

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA



TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

**SÍNTESIS DE LA 5 α -ANDROSTAN-16-EN-3,15-DIONA MEDIANTE
MODIFICACIONES ESTRUCTURALES EN EL ANILLO “D” DE LA 17 β -HIDROXI-5 α -
ANDROSTAN-3-ONA**

Trabajo Especial de Grado presentado
ante la ilustre Universidad Central de
Venezuela por el Br. José Alberto
Colmenares Key para optar al título de
Licenciado en Química

Caracas, Octubre del 2015.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA



TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

**SÍNTESIS DE LA 5 α -ANDROSTAN-16-EN-3,15-DIONA MEDIANTE
MODIFICACIONES ESTRUCTURALES EN EL ANILLO “D” DE LA 17 β -HIDROXI-5 α -
ANDROSTAN-3-ONA**

Tutor:

Dr. Cabrera Gustavo

Presentado por:

Br. Colmenares K. José A.

Caracas, Octubre del 2015

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

Certifico que el presente Trabajo Especial de Grado, titulado:

Intento de “SÍNTESIS DE LA 5 α -ANDROSTAN-16-EN-3,15-DIONA MEDIANTE MODIFICACIONES ESTRUCTURALES EN EL ANILLO “D” DE LA 17 β -HIDROXI-5 α -ANDROSTAN-3-ONA”.

Que presenta el Br. José Alberto Colmenares Key, para aspirar al título de Licenciado en Química, ha sido realizado en el Laboratorio de Productos Naturales, de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela, bajo mi dirección, durante el año 2014 – 2015, y con esta fecha autorizo su presentación.

Caracas, Octubre del 2015.

Dr. Cabrera Gustavo

(Tutor)

Los abajo firmantes asignados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del Trabajo Especial de Grado titulado: **“SÍNTESIS DE LA 5 α -ANDROSTAN-16-EN-3,15-DIONA MEDIANTE MODIFICACIONES ESTRUCTURALES EN EL ANILLO “D” DE LA 17 β -HIDROXI-5 α -ANDROSTAN-3-ONA”**. Presentado por el Br. Colmenares K. José A., certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el título de Licenciado en Química.

Dr. Cabrera Gustavo

(Director)

Dra. Avendaño Milagros

(Jurado)

Dra. Rodríguez María

(Jurado)

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por ser la persona que me ha acompañado y guiado durante todo mi trayecto estudiantil y de vida. A mis familiares que de alguna manera me ayudaron en este arduo camino para convertirme en profesional.

RESUMEN

En este trabajo especial de grado se realizaron modificaciones en el anillo "D" de la dihidrotestorona (17 β -hidroxi-5 α -Androstan-3-ona), con el fin de obtener un grupo ceto en la posición C-15; α,β -insaturado.

Para ello se realizó como primer paso la deshidratación de la DHT (dihidrotestosterona), utilizando como agente deshidratante al cloruro de aluminio, posteriormente se realizó la protección del carbonilo en C-3, mediante la formación de un cetel, empleando 1,2-propilenglicol. Seguida a esta reacción se procedió a la bromación de la posición α a la insaturación generada en el paso de deshidratación, mediante una bromación Wohl-Ziegler. Posteriormente se realizó una sustitución nucleofílica del bromo por un grupo OH, en condiciones SN1, obteniendo al grupo OH en el C-15, además de la desprotección del grupo carbonilo en la posición C-3. Finalmente se procedió a oxidar el grupo OH, mediante una oxidación de Jones, esperando obtener así el grupo carbonilo en el C-15 α, β conjugado.

Los productos obtenidos fueron caracterizados por medio de resonancia magnética nuclear de carbonos (^{13}C -RMN) y protones (^1H -RMN) y espectroscopia de infrarrojo (IR).

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCION	1
2. MARCO TEORICO	5
2.1 Terpenos - Esteroides	5
2.2 Hormonas sexuales	8
2.3 Esteroides como antivirales	11
2.4 Reacciones de sustitución-eliminación	11
2.4.1 Reacciones de sustitución	12
2.4.2 Mecanismo de la sustitución nucleofílica	13
2.4.2.1 Mecanismo SN2	14
2.4.2.2 Mecanismo SN1	16
2.4.3 Sustitución nucleofílica en un carbono alílico: Reordenamientos alílicos	17
2.4.4 Reacciones de eliminación (Deshidratación)	20
2.4.4.1 Mecanismo E2	21
2.4.4.2 Mecanismo E1	24
2.5 Reacciones de sustitución vía radical libre (Bromación Wohl-Ziegler)	27
2.6 Oxidación	33
2.6.1 Agentes oxidantes	34
2.6.1.1 Agentes oxidantes que contienen enlaces O-O	34
2.6.1.2 Agentes oxidantes que contienen enlaces Metal-O	35
2.6.2 Oxidación o deshidrogenación de alcoholes a aldehídos y cetonas	35
3. OBJETIVOS	37
3.1 Objetivo General	37
3.2 Objetivos Específicos	37
4. ANTECEDENTES	38
5. METODOLOGIA EXPERIMENTAL	52
5.1 Síntesis del cetal (1-metil)-etilénico de la 17 β -hidroxi-5 α -androsta-3-ona, usando 1,2-propilenglicol como agente protector.	52
5.2 Deshidratación del cetal (1-metil)-etilénico de la 17 β -hidroxi-5 α -androsta-3-ona, empleando cloruro de aluminio (AlCl ₃) como agente deshidratante.	53
5.3 Deshidratación de la dihidrotestosterona, empleando cloruro de aluminio como agente deshidratante.	53

5.4 Protección del compuesto deshidratado, utilizando como grupo protector el 1,2-propilenglicol.	54
5.5 Bromación de Wohl-Ziegler al cetal (1-metil)-etilénico del compuesto deshidratado.	55
5.6 Bromación de Wohl-Ziegler al compuesto deshidratado sin proteger.	56
5.7 Síntesis del androstano 15-hidroxi en condiciones SN2.	56
5.7.1 Síntesis del androstano 15-hidroxi, empleando etanol como solvente.	56
5.7.2 Síntesis androstano 15-hidroxi, empleando dioxano como solvente, catalizada con iodo.	57
5.7.3 Síntesis del androstano 15-hidroxi, empleando dioxano como solvente, catalizada con iodo.	57
5.7.4 Síntesis del androstano 15-hidroxi, empleando acetona como solvente, catalizada con nitrato de plata.	58
5.7.5 Intercambio del bromo del producto de bromación por iodo.	58
5.8. Síntesis del androstano 15-hidroxi, empleando condiciones SN1.	59
5.8.1 Síntesis del androstano 15-hidroxi, empleando mezcla dioxano/agua en proporciones 1:1 como solvente.	59
5.8.2 Síntesis del 15-hidroxi, empleando mezcla dioxano/agua en proporciones 4:1 como solvente.	59
5.9 Síntesis del androstano con carbonilo en C-15 α,β conjugado, mediante una oxidación de Jones.	60
5.9.1 Síntesis del androstano con carbonilo en C-15 α,β conjugado, mediante una oxidación de Jones a temperatura ambiente.	60
5.9.2 Síntesis del androstano con carbonilo en C-15 α,β conjugado, mediante una oxidación de Jones en frío.	61
6. RESULTADOS Y DISCUSION	62
6.1 Síntesis del cetal (1-metil)-etilénico de la 17β-hidroxi-5α-androsta-3-ona, usando 1,2-propilenglicol como agente protector.	62
6.2 Deshidratación del cetal (1-metil)-etilénico de la 17β-hidroxi-5α-androsta-3-ona, empleando cloruro de aluminio (AlCl₃) como agente deshidratante.	64
6.3 Deshidratación de la dihidrotestosterona, empleando cloruro de aluminio como agente deshidratante.	66
6.4 Protección del carbonilo del producto de deshidratación, utilizando el 1,2-propilenglicol como agente protector.	74
6.5 Bromación Wohl-Ziegler del compuesto VII	76
6.6 Bromación Wohl-Ziegler del producto deshidratado sin proteger.	80
6.7 Síntesis del cetal (1-metil)-etilénico de la 15ξ-hidroxi-5α-androstan-13-en-3-ona en condiciones SN2.	86

6.8 Síntesis del cetal (1-metil)-etilénico de la 15ξ-hidroxi-5α-androstan-13-en-3-ona, empleando condiciones SN1.	88
6.9 Síntesis del androstano con carbonilo en C-15 α,β conjugado, mediante una oxidación de Jones.	91
6.9.1 Síntesis del androstano con carbonilo en C-15 α,β conjugado, mediante una oxidación de Jones a temperatura ambiente.	91
6.9.2 Síntesis del androstano con carbonilo en C-15 α,β conjugado, mediante una oxidación de Jones en frío.	92
7. CONCLUSIONES	94
8. BIBLIOGRAFIA	95
9. ESPECTROS	100

INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 2-1: Unidad de isopreno C5.....	6
Figura 2-2: Isopreno.....	6
Figura 2-3: Estructura del Lanosterol.....	7
Figura 2-4: Numeración de los esteroides.....	8
Figura 2-5: Sistema básico de anillos de las series de esteroides 1.5a (unión trans): Estructura de la serie de esteroides 5 α ; y 1.5b (unión cis): Estructura de la serie de esteroides 5 β	8
Figura 2-6: Hormonas sexuales 2.6a: Estradiol, hormona sexual femenina; 2.6b: Testosterona, Hormona sexual masculina.....	10
Figura 2-7: Hormona del embarazo.....	10
Figura 2-8: Ejemplo de reacción de sustitución nucleofílica alifática.....	12
Figura 2-9: Tipos de reacciones de sustitución nucleofílica alifática.....	13
Figura 2-10: Mecanismo SN2, mostrando el estado de transición 1.....	14
Figura 2-11: Perfil de energía de reacción para la sustitución nucleófila por el desplazamiento directo (mecanismo SN2).....	15
Figura 2-12: Pasos en una reacción SN1.....	16
Figura 2-13: Productos obtenidos en una reacción de sustitución nucleofílica en un carbono alílico.....	18

Figura 2-14: Híbrido de resonancia de un carbocatión alílico.....	18
Figura 2-15: Sustratos alílicos.....	19
Figura 2-16: Mecanismo de reordenamiento alílico en condiciones SN2.....	19
Figura 2-17: Mecanismo de una E2.....	22
Figura 2-18: Sustratos con H y X trans (A) y cis (B).....	23
Figura 2-19: Mecanismo de una E1.....	24
Figura 2-20: Ejemplo de una reacción E1 con reordenamiento.....	26
Figura 2-21: Mecanismo de deshidratación en medio ácido.....	27
Figura 2-22: Reacción vía radical libre donde se muestran las fases de propagación.....	28
Figura 2-23: Estructuras de resonancia de un radical alílico.....	29
Figura 2-24: Bromación del ciclohexeno.....	31
Figura 2-25: Escisión del enlace Br-N, generando Br radical.....	31
Figura 2-26: Mezclas de productos por reordenamientos alílicos en bromación con NBS.....	32
Figura 2-27: Esquema general para la oxidación y reducción de un compuesto de carbono.....	34
Figura 2-28: Mecanismo general para la oxidación de un alcohol 2° con CrO₃...	36
Figura 4-1: Deshidratación de esteroide con halógeno (X) en la posición 6β.....	38

Figura 4-2: Deshidratación de derivados de androstenos y pregnenos.....	39
Figura 4-3: Esquema de los productos obtenidos por Vincze Irén y Col.....	40
Figura 4-4: Compuestos deshidratados con HCl _{aq} purificados y caracterizados.....	40
Figura 4-5: Obtención del producto con conjugación de los carbonos C14 y C17.....	42
Figura 4-6: Obtención del producto olefínico Δ^{16}	42
Figura 4-7: Producto olefínico con carbonilo reducido	43
Figura 4-8: Esteroides aromáticos obtenidos, Δ^6 -isoequilin (a); equilenina (b).....	44
Figura 4-9: Bromación alílica de un hidrogeno terciario en condiciones originales Ziegler.....	45
Figura 4-10: Síntesis de esteroide 6-bromo.....	47
Figura 4-11: Reacción del esteroide 2 α -metil con NBS.....	47
Figura 4-12: Oxidaciones realizadas con dióxido de manganeso.....	48
Figura 4-13: Sustratos utilizados para las oxidaciones realizadas por Parish y col. en sus trabajos.....	50
Figura 4-14: Algunos de los tipos de alcoholes oxidados por el colesterol oxidasa.....	51
Figura 6-1: Síntesis del cetal (1-metil)-etilénico de la 17 β -hidroxi-5 α -androsta-3- ona II.....	62
Figura 6-2: Deshidratación del cetal de la dihidrotestosterona II.....	64

Figura 6-3: Deshidratación de la dihidrotestosterona.....	66
Figura 6-4: Posible mecanismo de deshidratación de la dihidrotestosterona I, con cloruro de aluminio.....	68
Figura 6-5: Mezcla de las posibles olefinas obtenidas como productos colaterales en la deshidratación de la dihidrotestosterona I.....	70
Figura 6-6: Producto real obtenido en la deshidratación de la dihidrotestosterona I.....	73
Figura 6-7: 1^{er} Mecanismo propuesto para la formación del producto rearrreglado en la reacción de deshidratación de la dihidrotestosterona I.....	73
Figura 6-8: 2^{do} Mecanismo propuesto para la formación del producto rearrreglado en la reacción de deshidratación de la dihidrotestosterona I.....	74
Figura 6-9: Protección del producto de deshidratación de la dihidrotestosterona VII.....	75
Figura 6-10: Bromación Wohl-Ziegler del producto de deshidratación protegido VIII.....	76
Figura 6-11: Bromación Wohl-Ziegler del producto de deshidratación sin proteger VII.....	80
Figura 6-12: Valores de BDE para ciclohexenos y ciclopentenos en kJ/mol.....	83
Figura 6-13: Mecanismo de las reacciones en cadena en una bromación Wohl-Ziegler.....	85
Figura 6-14: Síntesis del cetal (1-metil)-etilénico de la 15ξ-hidroxi-17β-metil-18-nor-5α-androstan-13-en-3-ona XI, reacción SN1.....	88

Figura 6-15: Híbrido de resonancia del carbocatión alílico.....89

Figura 6-16: Síntesis de la dicetona XII, mediante una oxidación de Jones.....91

INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 4-1: Transformación de 17 α -butil-3-O-metil estradiol a una mezcla de compuestos deshidratados bajo varias condiciones experimentales.....	41
Tabla 6-1: Datos espectroscopicos de ^{13}C -RMN del Espectro 5, en CDCl_3 , de la olefina V.....	71
Tabla 6-2: Datos espectroscopicos de ^{13}C -RMN del Espectro 5, en CDCl_3 , de la olefina VI.....	71
Tabla 6-3: Datos espectroscopicos de H^1 -RMN del Espectro 8, en CDCl_3 , del compuesto bromado IX.....	78
Tabla 6-4: Datos espectroscopicos de ^{13}C -RMN del Espectro 9, en CDCl_3 , del compuesto bromado IX.....	79
Tabla 6-5: Datos espectroscopicos de H^1 -RMN del Espectro 11, en CDCl_3 , del compuesto bromado X.....	79
Tabla 6-6: Condiciones de reacción SN_2 para la obtención del 15-hidroxi androstano.....	84
Tabla 6-7: Condiciones de reacción SN_1 para la obtención del 15-hidroxi androstano.....	87

1. INTRODUCCION

La práctica de la síntesis orgánica durante el siglo pasado ha sido testigo de períodos de logros monumentales, debido en gran parte a la creatividad y el ingenio de los practicantes de esta disciplina. Con el advenimiento de técnicas sofisticadas de separación física, potentes métodos instrumentales y metodologías que permitieron reducir la brecha entre los períodos de oro, a un punto de euforia cuasi-constante. De hecho, la frecuencia con la que se sintetizan las estructuras químicas complejas, a menudo al mismo tiempo en diferentes laboratorios de investigación en todo el mundo, es sorprendente y es un testimonio de la producción creativa del químico sintético de hoy en día.

Tradicionalmente, el foco de atención, incluso cuando las herramientas espectroscópicas y metodológicas no eran tan sofisticadas, fue la conquista de productos naturales mediante síntesis total. Hoy en día, la síntesis esterocontroladas de productos naturales enantiopuros complejos es la norma esperada, y el nivel de sofisticación en el diseño y ejecución es un criterio por el cual se miden ingenio y elegancia.

El optimismo para el futuro próximo puede estar en las perspectivas emocionantes de interconexión entre la síntesis orgánica con la biología de los procesos de la vida, y en última instancia, el bienestar de la humanidad. Productos naturales y las pequeñas moléculas sintéticas han sido la base de la industria farmacéutica en el mundo occidental desde hace décadas. En el ínterin, las bases moleculares de la acción del

fármaco han evolucionado a pasos agigantados, a menudo eclipsando los logros significativos en la síntesis orgánica ^[1].

A principios de 1930, quedaba claro que la función reproductiva en mamíferos estaba dirigida por un grupo de discretas sustancias químicas potentes (esteroides). Estos compuestos, denominados hormonas sexuales, constan de tres clases distintas, los estrógenos, los progestágenos y los andrógenos; estas sustancias difieren entre sí tanto en la actividad biológica y estructura.

En contraste con rutas metabólicas primarias, que sintetizan, degradan, y generalmente interconvierten compuestos comúnmente encontrados en todo organismos, también existe un área del metabolismo referente a compuestos que tienen una mucho más limitada distribución en la naturaleza. Tales compuestos, llamados metabolitos secundarios, se encuentran sólo en organismos específicos, o grupos de organismos, y son una expresión de la individualidad de las especies. En la gran mayoría de los casos, la función de estos compuestos y su beneficio para el organismo no es totalmente conocido.

La principal hormona sexual masculina, o andrógenos, es la testosterona. Esta es secretada por los testículos y es responsable del desarrollo y el mantenimiento de las características sexuales masculinas. Los andrógenos también tienen un efecto fisiológico secundario, una actividad anabólica que estimula el crecimiento de hueso y músculo, y promueve el almacenamiento de la proteína ^[2].

Los esteroides son importantes reguladores biológicos que casi siempre muestran efectos fisiológicos dramáticos cuando se administran a los organismos vivos ^[3].

Algunos virus, como los arbovirus, provocan enfermedades que en muchas regiones pueden convertirse en epidemias (desarrollo de una enfermedad o de un fenómeno patológico que afecta simultáneamente a numerosas personas en un territorio más o menos extenso y sometido a influencias idénticas e inhabituales), entre las que podemos mencionar la Fiebre Amarilla y el Dengue que particularmente afectan a la población venezolana ^[4].

Estas enfermedades entran en el grupo de “enfermedades raras” que son por definición poco frecuentes aisladamente, pero consideradas en su conjunto agrupan a más de mil enfermedades que inciden en un grupo importante de la población, aproximadamente el 5% de los ciudadanos de los países desarrollados ^[5].

Ya que no existe tratamiento específico para la fiebre amarilla o el dengue, y por los recurrentes brotes epidémicos de estas enfermedades (mayoritariamente del dengue) en Venezuela, este trabajo de investigación formara parte de un proyecto que se fundamenta en la realización de modificaciones estructurales en androstanos, con el fin de generar una serie de compuestos, a los que posteriormente se le realizarán ensayos biológicos y estudios de modelaje molecular. Dicho proyecto se basa en los resultados previamente obtenidos del trabajo en conjunto entre el Laboratorio de Productos Naturales de la Facultad de Ciencias-UCV y el Instituto de Biomedicina de la Facultad de Medicina-UCV; sobre el uso de androstanos como antivirales, contra el dengue y la fiebre amarilla.

Específicamente en el presente trabajo de investigación se partió de la 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona también conocida como Dihidrotestosterona (DHT) o 5α -Dihidrotestosterona (5α -DHT) la cual es un andrógeno, y metabolito biológico activo de la hormona testosterona, sintetizada principalmente en la próstata, testículos, folículos pilosos y cápsulas suprarrenales por la enzima 5α -reductasa. Esta enzima reduce el doble enlace 4,5 de la hormona testosterona. Este es un compuesto significativamente más potente que su precursor. A esta se le realizaron algunas modificaciones estructurales en el anillo **D**, con la finalidad de obtener un intermediario clave, para la obtención de nuevos compuestos, mediante reacciones químicas llevadas en este anillo, los cuales serán estudiados como posibles agentes antivirales a través de una serie de ensayos biológicos. La ruta sintética planteada buscó la obtención de una cetona en el C-15 α , β conjugada, para ello se reubicó el grupo OH del C-17 al C-15, generando un doble enlace en un carbono α en este proceso.

2. MARCO TEORICO

2.1 Terpenos - Esteroides

Los terpenoides forman una gran y estructuralmente diversa familia de productos naturales derivados de unidades de isopreno C₅, unidos cabeza a cola. Estructuras típicas contienen esqueletos de carbonos representado por (C₅)_n, y se clasifican como hemiterpenes (C₅), monoterpenos (C₁₀), sesquiterpenos (C₁₅), diterpenos (C₂₀), sesterterpenes (C₂₅), triterpenos (C₃₀) y tetraterpenos (C₄₀).

Polímeros mayores se encuentran en materiales tales como caucho. En sí el isopreno se había caracterizado como una descomposición producto de diversos hidrocarburos cíclicos naturales, y fue sugerido como el bloque fundamental de construcción para estos compuestos, también denominados como isoprenoides.

Pero aunque el isopreno se produce naturalmente, no está implicado en la formación de estos compuestos, las unidades bioquímicamente activas de isopreno fueron identificados como el difosfato (pirofosfato), ésteres difosfato dimetilalilo (DMAPP) y difosfato isopentenil (IPP) ^[2].

De manera general, los terpenos obedecen lo que se conoce como regla del isopreno y fue esbozada por primera vez por WALACH (1887), 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 re-arreglos esqueletales que conducen a secuencias anormales de C5 ^[6].

Normalmente se dice que en los isoprenoides, la cabeza de una unidad de isopreno se une a la cola de la más próxima, pero relativamente pocos de los terpenoides naturales coinciden exactamente con el concepto simple de una combinación lineal de unidades isopreno de cabeza a cola.



Figura 2-1: Unidad de isopreno C5

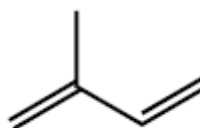


Figura 2-2: Isopreno

Los esqueletos de triterpenoides pueden ser sometidos a una variedad de modificaciones estructurales. Unas de las modificaciones más importantes son las que llevan a la pérdida de varios átomos de carbono del esqueleto. Las especies más relevantes a las cuales son degradados los triterpenos son los esteroides.

Los esteroides son modificaciones de triterpenos que contienen el sistema de anillo tetracíclico del lanosterol, pero que carece de los tres grupos metilo en C-4 y C-14. El Colesterol ilustra la estructura fundamental típica, pero aún más modificaciones, en especial a la cadena lateral, ayudan para crear una amplia gama de productos naturales biológicamente importante, por ejemplo, esteroides, saponinas esteroidales,

glucósidos cardioactivos, ácidos biliares, corticosteroides, y las hormonas sexuales de mamíferos^[2].

Debido a las profundas actividades biológicas encontradas, muchos esteroides naturales, junto con un número considerable de compuestos esteroidales sintéticos y semi-sintéticos se emplean rutinariamente en la medicina ^[2].

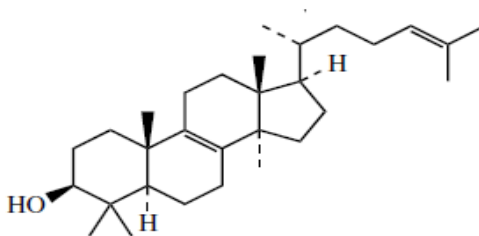


Figura 2-3: Estructura del Lanosterol

Los cuatro anillos se identifican con las letras A, B, C y D, tal y como se indica en a figura 2-4. En la mayoría de los esteroides, las uniones entre los anillos B, C y C, D son trans. Sin embargo, la unión de los anillos A, B puede ser cis o trans y esto da lugar a dos grupos generales de esteroides que tienen las estructuras mostradas en la figura 2-5 ^[3].

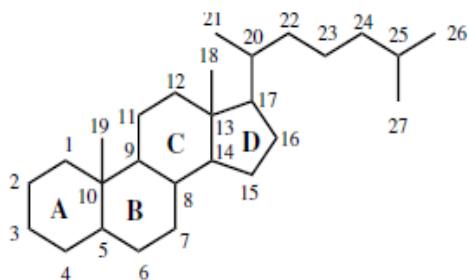
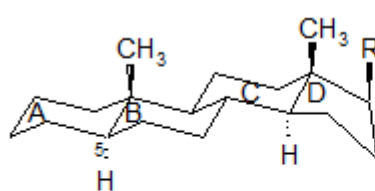
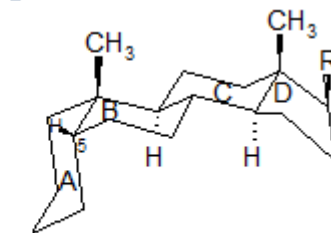


Figura 2-4: Numeración de los esteroides



Todos los anillos están unidos trans



Unión cis de los anillos A y B

Figura 2-5: Sistema básico de anillos de las series de esteroides 5α (unión trans): Estructura de la serie de esteroides 5α; y 5β (unión cis): Estructura de la serie de esteroides 5β

La nomenclatura sistemática de esteroides se basa en una serie de hidrocarburos padre, incluyendo estrano, androstano, pregnano, colano, colestano, ergostano, campestano, estigmastano y poriferastano.

2.2 Hormonas sexuales

Las hormonas sexuales se pueden clasificar en tres grupos principales: las hormonas sexuales femeninas, o estrógenos; las hormonas sexuales masculinas o andrógenos; y las hormonas del embarazo o las progestinas.

La primera hormona sexual que fue aislado era un estrógeno (estrona). De forma independiente, Adolf Butenandt (en Alemania en la Universidad de Göttingen) y Edward Doisy (en el Estados Unidos en la Universidad de St. Louis) aislaron estrona de la orina de mujeres embarazadas. Ellos publicaron sus descubrimientos en 1929. Posteriormente, Doisy fue capaz de aislar el mucho más potente estrógeno (estradiol). En esta investigación Doisy tuvo que extraer 4 toneladas de ovarios de cerdas en fin de obtener sólo 12 mg de estradiol. El estradiol, resulta, es la verdadera hormona sexual femenina, y estrona es una forma metabolizada de estradiol que se excreta.

El estradiol es secretado por los ovarios y promueve el desarrollo de las características secundarias femeninas que aparecen al inicio de la pubertad. Los estrógenos también estimulan el desarrollo de las glándulas mamarias durante el embarazo e inducen el estro (calor) en los animales.

La testosterona, secretada por los testículos, es la hormona que promueve el desarrollo de características masculinas secundarias: el crecimiento de vello facial y corporal, la profundización de la voz, el desarrollo muscular, y la maduración de los órganos sexuales masculinos. La testosterona y el estradiol, entonces, son los compuestos químicos de los cuales se derivan la "masculinidad" y la "feminidad" respectivamente. Es especialmente interesante examinar sus fórmulas estructurales y ver cómo se diferencian estos dos compuestos. La testosterona tiene un grupo metilo angular en la unión del anillo A, B que falta en el estradiol. El anillo A de estradiol es un anillo de benceno y, como resultado, el estradiol es un fenol. El anillo A de la testosterona contiene un grupo ceto α - β insaturado ^[3].

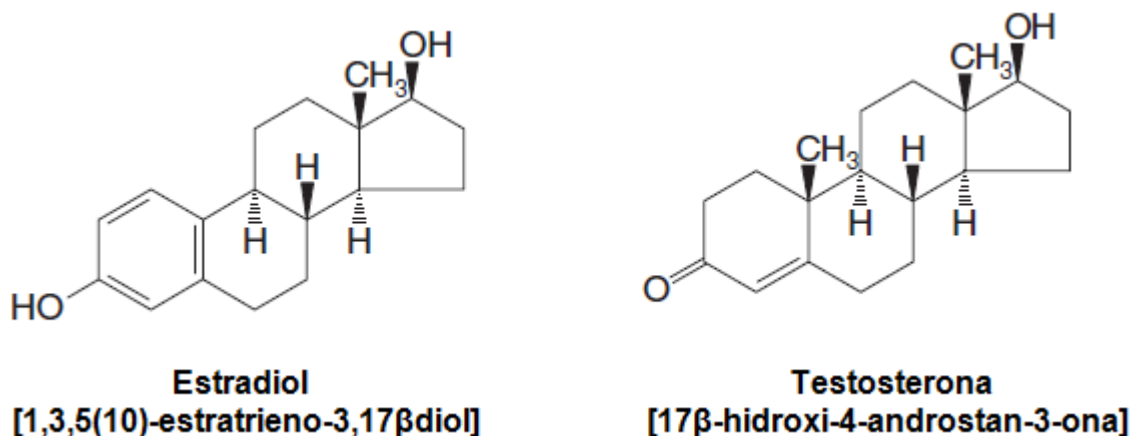


Figura 2-6: Hormonas sexuales 6a: Estradiol, hormona sexual femenina; 6b: Testosterona, Hormona sexual masculina

La progesterona es la progestina más importante (hormona del embarazo). Después de que se produce la ovulación, el remanente del folículo ovárico roto (llamado cuerpo lúteo) comienza a secretar progesterona. Esta hormona prepara el revestimiento del útero para la implantación del óvulo fecundado, y es necesaria la continua secreción de progesterona para la terminación del embarazo. (La progesterona es secretada por la placenta después de la secreción por los declives del cuerpo lúteo). La progesterona también suprime la ovulación, y es el agente químico que aparentemente explica el hecho de que las mujeres embarazadas no conciben otra vez durante el embarazo. Fue esta observación lo que llevó a la búsqueda de los progestágenos sintéticos que podrían ser utilizados como anticonceptivos orales ^[3].

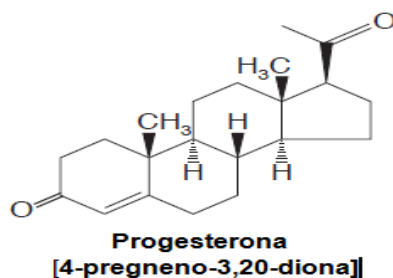


Figura 2-7: Hormona del embarazo

2.3 Esteroides como antivirales

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 (HIV-1)^[7].

Estudios sobre el virus de la inmunodeficiencia HIV 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 ^[7].

2.4 Reacciones de sustitución-eliminación

Los haluros de alquilo son aquellos derivados de hidrocarburos en los cuales uno o varios enlaces C-H han sido reemplazados por enlaces C-X, donde X puede ser F, Cl, Br, I. Este grupo de sustancias presentan, generalmente, a excepción de los fluoroderivados, gran reactividad que permite sustituir con facilidad al átomo X por diversos grupos funcionales. Por otro lado dentro de la variedad de las reacciones orgánicas, las eliminaciones son procesos muy frecuentes por medio de los cuales

algunos fragmentos abandonan una molécula sin que sean reemplazados por otros, con la consecuente introducción de insaturaciones en la misma; si los fragmentos que abandonan la molécula están localizados en átomos vecinos, el proceso se conoce como β -eliminación^[8].

2.4.1 Reacciones de sustitución

En sustitución nucleofílica alifática el reactivo atacante (donador de electrones, el nucleófilo) lleva un par de electrones al sustrato, usando este par para formar el nuevo enlace, y el grupo saliente (el nucleófilo) sale con un par de electrones:



Figura 2-8: Ejemplo de reacción de sustitución nucleofílica alifática

El Nucleófilo **Y** puede ser neutro o cargado negativamente; RX puede ser neutro o cargado positivamente; por lo que hay cuatro posibles combinaciones de nucleófilo-RX, cuyos ejemplos son:

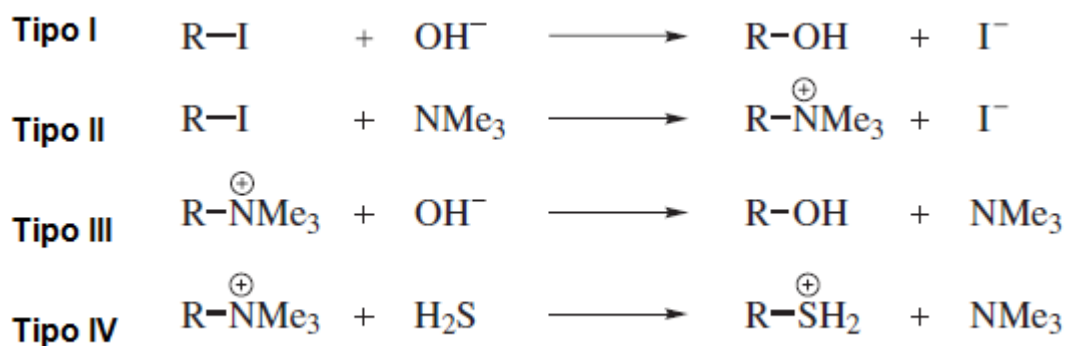


Figura 2-9: Tipos de reacciones de sustitución nucleofílica alifática

En todos los casos **Y** debe tener un par de electrones no compartidos, de modo que todos los nucleófilos son Bases de Lewis. Cuando **Y** es el disolvente, la reacción se llama solvolisis.

Sustitución nucleofílica en un alquil carbono, es un término usado para alquilar el nucleófilo. Por ejemplo, la reacción anterior entre RI y NMe₃ (tipo II) es una alquilación de trimetilamina. Del mismo modo, la sustitución nucleofílica en un carbono acilo es una acilación del nucleófilo ^[9].

2.4.2 Mecanismo de la sustitución nucleofílica

Varios mecanismos diferentes son posibles para reacciones de sustitución nucleofílica alifáticas, dependiendo del sustrato, nucleófilo, grupo saliente, y las condiciones de reacción.

En todos ellos, sin embargo, el reactivo de ataque lleva el par de electrones con él, de modo que las similitudes son mayores que las diferencias. Por mucho, las más comunes son los mecanismos SN1 y SN2 ^[9].

2.4.2.1 Mecanismo SN2

La designación SN2 significa sustitución nucleofílica bimolecular. La designación de la IUPAC es A_ND_N. En este mecanismo, el ataque del nucleófilo es por la parte trasera, se acerca al sustrato desde una posición de 180°, lejos del grupo saliente. La reacción es un proceso de un solo paso, sin intermedio. Se forma el enlace C-Y cuando el enlace C-X se rompe, para generar el estado de transición 1.

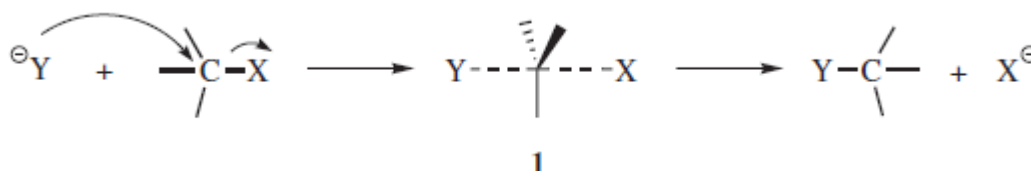


Figura 2-10: Mecanismo SN2, mostrando el estado de transición 1

La energía necesaria para romper el enlace C-X es suministrada por la formación simultánea del enlace C-Y. La posición de los átomos en la parte superior de la curva de la energía libre de activación se representa como estado de transición 1. Por supuesto, la reacción no se detiene aquí, ya que este es el estado de transición. El grupo X debe dejar la molécula al momento que el grupo Y entra, porque en ningún momento el átomo de carbono puede tener más de ocho electrones en su capa externa.

Cuando se alcanza el estado de transición, el átomo de carbono central ha pasado de su hibridación sp^3 inicial a un estado sp^2 con un orbital p aproximadamente perpendicular. Un lóbulo de este orbital p se solapa con el nucleófilo y el otro con el grupo saliente. Esta es la razón por la cual un mecanismo SN_2 por la parte frontal nunca ha sido observado. En un estado de transición de por la parte frontal hipotético, tanto el nucleófilo como el grupo saliente tendrían que solaparse con el mismo lóbulo del orbital p . El mecanismo por la parte trasera implica la máxima cantidad de solapamiento en todo el curso de la reacción. Durante el estado de transición los tres sustituyentes que no reaccionan y el carbono central son aproximadamente coplanares. Ellos serán exactamente coplanares si los grupos de entrada y de salida son los mismos [9].

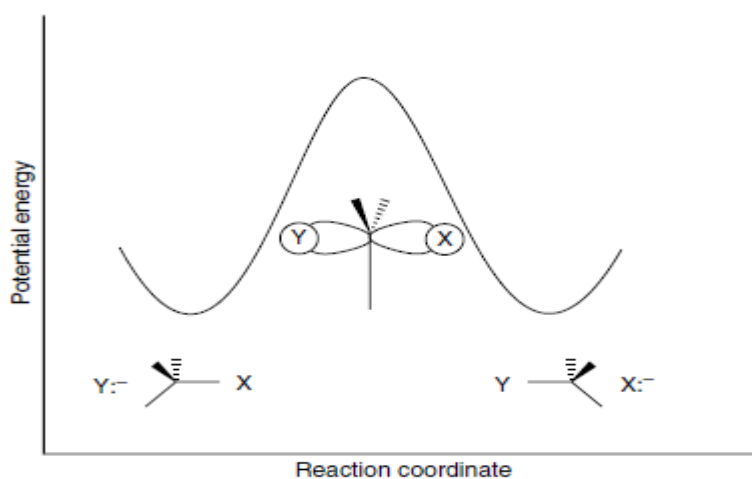


Figura 2-11: Perfil de energía de reacción para la sustitución nucleófila por el desplazamiento directo (mecanismo SN_2)

2.4.2.2 Mecanismo SN1

La versión más ideal del mecanismo SN1 (Sustitución nucleofílica unimolecular) consta de dos pasos (una vez más, posibles cargas sobre el sustrato y nucleófilo no se muestran):

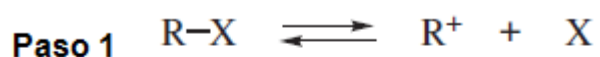


Figura 2-12: Pasos en una reacción SN1

El primer paso es una ionización lenta del sustrato y es el paso determinante de la velocidad. El segundo es una reacción rápida entre el carbocatión intermedio y el nucleófilo. La naturaleza reactiva del carbocatión puede ser expresada por su carácter electrofílico, o electrofilicidad.

En general, un buen electrófilo se caracteriza por tener un alto valor de electronegatividad (o un alto valor de potencial químico electrónico), y un valor bajo de la dureza química. El efecto de la sustitución ha sido estudiado en el contexto de superelectrofilicidad (donde se generan carbocationes en medios súper ácidos) ^[9].

Volviendo al mecanismo SN1, la ionización de un grupo saliente para formar el carbocatión siempre es asistido por el disolvente, ya que la energía necesaria para romper el enlace se recupera en gran medida por solvatación de R^+ y de X . Por ejemplo, la ionización de t-BuCl a t-Bu^+ y Cl^- en la fase de gas sin un disolvente requiere

150 kcal/mol (630 kJ/mol). En la ausencia de un disolvente, un proceso de este tipo simplemente no tendría lugar, excepto a muy altas temperaturas. En el agua, esta ionización requiere solamente 20 kcal/mol (84 kJ/mol). La diferencia es energía de solvatación.

En el sistema de la IUPAC, el mecanismo SN1 es $D_N + A_N$ o $D_N^\ddagger + A_N$ (donde $\ddagger$ denota el paso determinante de la velocidad). Las denominaciones de la IUPAC para los mecanismos SN1 y SN2 muestran así claramente las diferencias esenciales entre ellos: $A_N D_N$ indica que la ruptura de enlaces es concurrente con la formación de enlaces; $D_N + A_N$ muestra que la ruptura sucede primero^[9].

La diferencia entre los mecanismos SN1 y SN2 está en el momento de los pasos. En el mecanismo SN1, primero X sale, entonces es cuando ataca Y. En el caso SN2, las dos cosas ocurren simultáneamente. Uno podría imaginar una tercera posibilidad: primero el ataque de Y y luego la eliminación de X. Esto no es posible en un carbono saturado, ya que significaría más de ocho electrones en la capa externa del carbono. Sin embargo, este tipo de mecanismo es posible y de hecho ocurre en otros tipos de sustratos^[9].

2.4.3 Sustitución nucleofílica en un carbono alílico: Reordenamientos alílicos

Sustratos alílicos experimentan rápidamente reacciones de sustitución nucleófila. Cuando estos sustratos son tratados con nucleófilos en condiciones SN1, dos productos por lo general se obtienen: el normal y uno reordenado.

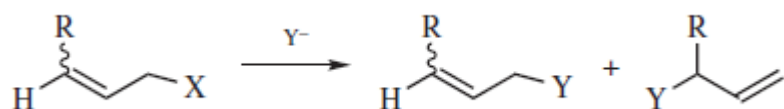


Figura 2-13: Productos obtenidos en una reacción de sustitución nucleofílica en un carbono alílico

Dos productos se forman debido a que un carbocatión del tipo alílico es un híbrido de resonancia (figura 2-4.7).



Figura 2-14: Híbrido de resonancia de un carbocatión alílico

De manera que C-1 y C-3 llevan cada uno una carga parcial positiva y ambos son atacados por Y. Por supuesto, un reordenamiento alílico es indetectable en el caso de cationes alílicos simétricos, a menos que se utilice un marcaje isotópico. Este mecanismo ha sido llamado SN1'. La designación IUPAC es 1/D_N+3/A_N, los números 1 y 3 significan las posiciones relativas en el cual el nucleófilo ataca y del cual sale el nucleófugo.

Al igual que con otras reacciones SN1, hay una clara evidencia de que las reacciones SN1' pueden implicar pares iónicos. Si el intermediario atacado por el nucleófilo es un carbocatión completamente libre, entonces, por ejemplo, los sustratos en la figura 2-4.8 deberían dar la misma mezcla de alcoholes al reaccionar con el ion hidróxido, ya que el carbocatión de cada uno debe ser el mismo.

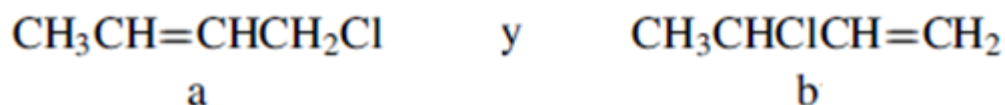


Figura 2-15: Sustratos alílicos

Sin embargo, cuando se tratan con $\text{NaOH}_{\text{aq.}}$ 0,8M a 25 °C, 8a dio 60% $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ y 40% $\text{CH}_3\text{CHOHCH}=\text{CH}_2$, mientras que 8b dio los productos en rendimientos de 38% y 62%, respectivamente.

Este fenómeno se llama la propagación de producto. En este caso, y en la mayoría de los demás, la propagación de producto es en la dirección del compuesto de partida. Con el aumento de la polaridad del disolvente, el producto disminuye la diseminación y en algunos casos está completamente ausente. Es evidente que en tales casos la alta polaridad del disolvente estabiliza los carbocationes completamente libres.

La sustitución nucleófila en un carbono alílico también puede tener lugar por un mecanismo SN_2 , en cuyo caso no suele tener lugar un reordenamiento alílico. Sin embargo, reordenamientos alílicos también puede suceder en condiciones SN_2 , por el siguiente mecanismo (figura 2-4.9), en que el nucleófilo ataca en el carbono y en lugar de la posición habitual.

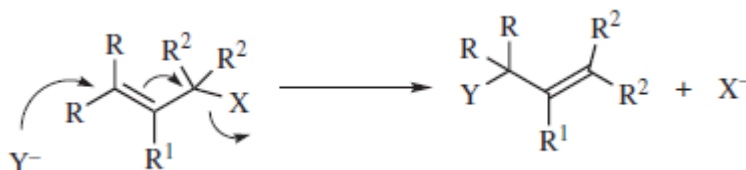


Figura 2-16: Mecanismo de reordenamiento alílico en condiciones SN_2

La denominación IUPAC es $3/1/A_ND_N$. Este mecanismo es un reordenamiento alílico de segundo orden; por lo general se produce cuando las condiciones SN_2 se mantienen pero donde una sustitución retrasa estéricamente el mecanismo normal SN_2 ^[9].

2.4.4 Reacciones de eliminación (Deshidratación)

Aunque las reacciones de eliminación se producen en una variedad de diferentes contextos, vamos a examinarlos como un método para formar alquenos. Considere la diferencia entre sustitución y reacciones de eliminación. En una reacción de sustitución, el grupo saliente se sustituye con un nucleófilo. En una reacción de eliminación, un protón en la posición beta (β) al grupo saliente, se elimina junto con el grupo saliente, formando un doble enlace.

Este tipo de reacción se llama una eliminación beta, o 1,2-eliminación, y se puede lograr con cualquier buen grupo saliente. Clases específicas de las eliminaciones beta fueron caracterizadas antes, entendiendo que tenían un conjunto común de mecanismos. Por lo tanto, algunos tipos de reacciones de eliminación beta se denominan sobre la base del grupo saliente. Por ejemplo, cuando el grupo saliente es específicamente un haluro, la reacción es también llamado deshidrohalogenación; cuando el grupo saliente es agua, la reacción también se denomina deshidratación. Sin importar el nombre, la clave es recordar que todas estas reacciones tienen un conjunto común de mecanismos que pueden utilizarse para describir sus procesos subyacentes.

En el contexto de esta discusión, el producto de una reacción de eliminación posee un C doble enlace C y se llama alqueno. Los enlaces dobles también se encuentran a menudo en las estructuras de las feromonas. Recordemos que las feromonas son productos químicos utilizados por los organismos vivos para desencadenar respuestas de comportamiento específicos en otros miembros de la misma especie. Por ejemplo, las feromonas de alarma se utilizan para indicar peligro, mientras que las feromonas sexuales se utilizan para atraer al sexo opuesto para el apareamiento ^[10].

Reacciones de eliminación β , se pueden dividir en dos tipos; un tipo que tiene lugar en gran parte en solución, y el otro (eliminaciones pirolíticas) sobre todo en la fase gaseosa.

En la mayoría de las β -eliminaciones los nuevos enlaces son $C=C$ o $C\equiv C$; nuestra discusión de los mecanismos se limitará en gran medida a los casos en solución (E2, E1).

2.4.4.1 Mecanismo E2

En el mecanismo E2 (eliminación bimolecular), los dos grupos salen de forma simultánea, con el protón siendo arrancado por una base:

Así pues, el mecanismo tiene lugar en un solo paso y cinéticamente es de segundo orden: primero orden en el sustrato y de primer orden en la base. Un estudio *ab initio* ha

producido un modelo para la geometría del estado de transición E2. La designación IUPAC es $A_{\text{xH}}D_{\text{HDN}}$, o más general (para incluir los casos en que la electrofuga no es hidrógeno), $A_{\text{n}}D_{\text{EDN}}$. Es análoga al mecanismo SN2 y, a menudo compite con él.

Con respecto al sustrato, la diferencia entre las dos vías es si las especies con el par de electrones no compartido ataca el carbono (y por lo tanto actúa como un nucleófilo) o al hidrógeno (y por lo tanto actúa como una base). Como en el caso del mecanismo SN2, el grupo saliente puede ser positivo o neutro y la base puede estar cargada negativamente o ser neutra.

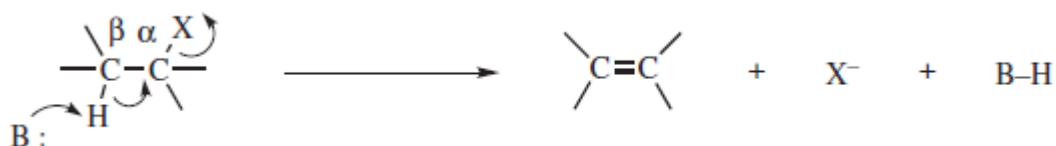


Figura 2-17: Mecanismo de una E2

Entre las pruebas de la existencia del mecanismo E2 son (1) la reacción muestra la cinética adecuados de segundo orden; (2) cuando el hidrógeno se sustituye por deuterio en eliminaciones de segundo orden, hay un efecto isotópico de 3 a 8, consistente con ruptura de este enlace en el paso determinante de la velocidad. Sin embargo, ninguno de estos resultados solo podría ser un mecanismo E2, ya que ambos son compatibles también con otros mecanismos, como el de una E1cB. La evidencia más convincente para el mecanismo E2 se encuentra en los estudios estereoquímicos.

Como se ilustrará en los ejemplos siguientes, el mecanismo E2 es estereoespecífico: Los cinco átomos implicados (incluyendo la base) en el estado de transición deben estar en un plano. Hay dos maneras para que esto suceda. El H y X puede ser trans

entre sí (A) con un ángulo diedro de 180° , o pueden ser cis (B) con un ángulo diedro de 0° .

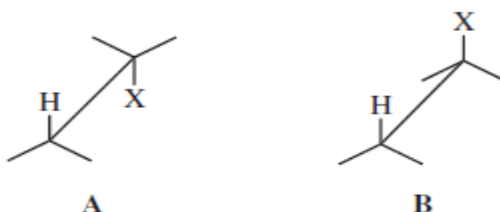


Figura 2-18: Sustratos con H y X trans (A) y cis (B)

La conformación A se llama anti-periplanar, y este tipo de eliminación, en la que H y X parten en direcciones opuestas, se llama antieliminación. La conformación B es Syn-periplanar, y este tipo de eliminación, con H y X saliendo en la misma dirección, se llama syn-eliminación. Muchos ejemplos de ambos tipos han sido descubiertos.

En la ausencia de efectos especiales la anti-eliminación es generalmente favorecida grandemente sobre syn-eliminación, probablemente porque A es una conformación escalonada y la molécula requiere menos energía para llegar a este estado de transición, que la que necesitaría para llegar al estado de transición eclipsada en B ^[9].

En muchos casos, una reacción de eliminación puede producir más de un producto posible. En estos ejemplos, las posiciones β no son idénticas, por lo que el doble enlace se puede formar en dos diferentes regiones de la molécula. Esta consideración es un ejemplo de regioquímica, y la reacción se dice que produce dos resultados regioquímico diferentes. Ambos productos se forman, pero el alqueno más sustituido es por lo general el producto principal observado. La reacción se dice que es regioselectiva. Esta tendencia fue observada por primera vez en 1875 por el ruso químico Alexander M.

Zaitsev (Universidad de Kazan), y como resultado, el alqueno más sustituido se llama el producto Zaitsev. Sin embargo, muchas excepciones se han observado en el que el producto Zaitsev es el producto de menor importancia. Por ejemplo, cuando tanto el sustrato y la base están estéricamente impedidos, y el alqueno menos sustituido es el producto principal ^[10].

2.4.4.2 Mecanismo E1

El mecanismo E1 es un proceso de dos pasos, en el que la etapa determinante de la velocidad es la ionización del sustrato para dar un carbocatión que cede rápidamente un protón β , a una base, generalmente el disolvente:

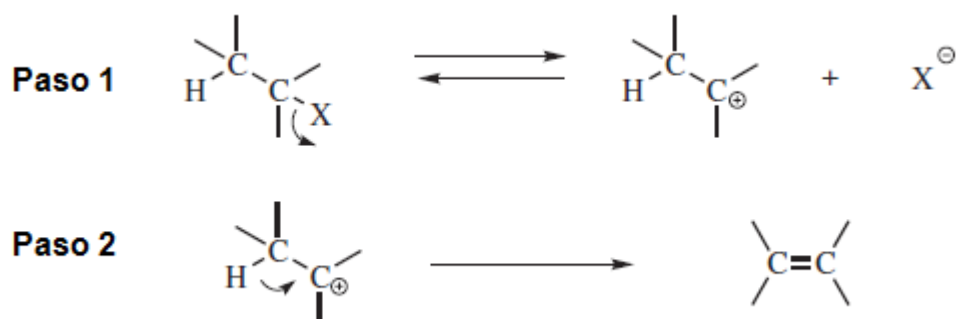


Figura 2-19: Mecanismo de una E1

La denominación IUPAC es $D_N + D_E$ (o $D_N + D_H$). Este mecanismo funciona normalmente sin una base añadida. Así como el mecanismo de E2 es análoga y compite con el SN2, también lo es el mecanismo E1 relacionada con la SN1. De hecho, el primer paso de la E1 es exactamente el mismo que la del mecanismo SN1.

El segundo paso se diferencia en que el disolvente saca un protón del carbono β al carbocatión en lugar de atacar en el carbono con carga positiva, como en el proceso SN1. En una reacción pura E1 (sin pares de iones, etc.), el producto debe ser completamente estereoespecífico, ya el carbocatión es libre de adoptar su conformación más estable antes de abandonar el protón ^[9].

Los estudios cinéticos muestran que muchas reacciones de eliminación presentan una cinética de primer orden. Al igual que la reacción SN1, la velocidad es linealmente dependiente de la concentración de un solo compuesto (el sustrato). Esta observación es consistente con un mecanismo de paso a paso, en el que el paso determinante de la velocidad no implica a la base. El paso determinante de la velocidad es el primer paso en el mecanismo (pérdida del grupo saliente), tal y como vimos en la reacción SN1. La base no participa en este paso, y por lo tanto, la concentración de la base no afecta a la velocidad. Debido a que este paso implica sólo una entidad química, es que se dice que es una eliminación unimolecular ^[10].

Procesos E1 exhiben una preferencia regioquímica para el producto Zaitsev, como se observó para las reacciones E2. El alqueno más sustituido (producto Zaitsev) es el producto principal. Sin embargo, hay una diferencia crítica entre los resultados regioquímicos de las reacciones E1 y E2. En concreto, hemos visto que el resultado regioquímico de una reacción E2 a menudo se puede controlar eligiendo cuidadosamente la base (estéricamente impedida o no). En contraste, el resultado regioquímico de un proceso de E1 no puede ser controlado. Se obtiene generalmente el producto Zaitsev.

Reacciones E1 no son estereoespecífica, es decir, que no requieren anti-periplanaridad para que se produzca la reacción. Sin embargo, las reacciones E1 son estereoselectiva. Cuando son posibles los productos cis y trans, por lo general observamos una preferencia para la formación del estereoisómero trans.

El mecanismo E1 implica la formación de un carbocatión como intermediario. Los carbocationes son susceptibles a reordenamientos, ya sea a través de un cambio de hidruro o un cambio de metilo. He aquí un ejemplo de un mecanismo E1 que contiene un reordenamiento del carbocatión.

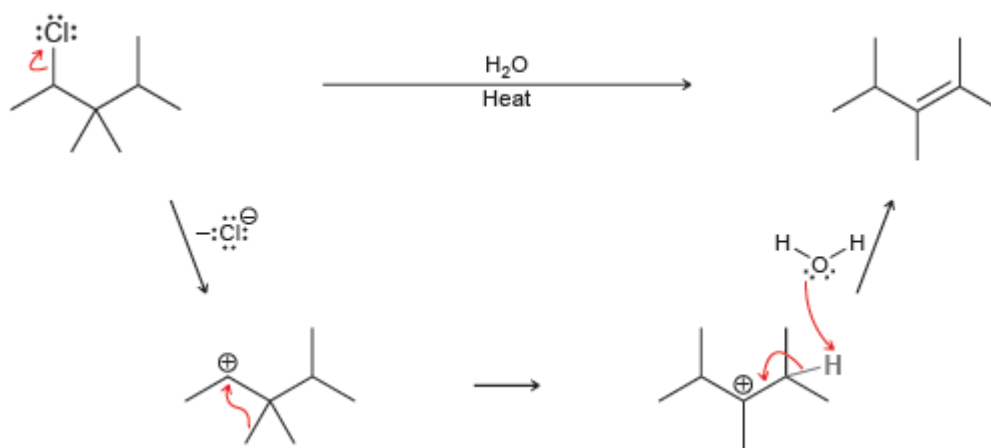


Figura 2-20: Ejemplo de una reacción E1 con reordenamiento

Como se observa el reordenamiento del carbocatión se produce entre los dos pasos básicos de un mecanismo de E1 ^[10].

Los alcoholes se someten a reacciones de eliminación en condiciones ácidas. Esta transformación sigue un mecanismo E1:

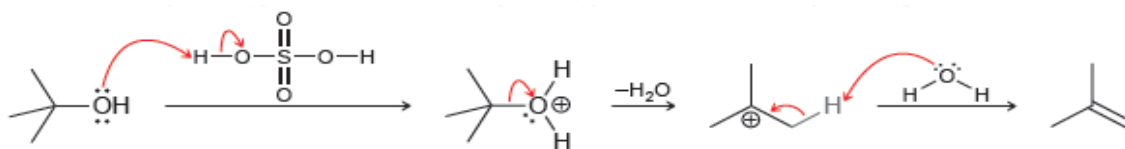


Figura 2-21: Mecanismo de deshidratación en medio ácido

Recordemos que los dos pasos básicos de un mecanismo de E1 son la pérdida de un grupo saliente, seguido de la transferencia de protones. Sin embargo, cuando el material de partida es un alcohol, un paso adicional es requerido primero con el fin de protonar el grupo hidroxilo. Esta reacción transcurre a través de un carbocatión como intermediario y por lo tanto es mejor para alcoholes terciarios. También hay que recordar que la eliminación general favorece el alqueno más sustituido.

Esta transformación se puede realizar también a través de una vía E2, si el grupo hidroxilo es primero convertido en un mejor grupo saliente, tal como un tosilato. Una base fuerte puede entonces ser empleada para realizar una reacción E2. El proceso de E2 también produce generalmente el alqueno más sustituido, y no hay reordenamientos del carbocatión^[10].

2.5 Reacciones de sustitución vía radical libre (Bromación Wohl-Ziegler)

Una reacción de radicales libres implica moléculas que tienen electrones desapareados. El radical puede ser un compuesto de partida o un producto, pero por lo general, en las reacciones, los radicales son intermediarios. Las reacciones discutidas hasta este punto han sido procesos que implican intermediarios heterolíticos polares y /

o estructuras de transición en el que todos los electrones permanecieron emparejados durante todo el curso de la reacción.

En las reacciones de radicales, se producen divisiones homolíticas de los enlaces, con la retención de uno de los electrones del enlace en cada fragmento.

Los radicales libres están implicados a menudo en reacciones en cadena. El mecanismo general consiste en una serie de reacciones que regenera un radical que puede comenzar un nuevo ciclo de reacciones. Esta secuencia de reacciones se denomina, fases de propagación. Los radicales libres son generalmente, altamente reactivos y los pasos individuales en una reacción en cadena tienen típicamente constantes altas de velocidad absoluta. Sin embargo, las concentraciones de los compuestos intermedios son bajas. Las velocidades globales de reacción dependen del equilibrio entre las fases de iniciación y terminación de la reacción, que comienzan y terminan la secuencia de la cadena. La longitud de la cadena es una característica importante de las reacciones de radicales libres. Se especifica el número medio de secuencias de propagación que se producen por paso de iniciación ^[11].

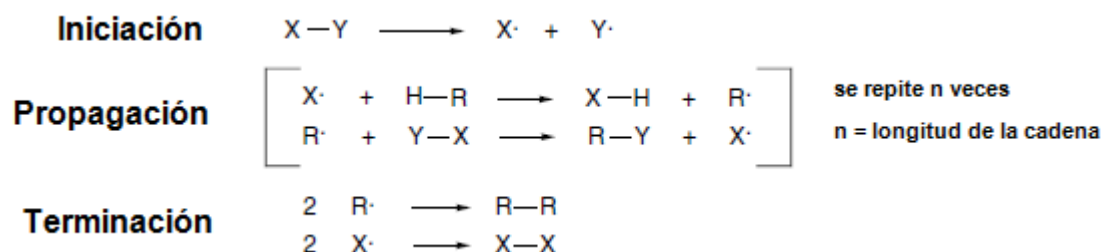


Figura 2-22: Reacción vía radical libre donde se muestran las fases de propagación

Hay varios patrones para la elaboración de estructuras de resonancia de los radicales. Sin embargo, la gran mayoría de las situaciones sólo requieren un patrón, que se caracteriza por un electrón desapareado junto a un enlace π , en una posición alílica.

En tal caso, el electrón desapareado está estabilizado por resonancia, y tres flechas anzuelo se utilizan para dibujar la estructura de resonancia.



Figura 2-23: Estructuras de resonancia de un radical alílico

Radicales estabilizados por resonancia son aún más estables que los radicales terciarios, un enlace C-H en una posición bencílica o alílica es más fácilmente escindido que un enlace C-H en una posición superior. Los valores observados sugieren que los radicales estabilizados por resonancia son alrededor de 40-50 kJ / mol más estables que los radicales terciarios. Esta es una gran diferencia cuando se compara la diferencia de 8 kJ entre radicales secundarios y terciarios.

La energía es necesaria para iniciar una reacción en cadena de radicales. El cambio en la entalpía para la escisión del enlace homolíticamente del Cl_2 es de 243 kJ / mol. Con el fin de romper el enlace Cl-Cl homolíticamente, esta energía debe ser suministrada en forma de calor o luz. La iniciación fotoquímica requiere el uso de luz

UV, mientras que la iniciación térmica requiere una temperatura muy alta (varios cientos de grados Celsius) con el fin de producir la energía requerida necesaria para provocar la escisión homolítica.

El logro de la iniciación térmica a temperaturas más moderadas requiere el uso de un iniciador de radicales, un compuesto con un enlace débil que se somete a la escisión homolítica del enlace con mayor facilidad. Por ejemplo, considere la escisión homolítica del enlace de peróxidos, que son compuestos que contienen un enlace O-O. Este proceso requiere menos energía, debido a que el enlace O-O es más débil que el enlace Cl-Cl. Este proceso se puede alcanzar a 80 °C, y los radicales producidos ($\text{RO} \cdot$) puede iniciar el proceso de la cadena ^[10].

El disolvente generalmente tiene poco efecto sobre sustituciones de radicales libres en contraste con los iónicos; de hecho, las reacciones en solución son a menudo bastante similar, en carácter, a las de la fase gaseosa, donde no hay disolvente en absoluto. Sin embargo, en ciertos casos, el disolvente puede hacer una diferencia apreciable ^[9].

De los tres tipos diferentes de enlaces C-H que se pueden encontrar en ciclohexeno, por ejemplo, el enlace C-H en un sitio alílico es más fácilmente escindido, debido a que la abstracción del hidrógeno en ese sitio genera un radical alílico estabilizado por resonancia.

Por lo tanto, esperamos que la bromación de ciclohexeno produzca el bromuro alílico.

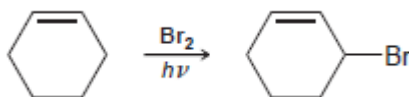


Figura 2-24: Bromación del ciclohexeno

Esta reacción se denomina bromación alílica, pero adolece de un defecto grave. Cuando la reacción se lleva a cabo con Br_2 como reactivo, una competencia se produce entre la bromación alílica y la adición iónica de bromo a través del enlace π .

Para evitar esta reacción competitiva, la concentración de bromo (Br_2) debe mantenerse tan baja como sea posible durante toda la reacción. Esto se puede lograr mediante el uso de N bromosuccinimida (NBS) como un reactivo en lugar de Br_2 . La NBS es una fuente alternativa del radical bromo ^[9]. “Cuando se utiliza este reactivo, la reacción se conoce como bromación Wohl-Ziegler. Se utiliza un disolvente no polar, a menudo CCl_4 , pero la reacción se ha realizado en líquidos iónicos, Con cualquier reactivo se necesita un iniciador; este es generalmente AIBN, un peróxido, tal como peróxido de di-terc-butilo o peróxido de benzoilo o, con menos frecuencia, la luz UV^[9].

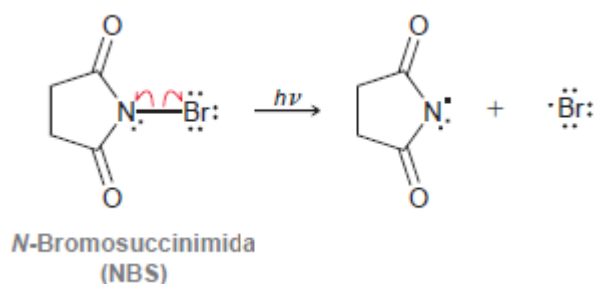


Figura 2-25: Escisión del enlace Br-N, generando Br radical

El enlace N-Br es débil y se rompe con facilidad para producir un radical bromo, que logra la primera etapa de propagación ^[10].

La reacción es normalmente bastante específica en una posición alílica o bencílica y se obtienen buenos rendimientos. Sin embargo, cuando el radical intermedio alílico es asimétrico, reordenamientos alílicos pueden tener lugar, de modo que se obtienen mezclas de los posibles productos.

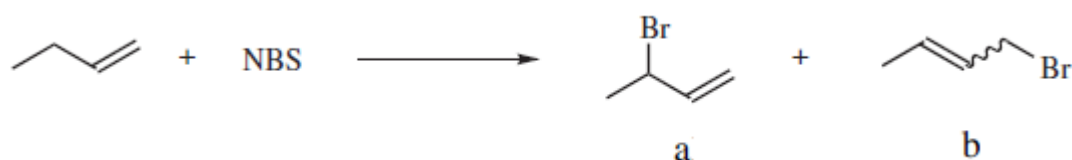


Figura 2-26: Mezclas de productos por reordenamientos alílicos en bromación con NBS

Cuando un enlace doble tiene dos posiciones alílicas diferentes (por ejemplo, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), una posición secundaria es sustituida con más facilidad que una primaria. La reactividad relativa de hidrógenos terciarios no está clara, aunque se han realizado muchas sustituciones en las posiciones alílicas terciarias.

La N-bromosuccinimida es también un agente de bromación altamente regioselectiva en otras posiciones, incluyendo las posiciones α a un grupo carbonilo, a un triple enlace $\text{C}\equiv\text{C}$, y a un anillo aromático (posición bencílica). Cuando existe tanto un doble como un triple enlace en la misma molécula, la posición preferida es la del triple enlace.

Dauben y McCoy demostraron que el mecanismo de bromación alílica es del tipo de radicales libres, lo que demuestra que la reacción es muy sensible a los iniciadores y los inhibidores de radicales libres, y de hecho no procederá en absoluto salvo que al menos una traza de iniciador está presente. El trabajo posterior indicó que la especie que realmente abstrae de hidrógeno del sustrato es el átomo de bromo. La reacción se inicia por pequeñas cantidades de $\text{Br}\cdot$ ^[9].

2.6 Oxidación

Una manera de determinar si un compuesto orgánico se ha oxidado o reducido es comparar el número relativo de enlaces C-H y C-Z (Z = un elemento más electronegativo que el carbono) en el material de partida y producto.

Una oxidación no es más que un aumento en el número de enlaces C-Z (normalmente enlaces C-O) o una disminución en el número de enlaces C-H, mientras que una reducción es una disminución en el número de enlaces C-Z (normalmente enlaces C-O bonos) o un aumento en el número de enlaces C-H. Por lo tanto, un compuesto orgánico tal como CH_4 puede oxidarse mediante la sustitución de enlaces C-H con enlaces C-O, como se muestra en la figura 6.1. La reducción es lo contrario de la oxidación, por lo que la figura 6.1, también muestra cómo un compuesto puede ser reducido mediante la sustitución de enlaces C-O con enlaces C-H. Los símbolos [O] y [H] indican oxidación y reducción, respectivamente. Particularmente en este trabajo de investigación nos enfocaremos en las reacciones de oxidación ^[12].

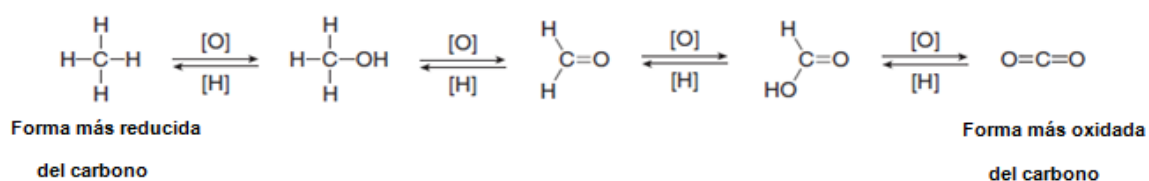


Figura 2-27: Esquema general para la oxidación y reducción de un compuesto de carbono

2.6.1 Agentes oxidantes

Los agentes oxidantes pueden clasificarse en dos categorías principales: Los reactivos que contienen un enlace oxígeno-oxígeno y los reactivos que contienen enlaces metal-oxígeno ^[12].

2.6.1.1 Agentes oxidantes que contienen enlaces O-O

Los agentes oxidantes que contienen un enlace O-O incluyen O_2 , O_3 (ozono), H_2O_2 (peróxido de hidrógeno), $(\text{CH}_3)_3\text{COOH}$ (hidroperóxido de terc-butilo), y peroxiácidos. Los peroxiácidos son un grupo de reactivos con la estructura RCO_3H en general, tienen un átomo más de O que los ácidos carboxílicos (RCO_2H). Algunos peroxiácidos están disponibles comercialmente, mientras que otros se preparan y utilizan sin aislamiento. Todos estos reactivos contienen un enlace débil O-O que se escinde durante la oxidación ^[12].

2.6.1.2 Agentes oxidantes que contienen enlaces Metal-O

Los agentes oxidantes más comunes con enlaces metal-oxígeno contienen cromo, ya sea en el estado de oxidación +6 (enlaces Cr(VI) -O) o manganeso en el estado de oxidación +7 (enlaces Mn(VII)-O). Los reactivos de Cr^{6+} más comunes incluyen óxido de cromo (VI) (CrO_3) y dicromato de sodio o de potasio ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ y $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). Estos reactivos son oxidantes fuertes que se usan en presencia de un ácido acuoso fuerte, tal como H_2SO_4 . El clorocromato de piridinio (PCC), un reactivo de Cr^{6+} que es soluble en disolventes orgánicos halogenados, se puede utilizar sin un ácido fuerte presente. Esto hace que sea un oxidante de Cr^{6+} más selectivo.

El reactivo más común de Mn^{7+} es KMnO_4 (permanganato de potasio), un oxidante fuerte soluble en agua. Otros agentes oxidantes que contienen metales incluyen OsO_4 (tetróxido de osmio) y Ag_2O (óxido de plata (I)) ^[12].

2.6.2 Oxidación o deshidrogenación de alcoholes a aldehídos y cetonas

Los alcoholes se oxidan a una variedad de compuestos de carbonilo, dependiendo del tipo de alcohol y el reactivo. La oxidación se produce mediante la sustitución de los enlaces C-H en el carbono que lleva el grupo OH por enlaces C-O.

Los alcoholes 1° se oxidan a aldehídos o ácidos carboxílicos. Alcoholes 2° se oxidan a cetonas y los alcoholes 3° no tienen átomos de hidrógeno en el carbono con el grupo OH, por lo que no se oxidan fácilmente.

Cualquiera de los oxidantes de Cr^{6+} , oxidan eficazmente los alcoholes 2° a cetonas. El mecanismo para la oxidación de alcohol tiene dos partes principales: la formación de un éster de cromato y la pérdida de un protón.

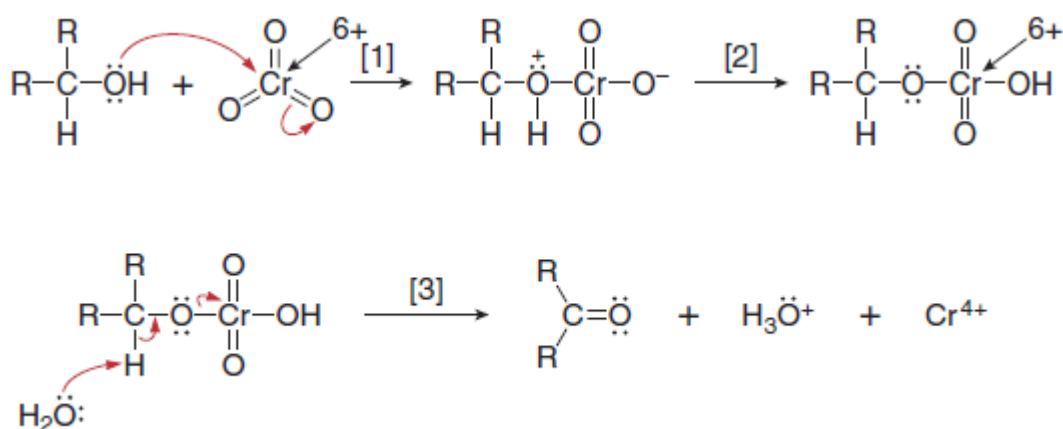


Figura 2-28: Mecanismo general para la oxidación de un alcohol 2° con CrO_3

El ataque nucleofílico del alcohol sobre el metal electrófilo seguido de la transferencia de protones, forma un éster cromato. El enlace $\text{C}-\text{H}$ en el material de partida (el alcohol 2°) todavía está presente en el éster cromato, así que no ocurre la oxidación neta en los pasos [1] y [2]. En el paso [3], una base (H_2O o una molécula de la alcohol de partida) elimina un protón, con el par de electrones en el enlace $\text{C}-\text{H}$ forman el nuevo enlace π del $\text{C}=\text{O}$. La oxidación se produce en el carbono en este paso porque el número de enlaces $\text{C}-\text{H}$ disminuye y el número de enlaces $\text{C}-\text{O}$ aumenta. Estos tres pasos convierten el oxidante Cr^{6+} en un producto Cr^{4+} , que luego se reduce aún más a un producto Cr^{3+} por una serie de pasos ^[12].

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

- Sintetizar la 5 α -andostan-16-en-3,15-diona como un intermediario clave para la síntesis de compuestos con interés biológico.

3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar la 5 α -androstan-16-en-3-ona (androstenona), partiendo de la 17 β -hidroxi-5 α -androsta-3-ona (dihidrotestosterona), por medio de la reacción de eliminación/deshidratación utilizando cloruro de aluminio.
- Sintetizar la 15 ξ -bromo-5 α -androstan-16-en-3-ona, partiendo de la androstenona, mediante una bromación de Wohl-Ziegler.
- Sintetizar la 15 ξ -hidroxi-5 α -androstan-16-en-3-ona, partiendo de la 15 ξ -bromo-5 α -androstan-16-en-3-ona, mediante una sustitución nucleofílica.
- Sintetizar la 5 α -androstan-16-en-3,15-diona, partiendo de la 15 ξ -hidroxi-5 α -androstan-16-en-3-ona, mediante una oxidación de Jones.
- Caracterizar mediante espectrometría IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y UV los compuestos sintetizados.

4. ANTECEDENTES

La deshidratación de alcoholes comúnmente es realizada bajo condiciones ácidas, habitualmente empleando ácido sulfúrico, y calentamiento. Pero al pasar esta reacción, tal y como está planteada, por un carbocatión como intermediario está sujeta a posibles reordenamientos carbocationicos, pero como en la síntesis de productos naturales complejos la norma esperada es la obtención de enantiopuros, es necesaria la realización de síntesis esterocontroladas, por lo cual surgió la necesidad de trabajar con reactivos que proporcionen la deshidratación de compuestos de manera más selectiva.

En 1962 Mihika^[13], publicó un método de deshidratación en esteroides con halógenos en la posición 6 β . El tratamiento de esteroides 5 α -hidroxi-6 β -halógeno con bisulfato de potasio o ácido sulfúrico en anhídrido acético dio lugar a la formación, por reordenamiento, de esteroides 6 β -halógeno-5 α -metil sin C19. La posición del doble enlace en C-9 y el grupo β -metilo en C-5 se fundamenta en evidencia óptica y química.

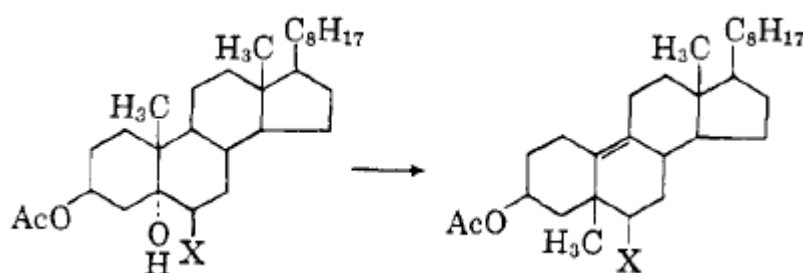


Figura 4-1: Deshidratación de esteroide con halógeno (X) en la posición 6 β

En 1988 Sólyom y col.^[14], buscando un nuevo método de deshidratación de alcoholes esteroidales con una mayor regioselectividad, investigaron algunos reactivos, potencialmente útiles para la deshidratación de los derivados 17- hidroxilo-, 11 β -hidroxi-

y 9 α - hidroxilo – de androsteno y pregneno. Consiguiendo resultados positivos utilizando N, N - sulfinil – diimidazol, obteniendo rendimientos entre el 93 y 40%.

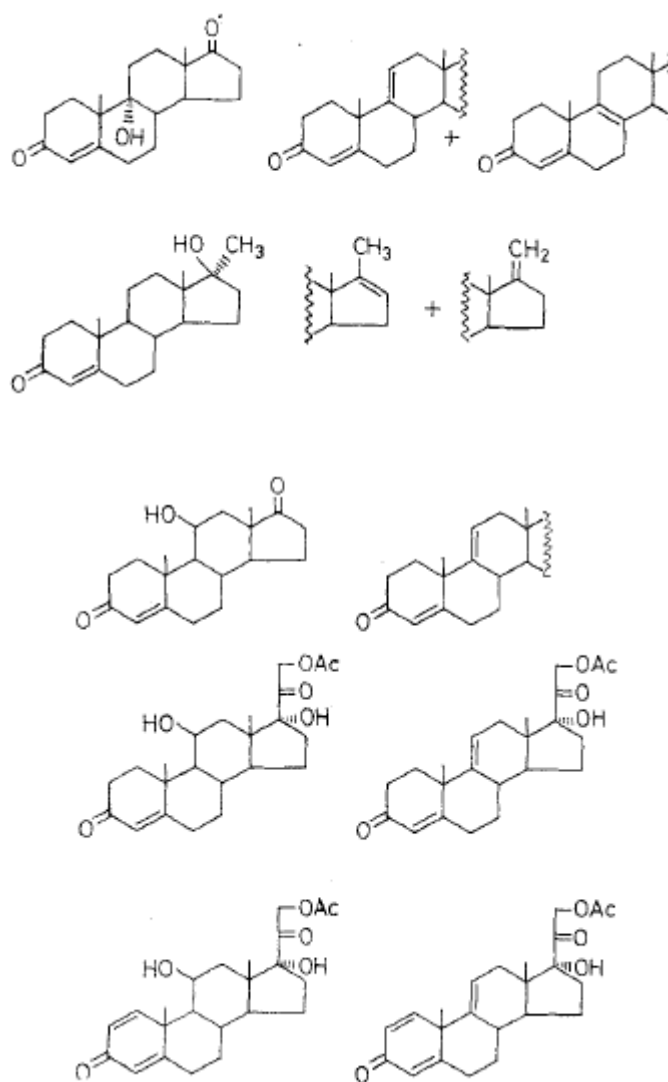


Figura 4-2: Deshidratación de derivados de androstenos y pregnenos

En 1993 Vincze y col.^[15], investigaron la deshidratación ácida del 17 α -etnil-17 β -hidroxiesteroides. En la reacción con cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, y ácido fórmico, encontraron que la deshidratación deseada era acompañada de cloración, reordenamientos de Wagner–Meerwein y reordenamientos D-Aromáticos (figura 4-3).

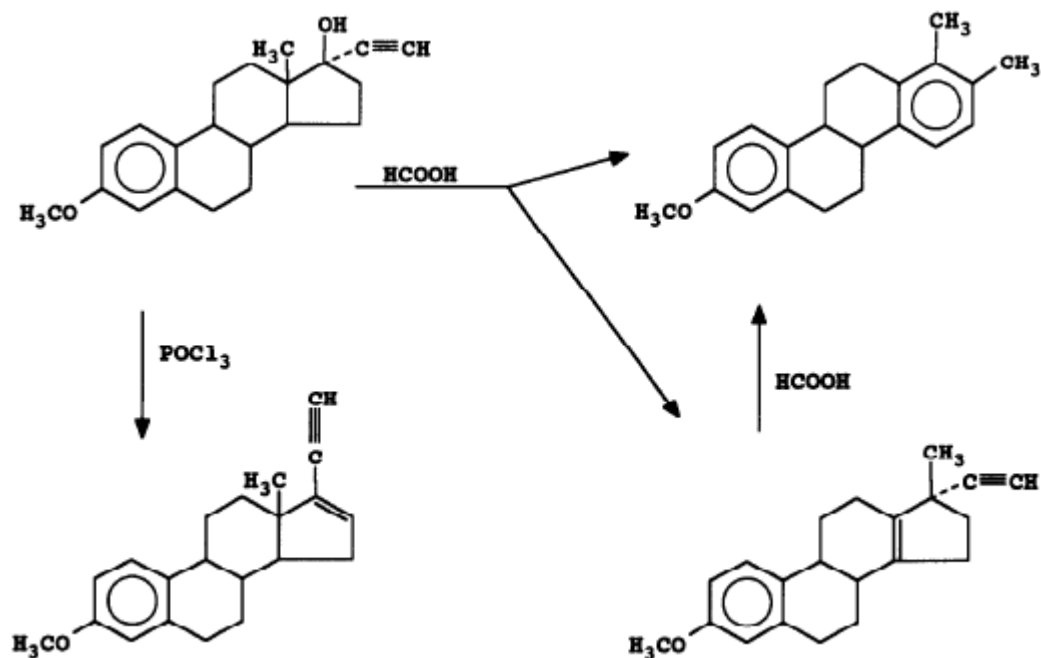


Figura 4-3: Esquema de los productos obtenidos por Vincze y col.

En 1996 Patrick y Col.^[16], purificaron y caracterizaron 5 productos deshidratados, conseguidos a partir del tratamiento del estradiol-17 α -butil-O-metil con cloruro de terc-butil de dimetil sililo (TBDMS) / imidazol o con ácido clorhídrico acuoso en reflujo, obteniendo 3 compuestos de una eliminación vecinal directa y otros 2 de una eliminación vecinal después de la migración del metil en C18.

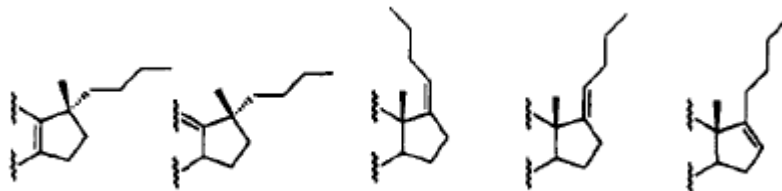


Figura 4-4: Compuestos deshidratados con HCl_{aq} purificados y caracterizados

Además, estos autores también presentaron microensayos que realizaron para establecer las distintas condiciones experimentales que producían la mezcla de

compuestos deshidratados, ya caracterizados. Estos resultados se observan en la tabla 4-1.

Tabla 4-1: Transformación de 17 α -butil-3-O-metil estradiol a una mezcla de compuestos deshidratados bajo varias condiciones experimentales.

#	Condiciones		Tiempo de reacción			Tiempo de reflujo		
	Reactivos	Solventes	1h	4h	18h	1h	4h	18h
1	H ₂ O	MeOH	N	N	N	N	N	N
2	HCl (1N)	MeOH	N	N	N	P	P	T
3	HCl (0,01N)	MeOH	N	N	N	N	P	P
4	HCl (0,001N)	MeOH	N	N	N	N	N	P
5	AcOH (1N)	MeOH	N	N	N	N	N	N
Ácidos Lewis								
6	AlCl ₃ (10eq) ^b	Benceno	T	—	—	—	—	—
7	BF ₃ ·OEt ₂ (10eq) ^b	Benceno	T	—	—	—	—	—
8	ZnI ₂ (10eq)	Benceno	P	P	P	P	P	P
9	pTSA (10eq)	MeOH	N	N	N	P	T	—
10	TBAF (5eq)	Tetrahidrofurano	N	N	N	N	N	N
Otros								
11	TBDMS-Cl (5eq), Imidazol (10eq)	Dimetilformamida	N	N	N	N	P	P
12	TBDMS-Cl (5eq)	Dimetilformamida	—	—	—	—	P	P
13	Imidazol (10eq)	Dimetilformamida	—	—	—	—	N	N
14	Nada	Dimetilformamida	—	—	—	—	N	N
15	Piridina·HC I(5eq), Imidazol (10eq)	Dimetilformamida	N	N	—	N	—	P
16	TBDMS-Cl (5eq), Imidazol (10eq)	Tetrahidrofurano	N	N	N	N	N	N

N, no hay reacción; P, reacción parcial; T, reacción total; — No hay datos disponibles, ^b se formó mezcla compleja no resuelta.

En la tabla 4-1 se pudo observar que con los ácidos Lewis como el AlCl₃ y el BF₃·OEt₂ el compuesto de partida reaccionaba totalmente, en poco tiempo. Pero los autores no caracterizaron la mezcla de compuestos obtenida.

En el 2013 Frank y col.^[17] centradas en la síntesis de hormonas esteroidales estructuralmente modificadas con el fin de obtener compuestos con actividad biológica beneficiosa, tales como la inhibición del crecimiento celular entre otras, lograron la

eliminación de alcohol en el C17 en compuestos derivados del estrano, de 2 maneras distintas. La primera de ellas en un derivado con un doble enlace entre los carbonos C14 y C15, además del grupo β -hidroxilo en el C17, mediante una primera reacción con el reactivo de Jones en acetona produciendo la oxidación del grupo hidroxilo, y posteriormente realizaron una reducción de Nickel Raney obteniendo una conjugación en el anillo D entre los carbonos C14 y C17.

En la segunda eliminación realizaron igualmente la oxidación del grupo hidroxilo con el reactivo de Jones y luego trataron al producto con $n\text{BuLi}$ en THF obteniendo el producto olefínico con el doble enlace en el C16.

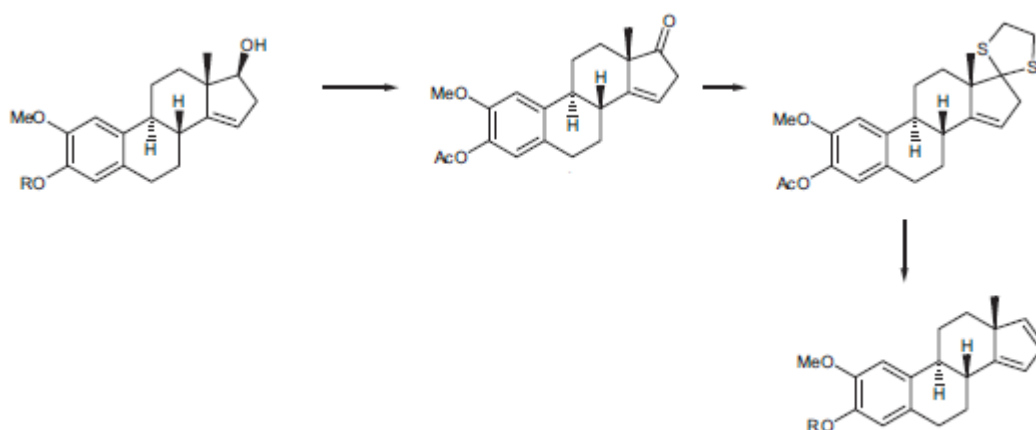


Figura 4-5: Obtención del producto con conjugación de los carbonos C14 y C17

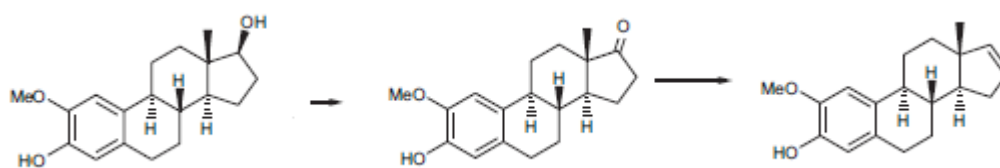


Figura 4-6: Obtención del producto olefínico Δ^{16}

En el 2014 Gotopo L.^[18], del grupo del laboratorio de productos naturales de la Universidad Central de Venezuela, logró la obtención de un doble enlace en el carbono 16 de la dihidrotestosterona mediante el uso de la diciclohexilcarbodiimida y terbutóxido de sodio en terbutanol como base auxiliar. Bajo estas condiciones además de obtener la deshidratación del compuesto, también produjo la reducción del carbonilo en el carbono 3, con un rendimiento del 15%.

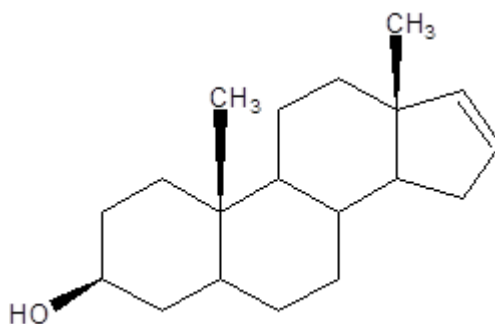


Figura 4-7: Producto olefínico con carbonilo reducido

Desde 1942, cuando Ziegler y col. informaron primero de que la N-bromosuccinimida (NBS) podría ser utilizada para efectuar bromaciones alílicas de alquenos, muchos estudios en cuestión con NBS, N-clorosuccinimida (NCS) y compuestos relacionados han sido publicados, y varios artículos de revisión que resumen estos hallazgos han aparecido, la mayoría de estas publicaciones se han ocupado de aplicaciones sintéticas de estos reactivos.

En 1950 al corroborar que la reacción de N-bromosuccinimida (Bromación Wohl-Ziegler) con cetonas doblemente insaturadas de conjugación cruzada no parecía haber sido estudiada. Kaufmann y col.^[19] decidieron investigar esta reacción con ciertos derivados de androstano, produciendo derivados bien cristalizados, que sirvieron como materiales de partida para la primera síntesis parcial de Δ^6 -deshidroestronea (Δ^6 -

isoequilin) y equilenina a partir de esteroides no aromáticos. Estas cetonas esteroidales triplemente insaturadas demostraron ser idénticas a materiales preparados por otros métodos.

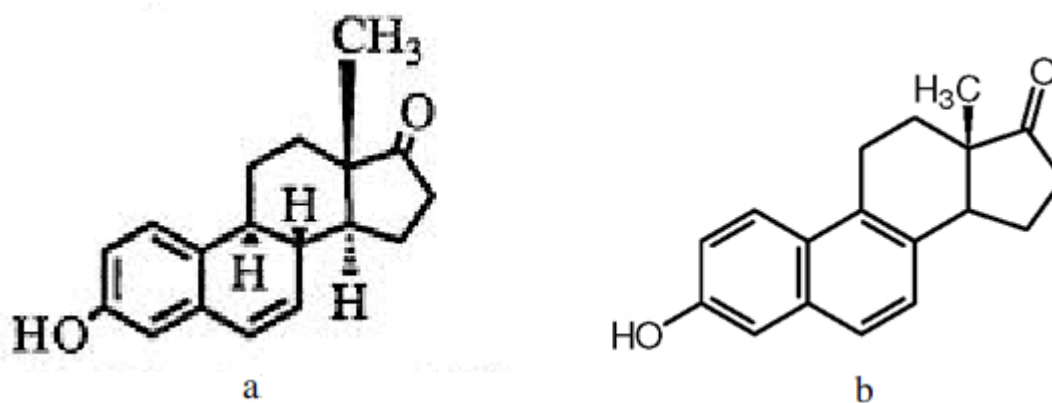


Figura 4-8: Esteroides aromáticos obtenidos, Δ^6 -isoequilin (a); equilenina (b)

En 1958 Hyp y col.^[20], reportaron uno de los primeros trabajos sobre la elucidación del mecanismo detallado de la reacción de bromación alílica y consideración de los efectos de los factores ambientales y de sustancias añadidas de potencial acción catalítica e inhibitoria sobre el curso y el tiempo de reacción de ciclohexeno con NBS en tetracloruro de carbono. Siguiendo esta línea de trabajo en 1959^[21] los mismos investigadores decidieron comprobar o refutar la afirmación de que las bromaciones alílicas de hidrógenos terciarios por NBS no es posible en condiciones originales de Ziegler (en reflujo tetracloruro de carbono sin irradiación o adición de iniciadores), ya que presumían que esta afirmación se trataba de una malinterpretación del comunicado original de Ziegler. Reportando resultados que establecían fuera de toda duda de que el hidrógeno terciario en compuestos como el acetato de 4-metil-2-pentenoato de etilo reaccionaba con NBS en condiciones originales Ziegler. Encontrando también algunas pruebas de que hidrógenos terciarios bencílicos y en sistemas saturados son bastante reactivos frente a NBS.

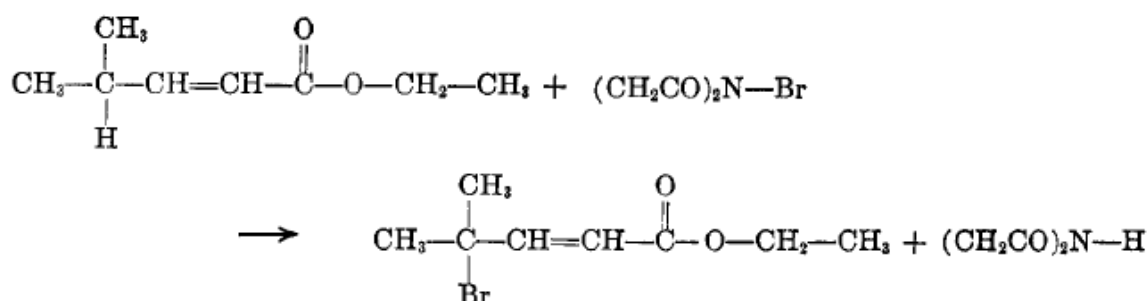


Figura 4-9: Bromación alílica de un hidrogeno terciario en condiciones originales Ziegler

En 1963 Cheves y col.^[22], publicaron un estudio más detallado acerca del mecanismo de las bromaciones alílicas con NBS y la reactividad relativa de una serie de hidrocarburos, estudio con pocos precedentes, debido a que una de las dificultades en la realización de estudios sobre el mecanismo de las reacciones del NBS, es que los estudios cinéticos son extraordinariamente difíciles. Ya que por lo general, las bromaciones con NBS son reacciones heterogéneas debido a la baja solubilidad de NBS en disolventes orgánicos, e incluso en sistemas homogéneos la tasa de reproducibilidad es muy difícil de lograr, al menos en parte debido a la extrema sensibilidad de la reacción a toda una variedad de posibles impurezas.

Encontrando resultados que coinciden con otros trabajos en el apoyo a la conclusión de que las reacciones con NBS y Br₂ muestran tal similitud en la selectividad, que indican que el átomo de bromo como una especie en la cadena, es el mecanismo más plausible para la reacción con NBS.

En 1969 Incremona y col.^[23] llevaron a cabo igualmente un estudio destinado a dilucidar el mecanismo de bromación alílica con NBS alílico. Con un enfoque

experimental que implica una comparación de las selectividades de varios agentes de bromación, tal como el que se obtiene a partir de estudios de bromación alílica competitivos. Los agentes de bromación que utilizaron fueron NBS, N-bromotetrametilsuccinimide (NBTMS), N-bromotetrafluorosuccinimide (NBTFS), y el bromo molecular, y una serie de sustratos de reactividades diferentes. Consiguiendo resultados que al igual que los estudios anteriores proporcionan una fuerte evidencia de que el mecanismo operativo para bromación alílica con NBS implica, al menos para los sustratos estudiados aquí, al átomo de bromo como una especie en la cadena de reacción.

En el 2004 Mitsuteru y col.^[24], en busca de inhibidores de la inactivación irreversible de la aromatasa, (proceso de aromatización que parece proceder con tres oxigenaciones en la posición C-19 de los andrógenos, seguido por la eventual pérdida de la grupo metilo angular en C-19 y la eliminación de los 1 β , 2 β -hidrógenos, resultando en la aromatización del anillo A de la molécula de andrógeno al estrógeno); ya que estos son útiles en el tratamiento de enfermedades dependientes de estrógenos tales como el cáncer de mamas.

Decidieron sintetizar moléculas 6 β -bromo derivadas de la androstanodiona (AD) y estudiar, ya que tienen una afinidad muy alta para la aromatasa, su capacidad inhibidora en la activación irreversible de la aromatasa. Usando como sustratos 2,2-dimetil-AD y el 2- α -metil-AD y realizándoles una bromación con NBS y benzoilperóxido en un solvente orgánico neutro (CCl₄ o benceno) bajo reflujo. Obteniendo el producto de bromación 6 β exitosamente y apreciando que la posición 2 β de la 2 α -metil fue más reactiva que la posición 6 β hacia la bromación con NBS.

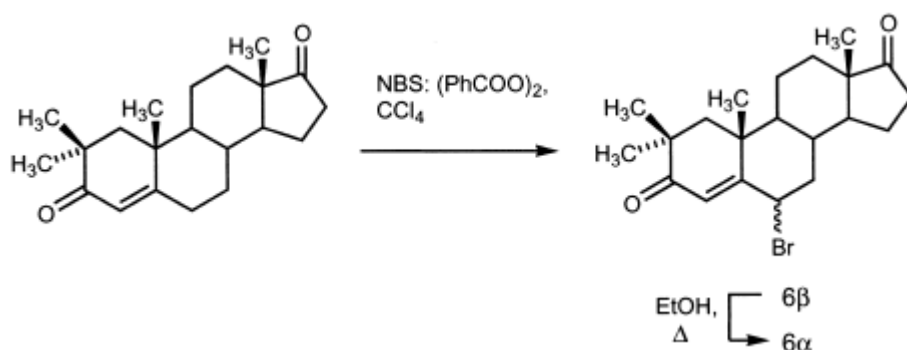


Figura 4-10: Síntesis de esteroide 6-bromo

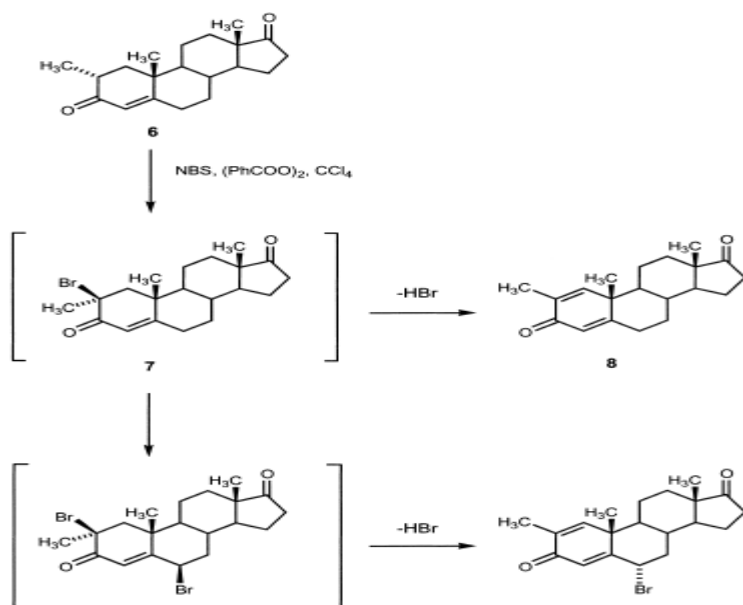


Figura 4-11: Reacción del esteroide 2α-metil con NBS

La oxidación de grupos hidroxilos a aldehídos o cetonas había sido conseguida durante mucho tiempo con el uso de ácido crómico y las sales del mismo, las cuales eran utilizadas solo en medio ácido. Al tratar con moléculas polifuncionales, las cuales presentaban en su estructura grupos sensibles al medio ácido, estos se veían afectados por el reactivo, es por ello que surgió la necesidad de trabajar con agentes oxidantes capaces de operar selectivamente.

En 1953 Sondheimer y col.^[25], describieron la oxidación de un número de alcoholes alílicos esteroideos a los correspondientes compuestos de carbonilo por medio de dióxido de manganeso. La Δ^4 -androsteno-3,17-diona en la reducción con hidruro de aluminio litio da una mezcla de Δ^4 -androsteno-3 β ,17 β -diol y la 3 α ,17 β -diol, que en la oxidación con dióxido de manganeso produce testosterona; con un 90% de rendimiento global. Del mismo modo lograron convertir la progesterona en Δ^4 -pregnen-20 β -ol-3-ona.

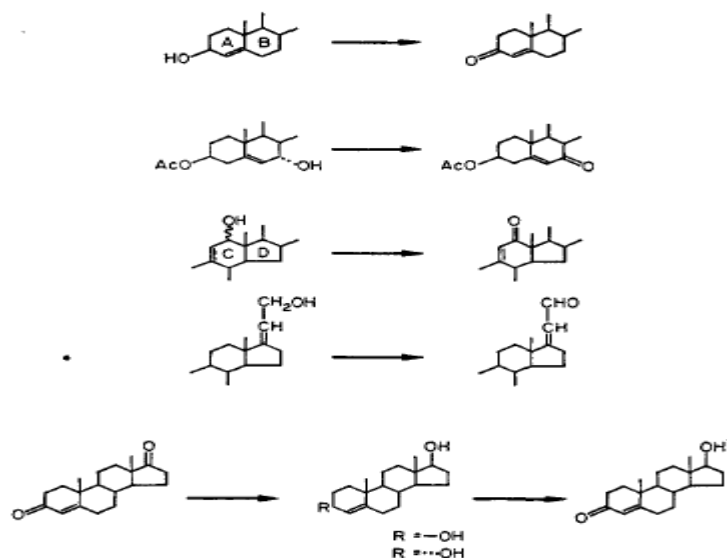


Figura 4-12: Oxidaciones realizadas con dióxido de manganeso

Luego Parish junto con varios colaboradores en 1980^[26], 1983^[27] [28] y 1984^[29]; realizaron una serie de publicaciones sobre oxidaciones selectivas de alcoholes esteroideos alílicos. En el primero de ellos describen los resultados de las investigaciones del alcance, selectividad, y la utilidad del clorocromato de piridinio en CH_2Cl_2 para la oxidación de un variedad de alcoholes alílicos esteroideos.

Encontrando que el clorocromato de piridinio en CH_2Cl_2 que contiene piridina (2%) a 2-3 °C efectúa la oxidación selectiva en alto rendimiento de la función hidroxilo de un número de alcoholes alílicos esteroideos. Además reportando excelentes resultados para la oxidación selectiva de la función hidroxilo en la posición 15 α por clorocromato de piridinio en condiciones básicas a bajas temperaturas. Ya que los 15 α y 15 β -esteroides se oxidan por este método con un alto rendimiento (alrededor del 85%), en claro contraste con las observaciones de los mismos sustratos utilizando dióxido de manganeso, donde se obtuvo la oxidación del 15 β -alcohol con 55% de rendimiento y la oxidación del 15 α -alcohol fue insignificante.

Siguiendo esta línea de investigación, a principios de 1983 publicó una oxidación selectiva de alcoholes alílicos esteroideos, utilizando 3,5-dimetilpirazol y clorocromato de piridinio, Ahora informando que cuando el $\text{Py}\cdot\text{HCrO}_3\text{Cl}$, se usa en conjunción con DMP, es un reactivo conveniente y útil para la oxidación rápida y selectiva de alcoholes alílicos. Reportando esta vez que al utilizar DMP y $\text{Py}\cdot\text{HCrO}_3\text{Cl}$ (3 equiv), el Δ^4 -androsteno-3 β ,17 β -diol podría ser oxidado selectivamente a la testosterona en 87% de rendimiento, al igual que otros esteroides equivalentes.

Consecutivamente en Noviembre de 1983 informó sobre estudios adicionales sobre oxidaciones selectivas de alcoholes alílicos esteroideos, en la continuación de estos estudios, ahora deseaba informar que un número de aminas aromáticas adicionales, cuando se utilizan junto con clorocromato de piridinio, son capaces de aumentar la oxidación selectiva de alcoholes alílicos esteroideos. Describiendo los resultados de las investigaciones sobre el alcance, la selectividad y la utilidad de ese tipo de reacciones utilizando una variedad de aminas aromáticas y no aromáticas.

En último lugar en 1984 notificó de la oxidación selectiva de alcoholes alílicos esteroideos, usando al igual que en sus estudios anteriores clorocromato de piridinio en conjunción con pirazol en un sistema reactivo suave. Indicando en este trabajo un método útil para la oxidación rápida y selectiva de alcoholes alílicos esteroideos a los correspondientes cetonas α,β -insaturada. La reacción de cada sustrato se llevaba a cabo añadiendo el oxidante a una solución de cloruro de metileno seco que contiene pirazol y un alcohol alílico. Este informe fue el primero en el uso de pirazol para aumentar la oxidación selectiva mediante un reactivo de cromo (VI).

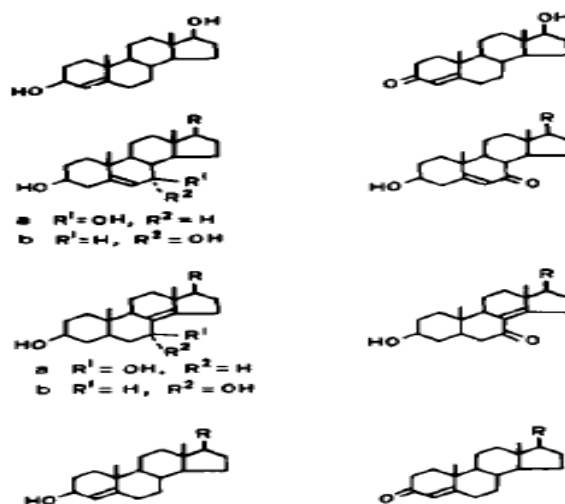


Figura 4-13: Sustratos utilizados para las oxidaciones realizadas por Parish y col. en sus trabajos

En 1995 Dieth y col.^[30], reportan en este trabajo que el colesterol oxidasa aislado de *Rhodococcus erythropolis* oxida específicamente el grupo 3β -hidroxi de los esteroides. Además informan que para los alcoholes bicíclicos, la posición del grupo hidroxilo con respecto al grupo metilo era esencial. De hecho, cuando son trans, ninguna oxidación significativa tuvo lugar. Mientras alcoholes que tienen el metilo y los grupos hidroxilo cis, se oxidaron y los enantiómeros se oxidaron a diferentes velocidades.

Aparte de encontrar que la enzima es estereo y enantioselectiva, hallaron que es regioselectiva, ya que con dioles, solo oxida a los grupos hidroxilo α,β conjugados y no a alcoholes sin conjugación.

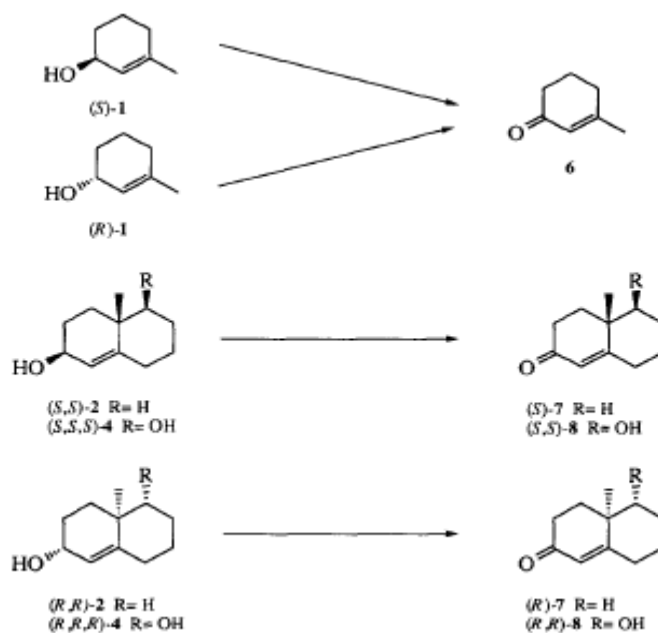


Figura 4-14: Algunos de los tipos de alcoholes oxidados por la colesterol oxidasa

5. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

5.1 Síntesis del cetal (1-metil)-etilénico de la 17 β -hidroxi-5 α -androsta-3-ona, usando 1,2-propilenglicol como agente protector.

En un balón de 100 mL se añadieron (14,0 $\pm$ 0,1)mL de dioxano, (14,0 $\pm$ 0,1)mL de propilenglicol (purificado por destilación simple), (0,02809 $\pm$ 0,00001g; 0,1760mmol) de sulfato cúprico anhídrido (CuSO₄) y (0,50180 $\pm$ 0,00001g; 1,7277mmol) de 17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (Dihidrotestosterona). La mezcla se calentó a 80°C durante 45min, luego se detuvo el calentamiento. La mezcla de reacción se analizó por cromatografía de capa fina (TLC) observándose la casi desaparición del material de partida y la formación de un producto menos polar. Se diluyó la mezcla con (20,0 $\pm$ 0,1)mL de agua y se extrajo con éter dietílico, la fase orgánica fue secada con sulfato de calcio y se evaporó a presión reducida.

El sólido obtenido fue purificado por recristalización, en una mezcla etanol/agua, este es un sólido blanco abrigantado con forma de escamas con un punto de fusión de (132-135)°C y un R_f (con solución de tolueno al 10% de acetonitrilo como fase móvil) de 0,43. Obteniéndose (0,20218 $\pm$ 0,00001)g del compuesto protegido con un rendimiento del 42%.

5.2 Deshidratación del cetal (1-metil)-etilénico de la 17 β -hidroxi-5 α -androsta-3-ona, empleando cloruro de aluminio (AlCl₃) como agente deshidratante.

En un balón de 100mL se añadieron (0,20300 $\pm$ 0,00001g; 0,5826mmol) del cetal (1-metil)-etilénico de la 17 β -hidroxi-5 α -androsta-3-ona; (0,39201 $\pm$ 0,00001g; 2,940mmol) de cloruro de aluminio y (20,0 $\pm$ 0,1)mL de benceno. La mezcla se calentó a reflujo constante, la reacción fue seguida por TLC y luego de 1h de calentamiento no se observó material de partida. Se detuvo el calentamiento, se filtró la mezcla de reacción por succión y el filtrado se evaporó a presión reducida.

El producto obtenido fue purificado por cromatografía de columna, empleando diclorometano (CH₂Cl₂) como eluyente, obteniendo (0,03732 $\pm$ 0,00001)g de un compuesto aceitoso de color amarillo con R_f (usando diclorometano como fase móvil) de 0,87.

5.3 Deshidratación de la dihidrotestosterona, empleando cloruro de aluminio como agente deshidratante.

En un balón de 500mL se añadieron (3,32584 $\pm$ 0,00001g; 11,4506mmol) de la 17 β -hidroxi-5 α -androsta-3-ona; (7,28909 $\pm$ 0,00001g; 54,665mmol) de cloruro de aluminio y (100,0 $\pm$ 0,2)mL de benceno. La mezcla se calentó a reflujo constante, la reacción fue seguida por TLC y luego de 1h y 30min de calentamiento no se observó material de partida. Se detuvo el calentamiento, se filtró la mezcla de reacción por succión y el filtrado se evaporó a presión reducida.

Los productos obtenidos fueron purificados por cromatografía de columna, empleando diclorometano (CH_2Cl_2) como eluyente, obteniendo 2 productos mayoritarios, ambos son aceites de color amarillo. De uno de ellos se obtuvieron ($1,35093 \pm 0,00001\text{g}$; $4,9585\text{mmol}$) el cual posee un R_f (usando diclorometano como fase móvil) 0,48; en un rendimiento del 43,3%. Del otro producto se obtuvieron ($0,29025 \pm 0,00001\text{g}$), pero este requirió de una segunda purificación por cromatografía de columna, empleando esta vez hexano como eluyente, logrando separar ($0,26721 \pm 0,00001\text{g}$) de una mezcla de 2 productos, los cuales poseen usando hexano como fase móvil unos R_f de 0,53 y 0,63.

5.4 Protección del compuesto deshidratado, utilizando como grupo protector el 1,2-propilenglicol.

En un balón de 250 mL se añadieron ($30,0 \pm 0,1\text{mL}$) de dioxano, ($30,0 \pm 0,1\text{mL}$) de propilenglicol (purificado por destilación simple), ($0,08073 \pm 0,00001\text{g}$; $0,5058\text{mmol}$) de sulfato cúprico anhídrido (CuSO_4) y ($0,99708 \pm 0,00001\text{g}$; $3,6597\text{mmol}$) del compuesto deshidratado. La mezcla se calentó a 80°C durante 1h y 30min, luego se detuvo el calentamiento. La mezcla de reacción se analizó por cromatografía de capa fina (TLC) observándose la casi desaparición del material de partida y la formación de un producto menos polar. Se diluyó la mezcla con ($40,0 \pm 0,1\text{mL}$) de agua y se extrajo con cloroformo, la fase orgánica fue secada con sulfato de calcio y se evaporó a presión reducida.

El producto se purificó por cromatografía de columna empleando cloroformo como eluyente, este era un aceite de color amarillo con un R_f (con tolueno como fase móvil)

de 0,45. Obteniéndose $(0,91620 \pm 0,00001)\text{g}$ del compuesto protegido con un rendimiento del 90,25%.

5.5 Bromación de Wohl-Ziegler al cetal (1-metil)-etilénico del compuesto deshidratado.

En un balón de 100mL se agregaron $(1,74130 \pm 0,00001\text{g}; 4,2538\text{mmol})$ del cetal (1-metil)-etilénico del producto de deshidratación, $(2,29982 \pm 0,00001\text{g}; 12,922\text{mmol})$ N-bromosuccinimida (NBS) purificada por recristalización en agua, $(50,0 \pm 0,1)\text{mL}$ de tetracloruro de carbono (CCl_4) y 6 gotas de peróxido de hidrogeno. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo hasta que la solución se tornó amarilla clara y no se observó más sólido en el fondo de la solución (alrededor de 1h de calentamiento). Luego se filtró por gravedad con un embudo sin tallo, el filtrado se diluyó con $(20,0 \pm 0,1)\text{mL}$ de cloroformo y se realizaron lavados con agua, solución de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) al 10% y agua secuencialmente. La fase orgánica se secó con sulfato de calcio y se evaporó a presión reducida.

El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna empleando tolueno como eluyente, este era un aceite de color naranja oscuro con un R_f (con tolueno como fase móvil) de 0,67. Produciendo $(1,17388 \pm 0,00001)\text{g}$ del compuesto bromado con un rendimiento del 54,42%.

5.6 Bromación de Wohl-Ziegler al compuesto deshidratado sin proteger.

En un balón de 25mL se agregaron ($0,10205 \pm 0,00001\text{g}$; $0,3746\text{mmol}$) del compuesto deshidratado, ($0,10623 \pm 0,00001\text{g}$; $0,5969\text{mmol}$) N-bromosuccinimida (NBS) purificada por recristalización en agua, ($10,0 \pm 0,1\text{mL}$) de tetracloruro de carbono (CCl_4) y una gota de peróxido de hidrogeno. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo hasta que la solución se tornase amarilla clara y no hubiese sólido en el fondo de la solución (alrededor de 1h de calentamiento). Luego se filtró por gravedad con un embudo sin tallo, el filtrado se diluyó con ($20,0 \pm 0,1\text{mL}$) de cloroformo y se realizaron lavados con agua, solución de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) al 10% y agua secuencialmente. La fase orgánica se secó con sulfato de calcio y se evaporó a presión reducida.

El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna empleando tolueno como eluyente, este era un aceite de color naranja oscuro con un R_f (con diclorometano como fase móvil) de 0,74. Produciendo ($0,02659 \pm 0,00001\text{g}$; $0,07612\text{mmol}$) del compuesto bromado con un rendimiento del 12,75%.

5.7 Síntesis del androstano 15-hidroxi en condiciones $\text{S}_\text{N}2$.

5.7.1 Síntesis del androstano 15-hidroxi, empleando etanol como solvente.

En un balón de 25mL se agregaron ($0,02702 \pm 0,00001\text{g}$; $0,06601\text{mmol}$) del cetol (1-metil)-etilénico de la 15 β -bromo-17 β -metil-18-nor-5 α -androstano-13-en-3-ona, ($0,04851 \pm$

0,00001g; 0,8646mmol) de hidróxido de potasio (KOH) y (15,0 $\pm$ 0,1)mL de etanol. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo. Luego de 5 horas de reflujo, mediante cromatografía de capa fina, no se observó formación de un nuevo producto.

5.7.2 Síntesis androstano 15-hidroxi, empleando dioxano como solvente, catalizada con iodo.

En un balón de 25mL se agregaron (0,02503 $\pm$ 0,00001g; 0,06115mmol) del cetal (1-metil)-etilénico de la 15 β -bromo-17 β -metil-18-nor-5 α -androstan-13-en-3-ona disueltos en (10,0 $\pm$ 0,1)mL de dioxano, (10,0 $\pm$ 0,1)mL de hidróxido de sodio (NaOH) al 5% y se agregaron cristales de iodo en cantidades catalíticas. La mezcla colocó en agitación constante y se calentó a 65°C. Luego de 5 horas de calentamiento se analizó la mezcla de reacción por TLC observando la formación de un compuesto de mayor polaridad.

Se extendió el tiempo de reacción hasta las 18 horas, pero no se apreció un aumento en la formación del producto más polar.

5.7.3 Síntesis del androstano 15-hidroxi, empleando dioxano como solvente, catalizada con iodo.

En un balón de 25ml se agregaron (0,04822 $\pm$ 0,00001g; 0,1178mmol) del cetal (1-metil)-etilénico de la 15 β -bromo-17 β -metil-18-nor-5 α -androstan-13-en-3-ona disueltos en (10,0 $\pm$ 0,1)mL de dioxano, (10,0 $\pm$ 0,1)mL de hidróxido de sodio (NaOH) al 5%, una

granalla de KOH y se agregaron cristales de iodo en cantidades catalíticas. La mezcla colocó en agitación constante y se calentó a 65°C. Luego de 50 horas de calentamiento se analizó la mezcla de reacción por TLC, sin apreciar una mayor producción en el compuesto de mayor polaridad observado en el procedimiento anterior.

5.7.4 Síntesis del androstano 15-hidroxi, empleando acetona como solvente, catalizada con nitrato de plata.

En un balón de 25mL se agregaron ($0,02089 \pm 0,00001\text{g}$; $0,05103\text{mmol}$) del cetal (1-metil)-etilénico de la 15 β -bromo-17 β -metil-18-nor-5 α -androstan-13-en-3-ona, ($5,17406 \pm 0,00001\text{g}$; $92,22\text{mmol}$) de KOH, disueltos en ($20,0 \pm 0,1$)mL de acetona y nitrato de plata (AgNO_3) en cantidades catalíticas. La reacción se mantuvo a temperatura de reflujo durante 23 horas. La mezcla de reacción no se pudo analizar.

5.7.5 Intercambio del bromo del producto de bromación por iodo.

En una fiola de 25mL se agregaron ($0,07359 \pm 0,00001\text{g}$; $0,1798\text{mmol}$) del cetal (1-metil)-etilénico de la 15 β -bromo-17 β -metil-18-nor-5 α -androstan-13-en-3-ona y ($10,0 \pm 0,1$) mL de solución de acetona saturada en ioduro de potasio (KI). Se colocó bajo agitación durante 23 horas y 30 minutos. Después de este tiempo no se observó la formación de un producto distinto al material de partida.

5.8. Síntesis del androstano 15-hidroxi, empleando condiciones SN1.

5.8.1 Síntesis del androstano 15-hidroxi, empleando mezcla dioxano/agua en proporciones 1:1 como solvente.

En un balón de 100mL se agregaron ($0,24382 \pm 0,00001$ g; $0,5956$ mmol) del cetal (1-metil)-etilénico de la 15β -bromo- 17β -metil- 18 -nor- 5α -androstano- 13 -en- 3 -ona, ($17,0 \pm 0,1$)mL de dioxano, ($17,0 \pm 0,1$)mL de agua destilada a pH = 4 y nitrato de plata en cantidades catalíticas. La reacción se calentó a temperatura de reflujo y fue seguida por TLC, después de 4 días la reacción se detuvo. Luego se filtró por gravedad con un embudo sin tallo, el filtrado se diluyó con ($20,0 \pm 0,1$)mL de agua y se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se secó con sulfato de calcio y se evaporó a presión reducida.

El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna empleando una solución de cloroformo al 20% de acetonitrilo como eluyente, el producto obtenido era aceitoso de color amarillo con un R_f (con la misma mezcla de elución como fase móvil) de 0,3. Produciendo ($0,03729 \pm 0,00001$)g del alcohol con un rendimiento del 21,7%.

5.8.2 Síntesis del 15-hidroxi, empleando mezcla dioxano/agua en proporciones 4:1 como solvente.

En un balón de 250mL se agregaron ($1,17388 \pm 0,00001\text{g}$; $2,868\text{mmol}$) del cetal (1-metil)-etilénico de la 15β -bromo- 17β -metil-18-nor- 5α -androstan-13-en-3-ona, ($100,0 \pm 0,2\text{mL}$ de dioxano, ($25,0 \pm 0,1\text{mL}$ de agua destilada a $\text{pH} = 4$ y nitrato de plata en cantidades catalíticas. La reacción se calentó a temperatura de reflujo y fue seguida por TLC, después de 4 días la reacción se detuvo. Luego se filtró por gravedad con un embudo sin tallo, el filtrado se diluyó con ($50,0 \pm 0,1\text{mL}$ de agua y se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se secó con sulfato de calcio y se evaporó a presión reducida.

El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna empleando una solución de cloroformo al 20% de acetonitrilo como eluyente, el producto obtenido era aceitoso de color amarillo con un R_f (con la misma mezcla de elución como fase móvil) de 0,3. Produciendo ($0,06505 \pm 0,00001\text{g}$) del alcohol con un rendimiento del 7,86%.

5.9 Síntesis de la 17β -metil-18-nor- 5α -Androstan-13-en-3,15-diona, mediante una oxidación de Jones.

5.9.1 Síntesis de la 17β -metil-18-nor- 5α -Androstan-13-en-3,15-diona, mediante una oxidación de Jones a temperatura ambiente.

En una fiola de 25mL se agregaron ($0,03729 \pm 0,00001\text{g}$, $0,09110\text{mmol}$) del cetal (1-metil)-etilénico de la 15β -hidroxi- 17β -metil-18-nor- 5α -androstan-13-en-3-ona, disuelto en ($10,0 \pm 0,1\text{mL}$ de acetona y ($1,0 \pm 0,1\text{mL}$ del reactivo de Jones. La mezcla de reacción se colocó bajo agitación. La reacción se detuvo a los 50 minutos. La mezcla se diluyó con 20mL de agua y se extrajo con cloroformo, luego se lavó la fase orgánica con agua

hasta que los lavados se aclararan. Posteriormente se secó la fase orgánica con sulfato de calcio y se evaporó a presión reducida.

El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna empleando una solución de cloroformo al 20% en acetonitrilo como eluyente. Obteniendo $(0,00167 \pm 0,00001)$ g de un compuesto con un R_f (empleando cloroformo como fase móvil) de 0,7.

5.9.2 Síntesis de la 17 β -metil-18-nor-5 α -Androstan-13-en-3,15-diona, mediante una oxidación de Jones en frío.

En una fiola de 25mL se agregaron $(0,03768 \pm 0,00001)$ g, 0,1306mmol) del cetal (1-metil)-etilénico de la 15 ξ -hidroxi-17 β -metil-18-nor-5 α -androstan-13-en-3-ona, disuelto en $(10,0 \pm 0,1)$ mL de acetona y $(1,0 \pm 0,1)$ mL del reactivo de Jones. La mezcla de reacción se colocó bajo agitación y en baño de hielo. La reacción se detuvo a las 3 horas y 30 minutos y fue seguida por TLC. La mezcla se diluyó con 20mL de agua y se extrajo con cloroformo, luego se lavó la fase orgánica con agua hasta que los lavados se aclararan. Posteriormente se secó la fase orgánica con sulfato de calcio y se evaporó a presión reducida.

El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna empleando una solución de cloroformo al 20% en acetonitrilo como eluyente. Obteniendo un compuesto con un R_f (empleando la misma mezcla de elución como fase móvil) de 0,37. Produciendo $(0,00199 \pm 0,00001)$ g de la dicetona con un rendimiento del 5,32%.

6. RESULTADOS Y DISCUSION

6.1 Síntesis del cetal (1-metil)-etilénico de la 17β-hidroxi-5α-androsta-3-ona, usando 1,2-propilenglicol como agente protector.

La protección de la cetona de la dihidrotestosterona I se realizó con 1,2-propilenglicol. Se obtuvo el compuesto II, figura 6-1, un sólido blanco abrigantado, con forma de escamas el cual es soluble en diclorometano, cloroformo, éter y etanol.

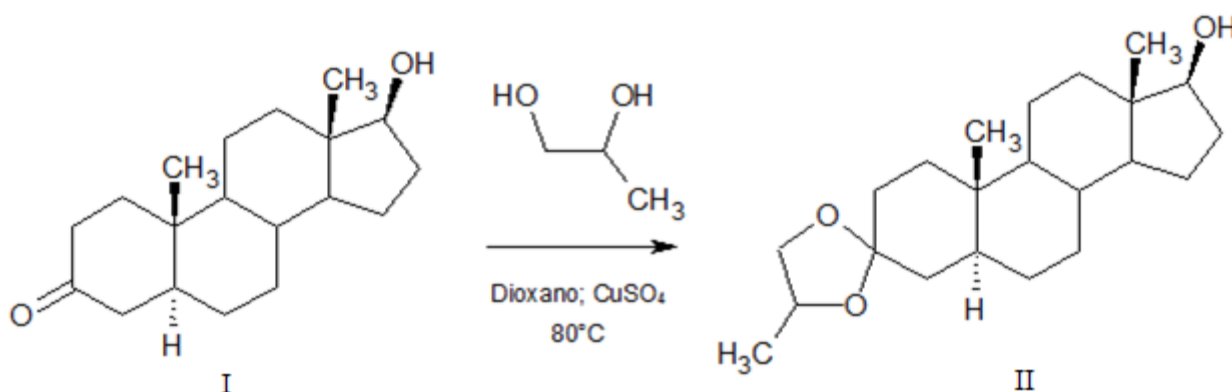


Figura 6-1: Síntesis del cetal (1-metil)-etilénico de la 17β-hidroxi-5α-androsta-3-ona II

Debida a la reactividad del grupo cetona bajo muchas de las condiciones de reacción empleadas en las transformaciones químicas a menudo hace necesario su protección, comúnmente por la formación de cetales. La utilidad de este método reside en la estabilidad de cetales bajo una amplia variedad de condiciones de reacción, y la regeneración fácil de la función cetona mediante hidrólisis ácida suave.

La reacción de la dihidrotestosterona en mezcla dioxano/glicol en proporción 1:1, en presencia de una sal de cobre (II) anhidra (1/10 molar eq.). Dio el cetal (compuesto II)

en rendimientos cuantitativos. Este método tiene las ventajas en que el tiempo de reacción es corto, y no hay necesidad de utilizar un separador de agua o el glicol recién destilado^[31], pues las sales de cobre anhidridas tienen la capacidad de adsorber el agua, eliminando de este modo la humedad presente en el glicol y el agua generada como subproducto en la reacción, lo cual es fundamental para evitar la reacción inversa de desprotección de la cetona y obtener así mayores rendimientos. Además otra de las ventajas es que la reacción se lleva a cabo en condiciones suaves de temperatura, ya que no se necesita calentar la mezcla de reacción a temperatura de ebullición para eliminar el agua por medio de un separador de fases de Dean-Stark, como se realiza por los métodos habituales^[32].

En el análisis espectroscópico por IR del producto obtenido (Espectro 1) se observa una señal ancha de intensidad media centrada en $3403,7\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a las vibraciones de tensión del enlace O-H. En $2939,1$ y $2869,2\text{ cm}^{-1}$ se observan señales intensas y agudas correspondientes a las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica de $\text{Csp}^3\text{-H}$ de los grupos metilos y metilenos en el androstano, además de dos bandas en $1445,9$ y $1379,7\text{ cm}^{-1}$ también correspondientes a los grupos metilos y metilenos por sus vibraciones de flexión simétrica y asimétrica^[33]. En la región que va desde $1105,1$ a $962,9\text{ cm}^{-1}$ se observan un grupo de señales agudas con intensidades altas y bajas correspondientes a la vibración de tensión C-O de cetales etílicos^[34] junto a la señal correspondiente a la vibración de tensión asimétrica C-C-O de alcoholes secundarios^[33].

Del análisis espectroscópico no queda duda de que la reacción de protección de la cetona de la dihidrotestosterona se llevó a cabo con éxito, pues se observan las bandas originadas por el cetel formado y la desaparición de la banda debida al grupo carbonílico. La señal de intensidad baja en $1702,4\text{ cm}^{-1}$ es debida a contaminación del

producto con material de partida, ya que estos tienen la misma solubilidad en los distintos solventes y el producto fue purificado por recristalización, pero es evidente que dicha señal se trata de una contaminación pues las señales de grupos carbonílicos en IR son en todos los casos de altísimas intensidades.

6.2 Deshidratación del cetal (1-metil)-etilénico de la 17 β -hidroxi-5 α -androsta-3-ona, empleando cloruro de aluminio (AlCl₃) como agente deshidratante.

La deshidratación del cetal (1-metil)-etilénico de la dihidrotestosterona II se realizó en tolueno, usando cloruro de aluminio como agente deshidratante. Se esperaba obtener el producto deshidratado III, figura 6-2.

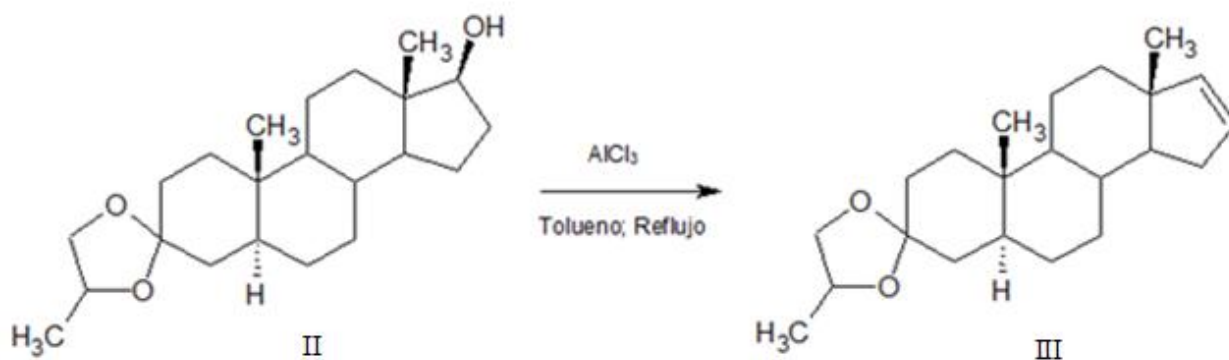


Figura 6-2: Deshidratación del cetal de la dihidrotestosterona II

En 1988 Sólyom y col.^[14] describieron la deshidratación de androstanos 17-hidroxi empleando ácido clorhídrico diluido, pero además expusieron que dichos androstanos reaccionaban con algunos ácidos de Lewis, entre ellos el cloruro de aluminio, originando productos parecidos a los de deshidratación, al compararlos por TLC, pero dichos productos no fueron caracterizados por estos investigadores.

Debido a esto se planteó la reacción de deshidratación con cloruro de aluminio, esperando obtener el producto deshidratado, se escogió esta alternativa y no la del uso de ácido clorhídrico para evitar la producción de olefinas distintas a la deseada (III), generadas por migraciones del metilo en beta, ya que la reacción en ácido clorhídrico diluido sigue un mecanismo E1, la cual tiene por intermediario la formación de un carbocatión, a diferencia de una deshidratación con cloruro de aluminio en tolueno, la cual se espera que fuese por un mecanismo E2, evitando así el reordenamiento de un carbocatión.

En el análisis espectroscópico por IR del producto obtenido (Espectro 2) se observa una señal ancha de intensidad baja centrada en $3403,7\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a las vibraciones de tensión del enlace O-H. Las señales debidas a la vibración de tensión y flexión simétrica y asimétrica de los grupos metilos y metilenos se siguen observando. En $3018,9\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda aguda de baja intensidad correspondiente a la vibración de tensión C-H de alquenos^[33]. En $1606,4\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal aguda de baja intensidad que corresponde a la vibración de tensión C=C en ciclopentenos^[34].

Aparentemente, se obtuvo un producto de deshidratación, pues por las señales observadas en el espectro de IR se puede afirmar que se formó el doble enlace deseado en el anillo D del androstano. Sin embargo, las señales debidas al cetal etilénico de la protección de la cetona efectuado en el paso anterior no se observan, pero la señal del grupo carbonilo de la cetona tampoco se aprecia, lo que implica que el cetal fue afectado en la reacción de eliminación, pero no generando el producto de desprotección, pues de ser así se observaría una señal alrededor de 1710 cm^{-1} de alta intensidad que correspondería a la cetona desprotegida. De modo que se generó un producto ó una mezcla de productos inesperados.

Otro rasgo importante en el espectro de IR es que se siguen observando las señales asignadas al alcohol, aunque en menor intensidad, además de apreciarse una señal débil alrededor de 1710cm^{-1} asignable a un contaminante carbonílico, por lo cual se concluyó que el producto no se encontraba puro al momento en que se le realizó el espectro, afirmación que se comprobó al analizar el producto por TLC empleando un solvente de muy baja polaridad (como es el hexano) como fase móvil, donde se pudo apreciar que no se trataba de un solo compuesto, como se percibía en el TLC realizado con diclorometano, sino de al menos 4 compuestos de R_f 0,725; 0,55; 0,45 y 0,31. Debido a que estos compuestos no tenían las características deseadas según el espectro de IR y a la poca cantidad de la que se disponía no se prosiguió con la purificación y caracterización de los mismos.

6.3 Deshidratación de la dihidrotestosterona, empleando cloruro de aluminio como agente deshidratante.

La deshidratación de la dihidrotestosterona I se realizó en tolueno, usando cloruro de aluminio como agente deshidratante. Esperando obtener esta vez el producto deshidratado IV, figura 6-3.

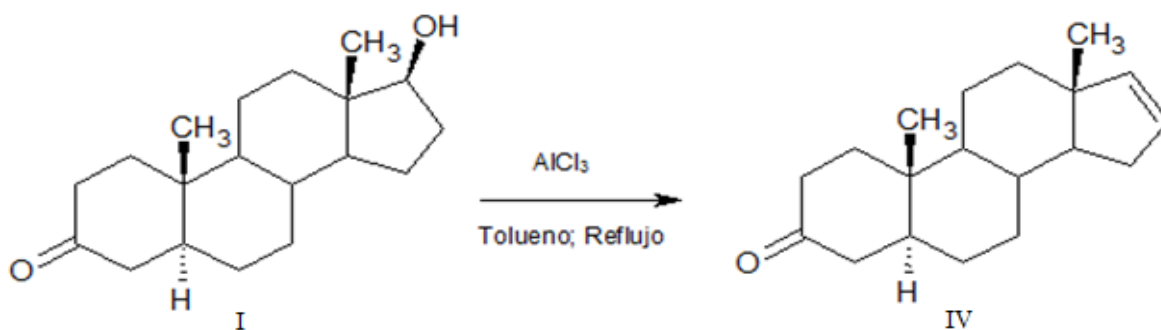


Figura 6-3: Deshidratación de la dihidrotestosterona I

Aunque en el experimento anterior (Exp. 6.2) no se obtuvo el producto deseado, se pudo corroborar por espectroscopia IR que la deshidratación del compuesto si se llevó a cabo, formando la olefina con las características deseadas. De modo que se decidió llevar a cabo la misma reacción pero esta vez con un material de partida diferente, la reacción de deshidratación se llevó a cabo en la dihidrotestosterona I directamente y no al cetol de ésta, ya que el cetol se ve afectado bajo las condiciones de reacción empleadas.

En el análisis espectroscópico por IR del producto obtenido (Espectro 3) se observan las señales correspondientes a la vibración de tensión y flexión simétrica y asimétrica de los grupos metilos y metilenos. En $1714,1\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda aguda de alta intensidad correspondiente a la vibración de tensión $\text{C}=\text{O}$ ^[33]. En $1606,4\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal aguda de baja intensidad que corresponde a la vibración de tensión $\text{C}=\text{C}$ en ciclopentenos^[34].

Del análisis espectroscópico por IR se puede alegar que se obtuvo el compuesto deshidratado IV, pues la banda correspondiente al alcohol ya no se observa, mientras que las correspondientes a la olefina si se aprecian, lo cual indica que se produjo efectivamente la deshidratación de la dihidrotestosterona, y se originó una olefina con las características deseada. También podemos observar que la banda correspondiente al carbonilo de la cetona se mantuvo intacta, es decir, que el carbonilo no fue afectado por estas condiciones de reacción como si lo fue su cetol II.

Un posible mecanismo de reacción para la formación de la olefina IV es el descrito en la bibliografía^[35] donde se consideran una serie de pasos, en el primero el metal del

ácido de Lewis se enlaza al oxígeno del alcohol y por pasos subsecuentes se forma la olefina, como se muestra en la figura 6-4.

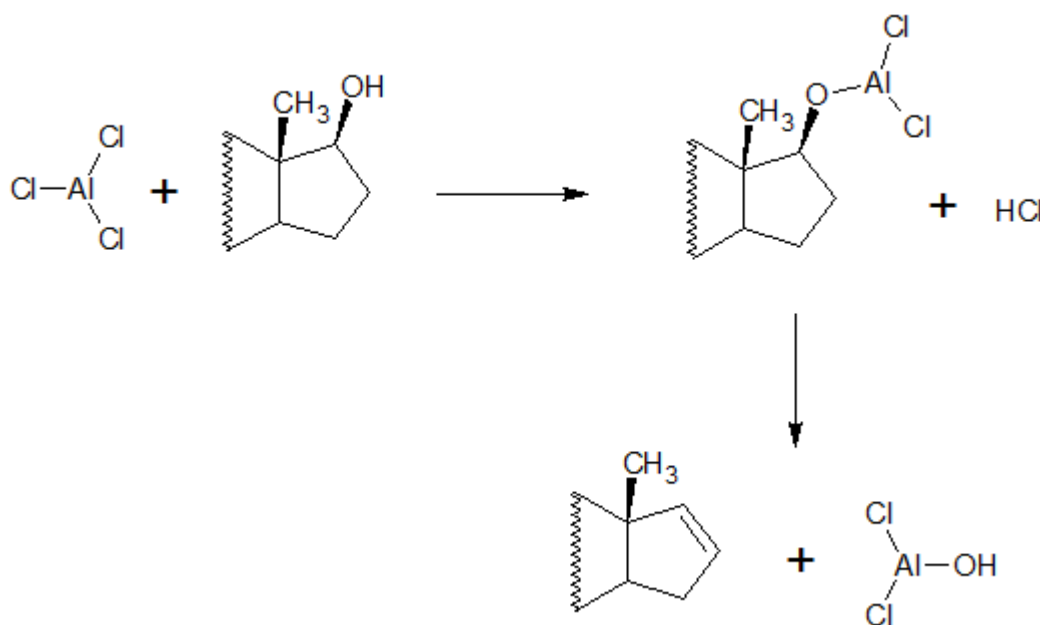


Figura 6-4: Posible mecanismo de deshidratación de la dihidrotestosterona I, con cloruro de aluminio

En esta reacción se obtuvo alrededor del 20% de un producto colateral, al que se le realizó un análisis espectroscópico por IR (Espectro 4) donde se observa las señales correspondientes a la vibración de tensión y flexión simétrica y asimétrica de los grupos metilos y metilenos. En $3018,6\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda aguda de baja intensidad correspondiente a la vibración de tensión C-H de alquenos^[33]. En $1606,7\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal aguda de baja intensidad que corresponde a la vibración de tensión C=C en ciclopentenos^[34].

El espectro de IR realizado a este producto parecía indicar que se trataba de un compuesto muy similar a los obtenidos en la deshidratación del cetol de la dihidrotestosterona (Exp. 6.2), pues al comparar los espectros (Espectro 2 y 4) la única

diferencia que se avista es que en el espectro 4 no se observan bandas correspondientes a grupos hidroxilo. Se realizó un análisis de TLC al producto, empleando hexano como fase móvil, y se evidenció que se trataba de una mezcla de productos, y ya que se disponía de suficiente cantidad de la mezcla se purificó nuevamente por cromatografía de columna, empleando hexano como eluyente, y así poder caracterizarlos.

De la mezcla no se pudo obtener ningún producto totalmente puro, se obtuvo una mezcla de 2 productos, que representan alrededor del 90% en peso de la mezcla impura. Se compararon por TLC con la mezcla de productos obtenidos en la deshidratación del cetilo de la dihidrotestosterona (Exp. 6.2) y observó que estos 2 productos poseen los mismos R_f de los 2 productos de menor polaridad de dicha mezcla, de 0,63 para el menos polar y 0,53 para el más polar empleando hexano como fase móvil.

Se le realizó un análisis espectroscópico de ^{13}C -RMN a la mezcla de 2 productos para intentar determinar de qué compuestos se trataban (Espectro 5a, CDCl_3), en este se observan señales correspondientes a carbonos olefínicos en 147,9; 137,7; 129,06; 128,28; 126,6 y 123,9 ppm. Por el número de señales que se observan en el espectro, tanto de carbonos olefínicos, como de otros carbonos, se le realizó un espectro DEPT (mejora de distorsión por transferencia de polarización, por sus siglas en inglés) a 135° (espectro 5b) a los productos, en un espectro DEPT las señales correspondientes a carbonos metínicos, y carbonos metílicos permanecen hacia arriba, mientras que las señales correspondientes a los carbonos metilenos aparecen invertidas, es decir hacia abajo, y las señales de carbonos cuaternarios (no tienen protones unidos)

desaparecen^[33], y con la comparación de este espectro DEPT y el espectro principal poder identificar más fácilmente las señales observadas.

En el espectro DEPT se siguen observando las señales de carbonos olefínicos en 129,06; 128,28; 126,6 y 123,9 ppm sin inversión, lo cual quiere decir que se tratan de carbonos metínicos olefínicos, mientras que las señales de carbonos olefínicos en 147,9 y 137,7 ppm no se observan lo cual indica que se tratan de carbonos olefínicos sin protones unidos a ellos. De acuerdo a esto se propone que se trate de una mezcla de olefinas, el 17 β -metil-18-nor-5 α -androstan-2,13-dieno V y el 17 β -metil-18-nor-5 α -androstan-3,13-dieno VI, figura 6-5.

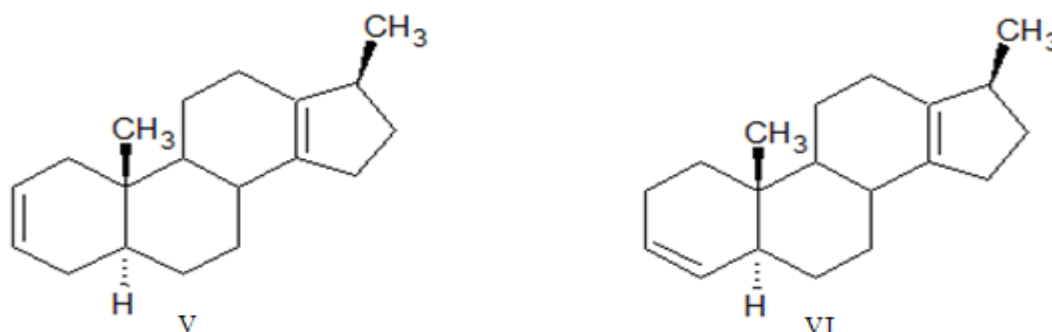


Figura 6-5: Mezcla de las posibles olefinas obtenidas como productos colaterales en la deshidratación de la dihidrotestosterona I

A continuación se presentan 2 tablas con las asignaciones de carbonos para la mezcla de olefinas, de acuerdo a la comparación del espectro de ¹³C-RMN y el espectro DEPT a 135°, en CDCl₃.

Tabla 6-1: Datos espectroscopicos de ^{13}C -RMN del Espectro 5, en CDCl_3 , de la olefina V.

Carbono	Desplazamiento teórico (ppm)*	Desplazamiento Experimental (ppm)
C-13	153,00	147,90
C-14	138,63	137,71
C-3	126,04	126,64
C-2	124,77	123,92
C-9	46,51	47,88
C-5	43,96	43,39
C-15	39,30	39,13
C-8	38,06	37,13
C-1	37,65	34,66
C-10	37,62	
C-17	36,05	32,14
C-16	30,91	31,03
C-12	30,09	30,30
C-4	29,76	30,20
C-7	28,68	29,89
C-6	28,49	26,88
C-11	28,32	26,17
C-18	19,00	21,60
C-19	17,16	20,14

*Datos obtenidos a través de la simulación de la molécula con el programa web <http://www.nmrdb.org/>

Tabla 6-2: Datos espectroscopicos de ^{13}C -RMN del Espectro 5, en CDCl_3 , de la olefina VI.

Carbono	Desplazamiento teórico (ppm)*	Desplazamiento Experimental (ppm)
C-13	153,00	147,90
C-14	138,63	137,71
C-4	134,61	129,06
C-3	129,34	128,28
C-9	46,51	47,88
C-5	41,64	41,60

C-15	39,30	39,13
C-8	38,06	37,13
C-10	37,62	
C-17	36,05	32,14
C-1	35,40	34,12
C-16	30,91	31,03
C-12	30,09	30,3
C-7	28,68	29,89
C-6	28,49	26,88
C-11	28,32	26,17
C-2	22,58	22,87
C-18	19,00	21,60
C-19	17,16	20,14

*Datos obtenidos a través de la simulación de la molécula con el programa web <http://www.nmrdb.org/>

Por la cantidad de señales alrededor de la zona donde se esperaba que apareciera la señal del C-10 (~37,62) esta, se cree, se encuentra solapada y no se pudo observar.

Al elucidar la mezcla de los productos olefínicos obtenidos en la deshidratación de la dihidrotestosterona observamos, que al igual que en la deshidratación del cetol de la dihidrotestosterona, la cetona en 3 se ve afectada por las condiciones de reacción, pero en menor proporción que su cetol II. Otro punto importante es que se pudo corroborar que a pesar de que la deshidratación se lleva a cabo, es posible que la olefina formada no sea la esperada (compuesto IV), puesto que los productos olefínicos elucidados por RMN poseen el doble enlace en el carbono 13, debido a la migración del metilo en esta posición hacia el carbono 17. De modo que lo más probable es que el producto mayoritario en la deshidratación de la dihidrotestosterona I no sea el compuesto IV como se había planteado, sino la 17 β -metil-18-nor-5 α -Androstan-13-en-3-ona compuesto VII, figura 6-6.

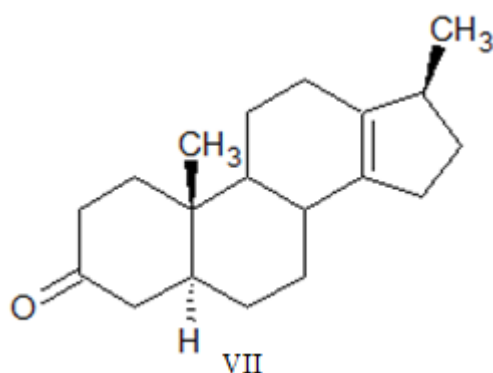


Figura 6-6: Producto real obtenido en la deshidratación de la dihidrotestosterona I

En la literatura encontramos algunos mecanismos para la obtención del producto de eliminación rearrreglado. Uno de estos mecanismos que explica la formación del producto VII fue descrito por V. N. Ipatieff quien expuso que el producto rearrreglado es debido a la readsorción de la olefina a la molécula de $\text{Al}(\text{OH})\text{Cl}_2$ formada en la reacción de deshidratación, figura 6-4, pasando por la formación de un ciclopropano como intermediario^[35], como se observa en la figura 6-7.

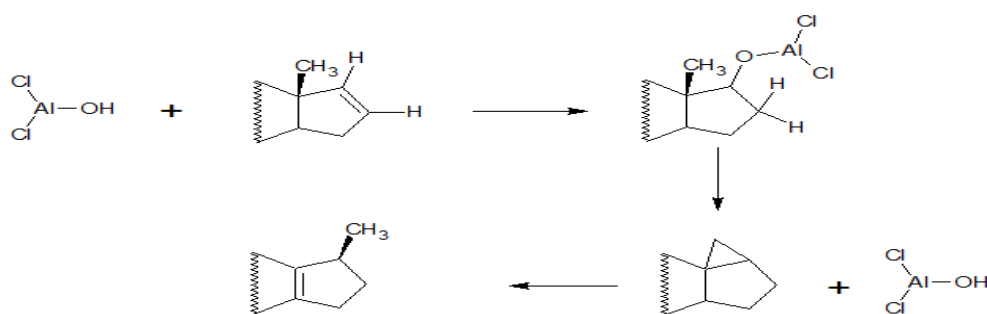


Figura 6-7: 1^{er} Mecanismo propuesto para la formación del producto rearrreglado en la reacción de deshidratación de la dihidrotestosterona I

Otro posible mecanismo puede ser una modificación del descrito por Ma H. y col.^[36] en el cual en vez de pasar por un ciclopropano como intermediario (figura 6-7), la reacción tendría como intermediario la formación de un par iónico, como se muestra en la figura 6-8.

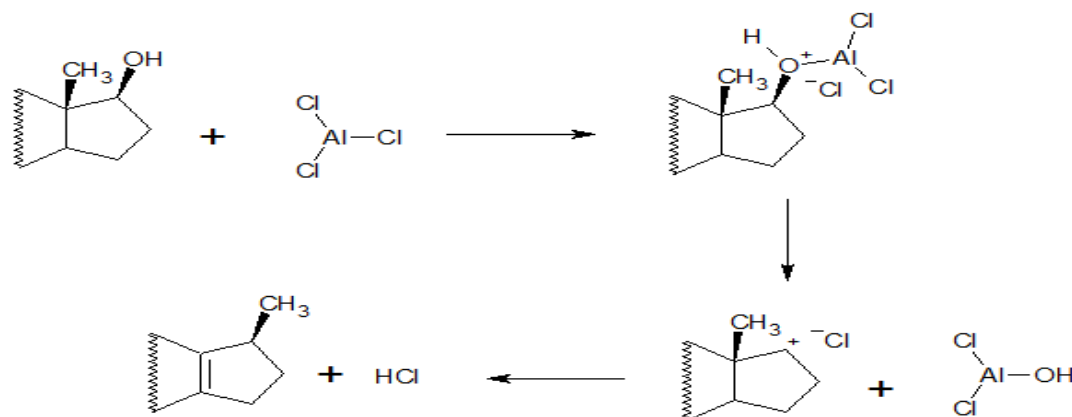


Figura 6-8: 2^{do} Mecanismo propuesto para la formación del producto rearrreglado en la reacción de deshidratación de la dihidrotestosterona I

6.4 Protección del carbonilo del producto de deshidratación, utilizando el 1,2-propilenglicol como agente protector.

La protección de la cetona VII, se realizó con 1,2-propilenglicol. Se obtuvo el compuesto VIII, figura 6-9, como un compuesto aceitoso de color amarillo claro, el cual es soluble en diclorometano, cloroformo, éter y etanol.

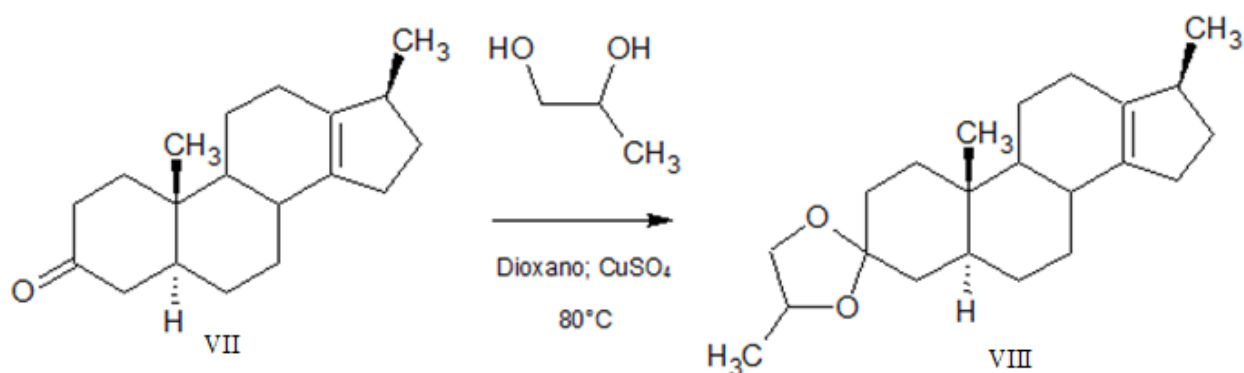


Figura 6-9: Protección del producto de deshidratación de la dihidrotestosterona VII

Esta reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que la reacción 6.1. El análisis espectroscópico por IR del producto obtenido (Espectro 6) muestra las señales correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión simétrica y asimétrica de los grupos metilos y metilenos en el androstano^[33]. En $1606,3\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal aguda de baja intensidad que corresponde a la vibración de tensión C=C en ciclopentenos. En la región que va desde $1105,6$ a $955,2\text{ cm}^{-1}$ se observan un grupo de 4 señales con intensidades altas y bajas correspondientes a la vibración de tensión C-O de cetales etilénicos^[34].

Mediante el espectro de IR se pudo confirmar la protección efectiva del grupo ceto del compuesto proveniente de la deshidratación de la dihidrotestosterona, ya que no se observa la señal que corresponde a este grupo, alrededor de 1710 cm^{-1} . Además se aprecian las señales correspondientes al cetal etilénico, lo cual corrobora esta afirmación.

6.5 Bromación Wohl-Ziegler del compuesto VII

La bromación del compuesto deshidratado, con el grupo ceto protegido se realizó con NBS, en tetracloruro de carbono, empleando peróxido de hidrogeno como agente iniciador de radicales. Obteniendo el compuesto IX, figura 6-10, el cual es aceitoso, de color amarillento muy pálido, casi incoloro. Soluble en cloroformo, diclorometano y etanol.

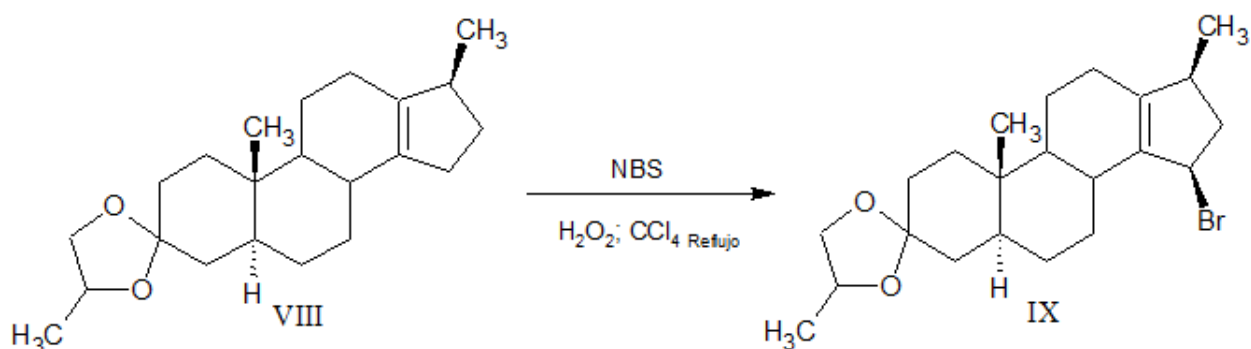


Figura 6-10: Bromación Wohl-Ziegler del producto de deshidratación protegido VIII

Cheves y col.^[22] demostraron que cuando se desea una halogenación alílica, la NBS ofrece mayor selectividad que otros compuestos como, hipocloritos e incluso otros compuestos N-halogenados, en sustratos donde esto es importante, por ejemplo, en moléculas complejas con gran número de hidrógenos alifáticos, como la nuestra. Observando igualmente que los protones alílicos en sistemas endocíclicos, como en ciclohexenos y ciclopentenos son de los más reactivos en este tipo de reacciones, al compararlos con protones alílicos en cadenas lineales.

Por otro lado Hyp y col.^[20] reseñaron estudios donde se habían incrementado la velocidades de reacciones de bromación alílica con NBS, empleando catalizadores

como el peróxido de benzoilo, el azo-bis- α -metil-butironitrilo, y el azo-bis-isobutirato de dimetilo. Y aunque no reseñó ningún estudio donde se empleara el peróxido de hidrogeno, ni lo emplearon ellos mismos en sus experimentos, reportaron que los hidroperóxidos como el hidroperóxido de ciclohexilo (CHHP), poseían una mayor acción aceleradora en la reacción de bromación alílica con NBS, ya que este tipo de peróxidos son susceptibles a descomposiciones inducidas.

El análisis espectroscópico por IR del producto obtenido (Espectro 7) muestra las señales correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión simétrica y asimétrica de los grupos metilos y metilenos en el androstano^[33]. En $1605,9\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal aguda de baja intensidad que corresponde a la vibración de tensión C=C en ciclopentenos. En la región que va desde $1159,5$ a $1053,8\text{ cm}^{-1}$ se observan un grupo de 3 señales con intensidades altas y bajas correspondientes a la vibración de tensión C-O de cetales etilénicos^[34]. En $737,9\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda aguda de intensidad media correspondiente a las vibraciones de tensión debida a enlaces C-Br en la molécula^[37].

En el espectro de IR se aprecia que aparentemente la bromación del compuesto se produjo efectivamente, pues se observan bandas debidas a enlaces C-Br. Para determinar cuál posición fue bromada se realizó un espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

En el espectro de ^1H -RMN (espectro 8) se observa una señal en 4,53 ppm asignada a H-15 α , en 4,29 ppm se observa otra señal asignada a H-20, en 3,99 y 3,67 ppm se observan dos señales asignadas a H-21 β y H-21 α respectivamente, en 2,30 ppm se observa una señal asignada a H-17 α , también se observa una señal en 1,34 ppm

asignada a los protones Me-20, una señal en 1,17 ppm asignada a los protones Me-17, y una señal en 0,87 ppm asignada al Me-19.

Tabla 6-3: Datos espectroscopicos de ^1H -RMN del Espectro 8, en CDCl_3 , del compuesto bromado IX.

Protón	Desplazamiento teórico (ppm)*	Desplazamiento Experimental (ppm)
H-15 β	4,73	4,53
H-20	4,14	4,29
H-21 β / H-21 α	3,91 / 3,85	3,99 / 3,67
H-17 α	2,63	2,30
Me-20	1,29	1,34
Me-17	1,07	1,17
Me-19	0,87	0,78

*Datos obtenidos a través de la simulación de la molécula con el programa web <http://www.nmrdb.org/>

A pesar de la existencia de varias posiciones alílicas donde se pudo bromar la molécula (C-8; C-12; C-15 y C-17). Se pudo determinar que la bromación fue en la posición C-15 y no en las otras posiciones alílicas posibles, ya que por el espectro de ^1H -RMN fue posible discernir entre las posiciones, pues los protones enlazados al carbono bromado tienen desplazamientos teóricos distintos, el protón en la posición bromada C-12 tendría un desplazamiento teórico del 4,82 ppm tanto en una posición alfa como en una posición beta, a diferencia del protón en la posición C-15 el cual tendría un desplazamiento teórico de 4,92 ppm en la posición beta o 4,73 ppm en la posición alfa. La bromación no pudo haber sido en las posiciones C-8 o C-17 debido a que estas posiciones son terciarias y de haber sido bromadas no se observaría ninguna señal de protones relacionados con carbonos bromados en el espectro de ^1H -RMN. Por lo cual se concluyó que la estructura más probable del producto de la bromación es aquella en la cual la posición C-15 fue la posición bromada.

Tabla 6-4: Datos espectroscopicos de ^{13}C -RMN del Espectro 9, en CDCl_3 , del compuesto bromado IX.

Carbono	Desplazamiento teórico (ppm)*	Desplazamiento Experimental (ppm)
C-14	144,40	
C-13	139,30	136,35
C-3	108,30	108,30
C-20	74,44	74,74
C-21	68,39	72,13
C-15	51,25	52,85
C-9	46,52	47,76
C-5	43,96	43,00
C-8	38,06	38,82
C-4	36,73	36,27
C-17	36,05	34,06
C-1	35,42	33,91
C-10	35,34	33,63
C-2	35,27	33,04
C-16	30,51	30,26
C-12	30,09	27,86
C-7	28,68	27,77
C-6	28,49	27,71
C-11	28,32	27,66
C-19	20,01	21,20
C-18	19,00	19,20
C-22	18,30	16,75

*Datos obtenidos a través de la simulación de la molécula con el programa web <http://www.nmrdb.org/>

En el espectro de ^{13}C -RMN, a pesar de que el compuesto no se encontraba totalmente puro, ya que poseía trazas de tolueno (solvente con el que se purificó) y algunas impurezas más, se pudieron asignar las señales correspondientes al compuesto obtenido, resaltando la señal alrededor de 52,85 ppm asignada al C-15, otro indicativo de que se bromo la posición alílica en el ciclopenteno y no la posición alílica en el ciclohexeno, ya que de haberse bromado la posición en el ciclohexeno se debería observar un desplazamiento alrededor de 46,5 ppm correspondientes al C-12. Con los resultados observados en los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se puede afirmar que el

compuesto obtenido en la bromación del cetal del producto de deshidratación es efectivamente el compuesto IX.

6.6 Bromación Wohl-Ziegler del producto deshidratado sin proteger.

La bromación del compuesto deshidratado se realizó con NBS, en tetracloruro de carbono, empleando peróxido de hidrogeno como agente iniciador de radicales. Obteniendo el compuesto X, figura 6-11, el cual es aceitoso, de color amarillo. Soluble en cloroformo, diclorometano y etanol.

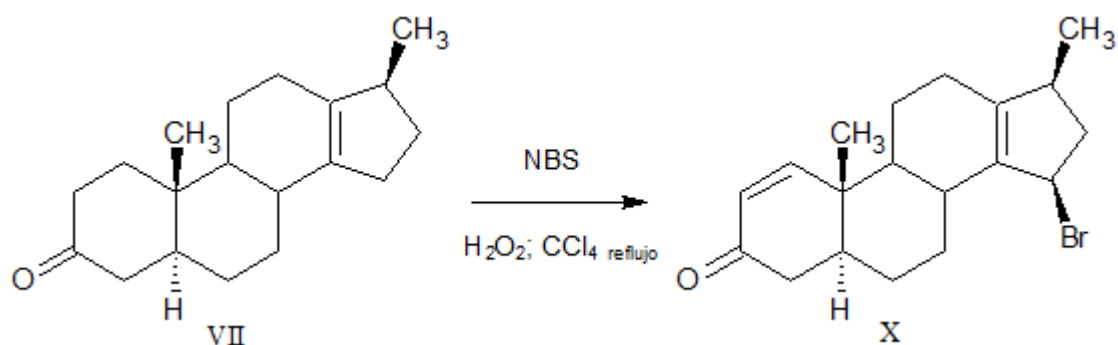


Figura 6-11: Bromación Wohl-Ziegler del producto de deshidratación sin proteger VII

Mitsuteru y col.^[24] encontraron resultados que revelaron que la posición α a un grupo carbonilo es más reactiva que una posición alílica hacia bromaciones con NBS. Para comprobar dicha afirmación se planteó la bromación del producto de deshidratación, sin proteger el grupo ceto en la posición 3 del androstano.

El análisis espectroscópico por IR del producto obtenido (Espectro 10) muestra las señales correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión simétrica y asimétrica

de los grupos metilos y metileno en el androstano. En $3017,3\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda aguda de baja intensidad correspondiente a la vibración de tensión C-H de alquenos^[33]. En $1727,2\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal aguda de alta intensidad correspondiente a la vibración de tensión C=O. En $1604,9\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal aguda de baja intensidad que corresponde a la vibración de tensión C=C en ciclopentenos^[34]. En $756,7\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda aguda de intensidad alta correspondiente a las vibraciones de tensión debida a enlaces C-Br en la molécula^[37].

Del análisis espectroscópico por IR, se puede alegar que la bromación se llevó a cabo efectivamente, pues se observa la banda correspondiente a la vibración del enlace C-Br. Para determinar la posición donde se bromo la molécula se realizó un espectro de ^1H -RMN.

En el espectro de ^1H -RMN (espectro 11) se observa una señal en 6.96 ppm asignada a H-1, en 4.72 ppm se observa otra señal asignada a H-15 α , en 2.62 ppm se observa una señal asignada a H-17 α , en 2.38 ppm se observa una señal asignada a H-4', también se observa una señal en 1.22 ppm asignada a los protones Me-19, y una señal en 1.01 ppm asignada a los protones Me-17.

Tabla 6-5: Datos espectroscopicos de ^1H -RMN del Espectro 11, en CDCl_3 , del compuesto bromado X.

Protón	Desplazamiento teórico (ppm)*	Desplazamiento Experimental (ppm)
H-1	7,02	6,96
H-2	6,51	
H-15 α	4,73	4,72
H-16 / H-16'	1,95/2,19	
H-17 α	2,60	2,62

H-4 / H-4'	2,59 / 2,39	2,38
Me-19	1,23	1,32
Me-17	1,07	1,01

*Datos obtenidos a través de la simulación de la molécula con el programa web <http://www.nmrdb.org/>

Otro resultado que encontraron Mitsuteru y col.^[24] fue que los compuestos bromados en la posición α al carbonilo podrían sufrir deshidrobromación, para generar el compuesto carbonílico α,β -insaturado, además de la bromación de la posición α al grupo alílico. Estas observaciones concuerdan con lo obtenido en este trabajo de investigación, donde se obtuvo la 15 β -bromo-17 β -metil-18-nor-5 α -Androstan-1,13-dien-3-ona compuesto X, el cual sufrió una deshidrobromación, para generar la cetona α,β -insaturada y la bromación alílica en la posición C-15.

A pesar de la existencia de varias posiciones alílicas donde se pudo bromar la molécula (C-8; C-12; C-15 y C-17) y de 2 posiciones α al grupo carbonilo que se pudieron bromar y deshidrohalogenar (C-2 y C-4) para generar la cetona α,β -insaturada. Se pudo determinar que la bromación fue en la posición C-15 y no en las otras posiciones alílicas posibles, ya que por el espectro de ^1H -RMN fue posible discernir entre las posiciones, pues los protones enlazados al carbono bromado tienen desplazamientos teóricos distintos, el protón en la posición bromada C-12 tendría un desplazamiento teórico del 4,82 ppm tanto en una posición alfa como en una posición beta, a diferencia del protón en la posición C-15 el cual tendría un desplazamiento teórico de 4,92 ppm en la posición beta o 4,73 ppm en la posición alfa. La bromación no pudo haber sido en las posiciones C-8 o C-17 debido a que estas posiciones son terciarias y de haber sido bromadas no se observaría ninguna señal de protones relacionados con carbonos bromados en el espectro de ^1H -RMN. Por lo cual se concluyó que la estructura más probable del producto de la bromación es aquella en la cual la posición C-15 fue la posición bromada.

La razón por la cual probablemente se bromo la posición C-15 preferentemente sobre la posición C-12 es que la energía de disociación de enlaces (BDE por sus siglas en ingles) para enlaces C-H en ciclopentenos^[38] y ciclohexenos^[10] es menor para el enlace C-H en una posición alílica en ciclopentenos que en ciclohexenos, por lo cual es más fácil abstraer el protón de la posición C-15 que el de la posición C-12. Las BDE se muestran en la figura 6-12 en kJ/mol.

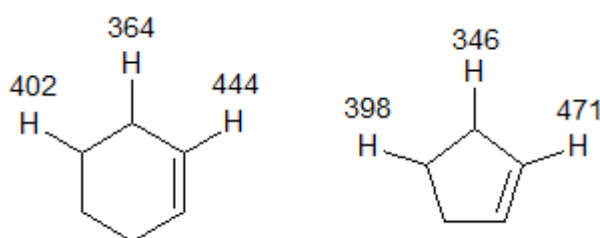


Figura 6-12: Valores de BDE para ciclohexenos y ciclopentenos en kJ/mol

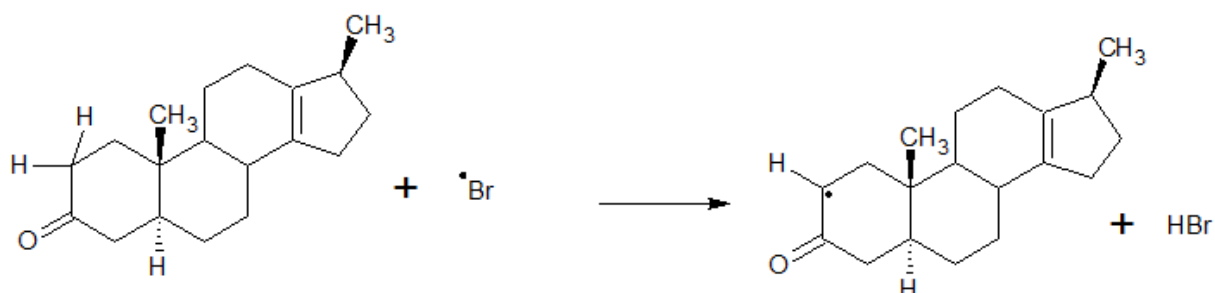
Además, también se pudo discernir entre las posibles estructuras que podrían tener el carbonilo en la posición C-3 α,β -insaturado, pues de haberse bromado la posición C-4 y haber sufrido luego la deshidrohalogenación, el protón en la posición C-4 del producto tendría un desplazamiento químico de 5,76 ppm, a diferencia de la molécula proveniente de la bromación en la posición C-2 y posterior deshidrohalogenación que tendría un desplazamiento químico de 7,02 ppm para el protón en la posición C-1 y de 6,51 ppm para el protón en la posición C-2, lo que coincide con la señal observada en el espectro de ^1H -RMN de 6,96 ppm.

Otra posibilidad sería la bromación en la posición C-4 luego de la formación del producto de la deshidrohalogenación y no la posición alílica en la posición C-15, pero esta posibilidad también fue descartada ya que el protón en esta posición bromada

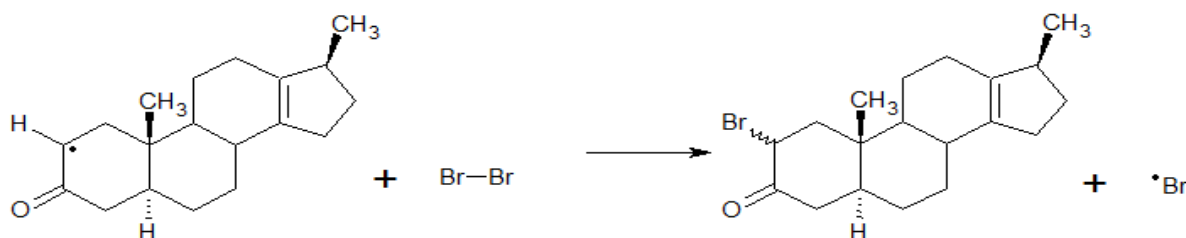
tendría un desplazamiento químico de 5,27 ppm en la posición alfa o 5,12 ppm en la posición beta de la molécula, desplazamientos químicos que no se observan en el espectro de ^1H -RMN. Debido a la poca cantidad de muestra no se le pudo realizar un espectro de RMN de ^{13}C al compuesto.

El mecanismo propuesto para la formación del compuesto 3-ceto α,β -insaturado bromado en la posición C-15 se muestra en la figura 6-13. Este es un mecanismo en varios pasos.

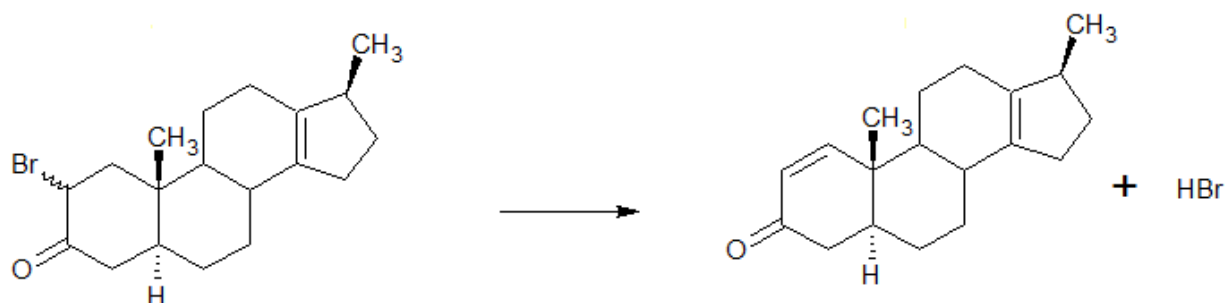
En el primer paso el Br radical que se forma por la ruptura homolítica del enlace de la NBS (figura 2-25) abstrae un protón de la posición C-2, formando el radical estabilizado por resonancia con el grupo carbonilo en C-3 y ácido bromhídrico (HBr).



El HBr formado en el paso anterior reacciona luego con NBS en una reacción iónica que produce bromo molecular (Br_2). Este bromo molecular se utiliza entonces en la segunda etapa de propagación para formar el producto bromado en la posición C-2.



Finalmente la molécula bromada en la posición C-2 sufre una deshidrobromación para formar la cetona α,β -insaturada.



Por reacciones análogas se broma la posición alílica en C-15, generando el compuesto X.

Figura 6-13: Mecanismo de las reacciones en cadena en una bromación Wohl-Ziegler

El compuesto X es de especial interés, ya que se sabe que los compuestos Δ^1 -3-ceto esteroides han mostrado tener una excelente actividad fisiológica, de hecho, la síntesis de estos productos han generado una gran cantidad de patentes como la de Butenandt A.^[39] el cual sintetizó la Δ^1 -androstendiona, compuesto que posee una actividad biológica unas 3 veces mayor que la testosterona y es uno de los compuestos más activos de la serie androsterona conocidos hasta ahora. Otra patente es la de Arnold P.^[40] el cual describe en su invento la administración del metabolito andrógeno natural 5 α -androstano-1-en-3,17-diona (1-androstenediona) para producir una respuesta anabólica y androgénica en humanos. La 1-androstenediona se comporta como una prohormona *in vivo*, y se convierte en la hormona activa 17 β -hidroxi-5-alfa-androstan-1-en-3-ona.

6.7 Síntesis del cetal (1-metil)-etilénico de la 15ξ-hidroxi-5α-androstan-13-en-3-ona en condiciones SN2.

Para la obtención del 15-hidroxi androstano se realizaron diferentes procedimientos, todos estos en condiciones SN2 (ver tabla 6-3), a fin de mejorar el rendimiento de la reacción.

Tabla 6-6: Condiciones de reacción SN2 para la obtención del 15-hidroxi androstano.

Reacción	Condiciones	Observaciones de análisis por TLC	Rendimiento
1	Sol. Etanólica 0,06 M en KOH / Reflujo 5h	Material de partida	-
2	Sol. NaOH 5% / dioxano / Yodo _(s) / Δ 65°C 18h	Prod. + polar	-
3	Sol. NaOH 5% / Dioxano / KOH _(s) / Yodo _(s) / Δ 65°C 50h	Prod. + polar	-
4	Sol. de acetona saturada KOH / AgNO ₃ / Reflujo 23h	No se pudo analizar	-
5	Sol. Acetona saturada KI / Agitación 23h	Material de partida	-

Las condiciones de reacción en la tabla 6-3 se plantearon de acuerdo a los libros de texto consultados^{[8][9]}.

Estas reacciones se plantearon en condiciones SN2, debido a que en una sustitución nucleofílica en un carbono alílico por un mecanismo SN2 no suelen tener lugar los reordenamientos alílicos^[9]. Disminuyendo así la probabilidad de obtener productos reordenados.

En la reacción 1 no se observó la formación de un producto distinto al material de partida, esta reacción se realizó en etanol, ya que en este solvente el material de partida es soluble, aunque existiera la posibilidad de la formación de un posible producto colateral por el ataque de la molécula de etanol al sustrato, introduciendo un grupo etoxi a la molécula y no un grupo hidroxilo. Pero se esperaba que se diera la sustitución, la introducción del grupo etoxi fuese un producto minoritario, debido a que la molécula de etanol es un nucleófilo más débil que el OH^- .

En la reacción 5 tampoco se observó la formación de un producto distinto al material de partida, en esta corrida se esperaba realizar un intercambio de halógenos, reemplazando el bromo por el yodo^[8], el yoduro de potasio es soluble en acetona, el ión yoduro (I^-) sustituiría al grupo Br, y este precipitaría como bromuro de potasio (KBr), y luego se intentaría la sustitución del yodo por el grupo hidroxilo, ya que este es un mejor grupo saliente que el bromo. Pero no se observó la precipitación de ningún compuesto y por el análisis de TLC no parece haberse llevado a cabo la reacción.

En las reacciones 2 y 3 se observó por el análisis de TLC la formación de un producto mucho más polar que el material de partida, como era lo esperado, pero este se formaba en tan poca cantidad que no era cuantificable. En estas reacciones se esperaba que el yodo funcionara como catalizador, desplazando al Br para luego este ser desplazado por el grupo hidroxilo, pero el rendimiento de la reacción fue demasiado pobre, esto pudo ser debido a que las reacciones se llevaron a cabo en una mezcla de solventes heterogénea, pues el material de partida se disolvía en dioxano, que en principio es miscible con el agua, pero este no era miscible con la solución alcalina, dificultando así que se llevase a cabo la reacción con un mejor rendimiento.

La reacción 4 no se pudo analizar, ya que al detener la reacción se había formado una sustancia aceitosa de color negro, la cual era parcialmente soluble tanto en agua como en solventes orgánicos, por lo que fue imposible la extracción de los compuestos. En esta reacción se esperaba que se diera la sustitución del Br por el grupo hidroxilo, al saturar la solución con hidróxido de potasio, donde el material de partida era soluble, el nitrato de plata debía actuar removiendo los iones bromuro del medio, por precipitación del bromuro de plata, esperando que de este modo se favoreciera la formación de mayor cantidad del compuesto sustituido.

6.8 Síntesis del cetal (1-metil)-etilénico de la 15 ξ -hidroxi-5 α -androstan-13-en-3-ona, empleando condiciones SN1.

Para la obtención del 15-hidroxi androstano se realizaron diferentes procedimientos, esta vez en condiciones SN1 (ver tabla 6-4). La sustitución del Br del compuesto IX se realizó en una mezcla dioxano/agua (pH=4), usando nitrato de plata como catalizador. Obteniendo el producto XI, figura 6-14, un compuesto aceitoso, de color naranja oscuro y con un fuerte olor característico.

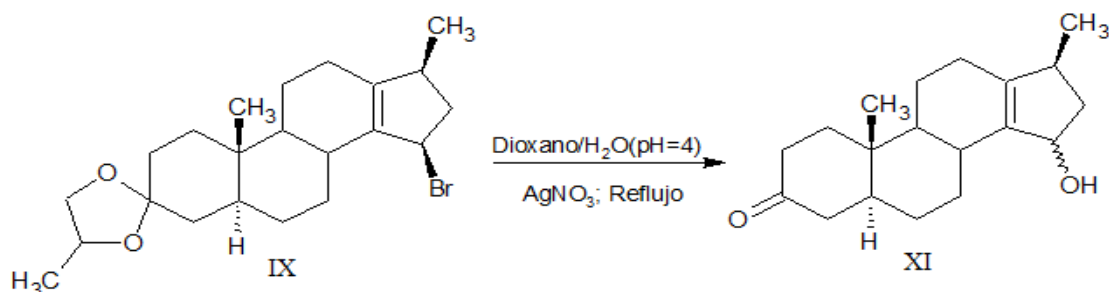
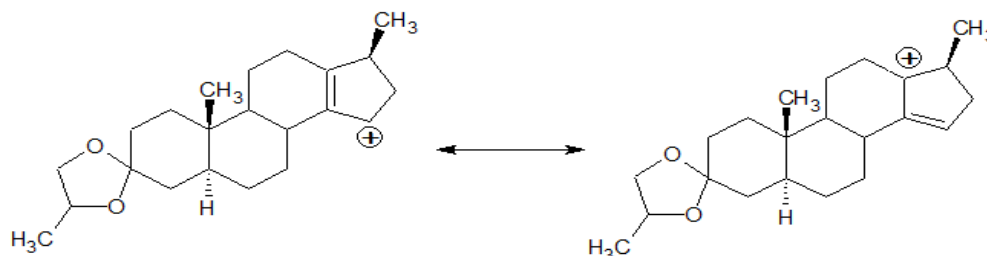


Figura 6-14: Síntesis del cetal (1-metil)-etilénico de la 15 ξ -hidroxi-17 β -metil-18-nor-5 α -androstan-13-en-3-ona XI, reacción SN1

Tabla 6-7: Condiciones de reacción SN1 para la obtención del 15-hidroxi androstano.

Reacción	Condiciones	Observaciones de análisis por TLC	Rendimiento
1	Mezcla dioxano/agua(pH=4) (1:1) / AgNO ₃ / Reflujo 4 días	Prod. + polar	21,7 %
2	Mezcla dioxano/agua(pH=4) (4:1) / AgNO ₃ / Reflujo 4 días	Prod. + polar	7,86 %

Cuando sustratos alílicos son tratados en condiciones SN1, dos productos por lo general son obtenidos, el normal y uno reordenado. Esto es debido a que un carbocatión del tipo alílico es un híbrido de resonancia, como el que se muestra en la figura 6-15^[9].

**Figura 6-15:** Híbrido de resonancia del carbocatión alílico

De manera que C-15 y C-13 llevan cada uno, una carga parcial positiva y ambos son susceptibles a un ataque nucleofílico. Sin embargo esperaríamos que el producto mayoritario fuese el producto de sustitución en C-15 (compuesto XI), de acuerdo con el fenómeno denominado propagación de producto, el cual sugiere que el producto de sustitución mayoritario será aquel que derive del carbocatión de partida^[9].

En el análisis espectroscópico por IR del producto obtenido (Espectro 12) se observa una señal ancha de intensidad media centrada en 3401,0 cm⁻¹ correspondiente a las vibraciones de tensión del enlace O-H. Se observan las señales correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión simétrica y asimétrica de los grupos metilos y metilenos

en el androstano. En $1722,7\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal ancha de alta intensidad correspondiente a la vibración de tensión $\text{C}=\text{O}$. En $1118,6\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal ancha de intensidad alta correspondiente a la vibración de tensión asimétrica $\text{C}-\text{C}-\text{O}$ de alcoholes secundarios^[33].

Por el análisis de IR se confirmó que la reacción de sustitución se efectuó con éxito, pues se observa la banda debida a las vibraciones de tensión del enlace $\text{O}-\text{H}$, además de que la banda correspondiente al enlace $\text{C}-\text{Br}$ no se observa. Otro punto a destacar es que se observa una banda asignable a las vibraciones del enlace de los grupos carbonílicos, por lo cual se puede afirmar que además de la reacción de sustitución también ocurrió la desprotección de la cetona en el C-3. Sin embargo la señal correspondiente al doble enlace no se observa en el espectro de IR, pero esto puede deberse a que fue solapada por la señal del carbonilo, ya que esta es anormalmente ancha, para verificar esta afirmación se realizó una deconvolución en la zona del espectro de IR donde aparece la señal del carbonilo (espectro 13).

En el espectro de deconvolución se aprecia que la banda correspondiente al carbonilo está centrada en $1719,8\text{ cm}^{-1}$, y también se observa la banda correspondiente a la vibración de tensión $\text{C}=\text{C}$ en $1609,1\text{ cm}^{-1}$ de ciclopentenos^[34].

La reacción probablemente se llevó a cabo más favorablemente en condiciones $\text{S}_{\text{N}}1$ que en condiciones $\text{S}_{\text{N}}2$ debido a que en sistemas de anillos de 5 miembros, la vía $\text{S}_{\text{N}}1$, con formación del ión carbonio, elimina las oposiciones de enlace existentes con lo que se favorece el paso a la hibridación sp^2 . Este hecho es evidente al observar las velocidades relativas para sustituciones nucleofílicas en ciclopentanos, donde la

velocidad de reacción de una sustitución vía SN_1 es alrededor de 3 veces más grande que la velocidad de reacción de una sustitución vía SN_2 ^[8].

6.9 Síntesis de la 17 β -metil-18-nor-5 α -Androstan-13-en-3,15-diona, mediante una oxidación de Jones.

6.9.1 Síntesis de la 17 β -metil-18-nor-5 α -Androstan-13-en-3,15-diona, mediante una oxidación de Jones a temperatura ambiente.

Para la obtención del carbonilo en la posición C-15 α,β conjugado se realizaron diferentes procedimientos. En este primer procedimiento la oxidación del alcohol en el compuesto XI se realizó mediante una oxidación de Jones a temperatura ambiente. Esperando obtener el producto XII, figura 6-16.

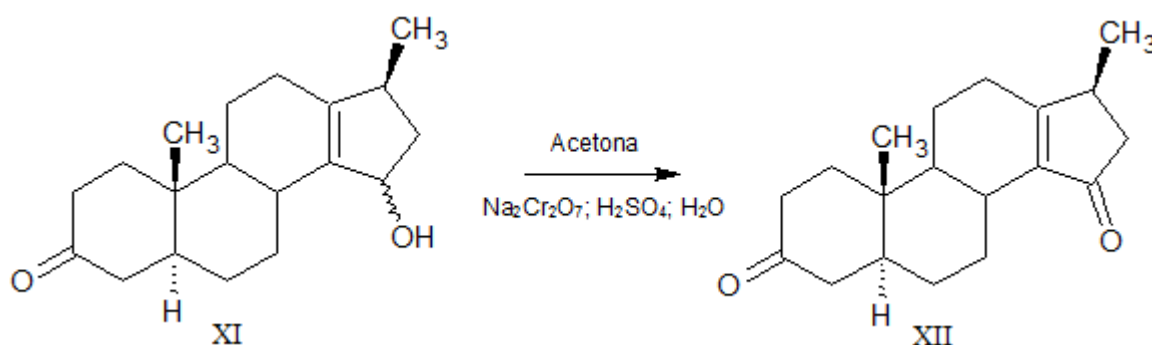


Figura 6-16: Síntesis de la dicetona XII, mediante una oxidación de Jones

La oxidación de la mezcla de alcoholes se realizó a temperatura ambiente observándose la precipitación de la sal de cromo característica de oxidaciones con el reactivo de Jones. El agente oxidante en el reactivo de Jones es el ácido crómico, formado al disolver el dicromático en ácido sulfúrico acuoso, el proceso de oxidación se

lleva a cabo por la presencia de otras especies de cromo que también son oxidantes tales como el cromo (IV), cromo (V), las cuales son especies inestables, reaccionando rápidamente con el androstano generando la cetona deseada, el proceso de oxidación da como resultado varios cambios de oxidación de las especies de cromo hasta obtener el cromo (III) una especie estable la cual es la que se observa precipitar en el medio de reacción^[18].

Por el análisis espectroscópico de IR del producto obtenido (Espectro 14) se pudo apreciar que no se obtuvo el compuesto esperado XII, pues solo se observa una señal asignable a grupos carbonilos en $1728,8\text{ cm}^{-1}$ por lo que se puede afirmar que no se obtuvo la dicetona, aunque el alcohol si fue modificado en la reacción, ya que la banda debida a vibraciones de tensión OH alrededor de 3400cm^{-1} no se observa. Con el espectro de IR únicamente no se pudo sugerir una posible estructura al compuesto obtenido, pues se aprecian bandas en $1274,2$; $1123,1$ y $1072,6\text{ cm}^{-1}$ que no pudieron ser asignadas y por la poca cantidad de material que se obtuvo no fue posible realizar otro análisis espectroscópico como una análisis de RMN para obtener más información sobre el tipo de compuesto que se generó y así proponer una estructura.

6.9.2 Síntesis de la 17 β -metil-18-nor-5 α -Androstan-13-en-3,15-diona, mediante una oxidación de Jones en frio.

En el segundo procedimiento de la oxidación del alcohol del compuesto XI se realizó igualmente una oxidación de Jones, pero esta vez se realizó en frio. Obteniendo de este modo el producto XII, figura 6-16.

En el análisis espectroscópico por IR del producto obtenido (Espectro 15) se observan las señales correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión simétrica y asimétrica de los grupos metilos y metilenos en el androstano. En $1709,6\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal aguda de alta intensidad correspondiente a la vibración de tensión C=O. En $1618,0\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal correspondiente a la vibración de tensión C=C de cetonas α,β insaturadas^[34]. En $1120,5\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal ancha de intensidad media correspondiente a la vibración de tensión asimétrica C-C-O de alcoholes secundarios^[33].

Para determinar si se había formado la dicetona se realizó una deconvolución alrededor de la zona del carbonilo (espectro 16), donde se aprecian dos señales correspondientes a carbonilos y no una como se observaba en el espectro 15, una en $1708,4\text{ cm}^{-1}$ asignable a la cetona en la posición C-3 del androstano y otra en $1731,9\text{ cm}^{-1}$ asignable a la cetona α,β -insaturada en la posición C-15 del androstano. La señal en $1120,5\text{ cm}^{-1}$ puede ser debida a trazas del alcohol de partida, ya que la dicetona y el alcohol precursor poseen polaridades similares, lo cual dificulta la purificación por cromatografía.

Por el análisis de espectroscopia IR se puede afirmar que la reacción de oxidación se llevó a cabo con éxito, obteniendo la dicetona XII aunque con un bajo rendimiento, del solo 5,32%. La obtención del producto oxidado es un indicativo de que el alcohol sintetizado en condiciones SN1 si era el alcohol secundario en C-15 y no un alcohol terciario, como lo hubiese sido si la sustitución fuese ocurrido en la posición C-13, pues de haberse tratado del alcohol en C-13 no se habría obtenido el producto de oxidación, ya que los alcoholes terciarios no se pueden oxidar.

7. CONCLUSIONES

Se logró la deshidratación de la 17 β -hidroxi-5 α -Androstan-3-ona con cloruro de aluminio, aunque no obteniendo la 5 α -Androstan-16-en-3-ona, sino la 17 β -metil-18-nor-5 α -Androstan-13-en-3-ona con un rendimiento del 43,3%.

Fue necesaria la protección de la cetona en C-3 para poder realizar la bromación del producto de deshidratación, pues la bromación del compuesto sin proteger dio como producto la 15 β -bromo-17 β -metil-18-nor-5 α -androstan-1,13-dien-3-ona con un rendimiento del 12,75%, por otra parte la bromación de la posición alílica C-15 del cetol (1-metil)-etilénico de la 17 β -metil-18-nor-5 α -Androstan-13-en-3-ona se realizó exitosamente, con un rendimiento del 54,42%.

La sustitución del Br por el grupo hidroxilo no fue posible en condiciones SN2, pero si lo fue en condiciones SN1, obteniendo un rendimiento del 21,7% empleando una mezcla de solución dioxano/agua (1:1), y un rendimiento del 7,86% cuando se empleó una mezcla dioxano/agua (4:1).

Se logró la oxidación del 15-hidroxilo androstano con el reactivo de Jones en frío, obteniendo la 17 β -metil-18-nor-5 α -Androstan-13-en-3,15-diona con un rendimiento del 5,32%.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Stephen Hanessian, Prof. Dr. **Structure-Based Organic Synthesis of Drug Prototypes: A Personal Odyssey**. 2006. pág. (1-3).
- [2] Dewich, Paul M. **Medicinal Natural Products: A biosynthetic approach**. 2^a Edición. Editorial: Wiley. UK. 2002. Capítulo 5, pág. (167-168, 225, 232-233, 282).
- [3] Solomons T.W. Graham. **Química Orgánica**. 10^a Edición. Editorial: Wiley. USA. Capítulo 23, pág. (1064-1065, 1068-1069).
- [4] Paz, Dayana E. TEG **“Estudio de catalizadores en reacciones de esterificación de androstanos como intermediarios clave en la incorporación de cadenas laterales”**. UCV. 2012.
- [5] Izquierdo, M; Avellaneda, A. **Enfermedades Raras: Un enfoque práctico**. 1^a Edición. España. 2004. pág. ix.
- [6] Finar, I.L. **Química Orgánica Vol II: Estereoquímica y química de los Productos Naturales**. Editorial: Alhambra S.A. España. 1976. CapítuloVIII, pág. (257-259).
- [7] Neacato, P. TEG **“Síntesis de derivados de androstanos como posibles agentes antivirales”**. UCV. Junio 2007.
- [8] Marcano, D. Cortés, L. **Química Orgánica**. 3^a Edición. Editorial: Ediciones de la biblioteca – EBUC. Venezuela. 2010. Tomo I. Capítulos VI y VIII. pág. (335, 355-356, 365-366, 503).

- [9] March, J; Smith M. **Advanced Organic Chemistry: Reactions, mechanisms y structure**. 6^a Edición. Editorial: Wiley. USA. 2007. Parte 2. Capítulos 10, 14 y 17. pág. (425-426, 432-434, 469-471, 934-935, 952, 960-961, 1477-1479 y 1487).
- [10] Klein, D. **Organic Chemistry**. Editorial: Wiley. USA. 2012. Capítulos 8, 11 y 13. pág. (334-335, 351, 362-363, 365-366, 368, 493, 502, 512 y 596).
- [11] Carey, F. **Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and mechanisms**. 5^a Edición. Editorial: Springer. USA. 2007. Capítulo 11. pág. (965-966).
- [12] Smith, J. **Organic Chemistry**. 3^a Edición. Editorial: McGraw-Hill. USA. 2011. Capítulo 12. pág. (427, 438-439, 447-448).
- [13] Mihina **Dehydration of Steroid 5,6-Halohydrins**. Searle & Co. Vol. 27. (2807/2816).1962.
- [14] Sólyom y col. **A Novel Dehydration Reaction of Steroidal Alcohols**. J. prakt. Chem. S. (309/312). 1988.
- [15] Irén y col. **Steroids 49. Investigations on the dehydration of 17 α -ethynyl-17 β -hydroxysteroids**. Steroids, 1993, vol. 58, (220/224). Mayo.
- [16] Patrick y col. **Steroid-hindered 17 β -tertiary alcohol: Characterization of dehydrated compounds**. Steroids, 1996, vol. 61, (349/353). Junio.
- [17] Frank y col. **Synthesis of sex hormone-derived modified steroids possessing antiproliferative activity**, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2013).
- [18] Gotopo, L. TEG **“Síntesis de la 5 α -Androstan-3,16-diona”** UCV. Octubre. 2014.

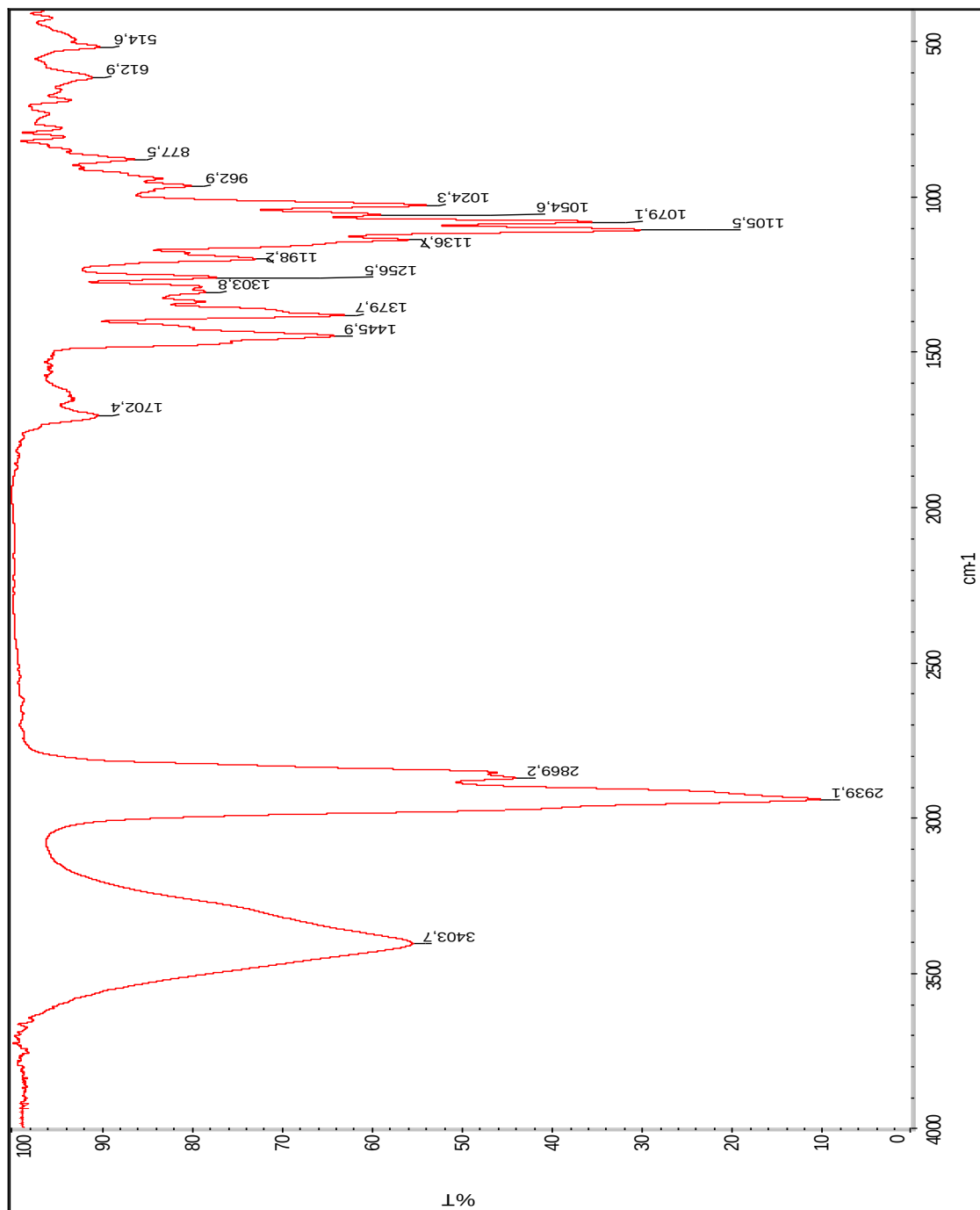
- [19] Kaufmann y col. **Steroids. VI. The Wohl-Ziegler Bromination of Steroidal 1,4-Dien-3-ones. Partial Synthesis of Δ^6 -Dehydroestrone and Equilenin.** J. Org. Chem. Vol.72. (4531/4535). 1950.
- [20] Hyp y col. **N-Bromosuccinimide. I. Allylic Bromination, a General Survey of Reaction Variable.** J. Org. Chem. Vol. 81. (4863/4874). 1958.
- [21] Hyp y col. **N-Bromosuccinimide. II. Allylic Bromination of Tertiary Hydrogens.** J. Org. Chem. Vol.24. (1577/1580). 1959.
- [22] Cheves y col. **Positive Halogen Compounds. VIII. Structure and Reactivity in N-Bromosuccinimide Brominations.** J. Org. Chem. Vol. 85. (3129/3135). 1963.
- [23] Incremona y col. **N-Bromosuccinimide. Mechanisms of Allylic Bromination and Related Reactions.** *Journal of the American Chemical Society* / 92:3 / Febrero 11, 1970.
- [24] Mitsuteru y col. **Synthesis and Biochemical Properties of 6-Bromoandrostenedione Derivatives with a 2,2-Dimethyl or 2-Methyl Group as Aromatase Inhibitors.** Pharmaceutical Society of Japan. Vol. 27. No. 11. 2004.
- [25] Sondheimer y col. **Steroids. L. The Oxidation of Steroidal Allylic Alcohols with Manganese Dioxide. A Novel Synthesis of Testosterone.** J. Org. Chem. Vol. 75. 1953.
- [26] Parish y col. **Selective oxidation of steroidal allylic alcohols.** Chemistry and Physics of Lipids, 27 (1980) 281-288.

- [27] Parish y col. **Selective Oxidation of Steroidal Allylic Alcohols Using 3,5-Dimethylpyrazole and Pyridinium Chlorochromate.** J. Org. Chem. Vol. 48, No. 24, 1983.
- [28] Parish y col. **Further studies on the selective oxidation of steroidal allylic alcohols.** Chemistry and Physics of Lipids, 35. 315-320. 1984
- [29] Parish y col. **Selective Oxidation of Steroidal Allylic Alcohols Using Pyrazole and Pyridinium Chlorochromate.** Lipids. Vol.19. No. 8.1984.
- [30] Dieth y col. **Resolution of Allylic Alcohols by Cholesterol Oxidase Isolated from *Rhodococcus Erythropolis*.** Tetrahedron Letters. Vol. 36. No. 13. 2243-2246. 1995.
- [31] Satoh J. y col. **Reaction of cycloalkanones with copper (II) halide. III. Reaction of cyclohexanones and steroidal ketones with copper (II) halide in ethylene glycol.** Chemistry letters. 1521-1522. 1974.
- [32] Smith S. W. y col. **The gem-Dialkyl Effect. 11. A Comparison of the Kinetic and Equilibrium Approaches to the Selective Ketalization of 5 α -Androstane-3,17-dione with Various Glycols.** Amer. Chem. Soc., 90. 1249-1253. 1968.
- [33] Silverstein Robert M. **Identification of organic compounds.** 7^a Edición. Editorial: Wiley. USA. 2005. Capítulos 2 y 4. pág. (82-86, 88-90, 215-216).
- [34] Pretsch E. **Structure determination of organic compounds: tables of spectral data.** 4^a Edición. Editorial: Springer. USA. 2009. Capítulo 7. pág. (278, 289, 312).
- [35] Eley D. D. **Advances in catalysis.** Editorial: Academic Press INC. USA. 1966. Vol. 16. Capítulo 2. pág. 51.

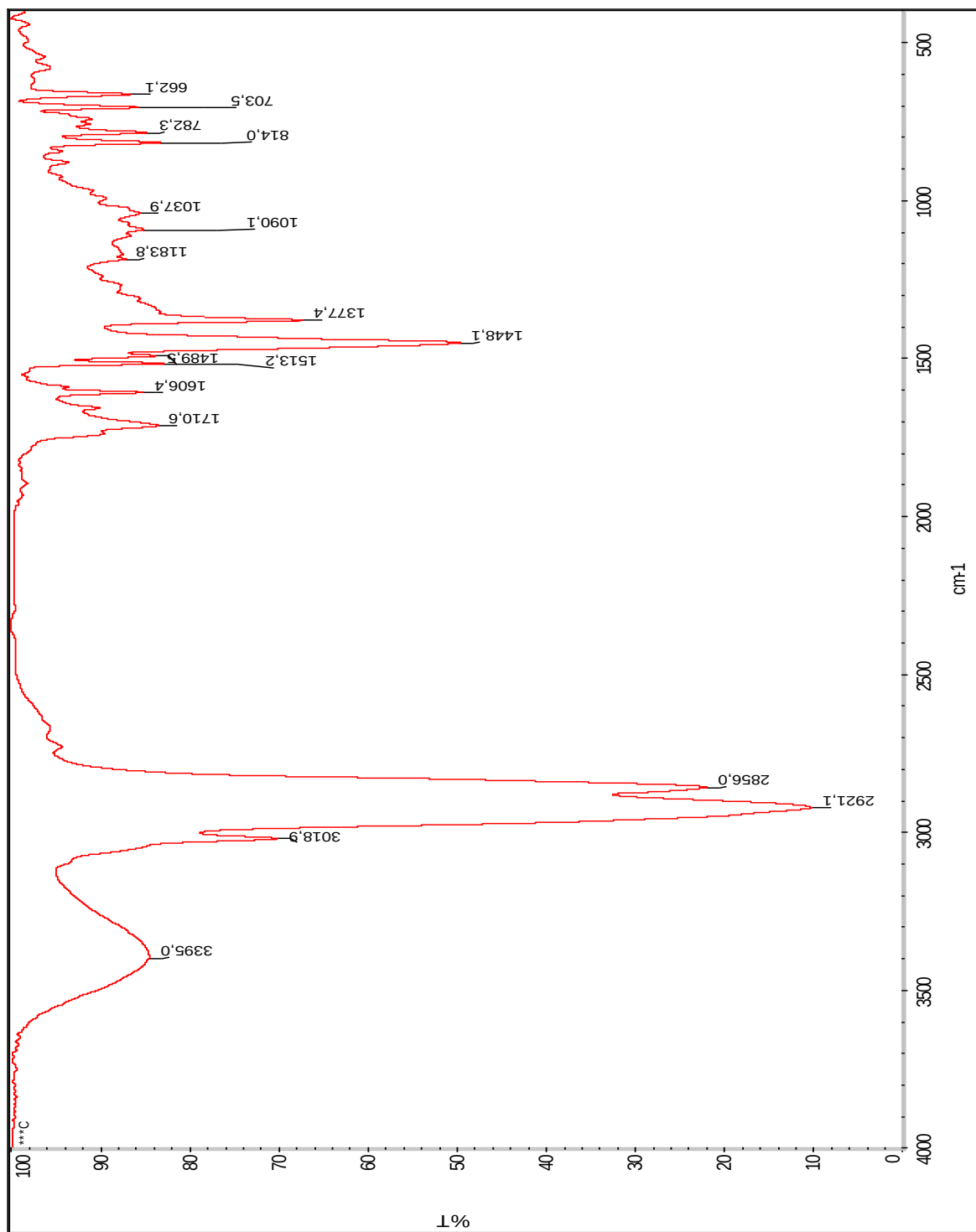
- [36] Ma H. y col. **A New Facile Route to Chlorination of Alcohols via Lewis Acid AlCl_3** . International J. Org. Chem. 2, 21-25. 2012.
- [37] Mistry B. D. **A handbook of spectroscopic data chemistry**. Editorial: Oxford book company. India. 2009. Capítulo 2. pág. 33.
- [38] Bach R. y col. **Strain Energy of Small Ring Hydrocarbons. Influence of C-H Bond Dissociation Energies**. J. Am. Chem. Soc. 126, 4444-4452. 2004.
- [39] Butenandt A. **Delta1-androstendione and a process of making the same** US 2441560 A.
- [40] Arnold P. **Use of 5-alpha-androst-1-en-3,17-dione to increase the level of the anabolic/androgenic hormone 17-beta-hydroxy-5-alpha-androst-1-en-3-one in humans**. US 6391868 B2.

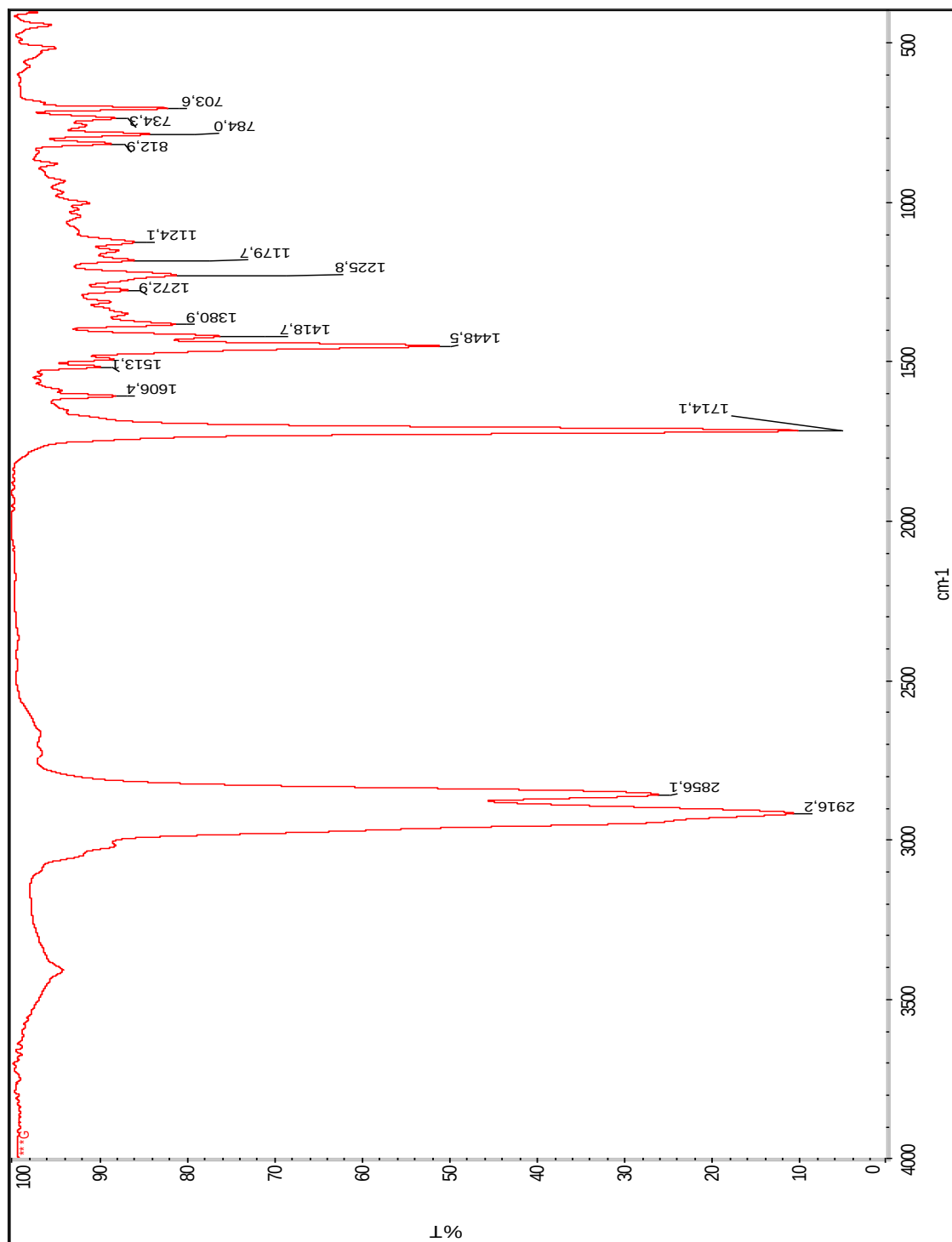
9. ESPECTROS

Espectro 1: IR. Producto de protección de la dihidrotestosterona (Comp. I).

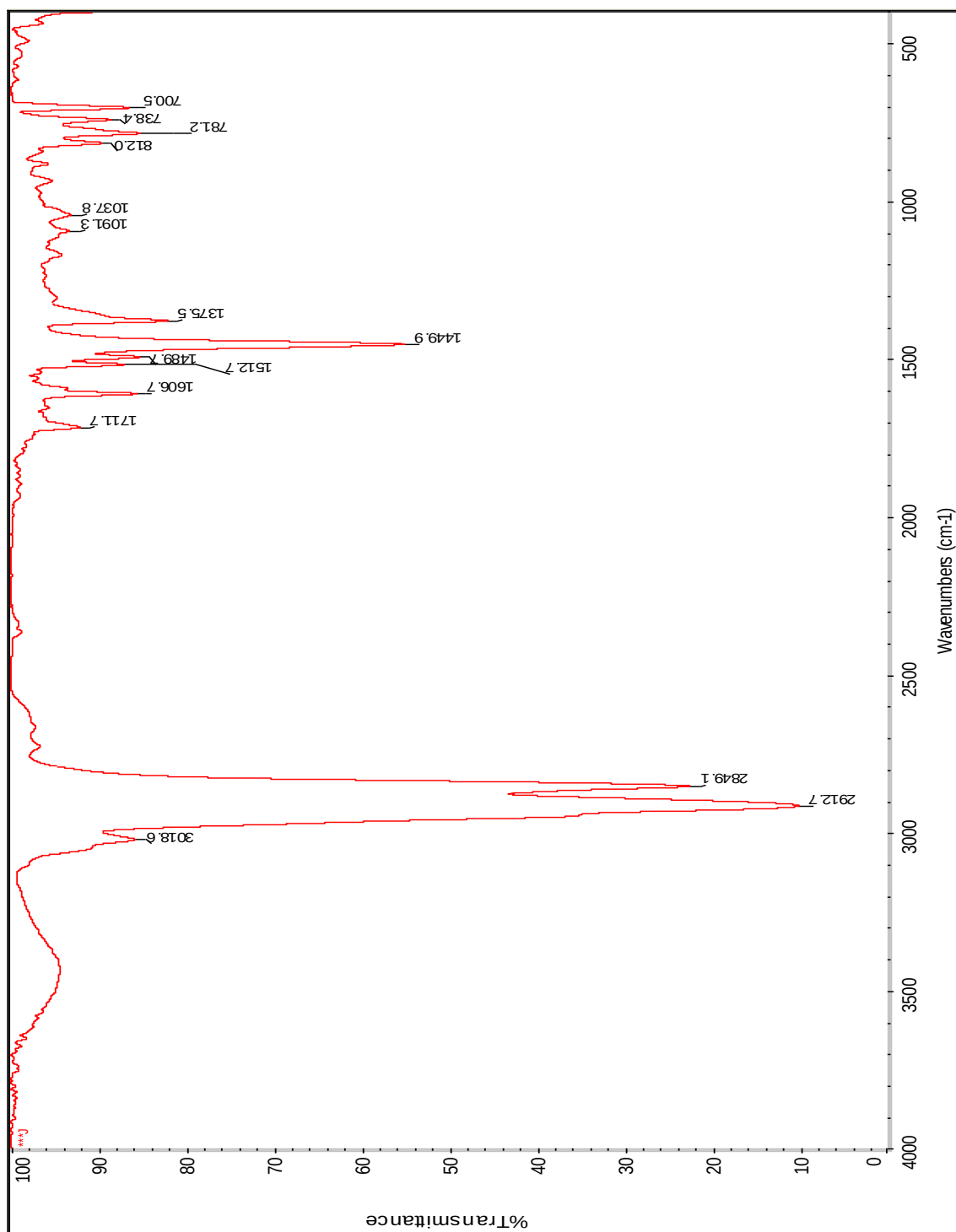


Espectro 2: IR. Producto de deshidratación del cetal (1-metil)-etilénico de la 17 β -hidroxi-5 α -androsta-3-ona.

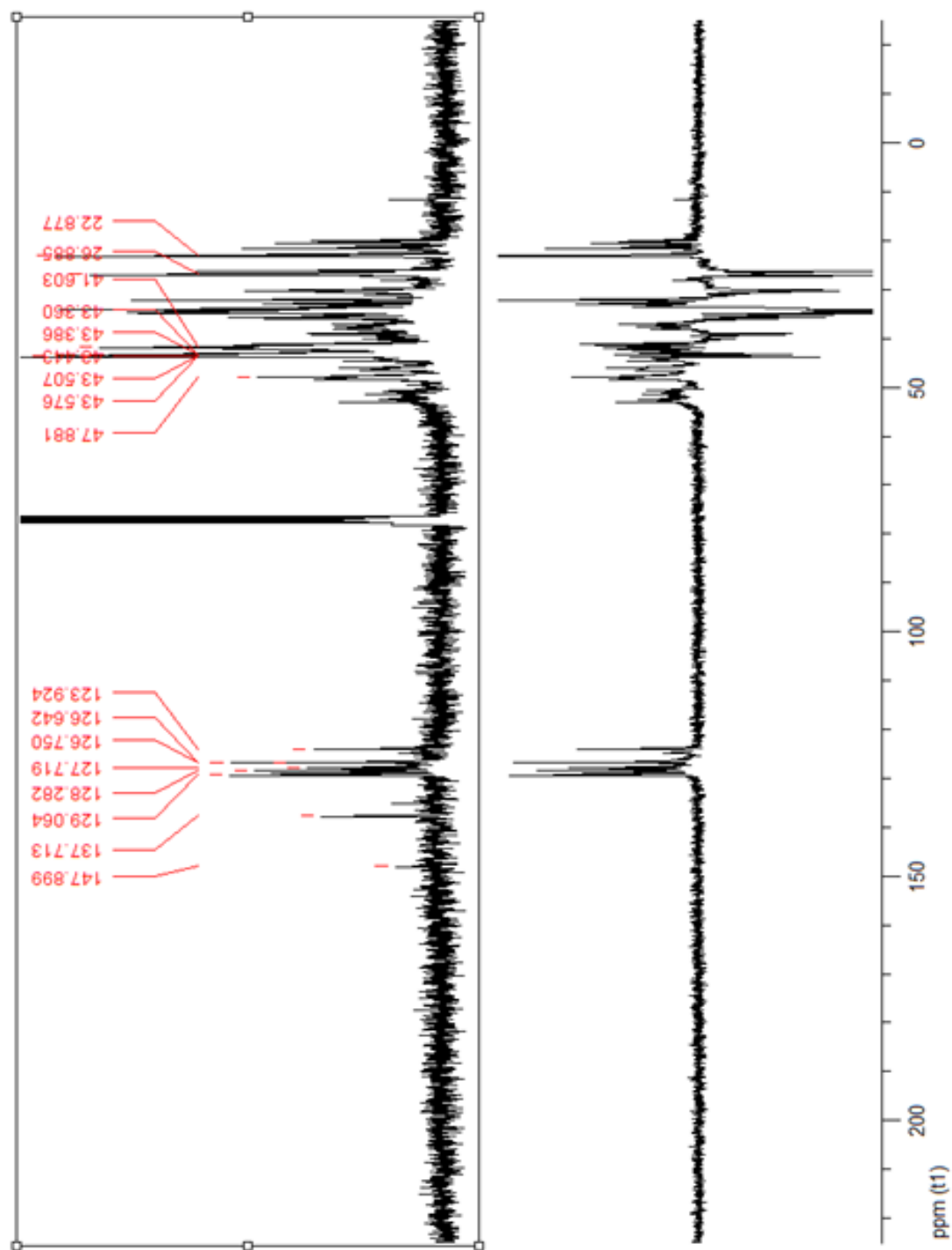


Espectro 3: IR. Producto de deshidratación de la dihidrotestosterona (Comp. VII).

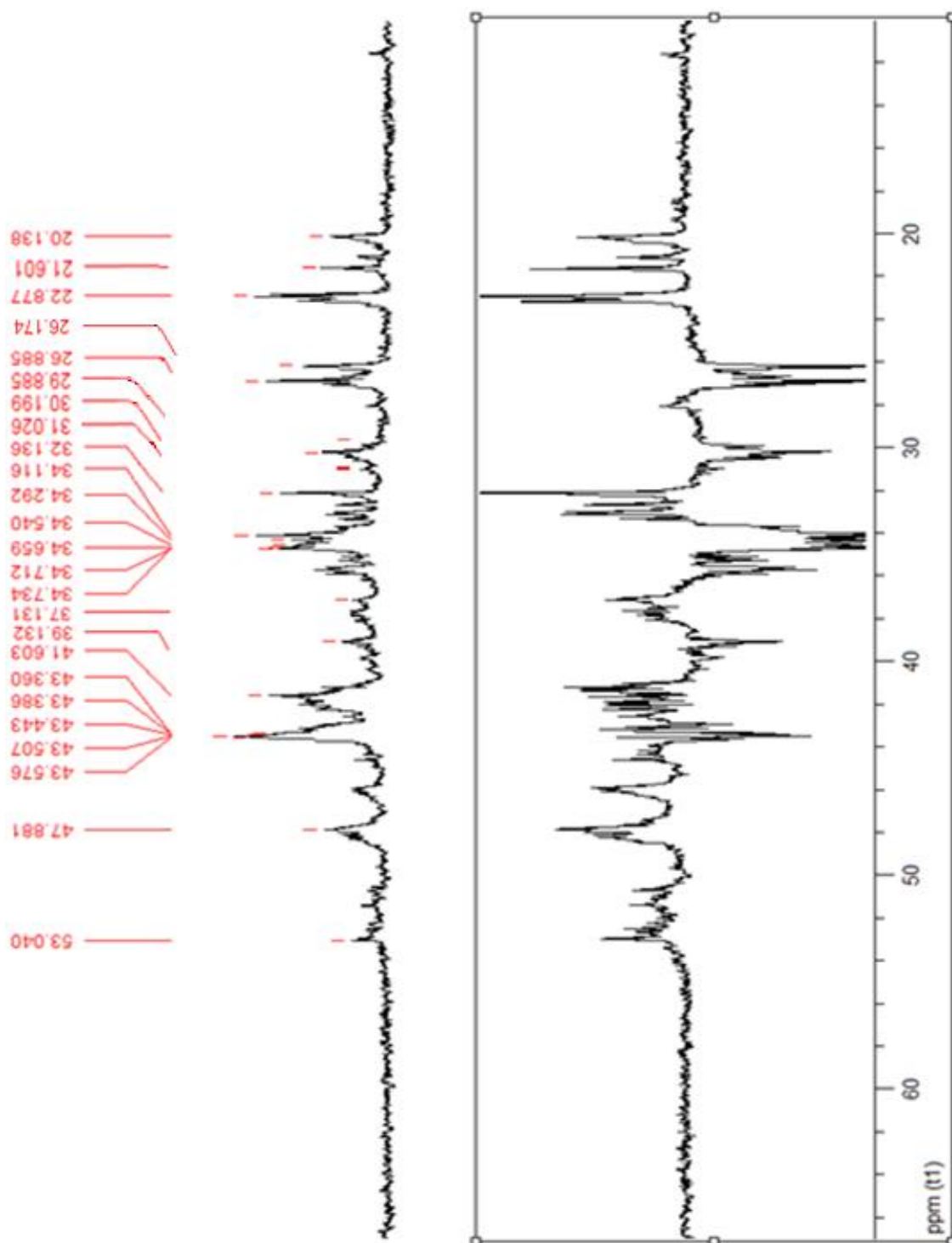
Espectro 4: IR. Mezcla de productos olefínicos obtenidos en la deshidratación de la dihidrotestosterona (Compuestos V y VI).



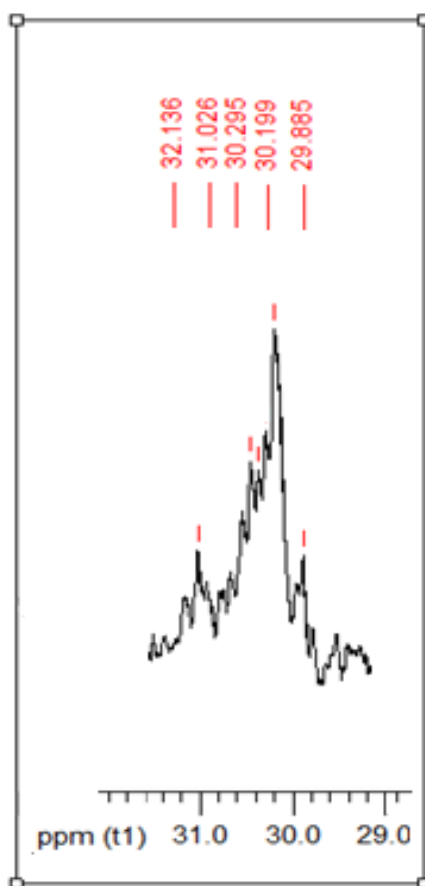
Espectro 5: 5a: ^{13}C -RMN, CDCl_3 . 5b: Espectro DEPT a 135° , CDCl_3 . Mezcla de productos olefínicos obtenidos en la deshidratación de la dihidrotestosterona (Compuestos V y VI).



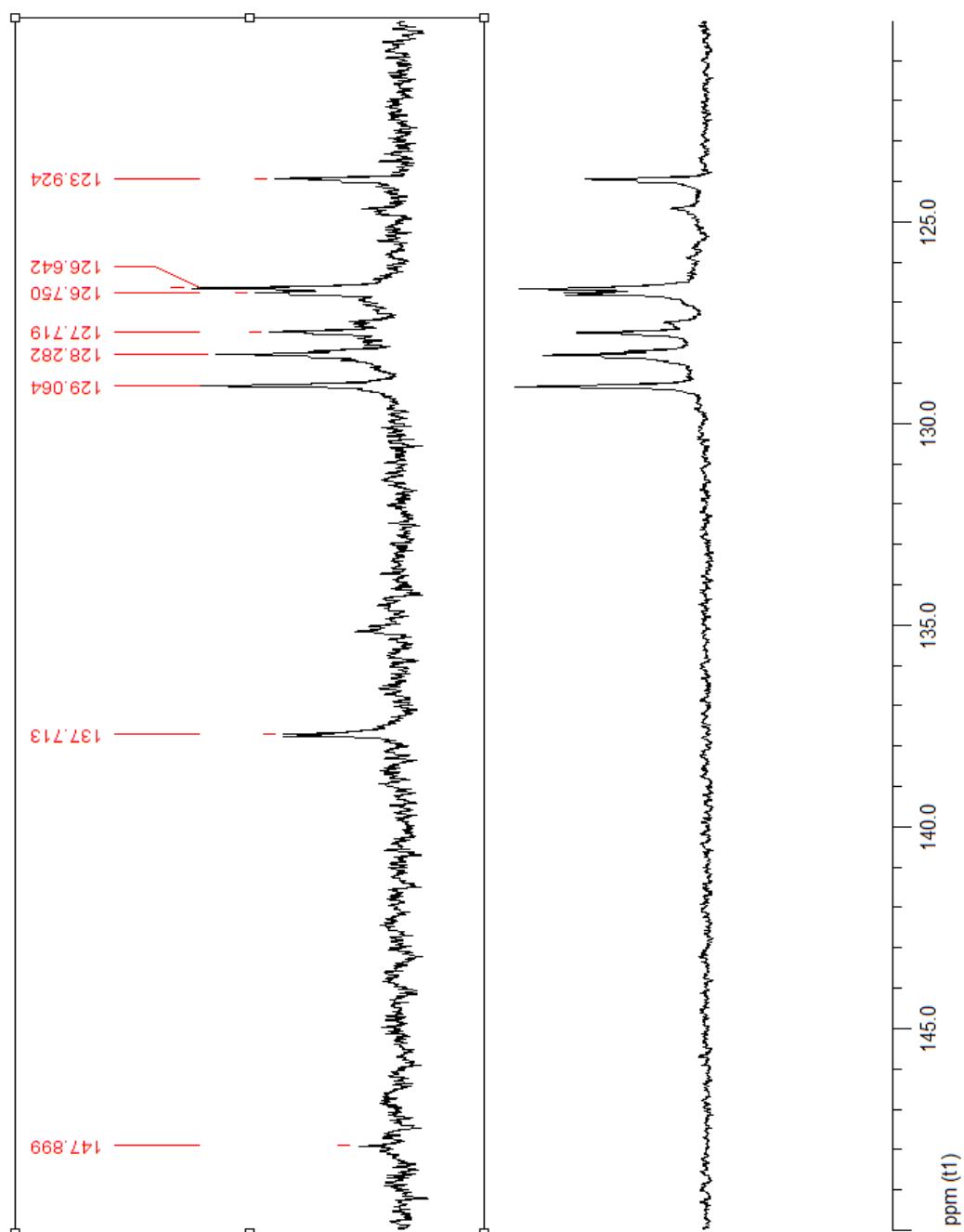
Ampliación del espectro 5a: ^{13}C -RMN, CDCl_3 y 5b: Espectro DEPT a 135° , CDCl_3 .
Desde 10 ppm hasta 70ppm.



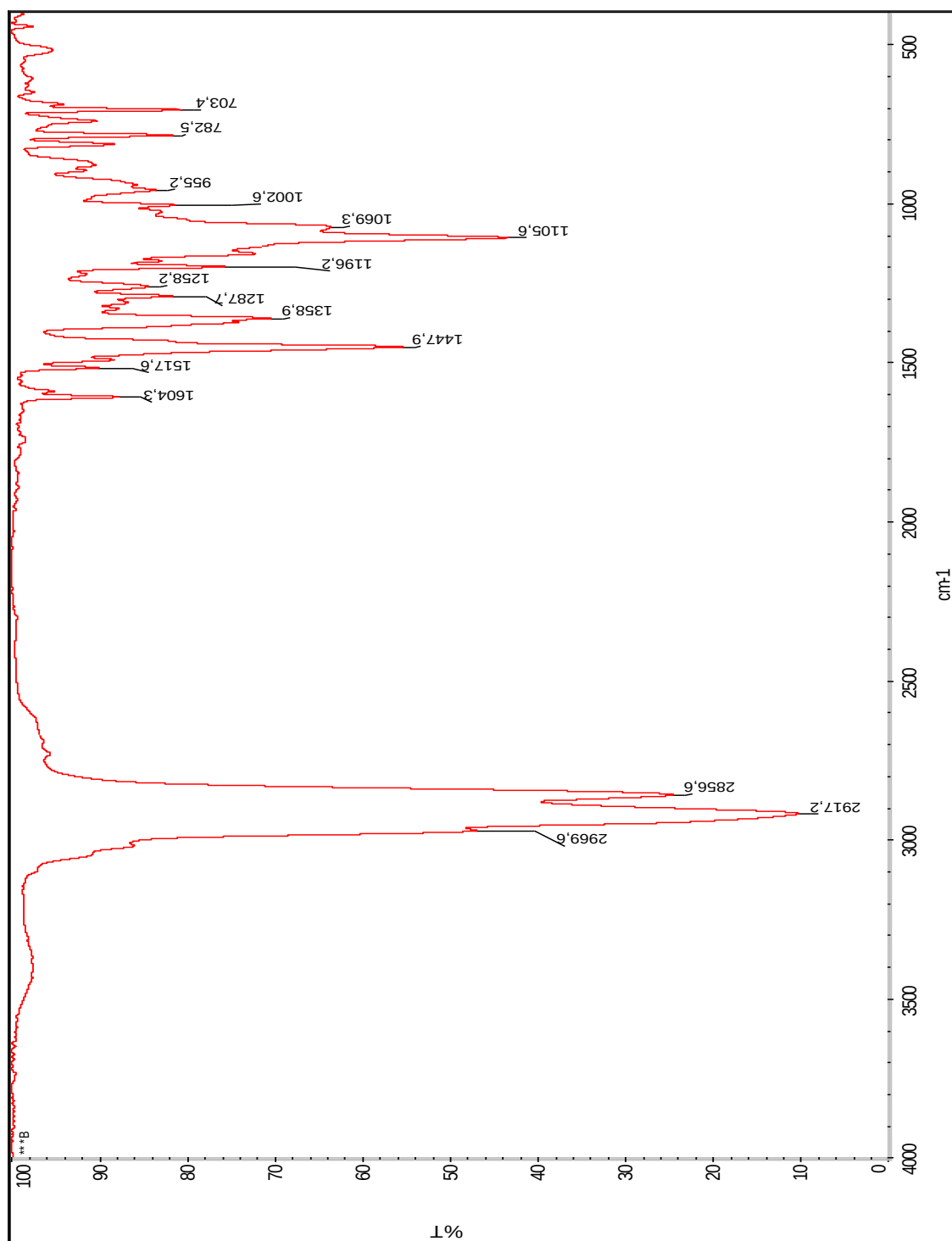
Ampliación del espectro 5a: ^{13}C -RMN, CDCl_3 . Alrededor de 30 ppm.



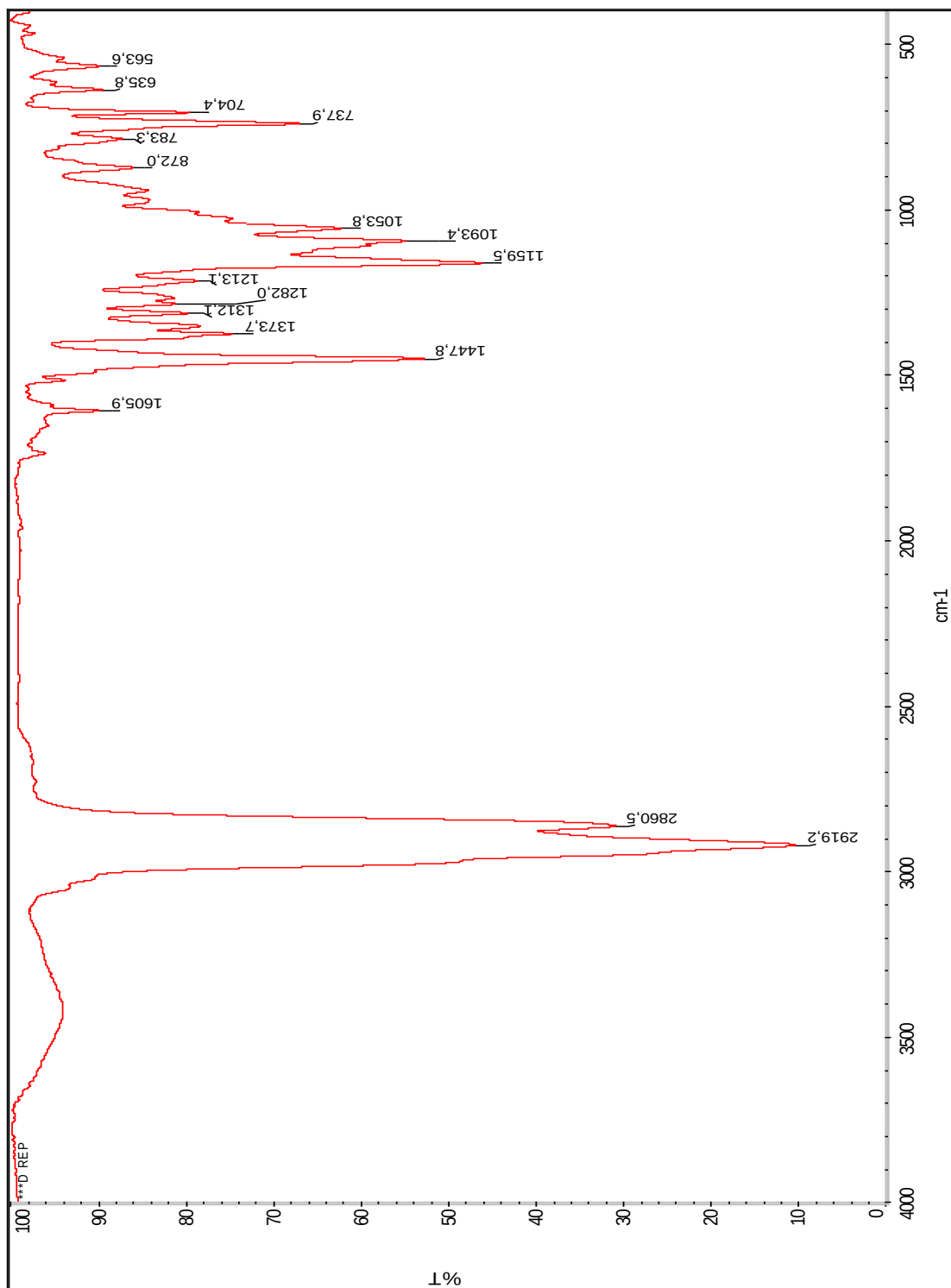
Ampliación del espectro 5a: ^{13}C -RMN, CDCl_3 y 5b: Espectro DEPT a 135° , CDCl_3 .
Desde 120 ppm hasta 150ppm.



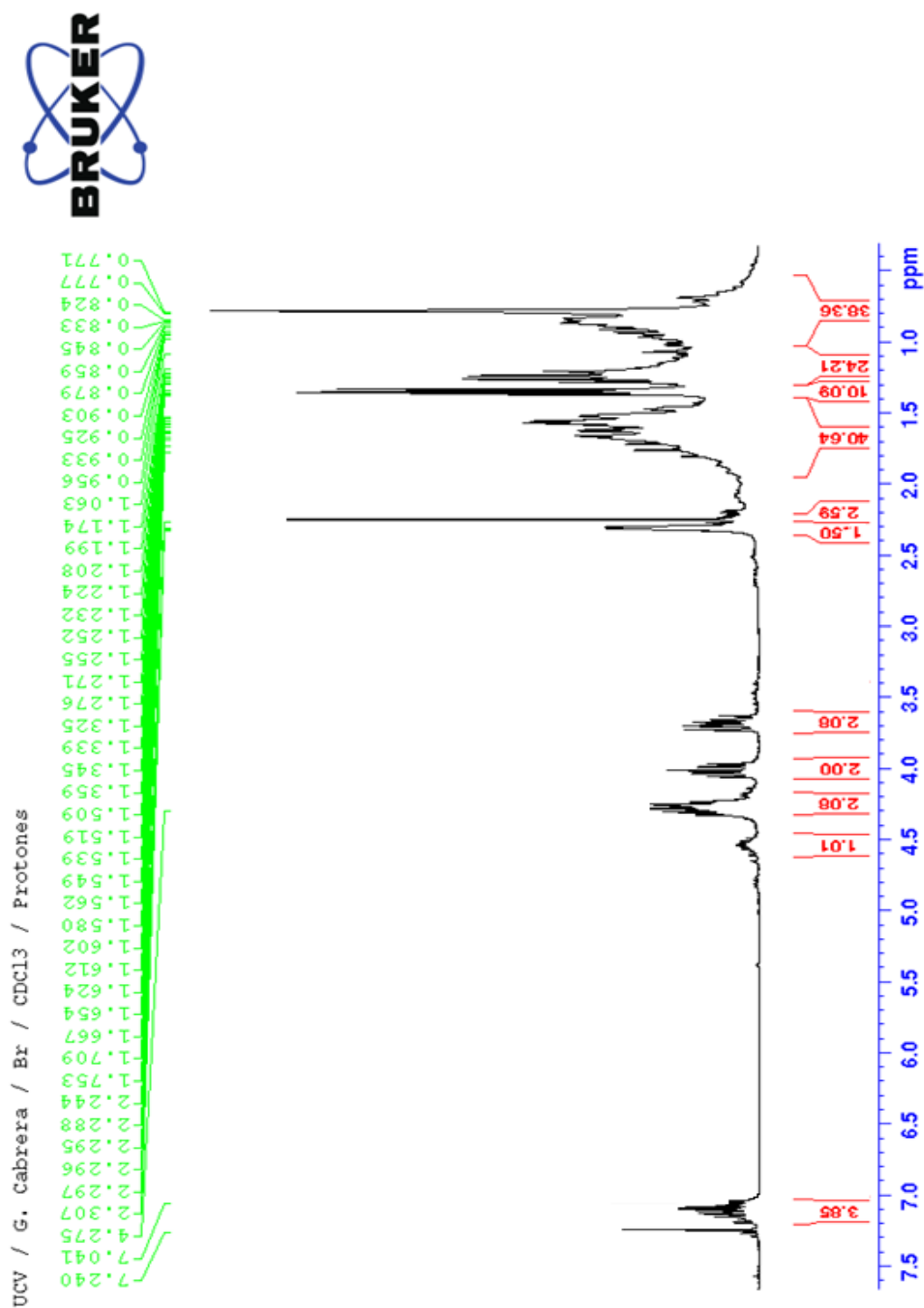
Espectro 6: IR. Protección del producto de deshidratación de la dihidrotestosterona (Comp. VIII).



Espectro 7: IR. Bromación del producto de deshidratación protegido (Comp. IX).

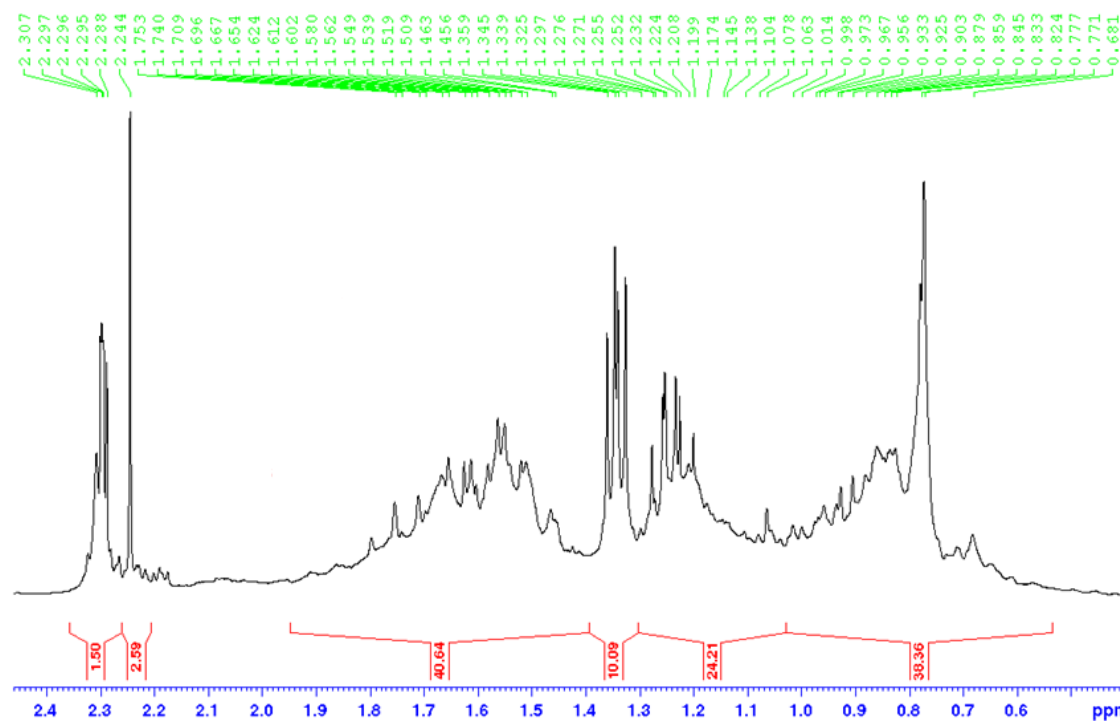
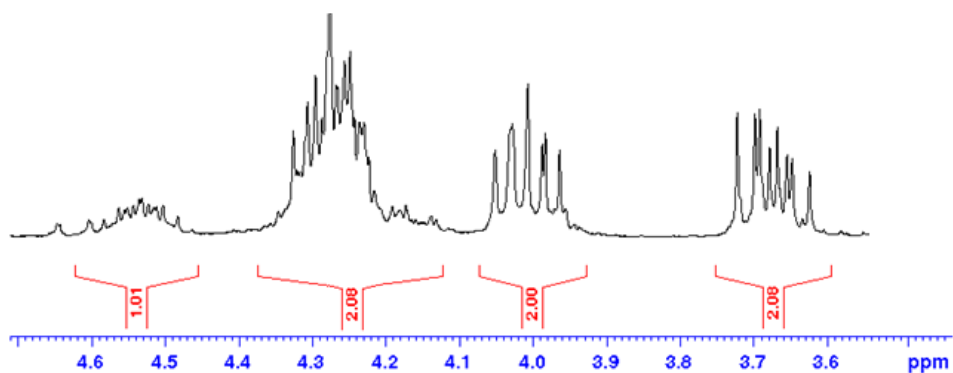
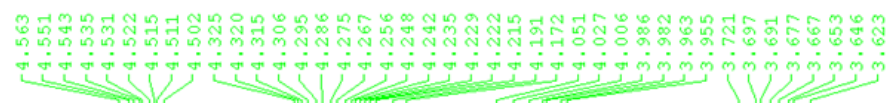


Espectro 8: ^1H -RMN, CDCl_3 . Bromación del producto de deshidratación protegido (Comp. IX).

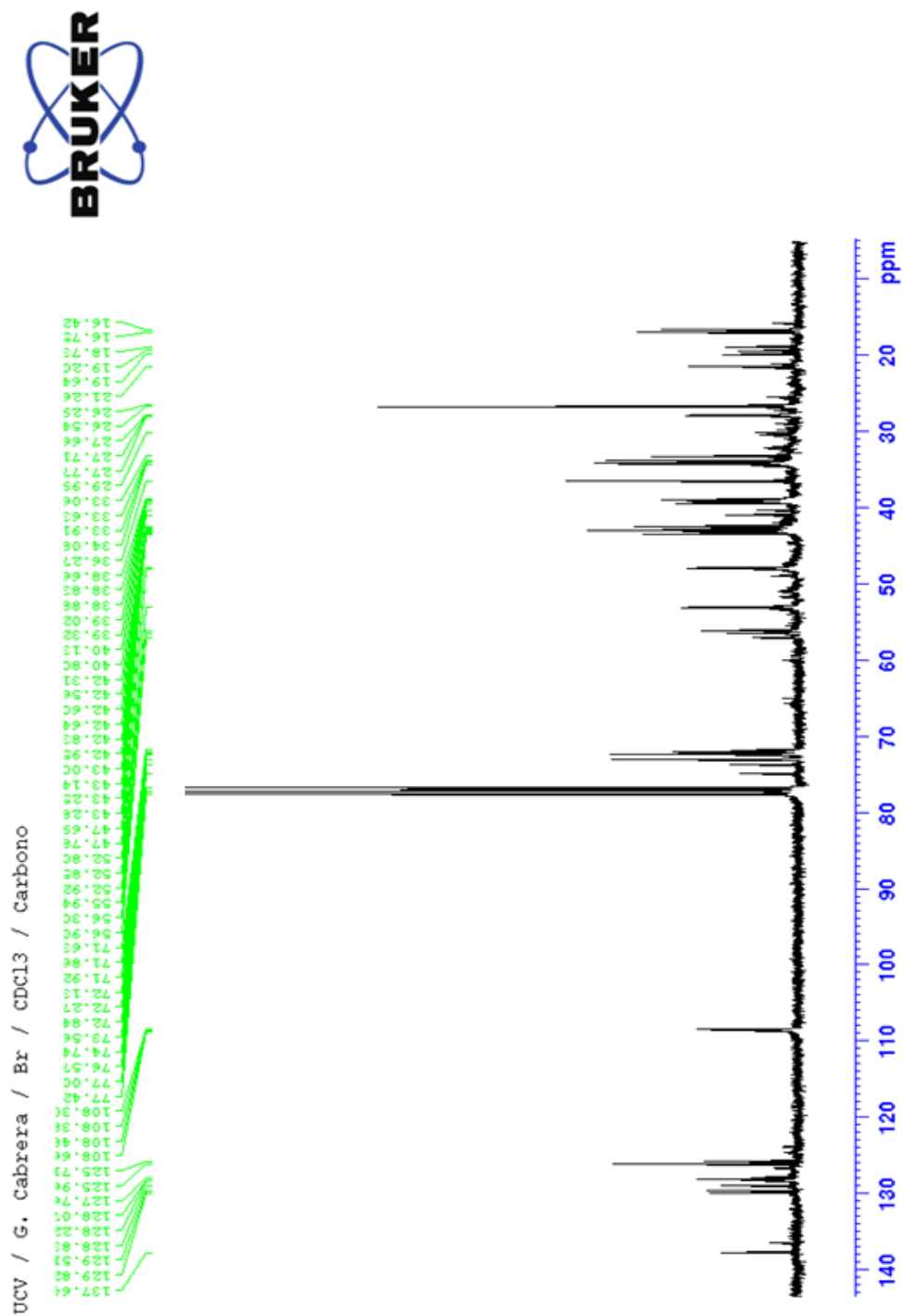


Ampliaciones del espectro de ^1H -RMN, CDCl_3 . Bromación del producto de deshidratación protegido (Comp. IX).

UCV / G. Cabrera / Br / CDCl_3 / Protones

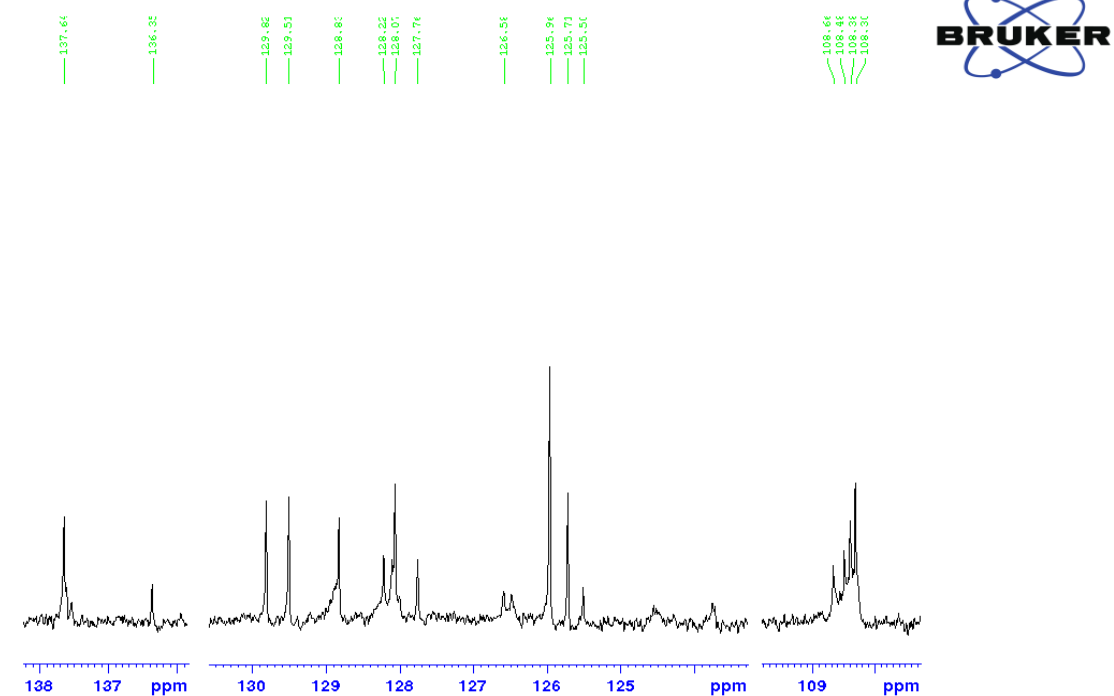


Espectro 9: ^{13}C -RMN, CDCl_3 . Bromación del producto de deshidratación protegido (Comp. IX).

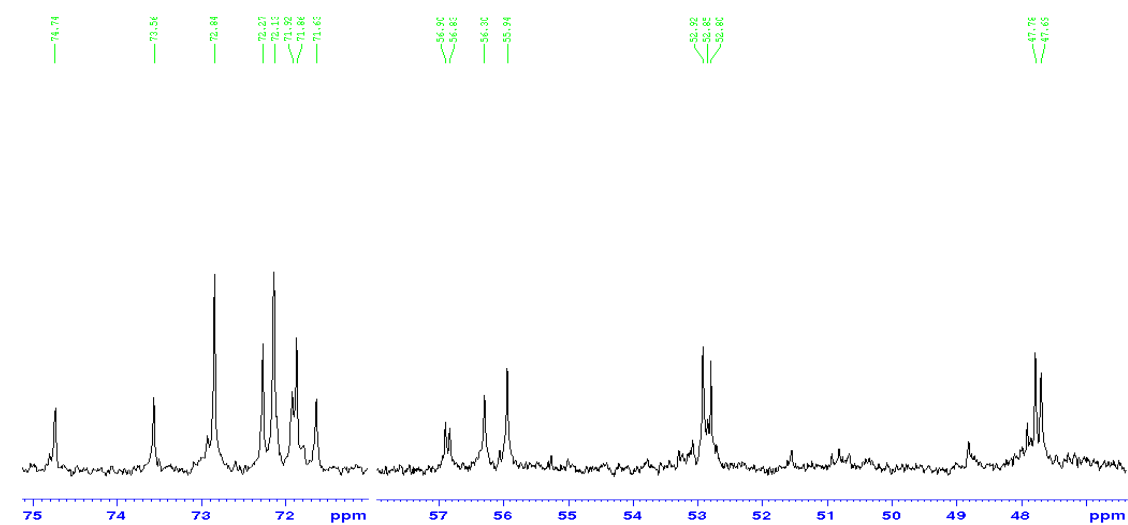


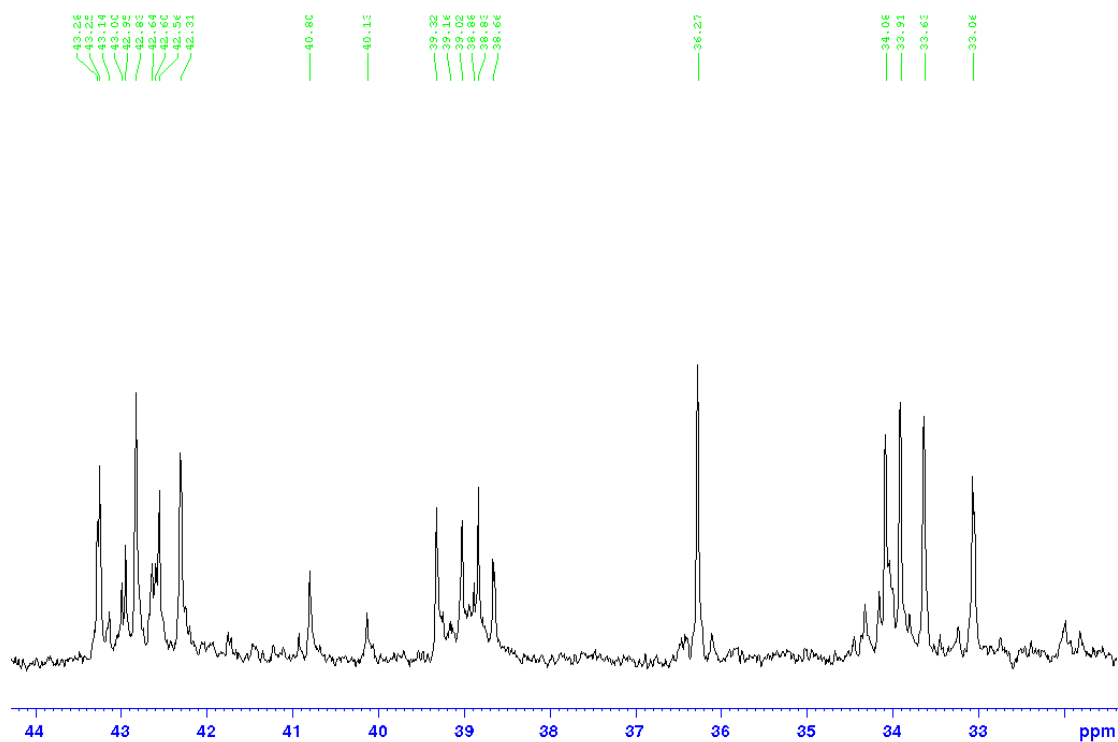
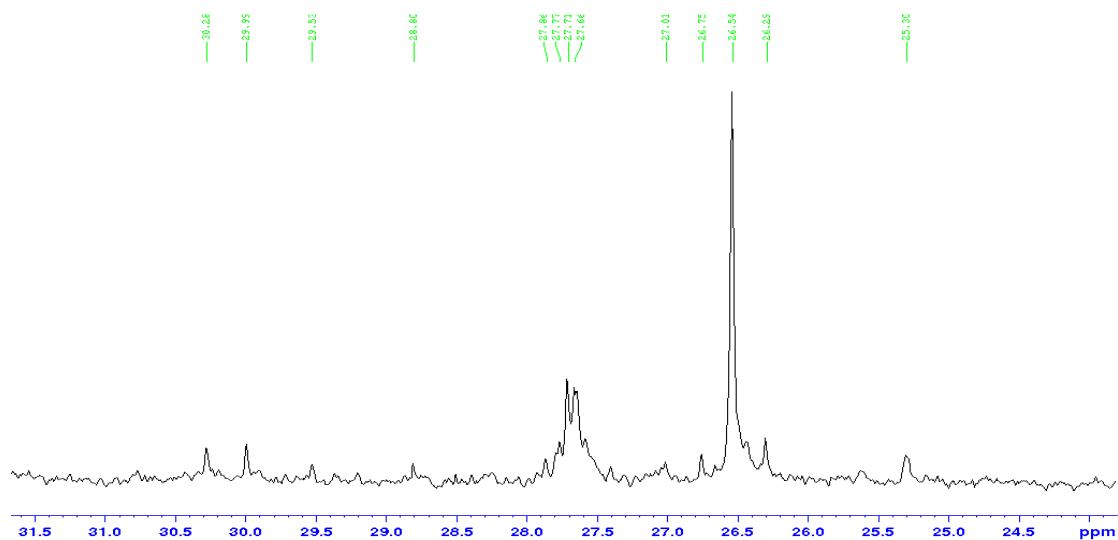
Ampliaciones del espectro de ^{13}C -RMN, CDCl_3 . Bromación del producto de deshidratación protegido (Comp. IX).

UCV / G. Cabrera / Br / CDCl_3 / Carbono

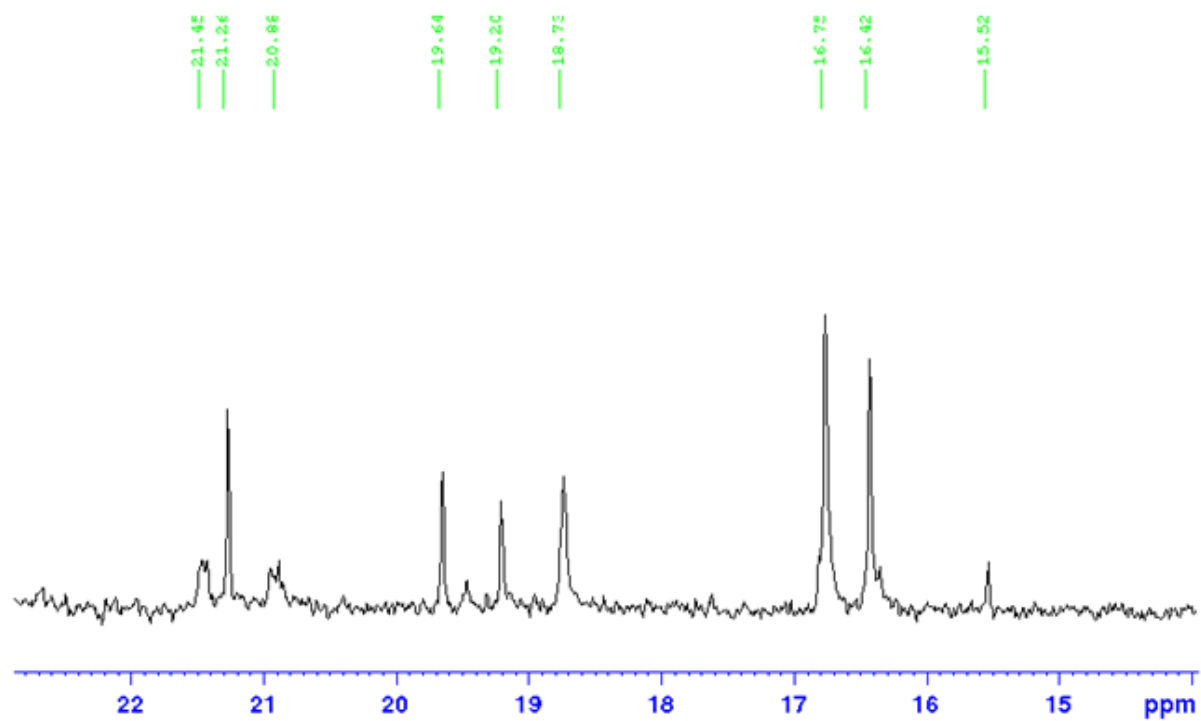


UCV / G. Cabrera / Br / CDCl_3 / Carbono

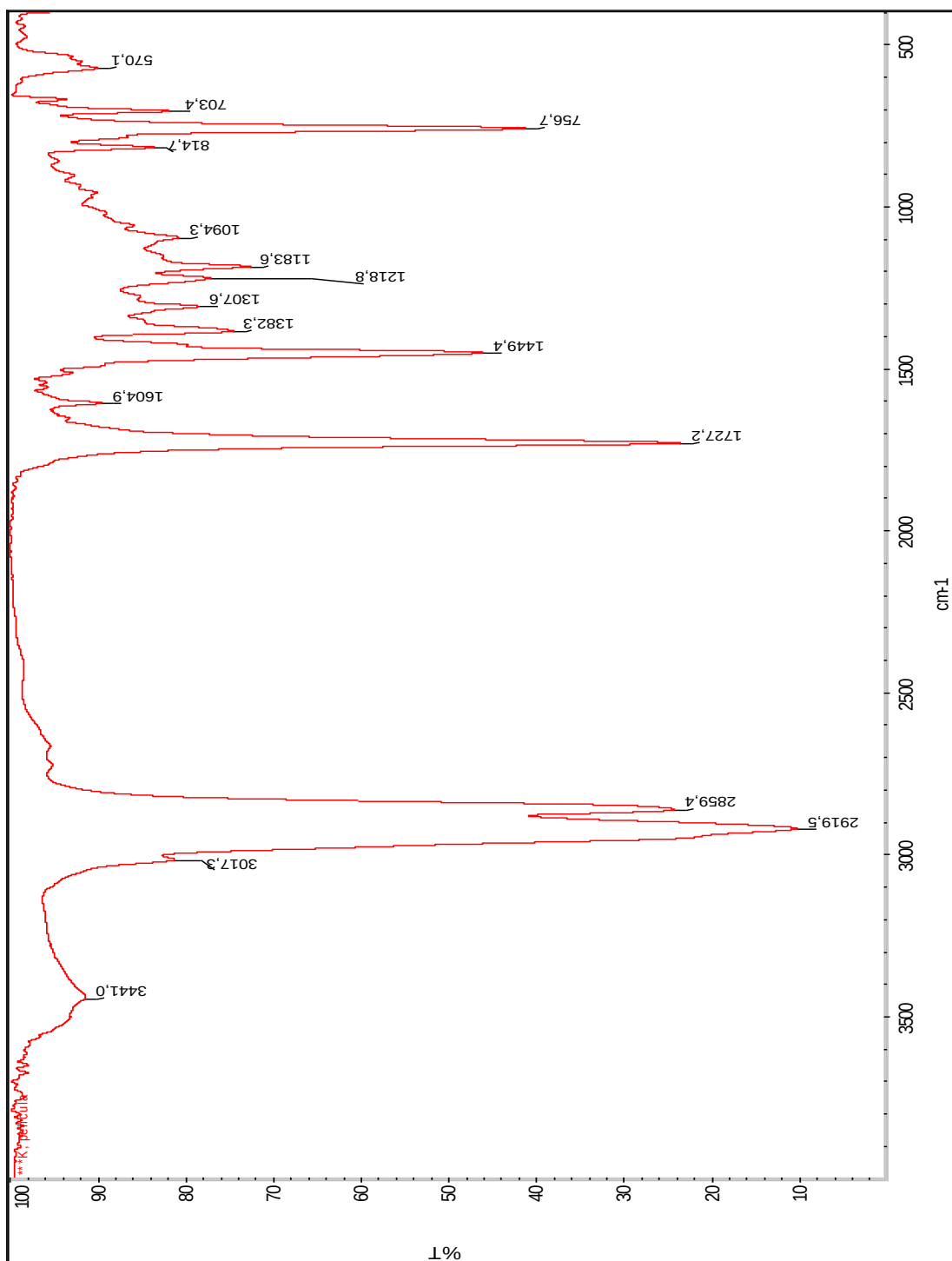


UCV / G. Cabrera / Br / CDCl₃ / CarbonoUCV / G. Cabrera / Br / CDCl₃ / Carbono

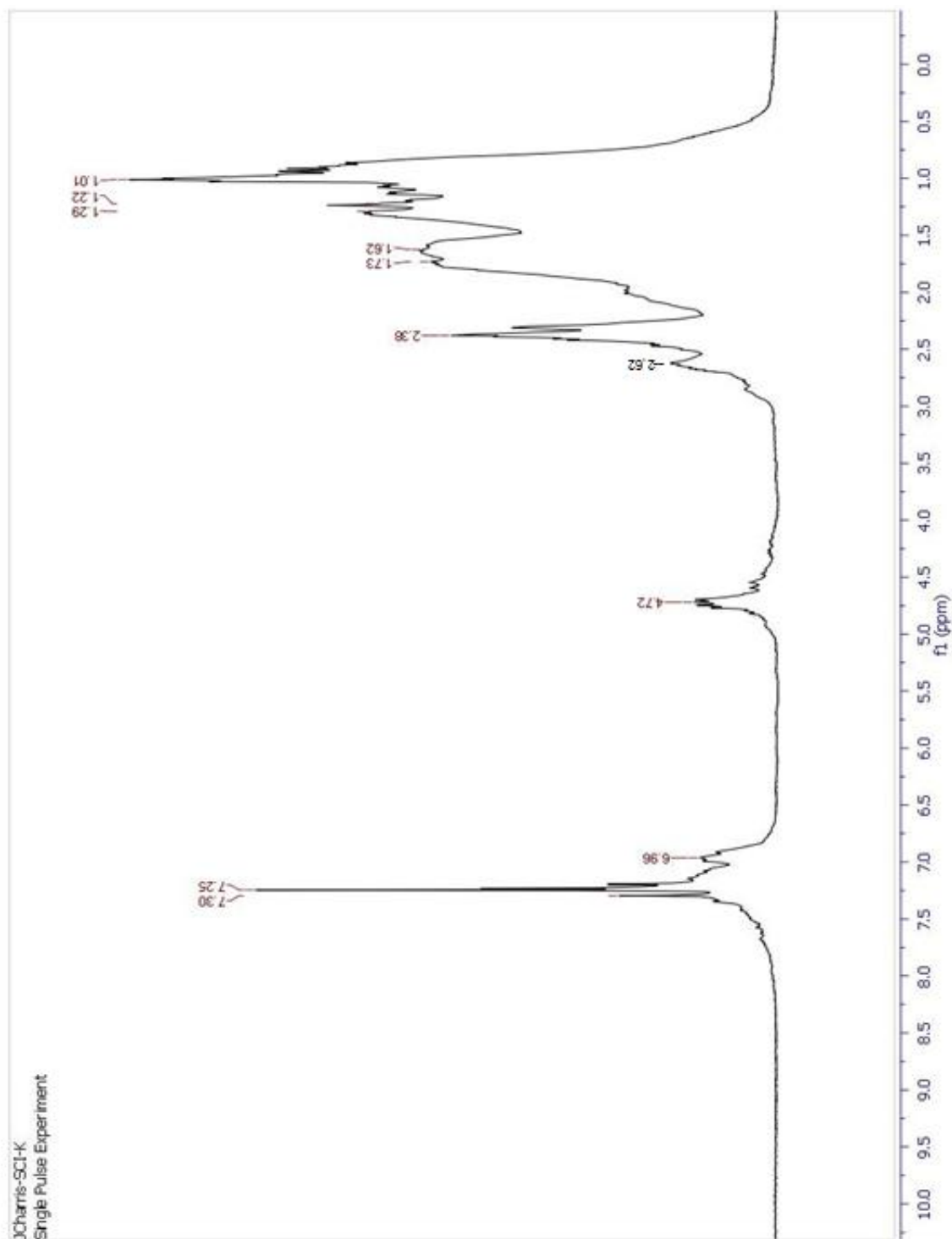
UCV / G. Cabrera / Br / CDCl₃ / Carbono



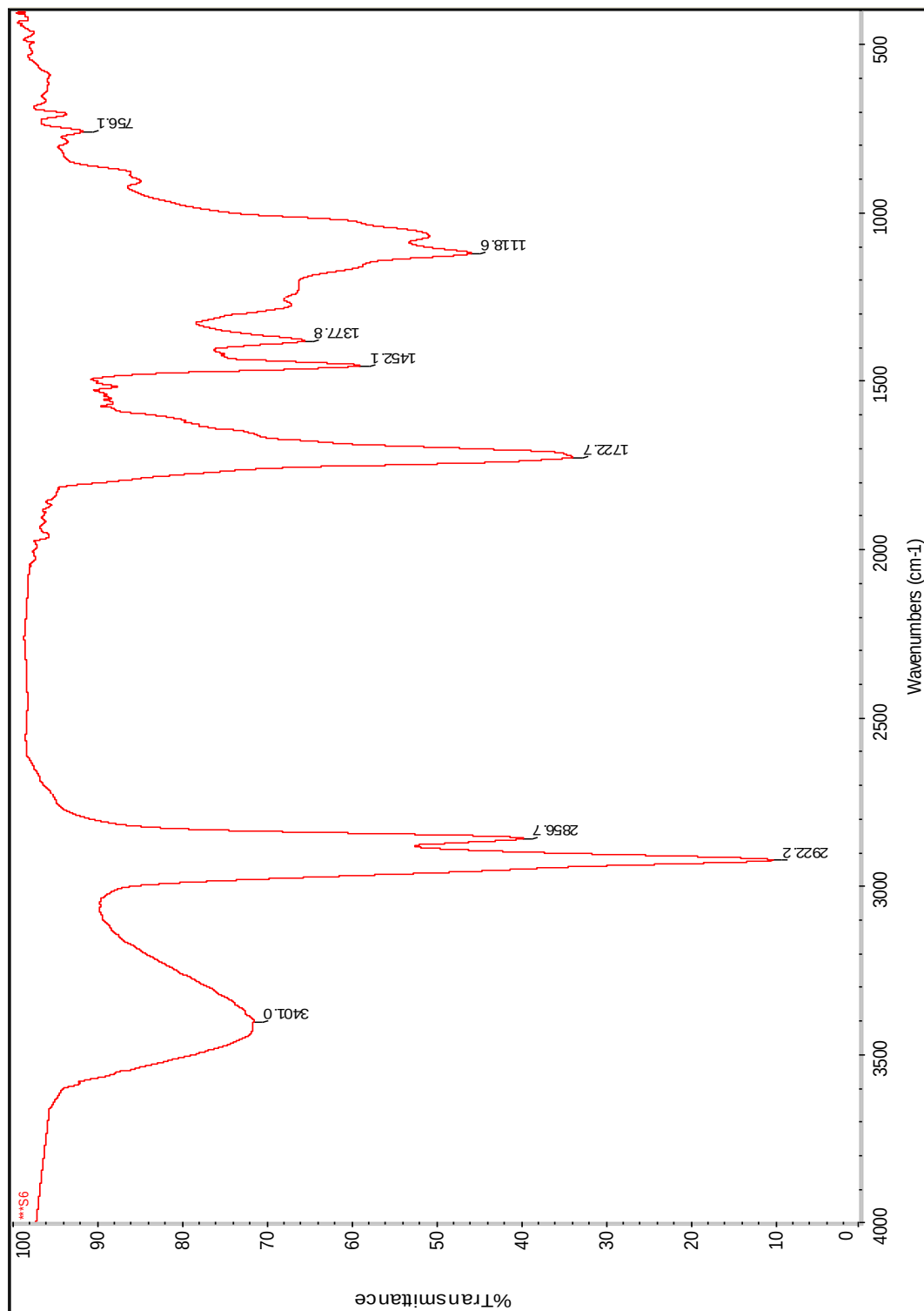
Espectro 10: IR. Bromación del producto de deshidratación sin proteger (Comp. X).



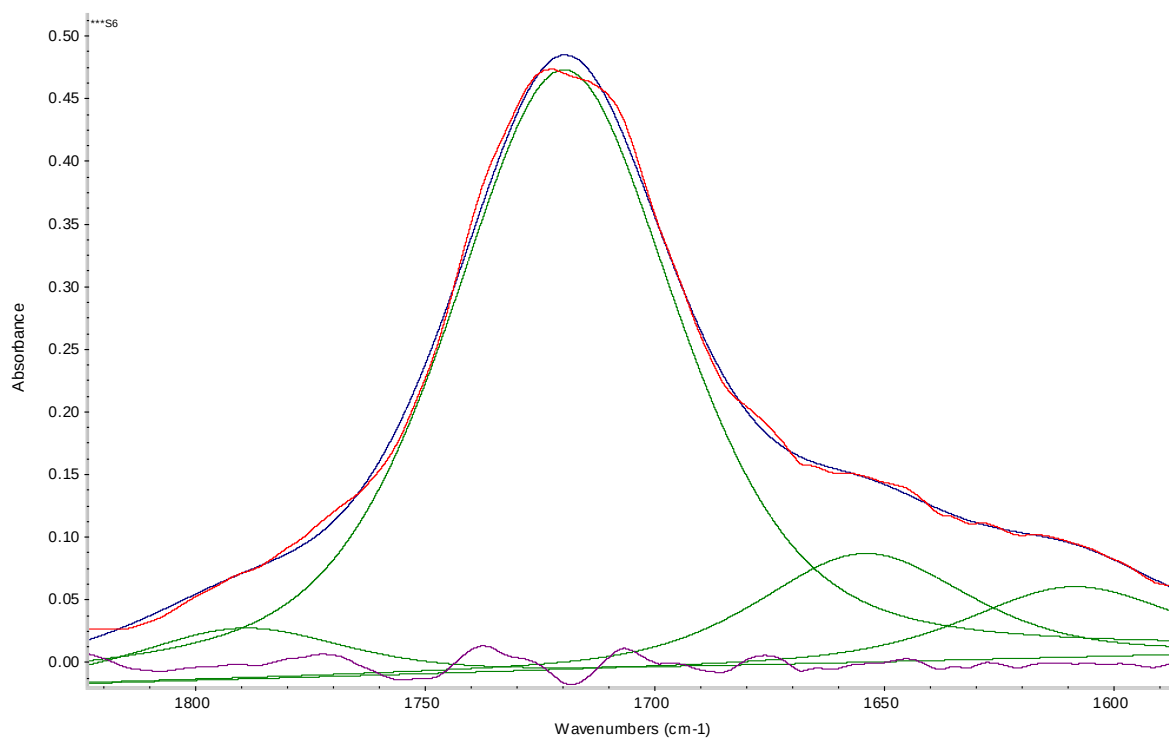
Espectro 11: ^1H -RMN, CDCl_3 . Bromación del producto de deshidratación sin proteger (Comp. X).



Espectro 12: IR. Sustitución del bromo por el grupo hidroxí (Comp. XI).

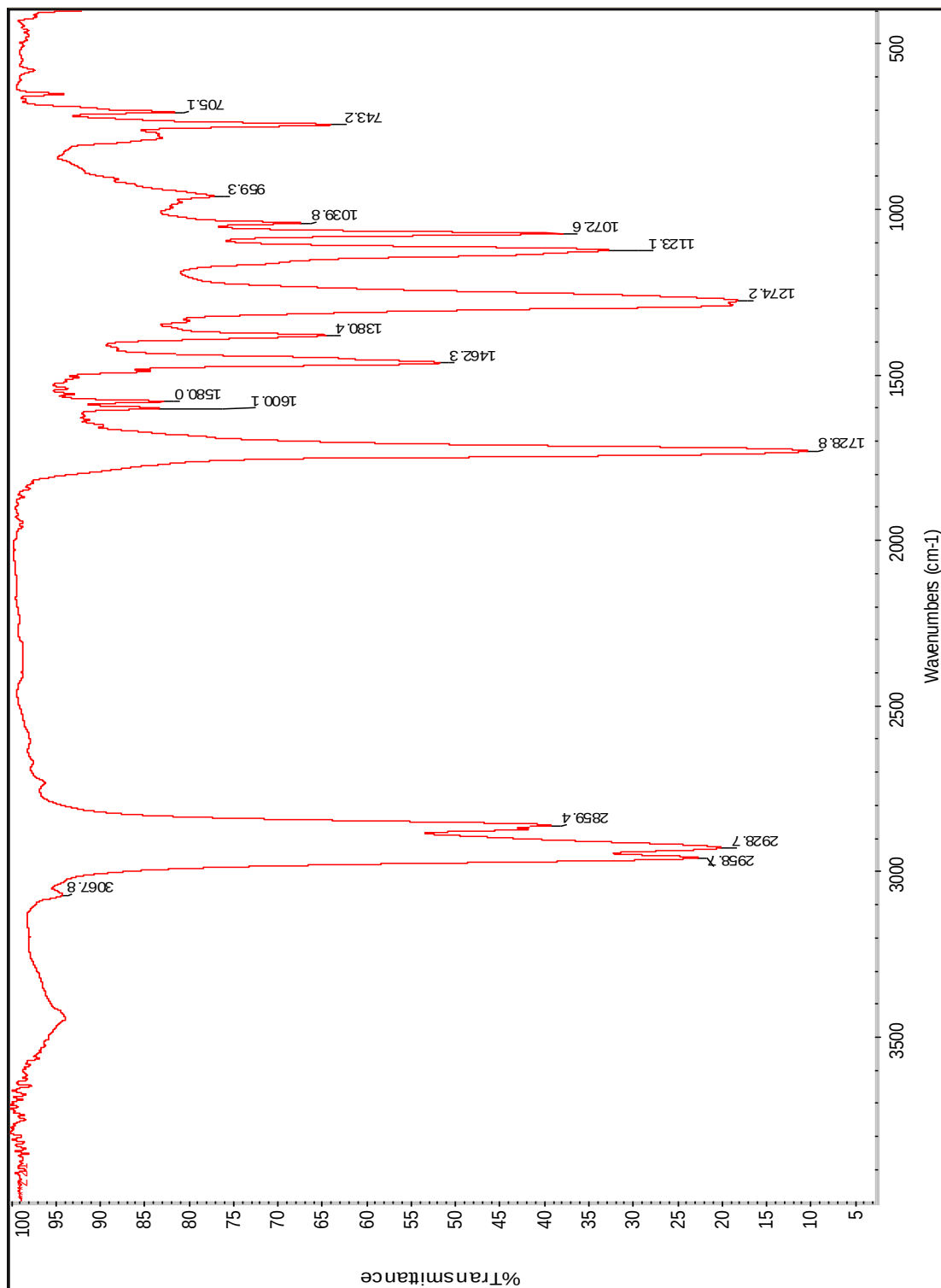


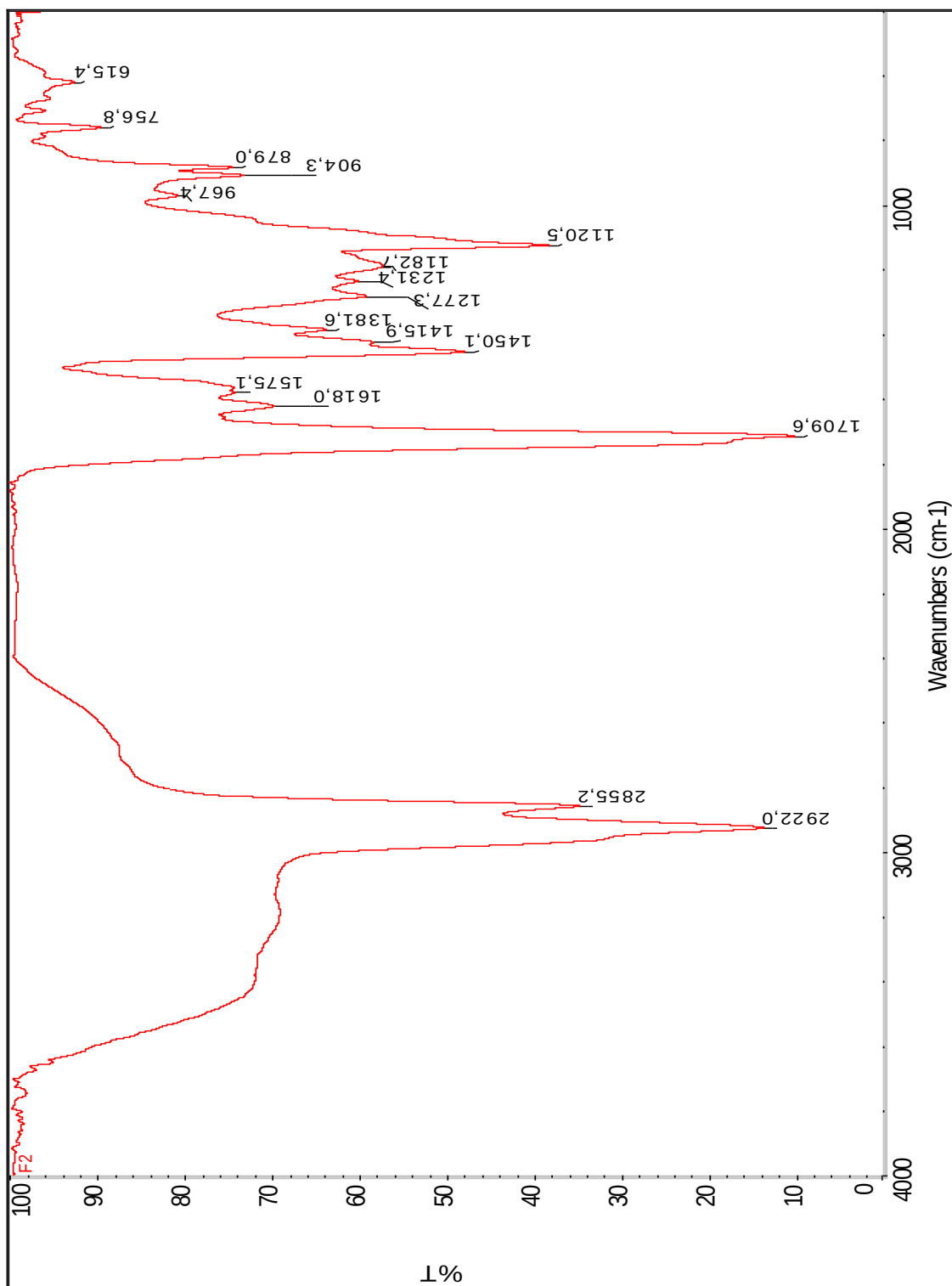
Espectro 13: Deconvolución de la señal del carbonilo del espectro IR del producto de sustitución del bromo por el grupo hidroxí (Comp. XI).



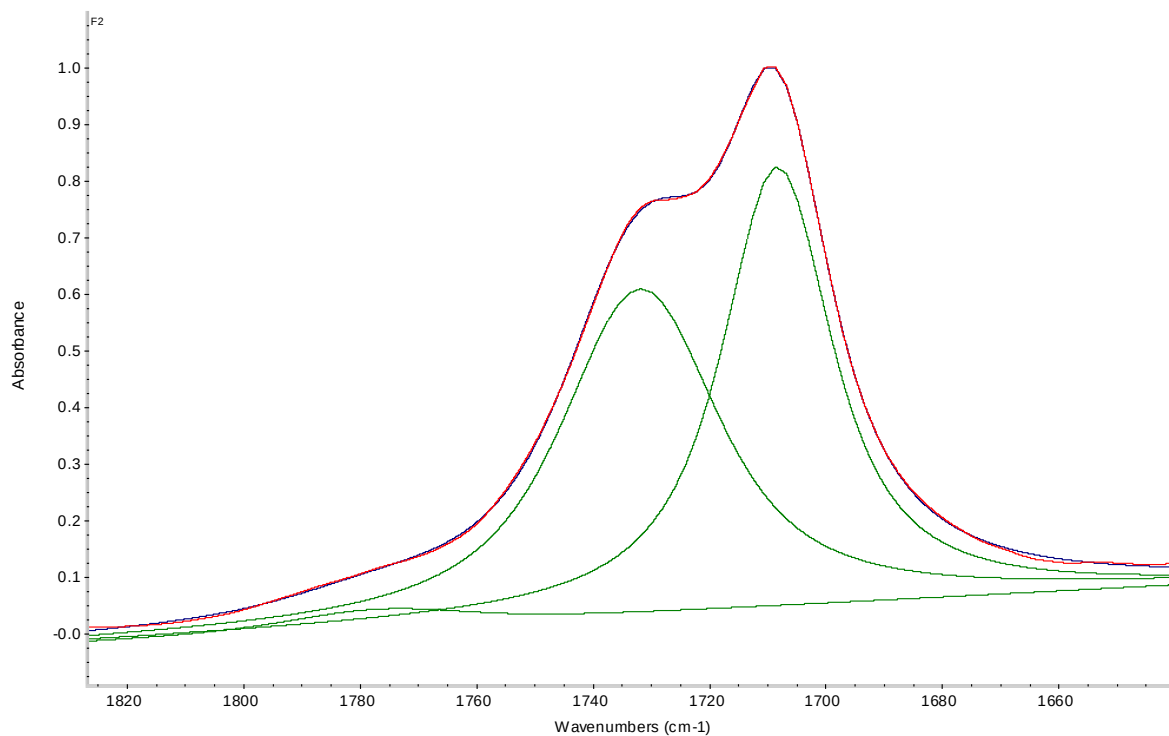
Peak#	PeakType	CenterX	Height	FWHH	Other	Area	
1	Gaussian/Lorentzian	1609.107	0.0568	53.5241	0.4809	4.0184	
2	Gaussian/Lorentzian	1654.443	0.0877	53.9689	0.4810	6.2634	
3	Gaussian/Lorentzian	1719.868	0.4810	58.7351	0.4849	37.2993	
4	Gaussian/Lorentzian	1790.010	0.0413	53.5888	0.4813	2.9290	

Espectro 14: IR. Compuesto obtenido en el primer intento de síntesis de la diona.



Espectro 15: IR. Obtención de la dicetona (Comp. XII).

Espectro 16: Deconvolución de la señal del carbonilo del espectro IR de la obtención de la dicetona (Comp. XII).



Peak #	Peak Type	Center X	Height	FWHH	Other	Area
1	Voigt	1708.381	0.7785	7.2109	20.2703	26.6750
2	Voigt	1731.946	0.5743	13.8512	25.9062	26.9994
3	Voigt	1777.067	0.0319	22.9768	21.6987	1.5761