

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA**



**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO:  
OXIDACIÓN DEL ANILLO B DE LA 17 $\beta$ -HIDROXI- $\Delta^4$ -ANDROSTEN-3-ONA  
(TESTOSTERONA)**

Trabajo Especial de Grado presentado ante la Ilustre Universidad Central de Venezuela por la Br. Erika Montilla, para optar por el título de Licenciada en Química

Caracas, Abril de 2015.

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA**



**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO:  
OXIDACIÓN DEL ANILLO B DE LA 17 $\beta$ -HIDROXI- $\Delta^4$ -ANDROSTEN-3-ONA  
(TESTOSTERONA)**

Presentado por:

Br. Erika del C. Montilla F.

Tutor:

Dr. Gustavo Cabrera.

Caracas, Abril de 2015.

Yo Profesor Cabrera Gustavo, Investigador del Laboratorio o Centro de Investigación de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela

Certifico que, el presente Trabajo Especial de Grado, titulado:

**“OXIDACIÓN DEL ANILLO B DE LA 17 $\beta$ -HIDROXI- $\Delta^4$ -ANDROSTEN-3-ONA  
(TESTOSTERONA)”**

Que presenta la Br. Montilla F. Erika del C., C.I. 19.500.795 para aspirar al Título de Licenciado en Química, ha sido realizado en el Laboratorio o Centro de Investigación de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela, bajo nuestra dirección, durante los años 2014 y 2015, y con esta fecha autorizamos su presentación.

Caracas, Abril de 2015

---

Dr. Gustavo Cabrera

(Tutor)

Los abajo firmantes asignados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del trabajo Especial de Grado titulado:

**“OXIDACIÓN DEL ANILLO B DE LA 17 $\beta$ -HIDROXI- $\Delta^4$ -ANDROSTEN-3-ONA  
(TESTOSTERONA)”**

Presentado por la Br. Montilla F., Erika del C., C.I 19.500.795 certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el Título de Licenciado en Química.

---

Dr. Cabrera Gustavo

(Director)

---

Dra. María Rodríguez

(Jurado)

---

Dr. Carlos China

(Jurado)

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a la Universidad Central de Venezuela, magna casa de estudios por brindarme la oportunidad de crecer profesionalmente y como persona.

A la Facultad de Ciencias por permitirme ser parte de ella, dándome la oportunidad además de conocer y aprender de personas muy valiosas.

Al Laboratorio de Productos Naturales por permitirme tomar cada vez nuevos conocimientos acerca de la Química Orgánica y encantarme más de ella.

Al Dr. Gustavo Cabrera por permitirme realizar mi Trabajo Especial de Grado en el área de síntesis, por la infinidad de conocimientos impartidos, por su comprensión y atención a lo largo de mi proceso de aprendizaje.

A Prof. Pablo Neacato por aclarar mis momentos de confusión, por su gran apoyo y transmitirme sus conocimientos y experiencias en todo momento.

A Jairo Bermudez por su soporte, por su atención y su disposición siempre que lo necesité en el desarrollo de mi investigación.

A la Prof. Lola de Lima, por su asistencia y tiempo dedicado en la ejecución y análisis de espectros IR del presente trabajo de investigación.

A Daniela Briceño, por su colaboración en la elaboración de espectros RMN presentes en mi Trabajo Especial de Grado.

A mis amigos y compañeros de laboratorio: Randy Blanco, José Colmenares, Iván Romero, y en especial a Daniela Antunes y Lourdes Gotopo, por sacarme de dudas en ciertos momentos, ser mis amigas, por su paciencia y comprensión.

Gracias a ustedes me fue más fácil familiarizarme en el laboratorio de síntesis y sentirme a gusto.

Gracias totales al grupo de productos naturales, Prof. María Rodríguez, Ynés Rojas, Luis de Freitas, Manuel Fermín, Natasha Rodríguez y Reine Mendoza. Agradezco esa unión y compañerismo que me brindaron.

Al Prof. Carlos Chinaa, uno de los jurados del presente Trabajo Especial de Grado, por compartir información que enriqueció la investigación.

A mis hermanos, Joher Montilla y Eduard Montilla, mi ejemplo a seguir en todo momento y mis mejores amigos. Siempre preocupados de cada paso que doy.

Y finalmente a los que más agradezco y estaré agradecida siempre, a mis padres, Carmen Farías y Antonio Montilla, por ser incondicionales y apoyarme en todo momento, por darme fuerzas cuando más lo necesité, por comprenderme, enseñarme a perseverar y ser sensata, por enseñarme a respirar profundo, por tolerarme en los momentos más difíciles, y sobre todo luchar a mi lado siempre. Gracias a ustedes soy lo que soy hoy día y por ustedes lograré ser mucho más de lo que ya soy.

## RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se realizó la oxidación de la testosterona con el fin de funcionalizar el anillo B. El propósito principal de la síntesis como objetivo del Trabajo Especial de Grado es la creación y desarrollo de una base de datos de compuestos derivados de androstanos en conjunto con su actividad viral, específicamente contra el dengue y la fiebre amarilla.

La oxidación del anillo B de la testosterona se logró por medio de una serie de reacciones que involucraron en un primer paso la acetilación o protección del grupo hidroxilo, seguido de la deshidrogenación del anillo B con cloranil como agente oxidante y finalmente la propuesta de hidrobtoración-oxidación del producto deshidrogenado.

Los productos e intermediarios fueron caracterizados por sus datos espectrales: IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, según corresponda. Se reporta la obtención de los productos  $17\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona,  $17\beta$ -hidroxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona y  $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona.

## ÍNDICE GENERAL

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Enfermedades Infecciosas .....</b>	<b>2</b>
1.1.1. Fiebre Amarilla .....	3
1.1.2. Dengue.....	4
<b>1.2 Fármacos .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Terpenos.....</b>	<b>7</b>
<b>1.4 Esteroides .....</b>	<b>9</b>
1.4.1 Esteroides como antivirales .....	11
<b>1.5 Androstanos.....</b>	<b>13</b>
<b>1.6 Grupos protectores de alcoholes .....</b>	<b>15</b>
<b>1.7 Reacciones de deshidrogenación .....</b>	<b>19</b>
<b>1.8 Reacciones de hidrobtoración .....</b>	<b>20</b>
<b>1. ANTECEDENTES .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1 Deshidrogenación de esteroides con quinonas .....</b>	<b>24</b>
<b>2.2 Hidrobtoración de esteroides .....</b>	<b>32</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Objetivo General .....</b>	<b>37</b>
<b>3.2 Objetivos Específicos .....</b>	<b>37</b>
<b>3. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL .....</b>	<b>38</b>
<b>4.1 Deshidrogenación de 17<math>\beta</math>-hidroxi-<math>\Delta^4</math>-androst-3-ona.....</b>	<b>38</b>
4.1.1. Reacción con catalizador .....	38
4.1.2. Reacción sin catalizador .....	39
<b>4.2 Síntesis de 17<math>\beta</math>-acetoxiandrost-<math>\Delta^{4,6}</math>-dien-3-ona y su posterior hidrobtoración-oxidación.....</b>	<b>39</b>
4.2.1. Síntesis de 17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona: acetilación de 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona ..	39
4.2.2. Síntesis de 17 $\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona .....	40
4.2.3. Hidrobtoración-oxidación de 17 $\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona .....	40



<b>4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS .....</b>	<b>42</b>
<b>5.1 Deshidrogenación de 17<math>\beta</math>-hidroxi-<math>\Delta^4</math>-androst-3-ona .....</b>	<b>43</b>
5.1.1. Reacción con catalizador .....	43
5.1.2. Reacción sin catalizador .....	46
<b>5.2 Síntesis de 17<math>\beta</math>-acetoxi-<math>\Delta^4</math>-androst-3-ona y su posterior oxidación en el anillo B .....</b>	<b>52</b>
5.1.1. Síntesis de 17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona a partir de 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona .....	52
5.1.2. Síntesis de 17 $\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona .....	54
5.1.3. Hidroboración-oxidación de 17 $\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona .....	67
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>71</b>
<b>6. ESPECTROS .....</b>	<b>73</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>101</b>

## INDICE DE ESPECTROS

<b>Espectro nº 1:</b> IR ( $\text{CHCl}_3$ ) del producto de la reacción de deshidrogenación de $17\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona con cloranil	73
<b>Espectro nº 2:</b> IR (KBr) de $17\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona	74
<b>Espectro nº 3:</b> IR ( $\text{CHCl}_3$ ) de $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona	75
<b>Espectro nº 4:</b> $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona	76
<b>Espectro nº 5:</b> $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona	80
<b>Espectro nº 6:</b> $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 de $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona	84
<b>Espectro nº 7:</b> $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-90 de $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona	87
<b>Espectro nº 8:</b> HMQC ( $\text{CDCl}_3$ ) de $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona	91
<b>Espectro nº 9:</b> IR ( $\text{CHCl}_3$ ) del producto de hidroborcación-oxidación de $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona	97
<b>Espectro nº 10:</b> $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) del producto de hidroborcación de $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona	98

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Valores reportados y teóricos de los máximos de absorción UV-vis ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) de la testosterona y $17\beta$ -hidroxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona	55
<b>Tabla 2:</b> Datos espectroscópicos $^1\text{H}$ -RMN del producto (XXVIII) (Espectro n°4, $\text{CDCl}_3$ ) y sus correspondientes desplazamientos experimentales y calculados	58
<b>Tabla 3:</b> Constantes de acoplamiento de $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona ó acetato de 3-oxoandrosta-4,6-dien- $17\beta$ -ilo (Espectro n°4)	60
<b>Tabla 4:</b> Datos espectroscópicos $^{13}\text{C}$ -RMN del producto (XXVIII) (Espectro n°5, $\text{CDCl}_3$ ) y sus correspondientes desplazamientos experimentales y calculados	62
<b>Tabla 5:</b> Datos espectroscópicos $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT 135 del producto (XXVIII) (Espectro n° 6, $\text{CDCl}_3$ ) y sus correspondientes desplazamientos experimentales y calculados	63
<b>Tabla 6:</b> Datos espectroscópicos $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT 90 del producto (XXVIII) (Espectro n° 7, $\text{CDCl}_3$ ) y sus correspondientes desplazamientos experimentales y calculados	64
<b>Tabla 7:</b> Datos espectroscópicos HMQC del producto (XXVIII) (Espectro n° 8, $\text{CDCl}_3$ ) y sus correspondientes desplazamientos experimentales	65
<b>Tabla 8:</b> Datos espectroscópicos $^{13}\text{C}$ -RMN del producto aislado de la reacción de hidroboração- oxidación de $17\beta$ -acetoxi- $\Delta^{4,6}$ -androst- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona (Espectro n° 10, $\text{CDCl}_3$ ).	69

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura nº 1:</b> Unidad del isopreno	7
<b>Figura nº 2:</b> Estructura del esterano o ciclopentanoperhidrofenantreno	9
<b>Figura nº 3:</b> Estructuras de la testosterona (I), estradiol (II), cortisol (III) y aldosterona (IV)	10
<b>Figura nº 4:</b> Estructuras de la prednisona (V) y prednisolona (VI)	11
<b>Figura nº 5:</b> Estructuras del brasinólido (VII) y dehidroepiandrosterona (VIII)	12
<b>Figura nº 6:</b> Estructura de la dexametasona (IX)	13
<b>Figura nº 7:</b> Estructura del esterano (X)	14
<b>Figura nº 8:</b> Estructuras del pregnano (XI) y estrano (XII)	14
<b>Figura nº 9:</b> Reacción general para la formación de un éster a partir de un alcohol, un cloruro de acilo, un anhídrido y un éster.	17
<b>Figura nº 10:</b> Mecanismo de acilación de un alcohol ROH con anhídrido acético y piridina como catalizador	18
<b>Figura nº 11:</b> Reacción general de hidrobtoración- oxidación del eteno	20
<b>Figura nº 12:</b> Mecanismo de hidrobtoración del propeno	21
<b>Figura nº 13:</b> Equilibrio ácido-base del peróxido de hidrógeno e ión hidróxido	22
<b>Figura nº 14:</b> Mecanismo de reacción de la oxidación de un trialkilborano (BR <sub>3</sub> )	23
<b>Figura nº 15:</b> Productos de deshidrogenación del colesterol (XIII) con diversas quinonas	25
<b>Figura nº 16:</b> Reacción de formación del enolato de la $\Delta^5$ -3-cetocolestenona catalizada por alcóxido de aluminio	26
<b>Figura nº 17:</b> Mecanismo de deshidrogenación del enol de la $\Delta^5$ -3-cetocolestenona con benzoquinona	27

<b>Figura nº 18:</b> Reacción de deshidrogenación de $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ -21-diol-3,20-diona con cloranil en tert-butanol	28
<b>Figura nº 19:</b> Reacción de deshidrogenación de $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ -21-diol-3,20-diona con cloranil	29
<b>Figura nº 20:</b> Reacción de enolización del cetoesteroide como paso determinante	30
<b>Figura nº 21:</b> Esquema de reacción para la oxidación y posterior deshidrogenación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-metil-16,17-secoandrost-5-en-16-nitrilo-17-ona (XIX)	32
<b>Figura nº 22:</b> Producto de hidrobtoración del colest-3,5-dieno y colest-4,6-dieno	34
<b>Figura nº 23:</b> Reacción de hidrobtoración-oxidación de 7-deshidrocolesterol	35
<b>Figura nº 24:</b> Productos de hidrobtoración del 2-colestano	36
<b>Figura nº 25:</b> Esquema experimental para la obtención del 17 $\beta$ ,7 $\xi$ -dihidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona (XXV) y 17 $\beta$ -acetoxi-7 $\xi$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona (XVIII).	42
<b>Figura nº 26:</b> Esquema de la descomposición del cloranil en medio acuoso	44
<b>Figura nº 27:</b> Equilibrio tautomérico de la testosterona	45
<b>Figura nº 28:</b> Producto de la reducción del cloranil, tetraclorohidroquinona	46
<b>Figura nº 29:</b> 17 $\beta$ -hidroxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona (XXV) y 17 $\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona (XXVIII)	49
<b>Figura nº 30:</b> Mecanismo de deshidrogenación de la testosterona con cloranil	50
<b>Figura nº 31:</b> Oxidación de alcoholes saturados en esteroides con DDQ	51
<b>Figura nº 32:</b> Mecanismo de reacción para la acetilación de la 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona con anhídrido acético y piridina como catalizador.	53
<b>Figura nº 33:</b> Espectro UV-vis (etanol) de la mezcla de reacción de deshidrogenación de la testosterona en cloranil a 8 h de reacción	56
<b>Figura nº 34:</b> Estructura del Diosbulbisin A, molécula aislada y reportada por Liu y col. <sup>32</sup> junto con sus datos espectroscópicos	59

**Figura nº 35:** Modelado molecular de la estructura 17 $\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona<sup>34</sup> 61

**Figura nº 36:** Mecanismo de reacción para la deshidrogenación de 17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androsten-3-ona (XXVII) con cloranil 66

Figura nº 37 Montaje experimental para la reacción de hidrobtoración 67

Figura nº 38 Reacción estequiométrica para la síntesis de gas diborano 68

## LISTADO DE ABREVIATURAS EMPLEADAS

TÉRMINO	ABREVIATURA
Diclorometano	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
Tetrahidrofurano	THF
Éter Etílico	Et <sub>2</sub> O
Borohidruro de sodio	NaBH <sub>4</sub>
Trifluoruro de boro	BF <sub>3</sub>
Colaboradores	Col.
Thin Layer Chromatography (Cromatografía de Capa Fina)	TLC
Relación de frentes	RF
Infrarrojo	IR
milimol	mmol
Resonancia Magnética Nuclear de carbono	RMN <sup>13</sup> C
Resonancia Magnética Nuclear de protones	RMN <sup>1</sup> H
Cromatografía de Capa Fina	CCF
Borohidruro de Sodio	NaBH <sub>4</sub>
Horas	h
Singlete	s
Doblete	d
Triplete	t
Doblete de doblete	dd
Triplete de doblete	td
Cuarteto de doblete	cd
Multiplete	m

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, pueden conocerse numerosas enfermedades que han tomado importancia médica con el pasar de los años. Algunos virus, como los arbovirus, provocan enfermedades que en muchas regiones pueden convertirse en epidemias (desarrollo de una enfermedad o de un fenómeno patológico que afecta simultáneamente a numerosas personas en un territorio extenso), entre las que podemos mencionar la Fiebre Amarilla y el Dengue.

La medicina ha creado vacunas para el tratamiento de algunas de estas enfermedades; sin embargo, en la mayoría de los casos, estas vacunas no son de fácil síntesis o adquisición. En el caso de las infecciones virales, una intervención farmacológica eficaz es extremadamente difícil ya que los virus son parásitos intracelulares y su replicación puede generar mutaciones, trayendo como consecuencia que los virus desarrollen cierta inmunidad frente a los fármacos. El objetivo de la terapéutica es obtener el efecto máximo sobre las células infectadas por virus con acción tóxica mínima sobre las demás células del huésped.

Diversos esteroides naturales, junto con un número considerable de esteroides sintéticos y semi-sintéticos, son empleados con alta frecuencia en el campo medicinal debido a sus actividades biológicas. Los androstanos, moléculas derivadas de terpenos tetracíclicos, corresponden a algunas de las estructuras más estudiadas en el ámbito de la farmacología. Entre los derivados de androstanos con mayor interés se encuentra la testosterona, la principal hormona sexual masculina, y los andrógenos. Los andrógenos también tienen un efecto secundario fisiológico, una actividad anabólica que estimula el crecimiento de huesos y músculos, promoviendo también el almacenamiento de proteínas.



La presencia de grupos funcionales en las moléculas orgánicas permite una actividad específica frente a cierto tipo de reacciones. En base a este hecho, la funcionalización de un esteroide con actividad biológica, cuyo efecto hormonal es conocido, puede promover en gran medida la actividad del esteroide de partida, dependiendo de la naturaleza del esteroide. La funcionalización del anillo B de la testosterona permitiría estudiar la efectividad del esteroide sintético producto en el tratamiento de ciertas enfermedades infecciosas, como lo sería el Dengue y la Fiebre Amarilla.

### **1.1 Enfermedades Infecciosas**

Las enfermedades infecciosas son el resultado de la interacción entre los microorganismos, el hospedero humano y el medio ambiente. La capacidad de los microorganismos de causar infección mediante factores virales en conjunto con la capacidad inmune del hospedero para defenderse, su susceptibilidad genética, y el medio ambiente con sus factores físicos, culturales y económicos, son determinantes en la frecuencia, el predominio o el control de las enfermedades infecciosas en la población humana. En la actualidad, el control de muchas de las enfermedades infecciosas es posible gracias al conocimiento que se tiene de los agentes causales, y la forma como se defiende de ellas el organismo humano. El término “patogénesis” se refiere a la capacidad que tiene un microorganismo de entrar en contacto con un hospedero e inducir cambios fisiológicos o anatómicos resultantes en una enfermedad. “Virulencia” es la capacidad relativa de un microorganismo de causar daño en su hospedero. Este daño es explicado en parte por características propias del microorganismo, conocidas como factores virulentos, y en parte por factores propios del hospedero. Cuando la interacción entre el microorganismo y el hospedero tiene como resultado un daño en los tejidos que ocasiona manifestaciones clínicas, tiene lugar lo que se denomina como una enfermedad infecciosa. Un virus es considerado, biológicamente, un agente infeccioso microscópico acelular (de vida no celular), que

posee la capacidad de multiplicarse dentro de las células de otros organismos. Dentro de la clasificación de virus por conjunto, de acuerdo a su forma de transmisión, los arbovirus se caracterizan por ser transmitidos por artrópodos, refiriéndose a animales invertebrados dotados de un esqueleto externo y apéndices articulados, los cuales lo transmiten al picar al hospedero, permitiendo el acceso del virus a la sangre.<sup>1</sup>

Algunos virus, como los arbovirus, provocan epidemias (desarrollo de una enfermedad o de un fenómeno patológico que afecta simultáneamente a numerosas personas en un territorio más o menos extenso y sometido a influencias idénticas e inhabituales), entre las que podemos mencionar la Fiebre Amarilla y el Dengue.<sup>2</sup>

### **1.1.1. Fiebre Amarilla**

La fiebre amarilla es una infección viral aguda, de curso breve y relativamente grave, causada por un arbovirus y transmitida por un mosquito de la familia *Flaviviridae*. Esta enfermedad se manifiesta de dos formas: la selvática, transmitida por diversas especies de *Haemagogus*, y la urbana, transmitida por *Aedes Aegypti*. El virus que la produce se presenta en formas epidémicas o endémicas (enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) en Suramérica y regiones de África del este, especialmente en Liberia, Ghana, Nigeria y países vecinos. Los seres humanos y otros primates adquieren la infección por la picadura de mosquitos infectados. Después de un período de incubación de 3 a 6 días, el virus aparece en la sangre, sirviendo como fuente de infección para otros mosquitos. Para que el mosquito sea capaz de transmitir el virus, éste tiene que replicarse en su intestino y pasar por las glándulas salivares. En las zonas endémicas de fiebre amarilla urbana, la mayoría de los casos afectan a niños, al ser inmunes la mayoría de los adultos. La fiebre amarilla puede ser menos grave en niños, con una relación de las infecciones subclínicas respecto a las clínicas de 2:1; las infecciones subclínicas,

abortivas o leves, que se caracterizan por fiebre y cefalea (dolores de cabeza), pueden pasar inadvertidas excepto durante las epidemias. El diagnóstico de sospecha es clínico, se debe presumir la enfermedad ante un cuadro de fiebre, cefalea, vómitos y mialgias en los residentes de las zonas endémicas o en visitantes no inmunizados que han viajado recientemente, unas 2 semanas antes, a estas zonas. Las pruebas complementarias demuestran: leucopenia (disminución anormal de las células blancas de la sangre), tiempo de coagulación alargado, hiperbilirrubinemia (aumento de la bilirrubina en sangre) y aumento de transaminasas séricas y albuminuria (presencia de albúmina en la orina). En los casos graves puede haber hipoglucemia (niveles bajos de glucosa, azúcar en sangre). No existe tratamiento específico para la fiebre amarilla. Se debe mantener a los enfermos en una zona sin mosquitos, empleando mosquiteras si es necesario. El tratamiento sintomático consiste en bajar la fiebre mediante paños húmedos o paracetamol, reposición de líquidos para compensar las pérdidas por ayuno, sed, vómitos o extravasación plasmática y corrección de los desequilibrios ácido-base, y suplir un aporte nutricional para combatir la hipoglucemia; se deben evitar fármacos de metabolismo hepático o tóxicos para el hígado, el riñón o el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). La profilaxis (prevención) se basa en evitar la picadura del mosquito empleando repelentes e insecticidas, cubriéndose el cuerpo con ropa, protegiendo las casas con mallas metálicas y destruyendo las zonas de reproducción del mosquito *Aedes Aegypti*. Esta prevención se realiza mediante la vacuna específica que se debe administrar al menos 10 días antes de viajar a una zona endémica. La vacunación es válida durante 10 años, aunque la inmunidad dura al menos 40 años y probablemente toda la vida.<sup>3</sup>

### **1.1.2. Dengue**

El dengue es una enfermedad rara benigna, de origen vírico, que está causada por varios virus transmitidos por artrópodos, del tipo de los arbovirus. Se caracteriza por

fiebre bifásica, mialgias (dolores musculares) o artralgias (dolores en las articulaciones), exantema (erupción cutánea, de color rojizo), leucopenia (disminución anormal de las células blancas de la sangre) y linfadenopatías (inflamación de los nódulos linfáticos). Los virus que causan el dengue clásico, son transmitidos por mosquitos de la familia *Stegornyia Aedes Aegypti*, un mosquito que pica durante el día. En la mayoría de las áreas tropicales, el *Aedes Aegypti* está muy urbanizado y se cría en el agua almacenada para beber o bañarse, o en el agua de lluvia recogida en cualquier recipiente. Los mosquitos domésticos pueden infectarse por el virus del dengue al picar a las personas en fase virémica (con capacidad de transmitir el virus que se está replicando en su sangre), por lo que aparecen un gran número de infecciones secundarias, no debidas a picadura por *Aedes Aegypti*, casi simultáneas dando la sensación de estar ante una enfermedad altamente contagiosa. La clínica varía según la edad y de un enfermo a otro. En los lactantes y los niños pequeños, la enfermedad puede tener síntomas inespecíficos o caracterizarse por fiebre de 1 a 5 días de evolución, acompañada de inflamación faríngea, rinitis (inflamación de la mucosa nasal) y tos leve. En los niños mayores y los adultos después de un período de incubación de 1 a 7 días aparece dolor de espalda, la fiebre de comienzo brusco, que aumenta rápidamente hasta 41 °C puede dar lugar a convulsiones, especialmente en la fiebre chikungunya; se acompaña de cefalea (dolor de cabeza) frontal o retro orbitaria. Durante las primeras 24-48 horas de fiebre aparece un exantema generalizado, que desaparece con la presión. Entre los días 2 a 6 de fase febril pueden producirse náuseas y vómitos, linfadenopatías generalizadas, hiperestesia cutánea (aumento de la sensibilidad), alteraciones del gusto y anorexia (disminución del apetito). Uno o dos días después aparece un exantema máculo papuloso (manchas y elevaciones pequeñas de la piel), que se extiende a las palmas de las manos y las plantas de los pies, que desaparece en un tope de 5 días, pudiendo existir descamación posterior de estas zonas. La profilaxis (prevención) se basa en evitar la picadura del mosquito empleando repelentes e insecticidas, cubriéndose el cuerpo con ropa, protegiendo las casas con mallas metálicas y destruyendo las zonas de reproducción del mosquito *Aedes Aegypti*.

Cuando debe almacenarse agua, se aconseja usar tapas que ajusten herméticamente o una fina capa de aceite, pues evitan la puesta o la incubación de los huevos. También pueden agregarse al agua potable agentes larvicidas, sin riesgo para la salud.<sup>3</sup>

## 1.2 Fármacos

La química medicinal abarca a la química sintética, tanto arte como ciencia. Se requiere de un alto grado de comprensión para acumular y promover infinidad de información tanto biológica como química, así como de instinto en el momento de seleccionar el proceso correcto, e intelecto para planear una idea y poner en ejecución la estrategia que conlleva al compuesto deseado. Las herramientas de la química medicinal han cambiado dramáticamente con el pasar de los años, y siguen cambiando en el presente. La mayoría de los químicos medicinales aprenden cómo usar esas herramientas por ensayo y error una vez que conocen la industria farmacéutica, considerado como un proceso que comprende muchos años. El diseño racional de drogas especialmente creadas para enlazarse a receptores específicos es el método usado con mayor frecuencia para la obtención de compuestos con una actividad farmacológica particular y en estas últimas décadas se ha desarrollado rápidamente con los avances tecnológicos en el área de computación, que han permitido la visualización de moléculas complejas. El diseño de drogas basado en la estructura de receptores conocidos tiene como punto de partida no la droga en sí misma, sino al objetivo molecular como el sitio activo de un receptor, enzima, entre otros factores.<sup>4</sup>

La capacidad de un compuesto químico para ejercer una acción farmacológica está determinada en parte por su habilidad para enlazarse de una manera complementaria e interactuar con el receptor. Esta interacción involucra sólo una parte de la molécula o farmacóforo. El proceso está acompañado por la formación de uniones químicas débiles como: puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas, interacciones de Van

der Walls, hidrofóbicas o iónicas. Podría por lo tanto proponerse que compuestos que contengan farmacóforos idénticos o similares, son capaces de ejercer los mismos efectos específicos. La búsqueda de patrones estructurales comunes o farmacóforos que puedan estar asociadas con actividad biológica en una serie de compuestos activos, es una de las maneras de abordar el problema del diseño racional de drogas. Para lograr esto se usa como herramienta la química computacional.<sup>2</sup>

El uso clínico de muchos compuestos estudiados sólo abarca cierto porcentaje de moléculas, por lo que el estudio de antivirales se mantiene en el tiempo. La actividad biológica antiviral de muchos compuestos, en el caso de esteroides, viene asociado a insaturaciones en el sistema molecular, aunque el mecanismo de acción aún no ha sido comprobado. La química de los esteroides se clasifica como un camino de investigación de gran variedad de fármacos.

### 1.3 Terpenos

Con el nombre de terpenos se conoce a un grupo importante de componentes vegetales que tienen un origen biosintético común. Todos, aunque con estructuras químicas muy distintas proceden de la condensación en números variables de unidades isoprénicas. La unidad fundamental de éstos esqueletos es el Isopreno, (referirse a la figura nº1), que contiene cinco átomos de carbono.<sup>5</sup>

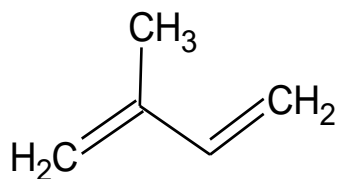


Figura nº 1 Unidad del isopreno

Los terpenos abarcan una amplia familia de compuestos con gran diversidad estructural, lo que dificulta resumir sus características más comunes, pues no solo se trata de la diversidad de grupos funcionales sino también del número de átomos de carbono que conforman el esqueleto. Los terpenos obedecen a la regla del isopreno, es decir, la sección de átomos que conforman a un terpeno es tal que pueden localizarse varias unidades consecutivas de isopreno. Debido a degradaciones o rearrreglos no siempre el número de átomos de carbono es múltiplo de cinco, debido a que se generan secuencias anormales de la unidad de C-5. Así, en términos generales, la clasificación de los terpenos de acuerdo al número de subunidades de isopreno que contienen, es de la siguiente manera:

- Hemiterpenos: Una unidad isoprénica, constan de 5 átomos de carbono. El hemiterpeno más conocido es el isopreno mismo, un producto volátil que se desprende de los tejidos fotosintéticamente activos.
- Monoterpenos: Dos unidades de isopreno, constan de 10 átomos de carbono.
- Sesquiterpenos: Tres unidades de isopreno, constan de 15 átomos de carbono.
- Diterpenos: Cuatro unidades de isopreno, constan de 20 átomos de carbono.
- Triterpenos: Seis unidades de isopreno, constan de 30 átomos de carbono.
- Tetraterpenos: Ocho unidades de isopreno, constan de 40 átomos de carbono.<sup>5</sup>

En particular los triterpenos se clasifican en tetracíclicos y pentacíclicos. Los tetracíclicos de acuerdo a la estereoquímica y la forma en que se fusionan los anillos, se derivan los Apo-eufanos y los Protostanos. Entre los Protostanos encontramos los

esteroides que, de acuerdo al número de átomos de carbono que contienen, se encuentran a los androstanos. Estos esqueletos modificados serán parte de la base empleada en futuros estudios en pro de encontrar una relación lineal entre estructura y actividad biológica.<sup>5</sup>

## 1.4 Esteroides

Los esteroides son compuestos derivados de los terpenos, clasificados como triterpenos. Son compuestos que poseen el esqueleto del esterano o un esqueleto derivado del esterano, referirse a la figura nº 2. El esterano se compone de carbono e hidrógeno, formando cuatro anillos fusionados, tres con seis átomos de carbono y uno con cinco, conteniendo en total 17 átomos de carbono. Los grupos metilo se presentan generalmente en C10 y C13. Una cadena alquílica además puede estar presente en C-17. La numeración y nombramiento de los anillos de una unidad esteroidal se definen como es indicado en la figura nº 2.<sup>6</sup>

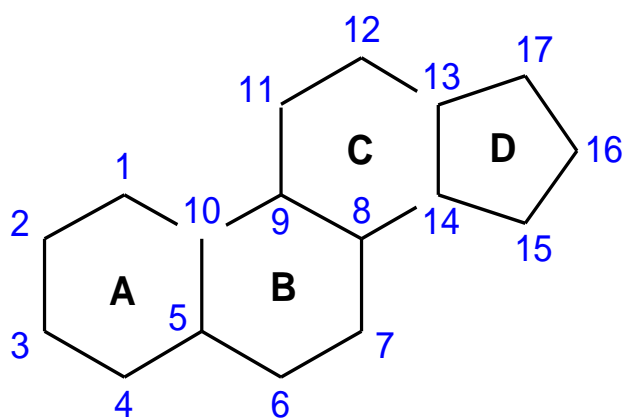
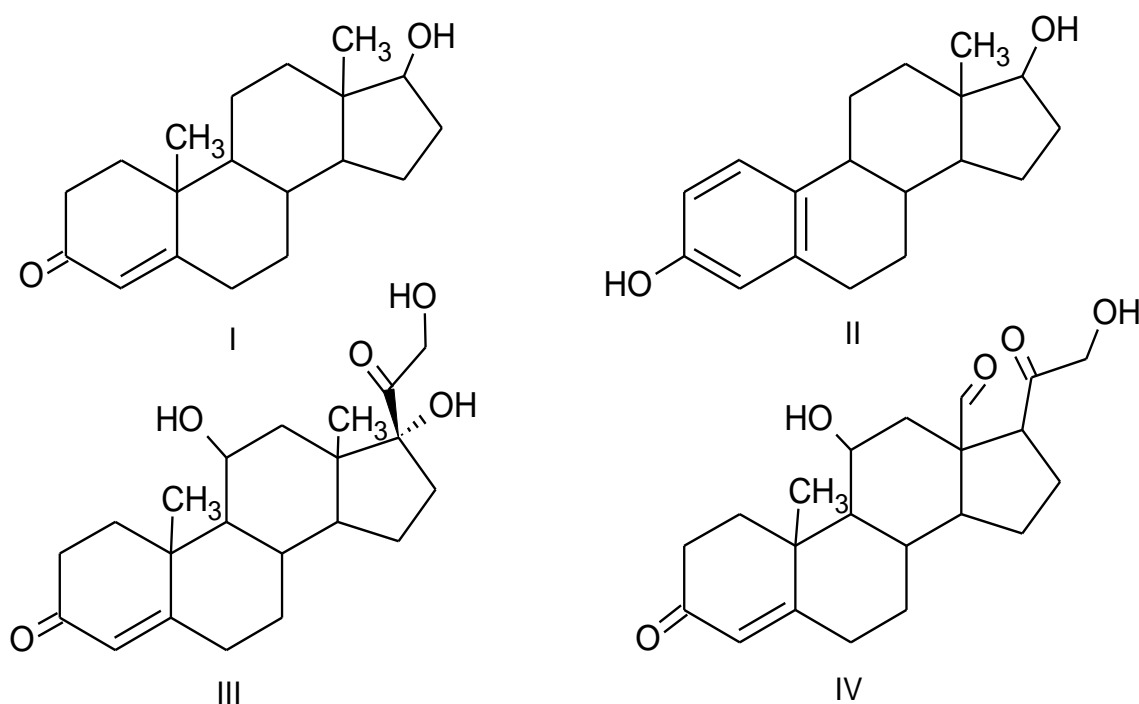


Figura nº 2 Estructura del esterano o ciclopentanoperhidrofenantreno

Las hormonas esteroidales se mueven a través del torrente sanguíneo (en proteínas portadoras), desde su lugar de síntesis hasta ciertos tejidos, donde inciden en las células, se acoplan a receptores protéicos específicos en el núcleo, y ocasionan



modificaciones en expresiones genéticas y metabolismo. Como las hormonas poseen una gran afinidad hacia sus receptores, una muy baja concentración de hormonas son suficientes para producir las modificaciones necesarias en los tejidos específicos. Los principales grupos de hormonas esteroidales son las hormonas sexuales masculinas y femeninas, testosterona (I) y estradiol (II), y las hormonas producidas por la corteza suprarrenal, el cortisol (III) y la aldosterona (IV).<sup>6</sup>



**Figura nº 3 Estructuras de la testosterona (I), estradiol (II), cortisol (III) y aldosterona (IV)**

La prednisona (V) y prednisolona (VI), ilustradas en la figura nº 4, son drogas esteroidales con actividades antiinflamatorias potentes. Tienen gran variedad de aplicaciones, incluyendo el tratamiento del asma y artritis reumatoide.<sup>7</sup>

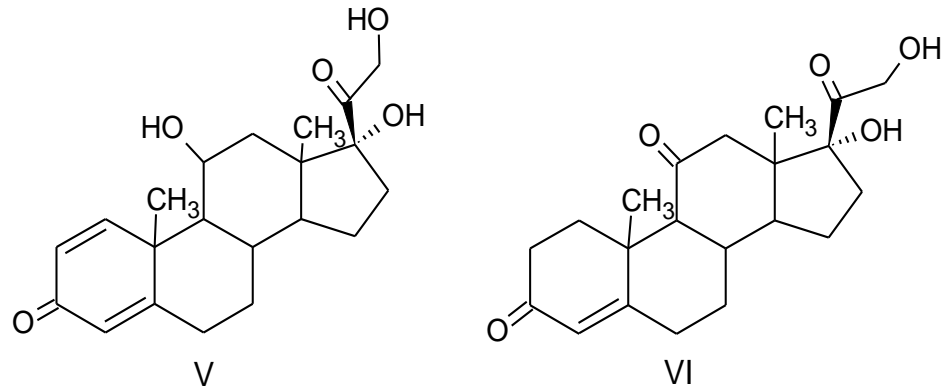
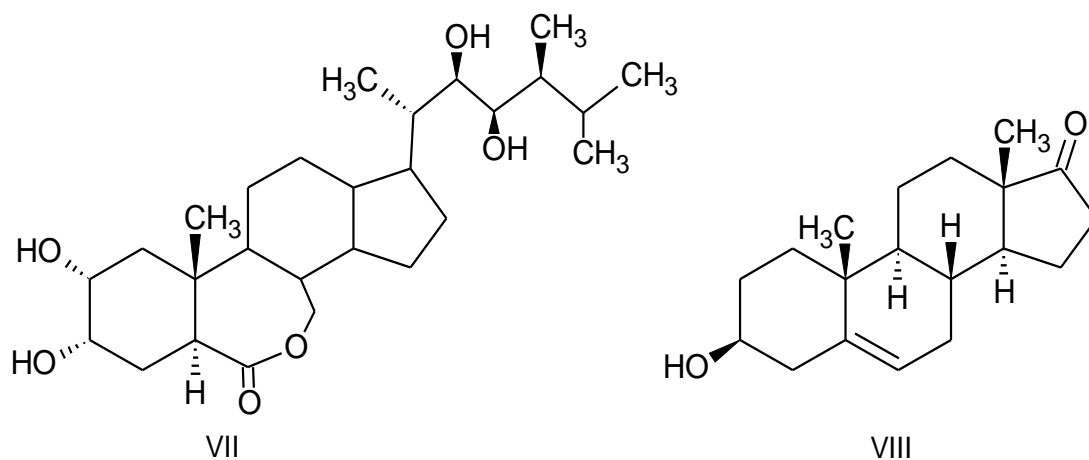


Figura nº 4 Estructuras de la prednisona (V) y prednisolona (VI)

Las hormonas esteroidales según el número de átomos de carbono, pueden dividirse en pregnanos (21 átomos de carbono), androstanos (19 átomos de carbono), estranos (18 átomos de carbono).<sup>8</sup>

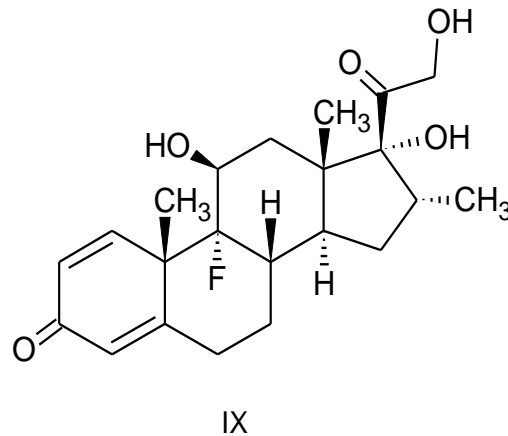
#### 1.4.1 Esteroides como antivirales

Como evidencia de la propiedad antiviral de los compuestos esteroidales en trabajos previos, donde se realizaron estudios *in Vitro*, se ha demostrado que algunos derivados sintéticos de esteroides de origen vegetal (brasinoesteroides, esteroides que contienen un átomo de oxígeno en C-3 y otros adicionales en C-2, C-6, C-22 y C-23) como por ejemplo el brasinólido (VII), presentan actividad frente a diversos virus, entre ellos el virus Junín (JUNV), agente etiológico de la fiebre hemorrágica Argentina. Se ha evaluado también la actividad de esteroides de origen animal y de una serie de derivados obtenidos por síntesis química frente a virus patógenos para el hombre. Estos estudios proponen que la dehidroepiandrosterona o DHEA (VIII) actúa en el ciclo de replicación de virus como los de la encefalitis japonesa y el virus de la inmunodeficiencia tipo I (HIV-1).<sup>9</sup>



**Figura nº 5 Estructuras del brasinólido (VII) y dehidroepiandrosterona (VIII)**

Al estudiar la replicación del Virus de la Encefalitis Japonesa (JEV) en líneas celulares de neuroblastoma de murina (N18), se encontró que la dehidroepiandrosterona (DHEA) suprime los efectos citotóxicos y la apoptosis inducida por el virus, así como su replicación y propagación dependiente de su concentración (a partir de 50  $\mu\text{M}$ ). Estudios sobre el virus de la inmunodeficiencia HIV y FIV *in vitro* realizados con DHEA, dexametasona (IX) o análogos sintéticos, han demostrado que estos compuestos esteroidales tienen propiedades antivirales directas contra el Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH) o el virus de inmunodeficiencia felino (FIV), dependiendo de la dosis.<sup>9</sup>



**Figura nº 6 Estructura de la dexametasona (IX)**

Los estudios acerca de la acción inhibitoria de DHEA en la infectividad del virus Junín (JUNV) arrojaron que no ejercía efectos en los diferentes procesos de adsorción e internalización viral; por otro lado, al examinar el efecto del agregado de DHEA o EA (50µg/ml) a distintos tiempos post-infección sobre la expresión de la proteína viral N (proteína de nucleocápside) se apreció un máximo efecto inhibitorio de los compuestos (95% de inhibición) cuando los mismos se encontraban presentes durante las primeras horas de la infección. Se determinó así que el agregado de los compuestos una vez transcurrida la internalización de las partículas virales (2 horas post-infección), inhibe la síntesis de proteína N producida a lo largo de un único ciclo de replicación viral.<sup>9</sup>

## 1.5 Androstanos

En la sección 1.3 se introdujo la clasificación de los terpenos, los cuales se caracterizan en particular en tetraciclos y pentaciclos, donde los tetraciclos de acuerdo a la estereoquímica se derivan en apo-eufanos y protostanos. Dentro de la clasificación de los protostanos se encuentra un tipo de esteroide en específico, que al poseer 19

átomos de carbono, se le conoce como androstano. Los androstanos son hormonas esteroidales con 19 átomos de carbono pertenecientes a la familia de los terpenos, específicamente terpenos tetracíclicos, la cual ha sido ampliamente investigada en el ámbito de la farmacología. Estas sustancias poseen el esqueleto o el núcleo del ciclopentano-perhidrofenantreno, esterano o gonano (X), presentando metilos angulares en C-10 y C-13.<sup>2</sup>

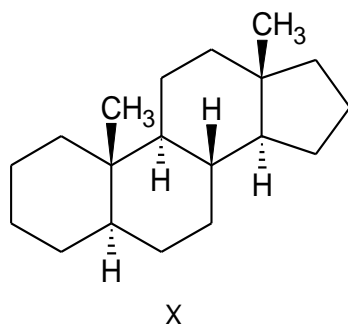


Figura nº 7 Estructura del esterano (X)

Otros esteroides de estructura similar a los androstanos, de acuerdo a la cadena lateral presente en C-17, además de los metilos angulares característicos de los androstanos, se encuentran el pregnano (XI) y elestrano (XII).<sup>2</sup>

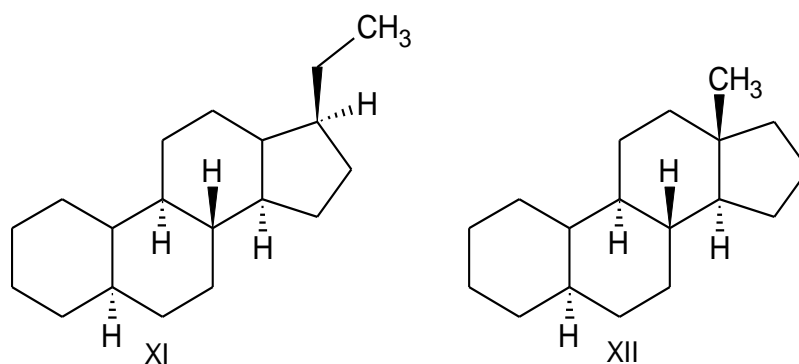


Figura nº 8 Estructuras del pregnano (XI) y estrano (XII)

La testosterona (I), figura nº 3, esteroide de gran interés farmacológico, puede ser susceptible a reacciones orgánicas que permitan la modificación estructural e interconversión de grupos funcionales, a fin de obtener un derivado del esqueleto de partida. Esto con la finalidad de obtener un producto activo hacia un tipo de reacción deseada.<sup>2</sup>

Raramente durante una síntesis, los grupos funcionales de un precursor que no intervienen en la construcción del esqueleto permanecen inalterados durante todo el proceso, ya que la presencia de un grupo funcional no es siempre compatible con reacciones que ocurren en otro sitio activo de la molécula. En el caso particular de la testosterona (I), el grupo funcional hidroxilo (OH) en la posición C-17 es susceptible a la oxidación a un grupo ceto en condiciones oxidantes de reacción, o incluso un producto colateral de mayor grado de oxidación si se utiliza un agente oxidante de mayor potencial. A fin de evitar productos colaterales en una síntesis que involucre compuestos oxidantes, siempre y cuando se desee mantener inalterado el grupo funcional, es necesario mantener protegido el grupo OH. La manera más efectiva de lograr lo anterior, es protegiendo a los grupos alcoholes presentes.

## **1.6 Grupos protectores de alcoholes**

La protección de grupos funcionales aumenta el número de pasos y disminuye la eficiencia de la síntesis. Es posible en algunos casos hacer reacciones selectivas sobre un determinado centro, o introducir grupos potenciales o latentes. En general, cualquier grupo funcional que pueda ser convertido por una reacción sencilla a la funcionalidad deseada es un grupo latente, por ejemplo, un acetato es un "OH latente", por supuesto que tal conversión no debe afectar otras partes de la molécula. Por ello, un grupo latente podría ser interpretado como un grupo protector.<sup>10</sup>

Sin embargo, un grupo protector es introducido sobre una función ya existente la cual es posteriormente regenerada, mientras que un grupo latente es introducido para generar la función. Un grupo protector es un grupo funcional que bajo ciertas condiciones bloquea temporalmente un sitio de una molécula multifuncional hacia una o varias reacciones. Esto permite hacer cambios en sitios de la molécula donde existen grupos no protegidos y una vez concluidos estos cambios, la función original puede ser restablecida eliminando el grupo protector sin alterar la naturaleza química de los grupos que han sufrido. Como reactivo protector, se entiende al reactivo empleado para generar un determinado grupo protector a partir de un grupo funcional el cual estará protegido después de la reacción con el grupo protector. La desprotección se refiere a la descomposición del grupo protegido para regenerar la función original.<sup>10</sup>

En la selección de un grupo protector debe considerarse lo siguiente:

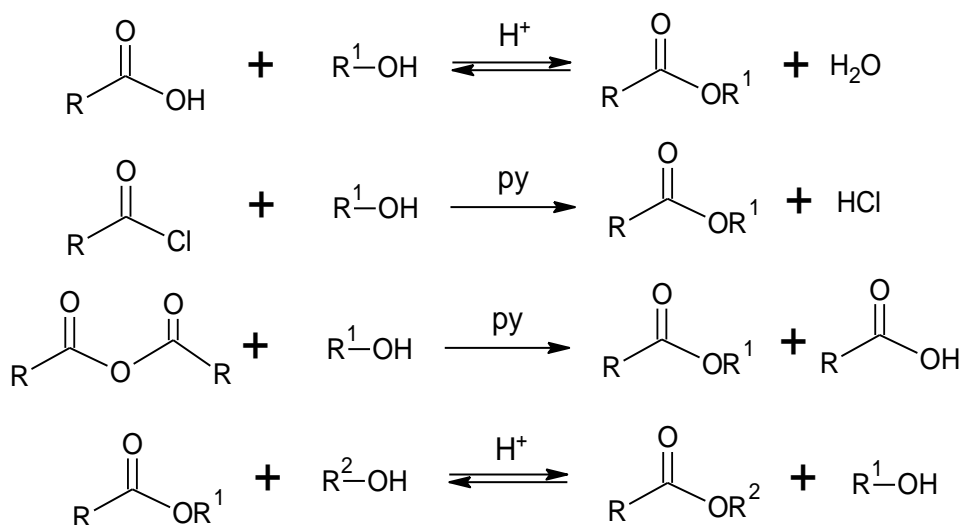
- Todos los detalles de la reacción de protección y desprotección.
- La estabilidad de otros grupos funcionales frente a las condiciones y reactivos de protección y desprotección. La compatibilidad del grupo protegido con las reacciones subsiguientes.
- Si varios grupos deben ser protegidos para una misma etapa de la secuencia sintética, es aconsejable usar el mismo grupo protector.

Para que un reactivo protector sea eficaz, debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Debe reaccionar selectivamente y con buen rendimiento, dando un grupo protegido estable hacia la reacción subsiguiente.
- El grupo protector debe ser eliminado selectivamente con buen rendimiento y con reactivos preferentemente no tóxicos.
- El compuesto protegido debe ser fácilmente separable de otros productos colaterales, fácilmente purificable y preferentemente cristalino.

- El grupo protector no debe inducir la formación de nuevos centros quirales en el compuesto protegido.
- El grupo protector debe tener un mínimo de funcionalidad adicional a la necesaria para la reacción de protección. Tal funcionalidad adicional será empleada en la etapa de desprotección.<sup>10</sup>

La protección de grupos hidroxilo ha sido uno de los primeros retos con que se enfrentó el químico debido a la amplia distribución de esta función en compuestos de interés biológico. Hay dos grandes clases de grupos protectores: éteres y ésteres. En este caso, se centrará el interés en los ésteres como grupos protectores de alcoholes. Los ésteres se preparan en general por reacción del alcohol con ácidos, cloruros de ácidos o anhídridos, y a partir de otro éster.<sup>10</sup>



**Figura nº 9** Reacción general para la formación de un éster a partir de un alcohol, un cloruro de acilo, un anhídrido y un éster.

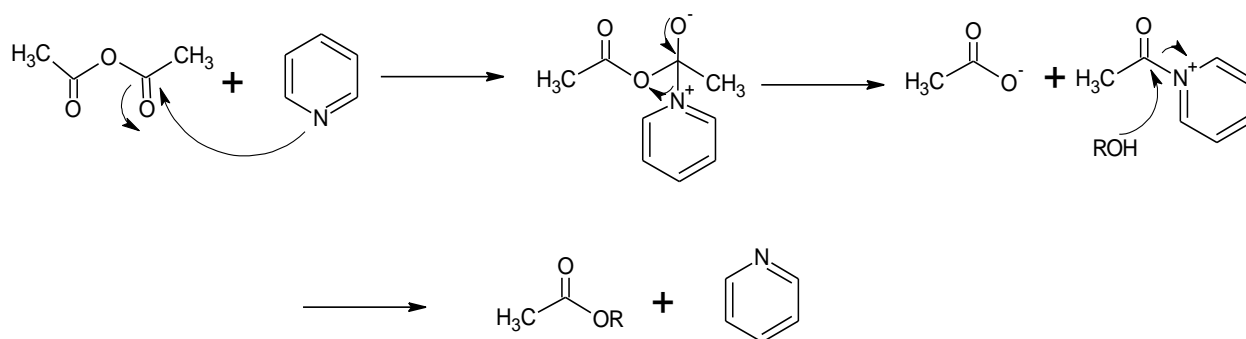
Se descomponen por hidrólisis alcalina (KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) o por reducción con hidruros metálicos (LiAlH<sub>4</sub>). Los acetatos y sus derivados son los más populares, pero



hay muchos otros ésteres usados como grupos protectores. Para su preparación, los cloruros de ácidos o anhídridos se usan en combinación con una amina terciaria (piridina) o secundaria (indol) que promueve la formación de una especie más reactiva que el cloruro de ácido o el anhídrido mismo y que tiene la ventaja de permitir el trabajo bajo condiciones de neutralidad.<sup>10</sup>

Las reacciones entre un alcohol y un ácido carboxílico o su derivado, generalmente un cloruro de ácido o anhídrido, puede ser afectada si el alcohol posee un impedimento estérico importante que disminuya su reactividad. El mejorar los rendimientos de las reacciones de acilación mediante el uso de piridina fue establecido por Von Doering y McEwen, quienes además propusieron el mecanismo de la acción catalítica de la piridina.<sup>11</sup>

Como ejemplo de un proceso de catálisis nucleofílica se tiene la acetilación de un alcohol del tipo R-OH, siendo R una cadena alquílica, anhídrido acético en piridina. Se puede proponer la formación de un ión acetilpiridinio como intermediario, seguido de la salida de la piridina y formación de ácido acético; referirse a la figura n° 10.



**Figura n° 10 Mecanismo de acilación de un alcohol ROH con anhídrido acético y piridina como catalizador**

Los grupos protectores de alcoholes tienen gran utilidad en diversas reacciones de síntesis orgánica que involucran la presencia de reactivos altamente oxidantes.<sup>11</sup>

Una de las reacciones empleadas en la síntesis orgánica que conlleva a la formación de compuestos aromáticos, dobles enlaces precursores de la funcionalización de moléculas simples, o incluso la deshidratación de alcoholes es la reacción de deshidrogenación.

### **1.7 Reacciones de deshidrogenación**

Una deshidrogenación es una reacción química que involucra la sustracción de hidrógeno de una molécula, siendo el paso reverso de la hidrogenación. Existen diversos tipos de reacciones de deshidrogenación dependiendo de la naturaleza del sustrato de partida.

Ocurren reacciones de deshidrogenación en los siguientes casos:

- Reacciones de aromatización de moléculas cíclicas en presencia de aceptores de hidrógeno, tales como quinonas.
- Oxidación de alcoholes a cetonas o aldehídos catalizada por metales.
- Deshidratación de alcoholes, dando como resultado la olefina característica.

En el caso particular de las olefinas como producto principal de una reacción de deshidrogenación de una molécula, es posible modificar estructuralmente la molécula bajo la incorporación de un nuevo grupo funcional, por medio de las diversas reacciones de adición electrofílica a dobles enlaces conocidas en la química orgánica. Tales reacciones, como adición de halógenos, ozonólisis, epoxidación, y en especial la hidroboración, generan un nuevo centro activo dependiendo del grupo funcional producto de cada reacción.<sup>12</sup>

## 1.8 Reacciones de hidrobtoración

Un átomo o una molécula no necesita una carga positiva neta para considerarse un electrófilo. El borano ( $\text{BH}_3$ ), una molécula neutra, es un electrófilo porque el boro sólo posee seis pares de electrones compartidos en su capa de valencia. El boro es por tanto capaz de aceptar un par de electrones con el fin de completar su octeto. Así, los alquenos son susceptibles a las reacciones de adición electrofílica cuando el borano actúa como electrófilo. Cuando la reacción de adición toma lugar, una solución acuosa de hidróxido de sodio ( $\text{NaOH}$ ) y peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) se agrega a la mezcla de reacción, generando un alcohol como producto final. La adición de un borano a un alqueno, seguido por la reacción con hidróxido y peróxido de hidrógeno, es llamada reacción de hidrobtoración-oxidación. La reacción completa fue reportada en el año 1959 por Herbet Charles Brown.<sup>13</sup>

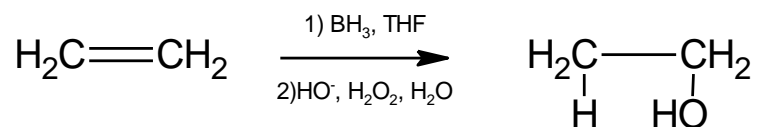
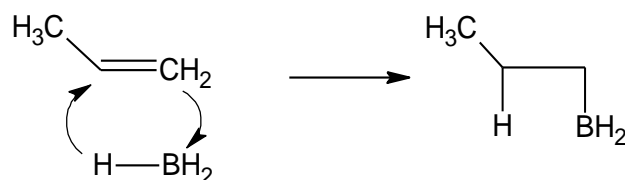


Figura nº 11 Reacción general de hidrobtoración- oxidación del eteno

El alcohol que se forma a partir de la oxidación-hidrobtoración de un alqueno posee tanto el hidrógeno (H) como el grupo hidroxilo (OH) en átomos de carbono tales que la reacción viola la regla de Markonikov; la cual establece que el hidrógeno se adiciona al carbono con hibridación  $\text{sp}^2$  que se encuentra unido al mayor número de hidrógenos. En términos generales, cuando se describe el mecanismo de una reacción de adición electrofílica de alquenos, debe considerarse que esta regla se aplica en todas las reacciones de adición electrofílica de alquenos, tomando en cuenta que el electrófilo se une al carbono con hibridación  $\text{sp}^2$  que se encuentra unido al mayor número de átomos de hidrógeno. El primer paso del mecanismo de toda adición

electrofílica a alquenos es la adición del electrófilo al carbono  $sp^2$  unido al mayor número de átomos de hidrógeno. Como el diborano ( $B_2H_6$ ), la fuente de borano, es un gas inflamable, tóxico y explosivo, una solución de borano preparada por disolución del diborano en tetrahidrofurano (THF) es más conveniente y un agente menos peligroso.<sup>13</sup>

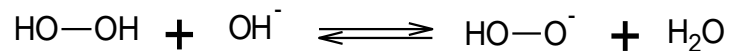
El mecanismo se describe de la siguiente manera: El átomo de boro es deficiente de densidad electrónica, por lo que el borano es el electrófilo que reacciona con el alqueno, de naturaleza nucleofílica. Mientras el boro interactúa con los electrones  $\pi$ , formando un enlace con uno de los carbonos de hibridación  $sp^2$ , cede un ión hidruro al otro carbono de hibridación  $sp^2$ . Esta reacción se caracteriza por no generar una especie intermediaria. Es una reacción concertada, en la cual el proceso de rupturas y formación de enlaces ocurre en un solo paso. Es además considerada como una reacción pericíclica, una reacción concertada que toma lugar como resultado de un rearrreglo cíclico de electrones.<sup>13</sup>



**Figura nº 12 Mecanismo de hidrobromación del propeno**

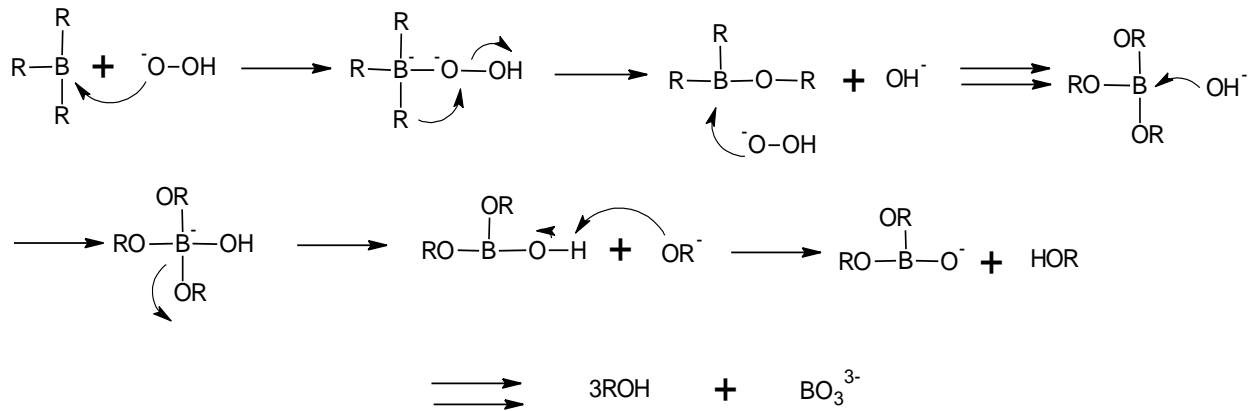
En vista de que la hidrobromación es una reacción concertada, debe tomarse en cuenta la regioselectividad de la reacción. Se entiende por regioselectividad como la preferencia que tiene una reacción para romper o crear un enlace en una dirección en particular por encima de las demás posibles. Si se observa con detenimiento los dos posibles estados de transición para la adición del borano, se nota que el enlace carbono-boro se ha formado en mayor extensión que el enlace carbono-hidrógeno. En consecuencia, el carbono  $sp^2$  que no se une al boro posee una carga positiva particular. Aunque durante el mecanismo no se forme un carbocatión, un estado de transición que

posee una naturaleza de carbocatión si se forma. El alquilborano formado en el primer paso de la reacción, reacciona con otra molécula del alcano para formar un dialquilborano, que reacciona con otra molécula del alqueno para formar el trialquilborano. En cada una de las reacciones, el boro se une al carbono  $sp^2$  unido al mayor número de átomos de hidrógeno y el hidruro, nucleofílico, se une al otro carbono deficiente de densidad electrónica. Cuando ha culminado la hidroboreación, el hidróxido de sodio acuoso junto con el peróxido de hidrógeno es agregado a la mezcla de reacción.<sup>13</sup>



**Figura nº 13 Equilibrio ácido-base del peróxido de hidrógeno e ión hidróxido**

El producto final consiste entonces en reemplazar el boro por un grupo OH. Este paso de la reacción se considera una reacción de oxidación, por lo que se le debe el nombre completo de hidroboreación-oxidación. Una oxidación aumenta el número de enlaces carbono-oxígeno, carbono-nitrógeno o carbono-halógeno, mientras que disminuye el número de enlaces carbono-hidrógeno. El mecanismo de la reacción de oxidación demuestra que un ión peróxido (una base de Lewis) reacciona con el trialquilborano  $R_3B$  (un ácido de Lewis). Luego, una migración 1,2 del grupo alquilo desplaza un ión hidróxido, siendo este paso repetitivo por el número de cadenas alquílicas remanentes en el alquil borano. Finalmente, un ión hidróxido reacciona con el trialcoxiborano  $((RO)_3B)$ , eliminando un ión alcóxido. La protonación del ión alcóxido da lugar al alcohol deseado.<sup>13</sup>



**Figura nº 14 Mecanismo de reacción de la oxidación de un trialquilborano (BR<sub>3</sub>)**

El presente trabajo de investigación propone a llevar a cabo modificaciones estructurales en la molécula de la testosterona, con el fin de descubrir o fortalecer cierto tipo de actividad biológica experimentada o no anteriormente. Basándose en resultados obtenidos en el Laboratorio de Productos Naturales de la Facultad de Ciencias de la Ilustre Universidad Central de Venezuela acerca del uso de androstanos como antivirales, específicamente contra el dengue y la fiebre amarilla, se ha planteado realizar modificaciones sobre el anillo B de la testosterona mediante deshidrogenación y posterior hidroboração. La funcionalización del anillo B permite realizar cambios estructurales en el esqueleto de la testosterona, lo que permitiría obtener una serie de compuestos a los que se les podrían realizar pruebas biológicas y medir su eficacia como agentes antivirales.

## 1. ANTECEDENTES

### 2.1 Deshidrogenación de esteroides con quinonas

En 1955 **Mandell**<sup>14</sup>, propuso un mecanismo para la oxidación de Wettstein-Oppenauer del colesterol (**XIII**), luego ensayar con varias quinonas (o-quinona, 1,2-naftoquinona y 1,4-naftoquinona) en presencia de isopropóxido de aluminio. Mandell estudió el poder de oxidación de las quinonas bajo las condiciones de reacción. Se obtuvo que con p-quinonas hubo un 41% de rendimiento del producto  $\Delta^{4,6}$ -3-cetocolestadienona (**XIV**), la o-quinona se descompuso rápidamente sin conllevar la conversión del material de partida, la 1,2-naftoquinona arrojó un rendimiento de 40% del producto de oxidación  $\Delta^4$ -3-cetocolestenona (**XV**) mas no el  $\Delta^{4,6}$ -3-cetocolestenona, mientras que la 1,4-naftoquinona permitió la formación de  $\Delta^{4,6}$ -3-cetocolestenona (**XVI**). En la figura nº 15 se ilustra un resumen de los resultados obtenidos por el investigador.

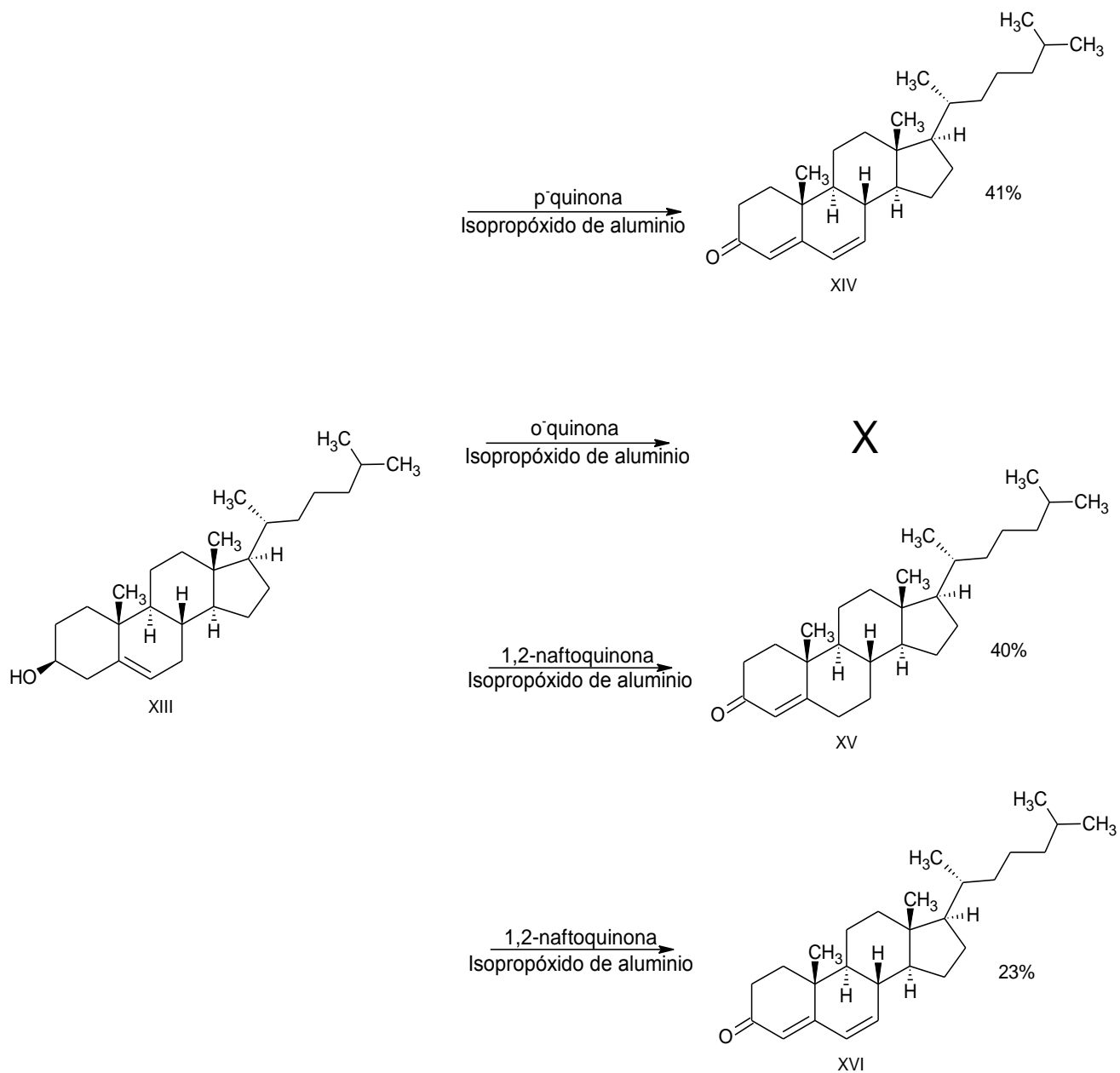
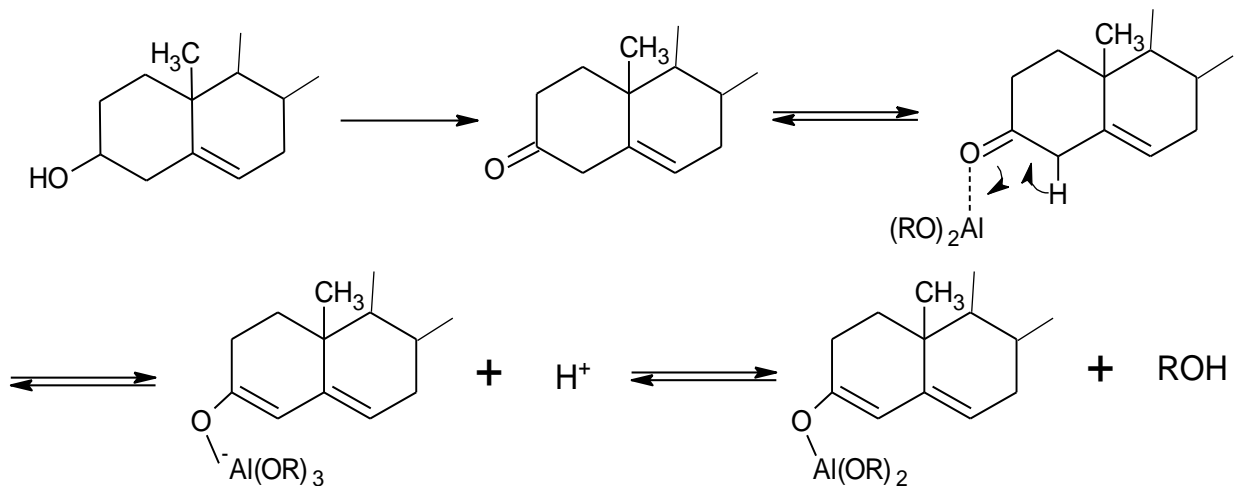


Figura nº 15 Productos de deshidrogenación del colesterol (XIII) con diversas quinonas



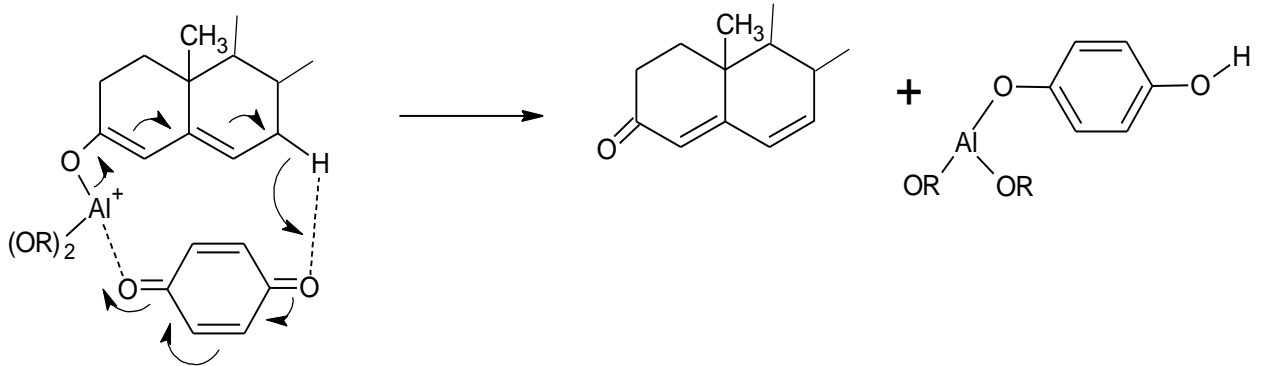
Una reacción entre el colesterol con la p-quinona en tolueno por un tiempo prolongado determinó la importancia de la presencia del alcóxido de aluminio en la reacción. La obtención del producto de oxidación  $\Delta^{4,6}$ -3-cetocolestenona no viene dado por el potencial de oxidación de la quinona, ya que la 1,2-naftoquinona, con mayor potencial de oxidación que su isómero 1,4-naftoquinona, obtuvo un rendimiento menor; por lo que se concluyó que uno de los requisitos de la reacción es la ubicación estérica de los grupos carbonilos en el compuesto aceptor de hidrógeno, siendo la posición 1,4 la posición favorable.

Con estos hechos, el mecanismo para la oxidación fue descrito, con un primer paso de la reacción que consiste en la formación de la  $\Delta^5$ -3-cetocolestenona. En presencia del alcóxido de aluminio, el  $\Delta^5$ -3-cetocolestenona se debe enolizar para formar el  $\Delta^{3,5}$ -enolato, referirse a la figura nº 16.



**Figura nº 16 Reacción de formación del enolato de la  $\Delta^5$ -3-cetocolestenona catalizada por alcóxido de aluminio**

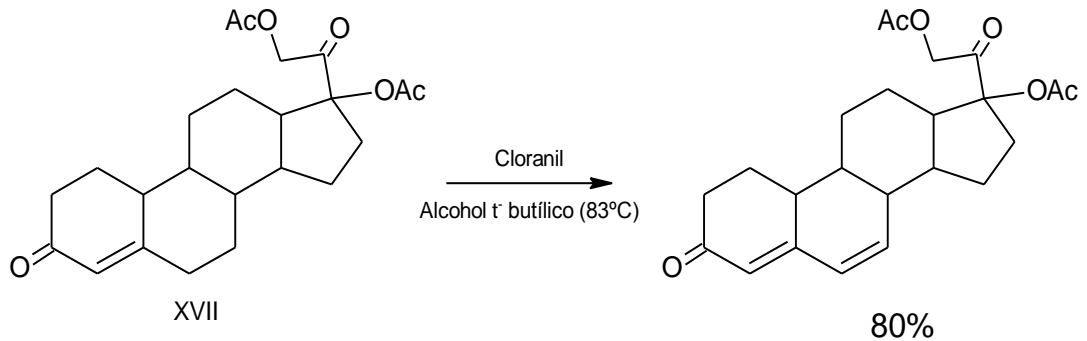
Si el átomo de aluminio se coordina con el grupo carbonilo de la quinona donde el centro electrofílico de la quinona se centra con el doble enlace nucleofílico del enolato, se visualiza un rearrreglo cíclico.



**Figura nº 17 Mecanismo de deshidrogenación del enol de la  $\Delta^5$ -3-cetocolesteno con benzoquinona**

En 1960, **Agnello y col.**<sup>15</sup>, reportaron un método directo de síntesis de derivados de  $\Delta^4$ -ceto esteroides deshidrogenados empleando condiciones de reacción leves, con quinonas como 2,6-dicloro-p-benzoquinona, 1,4-naftoquinona, 1,2-naftoquinona, p-toluquinona, y p-benzoquinona; en diferentes de solventes como lo son el xileno, clorobenceno, p-diclorobenceno, n-butyl acetato, alcohol t-butílico y ácido acético. La obtención del producto  $\Delta^{4,6}$ ,  $\Delta^{1,4,6}$  depende directamente de las condiciones de reacción empleadas, siendo el producto  $\Delta^{1,4,6}$  proveniente de condiciones de reacción más vigorosas, consecuencia de la utilidad de un solvente de mayor punto de ebullición, el alcohol sec-amílico (119°C). En condiciones de reacción suaves, empleando alcohol t-butílico de 83°C como punto de ebullición, se asegura la obtención del derivado  $\Delta^{4,6}$ -bisdeshidrogenado. Entre la variedad de quinonas estudiadas, Agnello y col. verificaron una mayor efectividad del cloranil, siendo las reacciones más rápidas y conllevando a mejores resultados. El estudio de esta reacción se centró básicamente sobre corticoesteroides como material de partida, como el acetato de  $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ -21-diol-

3,20-diona (**XVII**), en la cual se obtuvo un mejor rendimiento con alcohol t-butílico como medio de reacción.



**Figura nº 18** Reacción de deshidrogenación de  $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ -21-diol-3,20-diona con cloranil en tert-butanol

A partir de un mismo sustrato y de acuerdo a las rutas sintéticas, los investigadores obtuvieron los productos  $\Delta^{4,6}$  y  $\Delta^{1,4,6}$  del acetato de cortisol (**XVIII**), siendo el primer producto consecuente por la reacción con cloranil en alcohol t-butílico y a partir de este obtener el segundo producto por tratamiento con cloranil en alcohol amílico (138,5°C), o la preparación del  $\Delta^{1,4,6}$  directamente del material de partida con alcohol amílico en la mezcla de reacción. Los rendimientos de las reacciones reportados por Agnello y col. corresponden a un 80% para el derivado 4,6-deshidrogenado en t-butanol, y un 37% para el derivado 1,4,6-deshidrogenado en alcohol sec-amílico.

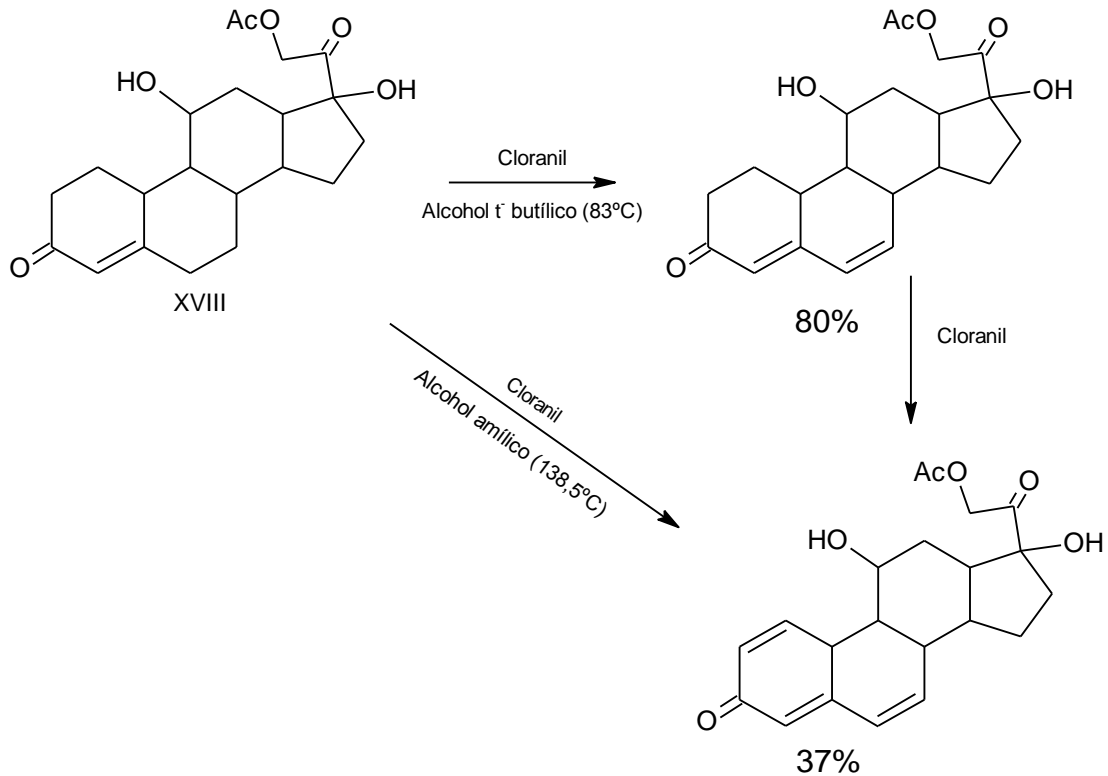
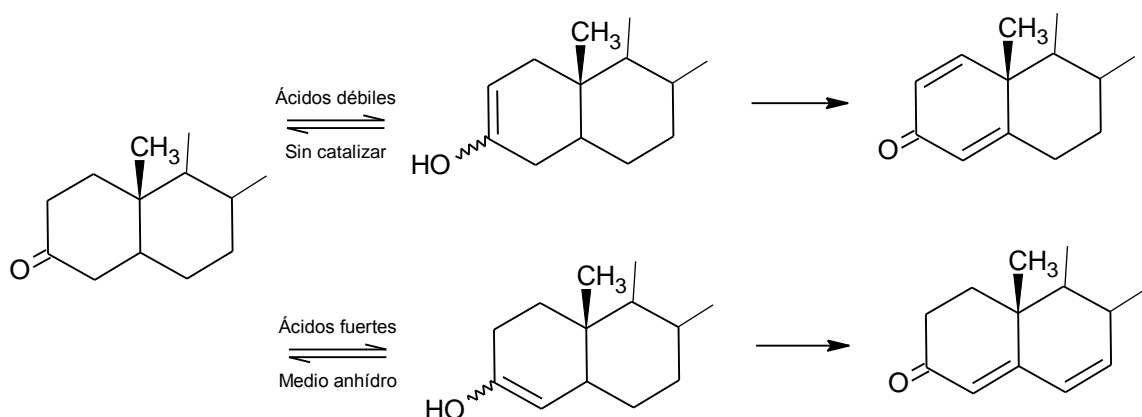


Figura nº 19 Reacción de deshidrogenación de  $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ -21-diol-3,20-diona con cloranil

Posteriormente, **Turner y col.**<sup>16</sup> en 1967 concluyeron que la reacción de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona con 4-en-3-cetoesteroides es catalizada por ácidos. La deshidrogenación 1,2 predomina en presencia de ácidos débiles, así como en reacciones no catalizadas, mientras que los ácidos fuertes promueven la formación exclusiva de los derivados 6,7-deshidrogenados. Los resultados fueron racionalizados por Turner y col. mediante la propuesta de un mecanismo que involucra la oxidación de las formas enólicas alternativas, por lo que en ausencia de ácido o en presencia de un ácido débil ocurre la reacción cinética del enol 2,4, con abstracción del hidruro en C-1 con diclorodicianobenzoquinona; los ácidos fuertes aceleran la formación del enol más estable termodinámicamente, el enol 3,5, el cual sufre inmediatamente la abstracción del hidruro en C-7 por parte de la quinona.

La comparación entre reacciones no catalizadas y reacciones catalizadas conllevan directamente al período de reacción, siendo las reacciones catalizadas completadas en un menor tiempo. Además, los investigadores comprobaron que el grado de hidratación que posean los catalizadores ácidos influyen en el producto obtenido, donde con ácidos anhidros se obtuvieron preferentemente los derivados deshidrogenados en 6,7, mientras que con los ácidos con trazas de agua, se obtuvieron los derivados deshidrogenados 1,2.

Analizando las velocidades de reacción de sustratos con sistemas enólicos, Turner y col. establecieron que el paso determinante de la reacción es la formación del enol de ceto-esteroide, y es por esta razón que la acidificación del medio proporciona un soporte para la reacción dependiente del enol, seguido por la rápida abstracción del hidruro del enol intermediario. La presencia de agua puede inducir a la hidrólisis de la quinona. Además, fue comprobado que la quinona conlleva a la enolización de la cetona, donde se involucra un proceso de la quinona actuando como ácido débil, coordinándose de la quinona cargada positivamente con el carbonilo de la cetona.



**Figura nº 20 Reacción de enolización del cetoesteroide como paso determinante**

La obtención de dos posibles productos de sustratos 4-en-3-cetoesteroides se desglosan por la utilidad de quinonas y medio empleado, donde en ausencia de ácido ocurre la abstracción del hidruro en C-1 en presencia de diclorodicianoquinona, aunque el cloranil carece del potencial ReDox suficiente para formar el enol que conlleva a la formación de este producto. Turner y col. reportaron un rendimiento del 98% para la obtención los productos 4,6-dienonas en un medio de reacción catalizado por ácidos fuertes anhídros.

En 2008, **Sakac M. Y col.**<sup>17</sup> reportaron la obtención de derivados de deshidrogenación de la 3 $\beta$ -hydroxi-17-metil-16,17-secoandrost-5-en-16-nitrilo-17-ona (**XIX**), donde se obtuvo una mezcla de isómeros en diferentes proporciones. Sakac M. y col. emplearon cloranil como agente oxidante y ácido p-toluensulfónico (p-TSA) como catalizador ácido en xileno. La mezcla de isómeros obtenidos presentó una predominancia del producto 17-metil-16,17-secoandrosta-1,4,6-trien-3,17-dione-16-nitrilo en forma de un sólido amarillo cristalino con un rendimiento de 34%; mientras que los productos 4,6 y 1,4 deshidrogenados se formaron en porcentajes menores, siendo de un 31% el derivado 17-metil-16,17-secoandrosta- 4,6-dien-3,17-diona-16-nitrilo, y un 22% el derivado 17-metil-16,17-secoandrosta-1,4-dien-3,17-diona-16-nitrilo.

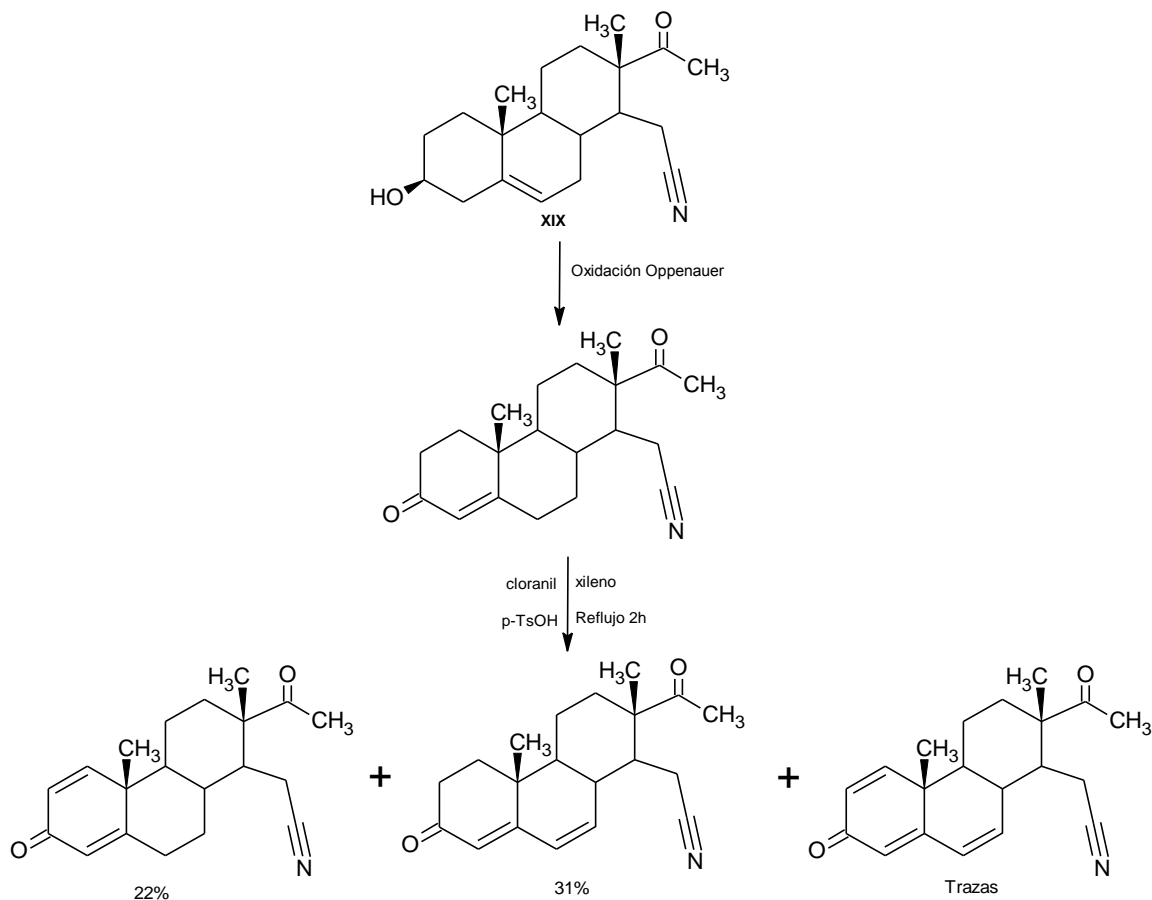


Figura nº 21 Esquema de reacción para la oxidación y posterior deshidrogenación de 3β-hidroxi-17-metil-16,17-secoandrost-5-en-16-nitrilo-17-ona (XIX)

## 2.2 Hidroboración de esteroides

Nussim y col.<sup>18</sup> en 1963 estudiaron las reacciones de hidratación de esteroides insaturados por el método de la hidroboración de Brown. Los sustratos tratados fueron esteroides monoinsaturados, los cuales fueron sometidos a la hidratación, involucrando la hidroboración seguida de la oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino. El paso de hidroboración fue realizado con hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ) y  $\text{BF}_3$  generado *in situ*

o de la manera alternativa, haciendo circular el gas diborano. Los investigadores encontraron que la gran mayoría de los esteroides monoinsaturados estudiados pueden hidratarse de manera satisfactoria con la obtención de mezclas de isómeros con un rendimiento que oscila los 35 y 45% de los isómeros, uno en presencia del otro; las excepciones de la reacción de hidrobtoración se relacionaron con impedimentos estéricos, como los etilenos  $\Delta^7$ ,  $\Delta^{9(11)}$ ,  $5\beta$  y  $\Delta^{8(14)}$ . La hidratación procedió en todos los casos por adición cis, predominando por encima del lado menos impedido de la molécula (lado  $\alpha$  por lo general). En el caso de los esteroides que poseen dobles enlaces 1,2 disustituídos, se obtuvieron cantidades aproximadamente iguales de los dos posibles isómeros alcohólicos, mientras que los esteroides con dobles enlaces trisustituídos arrojaron sólo el alcohol secundario, con adición anti-Markonikov.

Los mismos investigadores<sup>19</sup>, realizaron la hidratación de esteroides con esteroides insaturados conjugados, a través de la hidrobtoración y seguido de la oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino. Los investigadores estudiaron la hidrobtoración de isómeros deshidrogenados del colesterol, siendo estos el colest-3,5-dieno (**XX**) y colest-4,6-dieno (**XXI**), los cuales arrojaron el mismo producto de hidratación  $5\alpha$ -colestano- $4\alpha,6\beta$ -diol (**XXII**).



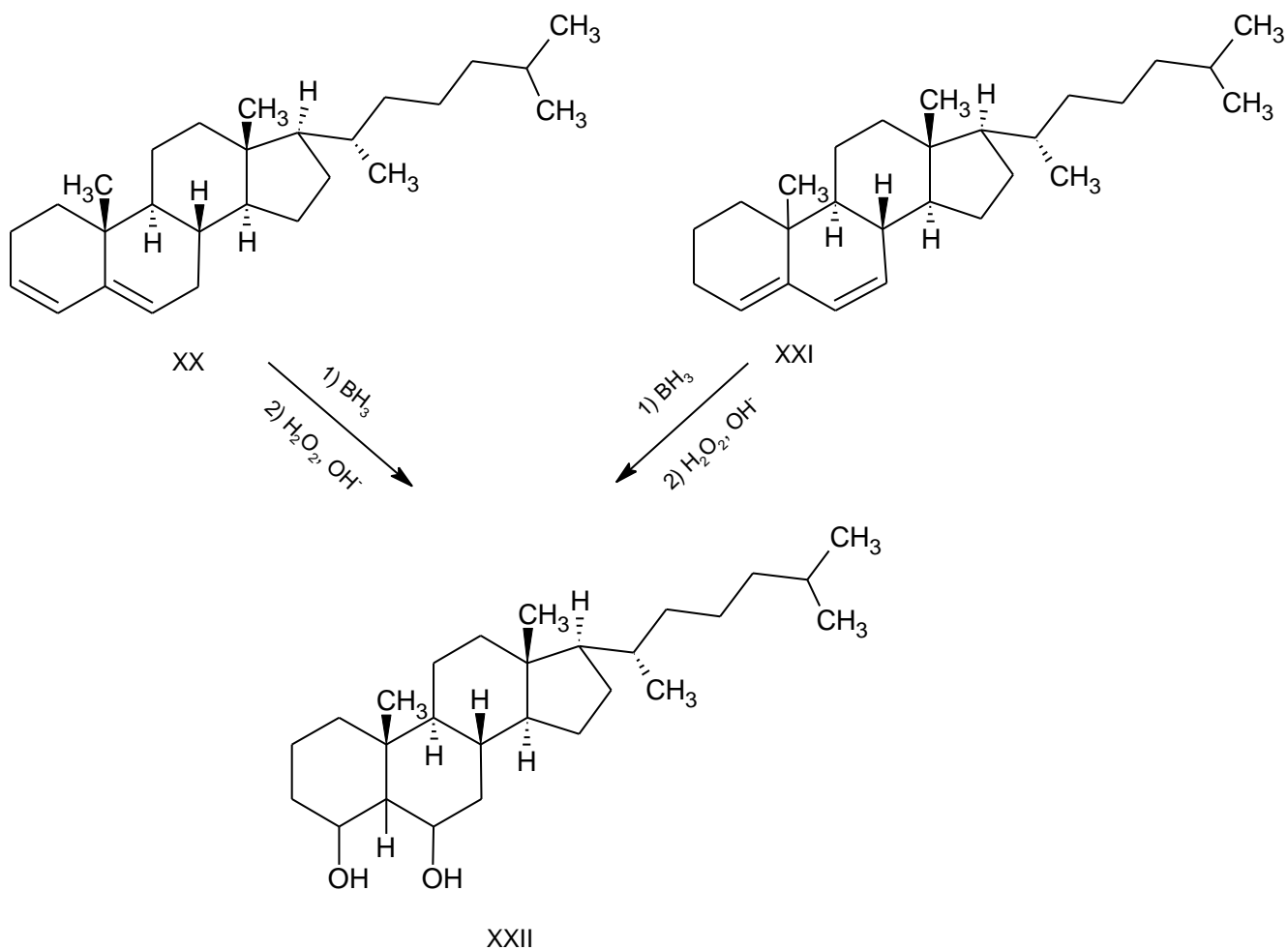


Figura nº 22 Producto de hidrobioración del colest-3,5-dieno y colest-4,6-dieno

La hidrobioración- oxidación del 7-deshidrocolesterol (XXIII) arrojó la formación del  $5\alpha$ -colest-6-en- $3\beta$ -ol (XXIV) con un rendimiento del 35%, un producto inesperado, consecuencia de un rearrreglo del borano intermediario.

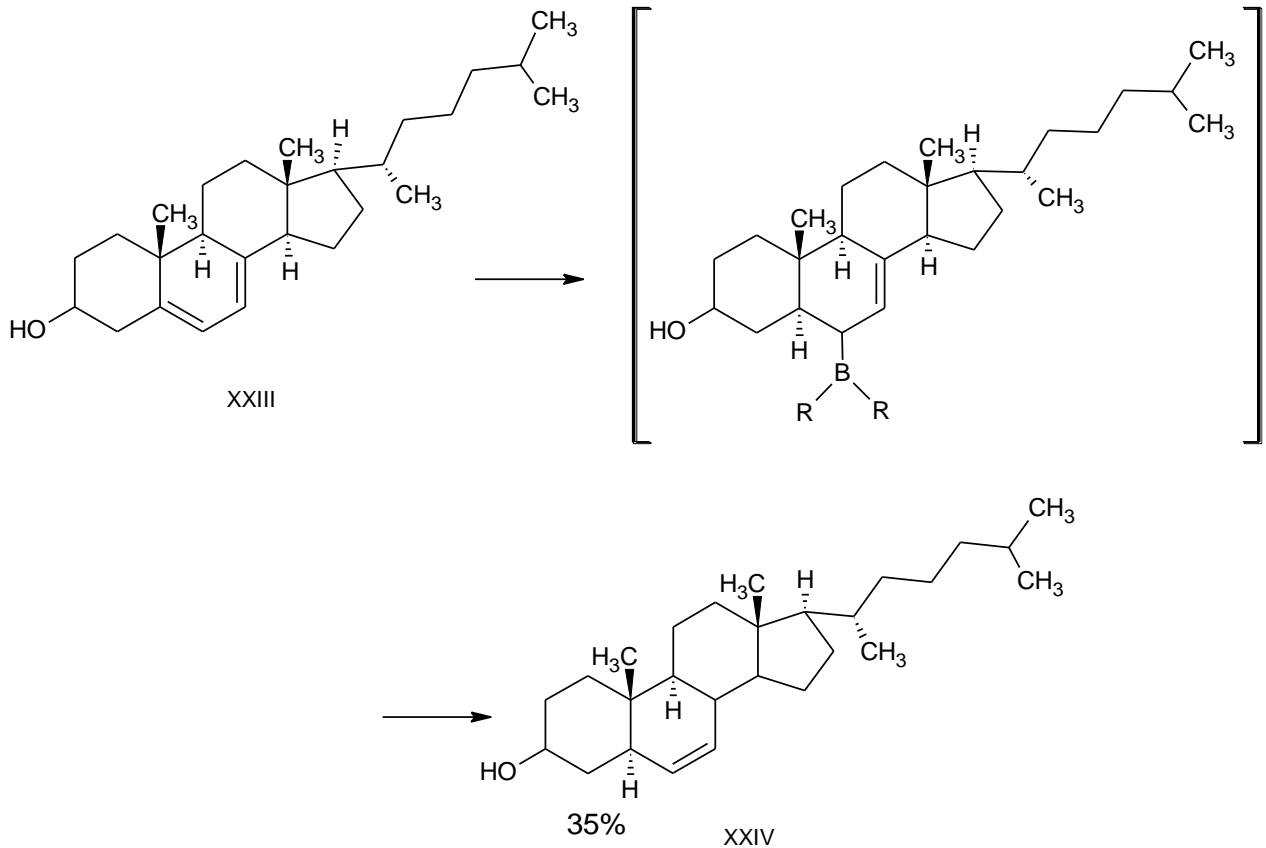


Figura nº 23 Reacción de hidrobromación-oxidación de 7-desidrocolesterol

En 1962, **Hassner y col.**<sup>20</sup>, estudiaron la hidrobromación de olefinas simétricamente sustituidas de esteroides, donde los efectos de polaridad son en gran medida ausentes, con el fin de evaluar los efectos estéricos frente al conformacional. A partir de la adición de diborano (preparado con borohidruro de sodio, eterato de trifluoroborano en diglima) a 2-colestano seguida de la oxidación con peróxido de hidrogeno alcalino, dio una mezcla de alcoholes que se separaron por medio de digestión y por cromatografía en alúmina en los cuatro alcoholes posible. Casi el 50% del producto consistió en 3α-colestanol. Los 2α-alcoholes se aislaron con un rendimiento de alrededor del 25% y el 3β-alcohol con un 20% de rendimiento. También

fue encontrado partes de  $2\beta$ -colestanol. Mediante estos resultados pudieron concluir que los  $\alpha$ -alcoholes son los productos predominantes, pero también muestra que una cantidad razonable de  $\beta$ -alcoholes se forma en la reacción, indicando que los efectos de conformación no son significativos y que el control estérico es el principal factor en la determinación de la estereoquímica de la hidrobioración de este esteroide.

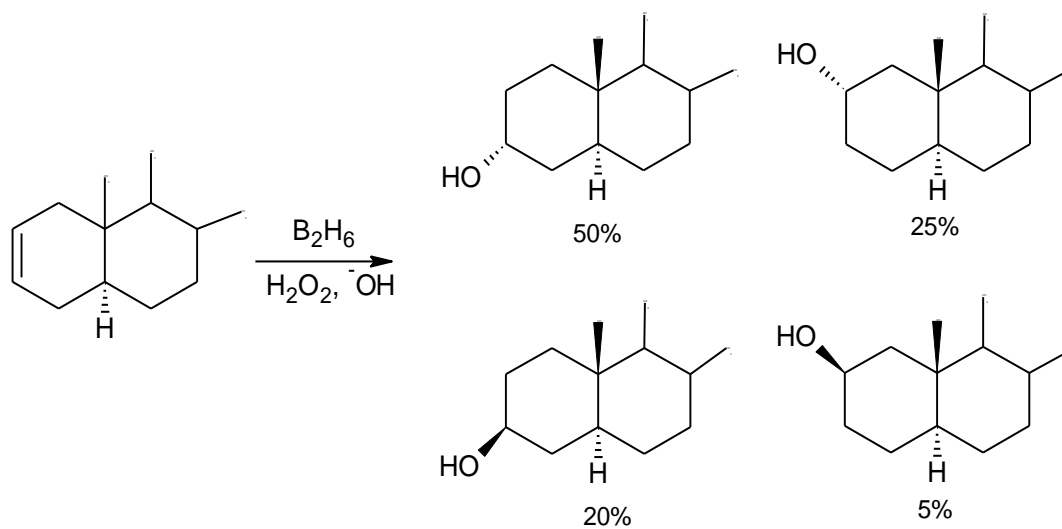


Figura nº 24 Productos de hidrobioración del 2-colestano

## 2. OBJETIVOS

El presente Trabajo Especial de Grado forma parte de un proyecto de investigación que se lleva a cabo entre los Laboratorios de Productos Naturales de la Facultad de Ciencias, Laboratorio de Fisicoquímica Orgánica de la Facultad de Ciencias y el Laboratorio de Virología de la Facultad de Medicina, las tres facultades pertenecientes a la Universidad Central de Venezuela. Los objetivos de este proyecto interdisciplinario incluyen síntesis de derivados de androstanos, el modelaje molecular de los compuestos sintetizados y su estudio como antivirales.

En lo que corresponde al presente Trabajo Especial de Grado los objetivos planteados abarcan:

### 3.1 Objetivo General

- Oxidar el anillo B de la  $17\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona (testosterona)

### 3.2 Objetivos Específicos

- Acetilar la  $17\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona (testosterona)
- Deshidrogenar el anillo B de la  $17\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona (testosterona acetilada) con cloranil.
- Deshidrogenar el anillo B de la  $17\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona (testosterona) con cloranil.
- Verificar el poder oxidante del cloranil como agente deshidrogenante
- Sintetizar y caracterizar la  $17\beta$ -acetoxi- $7\xi$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona a partir de la hidrobromación-oxidación de la  $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona.
- Sintetizar y caracterizar la  $7\xi,17\beta$ -dihidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona a partir de la hidrobromación-oxidación de la  $17\beta$ -hidroxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona.

### 3. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

- ✓ Los solventes y reactivos empleados provienen de Sigma-Aldrich Co., Ltd, Grado HPLC y Síntesis respectivamente.
- ✓ El ácido p-toluensulfónico fue rotaevaporado y una vez seco, fue almacenado en un desecador hasta el momento de su uso.
- ✓ Los Espectros Infrarrojo (IR) fueron registrados en un equipo IR-ThermoNicolet Nexos 470 FT EFP.
- ✓ Los Espectros de Resonancia Magnética de Protones ( $^1$  HRMN), se registraron con el instrumento BRUKER (600 MHz). Se utilizó como referencia interna tetrametilsilano (TMS) y los desplazamientos químicos vienen dados en ppm hacia campos bajos de la señal del TMS. Los solventes vienen especificados en cada espectro.
- ✓ Para la Cromatografía Capa Fina (CCF) se utilizó como adsorbente sílica gel Merck DC-60F54, capa de 0,2 mm de espesor en placas de aluminio.
- ✓ La Cromatografía de Columna utilizó como soporte silica-gel de Aldrich, 60 Å, con un área de superficie de 500 m<sup>2</sup>/g y un volumen de 0,75 cm<sup>3</sup>/g (70-230 MESH ASTM).

#### 4.1 Deshidrogenación de 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androsten-3-ona

##### 4.1.1. Reacción con catalizador

En un balón de 100mL se colocaron (0,55172g; 1,92mmol) de 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androsten-3-ona junto con (0,67525g; 2,76mmol) de 2,3,5,6-tetracloro-p-benzoquinona (cloranil) en 50mL de tolueno seco, empleando como catalizador ácido (0,71201g; 4,13 mmol) de ácido p-toluensulfónico (p-TSA) anhidro. La mezcla de reacción se permitió reflujar por 18 horas bajo agitación continua y monitoreo por cromatografía de capa fina (CCF). Luego de 18 horas de reacción, no se evidenció algún producto de reacción.

#### 4.1.2. Reacción sin catalizador

En un balón de 100mL se colocaron (0,70772g; 2,45 mmol) de 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona junto (**I**) con (1,16252g; 4,74mmol) de 2,3,5,6-tetracloro-p-benzoquinona (cloranil) y 50mL de tert-butanol. La mezcla de reacción se permitió reflujar por 21 horas bajo agitación continua, siendo monitoreada por cromatografía en capa fina (CCF). La mezcla de reacción se oscureció a medida que el reflujo tomó lugar hasta tomar un color marrón, con la aparición de un sólido insoluble en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla fue filtrada y evaporada a presión reducida, disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y extraída con porciones de NaOH al 5%. La mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía de columna con un aumento paulatino de polaridad. Se obtuvo (0,07748 $\pm$ 0,00001)g de un aceite de color marrón soluble en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con un RF= 0,28 correspondiente a una mezcla de eluente (90:10) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O.

#### 4.2 Síntesis de 17 $\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona y su posterior hidroboración-oxidación

##### 4.2.1. Síntesis de 17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona: acetilación de 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona

En una fiola de 50mL se colocó 10mL de cloroformo, (0,27824g; 0,97mmol) de 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona (**I**) y (0,2mL;0,216g; 2,12mmol) de anhídrido acético. Se adicionó 10mL de piridina y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, siendo la reacción monitoreada por cromatografía de capa fina (CCF). Una vez transcurrido el tiempo necesario se destiló a presión reducida la piridina y el solvente restante, recuperándose el producto crudo que fue recristalizado con una mezcla de ácido acético/agua, obteniendo (0,25506g; 0,72mmol) de un sólido amarillo con un punto de fusión de (141-142) $^{\circ}$ C y un rendimiento del 80,01%.

#### 4.2.2. Síntesis de 17 $\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona

En un balón de 100mL se colocaron (0,25506g; 0,72mmol) de 17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androsteno-3-ona (**XXVII**) junto con (0,42628g; 1,74mmol) de 2,3,5,6-tetracloro-p-benzoquinona (cloranil) y 50mL de tert-butanol. La mezcla de reacción se permitió reflujar por 18 horas bajo agitación continua, siendo la reacción seguida por cromatografía de capa fina (CCF). La mezcla de reacción se oscureció a medida que el reflujo tomó lugar hasta alcanzar un color marrón, con la aparición de un sólido insoluble en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla fue filtrada y evaporada a presión reducida. Luego de disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la mezcla fue extraída con 25mL KOH al 15% en 3 extracciones sucesivas; la capa orgánica fue secada con CaSO<sub>4</sub> y evaporada a presión reducida. El producto final fue purificado mediante cromatografía de columna con una mezcla de eluente (90:10) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O. Se obtuvo (0,14056 $\pm$  0,00001g; 0,28mmol) de un sólido amarillo soluble en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> correspondiente a 17 $\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona, con un punto de fusión de (140-142) $^{\circ}$ C y un rendimiento de 55,44%, cuyo RF=0,56 en la mezcla de eluente (90:10) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O.

#### 4.2.3. Hidroboración-oxidación de 17 $\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona

Se colocó en un matraz de 250 mL (0,10054g; 0,36mmol) de 17 $\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona sintetizada disuelta en 50 mL de THF seco. La solución con el androstano se hizo reaccionar con gas diborano generado en un matraz adyacente, mediante la reacción de (2,00141 g; 52,9mmol) de borohidruro de Sodio (NaBH<sub>4</sub>) con 40mL de éterato de BF<sub>3</sub> (trifluoruro de boro) añadido gota a gota; el sistema fue purgado con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) generado en un tercer matraz adicional por medio de la reacción del bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>) y ácido acético diluido al 10%, mientras que el gas diborano sin reaccionar fue disuelto en una trampa de peróxido de hidrógeno. El burbujeo del gas diborano en el matraz de reacción con el androstano fue

optimizado mediante la colocación de una piedra pómez para aumentar la superficie de contacto. Tanto el matraz generador del diborano como el matraz de reacción se mantuvieron bajo agitación continua. Luego de 84 horas de reacción, se permitió reposar el alquilborano durante 1 hora y se le añadió una solución de NaOH al 5% con agitación para luego añadir una solución de peróxido de hidrógeno al 30% gota a gota; se permitió la agitación continua durante 24 horas para completar la oxidación del compuesto. Se filtró por gravedad las sales precipitadas correspondientes a las sales de boro y se separó la capa orgánica en un embudo de separación, siendo secada luego con  $\text{CaSO}_4$  y evaporada a presión reducida. La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía de columna con mezclas de eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  aumentando la polaridad paulatinamente. Se recuperó el material de partida en conjunto con el material de partida desprotegido.



#### 4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Se plantearon dos rutas sintéticas que proponen la síntesis a partir de  $17\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androsteno-3-ona (testosterona; **I**) y a partir de  $17\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androsteno-3-ona (**XXVII**), siendo el primer material de partida sometido a dos condiciones de deshidrogenación como lo indica el siguiente esquema:

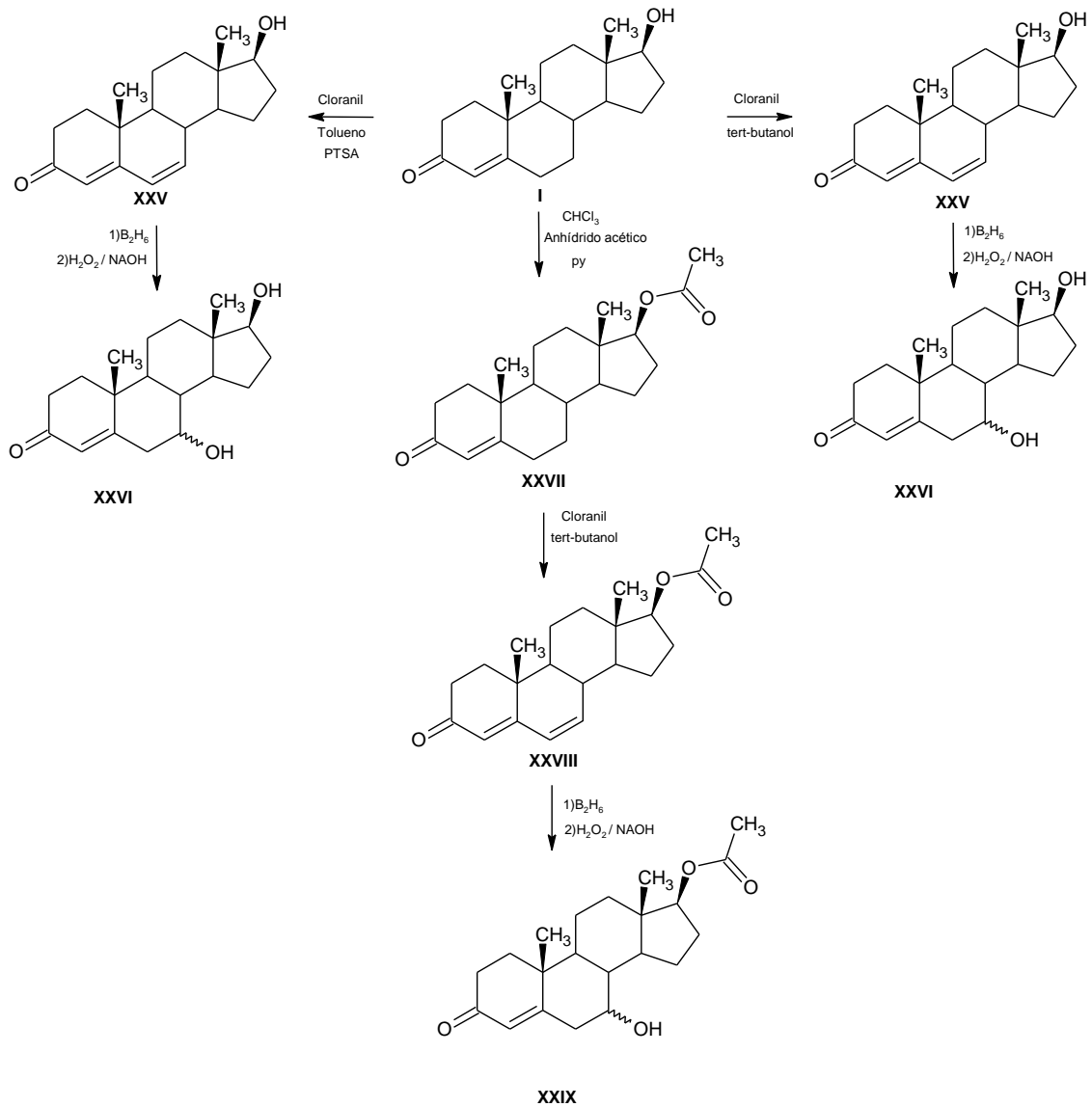


Figura n° 25 Esquema experimental para la obtención del  $17\beta,7\xi$ -dihidroxi- $\Delta^4$ -androsteno-3-ona (**XXV**) y  $17\beta$ -acetoxi- $7\xi$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androsteno-3-ona (**XXVIII**).

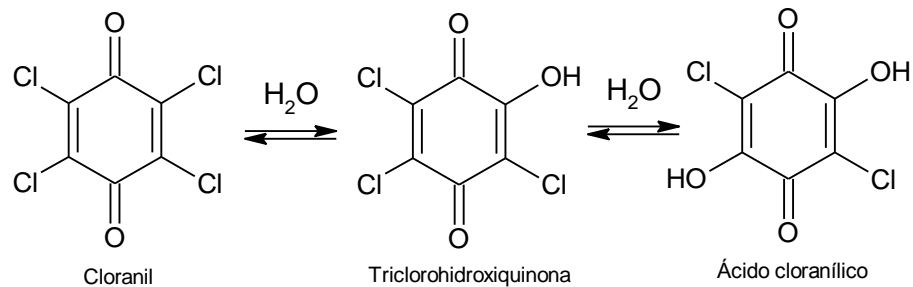
## 5.1 Deshidrogenación de 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona

En la síntesis de la 17 $\beta$ -hidroxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona se propuso dos condiciones para la reacción de deshidrogenación a partir de la 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona (testosterona), en donde una de las reacciones procedió sólo con la presencia del agente deshidrogenante cloranil, mientras que la ruta alternativa propuso emplear un catalizador ácido fuerte anhídrico, como lo es el ácido p-toluensulfónico, para promover el equilibrio ceto-enólico hacia la formación del enolato. Esta propuesta fue llevada a cabo a fin de comprobar la labilidad del hidroxilo en C-17 frente a condiciones oxidantes empleadas en la deshidrogenación con quinonas.

### 5.1.1. Reacción con catalizador

Los antecedentes reportados por Turner y col.<sup>16</sup>, y Sakac y col.<sup>17</sup> acerca de la deshidrogenación selectiva de 4-en-3-cetoesteroides en la posición C-6 empleando ácido p-toluensulfónico anhídrico como catalizador, promovieron la propuesta de la síntesis de 17 $\beta$ -hidroxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona con la presencia de un catalizador ácido fuerte a fin de verificar el rendimiento de la reacción y la obtención del producto deshidrogenado en dicha posición. La propuesta de la utilidad de un ácido fuerte surge como consecuencia de ser el equilibrio ceto-enólico el paso determinante de la reacción de deshidrogenación, y según los antecedentes, la utilidad de ácidos fuertes anhidros favorecen la obtención del enolato termodinámico, el 3,5-dien-3-ol; cabe destacar que se refiere al enolato termodinámico debido a que resulta el más favorecido por la deslocalización de electrones  $\pi$ . De esta manera la condición para la síntesis de 17 $\beta$ -hidroxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona se realizó en tolueno (previamente destilado y seco) con ácido p-toluensulfónico anhídrico.

El cloranil es un agente oxidante, capaz de deshidrogenar. Es un compuesto susceptible a la humedad ya que puede sufrir el desplazamiento de un cloruro por un hidroxilo en soluciones acuosas de pH=7 en un tiempo no mayor a una hora, formando el producto triclorohidroquinona, mientras que la sustitución de un segundo cloruro puede ocurrir en un período de 21 horas, con la consecuente formación del ácido cloranílico (2,5-dicloro-3,6-dihidroxi-benzoquinona)<sup>21</sup>. La susceptibilidad del cloranil sugiere su empleo a atmósfera inerte, aunque en cantidades en exceso al momento de llevarse a cabo la reacción se consideró en la presente ruta sintética, con el fin de compensar su descomposición parcial.

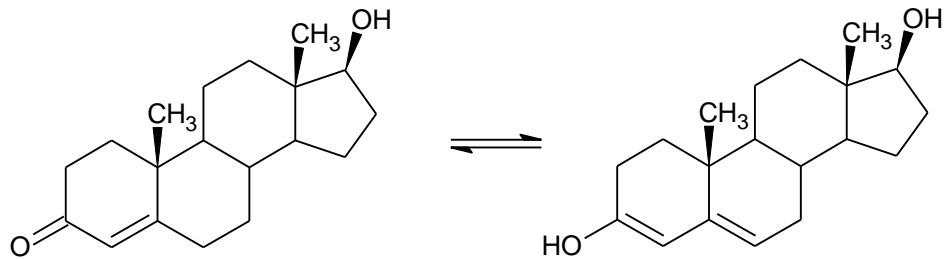


**Figura nº 26 Esquema de la descomposición del cloranil en medio acuoso**

Luego de 18 horas de reacción no se evidenció la formación de algún producto cuyo RF se distinguiera del material de partida. Esto puede atribuirse a que no se obtuvo el intermediario clave para la formación de la molécula 17 $\beta$ -hidroxiandrot- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona o testosterona deshidrogenada en C-6.

Estudios previos establecen que la deshidrogenación de ceto-esteroides con quinonas como oxidantes ocurre posterior a la formación del enolato correspondiente<sup>14,16</sup>, por lo que se verificó que las condiciones de reacción empleadas para la presente síntesis no fueron satisfactorias.

Debe considerarse que el equilibrio ceto-enólico es un equilibrio ácido-base donde dos isómeros se encuentran en equilibrio<sup>13</sup>. El solvente en el medio juega un papel fundamental en el establecimiento del equilibrio tautomérico, por lo que puede esperarse que en un solvente apolar aprótico como lo es el tolueno, se inhiba la formación del enolato correspondiente a la testosterona, y por tanto se vea desfavorecida la reacción de deshidrogenación, además de la baja solubilidad del ácido p-toluensulfónico en tolueno. Cabe destacar que por investigaciones previas<sup>14,15</sup>, se conoce que la reacción de deshidrogenación tiene lugar luego de la formación del enol correspondiente al ceto-androstano. Al disminuir la formación del enolato correspondiente, el equilibrio ceto-enólico se desplaza hacia la formación de su forma ceto y la reacción de deshidrogenación no podría llevarse a cabo.

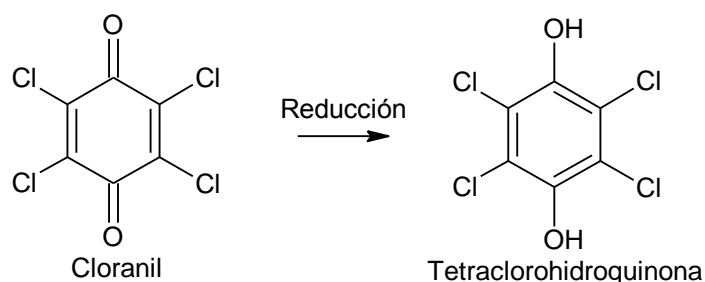


**Figura nº 27 Equilibrio tautomérico de la testosterona**

En vista de que los resultados obtenidos partiendo de ésta ruta sintética no resultaron positivos, la presente ruta sintética fue descartada para la continuidad de la investigación.

### 5.1.2. Reacción sin catalizador

Se planteó una nueva condición de reacción empleando un solvente polar prótico a fin de favorecer la formación del enol del material de partida. Las condiciones de síntesis se basaron en los procedimientos previamente reportados por Agnello y col.<sup>15</sup>, donde la temperatura de reflujo corresponde a la temperatura de ebullición del tert-butanol (83°C), la cual aportaría la energía necesaria para llevar a cabo la reacción de deshidrogenación y la consecuente formación del producto deshidrogenado en la posición C-6. Se propuso la síntesis de 17β-hidroxiandrost-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona empleando cloranil como agente deshidrogenante en alcohol tert-butílico (p.e. 83°C). La mezcla de reacción fue extraída con base (NaOH 5%) a fin de remover de la fase orgánica cualquier residuo proveniente del cloranil con características ácidas, ya sean la tetraclorohidroquinona y el ácido cloranílico.



**Figura nº 28 Producto de la reducción del cloranil, tetraclorohidroquinona**

Se obtuvo (0,07748 ± 0,00001)g de un compuesto sólido de color marrón que funde a 168-172°C. La caracterización del producto obtenido luego de la purificación de la mezcla de reacción por cromatografía de columna, se realizó por su espectro infrarrojo (IR) en solvente (CHCl<sub>3</sub>).

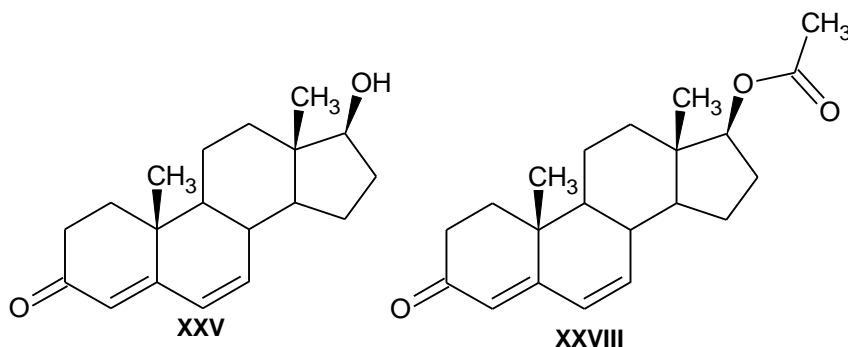
Analizando el espectro de IR del producto (Espectro n°1,  $\text{CHCl}_3$ ), se observan las bandas mencionadas a continuación: una banda ancha de intensidad media en  $3420,8\text{cm}^{-1}$  característica del stretching O-H; en  $3024,1\text{cm}^{-1}$  una banda aguda de intensidad baja representativa del stretching C-H de olefinas; dos bandas agudas e intensas en  $2932,9$  y  $2868,7\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los stretching C-H de grupos metilo(- $\text{CH}_3$ ) y metileno(- $\text{CH}_2$ -), respectivamente; dos bandas agudas e intensas en  $1725,9$  y  $1659,9\text{cm}^{-1}$  características de grupos carbonilo, siendo la señal de  $1659,9\text{cm}^{-1}$  la señal correspondiente a la cetona  $\alpha$ - $\beta$  conjugada en C-3; dos bandas agudas e intensas en  $1615,0$  y  $1583,0\text{cm}^{-1}$  correspondientes al stretching C=C de olefinas; una señal en  $1462,5\text{cm}^{-1}$  asignada al bending C-H de grupos metileno (- $\text{CH}_2$ -); una señal aguda e intensa en  $1273,0\text{cm}^{-1}$  característica a las vibraciones de stretching de C-O; una señal en  $1071,4\text{cm}^{-1}$  aguda y de intensidad media que corresponde a las vibraciones de bending C-H de olefinas y finalmente una señal aguda de intensidad media en  $877,6\text{cm}^{-1}$  característica de vibraciones C-Cl, asignada al solvente empleado en el análisis ( $\text{CHCl}_3$ ).

Las bandas intensas en  $1725,9$  y  $1659,9\text{cm}^{-1}$  sugieren la presencia de dos posibles grupos carbonilo cuyo entorno químico difiere entre sí. Una cetona típica absorbe cerca de los  $1714\text{cm}^{-1}$ , pero habiendo conjugaciones con alquenos o fenilos causa una absorción en  $1685$ - $1666\text{cm}^{-1}$ , por lo que conjugaciones adicionales pueden causar una ligera reducción en la frecuencia<sup>22</sup>, lo que permite la asignación de la banda en  $1659,9\text{cm}^{-1}$  como la cetona  $\alpha$ - $\beta$  insaturada de C-3, en conjunto con las señales en  $1615,0$  y  $1583,0\text{cm}^{-1}$  correspondientes al stretching C=C; esto quiere decir que en la molécula producto existe una nueva insaturación, consecuencia de la deshidrogenación de la  $17\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androsteno-3-ona (testosterona). La presencia de una banda de absorción en  $1725,9\text{cm}^{-1}$  junto con la presencia de una banda intensa en  $1273,0\text{cm}^{-1}$  sugiere algún nuevo grupo funcional dentro de la molécula que genere tal banda vibracional intensa correspondiente al stretching C-O; estas son bandas son

características de grupos ésteres<sup>23,24</sup>. En este caso, este grupo funcional debe estar presente en la posición C-17. Se considera desventajosa la propuesta de esterificación en la mezcla cruda con la presencia de tert-butanol en el medio (50mL; 39,1g; 527mmol) y cloranil, descartando la posibilidad de que el compuesto se haya esterificado durante el transcurso de la reacción; la metodología empleada sugiere que esta conversión se pudo haber llevado a cabo en el proceso de separación cromatográfica, al emplear una mezcla de eluyente que contuvo una baja concentración de ácido acético. Se propone entonces la obtención de 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^{4,6}$ -androst-3-ona la cual fue parcialmente esterificada en el proceso de separación cromatográfica, lo que concuerda con la presencia de la banda de OH en 3420,8cm<sup>-1</sup>.

El espectro IR demuestra que el grupo hidroxilo en 17, lábil hacia una reacción de oxidación frente un agente oxidante, como lo podría ser el cloranil, se mantuvo a lo largo del tiempo de reacción, por lo que se propone que el cloranil no posee la fuerza oxidativa tal para oxidar el alcohol saturado, en comparación al DDQ (diclorodicianobenzoquinona) como lo establecen Turner y col.<sup>16</sup>, cuyo potencial de oxidación es tal que permite la oxidación de diversos esteroides y alcoholes saturados de esta naturaleza.<sup>25,26</sup>

Se valida que la oxidación del alcohol en C-17 no se llevó a cabo puesto que la banda vibracional característica de grupos carbonilo en androstanos en C-17, corresponde<sup>27</sup> a 1735cm<sup>-1</sup> en el espectro IR, valor que difiere significativamente con el valor experimental. Se infiere entonces que el producto analizado consiste en una mezcla de 17 $\beta$ -hidroxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona (**XXV**) y 17 $\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona (**XXVIII**).



**Figura nº 29: 17β-hidroxiandroster-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona (XXV) y 17β-acetoxiandroster-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona (XXVIII)**

Las condiciones de reacción empleadas arrojaron un producto de deshidrogenación con un rendimiento del 11,02% aproximadamente del producto 17β-hidroxiandroster-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona.

La utilidad del tert-butanol en este medio de reacción favoreció la formación del producto de interés, permitiendo la formación del intermediario enólico que conllevaría a la deshidrogenación. Sin embargo, se observa que la presencia del grupo OH lábil en C-17 afecta la separación y debido aislamiento del producto de interés, así como la posibilidad de la obtención del producto colateral de oxidación en C-17, en caso de emplear quinonas de mayor potencial, que escapa de los objetivos de la investigación. La elevada polaridad del compuesto aislado puede sugerir el uso de sílica RP-18 (fase inversa) a fin de facilitar el proceso de separación. Se puede plantear un mecanismo de reacción para la deshidrogenación de 17β-Δ<sup>4</sup>-androsten-3-ona (testosterona) con cloranil, con la formación del intermediario enólico:



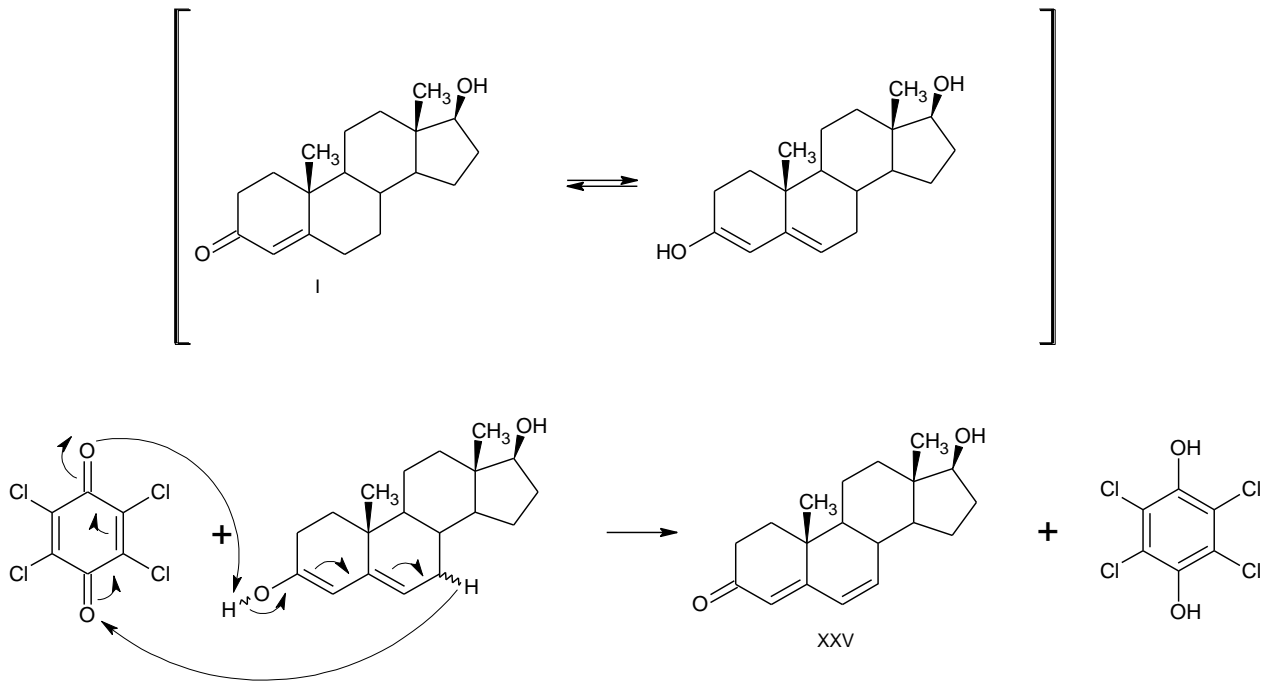


Figura nº 30 Mecanismo de deshidrogenación de la testosterona con cloranil

Walker y col.<sup>28</sup> luego de llevar a cabo reacciones de deshidrogenación de diversos esteroides, aseguran que en vista de obtener el inesperado producto de deshidrogenación de  $3\alpha,17\alpha$ -dihidroxi-21-acetoxi- $5\beta$ -pregna-11,20-diona a su correspondiente 1,4-dien-3-ona, y el aislamiento de cierta cantidad de androsta-1,4,6-trien-3,17-diona en la deshidrogenación de  $17\beta$ -hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona, es recomendable la protección de grupos susceptibles a la oxidación.



## 5.2 Síntesis de 17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androsten-3-ona y su posterior oxidación en el anillo B

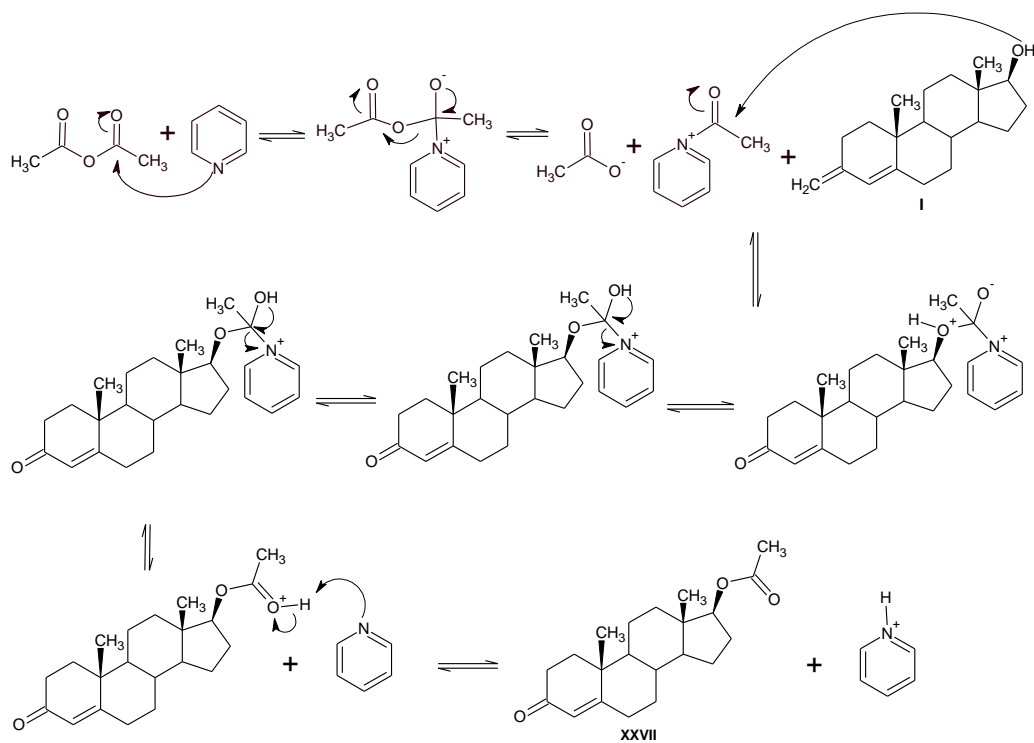
En vista de la baja eficiencia y bajo rendimiento de las síntesis anteriormente descritas, que se asocian directamente con el método de separación y purificación, se propuso la protección del grupo hidroxilo en C-17, a fin de favorecer la formación de producto deshidrogenado, disminuir las probabilidades de oxidación en C-17 y facilitar la separación de la mezcla final de reacción.

### 5.1.1. Síntesis de 17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androsten-3-ona a partir de 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androsten-3-ona

Para la obtención de 17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androsten-3-ona mediante la protección del grupo hidroxilo en la posición C-17 de la 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androsten-3-ona (testosterona), se llevó a cabo la acetilación del material de partida con anhídrido acético en piridina, para obtener el producto **(XXVII)** con un 80% de rendimiento.

La caracterización del compuesto acetilado por su espectro IR (Espectro n° 2, KBr), mostró una banda aguda de intensidad media ubicada en 2935 cm<sup>-1</sup>, la cual es asignada a vibraciones de tensión de enlaces C<sub>sp3</sub>-H, una señal centrada aguda e intensa en 1735 cm<sup>-1</sup> correspondientes a vibraciones de tensión de un grupo carbonilo (C=O) característica del éster, una señal aguda e intensa a 1675cm<sup>-1</sup> correspondiente a un grupo carbonilo conjugado (C=O) y una última señal aguda de intensidad media ubicada en los 1246 cm<sup>-1</sup>, asignada a vibraciones de tensión de enlaces carbono-oxígeno (C-O), características de los ésteres. Las señales obtenidas corresponden con los grupos funcionales esperados en el producto sintetizado, lo que permite comprobar que el método de acetilación empleado para proteger el grupo hidroxilo fue satisfactorio.

Es posible describir un mecanismo de reacción para demostrar la formación del producto acetilado. Se propone entonces la formación de un ión acetilpiridonio como intermediario clave, como consecuencia del ataque nucleofílico del par de electrones libres sobre el nitrógeno de la piridina al grupo carbonilo del anhídrido acético, seguido del ataque del par de electrones libres sobre el oxígeno del grupo hidroxilo de la 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androsteno-3-ona (testosterona, **I**), y posterior salida de la piridina, dando lugar a la formación de ácido acético y 17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androsteno-3-ona (**XXVII**) (referirse a la figura nº32).



**Figura nº 32 Mecanismo de reacción para la acetilación de la 17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androsteno-3-ona con anhídrido acético y piridina como catalizador.**

### 5.1.2. Síntesis de 17 $\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona

Partiendo de 17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona, se propuso la deshidrogenación de C-6 con cloranil (2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona) y en tert-butanol como solvente para la reacción. Las condiciones de reacción se basaron de igual manera que la sección anterior para la deshidrogenación de la testosterona, en los procedimientos previamente reportados por Agnello y col.<sup>15</sup>, con la debida protección del hidroxilo en C-17 a fin de optimizar el rendimiento y la obtención del producto deshidrogenado. Se obtuvo entonces la 17 $\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona con un rendimiento de 55,44%.

Los cromóforos, sustancias que poseen grupos funcionales no saturados que aportan orbitales  $\pi$ , son capaces de absorber la radiación UV-visible debido a la absorción de energía hacia un estado excitado denominado  $\pi^*$ , donde la energía requerida para estos procesos traslada las bandas de absorción hacia dentro de la región ultravioleta-visible (200 a 700 nm)<sup>29</sup>. En vista de que tanto el material de partida como el producto poseen insaturaciones en el sistema, lo que se traduce a la presencia de orbitales  $\pi$  capaces de absorber en la región ultravioleta-visible, permitió el análisis del progreso de la reacción por este método espectroscópico. Se conoce que el máximo de absorción de la testosterona es de 240nm<sup>30</sup>, y el de 17 $\beta$ -hidroxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona es de 283nm<sup>16</sup>. Según la regla extendida de Woodward-Fieser<sup>31</sup> para la estimación de la posición del máximo de absorción ( $\lambda_{\text{máx}}$  en nm) de transición de los orbitales  $\pi \rightarrow \pi^*$  para carbonilos  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados, se obtuvo también el valor teórico de absorción para el material de partida, y el producto de deshidrogenación deseado en C-6.

**Tabla 1 Valores reportados y teóricos de los máximos de absorción UV-vis ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) de la testosterona y 17 $\beta$ -hidroxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona**

<b>Compuesto</b>	<b><math>\lambda_{\text{máx}}</math> reportado (nm)</b>	<b><math>\lambda_{\text{máx}}</math> calculado Woodward-Fieser<sup>31</sup> (nm)</b>
17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ - androsten-3-ona	240*	238
17 $\beta$ - hidroxiandrost- $\Delta^{4,6}$ - dien-3-ona	283**	280

\*Valor reportado por la tabla de identificación de esteroides conjugados<sup>30</sup>

\*\*Valor reportado por Turner y col.<sup>16</sup>, en  $\mu$ , equivalente a nm.

El espectro UV-Vis fue tomado en etanol, al tiempo de 8 horas de reacción, el cual muestra dos máximos de absorción, uno a 239 y el otro a 281 nm (referirse a la figura nº33). Los valores obtenidos concuerdan con los valores reportados; vale acotar que la alícuota tomada fue lavada por medio de una microextracción con NaOH, a fin de remover el cloranil presente. Esto quiere decir que la espectroscopía UV-Vis es una alternativa lógica y económica para el seguimiento de la reacción; sin embargo, este se realizó por análisis en TLC.

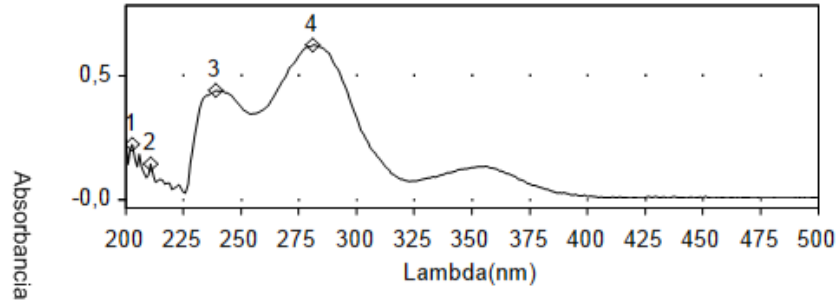


Tabla Resultados - UV Erika M III- 23-05-14.sre

Modo Datos

Absorbancia

	A	B	C	D	E	F
1	Muestra001		1	2	3	4
2	Cycle01	nm	203,00	211,00	239,00	281,00
3	Picos	A	0,225	0,145	0,442	0,625

Todos los Resultados han sido calculados a doble precisión , acorde con ANSI/IEEE STD 754-1985 , pero han sido redondeados por motivos gráficos

**Figura nº 33 Espectro UV-vis (etanol) de la mezcla de reacción de deshidrogenación de la testosterona en cloranil a 8 h de reacción**

La confirmación de la obtención del producto mencionado se obtuvo por medio de sus correspondientes análisis de IR,  $^1\text{H-RMN}$  y  $^{13}\text{C-RMN}$ .

El espectro IR de la  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona (Espectro nº3,  $\text{CHCl}_3$ ) muestra diferentes bandas de absorción: una banda aguda de intensidad baja en  $3023,8\text{cm}^{-1}$  correspondiente al stretching C-H de olefinas; una banda aguda de intensidad alta en  $2941,6\text{cm}^{-1}$  correspondiente al stretching C-H de grupos metilo ( $-\text{CH}_3$ ); una banda aguda de intensidad media/baja en  $2868,5\text{cm}^{-1}$  correspondiente al stretching C-H de grupos metileno ( $-\text{CH}_2-$ ); una banda aguda e intensa en  $1734\text{cm}^{-1}$  correspondiente al stretching C=O de grupos carbonilo de ésteres; una banda aguda e intensa en  $1664,0\text{cm}^{-1}$  correspondiente al stretching C=O de cetonas  $\alpha$ - $\beta$  insaturada; dos bandas agudas de intensidad media en  $1616,5$  y  $1584,2\text{cm}^{-1}$  correspondientes al

stretching C=C de olefinas conugadas; una banda aguda de intensidad media/baja en  $1447\text{cm}^{-1}$  que corresponde al bending simétrico de C-H de grupos metilo (-CH<sub>3</sub>); una banda aguda e intenda en la zona de  $1246,1\text{cm}^{-1}$  correspondiente al stretching C-O que identifica a los grupos éster y finalmente una banda aguda de intensidad media en  $1043,3\text{cm}^{-1}$  correspondiente al bending C-H de olefinas.

Las señales de IR para el compuesto en cuestión corresponden con los grupos funcionales de la molécula esperada en la reacción de deshidrogenación de la 17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androsteno-3-ona con cloranil. La presencia de una cetona cíclica conjugada se corroboró por los valores de absorbancia obtenidos. La elucidación de grupos funcionales pudo realizarse con la medida del espectros IR, aunque con esta técnica es posible afirmar la presencia de la nueva insaturación en la posición 6-7 y no en la posición 1-3, como uno de los productos colaterales esperados en la reacción.

En la caracterización de la molécula, espectro <sup>1</sup>H-RMN (Espectro n°4, CDCl<sub>3</sub>), se pueden observar 2 señales en 0,859 y 1,091ppm correspondiente a los metilos 18 y 19 como singletes; en 2,025 ppm se observa un singlete correspondiente al metilo del acetato. Se evidencian 2 multipletes centrados en 2,397 y 2,538 ppm, que integran para 1 protón cada una; la forma de estas señales corresponde a los protones diasterotópicos, por lo que son asignadas a los protones en C-2. Se observa un doblete de doblete centrado en 4,609ppm correspondiente al desplazamiento característico del protón en C-17, que se encuentra unido al grupo acetoxi; se observa un singlete en 5,649ppm que corresponde al protón olefínico en posición en C-4, posición  $\alpha$  al grupo cetona, y finalmente una señal centrada en 6,079ppm que integra para dos protones y cuyo desplazamiento a campo bajo correspondería a los protones olefínicos en C-6 y C-7. Si se observa detalladamente, se puede definir que esta señal centrada en 6,079 ppm concierne a dos señales acopladas entre sí, que corresponden a un doblete



centrado en 6,051ppm asignado al protón olefínico en C-6 y un doblete de doblete centrado en 6,059ppm asignado al protón olefínico en C-7.

**Tabla 2: Datos espectroscópicos  $^1\text{H}$ -RMN del producto (XXVIII) (Espectro n°4,  $\text{CDCl}_3$ ) y sus correspondientes desplazamientos experimentales y calculados**

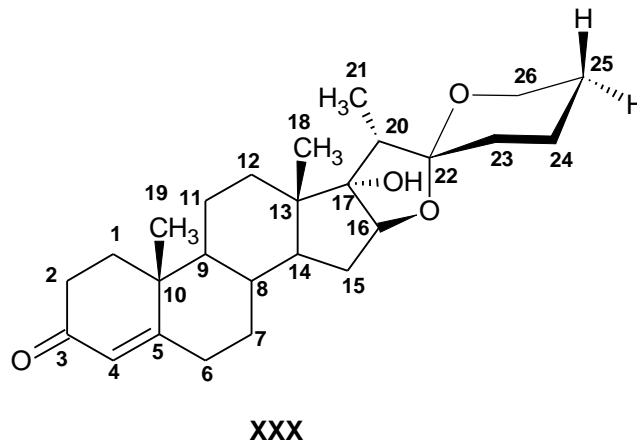
$\delta$ (ppm) Experimental	$\delta$ (ppm) Calculados*	$\delta$ (ppm) Reportados**	Asignación
0,859 (s)	0,88	0,88(s) <sup>33</sup>	CH <sub>3</sub> , C-18
1,091 (s)	1,08	1,11(s) <sup>33</sup>	CH <sub>3</sub> , C-19
2,025 (s)	2,04	2,05(s) <sup>33</sup>	CH <sub>3</sub> , C-21
2,397 (m)	2,42	2,37(m) <sup>32</sup>	CH <sub>2</sub> , C-2
2,538 (m)	2,49	2,49(m) <sup>32</sup>	CH <sub>2</sub> , C-2
4,609 (dd)	4,65	4,63(dd) <sup>33</sup>	CH, C-17
5,649 (s)	5,77	5,67(s) <sup>33</sup>	CH, C-4
6,051 (d)	5,89	6,09(d) <sup>33</sup>	CH, C-6
6,059 (dd)	6,07	6,12(dd) <sup>33</sup>	CH, C-7

\* Datos obtenidos a través de la simulación de la molécula con el programa ACD ChemSketch versión 3.5

\*\* Datos obtenidos de las moléculas Diosbulbisin A (500Mz, py)<sup>32</sup> y 17 $\beta$ -acetoxiandrosta- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona ó acetato de 3-oxoandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -ilo (600 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>33</sup> sintetizadas y reportadas por los autores correspondientes.

En la asignación de los desplazamientos para los protones diasterotópicos del metileno C-2, se tomó como referencia los desplazamientos del Diosbulbisin A (XXX, referirse a la figura n° 34), molécula aislada, analizada y cuyos datos espectroscópicos fueron reportados por Liu y col.<sup>32</sup>, en el que se reportan las dos señales como multipletes, ubicadas a desplazamientos de 2,37 y 2,49 ppm ( $^1\text{H}$ -NMR, 500 MHz, piridina)<sup>32</sup> característicos de los protones diasterotópicos en C-2. Experimentalmente se obtuvo que estos protones lucen con una multiplicidad de doblete de doblete de doblete (dd) a desplazamientos de 2,42 y 2,49 ppm (Espectro n° 4), valores que concuerdan

con los reportados. Cabe destacar que la comparación espectroscópica de  $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona con el Diosbulbisin A se llevó a cabo por la similitud del esqueleto conformado por los anillos A, B y C de las dos moléculas.



**Figura n° 34 Estructura del Diosbulbisin A, molécula aislada y reportada por Liu y col.<sup>32</sup> junto con sus datos espectroscópicos**

En lo que respecta a la asignación de los desplazamientos de los protones en C-6 y C-7, se tomó como referencia los valores espectroscópicos reportados para la misma molécula,  $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona, sintetizada y caracterizada por Varela y col.<sup>33</sup>. Estos desplazamientos reportados por Varela y col. aparecen a 6,09ppm C-6 y 6,12ppm C-7 (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>33</sup>. Los valores obtenidos experimentalmente (Espectro n° 4) para los desplazamientos de protones en C-6 y C-7 corresponde a 6,079ppm, luciendo como un doblete y un doblete de doblete, que integran para dos protones. Se considera entonces que las señales de C-6 y C-7 se obtuvieron como señales muy cercanas, acopladas entre sí.

Se calcularon los acoplamientos de las señales características de los protones en C-6, C-7 y C-17 del producto deseado, y se compararon con los datos reportados por Varela y col. (referirse a la tabla 3)

**Tabla 3 Constantes de acoplamiento de 17 $\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona ó acetato de 3-oxoandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -ilo (Espectro n<sup>o</sup>4)**

$\delta$ (ppm) experimental	Ctte. de acoplamiento experimental (J)*	Ctte. de acoplamiento reportada (J)**	Asignación
4,609 (dd)	$J_{17\alpha,16\alpha} = J_{17\alpha,16\beta} =$ 9,0	$J_{17\alpha,16\alpha} = J_{17\alpha,16\beta} =$ 9,0	CH, C-17
6,051 (d)	$J_{6,7} =$ 10,4	$J_{6,7} =$ 10,4	CH, C-6
6,059 (dd)	$J_{7,6} =$ 10,4, $J_{7,8} =$ 2,4	$J_{7,6} =$ 10,4, $J_{7,8} =$ 2,4	CH, C-7

\* Datos obtenidos a través del cálculo directo del acoplamiento en el espectro 1H-RMN (espectro n<sup>o</sup>4)

\*\* Datos obtenidos de la molécula 17 $\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona ó acetato de 3-oxoandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -ilo (600 Mz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>33</sup> sintetizada y reportada por los autores correspondientes.

La multiplicidad del protón en C-6 se debe al acoplamiento con el protón en C-7, originando un doblete, acoplándose el protón en C-7 con el protón en C-6 de igual manera, y con el protón en C-8, dando lugar a una señal doblete de doblete (dd). El protón en posición  $\alpha$  en C-17 se acopla con los dos protones diasterotópicos en C-16, dando como resultado un doblete de doblete (dd) cuyas constantes de acoplamiento son iguales o muy similares.

El modelado molecular correspondiente a la estructura de 17 $\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona se realizó con el programa Gaussian<sup>34</sup> 2003 y su resultado se puede observar en la figura n<sup>o</sup> 35. Se puede apreciar que luego de la deshidrogenación, la molécula toma una forma planar, habiendo un acoplamiento de los protones en C-7 y C-8 que es posible ya que su ángulo relativo es cercano a los 90<sup>o</sup>, lo que se traduce a una constante de acoplamiento muy pequeña ( $J_{7,8} =$  2,4, tabla 3).

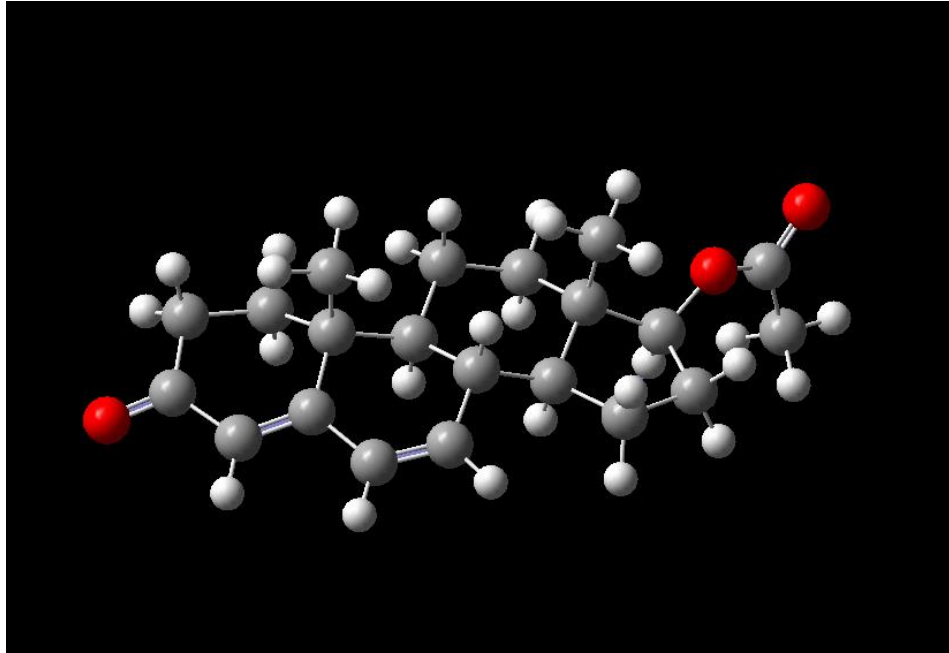


Figura nº 35 Modelado molecular de la estructura 17β-acetoxiandroster-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona<sup>34</sup>

En el espectro <sup>1</sup>H-RMN de 17β-acetoxiandroster-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona (Espectro nº 4), se observan 3 señales ajenas a la estructura del androstano en cuestión. Estas señales corresponderían a desplazamientos de los protones del ftalato, componente principal de los recipientes de plástico en los que se almacenan los solventes. Estas señales aparecen en el espectro como dos dobletes de dobletes (dd) centrados en 7,675 y 7,499 ppm, correspondientes a los protones aromáticos, y un multiplete centrado en 4,18ppm correspondiente a los protones del átomo de carbono unido al oxígeno.

A continuación, se muestran las asignaciones correspondientes a los desplazamientos en ppm para el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN (Espectro n° 5), correspondiente al producto deshidrogenado:

**Tabla 4: Datos espectroscópicos  $^{13}\text{C}$ -RMN del producto (XXVIII) (Espectro n°5,  $\text{CDCl}_3$ ) y sus correspondientes desplazamientos experimentales y calculados**

$\delta$ (ppm) experimental	$\delta$ (ppm) Calculados*	$\delta$ (ppm) Reportados**	Asignación
199,47	199,10	199,4	C-3
171,06	170,50	171,1	C-20
163,44	163,20	163,4	C-5
139,96	139,90	139,9	C-7
128,18	128,10	128,2	C-6
123,80	123,70	123,8	C-4
82,07	82,00	82,1	C-17
50,62	50,60	50,6	C-14
48,04	48,00	48,0	C-9
43,41	43,40	43,4	C-13
37,36	37,30	37,3	C-8
36,51	36,50	36,4	C-10
36,06	36,00	36,0	C-12
33,87	33,90	33,9	C-2
33,87	33,90	33,8	C-1
27,44	27,40	27,4	C-16
23,07	23,10	23,1	C-15
21,09	21,10	21,1	C-21
20,17	20,10	20,2	C-11
16,29	16,30	16,3	C-19
11,92	12,00	11,9	C-18

\* Datos obtenidos a través de la simulación de la molécula con el programa ACD ChemSketch versión 3.5

\*\* Datos obtenidos de la molécula  $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona ó acetato de 3-oxoandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -ilo (150 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>33</sup> sintetizada y reportada por los autores correspondientes.

Al igual que en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN, en el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN se observan las señales de contaminación del ftalato; éstas situadas en 130,83 y 128,77ppm correspondientes a los carbonos aromáticos, en 167,71ppm el carbono unido al grupo carboxilo y en 132,45ppm para los carbonos aromáticos unidos a los grupos éster.

El espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT 135 (Espectro nº 6) permitió confirmar la asignación de los desplazamientos de los metilenos del androstano derivado sintetizado (**XXVIII**), siendo estos C-1, C-2, C-11, C-12, C-15 y C16. Las demás señales que muestran inversión en el espectro corresponden a las señales de la cadena alifática que conforma el ftalato contaminante.

**Tabla 5: Datos espectroscópicos  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT 135 del producto (**XXVIII**) (Espectro nº 6,  $\text{CDCl}_3$ ) y sus correspondientes desplazamientos experimentales y calculados**

$\delta$ (ppm) experimental	Asignación $\text{CH}_2$
20,17	C-11
23,07	C-15
27,44	C-16
33,87	C-1, C-2
36,03	C-12

El espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT 90 (Espectro n° 7) permite comprobar y afirmar la presencia de C trisustituídos (CH) en la molécula de interés: siendo estos C-4, C-6, C-7, C-8, C-9, C-14 y C17. Los desplazamientos correspondientes al espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT 90 se representan en la tabla n° 4.

**Tabla 6: Datos espectroscópicos  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT 90 del producto (XXVIII) (Espectro n° 7,  $\text{CDCl}_3$ ) y sus correspondientes desplazamientos experimentales y calculados**

$\delta$ (ppm) experimental	Asignación CH
37,36	C-8
39,96	C-7
48,04	C-9
50,62	C-14
82,07	C-17
123,80	C-4
128,18	C-6

Un espectro HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Correlation*, en español Correlación Cuántica Heteronuclear Múltiple) permite correlacionar los protones directamente enlazados a átomos de carbono.<sup>35c</sup>

De esta manera, el espectro HMQC (Espectro n° 8,  $\text{CDCl}_3$ ) permite verificar que las señales de protones en el orden de los 6 ppm (espectro n° 4,  $\text{CDCl}_3$ ) corresponden a los carbonos de hibridación  $\text{sp}^2$  de C-6 y C-7; este espectro permite además la asignación del protón en C-8 por su acoplamiento en el espectro HMQC. A continuación, se muestra en la tabla 7 el resumen de asignaciones más relevantes de la molécula sintetizada:

**Tabla 7 Datos espectroscópicos HMQC del producto (XXVIII) (Espectro n° 8, CDCl<sub>3</sub>) y sus correspondientes desplazamientos experimentales**

<sup>1</sup> H-RMN δ (ppm) experimental	<sup>13</sup> C-RMN δ (ppm) experimental	Asignación
6,059	139,96	C-7
6,051	128,18	C-6
5,649	123,80	C-4
4,609	82,07	C-17
2,213	37,36	C-8
2,397; 2,538	33,87	C-2
1,520	27,44	C-16
1,091	16,29	C-19
0,859	11,92	C-18

La síntesis de la 17β-acetoxiandrost-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona fue satisfactoria, y permite comprobar que la utilidad del cloranil en exceso sin necesidad de emplear atmósfera inerte conlleva a la obtención de un buen rendimiento, como el reportado por Varela y col.<sup>33</sup>, de 58% empleando atmósfera inerte. A comparación de los métodos de síntesis anteriores a fin de obtener el producto de deshidrogenación, se observa que en el presente método de síntesis regioselectivo se obtuvo el producto deshidrogenado en 6.

Se propone entonces un mecanismo apropiado para la deshidrogenación de 17β-acetoxi-Δ<sup>4</sup>-androst-3-ona, con la formación del enol como paso determinante de la reacción, como fue reportado por Turner y col.<sup>16</sup>:



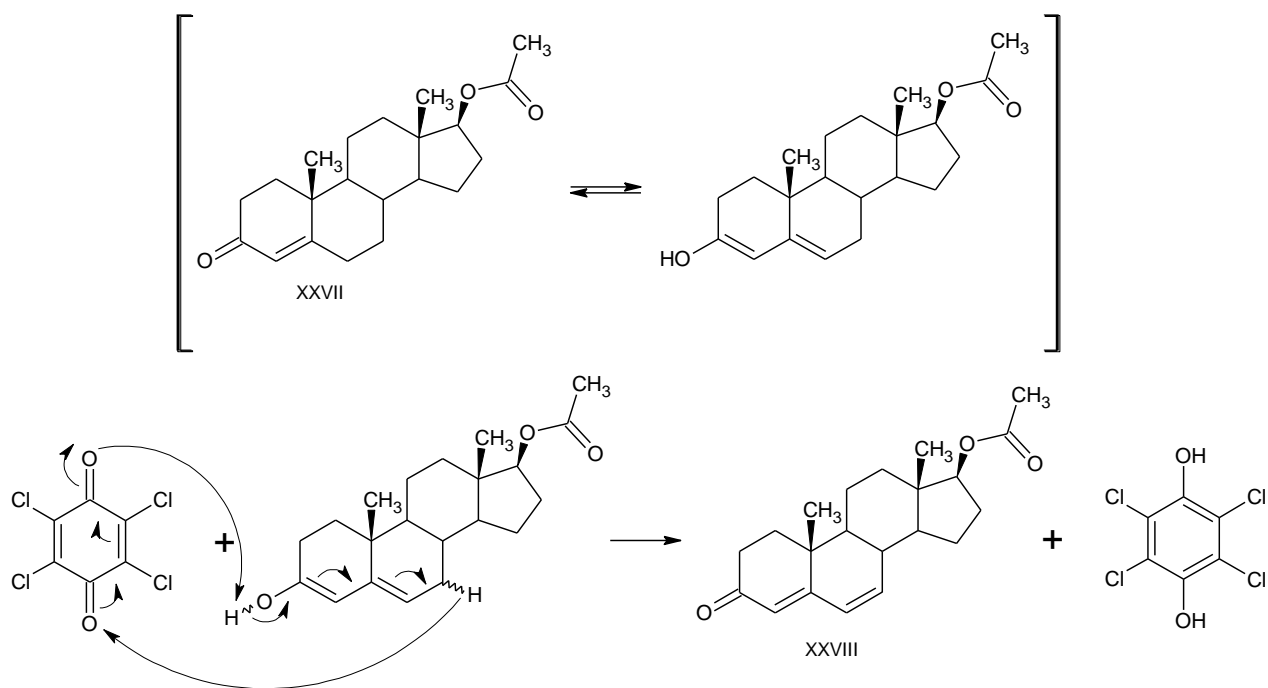


Figura nº 36 Mecanismo de reacción para la deshidrogenación de 17β-acetoxi-Δ<sup>4</sup>-androsten-3-ona (XXVII) con cloranil

### 5.1.3. Hidroboración-oxidación de $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona

El sistema empleado para la reacción de hidroboración de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona consistió en el siguiente montaje experimental.

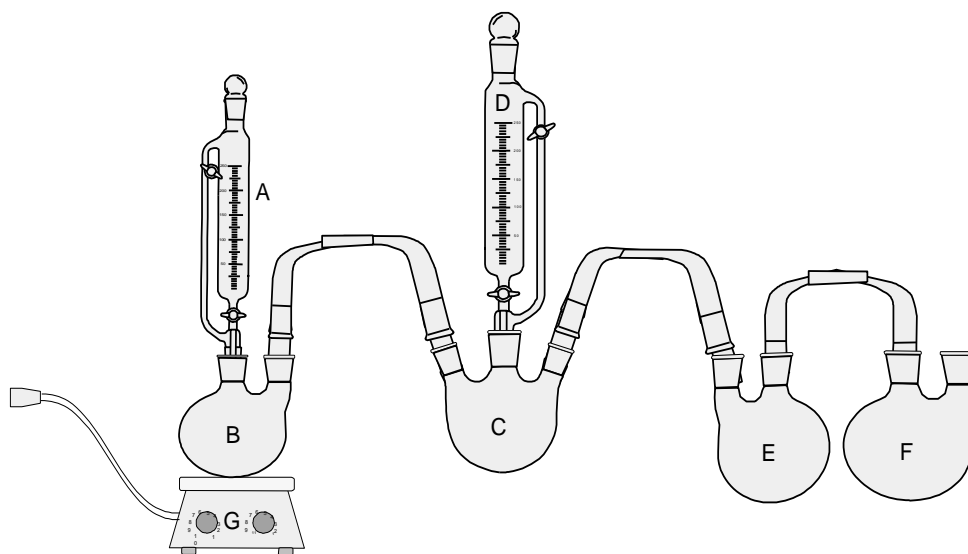
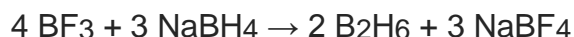


Figura nº 37 Montaje experimental para la reacción de hidroboración

En el balón B se colocó el bicarbonato de sodio que junto con el ácido acético diluido al 10% en el embudo A generó el gas de arrastre del sistema, el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ). En el balón C se colocó el  $\text{NaBH}_4$  que junto con el éterato de  $\text{BF}_3$  generó el gas diborano ( $\text{B}_2\text{H}_6$ ), que reaccionó con  $17\beta$ -acetoxi- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-3-ona disuelto en THF ubicado en el balón E, y cuyo exceso de gas  $\text{B}_2\text{H}_6$  reaccionó con la trampa de peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) en el balón F. La purga del sistema con  $\text{CO}_2$  resultó necesaria por la alta reactividad del gas diborano con la humedad,

descomponiéndose y formando ácido bórico e hidrógeno. Se colocó un exceso de NaBH<sub>4</sub> con el fin de obtener mayor cantidad de producto de hidroboração.



**Figura nº 38 Reacción estequiométrica para la síntesis de gas diborano**

El tiempo de reacción fue de 84 horas, luego de lo cual se prosiguió a la reacción de oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino en un lapso de 24 h consecutivas bajo agitación continua, para así dar lugar a la formación del alcohol en caso de haber ocurrido la reacción de adición electrofílica al doble enlace. Se recuperó el material de partida y se aisló (0,01631±0,00001)g de un producto de polaridad diferente al material de partida.

En la caracterización del producto aislado con espectroscopía de IR (Espectro nº9, CHCl<sub>3</sub>) se observan dos bandas en 3489,3 y 3396,4cm<sup>-1</sup> de intensidad media y agudas característica de vibraciones O-H de alcoholes aislados; las bandas agudas e intensas de stretching de hidrógeno-carbono de hibridación sp<sup>3</sup> en 2926,9 y 2856,4cm<sup>-1</sup> correspondientes a grupos metilo y metileno; una banda agudas e intensa característica de grupo carbonilo α-β insaturado en 1648,7cm<sup>-1</sup> y dos bandas de stretching C-C característica de olefinas en 1615,4 y 1583,4cm<sup>-1</sup>. Las bandas de absorción ubicadas cerca de los 1700 y 1200 cm<sup>-1</sup> correspondientes al grupo éster en el oxígeno de C-17 del material de partida, no aparecen en el producto de la reacción de hidroboração-oxidación, lo que indica que ocurrió la desprotección del grupo hidroxilo en C-17, además de la aparición de bandas de absorción de alcoholes en 3489,3 y 3396,4 cm<sup>-1</sup>, lo que puede atribuirse a la presencia de 2 alcoholes aislados en la molécula producto. El paso de oxidación con solución alcalina de peróxido de hidrógeno pudo ocasionar la desprotección del aceto en 17 por la condición alcalina del medio, lo que se refleja en el producto obtenido. Se podría predecir una posible contaminación del material de

partida en el producto de hidrobioración por la presencia de la banda de absorción adicional al sistema ceto  $\alpha$ - $\beta$  insaturado en  $1583,4\text{cm}^{-1}$ .

La caracterización del producto aislado por su espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN (Espectro nº10,  $\text{CDCl}_3$ ) se observa que no ocurrió la adición al doble enlace y que el material consta de  $17\beta$ -hidroxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona. Los datos espectroscópicos se observan a continuación.

**Tabla 8: Datos espectroscópicos  $^{13}\text{C}$ -RMN del producto aislado de la reacción de hidrobioración- oxidación de  $17\beta$ -acetoxi- $\Delta^{4,6}$ -androstdien-3-ona (Espectro nº 10,  $\text{CDCl}_3$ ).**

$\delta$ (ppm)Exp.	$\delta$ (ppm) Calculados*	Asignación
199,51	199,10	C-3
163,63	163,20	C-5
140,01	140,01	C-7
128,03	128,10	C-6
123,73	123,70	C-4
81,31	81,55	C-17
50,84	50,64	C-14
48,29	48,00	C-9
43,85	43,42	C-13
37,68	37,30	C-8
36,35	36,55	C-12
36,13	36,50	C-12
33,96	33,90	C-2
33,93	33,90	C-1
30,41	30,31	C-16
22,98	23,18	C-15
20,31	20,25	C-11
16,32	16,30	C-19
10,99	11,42	C-18

\* Datos obtenidos a través de la simulación de la molécula con el programa ACD ChemSketch versión 3.5

La reacción de adición a dobles enlaces se refiere a la interacción de la nube  $\pi$  con el electrófilo, en este caso, el  $B_2H_6$ . Sin embargo, las técnicas de identificación y caracterización empleadas permitieron la confirmación de que la reacción no se llevó a cabo. Esto pudo deberse al alto grado de conjugación del sistema ceto  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$  conjugado que se refiere a una mayor energía necesaria para la reacción de adición electrofílica a dobles enlaces. Los dienos aislados son más reactivos que los dienos conjugados, lo que se refiere a un valor de entalpía ( $\Delta H$ ) menor para dienos aislados, menor cantidad de energía a ser suministrada para la ruptura y formación de nuevos enlaces.<sup>36</sup>

La reacción de adición electrofílica a dienos conjugados requiere de energía de activación tal que active la formación de nuevos enlaces, por lo que la molécula 17 $\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona requeriría de una energía mayor a la necesaria en el caso anterior. Se propone, a fin de lograr la reacción del doble enlace en C-6 y C-7 el suministro de calor para favorecer la conversión del grupo funcional de manera experimental, lo que se traduce a emplear condiciones más drásticas que las llevadas a cabo. De llevarse a cabo la reacción, se esperaría que la configuración del producto esperado en C-7 sea en el lado  $\alpha$ , debido al control de aproximación estérica generado por el metilo axial en C-19.

El proceso de hidrobtoración-oxidación no se llevó a cabo de manera satisfactoria, aunque es posible desarrollar nuevos proyectos gracias a la introducción de la insaturación en el anillo B de la molécula inicial.

## 5. CONCLUSIONES

Se emplearon dos rutas sintéticas para la obtención del producto de oxidación de la testosterona en el anillo B, la 7 $\xi$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-4-androsten-3-ona, con el fin de encontrar la ruta sintética más adecuada en términos de rendimiento y pureza de la reacción. En la mayoría de las síntesis, la complejidad de la mezcla de reacción fue el parámetro que afectó directamente la purificación de la misma.

El procedimiento de deshidrogenación del anillo B del esteroide plantea como primer paso la formación del enol del sistema androst-4-en-3-ona para la consecuente deshidrogenación, por lo que la utilidad de un medio poco polar demostró una desventaja evidente en la formación de mismo.

La protección del grupo hidroxilo lábil demostró una gran ventaja en cuanto a la purificación de la mezcla de reacción correspondiente a la deshidrogenación, factor que se evidencia en el rendimiento neto de la reacción. El empleo de grupos protectores en secuencias de síntesis es fundamental, no sólo en minimizar la obtención de productos colaterales, sino también en la facilidad que pueden aportar estos derivados en los procesos de purificación y separación.

El cloranil es un agente oxidante cuyo potencial de oxidación permite selectivamente la deshidrogenación de moléculas que posee un sistema cetona  $\alpha$ - $\beta$  insaturada en presencia de grupos hidroxilos, ya que estos son inertes en presencia del cloranil ante la posible formación de un producto de oxidación, en este caso, una cetona.

La descomposición del cloranil con la humedad no supuso un inconveniente en cuanto a su reactividad con el androstano, puesto que el empleo de cantidades en

exceso pudo sopesar este factor sin la necesidad de ejecutar la reacción en atmósfera inerte, resultando satisfactoria la obtención del producto deseado.

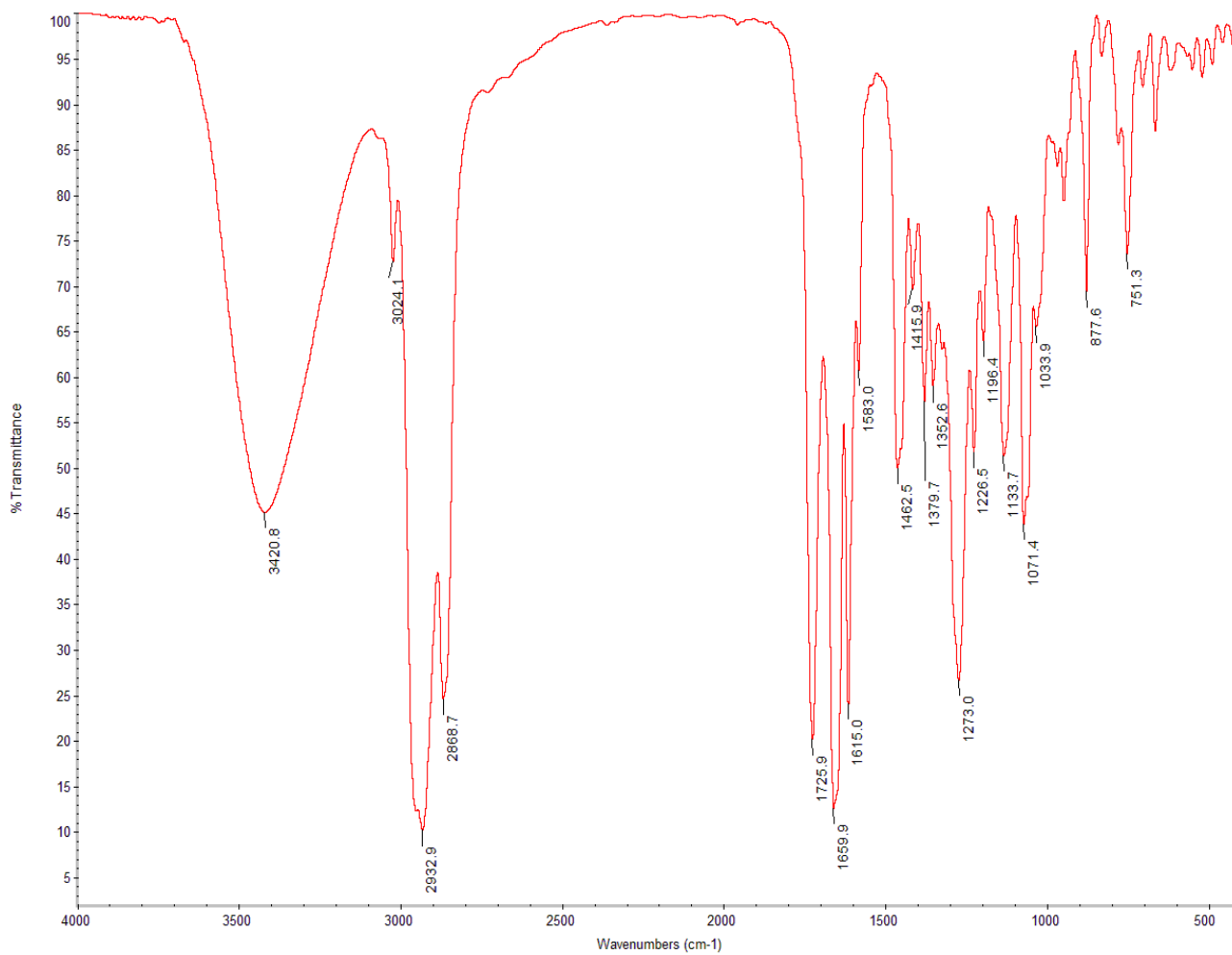
La hidrobioración de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona no generó el producto  $7\xi,17\beta$ -dihidroxi- $\Delta^4$ -androster-3-ona; en su lugar se obtuvo una mezcla que constó del material de partida acetilado y no acetilado en la misma secuencia de reacción. Este hecho evidencia una ventaja clara en síntesis orgánica cuando se desea disminuir el número de reacciones a fin de maximizar rendimientos.

Las moléculas que poseen sistemas cetona  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$  conjugados requieren de condiciones drásticas de energía tal para lograr la reacción del doble enlace carbono-carbono.

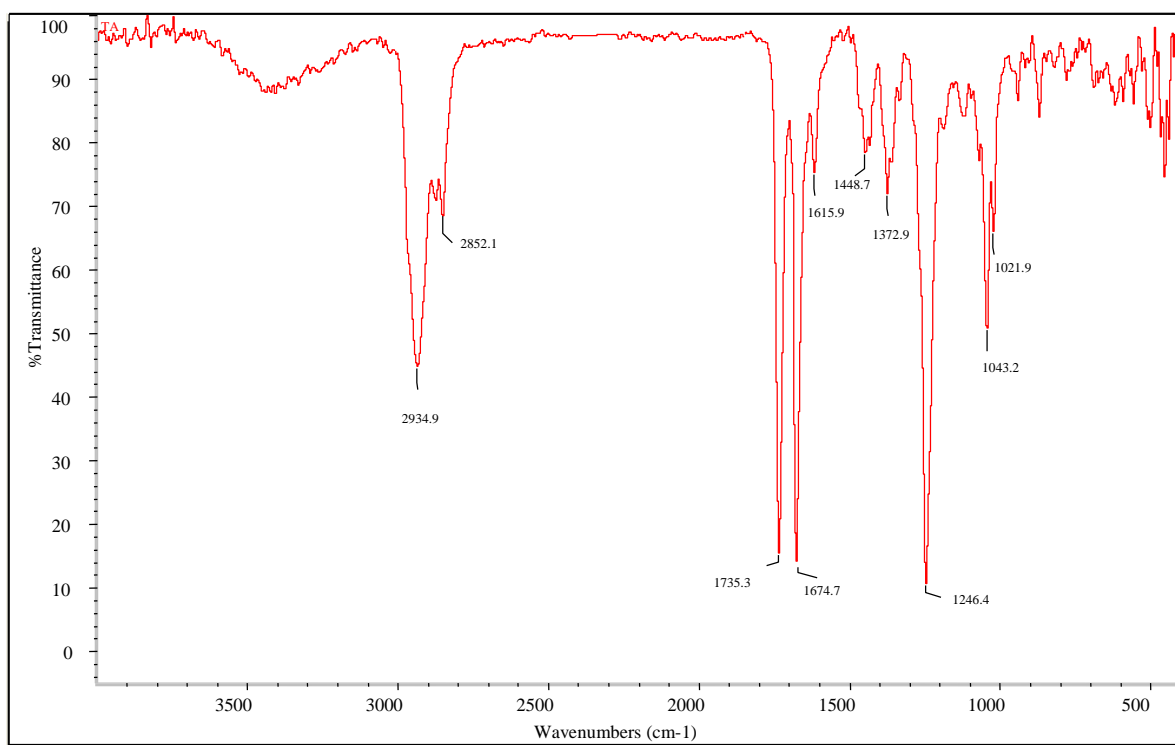
Se logró en general la síntesis de  $17\beta$ -hidroxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona, siendo más efectiva la síntesis de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona, molécula precursora de la propuesta de síntesis de  $7\xi,17\beta$ -dihidroxi- $\Delta^4$ -androster-3-ona.

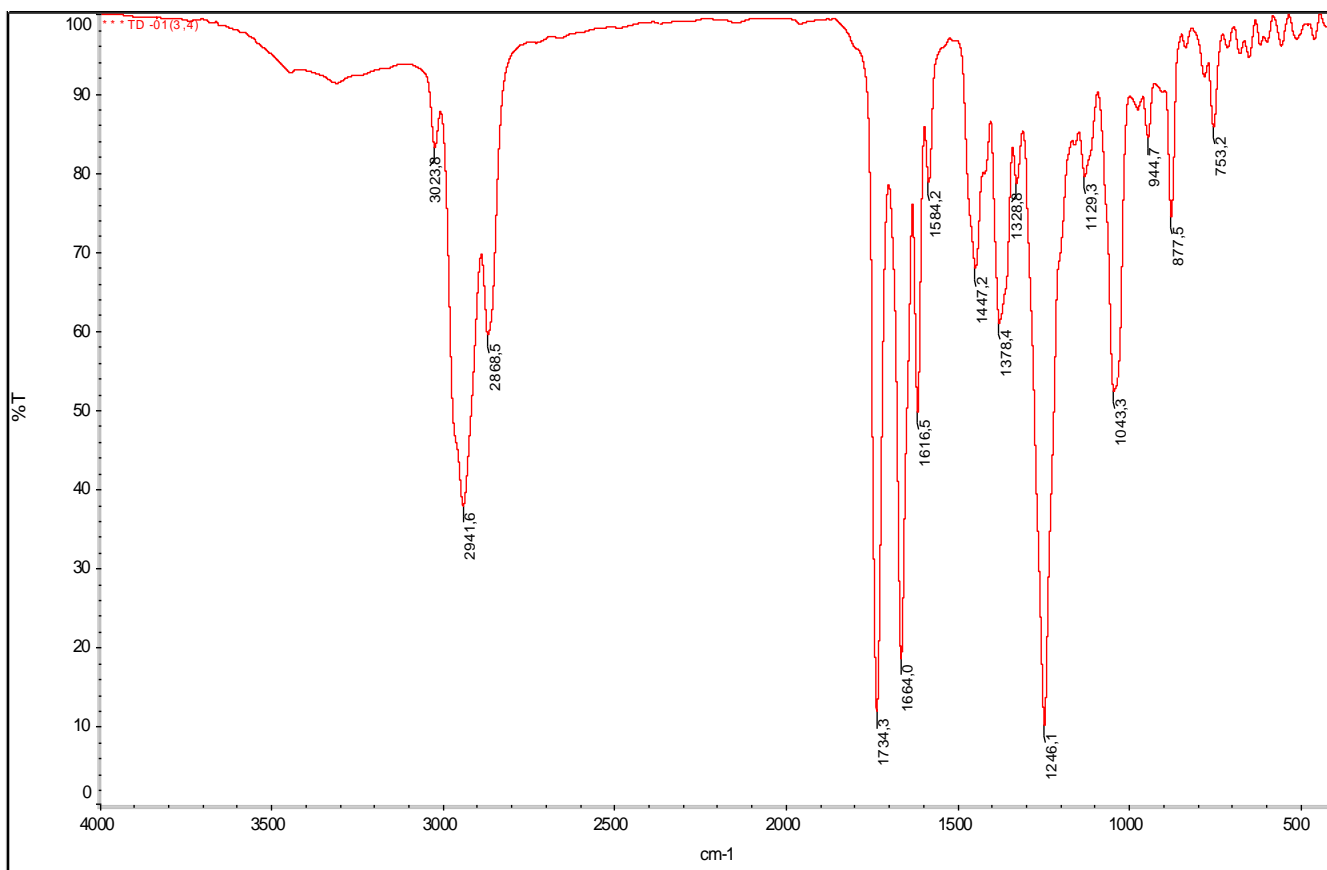
## 6. ESPECTROS

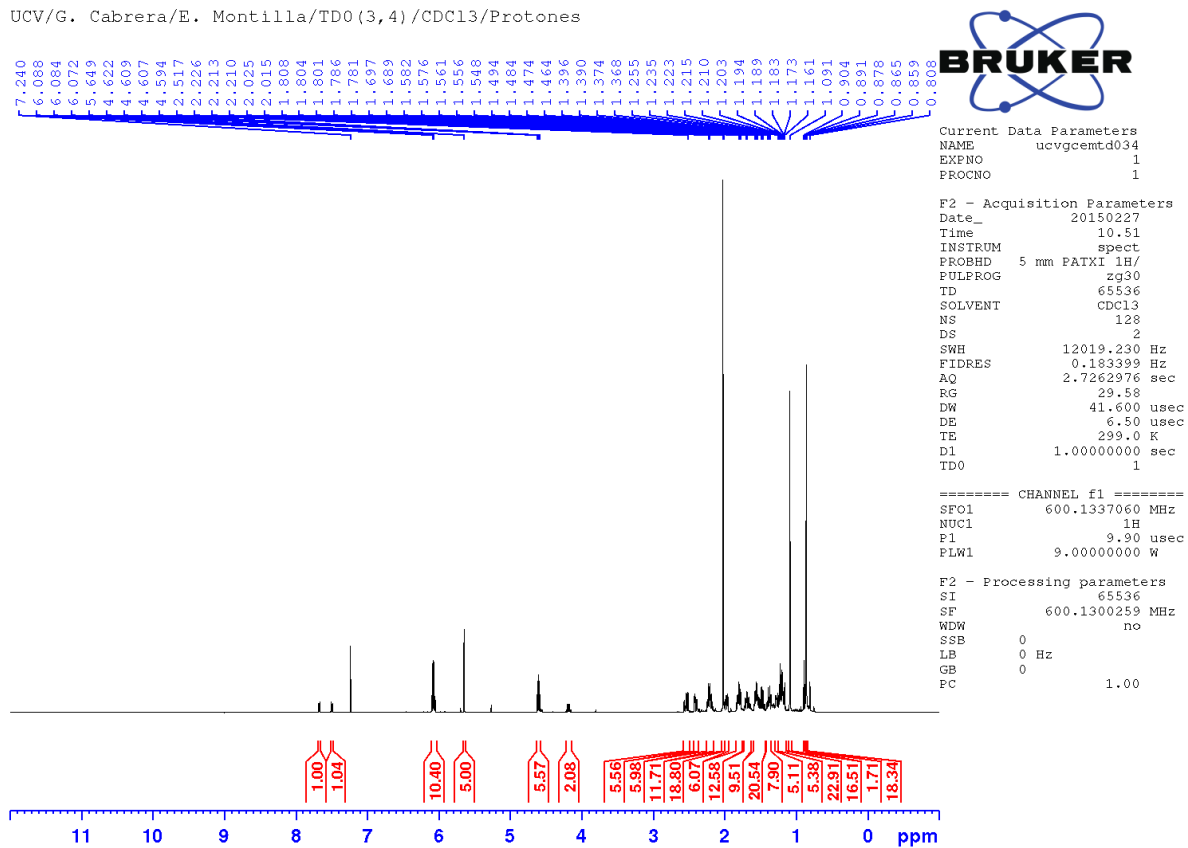
Espectro nº 1 IR ( $\text{CHCl}_3$ ) del producto de la reacción de deshidrogenación de  $17\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -androst-3-ona con cloranil





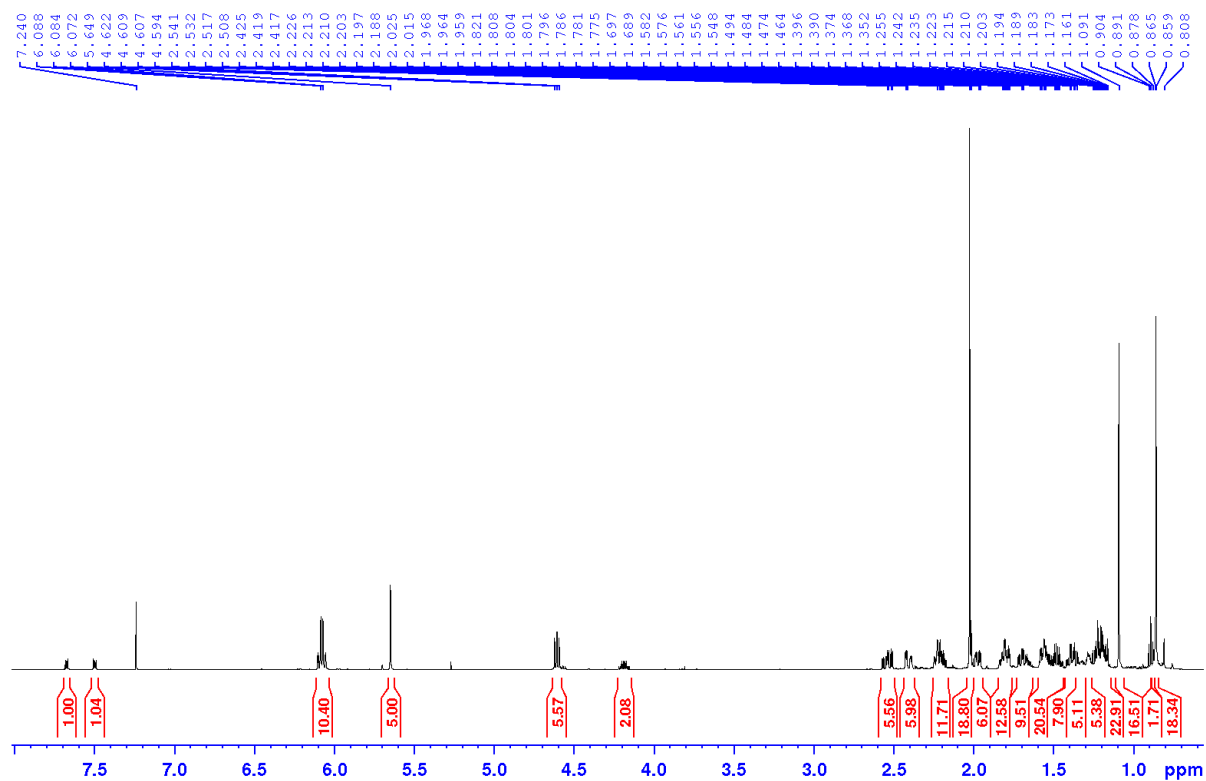
**Espectro nº 2 IR (KBr) de 17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -androsten-3-ona**

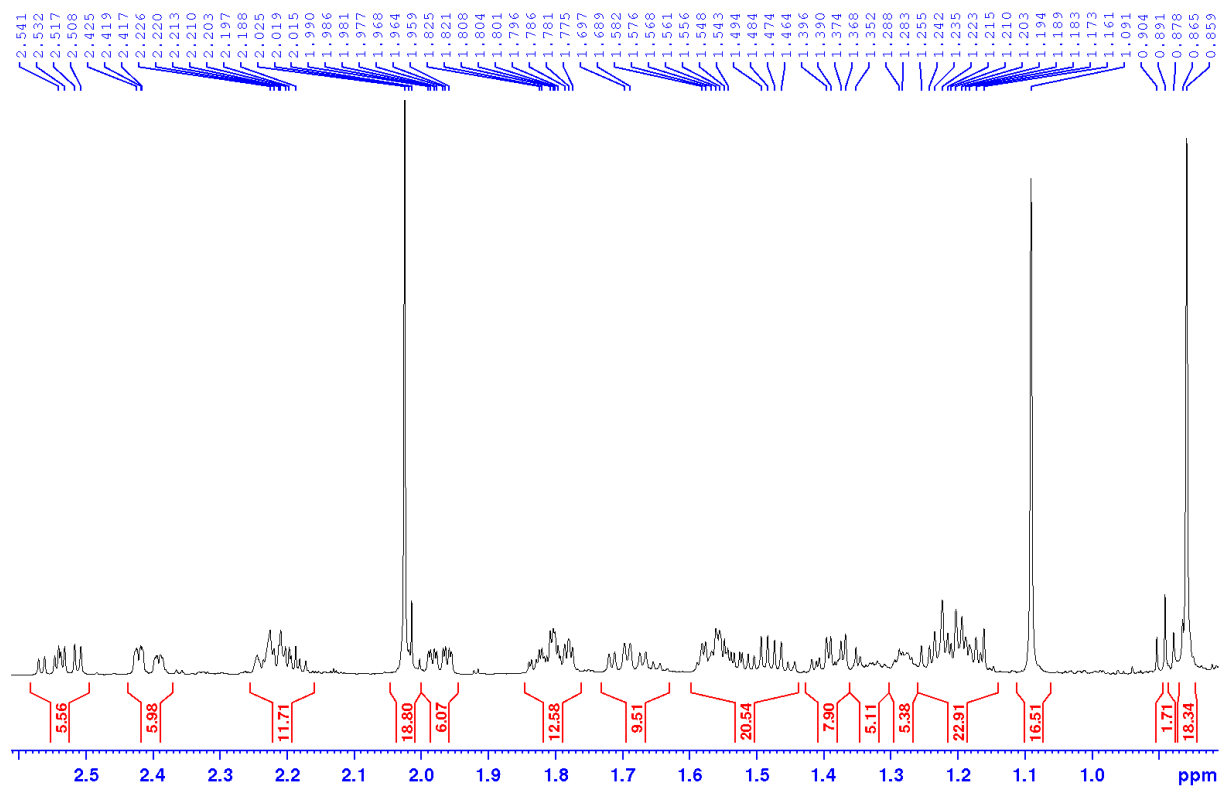
Espectro nº 3 IR (CHCl<sub>3</sub>) de 17β-acetoxiandroster-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona

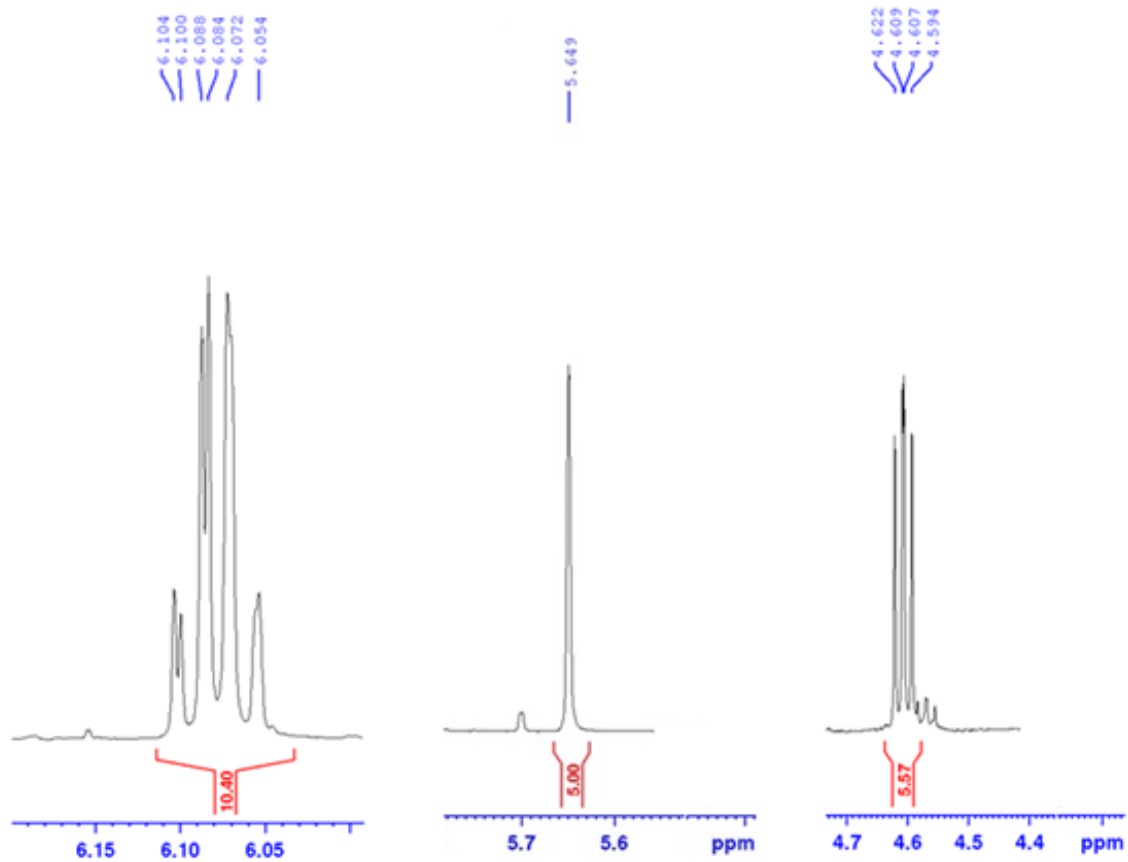
Espectro n° 4<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) de 17β-acetoxiandroster-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-onaUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TD0(3,4)/CDCl<sub>3</sub>/Protones

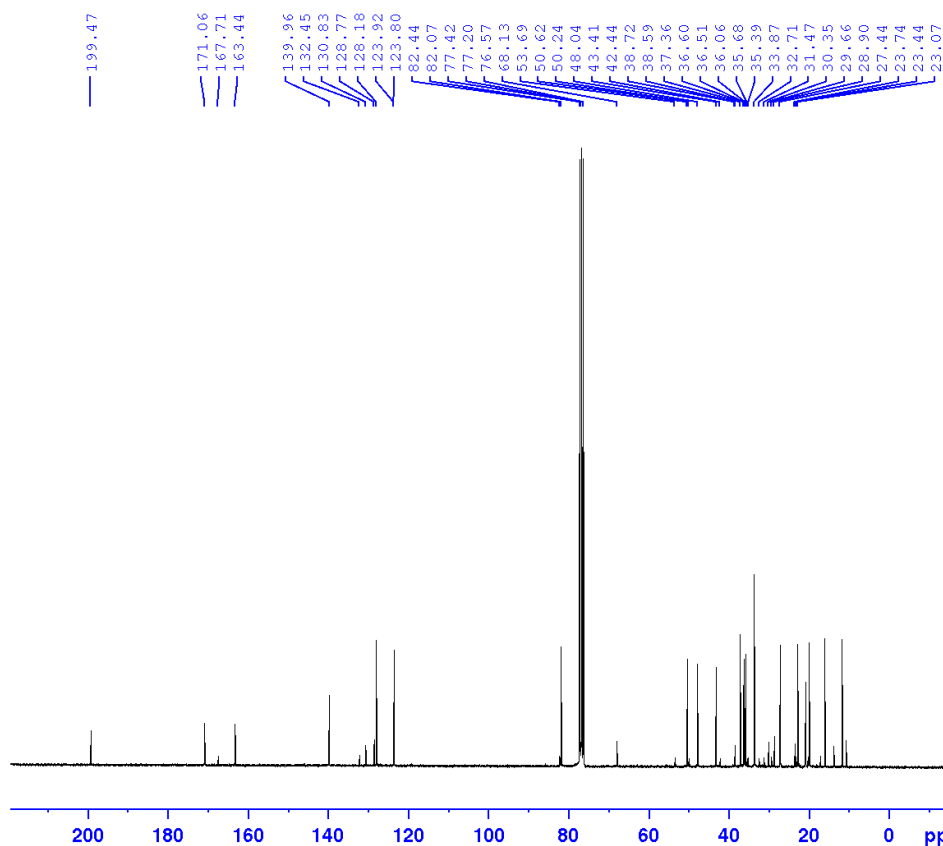
**Espectro n°4:  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de 17 $\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona**

UCV/G. Cabrera/E. Montilla/TD0(3,4)/ $\text{CDCl}_3$ /Protones



Espectro n°4:  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de  $17\beta\text{-acetoxiandrost-}\Delta^{4,6}\text{-dien-3-ona}$ UCV/G. Cabrera/E. Montilla/TD0(3,4)/ $\text{CDCl}_3$ /Protones

Espectro n°4:  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-onaUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TD0(3,4)/ $\text{CDCl}_3$ /Protones

Espectro nº 5  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de  $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-onaUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4)/ $\text{CDCl}_3$ /Carbono

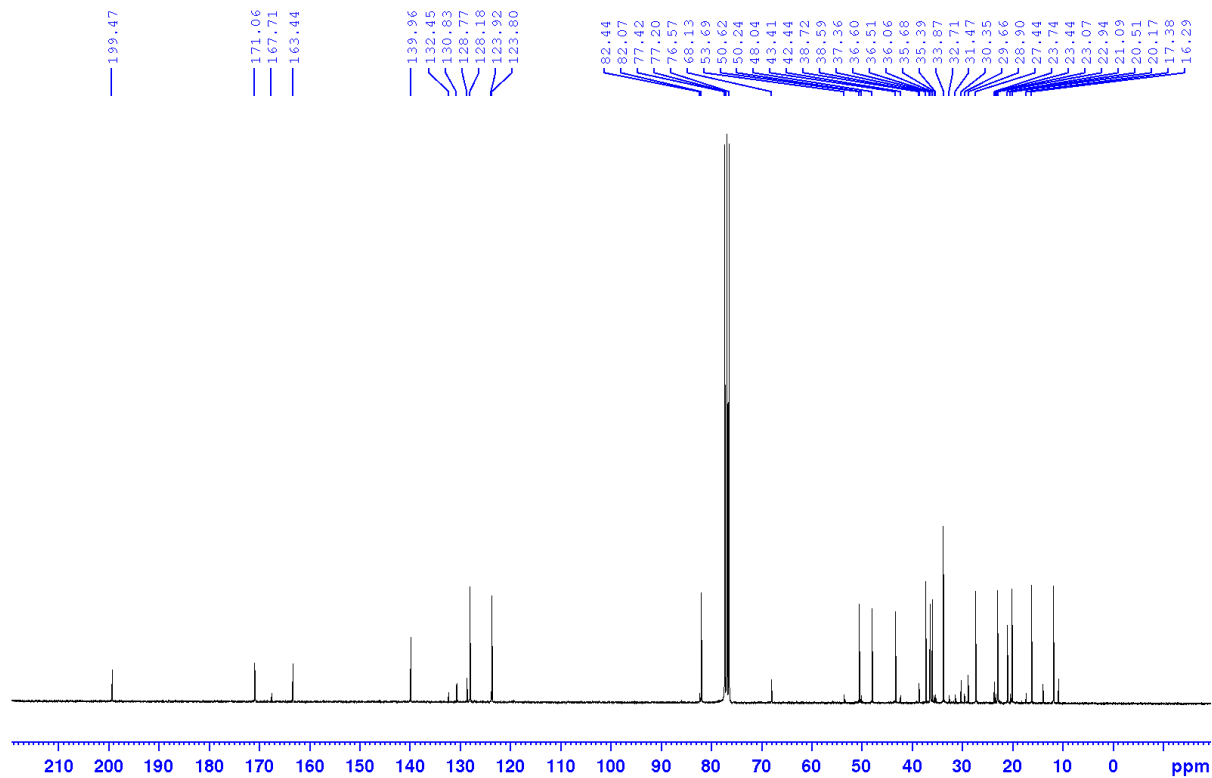
Current Data Parameters  
 NAME ucvbcentdo34  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150306  
 Time 15.54  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT  $\text{CDCl}_3$   
 NS 25600  
 DS 4  
 SWH 18028.846 Hz  
 FIDRES 0.275098 Hz  
 AQ 1.8175317 sec  
 RG 200.12  
 DW 27.733 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 297.4 K  
 D1 2.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TDO 25

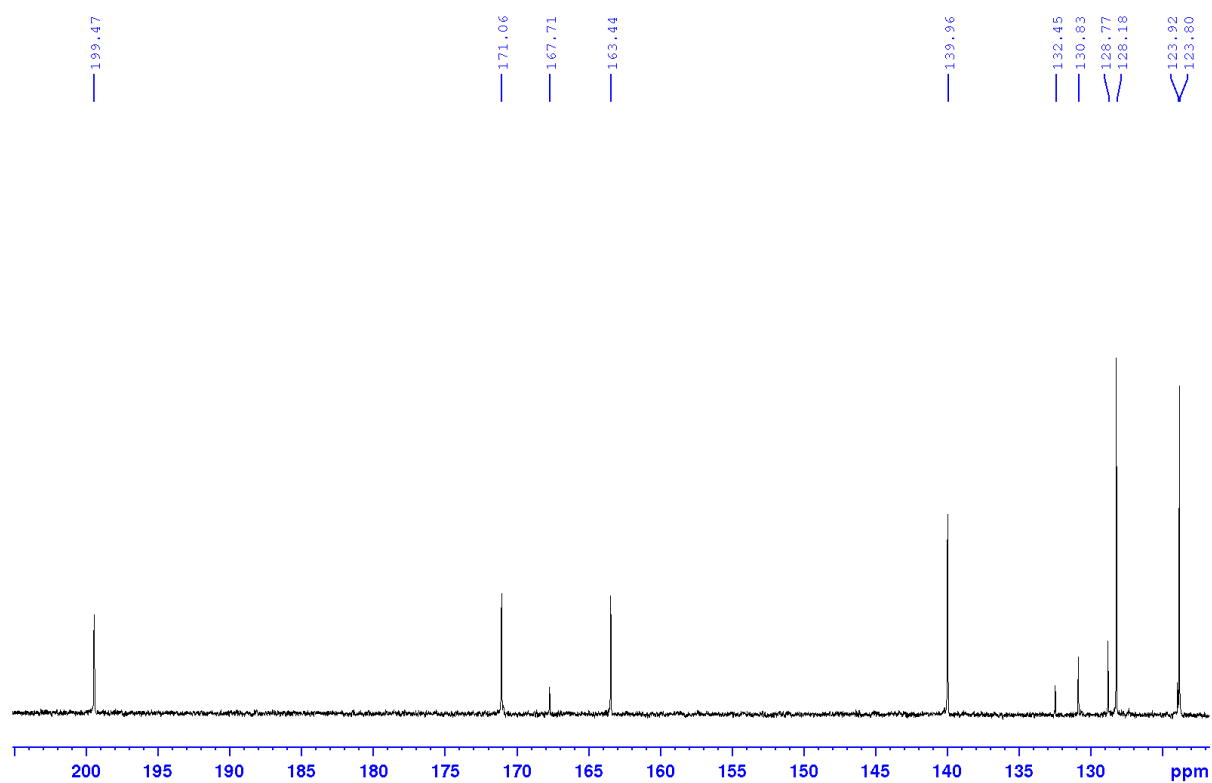
==== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 75.4928982 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PLW1 30.00000000 W

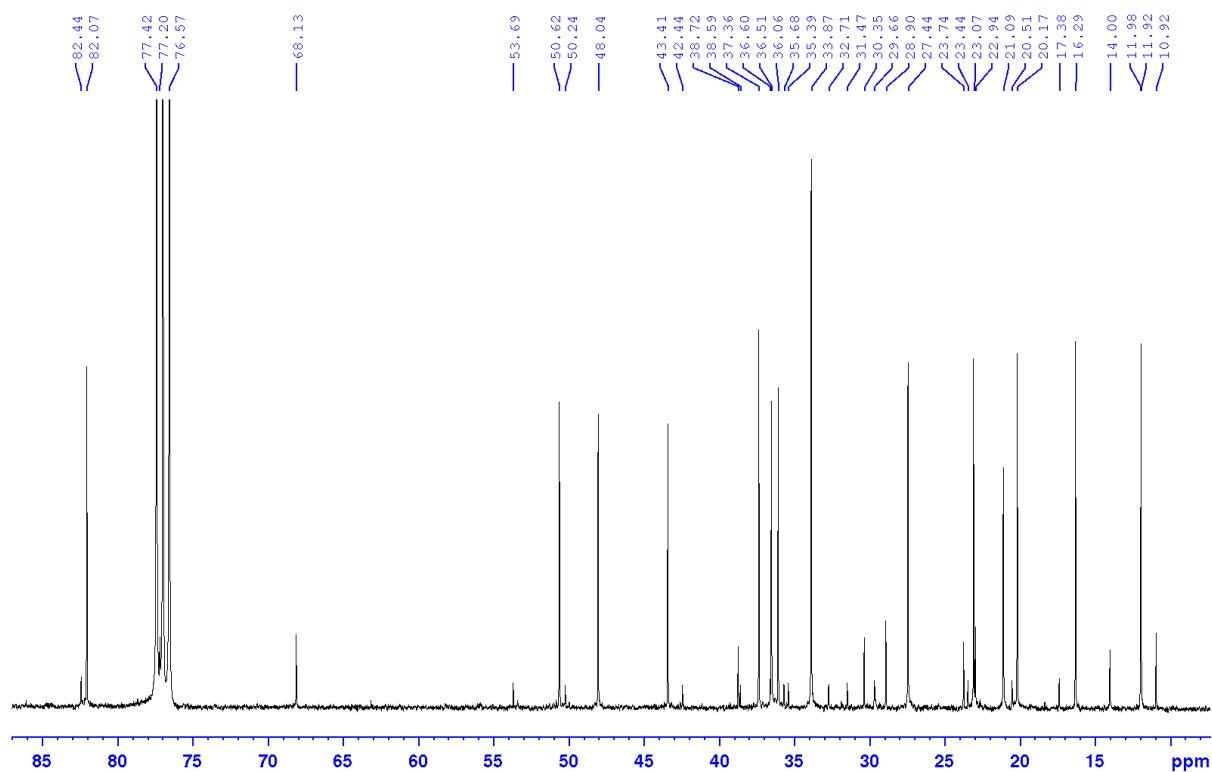
==== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 300.2012008 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG[2] waltz16  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 30.00000000 W  
 PLW12 0.44815001 W  
 PLW13 0.36300001 W

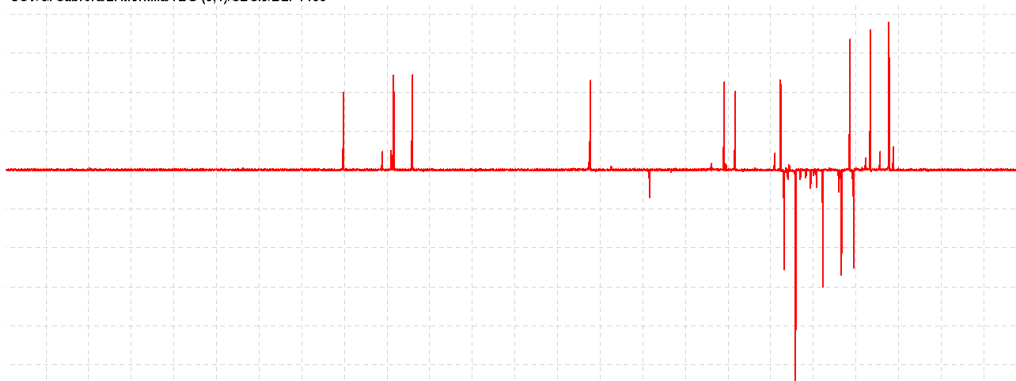
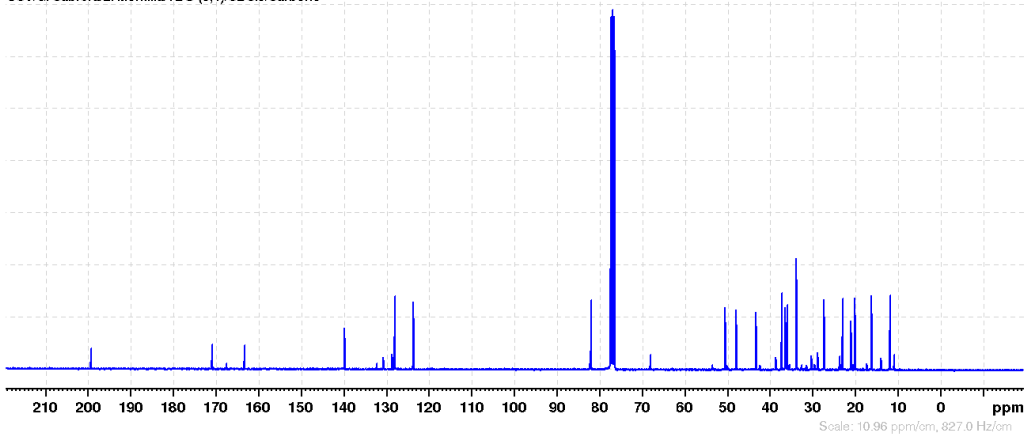
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4853521 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

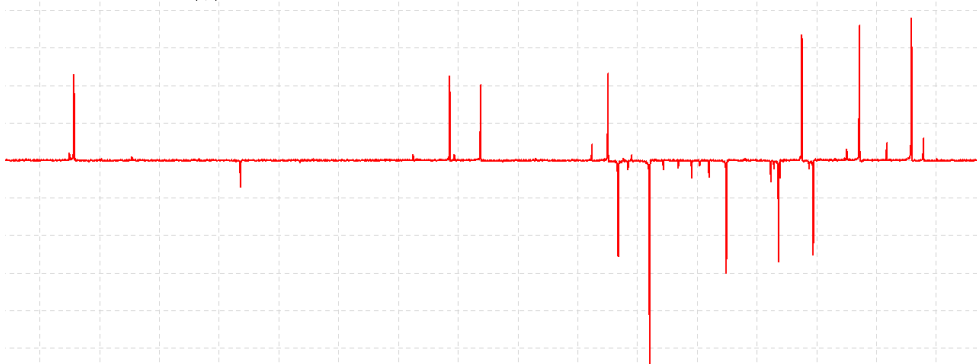
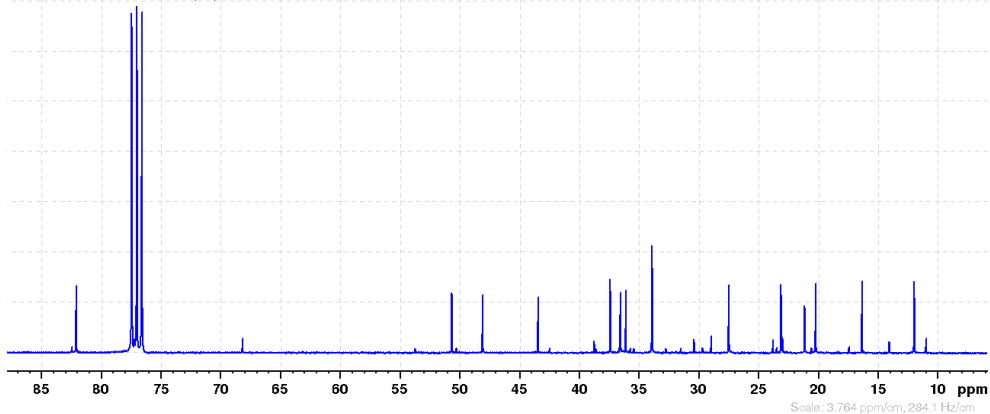
Espectro n°5:  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-onaUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4)/ $\text{CDCl}_3$ /Carbono

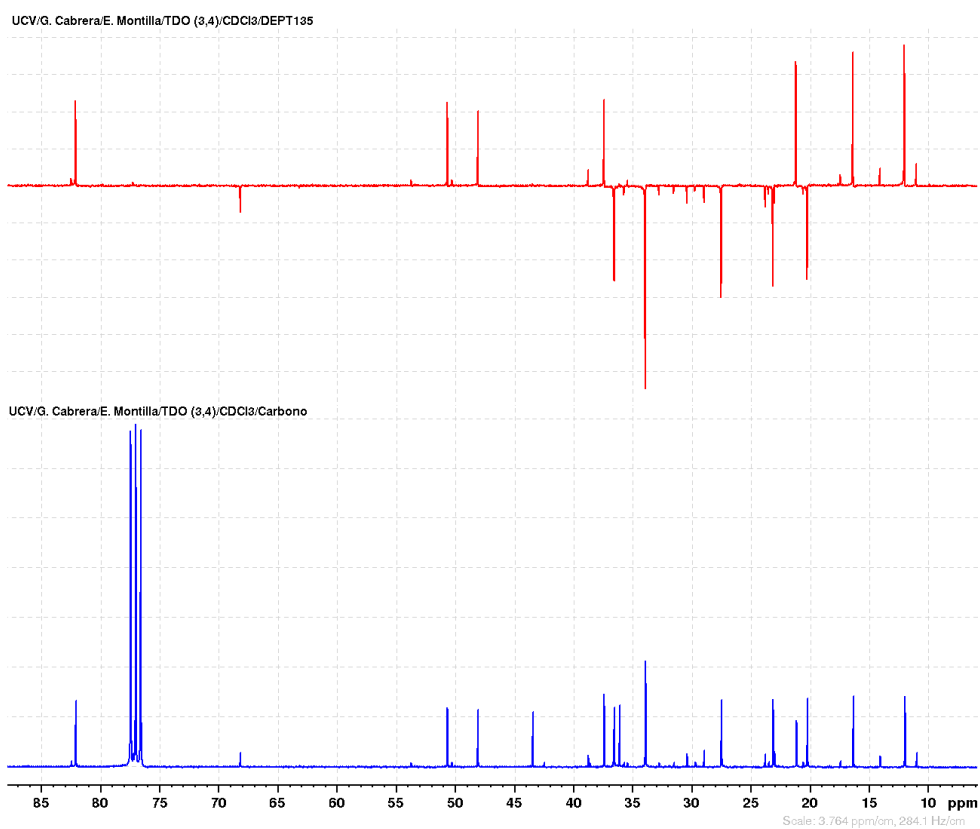


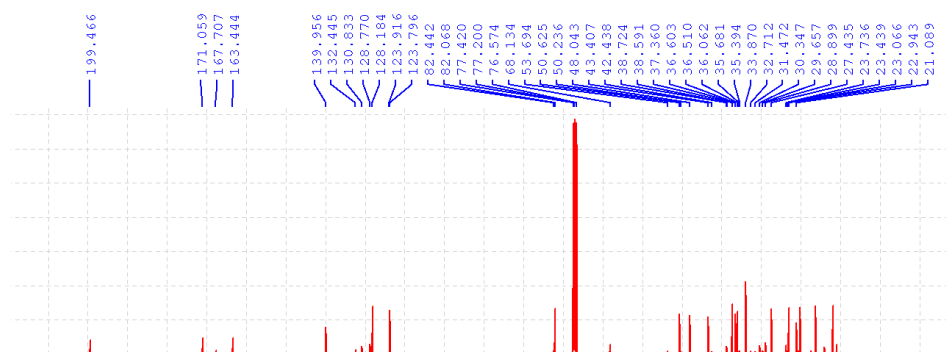
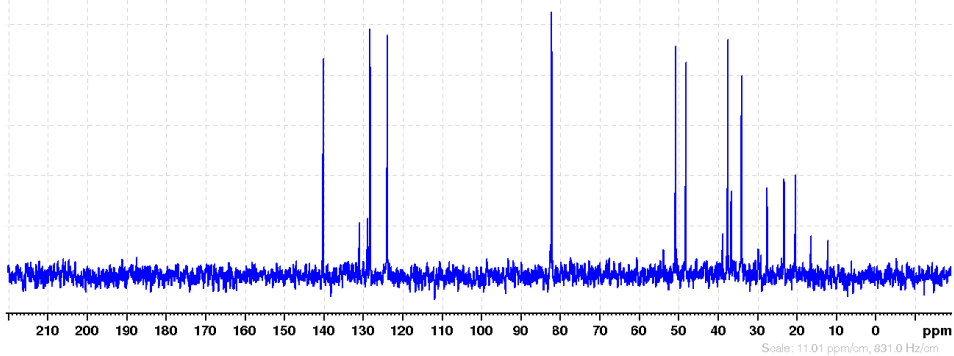
Espectro n°5:  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-onaUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4)/ $\text{CDCl}_3$ /Carbono

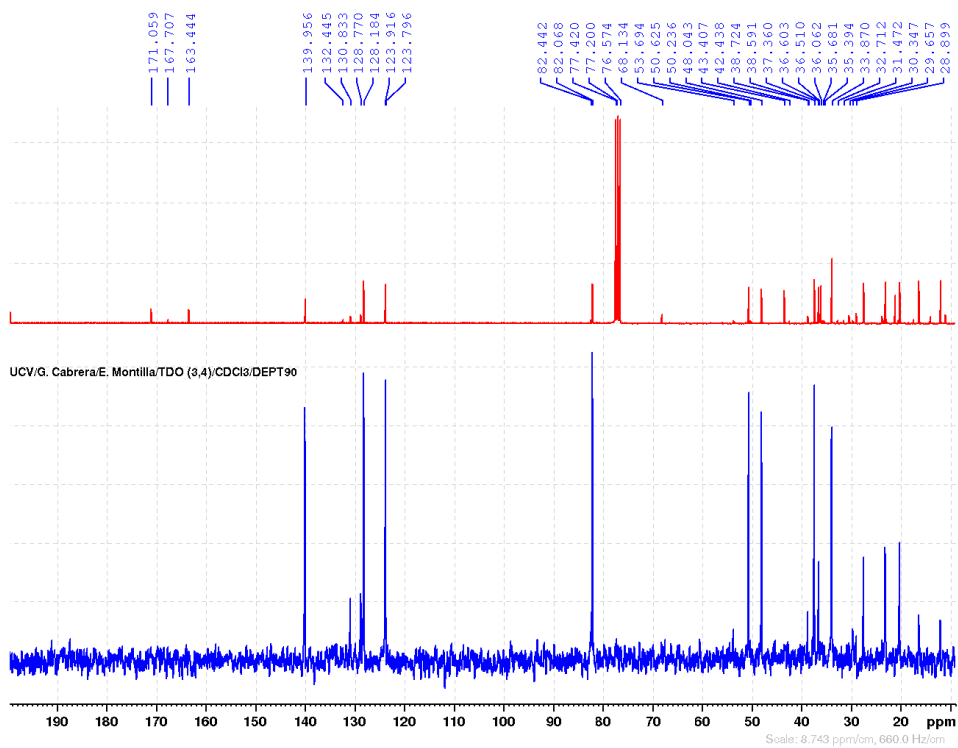
Espectro n°5:  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-onaUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4)/ $\text{CDCl}_3$ /Carbono

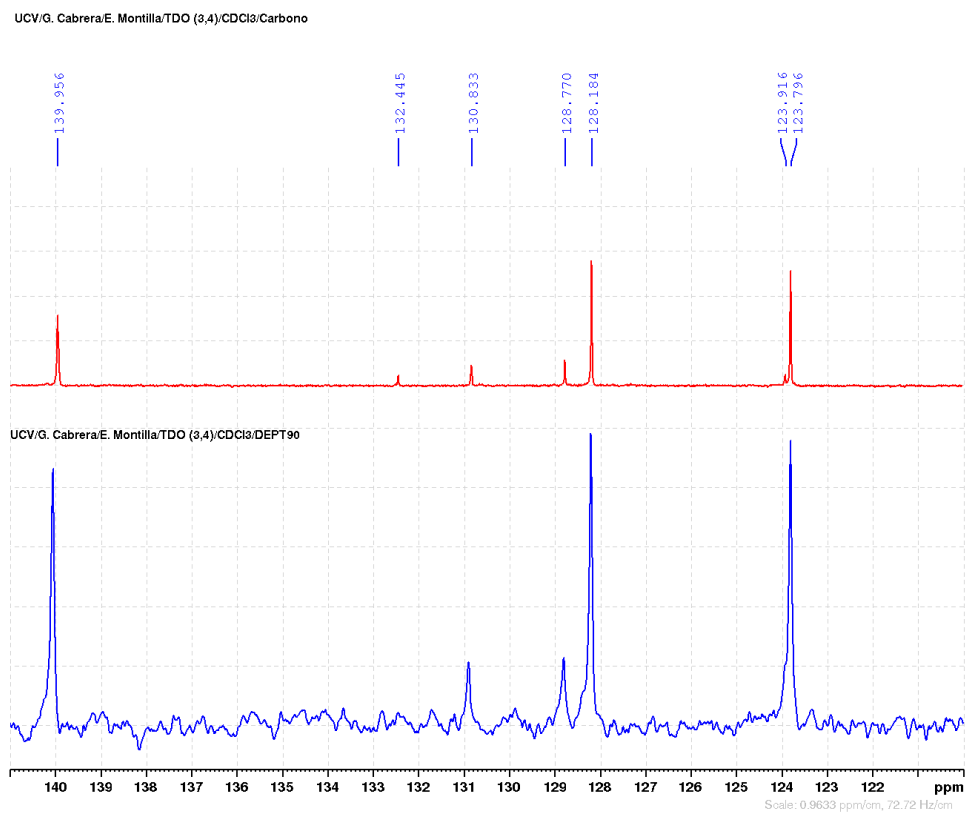
Espectro n° 6  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-onaUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4)/ $\text{CDCl}_3$ /DEPT135UCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4)/ $\text{CDCl}_3$ /Carbano

Espectro n°6:  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-onaUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4) $\text{CDCl}_3$ /DEPT135UCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4) $\text{CDCl}_3$ /Carbano

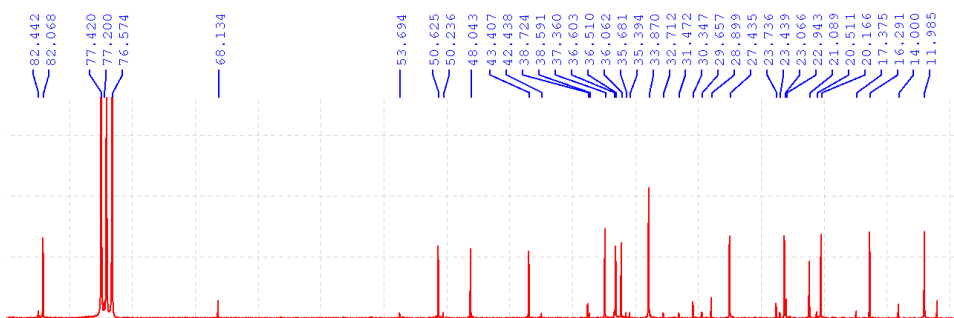
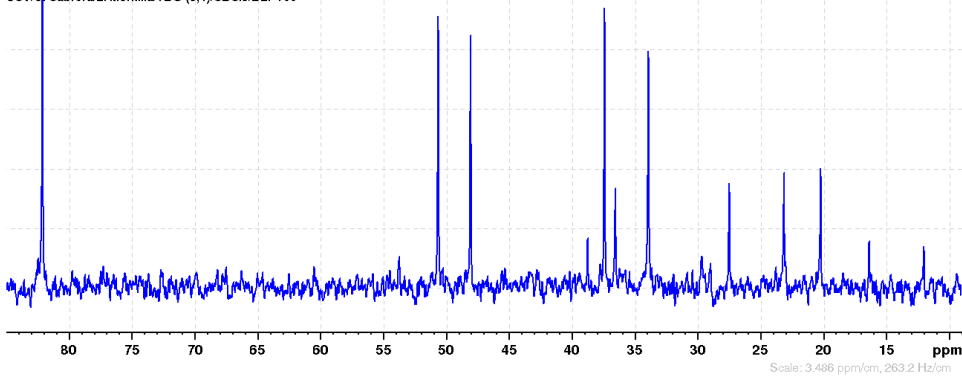
Espectro n°6:  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona

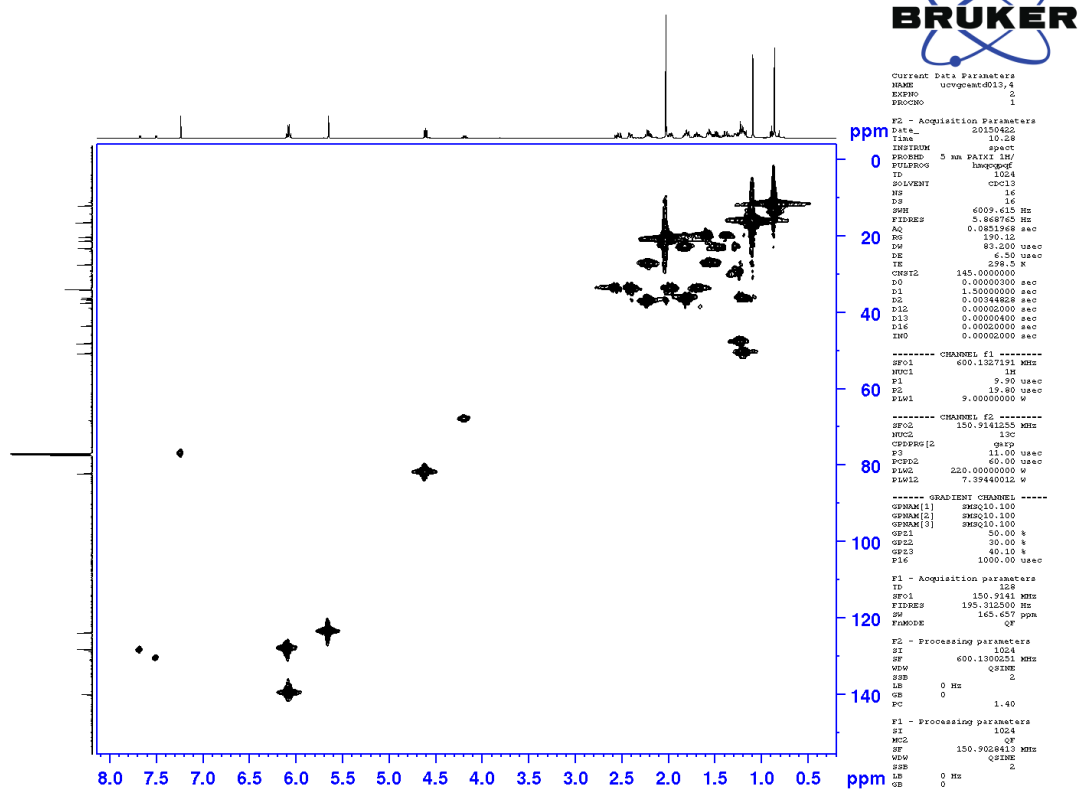
Espectro n° 7  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-90 de  $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-onaUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4)/ $\text{CDCl}_3$ /CarbonoUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4)/ $\text{CDCl}_3$ /DEPT90

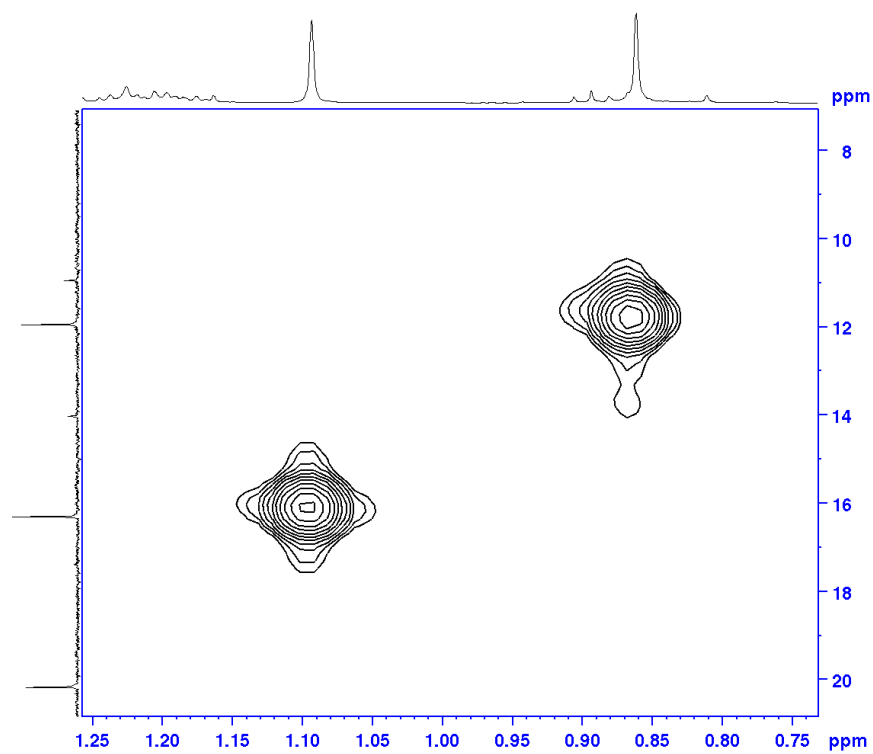
Espectro n°7:  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-90 de  $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-onaUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4) $\text{CDCl}_3$ :Carbono

Espectro n°7:  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-90 de  $17\beta$ -acetoxiandrost- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona



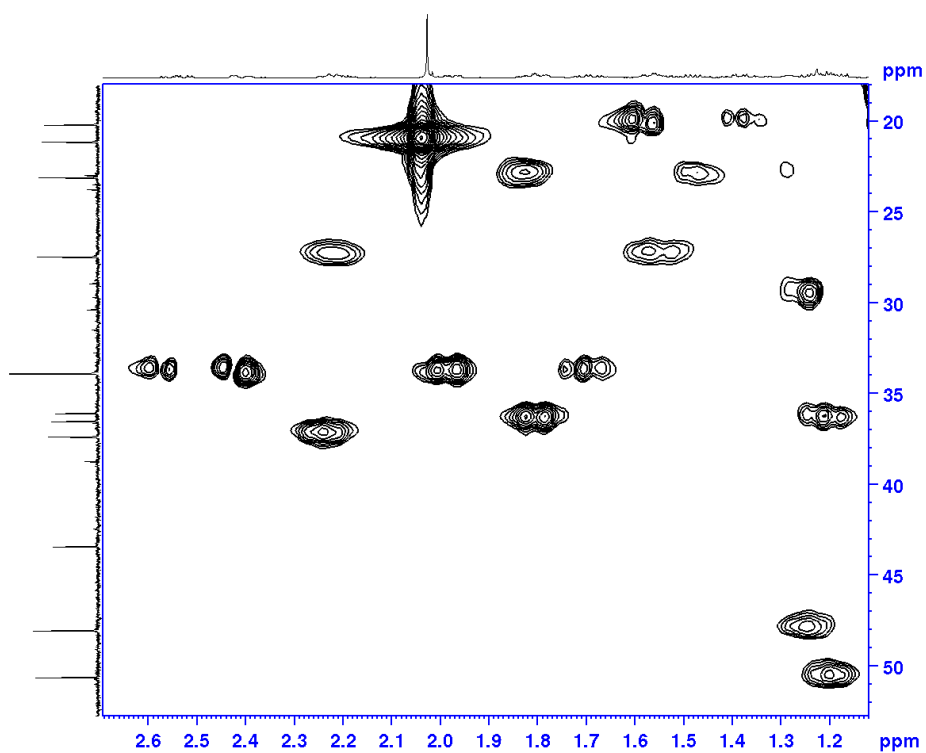
Espectro n°7:  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-90 de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-onaUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4)  $\text{CDCl}_3$ /CarbonoUCV/G. Cabrera/E. Montilla/TDO (3,4)  $\text{CDCl}_3$ /DEPT90

Espectro nº 8 HMQC (CDCl<sub>3</sub>) de 17β-acetoxiandrost-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-onaUCV/E. Montilla/TD 01 3,4/CDCl<sub>3</sub>/HMQC

**Espectro n°8: HMQC (CDCl<sub>3</sub>) de 17β-acetoxiandrost-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona**UCV/E. Montilla/TD 01 3,4/CDCl<sub>3</sub>/HMQC

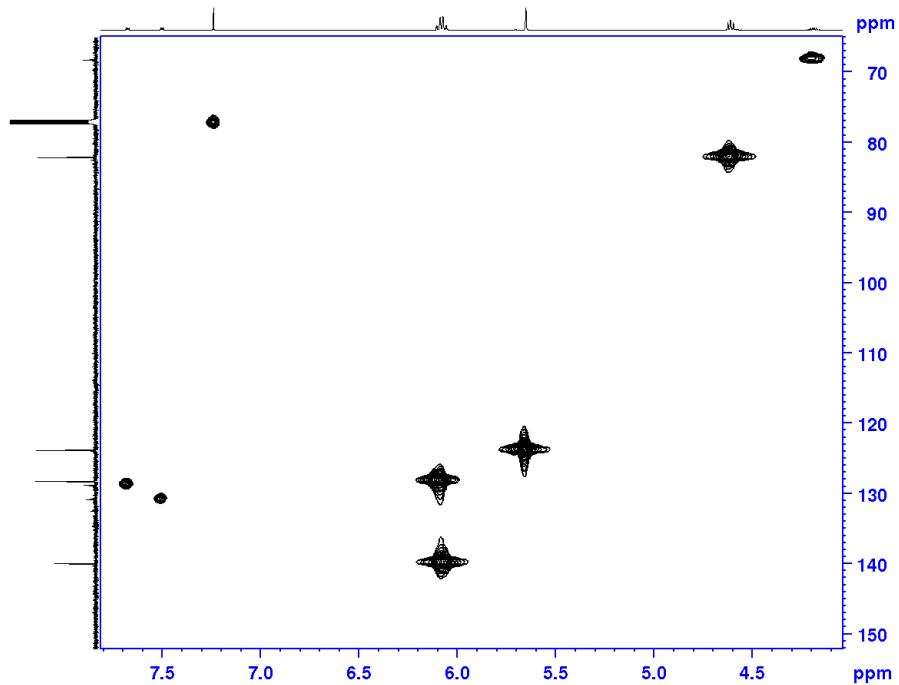
Espectro n°8: HMQC (CDCl<sub>3</sub>) de 17β-acetoxiandrost-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona

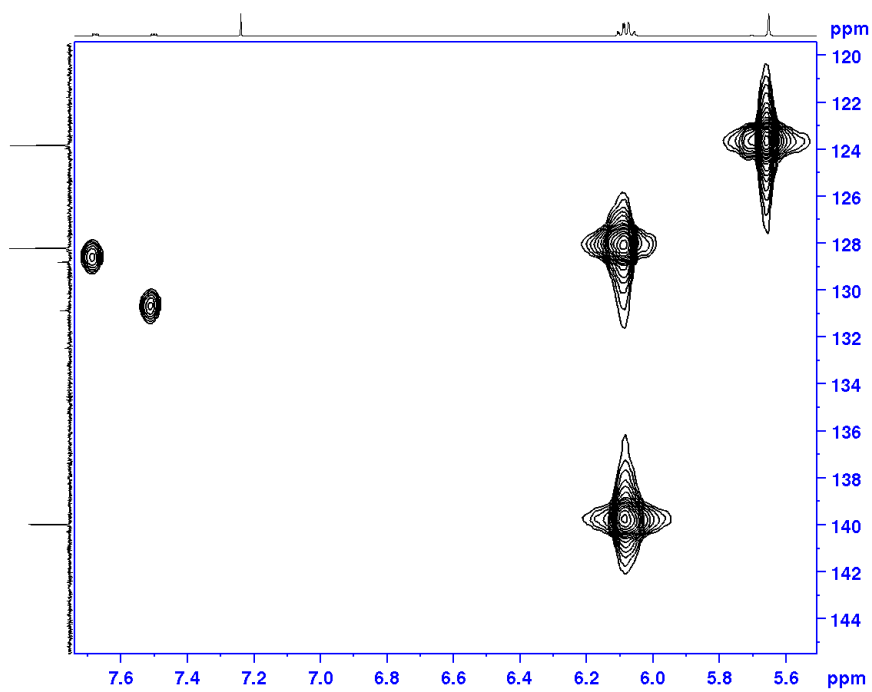
UCV/E. Montilla/TD 01 3,4/CDC13/HMQC

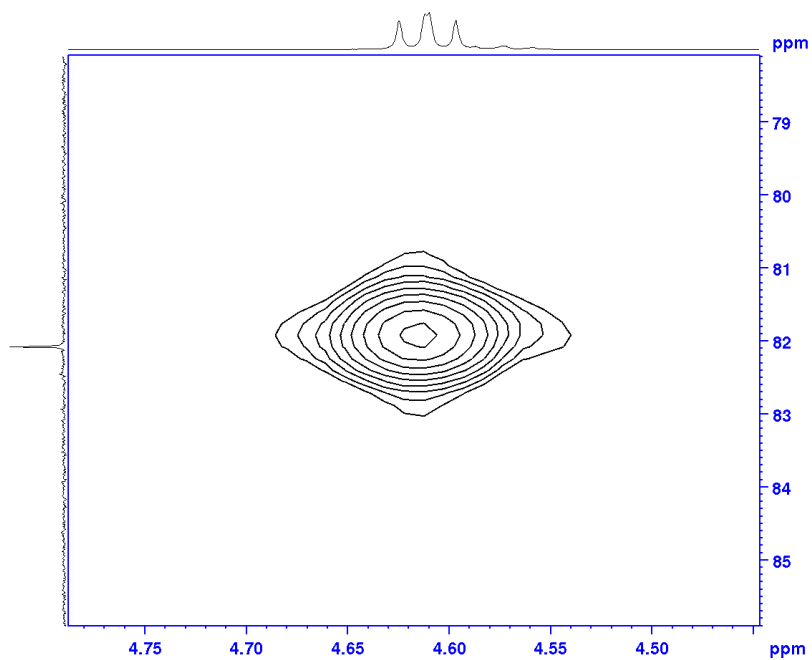


Espectro n°8: HMQC (CDCl<sub>3</sub>) de 17β-acetoxiandrost-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona

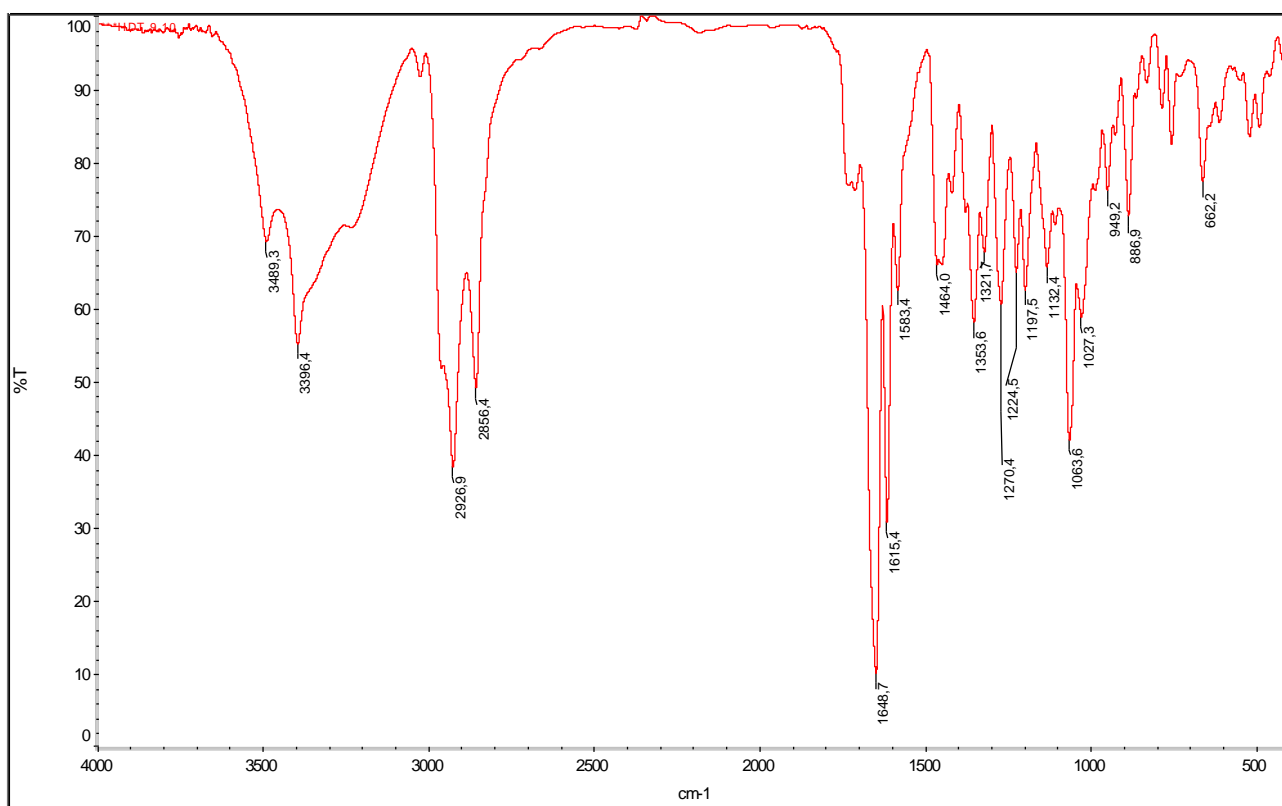
UCV/E. Montilla/TD 01 3,4/CDC13/HMQC



**Espectro n°8: HMQC (CDCl<sub>3</sub>) de 17β-acetoxiandrost-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona**UCV/E. Montilla/TD 01 3,4/CDCl<sub>3</sub>/HMQC

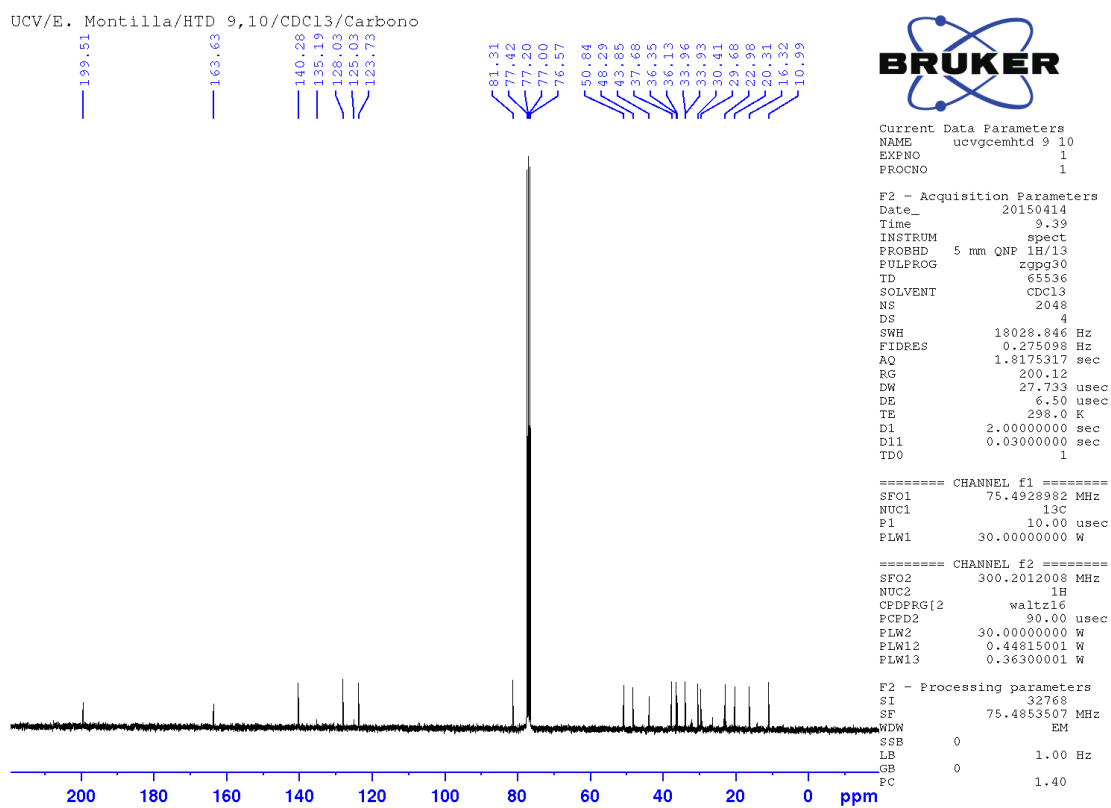
**Espectro n°8: HMQC (CDCl<sub>3</sub>) de 17β-acetoxiandrost-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona**UCV/E. Montilla/TD 01 3,4/CDCl<sub>3</sub>/HMQC

**Espectro nº 9 IR (CHCl<sub>3</sub>) del producto de hidroborcación-oxidación de 17β-acetoxiandrost-Δ<sup>4,6</sup>-dien-3-ona**

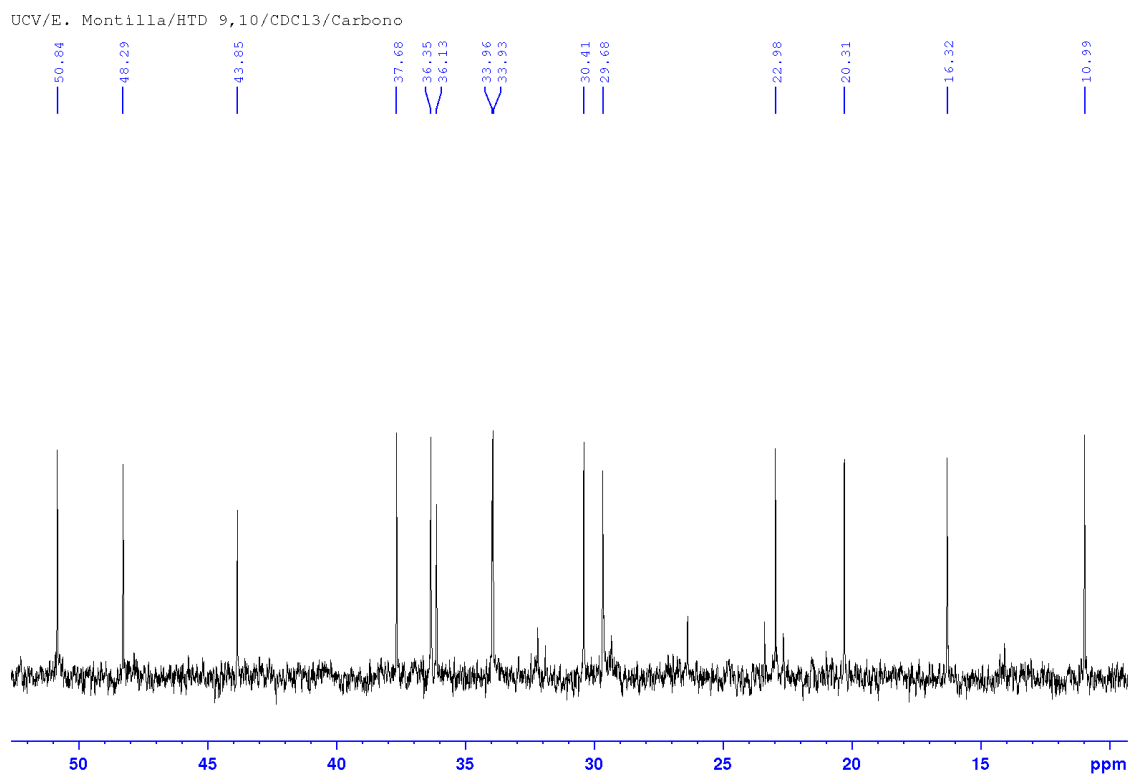




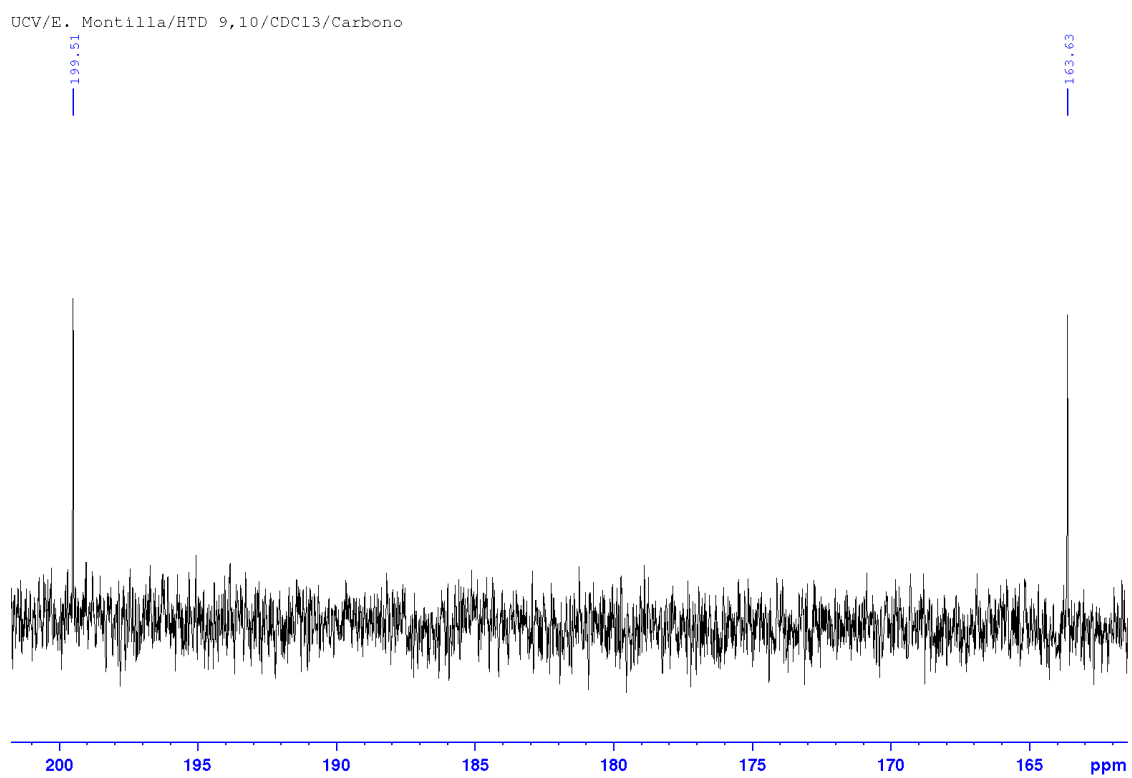
**Espectro nº 10  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) del producto de hidrobioración de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona**



**Espectro nº 10  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) del producto de hidrobioración de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona**



Espectro nº 10  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) del producto de hidrobioración de  $17\beta$ -acetoxiandroster- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona



## 7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Restrepo, A. Robledo, J. Leiderman, E. Restrepo, M. Botero, D. Bedoya, V. Enfermedades Infecciosas. Sexta Edición. Fondo Editorial CIB. Página 2. Medellín, Colombia (2004).
- [2] Neacato, P; TEG Síntesis de Derivados de Androstanos como posibles agentes antivirales. UCV (2007).
- [3] Izquierdo, M. Avellaneda, A. Enfermedades raras: Un enfoque práctico. Primera Edición. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo de España. P. 23-27. España (2004).
- [4] Johnson, D.S. Li, J.J. The art of drug sunthesis. Wiley- Interscience. Página 1-2. Nueva Jersey, Estados Unidos (2007).
- [5] Dewick, P; Medicinal Natural Products. EditorialWiley. Segunda Edición. Página167-285 (2002).
- [6] Moss, G. P. Nomenclature of Steroids. International Union of Pure and AppliedChemistry and International Union of Biochemistry. Página 1785. London, ReinoUnido (1989).
- [7] Nelson, D.L. Lehninger, C. Principles of Biochemistry. Editorial Wiley. Página 359-360. Estados Unidos.
- [8] Marcano, D y Hasegawa, M. Fitoquímica Orgánica. 2º Edición. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico – UCV. Página 265-422. Caracas, Venezuela (2002).

- [9] Fried, Edwards. Organic reactions in steroid Chemistry. Van Nostrandreinhold Company; Vol I, 89-91, (1972).
- [10] Marcano, D. Cabrera, G. Principios de Síntesis Orgánica. Ediciones Vicerrectorado Académico - UCV. Página 197-202, 214. Caracas, Venezuela (2002).
- [11] Gerhard Höfle, Wolfgang Steglich & Helmut Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Engl.*, 17, 569-583, 1978
- [12] West, N. M. Bond activation by Nitrogen Ligated platinum (II)/ platinum (IV) Complexes. Chapel Hill. Página 15. North Carolina (2008).
- [13] Bruice, P.Y. Organic Chemistry. Cuarta Edición. Pearson. Página 163-167. Estados Unidos (2006).
- [14] Mandell, L. *J. Am. Chem. Soc.* **78**. 3199. 1956.
- [15] Agnello, E.J. Laubach, G.D. *J. Am. Chem. Soc.* **82**. 4293. 1960.
- [16] Turner, A. B. K. *J. Chem. Soc.C*. 1720, 1967.
- [17] Sakac, M. Gakovic, A. Stojanovic, S. Djurendic, E. Kijic, V. Bogdanovic, G. Penov, K.G. *Biorganic Chemistry*. **36**, 128-132(2008).
- [18] Nussim, M. Mazur, Y. Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **29**. 1120. 1963.
- [19] Nussim, M. Mazur, Y. Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **29**. 1131. 1963.
- [20] Hassner, Ronal E. Barnett, P. Catsoulacos, y S.H. Wilen. *J. Am. ChemSoc*, 91(10), 2632-2636, (1969).

- [21] Sarr, D.H. Kazunga, C. Charles, M.J. Pavlovich, J.G. Aitken, M.D. *Eviron. Sci. Technol.* (1995), 29, 2735-2740.
- [22] Silverstein, R.M. Webster, F.X. Kiemle, D.J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. John Wiley & Sons, inc. 7ma Edición. Página 93. Nueva York, USA.
- [23] Silverstein, R.M. Webster, F.X. Kiemle, D.J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. John Wiley & Sons, inc. 7ma Edición. Página 96. Nueva York, USA.
- [24] Paz, D; TEG. *Estudio de catalizadores en reacciones de esterificación de androstanos como intermediarios clave en la incorporación de cadenas laterales*. UCV (2012).
- [25] Tojo, G. Fernandez, M. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice*. Springer.(2006). Página 316.
- [26] Iwamura, J. Hirao, N. *Tetrahedron Letters*. (1973), 24, 2447.
- [27] Antunez, D. TEG. *Aproximación a la Síntesis de la androst-5-en-3,17-diona, Síntesis de la androst-4-en-3,6,17-triona y su posterior reducción*. UCV (2014).
- [28] Walker, D. Hiebert, J. *Chem. Revs.* (1967), 67, 153.
- [29] Skoog, D. Holler, F.J. Crouch, S. *Principios de Análisis Instrumental*. Cengage Learning. Sexta Edición. DF, México. Página 369.
- [30] Hähnel, R. Muslim, N.B. *Chromatog. Rev.* (1969). II, 215-364.
- [31] Pretsch, E. Bühlman, P. Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds*. 4ta edición. Editorial Springer. Página 415. Zürich, Suiza (2009).
- [32] Liu, H. Chou, G.X. Wu, T. Guo, Y.L. Wang, S.C. Wang, C.H. Wang, Z. T. *J. Nat. Prod.* (2009), **72**,1964-1968.
- [33] Varela, C.L. Amaral, C. Correia, G. Carvalho, R.A. Texeira, N. Costa, S.C. Roleira, F. Tavares, E. *J. ElsevierSteroids*. (2013), **78**, 662-669.

[34] Gaussian 09, Revision B.01: M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

[35] Pretsch, E. Bühlman, P. Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds*. 4ta edición. Editorial Springer. Página 254-255. Zürich, Suiza (2009).

[36] Bruice, P.Y. *Organic Chemistry*. Cuarta Edición. Pearson. Capítulo 8. Página 302. Estados Unidos (2006).