

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



**MODIFICACIÓN ESTRUCTURAL DEL ANILLO A DE COMPUESTOS TIPO  
ANDROSTANOS.**

Trabajo Especial de Grado presentado ante la  
Ilustre Universidad Central de Venezuela, por  
el Br. Marco Antonio Silva Ramos para optar  
al título de Licenciado en Química

Caracas, Marzo de 2012

Los abajo firmantes asignados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del Trabajo Especial de Grado titulado: **MODIFICACIÓN ESTRUCTURAL DEL ANILLO A DE COMPUESTOS TIPO ANDROSTANOS**. Presentado por el Br. Marco Antonio Silva Ramos, 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

---

Dr. Ivette Piña

(Jurado)

---

Dr. Beth Díaz

(Jurado)

**A Thelmita.**

## RESUMEN

En este Trabajo Especial de Grado se presentan una serie de modificaciones sintéticas en el anillo A de un androstano a fin de generar una base de datos sobre la actividad antiviral de estos compuestos.

Se utilizó la 17- $\beta$  - hidroxí-5- $\alpha$ -androstano-3-ona (dihidrotestosterona) como material de partida, y las modificaciones que se llevaron a cabo, básicamente consistieron en aumentar el anillo A de seis a siete miembros, insertando un heteroátomo (oxígeno y nitrógeno). Para lograr esto se ensayaron diferentes reacciones que incluyeron: acetilación, oxidación, y rearrreglos moleculares. En algunos casos se modificaron las condiciones de reacción: reactivos, solventes, tiempo de reacción, etc. a fin de obtener el producto deseado.

Los productos fueron caracterizados por sus datos espectrales: IR, RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .

## INDICE GENERAL

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Androstanos.....	2
1.2 Fiebre Amarilla.....	5
1.3 Dengue.....	9
1.4 VIH.....	13
1.5 Esteroides como antivirales.....	15
1.6 Esteroides como antiinflamatorios.....	18
<b>2. ANTECEDENTES.....</b>	<b>19</b>
2.1 Rearreglo de Beckmann.....	19
2.2 Rearreglo de Baeyer - Villiger.....	28
2.3 Rearreglo de Schmidt.....	33
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
<b>4. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....</b>	<b>38</b>
<b>5. Parte experimental.....</b>	<b>39</b>
5. 1 <i>Sintesis de la oxima de la 17-β – hidroxí-5-α-androstan-3-ona</i> .....	39
5. 2 <i>Acetilacion de la 17-β – hidroxí-5-α-androstan-3-ona</i> .....	39
5. 3 Rearreglo de Beckmann – Primer procedimiento.....	40
5. 4 Rearreglo de Beckmann – Segundo procedimiento.....	40
5. 5 Rearreglo de Beckmann – Tercer procedimiento.....	41
5. 6 Rearreglo de Beckmann – Cuarto procedimiento.....	41
5. 7 Rearreglo de Beckmann – Quinto procedimiento.....	42

5. 8 Reacción de Baeyer – Villiger – Primer procedimiento. ....	43
5. 9 Reaccion de Baeyer – Villiger – segundo procedimiento.....	43
5.10 Reacción de Baeyer – Villiger – tercer procedimiento.....	44
5.11 Reacción de Baeyer – Villiger – cuarto procedimiento.....	44
5.12 Reacción de Baeyer – Villiger – quinto procedimiento. ....	45
<b>6. discusión Y RESULTADOS. ....</b>	<b>46</b>
6. 1 <i>Síntesis de la oxima de 17-β – hidroxi-5-α-androstan-3-ona.</i> .....	46
6. 2 Síntesis de la 17-β – acetoxi-5-α-androstan-3-ona.....	47
<b><i>Síntesis de las lactamas 3-aza-A-homo-17-β – acetoxi-5-α-androstan-4-ona y 4-aza-A-homo-17-β – acetoxi-5-α-androstan-3-ona.</i></b> .....	<b>48</b>
6. 3 Rearreglo de Beckmann de la 17-β – hidroxi-5-α-androstan-3-ona.....	48
<b><i>Síntesis de las lactonas 3-oxa-A-homo-17-β – hidroxi-5-α-androstan-4-ona y 4-oxa-A-homo-17-β – hidroxi-5-α-androstan-3-ona.</i></b> .....	<b>55</b>
6. 4 Rearreglo de Baeyer - Villiger de la 17-β – acetoxi-5-α-androstan-3-ona. ....	55
<b>7. CONCLUSIONES. ....</b>	<b>63</b>
<b>8. ESPECTROS.....</b>	<b>65</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>89</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>92</b>

## INDICE DE ESPECTROS.

<b>Espectro N° 1, KBr. IR (17-β – hidroxí-5-α-androstan-3-ona).....</b>	<b>65</b>
<b>Espectro N° 2, KBr. IR (Oxíma 17-β – hidroxí-5-α-androstan-3-ona).....</b>	<b>66</b>
<b>Espectro N° 3, KBr. (17-β – acetoxí-5-α-androstan-3-ona).....</b>	<b>67</b>
<b>Espectro N° 4, KBr. IR.....</b>	<b>68</b>
<b>Espectro N° 5, KBr. IR.....</b>	<b>69</b>
<b>Espectro N° 6, KBr. IR.....</b>	<b>70</b>
<b>Espectro N° 7, KBr. IR.....</b>	<b>71</b>
<b>Espectro N° 8, KBr. IR.....</b>	<b>72</b>
<b>Espectro N° 9, KBr. IR (Mezcla 3-aza-4-oxo y 4-aza-3-oxo-A-homo-17-β-acetoxí-5-α-androstanona).....</b>	<b>73</b>
<b>Espectro N° 10, CDCl<sub>3</sub>. RMN <sup>1</sup>H (Mezcla 3-aza-4-oxo y 4-aza-3-oxo-A-homo-17-β-acetoxí-5-α-androstanona).....</b>	<b>74</b>
<b>Espectro N° 11, CDCl<sub>3</sub>. RMN <sup>13</sup>C (Mezcla 3-aza-4-oxo y 4-aza-3-oxo-A-homo-17-β-acetoxí-5-α-androstanona).....</b>	<b>75</b>
<b>Espectro N° 11.a, CDCl<sub>3</sub>. RMN <sup>13</sup>C.....</b>	<b>76</b>
<b>Espectro N° 11.b, CDCl<sub>3</sub>. RMN <sup>13</sup>C.....</b>	<b>77</b>
<b>Espectro N° 12, CDCl<sub>3</sub>. RMN <sup>13</sup>C DEPT. (Mezcla 3-aza-4-oxo y 4-aza-3-oxo-A-homo-17-β-acetoxí-5-α-androstanona).....</b>	<b>78</b>
<b>Espectro N° 13, KBr. IR (17-β – acetoxí-5-α-androstan-3-ona).....</b>	<b>79</b>
<b>Espectro N° 14, KBr. IR (17-β – acetoxí-5-α-androstan-3-ona).....</b>	<b>80</b>
<b>Espectro N° 15, KBr. IR (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-acetoxí-5-α-androstanona).....</b>	<b>81</b>

<b>Espectro N° 16, KBr. IR</b> (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-hidroxi-5-α-androstanona).....	<b>82</b>
<b>Espectro N° 17, CDCl<sub>3</sub>. RMN <sup>1</sup>H</b> (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-hidroxi-5-α-androstanona).....	<b>83</b>
<b>Espectro N° 17.a, CDCl<sub>3</sub>. RMN <sup>1</sup>H</b> (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-hidroxi-5-α-androstanona).....	<b>84</b>
<b>Espectro N° 18, CDCl<sub>3</sub>. RMN <sup>13</sup>C</b> (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-hidroxi-5-α-androstanona).....	<b>85</b>
<b>Espectro N° 18.a, CDCl<sub>3</sub>. RMN <sup>13</sup>C</b> .....	<b>86</b>
<b>Espectro N° 18.b, CDCl<sub>3</sub>. RMN <sup>13</sup>C</b> .....	<b>87</b>
<b>Espectro N° 19, CDCl<sub>3</sub>. RMN <sup>13</sup>C DEPT</b> (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-hidroxi-5-α-androstanona) .....	<b>88</b>
<b>Espectro N° 20, MeOH. UV</b> (17-β - hidroxi-5-α-androstan-3-ona).....	<b>89</b>
<b>Espectro N° 21, MeOH. UV</b> (Mezcla 3-aza-4-oxo y 4-aza-3-oxo-A-homo-17-β-acetoxi-5-α-androstanona).....	<b>90</b>
<b>Espectro N° 22, MeOH.</b> (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-hidroxi-5-α-androstanona).....	<b>90</b>
<b>Espectro N° 23, MeOH.</b> (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-acetoxi-5-α-androstanona).....	<b>91</b>



## 1. INTRODUCCIÓN.

Los esteroides representan una clase importante de productos naturales, debido a su gran habilidad de penetrar en las células y de enlazarse a receptores en las membranas. La introducción de un heteroátomo o el remplazo de uno o más átomos de carbono por un heteroátomo en una molécula esteroideal, afecta las propiedades químicas de este esteroide particular, y muchas veces, esto resulta en alteraciones de sus actividades biológicas, las cuales en ocasiones resultan muy útiles.

Las investigaciones en esteroides están enfocadas en encontrar análogos sintéticos más potentes y con un mayor período de acción, sin perjudicar sus propiedades farmacológicas ya existentes.

Los azahomoesteroides son compuestos esteroidales que han sido sintetizados y modificados con la finalidad de aumentar la actividad biológica de los esteroides. Estos compuestos han sido probados exitosamente como drogas anticancerígenas contra varios tipos de leucemia<sup>1</sup>. También existen hormonas esteroidales bajo pruebas clínicas, en el tratamiento de tumores hormona-dependiente (mama, próstata, ovarios, etc.)<sup>2</sup>.

Existen además estudios realizados en esteroides modificados con actividades anestésicas potentes, donde se sugiere que la localización de la modificación es la responsable del incremento de la potencia biológica<sup>3</sup>.

Las lactonas también poseen actividades biológicas importantes como anticancerígenos, antibacteriales y androgenicas<sup>4</sup>, así como resistencia a enfermedades patogénicas en plantas. También han demostrado ser reguladores y promotores en el crecimiento de plantas.<sup>5</sup>

En la actualidad, una motivación para llevar a cabo la síntesis de compuestos ya conocidos o modificaciones sobre sus estructuras, es la de encontrar algún tipo de actividad biológica no ensayada anteriormente, repotenciar alguna actividad ya ensayada o en algunos casos disminuir los efectos colaterales manteniendo la actividad biológica. Considerando lo anteriormente expuesto y teniendo en cuenta los resultados no publicados obtenidos entre el Laboratorio de Productos Naturales (Facultad de Ciencias) - UCV y el Laboratorio de Virología (Facultad de Medicina) - UCV sobre el uso de androstanos como antivirales, específicamente contra el dengue y la fiebre amarilla, nos hemos planteado realizar modificaciones sobre el anillo A de la estructura de un grupo de androstanos conocidos, a fin de estudiar la influencia de la introducción de heteroátomos en el núcleo esteroidal y su comportamiento como agente antiviral.

### **1.1 Androstanos.**

Debido a sus propiedades físicas y químicas algunas estructuras esteroidales han sido ampliamente investigadas. Dentro de este conjunto de estructuras esteroidales tenemos a los androstanos. Estos compuestos son terpenos tetracíclicos y pertenecen a una de las familias más comúnmente investigadas en el ámbito de la farmacología.<sup>6</sup>

Los terpenos son una amplia familia de compuestos, con gran diversidad estructural lo que dificulta resumir sus características más comunes, pues no solamente se trata de la variedad de los grupos funcionales, sino además del número de átomos de carbono que conforman los esqueletos. La unidad fundamental que define estos esqueletos contiene cinco átomos de carbono y se conoce como isopreno. De manera general, los terpenos obedecen a lo que se conoce como regla del isopreno, es decir, la secuencia de los átomos que conforman un terpeno es tal que pueden localizarse varias unidades consecutivas de isopreno. Sin embargo, esto no es siempre cierto por cuanto el número de átomos de carbono puede no ser un múltiplo de cinco, pues son frecuentes las reacciones de degradación, o bien suceden rearrreglos esqueletales que conducen a secuencias anormales de la unidad de C<sub>5</sub>. Entre los Terpenos, se pueden agrupar de acuerdo al número de unidades de isopreno, en Hemiterpenos (una Unidad); Monoterpenos (dos Unidades); Sesquiterpenos (tres Unidades); Diterpenos (cuatro Unidades); Sesterpenos (cinco Unidades); Triterpenos (seis Unidades); Carotenoides (ocho Unidades) y Politerpenos (Varias unidades de C<sub>5</sub><sub>n</sub>, n>9).

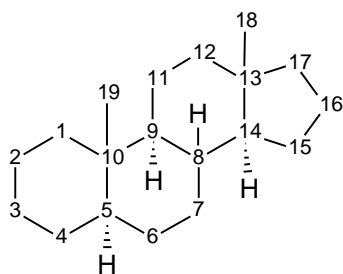
Dentro de los triterpenos tenemos los tetracíclicos y pentacíclicos. De los primeros hay dos series de compuestos principales que se diferencian en su estereoquímica y en la fusión de los anillos: Protostanos y Apo-eufanos. Los triterpenos tetracíclicos forman un grupo amplio dentro del cual se encuentra gran variedad de estructuras y actividad biológica. Dentro de la familia de los protostanos, aquellos provenientes de la degradación del lanosterol, se encuentra el grupo más estudiado: los esteroides y junto con ellos, los ácidos cólicos y los glucósidos cardiotónicos. Su origen es esencialmente animal, mientras que los provenientes del cicloartenol y los dammaranos son de origen vegetal.

Los esteroides, son un grupo de sustancias que poseen el núcleo del ciclopentano-perhidrofenantreno, que pueden o no presentar una cadena lateral en C-17, así como los metilos angulares en C-10 y C-13. Aunque esta clasificación puede traer confusiones en cuanto al tipo de sustancias presentes, pues no indica diferencias estereoquímicas en la fusión de los anillos, o en la cadena lateral, se designa con este término a los derivados al menos en principio, del lanosterol y por ello es frecuente encontrar incluidos en este grupo los ácidos cólicos, los espirostanos y estigmastanos. Sin embargo, se prefiere designar como “esteroides” a los derivados de pregnano, androstano, estrano y gonano, y a los restantes como “esteroles”.

Los estudios químicos de esteroides comenzaron en 1903 y se dedicaron a la determinación de la estructura del colesterol, el estero más conocido, el cual había sido aislado en 1812 por Chevreul, a partir de la grasa animal. Debido a la importancia farmacológica de estos compuestos, pues comprenden sustancias vitales: hormonas sexuales, vitamina D, hormonas corticoides, compuestos cardiotónicos, hormonas de muda de los insectos, antibióticos, toxinas y otros, se ha desarrollado un gran número de análogos sintéticos con intenciones entre otras cosas, de suplantar, modificar, o comprobar las estructuras de aquellos aislados de la naturaleza.

Las reglas de nomenclatura para los esteroides fueron establecidas por la IUPAC en 1971 y comprenden tanto los compuestos naturales como sintéticos. Al igual que para otros terpenoides ellas tratan de simplificar y unificar las denominaciones y utilizar en lo posible, los nombres comunes primitivos que permitan la rápida interrelación de estructuras con las ya conocidas. A menos que se indique lo contrario, se sobrentiende que la configuración absoluta de las estructuras esteroidales reproduce la del colesterol en la fusión de sus anillos y en la unión con la cadena lateral. Esto se conoce como “serie natural”. Sin embargo es requisito especificar siempre la estereoquímica del H en

C-5, a menos que un doble enlace ocupe esa posición, en cuyo caso se le nombrara. La numeración de los carbonos y de los anillos se ilustra en la siguiente figura. Los sustituyentes se indican como “ $\alpha$ ” debajo del plano de los anillos, en líneas punteadas, “ $\beta$ ” arriba del plano de los anillos, en líneas gruesas, y cuando se desconoce la estereoquímica “ $\xi$ ” se representa con líneas punteadas. Los sustituyentes pueden ser designados como prefijos o sufijos (los halógenos, grupos alquilo y grupos nitro, solamente como prefijos) y cuando hay más de un sustituyente se escoge como sufijo al más oxidado. La pérdida o ganancia de un carbono, o la contracción o expansión de los anillos se denominan con los prefijos “nor” y “homo”, respectivamente, precedido del número del carbono o de la letra correspondiente al anillo afectado. El término “abeo” se reserva para indicar la migración de enlaces C-C que conducen a la expansión y/o contracción de los anillos.<sup>7</sup>



**Androstanos**

## **1.2 Fiebre Amarilla.**

La fiebre amarilla es una infección viral aguda de gravedad variable, de declaración internacional obligatoria. 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*.

El virus que la produce se presenta en formas epidémicas o endémicas (enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) en Suramérica y en regiones de África del este, especialmente Liberia, Ghana, Nigeria y países vecinos. Los seres humanos y otros primates adquieren la infección por la picadura de mosquitos infectados. Después de un período de incubación de 3-6 días, el virus aparece en sangre y sirve como fuente de infección para otros mosquitos. Para que el mosquito sea capaz de transmitir el virus, éste tiene que replicarse en su intestino y pasar a la glándulas salivares.

La enfermedad se conoce desde la antigüedad. Las primeras epidemias de fiebre amarilla fueron descritas, durante el siglo XVI, en los puertos del Caribe, probablemente introducidas por el comercio de esclavos. Carlos J. Finlay, en 1881 plantea por primera vez la hipótesis de que un mosquito transmite la fiebre amarilla. Posteriormente, en 1901 Walter Reed comprueba que la fiebre amarilla era transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*.

En las zonas endémicas de fiebre amarilla urbana, los niños son mayormente afectados mientras que la mayoría de los adultos son inmunes. La fiebre amarilla suele ser menos grave en niños, siendo la relación de las infecciones subclínicas respecto a las clínicas de 2:1. Las infecciones subclínicas, abortivas o leves, se caracterizan por fiebre y cefalea (dolores de cabeza), y pueden pasar inadvertidas excepto durante las epidemias.

En su forma clásica, la fiebre amarilla se manifiesta con un cuadro febril de comienzo súbito, cefalea, mialgias (dolores musculares), dolor lumbosacro, anorexia (disminución del apetito), náuseas y vómitos.

Durante las primeras fases de la enfermedad, cuando el virus está presente en la sangre, se manifiesta por: postración, inyección conjuntival, enrojecimiento de cara, cuello y lengua afectando a la punta y bordes linguales, junto a bradicardia (latido cardíaco inusualmente lento) relativa. A los 2-3 días, puede aparecer un período de remisión breve de entre 6-24 horas, seguido por la reaparición de fiebre, vómitos, dolor epigástrico (parte superior del abdomen), ictericia (coloración amarilla anormal de la piel), deshidratación, hemorragias gastrointestinales, albuminuria (presencia de albúmina en la orina), hipotensión, signos de insuficiencia (fracaso funcional) renal, delirio (trastorno de las facultades intelectuales, que se traduce en una serie de pensamientos erróneos, disparatados e inaccesibles a toda crítica, que puede o no acompañarse de alteraciones de la conciencia), convulsiones y coma. En el diagnóstico clínico, se debe sospechar la enfermedad ante un cuadro de fiebre, cefalea, vómitos y mialgias en los residentes de las zonas endémicas o en visitantes no inmunizados que han viajado recientemente (unas 2 semanas antes, a estas zonas).

Las pruebas complementarias demuestran: leucopenia (disminución anormal de las células blancas de la sangre), tiempo de coagulación alargado, hiperbilirrubinemia (aumento de la bilirrubina en sangre), aumento de transaminasas séricas, albuminuria (presencia de albúmina en la orina). En los casos graves puede haber hipoglucemia (niveles bajos de glucosa, azúcar, en sangre). Entre las alteraciones electrocardiográficas destacan bradicardia y cambios en el segmento ST.

El diagnóstico específico se apoya en la detección del virus o sus antígenos en sangre, durante la fase aguda o posteriormente en la determinación de anticuerpos. No existe tratamiento específico para la fiebre amarilla. Se debe mantener a los enfermos en una zona sin mosquitos, empleando mosquiteros si es necesario. El tratamiento sintomático consiste en bajar la fiebre mediante paños húmedos o paracetamol, reposición de líquidos para compensar las pérdidas por ayuno, sed, vómitos o extravasación plasmática y corrección de los desequilibrios ácido-base, aporte nutricional para combatir la hipoglucemia; se deben evitar fármacos de metabolismo hepático o tóxicos para el hígado, el riñón o el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), es habitual el uso de antiácidos y antihistamínicos H<sub>2</sub> para proteger el estómago, si se presenta insuficiencia renal puede ser necesario el uso de diálisis y los sangrados severos pueden requerir transfusiones de sangre, o plasma. Las complicaciones de la fiebre amarilla aguda consisten en hemorragia grave, insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda. La muerte puede ocurrir entre los días 7 y 10. El 50% de los casos graves son mortales, algunos pacientes que sobreviven a la fase aguda pueden fallecer más tarde por insuficiencia renal o lesión miocárdica.

La profilaxis se basa en evitar la picadura del mosquito empleando repelentes e insecticidas, cubriéndose el cuerpo con ropa, protegiendo las casas con mallas metálicas y destruyendo las zonas de reproducción del mosquito *Aedes aegypti*. Esta prevención se realiza mediante la vacuna específica; que se debe administrar al menos 10 días antes de viajar a una zona endémica. La vacunación es válida durante 10 años, aunque la inmunidad dura al menos 40 años y probablemente toda la vida. La vacuna de la fiebre amarilla no debe ser administrada a inmunodeprimidos o en pacientes bajo tratamiento con fármacos inmunodepresores, a embarazadas y a lactantes de menos de 4 meses de edad, ya que casi todas las complicaciones neurológicas se presentan en este grupo de edad. Debe evitarse la vacunación en personas con antecedentes de



alergia al huevo, o como alternativa, puede realizarse una prueba cutánea para determinar si existe alergia importante que imposibilite la vacunación.<sup>8</sup>

### **1.3 Dengue.**

El dengue es una enfermedad benigna, de origen vírico, que es causada por varios virus del tipo *arbovirus* transmitidos por artrópodos. Se caracteriza por fiebre bifásica, mialgias (dolores musculares) o artralgias (dolores en las articulaciones), exantema (erupción cutánea, de color rojizo), leucopenia (disminución anormal de las células blancas de la sangre) y linfadenopatías (inflamación de los nódulos linfáticos). Las epidemias por dengue han sido frecuentes hasta principios del siglo XX en las áreas templadas de América, Europa, Australia y Asia. En la actualidad es endémica (endemia, enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) en Asia tropical, islas del sur del Pacífico, norte de Australia, África tropical, Caribe, Centroamérica central y Suramérica. Los brotes de dengue en las áreas urbanas infectadas por *Aedes aegypti* pueden ser explosivos; pudiendo afectar hasta el 70-80% de la población.

Los virus que causan el dengue clásico, son transmitidos por mosquitos de la familia *Stegornyia Aedes aegypti*, un mosquito que pica durante el día, que en la mayoría de las áreas tropicales es de hábitat urbano y se cría en el agua almacenada en cualquier recipiente. En el sureste asiático y en el oeste africano, el dengue puede mantenerse en un ciclo en el que intervienen monos infectados por las especies de *Aedes*, que pican tanto a los monos salvajes como al ser humano.

Los virus que causan el dengue tienen tipos antigénicos diferentes. La enfermedad se produce sobre todo en los niños mayores y en los adultos. La propagación de la epidemia se produce fundamentalmente a través de seres humanos en fase virémica (con capacidad de transmitir el virus que se está replicando en su sangre) y sigue las principales líneas del transporte urbano. En las zonas donde el dengue es endémico, los niños y los extranjeros suelen ser los únicos que enferman, ya que los adultos son inmunes.

La clínica varía según la edad y de un enfermo a otro. En los lactantes y los niños pequeños la enfermedad puede tener síntomas inespecíficos o caracterizarse por fiebre de 1 a 5 días de evolución, acompañada de inflamación faríngea, rinitis (inflamación de la mucosa nasal) y tos leve. En los niños mayores y los adultos después de un período de incubación de 1 a 7 días, aparece dolor de espalda, la fiebre de comienzo brusco, que aumenta rápidamente hasta 39-41 °C, se acompaña de cefalea (dolor de cabeza) frontal o retro orbitaria. Durante las primeras 24-48 horas de fiebre aparece un exantema generalizado, que desaparece con la presión. Entre los días 2 a 6 de fase febril pueden producirse náuseas y vómitos, linfadenopatías generalizadas, hiperestesia (aumento de la sensibilidad) cutánea, alteraciones del gusto y anorexia (disminución del apetito). Uno o dos días después aparece un exantema máculo papuloso (manchas y elevaciones pequeñas de la piel), que se extiende a las palmas de las manos y las plantas de los pies, que desaparece en 1-5 días; pudiendo existir descamación posterior de estas zonas. En cualquier momento de la evolución pueden aparecer epistaxis (hemorragias nasales), petequias (manchas pequeñas en la piel, formadas por la salida de sangre) y lesiones purpúreas (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso), aunque son poco frecuentes.

Ocasionalmente puede aparecer, en los niños, después de la etapa febril, astenia (debilitación del estado general) prolongada, depresión mental, bradicardia (latido cardíaco inusualmente lento) y extrasístoles (contracción suplementaria del corazón, nacida antes de tiempo que altera la sucesión regular de los latidos normales) ventriculares. A los días 3-4 de la enfermedad puede aparecer pancitopenia (disminución de las tres series celulares sanguíneas a la vez, hematíes o glóbulos rojos, leucocitos o glóbulos blancos y plaquetas); pudiendo reaparecer o persistir neutropenia (niveles anormalmente bajos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre) en la última etapa de la enfermedad e incluso continuar durante la convalecencia.

Pueden aparecer acidosis (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) moderada, hemoconcentración (concentración de la sangre caracterizada por el aumento de las proteínas, de su viscosidad y del número de glóbulos rojos, generalmente debida a deshidratación extracelular), valores aumentados de transaminasas (enzimas de los músculos esqueléticos, cerebro, hígado, corazón y riñón) e hipoproteinemia (disminución de la tasa de proteínas de la sangre), en los casos más severos. En el electrocardiograma pueden aparecer: bradicardia sinusal, focos ventriculares ectópicos, ondas T aplanadas y prolongación del intervalo PR.

Existen, cuatro enfermedades causadas por arbovirus que tienen clínica similar al dengue, pero carecen del exantema: fiebre por garrapatas del Colorado, fiebre papataci, fiebre del valle del Rift y fiebre del río Ross. Debe utilizarse la expresión “enfermedad tipo dengue” hasta que se establezca un diagnóstico específico, puesto que los hallazgos clínicos son similares, aunque los agentes causales son diferentes. El diagnóstico etiológico (etiología es el estudio de las causas de las enfermedades) se realiza mediante serología o por aislamiento del virus en los leucocitos sanguíneos.

La sangre para los estudios comparativos virales o de anticuerpos debe obtenerse durante el período febril, preferiblemente temprano y durante la fase de convalecencia, 14-21 días después del comienzo.

Existen técnicas que permiten la identificación de los anticuerpos de fase aguda de los enfermos con infecciones dengue primaria o secundaria en muestras de suero único. Normalmente tales muestras no deben ser recogidas antes de 5 días ni después de 6 semanas del comienzo. Puede que no sea posible distinguir el virus infeccioso sólo por métodos serológicos, particularmente cuando ha habido infección previa por otro miembro del mismo grupo de arbovirus. También puede detectarse el ARN viral en la sangre o en los tejidos mediante la reacción de la polimerasa en cadena.

La profilaxis se basa en evitar la picadura del mosquito empleando repelentes e insecticidas, cubriéndose el cuerpo con ropa, protegiendo las casas con mallas metálicas y destruyendo las zonas de reproducción del mosquito *Aedes aegypti*. Cuando debe almacenarse agua, se aconseja usar tapas que ajusten herméticamente o una fina capa de aceite, pues evitan la puesta o la incubación de los huevos. También pueden agregarse al agua potable agentes larvicidas, sin riesgo para la salud.

Las infecciones primarias por el virus que produce el dengue o las enfermedades tipo dengue suelen ser de curación espontánea y benignas. La hiperpirexia (elevación de la temperatura corporal por encima de lo normal) y las convulsiones febriles son junto a las pérdidas de líquidos y electrolitos, las complicaciones más frecuentes en lactantes y niños pequeños. El pronóstico puede agravarse por anticuerpos adquiridos de forma pasiva o por la infección previa por un virus muy relacionado. El tratamiento es sintomático y de sostén. Reposo en cama durante el período febril, paños fríos y

antipiréticos para mantener la temperatura por debajo de 40 °C, debe evitarse el uso de aspirina por sus efectos sobre la coagulación. Se aconseja sedación ligera o analgésicos para aliviar el dolor, así como reposición de líquidos y electrolitos para compensar las pérdidas debidas a sudor vómitos, diarrea y ayuno.<sup>8</sup>

#### **1.4 VIH.**

El VIH (acrónimo de virus de inmunodeficiencia humana) es el agente infeccioso determinante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Según el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) el VIH se incluye en el género Lentivirus, encuadrado en la subfamilia Orthoretrovirinae de la familia Retroviridae. Fue descubierto e identificado como el agente de la naciente epidemia de SIDA por el equipo de Luc Montagnier en Francia en 1983.

El virión es esférico, dotado de una envoltura y con una cápside proteica. Su genoma es una cadena de ARN monocatenario, la cual debe copiarse provisionalmente a ADN para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula que infecta. Los antígenos proteicos de la envoltura exterior se acoplan de forma específica con proteínas de la membrana de las células infectables, especialmente de los linfocitos T4.

El proceso de conversión de ARN en ADN es una característica principal de los retrovirus y se lleva a cabo mediante acciones enzimáticas de transcriptasa inversa. Con la demostración de la existencia de la transcriptasa inversa, se inició en la década de 1970 la búsqueda de los retrovirus humanos, que permitió el aislamiento en 1980 del virus de la leucemia de células T del adulto, HTLV-I.<sup>9</sup>

El blanco del VIH es un tipo particular de glóbulos blancos denominados células linfocitos CD4+. Estas células son importantes porque ellas son las que dicen a las células de lucha contra la infección cuando deben empezar a trabajar. La infección por VIH reduce el número de linfocitos CD4+células CD4. Cuando el número de linfocitos CD4+ células CD4 se reduce hasta cierto nivel, se debilita el sistema inmunológico del cuerpo. Una persona infectada por VIH se dice que tiene SIDA cuando la suma de CD4 está por debajo de 200, o bien cuando aparecen infecciones oportunistas o algún tipo de cáncer.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es la etapa avanzada de la infección por VIH. Ocurre cuando una persona infectada con el virus tiene algunas de las enfermedades infecciosas o tumorales conocidas como eventos definidores (Tuberculosis, Neumonías, etc.).

La infección por VIH se puede transmitir por tres formas:

- Por contacto sexual. Toda actividad sexual sin protección (preservativo) donde se produzca exposición a secreciones genitales puede transmitir la infección.
  
- Por contacto de "sangre con sangre". La infección se transmite cuando se expone

sangre, fluidos infectados o material contaminado con estos (jeringas, etc.) a un individuo no infectado.

- Por contacto de madre a hijo. La infección se transmite de una madre infectada durante el embarazo, durante el parto o durante la lactancia.

El tratamiento contra el VIH consiste en reducir el nivel del virus en la sangre a niveles tan bajos como sea posible, y por el mayor tiempo posible. Actualmente, están disponibles tres clases diferentes de fármacos antirretrovirales. Las directrices de tratamiento recomiendan que se utilice una combinación de por lo menos tres fármacos individuales para formar una terapia antirretroviral altamente activa (HAART). A medida que la cantidad de virus disminuye, el sistema inmunológico tiende a recuperarse y así aumenta la cantidad de linfocitos CD4+. Es esencial un diagnóstico fiel y un control para asegurar una buena dirección de la infección por VIH. El sistema de medición de carga viral de VIH más difundido es el Monitor Amplicor VIH 1, un test con la capacidad de detectar en una de sus versiones hasta 50 copias de ARN viral por mililitro, sensibilidad necesaria para el seguimiento adecuado de los tratamientos de alta eficacia.<sup>10, 11,12</sup>

### ***1.5 Esteroides como antivirales.***

Según La Real Academia Española, el término antivírico corresponde a un medicamento, sustancia o procedimiento que se utiliza para combatir un virus. Ya

refiriéndonos a su concepción dentro de la farmacología, se han clasificado los antivirales según la naturaleza del compuesto, entre dichos grupos encontramos: análogos de los nucleósidos, aminas tricíclicas (adamantanos), análogos de los pirofosfatos, inhibidores de la neuraminidasa, anticuerpos monoclonales y oligonucleótidos antisentido, interferones, entre otros; todos estos, de una u otra forma se encargan de evitar ya sea la entrada, establecimiento y reproducción o gemación del virus en los tejidos del organismo.

Como evidencia de la propiedad antiviral de los compuestos esteroidales, en trabajos previos, donde se realizó estudios *in Vitro*, se ha demostrado que algunos derivados sintéticos de esteroides de origen vegetal (brassinosteroides) presentan actividad frente a diversos virus, entre ellos el virus Junín (JUNV), agente etiológico de la fiebre hemorrágica argentina. Se ha evaluado también la actividad de esteroides de origen animal y de una serie de derivados obtenidos por síntesis química frente a virus patógenos para el hombre. Estos estudios proponen que la dehidroepiandrosterona (DHEA) actúa en el ciclo de replicación de virus como los de la encefalitis japonesa y el virus de la inmunodeficiencia tipo I (VIH-1).

Al estudiar la replicación del Virus de la Encefalitis Japonesa (JEV) en líneas celulares de neuroblastoma de murina (N18), se encontró que la dehidroepiandrosterona (DHEA) suprime los efectos citotóxicos y la apoptosis inducida por el virus, así como su replicación y propagación dependiente de su concentración (a partir de 50  $\mu$ M)

Estudios sobre el virus de la inmunodeficiencia VIH y FIV *in vitro* realizados con DHEA, dexametasona o análogos sintéticos, han demostrado que estos compuestos



esteroidales tienen propiedades antivirales directas contra el Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH) o el virus de inmunodeficiencia felino (FIV), dependiendo de la dosis.

Ante la presencia de los compuestos se observó una inhibición en la replicación del virus VIH-1 en líneas celulares (medida por la acumulación de la actividad transcriptasa reversa, y por la liberación del antígeno p24 las cuales disminuyen en presencia de los compuestos en cuestión) junto a una interrupción de la fusión celular estimulada por VIH-1. Del mismo modo, se demostró que la actividad antiviral (inhibición de la producción de la transcriptasa reversa) también afecta a células crónicamente infectadas por el Virus de Inmunodeficiencia Felino (FIV); al igual que en la infección con JEV, en donde no se pudo reproducir el efecto antiviral ante el sulfato de DHEA (DHEA-S).

Los estudios acerca de la acción inhibidora de DHEA en la inefectividad del virus Junín (JUNV) arrojaron que no ejercía efectos en los diferentes procesos de adsorción e internalización viral; por otro lado, al examinar el efecto del agregado de DHEA o EA (50µg/ml) a distintos tiempos post-infección sobre la expresión de la proteína viral N (proteína de núcleo cápside) se apreció un máximo efecto inhibitorio de los compuestos (95% de inhibición) cuando los mismos se encontraban presentes durante las primeras horas de la infección.

Se determinó así que el agregado de los compuestos una vez transcurrida la internalización de las partículas virales (2 h post-infección) inhibe la síntesis de proteína N producida a lo largo de un único ciclo de replicación viral.<sup>13</sup>

### ***1.6 Esteroides como antiinflamatorios.***

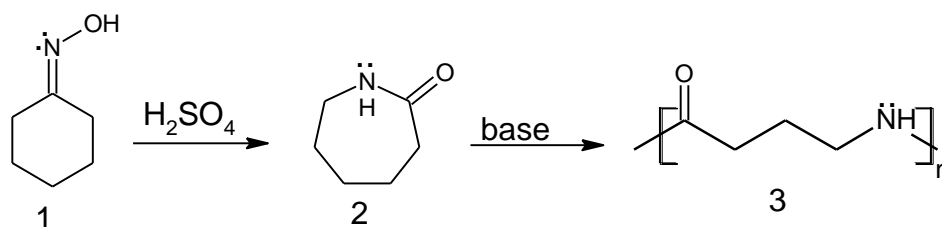
El cortisol o cortisona, que son glucocorticoides naturales, se han empleado como antiinflamatorios, y modificaciones químicas sistemáticas de la estructura de los glucocorticoides ha conducido a una serie de derivados esteroidales cuya actividad antiinflamatoria se ha potenciado, siendo la diferencia principal entre estos glucocorticoides sintéticos su potencia antiinflamatoria relativa y la duración de su efecto.<sup>6</sup>

Estos estudios mencionados para los glucocorticoides naturales se pueden llevar con otro enfoque a otro tipo de esqueletos esteroidales, de forma que modificaciones conlleven a notables e impredecibles variaciones en su actividad biológica (de especial interés en su actividad antiviral), originan la motivación de esta investigación, en busca de poder establecer una relación entre estructura y actividad biológica.<sup>14</sup>

## 2. ANTECEDENTES.

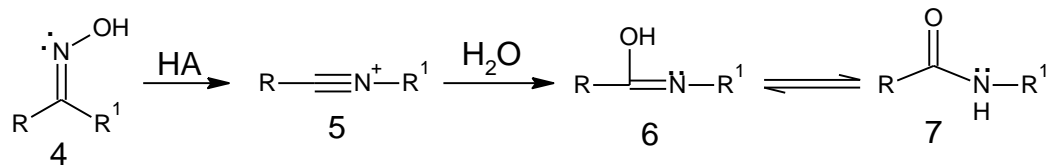
### 2.1 Rearreglo de Beckmann.

Nombrada así por Ernst Otto Beckmann, químico alemán quien publicó por primera vez la reacción en 1887.<sup>15</sup> Esta reacción consiste en el rearreglo catalizado por ácido de una cetoxima o una aldoxima en una amida. Si se trata de una oxima cíclica el producto será una lactama. A nivel industrial esta reacción tiene un uso bastante importante para la obtención de la caprolactama (2), la cual se utiliza en la producción de nylon (3), por polimerización alcalina (ver esquema 1).



Esquema 1.

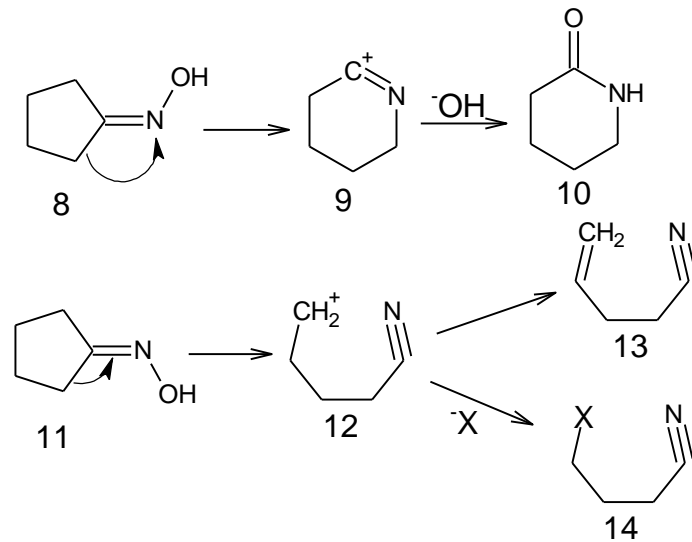
La reacción, y mecanismo se muestran a continuación (ver esquema 2).



**Esquema 2.**

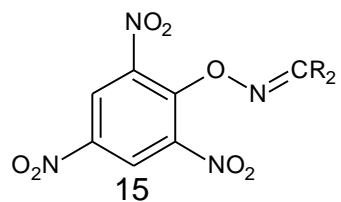
Durante el rearrreglo de Beckmann se pueden obtener amidas (10), provenientes del rearrreglo de primer orden y seco-nitrilos (13), provenientes del rearrreglo de segundo orden. El rearrreglo de primer orden implica la migración del enlace carbono-carbono, mientras que el rearrreglo de segundo orden involucra la ruptura de un enlace carbono-carbono, su rendimiento es variable y depende de las condiciones de reacción.<sup>16</sup>

La reacción de Beckmann se ha llevado a cabo en condiciones diferentes<sup>17</sup>, basándose en un ion carbonio intermediario, donde el mecanismo debe ser concertado para el rearrreglo de primer y segundo orden, por este mecanismo se puede explicar la formación de otras ciano-olefinas (14), donde el ion puede ser saturado por el solvente u otros nucleófilos presentes<sup>16</sup> (ver esquema 3).

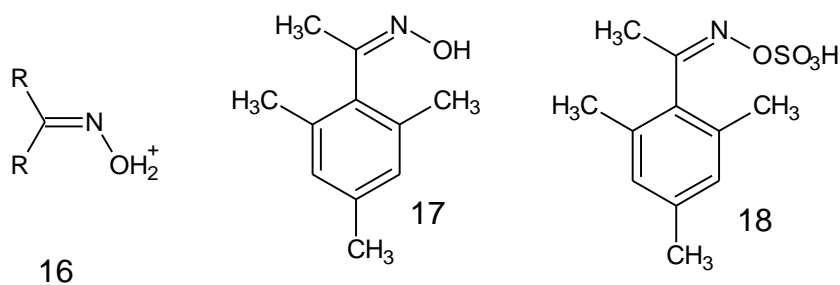


**Esquema 3.**

Las observaciones realizadas por Chapman y Fidler<sup>18</sup> sobre oximas de éteres pícricos (15) (ver esquema 4), que se reorganizan sin catalizador, establecen que el papel del catalizador es de convertir al grupo hidroxilo, en un mejor grupo saliente. Algunos ácidos catalizan por simple protonación de la oxima (16), otros ácidos pueden esterificar las oximas; Schofield sugirió en 1970<sup>19</sup> que la catálisis de 17, con ácido sulfúrico pasa por una conversión preliminar de 17 a 18 (ver esquema 5).



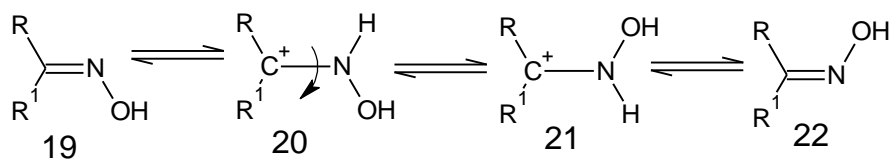
**Esquema 4.**



### Esquema 5.

La oxima de un aldehído o una cetona, puede ser separada en dos isómeros geométricos: las formas *syn* y *anti*. Cuando el rearrreglo se lleva a cabo en condiciones no isomerisantes, el grupo que migra es siempre el grupo *anti* al grupo hidroxilo saliente.

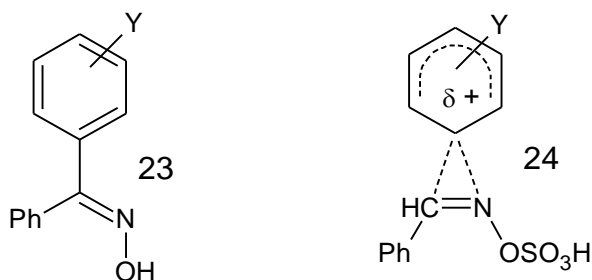
Cuando el catalizador es un ácido Brønsted, la migración no es estereoespecífica; las formas *syn* y *anti* se interconvierten rápidamente, presumiblemente mediante el mecanismo mostrado a continuación.<sup>20</sup>



### Esquema 6.

La estereoquímica de la reacción indica que el rearrreglo es concertado con la salida del grupo dejante. Si el paso de migración es rápido, la velocidad total de la reacción no se verá afectada por la naturaleza del grupo que migra, ya sea rico en densidad electrónica o deficiente de ésta. Por otro lado, si el paso de migración es el paso lento, los sustituyentes que son donantes de densidad electrónica incrementan la velocidad de reacción, y aquellos que son atractores de densidad electrónica disminuirán la velocidad.

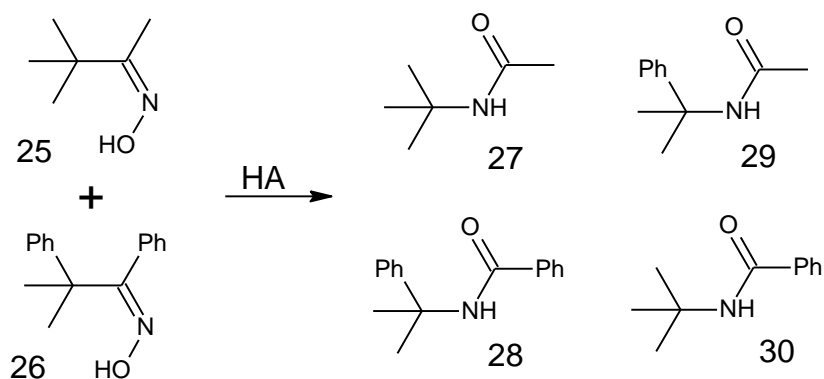
Estudios cinéticos de rearrreglos de oximas de acetofenonas *meta* y *para* sustituidas (23), demuestran que las velocidades varían con la capacidad donante de densidad electrónica de los sustituyentes<sup>21</sup>, esta observación indica alguna participación en el paso determinante de la reacción, y sugiere a 24, como estado de transición (ver esquema 7). Pero no todos los rearrreglos de Beckmann tienen necesariamente el mismo paso determinante de reacción, y esto puede verse ya que el intermediario 5 (esquema 2), se forma en el rearrreglo de Beckmann, y esto ha sido ampliamente demostrado por espectros de RMN.<sup>19</sup>



**Esquema 7.**

Si el mecanismo en el esquema 2 es correcto, la transferencia de oxígeno debe ser un proceso intermolecular. Esto quedó demostrado por Gregory y colaboradores<sup>19</sup>, quienes trataron las oximas de acetofenona (23) (ver esquema 7), y llevaron a cabo el rearreglo en solvente enriquecido con  $^{18}\text{O}$ , la amida producto contenía el mismo porcentaje de  $^{18}\text{O}$  que el solvente. Por otra parte, la migración debe ser intramolecular, ya que los grupos migrantes quirales mantienen su quiralidad durante la migración, como demostraron Campbell y Kenyon<sup>22</sup> en 1946.<sup>23, 24, 25</sup>

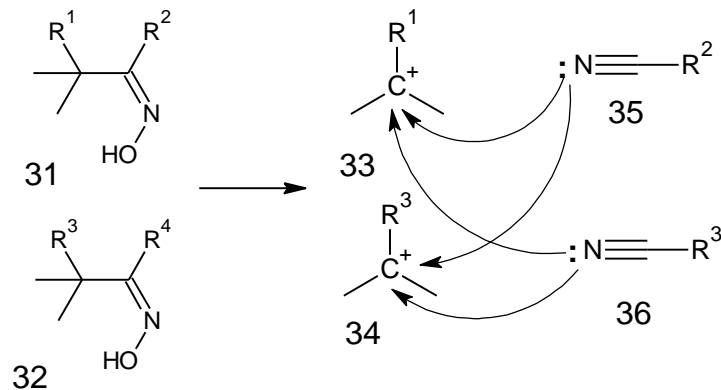
También se encuentra que el rearreglo puede seguir un mecanismo diferente, el cual involucra la formación de un nitrilo por fragmentación, y luego sufre una adición. Cuando dos compuestos con centros terciarios próximos a la oxima se mezclan y son tratados con ácido, lo que ocurre parece ser una reacción no intramolecular. Al tratarse una mezcla de las estructuras 25 y 26, se obtienen los compuestos 27 y 28, que son los esperados para la reacción, pero también se obtienen los compuestos 29 y 30 (ver esquema 8).



**Esquema 8.**



Cada grupo terciario migrante, debe haber perdido contacto con la amina de la cual proviene. Cada molécula se fracciona para dar carbocationes y nitrilos, el rearrreglo de Beckmann procede por un mecanismo de fragmentación (ver esquema 9).

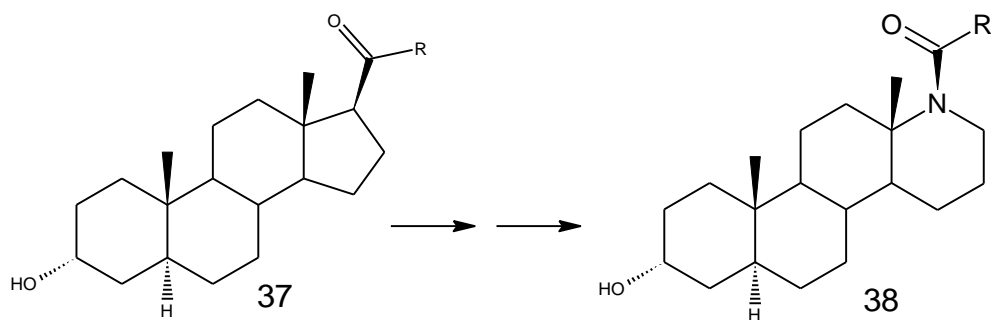


**Esquema 9.**

Los grupos migrantes, producen cierto grado de estabilización en los carbocationes producidos, pero si esta estabilización es lo suficientemente grande, entonces hay cierta posibilidad de que ocurra la fragmentación, y los grupos migrantes se perderán como carbocationes, en el esquema anterior, representado por las estructuras 33 y 34, y los nitrilos representados por las estructuras 35 y 36. El paso de recombinación ocurre como en la reacción de Ritter, y se obtienen las cuatro distintas amidas<sup>23</sup>, como en el caso representado en el esquema 8.

### Antecedentes de actividades biológicas.

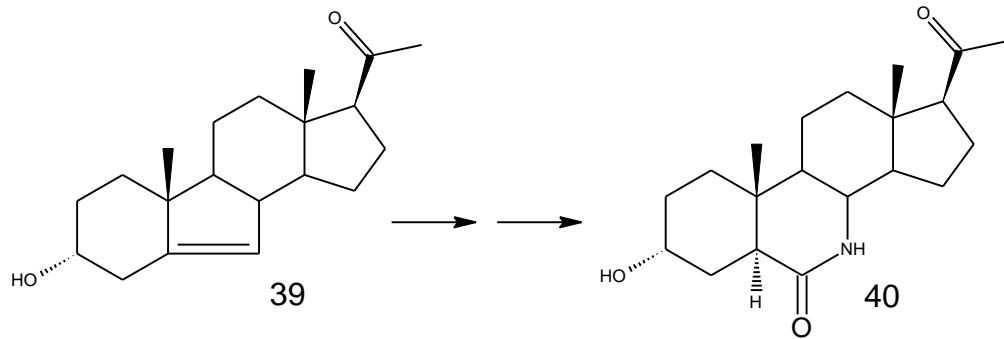
En el año 2000 Covey y colaboradores<sup>3</sup> reportaron la preparación y evaluación de 17a-aza-D-homoesteroides 38, reportando que estos azaesteroides poseen actividades farmacológicas como anestésicos, y que pueden, en relación a sus esteroides análogos 37, potenciar la acción anestésica de los mismos.



Esquema 10.

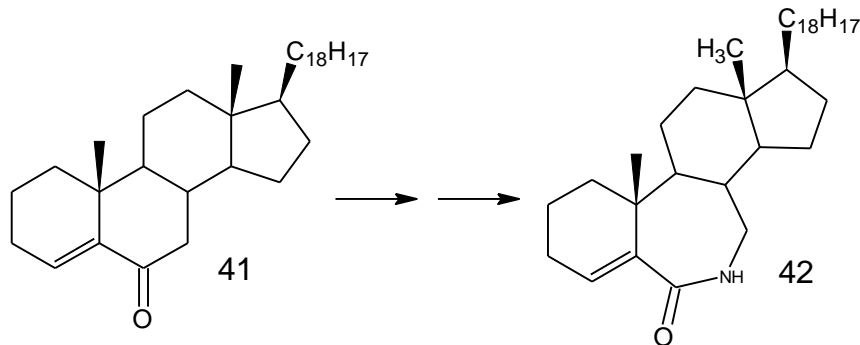
En el año 2007, Kasal y colaboradores<sup>26</sup> encontraron que 7-aza-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -colestano-20-ona 40, posee actividad antitumoral. Los grupos funcionales esenciales en la actividad neuronal de la allopregnanolona 39, abarcan los grupos 3 $\alpha$ -hidroxi y 20-oxo, como el anillo B está lo suficientemente lejos de estos puntos críticos, la introducción de un átomo de nitrógeno en la posición 6 de la allopregnanolona no

debería tener efectos perjudiciales en su actividad biológica; en contraste se consigue mejorar su solubilidad en líquidos corporales.



**Esquema 11.**

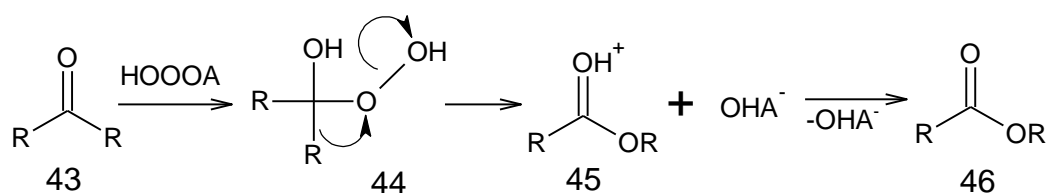
En ese mismo año, Krstic y colaboradores<sup>1</sup> hallaron que 7-aza-B-homocolestan-4-en-6-ona 42 tiene actividad antitumoral marcadamente superior a su lactama homóloga 41, además de exhibir un alto coeficiente de actividad antitumoral.



**Esquema 12.**

## 2.2 Rearreglo de Baeyer – Villiger.

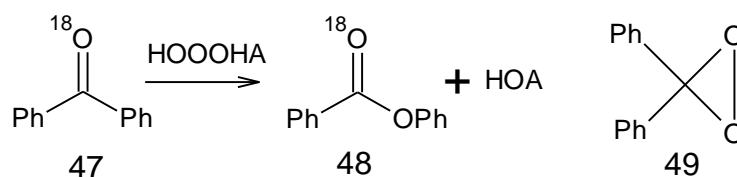
En 1899, los químicos alemanes Adolf Von Baeyer y Víctor Villiger encontraron que al tratar una cetona con un peroxiácido se obtiene un éster.<sup>27</sup> Un átomo de oxígeno es insertado en la posición próxima al grupo carbonilo de la cetona (ver esquema 13). La reacción es generalmente catalizada por ácido, el papel del catalizador es protonar el grupo dejante, para luego facilitar su partida. En 1944, Criegee<sup>28</sup> sugirió el mecanismo mostrado a continuación:



Esquema 13.

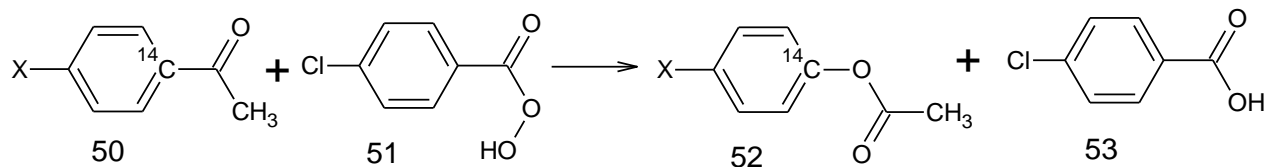
El intermediario 44 nunca ha sido observado directamente durante un rearreglo, pero estructuras análogas se conocen por la adición de ácido peroxiacético a aldehidos.<sup>29</sup> Doering y Dorfman<sup>30</sup> encontraron evidencia que soporta el mecanismo anteriormente descrito, cuando encontraron que la oxidación de benzofenona marcada con <sup>18</sup>O produce bencilbenzoato donde todo el <sup>18</sup>O queda retenido en el grupo

carboxilato (ver esquema 14), esto elimina la posibilidad de especies simétricas como 49, como intermediarios de la reacción.



**Esquema 14.**

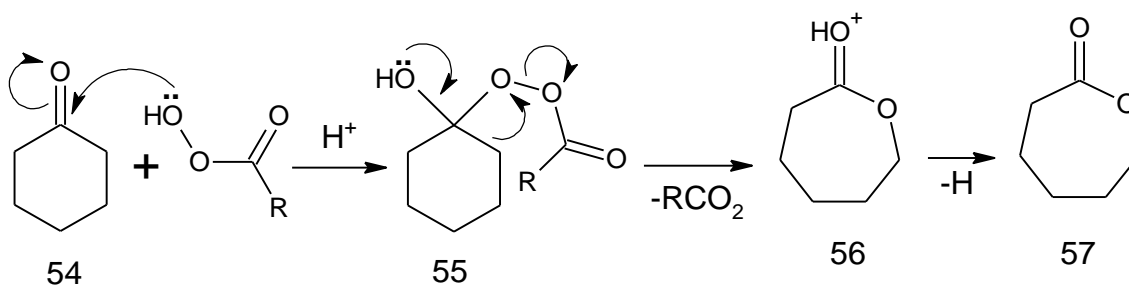
Los resultados experimentales indican que el rearreglo es concertado, y que en la oxidación de la mayoría de las cetonas, la migración, es el paso lento de la reacción. Palmer y Fry<sup>31</sup>, oxidaron acetofenonas-1-<sup>14</sup>C para sustituidas (ver esquema 15), y compararon las velocidades de reacción con las de las cetonas sin marcar, observando un efecto isotópico significativo, esto indica que el paso determinante de la reacción es la migración.



**Esquema 15.**

Otra evidencia para el mecanismo en el esquema 13, es que con el segundo paso como determinante de la reacción se observa el efecto de los sustituyentes en la velocidad de reacción. Hawthorne y Emmons<sup>28</sup> en 1958 realizaron la oxidación de acetofenonas sustituidas con ácido trifluorperoxiacético, donde encontraron que los sustituyentes en el grupo migrante con capacidad donadora de densidad de carga, incrementan la velocidad de reacción.

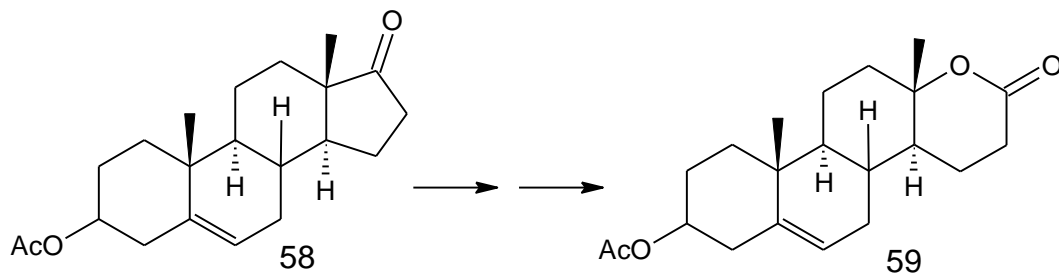
Los carboxilatos son buenos grupos salientes, además el enlace simple oxígeno – oxígeno es bastante débil y el oxígeno monovalente no soporta muy bien una carga positiva, entonces tan pronto el peroxiácido se adiciona, la pérdida del carboxilato se produce de forma concertada, mientras el rearreglo se lleva a cabo.<sup>23, 24,25</sup> (ver esquema 16).



**Esquema 16.**

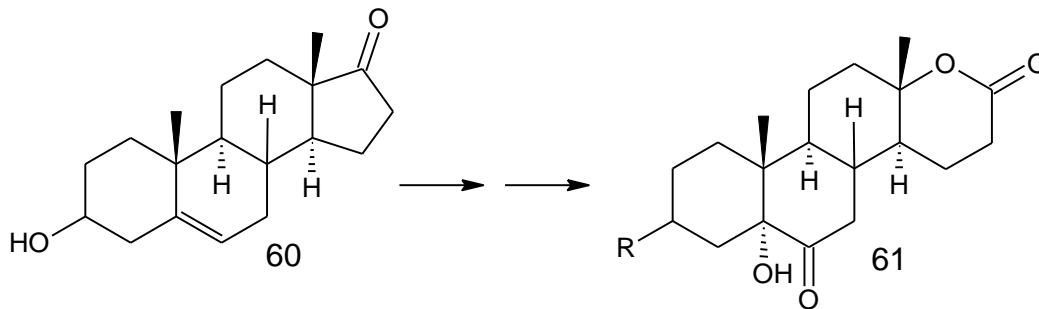
### Antecedentes de actividades biológicas.

El uso de hormonas esteroidales, como las corticoides, progesteronas y varios agentes anabólicos, es bastante conocida en la terapia clínica moderna. Aunque normalmente el beneficio de éstas viene acompañado de efectos colaterales indeseados. Williams y Leber<sup>32</sup> reportaron en 1997 la conversión de 17-oxo esteroides (58) en sus correspondientes D-homo-oxaesteroides (59). Este compuesto contiene las propiedades anabólicas deseadas con gran reducción de los efectos androgénicos colaterales en comparación con su homólogo.



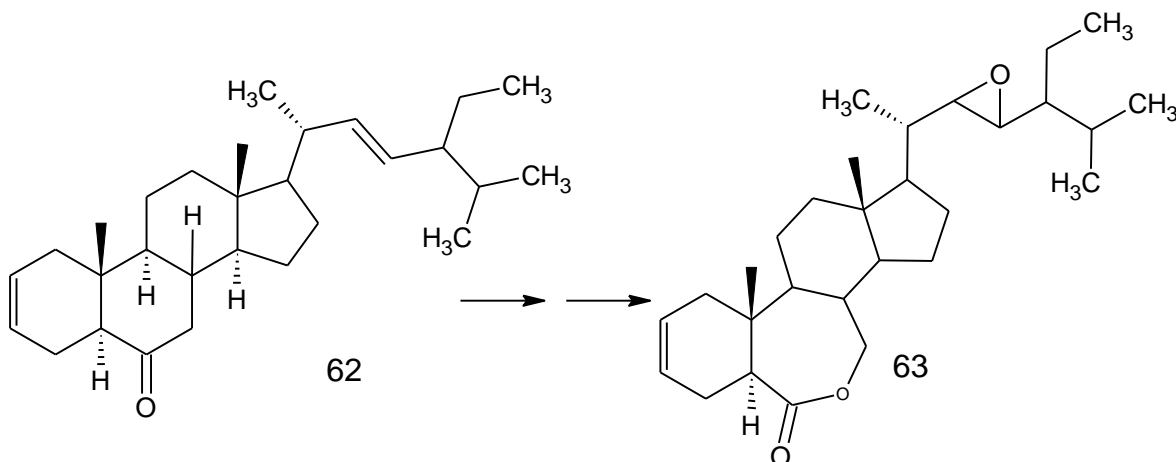
**Esquema 17.**

En 2007, Ramírez y colaboradores<sup>33</sup> reportaron la síntesis de estigmastanos (61) que son inhibidores de citocinas pro inflamatoria más potente que la dehidroepiandrosterona (60).



**Esquema 18.**

En 1997 Brosa y Miró<sup>5</sup> reportaron la actividad como reguladores en el crecimiento en plantas de los brassinoesteroides (62), así como su rol en la resistencia en enfermedades patogénicas y estrés. Reportaron una funcionalización muy útil por estudios de QSAR, la epoxidación en el anillo A, en la cadena lateral y la lactonización del anillo B, las cuales potencian la capacidad de estos nuevos brassinoesteroides (63).

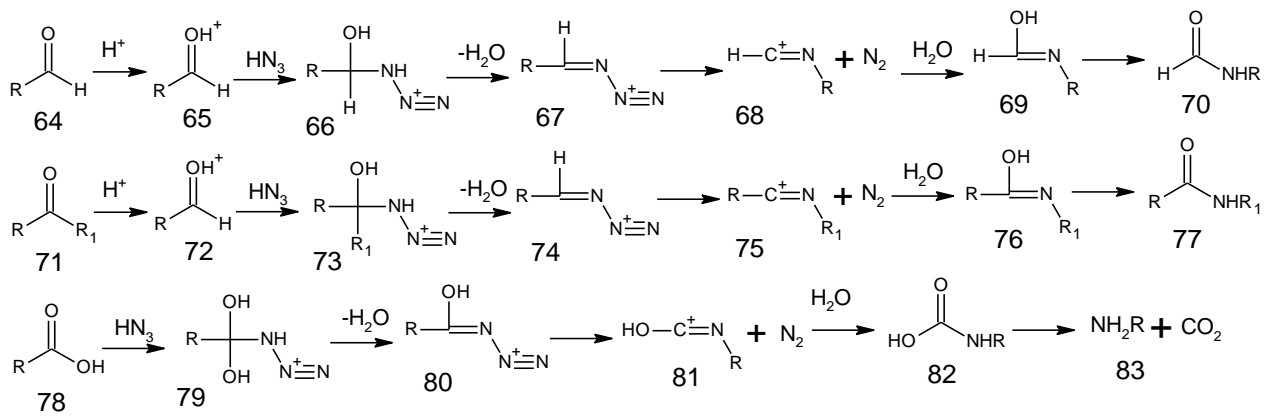


**Esquema 19.**



### 2.3 Rearreglo de Schmidt.

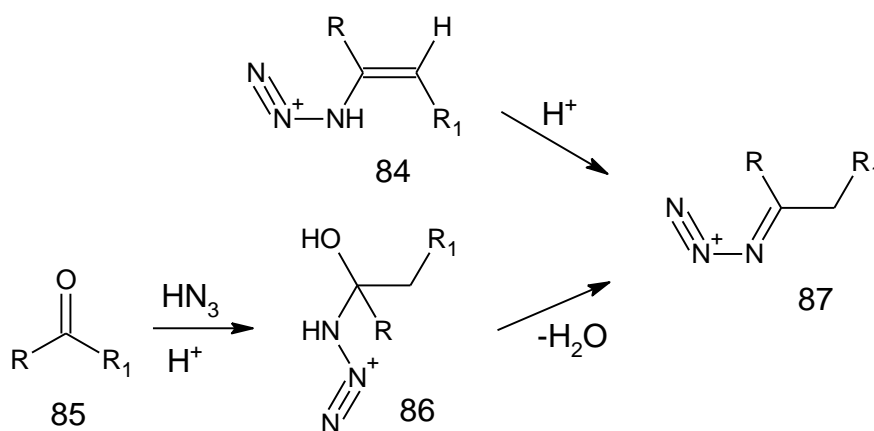
Llamada así en honor a su descubridor Karl Friedrich Schmidt, quien en 1924 publicó su trabajo sobre azidas e iminas. Es un término genérico utilizado para el grupo de rearrreglos que suceden al tratar aldehídos, cetonas o ácidos carboxílicos con ácido hidrazóico. Todas son catalizadas por ácido y todas involucran la adición de  $\text{HN}_3$  al grupo carbonilo seguido por una deshidratación (ver esquema 20).



Esquema 20.

Aunque los mecanismos pueden formularse sin involucrar la deshidratación y subsecuente formación de los intermediarios 68, 75 y 81, existe evidencia sólida de que estos pasos se llevan a cabo durante el rearrreglo. Hasner y colaboradores<sup>34</sup>, demostraron que el rearrreglo catalizado por ácido de las azidas de vinilo, tienen los

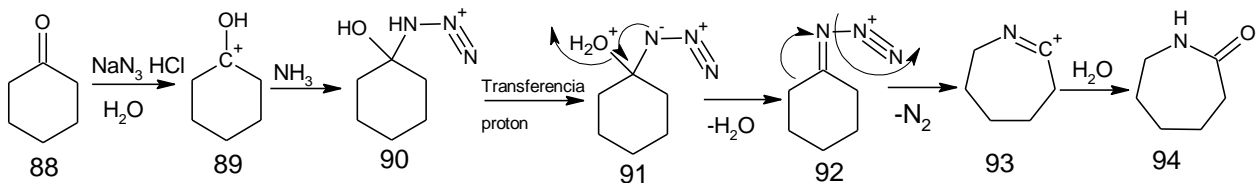
mismos productos y en las mismas proporciones que el rearrreglo de Schmidt de las cetonas correspondientes bajo las mismas condiciones de reacción. Ellos postularon que el mecanismo de reacción de los dos rearrreglos converge al mismo intermediario común (87). (Ver esquema 21).



**Esquema 21.**

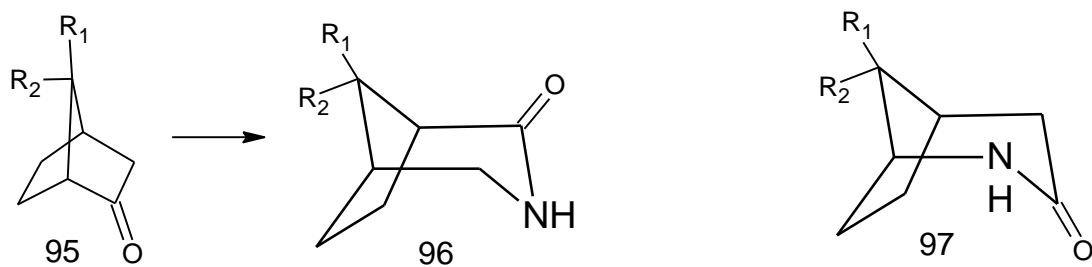
En el rearrreglo de Schmidt de cetonas, independientemente de la naturaleza del grupo saliente, el grupo más voluminoso tiende a migrar. Si el intermediario 87 se forma, entonces el grupo alquil se encuentra trans al grupo saliente  $\text{N}_2$ , luego, como en el rearrreglo de Beckmann, el grupo trans al grupo saliente migra; además la barrera de interconversión entre las formas cis y trans es mucho menor que en el rearrreglo de Beckmann<sup>34</sup>. La intramolecularidad de la migración ha sido demostrada por la retención de la quiralidad del grupo migrante<sup>35</sup>.

En 1948, Smith y colaboradores<sup>36</sup> publicaron los resultados sobre sus observaciones de la reacción de ácido hidrazóico con las cetonas en presencia de ácido mineral (ver esquema 22). Smith demostró que cuando la cetona 88 es tratada con ácido se forma el carbocatión 89. Este intermediario luego es atacado por la azida para producir 90; la transferencia protónica da como resultado el compuesto 91. La pérdida de agua produce 92, el cual sufre el rearrreglo, perdiendo  $N_2$  y produciendo el carbocatión 93, que luego es atacado por el agua presente en la mezcla, obteniéndose la lactama (94).



**Esquema 22.**

Krow y colaboradores<sup>37</sup> estudiaron la regioquímica de la reacción de Schmidt en norcanfores 7- sustituidos (ver esquema 23), cuando 95 es expuesto a  $H_2SO_4$  concentrado y  $NaN_3$  en  $CHCl_3$ , la reacción procede predominante hacia la migración del metileno para formar la lactama 96, excepto cuando uno de los sustituyente es OTs. En este caso, la regioselectividad de la reacción se invierte y se obtiene el compuesto 97 como producto mayoritario.<sup>23, 24,25</sup>



Esquema 23.

### 3. OBJETIVOS.

Los objetivos de este proyecto incluyen la síntesis de derivados de androstanos como posibles agentes antivirales.

#### OBJETIVO GENERAL

En lo que compete a este Trabajo Especial de Grado el objetivo planteado es:

Realizar modificaciones estructurales sobre el anillo A de 17- $\beta$  – hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona.

#### 4. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Sintetizar la oxima de 17- $\beta$  – hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona.
2. Sintetizar la 17- $\beta$  – acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-3-ona
3. Expandir el anillo A de la 17- $\beta$  – hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona para formar una lactama esteroideal utilizando el rearrreglo de Beckmann.
4. Expandir el anillo A de la 17- $\beta$  – hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona para formar una lactama esteroideal utilizando el rearrreglo de Schmidt.
5. Expandir el anillo A de la 17- $\beta$  – hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona para formar una lactona esteroideal utilizando el rearrreglo de Baeyer - Villiger.
6. Caracterizar e identificar mediante métodos espectroscópicos los compuestos sintetizados
7. Crear una base de compuestos que permitan realizar un estudio de modelaje molecular y actividad antiviral.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL.

### 5.1 Síntesis de la oxima de la 17- $\beta$ - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona.

Se pesaron  $5,0000 \pm 0.0001\text{g}$  (17,24 mmol) de 17- $\beta$ -hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona (98) y se mezcló con  $1,2057 \pm 0.0001\text{g}$  (17,24 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y con  $1,4146 \pm 0.0001\text{g}$  (17,24 mmol) de acetato de sodio en un balón aforado de 250 mL, se disolvió la mezcla en 40 mL de metanol y agua. Se colocó en reflujo durante 3  $\frac{1}{2}$  horas, se retiró del calor y se dejó enfriar a temperatura ambiente, siempre bajo agitación constante. Una vez que la mezcla estaba fría, se vertió en un recipiente con hielo, obteniéndose un precipitado de color blanco, el cual se filtró por succión. El curso de la reacción se siguió por TLC. Se obtuvieron  $5,0414 \pm 0.0001\text{g}$  (16,53 mmol) de la oxima de 17- $\beta$ -hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona, lo que representa un rendimiento de 96 %.<sup>3</sup>

### 5.2 Acetilación de la 17- $\beta$ - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona.

Se pesaron  $5,0000 \pm 0.0001\text{g}$  (17,24 mmol) de 17- $\beta$  - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona (98), se colocó en un balón y se disolvieron en piridina anhidra con calentamiento,

luego se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente y se agregaron 4,00 mL de anhídrido acético, se formó inmediatamente un precipitado blanco. La mezcla se dejó reaccionar por 24 horas. Luego se trató con 5,00 mL de agua y se llevó a ebullición hasta que el sólido se disolvió, la solución cristalina se diluyó con 15 mL de agua y se dejó enfriar, obteniéndose un precipitado blanco el cual se filtró por succión, se lavó con agua y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvo  $5,2683 \pm 0.0001\text{g}$  ( $15,87\text{ mmol}$ ) del esteroide acetilado en C-17. Rendimiento 92 %.<sup>38</sup>

### **5.3 Rearreglo de Beckmann – Primer procedimiento.**

Se mezclaron  $0,2901 \pm 0,0001\text{g}$  ( $1,01\text{mmol}$ ) de 17- $\beta$  – hidroxí-5- $\alpha$ -androstán-3-ona, con  $0,0695 \pm 0,0001\text{g}$  ( $1,01\text{mmol}$ ) de clorhidrato de hidroxilamina y  $0,1804 \pm 0,0001\text{g}$  ( $2,01\text{mmol}$ ) de ácido oxálico anhidro (sin solvente). Esta mezcla fue calentada hasta  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante seis horas (6 h). El curso de la reacción fue seguido por TLC, sólo se observó material de partida por cromatografía de capa fina.<sup>44</sup>

### **5.4 Rearreglo de Beckmann – Segundo procedimiento.**

A una solución de la oxima de 17- $\beta$ -hidroxí-5- $\alpha$ -androstán-3-ona ( $0,3051 \pm 0,0001\text{g}$ ;  $1,01\text{mmol}$ ) en 20mL de dioxano, bajo agitación continua se le adicionó, gota a



gota, cloruro de tionilo, recién destilado (0,25 mL). La mezcla se mantuvo con agitación durante treinta minutos (30 min) a temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo la mezcla de reacción con éter dietílico. El curso de la reacción fue seguido por TLC, no se observó ninguna reacción por cromatografía. Se dejó reaccionar la mezcla durante dos horas (2 h) más, sólo se observó material de partida por cromatografía de capa fina.<sup>1</sup>

### **5.5 Rearreglo de Beckmann – Tercer procedimiento.**

Una solución de la oxima de 17- $\beta$ -hidroxi-5- $\alpha$ -androstano-3-ona 0,3049  $\pm$  0,0001g (1,00 mmol) en 20 mL de THF, se colocó en un baño de hielo hasta que la solución alcanzó una temperatura de 0 °C, luego se adicionó, gota a gota, 0,25 mL de cloruro de tionilo recién destilado y se dejó reaccionar la mezcla durante cinco horas (5 h). El curso de la reacción fue seguido por TLC. No se observó ninguna reacción. Se dejó reaccionar la mezcla por tres horas más (3 h), sólo se observó material de partida por cromatografía de capa fina.<sup>41</sup>

### **5.6 Rearreglo de Beckmann – Cuarto procedimiento.**

A una solución de la oxima de 17- $\beta$ -hidroxi-5- $\alpha$ -androstano-3-ona (0,3050  $\pm$  0,0001g; 1,01mmol) en 25mL de piridina anhidra, bajo agitación continua a temperatura

ambiente, se le adicionó cloruro de p-toluensulfónico, ( $0,1907 \pm 0,0001\text{g}$ ;  $1,01\text{mmol}$ ). La mezcla se dejó reaccionar durante cuatro horas (4 h). El curso de la reacción fue seguido por TLC. No se observó ninguna reacción. Se dejó la mezcla reaccionar durante tres horas más (3 h), sólo se observó material de partida por cromatografía de capa fina.<sup>3</sup>

### 5.7 Rearreglo de Beckmann – Quinto procedimiento.

A una solución de la oxima de 17- $\beta$ -hidroxi-5- $\alpha$ -androstan-3-ona ( $2,3930 \pm 0,0001\text{g}$ ;  $7,83\text{mmol}$ ) (100) en 70 mL de ácido acético, bajo agitación continua, se le adicionó lentamente una solución de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  5M (18 mL). La mezcla se dejó reaccionar durante dos horas y media (2.5 h) a  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . Se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en un beaker con hielo, con agitación durante treinta minutos (30 min). Se formó un precipitado blanco. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se evaporó el solvente a presión reducida. Este sólido se purificó mediante cromatografía de columna usando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla hexano – diclorometano en una proporción de 6:4. Finalmente, se obtuvo  $0,7598 \pm 0,0001\text{ g}$  ( $2,49\text{ mmol}$ ) de las lactamas 3-aza-A-homo-17- $\beta$ -acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-4-ona y 4-aza-A-homo-17- $\beta$ -acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-3-ona (mezcla; 101 y 102). Rendimiento 32 %.<sup>38</sup>

### 5.8 Reacción de Baeyer – Villiger – Primer procedimiento.

A una solución de 17- $\beta$ -acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-3-ona ( $0,3866 \pm 0,0001\text{g}$ ;  $1,18\text{mmol}$ ) en 30 mL de diclorometano seco, se colocó en un baño de hielo hasta que la solución alcanzó una temperatura de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le adicionó una solución de ácido m-cloroperbenzónico ( $0,2027 \pm 0,0001\text{g}$ ;  $1,18\text{mmol}$ ) en diclorometano, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se dejó reaccionar la mezcla, bajo agitación continua y en oscuridad, durante cuatro horas (4 h). El curso de la reacción fue seguido por TLC, no se observó ninguna reacción por cromatografía. Se dejó la mezcla reaccionar durante cuatro horas más (4 h), sin observar ninguna reacción por cromatografía de capa fina.<sup>39</sup>

### 5.9 Reacción de Baeyer – Villiger – segundo procedimiento.

A una solución de 17- $\beta$ -acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-3-ona ( $0,3866 \pm 0,0001\text{g}$ ;  $1,18\text{mmol}$ ) en 30 mL de diclorometano seco, se colocó en un baño de hielo hasta que la solución alcanzó una temperatura de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le adicionó una solución de ácido m-cloroperbenzónico ( $0,2027 \pm 0,0001\text{g}$ ;  $1,18\text{mmol}$ ) en diclorometano, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se hizo reaccionar la mezcla, bajo agitación constante, durante doce horas (12 h). El curso de la reacción fue seguido por TLC, no se observó ninguna reacción por cromatografía. Se dejó la mezcla reaccionar durante doce horas más (12 h), sólo se observó material de partida por cromatografía de capa fina.<sup>47</sup>

### 5.10 Reacción de Baeyer – Villiger – tercer procedimiento.

A una solución de 17- $\beta$ -acetoxi-5- $\alpha$ -androstano-3-ona ( $0,3866 \pm 0,0001\text{g}$ ;  $1,18\text{mmol}$ ) en 40 mL de cloroformo, bajo agitación continua a temperatura ambiente, se le adicionó una solución de ácido m-cloroperbenzóico ( $0,2027 \pm 0,0001\text{g}$ ;  $1,18\text{mmol}$ ) en 40 mL de cloroformo y unos cristales de ácido p-toluensulfónico como catalizador. La mezcla se dejó reaccionar durante una semana. Se evaporó el solvente a presión reducida y el residuo se extrajo con éter dietílico, se lavó sucesivamente con agua y solución de bicarbonato de sodio al 5%, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró el desecante y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvo ( $0,1352 \pm 0,0001\text{g}$ ) de un sólido blanco de consistencia gelatinosa. El curso de la reacción fue seguido por TLC, se observaron dos compuestos por cromatografía, pero era muy poco producto y al tratar de purificarlo en una columna cromatográfica, se perdió gran cantidad y no pudo identificarse.<sup>45</sup>

### 5.11 Reacción de Baeyer – Villiger – cuarto procedimiento.

A una solución de 17- $\beta$ -acetoxi-5- $\alpha$ -androstano-3-ona ( $1,5703 \pm 0,0001\text{g}$ ;  $4,74\text{mmol}$ ) en 20 mL de ácido fórmico, se colocó en un baño de hielo hasta que la solución alcanzó una temperatura de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , luego se adicionó, gota a gota, 15 mL ( $0,19\text{ mol}$ ) de peróxido de hidrógeno al 30 % y unos cristales de ácido p-toluensulfónico como

catalizador. La mezcla se dejó reaccionar, bajo agitación constante, durante cuatro horas (4 h), luego se detuvo la agitación y se dejó reaccionar durante dos días. Se diluyó la solución con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con varias porciones de solución de bicarbonato de sodio al 10%, hasta que cesó el desprendimiento de gas, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró el desecante y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanco el cual se funde a temperatura ambiente, se purificó mediante recristalización en metanol-ácido acético glacial, no se pudo tomar el punto de fusión.<sup>17</sup>

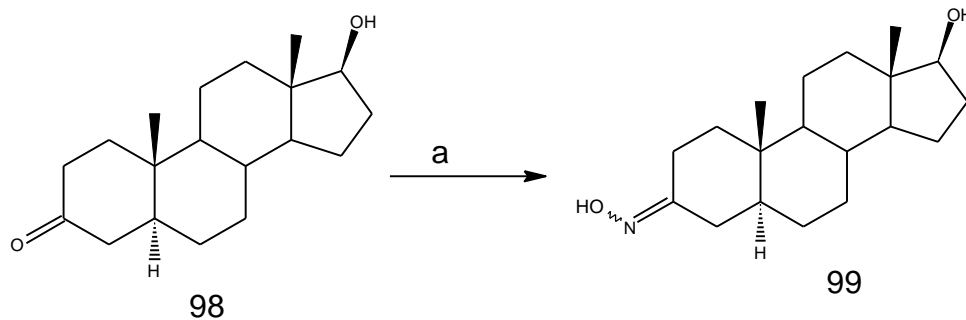
### 5.12 Reacción de Baeyer – Villiger – quinto procedimiento.

Una solución de 17-β-hidroxi-5-α-androstan-3-ona  $1,5751 \pm 0,0001\text{g}$  (4,74mmol) en 20 mL de ácido fórmico, se colocó en un baño de hielo hasta que la solución alcanzó una temperatura de 0 °C, luego se adicionó, gota a gota, 15 mL de peróxido de hidrógeno al 30 % y unos cristales de ácido p-toluensulfónico como catalizador. La mezcla se dejó reaccionar, bajo agitación, durante cuatro horas (4 h), luego se detuvo la agitación y se dejó reaccionar durante dos días. Se diluyó la solución con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con varias porciones de bicarbonato de sodio al 10%, hasta que cesó el desprendimiento de gas, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró el desecante y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanco, el cual se recristalizó en metanol y se pesó, obteniéndose ( $0,897746 \pm 0,0001$ ) g de este sólido, de punto de fusión 56 – 59 °C con un rendimiento de 53 %.<sup>17</sup>

## 6. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.

### 6.1 Síntesis de la oxima de 17- $\beta$ - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona (99).

La preparación de la oxima (99), se llevó a cabo tal como se indica en el esquema 24.



**Esquema 24**

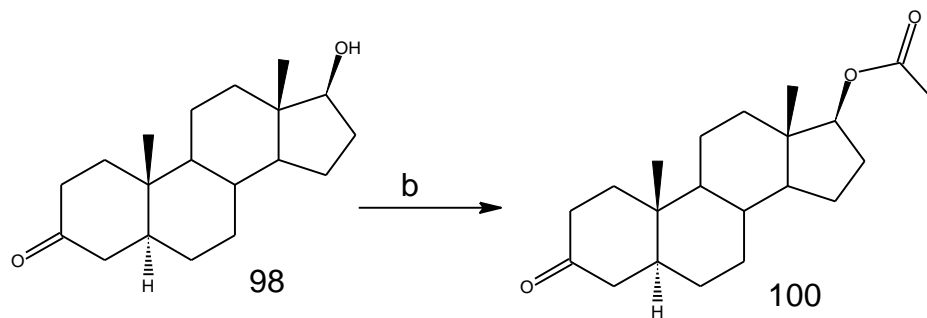
a.  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , reflujo por 3 h.

El procedimiento arrojó los resultados esperados (96 %). El espectro de IR (Espectro N° 2, KBr) muestra dos bandas intensas centradas en  $3384\text{ cm}^{-1}$  y  $3280\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes a la vibración de tensión de enlaces tipo O-H, la presencia de dos bandas diferenciadas en la región de vibraciones de enlace O-H, corresponden a los dos grupos hidroxilos presentes en la molécula, uno en C-17 y otro unido al nitrógeno

en la oxima, respectivamente. En  $2983\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda aguda e intensa correspondiente a vibraciones de tensión de enlaces tipo C-H  $\text{sp}^3$ . No se observa la banda asignada a la vibración del doble enlace C=O, que en el material de partida aparece en  $1704$  (Espectro N°1, KBr). Se observa una banda doble de mediana intensidad en  $1444\text{ cm}^{-1}$  y  $1382\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a vibraciones de tensión asimétrica deformativa de enlaces  $-\text{CH}_3$ , también se observa una banda en  $1066\text{ cm}^{-1}$  asignable a vibraciones esqueléticas de enlaces  $-\text{CH}_3$ .

### 6. 2 Síntesis de la 17- $\beta$ - acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-3-ona (101).

La protección del hidroxilo en C-17 en el anillo D se realizó tal como se muestra en el esquema 25.



**Esquema 25**

b. Piridina anhidra, anhídrido acético, 24 horas

En el espectro de IR (Espectro N° 3, KBr), no se observa la señal correspondiente a la vibración de tensión del enlace -OH, de la 17- $\beta$  - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona, (Espectro N° 1, KBr). Se observa una banda intensa en 2941  $\text{cm}^{-1}$ , correspondiente a la vibración de tensión de enlaces tipo C-H  $\text{sp}^3$ ; se observan dos bandas agudas e intensas en 1737  $\text{cm}^{-1}$  y 1713  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a vibraciones de tensión de enlaces tipo carbonilo (C=O). La primera banda (1737  $\text{cm}^{-1}$ ) correspondiente al carbonilo del éster en C-17, mientras que la segunda banda (1713  $\text{cm}^{-1}$ ) correspondiente al carbonilo en C-3. También se observa una banda intensa en 1251  $\text{cm}^{-1}$  asignable a vibraciones de tensión de enlaces tipo C-O, característico en acetatos.

***Síntesis de las lactamas 3-aza-A-homo-17- $\beta$  - acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-4-ona y 4-aza-A-homo-17- $\beta$  - acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-3-ona.***

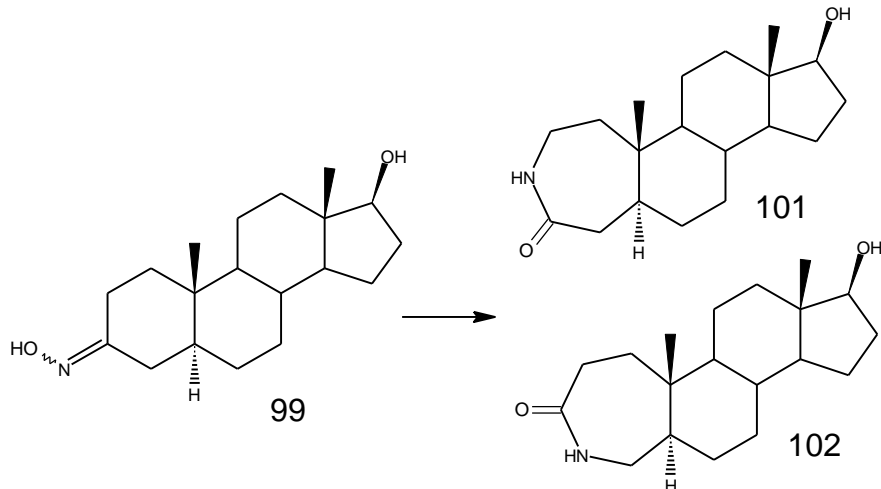
### **6.3 Rearreglo de Beckmann de la 17- $\beta$ - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona.**

Para el rearreglo de Beckmann fue necesario realizar varios procedimientos, partiendo de la oxima, cambiando las condiciones de reacción hasta observar un cambio en el material de partida, por cromatografía de capa fina. Estas condiciones fueron:

- Clorhidrato de hidroxilamina y ácido oxálico anhidro (sin solvente)
- Cloruro de tionilo (recién destilado) y dioxano. (temp. amb)
- Cloruro de tionilo (recién destilado) y THF. (0 °C)
- Piridina anhidra y cloruro de p-toluensulfónico.



- Acido acético y acido sulfúrico. (reflujo 80 °C)



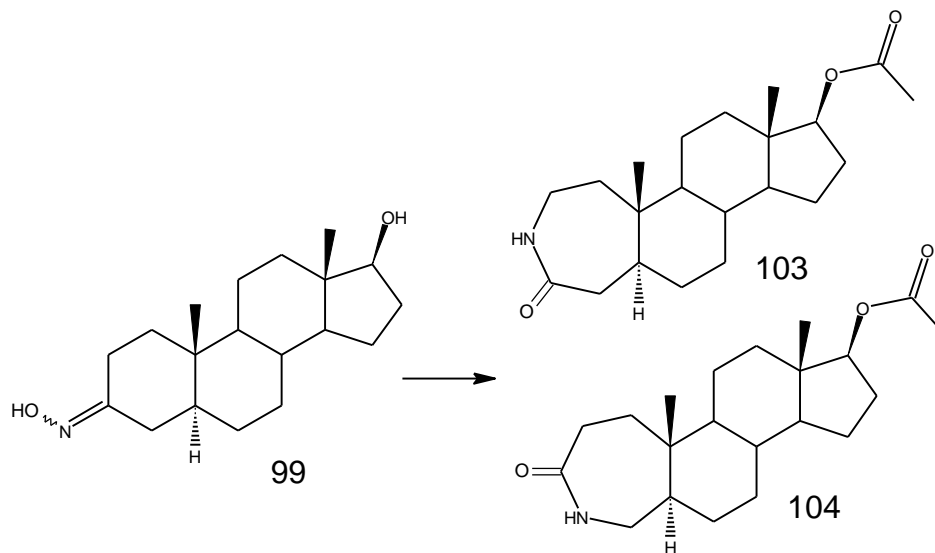
**Esquema 26**

En la síntesis con la mezcla ácido acético y ácido sulfúrico, luego de dos horas de reacción se observó un cambio significativo en la placa de cromatografía de capa fina, se realizó un estudio de IR (Espectro N° 4, KBr) al producto de esta reacción, donde se obtiene un espectro contaminado con material de partida que no reaccionó. Se observa una banda ancha e intensa alrededor de  $3450\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a vibraciones de tensión de enlaces tipo O–H y vibraciones de tensión de enlaces tipo N–H, se observan dos bandas en  $2936\text{ cm}^{-1}$  y  $2847\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a vibraciones de tensión de enlaces tipo C–H  $\text{sp}^3$ . También se observan dos bandas en  $1739\text{ cm}^{-1}$  y  $1713\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a vibraciones de tensión enlace tipo carbonilo (C=O), lo que hace pensar que las condiciones son lo suficientemente fuertes para acetilar el O–H en C–17, se observa una banda en  $1660\text{ cm}^{-1}$  característico de vibraciones de tensión de enlace tipo carbonilo (C=O) en lactamas de siete o más miembros, se observa una

banda aguda e intensa en  $1248\text{ cm}^{-1}$  asignable a vibraciones de tensión de enlaces tipo C–O, característico de acetatos.

Éste crudo de reacción se purificó en una columna cromatográfica, obteniéndose cinco fracciones importantes (Espectros N° 5 al N° 9, KBr), de todas ellas sólo en la última fracción se observó algo de interés, las primeras cuatro fracciones sólo contienen material de partida acetilado en C–17.

El espectro de IR (Espectro N° 9, KBr) presenta una señal doble, anchas de mediana intensidad en  $3427\text{ cm}^{-1}$  y  $3192\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a vibraciones de tensión de enlaces del tipo N–H; característico en lactamas, en  $2920\text{ cm}^{-1}$  (y cercanas a ella) se observa una señal aguda e intensa correspondiente a vibraciones de tensión de enlaces C–H<sub>sp<sup>3</sup></sub>; centrada en  $1732\text{ cm}^{-1}$  se observa una señal aguda e intensa correspondiente a vibraciones de tensión de enlace tipo carbonilo (C=O), característico de un éster; también se observan dos bandas en  $1680\text{ cm}^{-1}$  y  $1631\text{ cm}^{-1}$  asignable a vibraciones de tensión de enlace tipo carbonilo (C=O), característico de lactamas de seis y siete miembros; la presencia de los dos bandas ( $1680\text{ cm}^{-1}$  y  $1631\text{ cm}^{-1}$ ) bien definidas hace pensar que se obtuvieron los dos isómeros. También se observa una banda aguda e intensa en  $1252\text{ cm}^{-1}$ , este hecho hace pensar que el producto obtenido no fue el planteado al principio de la síntesis (101 y 102) sino el producto acetilado en C–17 como es descrito a continuación (104 y 105). También se observa una banda en  $1030\text{ cm}^{-1}$  asignable a vibraciones esqueléticas de enlaces –CH<sub>3</sub>.

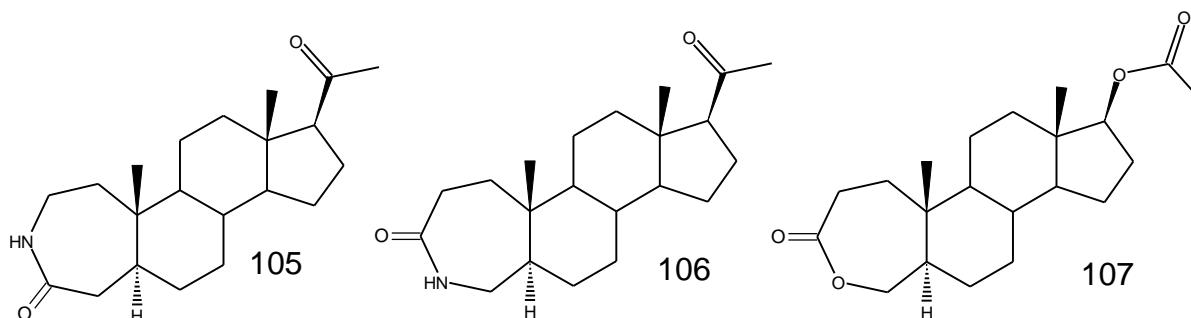


**Esquema 27**

El espectro de RMN  $H^1$  (Espectro N° 10,  $CDCl_3$ ), muestra una serie de multipletes cuyas señales son de difícil asignación por la estructura, por lo tanto sólo consideramos las señales de mayor importancia, entre las que encontramos dos singletes, uno centrado en 0,78 ppm y el otro centrado en 0,92 ppm, ambas señales asignables a los protones metílicos axiales en C-18 y C-19 respectivamente; se observan también dos singletes en 2,07 ppm y otro en 2,04 ppm asignados a los protones metílicos en C-21 (señales intercambiables) de ambos isómeros; en 4,5 ppm se observa un triplete asignable al protón H-4 $\alpha$  en C-4a, en 6,72 ppm y 6,87 ppm se observan dos singletes correspondientes a los protones unidos a nitrógeno en las lactamas en los productos 3 aza (103) y 4 aza (104).

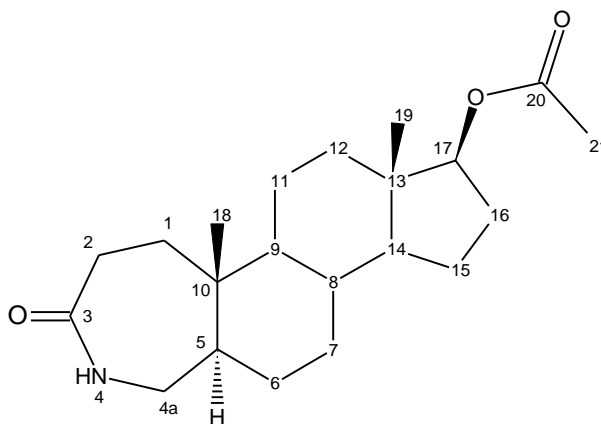
La asignación de las señales en el espectro de RMN  $^{13}C$  (Espectro N° 11,  $CDCl_3$ ) de los anillos A, B y C se llevó a cabo utilizando como referencia los valores reportados

en la literatura para derivados de la  $5\alpha$ -pregan-20-ona<sup>42</sup> (105 y 106). Este derivado de androstano tiene en el C-17 un grupo acetilo en lugar de tener un grupo acetoxilo. Mientras que para la asignación de las señales C-15, C-16, C-17, C-20 y C-21 del anillo D se utilizó como referencia un derivado del  $17\beta$ -acetoxi- $5\alpha$ -androstano-3-ona (107).



**Esquema 28**

En la tabla 1 se asignan las señales para la lactama 4-aza-A-homo-17- $\beta$ -acetoxi- $5\alpha$ -androstano-3-ona (104), la numeración de los carbonos se muestra a continuación.

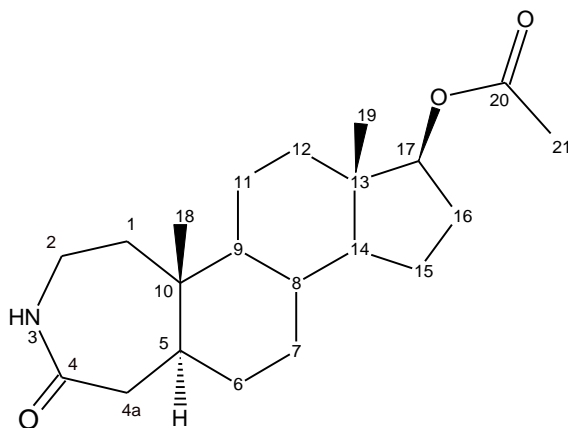


**Tabla 1: Datos Espectroscópicos RMN <sup>13</sup>C (Espectro N° 11, CDCl<sub>3</sub>)**

Señal δ (ppm)	Reportadas	Asignación
34,4	31,8	C-1
36,8	35,1	C-2
179,3	178,8	C-3
49,3	44,2	C-4a
50,7	49,7	C-5
27,6	27,5	C-6
31,2	31,3	C-7
35,1	34,9	C-8
53,7	53,6	C-9
38,7	38,6	C-10
23,5	20,9	C-11
38,7	38,9	C-12
42,3	43,8	C-13
53,4	56,4	C-14
20,8	23,4	C-15
20,5	22,7	C-16
82,7	82,5	C-17
12,1	13,3	C-18
11,9	11,9	C-19
171,2*	171	C-20
21,2	21	C-21

Dave, V. Stothers, J.Warnhoff, W. Canadian Journal of Chemistry, 58 (1980); 2666–2678

En la tabla 2 se asignan las señales para la lactama 3-aza-A-homo-17-β - acetoxi-5-α-androstan-3-ona (103), la numeración de los carbonos se muestra a continuación.



**Tabla 2: Datos Espectroscópicos RMN <sup>13</sup>C (Espectro N° 11, CDCl<sub>3</sub>)**

Señal δ (ppm)	Reportadas	Asignación
37,9	37,7	C-1
41,7	39,5	C-2
179,5	178,9	C-4
43,1	41,8	C-4a
44,5	43,1	C-5
30,7	30,8	C-6
31,5	31,5	C-7
34,8	34,5	C-8
53,9	53,8	C-9
38,9	38,7	C-10
23,5	21,2	C-11
38,9	38,9	C-12
42,3	43,8	C-13
53,9	56,5	C-14
20,8	23,4	C-15
20,5	22,7	C-16

82,7	82,5	C-17
12,1	13,3	C-18
11,9	12	C-19
175,4*	171	C-20
20,9	21	C-21

\* Señales intercambiables.

La cantidad de señales respalda lo inferido en los espectros de infrarrojo, parece que se obtuvieron los dos isómeros y ambos están acetilados en la posición C-17. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  DEPT (Espectro N° 12,  $\text{CDCl}_3$ ) se confirman las señales de los carbonos cuaternarios (C=O, C-10 y C-13) ya que sus señales (179,5 ppm, 179,3 ppm, 175,4 ppm y 171,3 ppm para los cuatro carbonilos, dos de las lactamas y dos de los acetatos en C-17 respectivamente, 42,4 ppm para C-13 de ambos isómeros, y 38,9 ppm y 38,7 ppm para C-10) no se muestran en este espectro; también se pueden distinguir los carbonos primarios y terciarios de los secundarios

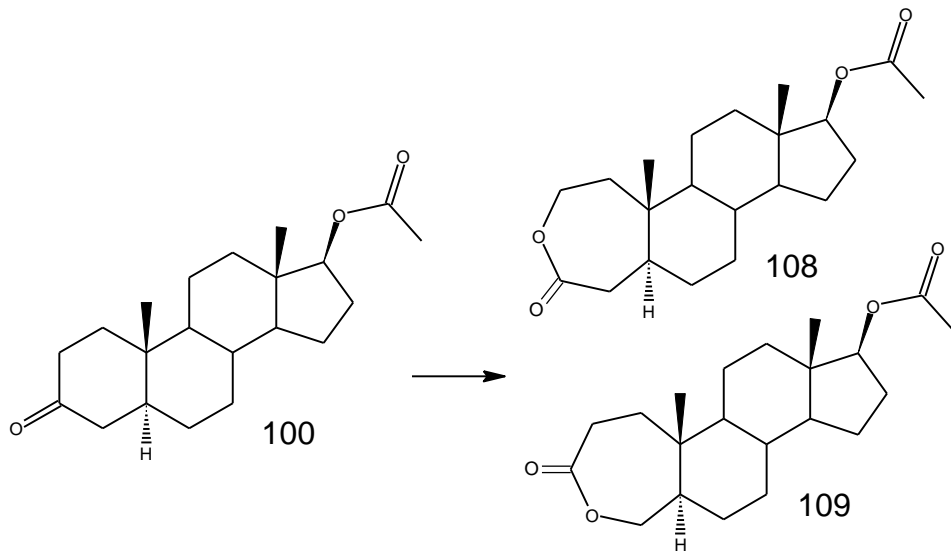
***Síntesis de las lactonas 3-oxa-A-homo-17- $\beta$  - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-4-ona y 4-oxa-A-homo-17- $\beta$  - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona.***

**6.4 Rearreglo de Baeyer - Villiger de la 17- $\beta$  - acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-3-ona.**

Para la reacción de oxidación de Baeyer - Villiger se realizaron varios procedimientos, cambiando las condiciones de la reacción, hasta observar un cambio

en el material de partida a través de cromatografía en capa fina. Estas condiciones fueron:

- Diclorometano seco y ácido m-cloroperbenzóico (en oscuridad)
- Diclorometano seco y ácido m-cloroperbenzóico.
- Acido m-cloroperbenzóico, cloroformo y ácido p-toluensulfónico.
- Acido fórmico, peróxido de hidrogeno y acido p-toluensulfónico.



**Esquema 28**

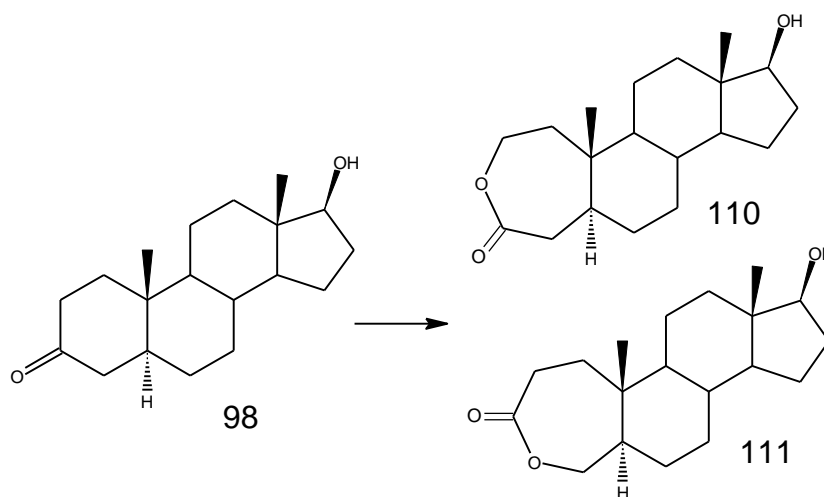
En la síntesis con la mezcla de ácido m-cloroperbenzóico, cloroformo y ácido p-toluensulfónico, luego de una semana de reacción se observa un cambio en el material de partida, se realizó un estudio de IR (Espectros N° 13 y N° 14, KBr) a dos fracciones del producto purificado por cromatografía de columna (Sílica gel, Hex/Acetato de etilo



6:4) donde se observan dos bandas de mediana intensidad en  $2920\text{ cm}^{-1}$  y  $2851\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a vibraciones de tensión de enlaces C-H  $\text{sp}^3$  de la estructura esteroideal, también se observan dos bandas en  $1737\text{ cm}^{-1}$  y  $1712\text{ cm}^{-1}$ , señales agudas e intensas asignable a vibraciones de tensión de enlace tipo carbonilo (C=O), y una señal intensa en  $1252\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes a vibraciones de tensión de un enlace C-O, característico en acetatos, hecho que nos lleva a pensar que se trata sólo del compuesto de partida y que el compuesto observado en cromatografía de capa fina se perdió durante el proceso de purificación. En la segunda fracción (Espectro N° 14, KBr) se puede observar lo mismo, dos bandas de mediana intensidad en  $2922\text{ cm}^{-1}$  y  $2850\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a vibraciones de tensión de enlaces C-H  $\text{sp}^3$ , dos bandas en  $1737\text{ cm}^{-1}$  y  $1715\text{ cm}^{-1}$ , señales agudas e intensas asignable a vibraciones de tensión de enlace tipo carbonilo (C=O), y una señal intensa en  $1248\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes a vibraciones de tensión de un enlace C-O, característico en acetatos

En la síntesis con la mezcla de ácido fórmico, peróxido de hidrogeno y ácido p-toluensulfónico se trabajó con dos sustratos diferentes, con 17- $\beta$  - acetoxi-5- $\alpha$ -androstano-3-ona (101) y con 17- $\beta$  - hidroxí-5- $\alpha$ -androstano-3-ona (98), en ambos casos, después de dos días de reacción, se observó un cambio con el material de partida por cromatografía de capa fina. Se realizó un estudio de IR, para el primer sustrato (100) (Espectro N°15, KBr) se observan dos bandas de mediana intensidad en  $2927\text{ cm}^{-1}$  y  $2851\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a vibraciones de tensión de enlaces C-H  $\text{sp}^3$  de la estructura esteroideal, también se observan una banda en  $1735\text{ cm}^{-1}$ , señal aguda e intensa asignable a vibraciones de tensión de enlace tipo carbonilo (C=O), y una señal intensa en  $1247\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes a vibraciones de tensión de un enlace C-O, característico en acetatos. Aunque este compuesto presentó características interesantes, no se realizaron más estudios por no tener un equipo de RMN disponible.

En la segunda reacción (98), se realizó también un estudio de IR (Espectro N° 16, KBr) donde se observa una banda ancha de mediana intensidad en  $3432\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a vibraciones de enlace O-H, así como dos bandas de mediana intensidad en  $2943\text{ cm}^{-1}$  y  $2873\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a vibraciones de tensión de enlaces C-H  $\text{sp}^3$ . También se observa una banda aguda e intensa en  $1705\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a vibraciones de enlaces de tipo carbonilo (C=O). Se observa una banda doble de mediana intensidad en  $1446\text{ cm}^{-1}$  y  $1386\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a vibraciones de tensión asimétrica deformativa de enlaces  $-\text{CH}_3$ , también se observa una banda en  $1061\text{ cm}^{-1}$  asignable a vibraciones esqueléticas de enlaces  $-\text{CH}_3$ .



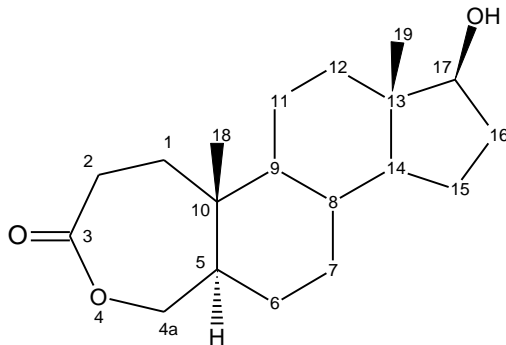
**Esquema 29.**

El espectro de RMN  $\text{H}^1$  (Espectro N° 10,  $\text{CDCl}_3$ ), muestra una serie de multipletes cuyas señales son de difícil asignación por la estructura, por lo tanto sólo consideramos las señales de mayor importancia, entre las que encontramos dos singletes, uno centrado en 0,74 ppm y el otro centrado en 0,94 ppm, ambas señales asignables a los protones metílicos axiales en C-18 y C-19 respectivamente; se observan varios dobletes centrados en la región de 4,25 ppm asignables a los protones

2-H del isómero 3-oxa-4oxo (107) y los protones 4a-H del isómero 3-oxo-4-oxa (108), se observan otros dobletes centrados en la región de 3,64 ppm asignables a los protones 2-H del isómero 3-oxo-4-oxa (108) y los protones 4a-H del isómero 3-oxa-4-oxo (107). También se observa una señal en 8,08 ppm asignable al protón unido al carbonilo en el ácido fórmico, utilizado durante la reacción.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Espectro N° 18,  $\text{CDCl}_3$ ), presenta una serie de señales, las cuales fueron asignadas utilizando como referencia valores reportados en la literatura<sup>42</sup>, donde se encontraron los datos espectroscópicos de los compuestos sintetizados.

En la tabla 3 se asignan las señales para la lactona 4-oxa-A-homo-17- $\beta$  -hidroxi-5- $\alpha$ -androstano-3-ona (111), la numeración de los carbonos se muestra a continuación.

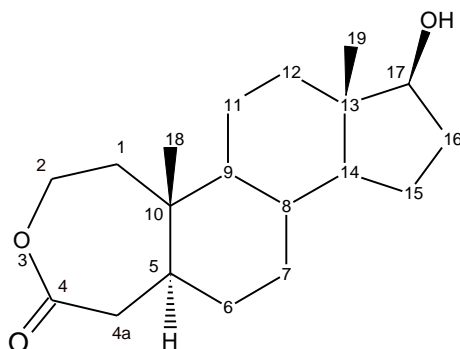


**Tabla 3: Datos Espectroscópicos RMN <sup>13</sup>C (Espectro N° 18, CDCl<sub>3</sub>)**

Señal δ (ppm)	Reportadas	Asignación
29,7	29,7	C-1
35,5	35,6	C-2
176,3	176,3	C-3
70,0	70,0	C-4a
48,6	48,7	C-5
26,2	26,2	C-6
31,1	31,2	C-7
34,9	35,0	C-8
53,7	53,7	C-9
37,9	37,7	C-10
20,7	20,7	C-11
36,5	36,6	C-12
42,7	42,8	C-13
50,8	50,9	C-14
23,3	23,3	C-15
30,4	30,4	C-16
81,7	81,6	C-17
11,1	11,1	C-18
12,3	12,3	C-19

Dave, V. Stothers, J.Warnhoff, W. Canadian Journal of Chemistry, 58 (1980); 2666-2678

En la tabla 4 se asignan las señales para la lactona 3-oxa-A-homo-17-β - hidroxí-5-α-androstan-3-ona (110), la numeración de los carbonos se muestra a continuación



**Tabla 4: Datos Espectroscópicos RMN  $^{13}\text{C}$  (Espectro N° 18,  $\text{CDCl}_3$ )**

Señal $\delta$ (ppm)	Reportadas	Asignación
37,5	35,8	C-1
64,7	64,7	C-2
176,0	176,0	C-4
41,7	41,7	C-4 <sup>a</sup>
43,4	43,5	C-5
30,4	30,4	C-6
31,4	31,4	C-7
34,6	34,7	C-8
53,9	54,0	C-9
37,7	37,5	C-10
20,9	20,9	C-11
36,5	36,6	C-12
42,7	42,8	C-13
50,8	50,9	C-14
23,3	23,3	C-15
30,4	30,4	C-16
81,7	81,6	C-17
11,1	11,1	C-18
12,1	12,1	C-19

La cantidad de señales parece indicar que se obtuvieron los dos isómeros. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  DEPT (Espectro N° 19,  $\text{CDCl}_3$ ) se confirman las señales de los carbonos cuaternarios ( $\text{C}=\text{O}$ , C-10 y C-13) ya que sus señales (176,3 ppm, 176,0 ppm para los dos carbonilos de las lactonas, 42,8 ppm para C-13 de ambos isómeros, y 37,7 ppm y 37,5 ppm para C-10) no se muestran en este espectro; también se pueden distinguir los carbonos primarios y terciarios de los secundarios. Se observa una señal en 161,2 ppm asignable al carbonilo de ácido fórmico, utilizado durante la reacción.

## 7. CONCLUSIONES.

Se llevaron a cabo un total de cinco (5) intentos de síntesis, donde se variaron las condiciones de la reacción, hasta encontrar aquellas en las que se obtuviera el producto esperado. En la síntesis de la oxima y la acetilación del grupo hidroxilo la reacción ocurre de forma rápida con buenos rendimientos, sin embargo en aquellos procedimientos que involucraban rearrreglos moleculares fue necesario variar las condiciones de reacción hasta obtener los productos deseados. En el caso del rearrreglo de Beckmann, para obtener las lactamas, el rendimiento fue bajo (32%), mientras que en el rearrreglo de Baeyer-Villiger, para obtener las lactonas, fue moderado (53%).

El rearrreglo de Schmidt no se realizó debido a que no se contaba con los reactivos necesarios para llevar a cabo la reacción, además de que estas reacciones tienen cierto riesgo de explosiones debido a los productos que se generan.

Con respecto a la estereoquímica de las reacciones de rearrreglos moleculares, como se esperaba se obtienen los dos isómeros posibles, tanto de las lactamas como de las lactonas. Esto queda demostrado en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los productos obtenidos. Debido a que se obtienen los dos isómeros de la lactama, se infiere que también se obtienen los dos isómeros de la oxima (syn y anti).

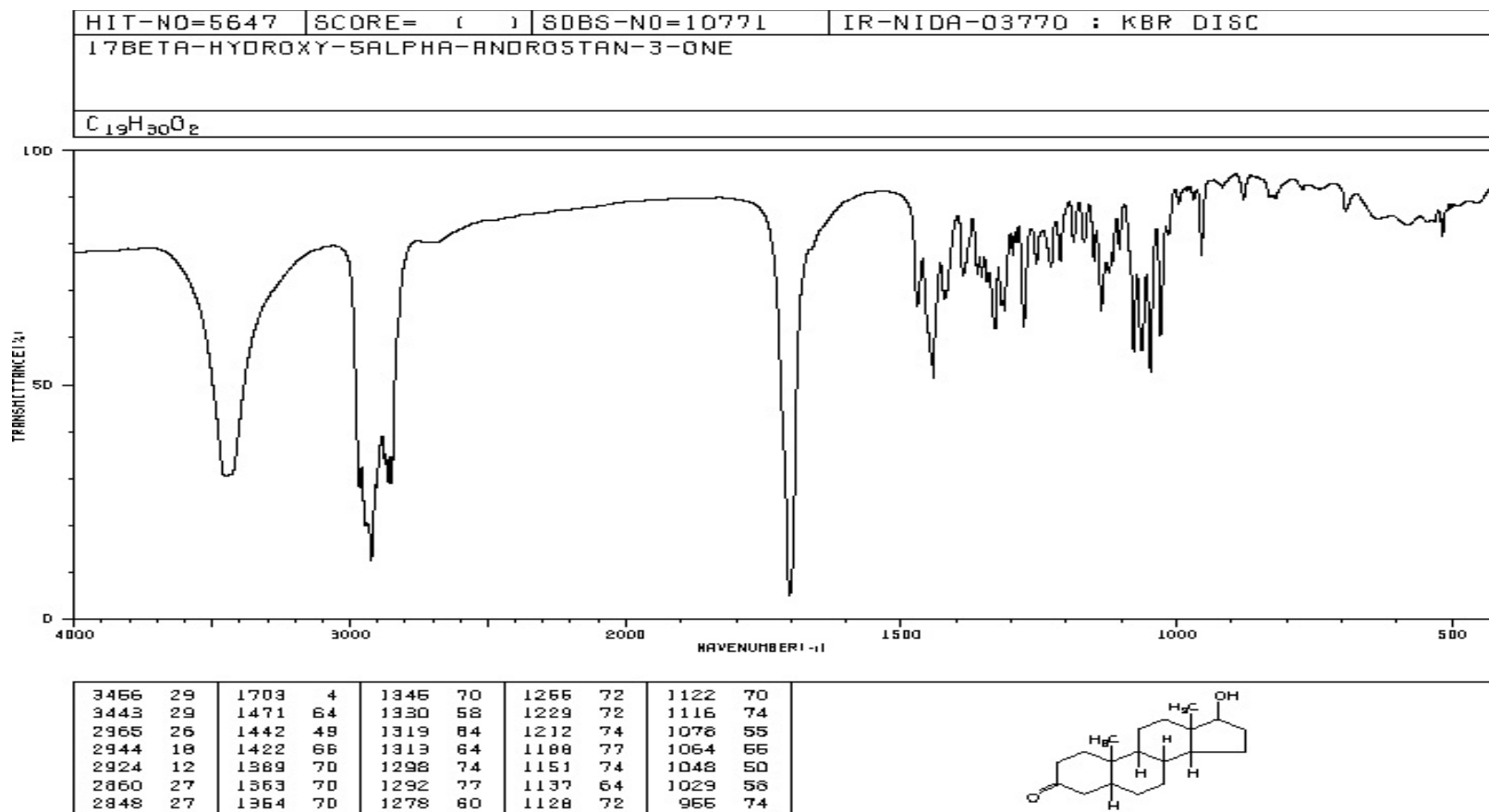
La orientación obtenida en mayor proporción se puede deducir de las intensidades de las señales de RMN  $^{13}\text{C}$  de los carbonos característicos, como lo es el carbonilo de las lactamas y las lactonas. En ambos casos la relación de los isómeros es casi 1:1. En el caso de el rearrreglo de Baeyer –Villiger, se observa que el isómero que

se encuentra levemente en mayor proporción es aquel en el que el heteroátomo que expande el anillo se inserta en la posición 3, esto puede ser debido a que en el mecanismo de la reacción, el intermediario más estable es aquel que conlleva a la formación del isómero 3-oxa, debido a que se evitan interacciones 1,3 diaxiales. La proporción ~1:1 en el rearrreglo de Beckmann es debido a la habitual proporción ~1:1 en la formación de la oxima.

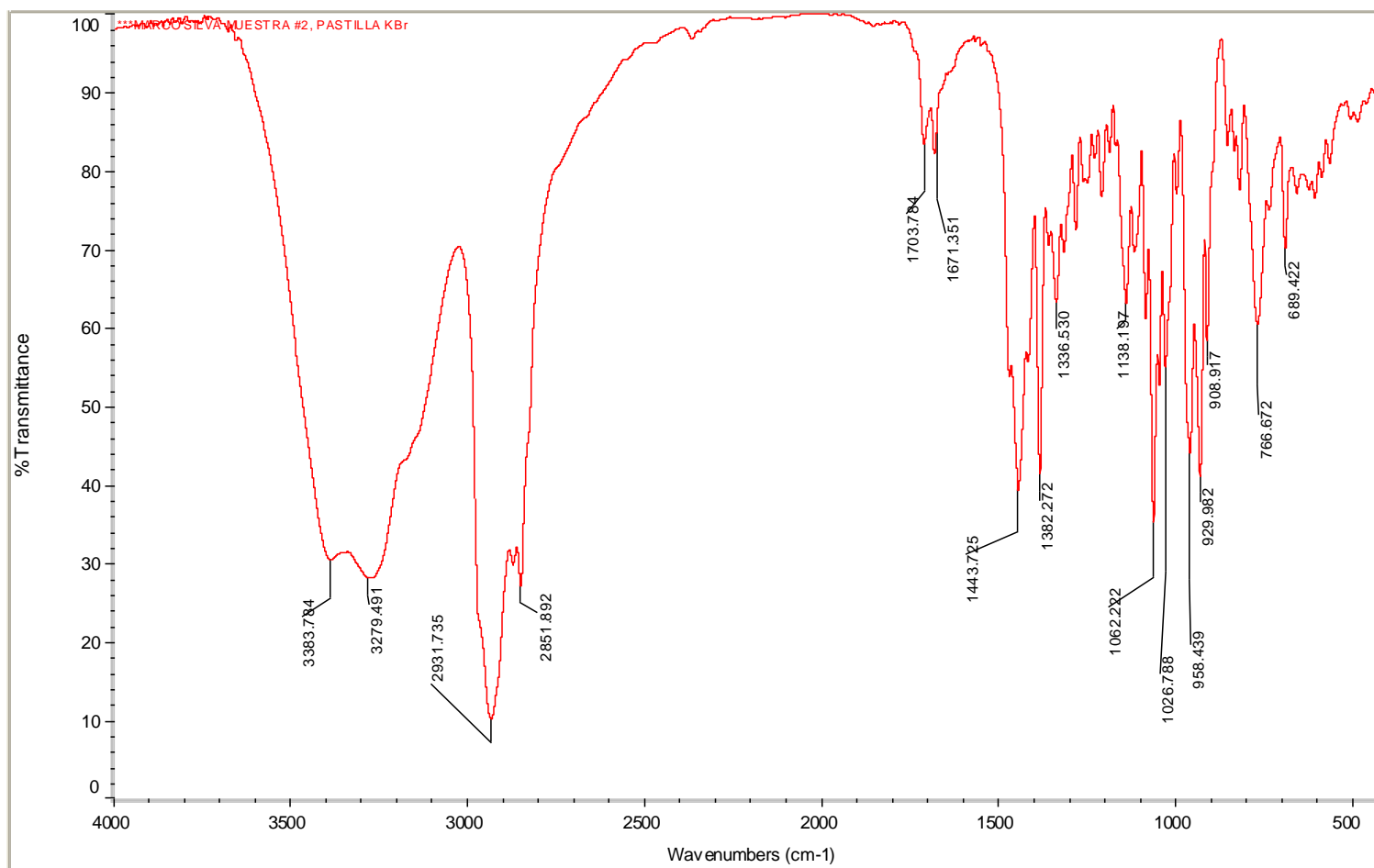
En general, se logró realizar modificaciones estructurales sobre el anillo A de 17- $\beta$  - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona, expandiendo el anillo A de seis a siete miembros. Se logró la síntesis efectiva de la 17- $\beta$  - acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-3-ona y también de la oxima de 17- $\beta$  - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona, siendo ésta el precursor para la síntesis de las lactamas 3-aza-A-homo-17- $\beta$  - acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-4-ona y 4-aza-A-homo-17- $\beta$  - acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-3-ona. También se logró la síntesis de las lactonas 3-oxa-A-homo-17- $\beta$  - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-4-ona y 4-oxa-A-homo-17- $\beta$  - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona.



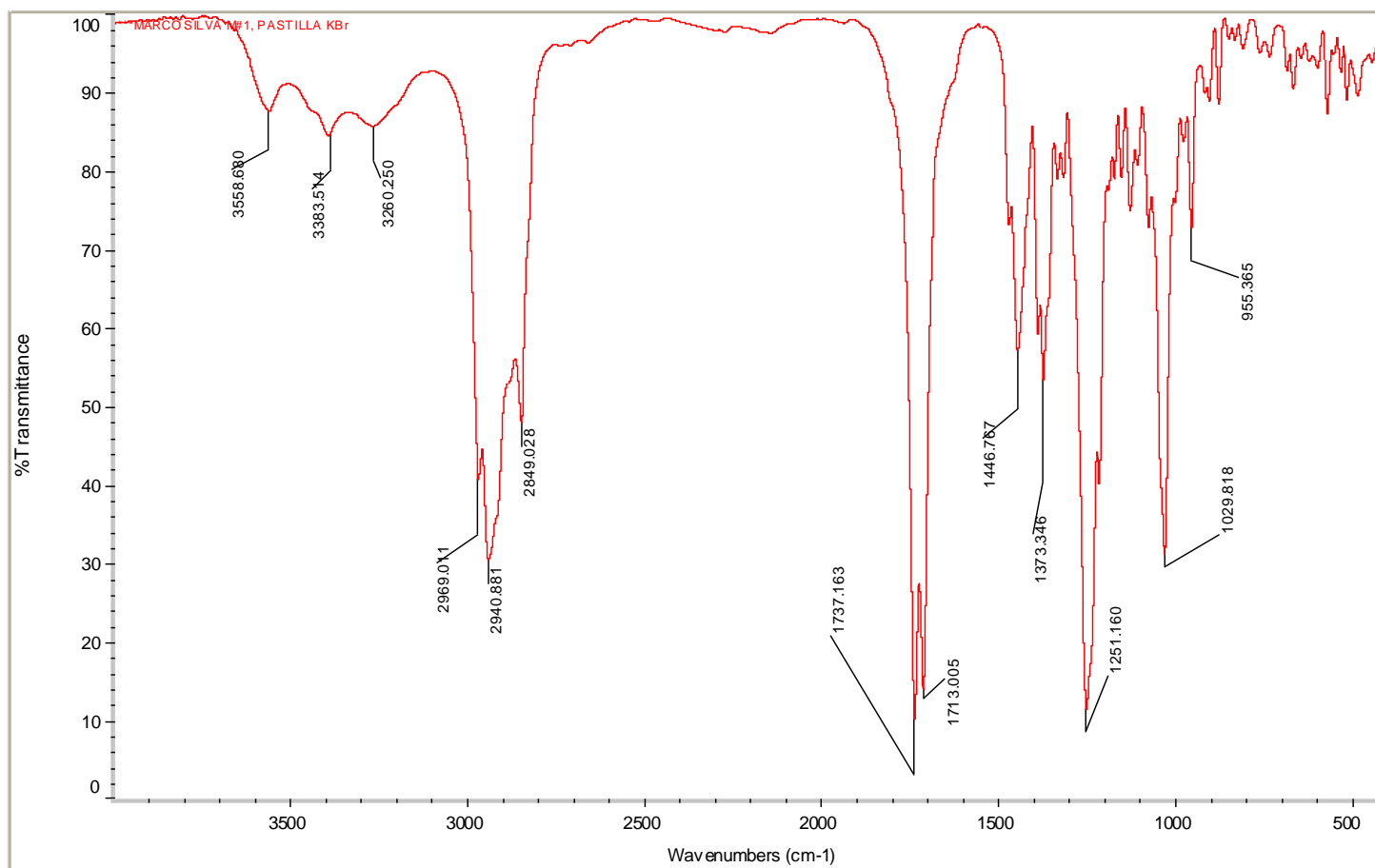
## 8. ESPECTROS.



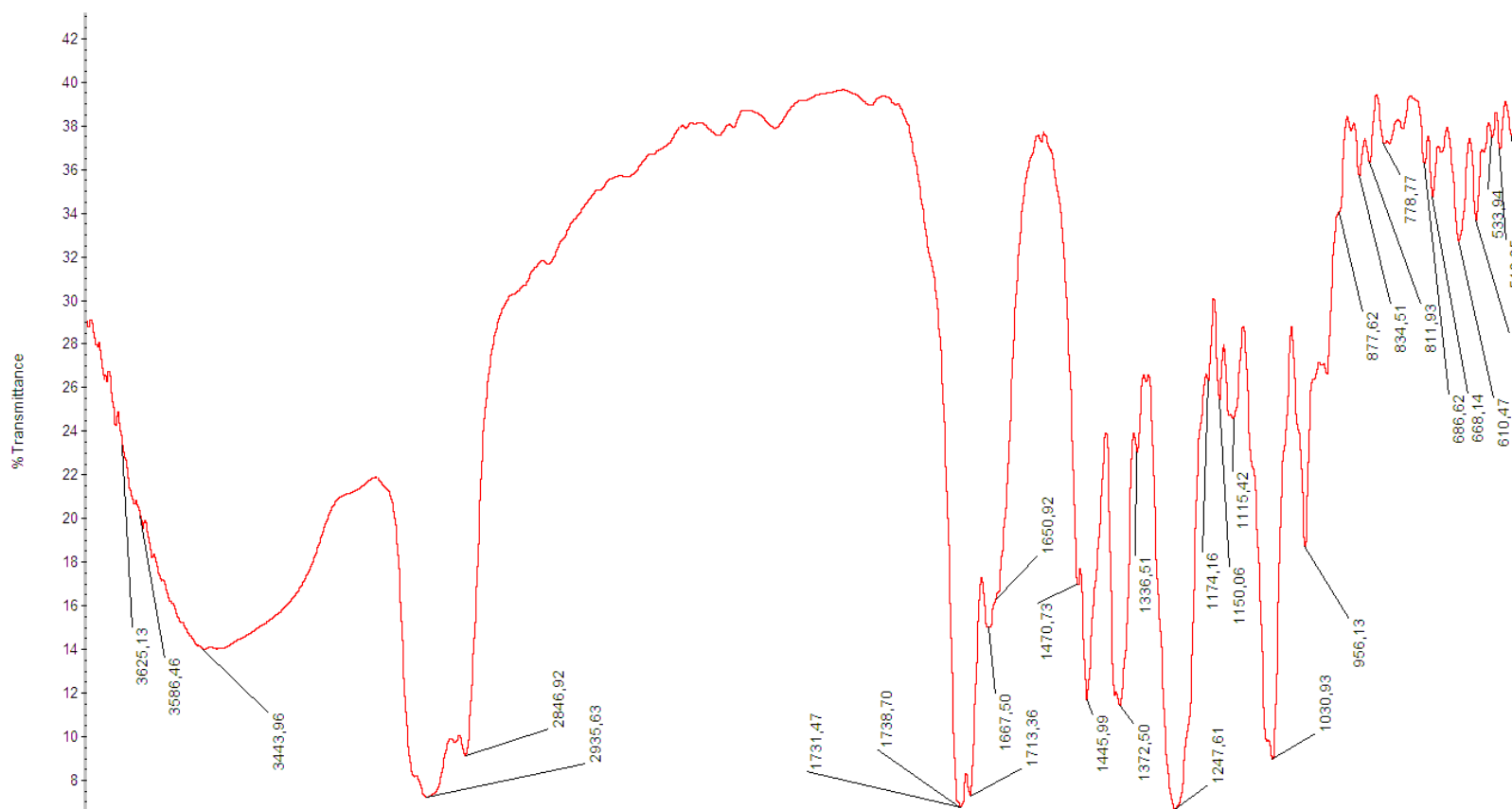
*Espectro N° 1, KBr. (17-β – hidroxi-5-α-androstan-3-ona)*



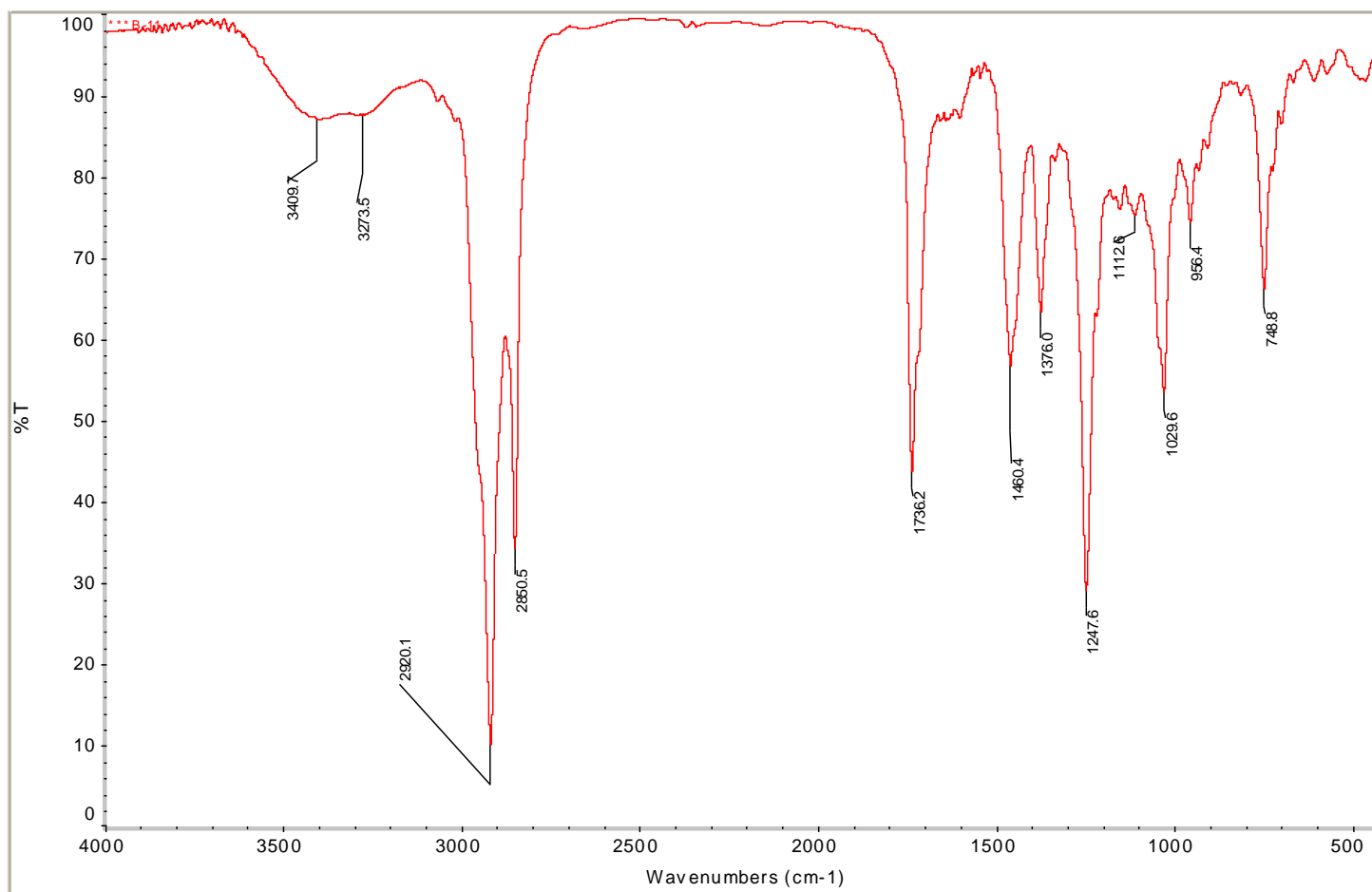
***Espectro N° 2, KBr. (Oxima 17-β - hidroxi-5-α-androstan-3-ona)***



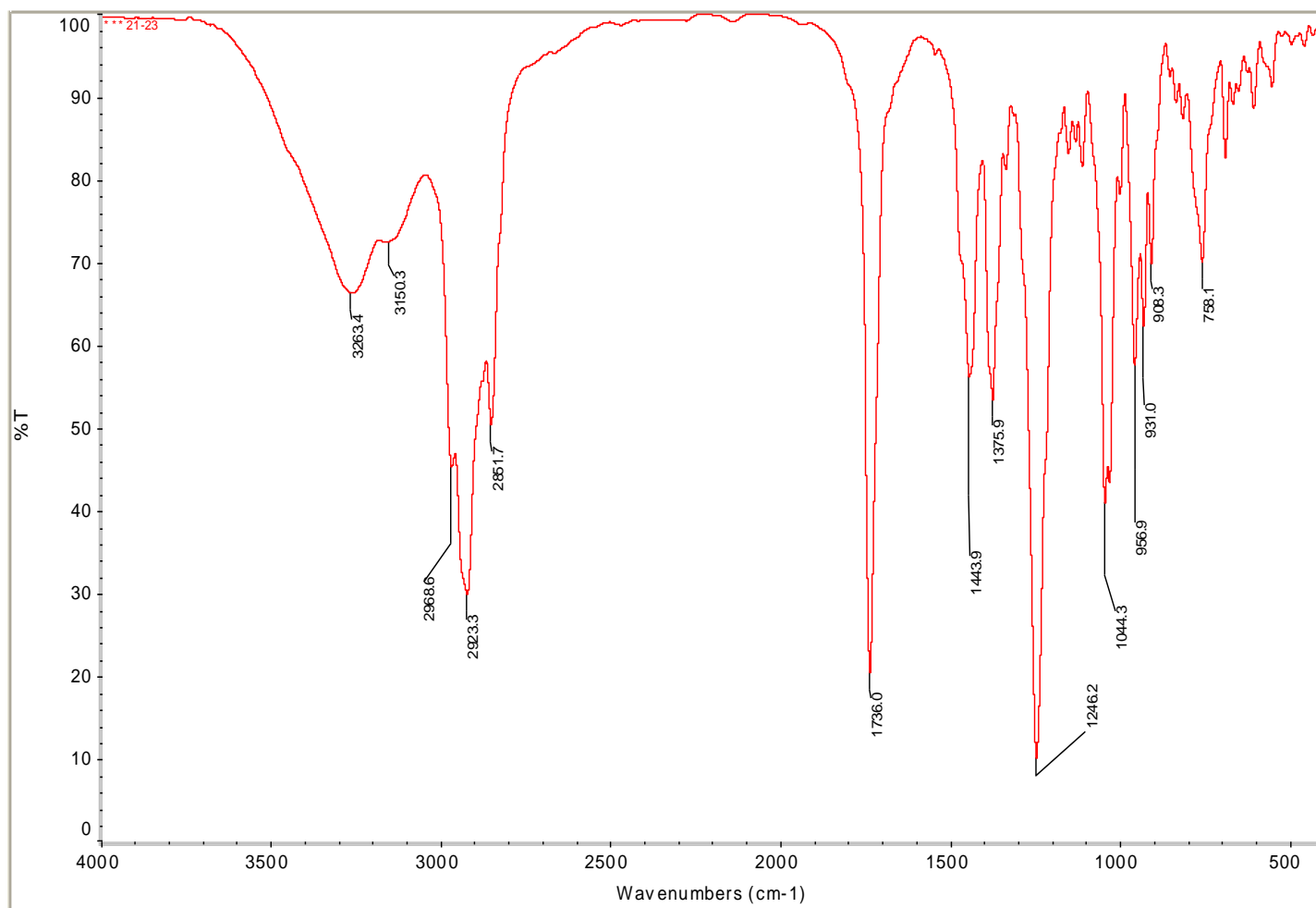
***Espectro N° 3, KBr. (17- $\beta$  - acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-3-ona)***



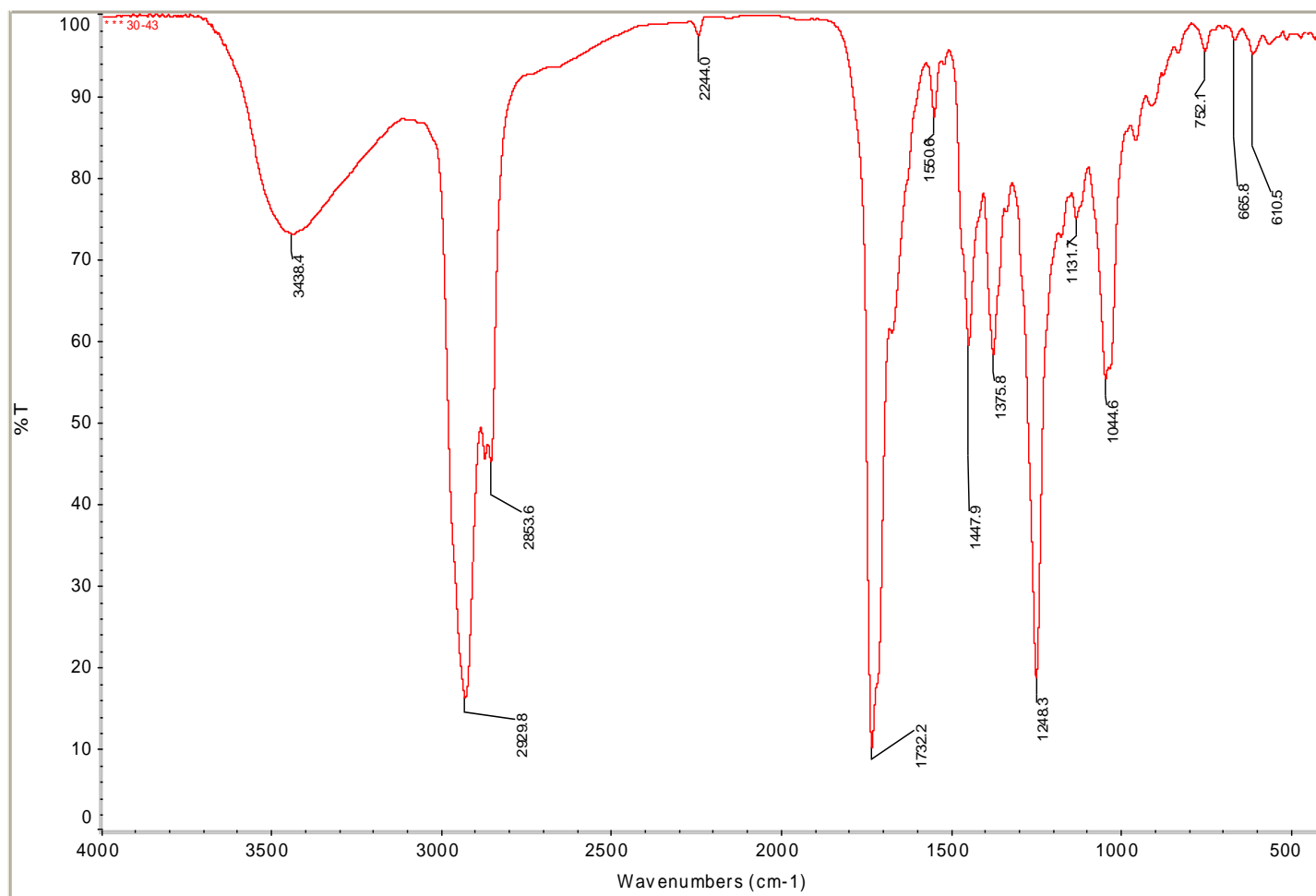
**Espectro N° 4, KBr.**



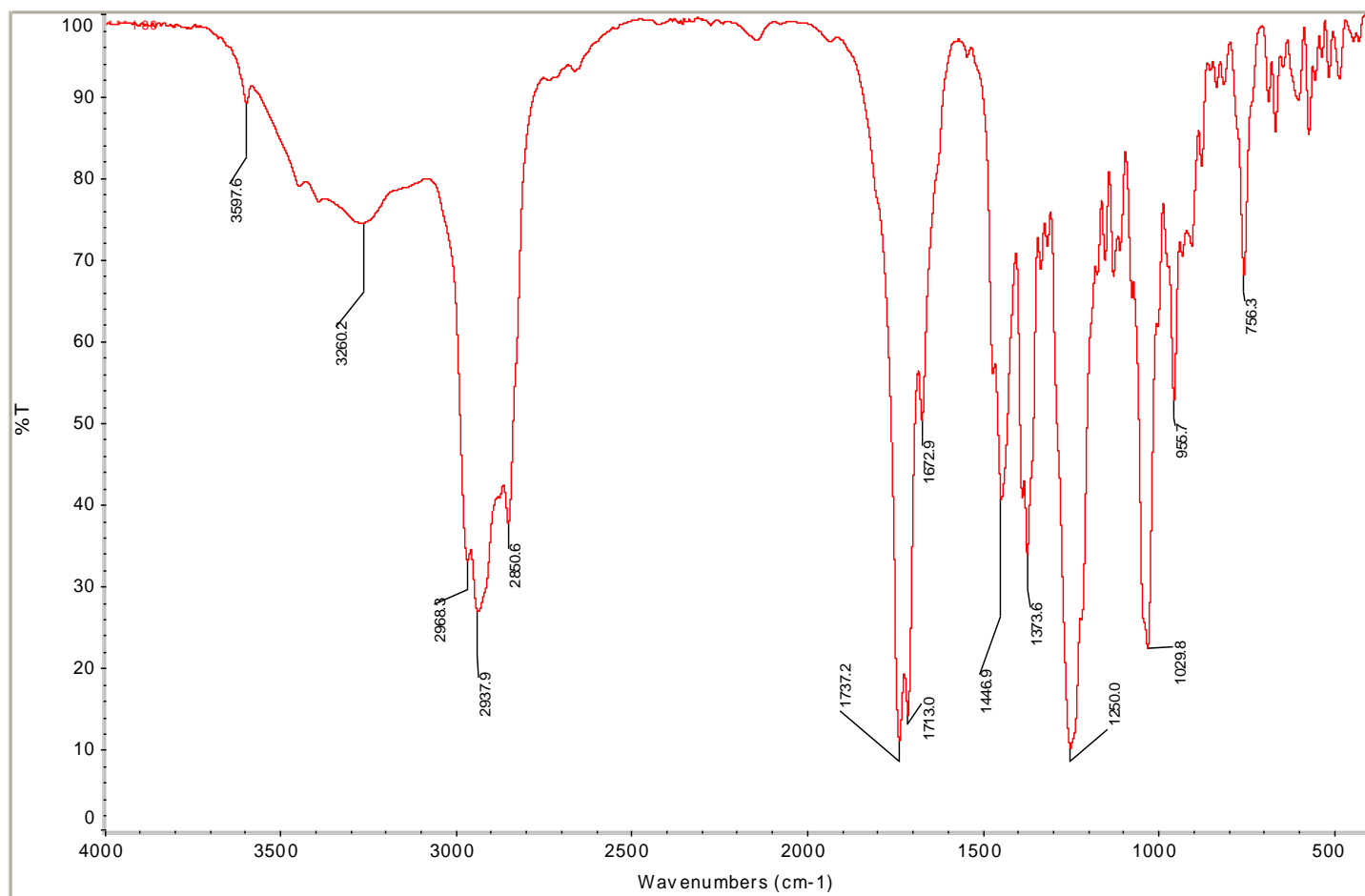
***Espectro N° 5, KBr.***



***Espectro N° 6, KBr.***

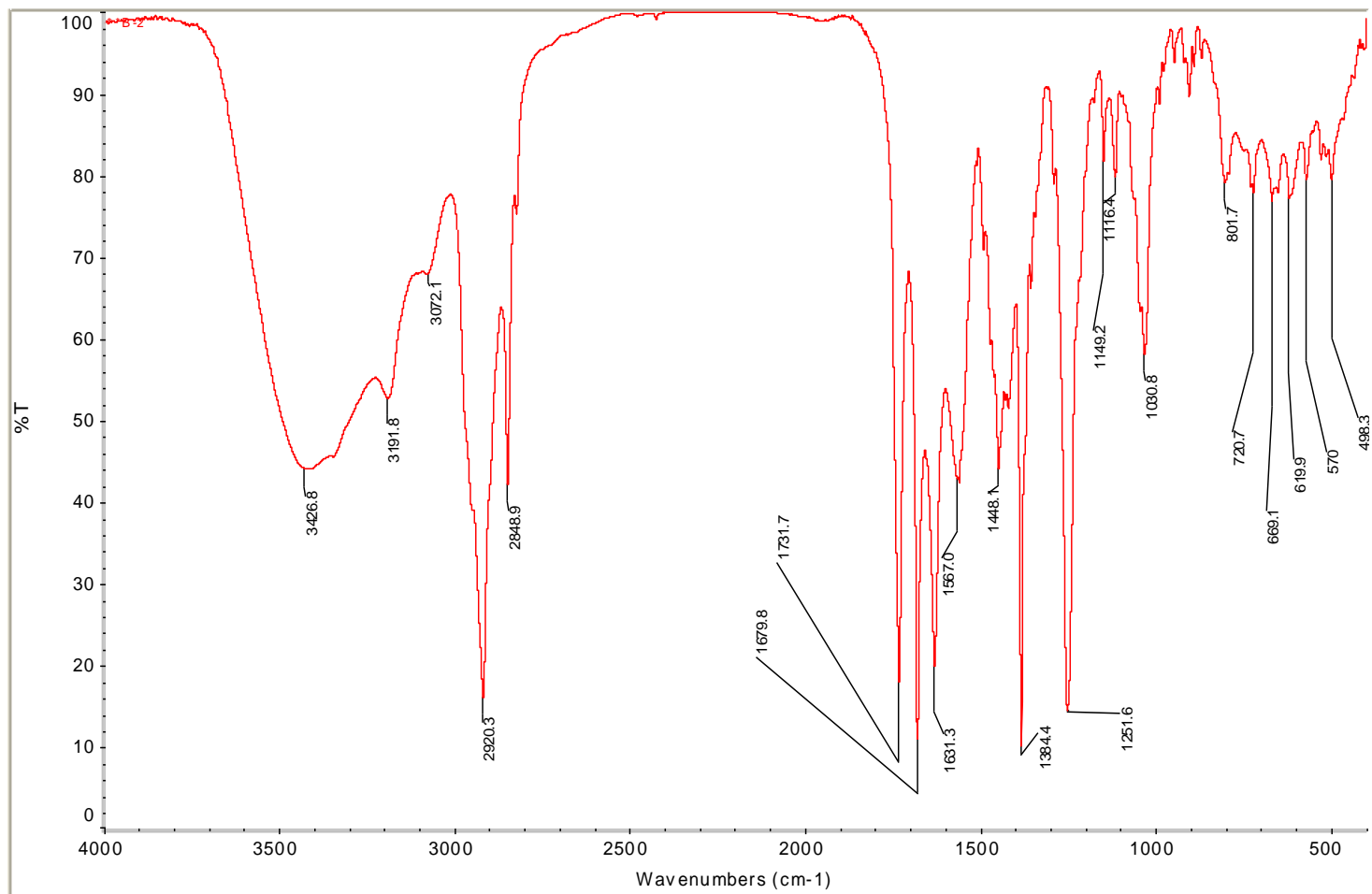


***Espectro N° 7, KBr.***

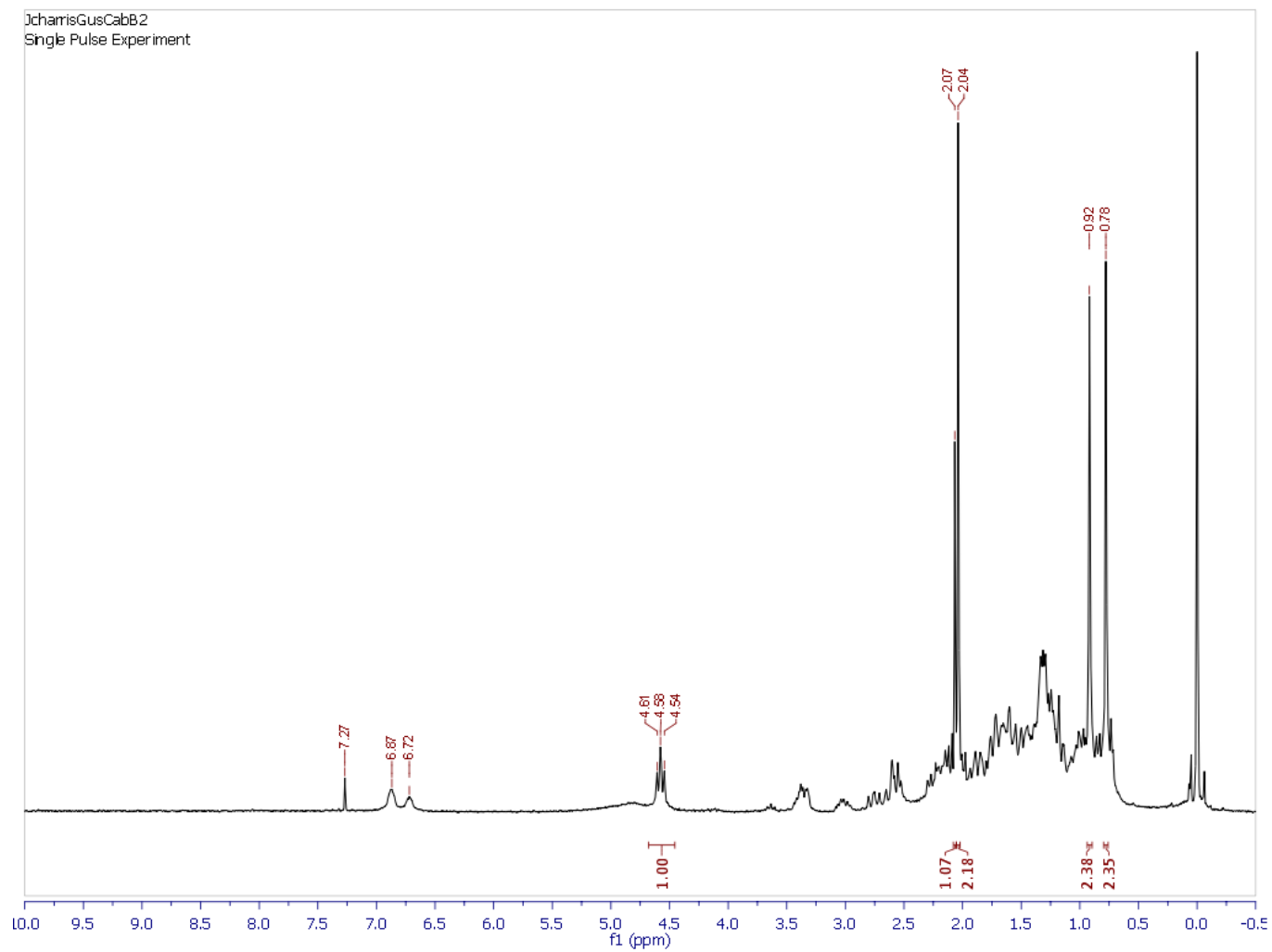


***Espectro N° 8, KBr.***

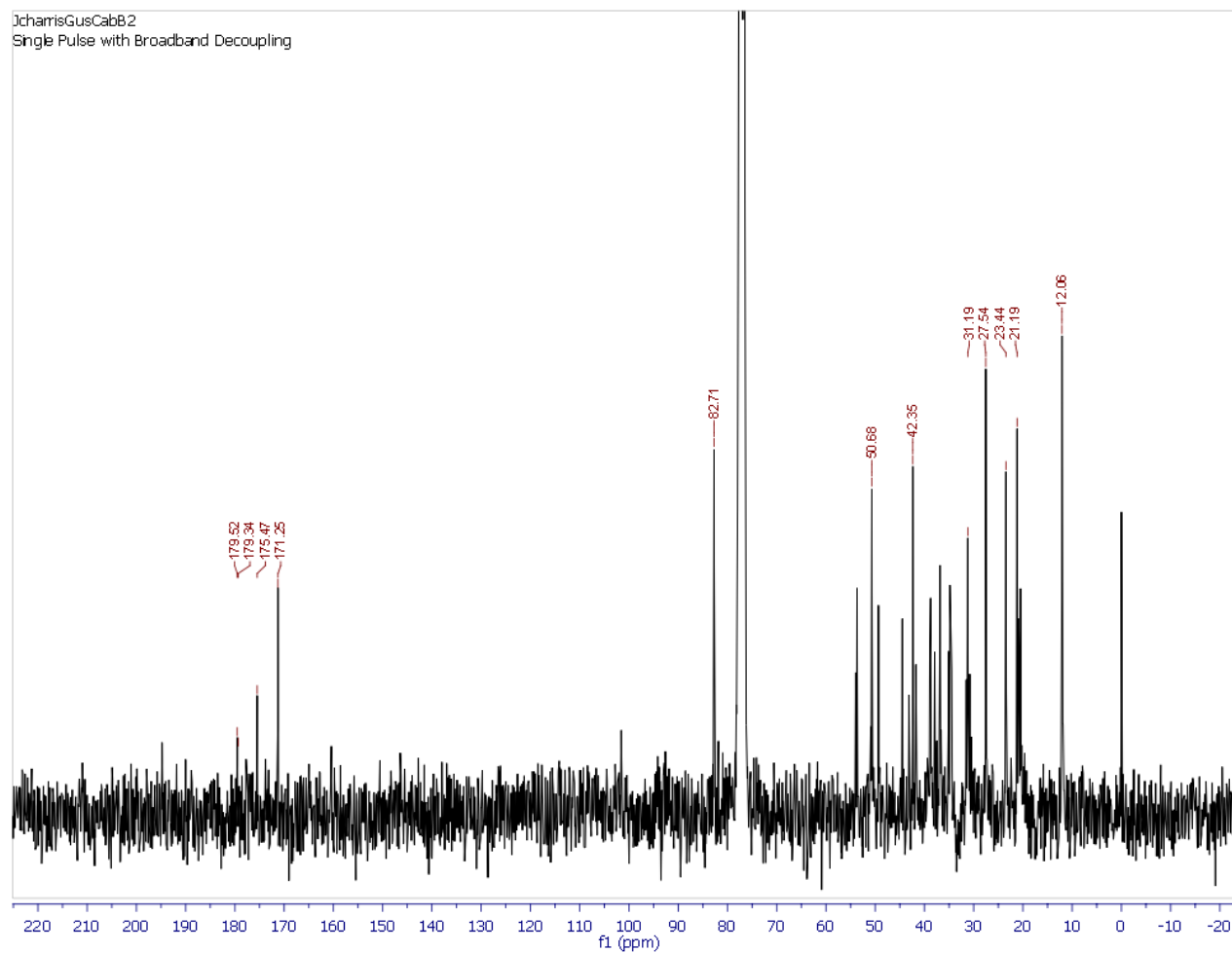




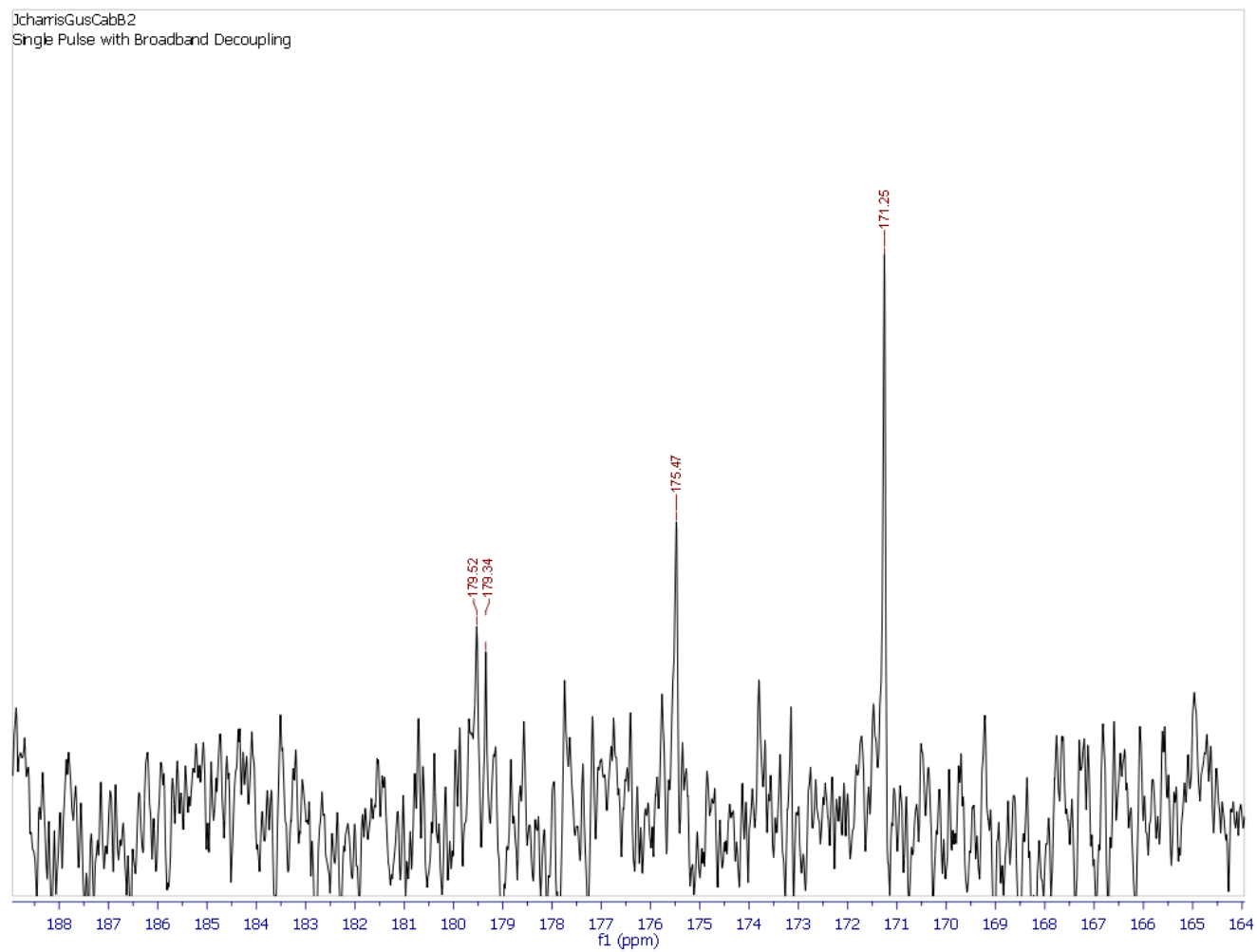
***Espectro N° 9, KBr. (Mezcla 3-aza-4-oxo y 4-aza-3-oxo-A-homo-17-β-acetoxi-5-α-androstanona)***



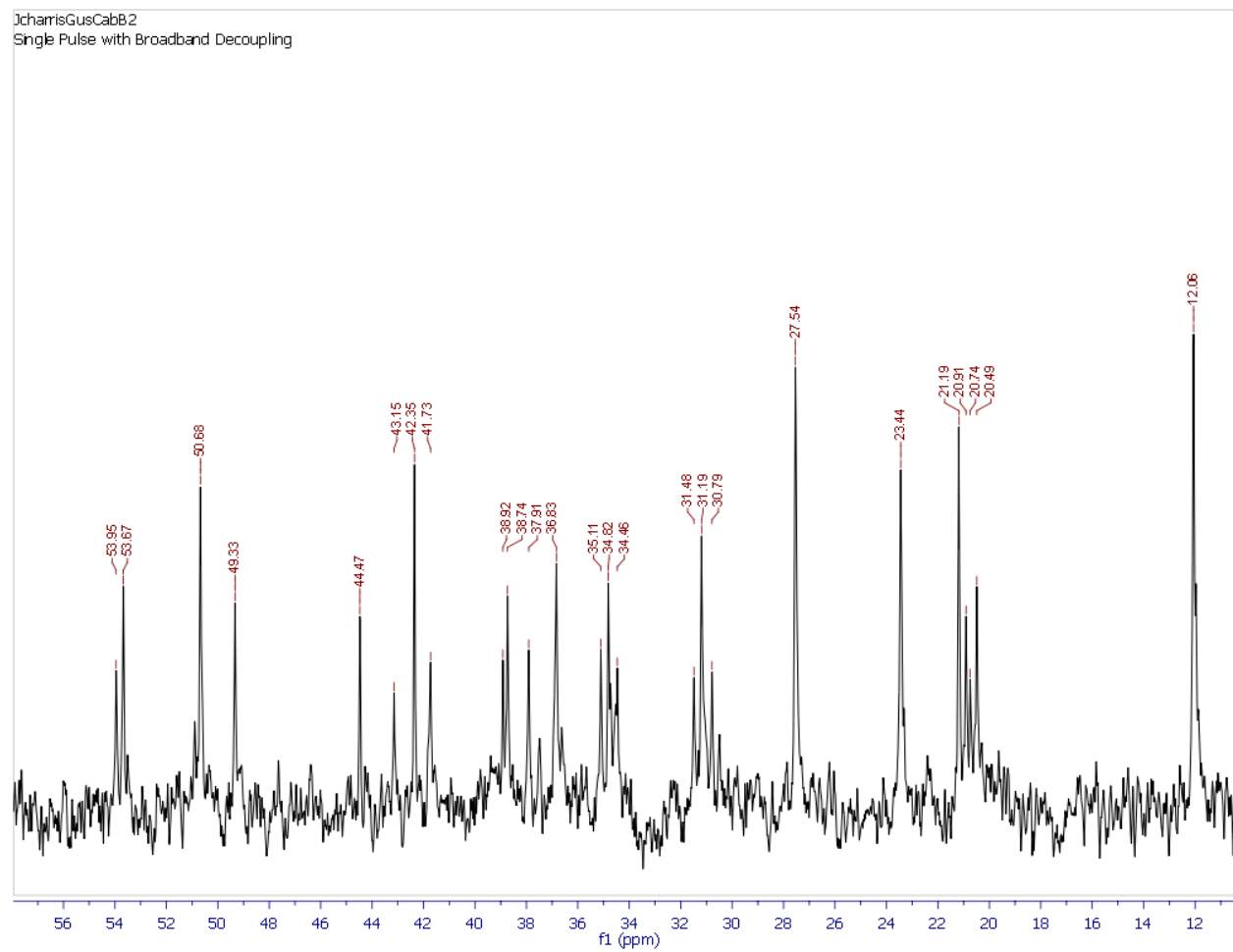
***Espectro N° 10, CDCl<sub>3</sub>. (Mezcla 3-aza-4-oxo y 4-aza-3-oxo-A-homo-17-β-acetoxi-5-α-androstanona)***



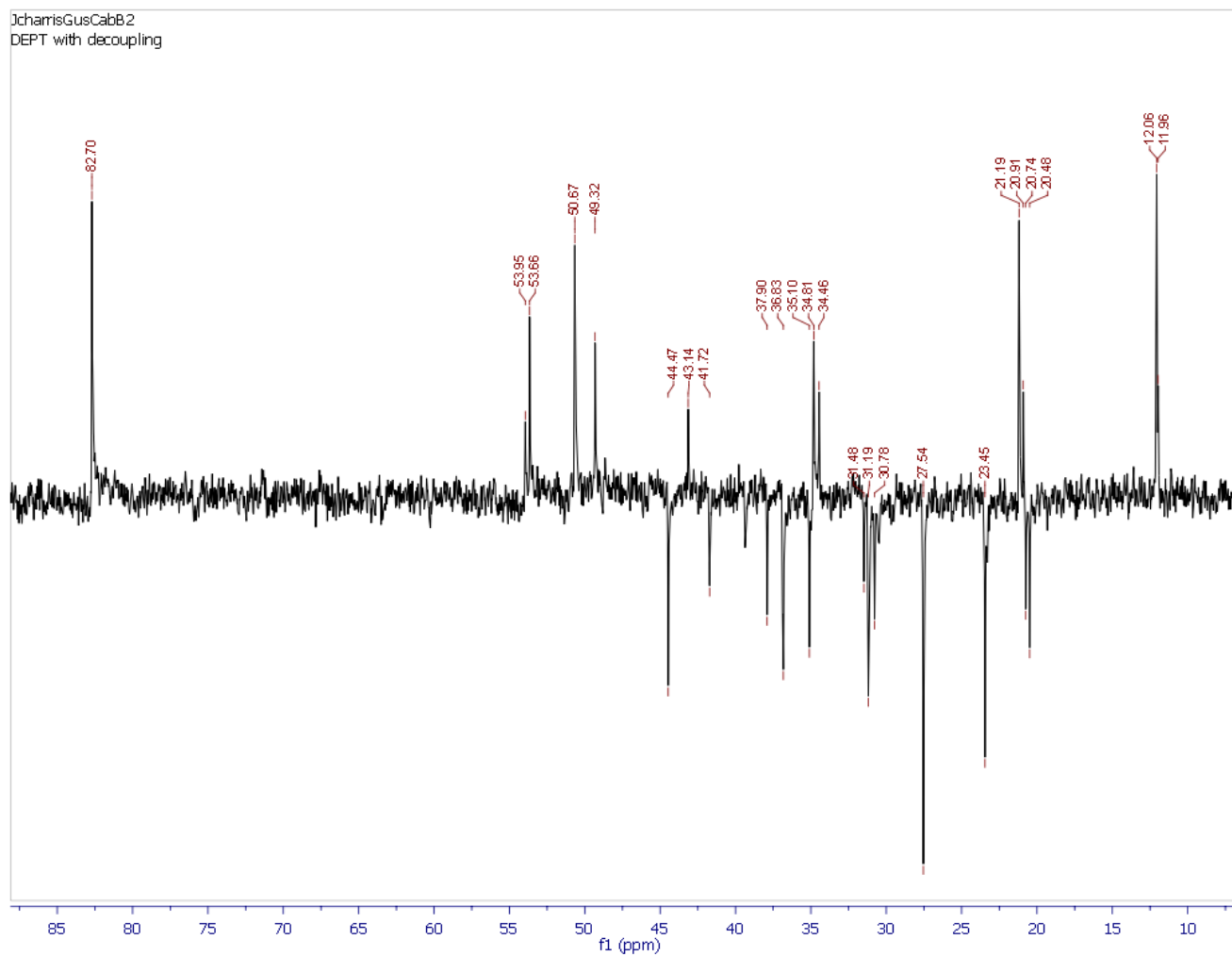
***Espectro N° 11, CDCl<sub>3</sub>. (Mezcla 3-aza-4-oxo y 4-aza-3-oxo-A-homo-17-β-acetoxi-5-α-androstanona)***



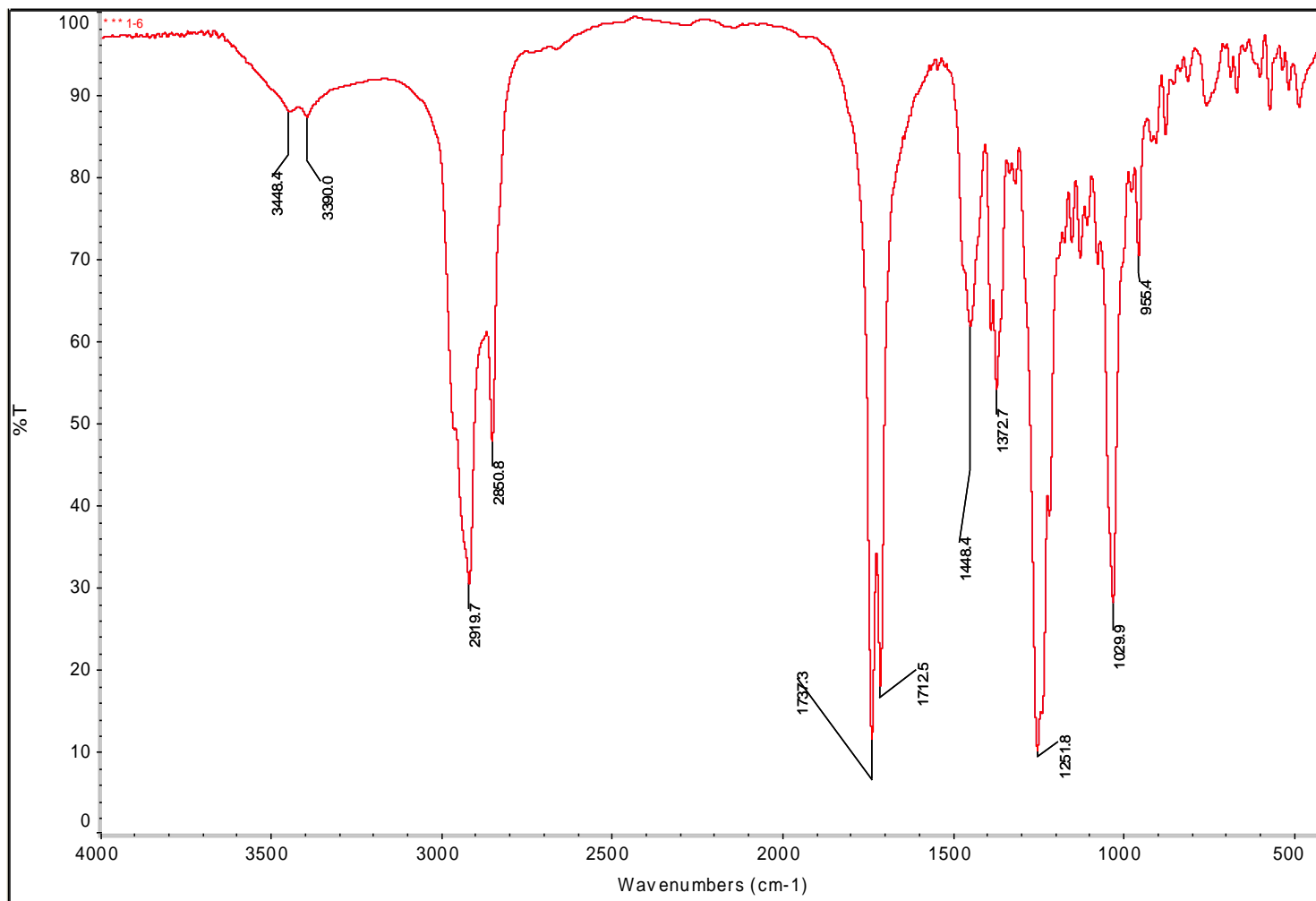
***Espectro N° 11.a, CDCl<sub>3</sub>***



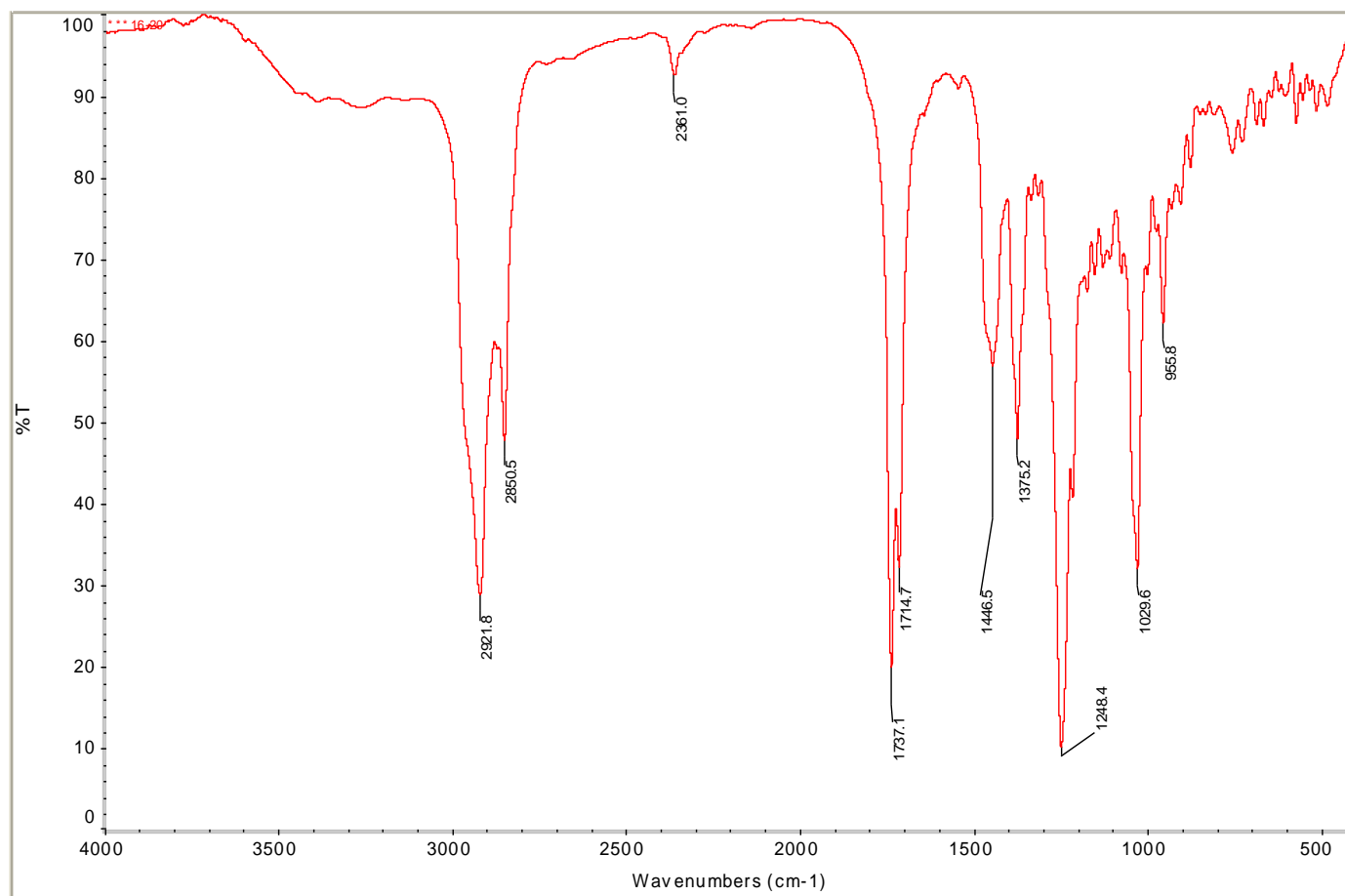
***Espectro N° 11.b, CDCl<sub>3</sub>***



***Espectro N° 12, CDCl<sub>3</sub>. (Mezcla 3-aza-4-oxo y 4-aza-3-oxo-A-homo-17-β-acetoxi-5-α-androstanona)***

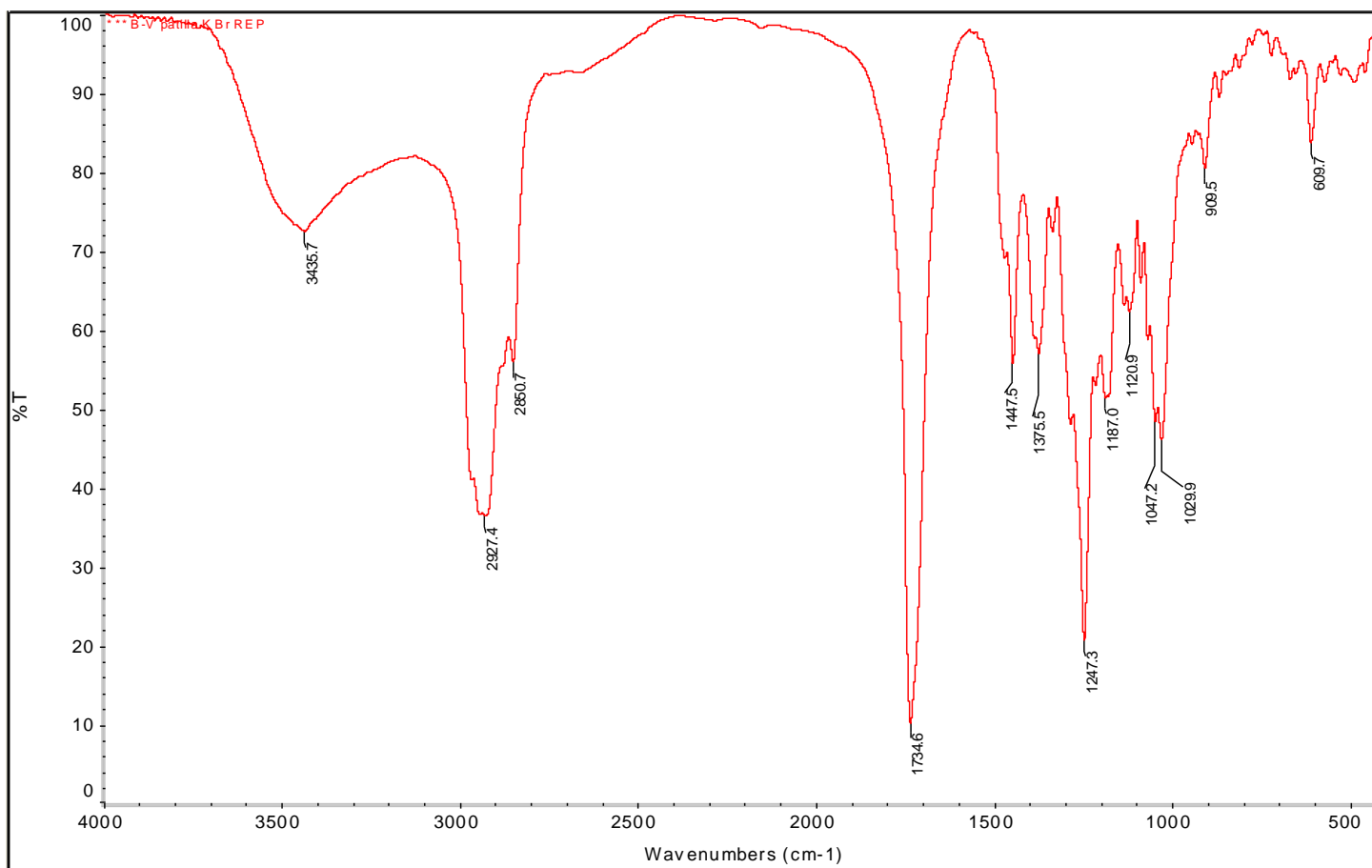


***Espectro N° 13, KBr. (17-β – acetoxi-5-α-androstan-3-ona)***

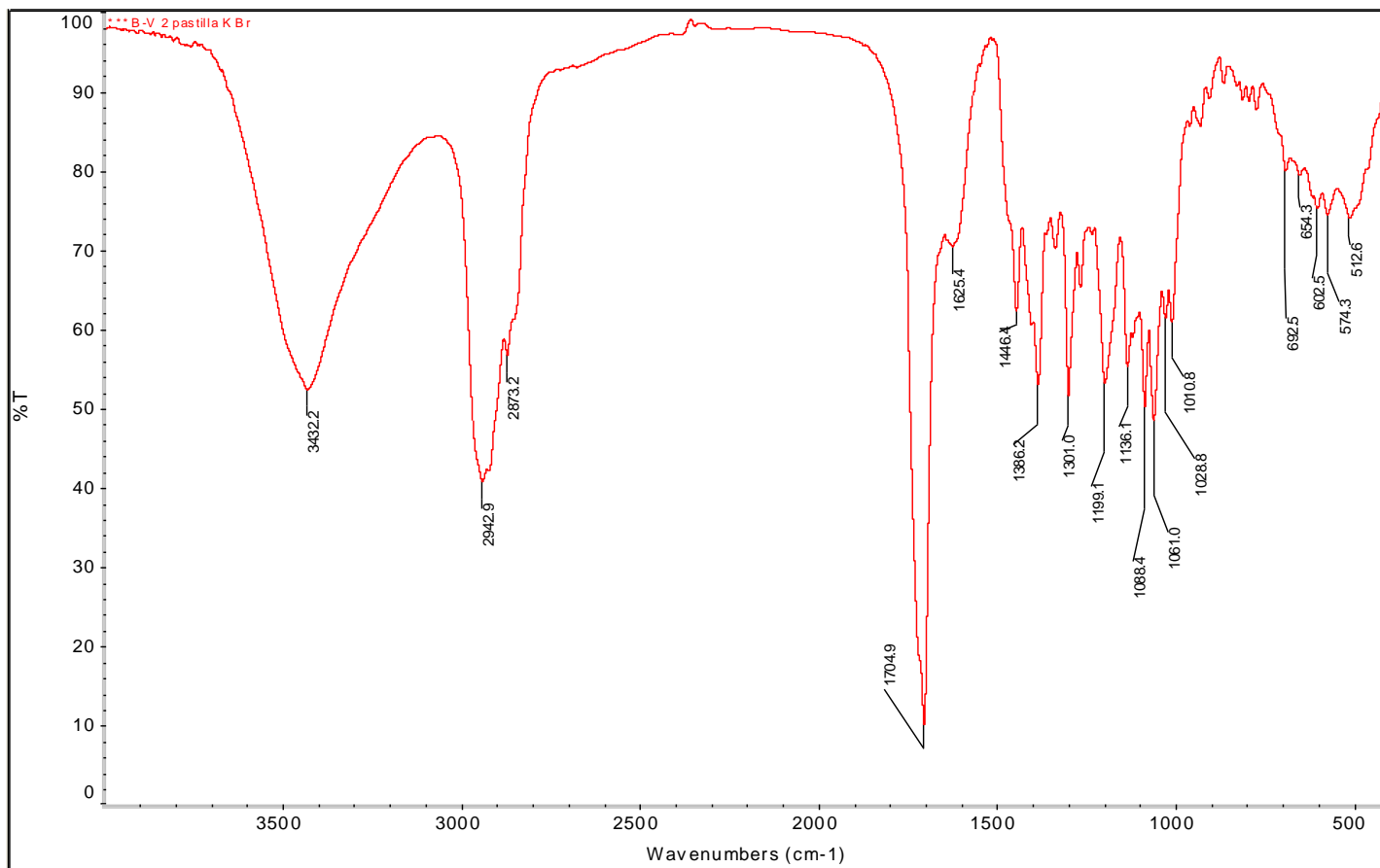


***Espectro N° 14, KBr. (17- $\beta$  - acetoxi-5- $\alpha$ -androstan-3-ona)***

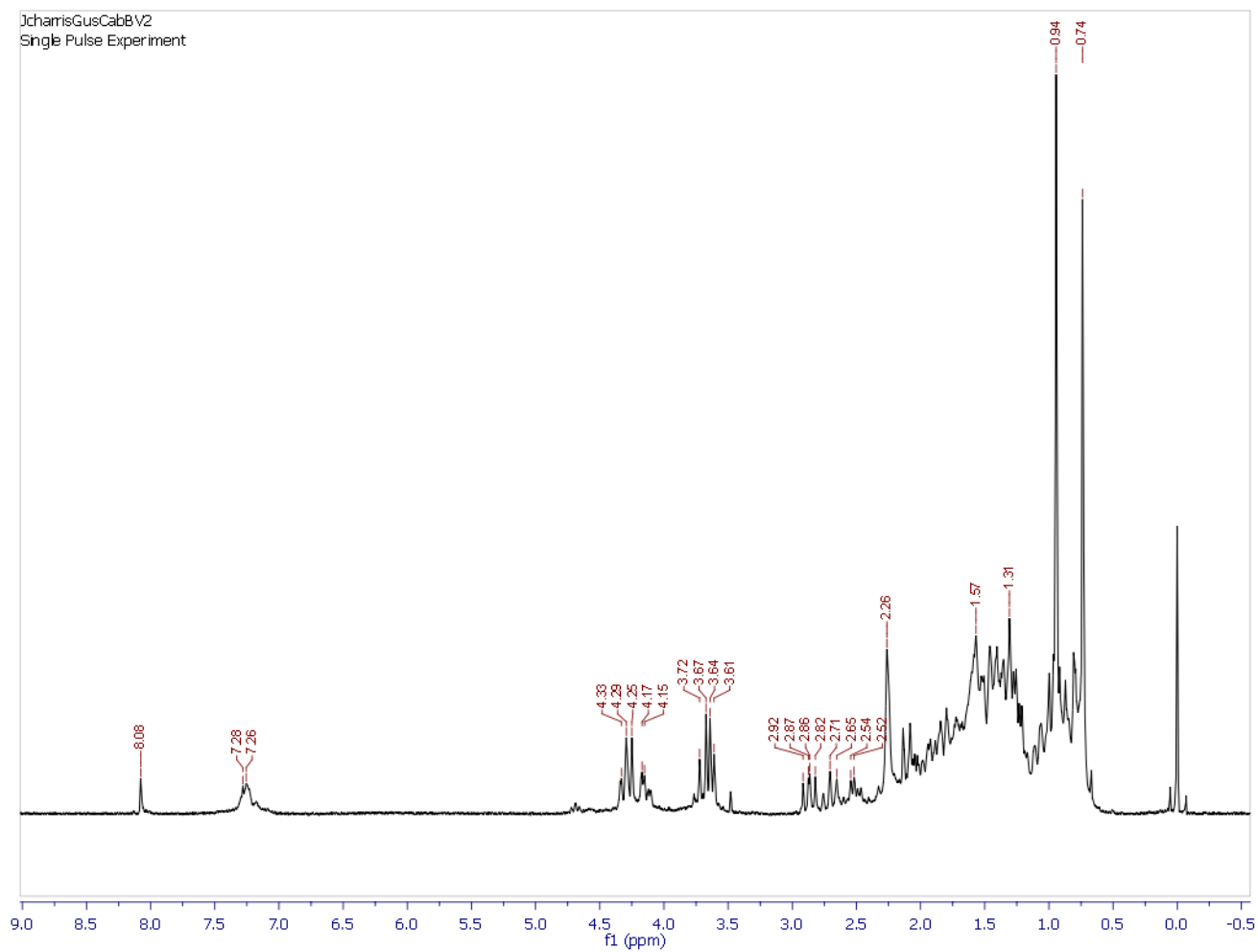




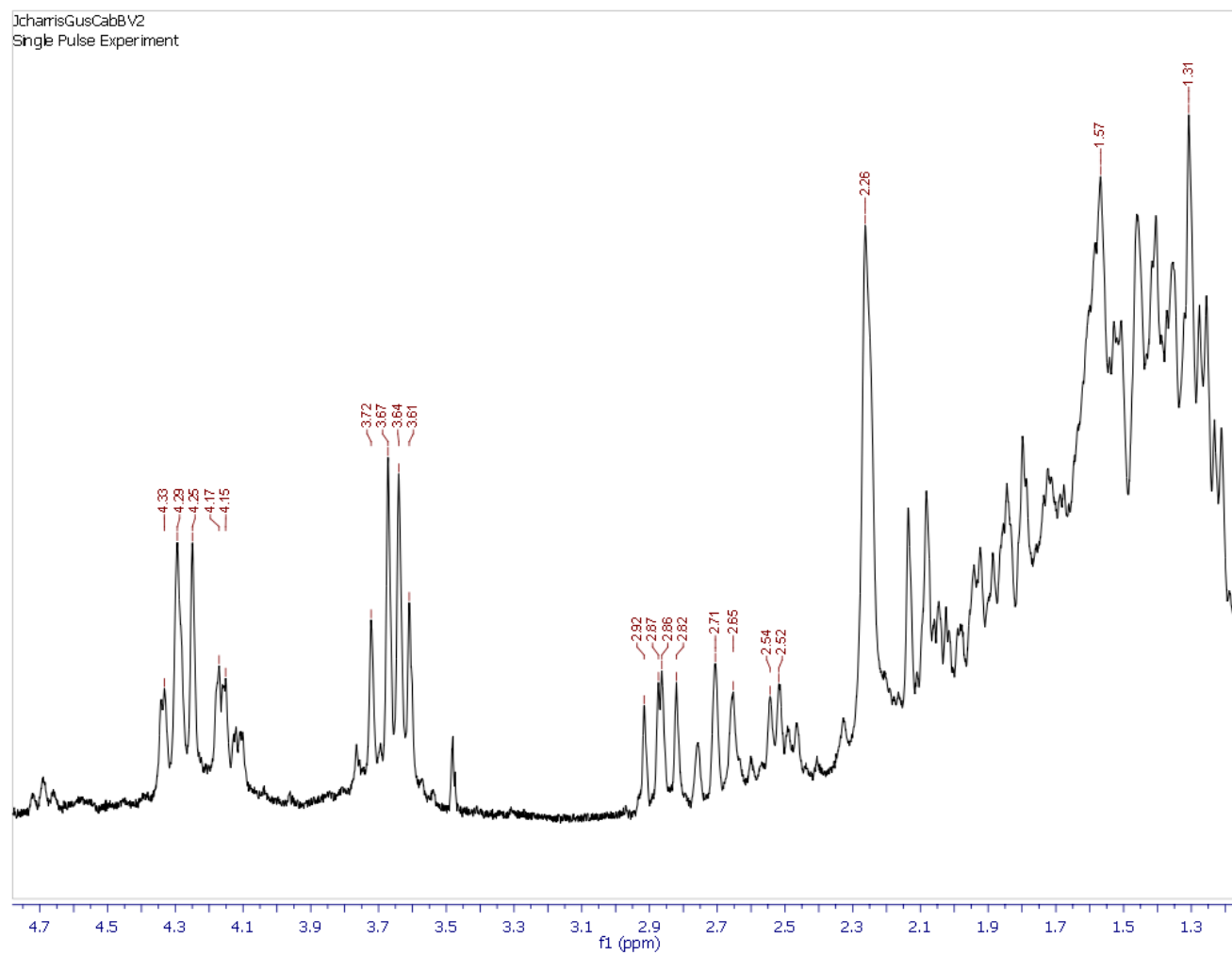
**Espectro N° 15, KBr.**



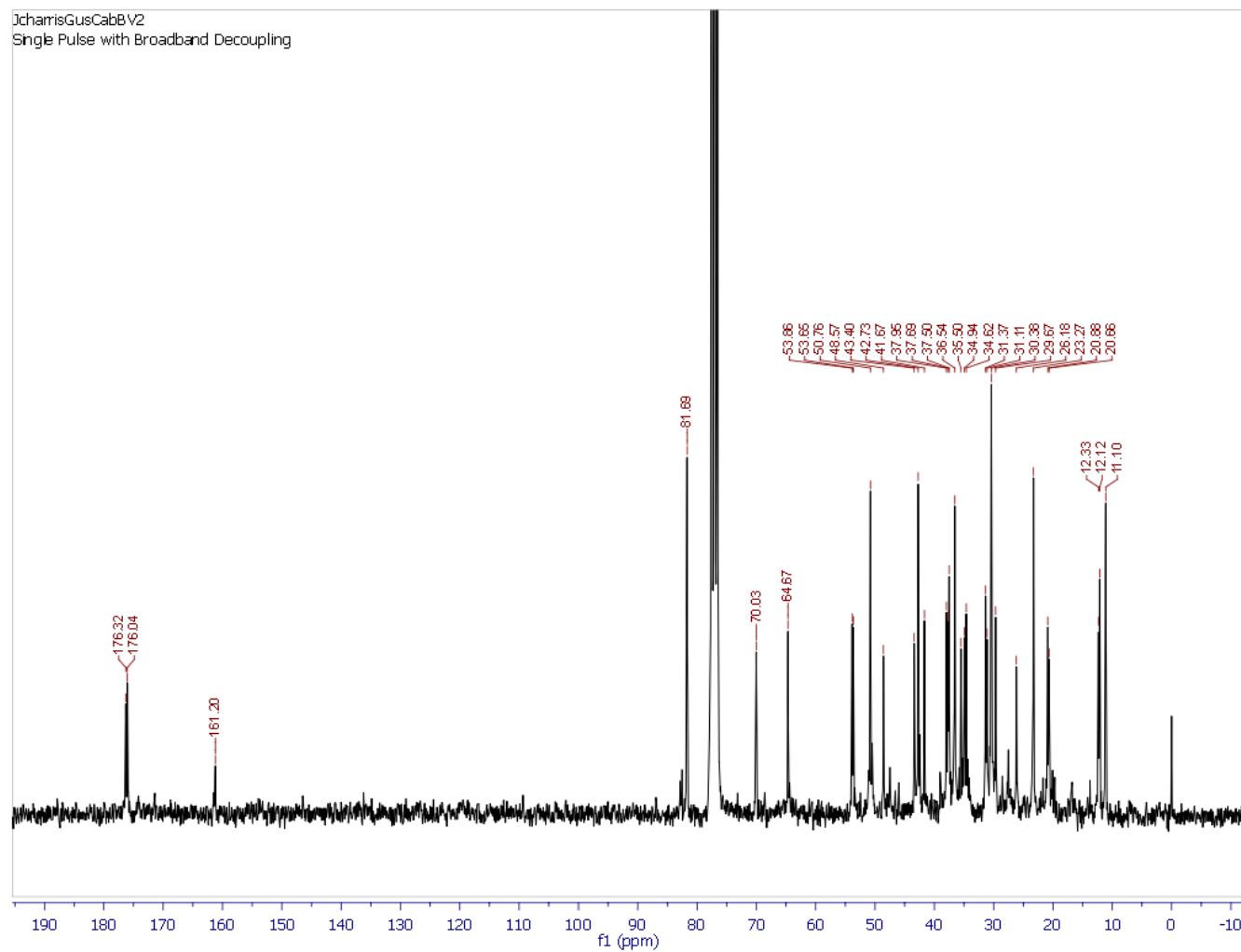
***Espectro N° 16, KBr. (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-hidroxi-5-α-androstanona)***



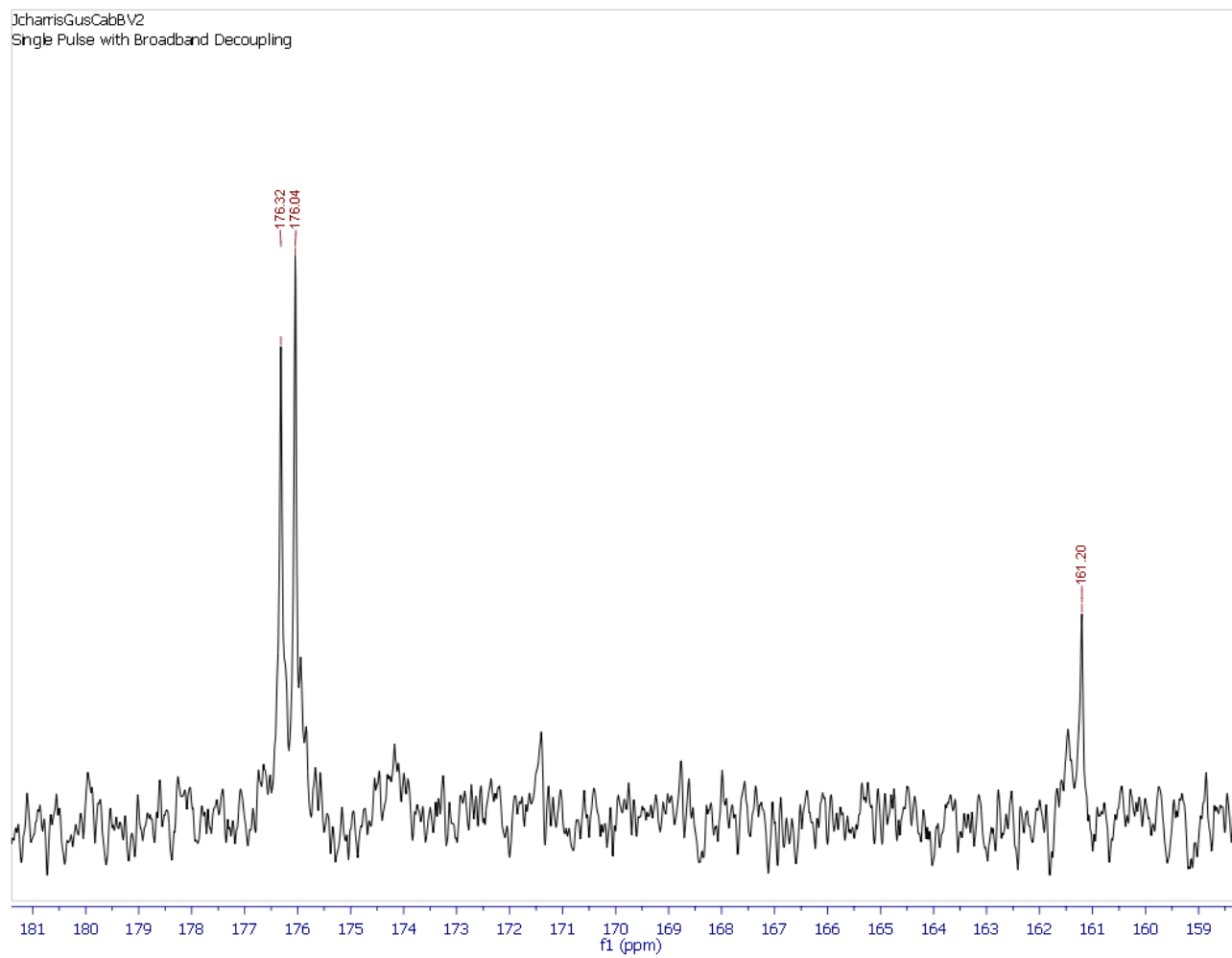
***Espectro N° 17, CDCl<sub>3</sub>. (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-hidroxi-5-α-androstanona)***



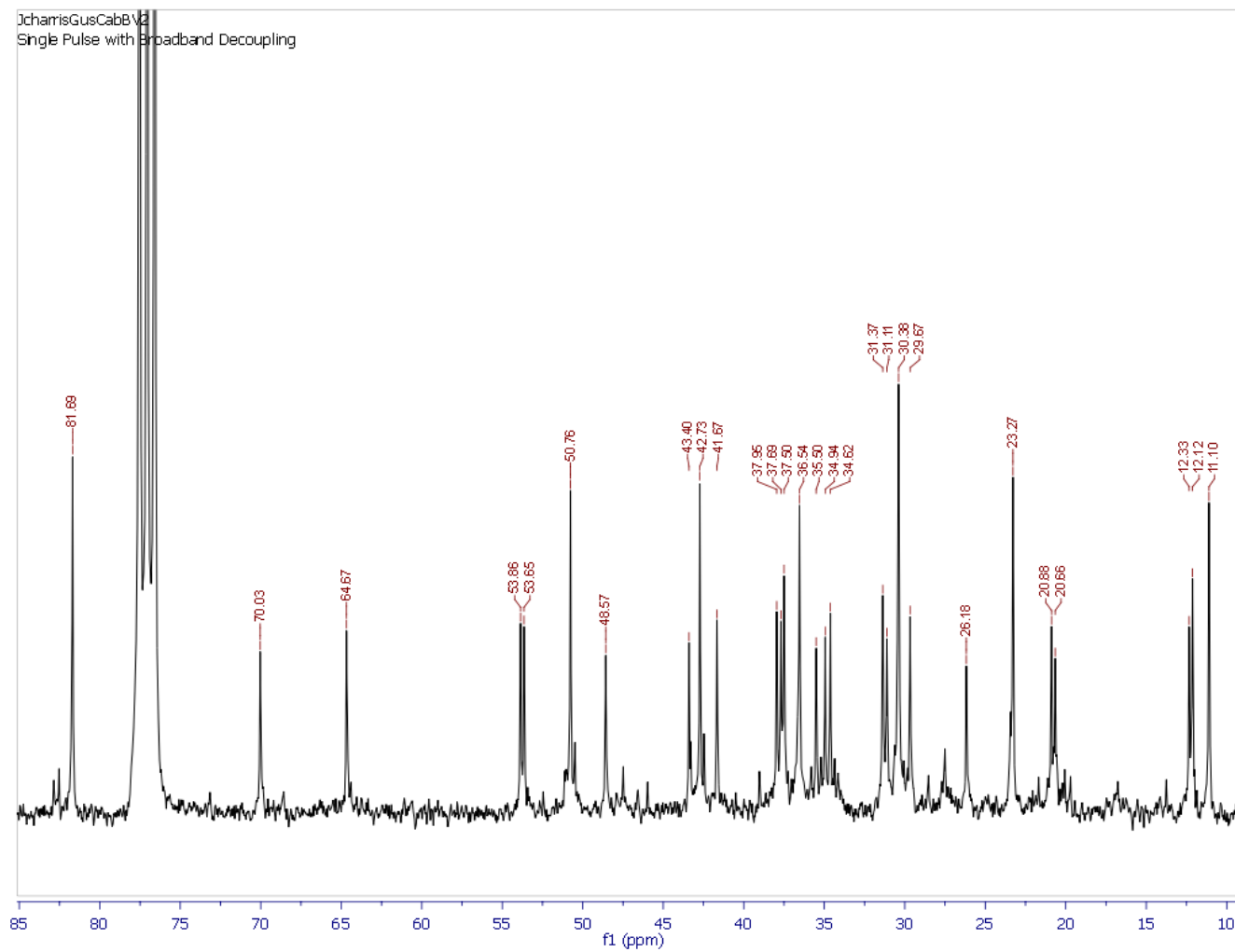
***Espectro N° 17.a, CDCl<sub>3</sub>. (Mezcla 3-oxo-4-oxo y 4-oxo-3-oxo-A-homo-17-β-hidroxi-5-α-androstanona)***



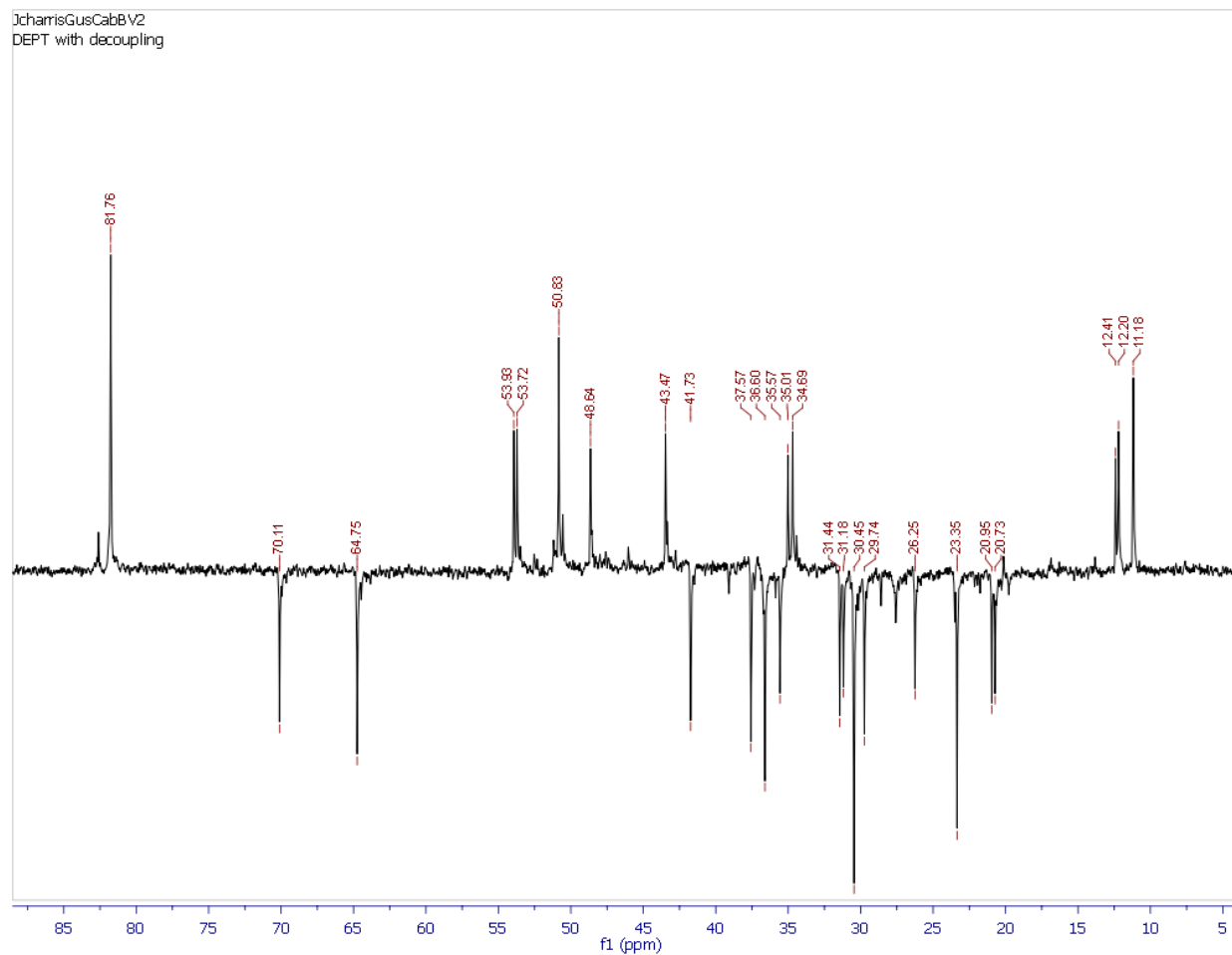
***Espectro N° 18, CDCl<sub>3</sub>. (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-hidroxi-5-α-androstanona)***



***Espectro Nº 18.a, CDCl<sub>3</sub>.***



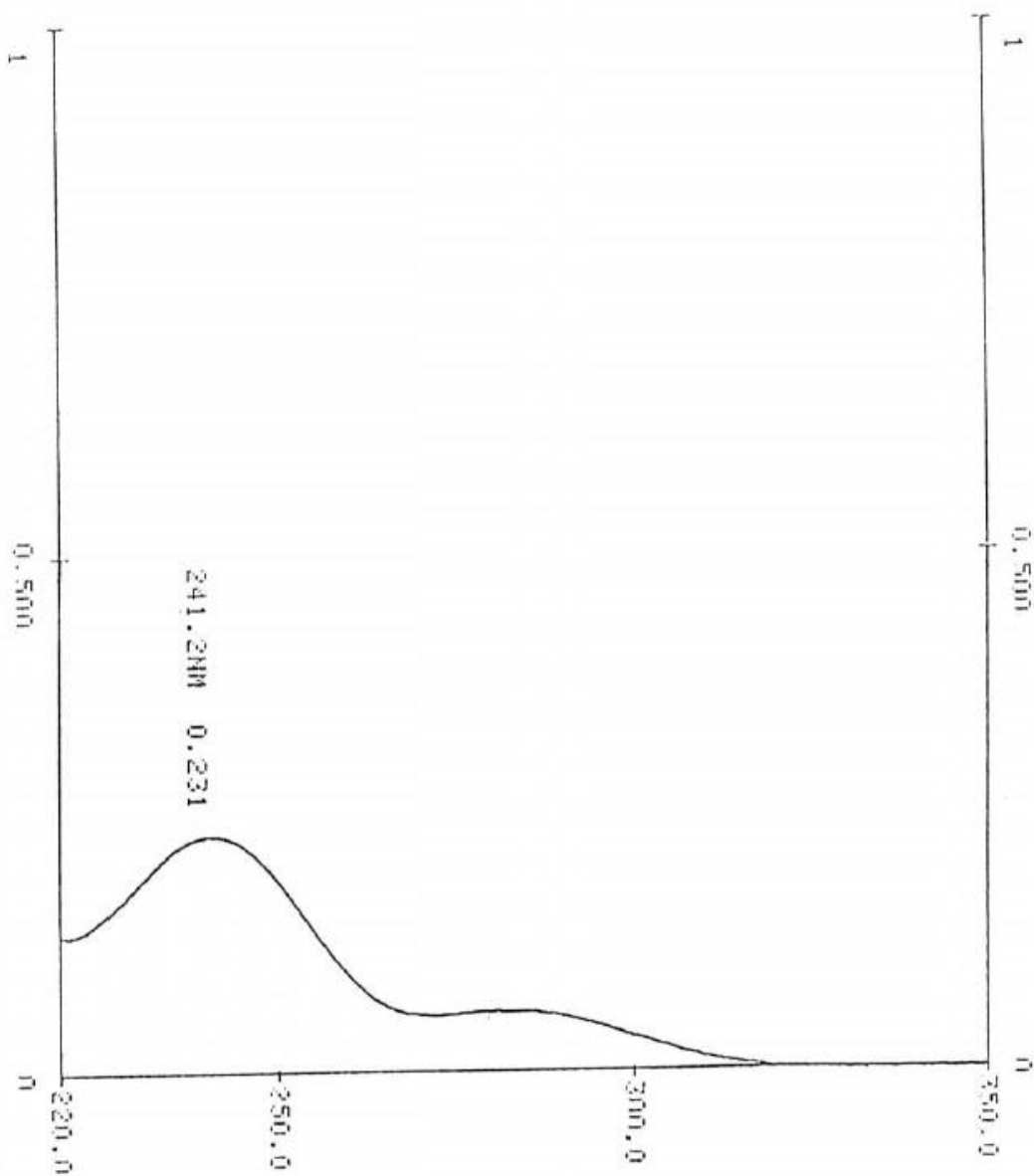
***Espectro N° 18.b, CDCl<sub>3</sub>.***



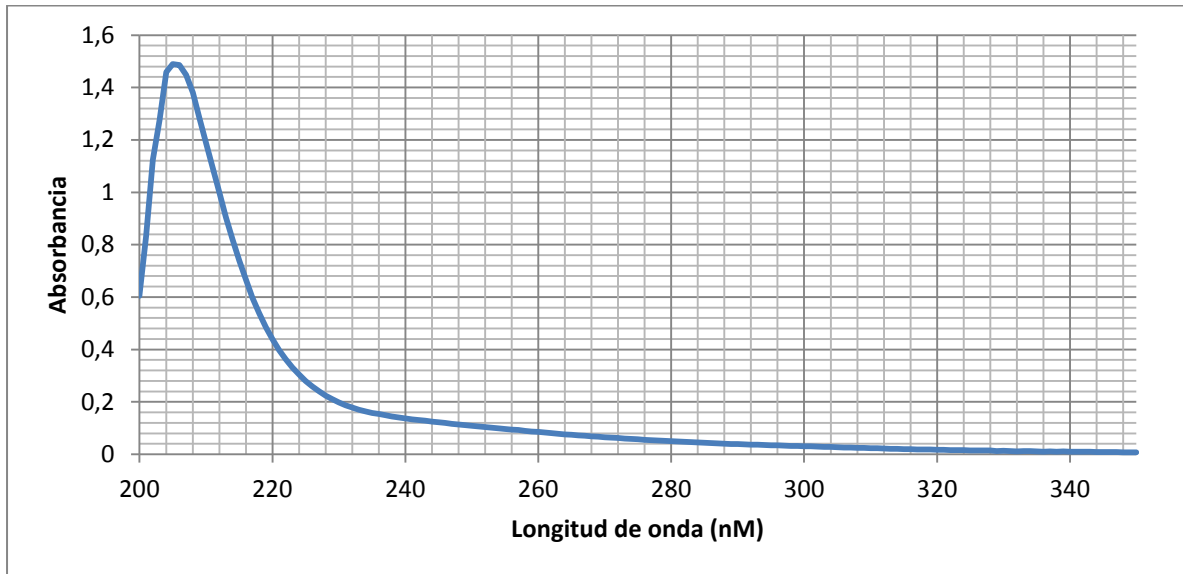
***Espectro N° 19, CDCl<sub>3</sub>. (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-hidroxi-5-α-androstanona)***



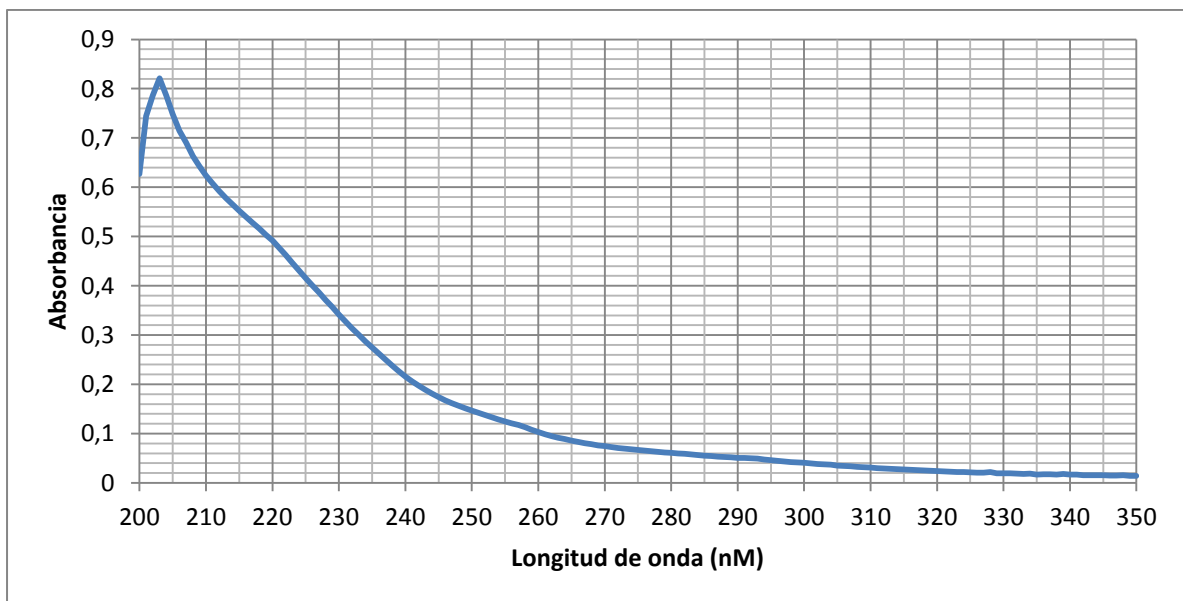
## 9. ANEXOS. .



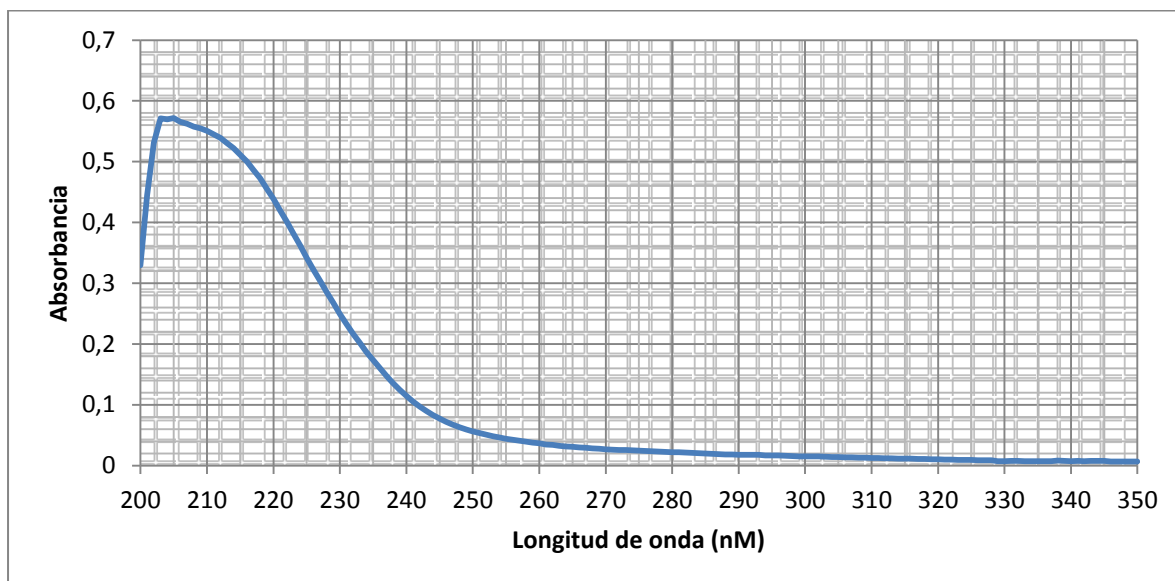
***Espectro N° 20, MeOH. (17- $\beta$  - hidroxí-5- $\alpha$ -androstan-3-ona)***



***Espectro N° 21, MeOH. (Mezcla 3-aza-4-oxo y 4-aza-3-oxo-A-homo-17- $\beta$ -acetoxi-5- $\alpha$ -androstanona)***



***Espectro N° 22, MeOH. (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17- $\beta$ -hidroxi-5- $\alpha$ -androstanona)***



***Espectro N° 23, MeOH. (Mezcla 3-oxa-4-oxo y 4-oxa-3-oxo-A-homo-17-β-acetoxi-5-α-androstanona)***

## 10. BIBLIOGRAFIA.

1. Krstic, N. Bjelakovic, M. Zizak, Z. Pavlovic, M. Juranic, Z. Pavlovic, V. **Synthesis of some steroidal oximes, lactams, thiolactams and their antitumor activities.** *Steroids*, 2007; 72: 406–414.
2. Koutsourea, A. Arsenou, A. Foustieris, M. Nikolaropoulos, S. **Synthetic approaches for the synthesis of a cytostatic steroidal B–D bilactam.** *Steroids*, 2003; 68: 659–666.
3. Covey, D. Han, M. Kumar, S. De La Cruz, M. Nathan, D. Coleman, M. Benz, A. **Neurosteroid Analogues. 8. Structure-Activity Studies of N-Acylated 17 $\alpha$ -Aza-D-homosteroid Analogues of the Anesthetic Steroids (3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )- and (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-3-Hydroxypregnan-20-one.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000; 17: 3201-3204.
4. Voigt, B. Porzel, A. Golsh, D. Adam, W. Adam, G. **Regioselective oxifunctionalization of brassinosteroids by methyl(trifluoromethyl)dioxirane: synthesis of 25 hydroxy-brassinolide and 25 hydroxy-24-epibrassinolide by direct C-H insertion.** *Tetrahedron*, 1996; 32, 10653-10658.
5. Brosa, C. Miro X. **Synthesis of new brassinosteroids with epoxy functions: the effect on the regioselectivity of the Baeyer-Villiger reaction.** *Tetrahedron*, 1997; 33, 11347-11354.

6. Neacato, P. **Síntesis de derivados de androstanos como posibles agentes antivirales.** Trabajo Especial de Grado. Facultad de Ciencias, UCV (2007).
7. Marcano, D y Hasegawa, M. **Fitoquímica Orgánica.** 2° Edición, Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico - UCV, Cáp. 4 p237-377, (2002).
8. Martínez, M y Avellaneda A. **Enfermedades Raras, un enfoque práctico.** 1° Edición, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III y Ministerio de Sanidad y Consumo de España, 23-27, España (2004).
9. Robert C. Gallo, Flossie Wong-Staal. **Retrovirus Biology and Human Disease.** 1° Edición, Marcell Deckker Inc., 1-4, USA (1990).
10. Heeney JL, Dalgleish AG, Weiss RA. **T helper cell activation and human retroviral pathogenesis.** Science, 2006; 313: 462-466.
11. Echevarría L. Lucía, Del Río P. María, Causse D. Manuel. **El sida y sus manifestaciones. Avances tras la Haart.** Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga, 1-6, España (2006).
12. Irwin, A. Millen, J. Fallows, D. Aguiar G.: **Sida global: verdades y mentiras: herramientas para luchar contra la pandemia del siglo XXI.** Paidós Ibérica. España (2004).
13. Rodríguez, M. **Compuestos Esteroidales como Antivirales.** Trabajo Especial de Grado, Facultad de Medicina, UCV (2006).

14. Conn, M; Spratt, J; Shires, T. **Principios de Farmacología**. 2° Edición, Editorial El Manual Moderno, 293-347, 387-435, (1991).
15. Beckmann, E. Wegerhoff, P. **Zur Umlagerung der Oximidoverbindungen. Ueber die Oxime von p-Chlorbenzophenon, p-Tolylphenylketon, Phenanthrenchinon (Monoxim und Diphenylketon)**. Justus Liebigs Annalen der Chemie 1889; 252, 1 –43.
16. Cabrera, G. **Síntesis de lactamas con diferentes tipos de esqueletos e intento de alquilación de las mismas**. Trabajo Especial de Grado. Facultad de Ciencias, UCV (1988).
17. Avendaños, M. **Intento de síntesis de 18 nor-esteroides**. Trabajo Especial de Grado. Facultad de Ciencias, UCV (1984).
18. Chapman, A. Fidler, F. **Studies of the Beckmann change. Part IV. Some effects of substitution on the rate of rearrangement of ketoxime picryl ethers. A suggested mechanism of the transformation**. Journal of the Chemical Society, 1936; 448-453.
19. Gregory, B. Schoefield, K. **Kinetics and mechanism of the Beckmann rearrangement of acetophenone oximes in sulphuric acid**. Journal of the Chemical Society B: Physical Organic, 1970; 338-347.
20. Donaruma, L. Heldt, Z. **The Beckmann Rearrangement**. Organic Reactions, 1960; 11, 1.
21. Gregory, B. Moodie, R. Schofield, K. **The Beckmann rearrangement of 2,4,6-trimethylacetophenone oxime in sulphuric and perchloric**

- acids.** Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications, 1969; 12, 645.
22. Campbell A. Kenyon. **J. Retention of asymmetry during the Beckmann, Lossen, and Curtius changes.** Journal of the Chemical Society, 1946; 1, 25.
23. Warren, S. Clayden, J. Greeves, N. **Advanced Organic Chemistry.** 6° Edición, Oxford University Press, cap. 37 p992-1000, cap. 51, p 1437-1447, USA (2000).
24. March, J. Smith, M. **March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and structure.** 5° Edición, John Wiley & Sons, Inc., cap. 18, p 1415-1418, USA (2001).
25. Lowry, T. Richardson, K. **Mechanism And Theory In Organic Chemistry.** 1° Edición, Harper & Row, cap. 6 p 319-332, USA (1976).
26. Kasal, A. Kristofikova, Z. Budesinsky, M. **Neurosteroids: 7-aza-allopregnanolone, a poor substitute for allopregnanolone.** Tetrahedron, 2007; 63, 11355-11362.
27. Baeyer, A. Villiger, V. **Einwirkung des Caro'schen Reagens auf Ketone.** Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1899; 32, 3625 – 3633.
28. Hawthorne, M. Emmons, W. **A Re-examination of the Peroxyacid Cleavage of Ketones. II. Kinetics of the Baeyer-Villiger Reaction.** Journal of the American Chemical Society, 1958; 80, 6398-6404.

29. Phillips, B. Frostick, F. Starcher, P. **A New Synthesis of Peracetic Acid.** Journal of the American Chemical Society, 1957; 79, 5982-5986.
30. Doering, W. Dorfman, E. **Mechanism of the Peracid Ketone—Ester Conversion. Analysis of Organic Compounds for Oxygen-18.** Journal of the American Chemical Society, 1953; 75, 5595-5598.
31. Palmer, B. Fry, A. **Variation of carbon-14 isotope effect with substituent and the mechanism of the m-chloroperbenzoic acid oxidation of labeled para-substituted acetophenones.** Journal of the American Chemical Society, 1970; 92, 2580-2581.
32. Williams, J. Leber, J. **Novel conversion of 17-oxo steroids into the corresponding  $\alpha,\beta$ -unsaturated D-homo-lactone by selenylation-dehydro-selenylation.** Synthesis, 1997; 6, 427-428.
33. Ramirez, J. Bruttomesso, A. Michellini, F. Acebedo, S. Alche, L. Galagovsky L. **Synthesis of inmunomodulating androstanoes and stigmastanes: Comparison of their TNF- $\alpha$  inhibitory activity.** Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007; 15, 7538-7544.
34. Hassner, A. Ferdinandi, E. Isbister, R. **Stereochemistry. XLVII. Hydrolysis of vinyl azides. Comparison with the Schmidt reaction.** Journal of the American Chemical Society, 1970; 92, 1672-1675.
35. Banthorpe, D. Patai, S. **The Chemistry of the Amino Group.** 1<sup>o</sup> Edición, Wiley-Interscience, p. 623. USA (1968).



36. Smith, P. **The Schmidt Reaction: Experimental Conditions and Mechanism.** *Journal of the American Chemical Society*, 1948; 12, 320-323.
37. Krow, G. Szezepansky, S. Kim, J. Sheikh, A. Liu, N.Xiao, Y. Yuan, J. **Regioselective Functionalization. 7. Unexpected Preferences for Bridgehead Migration in Schmidt Rearrangement Syntheses of Novel 2,6-Diazabicyclo[3.2.x]alkan-3-ones (x = 1–3).** *The Journal of Organic Chemistry*, 1999; 64, 1254–1258.
38. Jiang, X. Wang, J. Hu, J. Ge, Z. Hu, Y. Hu, H. Covey, D. **Synthesis of (5 $\alpha$ )-17-aza-D-homoandrostan-3-ols and their N-acylated derivatives.** *Steroids*, 2001; 66, 655-662.
39. Rivera, D. Pando, O. Suardiaz, R. Coll, F. **Studies on the regioselectivity of the Baeyer – Villiger reaction of 3 – keto steroids: Conformational effects determine the migration aptitude.** *Steroids*, 2007; 72, 466-473.
40. Lang, S. Murphy, J. **Azide rearrangements in electron-deficient systems.** *Chemical Society Reviews*, 2006; 35, 146-156.
41. Malika, I. Rocheblave, L. **Recent advances in azasteroids chemistry.** *Steroids* 73 (2008) 375–407.
42. Dave, V. Stothers, J.Warnhoff, W. **Resolutions of conflicting migratory reports in ring expansion of 3-keto steroids to oxygen and nitrogen.** *Canadian Journal of Chemistry*, 58 (1980); 2666–2678.

43. Dave, V. Stothers, J. Warnhoff, W. **Ring expansion of cyclic ketones: The reliable determination of migration ratios for 3-keto steroids by  $^{13}\text{C}$  NMR and the general implications thereof.** Canadian Journal of Chemistry, 57 (1979); 1557–1568.
44. Chandrasekhar, S. Gopalaiah, K. **Ketones to amides via formal Beckmann rearrangement in “one pot”: a solvent-free reaction promoted by anhydrous oxalic acid. Possible analogy with the Schmidt reaction.** Tetrahedron Letters, 44 (2003); 7437-7439.
45. Ahmad, M. Moinuddin, G. Khan, I. **Steroid B-Ring lactones: a reinvestigation.** The Journal of Organic Chemistry, 1978; 43, 163–165.
46. Di Gioia, M. Leggio, A. Le Pera, A. Perri, F. Pitrelli, A. **Steroid seven-membered A-ring epoxy lactones by oxidation of the corresponding  $\Delta^4$ -3-ketosteroids.** Steroids, 2007; 72, 466-473.
47. Malika, I. **Recent advances in oxasteroids chemistry.** Steroids 72 (2007) 475–508.
48. NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>).