

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



SINTESIS DE COMPLEJOS METALICOS CON
DERIVADOS DE PROGESTERONA

301

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A

JOSE MANUEL MENDEZ STIVALET

1 9 7 6



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS. Tesis
ADQ. 1976
FECHA 1976
PROC. 107

293



QUÍMICA

JURADO ASIGNADO

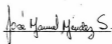
Presidente: PROF. HELIO FLORES RAMIREZ
Vocal: PROFA. ROCIO POZAS HORCASITAS
Secretario: PROF. VICTOR M. CORONADO BRAVO
1er. Suplente: PROF. MAURO CRUZ MORALES
2° Suplente: PROF. ARMANDO CABRERA ORTIZ

Sitio donde se desarrolló el tema:

Departamento de Química Orgánica, División de Estudios Superiores, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

Sustentante:

José Manuel Méndez Stivalet



José Manuel Méndez S.

Asesor del Tema:

Dr. Victor Manuel Coronado Bravo



Victor Manuel Coronado

A mis padres, con profundo amor y agradecimiento

A mis hermanos

A mi abuelita

A mi familia

A mi hijo(a)

A mis amigos

De una manera muy especial al Dr.

Victor Manuel Coronado Bravo, ver-

dadero maestro y verdadero amigo,

por sus consejos y enseñanzas.

INDICE

INTRODUCCION	I
PARTE TEORICA	II
PARTE EXPERIMENTAL	III
CONCLUSIONES	IV
BIBLIOGRAFIA	V

INTRODUCCION

Uno de los mayores problemas de la humanidad en la actualidad es su creciente explosión demográfica y los problemas inherentes a ella.

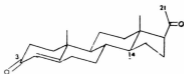
Una de las soluciones aplicadas a este problema ha sido el control de la natalidad; este control se ha llevado a cabo de diversas maneras, entre las cuales destacan los medios químicos.

Entre ellos sobresalen por ser las más usadas, las llamadas pastillas anticonceptivas, las cuales existen con los más variados nombres según el progestágeno que contengan y el grupo farmacéutico que las fabrique.¹

Todas estas sustancias progestágenas están más o menos químicamente relacionadas con la Progesterona o Pregn-4-eno-3,20-diona², que es la hormona femenina encargada de mantener el embarazo o preñez³, la cual fue aislada en 1934 del tejido del cuerpo luteo de modo casi simultáneo por cuatro grupos independientes de investigadores¹, Butenandt, Slotta, Wintersteiner y Hartmann, por supuesto sólo aislaron unos cuantos miligramos.

Fue Marker^{4,5} quien a partir de la sapogenina llamada

Diosgenina o 25 (R) - Espirost-5 en-3 β -ol² aislada de la raíz del barbasco (Dioscorea Composita), obtiene mediante su degradación química la Progesterona (1) en mayores cantidades, esta sustancia posee la siguiente estructura química:



(1)

en la cual las fusiones de los anillos BC y CD son trans⁶.

Si bien las pastillas anticonceptivas han sido ampliamente usadas para el control de la natalidad; en los últimos años para efectuar dicho control⁷ se han estado usando cada vez con mayor frecuencia los llamados Dispositivos Intrauterinos adicionados con cobre, DIU⁷.

En la actualidad se usan tres dispositivos intrauterinos con cobre⁷, conocidos con los nombres de la T con cobre, el 7

con cobre y el dispositivo o Asa de Lippis en forma de serpentina.

Cada uno de estos dispositivos posee enrollado un alambre de cobre que tiene en cada caso una superficie de aproximadamente 200 mm^2 .

Las dimensiones de estos dispositivos intrauterinos son las siguientes: El brazo horizontal de la T tiene 32 mm de longitud y el brazo vertical 36 mm de longitud; el dispositivo en forma de 7 tiene 35,8 mm de largo y 28 mm de ancho.

El alambre de cobre generalmente se enrolla alrededor del brazo vertical de la T y del 7, y en el dispositivo o Asa de Lippes, en forma de serpentina, en las barras superiores horizontales.

Estos tres dispositivos intrauterinos se colocan en la cavidad uterina⁷. El interés en el cobre como un agente anticonceptivo data de 1969 cuando Zipper⁷ y colaboradores demostraron que una pequeña cantidad de alambre de cobre colocado dentro del útero de una coneja, reducía dramáticamente el número de sitios de implantación.

Los estudios de Zipper en animales continuaron con mujeres, utilizando alambre de cobre enrollado en el extremo de una T de polietileno; sin el alambre de cobre el dispositivo intrauterino en forma de T producía una tasa inaceptablemente alta de embarazos, 18 por 100 mujeres, al añadir 200 mm² de cobre⁷ se redujeron las tasas de embarazo a aproximadamente 1 por 100 mujeres.

Posteriormente a la T original se desarrollaron el 7 con cobre y el dispositivo o Asa de Lippes con cobre.

El efecto anticonceptivo del cobre aparentemente es el resultado de la liberación de iones cúpricos dentro de la cavidad uterina, donde ellos influyen varias reacciones bioquímicas. Estas reacciones están limitadas a cambios locales en el medio intrauterino⁷.

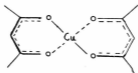
Probablemente la acción anticonceptiva es debida a un antagonismo catiónico específicamente relacionado con el zinc. Una de las más importantes enzimas que contiene Zinc en el tracto reproductivo femenino es la anhidrasa carbónica. El cobre puede competir con el zinc e inhibir la acción de la anhidrasa carbónica⁸,

resistiendo por lo tanto la implantación.

Parece poco probable que la inhibición de la motilidad del espermatozoide por el cobre sea un factor importante.⁷

Uno de los principales problemas que presentan los dispositivos intrauterinos con cobre es la ocurrencia de embarazos accidentales, y es para solucionar este problema que se ha pensado en la adición de sustancias bioactivas a estos dispositivos intrauterinos con cobre para reforzar el efecto anticonceptivo, de tal forma, algunos dispositivos intrauterinos de desarrollo reciente están siendo adicionados con Progesterona.

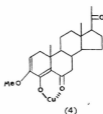
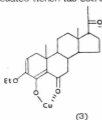
Del hecho, de que el cobre elemental de los alambres en los dispositivos intrauterinos se oxida en el medio uterino a los iones cúpricos,⁷ y puesto que los complejos de este ión con las 1,3-dicetonas como ligandos y en especial el complejo con la Acetilacetona o 1,3-Pentadiona, llamado⁹ bis-(Acetilacetonato) de Cobre II (2),



(2)

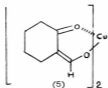
era conocido desde hace mucho tiempo,^{10,11,12} nació la idea que dio origen a este trabajo: sintetizar complejos de Cobre II usando como ligandos sustancias esteroidales que poseyeran actividad anticonceptiva per se para reforzar el efecto anticonceptivo del ión cúprico y que dichos ligandos esteroidales en su molécula tuviesen el arreglo funcional 1,3-dicarbonílico.

En 1972, Tait¹³ sintetizó los complejos de Cobre II usando como ligandos, 3-Etoxi-4-Hidroxi-Pregna-2,4-dien-6,20-diona (3) y 3-Metoxi-4-Hidroxi-Pregna-2,4-dien-6,20-diona (4), los cuales tienen las estructuras siguientes:

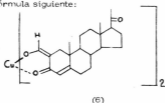


estos complejos tienen una relación estequiométrica de dos moléculas de esteroide por cada átomo metálico, y en ellos se puede ver que las moléculas esteroidales usadas como ligandos poseen el arreglo funcional 1,3-dicarbonílico.

Así mismo los complejos del ión cúprico con 2-Hidroximetilén-cetonas como ligandos son conocidos¹⁴, y tienen para el caso de la 2-Hidroximetilén-Ciclohexanona (5) la estructura siguiente:



Con base a lo anterior se eligió como ligando la 2-Hidroximetilénprogesterona, la cual posee en su molécula un arreglo funcional 1,3-dicarbonílico, en el cual un grupo carbonilo está enolizado, para preparar el complejo de Cobre II; el cual recibe el nombre de Bis-(2-Hidroximetilénprogesteronato de Cobre II) (6) y tiene la fórmula siguiente:

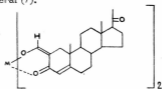


Se espera que este complejo posea doble efecto anticonceptivo*, uno debido a los iones cúpricos y otro debido a la actividad

* No se han llevado a cabo las pruebas biológicas de este compuesto.

de la 2-Hidroximetilenprogesterona.

Si bien la síntesis y caracterización de este complejo fue el objetivo principal de esta tesis; se sintetizaron también una serie de complejos metálicos de la 2-Hidroximetilenprogesterona, los cuales se espera que posean actividad biológica y así poder efectuar un estudio comparativo del efecto anticonceptivo de diversos cationes; con este fin se obtuvieron los complejos de la 2-Hidroximetilenprogesterona con Cobalto II, Mercurio II, Manganeso II, Níquel II y Zinc II, los cuales tienen la siguiente fórmula general (7).*



(7)

M= Co II (7a), Hg II (7b), Mn II (7c), Ni II (7d), Zn II (7e).

* No se ha probado la actividad biológica de estos compuestos.

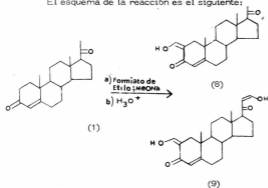
PARTE TEORICA

II

La condensación entre una Cetona con metilenas en posición α y el Formiato de Etilo, usando como bases NaH, MeONa o EtONa para obtener 2-Hidroximetilen cetonas es una reacción ampliamente conocida y utilizada¹⁵.

La 2-Hidroximetilen progesterona usada como ligando en todos los complejos preparados, se obtuvo de acuerdo a la técnica reportada por Tsuda y Nozoe¹⁶ en 1959, quienes prepararon la 2-Hidroximetilenprogesterona (8) mediante la condensación de la Progesterona con el Formiato de Etilo usando como base MeONa y como disolvente benceno; si bien en ésta reacción también se obtiene como producto la bis 2,21-Hidroximetilen progesterona (9).

El esquema de la reacción es el siguiente:



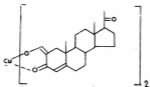
Al tratar de separar estos dos compuestos por cromatografía en columna, empacada con sílice y eluyendo con benceno-hexano (9:1)¹⁶, se obtuvo una mezcla de productos, lo que indica que los compuestos (8) y (9) se descomponen en la columna¹⁷, por lo que se decidió usar la mezcla de (8) y (9) para preparar los complejos metálicos y posteriormente separar los complejos que contienen a la 2-Hidroximetilén progesterona (8) como ligando. Esto se llevó a cabo como se indica más adelante.

El complejo bis-(2-Hidroximetilén progesteronato) de Cobre II, (6) se obtuvo de la manera siguiente:*

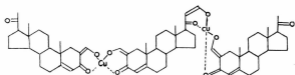
Una solución de 1 g de (8) y (9) en metanol caliente se adicionó a una solución de 0,6 g de Acetato de Cobre II en agua, se agitó durante 15 min, a temperatura de ebullición de la mezcla; se evaporó el disolvente con ayuda de vacío, el sólido obtenido se redisolvió en cloroformo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró.

Esta solución contiene varias clases de complejos, entre los cuales están (6), (10) y (11):

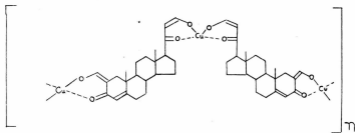
* Ver parte experimental



(9)

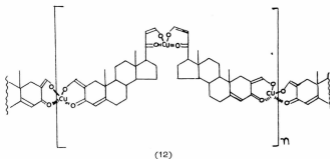


(10)



(11)

por supuesto complejos del tipo de (12), también estarán presentes:



obvio, tanto en (11) como en (12), n puede tener varios valores.

Dada la diferencia de pesos moleculares entre (6) y los complejos (10), (11) y (12) para separar el complejo (6) de los demás se desarrolló un método de purificación basado en la precipitación de los complejos de peso molecular alto al añadir a la solución en cloroformo otros disolventes.

El complejo (6) se purificó de la manera que se describe a continuación:*

A la solución en cloroformo que contiene los complejos (6), (10), (11) y (12) se le añadió primeramente cloruro de metileno,

* Ver parte experimental.

precipitando de inmediato un sólido amorfo de color verde pálido, el cual se separó por filtración; al filtrado se le añadió una mezcla de cloruro de metileno - hexano (1:1), precipitando de inmediato un sólido amorfo de color verde pálido, el cual se separó por filtración; al filtrado se le removió el disolvente con ayuda de vacío, obteniéndose un sólido verde, con un rendimiento de 68.7%.

Este sólido verde mostró las siguientes características físicas, espectroscópicas y magnéticas:

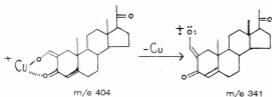
Funde entre 145-147°; el espectro de UV en metanol mostró dos máximos de absorción, uno a una longitud de onda de 242 nm (ϵ 29 900) y otro a una longitud de onda de 303 nm (ϵ 15,500).

El espectro de IR (pastilla KBr), mostró las siguientes $\bar{\nu}$ máximas (Cm^{-1}): 1720 una banda débil que corresponde al C = O en C - 20; en 1680 una banda fuerte, la cual corresponde al C = O conjugado en C - 3¹⁸; en 1600 una banda fuerte debida a la unión C = c de la enona en C - 4; mostró también en 1520 una banda fuerte la cual es característica de los complejos 1,3-dicarbónílicos¹³.

El espectro de RMN (CDCl_3) mostró las siguientes señales (ppm, δ TMS interno):

Un singlete a 0.72, que integra para 3 H y que asigna al CH_3 en la posición 18; un singlete en 1.15, el cual integra para 3H y fue asignado para el CH_3 en posición 19; un singlete en 2.2 que integra para 3H y que corresponde al CH_3 en posición 21. Es to confirma que sólo hay Hidroximetil en la posición 2 de la Progesterona. Todas las señales en RMN se presentan poco definidas como es de esperarse por la presencia del metal en el complejo.

El espectro de masas, EM¹⁹, no presentó ión molecular M^+ , presentó pico base (m/e) en 621 y picos a 404,341, los cuales provienen de las rupturas siguientes:



Por otro lado este complejo resultó ser paramagnético, lo cual era de esperarse ya que el ión CuII , tiene 9 electrones en los orbitales 3d uno de los cuales está desapareado.²⁰

El momento magnético efectivo corregido por constantes de Pascal, $(\mu_{\text{ef}})^{21}$ de este complejo es igual a 1.93 M.B.²² y fue determinado por el método de Faraday.^{21,23}

Este valor está de acuerdo con los valores reportados para los complejos de Cobre II, los cuales están entre 1.9 - 2.1 M.B.²⁴ En el caso concreto del bis-(Acetilacetato) de Cobre II el valor es de 1.95 M.B.²³ En base a todos estos datos se pudo concluir que el complejo que se había obtenido y purificado de la manera anterior, era precisamente el complejo (6), en el cual la relación estequiométrica es de dos unidades de esteroide por cada átomo de Cobre.

El análisis elemental vino a corroborar la conclusión anterior, ya que el calculado para el complejo (6), con fórmula condensada $\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Cu}$ es:

C, 70.79%; H, 7.83%; O, 12.86%; Cu, 8.51%

y el encontrado resultó ser:

C, 70.85%; H, 7.70%; O, 12.70%; Cu, 8.80%

En vista de que el método empleado en la purificación del complejo bis-(2-Hidroximetilen progesteronato) de Cobre II (6) dió buen resultado, se decidió emplearlo para purificar los otros cinco complejos que se prepararon.

La obtención de los complejos de Cobalto II, Mercurio II, Manganeso II, Níquel II y Zinc II, se efectuó también a partir de sus acetatos y de la mezcla de 2-Hidroximetilen progesterona y bis 2,21-Hidroximetilen progesterona; y los respectivos complejos con la 2-Hidroximetilen progesterona como ligando fueron purificados en la misma forma que se ha descrito para el complejo de Cobre II.*

Así mismo los complejos de Cobalto II, Mercurio II, Manganeso II, Níquel II y Zinc II, fueron caracterizados en base a sus datos físicos, espectroscópicos y magnéticos, los cuales son los siguientes:

El complejo bis-(2-Hidroximetilen progesteronato) de Cobalto II, (7^a) resultó ser un sólido café, cuyo espectro de UV en THF

* Ver parte experimental.

mostró un máximo de absorción a una longitud de onda de 244 nm (ϵ 31 800).

El espectro de infrarrojo (pastilla KBr) mostró las siguientes $\bar{\nu}$ máximas (cm^{-1}):

1720 una banda débil que corresponde al C=O en C-20; en 1670 una banda fuerte la cual corresponde al C=O conjugado en C-3; en 1610 una banda fuerte debida a la unión C=C de la enona en C-4; mostró también en 1530 una banda fuerte, la cual es característica de los complejos 1,3-dicarbonílicos.¹³

El espectro de RMN mostró las siguientes señales (ppm, δ TMS interno):

Un singlete a 0.70 que integra para 3H y que se asigna al CH_3 en la posición 18; un singlete en 1.2, el cual integra para 3H y fue asignado para el CH_3 en posición 19; un singlete en 2.15 que integra para 3H y que corresponde al CH_3 en posición 21. Esta señal confirma que sólo hay Hidroximetil en la posición 2 de la progesterona.

El complejo de Co II resultó ser paramagnético, lo cual está

de acuerdo con su configuración electrónica, ya que tiene 7 electrones en los orbitales 3d, tres de los cuales están desapareados.²⁰

El momento magnético efectivo corregido por constantes de Pascal, $(\mu_{ef})^{21}$ de este complejo tiene un valor de 4.37 MB.²⁴

Todos estos datos están de acuerdo con la estructura (7a); en la cual la relación estequiométrica es de dos unidades de 2-Hidroximetilén progesterona por cada átomo de Cobalto.

El complejo bis-(2-Hidroximetilén progesteronato) de Mercurio II, (7b) resultó ser un sólido anaranjado que descompone a 190°, su espectro de UV en THF mostró un máximo de absorción a una longitud de onda de 244 nm (ϵ 24 300).

El espectro de IR (pastilla KBr), mostró las siguientes $\bar{\nu}$ máximas (cm^{-1}):

1710 una banda débil que corresponde al C=O en C-20; en 1660 una banda fuerte la cual corresponde al C=O conjugado en C-3; 1590 una banda fuerte debida a la unión C=C de la enona en C-4; mos-

tró a su vez una banda en 1520, la cual es característica de los complejos 1,3-dicarbonílicos.¹³

El espectro de RMN mostró las siguientes señales (ppm, δ)

TMS interno):

Un singulete en 0.7 que integra para 3H y que se asigna al CH₃ en la posición 18; un singulete en 1.2, el cual integra para 3H y fue asignado para el CH₃ de la posición 19; un singulete en 2.1 que integra para 3H y que corresponde al CH₃ en posición 21. Esta señal confirma que sólo hay Hidroximetilen en la posición 2 de la progesterona.

Este complejo resultó ser diamagnético, lo cual era de esperarse ya que el ión Hg^{II} tiene 10 electrones en los orbitales 5d ninguno de los cuales está desapareado.²⁴

Todos estos datos están de acuerdo con la estructura (7b); la relación estequiométrica es de dos unidades de esteroide por cada átomo de Mercurio.

El complejo bis-(2-Hidro>imetilen progesteronato) de Man-

ganeso II, (7c), resultó ser un sólido amarillo, que funde a 90° su espectro de UV en THF, mostró un máximo de absorción a una longitud de onda de 240 nm (ϵ 21 800).

El espectro de IR (pastilla KBr), mostró las siguientes $\bar{\nu}$ máximas (cm^{-1}):

1720 una banda débil que corresponde al C=O en C-20; en 1660 una banda fuerte la cual corresponde al C=O conjugado en C-3; en 1600 una banda fuerte debida a la unión C=C de la enona en C-4; mostró también una banda en 1540, la cual es característica de los complejos 1,3-dicarbonílicos.¹³

El espectro de RMN mostró las siguientes señales (ppm δ , TMS interno):

Un singulete en 0,75 que integra para 3H y que se asigna al CH_3 en la posición 18; un singulete en 1,2, el cual integra para 3H y fue asignado para el CH_3 de la posición 19; un singulete en 2,2 que integra para 3H y que corresponde al CH_3 en posición 21, esta señal confirma que sólo hay Hidroximetilén en la posición 2 de la Progesterona.

Este complejo resultó ser paramagnético, lo cual era de esperarse, ya que el ión MnII tiene 5 electrones en los orbitales 3d, tres de los cuales están desapareados en una situación de alto spin,²⁴ quedando un orbital 3d vacío, el cual se hibridiza con un orbital 4s y dos orbitales 4p para dar cuatro orbitales dsp^2 , los cuales forman la coordinación con los cuatro pares de electrones de las dos moléculas de 2-Hidrometilen progesterona.

Este tipo de hibridización es el que existe en esta clase de complejos del Mn II, los cuales poseen una geometría cuadro plano.²⁴

El valor del momento magnético efectivo corregido por constantes de Pascal (μ_{ef})²¹ obtenido para este complejo, 2.62 M.B., está de acuerdo para esta clase de geometría.²⁴

Todos estos datos están de acuerdo con la estructura (7c); la relación estequiométrica es de dos moléculas de 2-Hidroximetil en progesterona por cada átomo de Manganeso.

El complejo bis-(2-Hidroximetil en progesteronato) de Níquel II, (7d) resultó ser un sólido amarillo que fundió entre 110-

115°; su espectro de UV en THF mostró un máximo de absorción a una longitud de onda de 242 nm (ϵ 23 400).

El espectro de IR (pastilla KBr), mostró las siguientes máximas (cm^{-1}):

1710 una banda débil que corresponde al C=O en C-20; en 1670 una banda fuerte la cual corresponde al C=O conjugado en C-3; en 1600 una banda fuerte debida a la unión C=C de la enona en C-4; mostró también una banda en 1530, la cual es característica de los complejos 1,3-dicarbonílicos.¹³

El espectro de RMN mostró las siguientes señales (ppm δ , TMS interno):

Un singulete en 0.7 que integra para 3H y que se asigna al CH_3 en la posición 18; un singulete en 1.2 el cual integra para 3H y fue asignado para el CH_3 de la posición 19; un singulete en 2.1 que integra para 3H y que corresponde al CH_3 en posición 21, esta señal demuestra que sólo hay Hidroximetil en la posición 2 de la progesterona.

Este complejo resultó ser diamagnético, lo cual sugiere

una hibridización dsp^2 , ya que el ión Ni^{II} tiene 8 electrones en los orbitales 3d, los cuales están todos apareados, quedando un orbital 3d vacío,

Este tipo de hibridización, dsp^2 , existe en los complejos de Ni^{II} que poseen geometría cuadro plano.²⁴

Todos estos datos están de acuerdo para la estructura (7d) propuesta; la relación estequiométrica en este caso es también de dos moléculas de esteroide por cada átomo de Níquel.

El complejo bis-(2-Hidroximetilén progesteronato) de ZincII, (7e) resultó ser un sólido amarillo; su espectro de UV en THF mostró un máximo de absorción a una longitud de onda de 242 nm (ϵ 21 700).

El espectro de IR (pastilla KBr) mostró las siguientes $\bar{\nu}$ máximas (cm^{-1}):

1700 una banda débil que corresponde al $C=O$ en C-20; en 1670 una banda fuerte, la cual corresponde al $C=O$ conjugado en C-3; en 1600 una banda fuerte debida a la unión $C=C$ de la enona en C-4;

mostró una banda en 1520, la cual es característica de los complejos 1,3-dicarbonílicos.¹³

El espectro de RMN mostró las siguientes señales (ppm δ , TMS interno):

Un singulete en 0.7 que integra para 3H y que se asigna al CH_3 en la posición 18; un singulete en 1.3 el cual integra para 3H y fue asignado al CH_3 de la posición 19; un singulete en 2.2 que integra para 3H y que corresponde al CH_3 en posición 21.

Este complejo resultó ser diamagnético, lo cual era de esperarse, ya que el ión Zn II tiene 10 electrones en los orbitales 3d, ninguno de los cuales está desapareado.²⁴

Todos estos datos están de acuerdo con la estructura (7e); la relación estequiométrica una vez más es de dos moléculas de 2-Hidroximetilén progesterona por cada átomo de Zinc.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un instrumento Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de IR fueron determinados en un instrumento Perkin-Elmer 337, en pastilla de KBr. Las frecuencias están especificadas en cm^{-1} .

Los espectros de absorción en el Ultravioleta, UV, se realizaron en un instrumento Perkin-Elmer 202, la longitud de onda máxima está dada en nanómetros (nm).

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear, RMN, fueron determinados en un Espectrómetro Analítico Varian A60, usando como disolvente cloroformo deuterado. Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro delta (δ), usando como referencia interna TMS.

El espectro de masas (em) se determinó en un espectrómetro de masas Hitachi-Perkin-Elmer, modelo RMU 7H, por intro

ducción directa.

La cromatografía en capa delgada que se utilizó para el control, tanto de las reacciones, como de la pureza de los productos, se llevó a cabo sobre portaobjetos, usando o como absorbente sílica gel GF 254 Merck, usando como reveladores vapores de iodo y luz ultravioleta.

El microanálisis fue efectuado por laboratorios Alfred Bernhardt de Elbach, Alemania.

2-Hidroximetilén progesterona (B).

La 2-Hidroximetilén progesterona se preparó mediante la condensación tipo Claisen de la Progesterona con el Formiato de Etilo, usando como base Metóxido de Sodio y como disolvente benceno, según técnica reportada por Tsuda y Nozoe.¹⁸

Bis-(2-Hidroximetilén progesteronato) de Cobre II (6).

Se disolvieron 0,5 g. de la mezcla de 2-Hidroximetilén progesterona (B) y bis 2,21-Hidroximetilén progesterona (9) en 40 ml de metanol caliente; a esta solución se le añadieron 0,28 g (0,0015 moles) de Acetato de Cobre II disueltos en 10 ml de agua.

Instantáneamente se formó un precipitado de color verde, se agitó durante 15 min. a temperatura de ebullición de la mezcla.

El disolvente se removió con ayuda de vacío, redisolviéndose el sólido obtenido en 50 ml de cloroformo, se lavó con agua (3x50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtró, y a esta solución se le añadieron 25 ml de cloruro de metileno, precipitando un sólido de color verde que se separó por filtración, al filtrado se le añadieron 20 ml de una mezcla de cloruro de metileno-hexano (1:1) con lo que precipitó un sólido verde el cual se separó por filtración.

Al filtrado se le removió el disolvente con ayuda de vacío, obteniéndose 0.375 g (68.7% de rendimiento) de un sólido verde con punto de fusión 145-147°, el cual no fue posible cristalizar, y que presentó las siguientes características magnéticas y espectroscópicas:

$\mu_{\text{eff}} = 1.93$ M. B.
 UV^{MeOH} λ máx 242 (ϵ 29 900), 303 (ϵ 15 500)
 IR ν máx 1720 (C=O, C-20), 1680 (C=O, C-3), 1600 (C=C, C-4)
 rnm 0.72 s 3H (CH_3 18), 1.15 s 3H (CH_3 19), 2.2 s (CH_3 21)

em: no presenta M^+ , m/e 621 (píco base), 404, 341.

Análisis calculado para $C_{44}H_{58}O_6Cu$: C, 70.79%; H, 7.83%;
O, 12.86%, Cu 8.51%.

Análisis encontrado: C, 70.85%; H, 7.70%; O, 12.70%; Cu,
8.80%.

Estos datos concuerdan con la estructura de (6).

Bis-(2-Hidroximetilén progesteronato) de Cobalto II (7a).

Se disolvieron 0.5 g de la mezcla de 2-Hidroximetilén pro-
gesterona (8) y bis 2,21-Hidroximetilén progesterona (9) en 40 ml
de metanol caliente; a esta solución se le añadieron 0.27 g --
(0.0015 moles) de Acetato de Cobalto II Tetrahidratado, Co --
(AcO)₂ · 4H₂O disueltos en 10 ml de agua.

Instantáneamente se formó un precipitado de color café, se
agitó durante 15 min. a temperatura de ebullición de la mezcla.

El disolvente se removió con ayuda de vacío, redisolvien-
do el sólido obtenido en 50 ml de cloroformo; se lavó con agua

(3x50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Posteriormente se filtró, y a esta solución se le añadieron 25 ml de cloruro de metileno precipitando un sólido de color café que se separó por filtración, al filtrado se le añadieron 20 ml de una mezcla de cloruro de metileno-hexano (1:1) precipitando un sólido café, el cual se separó por filtración.

Al filtrado se le removió el disolvente con ayuda de vacío obteniéndose 0.45 g (84.1% de rendimiento) de un sólido café, el cual no fue posible cristalizar y que presentó las siguientes características magnéticas y espectroscópicas:

	μ_{ef}	= 4.37
UV ^{THF}	λ máx	244 (ϵ 31 800)
ir	ν máx	1720 (C=O, C-20), 1670 (C=O, C-3), 1610 (C=C, C-4).
nmn		0.70 s 3H (CH_3 18), 1.2 s 3H (CH_3 19), 2.15 s 3H (CH_3 21).

Estos datos están de acuerdo con la estructura de (7a).

Bis - (2-Hidroxi metilén progesteronato) de Mercurio II (7b).

Se disolvieron 0,5 g de la mezcla de 2-Hidroximetilen progesterona (8) y bis 2,21-Hidroximetilen progesterona (9) en 40 ml de metanol caliente; a esta solución se le añadieron 0,48 g (0,0015 moles) de Acetato de Mercurio II disueltos en 10 ml de metanol.

Instantáneamente se formó un precipitado de color anaranjado, se agitó durante 15 min. a temperatura de ebullición de la mezcla.

El disolvente se removió con ayuda de vacío, redisolviendo el sólido obtenido en 50 ml de cloroformo, se lavó con agua (3x50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Posteriormente se filtró, y a esta solución se le añadieron 25 ml. de cloruro de metileno precipitando un sólido de color anaranjado que se separó por filtración, al filtrado se le añadieron 20 ml de una mezcla de cloruro de metileno -hexano (1:1) precipitando un sólido anaranjado el cual se separó por filtración.

Al filtrado se le removió el disolvente con ayuda de vacío obteniéndose 0,6 g (90% de rendimiento) de un sólido anaranjado

que se descompuso a 190° y que no fue posible cristalizar, el cual presentó las siguientes características magnéticas y espectroscópicas:

diamagnético

UV^{THF} λ máx 244 (ξ 24 300)

ir ν máx 1710 (C=O, C-20), 1660 (C=O, C-3), 1590 (C=O, C-4).

rmn 0.7 s 3H (CH₃ 18), 1.2 s 3H (CH₃ 19), 2.1 s 3H (CH₃ 21).

Estos datos concuerdan con la estructura de (7b).

Bis-(2-Hidroximetilén progesteronato) de Manganeso II (7c)

Se disolvieron 0.5 g de la mezcla de 2-Hidroximetilén progesterona (8) y bis 2,21-Hidroximetilén progesterona (9) en 40 ml de metanol caliente; a esta solución se le añadieron 0.37 g (0.0015 moles) de Acetato de Manganeso II Tetrahidratado, Mn (AcO₂)₂ · 4 H₂O disueltos en 10 ml. de agua.

Instantáneamente se formó un precipitado de color amarillo, se agitó durante 15 min. a temperatura de ebullición de la mezcla.

El disolvente se removió con ayuda de vacío, redisolviendo el sólido obtenido en 50 ml de cloroformo, se lavó con agua (3x50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Posteriormente se filtró y a esta solución se le añadieron 25 ml de cloruro de metileno precipitando un sólido de color amarillo que se separó por filtración, al filtrado se le añadieron 20 ml de una mezcla de cloruro de metileno -hexano (1:1) precipitando un sólido amarillo el cual se separó por filtración.

Al filtrado se le removió el disolvente con ayuda de vacío obteniéndose 0.28 g (52% de rendimiento) de un sólido amarillo que funde a 90° y que no fue posible cristalizar, el cual presentó las siguientes características magnéticas y espectroscópicas:

$$\mu_{ef} = 2.62 \text{ M.B.}$$

$$\text{UV}^{\text{THF}} \lambda \text{ máx } 240 (\epsilon 21800)$$

$$\text{ir } \nu \text{ máx } 1720 (\text{C=O, C-20}), 1660 (\text{C=O, C-3}), 1600 (\text{C-C, C-4}).$$

$$\text{rnm} \quad 0.75 \text{ s } 3\text{H } (\text{CH}_3 \text{ 18}), 1.2 \text{ s } 3\text{H } (\text{CH}_3 \text{ 19}), 2.2 \text{ s } 3\text{H } (\text{CH}_3 \text{ -21})$$

Estos datos están de acuerdo con la estructura (7c).

Bis-(2-Hidroximetilen progesteronato) de Níquel II (7d).

Se disolvieron 0.5 g. de la mezcla de 2-Hidroximetilen progesterona (8) y bis 2,21-Hidroximetilen progesterona (9) en 40 ml de metanol caliente; a esta solución se añadieron 0.38 g (0.0015 moles) de Acetato de Níquel II Tetrahidratado, $\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ disueltos en 10 ml de agua.

Instantáneamente se formó un precipitado de color amarillo, se agitó durante 15 min a temperatura de ebullición de la mezcla.

El disolvente se removió con ayuda de vacío redisolviendo el sólido obtenido en 50 ml de cloroformo, se lavó con agua (3x50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Posteriormente se filtró, y a esta solución se le añadieron 25 ml de cloruro de metileno precipitando un sólido de color amarillo el cual se separó por filtración, al filtrado se le añadieron 20 ml de una mezcla de cloruro de metileno - hexano (1:1) precipitando un sólido amarillo el cual se separó por filtración.

Al filtrado se le removió el disolvente con ayuda de vacío obteniéndose 0.272 g (50% de rendimiento) de un sólido amarillo

que funde entre 110 - 115°; y que no fue posible cristalizar, el cual presentó las siguientes características magnéticas y espectroscópicas:

diamagnético.

UV^{THF} λ máx 242 (23 400)

Ir ν máx 1710 (C=O, C-20), 1670 (C=O, C-3), 1600 (C=C, C-4).

rmn 0.7 s 3H (CH₃ 18), 1.2 s 3H (CH₃ -19), 2.1 s 3H (CH₃ 21).

Estos datos concuerdan con la estructura de 7d.

Bis-(2-Hidroxi metilen progesteronato) de Zinc II (7e).

Se disolvieron 0.5 g de la mezcla de 2-Hidroxi metilen progesterona (8) y bis 2,21-Hidroxi metilen progesterona (9) en 40 ml de metanol caliente; a esta solución se le añadieron 0.33 g (0.0015 moles) de Acetato de Zinc II Dihidratado, Zn (AcO)₂ · 2H₂O disueltos en 10 ml. de agua.

Instantáneamente se formó un precipitado de color amarillo, se agitó durante 15 min. a temperatura de ebullición de la mezcla.

El disolvente se removió con ayuda de vacío, redisolviéndose el sólido obtenido en 50 ml de cloroformo, se lavó con agua (3x50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro.

Se filtró, y a esta solución se le añadieron 25 ml de cloruro de metileno precipitando un sólido de color amarillo, que se separó por filtración, al filtrado se le añadieron 20 ml de una mezcla de cloruro de metileno - hexano (1:1) precipitando un sólido amarillo el cual se separó por filtración.

Al filtrado se le removió el disolvente con ayuda de vacío obteniéndose 0.315 g (58% de rendimiento) de un sólido amarillo, que no fue posible cristalizar, el cual presentó las siguientes características magnéticas y espectroscópicas:

Diamagnético.

$\text{UV}^{\text{THF}} \lambda \text{ máx}$ 242 (21 700)

ir $\nu \text{ máx}$ 1700 (C=O, C-20), 1670 (C=O, C-3), 1600 (C=O, C-4).

nmn 0.7 s 3H (CH_3 18), 1.3 s 3H (CH_3 19), 2.2 s 3H (CH_3 21).

Estos datos concuerdan con la estructura de 7e.



Agradecimientos:

Al Dr. José Iriarte G., de Syntex, S. A. por habernos proporcionado la Progesterona usada como materia prima en este trabajo.

Al Dr. Eduardo Díaz y al I. Q. Raymundo Saucedo S., del Instituto de Química y a la O. Ernestina Cervera F., de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Química, por haber determinado los espectros de RMN.

A las Srita. QFB. Graciela Chávez y QFB. Silvia Mendoza de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Química, por haber realizado los espectros de IR.

Al Q. Noé Rosas y a los Sres. Samuel Méndez y Héctor Pliego del Instituto de Química por haber determinado los espectros de UV.

Al Dr. Juan Manuel Fernández González por haber efectuado las mediciones de los momentos magnéticos de los complejos y por sus valiosos comentarios acerca de los valores de los mismos.

CONCLUSIONES

IV

Se sintetizaron y caracterizaron seis complejos metálicos usando como ligando la 2-Hidroxiacetilprogestinona, el de Cobalto II, el de Cobre II, el de Mercurio II, el de Manganeso II, el de Níquel II y el de Zinc II, los cuales no estaban reportados en la literatura.

Se espera que estos complejos al ser probados biológicamente presenten actividad anticonceptiva, ya que se cree que debido a las condiciones del medio uterino se descompongan liberando el ión metálico respectivo y la 2-Hidroxiacetilprogestinona.

BIBLIOGRAFIA

1. Para una revisión exhaustiva de los diferentes tipos de progestágenos y de sus nombres comerciales ver:
V. Petrow, *Chem. Rev.*, 70, 713 (1970).
2. Para la nomenclatura de esteroides usada ver:
 - a). E. Batres, J. Infante y P. Crabbé, *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 10, 143 (1966).
 - b). IUPAC-IUB Revised Tentative Rules for Nomenclature of Steroids, *J. Org. Chem.*, 34, 1517 (1969).
3. B.W. O'Malley and W. T. Schrader, *Scient. Amer.*, 234, 32 (1976).
4. Para una revisión completa de los trabajos de Marker sobre la obtención de esteroides a partir de sapogeninas ver:
 - a). P. A. Lehmann, A. Bolívar G., y R. Cuñiaro R., *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 14, 133 (1970).
 - b). P. A. Lehmann, A. Bolívar G., and R. Quintero R., *J. Chem. Educ.*, 50, 195 (1973).
5. La obtención de Progesterona a partir de Diosgenina está descrita en:
R. E. Marker, T. Tsukamoto and D. L. Turner., *J. Amer. Chem. Soc.*, 62, 2525 (1940).
6. E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal and G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, Interscience Publishers, Nueva York, (1965) Chap. 5.
E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill Book Co. Inc., Nueva York (1962) Chap. 10.
7. Asociación Colombiana para el Estudios de la Población, *Dispositivos Intrauterinos*, Informes Médicos, Serie B, No. 1 (1973).
8. Para un modelo de la función de los iones metálicos en el mecanismo de acción de la anhidrasa carbónica ver:
P. Woolley, *Nature* 258, 677 (1975).

9. F. Basolo and R. Johnson, *Coordination Chemistry*, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, Cal. (1964) Chap. 1.
10. E. C. Lingafelter and R. L. Braun., *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 2951 (1966).
11. R. D. Peacock, *J. Chem. Educ.*, 48, 133 (1971).
12. D. W. Thompson., *J. Chem. Educ.*, 48, 79 (1971).
13. A. D. Tait., *Steroids*, 20, 417 (1972).
14. S. Boatman, T. M. Harris and C. R. Hauser, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 82 (1965).
15. Ver por ejemplo:
 - a) C. Ainsworth, *Org. Syn., Coll.*, Vol. 4, 536 (1963).
 - b) R. O. Clinton, R. L. Clarke, F. W. Stonner, A. J. Manson, K. F. Phillips., *J. Org. Chem.*, 27, 2800 (1962).
 - c) H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd. ed., W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, Cal. (1972).
 - d) K. Tsuda and S. Nozoe, *Chem. and Pharm., Bull (Tokyo)*, 7, 232 (1959).
 - e) K. Widhaup, A. J. H. Nollet, J. G. Korsloot and H. O. Hisman, *Tetrahedron*, 24, 771 (1968).
16. K. Tsuda and S. Nozoe., *Chem. and Pharm., Bull (Tokyo)*, 7, 238 (1959).
17. N. J. Doorenbos and L. Milewich, *J. Org. Chem.*, 31, 3193 (1966).
18. J. R. Dyer, *Aplicaciones de Espectroscopía de Absorción en Compuestos Orgánicos*, ed. Prentice-Hall Internacional, Madrid (1973).
19. Comunicación personal del Dr. S. D. Levine.
20. H. B. Gray and G. P. Haight, Jr., *Basic Principles of Chemistry* W. A. Benjamin, Inc., Nueva York (1967).
21. J. Lewis and R. G. Wilkins., *Modern Coordination Chemistry* Interscience Publishers, Nueva York (1960).

22. G. Pass and H. Sutcliffe., *J. Chem. Educ.*, 48, 180 (1971).
23. P. W. Selwood., *Magnetochemistry*, Interscience Publishers, Nueva York (1956).
24. F. A. Cotton y G. Wilkinson, *Química Inorgánica Avanzada*, Editorial Limusa-Wiley, S. A., México (1973).