UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO:

"SÍNTESIS DE LA 5α-ANDROSTAN-3,16-DIONA"

Trabajo Especial de Grado presentado ante la ilustre Universidad Central de Venezuela por la Br. Lourdes Andreina Gotopo Bastardo para optar al título de Licenciado en Química

Caracas, Octubre 2014.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

SÍNTESIS DE LA 5α-ANDROSTAN-3,16-DIONA

Tutor:

Dr. Gustavo Cabrera

Presentado Por:

Br. Lourdes A. Gotopo B.

Caracas, octubre 2014

Yo, Gustavo Cabrera, Profesor Investigador del Laboratorio de Productos Naturales, de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela.

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

“SÍNTESIS DE LA 5α-ANDROSTAN-3,16-DIONA”

Que presenta la Br. Lourdes A. Gotopo B., para aspirar al título de Licenciado en Química, ha sido realizado en el Laboratorio de Productos Naturales, de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela, bajo mi dirección, durante los años 2013 - 2014, y con esta fecha autorizo su presentación.

Caracas, Octubre de 2014.

_____

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**: "SÍNTESIS DE LA 5α-ANDROSTAN-3,16-DIONA".** Presentado por la Br. Lourdes A. Gotopo B., 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. Gustavo Cabrera

(Director)

_____ _____

Dra. Beth Díaz

(Jurado)

Dr. Carlos Chinea

(Jurado)

RESUMEN

En este trabajo especial de grado se realizaron modificaciones sobre la Dihidrotestosterona (17β-hidroxi-5α-Androstan-3-ona) con el fin de obtener el grupo carbonilo en la posición C-16.

Para la obtención del grupo carbonilo en C-16, se realizó la deshidratación de la dihidrotestosterona, utilizando como agente deshidratante diciclohexilcarbodiimida, ya que en trabajos anteriores se había observado su acción deshidratante, sin embargo se modificaron las condiciones de reacción usando solventes de diferentes puntos de ebullición y el empleo de una base auxiliar. Seguida a esta reacción se realizó una reacción de hidroboración para la obtención del grupo hidroxilo en C-16, bajo las condiciones encontradas en la literatura. Por último procedió a la oxidación de los alcoholes obtenidos durante la hidroboración generando el producto esperado.

Los productos obtenidos fueron caracterizados por medio de resonancia magnetica nuclear de carbonos (^{13}C-RMN) y protones (^{1}H-RMN), espectroscopia de infrarojo (IR) y espectroscopia de UV-Visible (UV).

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios y a la Virgen del Valle a los que tanto les pedí fuerzas para llegar hasta este momento, a mi abuela Luisa Bastardo quien siempre creyó en mí, y que se desde algún lugar está cuidando de mi.

A mi familia, mis padres Josefina y Antonio por toda la paciencia que tuvieron durante estos años, tarde pero seguro, esto es tanto de ustedes como mío. A mis hermanos, Katiuska, Jonathan y Scarlett, por apoyarme y por sus consejos espero que estén orgullosos de su hermanita.

Al Profesor Gustavo Cabrera y al Profesor Pablo Neacato, por toda la ayuda, por darme animos sin saberlo demostrando su amor por el trabajo en química orgánica, por la paciencia y por los consejos para lograr esta meta.

A mis amigas, Yenni, Nathaly, Litai, Flor, Katty, Herliana, Jeniree por siempre estar pendientes de cómo iba en la carrera y en la tesis, por su amistad todos estos años, a pesar del poco tiempo que les dedicaba. A todos los de productos naturales, a Luis, Reine, el profesor Jairo, la profesora Maria, y muy especialmente a Ynes Rojas, por ayudarme tantas veces, por hacerme reir tanto, por darme ANIMO.

Este trabajo, va dedicado a dos personas muy especiales en mi vida, a Gustavo Urdaneta, el hombre que demostró su gran fe en mi, su total apoyo hacia mi trabajo, por estar ahí siempre que te necesite este año y medio, por ser el padre adoptivo de este trabajo aunque no entiendas nada de él, mi amor eterno para ti. Y el premio mayor se lo lleva Daniela Antunez, gracias por las risas, gracias por estar ahí en los momentos más frustrantes, sin ti en la silla de al lado trabajando junto a mí, quizás ni siquiera este trabajo estaría culminado, ha sido un honor ser tu amiga, haber trabajado contigo, reído contigo todos los días, gracias mil gracias, y no sabes lo feliz que me hace la idea que logramos esta meta justas, juntas hasta el final. Un enorme honor convertirme en licenciada contigo y espero que logremos el titulo de doctoras juntas.

INDICE GENERAL

Pág

1. INTRODUCCIÓN 2

2. FUNDAMENTO TEÓRICO 4

2.1 Terpenos y esteroides: 4

2.1.1 Terpenos.....4

2.1.2 Esteroides......6

2.2 Esteroides como antiinflamatorios 8

2.3 Arbovirus, Fiebre Amarilla y Dengue 10

2.3.1 Arbovirus 10

2.3.2 Fiebre Amarilla 11

2.3.3 Dengue.....12

2.4 Reacciones de eliminación 13

2.4.1 Eliminación bimolecular (E_2).....14

2.4.2 Eliminación Unimolecular (E1).....15

2.4.3 Eliminación Unimolecular a partir de la base conjugada (E_1cb).....16

2.4.4 Deshidratación de alcoholes.....17

2.5 Hidroboración 18

2.5.1 Mecanismo de Hidroboración 21

2.5.2 Oxidación de organoboranos. 22

2.5.3 Efectos direccionales y estereoquímica de la reacciones de hidroboración......23

2.6 Oxidación de alcoholes.....27

2.6.1 Oxidación con derivados de metales de transición. 28
2.6.2 Oxigeno, ozono y Peróxido 29
2.6.3 Otros oxidantes 30

3. OBJETIVOS 32

3.1 Objetivo General 32

3.2 Objetivos específicos 32

4. ANTECEDENTES 33

5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL 40

5.1 Deshidratación de la dihidrotestosterona (17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona). 40

5.1.1 Deshidratación de la Dihidrotestosterona usando Diciclohexilcarbodiimida como agente deshidratante, empleando benceno como solvente. 40
5.1.2 Deshidratación de la Dihidrotestosterona usando Diciclohexilcarbodiimida como agente deshidratante, empleando Xileno como solvente. 40
5.1.3 Deshidratación de la Dihidrotestosterona usando Diciclohexilcarbodiimida y Terbutoxido de Sodio/ Terbutanol, como sistema deshidratante. 41

5.2 Hidroboración-oxidación de la 5α-androstan-16-en-3-ona. 42

5.3 Oxidación de la 16ξ-ol-5α-androstan-16-en-3-ona 43

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 45

6.1 Deshidratación de la dihidrotestosterona (17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona). ……..45

6.2 Hidroboración - oxidación de la 5α-androstan-16-en-3-ona. 52

6.3 Oxidación del 16ξ-ol-5α-Androstan-3ona 56

7. CONCLUSIONES 59

8. BIBLIOGRAFÍA 60

9. ESPECTROS 64

INDICE DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Potencia antiinflamatoria de los principales esteroides corticales.....9
Tabla 2. Efectos direccionales en la hidroboración de olefinas terminales a 20°.....24
Tabla 3. Efectos direccionales en la hidroboración de olfinas internas a 20° 26
Tabla 4. Condiciones de reacción para la obtención del producto de deshidratación de la Dihidrotestosterona.....45
Tabla 5. Datos espectroscopicos de ^{13}C-RMN del Espectro 1, en $CDCl_3$, del 5-Androst-16-en-3-ona.....49
Tabla 6. Datos espectroscopicos ^{13}C-RMN para el producto de eliminación y el grupo hidroxilo en C-3. 51
Tabla 7. Datos espectroscopicos de ^{13}C-RMN del Espectro 3, en $CDCl_3$, de la mezcla de isomerica del 5α-Androstan-3β,16ξ-diol. 55

INDICE DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Estructura del Isopreno 4
Figura 2. Uniones de unidades de isopreno (regla del isopreno) 5
Figura 3. Sistema de anillos del ciclopentano-perhidrofenantreno 6
Figura 4. Estructura de los diferentes esqueletos esteroidales. 7
Figura 5. Mecanismo de Eliminación Bimolecular (E2) 14
Figura 6. Mecanismo de eliminación unimolecular (E1) 15
Figura 7. Mecanismo de eliminación de base conjugada (E1cb).....17
Figura 8. Mecanismo de Hidroboración.....21
Figura 9. Mecanismo de Oxidación de Organoboranos.....22
Figura 10. Efecto direccional de grupos fenilo en reacciones de hidroboración 25
Figura 11. Hidroboración del colesterol.....27
Figura 12. Especie existentes de Cromo en solventes orgánicos. 28
Figura 13. Complejo CrO3 en piridina. 28
Figura 14. Mecanismo de oxidación de alcoholes con ácido crómico. 29
Figura 15. Mecanismo de oxidación de alcoholes con el sistema DMSO-DCC.....30
Figura 16. Hidroboración y oxidación hacia sus respectivas cetonas de los compuestos 3β,20β-diacetoxypregn-5-eno y 3β-acetoxy-17α-metil-17β-carbometoxyandrost-5-eno 34
Figura 17. Hidroboración sobre 5α-Colest-14-en-3β-ol, 5α-androstan-14-en-3β,17β-diol y 19-norpregna-1,3,5,(10),16-tetraen-3,20α-diol 35
Figura 18. Hidroboración de 7-dehidrocolesterol.....36
Figura 19. Resultados de la hidroboración de 3,3-(etilendioxi)-colest-5,7-dieno 36
Figura 20. Obtención de la 3,3-(etilendioxi)-5β-colest-7-en-6-ona a través de la oxidación de su alcohol con dioxido de manganeso 37
Figura 21. Mezcla de alcoholes, resultantes de la reacción de hidroboración del 3-metoxi-13α-estra-1,3,5(10),16-tetraeno.....38

Figura 22. Obtención de la 13α-estrona-3-metileter y 3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16-ona a partir de la oxidación de sus respectivos alcoholes con el reactivo de Jones. 39
Figura 23. Equipo para Hidroboración por Generación de Diborano.....42
Figura 24. Posible Mecanismo de reacción de deshidratación de la Dihidrotestosterona en el sistema DCC/ t-BuONa/t-BuOH.....47
Figura 25. Numeración asignada al 5α-Androst-16-en-3-ona.....48
Figura 26. Mecanismo de reducción de cetonas con sodio en alcohol.....50
Figura 27. Estructura posible resultante de la reacción de deshidratación en DCC/t-BuONa/t-BuOH.....52
Figura 28. Reacción de Hidroboración al producto de deshidratación 53
Figura 29. Formación de enlaces en la hidroboración.....54
Figura 30. Oxidación de la mezcla isomerica de la 5α-Androstan-3β,16ξ-diol. 56

INDICE DE ESPECTROS

Espectro 1. ^{13}C-RMN en $CDCl_3$, de la 5α-Androst-16-en-3β-ol.....64
Espectro 2. ^{1}H-RMN en $CDCl_3$, de la 5α-Androst-16-en-3β-ol 66
Espectro 3. ^{13}C-RMN, $CDCl_3$, de la mezcla isomérica 5α-Androstan-3β,16ξ-diol 67
Espectro 4. ^{1}H-RMN, $CDCl_3$, de la 5-Androstan-3β,16ξ-diol 69
Espectro 5. Espectro de UV-Visible, en metanol de Oxidación de la mezcla isomerica 5α-Androstan-3β,16ξ-diol 70
Espectro 6. Espectro UV-Visible, tomado en metanol de la 17β-hidroxi-5α-Androstan-3-ona 70
Espectro 7. IR, KBr; Producto de oxidación. 5α-Androstan-3,16-diona.....71

1. INTRODUCCIÓN

Los esteroides son compuestos de gran importancia biológica ya que están presentes tanto en el reino animal como en el vegetal, siendo parte de hormonas sexuales, hormonas corticoides, antibióticos y toxinas, por este motivo han tomado una gran interés farmacológico, llevándose a cabo estudios en la actividad biológica de esteroides naturales además de abrir paso a el desarrollo de una serie de esteroides sintéticos con el propósito de ser utilizados en estos estudios y ser considerados como posibles antivirales. Entre los esteroides se encuentran los androstanos, los cuales son terpenos tetracicliclos, que poseen 19 carbonos en su estructura, algunos de estos androstanos son precursores de hormonas sexuales como la testosterona. El material de partida para este trabajo de investigación es un derivado de la testosterona, llamado dihidrotestosterona (17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona), el cual también es un esteroide que se encuentra en el cuerpo humano.

Este trabajo de investigación está enmarcado dentro de un proyecto en el que se llevan a cabo modificaciones estructurales en androstanos, con el fin de generar una serie de compuestos a los que posteriormente se le realizarán ensayos biológicos y estudios de modelaje molecular; basándose en resultados previamente obtenidos del trabajo en conjunto entre el Laboratorio de Productos Naturales de la Facultad de Ciencias-UCV y el Instituto de Biomedicina Facultad de Medicina, UCV; sobre el uso de androstanos como antivirales, específicamente contra el dengue y la fiebre amarilla, razón por la cual se ha propuesto la modificación del anillo D de la 17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona o Dihidrotestosteroa (DHT), a través del intento de deshidratación de grupo hidroxilo en C-17 utilizando dos dehidratantes diferentes para evaluar las condiciones de reacción que proporcionan el rendimiento más favorable, seguido de reacciones de hidroboración y oxidación, de manera de obtener el grupo carbonilo en posición 16, para su posterior estudio en ensayos de actividad biológica.

Existen tratamientos específicos para algunas enfermedades virales, pero hay enfermedades de este tipo como el dengue, fiebre amarilla, VIH, entre otras, que aun no poseen tratamientos que actúen contra el virus, sino que solo atacan los síntomas para controlar el desarrollo de la enfermedad.

Las enfermedades virales son de gran interés en el campo de la medicina, ya que representan un reto en cuanto a las terapias que han de aplicarse a las personas que son afectadas por dichas enfermedades. Los virus son calificados como parásitos intracelulares debido a que tienen la capacidad de invadir las células, liberar componentes del ácido nucleico del virus y re direccionar las actividades biosinteticas de la célula[1], esta característica es la que hace de difícil alcance el combatir las enfermedades virales.

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1 Terpenos y esteroides:

2.1.1 Terpenos

Los isoprenoides son una familia de productos naturales cuyas estructuras están compuestas de unidades de isopreno (figura 1). Aunque el isopreno no se ha encontrado en la naturaleza, el conjunto de síntesis biogenéticas de los terpenos lleva consigo la incorporación de unidades C_5 repetidas en una gran variedad de estructuras abiertas y en anillo [2].

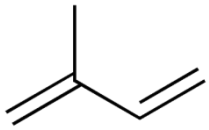


Figura 1. Estructura del Isopreno

Dependiendo de la cantidad de unidades de isopreno contenidas en su estructura, se clasifican como terpenos los que contienen dos unidades, sesquiterpenos los que contienen tres unidades, diterpenos contienen cuatro unidades, los triterpenos contienen seis unidades y los tetraterpernos ocho unidades [2].

Los mono- y sesqui-terpenos más sencillos son los principales constituyentes de los aceites esenciales. Los di- y tri-terpenos, se obtienen de las gomas y resinas vegetales. Los tetraterpenos constituyen un grupo compuesto, denominados carotenoides. La mayoría de los hidrocarburos terpénicos naturales tienen la fómula

molecular $(C_5H_8)_n$. El termino terpeno se reservaba originalmente para los hidrocarburos de fórmula molecular $C_{10}H_{16}$, pero por extensión se aplica ahora a todos los compuestos de fórmula $(C_5H_8)_n$. Existen, sin embargo, la tendencia a designar por terpenoides al grupo completo, reservando el nombre de terpeno para los compuestos de fórmula $C_{10}H_{16}$ [3].

La descomposición térmica de casi todos los terpenos da isopreno, entre los otros productos, lo que ha conducido a la idea de que los esqueletos estructurales de todos los terpenos naturales pueden construirse sobre la base del isopreno [3], eso se conoce como la *regla de isopreno*, es decir, la secuencia de átomos que conforman un terpeno, es tal que puede localizarse en varias unidades consecutivas de isopreno, las unidades de isopreno están unida de cabeza a cola, siendo la cola el extremo ramificado del isopreno [3][4] (figura 2), sin embargo, esta regla que se ha mostrado muy útil, puede emplearse solo como principio orientador, y no como regla fija ya que hay excepciones a ella, inclusive entre los terpenos más sencillos [3].

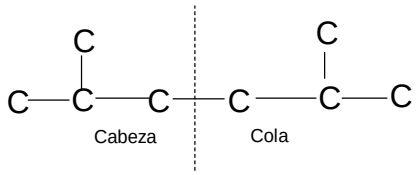


Figura 2. Uniones de unidades de isopreno (regla del isopreno)

Dentro de esta familia de compuestos, los triterpenos han sido estudiados rigurosamente, debido en parte, a su relación con los esteroides, los cuales han llamado poderosamente la atención cuando se conoció que las hormonas sexuales humanas pertenecen a este tipo de compuestos.

2.1.2 Esteroides.

Los esteroides constituyen un grupo de sustancias estructuralmente afines que se encuentran ampliamente distribuidas en animales y plantas. Se incluyen entre los esteroides los esteroles, la vitamina D, los ácidos biliares y buen número de hormonas sexuales, las hormonas corticales. La unidad estructural básica de los esteroides está constituida por un esqueleto de ciclopentano-perhidrofenantreno [4][5][6] (figura 3).

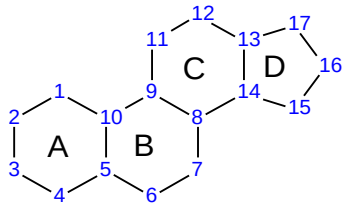


Figura 3. Sistema de anillos del ciclopentano-perhidrofenantreno

Las modificaciones esqueletales más frecuentes pueden involucrar variaciones de la longitud, ramificaciones, sitio y número de dobles enlaces, y grupos funcionales en la cadena lateral en C-17. Otra variación que se observa es la posición de los metilos angulares en C-10 y C-13, la estereoquímica de fusión de los anillos y los sustituyentes de funcionalización [4]. Dada el variado grupo de modificaciones se prefiere designar en general como esteroides a los derivados de Esteroles (1) los cuales poseen 27carbonos, Preganos (2) que cuentan con 21 carbonos en su estructura, Androstanos (3) estructuras de 19 carbonos, Estranos (4) los cuales poseen

18 carbonos y Gonanos (5) estructura más básica de los esteroides que poseen 17 carbonos en su estructura [4] (figura 4).

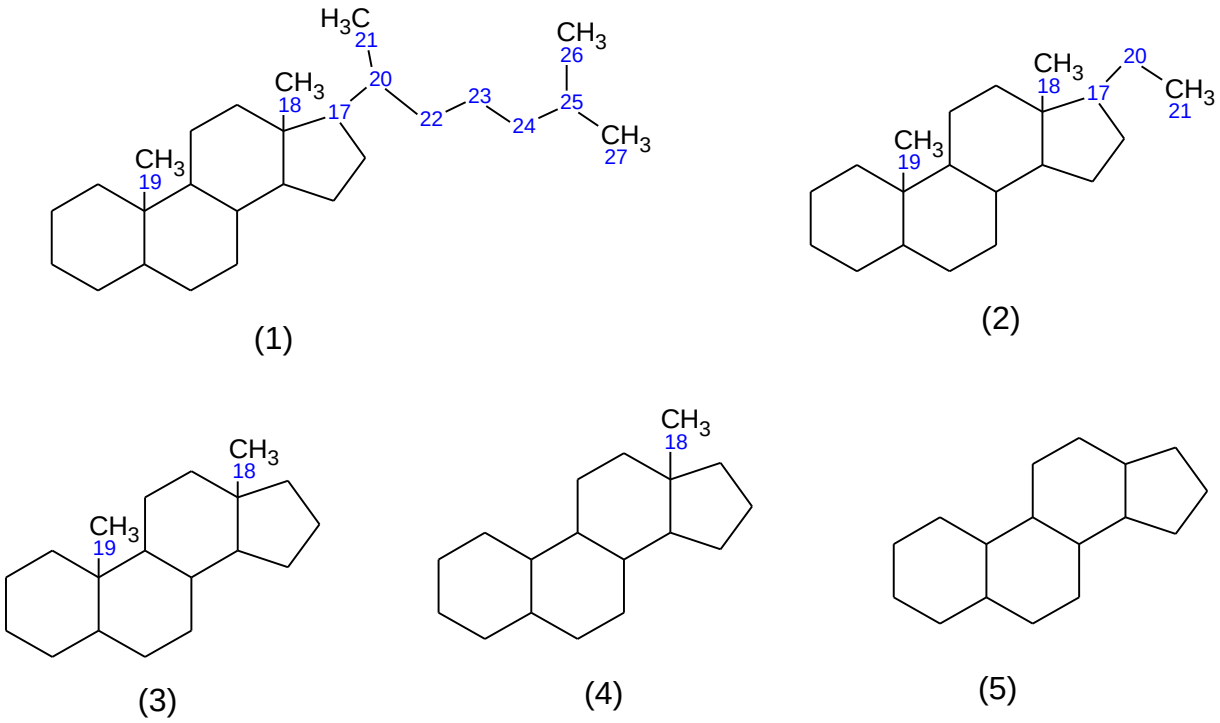


Figura 4. Estructura de los diferentes esqueletos esteroidales.

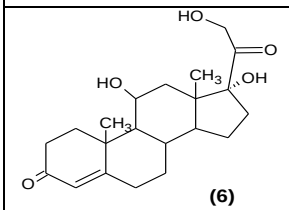
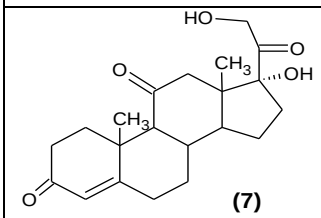
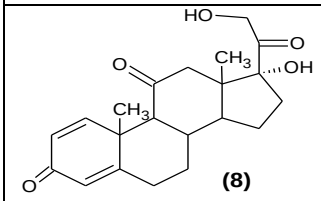
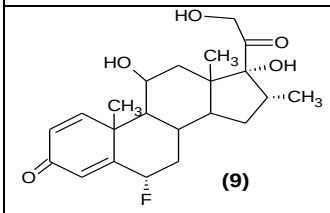
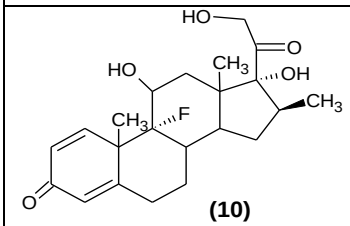
Los estudios químicos de esteroides comenzaron en 1903 y se dedicaron a la determinación de la estructura del colesterol, el cual es el esterol más conocido, el cual había sido aislado en 1812 a partir de grasa animal, entre 1929 y 1935 se aislaron las estructuras de las hormonas sexuales [4].

2.2 Esteroides como antiinflamatorios

En la corteza suprarrenal se sintetiza toda clase de hormonas esteroideas entre ellas, los glucocorticoides cortisol y corticosterona, los mineralocorticoides aldosterona y desoxicorticosterona y las hormonas gonodales dehidroepiandrosterona, androstenodiona y testosterona, los cuales tiene como precursor el colesterol el cual sufre transformaciones por medio de procesos bioquímicos.

Los glucocorticoides ejercen una poderosa acción antiflamatoria, sea cual fuere la causa de la inflamación (infecciosa, química, física o inmunológica), pudiendo inhibir tanto las manifestaciones inmediatas de la inflamación (rubor, dolor, etc.) como tardías, entendiendo por tales ciertos procesos de cicatrización y proliferación celular. Inhiben la dilatación vascular y la formación de edemas. Para que esta acción se manifieste, son dosis farmacológicas, pero la respuesta es tan intensa que colocan a los glucocorticoides como los antiinflamatorios más eficaces, el cortisol posee gran actividad antiinflamatoria y muchos de sus análogos sintéticos del cortisol muestran potencia creciente en acción antiinflamatoria (tabla1). Varios son los mecanismos responsables de estas acciones, los glucocorticoides inhiben el acceso de los leucositos al foco inflamatorio, interfieren en la función, de los fibroblastos y de las células endoreliales y suprimen la producción o efectos de numerosos mediadores químicos de la inflamación. En general se afecta más la llegada de los leucositos y se afecta más la inmunidad celular que la humoral [7].

Tabla 1. Potencia antiinflamatoria de los principales esteroides corticales

Corticoide	Potencia antiinflamatoria	Equivalencia en mg (oral)
 **(6)** **Cortisol**	1	20
 **(7)** **Cortisona**	0,8	25
 **(8)** **Prednisona**	4	7
 **(9)** **Parametasona**	10	2
 **(10)** **Betametasona**	25-40	0,6

2.3 Arbovirus, Fiebre Amarilla y Dengue

2.3.1 Arbovirus

El término arbovirus se utiliza para denominar a los virus que pasan de un vertebrado (reptil, ave o mamífero) el cual es un reservorio, por medio de la picadura de un invertebrado artrópodo (mosquito o garrapata) el cual es el vector (huésped del virus, por medio del cual se propaga).

Con excepción del dengue, los humanos no son reservorios de arbovirus. El reservorio y el propagador mantienen un ciclo vital del arbovirus sin sufrir de la enfermedad. El hombre puede infectarse en el ecosistema en que se mueven el vector y el reservorio constituyéndolo en un reservorio accidental, lo cual puede resultar en enfermedad o una infección asintomática [8].

Más de 100 virus clasificados en la actualidad como arbovirus producen enfermedades en humanos, la mayoría de ellos han sido clasificados en siete familias mediante criterios morfológicos, genéticos, antigénicos y mecanismos de replicación, por lo que los arbovirus no han sido definidos en una taxonomía, los arbovirus más conocidos que suelen infectar al hombre pertenecen a la familia Flaviviridae, Togavividae y Bunyaviviridae [8][9].

Los arbovirus causan principalmente tres tipos de sindromes en el hombre: 1) cuadro febril acompañado de exantema (erupción cutánea), artralgias (dolor articular), mialgias (dolor muscular) y/o linfadenopatías (inflamación de los nódulos linfáticos) [7][8], en los casos de estas infecciones, se necesita un diagnostico por medio de exámenes de laboratorio, a pesar de que se tenga sospechas dado los síntomas [9].

2.3.2 Fiebre Amarilla

La fiebre amarilla es una infección viral aguda, que tiene un curso breve y de gravedad variable, causada por un arbovirus y transmitida por un mosquito de la familia Flaviviridae, se manifiesta de dos formas: la selvática transmitida por diversas especies de Haemagogus y la urbana, transmitida por *Aedes Aegypti*. La enfermedad se conoce desde la antigüedad, las primeras epidemias de la enfermedad fueron descritas durante el siglo XVI.

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 y sirve como fuente de infección para otros mosquitos. Para que el mosquito sea capaz de transmitir el virus, este tiene que reproducirse en su intestino y pasar a las glándulas salivales [10].

De forma clásica, la fiebre amarilla comienza con un cuadro febril de comienzo súbito, dolor de cabeza, dolores musculares, disminución de apetito, nauseas y vómito. Durante las primeras fases de la enfermedad, cuando el virus está presente en la sangre, se manifiesta por: debilidad, inyección conjuntival, enrojecimiento de la cara, cuello y lengua, junto a bradicardia. A los 2-3 días, puede aparecer un período de remisión breve entre 6-24 horas, seguido por la reaparición de fiebre, vómitos, dolor abdominal, coloración amarilla anormal de la piel, deshidratación, hemorragias gastrointestinales, hipotensión, signos de insuficiencia renal, delirios, convulsiones y coma.

Las pruebas ayudan a la detección de la enfermedad una vez presentado los síntomas son: disminución de los glóbulos blancos, aumento de la bilirrubina en la sangre, tiempo de coagulación alargado, aumento de las trasaminasas séricas y presencia de albúmina en la sangre. El diagnostico especifico se apoya en la detección del virus o sus antígenos en la sangre. No existe tratamiento específico para la fiebre

amarilla, se debe mantener a la persona en una zona aislada de mosquitos, usando mosquiteros de ser necesario. El tratamiento sintomático consiste en bajar la fiebre con paños húmedos o paracetamol, reposición de líquidos y corrección de los desequilibrios ácido-base, aporte nutricional para combatir la hipoglucemia, se deben evitar fármacos de metabolismo hepático o toxicos para el hígado, riñon o sistema nervioso central, es habitual el uso de antiácidos y antihistamínicos para proteger el estomago, si se presenta insuficiencia renal puede ser necesario el uso de diálisis y los sangrados severos pueden requerir de transfusiones de sangre o plasma. Las complicaciones de la fiebre amarilla, consisten en hemorragias graves, insuficiencia renal o hepática. La muerte puede ocurrir entre los días 7 y 10, la mayoría de los pacientes graves pueden morir, y los que sobreviven la fase aguda puede fallecer más tarde por insuficiencia renal o falla en el miocardio [10].

2.3.3 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. Las epidemas por dengue han sido frecuentes hasta principios del siglo XX en las áreas templada de América, Europa, Asia y Australia, en la actualidad es endémica, en Asia tropical, islas del Pacífico Sur, norte de Australia, África Tropical, Caribe, Centro América y Suramérica.

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 *Aedes Aegypti* está muy urbanizado y se cría en aguas almacenadas para beber o bañarse, o en el agua de lluvia recogida en cualquier recipiente [10].

La enfermedad se produce sobre todo en niños mayores y adultos, el cuadro clínico varía dependiendo de la edad y de un enfermo a otro. En lactantes y niños

pequeños, la evolución de la enfermedad puede tener síntomas inespecíficos o caracterizarse por fiebre de 1 a 5 días de evolución, acompañada de inflamación faríngea, inflamación de la mucosa nasal y tos leve. En niños mayores y adultos después de un período de incubación de 1 a 7 días aparece dolor de espalda, fiebre que aumenta rápidamente hasta 39-41 ºC, puede dar lugar a convulsiones, y dolor de cabeza. Durante las primeras 24-48 horas de fiebre, aparece una erupción cutánea generalizada, la cual desaparece con la presión. Entre los días 2 a 6 de la fase febril, pueden producirse nauseas y vómitos, linfadenopatias generalizadas, aumento de la sensibilidad de la piel, alteraciones del gusto y pérdida de apetito. En cualquier momento de la evolución de la enfermedad pueden aparecer hemorragias nasales, a los 3-4 días de la enfermedad comienza la disminución de glóbulos blancos, rojos y plaquetas.

No existe ningún tratamiento en especifico solo tratamiento sintomático, consiste en reposo durante el periodo febril, paños fríos y antipiréticos para mantener la temperatura por debajo de 40 ºC, debe evitarse el uso de aspirina por sus efectos sobre la coagulación, se recomienda el uso de analgésicos para aliviar el dolor, asi como reposición de líquidos y electrolitos para compensar las pérdidas debidas al sudor, vómitos y ayuno [9][10].

2.4 Reacciones de eliminación

Una molécula orgánica sufre una reacción de eliminación cuando pierde dos átomos o dos grupos de átomos los cuales no son reemplazados. El mecanismo que conlleva la formación de productos olefínicos es la β-eliminación [11]. Existen varios tipos de eliminación, pero fundamentalmente existen tres procesos de eliminación en solución, eliminación unimolecular (E_1), bimolecular (E_2) y eliminación unimolecular de base conjugada (E_1cb).

2.4.1 Eliminación bimolecular (E_2)

En 1927, Ingold[12] inició el estudio de los mecanismos de eliminaciones, notó que las bases fuertes por lo general eran necesarias para promover estas reacciones y propuso un mecanismo de descomposición de sales de amonio cuaternarias, el cual extendió a otro tipo de sustrato [12]. Este, el mecanismo bimolecular es el más usado, el mecanismo sigue como se muestra en la figura 5.

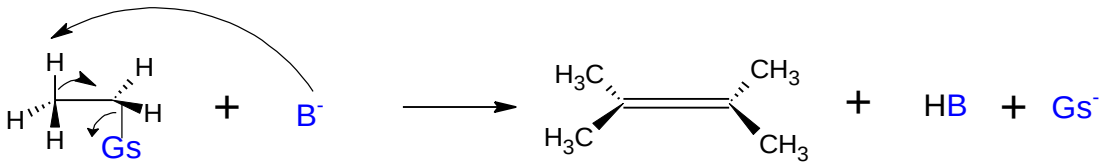


Figura 5. Mecanismo de Eliminación Bimolecular (E2)

El reactivo B es una base y remueve el protón en el carbono β del sustrato, el grupo Gs de manera concertada se separa de la molécula, y los electrones se transfieren como se muestra en la figura de manera de que los átomos mantengan su octeto. El mecanismo tiene una cinética de segundo orden: primer orden para cada componente [Ec. 1].

$$v = k\,[sustrato][Base] \qquad [1]$$

La evidencia del rompimiento del enlace C_β-H se ha obtenido de los estudios cinéticos de la sustitución con deuterio. α – deuterio no altera el tiempo de reacción en

una E2, pero compuestos que contienen β-deuterio reaccionan de 3 a 8 veces más lento que su contraparte isotópica [12].

Este mecanismo tiene como requerimiento que la alineación del enlace carbono-hidrogeno con el enlace carbón – grupo saliente tengan una relación antiperiplanar para que ocurra esta eliminación [13], ya que permite de los sustituyentes de ambos carbonos adopten una conformación alternada, por lo que la molécula necesita menos energía para alcanzar el estado de transición en comparación con una molécula donde la alineación del enlace carbono-hidrogeno con el enlace carbono-grupo saliente tuviesen una relación syn periplanar.

2.4.2 Eliminación Unimolecular (E1)

El mecanismo de eliminación unimolecular es un proceso en dos pasos donde el paso determinante es la ionización del sustrato para dar un carbocatión que rápidamente pierde un protón β con una base, usualmente el solvente. Este mecanismo no necesita la adición de una base, en la figura 6 se muestra el mecanismo que opera en las eliminaciones E_1.

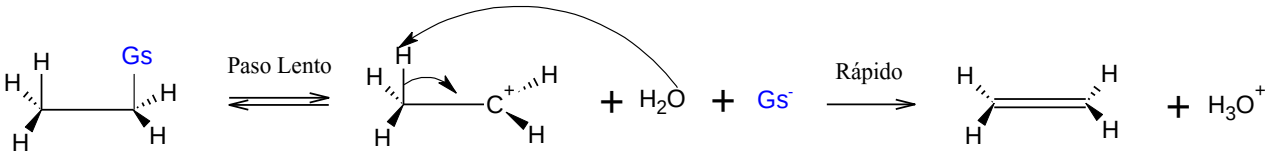


Figura 6. Mecanismo de eliminación unimolecular (E1)

El mecanismo E_1 se puede relacionar con las reacciones de sustitución nucleofílica unimolecular (SN_1). De hecho el primer paso en ambos mecanismo es el mismo. El segundo paso difiere en que el solvente extrae un protón del carbono β al carbocatión en lugar del ataque al átomo cargado, como ocurren en las SN_1. En una reacción E_1 pura (no forma par iónico) no existen productos con estereoquímica específica, ya que el carbocatión es libre de adoptar la conformación más estable antes de dar el protón [14].

La reacción exhibe una cinética de primer orden con respecto al sustrato, el solvente no aparece en la ecuación de velocidad, incluso si estuviese involucrado en el paso determinante de la reacción.

El carbocatión formado está particionado entre la eliminación y la sustitución, ya que puede ser neutralizado por el solvente o por cualquier otro nucleófilo disponible. Por esto la ley de velocidad es más compleja que las E_2, aplicando la aproximación del estado estacionario, la concentración del carbocatión y la expresión de velocidad vienen dada por [14] [Ec. 2]

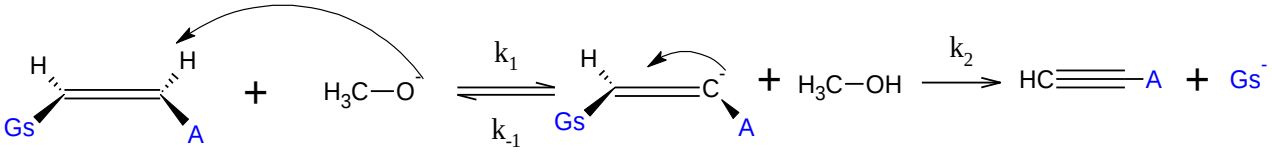
$$v = \frac{k_1 k_2 [S]}{k_2 + k_3[Y] + k_{-1}[X]} \quad [2]$$

2.4.3 Eliminación Unimolecular a partir de la base conjugada (E_1cb)

Las reacciones que siguen el mecanismo E_1cb son favorecidas por la presencia bases fuertes, y grupos que estabilicen la formación de un carbanión en la posición β, malos grupos salientes y sustratos que tengan dificultades en formar carbocationes [15].

La E_1cb al igual que la E_1, involucra dos pasos, pero el orden es inverso. La desprotonación para la formación del intermediario carbanionico, precede la expulsión

del grupo saliente. El mecanismo E_1cb puede subdividirse en E_1cb irreversible y E_1cb reversible. Si el anión se forma de manera reversible, puede detectarse un intercambio de protones con el solvente ($E_1cb_{(rev)}$). Este no es el caso cuando la formación del carbanión es paso determinante de la reacción [15]. En la figura 7 se muestra el tipo de estructura y el mecanismo que sigue las reacciones E_1cb.



E_1cb (rev) $k_1, k_{-1} > k_2$

E_1cb (irr) $k_1, k_{-1} < k_2$

A:= Br^-, Cl^-, I^-, ^-CN, NO_2, RCO

Gs= ^-OH, $^-NH_2$, NO_2, $RCOO^-$, RO^-

Figura 7. Mecanismo de eliminación de base conjugada (E1cb)

El mecanismo E_1cb tiende a formar productos de eliminación Syn, lo cual lo distingue de las reacciones E_2 ya que estas tienen preferencia de eliminación Anti [15].

2.4.4 Deshidratación de alcoholes

Es un método clásico de preparación de olefinas, y el procedimiento usual es

calentar el sustrato con un acido Brönsted o Lewis. Dos tipos de reacciones están involucradas, cuando se usan ácidos minerales fuertes o ácidos orgánicos (mecanismo E_1) y en los casos donde ciertos ácidos (sulfúrico, sulfúrico, oxálico), anhídridos (anhídrido ftálico o acético) y otros reactivos ($POCl_3$ en piridina, P_2O_5 en Xileno) pueden formar esteres y subsecuentemente se descompone térmicamente por medio de mecanismo E_2, especialmente en reflujo con solventes de alto punto de ebullición [16].

2.5 Hidroboración

La reacción del diborano (B_2H_6) con un alqueno, seguida de una oxidación alcalina con peróxido de hidrogeno, resulta en una adición de una molécula de agua al doble enlace [17]. El alqueno reacciona en una secuencia de dos pasos hidroboración-oxidación dando un alcohol con una orientación anti- Markovnikov.

La reacción estudiada por Herbert Brown, en la que inicialmente se observó que se necesitaban de altas temperaturas o de largos periodos de tiempo para ocurriera la adición del diborano sobre el compuesto orgánico insaturado, lo cual no era la ruta sintética más conveniente. Los estudios realizados sobre reducciones con soluciones de borohidruro de sodio y tricloruro de aluminio sobre algunas moléculas orgánicas representativas, se observó sobre moléculas insaturadas como el oleato de etilo eran necesarios más de dos hidruros, para reducir dicho éster. El estudio de este fenómeno reveló que el reactivo reacciona con las olefinas para convertirlo en su correspondiente organoborano como se muestra en la ecuación [3][18].

$$9\ RCH{=\!=\!=}CH_2 + 3\ NaBH_4 + \ AlCl_3 \xrightarrow{\text{Diglima}} 3\ (RCH_2CH_2)_3B\ +\ AlH\ +\ 3\ NaCl \qquad [3]$$

En siguientes investigaciones se descubrieron métodos alternativos más convenientes para la transformación de olefinas en organoboranos. El Borohidruro de Sodio ($NaBH_4$) en insoluble en éter etílico y tetrahidrofurano (THF), pero es soluble en Diglima, por lo cual este solvente es escogido, solo cuando el Borohidruro de Sodio utilizado para la hidroboración. El procedimiento más conveniente para la reacción es mezclar el borohidruro de sodio con la olefina en diglima y añadir el eterato de trifloruro de boro lentamente (reacción exotérmica) desde un embudo de adición bajo atmosfera inerte [17]. La reacción ocurre como se muestra en la ecuación [4].

$$12\ RCH{=\!=}CH_2 + 3\ NaBH_4 + 4\ BF_3 \xrightarrow{\text{Diglima}} 4\ (RCH_2CH_2)_3B + 3\ NaBF_3 \qquad [4]$$

Alternativamente, el diborano puede prepararse por medio de la reacción del borohidruro de sodio con el eterato de trifloruro de boro y el gas se pasa por una solución de la olefina en tetrahidrofurano o se prepara una solución del diborano en tetrahidrofurano y la olefina es agregada lentamente (reacción exotérmica). La reacción sigue como se muestra en las ecuaciones [5] y [6].

$$3\ NaBH_4 + 4\ BF_3 \xrightarrow{\text{THF}} 2\ B_2H_6\uparrow + 3\ NaBF_3 \qquad [5]$$

$$6\ RCH{=\!=}CH_2 + B_2H_6 \xrightarrow{\text{THF}} 2\ (RCH_2CH_2)_3B \qquad [6]$$

Otras reacciones que se pueden usar para hidroboraciones son: hidruro de aluminio y litio con eterato de trifloruro de boro usando solventes como éter etílico y tetrahidrofurano, ya que el hidruro de aluminio y litio es soluble en dichos solventes.

Aunque el borohidruro de sodio es insoluble en tetrahidrofurano y éter etílico se puede realizar la reacción para producir el organoborano, en el primer solvente, se utiliza una suspensión del borohidruro de sodio dejándola reaccionar con eterato de trifloruro de boro y la olefina; en éter etílico, la suspensión de borohidruro de sodio se le añade una pequeña cantidad de cloruro de zinc anhídrido como catalizador como lo muestra la ecuación [18] [7].

$$12\ RCH{=}CH_2 + 3\ NaBH_{4\ (susp.)} + 4\ BF_3 \xrightarrow[10\%\ ZnCl_2]{\text{éter etílico}} 4\ (RCH_2CH_2)_3B + 3\ NaBH_3 \qquad [7]$$

Por último, una suspensión de borohidruro de potasio en tetrahidrofurano puede reaccionar con cloruro de litio formando borohidruro de litio en solución que luego puede utilizada para una hidroboración según lo indicado en las ecuaciones [8] y [9]

$$KBH_{4\ (susp.)} + LiCl \xrightarrow{THF} LiBH_4 + KCl\downarrow \qquad [8]$$

$$12\ RCH{=}CH_2 + 3\ LiBH_4 + 4\ BF_3 \xrightarrow{THF} 4\ (RCHCH_2)_3B + 3\ LiF \qquad [9]$$

El reactivo eterato de trifloruro de boro puede ser sustituido en las reacciones donde es utilizado por tricloruro de aluminio (BCl_3) o una mezcla de tricloruro de aluminio con borato de metilo. Los procedimientos reseñados permiten la hidroboración de olefinas bajo condiciones suaves de 0 a 25 ° [18].

2.5.1 Mecanismo de Hidroboración

El diborano (B_2H_6), existe en equilibrio con una pequeña cantidad de borano (BH_3). Dado que el boro solo tiene tres electrones de valencia, solo puede formar tres enlaces covalentes y mantenerse neutro. Por lo tanto, el borano es altamente deficiente en electrones y actúa de manera efectiva como un ácido de Lewis para coordinarse con prácticamente cualquier fuente de densidad electrónica, esta es la razón por la cual existe como dímero y no como monómero. Cuando el borano se coloca en contacto con el doble enlace del alqueno, el enlace boro-hidrógeno puede interactuar directamente con el orbital p del alqueno y formar un estado de transición de cuatro miembros (figura 8)

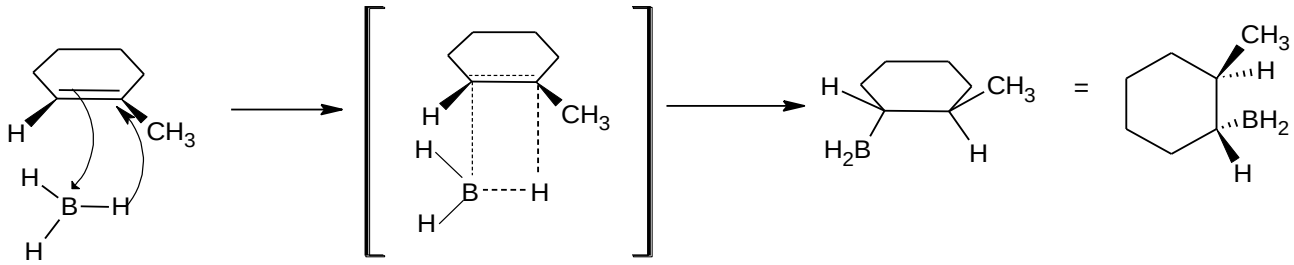


Figura 8. Mecanismo de Hidroboración

Dado a que los enlaces carbono-boro y carbono-hidrógeno se forman del mismo lado del doble enlace, este primer paso de la hidroboración se denomina como una adición syn [17][18].

2.5.2 Oxidación de organoboranos.

Se determinó que la oxidación de organoboranos por medio de peróxido de hidrógeno alcalino, es una reacción cuantitativa a 25°C en los solventes usados para hidroboración (diglima y tetrahidrofurano). La oxidación puede ser llevada *in situ* directamente en el organoborano sintetizado sin ser aislado. En los casos de los solventes como el éter etílico, donde el agua no es miscible, se adiciona etanol como co-solvente lo que no afecta manera resultados cuantitativos en rendimiento.

Numerosas sustancias, como olefinas, acetilenos, dienos, esteres, cetonas y nitrilos, pueden estar presentes en el medio de reacción, sin afectar el rendimiento de la oxidación del organoborano, o mostrar ningún ataque sobre los mismos. Esto indica que la reacción puede ser aplicada no solo a organoboranos simples, sino también a sus derivados funcionales pueden ser colocados a reaccionar bajo hidroboración de compuestos insaturados [18].

Un estudio cinético detallado de esta reacción no ha sido reportado, sin embargo **Kuivila y Col** [19] examinó detalladamente la reacción del acido bencenoborónico con peróxido de hidrógeno, proponiendo el mecanismo mostrado en la figura 9.

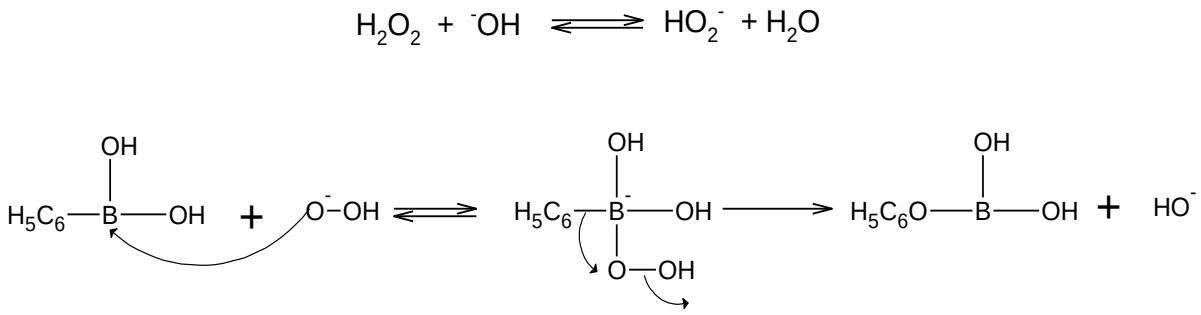


Figura 9. Mecanismo de Oxidación de Organoboranos

Un mecanismo idéntico, que ocurre en tres pasos sucesivos, es consistente con

toda información disponible para la oxidación alcalina con peróxido de hidrógeno. El grupo orgánico se desplaza con su par de electrones desde el boro hacia el oxigeno. Esto es consistente con la retención de configuración que es observada hidroboración-oxidación de olefinas cíclicas [18].

2.5.3 Efectos direccionales y estereoquímica de la reacciones de hidroboración.

La base de la regioselectividad es parcialmente estérico y parcialmente electrónico, y usualmente es predecible, el enlace con el boro se formará en el carbono del alqueno que posea la mayor cantidad de hidrógenos. La estereoselectividad es generalmente controlada por los factores estéricos, así, si las dos caras del alqueno son diferentes, el borano se aproximará por la cara menos impedida [20].

La hidroboración del 1-hexeno seguida una oxidación con peróxido de hidrogeno alcalino, dio como resultado una mezcla de isómeros del hexanol en una proporción del 94% del 1-hexanol y del 6% del 2-hexanol. Concluyendo que la reacción de adición coloca al átomo de boro predominantemente en posición terminal, y solo una pequeña cantidad coloca el boro en la posición 2. Resultados similares se observan con el 1-buteno, 1-penteno y 1-octeno. Alquenos ramificados como 3-metil-1-buteno y 3,3-dimetil-1-buteno, no altera la distribución como se muestra en la tabla 2 [18].

Tabla 2. Efectos direccionales en la hidroboración de olefinas terminales a 20°

Olefinas	% Producto Alcohol	
	1-ol	**2-ol**
1-buteno	93	7
1-penteno	94	6
1-hexeno	94	6
3-metil-1-buteno	94	6
3,3-dimetil-1-buteno	94	6
4,4-dimetil-1-penteno	93	7
p-metoxyestireno	91	9
p-metilestireno	82	18
Estireno	80	20
p-cloroestireno	65	35
Alilbenceno	90	10
2-metil-1-buteno	99	1
2,4,4-trimetil-1-penteno	99	1
α - metilestireno	100	trazas

Prácticamente la adición completa del átomo de boro en la posición terminal de olefinas di sustituidas como la 2-metil-1-buteno y la 2,4,4-trimetil-1-penteno es observada. Evidentemente el efecto direccional combinado de dos sustituyentes alquílicos domina la reacción.

La adición es menos direccionada en el caso del estireno, con 80% del boro en la posición terminal y 20% en el carbono secundario. Además la dirección de la adición se

ve fuertemente afectada por los sustituyentes en la posición para[18].

Esto se observa debido a que los grupos fenilos no solo dan densidad electrónica a los centros deficientes de electrones, sino que también pueden tener un efecto atractor. Esto da una explicación simple de el por qué aumenta la sustitución en la posición alfa, mostrada en la figura 10.

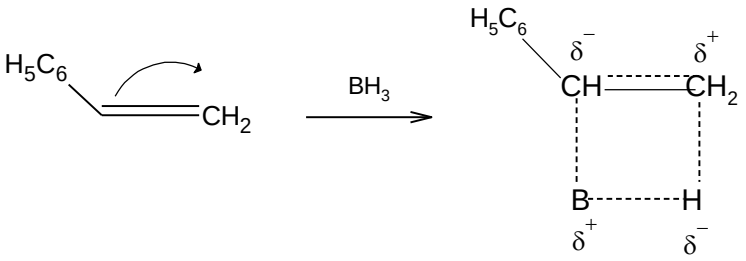


Figura 10. Efecto direccional de grupos fenilo en reacciones de hidroboración

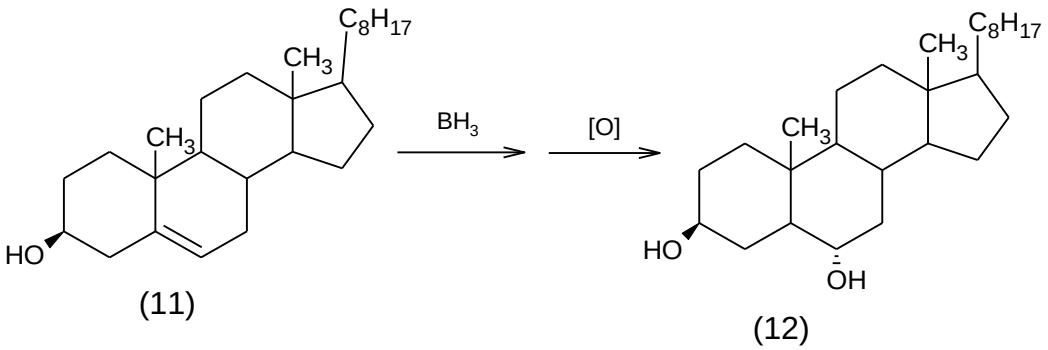
El efecto atractor de electrones de los sustituyentes en posición *para*, como el p-cloro, debería estabilizar y el efecto dador de electrones de los grupos como el p-metoxy, debería desestabilizar el estado de transición, esto va de acuerdo con los resultados observados en la tabla 3 [18].

En el caso de las olefinas internas que contienen dos grupos alquílicos diferentes, muestra que aunque se cambie el volumen del grupo alquílico enlazado al doble enlace, como el etiletileno (93% alcohol 1), el isopropiletileno (94% alcohol 1-) y el t-butiletileno (94% alcohol 1-) no influencia la dirección del alcohol, por consiguiente los resultados mostrados en la tabla 2 son argumento en contra del control estérico en la dirección de la reacción.

Tabla 3. Efectos direccionales en la hidroboración de olfinas internas a 20°

Olefina	% Producto Alcohol	
	2-ol	**3-ol**
Cis-2-peteno	55	45
Trans-2-penteno	51	49
Cis-2-hexeno	50	50
Trans-2-hexeno	46	54
Cis-3-hexeno		100
Trans-4-metil-2-penteno	57	43
Trans-4,4-dimetil-2-penteno	58	42
Trans-1-fenilpropeno	85	15
2-metil-2-buteno	2	98
2,4,4-trimetil-2-penteno	2	98

El estudio de la estereoquímica de las hidroboraciones se hizo en base a sistemas cíclicos. La hidroboración sobre 1-metilciclopenteno y el 1-metilciclohexeno, seguido la de oxidación con peróxido de hidrogeno alcalino, dio como resultado la formación de 2-metilciclopentanol y 2-metilciclohexanol puro. Estos resultados indican que la oxidación con peróxido de hidrogeno da un retención de configuración y la adición del enlace boro-hidrogeno al doble enlace es syn. La hidroboración del norborneno da preferencialmente el exo-norbornenol, lo cual llevó a pensar que la adición syn se da por la cara menos impedida del doble enlace, esto, apoyado por otras observaciones realizadas a otros compuestos, incluyendo la hidroboración del colesterol (11) dando como producto preferencial el colestan-3β,6α-diol (12) (figura 11), el resultado es una adición syn por el lado menos impedido, el cual el plano por debajo de la molécula [18].



(11) (12)

Figura 11. Hidroboración del colesterol

La hidroboración puede ser de alto valor para la síntesis de productos naturales y derivados de esteroides, dado a la estereoquímica definida de la reacción [18].

2.6 Oxidación de alcoholes

El término oxidación se aplica la perdida de electrones mientras que otra especie gana dichos electrones (reducción) durante una reacción dada. En el caso de las reacciones de compuestos orgánicos, el número total de electrones se mantiene constante durante toda la reacción por lo que este definición no puede ser aplicada, por lo que en este caso una reacción de oxidación se refiere a la ganancia de oxigeno o perdida de hidrógeno en la molécula [21]. En el caso de los alcoholes el grupo funcional es transformado de mayor oxidación.

Existen diversos métodos para una transformación sintética efectiva, por lo que las oxidaciones pueden ser agrupadas en tres clases: oxidaciones con metales derivados de metales de transición; oxigeno, ozono y peróxidos; y otros agentes oxidantes.

2.6.1 Oxidación con derivados de metales de transición.

El agente oxidante más empleado basado en metales de transición son los oxidantes de Cr (VI). La forma dominante de Cr (VI) en solución acuosa depende de la concentración y el pH. En soluciones diluidas, el acido monomérico, el ion cromato está presente, a medida de que la concentración aumenta, el ion dicromato es el dominante. El grado de protonación de estas especies varía con el pH. En soluciones preparadas a partir de CrO_3 y solventes orgánicos hidroxílicos, el cromo existe en especies que esencialmente son del acido crómico [22] (figura 12)

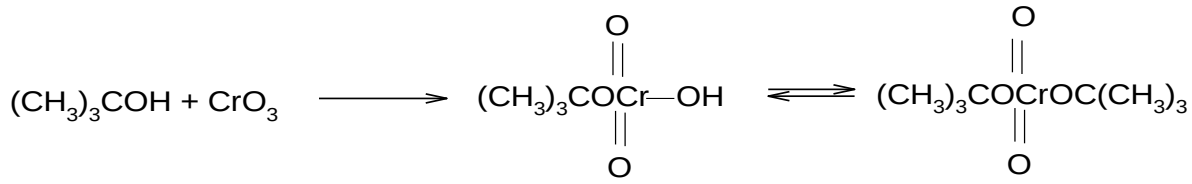


Figura 12. Especie existentes de Cromo en solventes orgánicos.

En piridina, el cromo está presente como un complejo que involucra un enlace C-N (figura13).

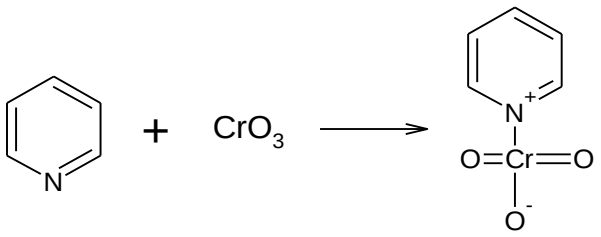


Figura 13. Complejo CrO3 en piridina.

El estado de oxidación del cromo en cada una de estas especies es (VI), y son oxidantes fuertes, la reactividad es precisa, sin embargo, depende del solvente y la forma en que esté presente el Cromo, así que la selectividad puede ser lograda escogiendo en particular el reactivo y las condiciones [22].

Otro agente oxidante con menor aplicación debido a su baja selectividad en comparación al cromo (VI), es el permanganato de potasio. Por otra parte el dióxido de manganeso (MnO_2) es usado como agente oxidante que ataca preferencialmente a alcoholes alílicos y bencílicos, por lo tanto tiene un grado de selectividad [22].

El mecanismo que opera en la oxidación de alcoholes se muestra en la figura 14. La cinética de reacción indica una contribución de variaciones que incluyen un protón adicional en el paso determinante. Una importante evidencia perteneciente a la identificación del paso determinante es el hecho de un gran efecto isotópico es observado cuando el protón α es remplazado por deuterio. El estado de oxidación del cromo (IV) no es estable y pasa una forma más estable (Cr (III)).

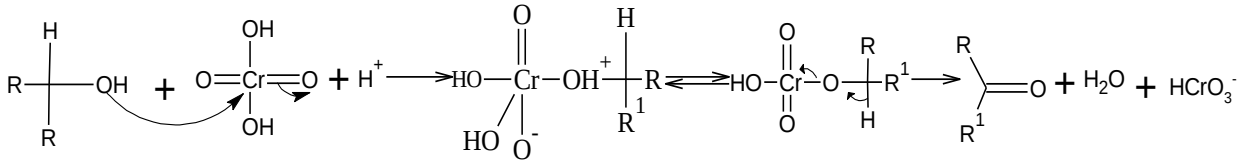


Figura 14. Mecanismo de oxidación de alcoholes con ácido crómico.

2.6.2 Oxigeno, ozono y Peróxido

En el caso de los alcoholes, este grupo funcional no es atacado rápidamente por oxigeno o peróxido. Los alcoholes suelen ser atacados en su mayoría por ozono, sin embargo no hay procedimientos desarrollados para su preparación [22].

2.6.3 Otros oxidantes

Un procedimiento útil para la oxidación de alcoholes a cetonas que se han desarrollado ha sido en dimetilsulfoxido (DMSO) y un sin número de moléculas electrofílicas, particularmente la diciclohexilcarbodiimida (DCC), anhídrido acético y trióxido de azufre. El trabajo inicial se realizó con el sistema DMSO-diciclohexilcarbodiimida (DCC). La utilidad de este método ha sido la oxidación de moléculas que son altamente sensibles a oxidantes más fuertes, por lo tanto no pueden usarse métodos alternativos. El mecanismo de oxidación involucra la formación del intermediario A (figura15) por ataque nucleofílico del DMSO a la carbodiimida, seguido de la reacción de esta especie con el alcohol [22].

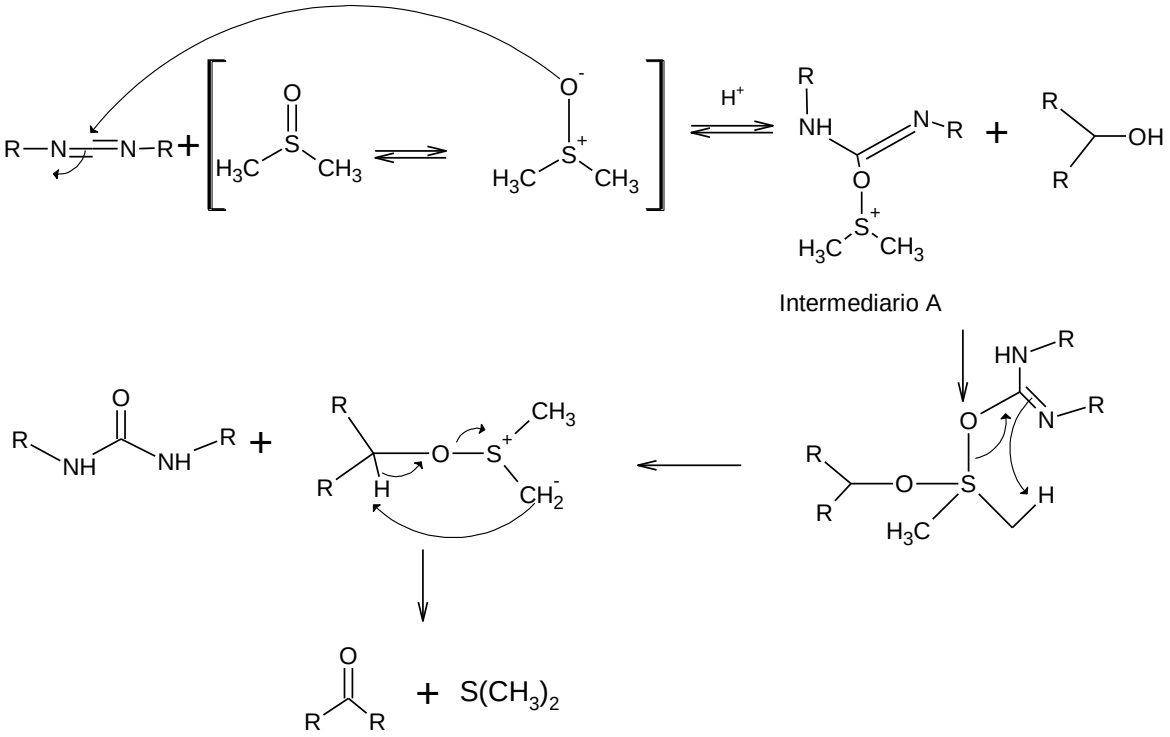


Figura 15. Mecanismo de oxidación de alcoholes con el sistema DMSO-DCC

El rol activante del DMSO hacia el paso de la adición nucleofílica puede ser lograda por otra especie electrofílica. Otras especies electrofílicas usadas para la activación del DMSO pueden ser el complejo de SO_3 en piridina, anhídrido acético y pentóxido de fosforo [22].

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

- Intentar la síntesis de la 5α-androstan-3,16-diona, mediante reacciones de eliminación, hidroboración y oxidación utilizando como material de partida la Dihidrotestosterona (17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona).

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar el compuesto 5α-Androst-16-en-3-ona, a partir de la 17β-hidroxi-5α-androsta-3-ona, por medio de la reacción eliminación/deshidratación con diferentes agentes deshidratantes.

- Determinar la efectividad de la diciclohexilcarbodiimida como agente deshidratante, mediante la variación de la temperatura del medio.

- Sintetizar la 16ξ-ol-5α-androsta-3-ona, por medio de la hidroboración del anillo D de la 5α-Androst-16-en-3-ona, proveniente de paso de deshidratación propuesto.

- Oxidar producto de hidroboración a su respectiva cetona.

- Caracterizar los compuestos sintetizados por espectroscopia ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN.

4. ANTECEDENTES

En 1962 **Hassner y Col** [23]., realizaron estudios de hidroboración sobre olefinas esteroidales sustituidas simétricamente, donde los efectos de polaridad se encuentran ausentes, de manera que se pudiese estudiar los efectos estéricos en comparación con los efectos conformacionales, utilizando como objeto de estudio el 2-Colesteno.

La adición de diborano al 2-Colesteno seguido de una oxidación alcalina con peróxido de hidrógeno, dio una mezcla de cuatro alcoholes, separados por cromatografía. El 50% del producto consistió en el 3α-colestanol, el 2α-colestanol fue aislado con un rendimiento del 25%, el 3β-colestanol se obtuvo en un rendimiento del 20%, mientras que el 2β-colestanol fue encontrado a nivel traza. El resultado concuerda con investigaciones anteriores que indican que los α-alcoholes son predominantes en estas reacciones, aunque se pueden encontrar una cierta cantidad de β-alcoholes. El predominio de los α-alcoholes, especialmente el isómero 3α, indica que los efectos conformacionales no tienen mayor significado y que el control estérico es el factor predominante en la estereoquímica de la reacción [23].

En 1962 **Bagli y Col.** [24], utilizaron un método de hidroboración modificado, para obtener cetonas en la posición 6 de ciertos esteroides. La investigación se realizó sobre 3β,20β-diacetoxypregn-5-eno (13), el cual fue convertido en la monocetona (15) con un 48% de rendimiento y en dicetona (16) en un 14%, y sobre el 3β-acetoxy-17α-metil-17β-carbometoxyandrost-5-eno (14) obteniéndose como productos la monocetona (17) en un 34% y la dicetona (18) en un 14% (figura 16). El método consistió en una hidroboración al esteroide usando borohidruro de sodio y eterato de trifloruro de boro en éter seco como reactivo para la hidroboración bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente por dos horas, usando como agente oxidante del organoborano una mezcla de dicromato de potasio y ácido sulfúrico con agitación de 2 horas [24].

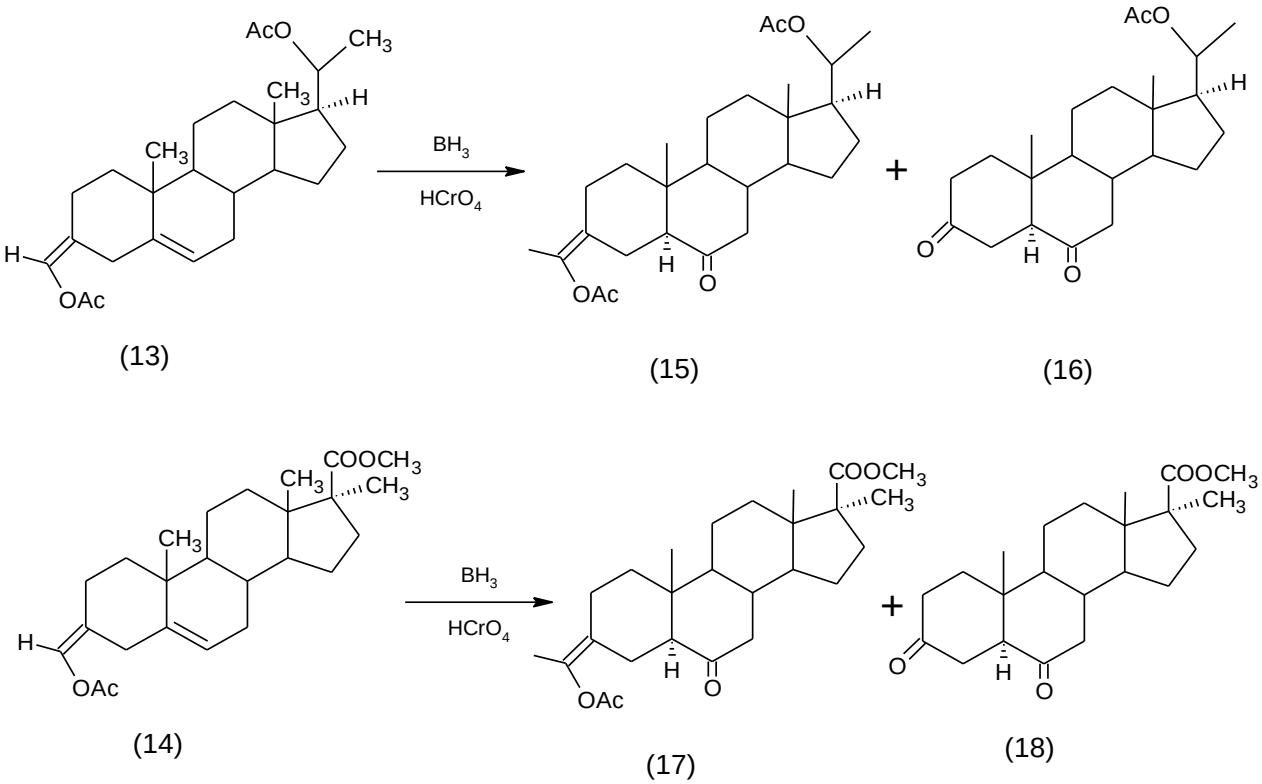


Figura 16. Hidroboración y oxidación hacia sus respectivas cetonas de los compuestos 3β,20β-diacetoxypregn-5-eno y 3β-acetoxy-17α-metil-17β-carbometoxyandrost-5-eno

En 1963 **Nussim y Col.** [25], utilizaron dos métodos de hidroboración en una serie de esteroides monoinsaturados. El método A consistió en la formación ”in situ” del diborano por medio del uso de una solución en éter o tetrahidrofurano de eterato de trifloruro de boro e hidruro de aluminio y litio. El método B consistió en el crear el diborano externamente para luego pasar el gas por una solución que contenta el esteroide, ambos métodos seguidos por la oxidación del órgano borano formado con peróxido de hidrogeno 30% y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%.

La hidroboración al 5α-Colest-14-en-3β-ol (19) por medio del método A dio como resultado el 5α-Colestan-3β,15α-diol (20) con un rendimiento del 75%. Por el método B se realizó la hidroboración del 5α-androstan-14-en-3β,17β-diol (21), obteniendo un rendimiento del 70% en el producto 5α-Androstan-3β,15α,17β-triol (22). De igual manera se realizó la hidroboración por el método A del 5α-Pregn-16-en-3β,20α-diol (23) obteniendo como producto principal el 5α-Pregn-3β,16α ,20α-triol (24) con un rendimiento del 80%, al igual que el 19-norpregna-1,3,5,(10),16-tetraen-3,20α-diol (25) fue convertido en su triol (26) con un rendimiento del 90% por este mismo método [25] (figura 17).

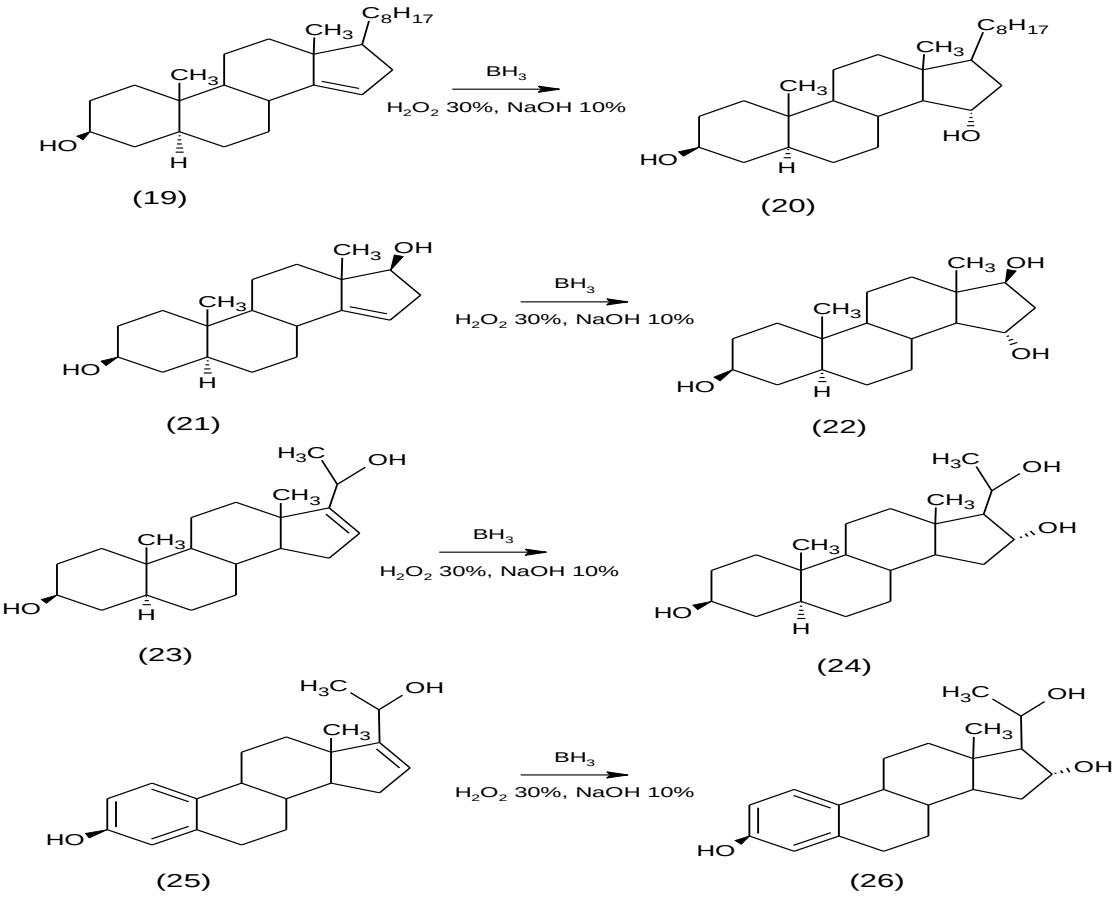
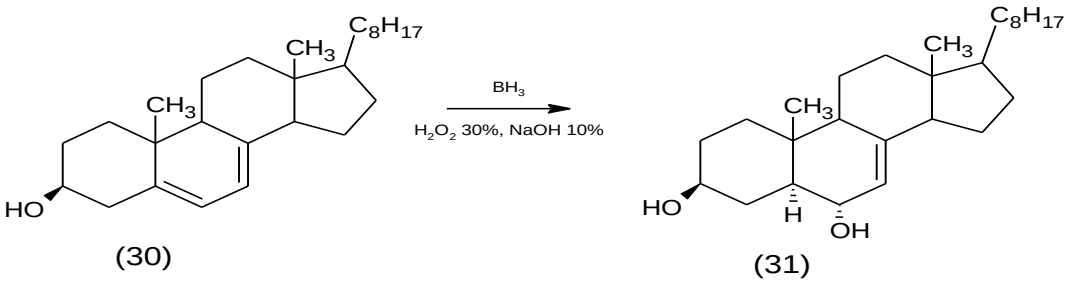


Figura 17. Hidroboración sobre 5α-Colest-14-en-3β-ol, 5α-androstan-14-en-3β,17β-diol y 19-norpregna-1,3,5,(10),16-tetraen-3,20α-diol

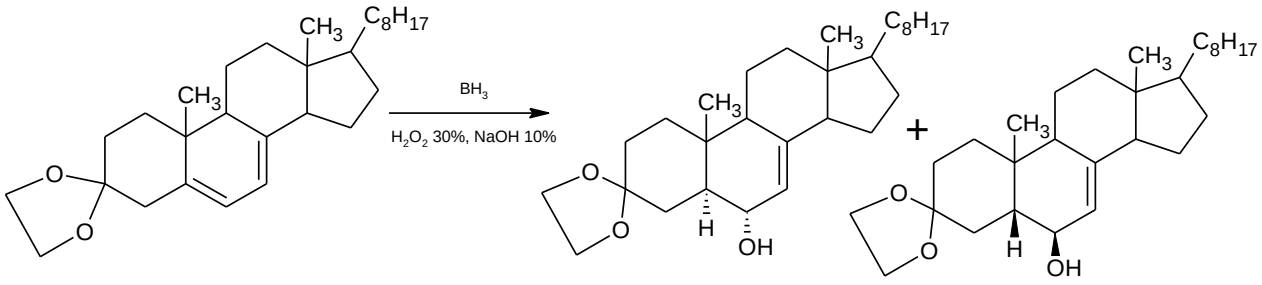
En 1991 **Dolle y Col.** [26], realizaron la hidroboración sobre el 7-dehidrocolesterol (30) seguida de la oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino, obteniendo el producto en posición 6α (31) con un rendimiento del 80% (figura 18).



(30) (31)

Figura 18. Hidroboración de 7-dehidrocolesterol

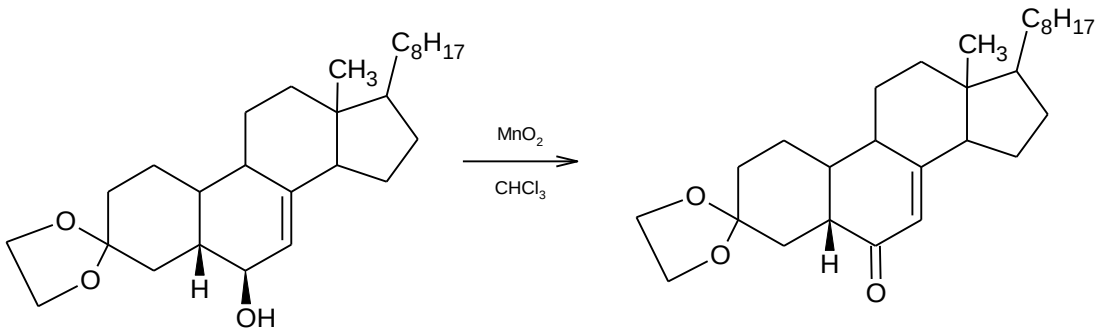
De igual manera la hidroboración del 3,3-(etilendioxi)-colest-5,7-dieno (32) seguido de la oxidación con peróxido de hidrogeno alcalino, produce en un 70% la mezcla de los alil alcoholes (33) y (34) (figura 19).



(32) (33) (34)

Figura 19. Resultados de la hidroboración de 3,3-(etilendioxi)-colest-5,7-dieno

El alcohol (34) fue sometido a oxidación con dióxido de manganeso (MnO_2) en cloroformo por 30 min a temperatura ambiente, obteniendo el 3,3-(etilendioxi)-5β-colest-7-en-6-ona (35) con un 80% de rendimiento [26] (figura 20).



(34) (35)

Figura 20. Obtención de la 3,3-(etilendioxi)-5β-colest-7-en-6-ona a través de la oxidación de su alcohol con dioxido de manganeso

En 2002 **Mernyák y Col.** [27]**,** realizaron diversas adiciones sobre el 3-metoxi-13α-estra-1,3,5(10),16-tetraeno (36), una de las adiciones realizadas al doble enlace en la posición 16(17) fue la hidroboración en tetrahidrofurano a -20°C bajo atmosfera de Argón junto a la solución que contenía al borano con agitación, el procedimientos se mantuvo en agitación cambiando las temperaturas en diferente rangos de tiempo, aumentándose la temperatura a -10°C y dejándose en agitación el sistema por una hora, a 0°C con agitación de una hora, seguido de un aumento de la temperatura a 5°C dejando en agitación el sistema por media hora y por ultimo llevando al sistema a temperatura ambiente con agitación de una hora, durante el enfriamiento y agitanción se agregó lentamente peróxido de hidrogeno al 30% e hidróxido de sodio al 10% para obtener el alcohol. Al concluir la reacción y luego de la purificación se encontró una

mezcla de cuatro alcoholes el 17β-ol (37) con un 20% de rendimento, 17α-ol (38) en un 17%, 16β-ol (39) en 36% y 16α-ol (40) en un 27% de proporción (figura 21).

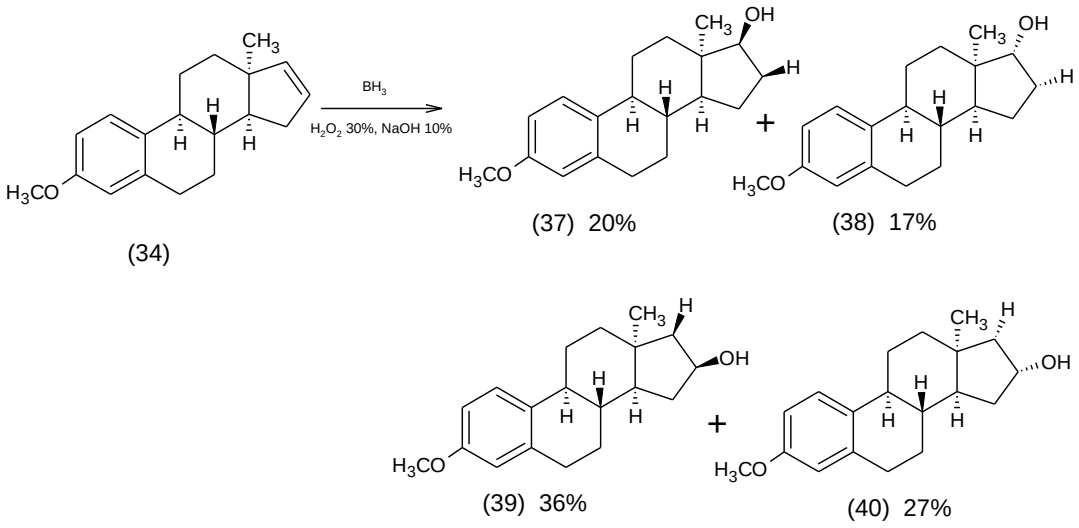


Figura 21. Mezcla de alcoholes, resultantes de la reacción de hidroboración del 3-metoxi-13α-estra-1,3,5(10),16-tetraeno

La mezcla de alcoholes fue sometida a oxidación utilizando una mezcla de CrO_3 en ácido sulfúrico concentrado a 0°C por una hora, obteniendo la 13α-estrona-3-metileter (41) en un 16% y la 3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16-ona (42) en un 37% de rendimiento [27] (figura 22).

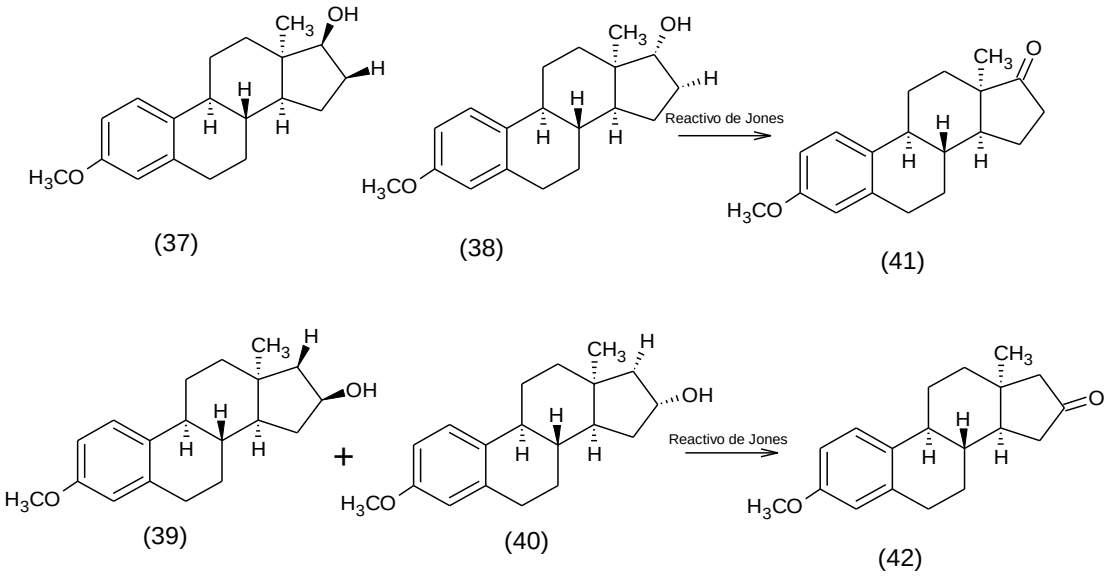


Figura 22. Obtención de la 13α-estrona-3-metileter y 3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16-ona a partir de la oxidación de sus respectivos alcoholes con el reactivo de Jones.

5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

5.1 Deshidratación de la dihidrotestosterona (17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona).

5.1.1 Deshidratación de la Dihidrotestosterona usando Diciclohexilcarbodiimida como agente deshidratante, empleando benceno como solvente.

En un balón de dos bocas de 100 mL se añadieron 15 ± 0,1 mL de benceno, (0,99485 ± 0,00001 g; 3,424 mmol) de 17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona y (0,73806 ± 0,00001 g; 3,577 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. La mezcla se sometió a reflujo con agitación continua. Luego de 7 horas de reflujo, mediante cromatografía de capa fina (CCF) , utilizando anisaldehído como revelador, no se observó aparición de producto.

Se extendió el tiempo de reacción hasta alcanzar las 18 horas, pasado este tiempo, no se observó formación de productos.

5.1.2 Deshidratación de la Dihidrotestosterona usando Diciclohexilcarbodiimida como agente deshidratante, empleando Xileno como solvente.

En un balón de dos bocas de 100 mL se añadieron 15,0 ± 0,1 mL de Xileno, (1,00507 ± 0,00001 g; 3,460 mmol) de 17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona y (0,79932 ± 0,00001 g; 3,880 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. La mezcla se sometió a reflujo con agitación continua. Luego de 5 horas de reflujo, mediante cromatografía de capa fina (CCF) y utilizando anisaldehído como revelador, no se observó aparición de producto.

Se extendió el tiempo de reflujo hasta alcanzar las 12 horas, pasado este tiempo, no se observó formación de productos, se realizó una segunda reacción bajo las mismas condiciones pero extendiendo el tiempo a 18 horas, sin observarse resultado.

5.1.3 Deshidratación de la Dihidrotestosterona usando Diciclohexilcarbodiimida y Terbutoxido de Sodio/ Terbutanol, como sistema deshidratante.

En un balón de dos bocas se añadió (1,03046 ± 0,00001 g; 3,547 mmol) de DHT con (0,92081± 0,00001 g; 4,463 mmol), de DCC, a esta mezcla se le añadió 50,0 ± 0,1 mL de una solución saturada de terbutoxido de sodio en terbutanol. La reacción inició dejando en ebullición durante 10 minutos la mezcla, para saturar el medio en terbutoxido, luego se colocó el condesador dejando en reflujo y agitación durante 3 horas, se observó la aparición de un sólido insoluble en el medio de reacción. Se hizo seguimiento de la reacción usando CCF usando anisaldehido como revelador, observándose la aparición de un producto de menor polaridad en comparación al material de partida.

Culminado el tiempo de reacción, se filtro el sólido insoluble, se neutralizó con una solución de HCl al 10%, se extrajo el compuesto de la mezcla de reacción usando diclorometano, se secó el solvente con sulfato de calcio, y luego se evaporó a presión reducida.

El compuestos de purificó por medio de cromatografía en columna utilizando una mezcla de solvente xileno-acetonitrilo, obteniendo un producto aceitoso amarillo en una cantidad de (0,14496 ± 0,00001) g con un Rf= 0,5025 y un rendimiento del 15% del producto (47)

5.2 Hidroboración-oxidación de la 5α-androstan-16-en-3-ona.

La hidroboración del producto (47) se realizó utilizando un equipo para generación de diborano de forma externa mostrado en la figura 23.

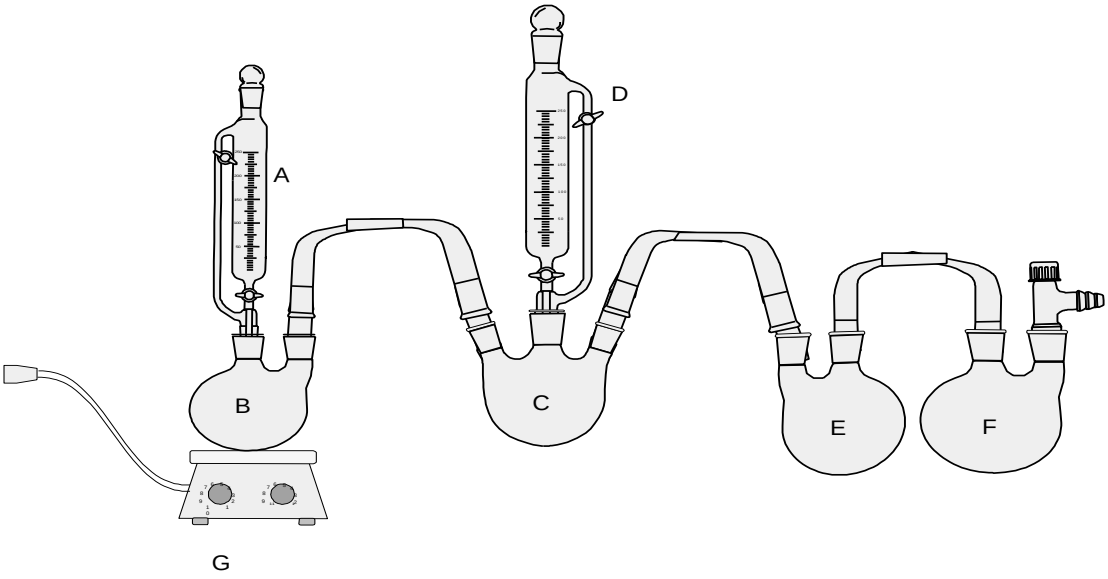


Figura 23. Equipo para Hidroboración por Generación de Diborano

En el embudo A se colocó una cantidad de Ácido Acético al 15%, el cual fue goteado al balón B que contenía una cantidad de Bicarbonato de Sodio sólido, utilizado para la generación de CO_2 usado como atmosfera inerte purgando el sistema durante 15 minutos con este gas para la eliminación del aire en el. En el embudo D se agregó Eter de Trifloruro de Boro, siendo este goteado hacia el balón C el cual contenía una cantidad de Borohidruro de sodio, la reacción entre estos generó diborano el cual fue

burbujeado hacia el balón E, el exceso del diborano se neutralizó en el balón F el cual contenía 100 mL de una solución de peróxido de hidrogeno al 15%.

En el balón E se colocaron (0,27642 ± 0,00001 g; 1,014 mmol) del producto (47) disueltos en 75,0 ± 0,1 mL de THF, se burbujeó el diborano generado en el balón C durante 12 horas con agitación continua. La reacción fue seguida por TLC utilizando anisaldehido - ácido Sulfúrico como revelador, observándose la formación de un producto de mayor polaridad que el material utilizado para esta reacción.

Culminado el tiempo de reacción, la mezcla contenida en el balón C fue enfriada a 0ºC, se añadió 25,0 ± 0,1 mL de una solución de Hidróxido de Potasio al 10% y lentamente se añadieron 15,0 ± 0,1 mL de Peróxido de Hidrogeno al 35%. La mezcla se mantuvo a dicha temperatura con agitación durante una hora. La capa orgánica fue separada, lavada con bisulfito de sodio, secada y el solvente fue evaporado a presión reducida.

El material obtenido fue purificado por cromatografía de placas preparativas, obteniendo un producto aceitoso amarillo en una cantidad de (0,18663 ± 0,00001) g con un rendimiento del 61% y Rf=0,41 correspondiente al producto (48) y (49).

5.3 Oxidación de la 16ξ-ol-5α-androstan-16-en-3-ona

En una fiola de 25 mL se colocaron (0,15427 ± 0,00001 g; 0,57419 mmol) los productos (48) y (49), disueltos en 5,0 ± 0,1 mL de Acetona y se añadió 1,0 ± 0,1 mL de reactivo de Jones. La reacción se llevo en agitación continua durante 17 horas,

observándose la aparición de un sólido color verde y tornándose la solución de este mismo color. Mediante CCF usando como revelador anisaldehido, se observó un producto de menor polaridad que el material de partida.

La solución fue separada de la sal de cromo mediante filtración, se añadieron 15 mL de agua a la solución, y se extrajo el producto usando diclorometano. El solvente fue evaporado a presión reducida, y el material obtenido fue purificado mediante cromatografía de placa preparativa obteniendo un producto aceitoso amarillento en una cantidad de (0,11204 ± 0,00001) g con un rendimiento de 73% y un Rf= 0,5637 del producto (50).

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Deshidratación de la dihidrotestosterona (17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona).

Para la obtención del el producto de deshidratación de la Dihidrotestosterona se realizaron diferentes procedimientos (ver tabla 4) modificando las condiciones de reacción para mejorar el rendimiento

Tabla 4. Condiciones de reacción para la obtención del producto de deshidratación de la Dihidrotestosterona.

Reacción	Sustrato	Condiciones	Rendimiento
1	Dihidrotestosterona	DCC/ Benceno/ Reflujo 18h	-
2	Dihidrotestosterona	DCC/ Xileno/ Reflujo 12h	-
3	Dihidrotestosterona	t-BuO$^-$/t-BuOH/ DCC/ Reflujo 3h	15%

En 2012, Paz [28] esterificó la epiandrosterona utilizando DCC como catalizador, empleando diferentes condiciones de reacción y agentes acilantes, como producto colateral, en varias de estas reacciones, se obtuvo la deshidratación de la epiandrosterona.

Debido a estos resultados, se planteó la condición de reacción 1 (tabla 4), la cual no dio ningún producto de deshidratación, sólo se recupero el material de partida. Dado a que las eliminaciones son favorecidas por aumentos en la temperatura [29] de reacción, se planteó la condición de reacción 2 (tabla 4), cambiando el benceno por

una mezcla de isómeros de xileno que posee una diferencia de temperatura entre 67 y 74 ºC mayor a él solvente original. Este cambio en las condiciones de reacción tampoco dio resultados.

Las reacciones que dieron un producto de deshidratación en el trabajo realizado por Paz [28] se se llevaron a cabo en el anillo A de la epiandrosterona, el cual es de seis miembros, dando deshidrataciones sólo usando DCC y solventes con diferentes puntos de ebullición, a diferencia de la dihidrotestosterona donde la deshidratación se intentó realizar bajo condiciones parecidas en un anillo de cinco miembros. Esta diferencia estructural puede ser la causa del bajo rendimiento, dado a que los anillos menores a seis miembros tienen una tensión torsional importante, ya que el anillo tiende a distorsionarse de forma de disminuir el eclipsamiento entre los átomos vecinos, la formación de un doble enlace lleva a la molécula a una forma rígida y plana[30], disminuyendo la posibilidad de adoptar una conformación más estable en este anillo de cinco miembros, a diferencia el anillo de seis miembros de la epiandrosterona dado a que no posee tensión torsional alguna, aun al incluir un doble enlace a su estructura los anillos de seis miembros pueden adoptar conformación de media silla que evita el eclipsamiento entre los átomos vecinos haciéndolo más estable que el anillo de cinco miembros.

En la condición de reacción 3 (tabla 4) se añadió una base auxiliar no nucleofílica, usando una solución de terbutoxido de sodio en terbutanol, se obtuvo como resultado la deshidratación del la dihidrotestosterona. En primera instancia se evidenció la aparición un sólido insoluble en el medio de reacción, correspondiente a la diciclohexilurea, fue confirmados por su punto de fusión (pf= 226-228 ºC).

El producto de deshidratación es un aceite amarillento muy soluble en acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, éter, tetrahidrofurano, Xileno, y muy poco soluble en acetona y metanol.

Un posible mecanismo de reacción se muestra en la figura 24, el grupo hidroxilo de la dihidrotestosterona (43) ataca al DCC (44) , seguido de la pérdida del protón alfa

el cual es removido por el terbutoxido promoviendo así la salida del grupo dejante, dando como resultado la formación de la diciclohexilurea (46) y el producto de deshidratación (45).

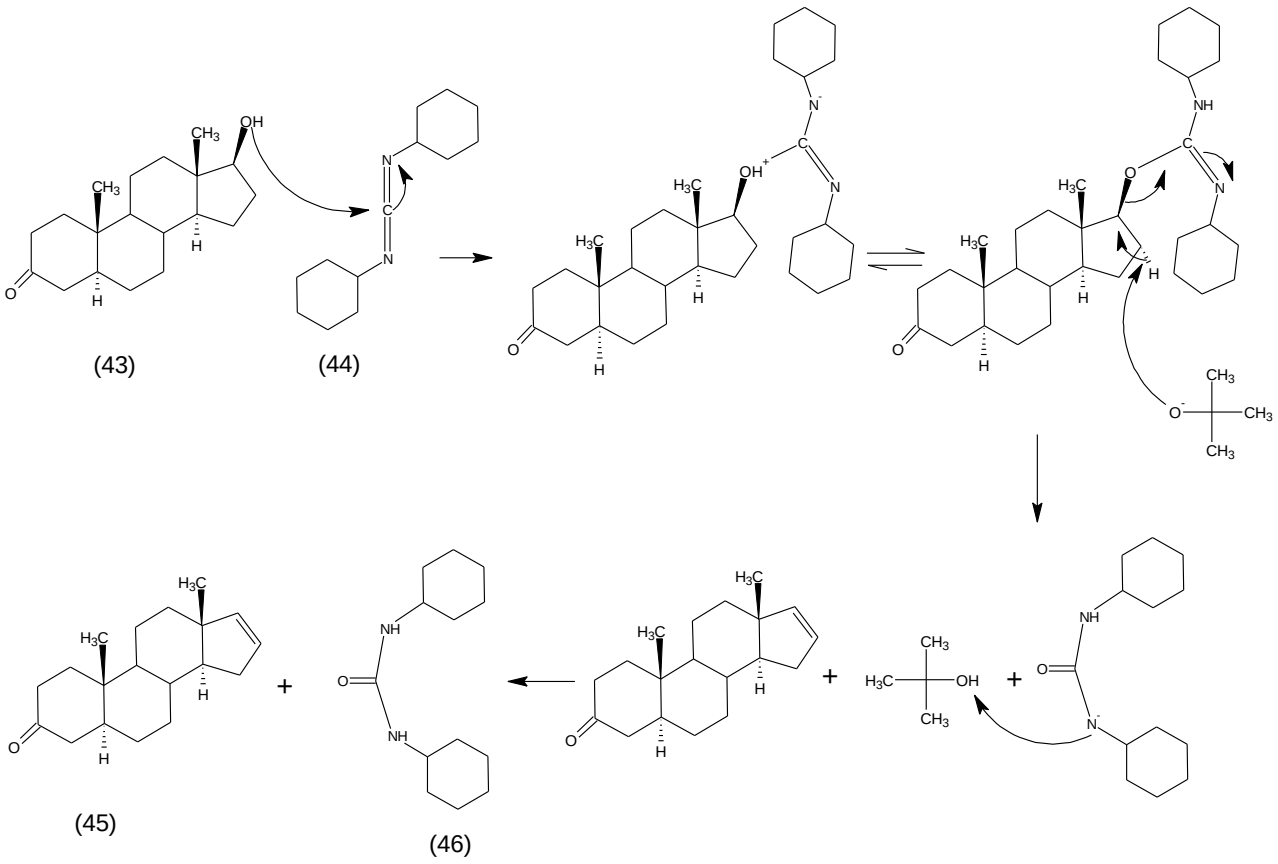


Figura 24. Posible Mecanismo de reacción de deshidratación de la Dihidrotestosterona en el sistema DCC/ t-BuONa/t-BuOH.

El bajo rendimiento de la reacción puede deberse a dos factores. El primero está relacionado con el impedimento estérico que genera el metilo angular , dado que el grupo hidroxilo en C-17 se encuentra muy próximo al metilo C-18, la capacidad del

grupo hidroxilo como nucleófilo se ve disminuida , evitando el ataque de este grupo al DCC (figura 24), ya que este ataque nucleofílico convierte al hidroxilo en un buen grupo saliente. Como resultado de la eliminación se genera la diciclohexilúrea. El segundo factor está relacionado, al igual que con las condiciones de reacción 1 y 2 (tabla4), a la tensión a que genera el doble enlace en el anillo de cinco miembros donde se llevó a cabo la reacción, ya que la formación de un doble enlace aumenta la rigidez del anillo, por lo que no es favorable la formación del mismo.

Para la caracterización mediante espectroscopía ^{13}C-RMN y ^{1}H-RMN se designó la siguiente numeración:

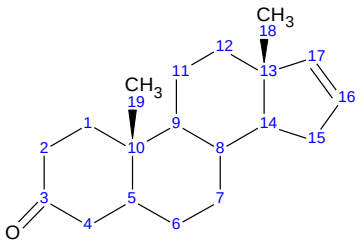


Figura 25. Numeración asignada al 5α-Androst-16-en-3-ona

Debido a las pequeñas diferencias de polaridad entre el material de partida y el producto obtenido, se obtuvo un espectro ^{13}C-RMN (Espectro 1, $CDCl_3$) contaminado con restos del material de partida observándose una señal en 81,74 ppm que corresponde al C-17 enlazado al grupo hidroxilo de la dihidrotestosterona, se observan los metilos angulares del material partida en 11,04 ppm y 14,07 pmm correspondientes a C-18 y C-19 respectivamente. También se observan señales correspondientes a restos de terbutanol utilizado en la reacción en 62,10 ppm correspondiente al carbono cuaternario del terbutanol y un singlete intenso en 29,66 ppm para los CH_3, restos la mezcla isomérica de xileno utilizado en la purificación de la muestra en 138,20; 134,31, 129,19; 128,43; 128,34 ppm correspondientes, al meta-xileno y para-xileno, también se observan carbonos olefínicos en 140,74 y 127,75 ppm correspondientes posiblemente a

C-17 y C-16 respectivamente. El metilo angular designado como C-18 se le asignó un valor de 22,65 ppm estando a campo más bajo con respecto al mismo metilo en la Dihidrotestosterona (C-18 DHT= 11,41 [32]), debido a la presencia del doble enlace cercano al mismo. A continuación, se presentan las señales correspondientes al resto de la estructura.

Tabla 5. Datos espectroscopicos de ^{13}C-RMN del Espectro 1, en $CDCl_3$, del 5-Androst-16-en-3-ona

Carbono	Desplazamiento teórico (ppm)*	Desplazamiento experimental asignado (ppm)
C-3	211,86	-
C-17	143,18	140.74
C-16	130,76	127.75
C-14	56,01	-
C-13	50,36	50.85
C-9	48,01	49.38
C-5	45,71	42.97
C-4	43,50	42.65
C-12	39,18	36.46
C-1	37,88	-
C-2	37,56	-
C-10	35,36	34.01
C-8	34,09	33.67
C-15	32,14	31.89
C-6	27,26	29.44
C -7	26,43	25,51
C-11	20,40	21.34
C-18	24,14	22,65
C-19	13,14	14,07

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

Algunas de las señales de la estructura propuesta no pudieron ser asignadas, ya que no se observan en el espectro, de ^{13}C-RMN, sin embargo existen señales dentro

del espectro correspondientes a enlaces de carbonos enlazados a alcoholes que no se pudieron asignar, por lo que se presume que pudo ocurrir una reducción del grupo carbonilo en C-3 a un alcohol. Dada esta presunción, se realizó un estudio por cromatografía de capa fina del la muestra, utilizando como revelador 2,4-dinitrofenilhidracina, no se observó aparición del precipitado característico de este reactivo en presencia de grupos carbonilos.

El terbutoxido utilizado para la reacción fue preparado disolviendo sodio metálico en terbutanol. En los casos en que el sodio queda sin disolver, puede reaccionar con grupos carbonilos ocurriendo una reducción electrolítica interna[33] en las que el metal en este caso el sodio, transfiere un electrón al grupo que se reduce con la formación de un catión metálico y un anión radical que es saturado con protones del disolvente en este caso el terbutanol (figura26).

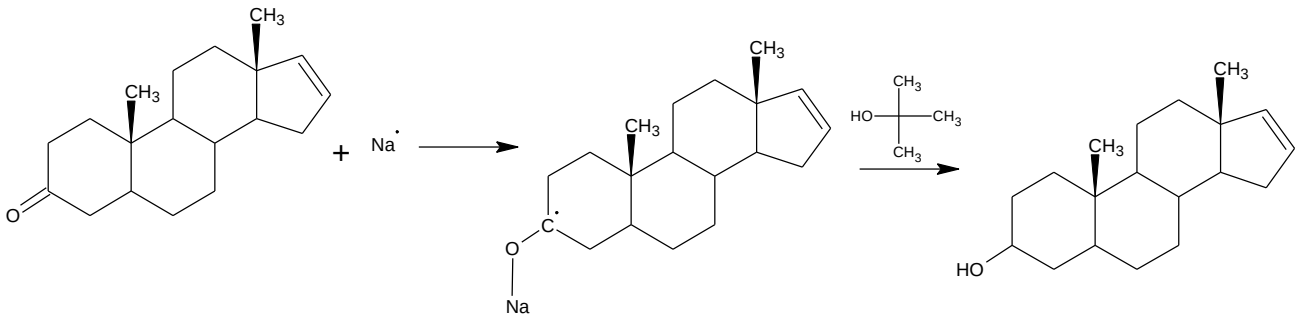


Figura 26. Mecanismo de reducción de cetonas con sodio en alcohol.

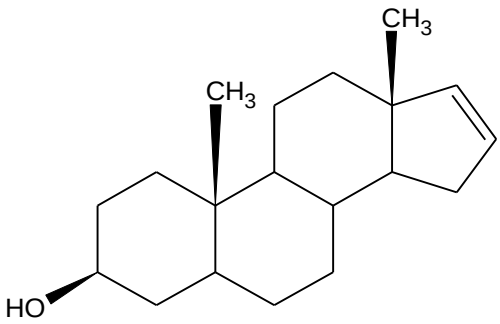
Los desplazamientos teóricos en la tabla 6 fueron obtenidos por simulación del compuesto, correspondiente a la estructura de la reducción del grupo carbonilo en C-3 al alcohol bajo las condiciones de reacción antes nombradas:

Tabla 6. Datos espectroscópicos ^{13}C-RMN del Espectro 1 para el producto de eliminación y el grupo hidroxilo en C-3.

Carbono	Desplazamiento teórico (ppm)*	Desplazamiento experimental asignado (ppm)
C-17	143,18	140,74
C-16	130,76	127,75
C-3	65,7	65,33
C-14	56,01	50,85
C-13	50,36	49,38
C-9	48,01	42,97
C-12	39,18	42,68
C-5	36,0	36,46
C-10	34,7	34,01
C-8	34,09	33,67
C-4	33,00	31,89
C-15	32,14	30,37
C-1	29,3	29,44
C-2	27,3	28,75
C-7	26,43	25,51
C-6	25,9	24,60
C-11	20,40	21.34
C-18	24,14	22,65
C-19	14,22	14,08

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

A partir de estos datos de señales de carbonos obtenidas, la estructura posible para esta síntesis corresponde a la mostrada en la figura 27.



(47)

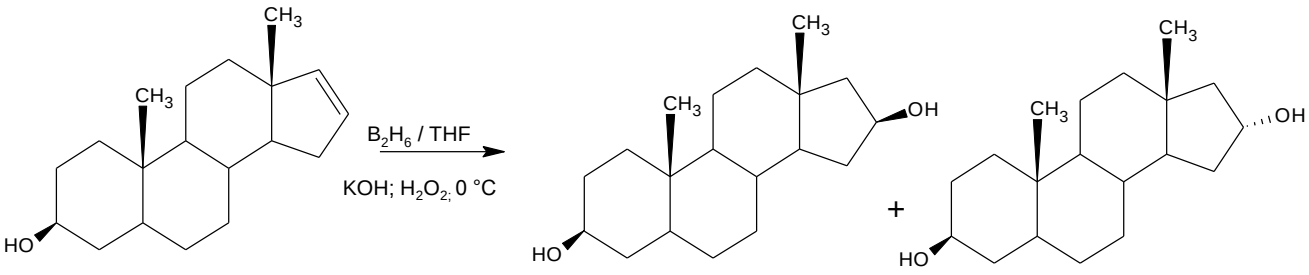
Figura 27. Estructura posible resultante de la reacción de deshidratación en DCC/t-BuONa/t-BuOH.

El espectro ^{1}H-RMN (espectro 2, $CDCl_3$) muestra señales de contaminación de la mezcla isomérica de xileno utilizada para la purificación, también se observan señales correspondientes al terbutanol utilizado durante la reacción. Se observan un doblete centrado en 5,3 ppm asignable al protón en C-16, un doblete centrado en 4,94 ppm asignable a C-17, se observa un singlete ancho alrededor de 3,61 ppm correspondiente protón en C-17 del material de partida, evidenciándose restos de material de inicial en la muestra. Se observa un singlete en 1,08 ppm asignable a los protones del metilo angular C-18 y un singlete en 0,85 ppm asignable a los protones en el metilo C-19.

6.2 Hidroboración - oxidación de la 5α-androstan-16-en-3-ona.

Los datos espectroscópicos sugieren que la hidroboración de producto de (47) generó una mezcla epimérica de alcoholes en C-16 (48) y (49) (figura 28). El cual es un

aceite amarillento soluble en cloroformo, acetato de etilo, diclorometano, acetona, benceno y xileno, parcialmente soluble en éter y metanol.



(47) (48) (49)

Figura 28. Reacción de Hidroboración al producto de deshidratación

Los alcoholes formados por medio de la reacción de hidroboración se obtuvieron en el carbono 16 debido al metilo angular C-18, el cual dirige la reacción hacia la formación del enlace del boro con C-16 y la transferencia del hidruro a C-17, formando un nuevo enlace Carbono-Hidrogeno. Según los estudios realizado por Brown y colaboradores[18], sustituyentes alquílicos cercanos al doble enlace dan densidad electrónica dando al carbono cercano al sustituyente mayor carácter de carbocatión, mientras que en la molécula de borano que reacciona con la olefina, el hidrógeno que se transfiere a la molécula tiene carácter de hidruro mientras que el boro tiene más carácter de electrófilo (figura 29) lo que justifica la preferencia de formación del alcohol en C-16 y no en C-17 para generar el material de partida.

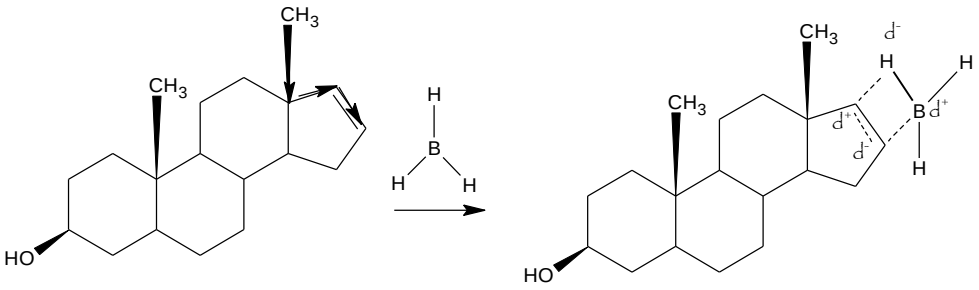


Figura 29. Formación de enlaces en la hidroboración

Los datos espectroscópicos obtenidos mediante el espectro de ^{13}C-RMN para el producto de hidroboración (Espectro 3, $CDCl_3$) muestra señales correspondientes a enlaces de carbono enlazado a grupos hidroxilos en 68,98 y 68,19 ppm, dada la cercanía de estos desplazamientos, se presume la formación de los isómeros alfa y beta en C-16 tal y como se muestra en la figura 29, ya que el borano puede interaccionar tanto con la olefína por encima o por debajo del plano de la misma, dando así la formación de los isómeros. Hassner y colaboradores[23] obtuvieron resultados de hidroboraciones en el 2-colestenol de mezclas de isómeros alfa y beta, pero con una mayor proporción del isómero alfa, dado que es el lado menos impedido de este tipo de compuestos.

No se encontraron señales correspondientes a la formación de enlaces carbono-oxigeno en C-17, por lo que en esta reacción no se formó el material de partida ni su isómero alfa en cantidades apreciables.

La señal del carbono C-3 el cual esta enlazado al grupo hidroxilo producto de la reducción que se presume ocurrió en el paso de eliminación, se presume está solapado con la señal de uno de los isómeros en C-16 (68,98 ppm) ya que presenta mayor intensidad. Los metilos angulares C-18 y C-19 se observan como señales doble, ya que poseen una mayor intensidad, se les asignaron un desplazamiento de 22,64 y 14,04

ppm respectivamente. Se observan señales de contaminación del solvente utilizado durante la reacción de eliminación donde se obtuvo el producto (47), correspondientes al terbutanol (62,11 ppm carbono cuaternario del terbutanol, 29,66 ppm correspondientes a los CH_3 del mismo) y señales aromáticas correspondientes a la mezcla isomérica del xileno utilizada para la purificación de la mezcla de producto de la reacción de hidroboración.

A continuación se presenta una tabla con las asignaciones de carbonos para la mezcla de alcoholes (48) y (49) obtenidas del Espectro 3, $CDCl_3$, ^{13}C-RMN:

Tabla 7. Datos espectroscopicos de ^{13}C-RMN del Espectro 3, en $CDCl_3$, de la mezcla de isomerica del 5α-Androstan-3β,16ξ-diol.

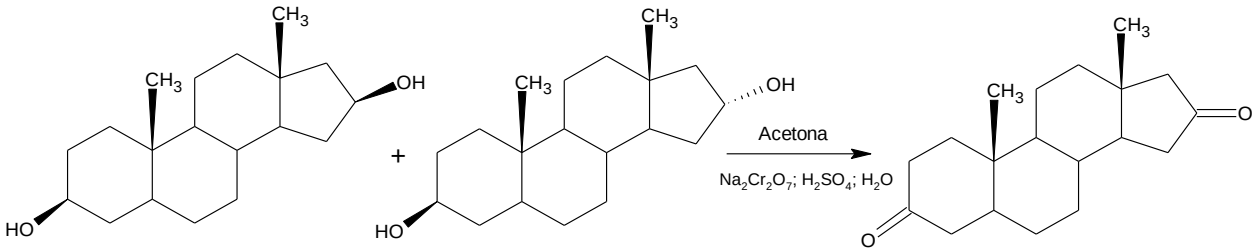
Carbono	Desplazamiento teórico (ppm)*	Desplazamiento Experimental (ppm)
C-16	71,90	68,98
C-16	71,80	68,19
C-3	71,4	68,98
C-9	54,3	53,72
C-14	52,3	50,96
C-17	51,85	47,62
C-13	41,55	43,79
C-9	39,90	38,79
C-12	39,15	38,16
C-15	37,30	37,28
C-4	37,10	37,12
C-10	35,95	34,11
C-8	35,50	34,03
C-1	34,75	33,68
C-7	32,50	32,32
C-2	30,35	30,40
C-6	28,75	27,21
C-11	20,55	21,98
C-18	19,08	22,64
C-19	11,80	14,04

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

Debido a lo baja cantidad de muestra con que se realizó el espectro algunas señales importartes muestran baja intensidad. En espectro 4 de ^{1}H-RMN muestra un multiplete centrado en 4,24 ppm asignado al protón en C-16, se observa una serie de señales de menor intensidad en 3,65 ppm asignable al protón en C-3, se observan un singlete en 0,89 ppm asignado a los protones del metilo C-19 y un singlete en 0,85 ppm a los protones del metilo C-18. La señal en 1,22 ppm asignado a los CH_3 perteneciente al solvente al terbutanol utilizado en la reacción previa a la hidroboración.

6.3 Oxidación del 16ξ-ol-5α-Androstan-3ona

La mezcla de alcoholes (48) y (49) obtenidos en el paso de hidroboración se sometió a una oxidación utilizando el reactivo de Jones. Se obtuvo el compuesto (50) (figura 30) un aceite amarillo, el cual es soluble en diclorometano, cloroformo, éter, ligeramente soluble en acetato de etilo, metanol y acetona.



(48) (49) (50)

Figura 30. Oxidación de la mezcla isomerica de la 5α-Androstan-3β,16ξ-diol.

La oxidación de la mezcla de alcoholes se realizó a temperatura ambiente observándose la precipitación de la sal de cromo característica de oxidaciones con el reactivo de Jones. El agente oxidante en el reactivo de Jones es el ácido crómico, formado al disolver el dicromático en ácido sulfúrico acuoso, el proceso de oxidación se lleva a cabo por la presencia de otras especies de cromo que también son oxidantes tales como el cromo (IV), cromo (V), las cuales son especies inestables[34], reaccionando rápidamente con el androstano generando la cetona deseada, el proceso de oxidación da como resultado varios cambios de oxidación de las especies de cromo hasta obtener el cromo (III) una especie estable la cual es la que se observa precipitar en el medio de reacción.

Por medio de espectroscopia de UV-Visible, se observó una banda de baja intensidad (espectro 5, tomado en metanol) a una longitud de onda máxima de $\lambda_{máx}$= 273 nm. Esta longitud de onda se acerca a la longitud de absorción de las cetonas reportadas para la espectroscopia de UV-Visible. Las cetonas en compuestos esteroidales absorben alrededor de 280 nm, sin embargo existen compuestos de este tipo que no muestran absorción selectiva[35] en el espectro ultravioleta, entre los cuales se encuentra las cetonas en C-16, que no se reporta un rango específico de absorción[35], en cuanto a dicetonas, se reporta en la literatura que la absorción de estas es comparable con sus monocetonas, pero con el doble de intensidad de absorción, al hacer la comparación con el espectro de UV de la dihidrotestosterona (espectro 6, tomado en metanol), el cual la banda de absorción del carbonilo, es $\lambda_{máx}$= 281 nm, la intensidad de absorción de la misma es mucho menor al del compuestos estudiado, por lo que se presume existen dos cetonas en el androstano.

Para confirmar la existencia de ambos carbonilos, se realizó un espectro de IR (espectro 7, KBr), donde se observan señales agudas e intensas, en 2929,9 y 2855,8 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de tensión simétricas y asimétricas de enlaces Csp_3-H de los metilos y CH_2 en la estructura. En 1739,2 y 1713,1 cm^{-1} se observan las señales agudas en intensas correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces C=O, la primera señal corresponde al carbonilo en C-16 el cual está en un

anillo de cinco miembros, debido a que la tensión angular en este es mayor, las señales se desplazan a mayores frecuencias, mientras que la segunda señal corresponde al carbonilo en C-3, este se encuentra en un anillo de seis miembros, el cual no posee tensión angular, por lo que la señal es cercana a la reportada en la literatura para grupos carbonilos[36].

7. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de la 5α-Androst-16-en-3-ol a partir de la de 17β-hidroxi-5α-Androstan-3-ona, utilizando Diciclohexilcarbodiimida y terbutoxido de sodio en terbutanol como base auxiliar con rendimiento del 15%.

El bajo rendimiento de la deshidratación se debe a inestabilidad de la molécula al introducir un doble enlace en la misma.

Debido a la presencia de sodio en el terbutoxido utilizado para la reacción de deshidratación se produjo la reducción del grupo carbonilo en C-3 del material de partida.

El uso de la diciclohexilcarbodiimida como agente deshidratante en compuestos donde hay restricciones estructurales por impedimento estérico o por tensión angular de la misma, no es efectivo ya que se necesita el uso de una base auxiliar para promover la reacción

Se obtuvo, mediante la hidroboración de la 5α-Androst-16-en-3β-ol la mezcla de epímeros alfa y beta de la 5α-Androstan-3β-16-diol con 61% de rendimiento.

Se logró la oxidación de la mezcla de epímeros alfa y beta de la 5α-Androstan-3β,16ξ-diol, obteniendo como producto final la 5α-Androstan-3,16-diona con 73%.

8. BIBLIOGRAFÍA

[1] Shulman, S. Phiair, J. Peterson, L. Warren, J. ***The biological and clinical basis of Infectious Diseases***. 5ta Edición. W.B Saunders Compañy. 1997 Estados Unidos. Capítulo 5, pág. 47-48.

[2] Cram, D.J. Hammond G.S ***Química Orgánica***. Ediciones Castillas. 1963. España. Capítulo 24, pág 555-559.

[3] Finar, I.L. ***Química Orgánica Vol II: Estereoquímica y química de los Productos Naturales***. Editorial Alhambra S.A. 1976. España. Capítulo VIII, pág. 257-259.

[4] Marcano, D. Hasegawa, M. ***Fitoquímica Orgánica***. Primera Edición. Consejo de Desarrollo Humanistico y Cientifico – UCV. 1991. Venezuela. Capítulo 4, pág 171-249

[5] Finar, I.L. ***Química Orgánica Vol II: Estereoquímica y química de los Productos Naturales***. Editorial Alhambra S.A. 1976. España. Capítulo XI, pág. 388-391.

[6] Cram, D.J. Hammond G.S. ***Química Orgánica***. Ediciones Castillas. 1963. España. Capítulo 24, pág 560-564.

[7] Flores, J. Amado, J.A. ***Farmacología Humana***. 3era Edición. Editorial Masson, S.A. 1997. España. Capítulo 52, pág 901-907.

[8] Vélez, H. Rojas, W. Borrero, J. Restrepo, J. ***Fundamentos de la Medicína: Enfermedades Infecciosas***. 6ta Edición. Corporación para las Investigaciones Biológicas. 2003. Colombia. Capítulo 67, pág. 783- 790.

[9] Estébanez, P. ***Medicina Humanitaria***. Primera Edición. Ediciones Díaz-Santos. 2005. España. Capítulo 19, pág. 255-258.

[10] Martínez, M.I. Avellaneda, A. ***Enfermedades Raras: Un enfoque práctico***. Primera Edición. Ministerio de la Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Instituto de Investigaciones de Enfermedades Raras. 2004. España. Capítulo 1, pág. 23-27.

[11] Cockerill, A.F. ***Comprehensive chemical kinetics volume 9: Addition and elimination reactions of aliphatic compounds***. Elsevier scientific publishing company, 1973. Holanda. Capítulo 3, pág 163.

[12] Banthorpe, D.V. ***Reactions Mechanisms In organic Chemistry***. Elsevier Publishing Company, 1963. Reino Unido.

[13] Klein, D. ***Organic Chemistry as a Second Language***. John Wiley & Son Inc, 2004, Estados Unidos. Capítulo 10, pág 238-241.

[14] Marcano D. Cortes L., ***Química Orgánica Vol I***. Tercera Edicion, Ediciones Biblioteca Universidad Central de Venezuela, 2010. Venezuela. Cápitulo VIII. Pág. 508-511.

[15] March, J. y Smith, M. ***Advanced Organic Chemistry***. 6th Edición, John Wiley and Son Inc. 2006, Estados Unidos. Capítulo 17, pág. 1487-1488.

[16] McMurry, J. ***Química Orgánica***. 7ma Edición, Editorial Cengage Learning, 2008. Capítulo 17, pág 619-622.

[17] Fox, M.A. y Whitesell J.K. ***Organic Chemistry***. 3ra Edición, Jones& Barlett Learning, 2003. Capítulo 10, pág 497-499

[18] Brown H.C. *Hydroboration – A Powerful Synthetic Tool*. **Tetrahedron Lett. 1961**, Vol. 12, pág 117-131.

[19] Kuivila H.G. Electropilic Displacenment Reactions III. Kinetics of the Reaction between Hydrogen Peroxide and Benzeneboronic Acid. ***J. Am. Chem. Soc.*****, 1954, *76* (3),** pág 870–874

[20] Oxford Science Publications. ***Mechanisms of Organic Reactions***. 1996. Capitulo 5: pág. 85.

[21] Marcano D. Cortes L., ***Química Orgánica Vol II***. Segunda Edición. Ediciones del Vicerectorado Academico, Universidad de los Andes, 2004. Venezuela. Cápitulo VIII. Pág. 803-806.

[22] Carey F., Sundberg R., ***Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis***, Edición Rosetta, 1977, Cápitulo 9: Oxidations, pág. 351- 359.

[23] Hassner A., Pillar C., *Stereochemistry of Hydroboration*, ***J. Org. Chem.*****, 1962, *27* (8),** pág 2914–2915.

[24] Bagli J.F.; Morand P.F y Gaudry R., *Chromic Acid Oxidation of Organoboranes. A Convenient Route to 6-Keto Steroids*, ***J. Org. Chem.*****, 1962, *27* (8)**, pág 2938–2939

[25] Nussim M., Mazur Y. y Sondheimer F., *The Hydroborationof Unsaturated Steroids by the Brown Hydroboration Reaction. I. Monounsaturated Steroids*. ***J. Org. Chem.*****, 1963,** *Vol 29* , pp 1120–1131.

[26]Dolle F., Hetru C. y Luu B., *A New Route to Precursors of Ecdysteroids Using a Regio- and Stereoselective Hydroboration*. **Tetrahedron Lett. 1991, Vol. 47**, N° 34, pág 7059-7066.

[27] Mernyák E., Schönecker B., Lange C., Kötteritzsch M., Görls H., Wölfling J., y Shneider G., *Addition reactions at the 16(17) double bond of 3-metoxy-13α-estra-1,3,5(10),16-tetraene*. **Steroids. 2003, Vol. 68,** pág 289-29.

[28] Paz D. ***"Estudio De Catalizadores En Reacciones De Esterificación De Androstanos Como Intermediarios Clave En La Incorporación De Cadenas Laterales"***. 2012. Trabajo Especial de Grado, Facultad de Ciencias, UCV

[29] Marcano D. Cortes L., ***Química Orgánica Vol I***. Tercera Edicion, Ediciones Biblioteca Universidad Central de Venezuela, 2010. Venezuela. Cápitulo VIII. Pág. 544

[30] Hoffman R., ***Organic Chemistry, an intermédiate text***. Segunda Edición. Wiley-Interscience, 2004. Estados Unidos, Capitulo 6: Steriochemical and Conformational Isomerism pág. 168-172

[31] Neacato P., ***"Síntesis De Derivados De Androstanos Como Posibles Agentes Antivirales"***. 2007. Trabajo Especial de Grado, Facultad de Ciencias, UCV.

[32] Marcano D. Cortes L., ***Química Orgánica Vol II***. Tercera Edición, Ediciones Biblioteca Universidad Central de Venezuela, 2010. Venezuela. Cápitulo XII. Pág. 837

[33] Morrison R., Neilson R., ***"Química Organica"***. Quinta Edición, Pearson Educations, 1998. Estados Unidos. Capítulo 7: Alquenos I: Estructura y Preparación, Pág. 287.

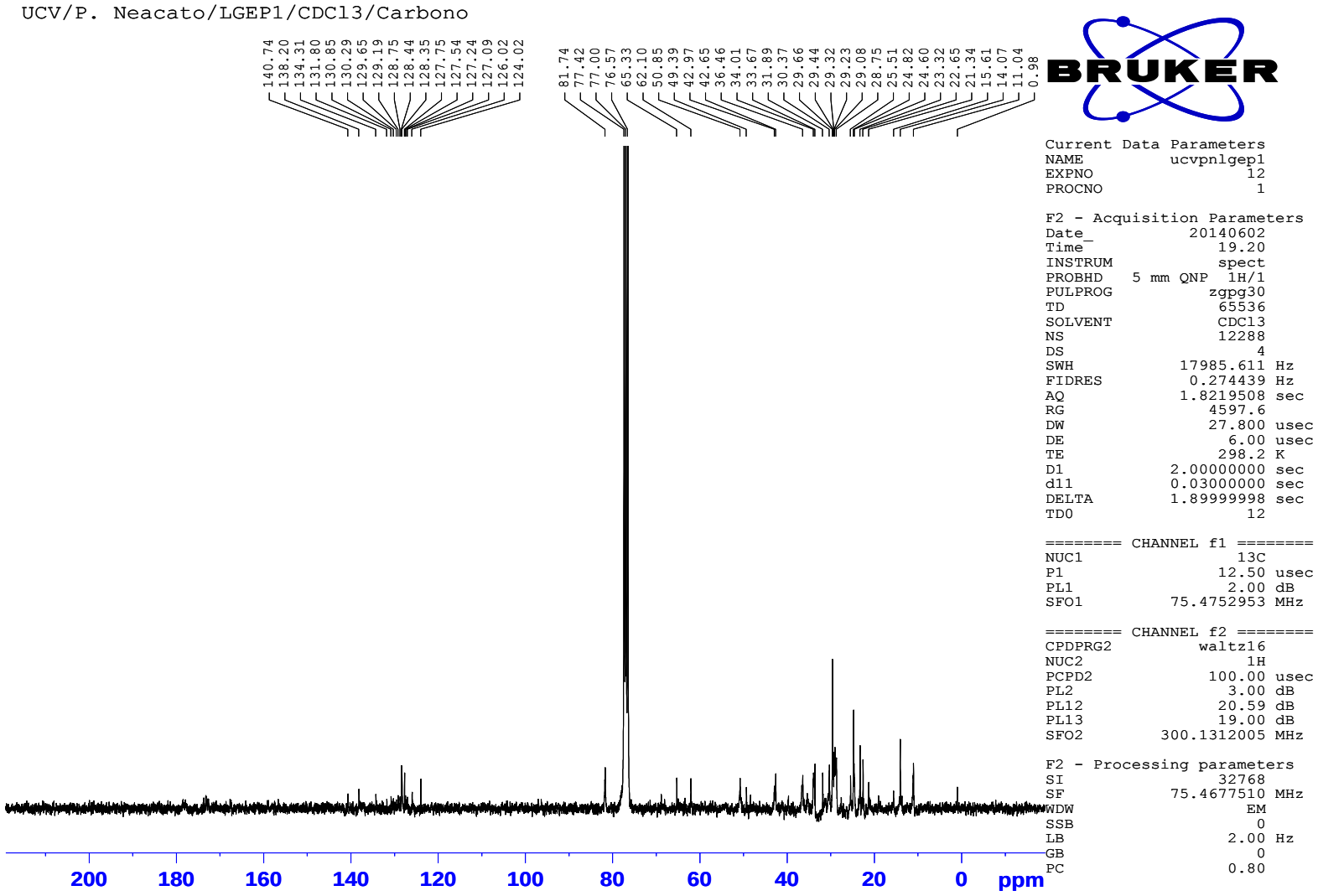
[34] Marcano D. Cortes L., ***Química Orgánica Vol II***. Tercera Edición, Ediciones Biblioteca Universidad Central de Venezuela, 2010. Venezuela. Cápitulo XII. Pág. 815-817.

[35] Dorfman L., *Ultraviolet Absorption Of Steroids*. **Chem. Rev. 1953, 53 (1)**, pp 47-144.

[36] Pretsch, E; Clerc, T; Seibl, J y Simon, W. ***Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos.*** 1° Edición, Editorial Alambra. S.A, 178-202, (1980)

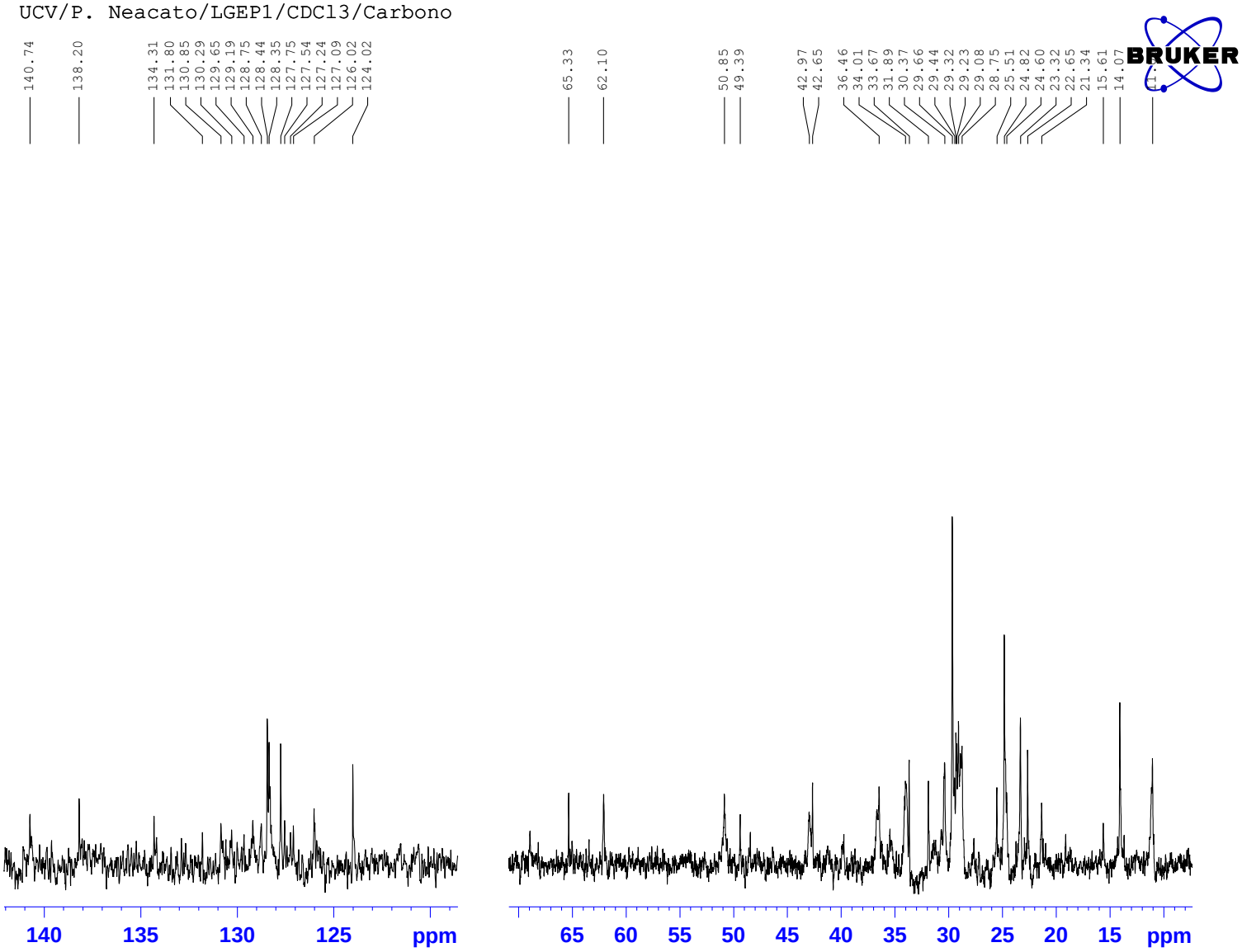
9. ESPECTROS

Espectro 1. ^{13}C-RMN en $CDCl_3$, de la 5α-Androst-16-en-3β-ol



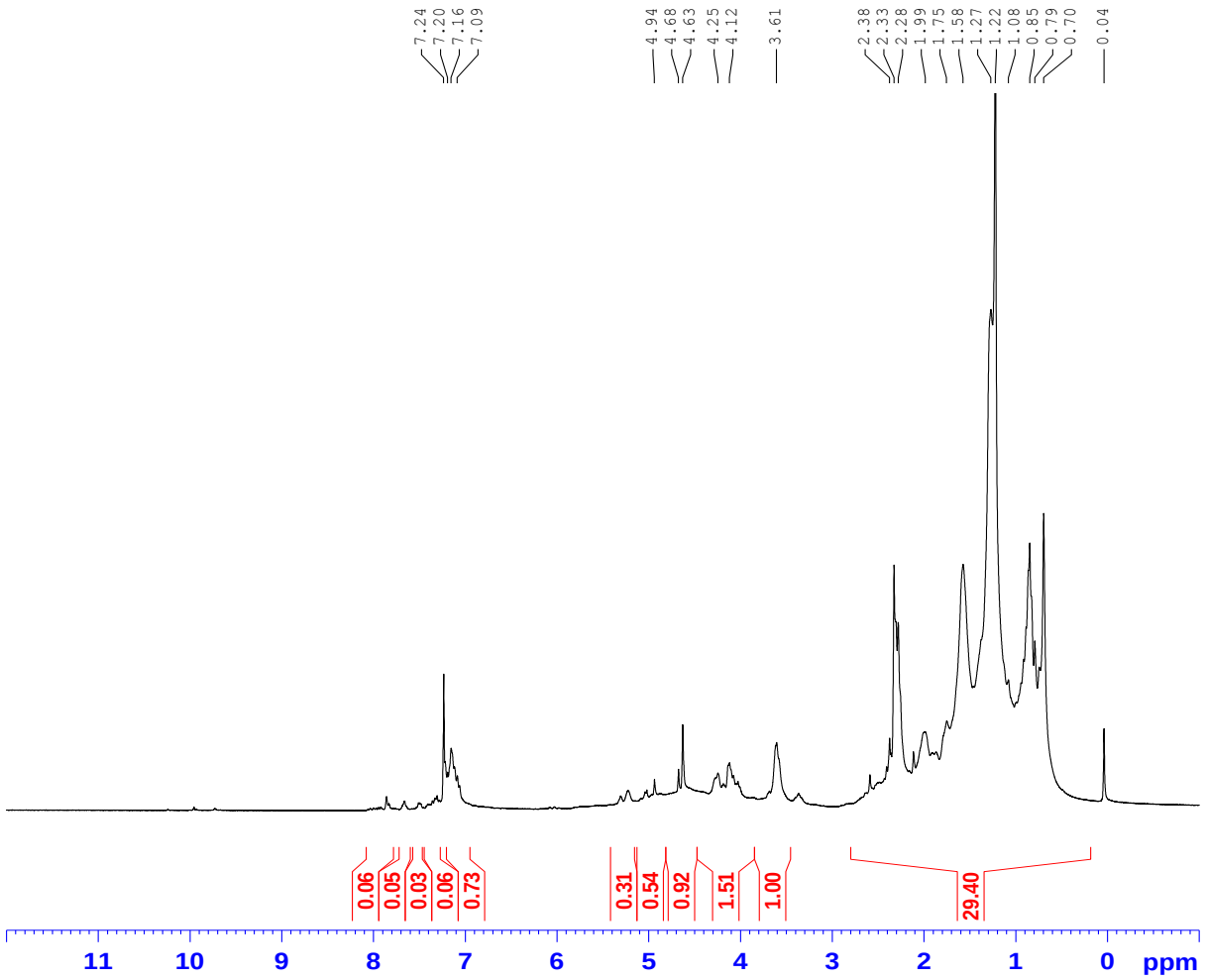

```
Current Data Parameters
NAME          ucvpnlgep1
EXPNO                 12
PROCNO                 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_           20140602
Time              19.20
INSTRUM           spect
PROBHD   5 mm QNP  1H/1
PULPROG         zgpg30
TD                65536
SOLVENT           CDCl3
NS                12288
DS                    4
SWH           17985.611 Hz
FIDRES         0.274439 Hz
AQ            1.8219508 sec
RG               4597.6
DW               27.800 usec
DE                6.00 usec
TE                298.2 K
D1           2.00000000 sec
d11          0.03000000 sec
DELTA        1.89999998 sec
TD0                  12

======== CHANNEL f1 ========
NUC1                 13C
P1                12.50 usec
PL1                2.00 dB
SFO1         75.4752953 MHz

======== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2          waltz16
NUC2                 1H
PCPD2            100.00 usec
PL2                3.00 dB
PL12              20.59 dB
PL13              19.00 dB
SFO2        300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI                32768
SF           75.4677510 MHz
WDW                  EM
SSB                   0
LB                 2.00 Hz
GB                    0
PC                 0.80
```

Ampliación del Espectro 2. ^{13}C-RMN en $CDCl_3$, de la 5α-Androst-16-en-3β-ol



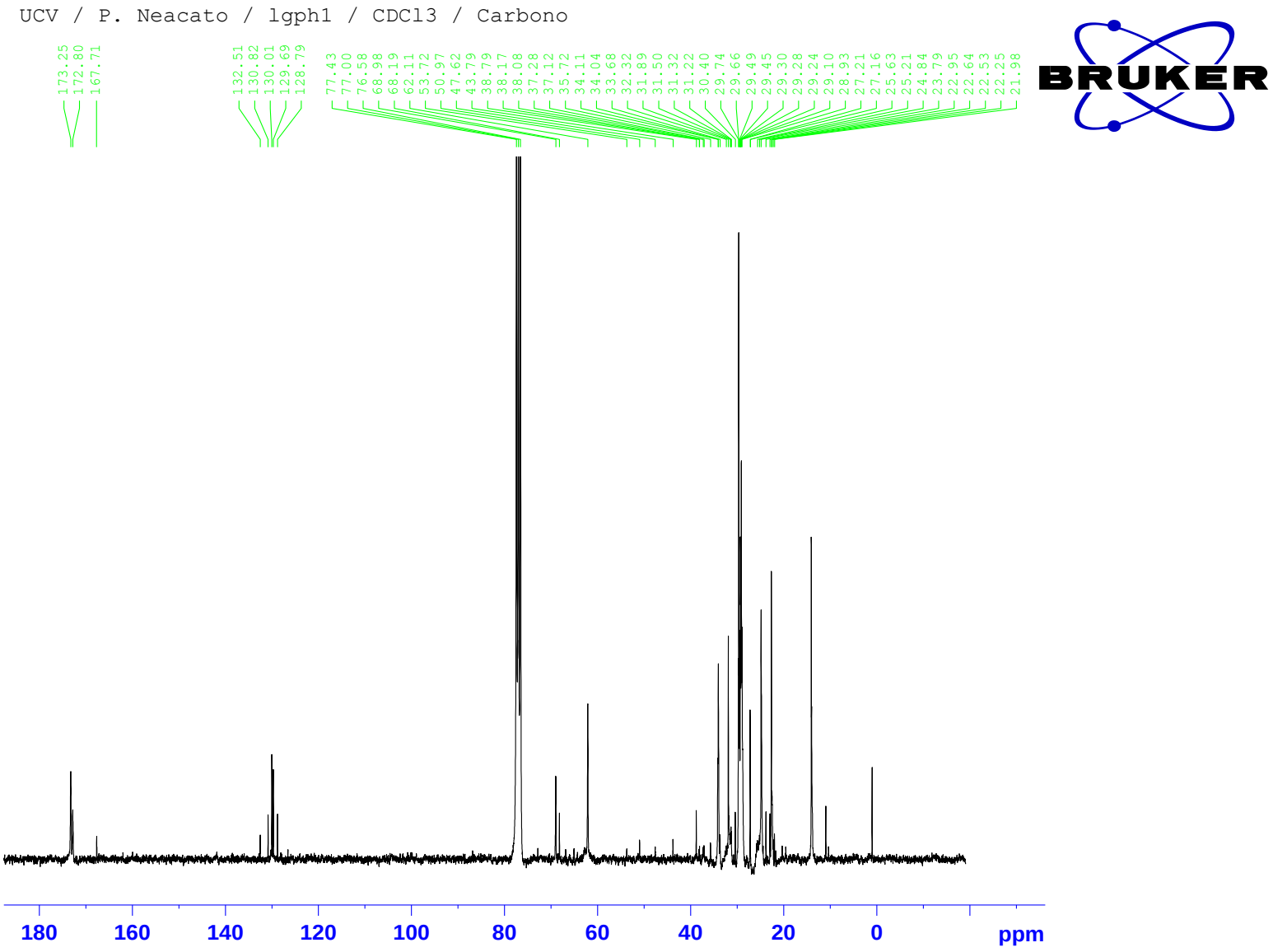
Espectro 3. ^{1}H-RMN en $CDCl_3$, de la 5α-Androst-16-en-3β-ol

UCV/P. Neacato/LGEP1/CDCl3/Protones

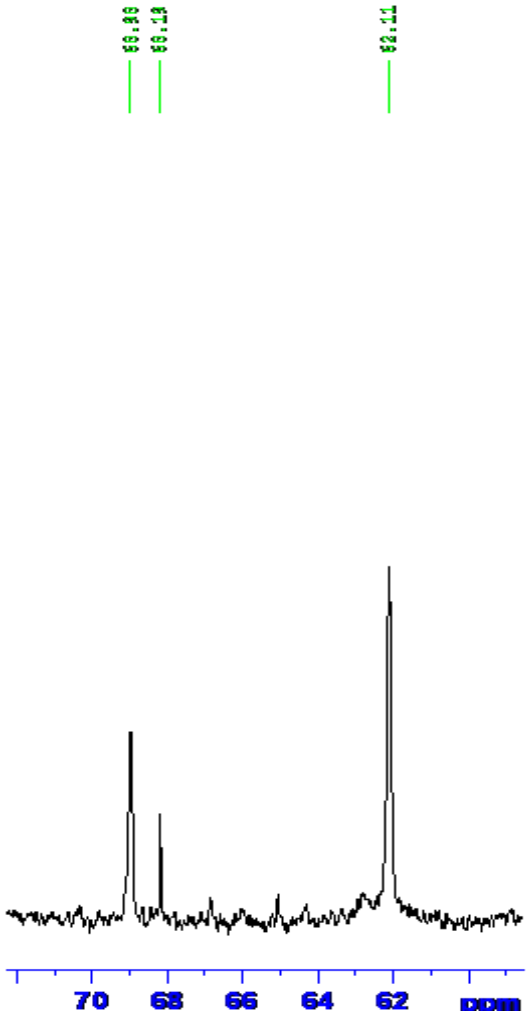



```
Current Data Parameters
NAME          ucvpnlgep1
EXPNO                 11
PROCNO                 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_           20140602
Time              18.14
INSTRUM           spect
PROBHD   5 mm QNP  1H/1
PULPROG           zg30
TD               65536
SOLVENT          CDCl3
NS                1024
DS                   1
SWH           6172.839 Hz
FIDRES        0.094190 Hz
AQ            5.3084660 sec
RG                 256
DW              81.000 usec
DE               6.00 usec
TE              298.2 K
D1          1.00000000 sec
TD0                  1

======== CHANNEL f1 ========
NUC1                1H
P1              13.20 usec
PL1              3.00 dB
SFO1       300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI               32768
SF         300.1300132 MHz
WDW                 no
SSB                  0
LB            0.00 Hz
GB                   0
PC                1.00
```

Espectro 4. ^{13}C-RMN, $CDCl_3$, de la mezcla isomérica 5α-Androstan-3β,16ξ-diol

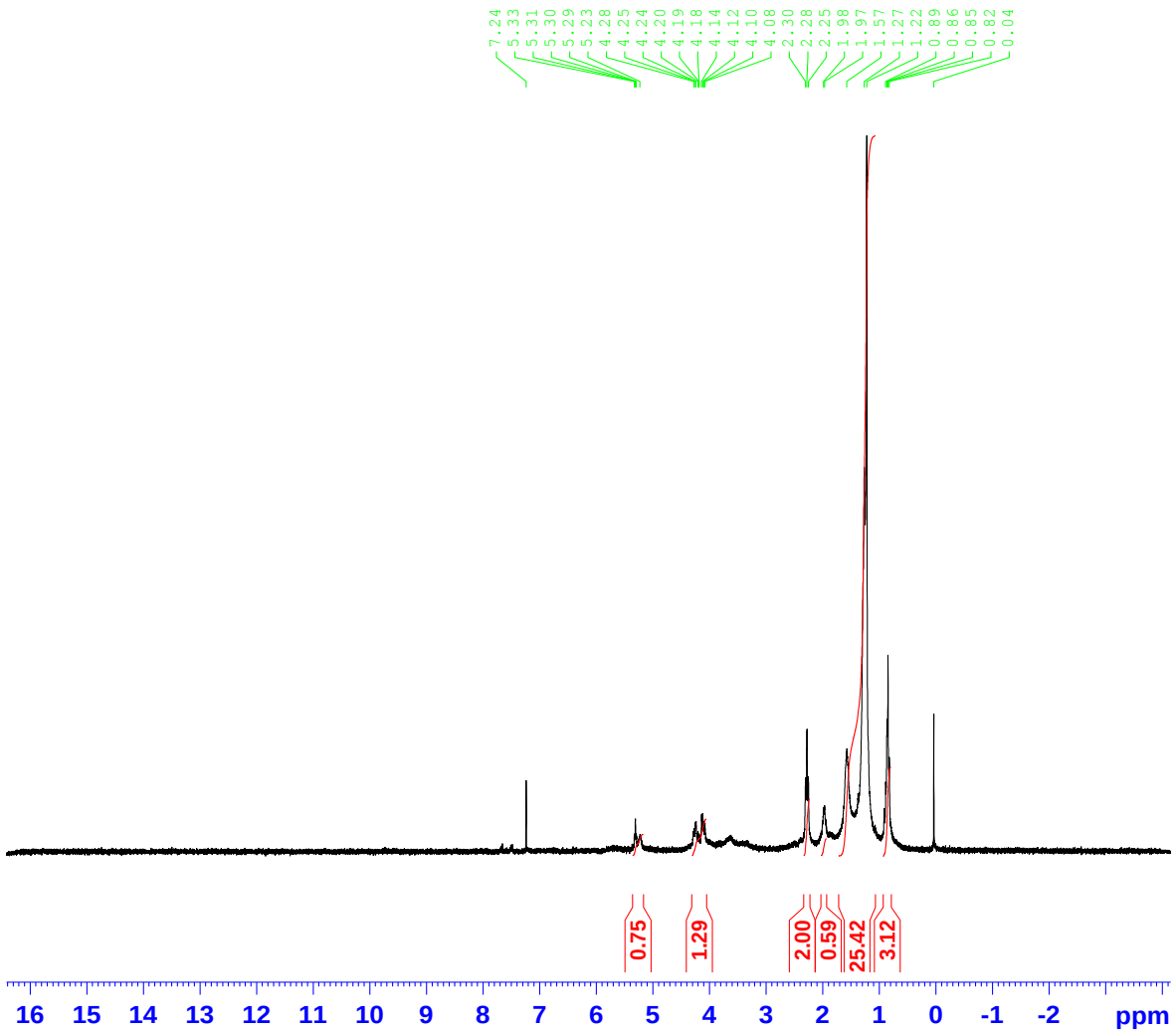


Ampliación del Espectro 5. ^{13}C-RMN, $CDCl_3$, de la mezcla isomérica 5α-Androstan-3β,16ξ-diol



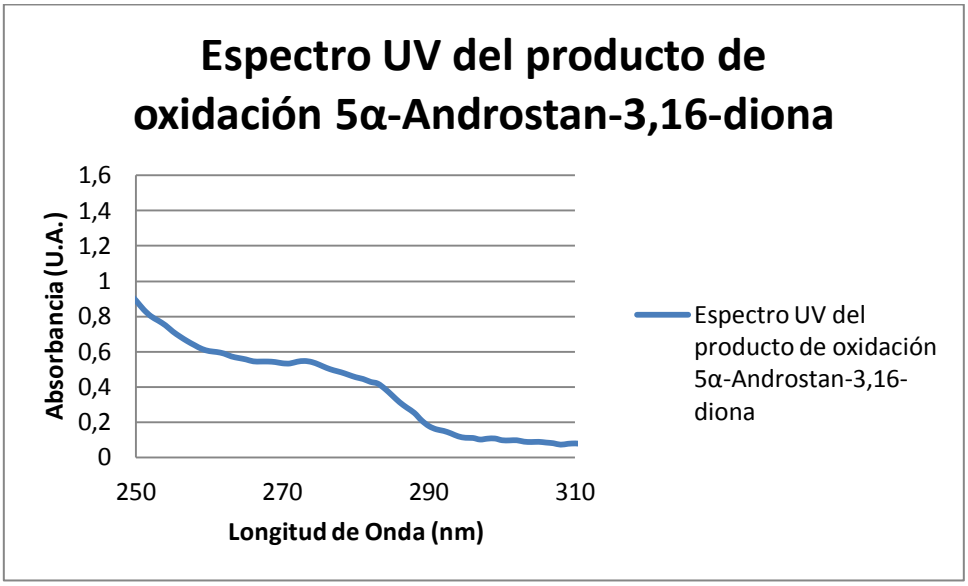
Espectro 6. ^{1}H-RMN, $CDCl_3$, de la 5-Androstan-3β,16ξ-diol

UCV / P. Neacato / lgph1 / CDCl3 / Protones

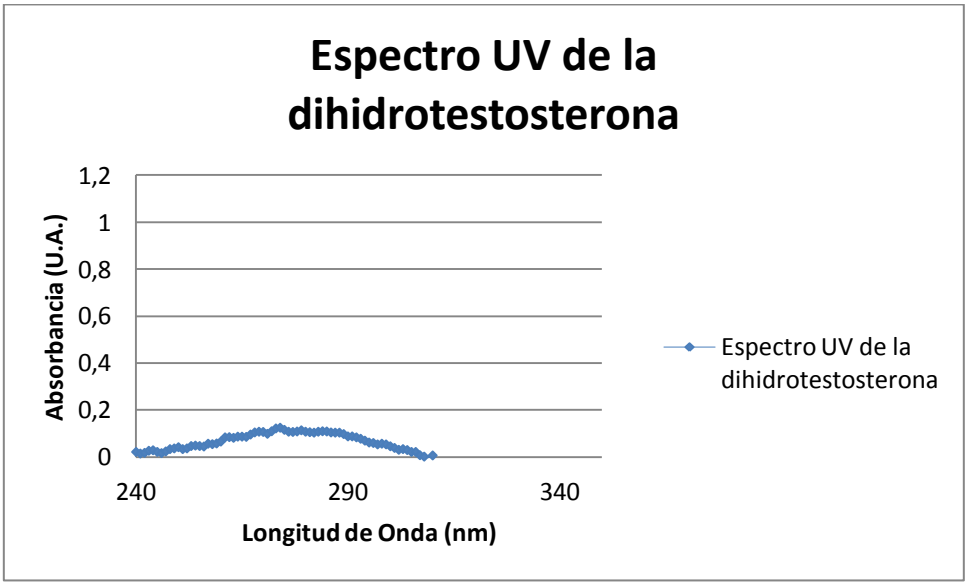
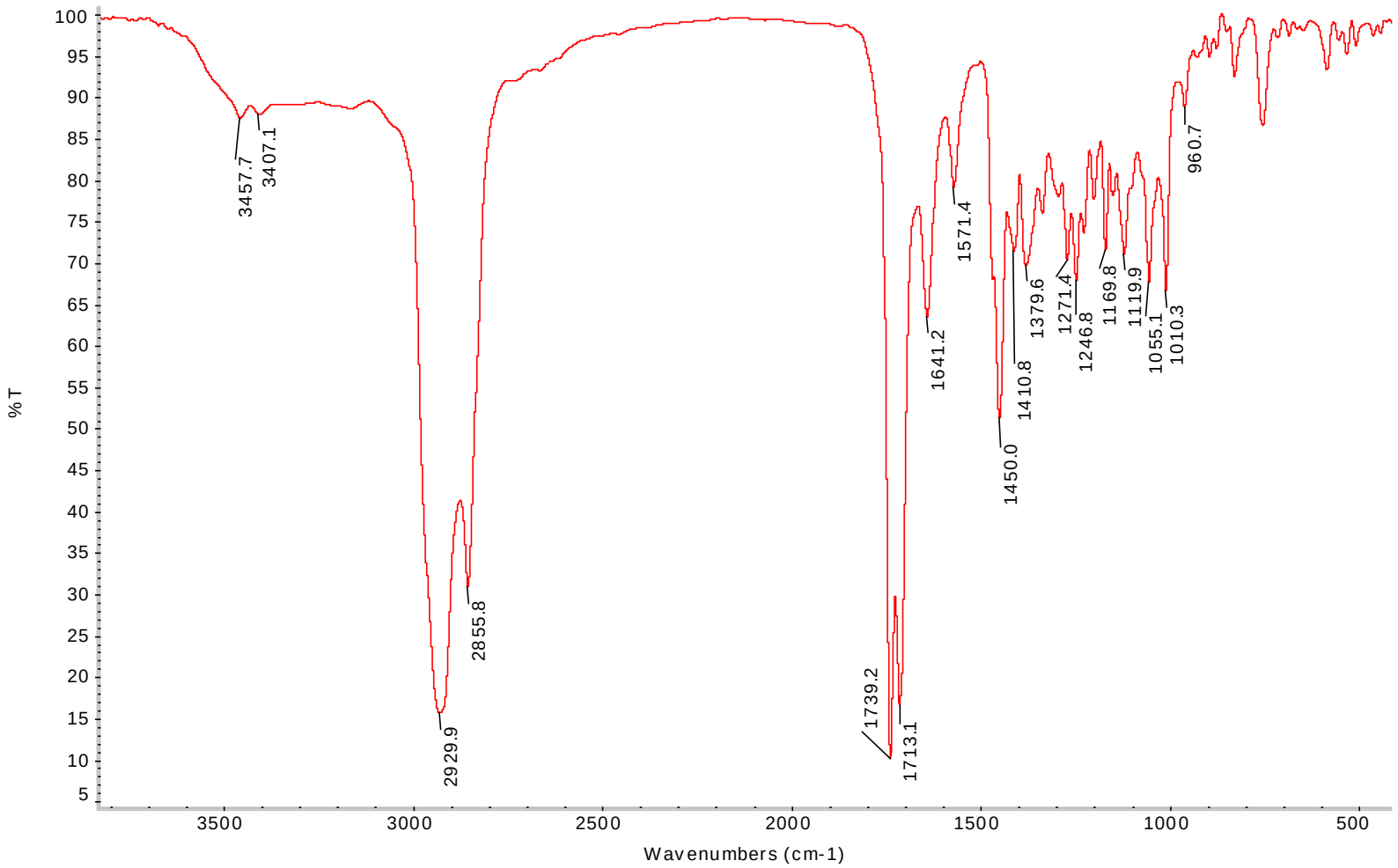



```
Current Data Parameters
NAME         ucvpn-lgph1
EXPNO                  1
PROCNO                 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_           20140718
Time               18.02
INSTRUM            spect
PROBHD   5 mm QNP  1H/1
PULPROG            zg30
TD                65536
SOLVENT           CDCl3
NS                 1024
DS                    1
SWH            6172.839 Hz
FIDRES         0.094190 Hz
AQ             5.3084660 sec
RG                  181
DW               81.000 usec
DE                6.00 usec
TE                300.2 K
D1           1.00000000 sec
TD0                   1

======== CHANNEL f1 ========
NUC1                  1H
P1                13.20 usec
PL1                3.00 dB
SFO1        300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI                32768
SF          300.1300123 MHz
WDW                  no
SSB                   0
LB                 0.00 Hz
GB                    0
PC                 1.00
```

Espectro 7. Espectro de UV-Visible, en metanol de Oxidación de la mezcla isomerica 5α-Androstan-3β,16ξ-diol



Espectro 8. Espectro UV-Visible, tomado en metanol de la 17β-hidroxi-5α-Androstan-3-ona



Espectro 9. IR, KBr; Producto de oxidación. 5α-Androstan-3,16-diona