

Sej 8



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**SINTESIS DE DERIVADOS DEL PREGNANO CON
ACTIVIDAD ANTIANDROGENICA POTENCIAL**

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
MARIA ALICIA HERNANDEZ CAMPOS

MEXICO, D. F.

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

C O N T E N I D O

	Página
INTRODUCCION -----	1
GENERALIDADES -----	5
DISCUSION -----	15
PARTE EXPERIMENTAL -----	25
ESPECTROSCOPIA -----	38
BIBLIOGRAFIA -----	57

INTRODUCCION

INTRODUCCION.

Los esteroides son compuestos que contienen el núcleo del perhidro ciclopentano fenantreno (I) e incluyen una gran variedad de compuestos de origen natural, entre los que se encuentran los esteroides propiamente dichos (II), los ácidos biliares (III) pág. 8, las hormonas sexuales (IV y V), las hormonas adrenocorticales, los glicósidos cardiotónicos, las sapogeninas, algunos alcaloides y otros compuestos de menor importancia⁽¹⁾.

El estudio de los esteroides desde sus inicios hasta la fecha, ha sido sin duda estimulado por la diversidad de aplicaciones que tienen aquellos en la ciencia médica, amén de la predilección que se tiene sobre los mismos para probar diversas reacciones químicas, ya que su naturaleza polifuncional permite hacer comparaciones y experimentar la influencia de un grupo químico sobre otro presentando propiedades químicas complejas.

Para el caso de este trabajo el interés se basa en la actividad farmacológica que presentan los esteroides particularmente los antiandrógenos derivados de la progesterona (V)⁽²⁾.

Actualmente el antiandrógeno más potente que se conoce es el acetato de ciproterona (VI)⁽³⁾; sin embargo, presenta efectos adversos progestacionales que limitan su

uso en el tratamiento de pacientes del sexo masculino, por lo que la investigación se ha dirigido hacia el desarrollo de nuevos fármacos que presenten el mínimo de efectos progestacionales.

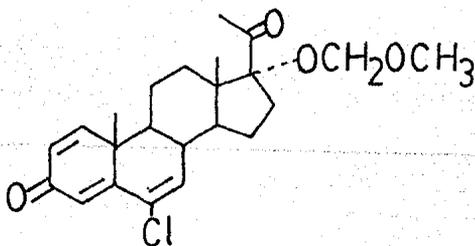
Por el análisis de la relación estructura-actividad de los antiandrógenos esteroidales (acetato de ciproterona y derivados) se ha llegado a proponer que su actividad se debe a la estructura casi plana de la molécula; a la presencia en el núcleo esteroidal del 1 α ,2 α -ciclometileno en C₁ y C₂; el doble enlace entre C₄ y C₅; al sustituyente electronegativo en C₆ y al grupo alfa-acetoxi en C₁₇. Esto permite la rápida formación del complejo esteroide receptor⁽⁴⁾.

En base a las características estructurales antes mencionadas, se hizo un intento de preparar varios homólogos del acetato de ciproterona, entre los cuales se ensayaron las siguientes modificaciones:

- Introducir una doble ligadura entre C₁ y C₂.
- Introducir un grupo pirazolino en las mismas posiciones.
- Esterificar en C₁₇ con:
 - + anhídrido trifluoroacético.
 - + ácido monocloroacético.
 - + anhídrido succínico.
 - + ácido p-bromobenzoico.

-Introducir un grupo metoximetilenoxi.

Obteniéndose finalmente un producto conteniendo:
un doble enlace entre C_1 y C_2 , y un grupo metoximetilenoxi en C_{17} .



17α-metoximetilenoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona.

GENERALIDADES

GENERALIDADES.

Los andrógenos son un grupo de hormonas esteroidales conocidas por su efecto biológico sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios de los animales machos.

Tales sustancias son secretadas, no solo por los testículos, sino también por los ovarios y la corteza de las cápsulas suprarrenales. Entre los andrógenos naturales el más importante es la testosterona (IV), secretada por las células de Leydig, las cuales se encuentran en los testículos. Otros órganos como el hígado y la próstata humana contribuyen en forma mínima en la elaboración de andrógenos. La síntesis de éstos, en los testículos, se regula por el estímulo de la hormona (LH) en las células de Leydig y por la hormona folículo estimulante (FSH) en el epitelio germinal⁽³⁾.

Los antiandrógenos son sustancias químicas, generalmente esteroides, sintéticos ó de origen endógeno, que reducen los efectos biológicos de los andrógenos en los órganos blancos, sensibles a éstos. Esto se debe principalmente al carácter antagónico competitivo de los antiandrógenos frente a los andrógenos por unirse a la misma proteína receptora. Sin embargo, puede deberse también a que inhiben o modifican la entrada de la

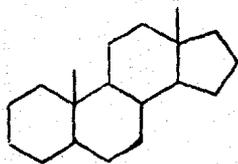
testosterona (IV) a la célula o a la inhibición de su conversión a su forma activa: 5 α -dihidrotestosterona (DTH) ⁽³⁾.

Se ha observado que al administrar antiandrógenos a animales de laboratorio y al hombre, sus órganos sexuales disminuyen en tamaño y en su función secretora. Por esta razón, estos compuestos se utilizan como fármacos en el tratamiento efectivo de varias enfermedades en especial: el cáncer prostático, otras afecciones de la próstata, acné, el exceso de vello y virilización en mujeres, la pubertad precoz en niños ⁽⁵⁾, etc.

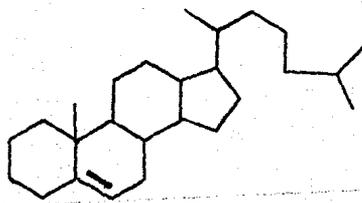
Aunque anteriormente los estrógenos, hormonas sexuales femeninas, como el estradiol (VII) se utilizaban en el tratamiento de enfermedades producidas por la alteración del nivel de andrógenos; no se consideran antiandrógenos ya que su acción es contrarrestar el estímulo androgénico de la hormona luteinizante (LH) es decir, inhiben en forma antigonadotrópica la producción de testosterona, mientras que los antiandrógenos antagonizan a los andrógenos en los tejidos blancos.

Existen básicamente dos formas de sintetizar un esteroide antiandrogénico.

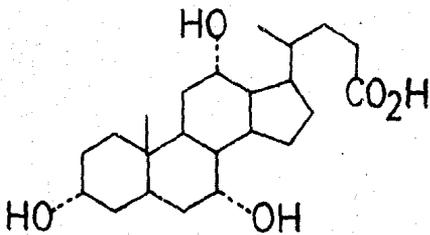
- 1) Produciendo cambios en la estructura de la testosterona (IV) de manera que se obtenga un efecto antagónico, es decir que el compuesto sintetizado interac-



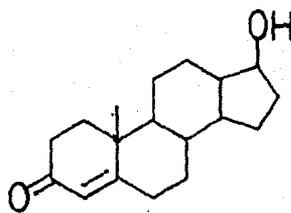
I



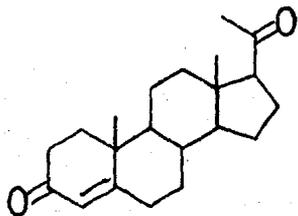
II



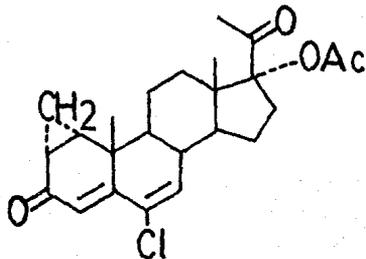
III



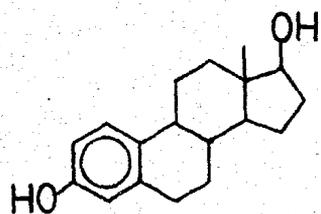
IV



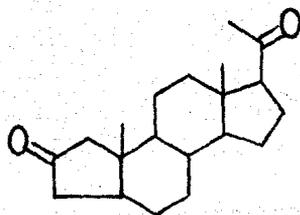
V



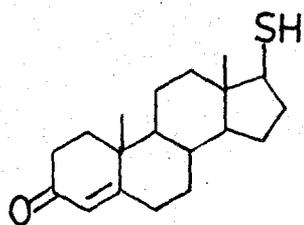
VI



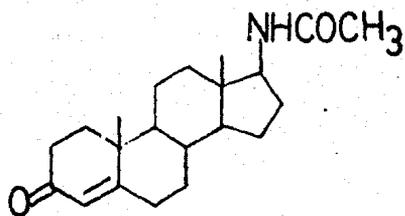
VII



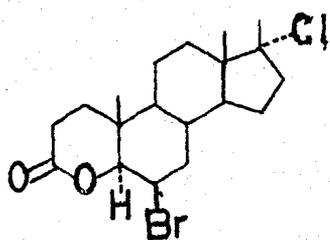
VIII



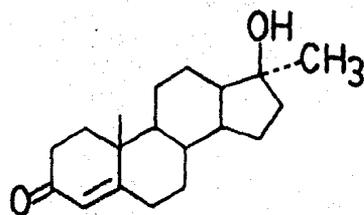
IX



X



XI



XII

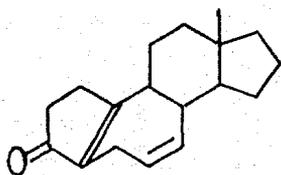
cione con el receptor sin producir efecto androgénico, bloqueando la formación del complejo andrógeno-receptor.

- 2) Modificando la molécula de progesterona (V) con el fin de producir una separación en las actividades progestacional y antiandrogénica; pues la progesterona tiene cierto carácter antiandrogénico pero por sus efectos progestacionales no puede ser utilizada.

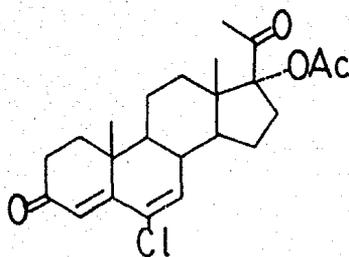
Muchos de los compuestos antiandrogénicos sintéticos se han obtenido por medio de estos métodos; entre ellos se encuentran la A-norprogesterona (VIII) compuestos relacionados con la progesterona, con la introducción de heteroátomos en la molécula (IX y X) y modificaciones más complejas de la testosterona (XI, XII y XIII).

La modificación más efectiva de la molécula de progesterona, es la introducción del $1\alpha,2\alpha$ -ciclometileno (ciclopropano) en C_1 y C_2 . Dentro de este tipo de compuestos, el representante más efectivo es el acetato de ciproterona (VI), único antiandrógeno de uso actual como medicamento. Este compuesto se considera como un derivado del progestágeno acetato de clormadiona (XIV).

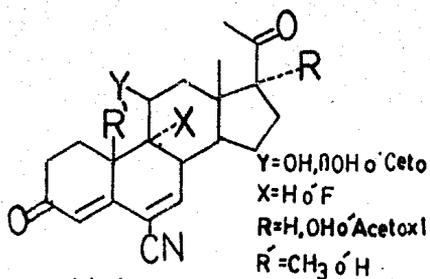
La importancia del grupo $1\alpha,2\alpha$ -ciclometileno se basa en el hecho de que el acetato de clormadiona sólo alcanza una actividad del 50 al 75% de la del acetato de ciproterona (4).



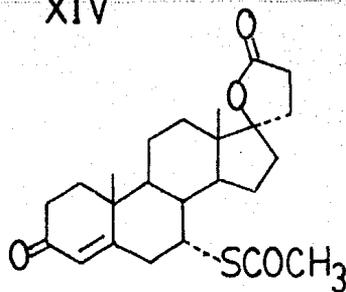
XIII



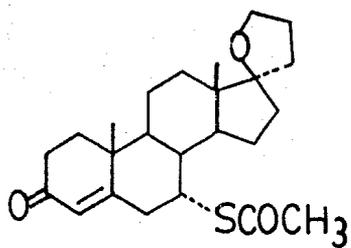
XIV



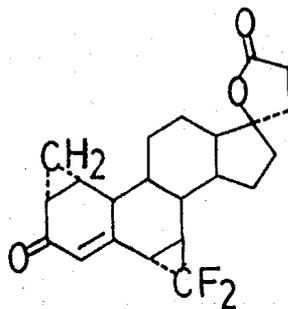
XV



XVI



XVII



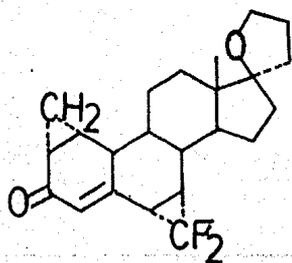
XVIII

Se ha observado también que compuestos con diversas estructuras que contienen un grupo nitrilo (-CN) en C₆ (XV) presentan actividad antiandrogénica; por lo que es lógico que un compuesto análogo al acetato de ciproterona en el cual se sustituya al cloro por un grupo más electronegativo sea un antiandrógeno muy potente.

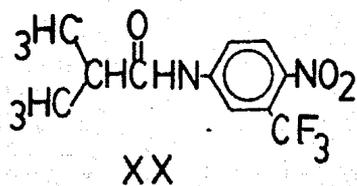
También se han reportado compuestos que no son derivados de la testosterona o de la progesterona⁽³⁾ con actividad antiandrogénica; entre los más importantes están algunos derivados de la espironolactona (XVI) y de la espiroxasona (XVII) y, en especial aquellos que contienen características semejantes a las del acetato de ciproterona (XVIII y XIX).

Se han encontrado compuestos no esteroideos tales como la flutamida (XX) y su metabolito hidroxilado (XXI) que presentan actividad antiandrogénica y posible aplicación en el tratamiento del cáncer prostático⁽³⁾.

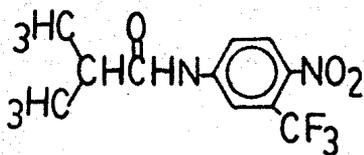
Las pruebas farmacológicas para cuantear los efectos antiandrogénicos son modificaciones de las comúnmente usadas para medir el potencial androgénico⁽²⁾. En estas pruebas se cuantea la inhibición producida por el compuesto en estudio en relación con el crecimiento inducido por el andrógeno natural de próstata y vesícula seminal de ratas castradas. Se puede evaluar también el crecimiento de la cresta de pollo, o bien la femini-



XIX



XX



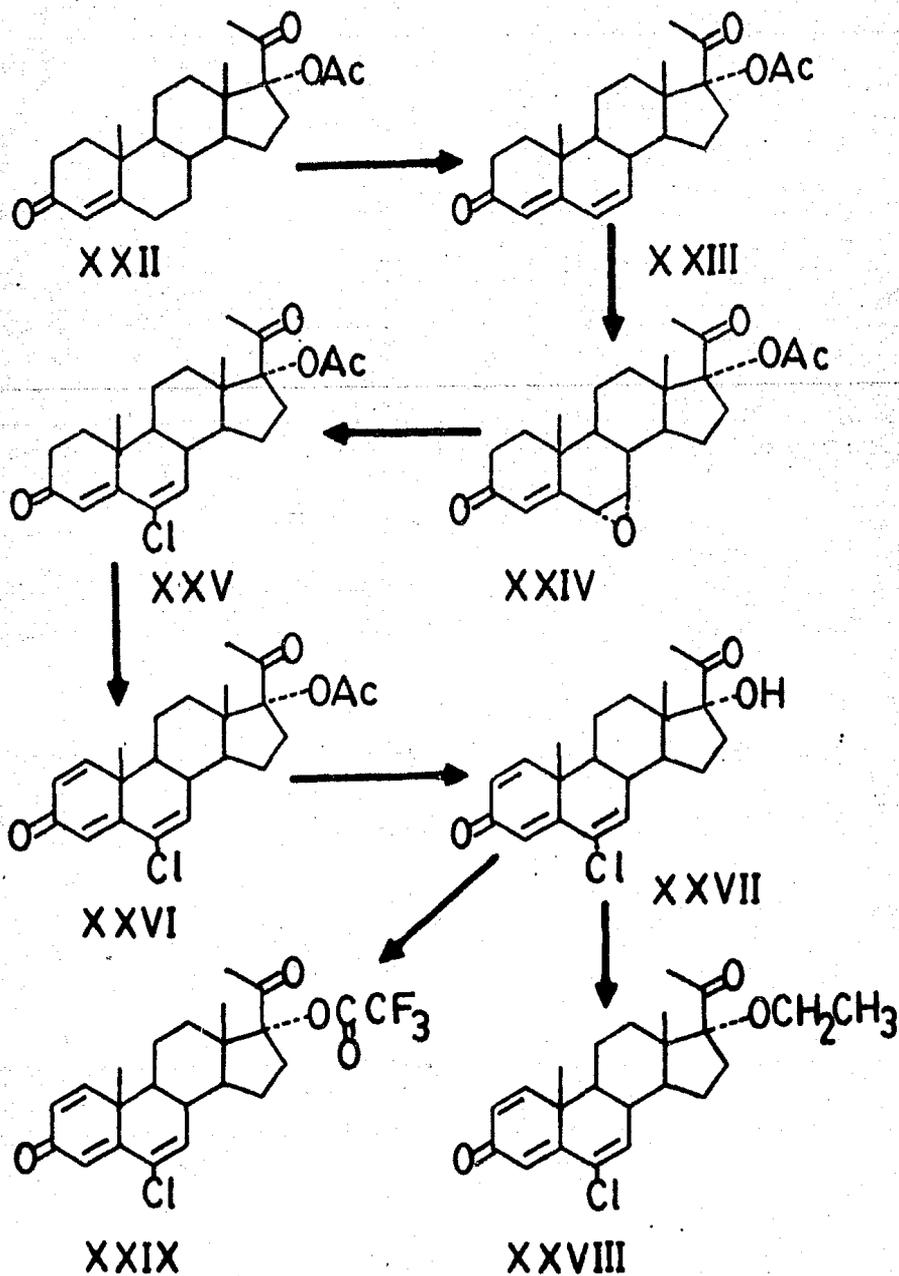
XXI

zación de fetos de rata macho.

Los resultados de estas pruebas se obtienen pesando los órganos blanco y comparándolos con los de animales testigo.

DISCUSION

ESQUEMA GENERAL



DISCUSION.

El uso de la 17α -acetoxiprogesterona (XXII en el esquema general de reacciones) como materia prima para la síntesis de la 17α -metoximetilenoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXVIII), se debió a que es una sustancia fácil de adquirir en el mercado y que permite hacerle modificaciones con el fin de obtener un compuesto que concuerde con los requerimientos estructurales para que interactúe con los receptores esteroidales y presente actividad biológica.

El primer paso para la obtención de la 17α -metoximetilenoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona a partir de la 17α -acetoxiprogesterona, fué la obtención de la dienona conjugada (XXIII), para lo cual se utilizó como agente oxidante de Cloranilo (tetracloro p-benzoquinona), que por poseer cuatro grupos electroatrayentes tiene un potencial de oxidación alto⁽⁷⁾. En vista de que el mecanismo de oxidación requiere la formación del enol, se usó como medio de reacción una mezcla de ácido acético-tolueno en proporción de 4:1 respectivamente⁽⁸⁾; el primero para favorecer la formación del enol y el segundo como disolvente de los reactivos; además se eligió el ácido acético ya que el cloranilo reducido (2,3,5,6-tetracloro-hidroquinona) cristaliza en medio ácido por lo que ayuda

a separarlo fácilmente de los productos de reacción. El rendimiento fué del 75.5% y la dienona se caracterizó por presentar una λ máx de 235 nm, en su espectro de absorción UV. En el infrarrojo se observaron las siguientes bandas: 1650 cm^{-1} producida por el carbonilo de la cetona $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ insaturada; 1650 y 1625 cm^{-1} dadas por la vibración del dieno de C_4 a C_7 . En el espectro de resonancia magnética nuclear la señal ancha en 6.1 ppm se asignó a los protones C_6 y C_7 .

El siguiente paso fué la formación del éxoxido (XXIV) que se llevó a cabo usando ácido m-cloro perbenzoico⁽⁹⁾ como agente oxidante, y como disolvente ya que favorece la formación del puente de hidrógeno intramolecular en el ácido m-cloro perbenzoico y así facilita la adición electrofílica⁽¹⁰⁾ del átomo de oxígeno a la doble ligadura entre C_6 y C_7 por un mecanismo concertado. El compuesto deseado (XXIV) se obtuvo con un rendimiento de 97.42%; éste se caracterizó por presentar en su espectro UV una λ máx de 243 nm, típico de la enona cíclica esteroideal. En el espectro de infrarrojo se observaron las siguientes bandas: 1675 cm^{-1} producida por el carbonilo en C_3 α, β insaturado; 1250 cm^{-1} dada por la parte etérea del acetoxi en C_{17} y por el éxoxido en C_6 y C_7 . El espectro de resonancia magnética nuclear mostró dos dobletes característicos de un sistema A, B producido por el acoplamiento de los hidró

genos en C_6 y C_7 a 3.60 ppm (δ) con $J = 6\text{Hz}$; y 3.3 ppm (δ) con $J = 6\text{Hz}$ respectivamente.

La formación del 17 α -acetoxi-6-cloro-4,6-pregnadien-3,20-diona (XXV) se logró abriendo el epóxido (XXIV) burbujeando a una solución del mismo en cloroformo, HCl gaseoso y seco; obteniéndose como intermediario la clorhidrina que con el medio ácido y ligero calentamiento, se deshidrata⁽¹¹⁾ dando el producto deseado con un rendimiento del 65%. Este compuesto mostró en el espectro de UV una λ máx de 285 nm (típica de un sistema 4,6-dien-3-ona). En el espectro de infrarrojo se presentaron las siguientes bandas: 1660 cm^{-1} y 1630 cm^{-1} dadas por el carbonilo conjugado, en la posición 3 y por el dieno conjugado de C_4 a C_7 ; 750 cm^{-1} debida a la unión C-Cl en C_6 . El espectro de resonancia magnética nuclear mostró dos singuletes anchos en 6.5 ppm y 6.43 ppm, que se asignaron a los hidrógenos vinílicos en C_4 y C_7 respectivamente.

El siguiente paso fué la deshidrogenación de XXV en las posiciones 1 y 2 para lo cual se utilizó D.D.Q. (2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona) como agente oxidante^(12,13). Se ha observado que este reactivo es específico para deshidrogenar preferentemente las posiciones 1 y 2.

La reacción se llevó a cabo usando dioxano seco como disolvente en lugar de benceno.

El producto (XXVI) se separó de la mezcla de reacción por medio de una columna empacada con alúmina neu-

tra, eluyéndolo con acetato de etilo y quedádo en la ba se el D.D.Q. reducido. El rendimiento fué del 77.5%.

El espectro de ultravioleta de XXVI presentó tres máximos: el primero a 235 nm asignada al sistema 1-en-3-ona; el segundo a 260 nm, característica para el sistema 4-en-3-ona; y el tercero a 300 nm correspondiente al sistema 1,4,6-trien-3-ona.

En el espectro de infrarrojo se observaron las siguientes bandas: 1665 cm^{-1} propia del carbonilo en C_3 , α , β - γ , δ , conjugado; 1650 cm^{-1} producida también por el carbonilo en C_3 , α , β , conjugado; y 1625 cm^{-1} debida a las uniones π entre carbono-carbono.

En el espectro de resonancia magnética nuclear aparecieron dos dobletes uno en 7.3 ppm y el otro en 6.5 ppm correspondientes a los protones en C_1 y C_2 respectivamente ambos con una constante de acoplamiento de 15Hz; la señal en 6.25 ppm está ligeramente traslapada con la señal del protón en $C_4^{(7)}$ y la señal en 7.2 con la señal en C_4 .

La hidrólisis del acetoxi en C_{17} para dar el alcohol correspondiente (XXVII), se realizó en medio básico de la manera convencional, es decir, hidróxido de sodio en metanol acuoso; la base proporciona el reactivo nucleofílico necesario para la hidrólisis.

El producto XXVII se obtuvo con un rendimiento del 70%. Este compuesto mostró en el ultravioleta los si-

güentes máximos: $\lambda_{\text{max}} = 256 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{max}} = 298 \text{ nm}$ que corresponden a el sistema carbonílico $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \alpha, \beta$: conjugado. En el espectro de infrarrojo aparecieron las siguientes bandas: 3450 cm^{-1} asignada al grupo hidroxilo en C_{17} , 1665 cm^{-1} por el carbonilo en $C_3, \alpha, \beta, \gamma, \delta$ conjugado, 1650 cm^{-1} para la conjugación $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ y 1625 cm^{-1} para las dobles ligaduras $C = C$ de C_1 y C_4 . El espectro de resonancia magnética nuclear mostró un single que integra para 1 a 3.18 ppm correspondiente al protón del alcohol.

El alcohol XXVII se intentó esterificar con el anhídrido del ácido succínico en piridina y tetracloruro de carbono a reflujo por tres horas para formar el hemisuccinato; pero la reacción dió una serie de productos que no fué posible separar por cromatografía, además se pudo observar que la mancha principal en CCF correspondía al alcohol sin reaccionar. La esterificación no se llevó a cabo posiblemente por impedimentos estéricos.

Para verificar este hecho, se intentó esterificar con un reactivo voluminoso como el cloruro del ácido parabromobenzoico en piridina, después de 24 horas de reflujo la reacción no avanzó y se obtuvo el alcohol XXVII sin reaccionar.

Otro éster que se intentó preparar fué el éster ácido monocloroacético con ácido cloroacético, ácido para-toluensulfónico y benceno a temperatura ambiente; el pro

ducto esterificado se obtuvo pero con rendimientos muy bajos.

La 17 α -trifluoroacetoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXIX), se obtuvo haciendo reaccionar el esteroide con anhídrido trifluoroacético y ácido p-toluen-sulfónico a temperatura ambiente y con agitación. Después de 28 horas de reacción, se extrajo el éster con cloroformo y se neutralizó con carbonato de potasio. El producto se separó por cromatografía en capa fina siendo el rendimiento del 10%.

El bajo rendimiento de esta reacción puede deberse a que la neutralización es una reacción muy exotérmica y que con el ácido trifluoroacético el producto se descompone.

La reacción del alcohol (XVII) con metilal, pentóxido de fósforo y cloroformo anhídrido⁽¹⁵⁾ dió el acetal de metoximetilenoxi en C₁₇ (XXVIII). Primeramente se ensayó esta reacción con un modelo, la 17 α -hidroxiprogesterona. El producto se obtuvo a las dos horas de reacción a temperatura ambiente con un rendimiento del 30% y se comprobó la presencia del grupo metoximetilenoxi en C₁₇ por espectroscopía: U.V.: λ máx = 248 nm debido al sistema cetona conjugada en el anillo A. I.R.: no se observa la banda en 3300 cm⁻¹ característica de un oxhidrilo libre. 1015 cm⁻¹ en unión C-O-C del grupo metoximetilenoxi; 1670 cm⁻¹ del carbonilo conjugado; 1710 cm⁻¹ del carbo-

nilo de cetona; 2820 cm^{-1} de $-\text{O}-\text{CH}_3$. RMN: 6.85 ppm señal simple del protón en C_4 ; 4.65 ppm doblete de los protones en $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ con J de 6Hz; 3.4 ppm singulete del metoxilo.

Tras obtener con éxito el producto con el modelo, el alcohol (XXVII) se puso a reaccionar en idénticas condiciones y se obtuvo el compuesto 17 α -metoximetilenoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona con rendimiento del 20%. La diferencia de rendimientos puede deberse a que el alcohol (XXVII) es un producto poco estable en la presencia de reactivos ácidos tal como el pentóxido de fósforo.

El compuesto XXVIII presentó en su espectro de ultravioleta una λ máx = 258 nm debida al carbonilo α , β , γ , δ de conjugación cruzada. IR: ausencia de la banda en 3300 cm^{-1} para el OH libre; 720 cm^{-1} debida a la unión C-Cl; 1285 cm^{-1} de unión C-O-C; 1610 cm^{-1} debida a las dobles ligaduras; 1680 cm^{-1} carbonilo conjugado; 1750 cm^{-1} de carbonilo de cetona; 2880 cm^{-1} de metoxilo RMN: 7.3 ppm de protón en C_1 , es doblete con $J = 10\text{Hz}$; 6.8 ppm señal simple de protón en C_4 ; 6.31 ppm doblete con $J = 10\text{Hz}$ de protón en C_2 ; 6.25 ppm doblete para H en C_7 ; 4.69 ppm doblete con $J = 6\text{Hz}$ que integra para dos de $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$.

Se hizo un intento de introducir un grupo pirazolino

entre los carbonos 1 y 2 del compuesto XXVI. Esta reacción se hizo con diazometano producido in situ con N-Nitroso-N-metil-urea y KOH disueltos en éter⁽¹⁶⁾ el esteroide se disolvió en metanol anhidro y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. No se observó reacción después de 48 horas. Esta reacción se probó también preparando el diazometano con anterioridad⁽¹⁸⁾ disolviéndolo en éter seco y tampoco hubo reacción. También se intentó usando Diazal (N-Nitroso-N-metil-p-toluen-sulfonamida) pero no se pudo obtener el compuesto deseado.

PARTE EXPERIMENTAL

Notas.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en los aparatos "Fisher-Jones" y Buchi-SMP-20 y no están corregidos.

Los espectros de ultravioleta (UV) se corrieron en cloroformo en un espectrofotómetro Ultravioleta-Visible Perkin Elmer 202 automático de doble haz.

Las rotaciones específicas ($[\alpha]_D^{20}$) se determinaron en un polarímetro digital Perkin Elmer 241. Los disolventes usados fueron metanol para los dos primeros compuestos y cloroformo para los demás.

Los espectros de infrarrojo (IR) se corrieron sobre pastillas de bromuro de potasio en un espectrofotómetro de infrarrojo Perkin Elmer 337.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro Varian EM 390, en deutero-cloroformo, con tetrametil silano como referencia interna, los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ).

La cromatografía en placa fina se efectuó usando gel de sílice Merck GF 254.

La cromatografía en columna se hizo sobre gel de sílice Merck, o bien en alúmina neutra.

PARTE EXPERIMENTAL.**17 α -Acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (XXIII).**

A 4 g (10.75 mmol) de 17 α -Acetoxi-progesterona (XXII) se adicionaron 2.8 g (11.38 mmol) de cloranilo (2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona), 32 ml de ácido acético glacial y 8 ml de tolueno anhidro; la mezcla resultante se calentó a ebullición a reflujo por dos horas y media.

Esta mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua, se filtró con ayuda del vacío, el cloranilo reducido (2,3,5,6-tetraclorohidroquinona) y el filtrado se vertió sobre 200 ml de una solución de NaOH al 11% (P/V) previamente enfriada sobre hielo. La mezcla anterior se extrajo 3 veces con porciones de 20 ml cada una de cloroformo y se lavó esta fase con 50 ml de sosa al 11% (P/V) fría; posteriormente se extrajo el producto nuevamente con cloroformo. El extracto orgánico se lavó con agua varias veces, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente en rotavapor.

El residuo sólido se cristalizó de acetato de etiloéter isopropílico-hexano, se filtró y lavó con éter isopropílico. Se obtuvieron de esta forma 3 g de 17 α -Acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona correspondientes al 75% del rendimiento teórico.

El compuesto XXIII se identificó con los siguientes datos:

p.f. = 224-226°C. U.V.: λ máx = 285 nm. $|\alpha|_{20}^D = -40.7$.
 M: m/e 370. I.R.: 2960 cm^{-1} (CH_3 -, CH_2 -), 1735 cm^{-1}
 (C=O en C_{22}), 1720 cm^{-1} (C=O en C_{20}), 1650 cm^{-1} (C=O en
 C_3), 1620 cm^{-1} (C=C en C_4 , C_6), 1450 y 1375 cm^{-1} (CH_3 ,
 CH_2), 1250 cm^{-1} (C-O en C_{17}). R.M.N.: 6.1 ppm s(H en C_6 ,
 H en C_7), 5.65 ppm (s(H en C_4), 2.05 ppm s(CH_3 en C_{23}),
 2.0 ppm s(CH_3 en C_{21}), 1.1 ppm s(CH_3 en C_{19}), 0.7 ppm
 s(CH_3 en C_{18}).

17 α -Acetoxi-6,7-epoxi-4-pregnen-3,20-diona (XXIV).

A una suspensión, con agitación y reflujo, de 4 g (10.0 mmol) de 17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (XXIII) en 10 ml de benceno, se añadió en un lapso de 30 min. una solución de 2.5 g (14.5 mmol) de ácido metacloroperbenzoico en 30 ml de benceno caliente. Finalizada la adición se calentó a reflujo la mezcla de reacción por tres horas más. Después se enfrió, se llevó a un volumen de aproximadamente 50 ml de acetato de etilo y se lavó cinco veces con una solución de NaOH al 2% (P/V). La capa acuosa se extrajo cuatro veces con acetato de etilo.

La fase orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló totalmente el disolvente en rotavapor. El sólido resultante se recrystalizó de acetato de etilo, éter isopropílico-hexano; se filtró y se lavó con hexano. Se obtuvieron 4.04 g correspondientes al 97.42% del rendimiento teórico.

El compuesto (XXIV) se caracteriza por las siguientes propiedades:

p.f. = 165-168°C de cristales de acetato de etilo/éter isopropílico-hexano y 240-243°C cristales de cloroformo/éter isopropílico-hexano. U.V.: λ máx = 243 nm.

$[\alpha]_D^{25} = -21.7$. M: m/e 386. I.R.: 2920 cm^{-1} (CH_3 , CH_2), 1735 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ en C_{22}), 1720 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ en C_{20}), 1675 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ en C_3 conjugado), 1480 y 1375 cm^{-1} (CH_3 , CH_2), 1250 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}$ en C_{17} y epóxido entre C_6 y C_7). R.M.N.: 6.1 ppm s(H en C_4), 3.45 ppm d con $J = 3\text{ Hz}$ (H en C_6), 3.3 ppm d con $J = 6\text{ Hz}$ (H en C_7), 2.1 ppm s(CH_3 en C_{23}), 2.02 ppm s(CH_3 en C_{21}), 1.1 ppm s(CH_3 en C_{19}), 1.02 ppm s(CH_3 en C_{18}).

17 α -acetoxi-6-cloro-1,4,6-pregnadien-3,20-diona (XXV).

A 2 g de epóxido (17 α -acetoxi-6,7-epoxi-pregnen-3,20-diona) equivalente a 5.5 mmol disueltos en 30 ml de cloroforno anhidro, se les hizo pasar por espacio de una hora y media, con agitación leve y a temperatura ambiente, cloruro de hidrógeno gaseoso y seco.

Terminada la adición se agitó la mezcla a temperatura ambiente por cuatro horas más y se extrajo con cloroforno cuatro veces. El extracto se lavó con una solución de carbonato de potasio al 20% (P/V) para neutralizar y después se lavó con agua hasta que el agua del lavado se mantuvo en un pH = 6. La fase orgánica se seco con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente en rota vapor.

La mezcla resultante se separó por cromatografía en capa fina, usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo:hexano 70/30 y se extrajo del adsorbente la mancha menos polar con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente y se cristalizó el producto de acetato de etilo/éster isopropílico-hexano; obteniéndose 1.36 g del producto halogenado (XXV) correspondiente al 65% del rendimiento teórico.

El producto se caracterizó por las siguientes propiedades:
p.f. = 201-203°C cristales de acetato de etilo-éster iso-

propílico y 148-151°C cristales de cloroformo/éster isopropílico-hexano. U.V.: λ máx = 285 nm | α |^D = -30.

M: m/e = 404. I.R.: 750 cm⁻¹ (C-Cl en C₆), 1660 cm⁻¹ y 1620 cm⁻¹ (del dieno conjugado con C=O en C₃), 2960 cm⁻¹ (-CH₃, -CH₂), 1720 cm⁻¹ (C=O en C₂₀), 1250 cm⁻¹ (C-O-C en C₁₇), 1460 cm⁻¹ y 1375 cm⁻¹ (-CH₃, -CH₂).

R.M.N.: 6.55 ppm s(H en C₄); 6.43 ppm s(H en C₇); 2.1 ppm s(3H en CH₃ de acetoxi); 2.05 ppm s(3H en C₂₁); 1.2 ppm s(3H en C₁₉); 0.7 ppm s(3H en C₁₈).

17 α -acetoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXVI).

Se disolvieron 2 g (4.46 mmol) de 17 α -acetoxi-6-cloro-4,6-pregnadien-3,20-diona y 2.2 g (9.7 mmol) de DDQ (Dicloro-Diciano-Quinona) en 200 ml de dioxano anhidro calentando a ebullición bajo reflujo por 21 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró y se eliminó el disolvente en el rotavapor.

El residuo se disolvió en cloroformo y se pasó por una columna empacada con 65g de alúmina neutra, usando como eluyente acetato de etilo, colectándose la primera fracción. Se evaporó el disolvente y el residuo sólido se recrystalizó de acetato de etilo/éter isopropílico, se filtró y se lavó con éter isopropílico obteniéndose 1.54 g que corresponden al 77.5% del rendimiento teórico. El compuesto (XXVI) se caracteriza por las siguientes propiedades:

p.f. = 155-157°C. U.V.: λ máx = 235 nm, máx = 260 nm, máx = 300 nm. $[\alpha]_D^{25} = 45$. M: m/e 402. I.R.: 2925 cm^{-1} ($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$), 1735 cm^{-1} (Acetato en C_{17}), 1720 cm^{-1} (C=O en C_{20}), 1670 cm^{-1} (C=O en C_3), 1625 cm^{-1} (C=C en C_1 y C_4), 1250 cm^{-1} (C-OC en C_{17}), R.M.N.: 7.3 ppm d(H en C_1) con J = 15Hz, 6.5 ppm d(H en C_2) con J = 15Hz, 6.38 ppm s(H en C_4 y C_7).

17 α -hidroxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXVII).

A 2 g (4.9 mmol) de 17 α -acetoxi-6-cloro-1,4,6-preg-natien-3,20-diona (XXVI) disueltos en 200 ml de metanol, se adicionaron 100 ml de solución acuosa de NaOH al 1%; la mezcla resultante se calentó a ebullición bajo reflujó por tres horas; se enfrió y se extrajo tres veces con acetato de etilo, después se lavó la fase orgánica con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente en el rotavapor.

El residuo sólido se disolvió en acetato de etilo y se aplicó en placas para cromatografía en capa fina con el fin de eliminar las impurezas; se usó como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (80/20); extrayendo, del adsorbente, la mancha menos polar. Se evaporó el disolvente y se recrystalizó de acetato de etilo/hexano; se filtró y se lavó con un poco de hexano frío, obteniéndose así 1.25 g del compuesto XXVII que equivalen al 70% del rendimiento teórico.

El producto XXVII se caracterizó por las siguientes propiedades:

p.f. = 136-138°C | α | = -11. M: m/e = 358. U.V.: λ máx = 256 nm., λ máx = 298. I.R.: 3450 cm⁻¹ (OH en C₁₇), 2925 cm⁻¹ (-CH₃, -CH₂), 1720 cm⁻¹ (C=O en C₂₀), 1650 cm⁻¹ (C=O en C₃), 1625 cm⁻¹ (C=C de C₁, C₄ y C₆), 1460 cm⁻¹ y 1375 cm⁻¹ (-CH₃, -CH₂), 750 cm⁻¹ (C-Cl en C₆). R.M.N.: 3.18 ppm s(OH en C₁₇), 7.3 ppm d(H en C₁) con J = 9Hz

6.82 ppm s(H en C₄), 6.5 ppm d(H en C₂) J = 9Hz, 2.35 ppm
s(3H en C₂₁) 1.32 ppm s(3H en C₁₉), 1.83 ppm s(3H en C₁₈).

17 α -metoximetilenoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXVIII).

1 g de 17 α -hidroxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXVII) se disolvió en 20 ml de cloroformo anhidro, al 96% de pureza, previamente secado sobre pentóxido de fósforo; a ésta solución se le agregaron 40 ml de metilal (dimetoximetano) y aproximadamente 300 mg de pentóxido de fósforo, la mezcla de reacción se agitó por dos horas y media a temperatura ambiente.

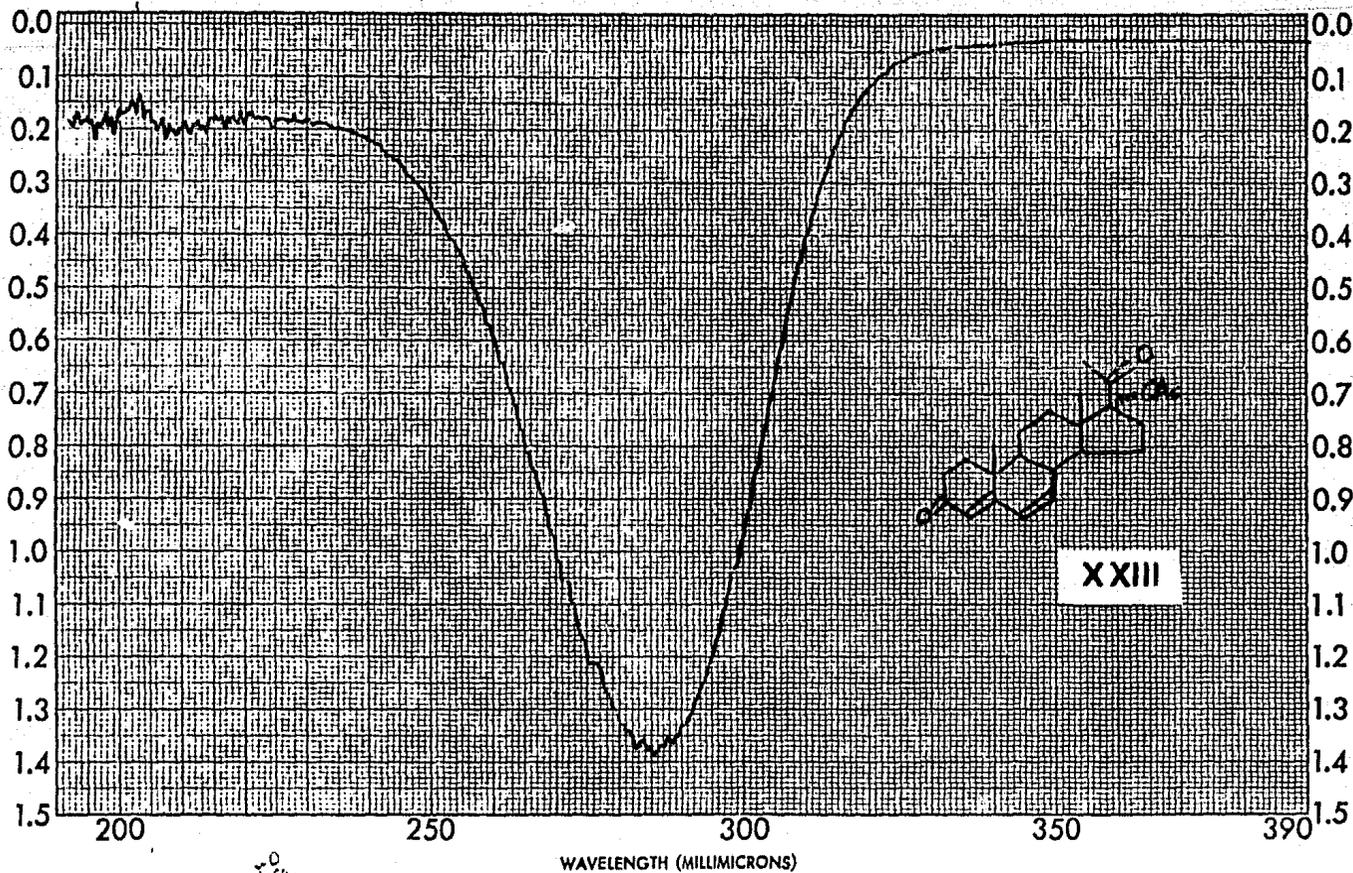
Cuando ya no hubo más alcohol la mezcla de reacción se vertió sobre 80 ml de una solución de carbonato de potasio al 30% (P/V) previamente enfriado; se lavó dos veces con esta solución y se extrajo el producto con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua hasta pH = 6 y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó en rotavapor; la mezcla de productos se separó por cromatografía en capa fina eluyendo dos veces con una mezcla de acetato de etilo:hexano (80/20); extrayendo del adsorbente, la mancha más pronunciada (tercera en orden de polaridad creciente). El disolvente se evaporó en el rotavapor y el residuo sólido se recristalizó de cloroformo/hexano-éter isopropílico, enfriándose en un baño de hielo durante largo tiempo.

Se obtuvieron ^(291.2g) 290 mg de XXVIII que corresponden al 21% del rendimiento teórico.

El producto XXVIII se caracterizó por las siguientes propiedades:

p.f. = 143-145°C | α | = -58; M: m/e = 492. U.V.: λ máx = 258 nm. I.R.: 720 cm^{-1} (C-Cl); 1285 cm^{-1} (C-O-C-O-); 1460 cm^{-1} (CH_2, CH_3); 1610 cm^{-1} (-C=C-); 1680 cm^{-1} (C=O conjugado); 1750 cm^{-1} (C=O en C_3); 2880 cm^{-1} (-O- CH_3); 2925 cm^{-1} (CH saturados). R.M.N.: 7.3 ppm d(H en C_1) J = 10Hz; 6.8 ppm s(H en C_4); 6.31 ppm d(H en C_2) J = 10Hz; 6.25 ppm d (H en C_7) J = 12Hz; 4.69 ppm d(2H en -O- CH_2 -O-) J = 6Hz; 3.4 ppm s(3H en -O- CH_3); 2.66 ppm s(3H en C_{21}); 1.23 ppm s(3H en C_{19}); 0.67 ppm s(3H en C_{18}).

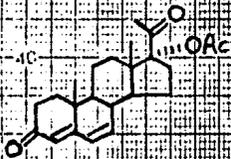
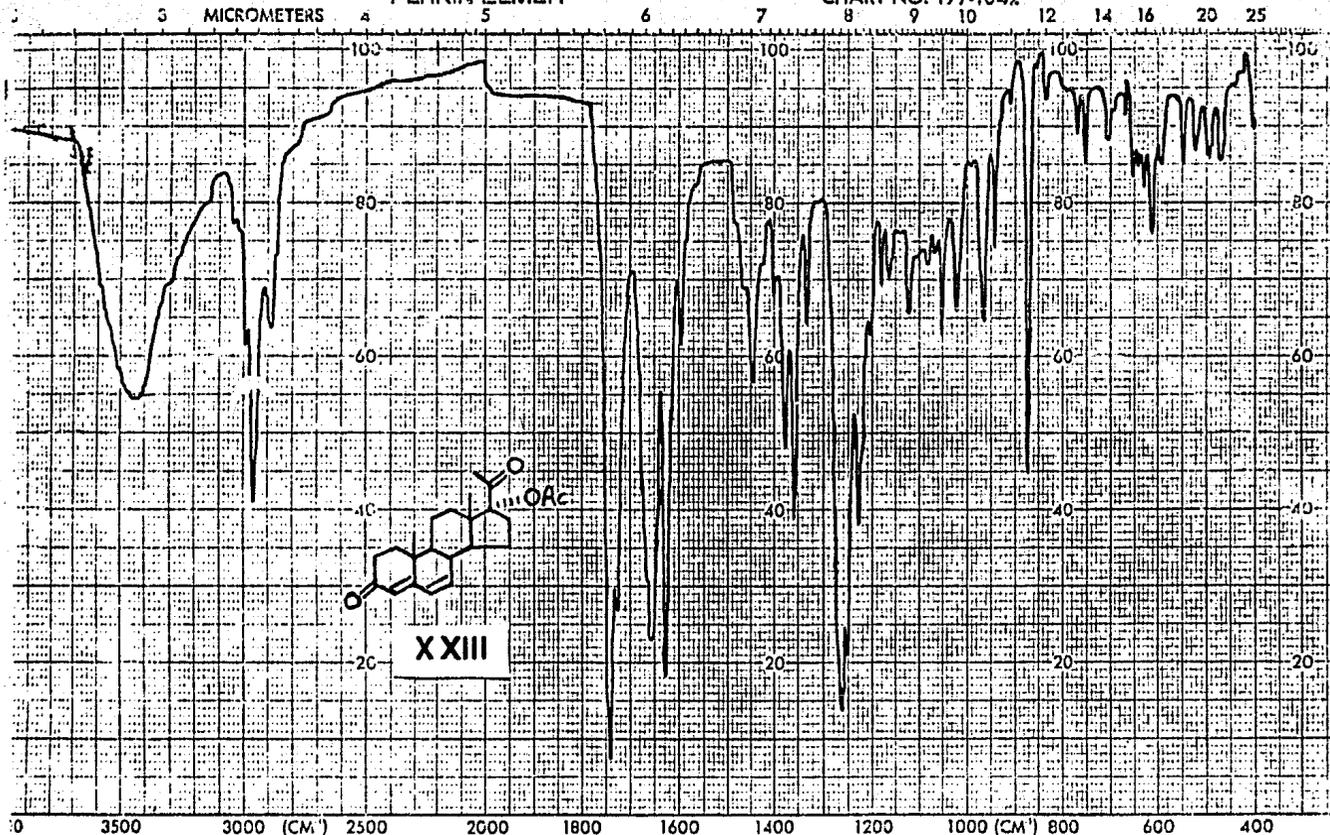
ESPECTROSCOPIA



SAMPLE <u>Q15</u>	CURVE NO. <u>7551</u>	SCAN SPEED <u>rapid</u>	OPERATOR <u>W. J. L.</u>
ORIGIN <u>John F. Ludwig, Casan</u>	CONC. <u>-</u>	SLIT <u>25</u>	DATE <u>7. 10. 52</u>
SOLVENT <u>acetone</u>	CELL PATH <u>1 cm.</u>	REMARKS	
	REFERENCE <u>acetone</u>		

PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042



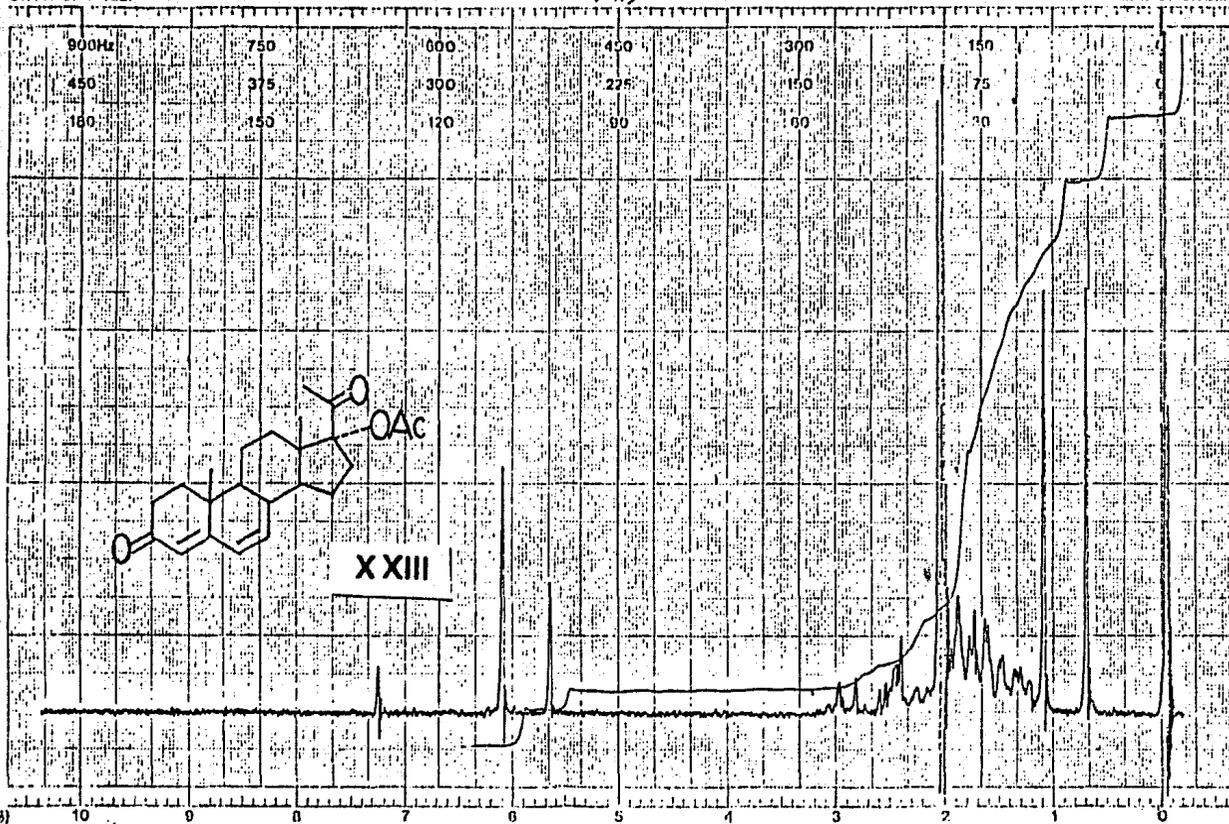
XXIII

ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN	SINGLE BEAM
EXPANSION		EXPANSION		MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE <u>12</u>	
SAMPLE <u>Dime 1.6.</u>		% T		SLIT PROGRAM <u>1</u>	OPERATOR <u>Spencer</u> DATE <u>7-00</u>	
ORIGIN <u>Asc. Tech. Suavia</u>		REMARKS <u>pastille</u>		SOLVENT <u>KBr</u>		CELL PATH <u>-</u>
				CONCENTRATION <u>-</u>		REFERENCE <u>see 2</u>

START OF SWEEP

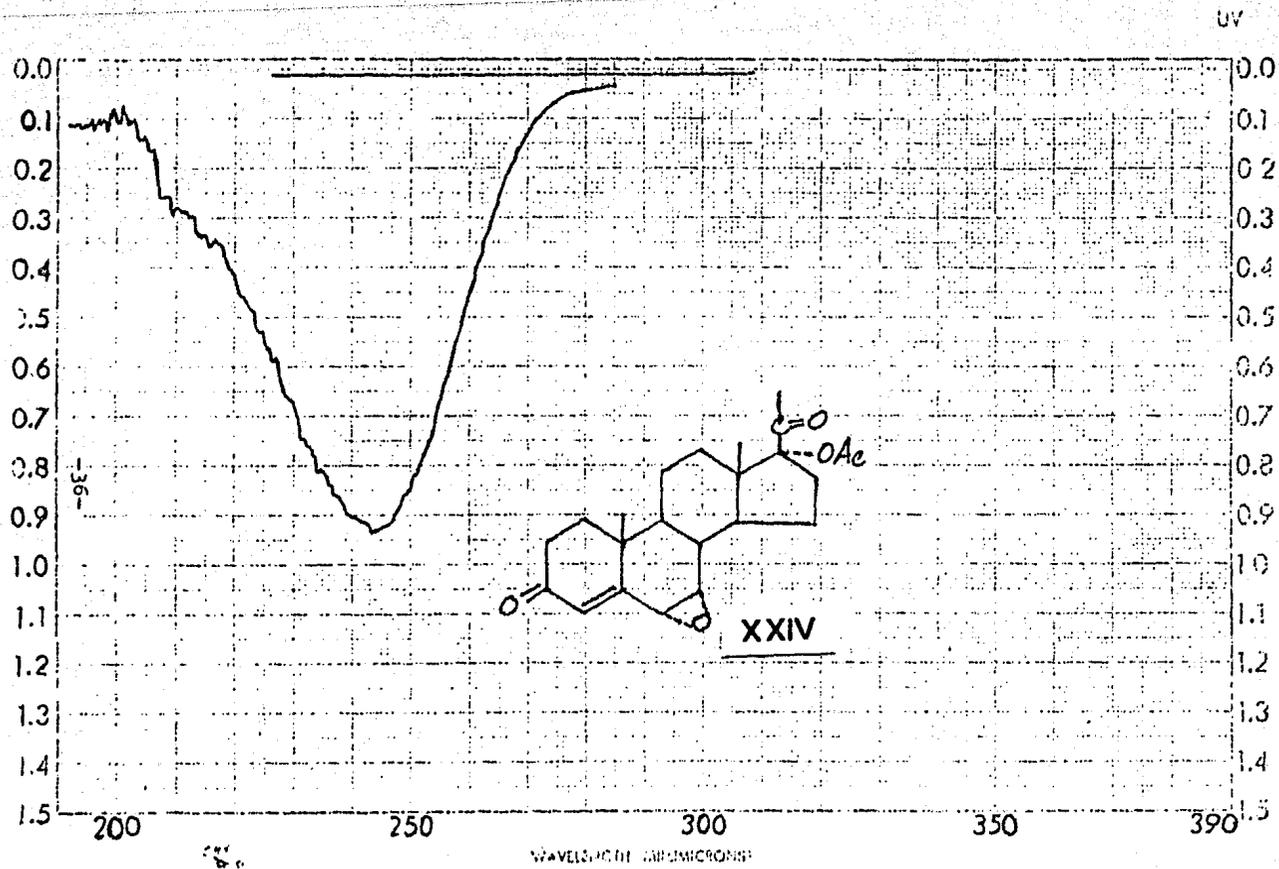
>H<

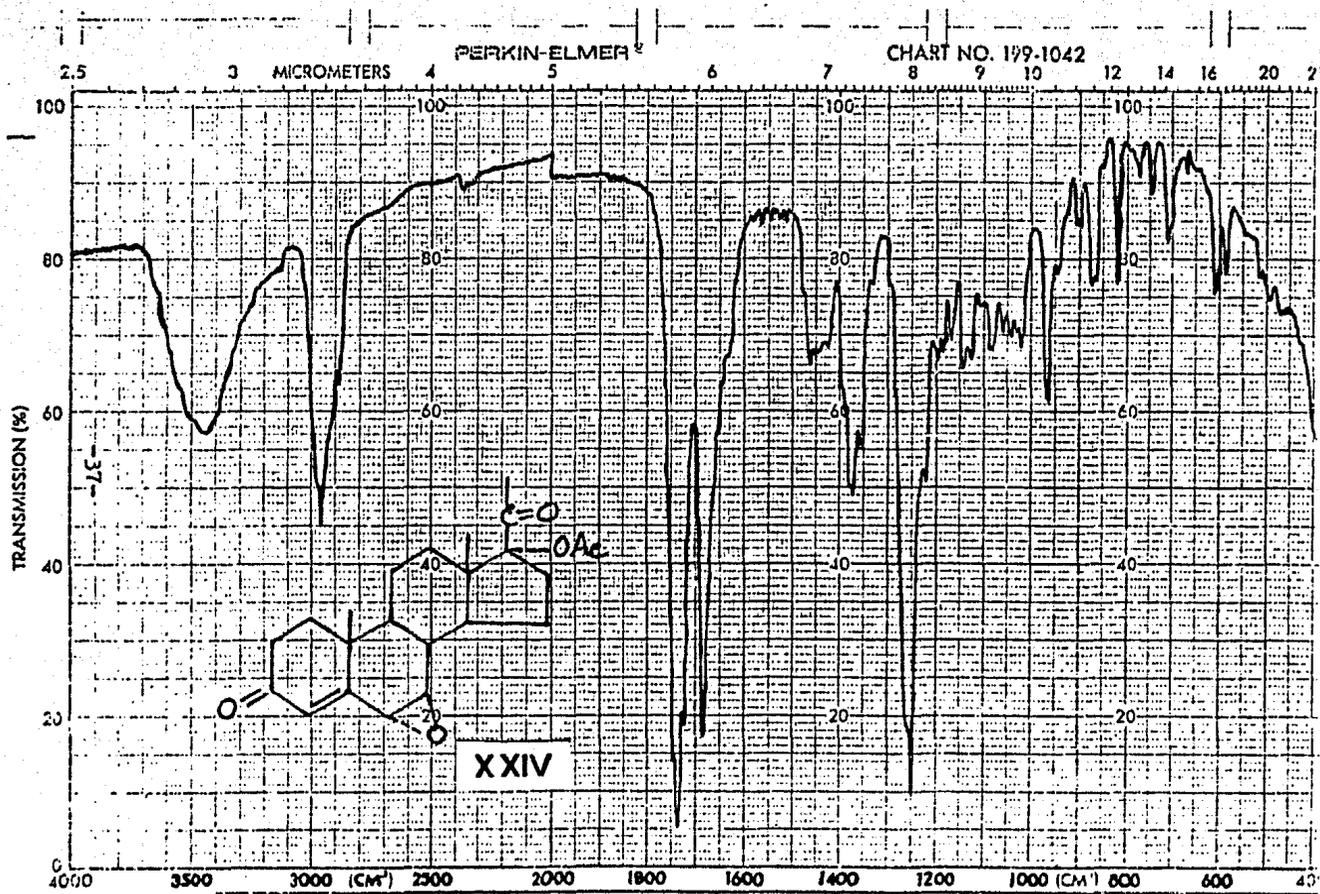
END OF SWEEP



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

OS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 2.3 x 10¹⁰ SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: Jen' Felix OPERATOR: Aljandine
 OWEN _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE: 9/11-82
 PLE POS. _____ ppm RF POWER 9.95 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: CDCl₃ SPECTRUM NO. 6525





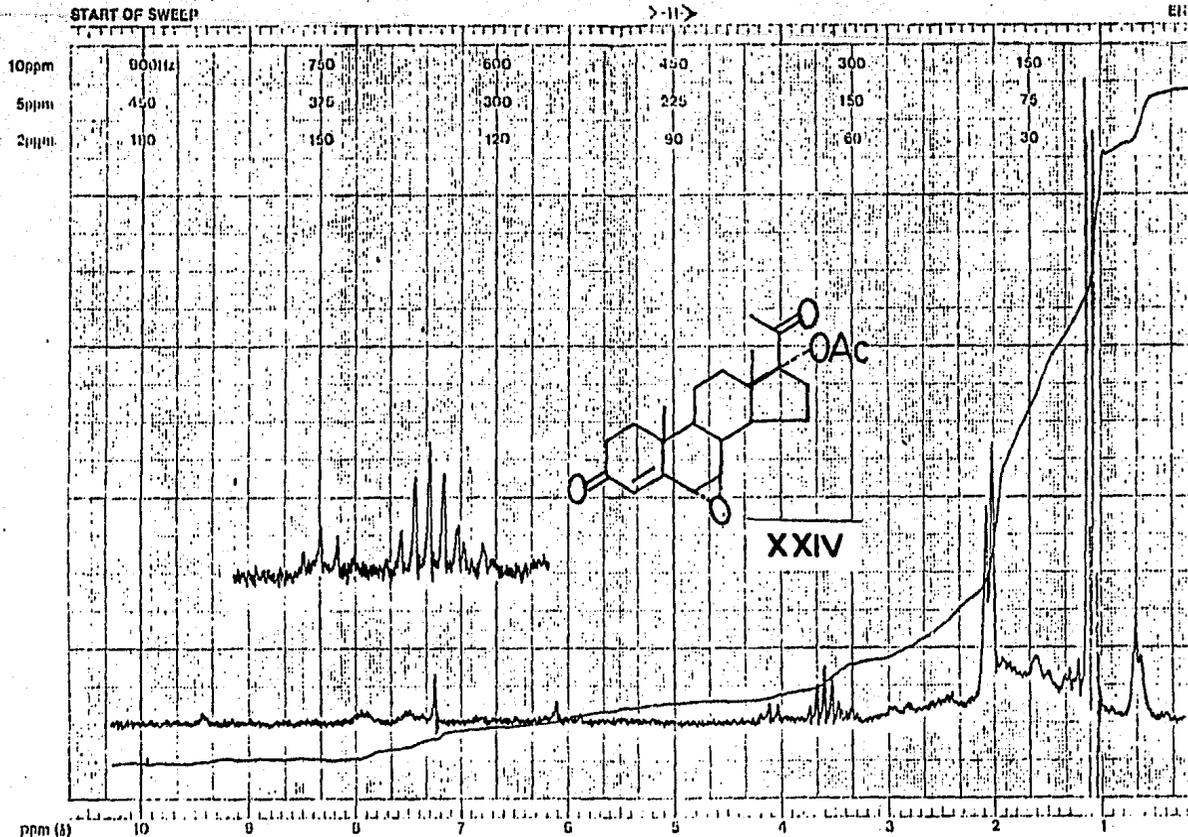
PRINTED IN U.S.A.

MODEL NO. 70031-62



varian instrument division

palo alto, california

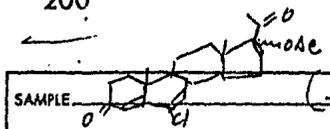
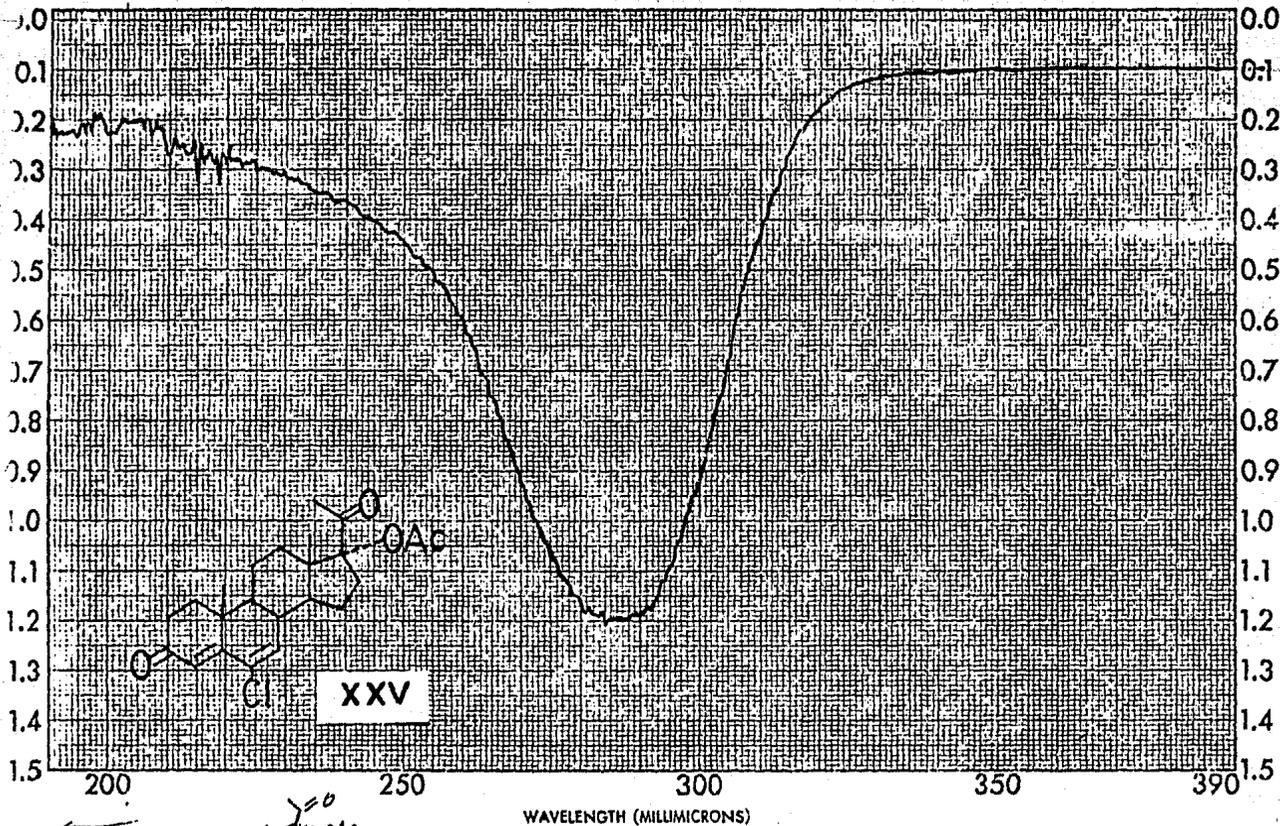


LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 2.5 x 10⁴ SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹¹H SAMPLE: *John Filly* OTHER

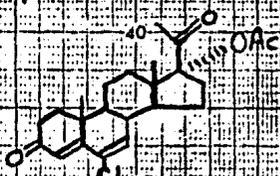
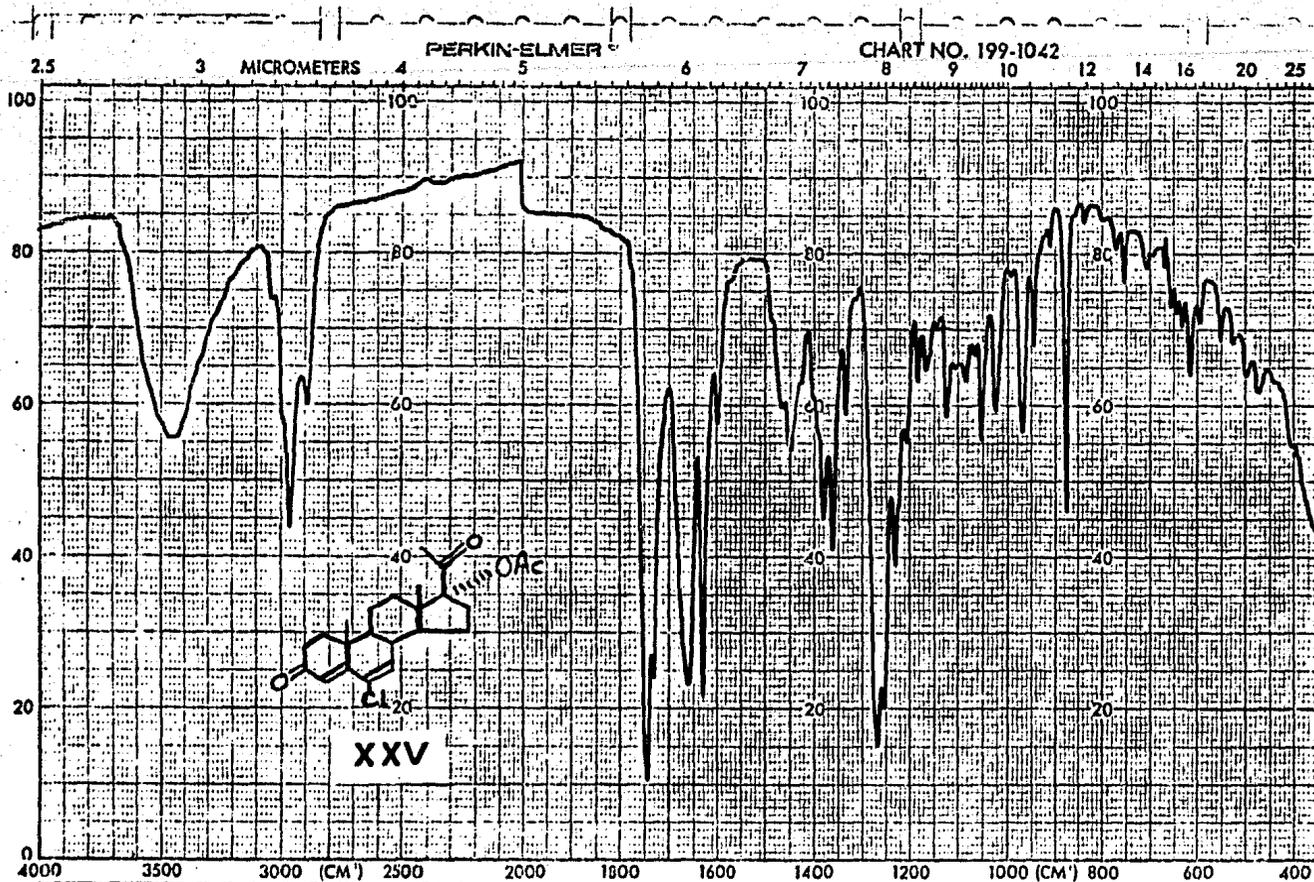
LOCK POWER _____ mB FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE

DECOUPLE POS. _____ ppm RF POWER 0.05 mW END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 20 °C SOLVENT: *CDCl₃* SPECT.

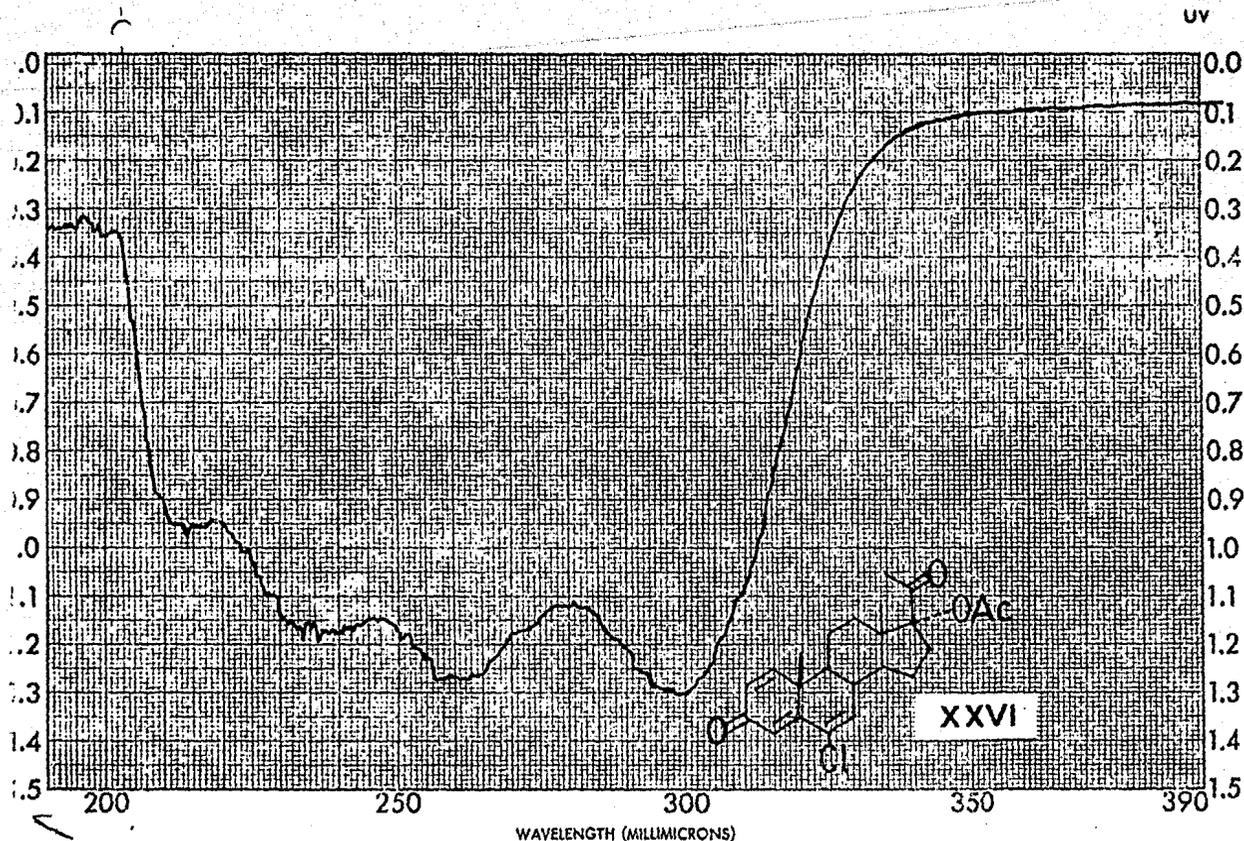
UV



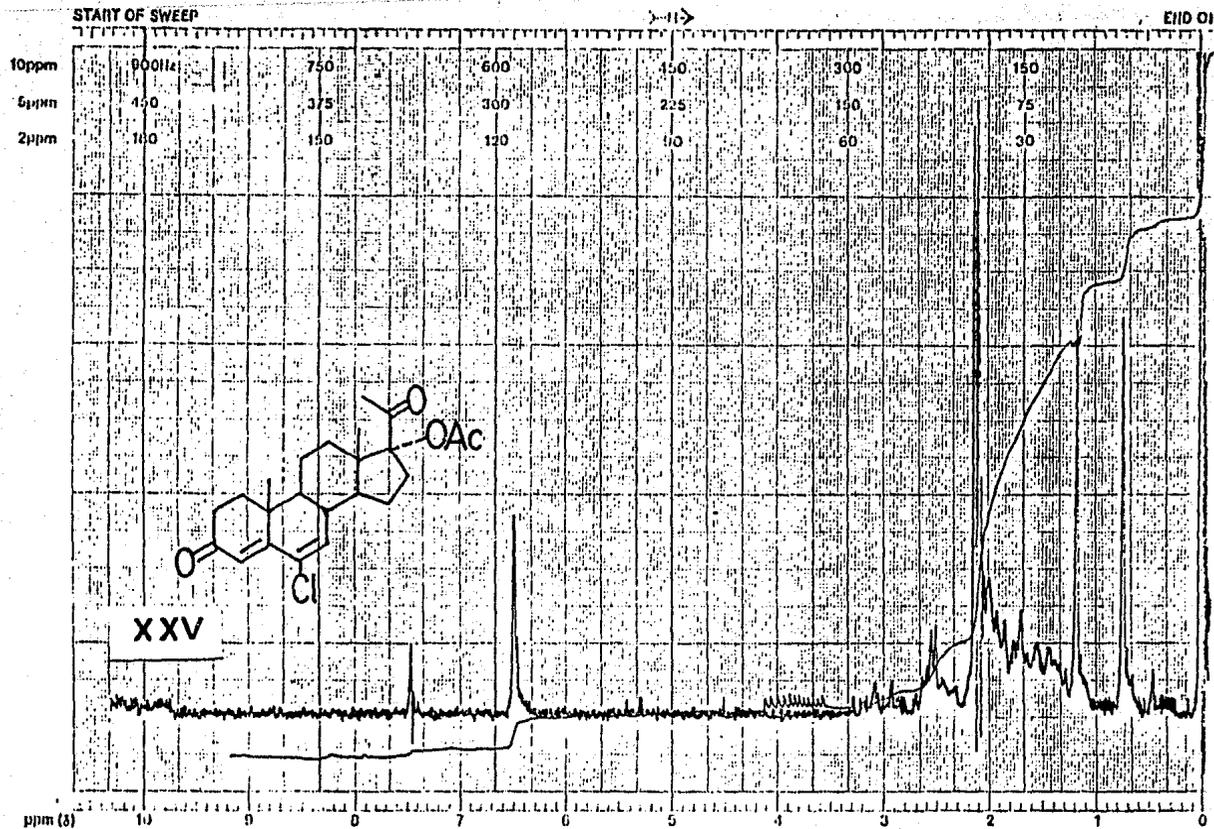
SAMPLE  (I)	CURVE NO. 5194	SCAN SPEED rap.	OPERATOR Chela
ORIGIN Alicia Hernandez	CONC. Qualitative	SLIT # 25	DATE 11/14/81
SOLVENT MeOH	CELL PATH 1cm	REMARKS	
	REFERENCE MeOH		



ABSCISSA EXPANSION _____ SAMPLE ORIGIN <i>Novi Fabry, Mexico</i>	ORDINATE EXPANSION _____ % T _____ ABS _____ REMARKS <i>paraffin</i>	SCAN TIME <i>12</i> MULTIPLIER <i>1</i> SLIT PROGRAM <i>W</i> SOLVENT <i>CHCl₃</i> CONCENTRATION _____	REP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____ TIME DRIVE _____ OPERATOR <i>Silver</i> DATE: _____ CELL PATH _____ REFERENCE <i>acc</i>
--	---	---	--



SAMPLE <u>A'4</u>	CURVE NO. <u>5197</u>	SCAN SPEED <u>rapid</u>	OPERATOR <u>Delvin</u>
ORIGIN <u>Ms. Albert N. Hays</u>	CONC. <u>-</u>	SLIT <u>25</u>	DATE <u>12-10-54</u>
SOLVENT <u>chloroform</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS	
	REFERENCE <u>chloroform</u>		



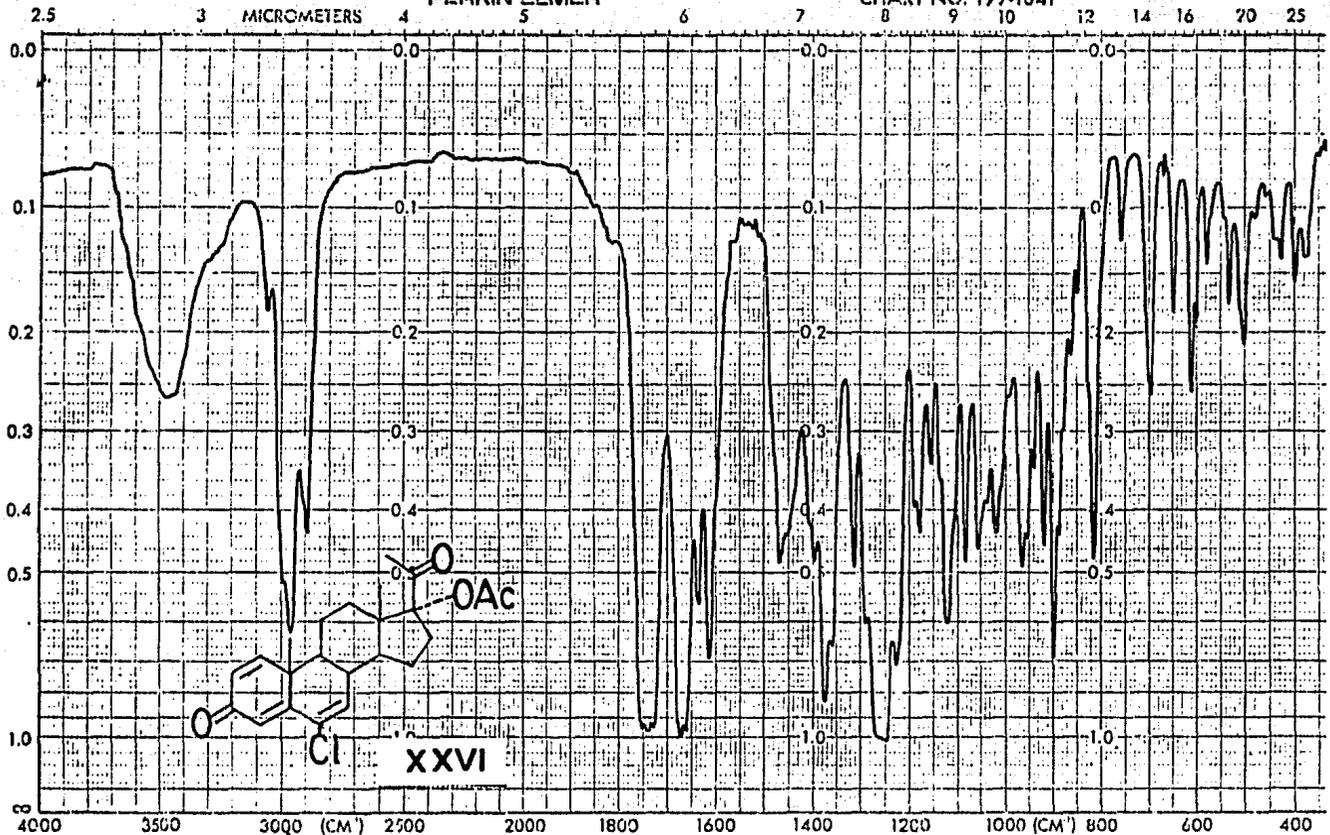
LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 2.51200 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: XXXX OPERATOR: _____

LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. 7MS DATE: _____

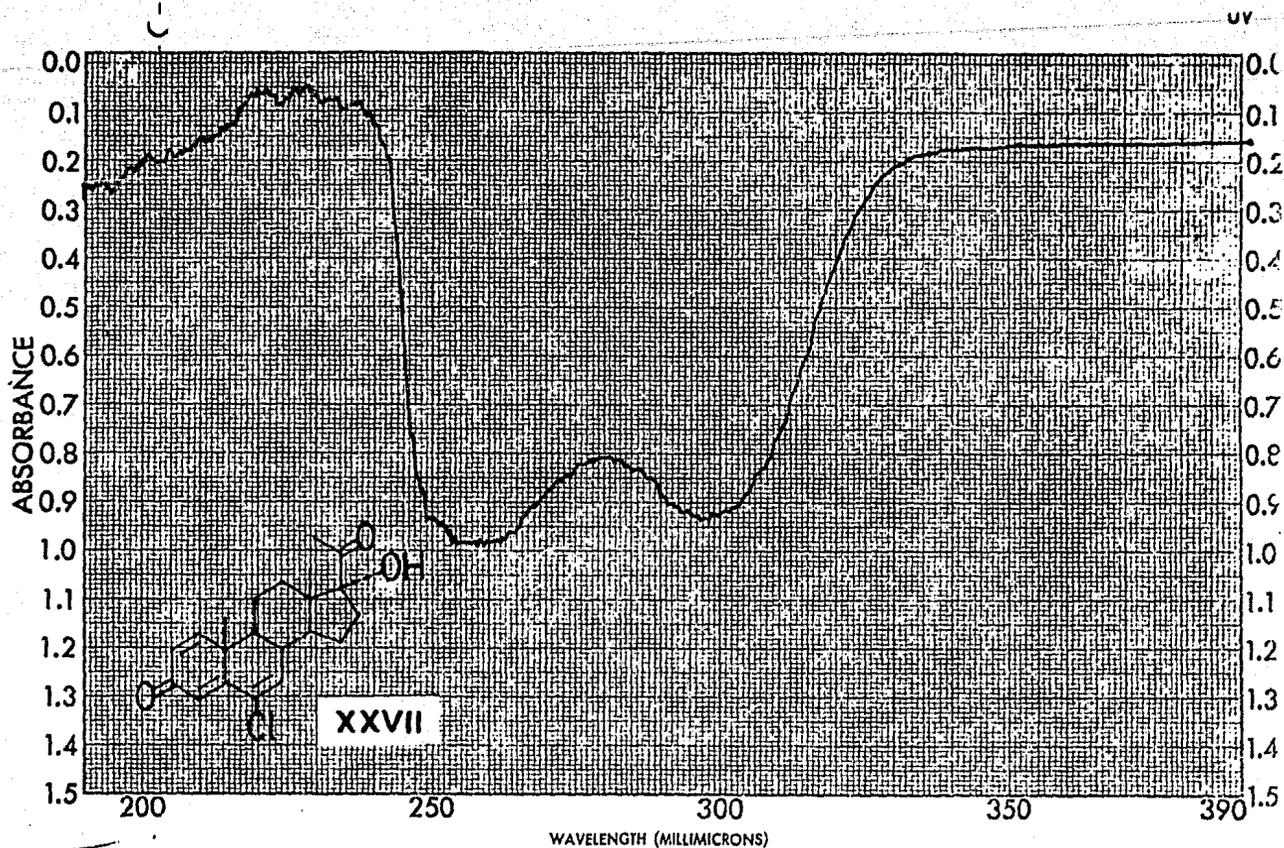
DECOUPLING POS. _____ ppm RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. A °C SOLVENT: _____ SPECTRUM: _____

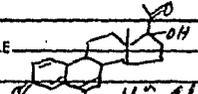
PERKIN-ELMER

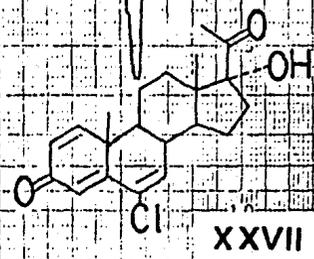
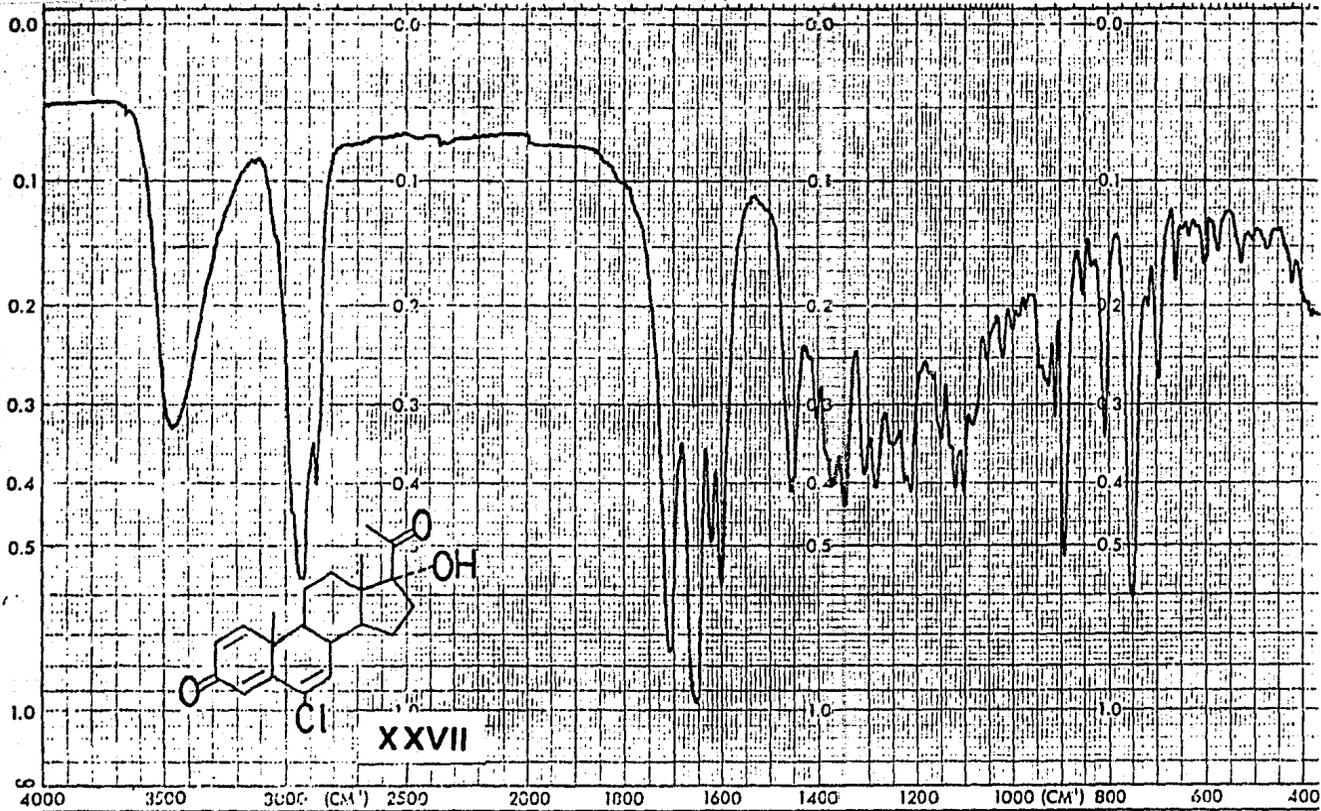
CHART NO. 199-1041



ABSORPTION BANDS EXPANSION _____ SAMPLE _____ ORIGIN <i>Altria</i>		ORDINATE EXPANSION _____ % T. _____ ABS _____ REMARKS <i>pastille</i>		SCAN TIME _____ MULTIPLIER _____ SLIT PROGRAM _____ SOLVENT _____ CONCENTRATION _____		REP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____ TIME DRIVE _____ OPERATOR <i>Chela</i> DATE _____ CELL PATH _____ REFERENCE <i>air</i>	
---	--	--	--	---	--	--	--

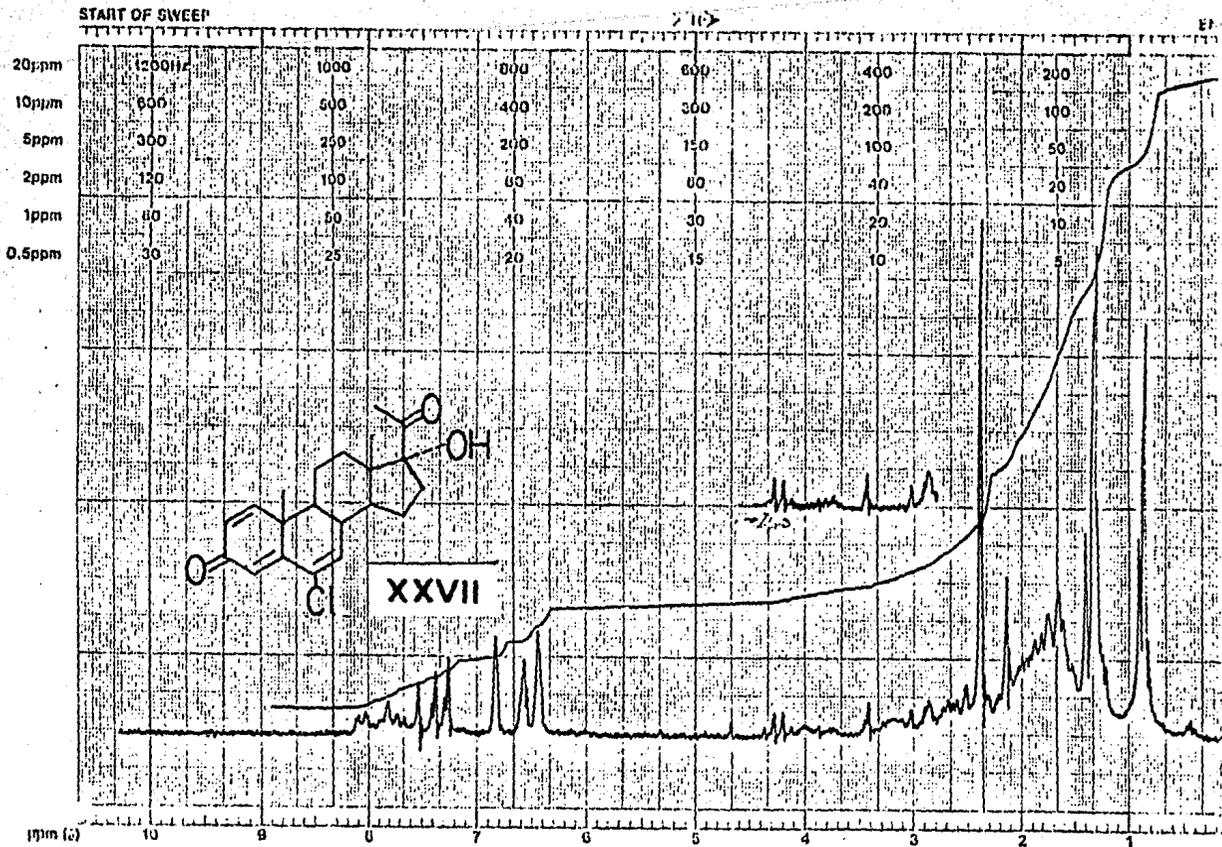


SAMPLE		CURVE NO.	5319	SCAN SPEED	fast	OPERATOR	Chub
ORIGIN	6 H ² Olive Hd ₂	CONC.	qualitative	SPLIT	25	DATE	11/1/84
SOLVENT	CHCl ₃	CELL PATH	1cm	REMARKS			
		REFERENCE	CHCl ₃				



EXPANSION _____		ABSCISSA _____	ORDINATE _____	SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN _____	SINGLE BEAM _____
SAMPLE _____		% T. _____	ABS _____	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____	OPERATOR <u>Chick</u>
ORIGIN <u>H₂O</u>		REMARKS <u>filicoid</u>	SOLVENT _____	SLIT PROGRAM <u>N</u>	DATE _____	CELL PATH _____
			CONCENTRATION _____		REFERENCE <u>abs</u>	

varian instrument division
palo alto, california

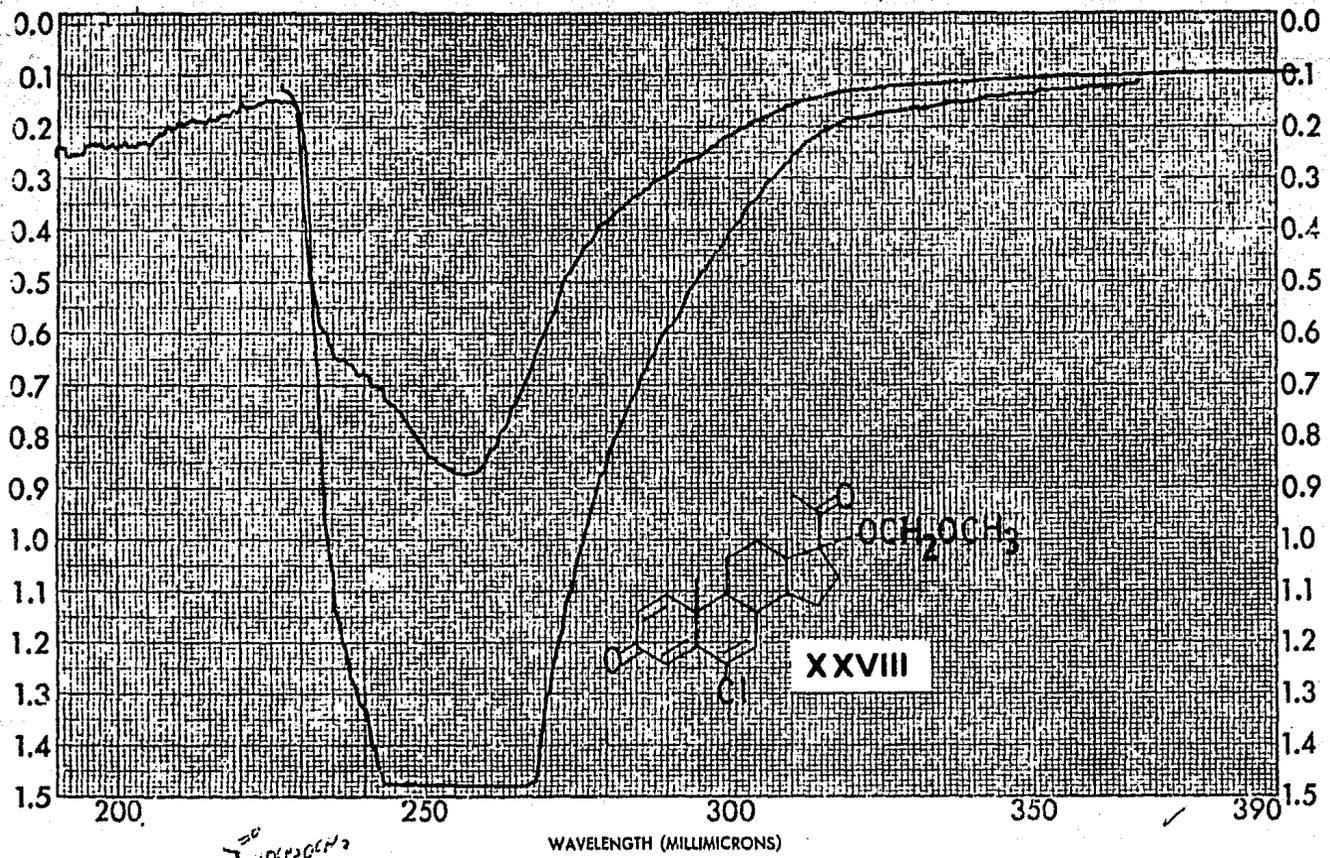


LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 2000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H SAMPLE: 7.15 OPERA

LOCK POWER _____ mG FILTER 0.1 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. 7.15 DATE: 7/15

DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLE POWER _____ mG END OF SWEEP 15 ppm SAMPLE TEMP. _____ °C SOLVENT: CDCl₃ SPECI

UV



SAMPLE COC(=O)C12CC3C(C1)C(=O)OC3C2

ORIGIN *Mr. Allen Hargreaves*

SOLVENT *Acetone*

CURVE NO. *5324*

CONC. *—*

CELL PATH *1 cm.*

REFERENCE *defined solution*

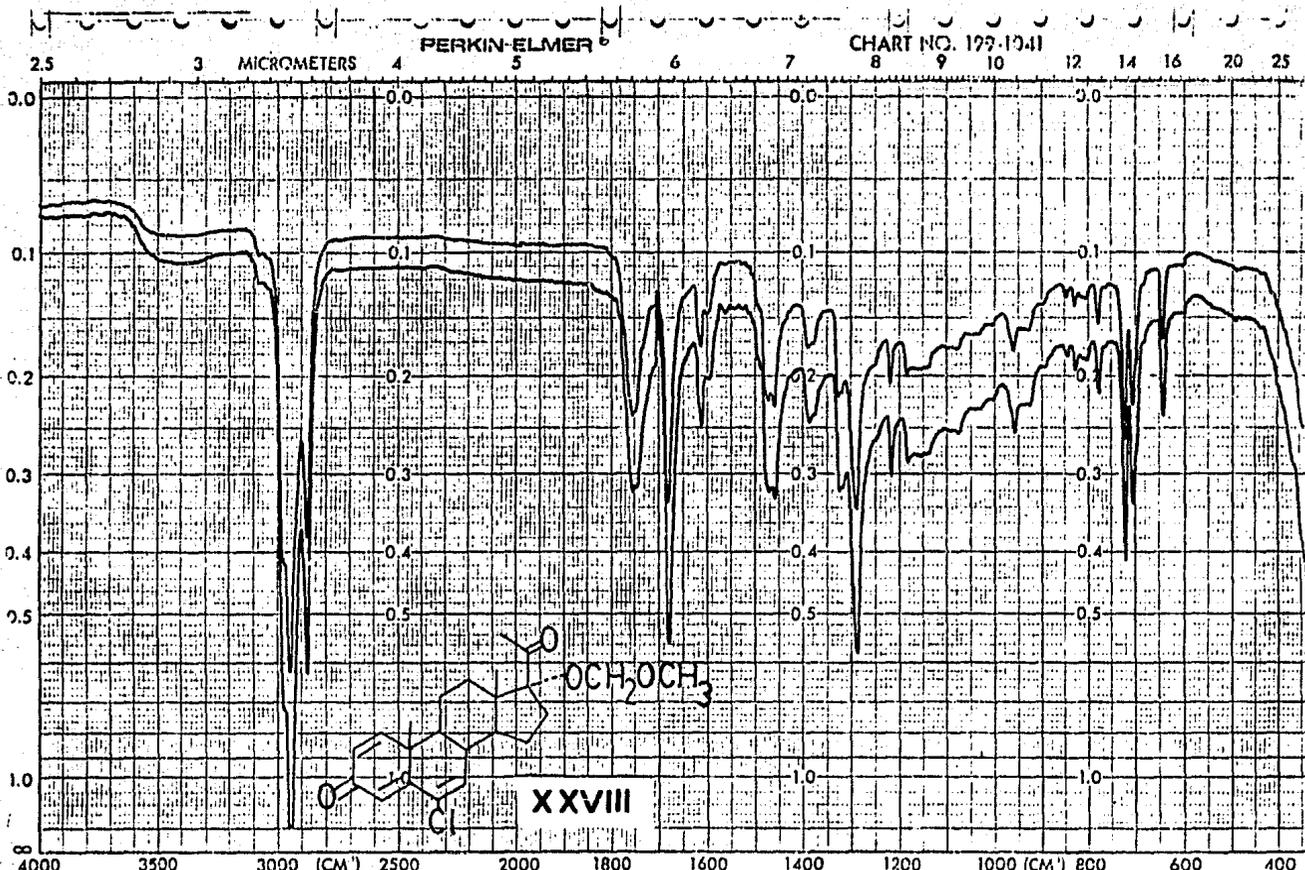
SCAN SPEED *rapid*

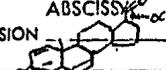
SLIT *25*

OPERATOR *Adams*

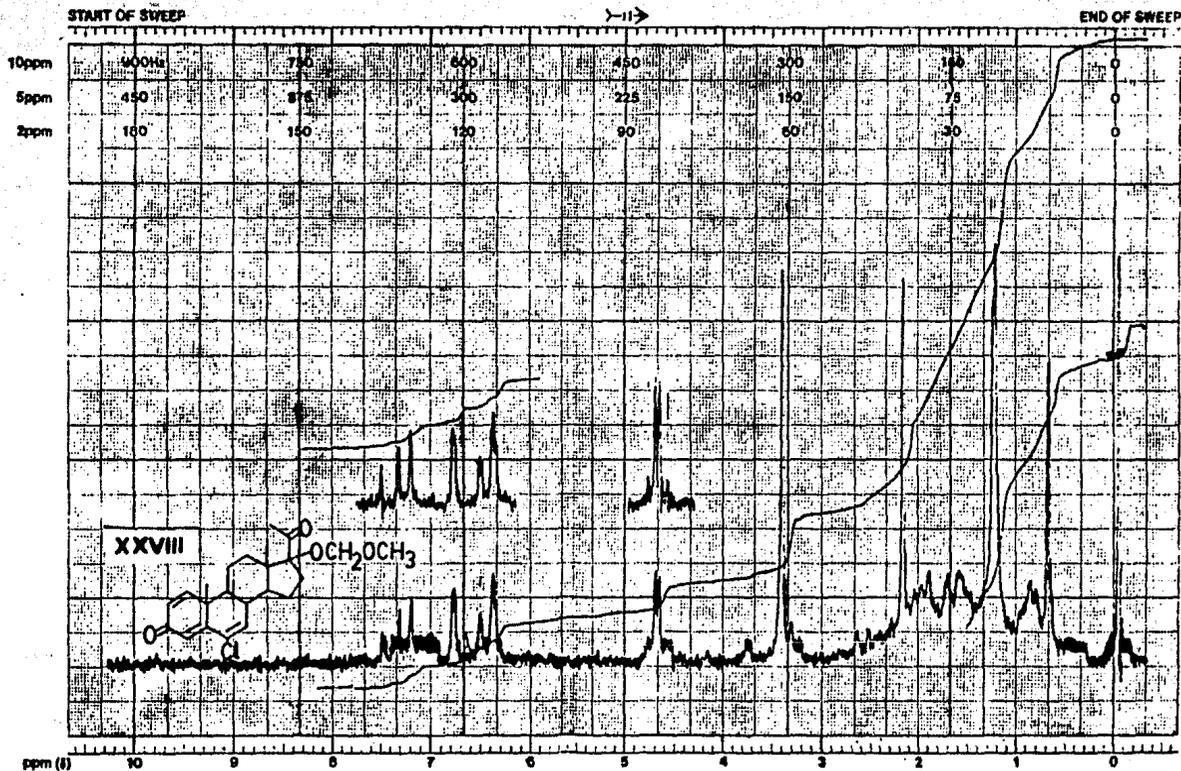
DATE *2/14/54*

REMARKS



EXPANSION _____ ABSCISSA <i>1000xH₃</i> 	ORDINATE _____ EXPANSION _____ % T _____ ABS _____	SCAN TIME <u>17</u> MULTIPLIER _____ SLIT PROGRAM <u>D1</u>	REP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____ TIME DRIVE _____ OPERATOR <u>Chela</u> DATE _____
SAMPLE <u>Cl</u> ORIGIN <u>H.S. Alicia Hdez</u>	REMARKS <u>Poliviol</u> <u>2 concentrations</u>	SOLVENT _____ CONCENTRATION _____	CELL PATH _____ REFERENCE <u>o.r.</u>

varian instrument division Palo Alto, California



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL 1.1000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE Glucose H. OPERATOR [Signature]
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 11-22-64
 DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. A SOLVENT: CDCl₃ SPECTRUM NO. 4472

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Klyne, W. Química de los Esteroides. Primera edición Compañía Editorial Argentina, S.A. Barcelona, (1970).
2. Makin, H.L.J. Biochemistry of Steroid Hormones. First Edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford, (1975).
3. Manfred, E.W. Burger's. Medicinal Chemistry. Third Edition, John Wiley & Sons, Inc. U.S.A., (1970).
4. Wiechert, R. et al. Arznein. Forsh., 17, 1103, (1967); C.A. 67 114056 m (1967).
5. Briggs, M. and Brotherton, S. Steroid Biochemistry and Pharmacology. Academic Press. New York, (1970).
6. Bratoeff, E. y Rodríguez, G. Síntesis de un nuevo derivado del Pregnano de actividad antiandrogénica potencial. Rev. Mex. de Cienc. Farm. 13, 1, 20, (1982).
7. Anello, E.J. and Laubach, G.D. The Dehydrogenation of Corticosteroids with Chloranil. Journal of American Chemical Society 82, 4293, (1960).
8. Sprecht, H., Jahn, H. and Stachowiak, A. Preparation of $\Delta^{4,6}$ 3 oxo steroids, C.A. 64, 14245, (1966).
9. Sehreing, A.G. Fr. 1,465, 571 (Cl. CO7C), Jan 13, 1967, Appl Nov. 30, 1965. Selective Epoxidation of Steroid. C.A. 67 82329j, (1967).

10. Fried, J. and Edwards, J.A. Organic Reactions in Steroid Chemistry. Van Nostrand Reinhold Company. New York (1972).
11. Ligon K. Síntesis de Derivados de Progesterona con Acción Antiandrogénica Potencial. UNAM, México, (1978).
12. Turner, A.B. and Ringold, H.S. Applications of High-Potential Quinones. Part I. The Mecanism of Dehydrogenation of Steroidal Ketones by 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone. Journal of Chemical Society C. 1720 (1967).
13. Pradhan, S.K. et al. Dehydrogenation of steroids with D.D.Q. Journal of Organic Chemistry Society, 29, 601, (1964).
14. Fieser, L.F. y Fieser, M. Esteroides. 3a. Ed. Reinhold, (1959).
15. Fuji, K., Nakano, S. and Fujita, E. An Improved Method for Metoxymethylation of Alcohols under Mild Acidic Conditions. Synthesis. 276, (1975).
16. Krakower, G. and Van Dine, H. The Synthesis of Steroidal Cyclopropano Ketones. J.O.C., 31, 3467 (1966).
17. Arndt, F., Org. Syntheses, Coll. Vol.2, 165, (1943).
18. Fried, J. and Edwards, J.A. Organic Reactions in Steroid Chemistry. Van Nostrand Reinhold Company, New York, (1972).

19. Djerasi, C. Steroid Reactions. Holden Day, Inc. San Francisco, (1963).
20. Pretsch, E., Clerc, T., Seibul, J. and Simon, W. Tablas para la elucidación de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos, 1a. edición en español. Ed. Alhambra, España (1980).
21. Bratoeff, E. and Ligon, S. Synthesis of New Steroids with Antiandrogenic Activity. Rev. Lat. Am. Quim. 10, 174, (1979).