

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA



**“SÍNTESIS DE 4-N,N-DIMETILAMINOPIRIDINA E INTENTO DE ESTERIFICACIÓN
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. Jean Carlos Diaz
Infante para optar al título de Licenciado
en Química.

Caracas, Mayo de 2012

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



**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO:
“SÍNTESIS DE 4-N,N-DIMETILAMINOPIRIDINA E INTENTO DE ESTERIFICACIÓN
DE LA 17 β -HIDROXI-5 α -ANDROSTAN-3-ONA”**

Presentado por:

Br. Jean Carlos Díaz Infante

Tutor:

Dr. Gustavo Cabrera

Caracas, Mayo de 2012

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:

**“SÍNTESIS DE 4-*N,N*-DIMETILAMINOPIRIDINA E INTENTO DE ESTERIFICACIÓN
DE LA 17 β -HIDROXI-5 α -ANDROSTAN-3-ONA”**

Que presenta el Br. Jean Carlos Díaz Infante, para aspirar al título de Licenciado en Química, ha sido realizado en el Laboratorio de Productos Naturales, de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela, bajo mi dirección, durante los años 2011 y 2012, y con esta fecha autorizo su presentación.

Caracas, Mayo de 2012

Dr. Gustavo Cabrera

(Tutor)

Los abajo firmantes asignados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del Trabajo Especial de Grado titulado: **SÍNTESIS DE 4-N,N-DIMETILAMINOPIRIDINA E INTENTO DE ESTERIFICACIÓN DE LA 17 β -HIDROXI-5 α -ANDROSTAN-3-ONA**. Presentado por el Br. Jean Carlos Díaz Infante, certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el título de Licenciado en Química.

Dr. Gustavo Cabrera
(Director)

Dra. María Luisa Serrano
(Jurado)

Dra. Beth Díaz
(Jurado)

RESUMEN

En este Trabajo Especial de Grado se presenta un método modificado para la síntesis de la 4-*N,N*-dimetilaminopiridina a escala de laboratorio, empleando piridina, SOCl_2 y *N,N*-dimetilformamida. Este derivado de la piridina posteriormente fue empleado para la síntesis de dos ésteres derivados de la dihidrotestosterona.

Los ésteres de interés fueron el monoéster succínico de la dihidrotestosterona y el monoéster maleico de la dihidrotestosterona. Los agentes acilantes fueron los anhídridos maleico y succínico y sus diácidos correspondientes. Para realizar las esterificaciones, se intentaron reacciones con distintos catalizadores básicos: la piridina, la 4-DMAP y la 1,3-diciclohexilcarbodiimida, además de otras modificaciones en las condiciones de reacción: solventes, temperatura, tiempo de reacción, etc. a fin de obtener un mayor rendimiento en los productos deseados.

Finalmente se comparó la eficiencia de los catalizadores en base a los resultados obtenidos en cuanto a rendimientos y tiempos de reacción en las esterificaciones de la DHT. Los productos obtenidos fueron caracterizados por sus datos espectrales: IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	Pág. 2
1.1 Terpenos-Esteroides-Androstanos	Pág. 3
1.2 Reacciones de esterificación o acilación de alcoholes	Pág. 6
1.3 Reacciones de acilación catalizadas	Pág. 7
1.3.1 Catálisis ácida	Pág. 7
1.3.2 Catálisis básica	Pág. 8
1.4 Catalizadores nucleofílicos	Pág. 9
1.5 Diseño de fármacos	Pág. 11
1.6 Fármacos esteroidales antivíricos	Pág. 12
1.7 Virus	Pág. 17
1.8 Dengue	Pág. 18
1.9 Fiebre amarilla	Pág. 19
1.10 Fármacos esteroidales antiinflamatorios	Pág. 21
2. ANTECEDENTES	Pág. 26
3. OBJETIVOS	Pág. 41
3.1 Objetivos generales	Pág. 41
3.2 Objetivos específicos	Pág. 42
4. PARTE EXPERIMENTAL	Pág. 44
4.1 Síntesis de la 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina	Pág. 44
4.1.1 Primer procedimiento	Pág. 44
4.1.2 Segundo procedimiento	Pág. 45
4.2 Esterificación de la 17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (DHT)	Pág. 46

4.2.1	Preparación del monoéster succínico de la dihidrotestosterona: Procedimientos A, B, C y D	Pág. 46
PROCEDIMIENTO A	DHT, anhídrido succínico y piridina como catalizador de la reacción.	Pág. 46
A.1	Empleando CHCl_3 como solvente	Pág. 46
A.2	Empleando DCE como solvente	Pág. 46
A.3	Empleando CH_3CN como solvente	Pág. 47
A.4	Empleando Tolueno como solvente	Pág. 47
PROCEDIMIENTO B	DHT, anhídrido succínico y 4-DMAP como catalizador de la reacción.	Pág. 48
B.1	Empleando CHCl_3 como solvente	Pág. 48
B.2	Empleando DCE como solvente	Pág. 48
B.3	Empleando Tolueno como solvente	Pág. 49
PROCEDIMIENTO C	DHT, ácido succínico y DCC como catalizador de la reacción	Pág. 49
C.1	Empleando CHCl_3 como solvente	Pág. 49
C.2	Empleando CH_3CN como solvente	Pág. 50
C.3	Empleando Tolueno como solvente	Pág. 50
C.4	Empleando CHCl_3 /Piridina como solventes	Pág. 51
PROCEDIMIENTO D	DHT, ácido succínico y DDC/4-DMAP como catalizadores simultáneos de la reacción	Pág. 51
D.1	Empleando CHCl_3 / CH_3CN como solventes	Pág. 51
D.2	Empleando Tolueno como solvente	Pág. 52

4.2.2	Preparación del monoéster maleico de la dihidrotestosterona: Procedimientos E, F, G y H.	Pág. 52
PROCEDIMIENTO E	DHT, anhídrido maleico y piridina como catalizador	Pág. 52
E.1	Empleando Tolueno como solvente	Pág. 52
PROCEDIMIENTO F	DHT, anhídrido maleico y 4-DMAP como catalizador	Pág. 53
F.1	Empleando Tolueno como solvente	Pág. 53
PROCEDIMIENTO G	DHT, ácido maleico y DCC como catalizador de la reacción	Pág. 54
PROCEDIMIENTO H	DHT, ácido maleico y DDC/4-DMAP como catalizadores simultáneos de la reacción	Pág. 54
H.1	Empleando CHCl ₃ /CH ₃ CN como solventes	Pág. 54
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	Pág. 57
5.1	Síntesis de la 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina	Pág. 57
5.2	Esterificación de la 17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (DHT)	Pág. 61
5.2.1	Preparación del monoéster succínico de la dihidrotestosterona: Procedimientos A, B, C y D	Pág. 62
	PROCEDIMIENTO A	Pág. 63
	PROCEDIMIENTO B	Pág. 63
	PROCEDIMIENTO C	Pág. 64
	PROCEDIMIENTO D	Pág. 64
	Caracterización para el producto obtenido como monoéster succínico de la DHT	Pág. 68
5.2.2	Preparación del monoéster maleico de la dihidrotestosterona: Procedimientos E, F, G y H.	Pág. 71

PROCEDIMIENTOS E Y F	Pág. 72
PROCEDIMIENTO G	Pág. 75
PROCEDIMIENTO H	Pág. 75
Caracterización para los productos polares obtenidos en E.1 y H.1	Pág. 76
6. CONCLUSIONES	Pág. 79
7. ESPECTROS	Pág. 82
8. BIBLIOGRAFÍA	Pág. 98
9. ANEXOS	Pág. 106

INDICE DE ESPECTROS.

Espectro N°	Espectroscopía, Solvente	Compuesto	Pág
1	IR, KBr	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina	83
2	¹ H-RMN, CDCl ₃	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina	84
3	IR, KBr	17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona	85
4	¹ H-RMN, CDCl ₃	17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona	86
5	¹³ C-RMN, CDCl ₃	17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona	87
6	IR, KBr	Monoéster succínico de la DHT	88
6.1	IR, KBr	Monoéster succínico de la DHT (ampliación)	89
7	¹ H-RMN, CDCl ₃	Monoéster succínico de la DHT	90
8	¹³ C-RMN, CDCl ₃	Monoéster succínico de la DHT	91
9	IR, KBr	5α-androstan-16-eno-3-ona	92
10	IR, KBr	Mezcla de ésteres del procedimiento E	93
11	¹ H-RMN, CDCl ₃	Mezcla de ésteres del procedimiento E	94
12	¹ H-RMN, CDCl ₃	Mezcla de ésteres del procedimiento E	95
13	IR, KBr	Monoéster maleico de la DHT (no puro)	96
14	¹ H-RMN, CDCl ₃	Monoéster maleico de la DHT (no puro)	97
15	UV, MeOH	17β-hidroxi-5α-androstan-3-ona	114
16	UV, MeOH	Monoéster succínico de la DHT	114
17	UV, MeOH	Monoéster maleico de la DHT	115
18	IR, KBr	Monoéster maleico de la DHT (puro)	116

INDICE DE TABLAS.

Tabla 1.	<i>Relación Potencia Antiinflamatoria–Vida Media (Esteroides Naturales).</i>	21
Tabla 2.	<i>Relación Potencia Antiinflamatoria–Vida Media (Esteroides Sintéticos).</i>	23
Tabla 3.	<i>4-DMAP y PPY, catalizadores de reacciones de acilación de alcoholes terciarios con anhídridos.</i>	30
Tabla 4.	<i>Propiedades Físicas de la 4-DMAP.</i>	30
Tabla 5.	<i>Punto de fusión del producto obtenido como 4-DMAP.</i>	59
Tabla 6.	<i>Apariencia física del 4-DMAP sintetizado.</i>	59
Tabla 7.	<i>Pruebas de solubilidad para el producto obtenido como 4-DMAP.</i>	59
Tabla 8.	<i>Relación señal-estructura para el espectro de IR de la 4-DMAP.</i>	60
Tabla 9.	<i>Comparación de desplazamientos protónicos teóricos con los experimentales, en $CDCl_3$ para la 4-DMAP.</i>	61
Tabla 10.	<i>Comparación de R_f y p.f para los productos obtenidos en A.4, B.3 y D.1.</i>	68
Tabla 11.	<i>Datos espectroscópicos ^{13}C-RMN de la DHT (Espectro 2), $CDCl_3$ y del posible éster succínico (Espectro 8), $CDCl_3$.</i>	70
Tabla 12.	<i>Comparación de R_f para los productos obtenidos en E.1 y F.1.</i>	75
Tabla 13.	<i>Datos espectroscópicos 1H-RMN, en $CDCl_3$, de los productos obtenidos como E.1.2, E.1.3 y H.1 (Espectros 11, 12 y 14 respectivamente).</i>	77
Tabla 14.	<i>Condiciones para la síntesis de la 4-N,N-dimetilaminopiridina.</i>	109
Tabla 15.	<i>Condiciones para la esterificación de la 17β-hidroxi-5α-androstano-3-ona (DHT).</i>	110

INDICE DE FIGURAS.

Figura 1.	<i>Diversidad en Terpenos.</i>	4
Figura 2.	<i>Grupos de esteroides.</i>	5
Figura 3.	<i>Posibles mecanismos de esterificación de alcoholes.</i>	7
Figura 4.	<i>Actividades catalíticas relativas de piridinas sustituidas en reacciones de acilación.</i>	9
Figura 5.	<i>Brassinosteroides (1 y 2).</i>	14
Figura 6.	<i>Ácido ursólico (3) y compuestos relacionados (4, 5, 6 y 7).</i>	15
Figura 7.	<i>Estructura de la dehidroepiandrosterona.</i>	16
Figura 8.	<i>Estructura de la dihidrotestosterona.</i>	22
Figura 9.	<i>Alcoholes terciarios empleados para acilaciones con 4-DMAP y PPY.</i>	29
Figura 10.	<i>Bis(iminofosforanos) (32) y carbodiimidas cíclicas (33).</i>	37
Figura 11.	<i>Productos derivados de la 2-ciclohexenona hidroximetilada.</i>	39
Figura 12.	<i>Algunos de los posibles productos obtenidos con las condiciones E y F.</i>	73

INDICE DE ESQUEMAS.

Esquema 1.	<i>Mecanismo general de la catálisis nucleofílica de dialquilaminopiridinas en la acilación de alcoholes.</i>	10
Esquema 2.	<i>Síntesis de 4-DMAP y PPY.</i>	28
Esquema 3.	<i>Empleo de 4-DMAP en la tritilación de un α-metilglucósido.</i>	32
Esquema 4.	<i>Empleo de 4-DMAP en la tert-butildimetilsililación de alcoholes.</i>	33
Esquema 5.	<i>Síntesis de un éster de tert-butilo a través de la Reacción de Steglich.</i>	34
Esquema 6.	<i>Mecanismo de la reacción de Steglich.</i>	35
Esquema 7.	<i>Preparación de carbodiimidas cíclicas a partir de bis(iminofosforanos).</i>	38
Esquema 8.	<i>Hidroximetilación de la 2-ciclohexenona catalizada por 4-DMAP.</i>	39
Esquema 9.	<i>Síntesis de la 4-DMAP.</i>	57
Esquema 10.	<i>Posible ruta para la formación del cloruro hidrocioruro de N-[4-piridilo]piridinio empleando piridina y SOCl_2.</i>	58
Esquema 11.	<i>Procedimientos generales empleados para la síntesis del monoéster succínico de la DHT.</i>	62
Esquema 12.	<i>Equilibrios ácido-base entre la 4-DMAP, el monoéster succínico producido y la piridina.</i>	64
Esquema 13.	<i>Posible mecanismo de reacción de Steglich para los ácidos succínico y maleico en ausencia de una amina terciaria de mayor basicidad que la de la 4-DMAP.</i>	67
Esquema 14.	<i>Procedimientos generales empleados para la síntesis del monoéster maleico de la DHT.</i>	71

1. INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

Los procedimientos experimentales para la síntesis de nuevos compuestos tienden, principalmente, a la preparación de fármacos o drogas con la promesa de aliviar infinidad de enfermedades que asolan a comunidades enteras como epidemias que se repiten periódicamente. En Venezuela, específicamente, tenemos enfermedades virales endémicas como el Dengue y la Fiebre Amarilla que generan una alerta nacional.

Según su origen, las drogas pueden clasificarse en sintéticas, semisintéticas, o no sintéticas. El objetivo de la síntesis orgánica dentro de la farmacología es la modificación de la estructura química de una sustancia, para así obtener otra de mayor actividad farmacológica y con menores efectos indeseables^[1]. Aquí es donde radica la importancia y finalidad de este trabajo, en la *Síntesis Orgánica*, ya que en la actualidad la fuente más importante de las drogas es adquirida a través de la síntesis química, obteniéndose entonces fármacos por síntesis total, a partir de sustancias sencillas, o bien por síntesis parcial, es decir, por modificaciones estructurales de compuestos naturales. Para el caso de las infecciones virales, una intervención farmacológica eficaz es extremadamente difícil ya que los virus son parásitos intracelulares y su replicación requiere la participación activa de los procesos metabólicos de la célula huésped^[2]. Por ello, lo que se busca con este trabajo es lograr sintetizar un intermediario derivado de la DHT que sea capaz de acoplar moléculas biológicamente activas e inhibir, particularmente, el proceso de replicación de los arbovirus causantes del Dengue y la Fiebre Amarilla, requiriéndose para ello el uso de catalizadores eficaces de tipo orgánicos como por ejemplo la 4-DMAP.



1.1 TERPENOS-ESTEROIDES-ANDROSTANOS:

Algunas estructuras esteroidales han sido ampliamente investigadas, tanto sus propiedades físicas como químicas, además de otras, de interés para el hombre. Los androstanos, son terpenos tetracíclicos, una de las familias más comúnmente investigadas en el ámbito de la farmacología, y de la cual haremos referencia a continuación, nombrando la clasificación de la familia, es decir, los terpenos.

Los terpenos son una amplia familia de compuestos, con gran diversidad estructural lo que dificulta resumir sus características más comunes, pues no solamente se trata de la variedad de los grupos funcionales, sino además del número de átomos de carbono que conforman los esqueletos. La unidad fundamental que define estos esqueletos contiene cinco átomos de carbono y se conoce como isopreno. De manera general, los terpenos obedecen a lo que se conoce como regla del isopreno, es decir, la secuencia de los átomos que conforman un terpeno es tal que pueden localizarse varias unidades consecutivas de isopreno. Sin embargo, esto no es siempre cierto por cuanto el número de átomos de carbono puede no ser un múltiplo de cinco, pues son frecuentes las reacciones de degradación, o bien suceden rearrreglos esqueléticos que conducen a secuencias anormales de la unidad de C5.

Entre los Terpenos (**Figura 1**), se pueden agrupar de acuerdo al número de unidades de isopreno, en Hemiterpenos (una Unidad); Monoterpenos (dos Unidades); Sesquiterpenos (tres Unidades); Diterpenos (cuatro Unidades); Sesterpenos (cinco Unidades); Triterpenos (seis Unidades); Carotenoides (ocho Unidades) y Politerpenos (Varias unidades de C_{5n}, n>9).

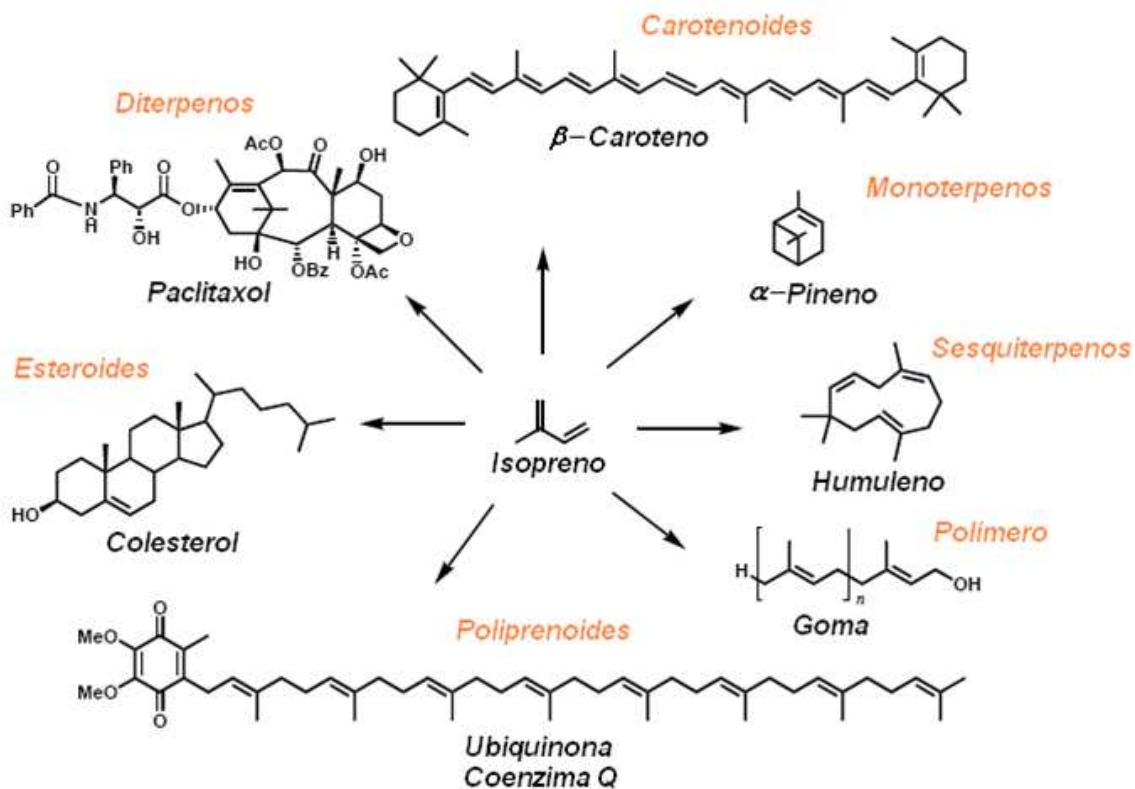


Figura 1. Diversidad en Terpenos.

Dentro de los triterpenos tenemos los tetracíclicos y pentacíclicos. De los primeros hay dos series de compuestos principales que se diferencian en su estereoquímica y en la fusión de los anillos: Protostanos y Apo-eufanos. Entre los protostanos se encuentran los esteroides, que es un grupo de sustancias que poseen el núcleo del ciclopentano-perhidrofenantreno, que pueden presentar o no presentar una cadena lateral en C-17, así como los metilos angulares en C-10 y C-13. Se designa entonces como esteroides a los derivados de pregnano, androstano, estrano y gonano (Figura 2)^[3].

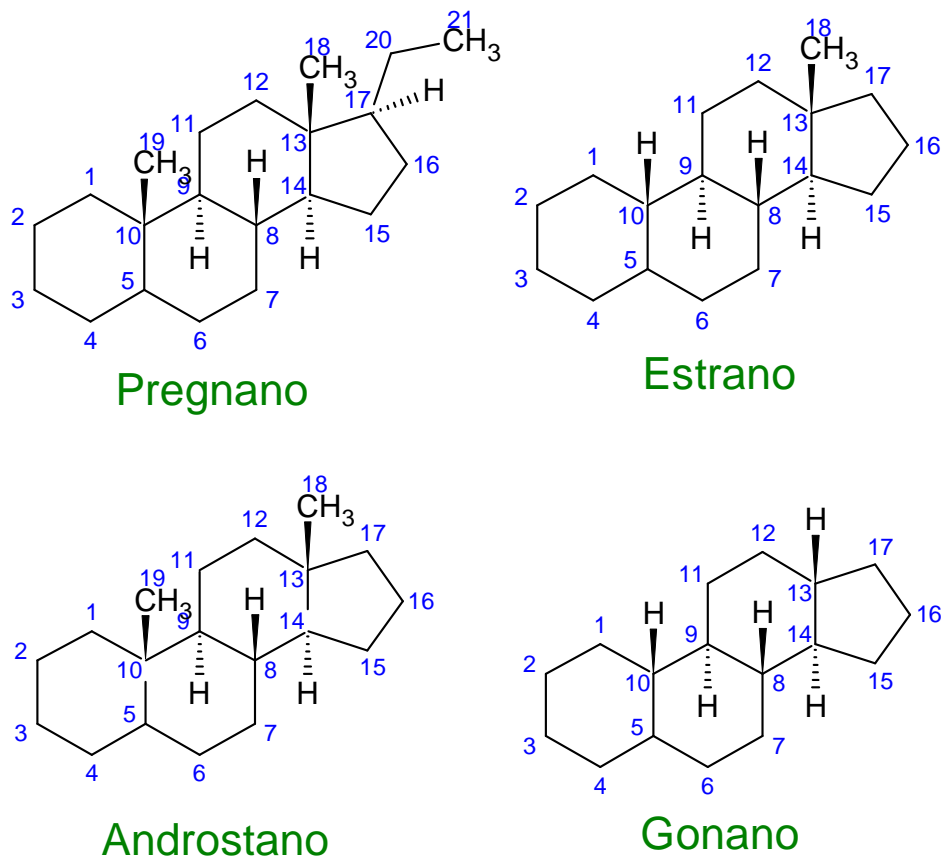


Figura 2. Grupos de esteroides.

Las propiedades farmacológicas de los esteroides y la búsqueda incansable del mejoramiento de su actividad biológica durante varios años, ha conllevado a la creación de diversas estrategias con el fin de que estos fármacos, una vez dentro del organismo, permanezcan con las concentraciones deseadas, por un tiempo más prolongado, cumpliendo así con una función más óptima. El medio más utilizado para lograr este objetivo ha sido su administración en forma de ésteres, con el fin de hacer lenta su inactivación en el hígado^[4]. Para ello ha sido necesario realizar modificaciones químicas que involucran el empleo de agentes adecuados para promover reacciones orgánicas



selectivas y en condiciones suaves de reacción. Entre éstos agentes, es de gran importancia mencionar los catalizadores nucleofílicos.

1.2 REACCIONES DE ESTERIFICACIÓN O ACILACIÓN DE ALCOHOLES:

La esterificación es el proceso de formación de un éster por condensación de un ácido carboxílico, haluro de ácido o anhídrido con un alcohol o un fenol^[5]. La esterificación de alcoholes ha sido una reacción muy bien estudiada y ampliamente usada en la síntesis orgánica^{[6][7][8][9][10]}. Los mecanismos generales están bien establecidos (**Figura 3**). La especie nucleofílica sufre una adición del grupo carbonilo, seguido por la eliminación de un grupo hidroxilo, un haluro, o un ión carboxilato. Los estudios cinéticos de la reacción de alcoholes con cloruros de acilos en solventes polares y en la ausencia de catalizadores básicos, generalmente revelan una cinética tanto como de primer orden, como de segundo orden con respecto al alcohol^{[6][7]}. El primer término es asociado con la formación de un intermedio del tetraédrico (**Figura 3a**) cuya desprotonación es asistida por una molécula del solvente (por ejemplo, acetonitrilo)^[6]; el estado de transición en el cual una segunda molécula del alcohol actúa como un aceptor del protón ha sido propuesto para el segundo término (**Figura 3b**). El mecanismo es concertado cuando nucleófilos aniónicos, como fenóxidos, reaccionan con los derivados ácidos carboxílicos (**Figura 3c**)^{[8][9][10]}.

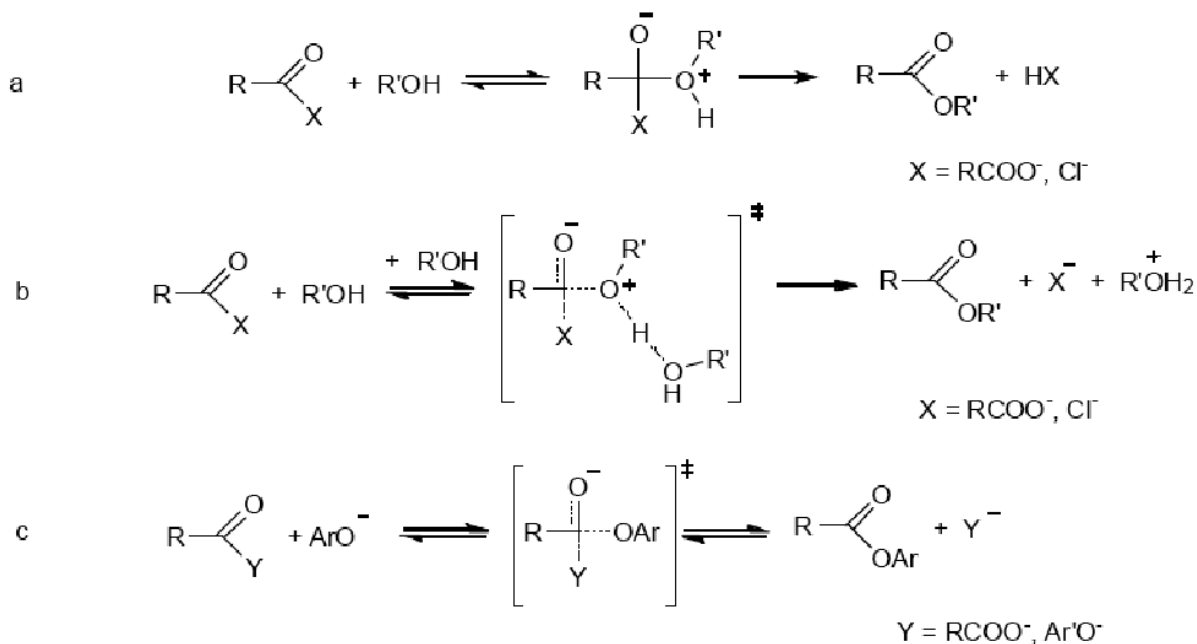


Figura 3. Posibles mecanismos de esterificación de alcoholes.

1.3 REACCIONES DE ACILACIÓN CATALIZADAS:

1.3.1 Catálisis ácida:

Diferentes catalizadores y/o activadores ácidos pueden ser empleados para la acilación de alcoholes con derivados de ácidos carboxílicos^[11]. Los ácidos de Brønsted normalmente usados para la reacción entre los alcoholes y anhídridos son los ácidos sulfónicos, perclóricos y sulfúricos^{[12][13][14]}. En los últimos 15 años se han hecho significativos los progresos en cuanto al uso de ácidos de Lewis en la acilación de alcoholes con anhídridos, especialmente debido al desarrollo de sales metálicas de ácido del triflico (TfOH = CF₃SO₃H) como catalizador. Por ejemplo, el Sc(OTf)₃, muestra alta actividad catalizadora, incluso en concentraciones por debajo de 0.1% en mol^{[15][16]}. Las selectividades y reactividades observadas a menudo para este tipo de catalizador



difieren en gran medida a las reacciones base-catalizadas, proporcionando sintéticamente una gran herramienta para la producción de ésteres. Otros triflatos de metales como $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ^[17], $\text{VO}(\text{OTf})_2$ ^[18], $\text{In}(\text{OTf})_3$ ^[19] y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ^[20] también parecen trabajar bien en las reacciones del acilación. En la actualidad, se ha demostrado que TMSOTf es un catalizador de gran utilidad para el acilación de fenoles y alcoholes^[21] proporcionando entonces una alternativa química y económicamente interesante debido a su semejanza en cuanto al empleo de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$.

1.3.2 Catálisis básica:

La acilación de alcoholes con anhídridos y cloruros de acilo pueden ser llevadas a cabo en un solvente básico como piridina o en presencia de otras aminas terciarias tal como la TEA, siendo este último un reactivo opcional para acilaciones de alcoholes y con anhídridos, o para otros sustratos susceptibles a la presencia de bases fuertes^[22]. El procedimiento de la amina terciaria/cloruro de acilo es también relativamente suave y muy satisfactorio para una gran variedad de alcoholes primarios y secundarios^[23]. A menudo los alcoholes terciarios no reaccionan bajo estas condiciones de reacción.

Para la acilación de los alcoholes estéricamente impedidos, las piridinas ricas en electrones tales como las 4-dialquilaminopiridinas (**Figura 4**) proporcionan niveles superiores de actividad catalizadora en comparación con la piridina. La catálisis normalmente es muy eficaz en solventes polares apróticos (CH_2Cl_2 , CHCl_3) y en la presencia de 1-3 eq. de una base auxiliar orgánica (TEA, *i*-Pr₂EtN). Se ha demostrado que la omisión de las bases auxiliares conlleva a una disminución importante en el rendimiento de la reacción. Sin embargo, esto puede ser compensado llevándola a cabo con concentraciones más altas del catalizador y con tiempos de reacción mucho más largos^{[24][25]}.

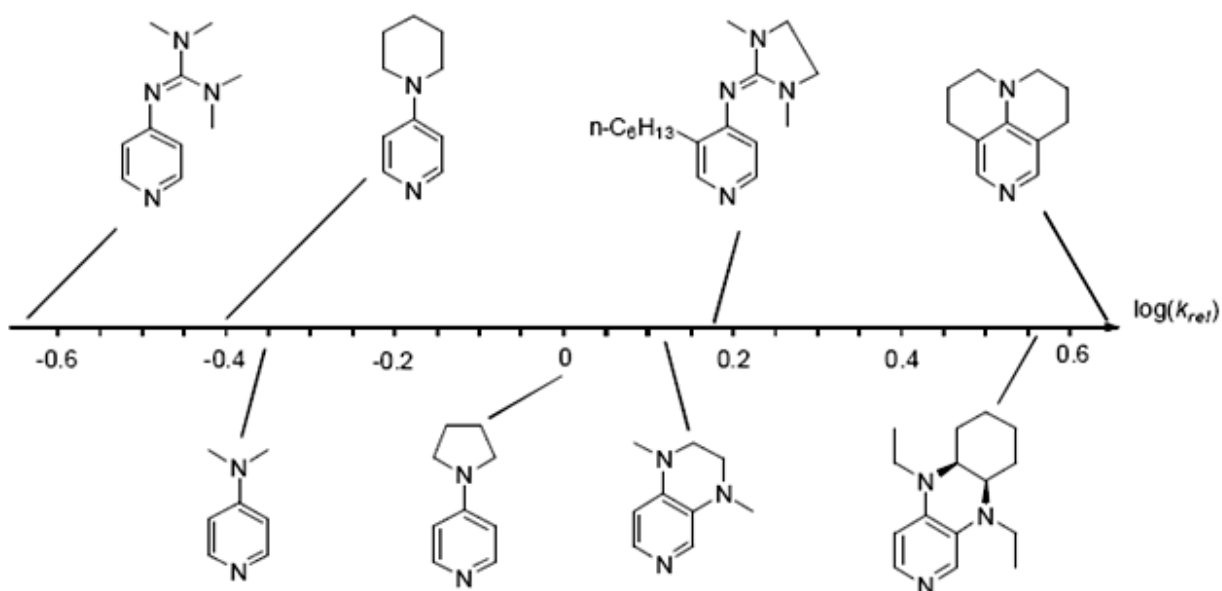


Figura 4. Actividades catalíticas relativas de piridinas sustituidas en reacciones de acilación.

1.4 CATALIZADORES NUCLEOFÍLICOS:

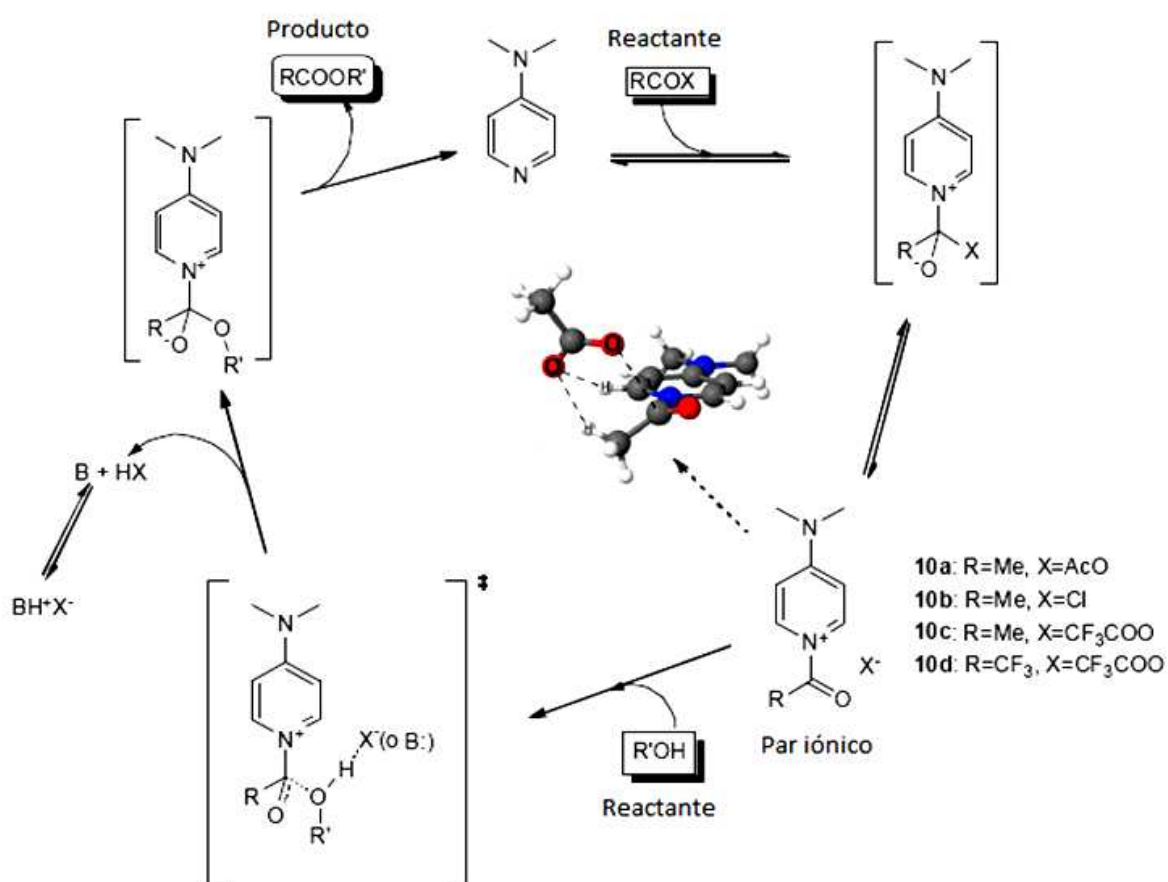
A mediados del siglo XX se estudió el empleo de piridina como catalizador nucleofílico. Estudios posteriores de sus derivados dieron con que el uso de moléculas del tipo 4-dialquilaminopiridinas generaban en condiciones de reacción suaves, mejores rendimientos, además de productos mucho más limpios.

A partir de piridina se pueden sintetizar 4-dialquilaminopiridinas en dos pasos^[26]. Comparados con la piridina, estos derivados son aproximadamente 10^4 veces más activos cuando se usan como catalizadores de acilaciones. Estos catalizadores están usándose cada vez con mayor frecuencia para reacciones de acilación que no se llevan a cabo usando sólo piridina o en el caso que se obtenga, el rendimiento es muy poco. Las 4-dialquilaminopiridinas son los catalizadores útiles especialmente en la acilación

de alcoholes impedidos estéricamente y sensibles en condiciones ácidas, proporcionando así una alternativa al procedimiento usual de tratar alcóxidos de sodio o magnesio con cloruros de acilos^[27].

Actualmente, se sabe que la acilación de los alcoholes con anhídridos y cloruros de acilo catalizada con una dialquilaminopiridina procede por la vía de la catálisis nucleofílica mostrada en el siguiente esquema:

Esquema 1. Mecanismo general de la catálisis nucleofílica de dialquilaminopiridinas en la acilación de alcoholes^[28].





La participación de catalizadores nucleofílicos como agentes que facilitan reacciones de acilación, esterificación, acetilación, alquilación, carbodimidación, lactonización, reacción de Baylis-Hillman entre otras, ha tomado un gran auge debido a la necesidad creciente de promover reacciones orgánicas mediante condiciones suaves que además permitan la obtención de un producto de alta pureza. El interés en estas reacciones es el diseño y la síntesis de moléculas complejas que podrían, entre otras cosas, ayudar a combatir algunas enfermedades.

1.5 DISEÑO DE FÁRMACOS:

Uno de los objetivos fundamentales de la Química Terapéutica es la elaboración de nuevos fármacos que resulten más potentes, más selectivos y menos tóxicos en su acción terapéutica. Sin embargo, este proceso de búsqueda no sólo está condicionado por estas premisas sino que también deben ser considerados otros aspectos. Entre ellos cabe destacar, además de consideraciones económicas, el interés científico y curativo que justifiquen el desarrollo de un nuevo fármaco frente a otros ya existentes con las mismas o parecidas aplicaciones terapéuticas^[29].

El diseño racional de drogas especialmente creadas para enlazarse a receptores específicos es el método usado con mayor frecuencia para la obtención de compuestos con una actividad farmacológica particular y en estas últimas décadas se ha desarrollado rápidamente con los avances tecnológicos en el área de computación, que han permitido la visualización de moléculas complejas. El diseño de drogas basado en la estructura de receptores conocidos tiene como punto de partida no la droga en sí misma, sino al objetivo molecular como el sitio activo de un receptor, enzima, etc.

Para actuar químicamente con su receptor, la molécula debe tener el tamaño, carga eléctrica, forma, y composición atómica apropiados. Las drogas actúan con los receptores por medio de interacciones químicas. Estas interacciones son: covalente,



electrostática e hidrofóbica. La interacción electrostática es la más común en la vinculación droga-receptor y varía desde uniones relativamente fuertes entre moléculas iónicas cargadas permanentemente, hasta las interacciones débiles de tipo puente de hidrógeno y las muy débiles de tipo dipolo inducido como las fuerzas de Van der Waals^[30].

Actualmente, las drogas pueden desarrollarse o sintetizarse a través de un plan molecular basado en un conocimiento de la estructura tridimensional del sitio del receptor. La química computacional es una herramienta que puede perfeccionar interactivamente las estructuras de droga para encajarlas los receptores conocidos.

De los miles de compuestos desarrollados y ensayados, tanto naturales como sintéticos, sólo menos de una docena se encuentran en uso clínico, por eso la búsqueda de nuevas estructuras químicas con potencial antiviral no cesa. Uno de los caminos de investigación ha sido el estudio de los compuestos esteroidales.

1.6 FÁRMACOS ESTEROIDALES ANTIVÍRICOS:

Los virus, son parásitos intracelulares obligados que necesitan las enzimas y las macromoléculas de la célula hospedadora para su replicación. Esta absoluta dependencia de las funciones metabólicas de la célula hospedadora constituye la principal dificultad para el desarrollo de la terapia antiviral. Conseguir el bloqueo de la actividad viral sin lesionar el metabolismo celular no es un problema de fácil solución.

El desarrollo tecnológico de las dos últimas décadas, ha permitido elucidar la estructura y los mecanismos replicativos de diferentes virus. Con este conocimiento ha sido posible señalar los puntos sobre los que pueden actuar nuevas sustancias y diseñarlas para que actúen con selectividad. Obteniéndose así agentes antivirales cada vez más específicos. Cualquier fármaco antiviral, antes de su uso clínico, debe ser estudiado *in vitro*, recurriendo a diferentes modelos experimentales. Y así, el



mecanismo de acción ayudará a predecir su potencial toxicidad y mecanismos de resistencia. Si bien se conocen muchos compuestos con actividad antiviral *in vitro*, la mayoría afecta alguna función celular y presenta un índice terapéutico bajo o una toxicidad importante para el ser humano.

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

Como caso particular, la aparición de la epidemia del sida, ha intensificado la búsqueda de nuevos agentes antivirales y aunque la terapia antiviral en general se beneficia de este esfuerzo, la mayor parte de los nuevos agentes son antirretrovirales^[31].

A finales de la última década del siglo XX se comenzó a investigar una nueva familia de compuestos de estructura química diferente a los antivirales conocidos: los esteroides. Se ha demostrado que algunos derivados sintéticos de esteroides de origen vegetal (brassinosteroides, BRs) presentan actividad frente a diversos virus.

Se encontró que varios BRs sintéticos y naturales poseían una acción inhibitoria sobre la replicación de diferentes virus. Primero se demostró que dos BRs naturales, la hidroxilactona (1) y la 28-homocastasterona (2) (**Figura 5**) mostraban actividad antiviral contra poliovirus, herpes simplex virus (HSV-1), virus de la estomatitis vesicular (VSV) y los arenavirus Tacaribe (TCRV) y Junín (JUNV), este último agente etiológico de la fiebre hemorrágica argentina. También se evidenció una ligera actividad del triterpenoide ácido ursólico o ácido 3 β -hidroxiurs-12-en-28-oico, (3), (**Figura 6**) contra el HIV. Investigaciones muy recientes demostraron que dos compuestos nuevos triterpenos del tipo hopano, conocidos como ácidos dioptérico A (4) y B (5) (**Figura 6**)

aislados del rizoma de *Dryopteris crassirhizoma* (Aspiadaceae) junto con el ácido ursólico muestran una actividad inhibitoria importante contra la proteasa del virus HIV. Además, la acetilación de los compuestos que da origen a los compuestos (6) y (7) incrementa en forma apreciable la actividad inhibitoria^[32].

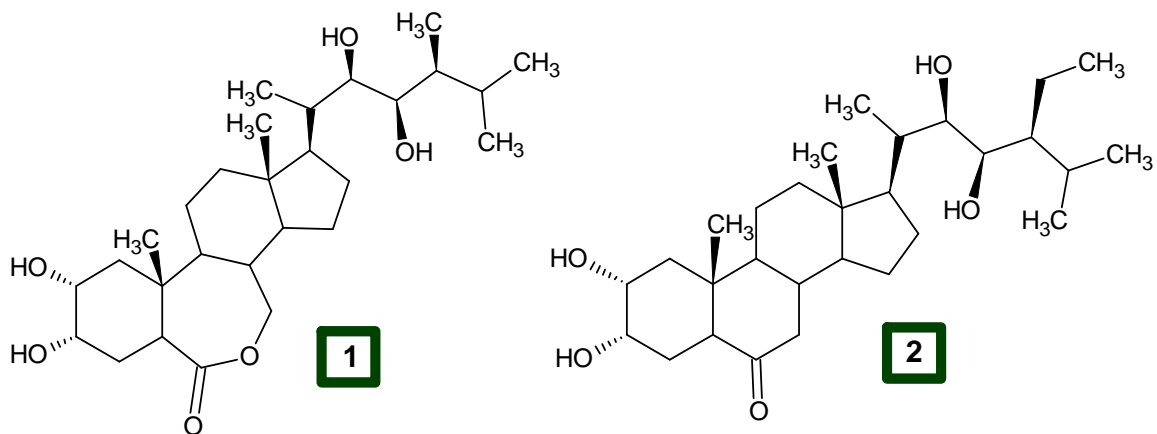


Figura 5. Brassinosteroides (1 y 2).

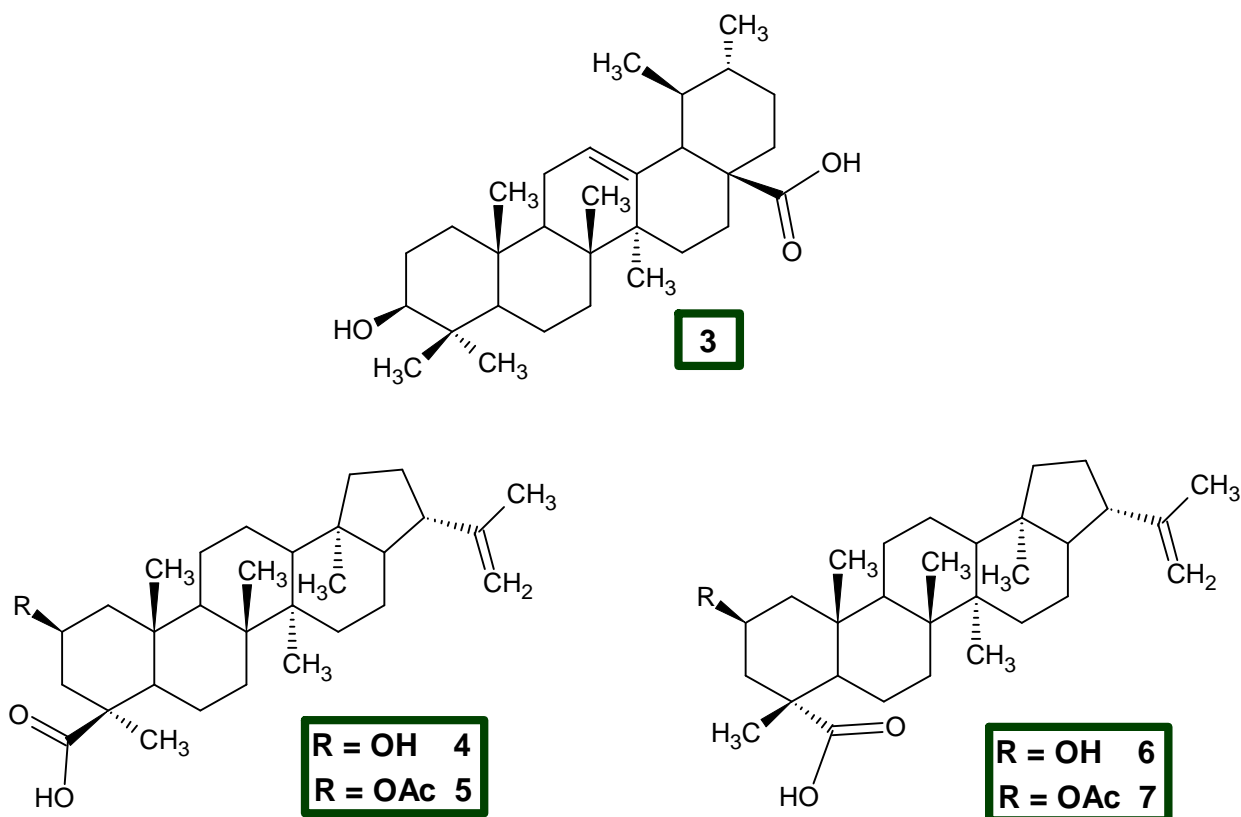


Figura 6. Ácido ursólico (3) y compuestos relacionados (4, 5, 6 y 7).

Se ha evaluado igualmente 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, **8**, **Figura 7**) actúa en el ciclo de replicación de virus como los de la encefalitis japonesa y el virus de la inmunodeficiencia tipo I (HIV-1).

Al estudiar la replicación del Virus de la Encefalitis Japonesa (JEV) en líneas celulares de neuroblastoma de murina (N18), se encontró que la dehidroepiandrosterona (DHEA) suprime los efectos citotóxicos y la apoptosis inducida

por el virus, así como su replicación y propagación dependiente de su concentración (a partir de 50 μM).

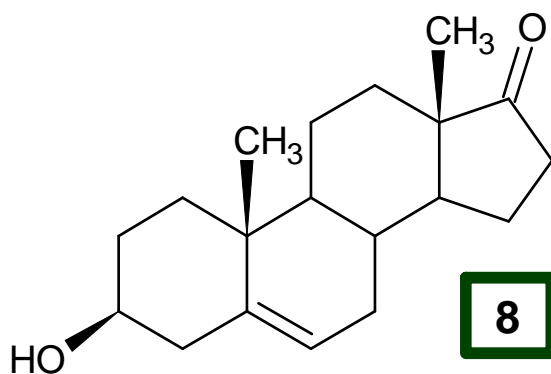


Figura 7. Estructura de la dehidroepiandrosterona.

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.

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



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

Se determinó así, que el agregado de los compuestos una vez transcurrida la internalización de las partículas virales (2 h post-infección) inhibe la síntesis de proteína N producida a lo largo de un único ciclo de replicación viral^[33].

1.7 VIRUS:

Desde los tiempos primigenios, en los que su naturaleza se desconocía, hasta su aislamiento e identificación a principios del siglo XX, los virus constituyen un flagelo para el hombre, animales y vegetales; incluidos mamíferos, insectos, peces, reptiles, plantas y organismos unicelulares como bacterias, parásitos y hongos. Son parásitos obligados pero también tienen una etapa extracelular que les permite saltar de huésped en huésped, por ello, son capaces de producir enfermedades agudas, no siempre mortales, pero insidiosas. Generalmente, permanecen en forma de infecciones persistentes cohabitando con el huésped que parasitan en forma silenciosa o con períodos de recurrencia activa.

Resulta obvio inferir que no es fácil combatirlos, no sólo por su gran abundancia y diversidad sino también porque existen numerosos serotipos de la misma especie y porque mutan constantemente. Los virus, además de producir infecciones agudas pueden también ser causa de tumores y muchos de ellos forman parte de nuestro patrimonio genético como los retrovirus y otros segmentos genéticos derivados. El



diseño y aplicación masiva de algunas vacunas ha permitido poner un freno a algunos virus causales de epidemias como el virus polio o el de la viruela.

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 el Dengue y la Fiebre Amarilla.

1.8 DENGUE:

El dengue es una enfermedad benigna, de origen vírico, que es causada por varios virus del tipo *arbovirus* transmitidos por artrópodos. Se caracteriza por fiebre bifásica, mialgias (dolores musculares) o artralgias (dolores en las articulaciones), exantema (erupción cutánea, de color rojizo), leucopenia (disminución anormal de las células blancas de la sangre) y linfadenopatías (inflamación de los nódulos linfáticos). Las epidemias por dengue han sido frecuentes hasta principios del siglo XX en las áreas templadas de América, Europa, Australia y Asia.

Los virus que causan el dengue clásico, son transmitidos por mosquitos de la familia *Stegornyia Aedes aegypti*. La enfermedad se produce sobre todo en los niños mayores y en los adultos. En los lactantes y los niños pequeños la enfermedad puede tener síntomas inespecíficos o caracterizarse por fiebre de 1 a 5 días de evolución, acompañada de inflamación faríngea, rinitis (inflamación de la mucosa nasal) y tos leve. En los niños mayores y en los adultos, después de un período de incubación de 1 a 7 días, aparece dolor de espalda, la fiebre de comienzo brusco, que aumenta rápidamente hasta 39-41°C, se acompaña de cefalea (dolor de cabeza) frontal o retro orbitaria. En cualquier momento de la evolución pueden aparecer epistaxis (hemorragias nasales), petequias (manchas pequeñas en la piel, formadas por la salida



de sangre) y lesiones purpúricas (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso), aunque son poco frecuentes.

La quimioprofilaxis para el virus del Dengue aun no existe. El tratamiento es puramente sintomático: analgésicos/antipiréticos e hidratación. Los casos graves de dengue hemorrágico necesitan tratamiento urgente en medio hospitalario. La profilaxis se basa en evitar la picadura del mosquito empleando repelentes e insecticidas, cubriéndose el cuerpo con ropa, protegiendo las casas con mallas metálicas y destruyendo las zonas de reproducción del mosquito *Aedes aegypti*. Cuando debe almacenarse agua, se aconseja usar tapas que ajusten herméticamente o una fina capa de aceite, pues evitan la puesta o la incubación de los huevos. También pueden agregarse al agua potable agentes larvicidas, sin riesgo para la salud.

1.9 FIEBRE AMARILLA:

La fiebre amarilla es una infección viral aguda de gravedad variable, de declaración internacional obligatoria. Causada por un arbovirus y transmitida por un mosquito de la familia *Flaviviridae*. Se manifiesta de dos formas: la selvática, transmitida por diversas especies de *Haemagogus* y la urbana, transmitida por *Aedes aegypti*.

El virus que la produce se presenta en formas epidémicas o endémicas (enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) en Suramérica y en regiones de África del este, especialmente Liberia, Ghana, Nigeria y países vecinos. Los seres humanos y otros primates adquieren la infección por la picadura de mosquitos infectados. En las zonas endémicas de fiebre amarilla urbana, los niños son los más afectados mientras que la mayoría de los adultos son inmunes. En su forma clásica, la fiebre amarilla se manifiesta con un cuadro febril de comienzo súbito, cefalea, mialgias (dolores musculares), dolor lumbosacro, anorexia (disminución del apetito), náuseas y vómitos.



La enfermedad afecta principalmente al hígado produciendo hemorragias agudas y daños graves a nivel del tejido. No existe tratamiento específico para la fiebre amarilla. Se debe mantener a los enfermos en una zona sin mosquitos, empleando mosquiteros si es necesario. El tratamiento sintomático consiste en bajar la fiebre mediante paños húmedos o paracetamol, reposición de líquidos para compensar las pérdidas por ayuno, sed, vómitos o extravasación plasmática y corrección de los desequilibrios ácido-base, aporte nutricional para combatir la hipoglucemia; se deben evitar fármacos de metabolismo hepático o tóxicos para el hígado, el riñón o el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), es habitual el uso de antiácidos y antihistamínicos H₂ para proteger el estómago, si se presenta insuficiencia renal puede ser necesario el uso de diálisis y los sangrados severos pueden requerir transfusiones de sangre, o plasma.

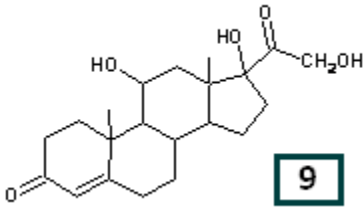
La profilaxis se basa en evitar la picadura del mosquito empleando repelentes e insecticidas, cubriéndose el cuerpo con ropa, protegiendo las casas con mallas metálicas y destruyendo las zonas de reproducción del mosquito *Aedes aegypti*. Existe una vacuna preventiva, sin embargo se han reportado nuevos casos de la enfermedad (OMS, 1996). La vacuna de la fiebre amarilla no debe ser administrada a inmunodeprimidos o en pacientes bajo tratamiento con fármacos inmunodepresores, a embarazadas y a lactantes de menos de 4 meses de edad, ya que casi todas las complicaciones neurológicas se presentan en este grupo de edad. Debe evitarse la vacunación en personas con antecedentes de alergia al huevo, o como alternativa, puede realizarse una prueba cutánea para determinar si existe alergia importante que imposibilite la vacunación^[34].

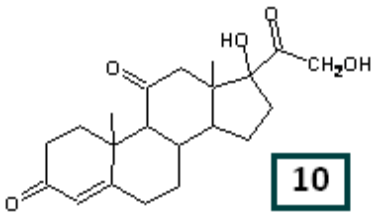
En las últimas décadas, las investigaciones hacia el control y la erradicación de las epidemias generadas por virus, se han enfocado en la aplicación de la química computacional como herramienta base para el diseño y creación de fármacos capaces de impedir la replicación viral.

1.10 FÁRMACOS ESTEROIDALES ANTIINFLAMATORIOS:

Otra ventaja del uso de esteroides, ha sido su empleo como fármacos antiinflamatorios. El cortisol y la cortisona, que son glucocorticoides naturales, se han empleado como antiinflamatorios. Modificaciones químicas sistemáticas de la estructura de los glucocorticoides ha conducido a una serie de derivados esteroideos cuya actividad antiinflamatoria se ha potenciado, siendo la diferencia principal entre estos glucocorticoides sintéticos su potencia antiinflamatoria relativa y la duración de su efecto^[2]. A continuación se presenta una relación aproximada entre esteroides sintéticos y naturales como antiinflamatorios y la vida media de estas drogas en el cuerpo (**Tabla 1 y 2**).

Tabla 1. Relación Potencia Antiinflamatoria – Vida Media (Esteroides Naturales).

Esteroides suprarrenocorticoides naturales	Potencia antiinflamatoria relativa (en función del cortisol)	Vida media biológica
 Cortisol	1	8-12 Horas

 Cortisona	0,8	
--	-----	--

Estos estudios para los glucocorticoides naturales son, en parte, bases fundamentales para la realización de esta investigación, ya que en analogía a ellos, se piensa que modificaciones sobre otros esteroides naturales del tipo androstano, que involucran reacciones de esterificación sobre el C-17, específicamente para la dihidrotestosterona (DHT, **11**, **Figura 8**) podría conllevar a notables e impredecibles variaciones en su actividad biológica, especialmente como un potente agente esteroideal antivírico.

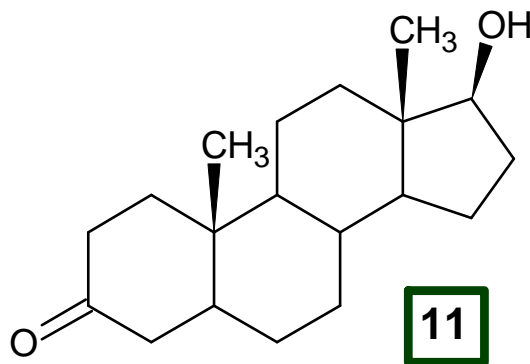
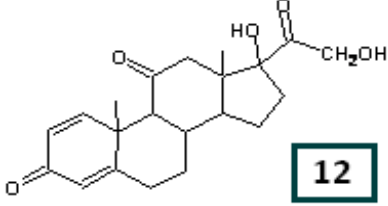
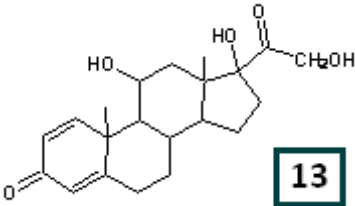
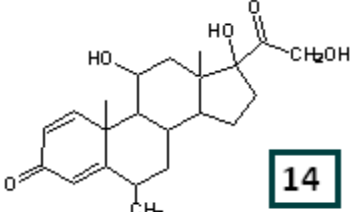
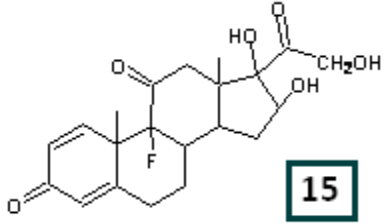
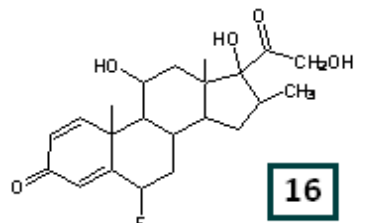
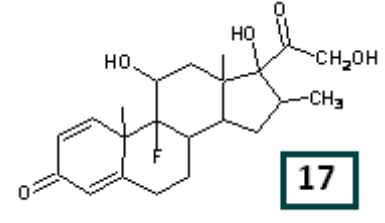
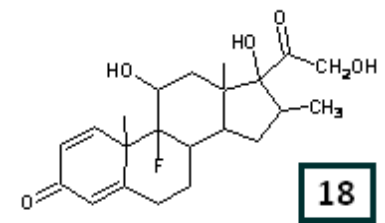


Figura 8. Estructura de la dihidrotestosterona.

Tabla 2. Relación Potencia Antiinflamatoria – Vida Media (Esteriodes Sintéticos)

Esteroides Sintéticos	Potencia antiinflamatoria relativa (en función del cortisol)	Vida media biológica
 <p style="text-align: center;">Prednisona</p>	4	12-36 Horas
 <p style="text-align: center;">Prednisolona</p>	4	
 <p style="text-align: center;">Metil-prednisolona</p>	5	

 <p style="text-align: right;">15</p> <p style="text-align: center;">Triamcinolona</p>	5	12-36 Horas
 <p style="text-align: right;">16</p> <p style="text-align: center;">Parametasona</p>	0	
 <p style="text-align: right;">17</p> <p style="text-align: center;">Betametasona</p>	25	36-72 Horas
 <p style="text-align: right;">18</p> <p style="text-align: center;">Dexametasona</p>	25	

2. ANTECEDENTES



2. ANTECEDENTES:

La reacción de anhídrido acético y piridina con los compuestos hidroxilados es un método suave, seguro y genérico para la preparación de los acetatos correspondientes. Este procedimiento fue desarrollado primero, en 1901 por **A. Verley y col.**^{[26][35]} para la determinación cuantitativa de alcoholes de terpenos en aceites esenciales siendo un método exitosamente aplicado en 1917 por **E. Fischer y col.**^{[26][36]} a la química de los hidratos de carbono.

En 1967, **L. M. Litvinenko y col.**^{[26][37]} durante estudios cinéticos (el cual se conoció un poco después de la fecha), encontraron que reemplazando la piridina por 4-dimetilaminopiridina (DMAP) se producía una tasa de incremento de 10^4 veces en el poder catalítico para la benzoilación de la *m*-cloroanilina.

Entre 1969 y 1972 **W. Steglich y col.**^{[27][38]} mostraron que las 4-dialquilaminopiridinas eran poderosos catalizadores en las reacciones de transferencia de acilos, superando al poder de la piridina y otras aminas terciarias. Para demostrar las capacidades de estos catalizadores, ellos escogieron ejemplos típicos de alcoholes estéricamente impedidos y que eran resistentes hacia la acilación bajo condiciones básicas. En su procedimiento, los ésteres se formaron fácilmente tratando el alcohol con un anhídrido y una cantidad equimolar de 4-dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina a temperatura ambiente. Ellos encontraron que la acilación de ciclohexanoles 1-sustituidos: el 1-acetilciclohexanol y 1-metilciclohexanol, con anhídridos y piridina daban como resultado una reacción extremadamente lenta y que usando ácidos carboxílicos, cloruro de tosilo, y piridina sólo los ésteres de 1-acetilciclohexanol eran obtenidos en rendimientos moderados. W. Steglich y col. obtuvieron el propanoato del 1-acetilciclohexanol y 1-metilciclohexanol, a temperatura ambiente y durante una hora de reacción con 94% de rendimiento empleando anhídrido



propanoico, 4-dimetilaminopindina y trietilamina, éste último usado para neutralizar el ácido generado en los productos.

W. Steglich y col. apreciaron que incrementando el impedimento estérico del anhídrido (anhídridos: acético, propanoico, piválico, isobutílico, ftálico, benzoico), el efecto catalizador de la piridina disminuía considerablemente, pero con 4-dialquilaminopiridinas como catalizador, el rendimiento en la acilación era suficientemente grande, además de que incrementaba la velocidad de las esterificaciones con dichos anhídridos.

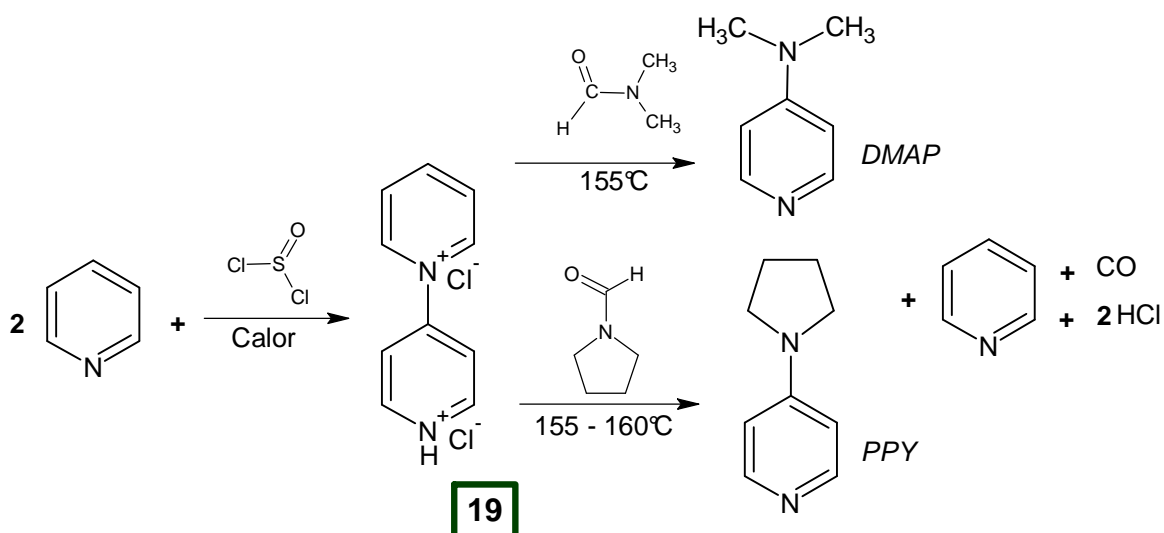
En 1978, nuevamente **W. Steglich y col**^[26] reportaron un trabajo bastante amplio sobre la síntesis, propiedades físicas y químicas, y reacciones de 4-dialquilaminopiridinas, específicamente de la 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) y varias de sus posibles aplicaciones como catalizadores en las esterificaciones de terpenos, esteroides, hidratos de carbono y en la química de nucleósidos, así como en la transformación de amino ácidos en α -acilaminocetonas y en la polimerización de isocianatos. Además, expusieron que las sales de 4-dialquilaminopiridinio *N*-sustituidos podían ser empleadas para transferir grupos sensibles a nucleófilos en medio acuoso, demostrando que el excepcional efecto catalizador de estos derivados, incluso en solventes apolares, era debido, en parte, a la formación de concentraciones altas de sales de *N*-acilpiridinio que estaban presentes en la solución como pares iónicos muy reactivos.

La 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) primero fue obtenida por la reacción del ácido 4-cloropicolinico con dimetilamina seguido por descarboxilación. Casi todas las síntesis subsiguientes comenzaban con la piridina sustituida en la posición 4. Sin embargo, tales métodos, no eran convenientes para la preparación de 4-DMAP a escalas industriales.

Una síntesis técnica y económica de 4-DMAP en cantidades industriales a presión atmosférica podía ser posible como resultado de la transformación del cloruro

de 1-(4-piridin)piridinio (**19**) (fácilmente preparada por la reacción de el cloruro del tionilo con piridina) con *N,N*-dimetilformamida (DMF) a 140-160°C, dando un rendimiento en 4-DMAP entre 65 y 70%. La reacción análoga de (**19**) con *N*-formilpirrolidina da 4-pirrolidinopiridina (PPY) con rendimientos similares (Esquema 2).

Esquema 2. Síntesis de 4-DMAP y PPY.



La alta actividad catalizadora de 4-DMAP y PPY podía usarse para la acilación de alcoholes secundarios o terciarios impedidos estéricamente con anhídridos o haluros de acilo cuando el método con piridina era fallido. En la mayoría de los casos, era necesario usar sólo 0.05 - 0.2mol de catalizador por cada mol de sustancia y el ácido que se formaba era neutralizado con una cantidad equivalente de trietilamina o piridina. El hexano, el tolueno, el benceno, el cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, el tetrahidrofurano, la trietilamina, piridina, o el anhídrido acético fueron los solventes más convenientemente usados con estos catalizadores.

Entre los alcoholes terciarios que podían ser fácilmente acilados con 4-DMAP y PPY, se encontraban 1-metilciclohexanol (**20**), 1-etinilciclohexanol (**21**), 1,1-difeniletanol (**22**), linalool (**23**), 1,1-dimetoxi-2-metil-3-buten-2-ol (**24**), 5,5-dimetoxi-2-metil-3-pentin-2-ol (**25**), y cis-4-(1-hidroxiisopropil)-2-metilciclohexanona (**26**) (Figura 9 y Tabla 3). Las condiciones suaves de reacción permitían la acetilación de (**24**) y (**25**) realizada con la protección de la ácido-lábil función acetal.

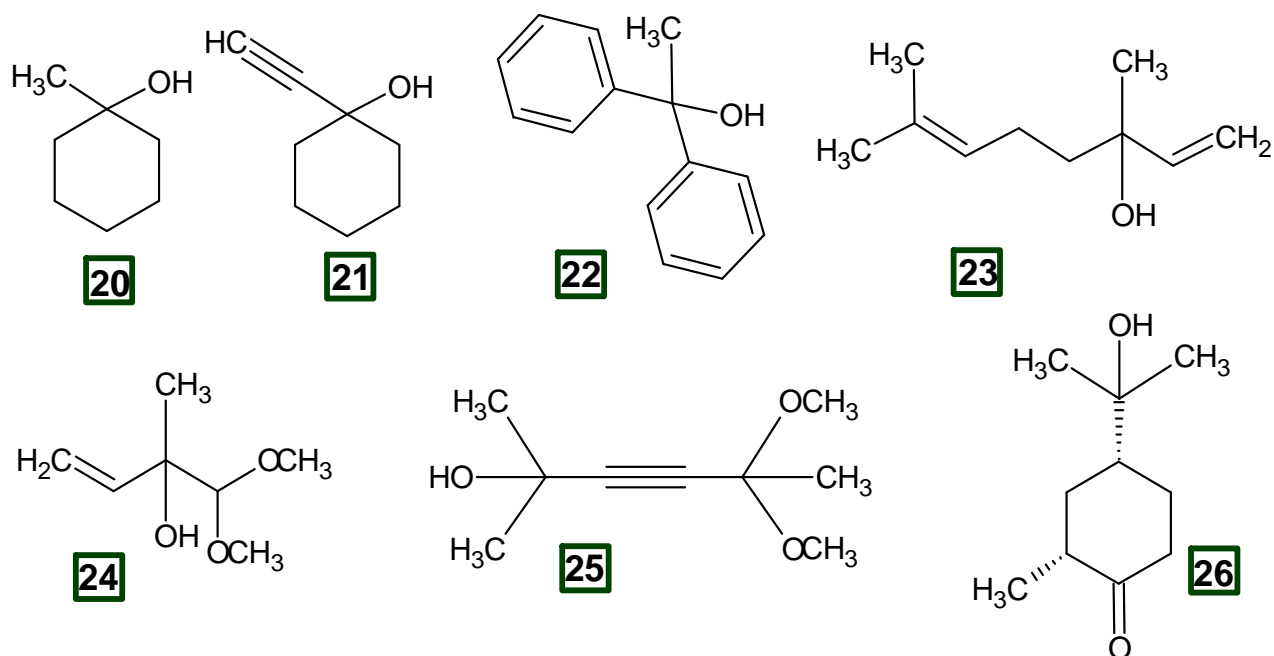


Figura 9. Alcoholes terciarios empleados para acilaciones con 4-DMAP y PPY.



Tabla 3. 4-DMAP y PPY, catalizadores de reacciones de acilación de alcoholes terciarios con anhídridos.

Alcohol	Anhídrido	Catalizador/Base auxiliar	t[h]	T[°C]	Rendimiento [%]
20	(Bz) ₂ O	DMAP/NEt ₃	13	80 [a]	87
21	(C ₂ H ₅ CO) ₂ O	DMAP/NEt ₃	1	24 [a,b]	94
22	Ac ₂ O	PPY/NEt ₃	40	24 [a]	92
23	Ac ₂ O	DMAP/NEt ₃	14	24 [a]	80
24	Ac ₂ O	PPY/NEt ₃	12	24 [a]	86
25	Ac ₂ O	DMAP	0,5	24 [c]	92
26	Ac ₂ O	DMAP	7	24 [d]	95
26	Ac ₂ O	Piridina	18	110 [e]	81
21	Ac ₂ O/HCO ₂ H	DMAP/NEt ₃	1,5	-30 [c]	72


[a] Sin solvente, [b] reacción exotérmica, [c] en CH₂Cl₂, [d] en NEt₃, [e] en tolueno.

También reportaron las propiedades físicas de la 4-DMAP, como se muestra en la tabla 4:

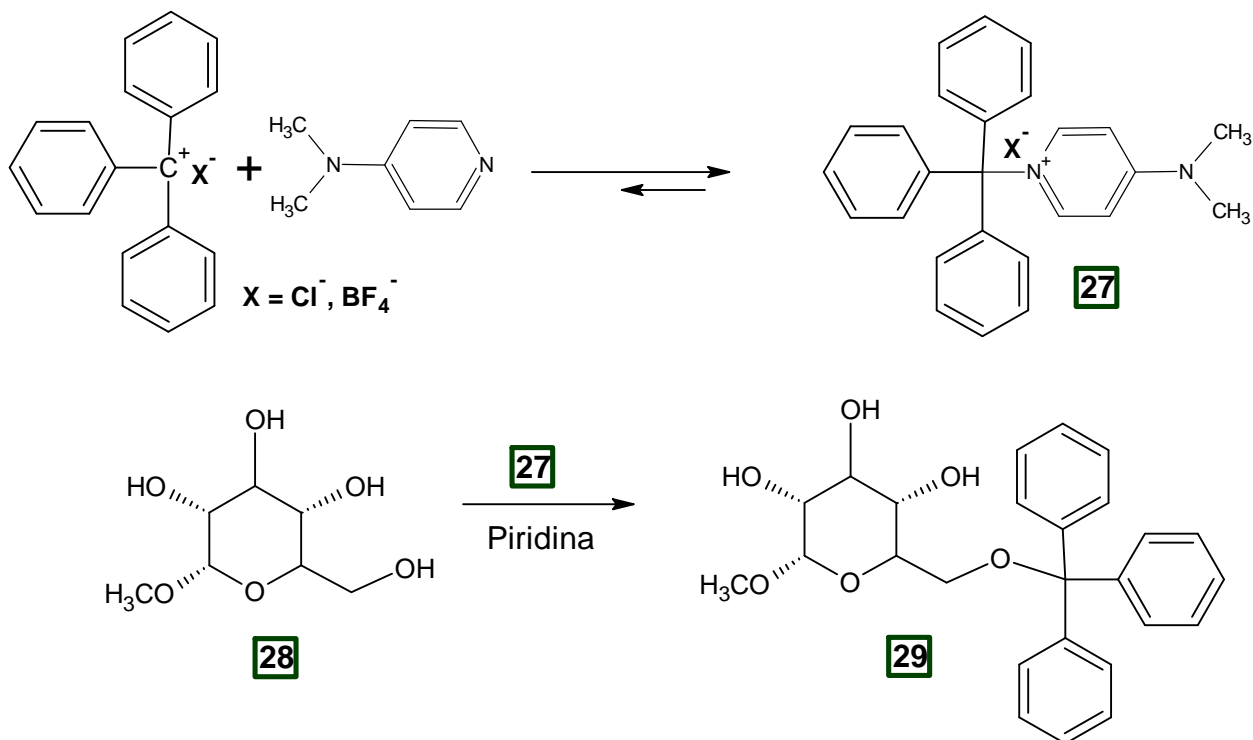
Tabla 4. Propiedades Físicas de la 4-DMAP [26].

P.f. [°C]	Color	Forma	pKa [20 °C]	M [Bz, 25 °C]
112-113	Incoloro-Amarillento	Cristales	9.70	4.31 D



Solvente	Solubilidad
CH ₃ OH	Muy soluble
CH ₃ COOCH ₂ CH ₃	Muy soluble
CHCl ₃	Muy soluble
CH ₂ Cl ₂	Muy soluble
CH ₂ ClCH ₂ Cl	Muy soluble
(CH ₃) ₂ CO	Muy soluble
CH ₃ COOH	Muy soluble
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃ frío	Soluble
 frío	Soluble
H ₂ O frío	Soluble

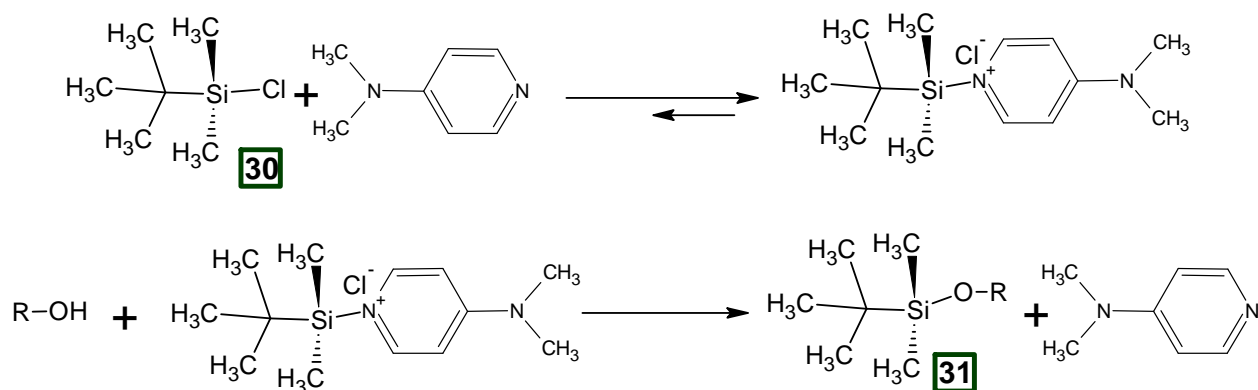
Durante el curso de su trabajo para la síntesis de tromboxano B₂, **S. K. Chaudhary y col.**^[39] en 1979, encontraron que era necesario desarrollar una forma simple de efectuar la conversión del α -metilglucósido (**28**) al mono-tritiléter correspondiente (**29**) (Esquema 3). El método clásico para la preparación de éteres del tritilo involucra la reacción del sustrato alcohol con el cloruro de trifenilmetilo en presencia, preferentemente como solvente, de piridina a temperaturas que van de la temperatura ambiente a 100°C. S. K. Chaudhary y c ol. informaron sobre la aplicación de fluoroborato de *N*-tritil-4-dimetilaminopiridinio como un potente agente trifelnilmetilante. Este último método tenía ventajas definidas sobre procedimiento clásico, aunque el alto costo de reactivos involucrados lo hacía prohibitivo para las preparaciones grandes escalas. La explicación pudo fundamentarse en el hecho de que los sustituyentes dadores de electrones en posición *para* del anillo de piridina favorecían la formación de intermediarios similares a (**27**), un hallazgo que encontró aplicación sintética en las reacciones del acilación.

Esquema 3. Empleo de 4-DMAP en la tritilación de un α -metilglucósido.

Una gran utilidad como agente de transferencia de grupo sililo fue encontrada en el mismo año, 1979, nuevamente por **S. K. Chaudhary y col.**^[40]. Ellos estudiaron el efecto de 4-DMAP en la sililación de alcoholes, particularmente en la preparación de éteres de *tert*-butildimetilsilanos (TBDMS). Las propiedades químicas de estos éteres del sililo, estéricamente impedidos, les hacían intermediarios deseables para un gran número de transformaciones sintéticas que involucran compuestos multifuncionales. El procedimiento establecido para la preparación de éteres de TBDMS implicó la reacción de un alcohol con el *tert*-butildimetilclorosilano (TBDCS, **30**) en presencia de imidazol y *N,N*-dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente. Durante estos estudios quedó demostrado que otras aminas, incluyendo la piridina, catalizaban la reacción de

sililación aunque no tan eficazmente, e incluso aun con el imidazol presente la reacción de sililación de alcoholes secundarios con TBDCS era lenta si se llevaba a cabo en un solvente distinto a DMF. La preparación de éteres de TBDMS de alcoholes primarios fue excepcionalmente simple incluso en solventes distintos a DMF, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de 4-DMAP y trietilamina, usado esta última para regenerar el catalizador. La reacción de alcoholes secundarios fue más lenta y requirió concentraciones más altas de 4-DMAP dando buenos rendimientos en el producto deseado (**31**).

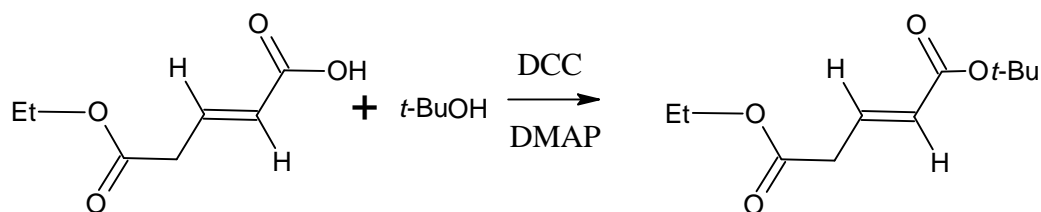
Esquema 4. Empleo de 4-DMAP en la *tert*-butildimetilsililación de alcoholes.



En 1990, **B. Neises** y **col.**^[41] trabajaron en la esterificación de ácidos carboxílicos con diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-DMAP como catalizadores y encontraron rendimientos de reacción alrededor de 60-80 %. Los autores del trabajo generalizaron que a medida que el grupo R del ácido carboxílico era más ramificado, el rendimiento

disminuía considerablemente. Si se trataban de ácidos carboxílicos aromáticos, cuando en el anillo se encontraban grupos dadores de densidad electrónica, el rendimiento se veía igualmente disminuido. El esquema 5 muestra un ejemplo de la reacción con DMAP y DCC:

Esquema 5. Síntesis de un éster de *tert*-butilo a través de la Reacción de Steglich.

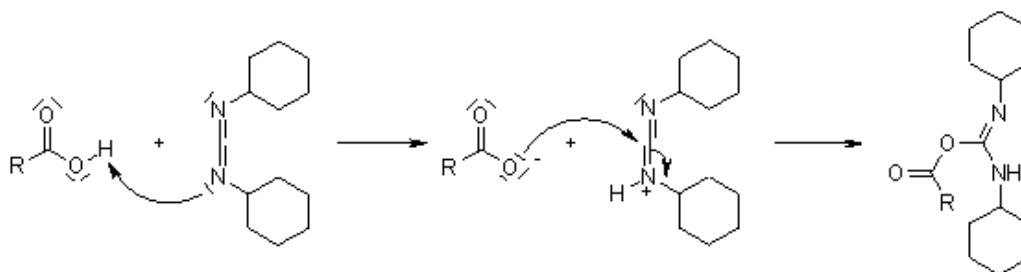


Esta reacción de esterificación es conocida como la Esterificación de Steglich y es una reacción que permite la fácil conversión de sustratos estéricamente impedidos y de sustratos sensibles a medio ácido, a sus ésteres correspondientes. También resultó ser un método conveniente y novedoso en cuanto al empleo de DCC y 4-DMAP como catalizadores simultáneos de reacciones de esterificación, más aún, para la formación de ésteres de *tert*-butilo ya que el *tert*-BuOH tiende a formar carbocationes e isobuteno luego de una eliminación subsecuente bajo las condiciones empleadas en la Esterificación Fischer.

El mecanismo de la esterificación de Steglich inicia con una reacción entre la DCC y el ácido carboxílico, formando entonces una *O*-acilisoúrea intermediaria, la cual posee una reactividad similar al anhídrido del ácido correspondiente:

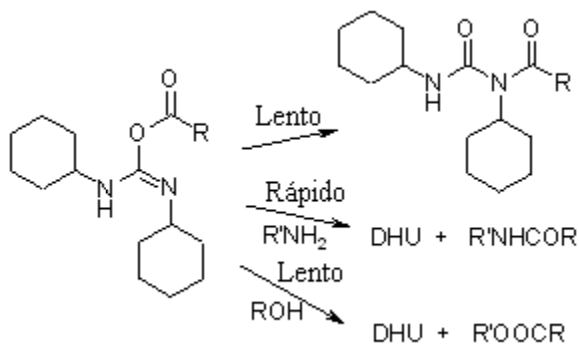
Esquema 6. Mecanismo de la reacción de Steglich:

Esquema 6.1:



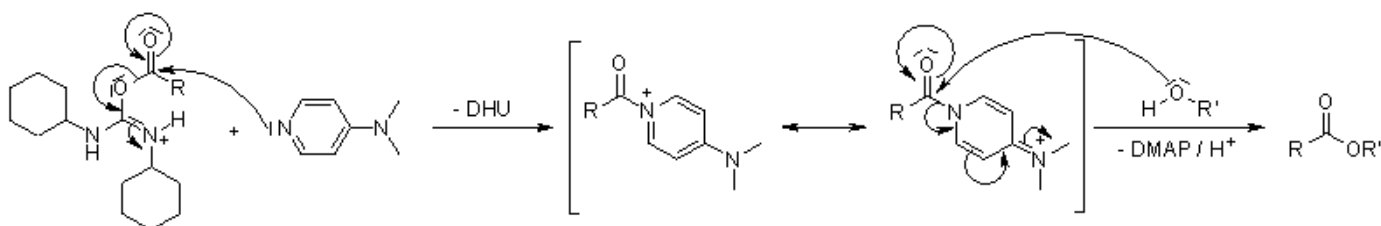
En la práctica, la reacción con ácidos carboxílicos, DCC y aminas producen amidas sin problemas, mientras que la adición de aproximadamente 5% en mol de 4-DMAP es crucial para la formación eficiente de ésteres. Las *N*-acilúreas, las cuales pueden ser aisladas cuantitativamente en ausencia de un nucleófilo, son productos colaterales de una migración de acilo que toma lugar lentamente. Nucleófilos fuertes tales como las aminas reaccionan rápidamente con la *O*-acilisoúrea (Esquema 6.2).

Esquema 6.2:



Una explicación común de la aceleración con 4-DMAP sugiere que 4-DMAP, reacciona con la O-acilisoúrea y la convierte en una amida reactiva ("éster activo"). Este intermediario no puede formar productos colaterales intramoleculares, pero puede reaccionar rápidamente con los alcoholes. Por lo tanto, 4-DMAP actúa como un reactivo de traslado de grupos acilos, y la reacción subsecuente con el alcohol da el éster (Esquema 6.3).

Esquema 6.3:



En 1993, **P. Molina** y col.^[42] reportaron un nuevo método para la preparación de carbodiimidas cíclicas (**33**) a partir de bis(iminofosforanos) del tipo (**32**) con excelentes rendimientos (98%) y bajo condiciones de reacción suaves, las cuales incluían la 4-DMAP como catalizador para la formación del producto deseado. La **Figura 10** representa el tipo de sustratos utilizados y productos obtenidos.

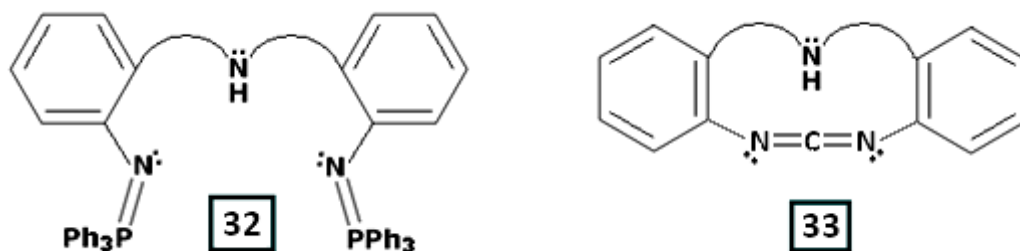
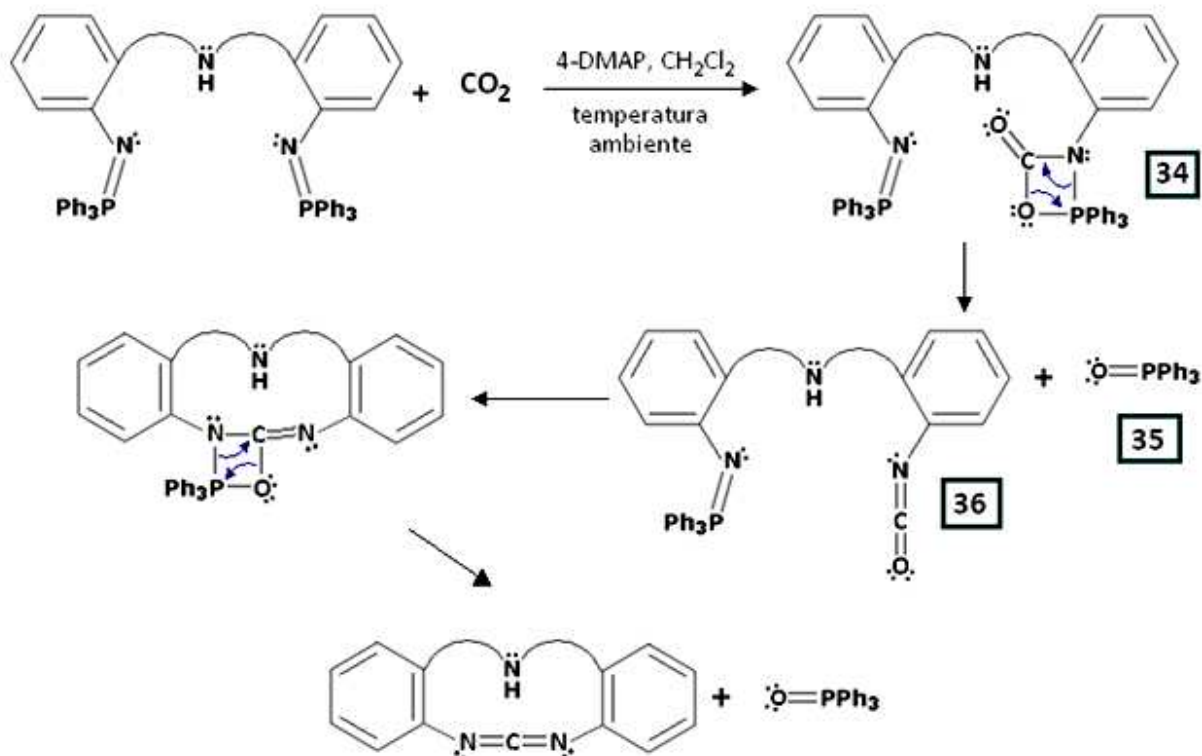


Figura 10. Bis(iminofosforanos) (32) y carbodiimidas cíclicas (33).

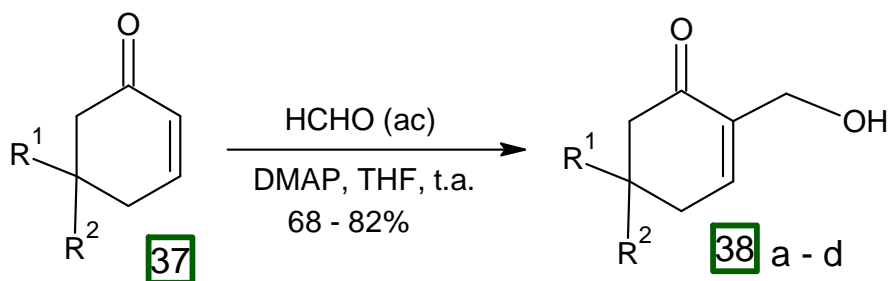
Los reactivos que se utilizan para la obtención de productos como (33) son exceso de dicarbamato de diterbutilo (Boc_2O) o CO_2 , 4-DMAP y diclorometano (CH_2Cl_2) a temperatura ambiente. El mecanismo bajo el cual se forma el producto deseado está basado en un intermediario donde se encuentra un compuesto aza que incluye una betaina (proveniente de la reacción de Wittig), este intermediario (34) rápidamente libera un óxido de fosfonio (35) y forma un isocianato (36) que sufre una reacción intramolecular donde se libera el segundo óxido de fosfonio y se forma la carbodiimida cíclica deseada (33). Cabe destacar que el factor que promueve esta reacción es la formación del óxido de fosfonio, el cual es un producto muy estable. En el **Esquema 7** se muestran los pasos involucrados en la reacción.

Esquema 7. Preparación de carbodiimidas cíclicas a partir de bis(iminofosforanos).



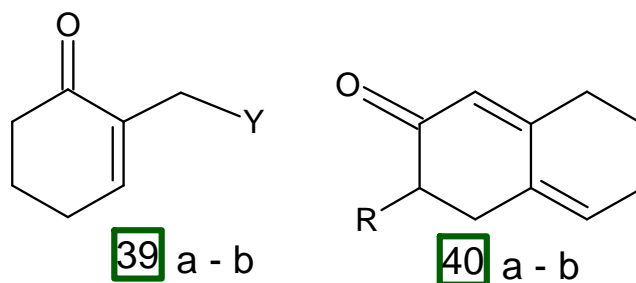
En 1998, **F. Rezgui** y **col.**^[43] reportaron la hidroximetilación de la 2-ciclohexenona catalizada por 4-DMAP, la reacción se llevó a cabo utilizando como sustrato de partida cetonas cíclicas α - β -insaturadas y solución diluida de formaldehído en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Este tipo de reacciones en las cuales se adiciona el alcohol a una cetona cíclica α - β -insaturada se conoce como reacción de Baylis-Hillman y la importancia de su publicación es que fue el primer grupo en utilizar la 4-DMAP con el fin de promover este tipo de reacciones con rendimientos que están alrededor del 75-82 %. El **Esquema 8** muestra la reacción química.

Esquema 8. Hidroximetilación de la 2-ciclohexenona catalizada por 4-DMAP.



	a	b	c	d
R ¹	H	H	Me	H
R ²	H	Me	Me	Ph
% Rendimiento	82	76	68	71

A partir de la cetona α,β -insaturada-hidroximetilada (**38**), pueden obtenerse los productos (**39**) y (**40**) mostrados en la **Figura 11**:



39	a	b	40	a	b
Y	OAc	NR ₂	R	H	Me

Figura 11. Productos derivados de la 2-ciclohexenona hidroximetilada.

3. OBJETIVOS



3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GENERALES:

En lo que compete a este Trabajo Especial de Grado los objetivos planteados son:

- Sintetizar un catalizador nucleofílico que cumpla la función de agente acoplante para facilitar la transferencia de grupos acilos en reacciones de esterificación, en un medio homogéneo.

- Optimizar las condiciones de reacción para la síntesis de un intermediario del tipo Androstano que permita el acoplamiento de moléculas de interés biológico, a través de una esterificación y empleando catálisis básica.

- Caracterizar e identificar los compuestos sintetizados mediante métodos espectroscópicos.



3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Sintetizar los siguientes compuestos:

- 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, empleando piridina, cloruro de tionilo y *N,N*-dimetilformamida.
- Ácidos derivados de la 17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (DHT), a través de reacciones de esterificación, empleando ácido succínico, anhídrido succínico, ácido maleico y anhídrido maleico, en un solvente polar aprótico y en presencia de piridina, dicitclohexícarbodiimida y/o 4-dimetilaminopiridina como catalizadores de la reacción.
- Comparar la eficiencia de la piridina, dicitclohexícarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina como agentes catalíticos en la esterificación de la 17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona.

4. PARTE EXPERIMENTAL



PARTE EXPERIMENTAL:

- Los espectros de infrarrojo fueron tomados en película, registrados en un Espectrómetro de Transformadas de Fourier (FT-IR) marca Nicole modelo exus 490-ESP.
- Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron tomados en un Espectrómetro JEOL de 270 MHz.
- Los espectros de UV/Vis fueron tomados en metanol en un Espectrómetro PerkinElmer, modelo Lambda 25.
- Los solventes y reactivos empleados provienen de Sigma-Aldrich Co., Ltd, Grado HPLC y Síntesis respectivamente; para la cromatografía en columna se empleó Sílica gel 60 (70-230 mesh ASTM), Scharlau GE004.

4.1 SÍNTESIS DE LA 4-N,N-DIMETILAMINOPIRIDINA:

4.1.1 Primer procedimiento:

En un balón de 50mL, se colocó $12,0 \pm 0,1\text{mL}$ de piridina seca, luego se le añadió gota a gota y bajo agitación $7,0 \pm 0,1\text{mL}$ de SOCl_2 . Terminada la adición, la mezcla fue sometida a reflujo a 80°C durante tres horas, tiempo estimado para la formación de la sal intermediaria cloruro hidrocioruro de *N*-[4-piridilo]piridinio. Luego, el exceso de SOCl_2 fue destilado y al producto negrozco remanente en el balón se le adicionó $8,0 \pm 0,1\text{mL}$ DMF seca, dejándose reaccionar por seis horas bajo reflujo a 150°C . Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y luego se le adicionó una solución de NaOH al 10%, hasta apreciar un valor de pH entre 12 y 14 (100mL aproximadamente), dejándose en reposo por treinta minutos adicionales.



La solución básica resultante fue filtrada por gravedad, obteniéndose una masa sólida de color negro, insoluble, y una solución acuosa de color marrón-negruzco; dicho residuo y solución acuosa fueron extraídos exhaustivamente con benceno (1 porción de 150mL y 5x100mL). Los extractos orgánicos fueron unidos, esta fase orgánica resultante fue secada con Na_2SO_4 y luego evaporada a presión reducida, dando como producto un aceite de color negro, insoluble en solventes orgánicos.

4.1.2 Segundo procedimiento:

En un balón de 50mL, se colocó $12,0 \pm 0,1$ mL de piridina seca, luego se le añadió gota a gota, muy lentamente y bajo agitación $7,0 \pm 0,1$ mL de SOCl_2 , manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 40°C . Terminada la adición, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por un período de tres días, tiempo estimado para la formación de la sal intermediaria cloruro hidrocioruro de *N*-[4-piridilo]piridinio. Luego, el exceso de SOCl_2 fue destilado y al producto negruzco remanente en el balón se le adicionó $8,0 \pm 0,1$ mL de DMF seca, dejándose reaccionar por seis horas bajo reflujo a 150°C . Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y luego se le adicionó una solución de NaOH al 10%, hasta apreciar un valor de pH entre 12 y 14 (100mL aproximadamente), dejándose en reposo por treinta minutos adicionales.

La solución básica resultante fue filtrada por gravedad, obteniéndose una masa sólida de color negro, insoluble, y una solución acuosa de color marrón-rojiza; dicho residuo y solución acuosa fueron extraídos exhaustivamente con benceno (1 porción de 150mL y 5x100mL). Los extractos orgánicos fueron unidos, esta fase orgánica resultante fue secada con Na_2SO_4 y luego evaporada a presión reducida para dar el producto 4-DMAP como un sólido cristalino de color marrón el cual fue recristalizado en diisopropiléter. Se obtuvo $2,8056 \pm 0,0003$ g del producto 4-DMAP (rendimiento 31%) con un p.f. de $112-113^\circ\text{C}$.



4.2 ESTERIFICACIÓN DE LA 17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (DHT):

4.2.1 Preparación del monoéster succínico de la dihidrotestosterona: Procedimientos A, B, C y D.

PROCEDIMIENTO A: DHT, anhídrido succínico y piridina como catalizador de la reacción.

Procedimiento A.1: Empleando CHCl₃ como solvente.

A una solución de $0,2501 \pm 0,0003$ g de DHT en $10,0 \pm 0,1$ mL de CHCl₃, se le adicionó $0,2003 \pm 0,0003$ g de anhídrido succínico y luego $3,0 \pm 0,1$ mL de piridina seca. La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció la presencia del material de partida por CCF, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 65°C durante tres días adicionales.

Pasados seis días de reacción no se apreció formación del producto de esterificación por CCF, por lo que se descartó el CHCl₃ como solvente para llevar a cabo la reacción bajo estas condiciones.

Procedimiento A.2: Empleando 1,2-dicloroetano (DCE) como solvente.

A una solución de $0,2497 \pm 0,0003$ g de DHT en $15,0 \pm 0,1$ mL de DCE, se le adicionó $0,2136 \pm 0,0003$ g de anhídrido succínico y luego $3,0 \pm 0,1$ mL de piridina seca. La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció la presencia del material de partida por CCF, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 85°C durante tres días adicionales.



Pasados seis días de reacción no se apreció formación del producto de esterificación por CCF, por lo que se descartó el DCE como solvente para llevar a cabo la reacción bajo estas condiciones.

Procedimiento A.3: Empleando CH₃CN como solvente.

A una solución de $0,2489 \pm 0,0003$ g de DHT en $15,0 \pm 0,1$ mL de CH₃CN, se le adicionó $0,2014 \pm 0,0003$ g de anhídrido succínico y luego $3,0 \pm 0,1$ mL de piridina seca. La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció la presencia del material de partida por CCF, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 85°C durante tres días adicionales.

Pasados seis días de reacción no se apreció formación del producto de esterificación por CCF, por lo que se descartó el CH₃CN como solvente para llevar a cabo la reacción bajo estas condiciones.

Procedimiento A.4: Empleando tolueno (Tol) como solvente.

A una solución de $0,2052 \pm 0,0003$ g de DHT en $10,0 \pm 0,1$ mL de tolueno, se le adicionó $0,2009 \pm 0,0003$ g de anhídrido succínico y luego $3,0 \pm 0,1$ mL de piridina seca. La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció la presencia del material de partida por CCF, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 112°C durante varios días, apreciándose formación del producto de esterificación por CCF.

Culminada la reacción (luego de ocho días en reflujo), la mezcla fue evaporada hasta eliminar el solvente, luego diluida en 100mL de agua destilada, extraída con diclorometano (3x20mL) y lavada con solución de HCl al 5%. La fase orgánica fue



evaporada a presión reducida. Al purificar el producto por cromatografía en columna, con una mezcla de *n*-hexano:acetona (4:1; v/v), se obtuvieron $0,1550 \pm 0,0003\text{g}$ (56% en rendimiento; R_f : 0,34) del monoéster succínico de la DHT, como un sólido de color crema, con p.f. de 149-153°C.

PROCEDIMIENTO B: DHT, anhídrido succínico y 4-DMAP como catalizador de la reacción.

Procedimiento B.1: Empleando CHCl_3 como solvente.

A una solución de $0,2038 \pm 0,0003\text{g}$ de DHT en $15,0 \pm 0,1\text{mL}$ de CHCl_3 , se le adicionó $0,1925 \pm 0,0003\text{g}$ de anhídrido succínico y luego cantidades catalíticas de 4-DMAP. La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció la presencia del material de partida por CCF, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 65°C durante tres días adicionales.

Pasados seis días de reacción se pudo apreciar una ligera formación del producto de esterificación por CCF.

Procedimiento B.2: Empleando 1,2-dicloroetano (DCE) como solvente.

A una solución de $0,2199 \pm 0,0003\text{g}$ de DHT en $10,0 \pm 0,1\text{mL}$ de DCE, se le adicionó $0,1853 \pm 0,0003\text{g}$ de anhídrido succínico y luego cantidades catalíticas de 4-DMAP. La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció la presencia del material de partida por CCF, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 85°C durante tres días adicionales.

Pasados seis días en reflujo se pudo apreciar una ligera formación del producto de esterificación por CCF.



Procedimiento B.3: Empleando tolueno como solvente.

A una solución de $0,1971 \pm 0,0003$ g de DHT en $15,0 \pm 0,1$ mL de Tolueno y $1,0 \pm 0,1$ mL de piridina seca, se le adicionó $0,2183 \pm 0,0003$ g de anhídrido succínico y luego cantidades catalíticas de 4-DMAP. La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció la presencia del material de partida por CCF, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 112°C durante varios días, apreciándose formación del producto de esterificación por CCF.

Culminada la reacción (luego de cuatro días en reflujo), la mezcla fue tratada por el mismo método de extracción y purificación descrito en el procedimiento **A.4**, dando como resultado $0,1538 \pm 0,0003$ g (58% en rendimiento; R_f : 0,34) del monoéster succínico de la DHT, como un sólido de color crema, con p.f. de $150-153^{\circ}\text{C}$.

PROCEDIMIENTO C: DHT, ácido succínico y DCC como catalizador de la reacción.

Procedimiento C.1: Empleando CHCl_3 como solvente.

A una solución de $0,2152 \pm 0,0003$ g de DHT en $10\text{mL} \pm 0,1\text{mL}$ de CHCl_3 , se le adicionó $0,1982 \pm 0,0003$ g de ácido succínico, dejándose bajo agitación, a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se le adicionó $5,0 \pm 0,1$ mL de solución de $0,2033 \pm 0,0003$ g de DCC en CHCl_3 . La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció la presencia del material de partida por CCF y la formación de un sólido insoluble en el medio de reacción, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 65°C durante tres días adicionales.

Pasados seis días de reacción no se apreció formación del producto de esterificación por CCF, por lo que se descartó el CHCl_3 como solvente para llevar a cabo la reacción bajo estas condiciones.



Procedimiento C.2: Empleando CH₃CN como solvente.

A una solución de $0,2099 \pm 0,0003$ g de DHT en $10\text{mL} \pm 0,1\text{mL}$ de CH₃CN, se le adicionó $0,1979 \pm 0,0003$ g de ácido succínico, dejándose bajo agitación, a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se le adicionó $5,0 \pm 0,1\text{mL}$ de solución de $0,2134 \pm 0,0003$ g de DCC en CH₃CN. La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció la presencia del material de partida por CCF y la formación de un sólido insoluble en el medio de reacción, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 85°C durante tres días adicionales.

Pasados seis días de reacción no se apreció formación del producto de esterificación por CCF, por lo que se descartó el CH₃CN como solvente para llevar a cabo la reacción bajo estas condiciones.

Procedimiento C.3: Empleando Tolueno como solvente.

A una solución de $0,2087 \pm 0,0003$ g de DHT en $5\text{mL} \pm 0,1\text{mL}$ de Tolueno, se le adicionó $0,2001 \pm 0,0003$ g de ácido succínico, dejándose bajo agitación, a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se le adicionó $5,0 \pm 0,1\text{mL}$ de solución de $0,2056 \pm 0,0003$ g de DCC en Tolueno. La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció la presencia del material de partida por CCF y la formación de un sólido insoluble en el medio de reacción, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 112°C durante tres días adicionales.

Pasados seis días de reacción no se apreció formación del producto de esterificación por CCF, por lo que se descartó el Tolueno como solvente para llevar a cabo la reacción bajo estas condiciones.



Procedimiento C.4: Empleando CHCl_3 /Piridina como solvente.

A una solución de $0,2234 \pm 0,0003\text{g}$ de DHT en $10\text{mL} \pm 0,1\text{mL}$ de CHCl_3 , se le adicionó $0,1963 \pm 0,0003\text{g}$ de ácido succínico, dejándose bajo agitación, a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se le adicionó $5,0 \pm 0,1\text{mL}$ de solución de $0,2178 \pm 0,0003\text{g}$ de DCC en Piridina. La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció la presencia del material de partida por CCF y la formación de un sólido insoluble en el medio de reacción, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 85°C durante tres días adicionales.

Pasados seis días de reacción no se apreció formación del producto de esterificación por CCF, por lo que se descartó la DCC y la piridina como catalizadores simultáneos para llevar a cabo la reacción bajo estas condiciones.

PROCEDIMIENTO D: DHT, ácido succínico y DDC/4-DMAP como catalizadores simultáneos de la reacción.

Procedimiento D.1: Empleando CHCl_3 / CH_3CN como mezcla de solventes.

A una solución de $0,2106 \pm 0,0003\text{g}$ de DHT en $5\text{mL} \pm 0,1\text{mL}$ de CHCl_3 y $5,0 \pm 0,1\text{mL}$ de CH_3CN , se le adicionó $0,2233 \pm 0,0003\text{g}$ de ácido succínico. A esta mezcla se le agregó $5,0 \pm 0,1\text{mL}$ de solución de 4-DMAP (en cantidades catalíticas) y $0,4060 \pm 0,0003\text{g}$ de DCC en CHCl_3 , y se dejó reaccionar con agitación y a temperatura ambiente, apreciándose la aparición de producto de esterificación por CCF y la formación de un sólido insoluble en el medio de reacción.

Culminada la reacción (en siete días), la mezcla fue diluida con 10mL de CHCl_3 adicionales y luego filtrada para eliminar el sólido insoluble en el seno de la reacción. La mezcla fue tratada por el mismo método de extracción y purificación descrito en el



procedimiento **A.4**, dando como resultado $0,0805 \pm 0,0003\text{g}$ (28% en rendimiento; R_f : 0,34) del monoéster succínico de la dihidrotestosterona, como un sólido de color crema, con p.f. de 145-148°C.

Procedimiento D.2: Empleando tolueno como solvente.

A una solución de $0,1955 \pm 0,0003\text{g}$ de DHT en $5,0 \pm 0,1\text{mL}$ de tolueno, se le adicionó $0,2073 \pm 0,0003\text{g}$ de ácido succínico. A esta mezcla se le agregó $5,0 \pm 0,1\text{mL}$ de solución de 4-DMAP (en cantidades catalíticas) y $0,4123 \pm 0,0003\text{g}$ de DCC en tolueno y se dejó reaccionar bajo agitación y a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció la presencia del material de partida por CCF y la formación de un sólido insoluble en el medio de reacción, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 112°C durante tres días.

Pasados seis días en reflujo, no se apreció formación del producto de esterificación por CCF, por lo que se descartó el tolueno como solvente para llevar a cabo la reacción bajo estas condiciones.

4.2.2 Preparación del monoéster maleico de la dihidrotestosterona: Procedimientos E, F, G y H.

PROCEDIMIENTO E: DHT, anhídrido maleico y piridina como catalizador:

Procedimiento E.1: Empleando tolueno como solvente.

A una solución de $0,2200 \pm 0,0003\text{g}$ de DHT en $10,0 \pm 0,1\text{mL}$ de tolueno, se le adicionó $0,1984 \pm 0,0003\text{g}$ de anhídrido maleico y luego $3,0 \pm 0,1\text{mL}$ de piridina seca. La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se



apreció ennegrecimiento de la mezcla y la presencia del material de partida por CCF, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 112°C durante varios días, apreciándose formación de varios productos, evolución de un gas desde la mezcla de reacción y formación de una masa viscosa en el fondo del balón.

Culminada la reacción (luego de siete días en reflujo), la mezcla fue filtrada y la solución remanente fue tratada por el mismo método de extracción y purificación descrito en el procedimiento **A.4**, dando como resultado $0,0290 \pm 0,0003\text{g}$ del producto de deshidratación en C-17 de la DHT (p.f.: 138-141°C; R_f : 0,72) y $0,0233 \pm 0,0003\text{g}$ (8% en rendimiento; R_f : 0,21) de una primera mezcla de productos polares que posiblemente contiene al monoéster maleico de la dihidrotestosterona y $0,0832 \pm 0,0003\text{g}$ de una segunda mezcla de productos de mayor polaridad que la primera (confirmado por CCF).

PROCEDIMIENTO F: DHT, anhídrido maleico y 4-DMAP como catalizador de la reacción.

Procedimiento F.1: Empleando tolueno como solvente.

A una solución de $0,2013 \pm 0,0003\text{g}$ de DHT en $10,0 \pm 0,1\text{mL}$ de Tolueno y $1,0 \pm 0,1\text{mL}$ de piridina seca, se le adicionó $0,2168 \pm 0,0003\text{g}$ de anhídrido maleico y luego cantidades catalíticas de 4-DMAP. La mezcla se dejó en agitación, a temperatura ambiente. Pasados tres días, sólo se apreció ennegrecimiento de la mezcla y la presencia del material de partida por CCF, por lo que se procedió a someter la reacción a reflujo de 112°C durante varios días, apreciándose ligera formación de varios productos por CCF, evolución de un gas desde la mezcla de reacción y formación de una masa viscosa en el fondo del balón.

Culminada la reacción (luego de cinco días en reflujo), la mezcla fue filtrada y la solución remanente fue tratada por el mismo método de extracción y purificación



descrito en el procedimiento **A.4**, dando como resultado $0,0489 \pm 0,0003\text{g}$ (18% en rendimiento) del producto o la mezcla de productos de mayor polaridad que el éster esperado, como un sólido de color marrón claro y $0,1040 \pm 0,0003\text{g}$ del producto de deshidratación sobre C-17 en la DHT (p.f.: $138-142^\circ\text{C}$; R_f : 0,72).

PROCEDIMIENTO G: DHT, ácido maleico y DCC como catalizador de la reacción.

Se intentó realizar la síntesis bajo las mismas condiciones establecidas en los procedimientos **C.1**, **C.2**, **C.3** y **C.4** pero añadiendo un exceso de ácido maleico en lugar del ácido succínico en cada uno de ellos. Finalmente, luego de varios días en reflujo, en ninguno de los casos se apreció formación alguna de producto de esterificación por CCF, sólo la formación de un sólido insoluble en el medio de reacción.

PROCEDIMIENTO H: DHT, ácido maleico y DDC/4-DMAP como catalizadores simultáneos de la reacción.

Procedimiento H.1: Empleando $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ como mezcla de solventes.

A una solución de $0,2293 \pm 0,0003\text{g}$ de DHT en $5\text{mL} \pm 0,1\text{mL}$ de CHCl_3 y $5,0 \pm 0,1\text{mL}$ de CH_3CN , se le adicionó $0,2337 \pm 0,0003\text{g}$ de ácido maleico. A esta mezcla se le adicionó $5,0 \pm 0,1\text{mL}$ de solución de 4-DMAP (en cantidades catalíticas) y $0,3776 \pm 0,0003\text{g}$ de DCC en CHCl_3 y se dejó reaccionar con agitación y a temperatura ambiente, apreciándose oscurecimiento de la mezcla, la aparición de varios productos por CCF y la formación de un sólido insoluble en el medio de reacción.

Culminada la reacción (en siete días), la mezcla fue diluida con 10mL de CHCl_3 adicionales y luego filtrada para eliminar el sólido insoluble en el seno de la reacción. La mezcla fue tratada por el mismo método de extracción descrito en el procedimiento **A.4**.



La purificación se hizo por cromatografía de placa preparativa dando como resultado $0,0463 \pm 0,0003\text{g}$ (15% en rendimiento; p.f.: 125-127°C; R_f : 0,21)) del producto éster esperado, como un sólido de color marrón claro y $0,0560 \pm 0,0003\text{g}$ (18% en rendimiento) de una mezcla de productos de mayor polaridad que el producto éster esperado (confirmado por CCF).

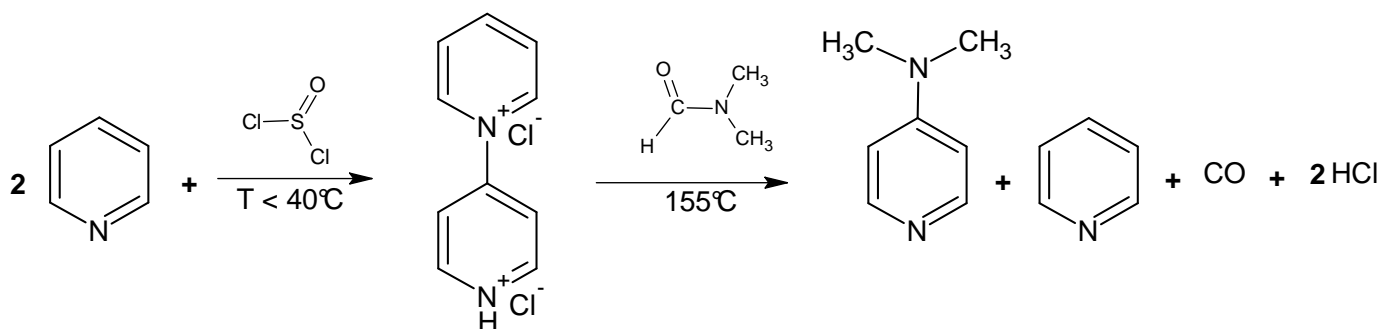
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 SÍNTESIS DE LA 4-N,N-DIMETILAMINOPIRIDINA:

Para la síntesis de la 4-*N,N*-dimetilaminopiridina se empleó una modificación del método reportado en 1978 por Höfle y col.^[26], quienes realizaron la síntesis a escala industrial, empleando SOCl₂, piridina y DMF. El siguiente esquema muestra los pasos usados para dicho proceso:

Esquema 9. Síntesis de la 4-DMAP.

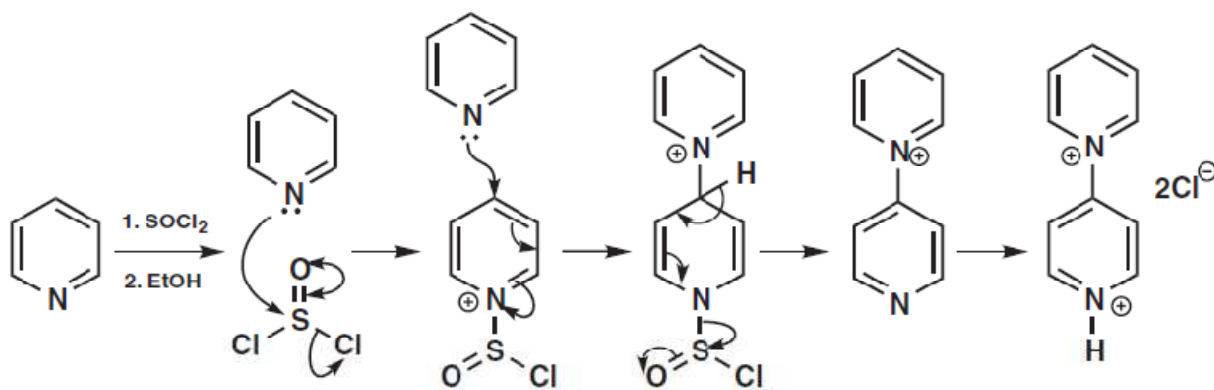


Para llevar a cabo la reacción a nivel de microescala, el primer paso consistió en estudiar las posibles causas del bajo rendimiento de la reacción, entre un 15%-20%. Una posible causa, podría ser el aislamiento y purificación del intermediario cloruro hidrocioruro de *N*-[4-piridilo]piridinio, ya que dicho compuesto es delicuescente^[44]. Por esta razón se realizó la preparación de la 4-DMAP a través de una secuencia de reacciones sin purificar el intermediario.

En el primer procedimiento para preparar la 4-DMAP (4.1.1), se apreció la rápida formación de una masa sólida negruzca al momento de mezclar la piridina con el SOCl₂, además del calentamiento espontaneo de dicha mezcla (reacción exotérmica). Finalmente, luego de someter esta mezcla a reacción con DMF y de todo el tratamiento de purificación, no se apreció la formación del producto sólido esperado. Este resultado

puede atribuirse a la posible descomposición o a la no formación de la sal intermediaria cloruro hidrocioruro de *N*-[4-piridilo]piridinio. En 1960, **McElvain** y col.^[44], al emplear Br₂/piridina para formar el intermediario bromuro hidrobromuro de *N*-[4-piridilo]piridinio encontraron que la producción del sólido negro e insoluble durante la síntesis es debido a una polimerización de la piridina como consecuencia de una fuerte activación de las posiciones 2 y 4 del anillo piridínico cuya reactividad se ve favorecida por efecto de la temperatura. Por esta razón, considerando las premisas de los estudios de McElvain y colaboradores, en el segundo procedimiento empleado para la obtención de la 4-DMAP (4.1.2) la temperatura de reacción fue controlada con la finalidad de disminuir la formación del polímero de la piridina favoreciendo así la síntesis de la sal intermediaria cloruro hidrocioruro de *N*-[4-piridilo]piridinio. Efectivamente, luego de este control térmico, la adición de la DMF, reflujo, hidrólisis con NaOH al 10% y todo el tratamiento de purificación, se logró obtener el producto esperado con un rendimiento de 31%, rendimiento que duplicó al reportado en 2004 por **Kumar** y col.^[45]. Aunque el mecanismo no ha sido bien establecido^{[46][47]}, los resultados indican que la temperatura es un factor importante en el curso de la reacción. Algunos autores han planteado una posible ruta como mecanismo de la síntesis del intermediario cloruro hidrocioruro de *N*-[4-piridilo]piridinio desde piridina y SOCl₂^[48]. En el **Esquema 10** se aprecia claramente este hecho.

Esquema 10. Posible ruta para la formación del cloruro hidrocioruro de N-[4-piridilo]piridinio empleando piridina y SOCl₂.





Al producto 4-DMAP se le realizaron pruebas para determinar algunas de propiedades físicas (**Tablas 5, 6 y 7**), obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 5. Punto de fusión del producto obtenido como 4-DMAP.

Réplica	P.f.[°C]
1	112-114
2	111-114

Tabla 6. Apariencia física del 4-DMAP sintetizado.

Aspecto	Color
Sólido cristalino en forma de agujas	Amarillento

Tabla 7. Pruebas de solubilidad para el producto obtenido como 4-DMAP.

Solvente	Solubilidad
Agua	Muy soluble
Hexano	Muy soluble
C ₆ H ₆	Muy soluble
CH ₂ Cl ₂	Muy soluble
CH ₃ COCH ₃	Muy soluble
CHCl ₃	Muy soluble
CH ₃ COOH	Muy soluble
CH ₃ OH	Muy soluble
Diisopropiléter	Poco soluble



Para confirmar que el compuesto sintetizado se trataba del producto esperado, fue necesario realizar su caracterización mediante análisis espectroscópicos, para ello se emplearon las técnicas de Espectroscopia de Infrarrojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear de Protones (^1H -RMN).

Tabla 8. Relación señal-estructura para el espectro de IR de la 4-DMAP, Espectro 1, KBr.

ν [cm^{-1}]	Asignación
2922,70	CH_3
1735,94	DMF
1445,05	C=C
1103,60	C-N

En el espectro de IR de la 4-DMAP (**Espectro N° 1**, KBr), se observa una banda aguda e intensa a $2922,70 \text{ cm}^{-1}$ correspondiente a las vibraciones de tipo tensión de los enlaces $\text{Csp}^3\text{-H}$ de los grupos metilos sobre el nitrógeno de la posición 4 de la piridina; a $2853,90 \text{ cm}^{-1}$ se observa nuevamente una banda aguda e intensa que corresponde a los estiramientos $\text{Csp}^3\text{-H}$ de los grupos metilos; a $1735,94 \text{ cm}^{-1}$ se aprecia una banda aguda de intensidad media que podría corresponder impurezas de DMF, mientras que a $1445,05 \text{ cm}^{-1}$ se observa una señal aguda que pertenece a la vibración de flexión del los enlaces C-C sp^2 de la piridina. Seguidamente, se observa una señal media a $1103,60 \text{ cm}^{-1}$ que podría corresponder a la tensión del enlace C-N en la posición 4 del anillo piridínico^[49.a]. En el espectro de ^1H -RMN (**Espectro N° 2**, CDCl_3) se observan tres señales, la señal a 8,20 ppm con una integración relativa a un protón, se asigna a los protones H-2 y H-6 de la piridina; la señal a 6,20 ppm con una integral relativa a un protón, es asignada a los protones H-3 y H-5 de la piridina (menos apantallados que H-2 y H-6), y la señal a 2,90 ppm con una integral relativa a 3 protones, se asigna a los



protones metílicos del grupo amino en la posición 4 del anillo piridínico, en total aparecen 5 protones. Cabe destacar que el par de protones H-2 y H-6, al igual que H-3 y H-5, así como también los protones de los grupos $-CH_3$ son químicamente y magnéticamente equivalentes, motivo por el cual sólo aparecen tres singletes en el espectro de 1H -RMN de la 4-DMAP.

La **Tabla 9** muestra una comparación de los desplazamientos experimentales con el valor teórico, según la literatura:

Tabla 9. Comparación de desplazamientos protónicos teóricos^[49.a] con los experimentales, en $CDCl_3$ para la 4-DMAP:

δ teórico [ppm]	δ experimental [ppm]
8.44	8.20
6.64	6.50
2.78	2.90

[49.a] Pretsch, E. **Tablas Para La Elucidación Estructural De Compuestos Orgánicos Por Métodos Espectroscópicos**, Editorial ALMAMBRA, S.A, 1^a Edición Española, 1980.

5.2 ESTERIFICACIÓN DE LA 17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (DHT):

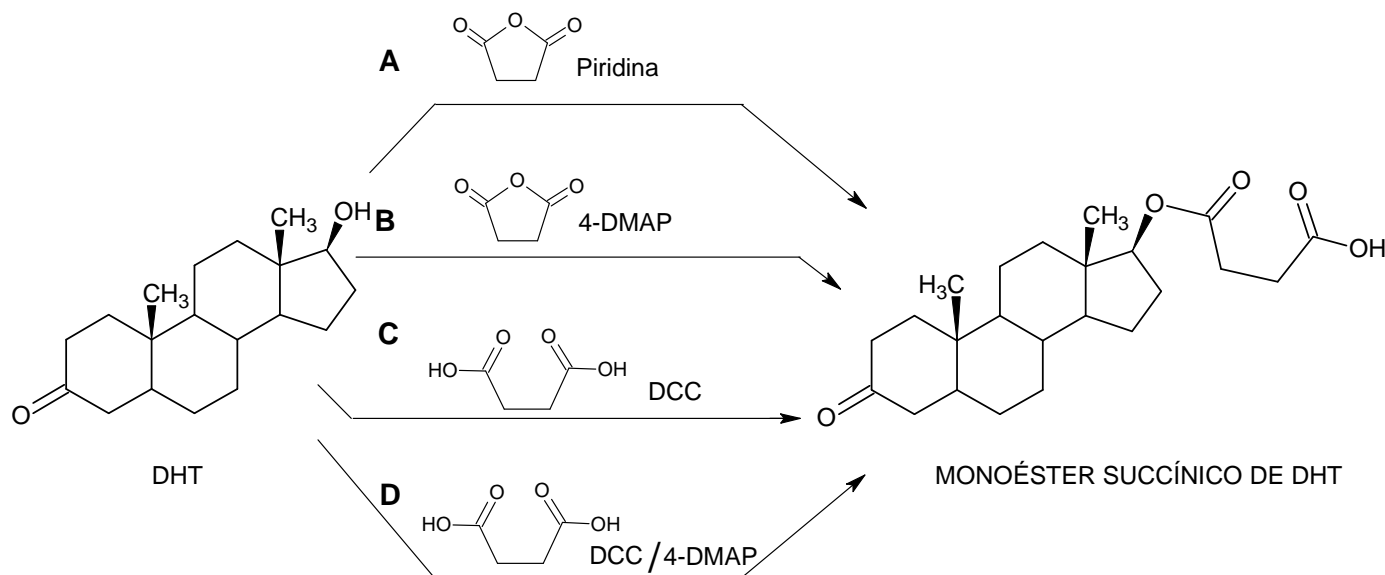
El procedimiento experimental que se planteó, fue realizar una reacción sobre un sustituyente en el anillo D del esqueleto esteroidal de la dihidrotestosterona (DHT) que involucraba la esterificación del grupo hidroxilo en el C-17 con los anhídridos y ácidos de interés: anhídrido succínico, anhídrido maleico, ácido succínico y ácido maleico, además de comparar la eficiencia de la 4-DMAP, con la piridina y el DCC como agentes catalizadores de dicha esterificación. El avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF), empleando para ello placas ALUGRAM® SIL

G/UV₂₅₄ y una mezcla *n*-hexano:acetona (3:2; v/v) como fase móvil. Los productos sintetizados fueron purificados por cromatografía en columna, empleando para ello sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de *n*-hexano:acetona (4:1; v/v) como fase móvil. Lo solventes fueron recuperados en un rotavapor.

5.2.1 Preparación del monoéster succínico de la dihidrotestosterona: Procedimientos A, B, C y D.

A continuación se muestra el esquema de los procedimientos llevados a cabo:

Esquema 11. Procedimientos generales empleados para la síntesis del monoéster succínico de la DHT.



En la síntesis del monoéster succínico de la DHT sólo se observó la formación de producto bajo las condiciones descritas en los procedimientos **A.4**, **B.3** y **D.1**.

**PROCEDIMIENTO A:**

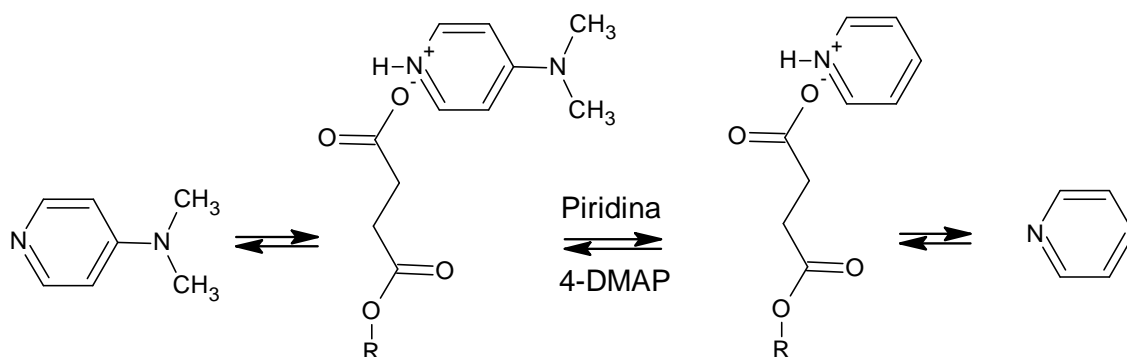
En el procedimiento **A.4** se encontró que para esterificar la DHT con anhídrido succínico y piridina como catalizador, era necesario el calentamiento de la mezcla a una temperatura mayor a 100°C, por ésta razón se optó por usar tolueno seco como solvente, ya que en las pruebas con CHCl_3 (procedimiento **A.1**), DCE (dicloroetano, procedimiento **A.2**) y CH_3CN (procedimiento **A.3**) no se apreció resultado alguno en cuanto a la formación de producto. Esta necesidad de aumento en el temperatura podría deberse al impedimento estérico que ocasiona el metilo angular C-18 sobre el grupo hidroxilo en C-17.

PROCEDIMIENTO B:

En el procedimiento **B.3**, se encontró que para esterificar la DHT con anhídrido succínico y usando la 4-DMAP como catalizador de la reacción en lugar de la piridina, también era necesario emplear un solvente con p.e superior a los 100°C, ya que en **B.2**, al usar DCE (p.e 85°C) como solvente, sólo al sexto día en reflujo continuo se logró apreciar una ligera aparición de producto de reacción por CCF. Al usar el tolueno en lugar del DCE, el producto comenzó a formarse desde el primer día del reflujo. Con respecto al tiempo de la reacción en **B.3**, tan solo tres días en reflujo continuo fueron suficientes para que la DHT reaccionara completamente, dicho tiempo resultó ser menor del tiempo empleado en la esterificación del procedimiento **A.4** (siete días), lo que confirma que la acción catalítica de la 4-DMAP es mayor que la de la piridina. En **B.3** se emplearon 3 equivalentes en moles de piridina (con respecto a los moles de carboxilatos) para que actuara como una posible base auxiliar de la 4-DMAP, debido a que el producto éster que se forma posee un grupo ácido carboxílico que podría, a través de una reacción ácido base, mantener al catalizador de la reacción en su forma protonada afectando su acción catalítica. Entonces, con la presencia de la piridina podría disminuir este efecto aumentando la cantidad de 4-DMAP disponible para la

catalisis (**Esquema 12**). Cabe acotar que si se agregara un exceso de 4-DMAP, la presencia de una base auxiliar no sería necesaria.

Esquema 12. Equilibrios ácido-base entre la 4-DMAP, el monoéster succínico producido y la piridina.



PROCEDIMIENTO C:

En los procedimientos descritos en **C**, se pudo observar que el empleo de DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida) como único catalizador, el uso simultáneo de DCC y piridina, la polaridad del solvente y la temperatura del medio, no son suficientes para activar la reacción para la esterificación de la DHT con ácido succínico.

PROCEDIMIENTO D:

En cuanto al procedimiento **D.1**, pasados los primeros cinco minutos de agitación de la mezcla de reacción, se observó la formación de un sólido insoluble que correspondía a la formación de DHU (diciclohexilúrea) por reacción de la DCC. La presencia de DHU se confirmó por determinación del punto de fusión del sólido



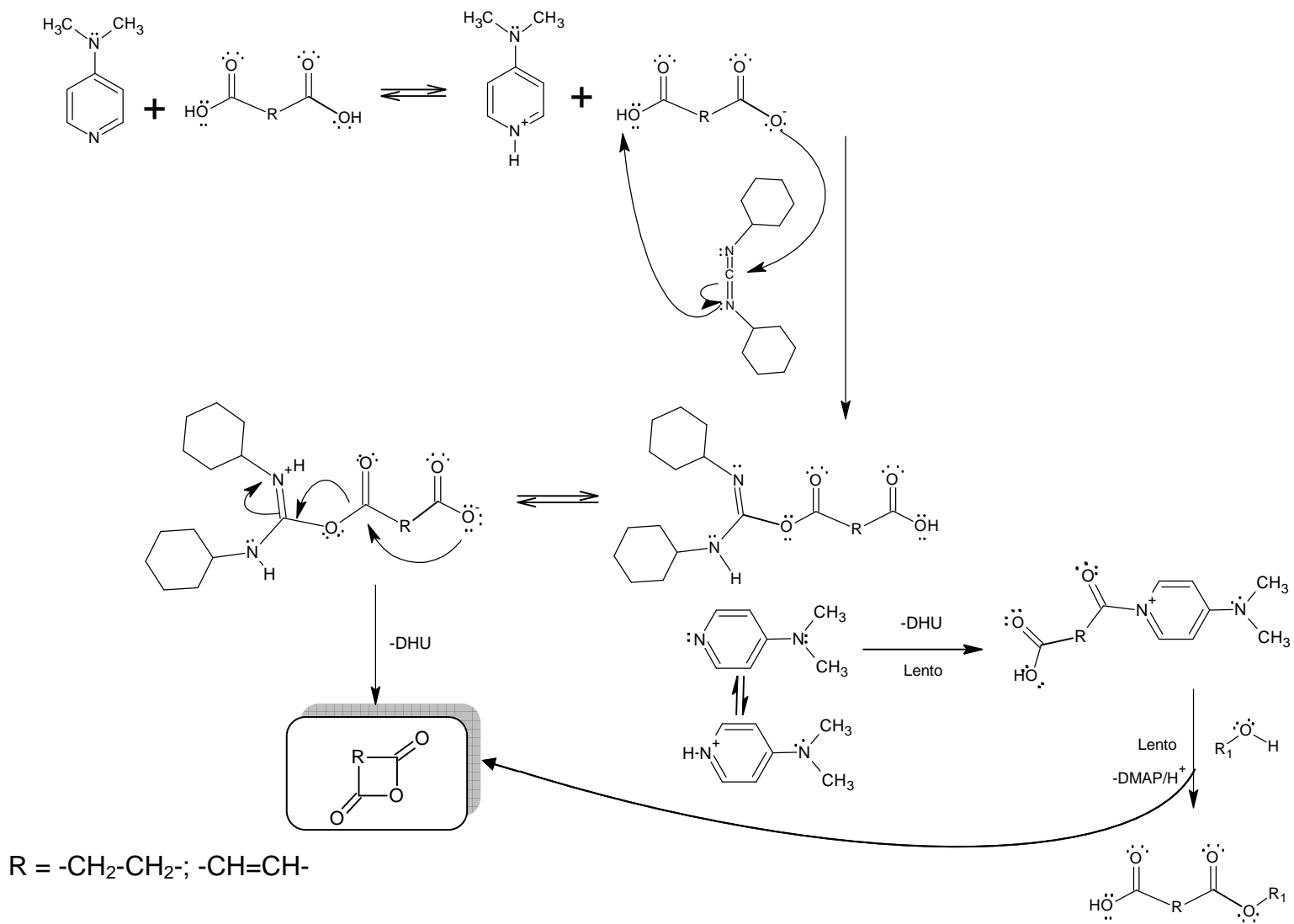
insoluble (p.f. 222-226°C). También se encontró que en estas condiciones suaves de reacción, la esterificación de la DHT con ácido succínico procede como una reacción incompleta, ya que no se apreció la desaparición total de la DHT ni a temperatura ambiente ni al calentar la mezcla de reacción. No se descarta el hecho de una posible formación de *N*-acilúrea como producto colateral en **D.1**, ya que la acción principal de la 4-DMAP de impedir dicha formación, podría estar inhibida por influencia del ácido carboxílico^[26].

Lo que se esperaba con las condiciones del procedimiento **D.1**, era que fuese una reacción completa y que procediera en un tiempo no mayor a tres días, tal y como se ha obtenido en otras reacciones análogas^{[50][51]}. Si se considerara que la reacción procedió de forma esperada por el simple hecho de la rápida aparición del sólido blanco insoluble en el medio de reacción (desde el primer día de reacción), entonces, debería haberse apreciado desaparición total de la DHT en menos de siete días de reacción, ya que en teoría cada molécula de DHU sólo puede ser formada al consumir una molécula del alcohol (DHT)^[26], teoría que sólo ha sido demostrada con ejemplos donde se emplean ácidos monocarboxílicos. Por lo tanto, en este procedimiento (**D.1**), es correcto suponer que la reacción es afectada por una reacción colateral. Posiblemente en el intermediario *O*-monosuccinildiciclohexilisoúrea ocurre un ataque nucleofílico intramolecular del carboxilato disponible del succinato sobre su acilo *O*-enlazado, generándose entonces anhídrido succínico y liberación de la DHU sin actuación nucleofílica de la 4-DMAP, ya que se encontraría en su forma protonada. Otra posibilidad de reacción colateral es que, debido a que la acción de la 4-DMAP está inhibida por el medio ácido, entonces sí se están generando cantidades de *N*-succinildiciclohexilúrea en el medio de reacción. Otra posibilidad es que, debido a la cecania del carboxilato succínico al acilo en los intermediarios *O*-monosuccinildiciclohexilisoúrea y *N*-monosuccinildimetilaminopiridinio este anión compite nucleofílicamente Vs el ataque de la 4-DMAP y de la DHT respectivamente; el posible mecanismo se aprecia en el **Esquema 13**. El ambiente también podría estar



afectando a la reacción, ya que tampoco fue llevada a cabo en una atmósfera inerte tal y como lo han realizado en otros estudios^[52], posiblemente porque la DCC es una sustancia fuertemente higroscópica lo que podría ocasionar que el agua adsorbida por contacto con el aire, reaccione con alguno de los intermediarios formados durante el proceso de reacción. Cabe acotar que no se empleó otra amina terciaria de mayor basicidad que la de la 4-DMAP, para que actuara como base auxiliar de dicho catalizador, lo que también pudo haber disminuido en gran medida la velocidad y el rendimiento de la reacción^{[24][25]}.

Esquema 13. Posible mecanismo de reacción de Steglich para los ácidos succínico y maleico en ausencia de una amina terciaria de mayor basicidad que la de la 4-DMAP.





Para confirmar si los productos obtenidos en **A.4**, **B.3** y **D.1** se trataban del mismo compuesto, éstos fueron comparados a través de su p.f y de su R_f desde una mezcla *n*-hexano:acetona, 3:2 v/v, obteniéndose que efectivamente se trataban del mismo producto. Estos resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 10. Comparación de R_f y p.f para los productos obtenidos en A.4, B.3 y D.1:

Producto	R_f (<i>n</i> -hexano:acetona, 3:2 v/v)	P.f (°C)
A.4	0,34	149-153
B.3	0,34	150-153
D.1	0,34	145-148

Caracterización para el producto obtenido como monoéster succínico de la DHT:

Para confirmar la estructura del producto monoéster succínico de la DHT, fue necesario realizar su caracterización por las técnicas de IR, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$.

IR: En el espectro de IR del producto **D.1** (**Espectro N° 6**, KBr) se aprecia una señal ancha de intensidad media entre 3700 y 2500 cm^{-1} correspondiente a vibraciones de tensión originadas por enlaces de tipo O-H, atribuibles al grupo ácido carboxílico; entre 2967,2 y 2850,4 cm^{-1} se aprecian señales agudas e intensas, correspondientes a las vibraciones de tensión simétricas y asimétricas de enlaces $\text{Csp}^3\text{-H}$ ($-\text{CH}_2-$ y CH_3). En 1716,7 cm^{-1} se aprecia una señal aguda e intensa referente a vibraciones de tensión de enlaces C=O, al hacer una ampliación sobre esta banda (**Espectro N° 6.1**), se puede observar la presencia de otro grupo C=O a 1731,7 cm^{-1} ; entre 1445,0 y 1387,6 cm^{-1} se observan señales agudas y de mediana intensidad correspondientes a vibraciones de tipo flexiones simétricas y asimétricas de enlaces $\text{C sp}^3\text{-H}$ ($-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_3$). En 1172,3 cm^{-1} señal aguda e intensa correspondiente a la vibración de tensión asimétrica de



enlaces O-C(O)-C (característica de los ésteres). Con las señales observadas es posible suponer la existencia de varios grupos carbonilo, el grupo ácido carboxílico y el grupo éster.

¹H-RMN: En el espectro de ¹H-RMN de **D.1 (Espectro N° 7**, CDCl₃), se aprecian una serie de multipletes cuyas señales son de difícil asignación debido a la estructura del compuesto. Sin embargo, se logran observar un singlete centrado en $\delta=0,78$ ppm y otro en $\delta=0,99$ ppm; ambas señales atribuibles a los protones metílicos localizados en C-18 y C-19 respectivamente. Entre otras señales consideradas de gran importancia se encuentran: un singlete a $\delta=10,35$ ppm, atribuible al protón del -OH del ácido carboxílico; el protón sobre C-17 muestra un multiplete centrado en $\delta=4,59$ ppm, a campo más alto que el desplazamiento apreciado para el mismo protón en el material de partida (3,58 ppm, **Espectro 3**) como consecuencia del cambio del grupo hidroxil vecinal por el grupo éster; un multiplete centrado a $\delta=2,63$ ppm, ausente en el material de partida (**Espectro 3**), asignado a los protones de los -CH₂- de la cadena succinil adicionada a la DHT.

¹³C-RMN: El espectro de ¹³C-RMN (**Espectro N° 8**, CDCl₃), muestra tres carbonos carbonílicos, además de la modificación del desplazamiento químico del C-17 con respecto al material de partida (**Tabla 11**), lo que confirma que el producto obtenido es el monoéster succínico de la DHT. Las señales a $\delta=24,48$ ppm, 25,16 ppm y 49,32 se atribuyen a la presencia de DHU y la señal a $\delta=29,38$ ppm se debe a la presencia de *n*-hexano.



Tabla 11. Datos espectroscópicos ^{13}C -RMN de la DHT^[49.b] (Espectro 2), CDCl_3 y del posible éster succínico (Espectro 8), CDCl_3 .

DHT	Ester succínico de la DHT	
Señal δ (ppm)	Señal δ (ppm)	Asignación
212,25	212,25	C-3
81,79	82,82	C-17
53,97	53,40	C-9
50,88	50,24	C-14
46,79	46,30	C-13
44,72	44,29	C-5
43,04	42,44	C-4
38,63	38,18	C-1
38,19	37,77	C-2
36,71	36,51	C-10
35,79	35,40	C-8
35,49	34,86	C-7
31,31	30,91	C-15
30,46	28,45	C-6
28,85	27,13	C-11
23,45	23,23	C-16
21,10	20,61	C-19
11,55	11,81	C-18
11,23	11,17	C-3
----	176,93	CO_2
----	171,90	CO_2H
----	28,95	C α -éster
----	28,82	C β -éster

[49.b] Neacato, P. *Síntesis de derivados de androstanos como posibles agentes antivirales*. Trabajo Especial de Grado. Facultad de Ciencias. UCV 2007.

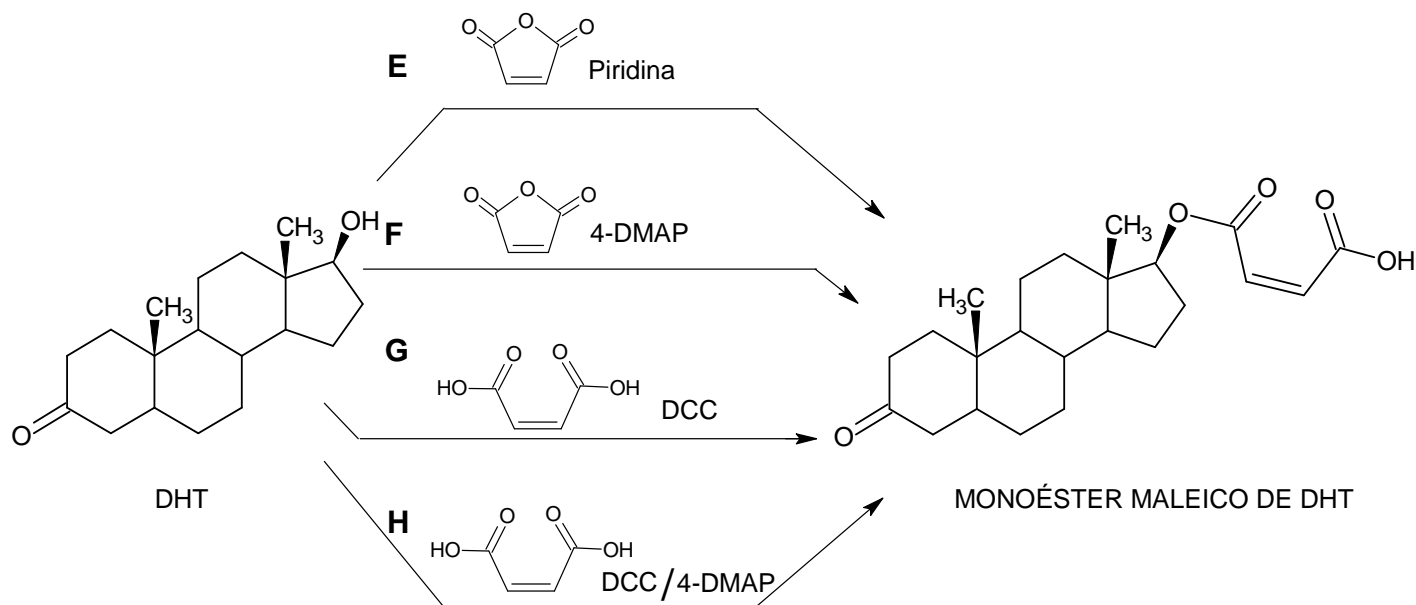
Para la obtención del monoéster succínico de la DHT, las condiciones establecidas en los procedimientos **A.4**, **B.3** y **D.1** resultan ser las rutas apropiadas para dicha síntesis. Sin embargo, al comparar los rendimientos y los tiempos de reacción (**Tabla 12**), se aprecia claramente que el procedimiento de esterificación de Steglich o procedimiento **D.1**, resulta ser el menos viable debido a que la reacción es incompleta y además, de que requiere del uso de exceso del ácido succínico y el empleo simultáneo

de la 4-DMAP y el DCC (exceso), siendo este último una alta fuente de impurezas cuando es transformado en DHU, las cuales son difíciles de extraer de la mezcla de reacción. El procedimiento **B.3** muestra el mismo rendimiento que en **A.4**, sin embargo, en **A.4** la reacción se completa al 8vo día de haberse sometido a reflujo constante y en **B.3** se completa en un máximo de 4 días de reflujo. Por lo tanto el procedimiento **B.3** ha resultado ser el método más factible en cuanto a tiempo de reacción y rendimiento para la obtención del monoéster succínico de la DHT.

5.2.2 Preparación del monoéster maleico de la dihidrotestosterona: Procedimientos E, F, G y H.

A continuación se muestra el esquema de los procedimientos llevados a cabo:

Esquema 14. Procedimientos generales empleados para la síntesis del monoéster maleico de la DHT.





En la síntesis del monoéster maleico de la DHT sólo se observó la formación de productos bajo las condiciones descritas en los procedimientos **E.1**, **F.1** y **H.1**. El anhídrido maleico y su ácido correspondiente mostraron alta reactividad bajo las condiciones a las cuales fueron sometidos en dichos procedimientos.

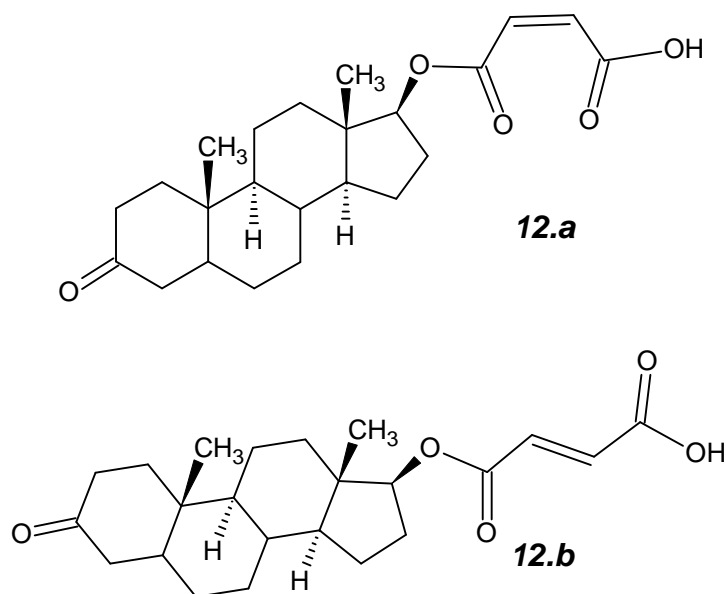
PROCEDIMIENTOS E Y F:

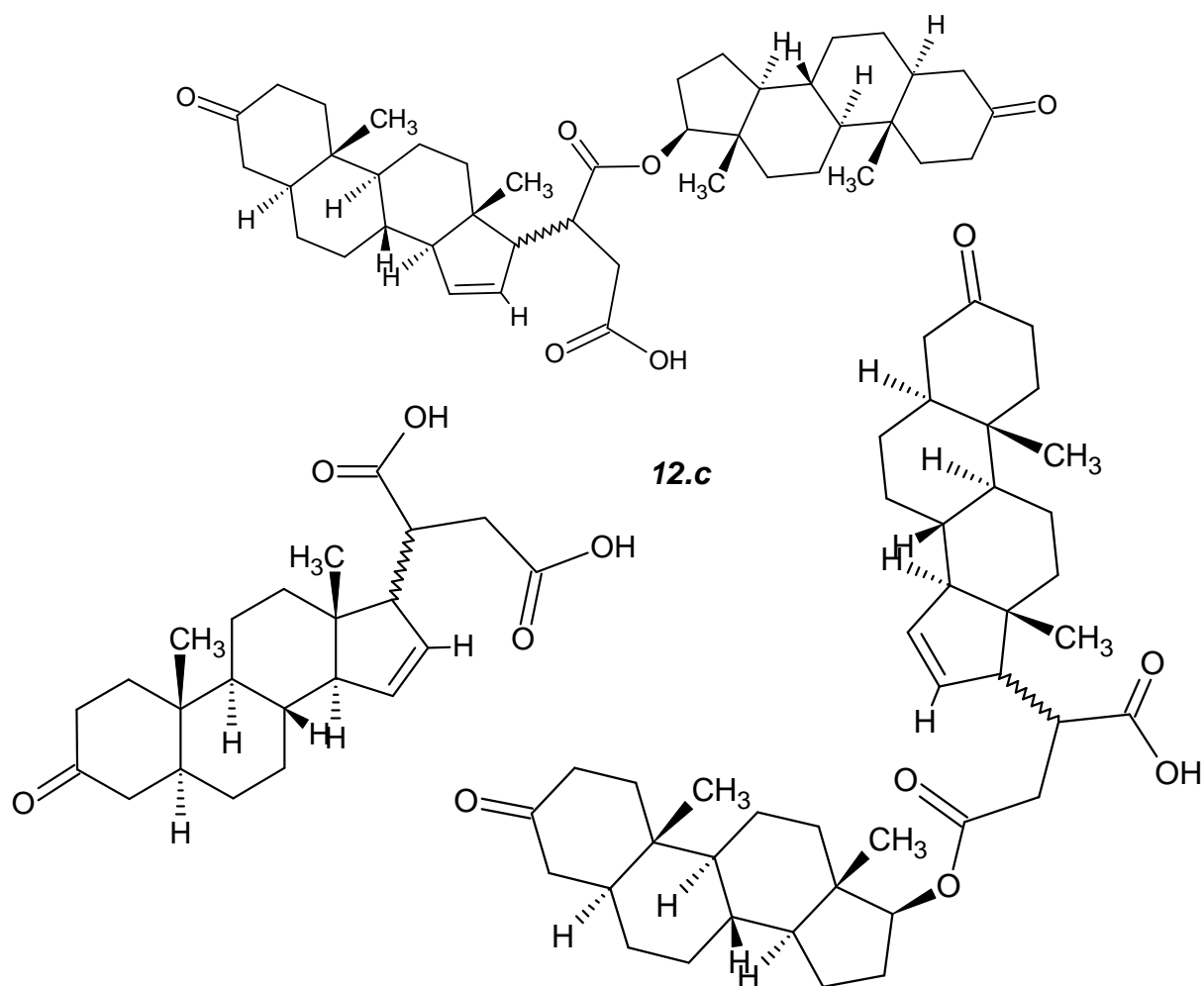
En los procedimientos **E.1** y **F.1**, se empleó tolueno como solvente ya que la esterificación de la DHT con el anhídrido maleico no procedió empleando CHCl_3 , DCE ni CH_3CN como solventes de la reacción. En **E** y **F**, al añadir la piridina y 4-DMAP respectivamente a las mezclas de reacción, se apreció oscurecimiento y burbujeo suave de las mismas y luego, al someter a reflujo, se intensificó el burbujeo y las mezclas se ennegrecieron rápidamente formando un precipitado viscoso y negruzco en el fondo de los balones de reacción; la aparición de dicho precipitado puede atribuirse a la formación de un producto colateral por descomposición del anhídrido maleico debido a la presencia de las aminas terciarias y a las altas temperaturas en los medios de reacción. Se ha encontrado que el anhídrido maleico, en presencia de cationes de metales alcalinos o aminas sufre una autooxidación o descomposición exotérmica y que dicha descomposición incrementa su velocidad cuando se aumenta la temperatura del medio. El Na^+ y la piridina son particularmente efectivos para activar la autooxidación, aún en concentraciones por debajo de 0,1% en mol, generando la rápida descomposición del anhídrido y la liberación de CO_2 como producto principal^{[53][54][55]}.

Con respecto a **E.1** y **F.1**, al analizar el avance de las reacciones por CCF, se apreció la formación de varios productos de reacción entre los cuales se encontraban el de deshidratación de la DHT (**Espectro N°9**, KBr) como producto mayoritario y otros de mayor polaridad que la DHT, siendo estos últimos posiblemente productos de:

- Obtención del monoéster maleico de la DHT (**Figura 12a**), como consecuencia del curso normal de la reacción.
- Obtención del monoéster fumárico de la DHT^[56] (**Figura 12b**), por isomerización del monoéster maleico, como consecuencia de las altas temperaturas en el medio de reacción.
- Obtención de derivados del ácido succínico a partir de una eno-adición o reacción Alder-eno^{[57][58]} entre el producto de deshidratación de la DHT y el anhídrido maleico como consecuencia de las altas temperaturas en el medio de reacción (**Figura 12c**).
- Alguna otra reacción colateral desconocida.

Figura 12. Algunos de los posibles productos obtenidos con las condiciones E y F.





Los productos obtenidos en **E.1** y **F.1** fueron comparados a través de su R_f en una mezcla *n*-hexano:acetona, 3:2 v/v, obteniéndose que en **E.1** aparece un producto con R_f de 0,21 que no se observa en la mezcla **F.1**. Estos resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 12. Comparación de R_f para los productos obtenidos en E.1 y F.1:

PROCEDIMIENTO E.1	R_f	PROCEDIMIENTO F.1	R_f
E.1.1	0,72	F.1.1	0,72
E.1.2 (mezcla)	0,21	F.1.2 (mezcla)	0,14; 0,12; 0,06; 0,03
E.1.3 (mezcla)	0,14; 0,12; 0,06; 0,03	---	---

Para tener una idea de las posibles estructuras de los productos de **E.1** o **F.1** que presentaban mayor polaridad que la DHT, fue necesario realizar su caracterización por las técnicas de IR y $^1\text{H-RMN}$. Este análisis se discutirá más adelante en conjunto con los resultados obtenidos en el procedimiento **H.1**.

PROCEDIMIENTO G:

En los intentos de reacción de los procedimientos **G**, al igual que en los procedimientos **C**, se pudo observar que el empleo de DCC como único catalizador, el uso simultáneo de DCC y piridina, la polaridad del solvente y las altas temperaturas no logran activar la reacción para la esterificación de la DHT con ácido maleico.

PROCEDIMIENTO H:

De forma análoga a los procedimientos **E.1** y **F.1**, en **H.1** también se apreció la aparición de varios productos de reacción con mayor polaridad que la DHT por CCF incluyendo al posible monoéster maleico (R_f : 0,21; análogo al producto **E.1.2**). Al purificar **H.1** por cromatografía en columna, sólo se logró recuperar la mezcla de productos de mayor polaridad que el material de partida, por esta razón se optó por purificar a través de una cromatografía de placa preparativa, con la mezcla de solventes *n*-hexano/acetona 3:2, v/v. También se encontró que en estas condiciones suaves de



reacción, la esterificación de la DHT con ácido maleico procede como una reacción incompleta, ya que no se apreció la desaparición total de la DHT ni a temperatura ambiente ni al calentar la mezcla de reacción. Pasados los primeros cinco minutos de agitación de la mezcla de reacción, se observó la formación de un sólido insoluble que correspondía a la formación de DHU por reacción de la DCC. La presencia de DHU se confirmó por determinación del punto de fusión del sólido insoluble (p.f. 223-226°C). Al igual que en **D.1**, en **H.1** se puede inferir acerca de una posible reacción colateral, ya que se genera gran cantidad de DHU sin que la DHT haya reaccionado completamente: se produce anhídrido maleico. El posible mecanismo está descrito en el **Esquema 13**. Cabe acotar que tampoco se empleó otra amina terciaria para que actuara como base auxiliar de la 4-DMAP, lo que también pudo haber aumentado el tiempo y disminuido en gran medida el rendimiento de la reacción^{[30][31]}. En **H.1** también se aprecia el ennegrecimiento de la mezcla de reacción cuando la 4-DMAP o el DCC son añadidos. Dicho oscurecimiento es producto de la descomposición del anhídrido maleico por acción de la amina terciaria tal y como fue discutido en los párrafos anteriores. Para confirmar la estructura del producto monoéster maleico de la DHT, fue necesario realizar su caracterización por las técnicas de IR y ¹H-RMN. No fue posible el análisis por ¹³C-RMN debido a que la cantidad de producto que se obtuvo fue insuficiente.

Caracterización para los productos polares obtenidos en E.1 y H.1:

IR: En los espectros de IR de **E.1.2** y **H.1** (**Espectros N° 10** y **13** respectivamente), se aprecian bandas características de la DHT, al igual que las señales correspondientes a la vibración de tensión asimétrica del grupo O-C(O)-C, más las señales agudas e intensas correspondientes a vibraciones de tensión de enlaces C=O y que al hacer un acercamiento sobre dichas bandas, se pueden observar la presencia de otros grupos C=O, lo que hace suponer que los productos son ésteres ácidos similares al obtenido en **A.4**, **B.3** o **D.1**.



¹H-RMN: En la siguiente tabla se muestran las señales de mayor importancia para los espectros de ¹H-RMN de los productos polares de **E.1** (**E.1.2** y **E.1.3**) y **H.1**, y su asignación correspondiente:

Tabla 13. Datos espectroscópicos ¹H-RMN, CDCl₃, de los productos obtenidos como E.1.2, E.1.3 y H.1 (Espectros N° 11, 12 y 14 respectivamente).

E.1.2		E.1.3		H.1	
δ [ppm]	Asignación (multiplicidad)	δ [ppm]	Asignación (multiplicidad)	δ [ppm]	Asignación (multiplicidad)
0,83	CH ₃ , C-18 (s)	0,78	CH ₃ , C-18 (s)	0,83	CH ₃ , C-18 (s)
1,00	CH ₃ , C-19 (s)	0,99	CH ₃ , C-19 (s)	1,00	CH ₃ , C-19 (s)
4,69	Csp ³ -H, C-17 (m)	4,58	Csp ³ -H, C-17 (m)	4,73	Csp ³ -H, C-17 (m)
6,89	Csp ² -H (m)	6,34	Csp ² -H (m)	6,44	Csp ² -H (m)
7,25	CDCl ₃ (s)	7,24	CDCl ₃ (s)	7,25	CDCl ₃ (s)
3,38	MeOH	7,14	S/A	4,33	DHU
5,28	S/A	7,21	S/A	7,00	---
8,00	S/A	7,17	S/A	---	---

S/A: señal sin asignación; s: singlete; m: multiplete.

Los espectros de ¹H-RMN para los productos **E.1.2** y **H.1** no mostraron señales características de algún derivado del ácido succínico, por lo tanto se descartó el hecho de que haya ocurrido una reacción Alder-eno como se creía inicialmente. El espectro de **E.1.2** muestra una señal a δ=3,38 ppm, asignable a la presencia de MeOH ya que el producto **E.1.2** había sido sometido previamente a un análisis por espectroscopia de UV empleando MeOH como solvente. Los tres espectros de ¹H-RMN son muy similares, lo que hace suponer que estructuralmente se trata de productos análogos. Sin embargo, por análisis de CCF, **E.1.2** presenta un valor de *R_f* de 0,20, superior al de la mezcla **E.1.3**; ésta última muestra derivados esteroidales con alta afinidad por la sílica, hasta el punto de retenerse por completo (“*R_f*: aproximadamente 0”) cuando es analizada en la



misma mezcla de *n*-hexano:acetona, 3/2 v/v. Estas diferencias de afinidad o polaridad podrían atribuirse al hecho de tener un derivado monoéster fumárico por isomerización de su monoéster maleico correspondiente en **E.1.3**, y/o a otros productos que derivan de los intermediarios de la descomposición del anhídrido maleico o de otras reacciones colaterales desconocidas como ya se había inferido con anterioridad. Debido a que por CCF, **E.1** muestra una diversidad de productos con polaridad superior a la del material de partida, las señales sin asignación en los espectros ¹H-RMN podrían corresponder a desplazamientos característicos de los productos colaterales. El espectro de ¹H-RMN (**Espectro 14**, CDCl₃) para el producto **H.1** muestra una señal a δ=4,33 ppm asignable a la presencia de DHU.

Desafortunadamente, el anhídrido maleico y su ácido correspondiente muestran una alta reactividad frente a las condiciones de esterificación planteadas en este TEG, al parecer, la obtención del monoéster maleico de la DHT no es factible empleando los catalizadores, ni los procedimientos aquí descritos. Cabe acotar que no existen reportados monoésteres maleicos de algún otro esteroide, que pudiera haber sido de gran contribución en este TEG, para la obtención del éster maleico esperado, a diferencia de monoésteres succínicos de Androstanos, de los cuales sí se tiene conocimiento de su obtención a través de la síntesis orgánica^{[59][60]}. Las razones por las cuales no se han obtenido buenos rendimientos en las síntesis de ésteres maleicos de esteroides o de algún otro terpeno de gran volumen en su estructura carbonada no han sido bien establecidas, sin embargo, otros autores han inferido acerca de una alta reactividad presente en el enlace C=C del anhídrido maleico^[61] y otros alquenos frente a altas temperaturas, medios alcalinos^{[53][54][55]}, ácidos y a otros catalizadores como por ejemplo ácidos de Lewis^[62], y para el caso donde se emplea el ácido maleico, por la posibilidad de reaccionar intramolecularmente produciendo su anhídrido correspondiente cuando es expuesto a un agente deshidratante como lo es el DCC, tal y como se ha inferido a partir de los resultados obtenidos en este TEG.

6. CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

La síntesis de la 4-DMAP puede ser llevada a cabo mezclando piridina, SOCl_2 , DMF a temperatura de reflujo. Sin embargo, ésta es una reacción compleja que requiere principalmente de un riguroso control térmico, ya que la temperatura de la reacción es una variable importante en el proceso de su obtención. En este TEG dicha síntesis fue lograda con un rendimiento de 31%.

Con respecto a las síntesis de los ácidos derivados de la DHT se encontró que las condiciones de esterificación de Steglich (cuando se utiliza DCC y 4-DMAP como catalizadores simultáneos) no son convenientes cuando se emplean los ácidos succínico y maleico como agentes acilantes, ya que éstos reaccionan intramolecularmente debido a la presencia de la DCC y a la cercanía de sus carboxilatos o acilos, formando sus anhídridos correspondientes, además de que para garantizar la monoesterificación del alcohol, es necesario añadir un exceso del diácido y de DCC, el cual, al transformarse en DHU es un alto contaminante de las mezclas de reacciones, lo que no ocurre en los casos donde se usan la DHT, los anhídridos succínico y maleico, y la piridina y/o 4-DMAP como catalizadores, ya que en estas condiciones sólo se forma el monoéster correspondiente.

La síntesis del monoéster succínico de la DHT puede lograrse empleando DHT, anhídrido succínico y 4-DMAP/piridina o sólo piridina como catalizador, en reflujo, con tolueno como solvente y tiempos de reacción de 4 y 8 días respectivamente, con rendimientos de 58% (con cualquiera de los catalizadores).

La síntesis del monoéster maleico de la DHT con anhídrido maleico en presencia de la piridina o la 4-DMAP y DHT también requiere de reflujo con tolueno como solvente, sin embargo, esta reacción no es factible, ya que este anhídrido reacciona espontáneamente frente a estas aminas terciarias, descomponiéndose y liberando CO_2

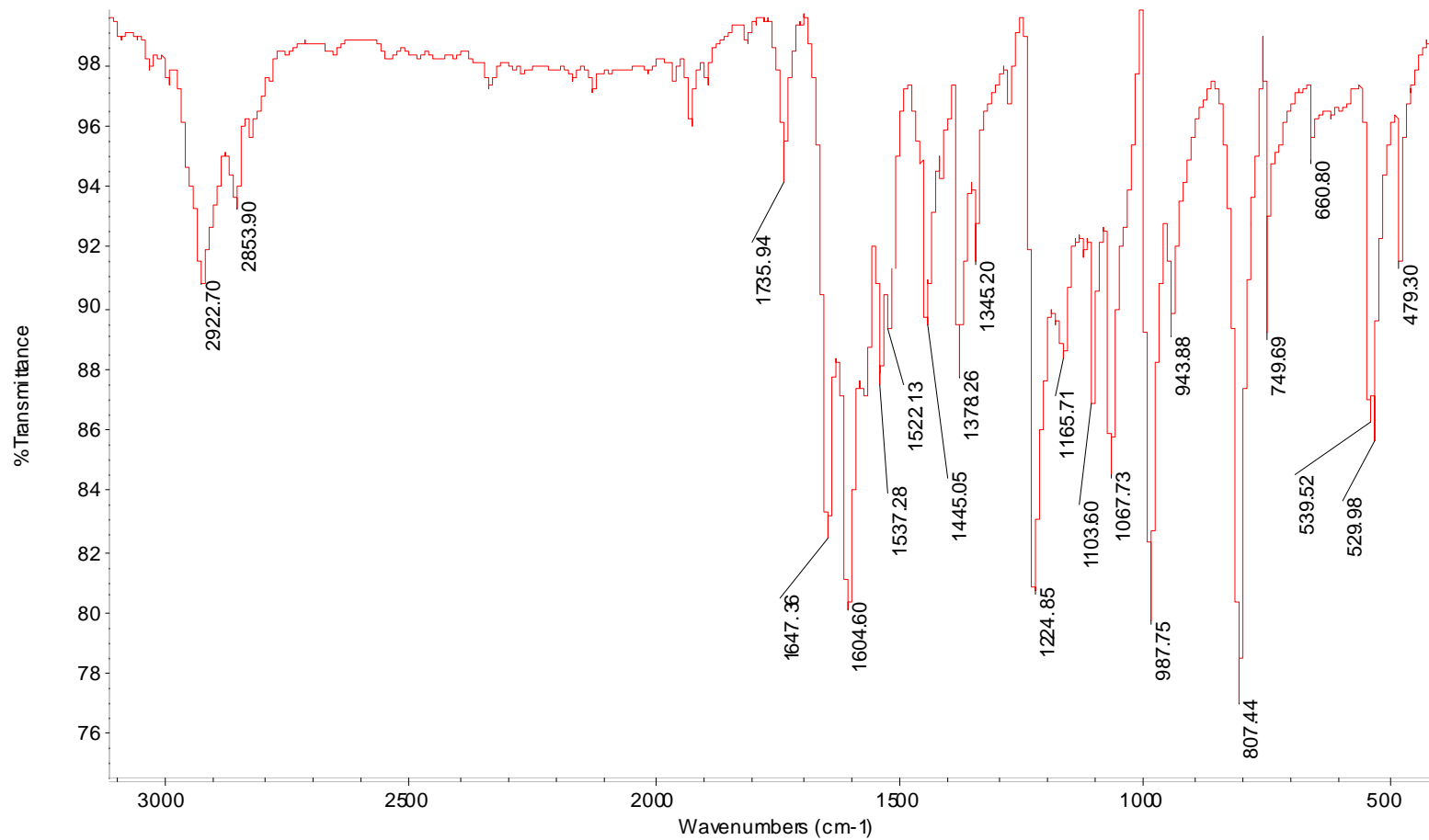


como producto principal. Dicha reacción de autooxidación está favorecida por el aumento de la temperatura de la mezcla reacción, lo que genera una competencia entre la reacción de esterificación del alcohol y la descomposición del anhídrido, además de que dicha descomposición también trae como consecuencia una serie de reacciones colaterales incluyendo la deshidratación de la DHT. En condiciones de esterificación de Steglich también se aprecia este hecho, lo que da una desventaja adicional al usar los métodos de Steglich para esta última síntesis.

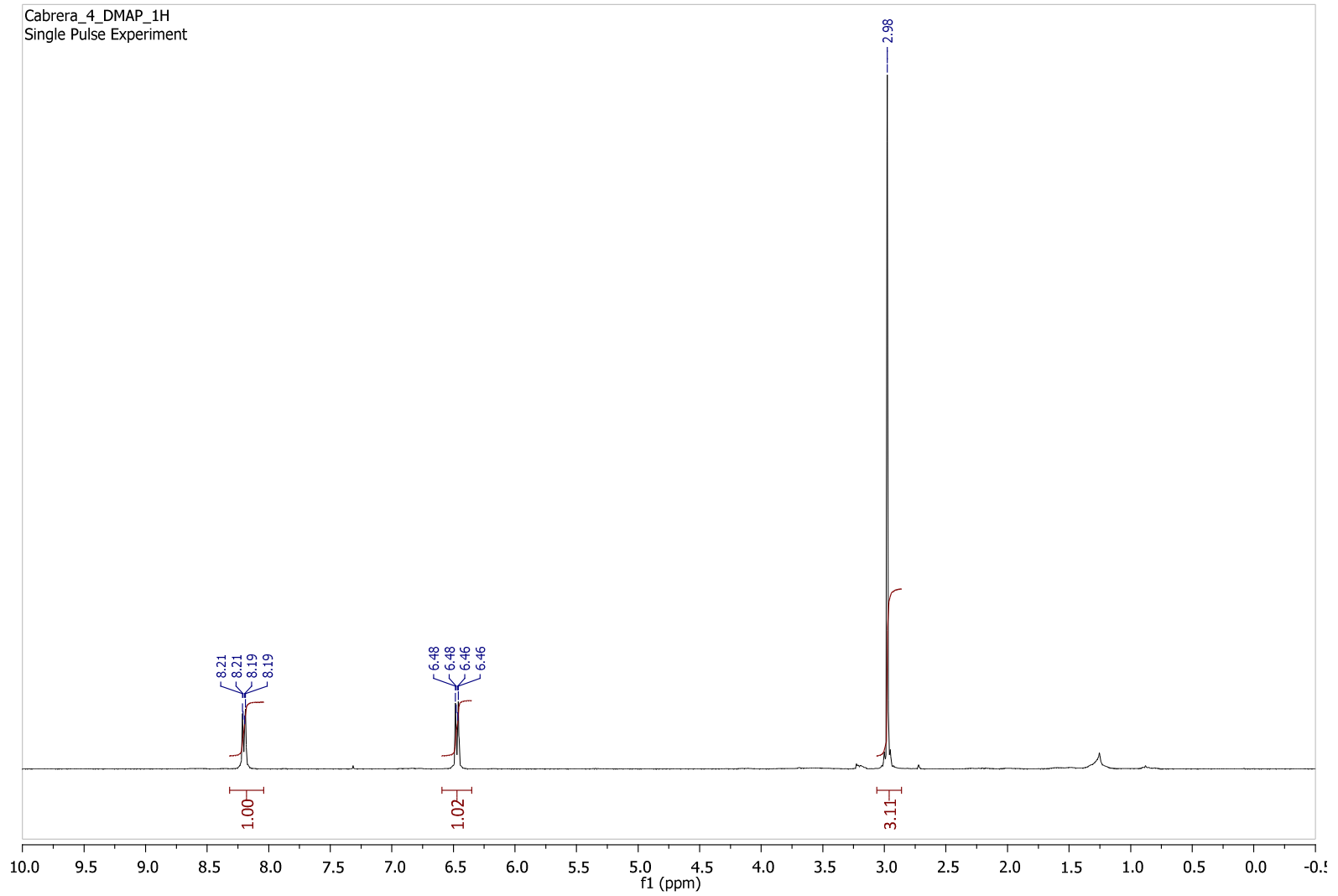
La síntesis del monoéster maleico de la DHT puede lograrse empleando DCC y 4-DMAP como catalizadores simultáneos, ácido maleico, DHT en una mezcla $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ como solventes, a temperatura ambiente, con un tiempo de reacción de 7 días, con rendimientos de 15%.

7. ESPECTROS

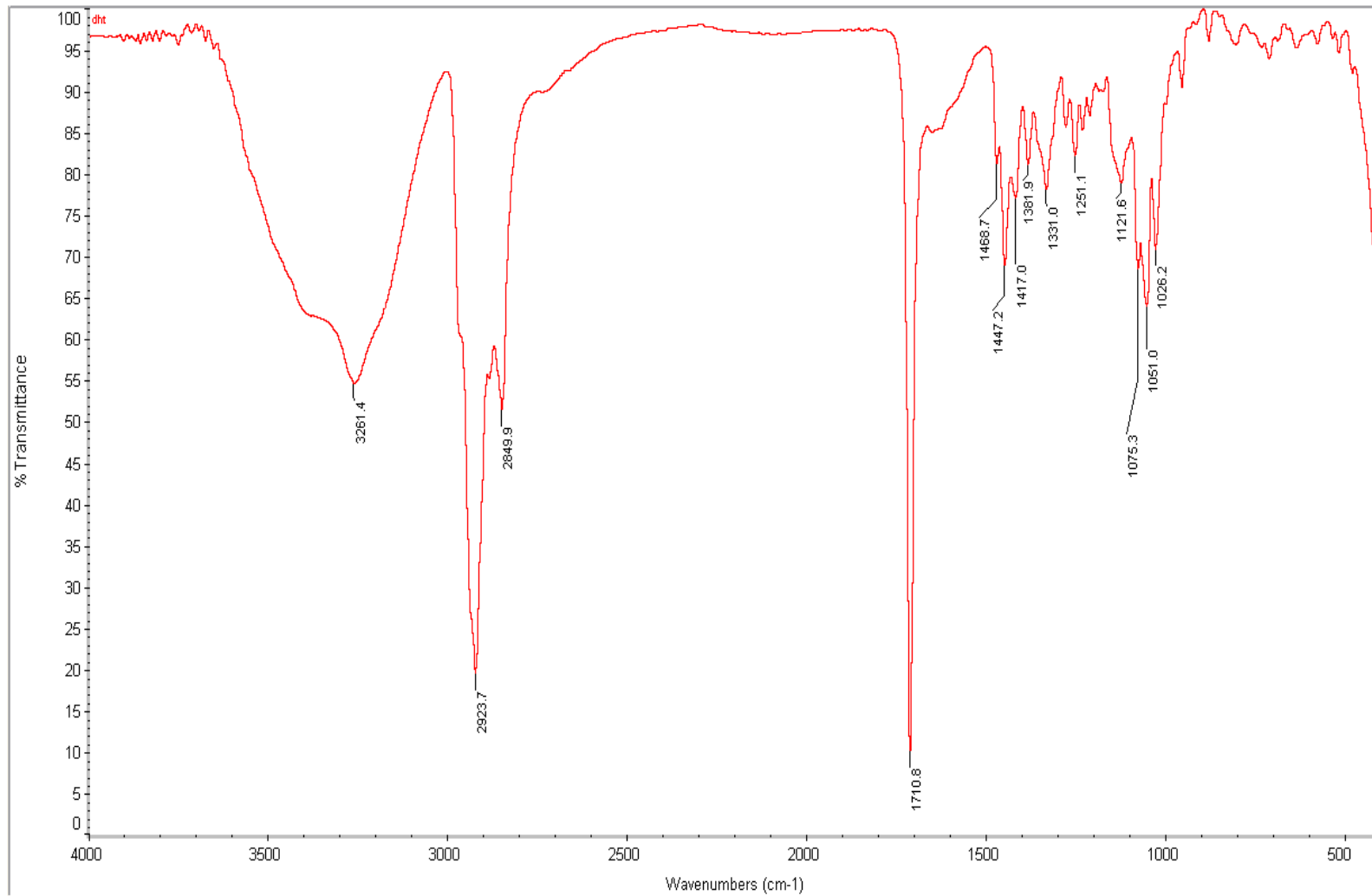
Espectro N°1. IR, KBr de la 4-DMAP.



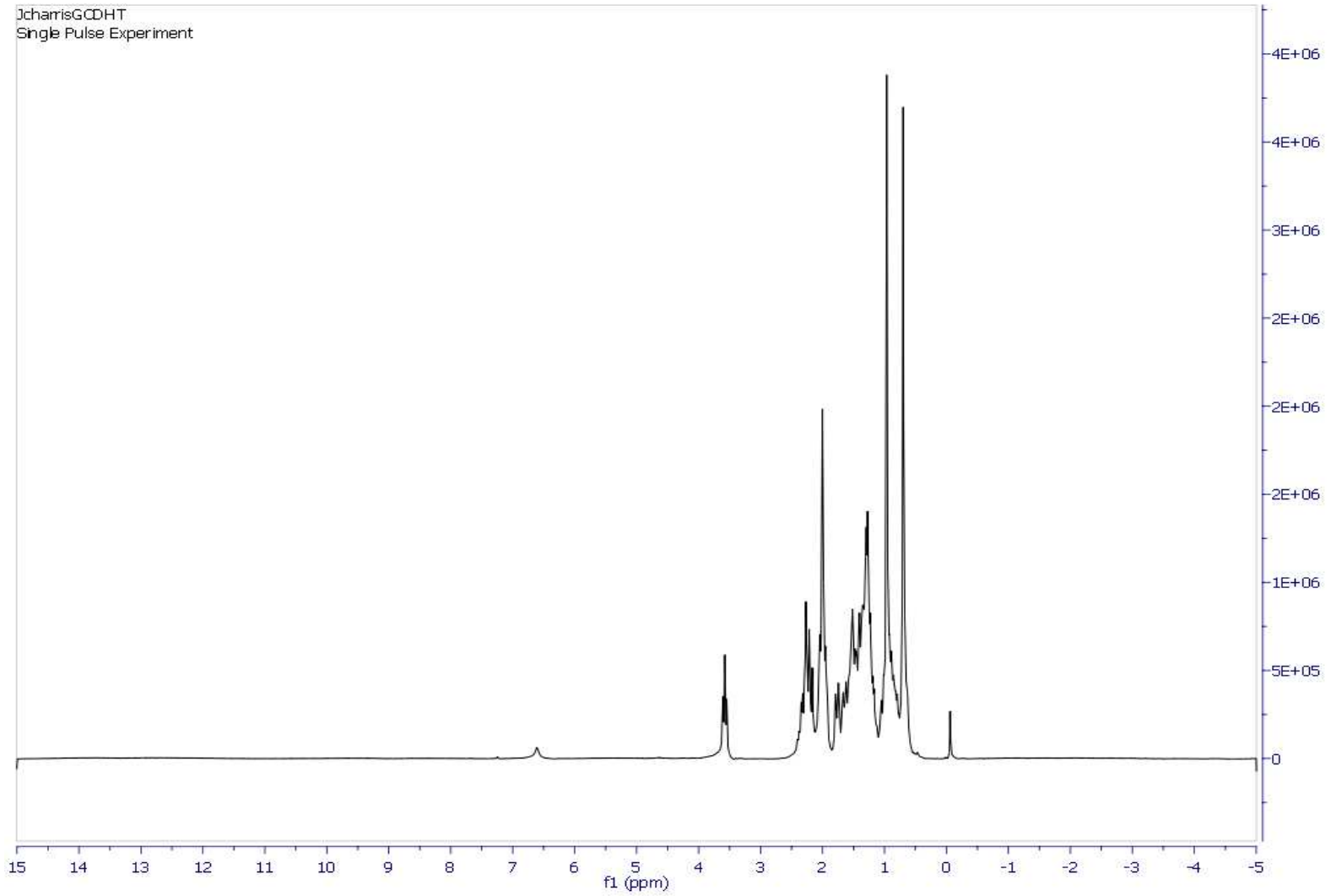
Espectro N°2. ^1H -RMN, CDCl_3 de la 4-DMAP.



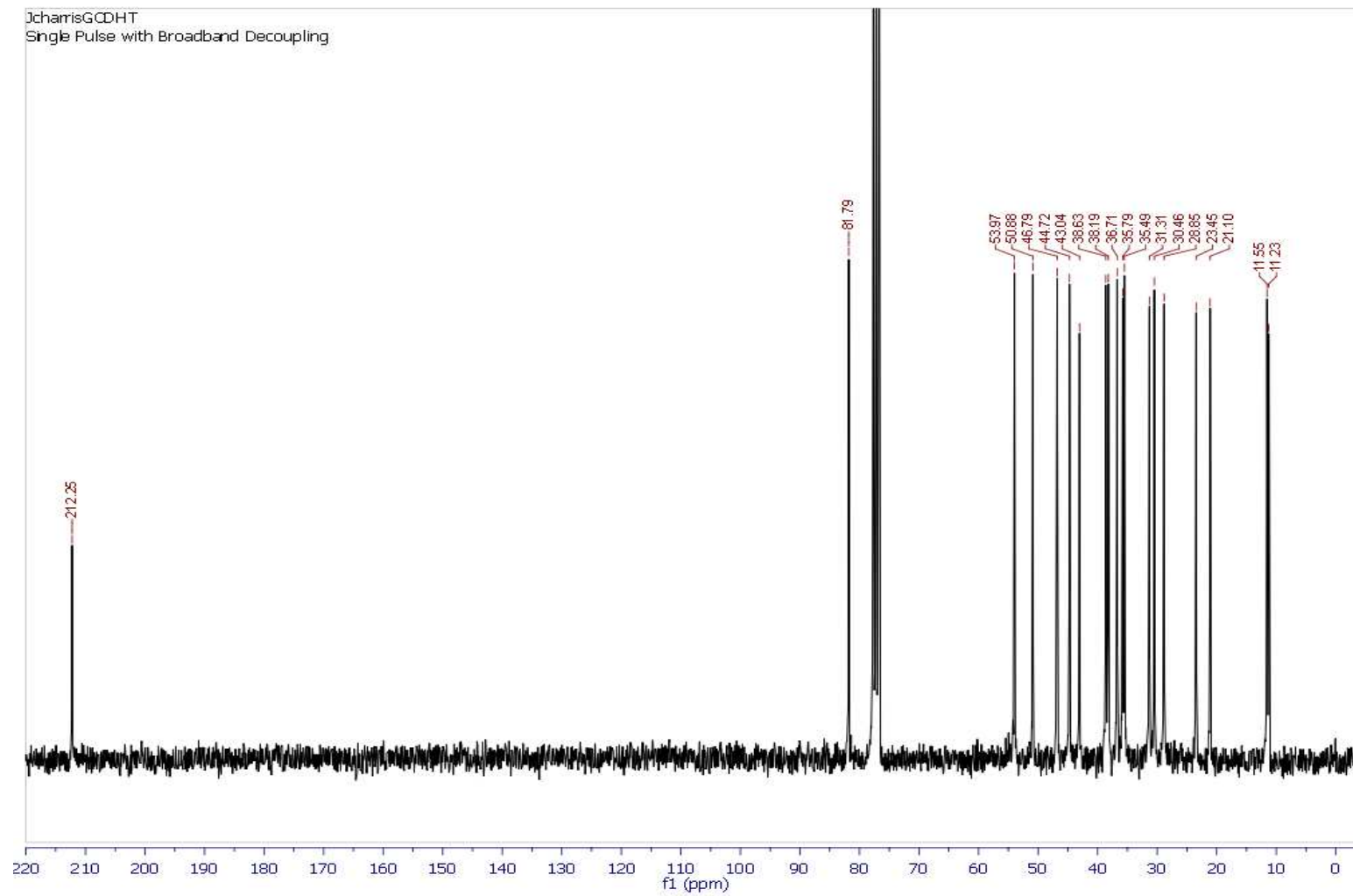
Espectro N°3. IR, KBr de la DHT.



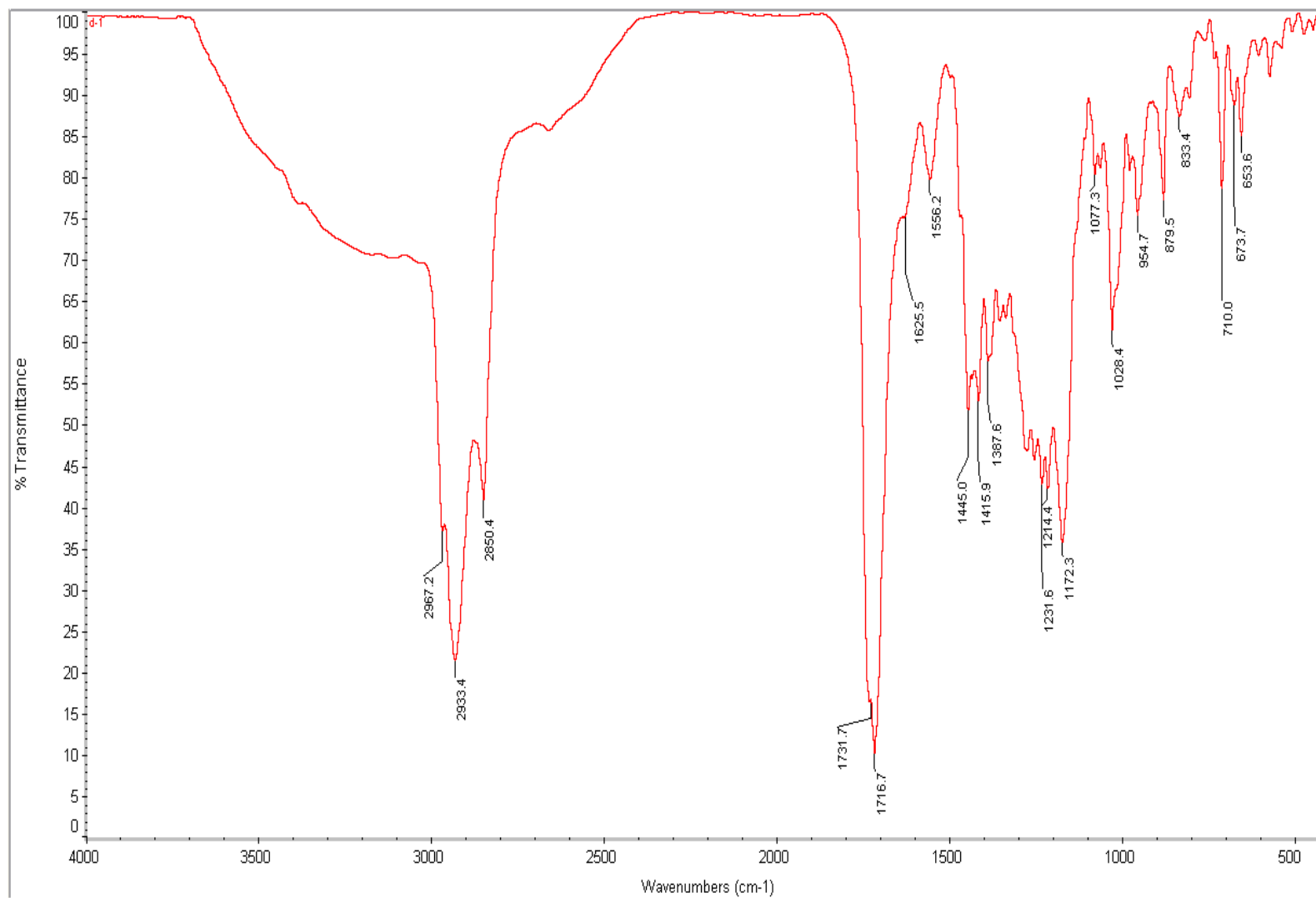
Espectro N°4. ^1H -RMN, CDCl_3 de la DHT.



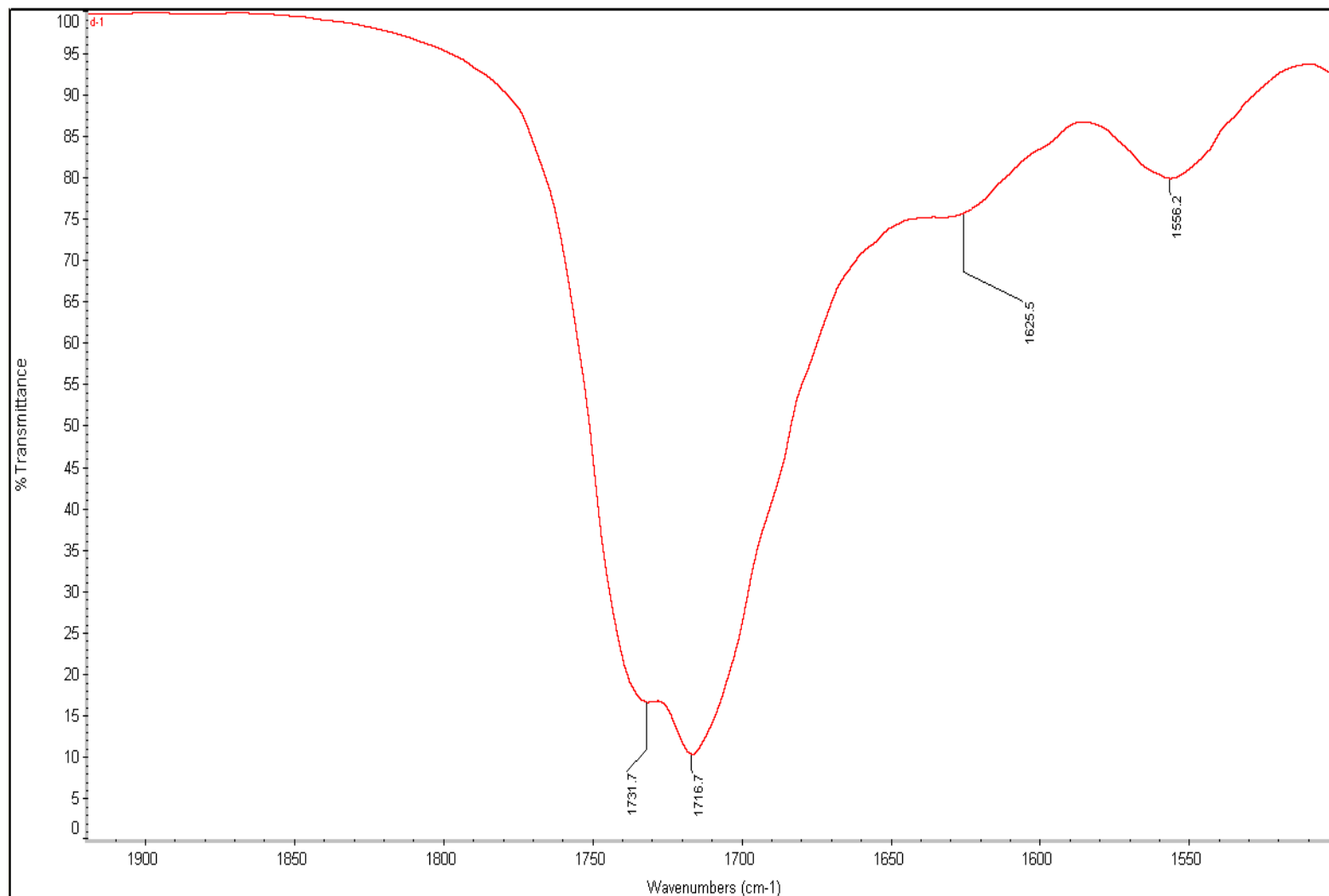
Espectro N°5. ^{13}C -RMN, CDCl_3 de la DHT.



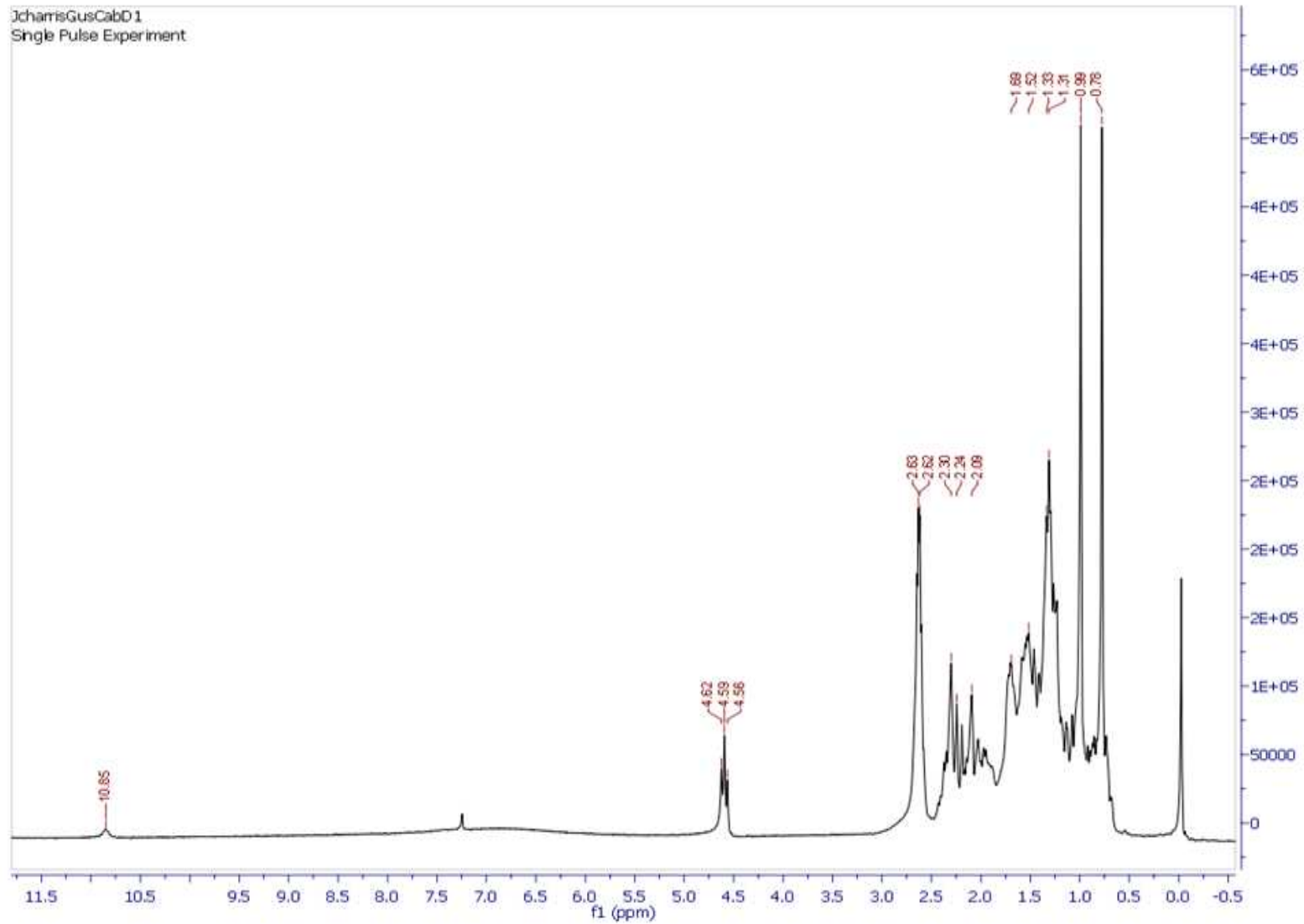
Espectro N°6.IR, KBr del monoéster succínico de la DHT.



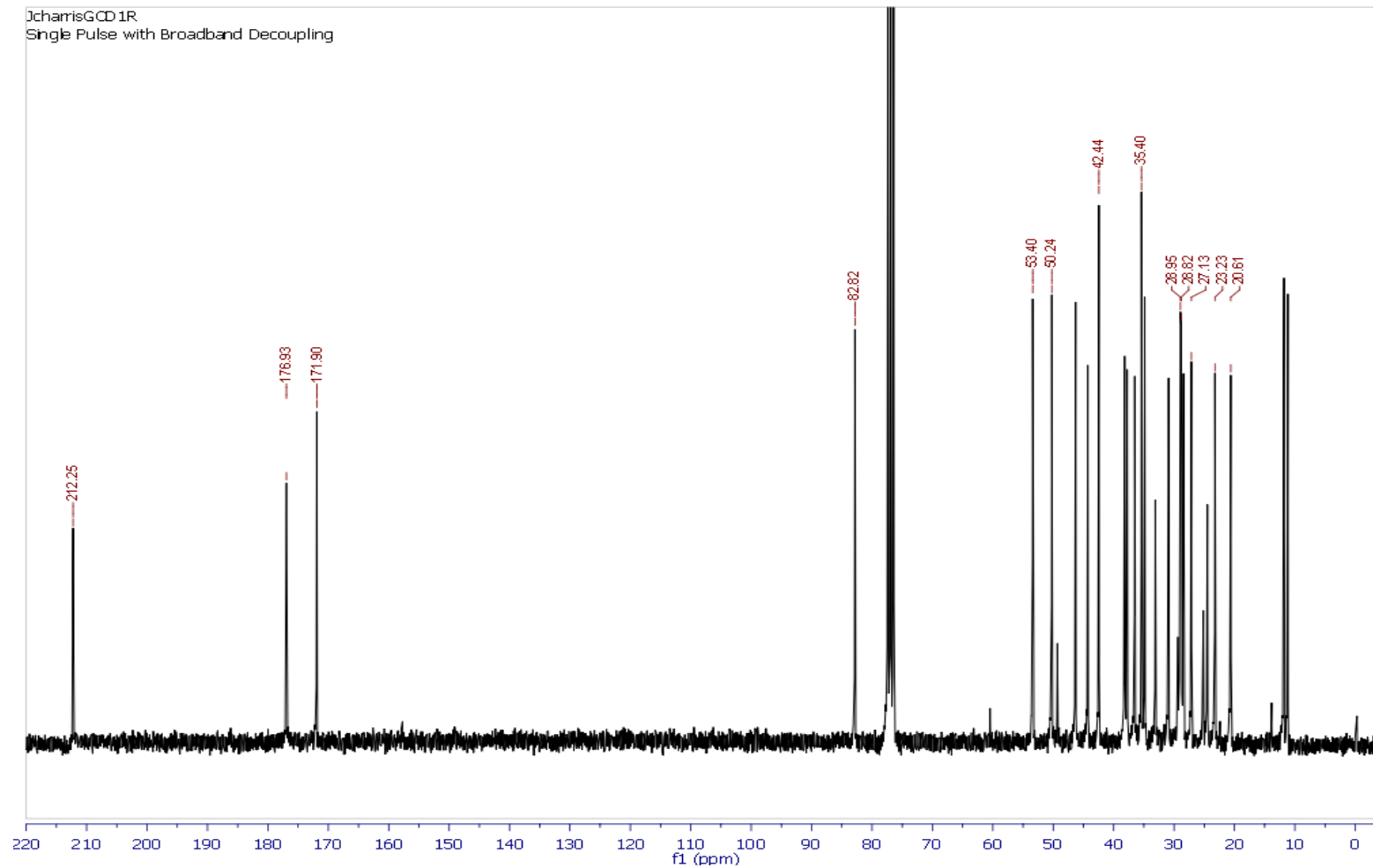
Espectro N°6.1. Ampliación sobre la banda a 1716,7 nm de IR, KBr del monoéster succínico de la DHT.



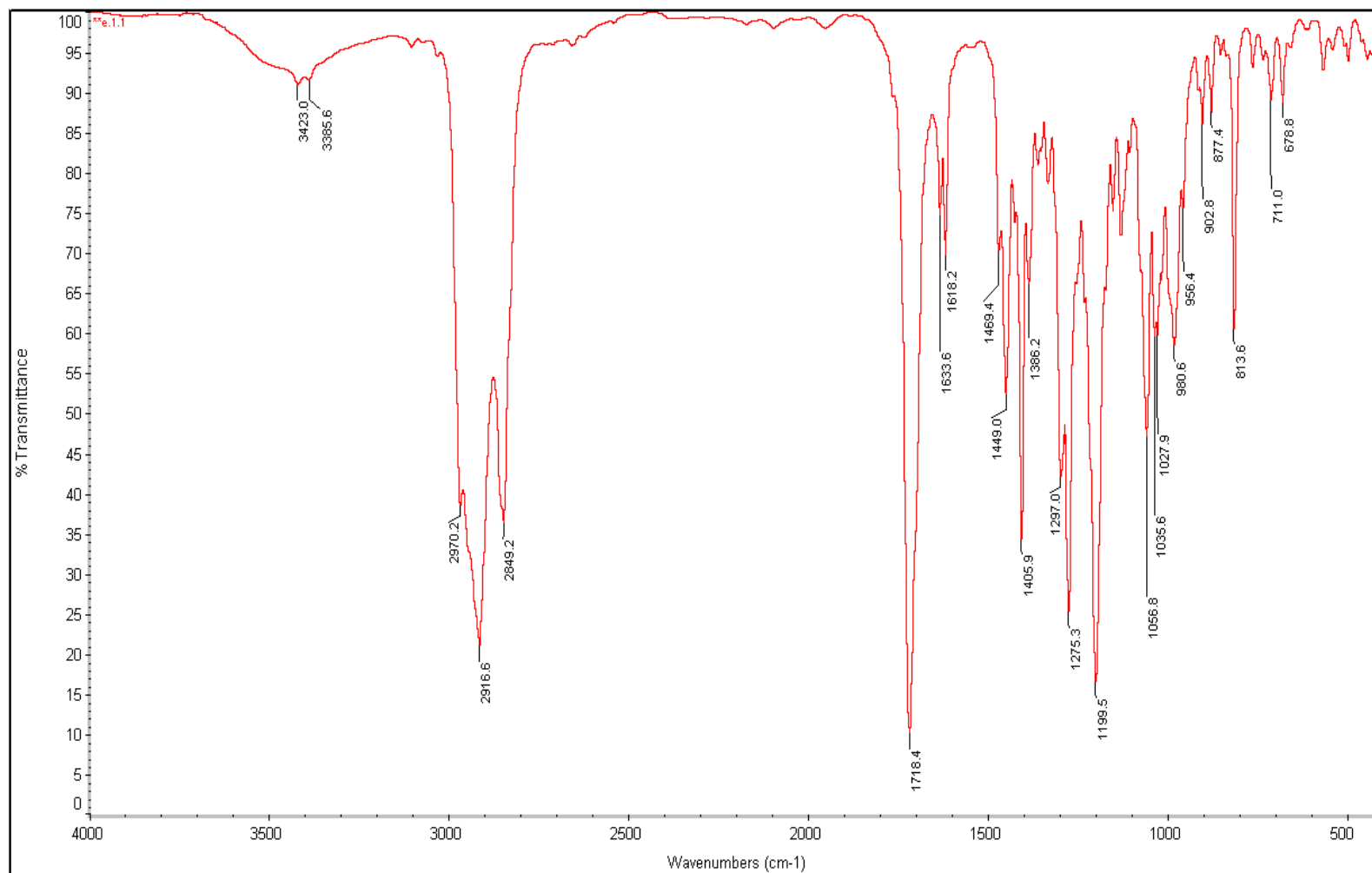
Espectro N°7. ^1H -RMN, CDCl_3 del monoéster succínico de La DHT.



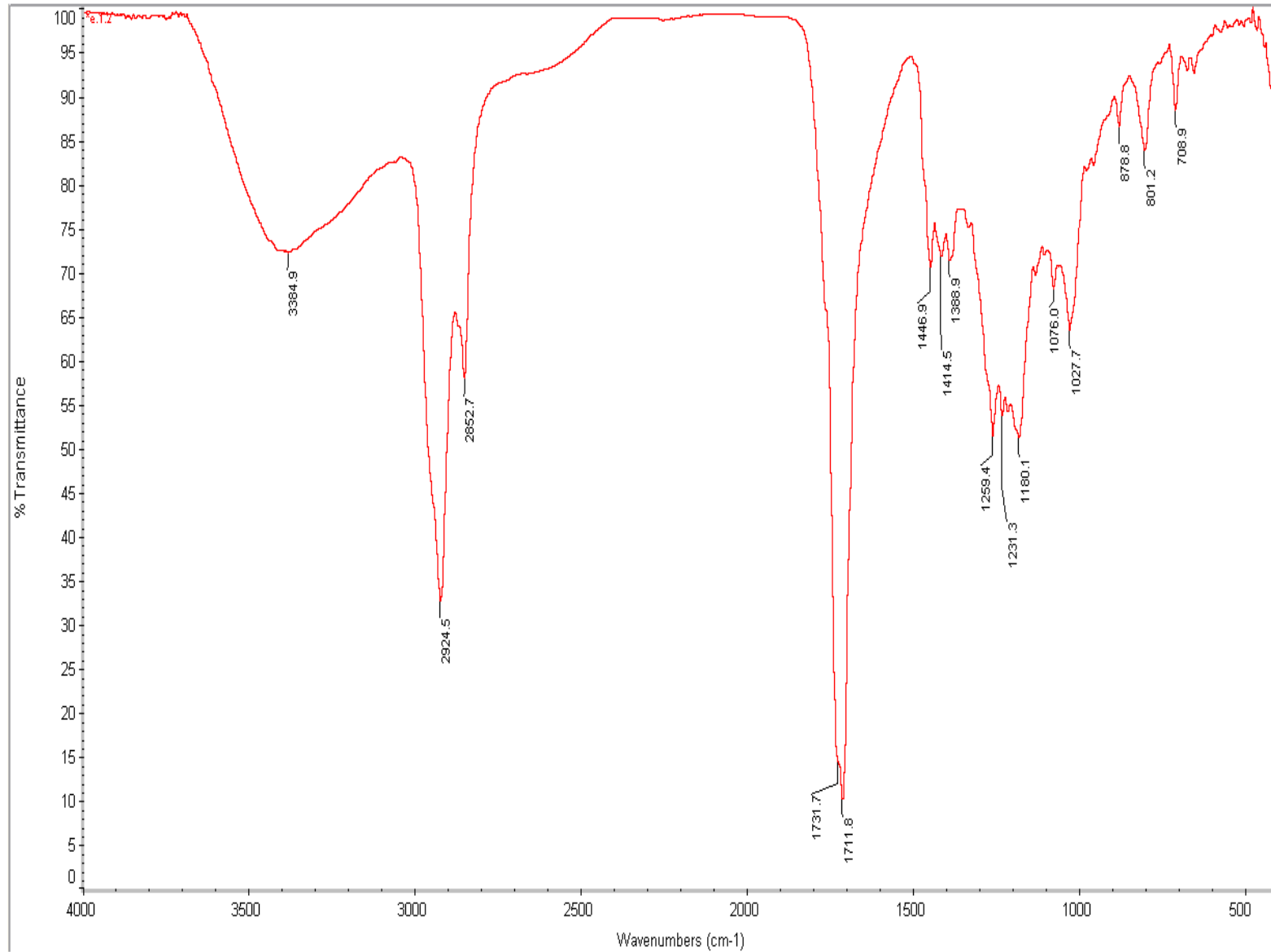
Espectro N°8. ^{13}C -RMN, CDCl_3 del monoéster succínico de La DHT.



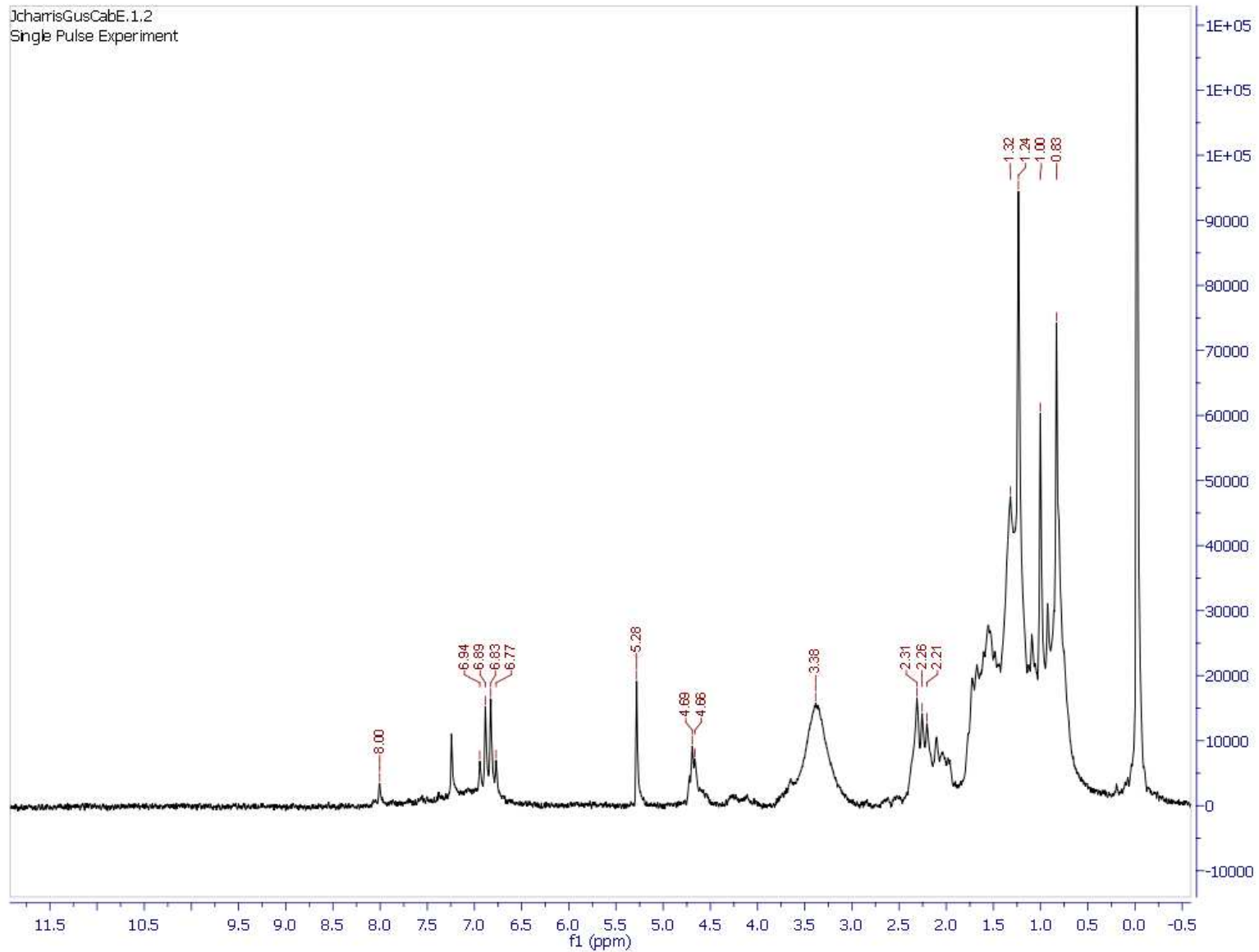
Espectro N°9. IR, KBr del producto de deshidratación de La DHT (E.1.2).



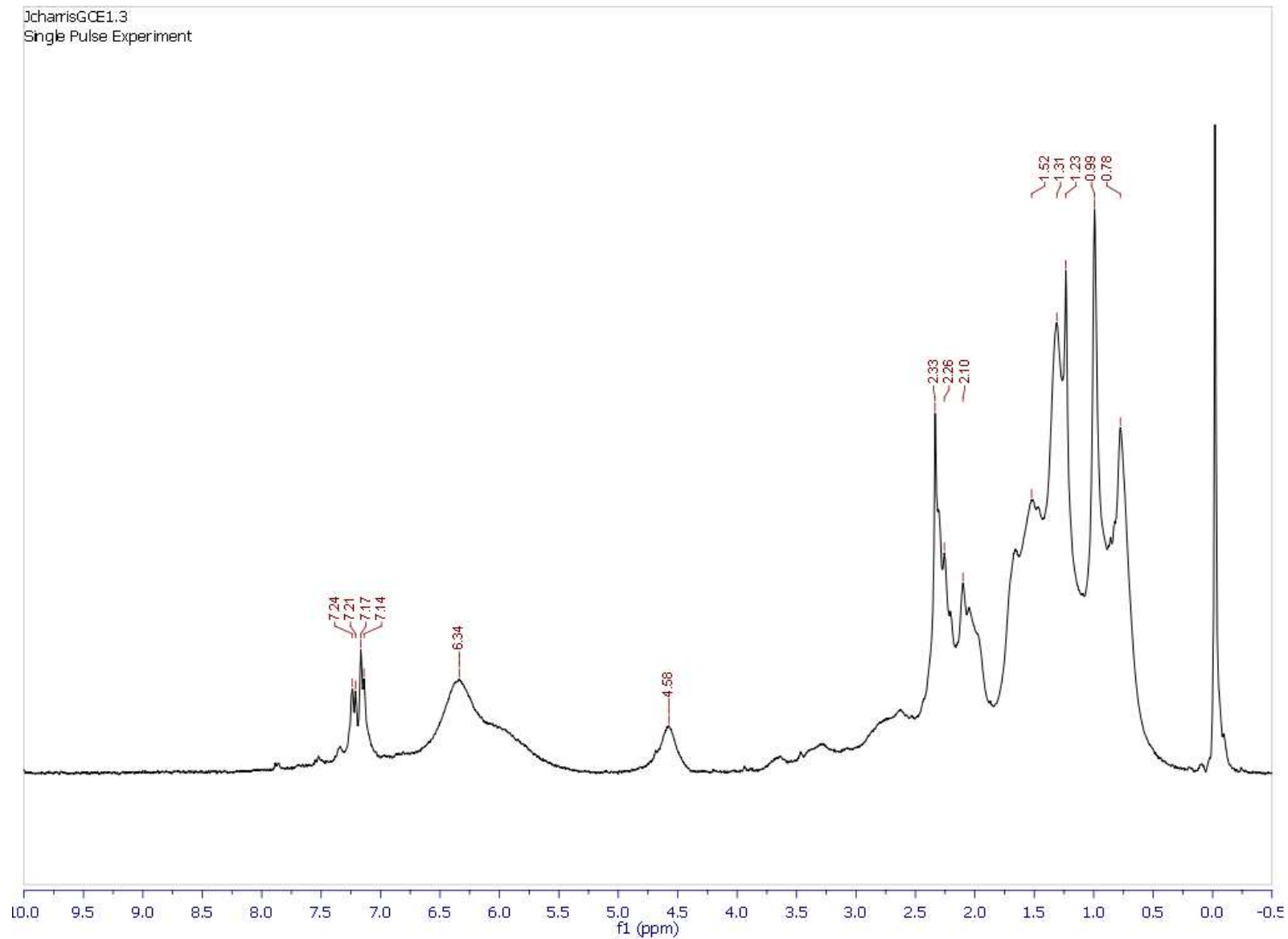
Espectro N°10. IR, KBr del posible monoéster malei co de la DHT (E.1.2).



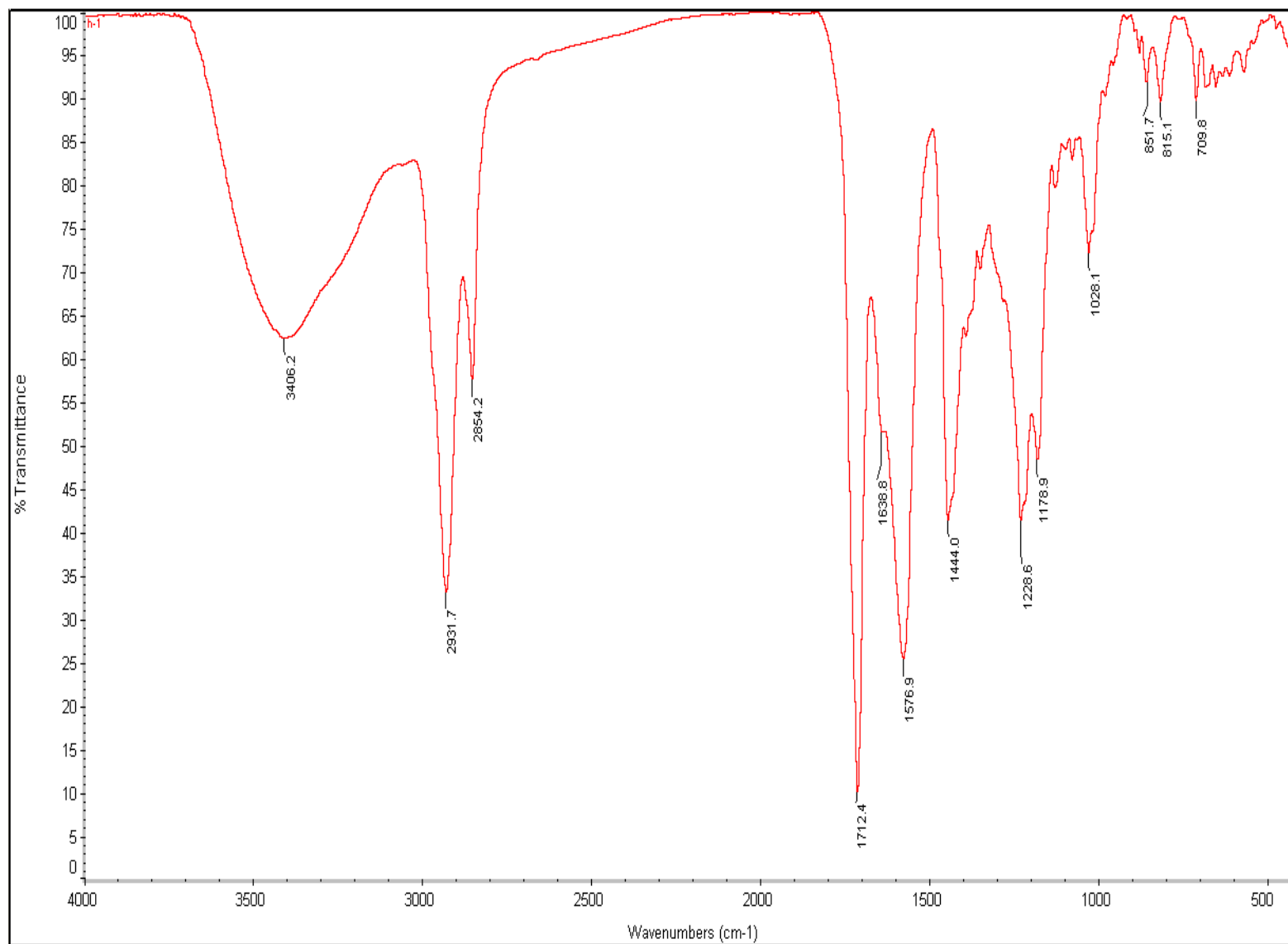
Espectro N°11. ^1H -RMN, CDCl_3 del posible monoéster maleico de la DHT em E.1 (E.1.2).



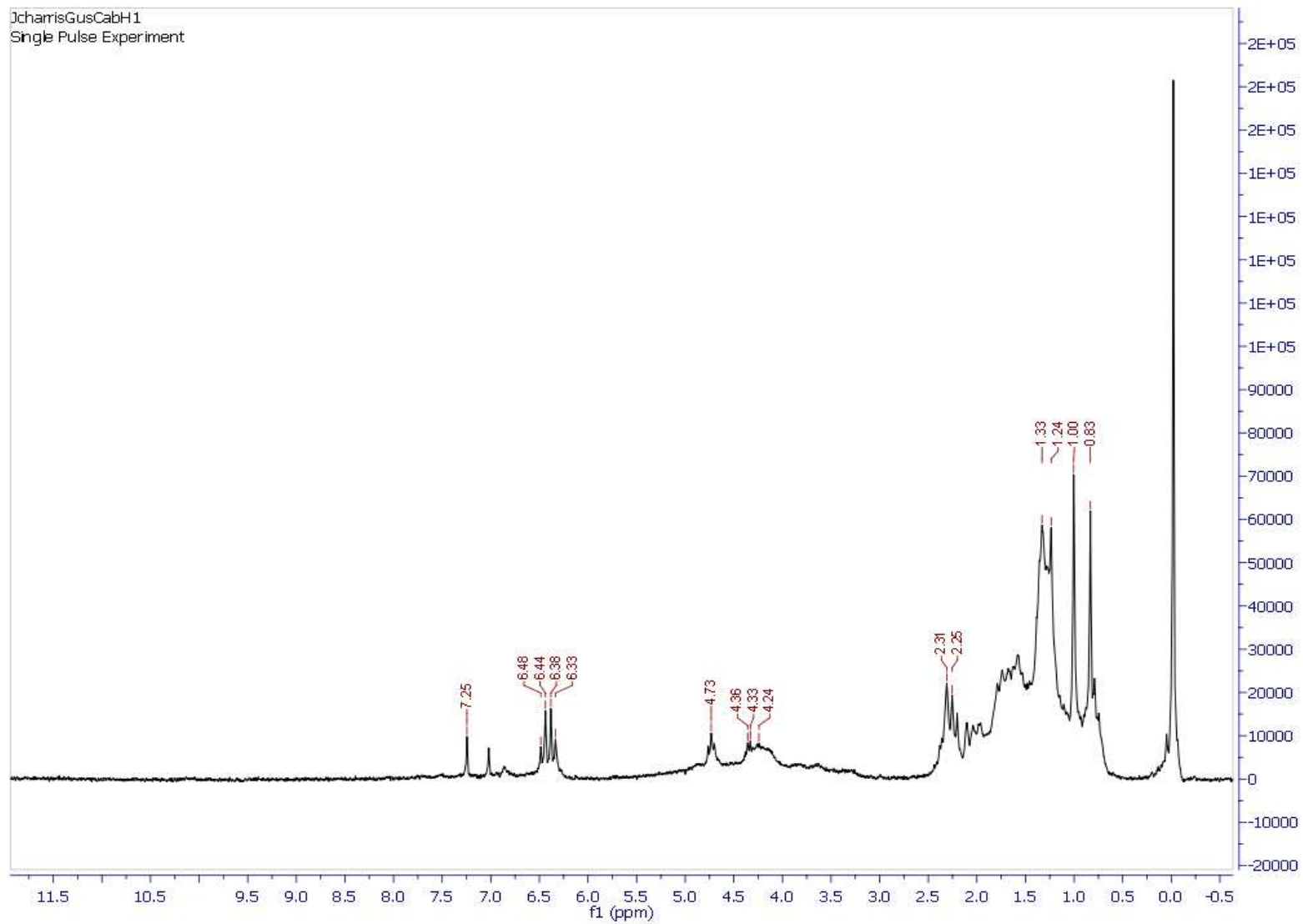
Espectro N°12. ^1H -RMN, CDCl_3 de la mezcla de productos de mayor polaridad que la DHT en E.1 (E.1.3).



Espectro N°13. IR, KBr de la mezcla de productos de mayor polaridad que la DHT en H.1.



Espectro N°14. ^1H -RMN, CDCl_3 de la mezcla de productos de mayor polaridad que la DHT en H.1.



8. BIBLIOGRAFÍA



8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Morón, F. **Farmacología General**. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba, 2002. Cap 1, pág. 3.
- [2] Conn, M; Spratt, J. y Shires, T. **Principios de Farmacología**. 2ª edición, Editorial El Manual Moderno, 1991. Pág 293-347, 387-435.
- [3] Martínez, M. y Avellaneda A. **Enfermedades Raras, un enfoque práctico**. 1ª edición, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III y Ministerio de Sanidad y Consumo de España, 2004, pág 23-27.
- [4] Goodman, L. y Gilman, A. **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**. 9ª edición, McGrawHill Interamericana. México. Cap. 58, pág 1531.
- [5] Oxford dictionary of **Biochemistry and Molecular Biology**. Second edition. Oxford University Press Inc. New York. U.S.A, 2006, pag 227.
- [6] Kevill, D. N.; Foss, F. D.; "Acylation mechanisms in aprotic solvents. I. Methanolysis of *p*-nitrobenzoyl chloride in acetonitrile". **J. Am. Chem. Soc.** 1969, Vol 91, pag 5054-5059.
- [7] Ross, S. D.; "Evidence for hydrogen-bonded transition states in the rate-determining step of the reaction of benzoyl chlorides with ethanol in acetone and chloroform". **J. Am. Chem. Soc.** 1970, Vol 92, 5998-6002.
- [8] Ba-Saif, S. A.; Maude, A. B.; Williams, A.; "Kinetics and equilibria of reactions between acetic anhydride and substituted phenolate ions in aqueous and chlorobenzene solutions". **J. Chem. Soc. Perkin Trans.** 1994, Vol 2, pag 2395-2400



- [9] Maude, A. B.; Williams, A.; "Complexation catalysis: effective charge development in the aminolysis of phenyl esters in chlorobenzene catalysed by crown ethers". **J. Chem. Soc. Perkin Trans.** 1995, Vol 2, pag 691-696.
- [10] Maude, A. B.; Williams, A.; "Effective charge development in the transfer of the acetyl group between nucleophiles in acetonitrile solution: acetolysis and butylaminolysis of substituted phenyl esters". **J. Chem. Soc. Perkin Trans.** 1997, Vol 2, pag 179-183.
- [11] Otera, J. **Esterification: Methods, Reactions and Applications**, Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- [12] Baer, H. H.; Mateo, F. H.; "Synthesis and biological activity of (R)-2'-fluorocarminomycin". **Can. J. Chem.** 1990, N°68, pag 2055-2059.
- [13] Uno, H.; Shiraishi, Y.; Matsushima, Y., "Rearrangement of 4-Perfluoroalkyl Quinolins". **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 1991, N°64, pag 842-850.
- [14] Fleming, I.; Ghosh, S. K.; "Stereoselective samarium(II)-induced coupling of β -silylacrylic esters: a synthesis of (\pm)-2-deoxyribonolactone". **J. Chem. Soc., Chem. Commun.** 1992, pag 1775-1777.
- [15] Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H.; "Scandium Trifluoromethanesulfonate as an Extremely Active Acylation Catalyst". **J. Am. Chem. Soc.** 1995, N°117, pag 4413-4414.
- [16] Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H.; "Scandium Trifluoromethanesulfonate as an Extremely Active Lewis Acid Catalyst in Acylation of Alcohols with Acid Anhydrides and Mixed Anhydrides". **J. Org. Chem.** 1996, N°61, pag 4560-4567.



- [17] Orita, A.; Tanahashi, C.; Kakuda, A.; Otera, J.; "Highly Powerful and Practical Acylation of Alcohols with Acid Anhydride Catalyzed by $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ". **J. Org. Chem.** 2001, N°66, pag 8926-8934.
- [18] Chen, C.-T.; Kuo, J.-H.; Li, C.-H.; Barhate, N. B.; Hon, S.-W. et al; "Catalytic Nucleophilic Acyl Substitution of Anhydrides by Amphoteric Vanadyl Triflate". **Org. Lett.** 2001, Vol 3, N°23, pag 3729-3732.
- [19] Chauhan, K. K.; Frost, C. G.; Love, I.; Waite, D.; "Indium Triflate: An Efficient Catalyst For Acylation Reactions". **Synlett.** 1999, pag 1743-1744.
- [20] Saravanan, P.; Singh, V. K.; "An efficient method for acylation reactions". **Tetrahedron Lett.** 1999, N°40, pag 2611-2614.
- [21] Iqbal, J.; Srivastava, R. R.; "Cobalt(II) chloride catalyzed acylation of alcohols with acetic anhydride: scope and mechanism". **J. Org. Chem.** 1992, Vol 57, No 2, pag 2001-2007.
- [22] Tomassy, B.; Zwierzak, A.; "Stereoselective Routes to E and Z Straight-Chain Primary Allylic Amines". **Synth. Commun.** 1998, N°28, pag 1201-1214.
- [23] Sano, T.; Ohashi, K.; Oriyama, T.; "Remarkably Fast Acylation of Alcohols with Benzoyl Chloride Promoted by TMEDA". **Synthesis.** 1999, pag 1141-1144.
- [24] Held, I.; Larionov, E.; Bozler, C.; Wagner, F.; Zipse, H.; "The Catalytic Potential of 4-Guanidinyipyridines in Acylation Reactions". **Synthesis.** 2009, pag 2267-2277.
- [25] Sakakura, A.; Kawajiri, K.; Ohkubo, T.; Kosugi, Y.; Ishihara, K.; "Widely Useful DMAP-Catalyzed Esterification under Auxiliary Base- and Solvent-Free Conditions". **J. Am. Chem. Soc.** 2007, N°129, pag 14775-14779.
- [26] Höfle G., Steglich W. & Vorbrüggen H. "4-Dialkylamino-pyridines as Highly Active Acylation Catalysts". **Angew. Chem. Int. Engl.** 1978; N°17, pag 569-583.



- [27] Höfle G. & Steglich W. "4-Dialkylaminopyridines as acylation catalysts; III. Acylation of sterically hindered alcohols". **Synthesis**. 1972. Pág 619-621.
- [28] Lutz, V.; Glatthaar, J.; Würtele, C.; Serafin, M.; Hausmann, H.; Schreiner, P. R.; "Structural Analyses of N-Acetylated 4-(Dimethylamino)pyridine (DMAP) Salts". **Chem. Eur. J.** 2009, N° 15, pag 8548–8557.
- [29] Cirilo, A. **Introducción a la química terapéutica**. 2ª edición. Universidad de Barcelona, España, pag 99.
- [30] Katzung, B. **Basic and Clinical Pharmacology**. 10th edition, McGraw Hill, 2006. Cap. 1, pag. 9-16.
- [31] Flórez, J. **Farmacología humana**. 3ª edición. Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander-España, 1998. Cap. 71, pag. 1187-1188.
- [32] Castilla, V.; Ramírez, J. y Coto, C. E. "Prospectiva del uso de esteroides de plantas como antivirales". **Química Viva**. Universidad de Buenos Aires, Argentina, abril 2009. Vol. 8. Num 1. Pág 8-24.
- [33] Rodríguez, M. **Compuestos Esteroidales como Antivirales**. Trabajo Especial de Grado, Facultad de Medicina, UCV, 2006.
- [34] Marcano, D. y Hasegawa, M. **Fitoquímica Orgánica**. 2ª edición, Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico - UCV, 2002; Cap. 6, pag 265-374, Cáp. 7, pag 375-422.
- [35] Verley A. & Bölsing F., "Über quotitative Esterbidung und von Bestimmung Alkoholen escofina. Phenolen". **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** 1901, N° 34, 3354-3359.
- [36] Fischer E. & Bergmann M., "Synthese des Mandelnitrilglucosids, Sambunigrins and ähnlicher Stoffe". **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** 1917, N° 50, pag 1047-1050.



- [37] Litvinenko L. M. & Kirichenko A. I., "Basicity and stereospecificity in nucleophile catalysis by tertiary amines". **Dokl. Akad. Nauk SSSR, Ser Khim.** 1967; N° 176 , pag. 97-100.
- [38] Steglich W. & Hofle G., "N,N-Dimethyl-4-pyridinamine, a Very Effective Acylation Catalyst". **Angew. Chem.** 1969; 81, pag 1001 *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1969; N° 8, pag 981.
- [39] Chaudhary, S.K. & Hernandez, O. "A Simplified Procedure for the Preparation of Triphenylmethylethers". **Tetrahedron Letters**, 1979, N°2, pag 95-98.
- [40] Chaudhary, S. K. & Hernandez, O. "4-Dimethylaminopyridine: An Efficient and Selective Catalyst for the Silylation of Alcohols". **Tetrahedron Letters**, 1979, N°2, pag 99-102.
- [41] Neises, B. & Steglich, W. "Esterification of Carboxylic Acids with Dicyclohexylcarbodiimide/4-Dimethylaminopyridine: Tert-Butyl Ethyl Fumarate". **Org. Synth.** 1990; Coll. Vol. 7: pag 93.
- [42] Molina, P., Alajarín, M. & Sánchez, P. "Medium - and Large- Membered Rings from Bis(iminophosphoranes): An Efficient Preparation of Cyclic Carbodiimides". **Tetrahedron Letters**, 1993, N°32, pag 5155-5158.
- [43] Rezgui F. & Moncef El Gaied M. "DMAP-Catalyzed Hydroxymethylation of 2-Cyclohexanones in Aqueous Medium Through Baylis-Hillman Reaction". **Tetrahedron Letters**. 1998, N°39, pag 5965-5966.
- [44] McElvain, S. M. & Goese, M. A. "The Halogenation of Pyridine". **Laboratory of Organic Chemistry of the University of Wisconsin**. Nov. 1943, Vol 65, pag 2227-2233.
- [45] Kumar, M. et. al. "Process for Producing 4-dimethylaminopyridine (DMAP)". **European Patent Office EP1424328A1**. Jubilant Organosys. June 2004.



- [46] Klingsberg, E. ***Pyridines and Its Derivatives part 2***. Interscience Publishers, Inc., New York. 1961; pag 305.
- [47] KATRITZKY, A. ***Advances in HETEROCYCLIC CHEMISTRY***. Editorial Advisory Board. ACADEMIC PRESS, INC. University of Florida. Gainesville, Florida. Vol. 49; 1990, pag 132.
- [48] Wyatt, P. ***Organic Synthesis: Strategy and Control***. John Wiley & Sons Ltd, University of Bristol, UK, 2007, pag 765.
- [49] [49.a] Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon W.; ***Tablas Para La Elucidación Estructural De Compuestos Orgánicos Por Métodos Espectroscópicos***, Editorial ALMAMBRA, S.A, 1^{ra} Edición Española, 1980. [49.b] Neacato, P. ***Síntesis de derivados de androstanos como posibles agentes antivirales***. Trabajo Especial de Grado, Facultad de Ciencias, UCV, 2007.
- [50] Phringphrao, P. & Luangkamin, S. “*Partial Synthesis of Lupeol and β -Sitosterol Esters*”. PACCON2011 (**Pure and Applied Chemistry International Conference 2011**) Faculty of Science, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand, pag 690-693.
- [51] Molist, M. ***Brassinoesteroides: síntesi d'anàlegs androstanics encaminats en aprofundir en la interacció brassinoesteroide-receptor***. TESI DOCTORAL Centre Escola Tècnica Superior IQS i en el Departament Química Orgànica i Bioquímica. Universitat Ramon Llull. Catalunya. España, 1990, pag 109.
- [52] Berry, D. J.; DiGiovanna, C. V.; Metrick, S. S. & Murugan, R. “*Catalysis by 4-dialkylaminopyridines*”. Reilly Industries Inc, Indianapolis, IN 46242-0912, U.S.A. General papers. ISSN 1424-6376. **ARKIVOC**, 2001, pag 201-226.
- [53] Davie, W. R. ***Chem. Eng. News***. 1964, Vol 42, N°8, pag 41.



- [54] Bretherick, I., **Handbook of Reactive Chemical Hazards**, 3rd ed., Butterworths, London, 1985, pag. 405.
- [55] Vogler, C. E. et. al. "Effect of Contaminants on the Thermal Stability of Maleic Anhydride". **J. Chem. Eng. Data**, 1963, Vol 8, pag 620.
- [56] P. D. Thomas (to Pfizer Inc). "**Organic acid derivatives**". **U.S. Pat. 3,953,616**. Apr. 27, 1976.
- [57] Alder, K.; Pasher, F. and Schmitz, A. "Substituting additions. I. Addition of maleic anhydride and azodicarboxylic esters to singly unsaturated hydrocarbons. Substitution processes in the allyl position". **Ber.** 1943, N°76B, pag 27.
- [58] Selwitz, C. "**Reaction of an alkyl aromatic with maleic anhydride to produce a benzylsuccinic anhydride**". **U.S. Pat. 3,409,638**. Nov. 5, 1968.
- [59] Chung, D. and Tai Choi, Y. "Synthesis and Solubility of Hydrophilic Derivatives of β -Sitosterol". **J. Ind. Eng. Chem.**, 2007. Vol. 13, N° 3, pag. 367-372.
- [60] Figueroa, L. "An efficient Synthesis of amino-dihydrotestosterone derivative". **International Journal of ChemTech Research**. CODEN (USA): IJCRGG ISSN : 0974-4290. Jan-Mar 2010. Vol.2, No.1, pag 557-561,
- [61] Háda, M. et. al. "Dicarotenoid esters of bivalent acids". **Tetrahedron Letters**. 2008, N° 49, pag 3524–3526.
- [62] Snider, B. "Review of alkenes as enophiles" **Comp. Org. Syn.** 1991, N° 5, pag 1-27.

9. ANEXOS

9. ANEXOS

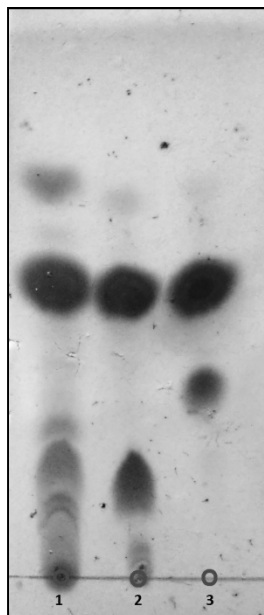
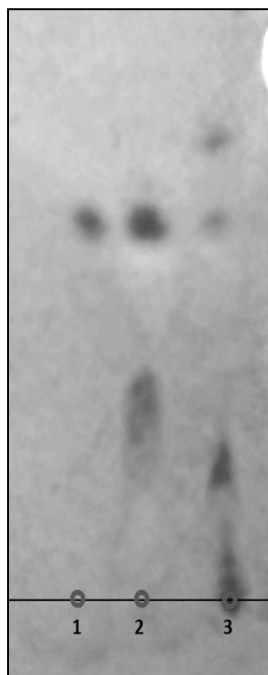


Imagen 1. CCF en mezcla *n*-hexano:acetona, 3:2, v/v. Orden de izquierda a derecha:

- 1) Procedimiento **E.1**, con 4 horas en reflujo.
- 2) Procedimiento **H.1**, con 7 días de agitación (T ambiente).
- 3) Procedimiento **D.1**, con 7 días de agitación (T ambiente).

E.1 y **H.1** muestran varios productos de mayor polaridad que la DHT en las condiciones. Para **D.1** solo se observa un producto de mayor polaridad que la DHT. La mancha de mayor intensidad corresponde al material de partida DHT.

Placa A



Placa B

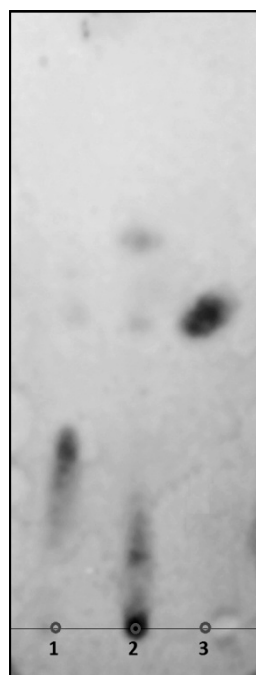


Imagen 2. CCF en mezcla *n*-hexano:acetona, 3:2, v/v. Orden de izquierda a derecha:

Placa A:

- 1) DHT (material de partida).
- 2) Procedimiento **A.4**, con 3 días de reflujo.
- 3) Procedimiento **E.1**, con 3 días de reflujo.

Placa B:

- 1) Procedimiento **A.4**, con 8 días de reflujo.
- 2) Procedimiento **E.1**, con 8 días de reflujo.
- 3) DHT (material de partida).

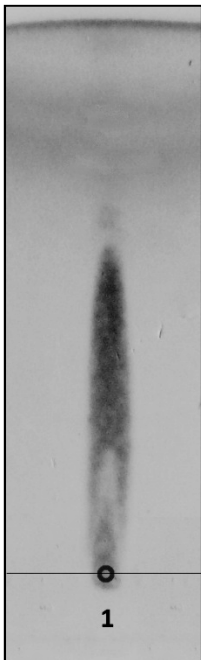


Imagen 3. CCF en mezcla *n*-hexano:acetona, 3:2, v/v, para el procedimiento H.1, luego de la purificación por cromatografía en columna.

- 1) La mancha de mayor intensidad corresponde al monoéster maleico de la DHT.

Tabla 14. Condiciones para la síntesis de la 4-N,N-dimetilaminopiridina.

Síntesis	Procedimiento	Cantidades		Condiciones	Resultados y observaciones
		Compuesto	Masa [g]		
4-N,N-dimetilaminopiridina	4	Py	11,7828	0,1490	Sin control de la temperatura durante la adición del SOCl ₂ a la Py. Reflujo de la mezcla SOCl ₂ /Py, y luego al añadir DMF.
		SOCl ₂	11,4660	0,0964	
		DMF	7,5520	0,1033	Se obtuvo un aceite de color negro que no correspondió al producto sólido esperado.
					Se obtuvo una masa sólida negra insoluble en agua y solventes orgánicos. Se logró obtener un producto sólido a partir de la extracción con benceno correspondiente al DMAP. Rendimiento 30,8%. P.f. 112-114°C.

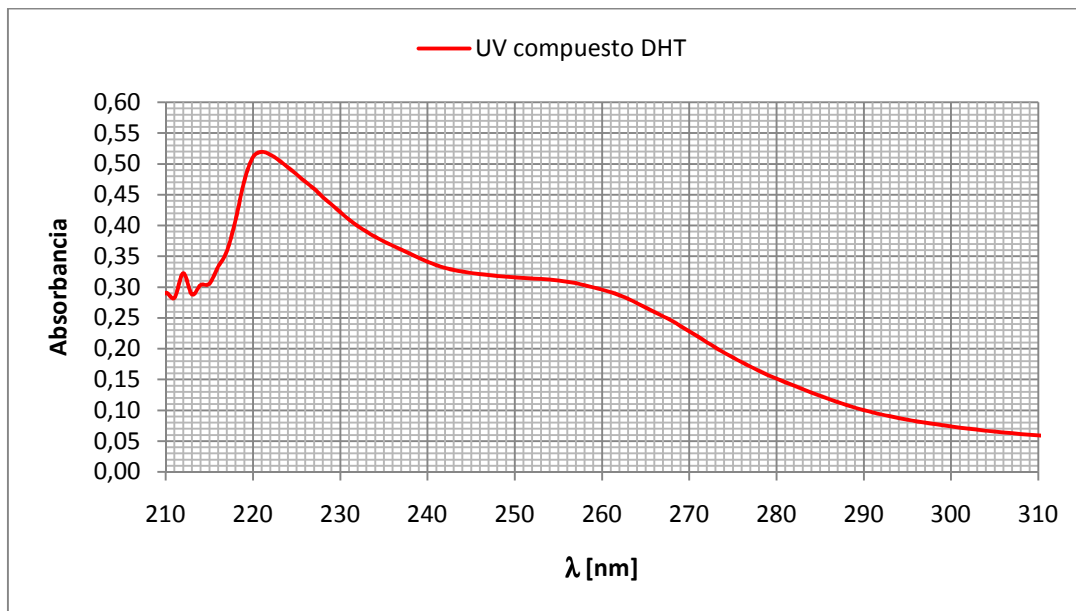
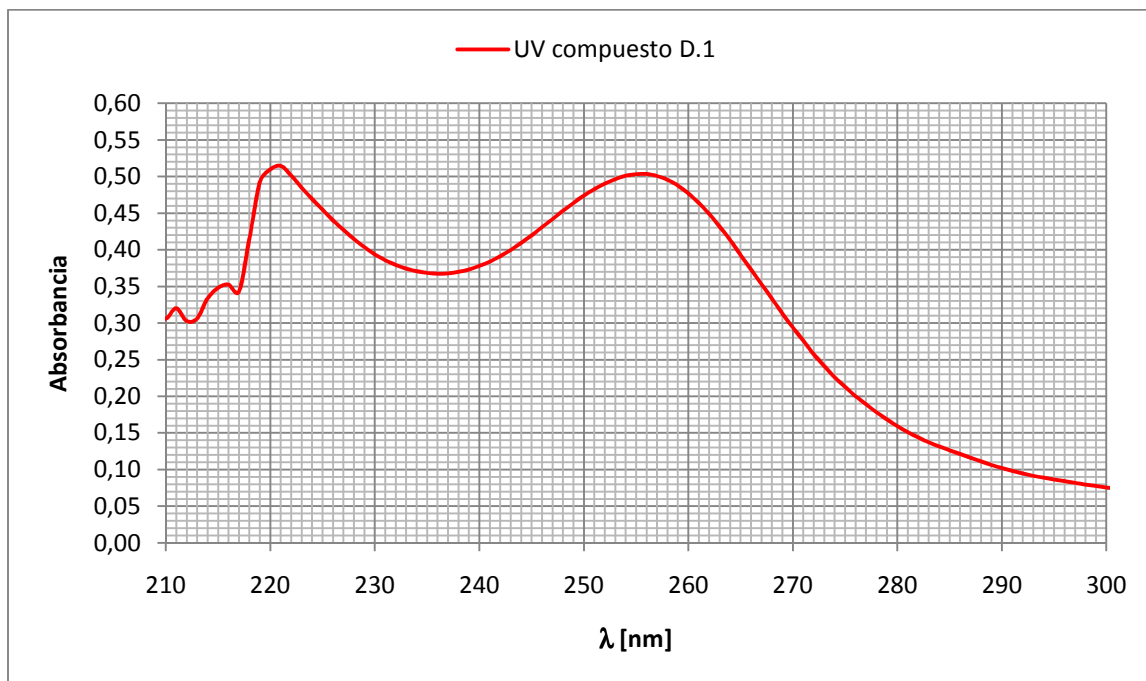
Tabla 15. Condiciones para la esterificación de la 17 β -hidroxi-5 α -androstano-3-ona (DHT).

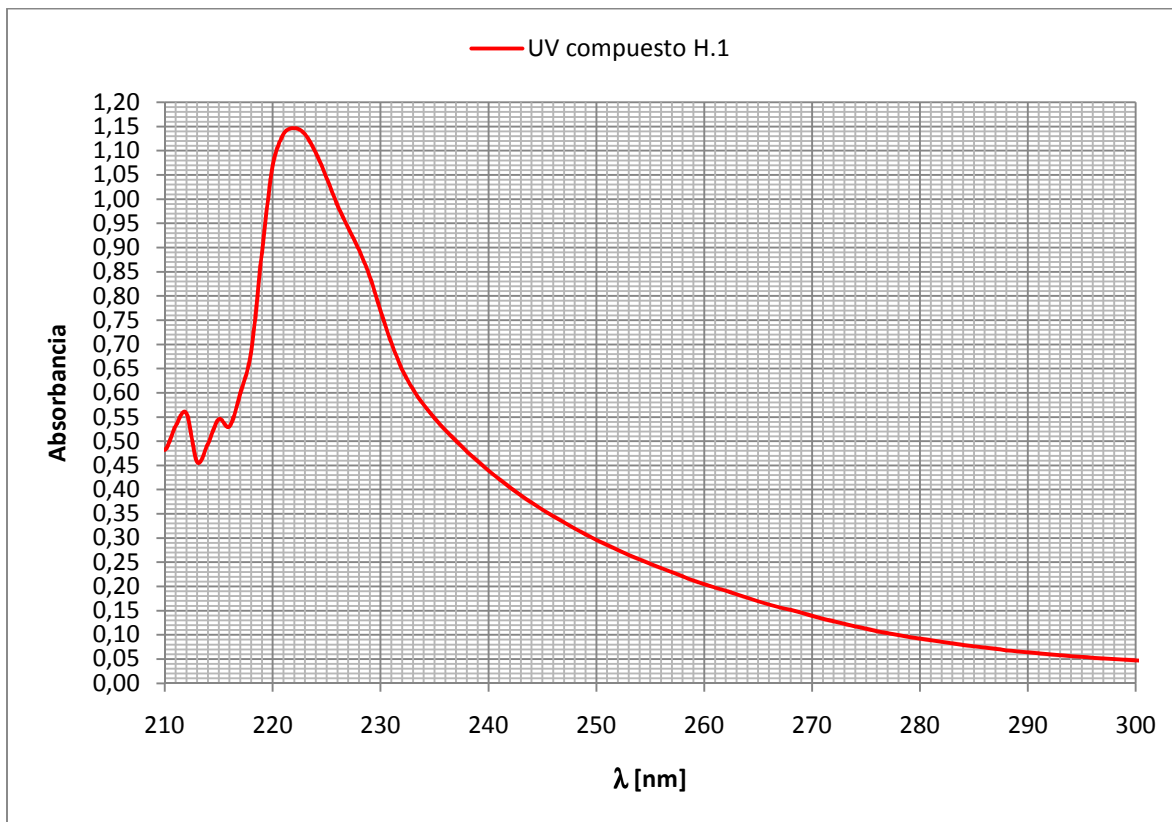
Síntesis	Método	Solvente	Cantidades			Condiciones	Resultados y observaciones		
			Compuesto	Masa [g]	n [mmol]				
DHT-hemisuccinato	A	A.1	CHCl ₃	Comuesto			T ambiente P atmosférica	Para tres días de agitación a T ambiente y luego tres días en reflujo, no se apreció formación de producto alguno (CCF, sílica; <i>n</i> -hex:acetona, 3:2 v/v).	
				DHT	0,2501	0,861			
		Py: 3mL	1,9638	24,826	T reflujo P atmosférica				
		AS:	0,2003	2,002					
		CHCl ₃ : 10mL	---	---	T ambiente P atmosférica				
		DHT	0,2497	0,860					
		A.2	1,2-Dicloroetano (DCE)	Py: 3mL	1,9638	24,826	T ambiente P atmosférica		
				AS:	0,2136	2,135			
		A.2.2		DCE: 15mL	---	---	T reflujo P atmosférica		
				DHT	0,2489	0,857			
		A.3	CH ₃ CN	Py: 3mL	1,9638	24,826	T ambiente P atmosférica		
				AS:	0,2014	2,013			
		A.3.2		CH ₃ CN: 15mL	---	---	T reflujo P atmosférica		
				DHT	0,2052	0,706			
		A.4	Tolueno (Tol)	Py: 3mL	1,9638	24,826	T ambiente P atmosférica		Después de tres días de agitación, no se apreció formación de producto (CCF, sílica; <i>n</i> -hex:acetona, 3:2 v/v). La mezcla se tornó marrón (posibles impurezas). Al séptimo día de reflujo, la DHT había reaccionado por completo. Producto color crema claro. Rendimiento 56%
				AS:	0,2009	2,007			
Tol: 10mL	---	---	T reflujo P atmosférica						
DHT	0,2052	0,706							
A.4.2		Py: 3mL	1,9638	24,826	T ambiente P atmosférica				
		AS:	0,2009	2,007					
A.4.2		Tol: 10mL	---	---	T reflujo P atmosférica				
		DHT	0,2052	0,706					

DHT-hemisuccinato		Compuesto	Masa [g]	n [mmol]	B.1.1	T ambiente P atmosférica T reflujo	Para tres días de agitación a T ambiente, no se apreció formación de producto alguno (CCF, sílica; n-hex:acetona, 3:2 v/v). Al sexto día de reflujo apenas comenzaba a aparecer producto de esterificación. Se descartó al CHCl ₃ y DCE como posibles solventes de la reacción
B	B.1	DHT	0,2038	0,702	B.1.1	P atmosférica	Para tres días de agitación a T ambiente, no se apreció formación de producto alguno (CCF, sílica; n-hex:acetona, 3:2 v/v). Al sexto día de reflujo apenas comenzaba a aparecer producto de esterificación. Se descartó al CHCl ₃ y DCE como posibles solventes de la reacción
		DMAP	Cat	---			
		AS: CHCl ₃ : 15mL	0,1925	1,924			
	B.2	DHT	0,2199	0,757	B.2.1	T ambiente P atmosférica	Al sexto día de reflujo apenas comenzaba a aparecer producto de esterificación. Se descartó al CHCl ₃ y DCE como posibles solventes de la reacción
		DMAP:	Cat	---			
		AS: DCE: 10mL	0,1853	1,852			
B.3	DHT	0,1971	0,679	B.3.1	T ambiente P atmosférica	La mezcla se tornó marrón (posibles impurezas). Al cuarto día del reflujo la DHT había reaccionado por completo. Producto color crema claro. Rendimiento 58%	
	DMAP	Cat	---				
	AS: Tol: 15mL Py: 1mL	0,2183	2,182				
C	C.1	DHT	0,2152	0,741	C.1.1	T ambiente P atmosférica	Para tres días de agitación a T ambiente y luego tres días en reflujo, no se apreció formación de producto alguno (CCF, sílica; n-hex:acetona, 3:2 v/v). Se apreció la aparición de un sólido insoluble en el seno de las reacciones (posible dicianhidruído y/o N-acilúrea producto de la reacción del DCC)
		DCC	0,2033	0,985			
		Ac.S: CHCl ₃ : 15mL	0,1982	1,678			
	C.2	DHT	0,2099	0,723	C.2.1	T ambiente P atmosférica	Para tres días de agitación a T ambiente y luego tres días en reflujo, no se apreció formación de producto alguno (CCF, sílica; n-hex:acetona, 3:2 v/v). Se apreció la aparición de un sólido insoluble en el seno de las reacciones (posible dicianhidruído y/o N-acilúrea producto de la reacción del DCC)
		DCC	0,2134	1,034			
		Ac.S: CH ₃ CN: 15mL	0,1979	1,676			
C.3	DHT	0,2087	0,719	C.3.1	T ambiente P atmosférica	Para tres días de agitación a T ambiente y luego tres días en reflujo, no se apreció formación de producto alguno (CCF, sílica; n-hex:acetona, 3:2 v/v). Se apreció la aparición de un sólido insoluble en el seno de las reacciones (posible dicianhidruído y/o N-acilúrea producto de la reacción del DCC)	
	DCC	0,2056	0,996				
	Ac.S: Tol: 10mL	0,2001	1,694				
C.4	DHT	0,2234	0,769	C.4.1	T ambiente P atmosférica	Para tres días de agitación a T ambiente y luego tres días en reflujo, no se apreció formación de producto alguno (CCF, sílica; n-hex:acetona, 3:2 v/v). Se apreció la aparición de un sólido insoluble en el seno de las reacciones (posible dicianhidruído y/o N-acilúrea producto de la reacción del DCC)	
	DCC	0,2178	1,056				
	Ac.S: Py: 5mL CHCl ₃ : 10mL	0,1963	1,662				

		Compuesto	Masa [g]	n [mmol]	D.1.1	T ambiente	No se observó oscurecimiento de la mezcla de reacción. Al primer día de agitación se apreció formación de productos de reacción. Pasados 3 días en agitación, la DHT no desapareció por completo y se colocó en reflujo. Al 8 ^{vo} día de reacción no se apreció la reacción completa de la DHT. Rendimiento 28%
D DCC, DMAP DHT, Ácido Succínico (Ac.S).	D.1	DHT	0,2106	0,726	D.1.1	P atmosférica	No se observó oscurecimiento de la mezcla de reacción. Al primer día de agitación se apreció formación de productos de reacción. Pasados 3 días en agitación, la DHT no desapareció por completo y se colocó en reflujo. Al 8 ^{vo} día de reacción no se apreció la reacción completa de la DHT. Rendimiento 28%
		DCC	0,4060	1,891		T reflujo	
		DMAP	cat	---	D.1.2	P atmosférica	Para tres días de agitación a T ambiente y luego tres días en reflujo, no se apreció formación de producto alguno (CCF, sílica; <i>n</i> -hex:acetona, 3:2 v/v).
		Ac.S:	0,2233	1,968			
		CH ₃ CN: 5mL	---	---			
		CHCl ₃ :10mL	---	---			
	D.2	DHT	0,1955	0,673	D.2.1	T ambiente	Para tres días de agitación a T ambiente y luego tres días en reflujo, no se apreció formación de producto alguno (CCF, sílica; <i>n</i> -hex:acetona, 3:2 v/v).
		DCC	0,4123	1,998		P atmosférica	
		DMAP	Cat	---	D.2.2	T reflujo	Para tres días de agitación a T ambiente y luego tres días en reflujo, no se apreció formación de producto alguno (CCF, sílica; <i>n</i> -hex:acetona, 3:2 v/v).
		Ac.S:	0,2073	1,755		P atmosférica	
		Tol: 10mL	---	---			

Síntesis	Método	Solvente	Cantidades			Condiciones	Resultados y observaciones	
			Compuesto	Masa [g]	n [mmol]			
DHT-hemimalato	E Piridina (Py) DHT, Anhídrido Maleico (AM).	Tol	DHT	0,2200	0,758	T ambiente P atmosférica E.1.1	Se observó ennegrecimiento de la mezcla (a T ambiente). Se aprecia evolución de un gas (posible descomposición del AM). En CCF se aprecian productos colaterales incluyendo deshidratación de la DHT. Al séptimo día de reflujo, la DHT había reaccionado por completo. Se obtuvo una mezcla de productos compleja. 27% en productos polares.	
			Py: 3mL AM Tol: 10mL	1,9638 0,1984 ---	24,826 2,023			
	F DMAP, DHT, Anhídrido Maleico (AM).	Tol/Py	DHT	0,2013	0,693	T ambiente P atmosférica F.1.2	Ennegrecimiento de la mezcla. En reflujo se aprecia evolución de un gas. En CCF se aprecian productos colaterales incluyendo el de la deshidratación de la DHT. 18% en productos polares.	
			DMAP AM: Tol: 10mL Py: 1mL	Cat 0,2168	--- 2,210			
	G DCC DHT, Ácido Maleico (Ac.M).	G.1	Igual que con el ácido succínico	---	---		Igual que con el ácido succínico	
	H DCC, DMAP DHT, Ácido Maleico (Ac.M).	H.1	CH ₃ CN/CHCl ₃	DHT	0,2293	0,789	T ambiente P atmosférica H.1.1	Al primer día de agitación se apreció formación de productos de reacción. Pasados 3 días en agitación, la DHT no desapareció por completo. Al 8 ^{vo} día de reacción no se apreció la reacción completa de la DHT. Rendimiento 18%
				DCC DMAP Ac.M: CH ₃ CN: 5mL CHCl ₃ : 10mL	0,3776 Cat 0,2337	1,830 --- 2,013		
							H.1.2	

Espectro N°15. UV, MeOH de la 17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona.**Espectro N°16. UV, MeOH del monoéster succínico de la DHT.**

Espectro N°17. UV, MeOH del monoéster maleico de la DHT.

Espectro N°18. IR, KBr de la mezcla de productos de mayor polaridad que la DHT en H.1.

