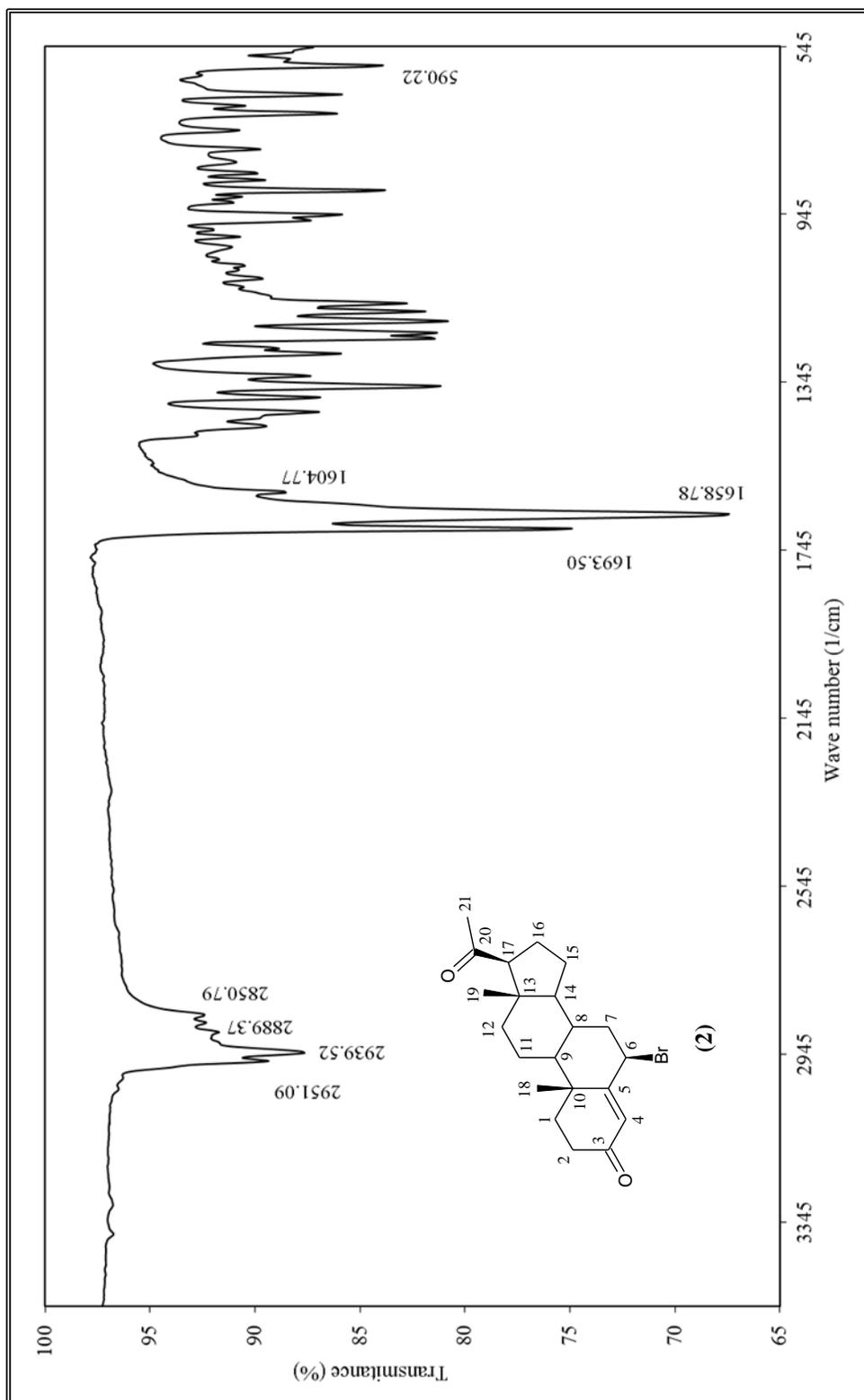
1. Durst Dupont, Gokel George, *Química Orgánica Experimental*, Ed. Reverté, España, 1985, 399.
2. Chang Raymond, *Química*, Ed. Mc. Graw-Hill, E.U.A., 1992, 777-780.
3. a) Harris Daniel, *Análisis Químico Cuantitativo*, 3ª ed, Ed. Reverté, España, 2007, 284-286; b) 372-378.
4. Vollhardt Peter; Schore Neil, *Organic Chemistry. Structure and Function*, 4ª ed, Ed. W.H. Freeman and Company, E.U.A., 2003, 286.
5. Pingarrón José; Sánchez Pedro, *Química Electroanalítica. Fundamentos y Aplicaciones*, 1ª ed, Ed. Síntesis, España, 2003, 21-22.
6. Kissinger Peter, *Current Separations*, 2002, **20**, 51-52.
7. Faulkner Larry, *Journal of Chemical Education*, 1983, **60**, 262-264
8. Vassos Basil; Galen Ewing, *Electroquímica Analítica*, Ed. Limusa, México, 1987, 16-27.
9. Nieto M. Elizabeth, *Electrooxidación de la Hispanolona*, Tesis, Facultad de Química, U.N.A.M., 2003, 10-11.
10. Strobel Howard, *Instrumentación Química*, Ed. Limusa, México, 1982, 552.
11. Volke Jiri; Liska Frantisek, *Electrochemistry in Organic Synthesis*, Ed. Springer-Verlag, E.U.A., 1994, 1-2.
12. Kyriacou Demetrios, *Basics of Electroorganic Synthesis*, Ed. John Wiley & Sons, E.U.A., 1989, 3-32.
13. Baizer Manuel, *Organic Electrochemistry*, Ed. Marcel Dekker Inc., E.U.A., 1991, 11-31.
14. Piliado Juan, *Síntesis Electroquímica y Tradicional de N-Isobutilamidas Vía Ion Aciloxitriifenilfosfonio: Un Estudio Comparativo*, Tesis, Facultad de Química, U.N.A.M., 2002, 9-11.

15. Bard Allen, *Electrochemical Methods*, Ed. John Wiley & Sons, E.U.A., 1980, 370-390.
16. Wilches Mauricio; Ruiz Fernando; Hernández Mauricio, *Bioingeniería VI. Fundamentos de Instrumentación Para la Química Clínica y las Radiaciones Ionizantes*, Ed. Universidad de Antioquia, Colombia, 2007, 156-157.
17. Wade Leroy, *Química Orgánica*, 5ª ed, Ed. Pearson Prentice Hall, España, 2004, 1162.
18. Mc.Murry John, *Química Orgánica*, 7ª ed, Ed. Cengage Learning, México, 2010, 1079-1083.
19. Yurkanis Paula, *Organic Chemistry*, 5ª ed, Ed. Pearson Prentice Hall, E.U.A., 2006, 1186-1192.
20. Lee John, *Progesterona Natural. Las múltiples Funciones de una Hormona Extraordinaria*, Ed. Talleres de Industrias Gráficas Unidas, México, 1993, 7-17.
21. Zarate Arturo; Basurto Lourdes; Hernández Marcelino, *Endocrinología de la Mujer. Pubertad, Etapa Reproductiva, Menopausia*, Ed. Prado, México, 2002, 143.
22. a) Rodríguez Segismundo, *Más Allá de la Terapia Hormonal de Reemplazo Clásica*, Ed. Dabar, México, 2001, 13-14; b) 81-82.
23. Carranza Sebastián, *Terapia Hormonal de Reemplazo*, Ed. McGraw-Hill, México, 2000, 4-5.
24. León Felipe, *Revista de la Sociedad Química de México*, 2001, **45**, 93-96.
25. Ruiz Ariel, *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 2004, **55**, 167-173.
26. Gennaro Alfonso, *Remington Farmacia*, 20ª ed, Ed. Médica Panamericana, Argentina, 2003, 433.
27. Cespón Rosa María, *Desarrollo de Métodos Analíticos Automáticos para la Determinación de Metales en el Medio Ambiente Laboral*, Tesis Doctoral, Facultad de Química, Universidad de Santiago de Compostela, 2008, 40-42.
28. Nordberg Gunnar, *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo*, 4ª ed., Tomo 2, Ed. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Subdirección General de Publicaciones, España, 2001, 63.
29. Vogler Thomas; Studer Armido, *Synthesis*, 2008, **13**, 1979-1981.

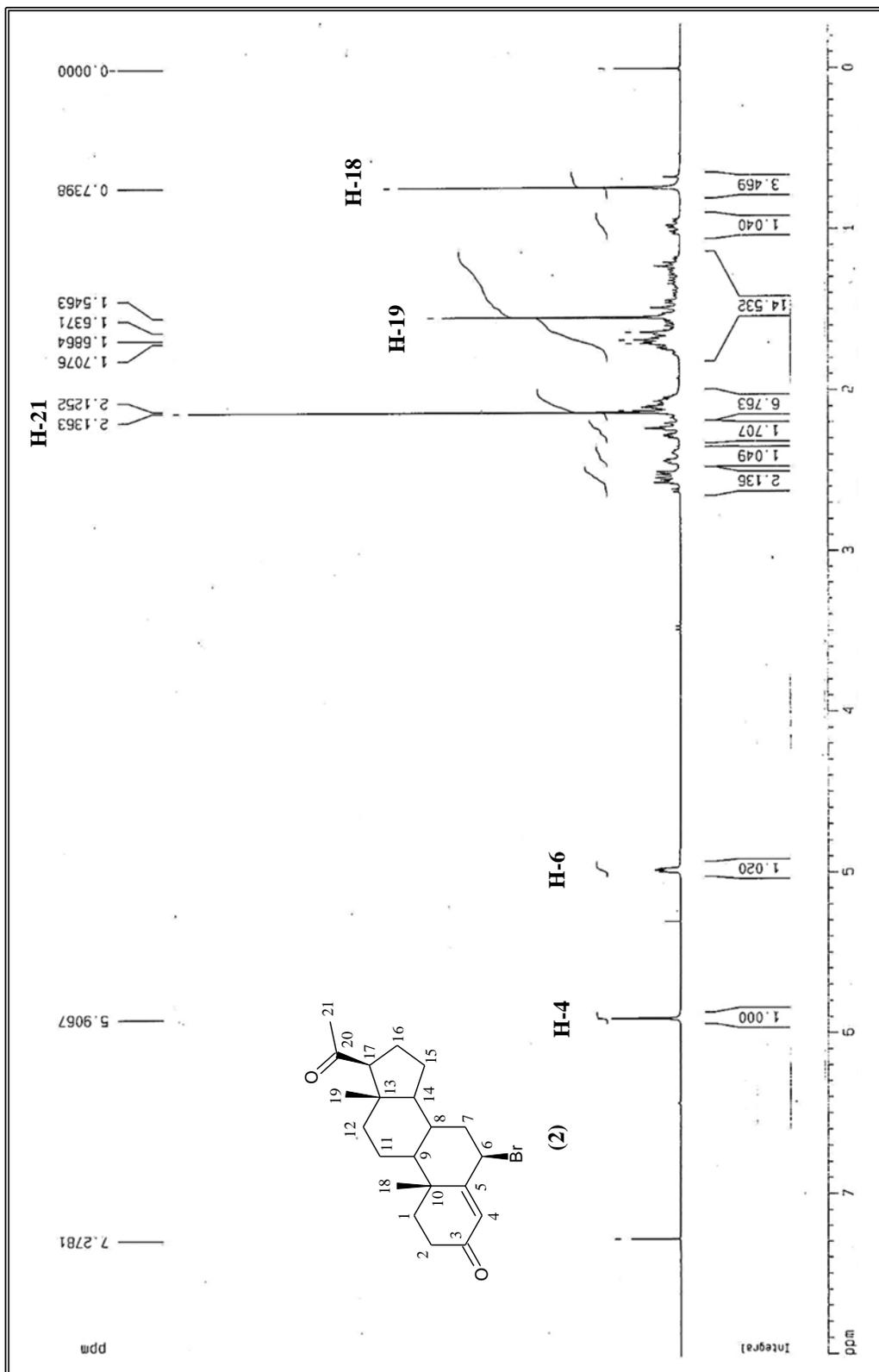
-
30. Kishioka Shin-Ya; Ohsaka Takeo, Tokuda Koichi, *Electrochimica Acta*, 2003, **48**, 1589-1594.
31. Nakahara Kentaro; Iwasa Shigeyuki; Iriyama Jiro; Morioka Yukiko; Suguro Masahiro; Satoh Masaharu; Cairns Elton, *Electrochimica Acta*, 2006, **52**, 921–923.
32. a) Herrerías Clara; Zhang Tony; Li Chao-Jun, *Tetrahedron Letters*, 2006, **47**, 13-17; b) Shibuya Masatoshi; Osada Yuji; Sasano Yusuke; Tomizawa Masaki; Iwabuchi Yoshiharu, *Journal of the American Chemical Society*, 2011, **133**, 6497-6500.
33. Ciriminna Rosaria; Pagliaro Mario, *Organic Process Research & Development*, 2010, **14**, 245-251.
34. De Mico Antonella; Margarita Roberto; Parlanti Luca; Vescovi Andrea; Piancatelli Giovanni, *Journal of Organic Chemistry*, 1997, **62**, 6974-6977.
35. Palma Agustín; Cárdenas Jorge; Frontana-Uribe Bernardo, *Green Chemistry*, 2009, **11**, 283-284.
36. Semmelhack Martin; Chou Chuen; Cortes David, *Journal of the American Chemical Society*, 1983, **105**, 4494-4496.
37. Torii Sigeru; Inokuchi Tsutomu; Sugiura Toyoyuki, *Journal of Organic Chemistry*, 1986, **51**, 155-161.
38. Inokuchi Tsutomu; Matsumoto Sigeaki; Torii Sigeru, *Journal of Organic Chemistry*, 1991, **56**, 2416-2421.
39. Rao Narashimha; Gollberg Harold; Axelrod Leonard, *Journal of Organic Chemistry*, 1963, **28**, 270-272.
40. Sondheimer Franz; Kaufmann St.; Romo Jesús.; Martínez H.; Rosenkranz George, *Journal of the American Chemical Society*, 1953, **75**, 4712-4715.
41. Silverstein Robert; Bassler Clayton; Morrill Terence, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5a ed, Ed. John Wiley & Sons, Singapur, 1991, 35.

-
42. Jiang Jian-An; Du Jia-Lei; Wang Zhan-Guo; Zhang Zhong-Nan; Xu Xi; Zheng Gan-Lin; Ji Ya-Fei, Practical Cu(OAC)₂/TEMPO-catalyzed selective alcohol oxidation under ambient conditions in aqueous acetonitrile, *Tetrahedron Letters*, (2013), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.09.050>.
43. Yan Yongtao; Tong Xinli; Wang Kaixuan; Bai Xueqin, *Catalysis Communications*, 2014, **43**, 112–115.

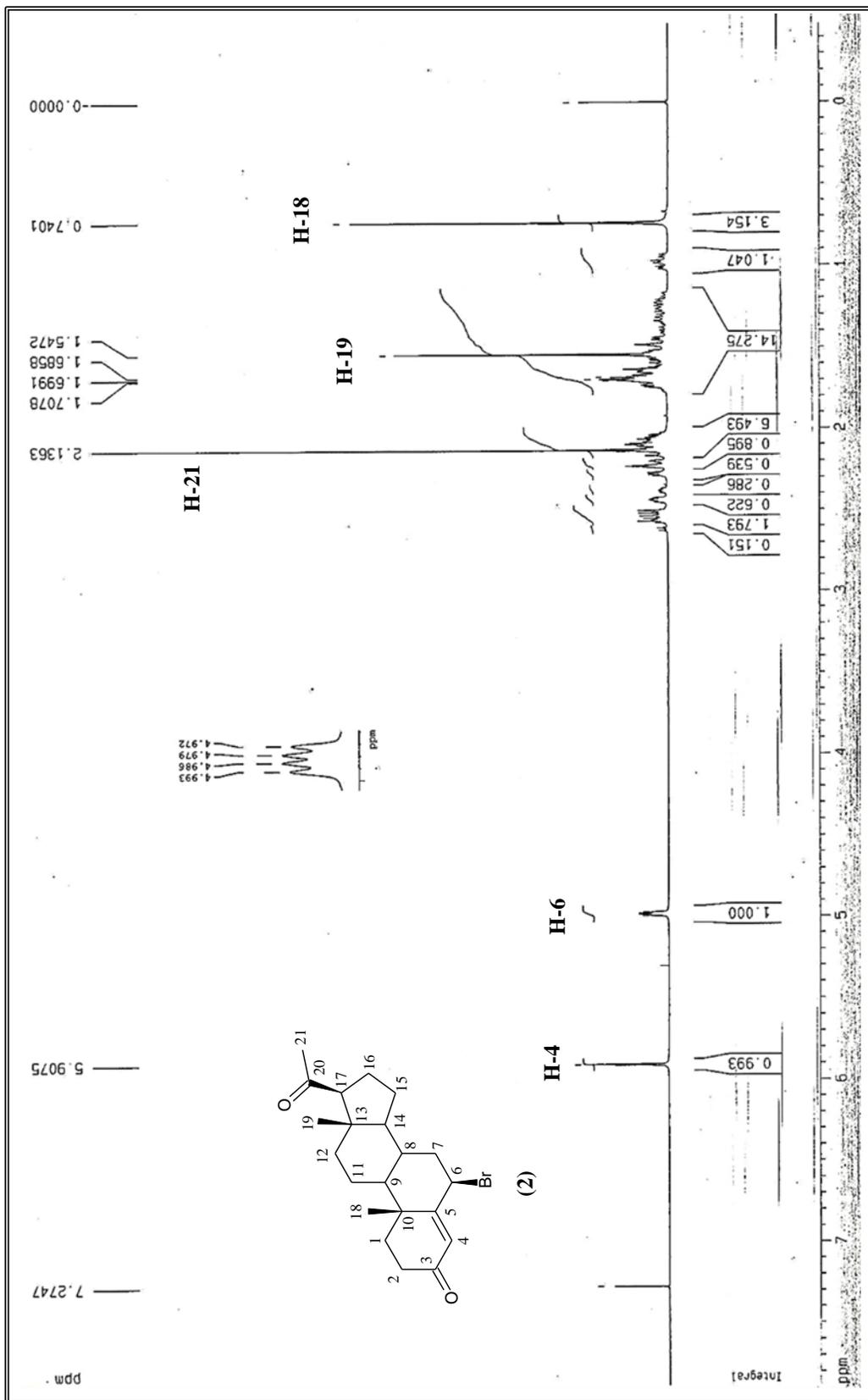
10. Anexos



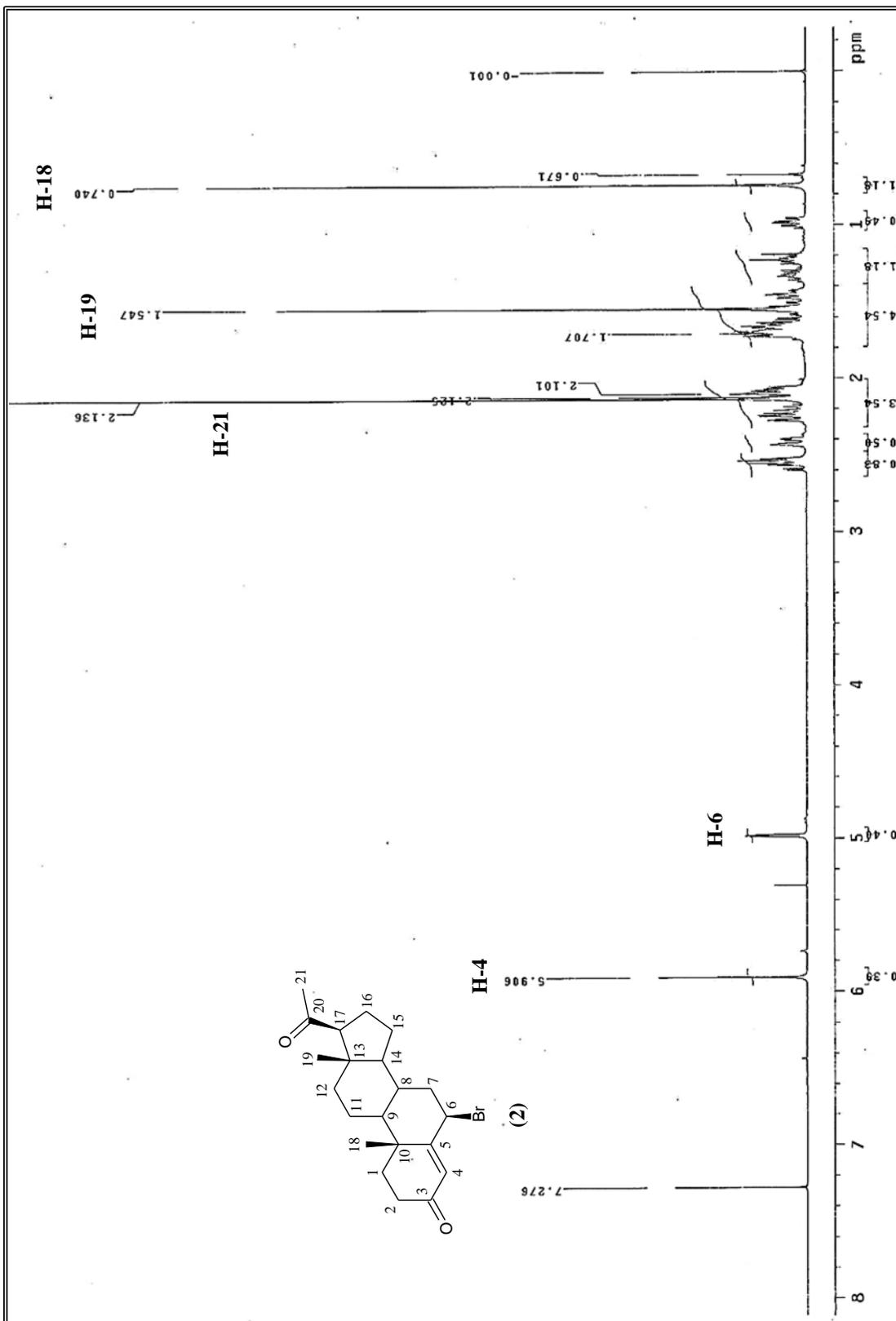
Espectro 1: IR de la progesterona monobromada (2)

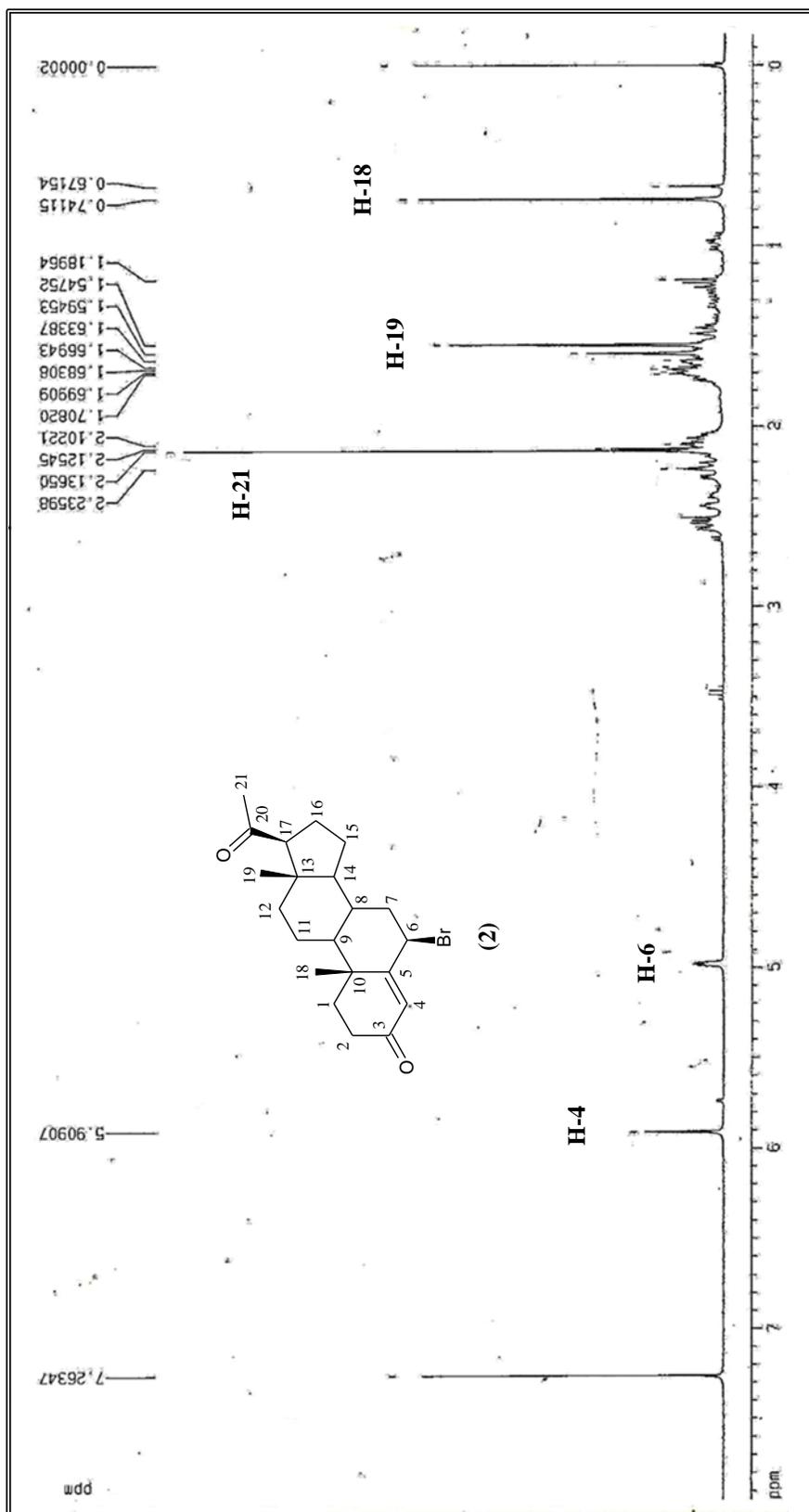


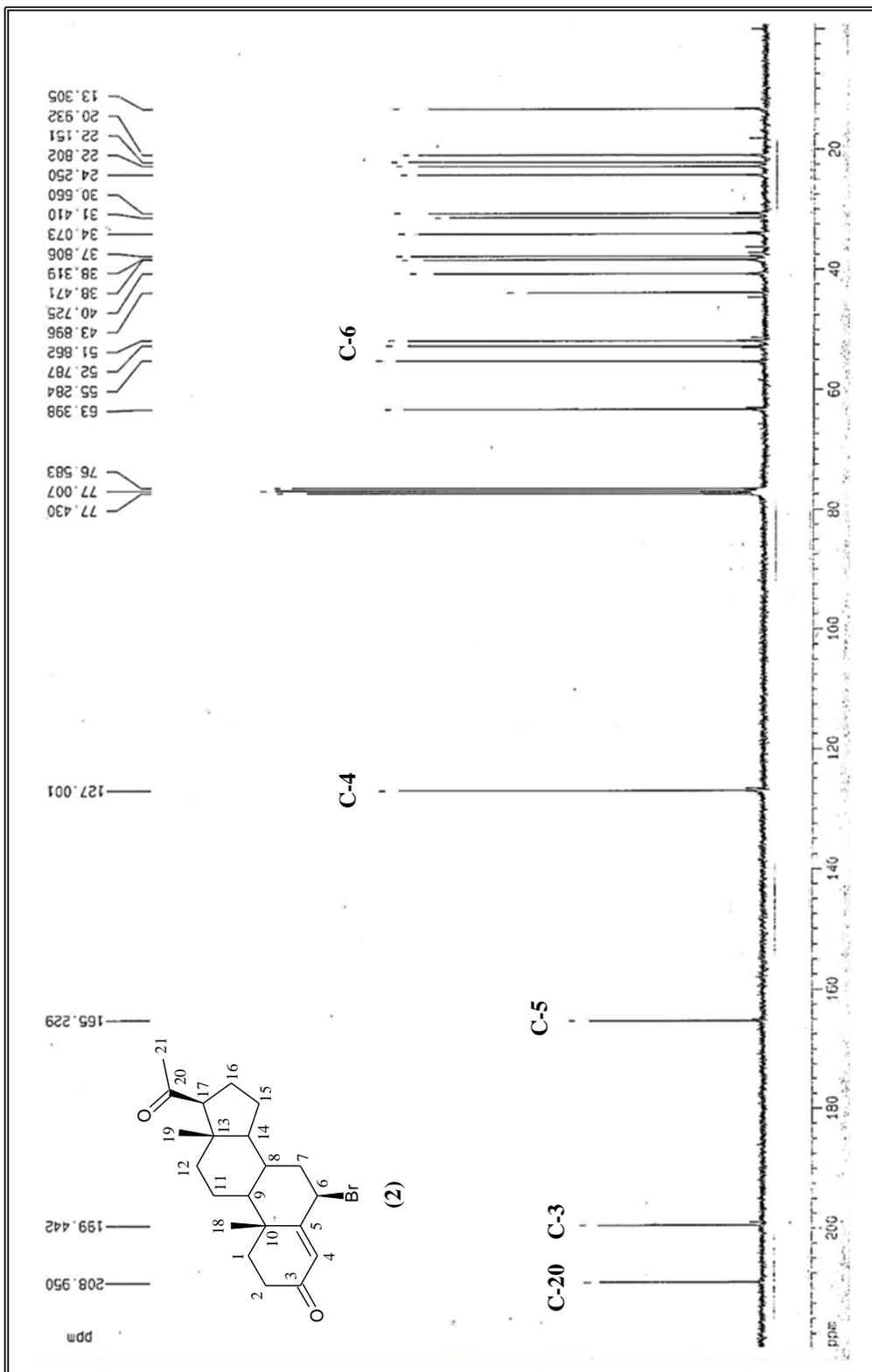
Espectro 2: ¹H-RMN de la progesterona monobromada (2)

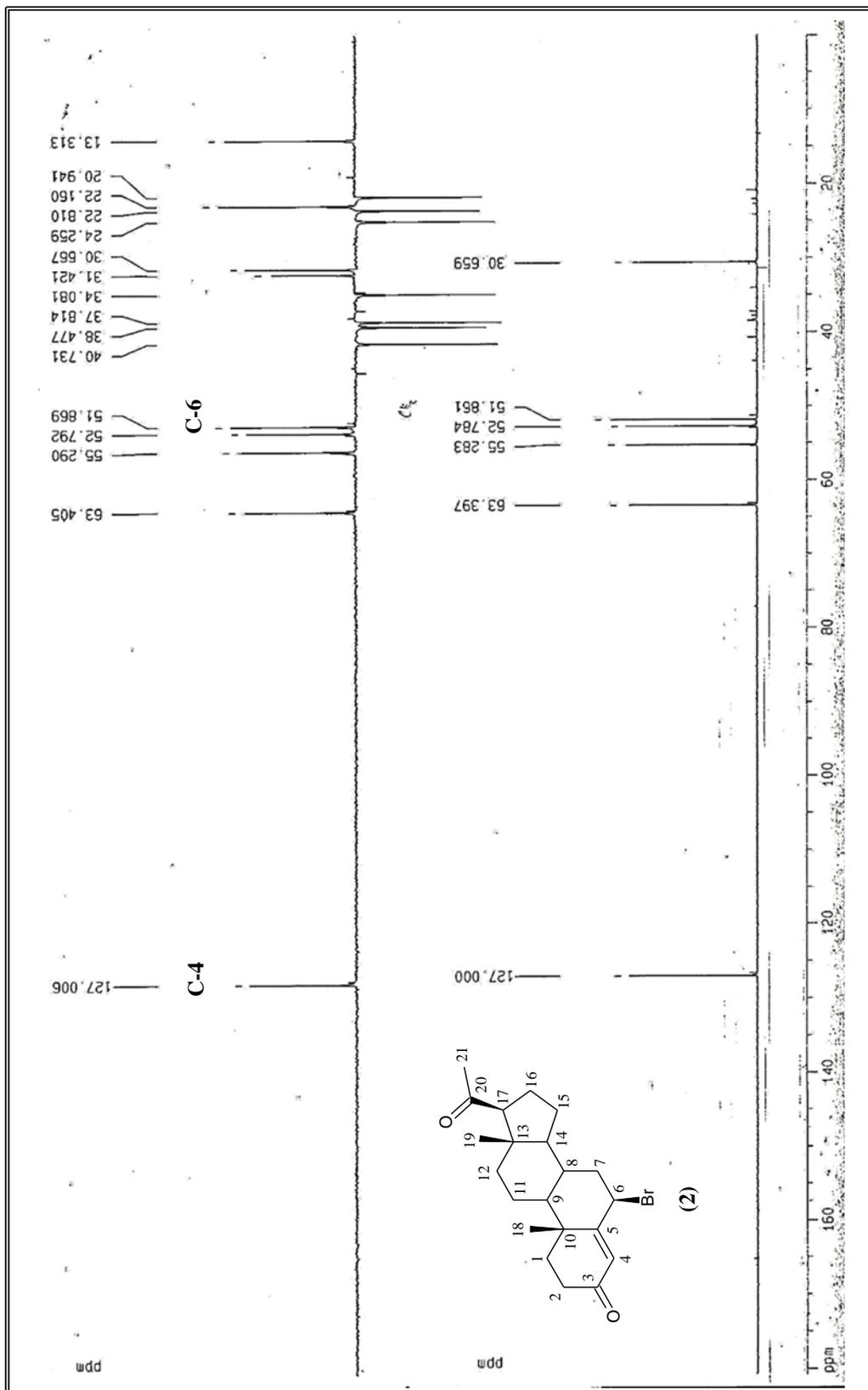


Espectro 3: ¹H-RMN de la progesterona monobromada (2)

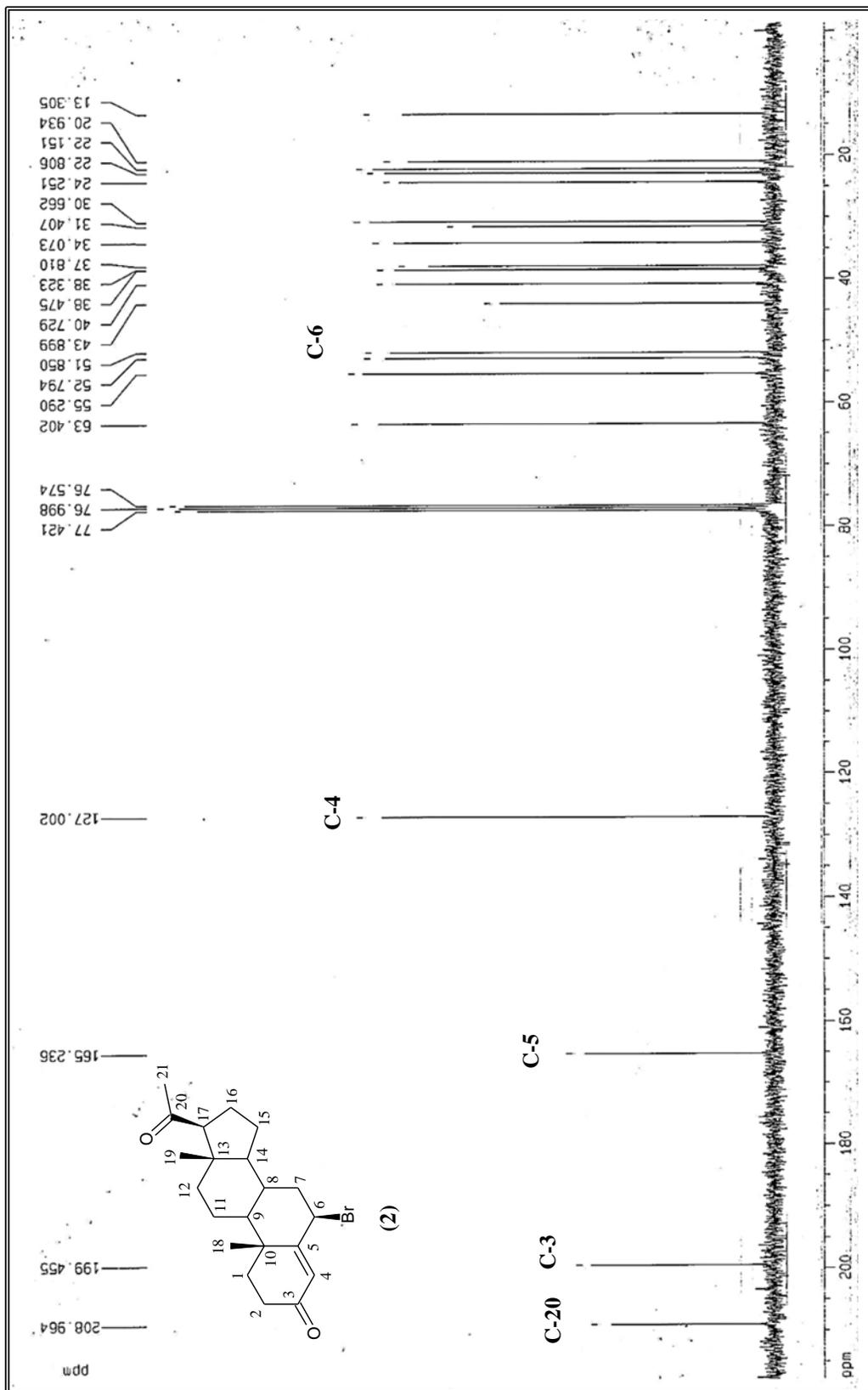
Espectro 4: $^1\text{H-RMN}$ de la progesterona monobromada (2)

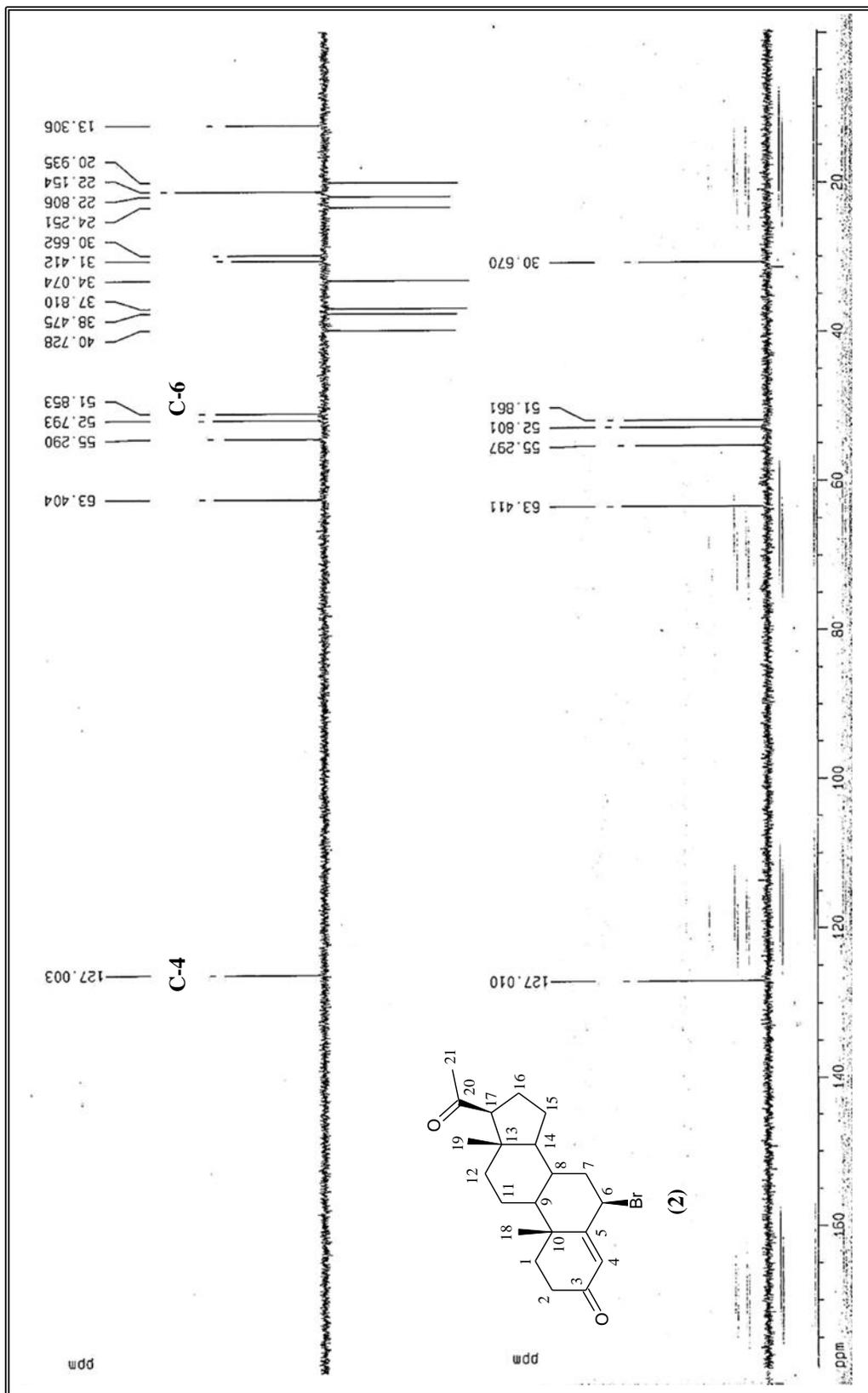
Espectro 5: $^1\text{H-RMN}$ de la progesterona monobromada (2)

Espectro 6: ^{13}C -RMN de la progesterona monobromada (2)

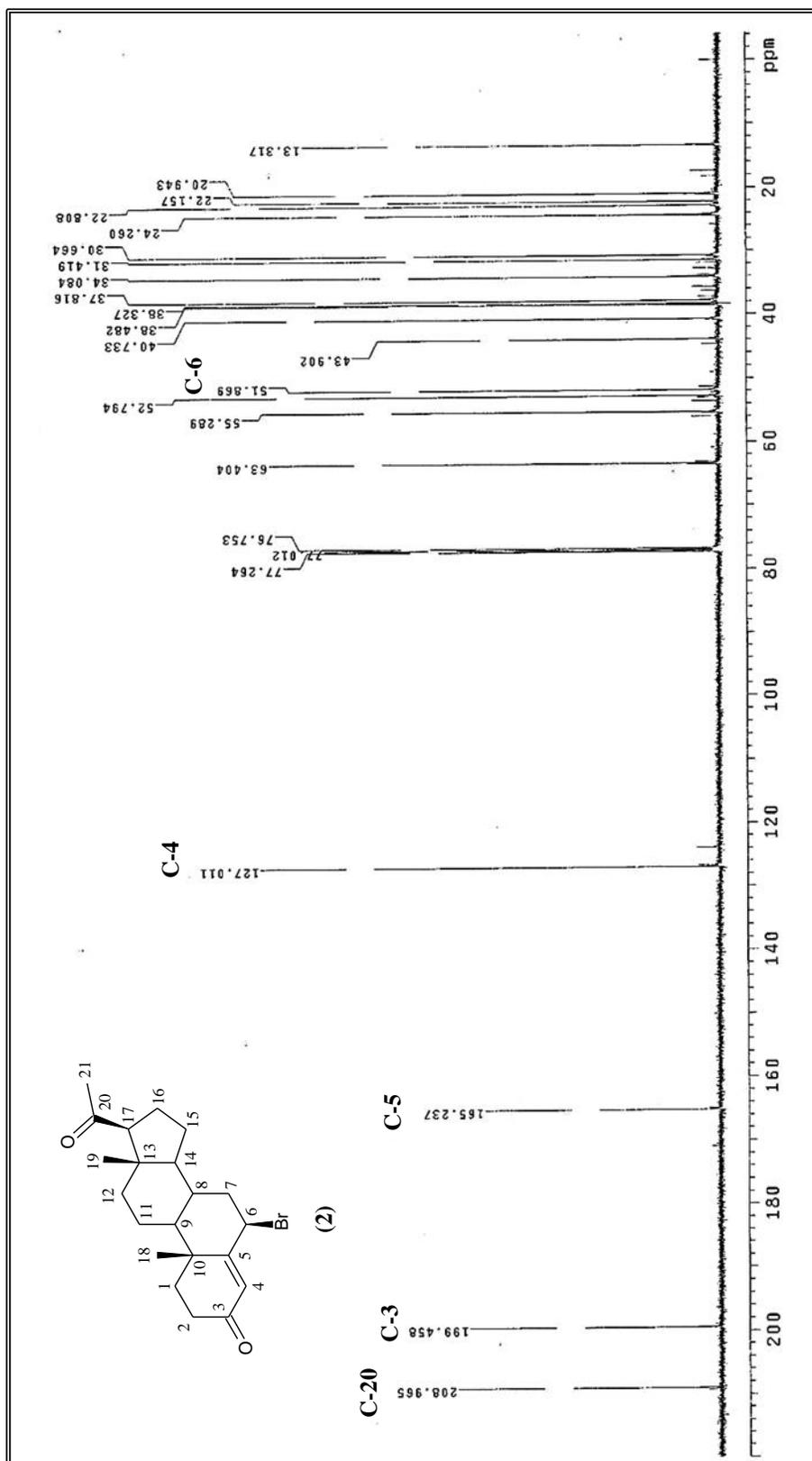


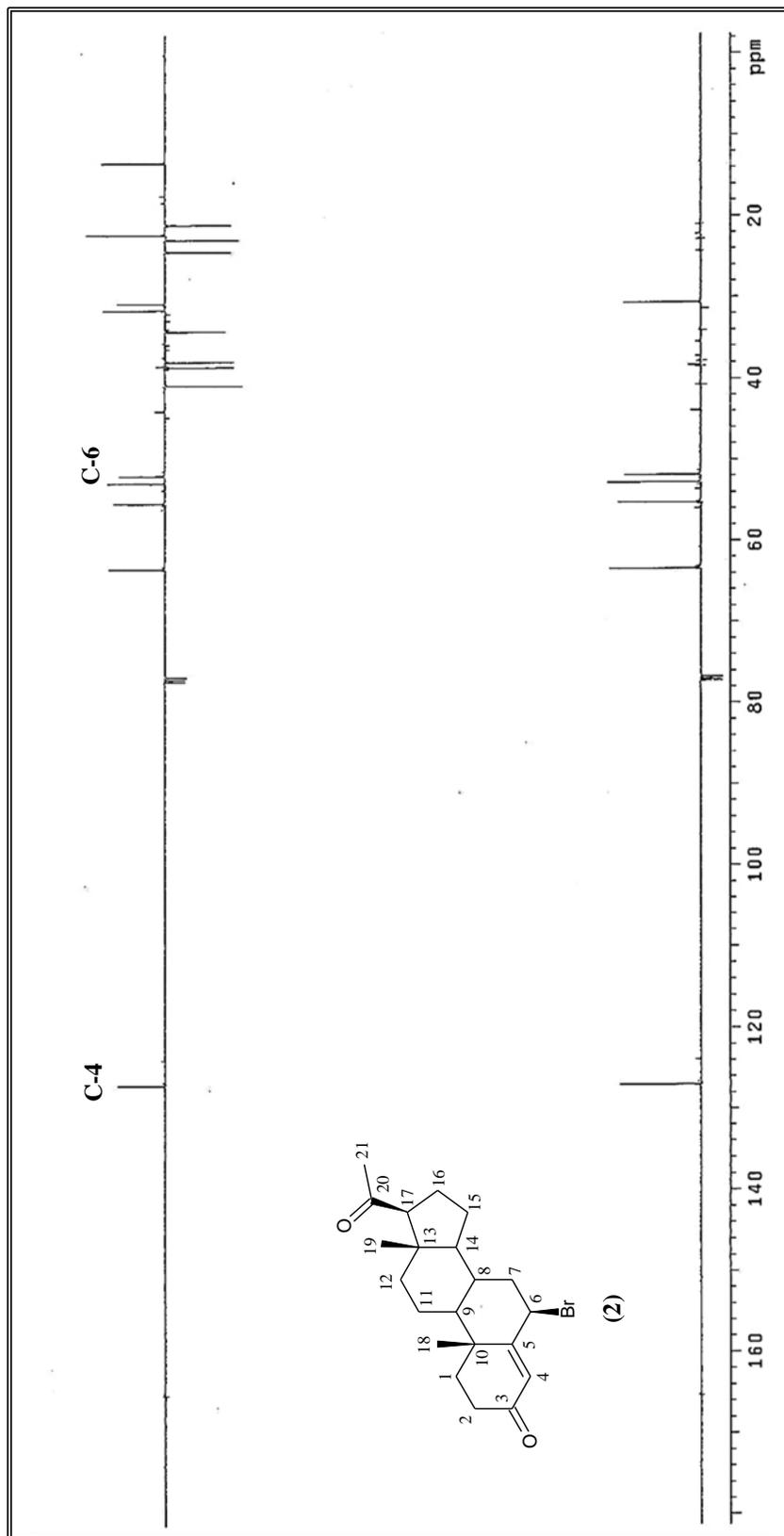
Espectro 7: ^{13}C -RMN DEPT-90 y DEPT-135 de la progesterona monobromada (2)

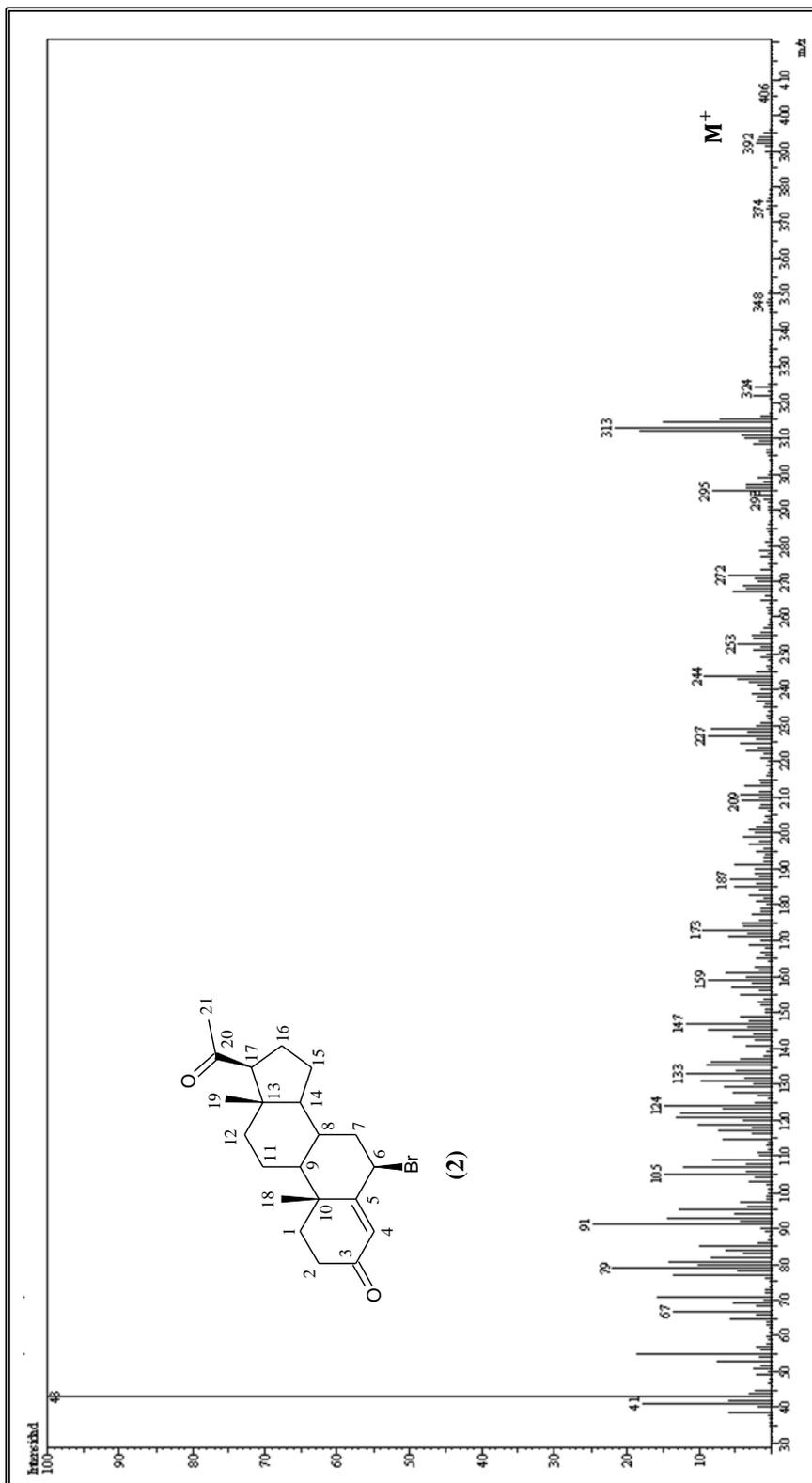
Espectro 8: ^{13}C -RMN de la progesterona monobromada (2)



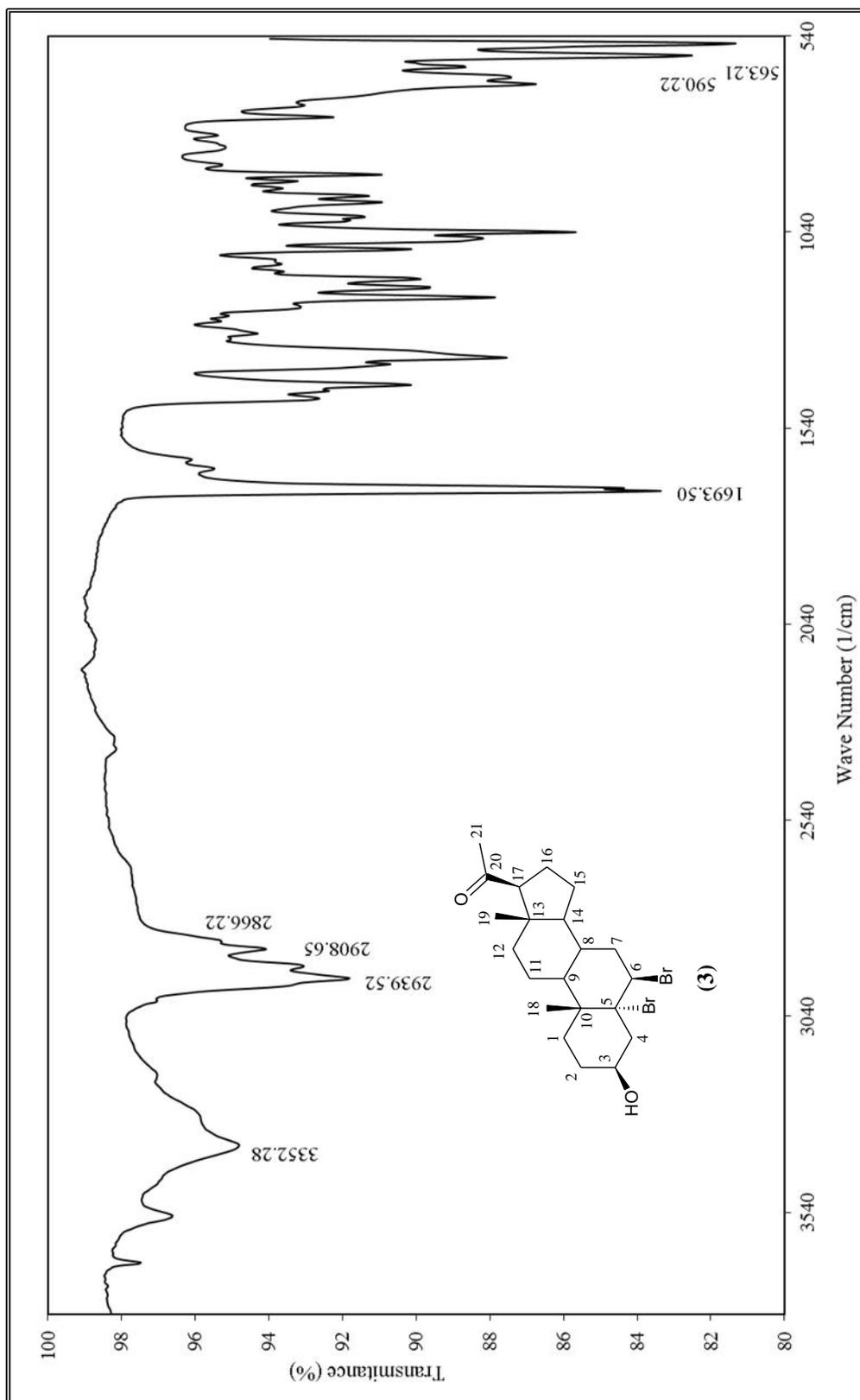
Spectro 9: ^{13}C -RMN DEPT-90 y DEPT-135 de la progesterona monobromada (2)

Espectro 10: ^{13}C -RMN de la progesterona monobromada (2)

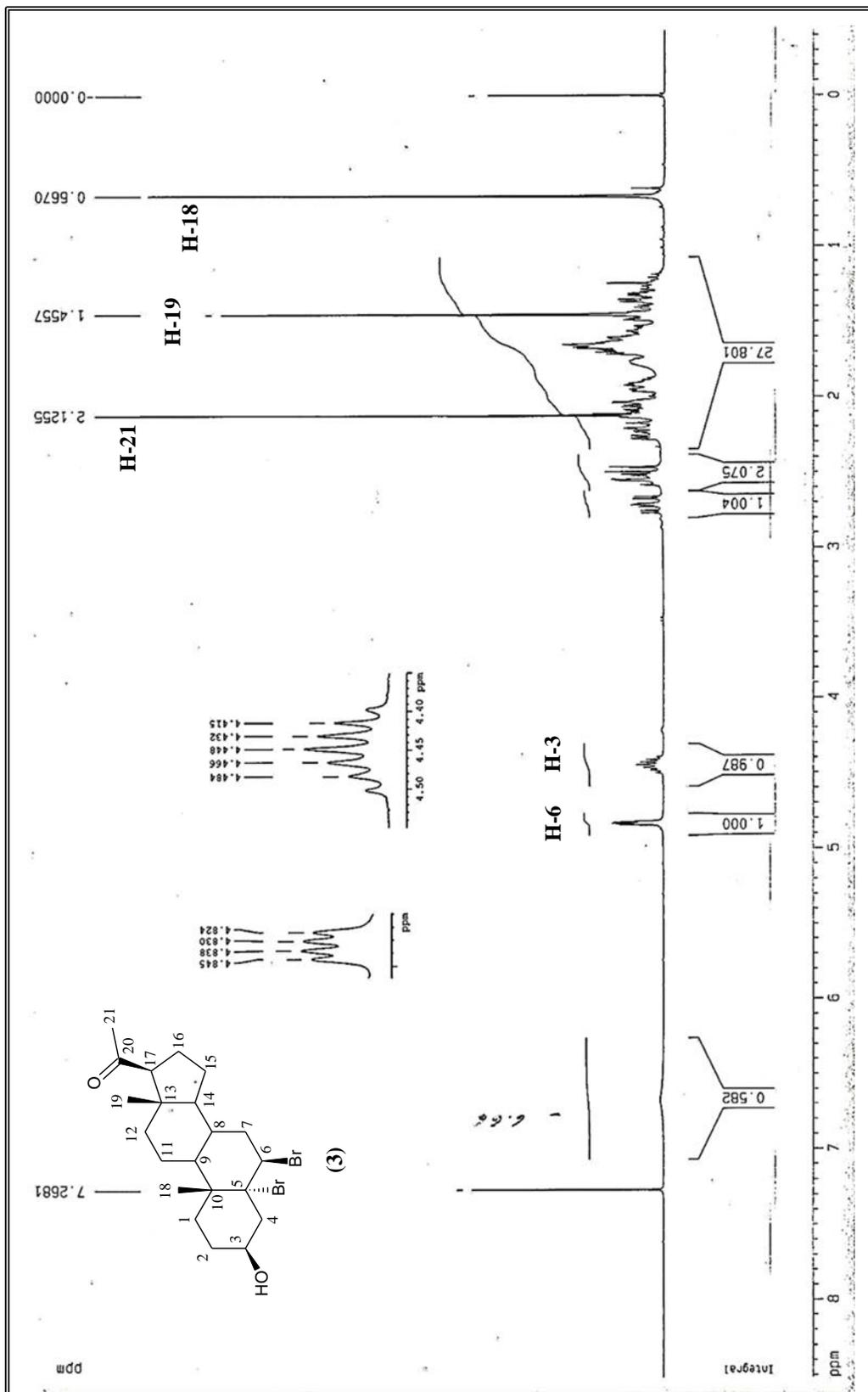
Espectro 11: ^{13}C -RMN DEPT-90 y DEPT-135 de la progesterona monobromada (2)



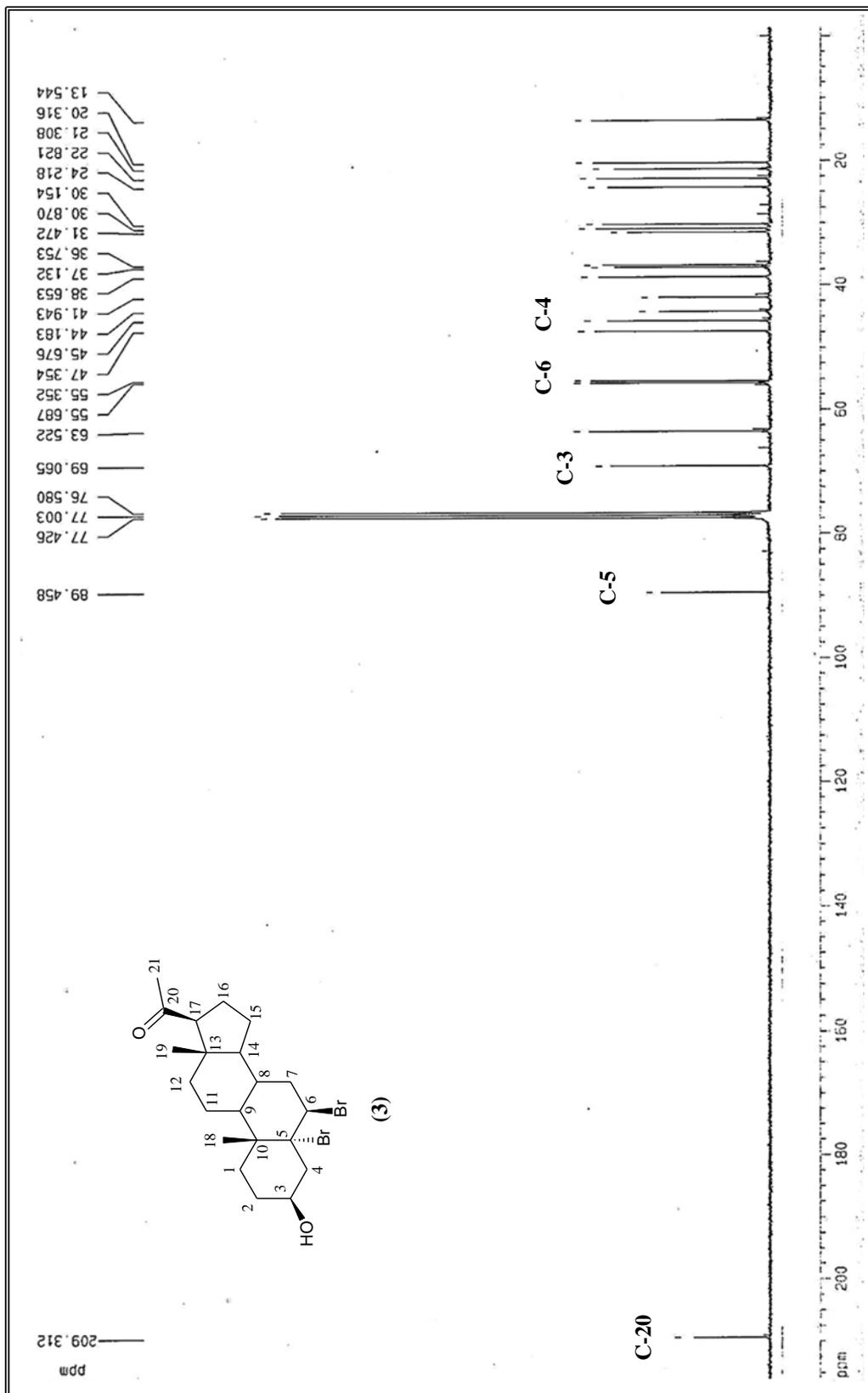
Espectro 12: espectro de masas de la progesterona monobromada (2)

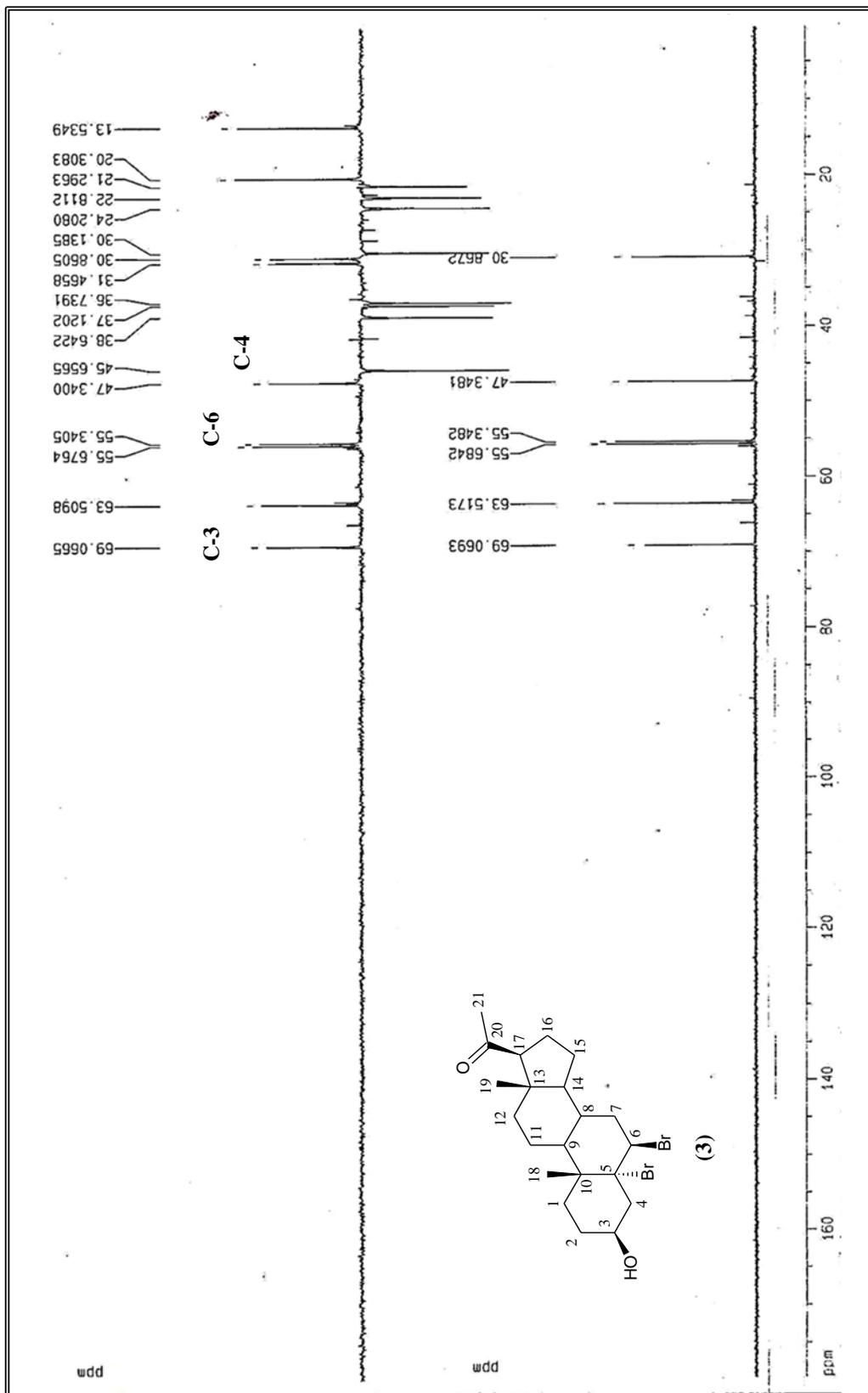


Espectro 13: IR de la pregnenolona dibromada (3)



Espectro 14: ¹H-RMN de la pregnenolona dibromada (3)

Espectro 15: ^{13}C -RMN de la pregnenolona dibromada (3)



Espectro 16: ^{13}C -RMN DEPT-90 y DEPT-135 de la pregnenolona dibromada (3)