

24, 118



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**DERIVADOS DE PREGNANO CON GRUPOS
VOLUMINOSOS EN C-20**



**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

P R E S E N T A :

JUANA SANCHEZ MARTINEZ

México, D. F.

1987



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 -----	3
DISCUSION -----	13
PARTE EXPERIMENTAL -----	24
ESPECTROSCOPIA -----	35
CONCLUSIONES -----	51
BIBLIOGRAFIA -----	53

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Los esteroides son compuestos que contienen el núcleo del ciclo pentano perhidro 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), las hormonas sexuales (IV, V), las hormonas adrenocorticoides, los glucósidos cardiotónicos, las sapogeninas, algunos alcaloides y otros compuestos de menor importancia.

Los antiandrógenos son compuestos generalmente de tipo esteroide que presentan antagonismo a los andrógenos en su sitio de acción. Como fármacos, estos compuestos tienen aplicación en varios tipos de cáncer y otras enfermedades.

Para el caso de este trabajo, el interés se basa en modificar la molécula de la progesterona (V), con el fin de obtener un nuevo derivado que se evalúe en un futuro farmacológicamente.

En la actualidad, el antiandrógeno más potente que se conoce es el acetato de ciproterona (VI); sin embargo, debido a que presenta efectos progestacionales colaterales su uso se ve limitado en el tratamiento de pacientes masculinos; problema que en la actualidad, plantea la necesidad de desarrollar nuevos fármacos que presenten el mínimo de efectos progestacionales.

GENERALIDADES

GENERALIDADES

Los andrógenos son hormonas esteroidales que se caracterizan por los efectos biológicos sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios de los animales machos. Las principales fuentes productoras de andrógenos son los testículos, ovarios y la corteza suprarrenal.

Dentro de los andrógenos naturales el más importante es la testosterona (IV), la cual es secretada por las células de Leydig, que se encuentran en los testículos.

Otros órganos como el hígado y la prostata 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 luteinizante (LH) en las células de Leydig y por la hormona folículo estimulante (FSH) en el epitelio germinal.

Los antiandrógenos son sustancias químicas, generalmente esteroides sintéticos, o de origen biológico endógeno, cuya acción es reducir la efectividad de los andrógenos, por competencia directa entre andrógenos y antiandrógenos por unirse a la misma proteína receptora. Todas las hormonas son secretadas por las glándulas endócrinas en el hombre y otros vertebrados (con la posible excepción de las postaglandinas) que son secretadas en el torrente sanguíneo y transportadas por la sangre a todas las partes del cuerpo.

Las células que responden a una hormona dada se llaman "órganos blanco" de dicha hormona. El ovario y el testículo, son los órganos blanco de las gonadotropinas (FSH) y (LH) de la hormona hipofisaria.

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

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. Estos compuestos no se consideran antiandrógenos ya que su función 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 blanco.

Compuestos Antiandrogénicos.

Existen básicamente, dos formas de sintetizar un compuesto antiandrogénico:

1. Produciendo cambios en la estructura de la testosterona,

de tal manera, que se pueda producir un efecto antagónico, o sea, que el compuesto sintetizado interactúe con el receptor sin producir efectos androgénicos.

2. Modificando la molécula de la progesterona, con el fin de producir una separación en las actividades progestacionales y antiandrogénicas. La progesterona tiene ciertos efectos antiandrogénicos, pero por sus efectos progestacionales no puede ser utilizada.

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

Dentro de este tipo de compuestos la modificación más efectiva de la progesterona es el acetato de ciproterona (IV), único antiandrógeno de uso actual como medicamento. Este compuesto puede ser considerado como un derivado del progestágeno acetato de clormadiona (XIV).

La importancia del grupo -ciclotileno se basa en el hecho de que el acetato de clormadiona solo alcanza una actividad del 50 al 75% de la del acetato de ciproterona.

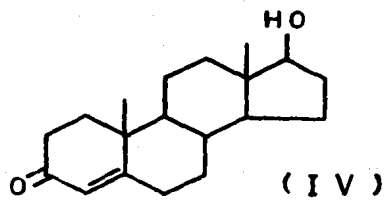
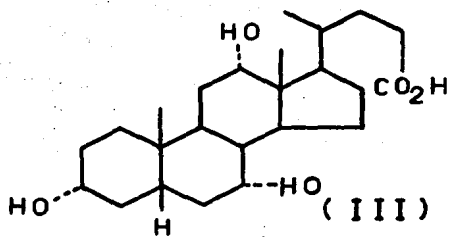
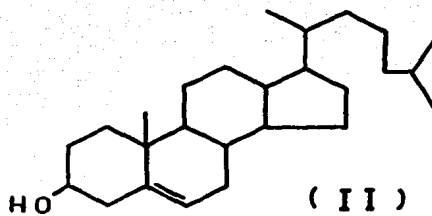
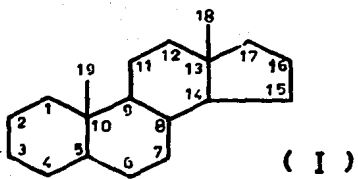
Se ha observado también que compuestos con diversas estructuras presentan acción antiandrogénica, cuando contiene un grupo ciano (CN) en C_6 (XV). Por lo tanto es posible que un compuesto

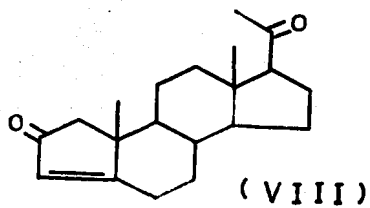
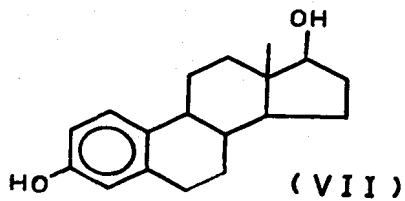
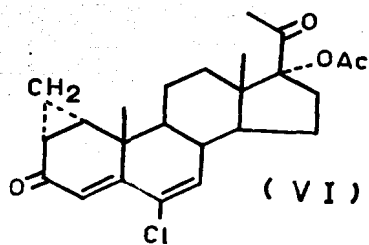
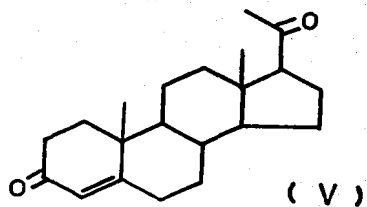
análogo al acetato de ciproterona en el cual se sustituya al cloro por un grupo más electronegativo como es el grupo ciano, sea un antiandrógeno muy potente. Desafortunadamente se ha visto que los derivados con el grupo ciano son tóxicos.

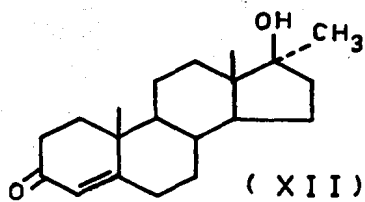
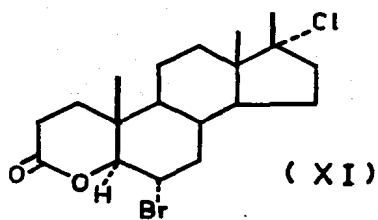
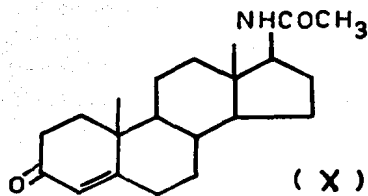
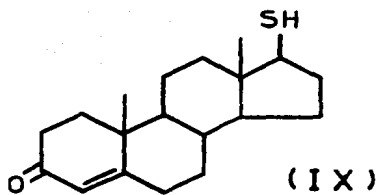
Existen compuestos antiandrogénicos que no son derivados de la progesterona, o de la testosterona. Entre los más importantes, se encuentran algunos derivados de la spironolactona (XVI) y la spiroxasona (XVII), especialmente aquellos (XVIII y XIX), que contienen algunas características semejantes a las del acetato de ciproterona.

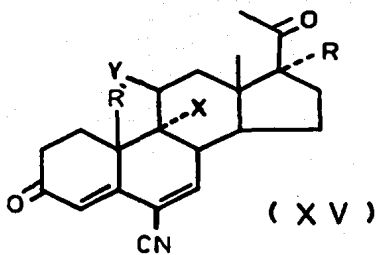
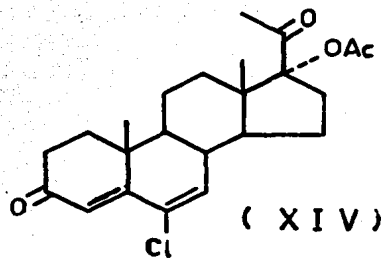
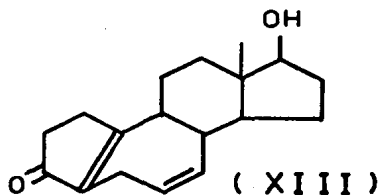
Las pruebas farmacológicas que se usan para cuantificar los efectos antiandrogénicos, son modificaciones de las comunmente utilizadas para compuestos androgénicos. En estas pruebas se cuantea la inhibición producida por el compuesto antiandrogénico al crecimiento de prostata y vesícula seminal de ratas castradas, inducido por el andrógeno natural, se puede cuantear también el crecimiento de crestas de pollo, o bien, la feminización de fetos de ratas machos.

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

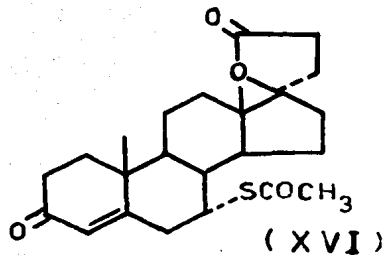


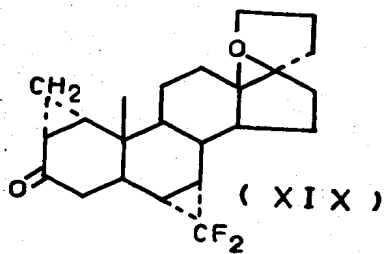
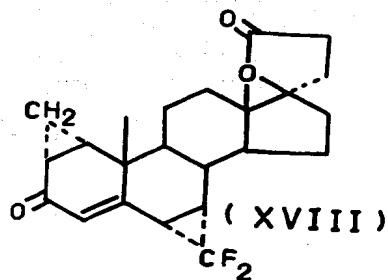
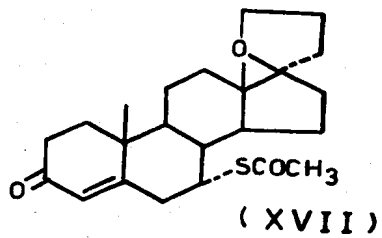






R = H, OH ó Acetoxi
 R̄ = CH₃ ó H
 X = H ó F
 Y = OH ó Ceto





DISCUSSION

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 metanol en un espectrofotómetro Ultravioleta-Visible Perkin-Elmer 202 automático de doble haz.

Las rotaciones específicas se determinaron en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241. El disolvente usado fué metanol.

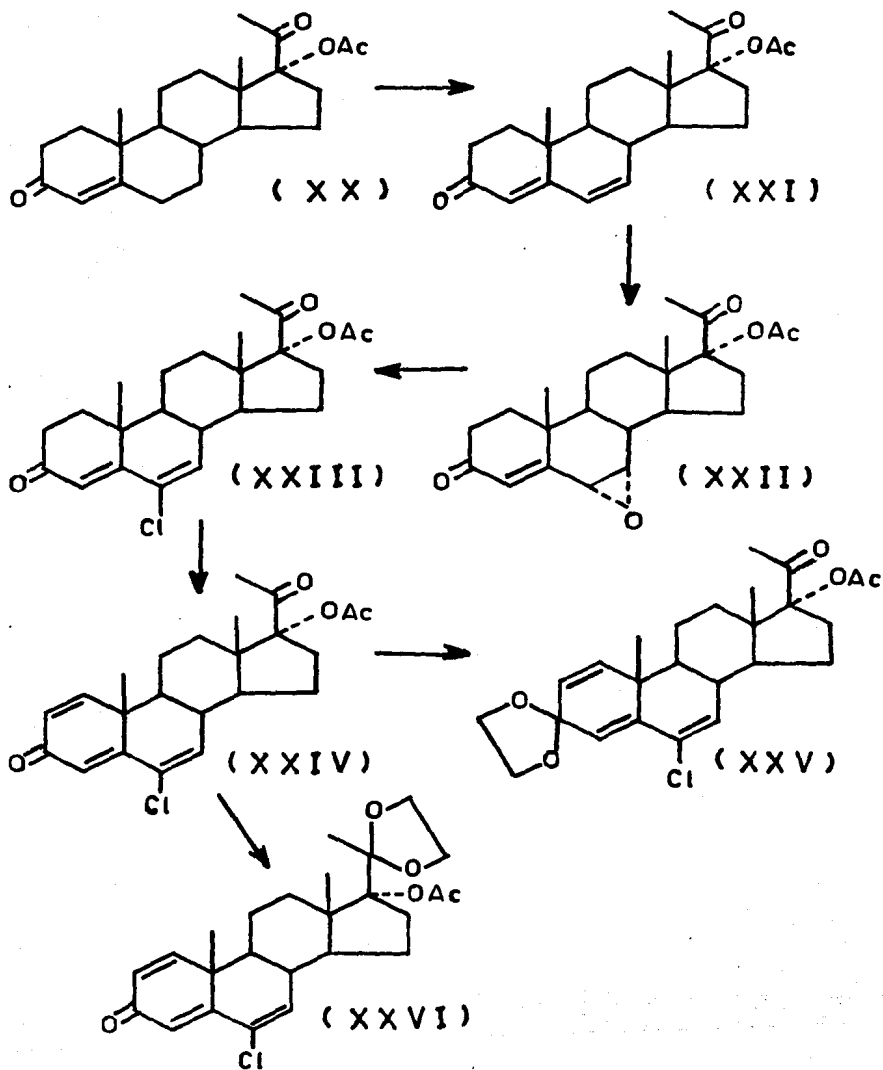
Los espectros de infrarrojo (IR) se corrieron sobre pastillas de bromuro de potasio en un espectrofotómetro de infrarrojo Perkin-Elmer 337.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrofotómetro Varian EM 390, en deuterocloroformo, con tetrametilsilano como referencia, los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ).

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

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

ESQUEMA GENERAL



DISCUSION

El propósito de este trabajo era la síntesis de 17 α -acetoxi-6-cloro-20,20-etilendioxi-1,4,6-pregnatrien-3-ona (XXVI). Debido al impedimento estérico del grupo acetoxi en C₁₇, no se pudo preparar este compuesto, por lo tanto en esta tesis se efectuó la síntesis de 17 α -acetoxi-6-cloro-3,3-etilendioxi-1,4,6-pregnatrien-20-ona (XXV). Este compuesto es nuevo y en el futuro se va a evaluar su actividad farmacológica.

En los trabajos anteriores de síntesis parcial de esteroides con actividad antiandrogénica, se ha podido establecer las modificaciones estructurales necesarias sobre la molécula de la progesterona (V), que imparten una actividad antiandrogénica. Estos cambios estructurales son los siguientes:

1. Una doble ligadura en C₁ o un derivado de ciclopropilo en C₁, C₂.
2. Un grupo electronegativo en C₆.
3. Una doble ligadura en C₆.
4. Un grupo voluminoso en C₁₇.

En general se ha visto que cualquier modificación sobre la molécula de la progesterona (V) que hace la molécula más planar, aumenta la actividad antiandrogénica.

La síntesis descrita en esta tesis trata de probar si la actividad farmacológica antiandrogénica aumenta al introducir

otro grupo voluminoso en C₃ como es el cetal, derivado (XXV).

El uso de la 17 α -acetoxi-progesterona (XX) como materia prima, se debió a que es una sustancia fácil de adquirir en el mercado comercial y que permite hacerle modificaciones con el fin de obtener un compuesto que concuerde con los requerimientos estructurales para que interactue con los receptores esteroidales y presente actividad antiandrogénica.

El primer paso para la obtención de la 17 α -acetoxi-6-cloro-3,3-etilendioxi-1,4,6-pregnatrien-20-ona (XXV), fué la transformación de la 17 α -acetoxi-progesterona (XX), a la dienona conjugada (XXI) para lo cual se utilizó como agente oxidante el cloranilo (tetracloro-p-benzoquinona), que por poseer cuatro grupos electroatrayentes tienen un potencial de oxidación alto.

En vista que el mecanismo de oxidación requiere la formación del enol, se usó como medio de reacción una mezcla de ácido acético-tolueno en proporción 4:1 respectivamente; el primero favorece la formación del enol y el segundo como disolvente de los reactivos; se eligió el ácido acético debido a que el cloranilo reducido (2,3,5,6-tetraclorohidroquinona), cristaliza en medio ácido por lo que ayuda a separarlo fácilmente de los productos de reacción.

El rendimiento fué del 78% y la dienona se identificó por presentar las siguientes características: en el espectro de ultravioleta mostró una máx.=285 nm (banda característica de absor-

ción de este tipo de cromóforo).

En el espectro de infrarrojo se observaron las siguientes bandas: 1650 cm^{-1} dada por el carbonilo de la cetona α,β,γ , insaturada; 1620 cm^{-1} producida por el alargamiento del dieno de C_4 a C_6 .

El segundo paso fué la formación del epóxido (XIII), que se llevó a cabo usando ácido m-cloro perbenzoico como agente oxidante y como disolvente el benceno.

El rendimiento que se obtuvo fué del 95%; se caracterizó por presentar en el espectro de ultravioleta una máx.=245 nm típico de la enona cíclica esteroideal.

El espectro de infrarrojo se observó las bandas siguientes: 1665 cm^{-1} producida por el carbonilo en C_3 insaturado; 1250 cm^{-1} dada por la parte etérea del acetoxi en C_{17} y por el epóxido en C_6 .

El espectro de resonancia magnética nuclear mostró dos dobletes características de un sistema AB, producido por el acoplamiento de los hidrógenos en C_6 y C_7 a 3.5 ppm (δ) con $J=6\text{Hz}$; y 3.3 ppm (δ) con $J=6\text{Hz}$ respectivamente.

El tercer paso fué la formación del 17α -acetoxi-6-cloro-4,6-pregnadien-3,20-diona (XXIII) se logró abriendo el epóxido (XXII), burbujeando HCl gaseoso y seco, a una solución del compuesto (XXII) en cloroformo; obteniéndose como intermediario la clorhidrina que con el medio ácido y ligero calentamiento se deshidrata,

dando el producto deseado con un rendimiento del 60%. Este compuesto mostró en el espectro de ultravioleta una 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 1625 cm^{-1} dada por el carbonilo conjugado en C_3 y por el dieno conjugado en C_4 y C_6 ; 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 6.4 ppm que se asignaron a los hidrógenos vinílicos en C_4 y C_7 respectivamente.

El cuarto paso fué la deshidrogenación de (XXIII) en la posición C_1 y C_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 C_1 y C_2 , de cetonas esteroidales.

La reacción se llevó a cabo usando dioxano anhidro como disolvente.

El producto (XXIV) se separó de la mezcla de reacción por medio de una columna empacada con alúmina neutra, eluyendo con acetato de etilo y quedando en la base el DDQ reducido. El rendimiento fué del 60%.

El espectro de ultravioleta del compuesto (XXIV) presentó tres máximos: el primero a 235 nm, característico del sistema 1-en-3-ona; el segundo a 260 nm, asignada para el sistema 4-en-

3-ona; el tercero a 300 nm correspondiente al sistema 1,4,6-trien-3-ona.

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 15 Hz; la señal en 6.5 ppm está ligeramente traslapada con la señal del protón en C_4 y la señal en 7.3 con la señal en C_7 .

El espectro de infrarrojo mostró las siguientes bandas: 1670 cm^{-1} producida por el carbonilo insaturado en C_3 ; 1625 cm^{-1} debida por C=C en C_1 y C_4 .

El último paso de esta ruta sintética, para obtener la 17 α -acetoxi-6-cloro-3,3-etilendioxi-1,4,6-pregnatrien-20-ona (XXV), fué la introducción del grupo cetal al compuesto (XXIV), usando etilenglicol para que reaccione con el carbonilo y forme el cetal, el tolueno anhidro se usó como disolvente y el ortoformiato de metilo fué para eliminar el agua que se forma durante la reacción, el ácido p-toluensulfónico se usa como catalizador. Después de 24 horas de reacción se neutralizó con acetato de sodio anhidro con el fin de evitar que el producto se hidrolizara, cuando se hicieran las extracciones.

De esta manera se obtuvo el producto final (XXV), el cual se distinguió por presentar las siguientes características: en el infrarrojo se observó, ausencia de la banda a 1660 cm^{-1} ;

banda en 1620 cm^{-1} dada por las dos dobles ligaduras conjugadas.

En el espectro de resonancia magnética nuclear aparece un singlete nuevo a 3.75 ppm , correspondiente a los cuatro hidrógenos que forman el cetal en C_3 .

REACCIONES QUE NO SE PUDIERON EFECTUAR

1. Se hizo el intento de formar una oxima en los carbonilos de C_3 y C_{20} del compuesto XX.

Esta reacción se hizo con clorhidrato de hidroxilamina, bicarbonato de sodio y metanol-agua, se dejó a reflujo 24 horas, después de este tiempo se adicionó cloroformo para aumentar el volumen, y se vertió sobre agua saturada con cloruro de sodio, se hicieron seis extracciones con cloroformo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó en rotavapor y se cristalizó con acetato de sodio-éter isopropílico.

El producto que se observó fué una mezcla de dos compuestos, posiblemente las oximas en C_3 y C_{20} los cuales presentaban R_f muy cercanos uno de otro, se intentó separarlos por cromatografía en capa fina; sin embargo, no fué posible su separación.

2. Se hizo otra reacción tratando de formar una hidrazona, nuevamente con los carbonilos del compuesto XX, el cual se disolvió en etanol, se añadió hidrazina, se ajustó el pH, que estuviera ligeramente ácido con cloruro de hidrógeno gaseoso, se reflujo 24 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se hicieron extracciones con cloroformo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó en rotavapor y se cristalizó con acetato de etilo-éter isopropílico.

El producto que se obtuvo fué una mezcla de dos compuestos con Rf muy cercanos (mezcla de las dos hidrazonas).

3. Se realizó una tercera reacción cambiando la hidrazina por fenil hidrazina, para que nos diera la fenil hidrazona; sin embargo, los resultados fueron los mismos.

Estas tres reacciones se realizaron a diferentes temperaturas, diferentes tiempos de reflujo y cambiando las proporciones de los reactivos, sin lograrse el objetivo, ésto se debió posiblemente al impedimento estérico del grupo acetoxi en C₁₇ que se encuentra cerca del carbonilo.

4. En otro experimento se trató de cetalizar al carbonilo en C₂₀ y formar la 17 α -acetoxi-6-cloro-20,20-etilendioxi-1,4,6-pregnatrien-3-ona (XXVI).

La preparación de este compuesto era el propósito de esta tesis, pero debido al impedimento estérico del grupo 17 alfa acetoxi, el carbonilo en C₂₀ no reaccionó con el etilenglicol. En las mismas condiciones de esta reacción se efectuó la formación del derivado dioxolano en posición C₃, compuesto XXV.

Todos estos intentos se hicieron con el objeto de obtener nuevos derivados de la progesterona.

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (XXI).

A 4 g (10.75 mmol) de 17 α -acetoxi-progesterona (XX) 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 y a reflujo por dos horas y media.

Esta mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua, se filtró con ayuda de vacío, el cloranilo reducido (2,3,5,6-tetraclorohidroquinona), 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 tres veces con porciones de 20 ml cada una de cloroformo, 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 etilo-éter isopropílico-hexano, se filtró y se lavó con éter isopropílico. Se obtuvieron 3.12 g de 17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona correspondiente al 78% del rendimiento teórico.

El compuesto se identificó con los siguientes datos:

p.f.: 219-221°C

U.V.: Máx = 285

$[\alpha]_{20}^D = -40.7$

M : 370

I.R.: 2950 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1730 cm^{-1} (C=O en C_{22}), 1715 cm^{-1} (C=O en C_{20}); 1650 cm^{-1} (C=O en C_3), 1620 cm^{-1} (C=C en C_4 y C_6); 1450 y 1375 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1250 cm^{-1} (C-O en C_{17}).

R.M.N.: 6.1 ppm s(H en C_6 , H en C_7)

2.05 ppm s(CH_3 en C_{23}); 2.0 ppm s(CH_3 en CH_{21})

5.65 ppm s(H en C_4); 1.1 ppm s(CH_3 en C_{19})

0.70 ppm s(CH_3 en C_{18})

17 α -acetoxi-6,7-epoxi-4-pregnen-3,20-diona (XXII).

A una suspensión, con agitación y reflujo, de 4 g (10.0 mmol) de 17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (XXI), en 10 ml de benceno, se añadió en un lapso de 30 min. una solución de 2.5 g (14.5 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico en 30 ml de benceno caliente. Finalizada la adición se reflujo la mezcla de reacción por tres horas más. Se enfrió, y se llevó a un volumen aproximado de 50 ml con acetato de etilo y se lavó seis veces con una solución de NaOH al 2% (p/v). La capa acuosa se extrajo seis 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 recristalizó de acetato de etilo-éter isopropílico-hexano; se filtró y lavó con hexano.

Se obtuvieron 3.95 g correspondiente al 95.1% del rendimiento teórico.

El compuesto (XXII) se caracterizó por los siguientes datos:

p.f.: 165-168°C

U.V.: máx. = 245 nm

$[\alpha]_{20}^D = -21.7$

M : = 386

I.R.: 2950 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1735 cm^{-1} (C=O en C_{22}); 1720 cm^{-1} (C=O en C_{20}); 1665 cm^{-1} (C=O en C_3); 1615 cm^{-1} (C=C en C_4 y C_6); 1465 y 1365 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1250 cm^{-1} (C-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(H en C_6) con $J=3\text{Hz}$

3.30 ppm d(H en C_7) con $J=6\text{Hz}$; 2.1 ppm s(CH_3 en C_{23});

2.05 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-4,6-pregnadien-3,20-diona (XXIII).

A 2 g de 17 α -acetoxi-6,7-epoxi-4-pregnen-3,20-diona (XXII) equivalente a 5.5 mmol, disueltos en 30 ml de cloroformo anhidro, se le 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 20 horas más y se extrajo con cloroformo seis 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 a un pH = 6. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente en rotavapor.

El residuo se cristalizó de acetato de etilo-éter isopropílico-hexano, se filtró y se lavó con éter isopropílico.

Se obtuvieron 1.30 g del producto halogenado (XXIII) correspondiente al 62.11% del rendimiento teórico.

El compuesto (XXIII) se caracterizó por los siguientes resultados:

p.f.: 198-201°C

U.V.: máx. = 285 nm

$[\alpha]_D^{20} = -30$

M : = 404

I.R.: 2960 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1735 cm^{-1} (acetato en C_{17});
 1725 cm^{-1} (C=O en C_{22}); 1660 cm^{-1} (C=O en C_3);
 1625 cm^{-1} (C=C en C_{24}); 1460 cm^{-1} y 1375 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$);
 1250 cm^{-1} (C-O en C_{17}); 750 cm^{-1} (C-Cl en C_6).

R.M.N.: 6.5 ppm s(H en C_4); 6.4 ppm s(H en C_{17});

2.1 ppm s(3H en CH_3 de acetoxi); 2.05 ppm s(3H en C_{21});

1.20 ppm s(3H en C_{19}); 0.70 ppm s(3H en C_{18}).

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

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 65 g 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, se lavó con éter isopropílico, obteniéndose 1.20 g que corresponden al 60% del rendimiento teórico.

El compuesto XXIV se caracterizó por los siguientes datos:

p.f.: 157-160°C

U.V.: máx. = 235 nm, 260

y máx. = 300 nm

$|\alpha|^D = 45$ M: = 402

I.R.: 2960 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1735 cm^{-1} (acetato en C_{17});
1725 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-O en C_{17}).

R.M.N.: 7.3 ppm d(H en C_1) con $J=15\text{Hz}$; 6.5 ppm d(H en C_2) con
 $J=15\text{Hz}$; 6.38 ppm s(H en C_4 y C_7).

17 α -acetoxi-6-cloro-3,3-etilendioxi-1,4,6-pregnatrien-20-ona (XXV).

Se disolvió 1 g de 17 α -acetoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXIV), en 50 ml de tolueno anhidro, se adicionaron 20 ml de etilenglicol anhidro y 30 ml de ortoformiato de metilo anhidro y 100 mg de ácido p-toluensulfónico, la mezcla resultante se calentó en baño María a 85°C con agitación por 24 horas.

Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó acetato de sodio anhidro, se dejó en agitación 15 minutos.

La mezcla anterior se vertió sobre 50 ml de agua y se extrajo seis veces en porciones de 20 ml cada uno de cloroformo. El extracto orgánico se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente en rotavapor, se cristalizó con acetato de etilo-eter isopropílico.

Se obtuvieron 0.4 g de 17 α -acetoxi-6-cloro-3,3-etilendioxi-1,4,6-pregnatrien-20-ona, correspondiente al 36% del rendimiento teórico.

El compuesto XXV se identificó por los siguientes resultados:

p.f. = 209-212° C

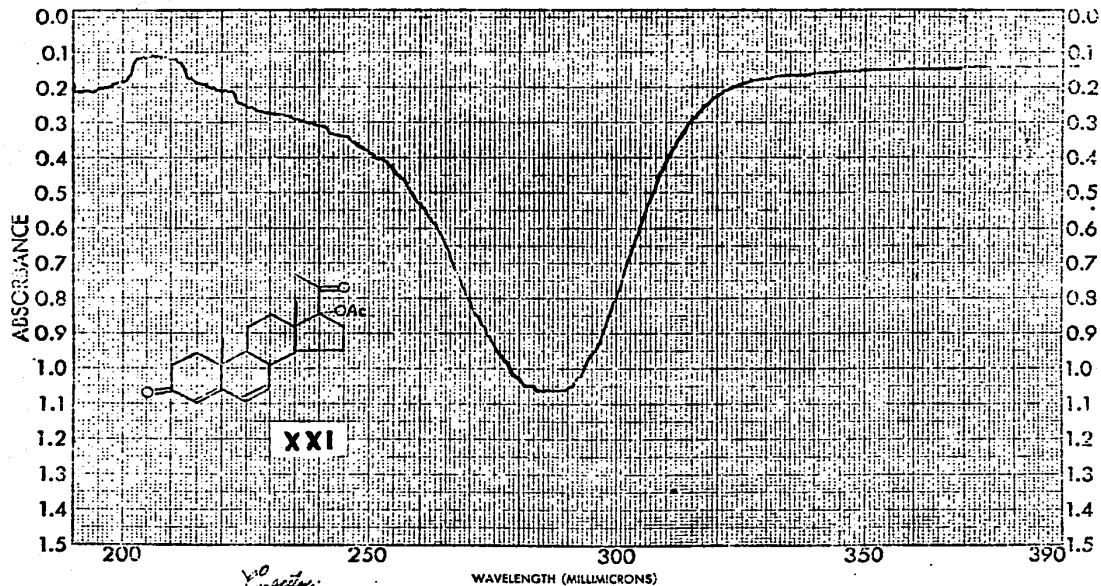
U.V.: máx. = 230 nm

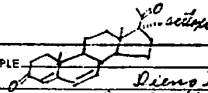
M = 446

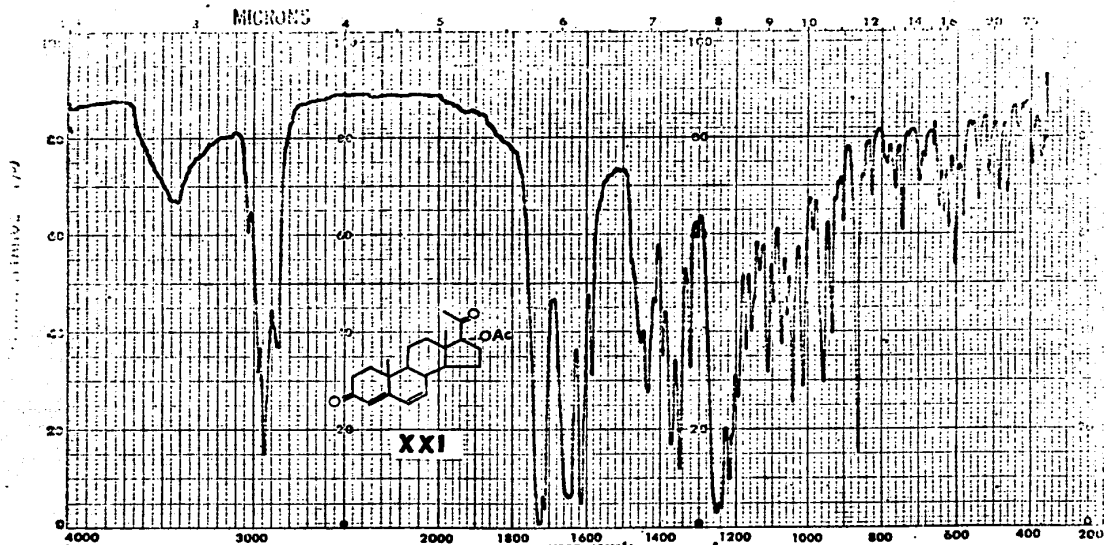
I.R. 2960 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1740 cm^{-1} (acetato en 17);
1720 cm^{-1} (C=O en C_{20}); 1620 (C=C en C_1 y C_4)

R.M.N.: 7.1 ppm d(H en C_1) con $J=3\text{Hz}$; 6.6 ppm d(H en C_2) con $J=3\text{Hz}$;
6.1 ppm s(H en C_4 y C_7); 3.75 ppm s(2 $\text{CH}_2\text{-O-}$);
2.2 ppm s(acetoxi en C_{17}); 2.1 ppm s(3H en C_{21});
2.0 ppm s(3H en C_{19}); 0.6 ppm s(3H en C_{18}).

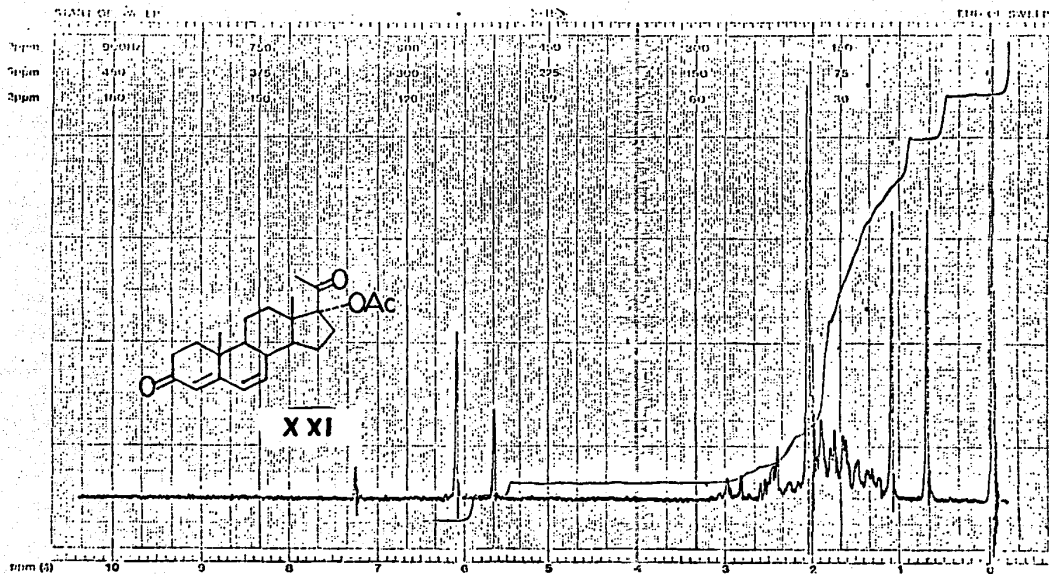
ESPECTROSCOPIA



 SAMPLE <u>Diene I</u>	CURVE NO. <u>1542</u>	SCAN SPEED <u>700</u>	OPERATOR <u>Chok</u>	
	ORIGIN <u>Doc. Bratalek</u>	CONC. <u>qualitative</u>	SLIT <u>25</u>	DATE <u>29/VI/66</u>
	SOLVENT <u>Me OH</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS	
		REFERENCE <u>HCOH</u>		

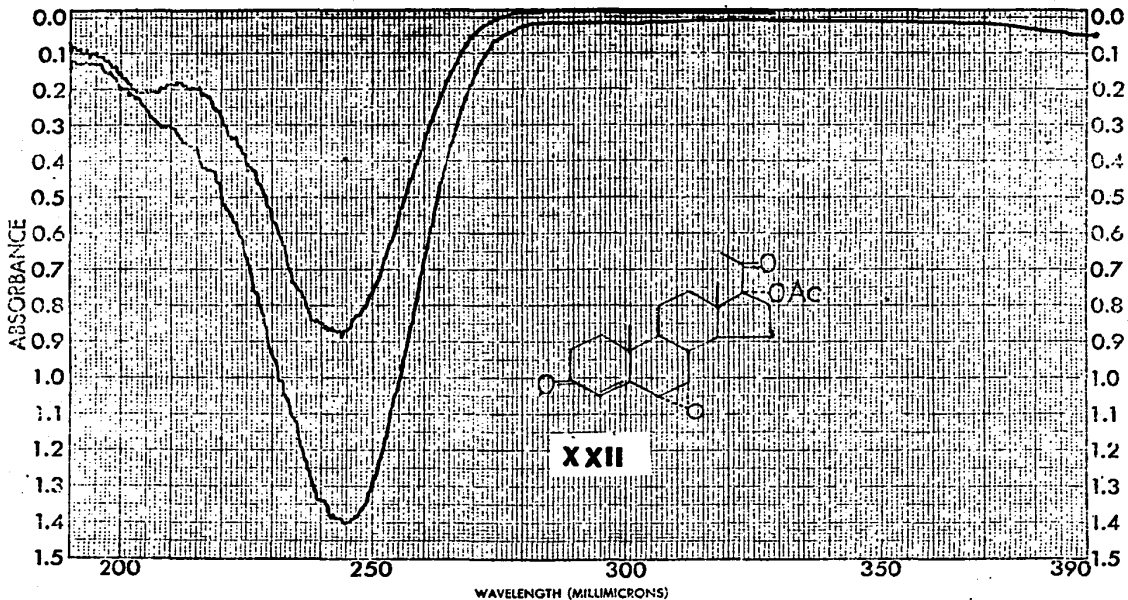


<p>SAMPLE <chem>O=C1C2C=CC3C=C2C=C1C3</chem> <i>Diene</i> ORIGIN <i>Dr. E. Gataeff</i></p>	<p>SOLVENT <i>CH₂Cl₂</i> CONC CELL PATH REFERENCE <i>nil</i> PERKIN ELMER</p>	<p>SCAN <i>1244</i> SLIT <i>1</i> OPERATOR <i>Chib</i> DATE <i>10/11/57</i> No. 5107-1000</p>	<p>SINGLE B. T.D. SPEED. ORD. EXP. T.CONST REF. No. <i>16757</i></p>	<p>REMARKS.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------



CK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 2.0 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H SAMPLE: Jan. Felix OPERATOR: Aljama
 CK POWER _____ mG FILTER 0.5 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE: 5-1-68
 COUPLE POS. _____ ppm RF POWER 0.5 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 25 C SOLVENT: CCl₄ SPECTRUM NO. 6181

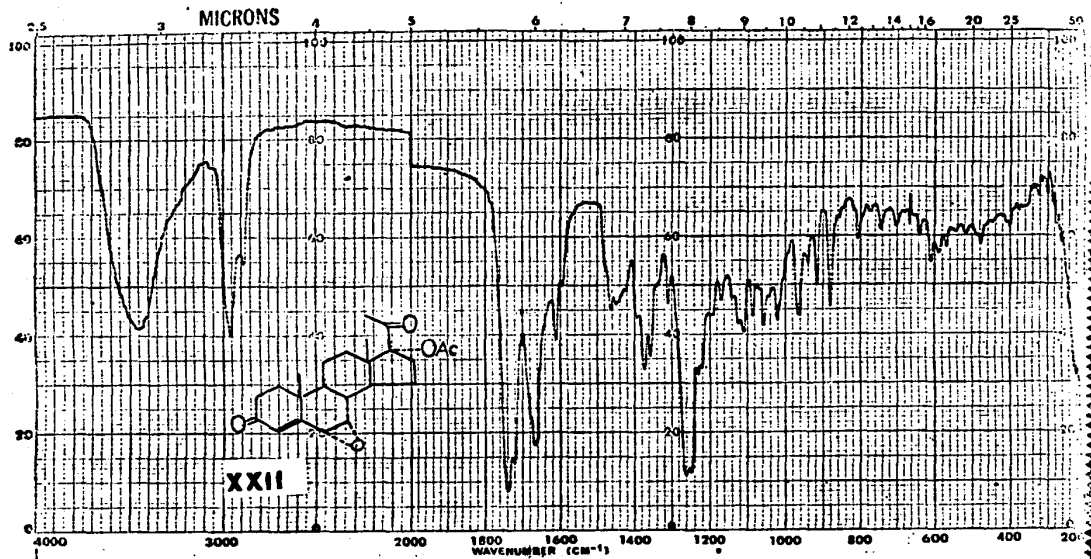
100
75
50
25
0



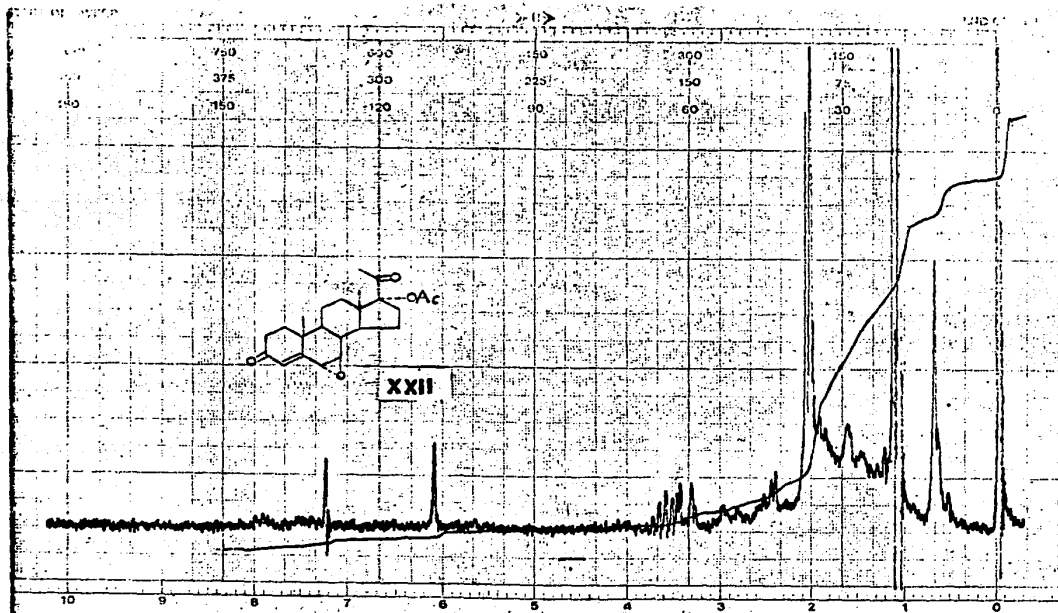
SAMPLE <i>11-701</i>	CURVE NO. <i>5319</i>	SCAN SPEED <i>Auto</i>	OPERATOR <i>Chen</i>
ORIGIN <i>of Institute</i>	CONC. <i>undiluted</i>	SLIT <i>2.5</i>	DATE <i>1/11/52</i>
SOLVENT <i>H.C.H.</i>	CELL PATH <i>1cm</i>	REMARKS <i>2 dilutions</i>	
REFERENCE <i>H.C.H.</i>			

PART NO. 202-1511 45

PERKINELMER

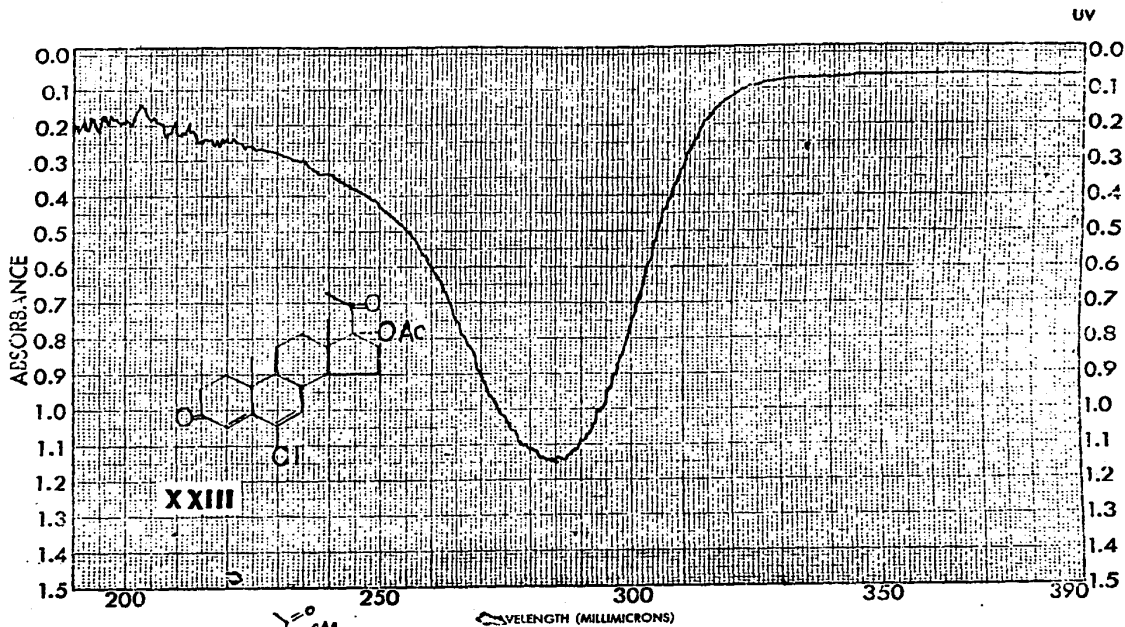


SAMPLE <i>Acaloro</i>	SOLVENT <i>KBr</i>	SCAN <i>12</i>	SINGLE B.	REMARKS <i>partite</i>
	CONC	SPLIT <i>N</i>	T.D. SPEED.	
ORIGIN <i>Dr. E. Bratoff</i>	CELL PATH	OPERATOR <i>Horsala</i>	ORD. EXP.	
	REFERENCE <i>air</i>	DATE <i>8-03-87</i>	T.CONST <i>1</i>	
	PERKIN-ELMER	NO. 5102-1000	REF. No. <i>16837</i>	

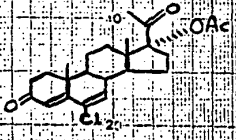
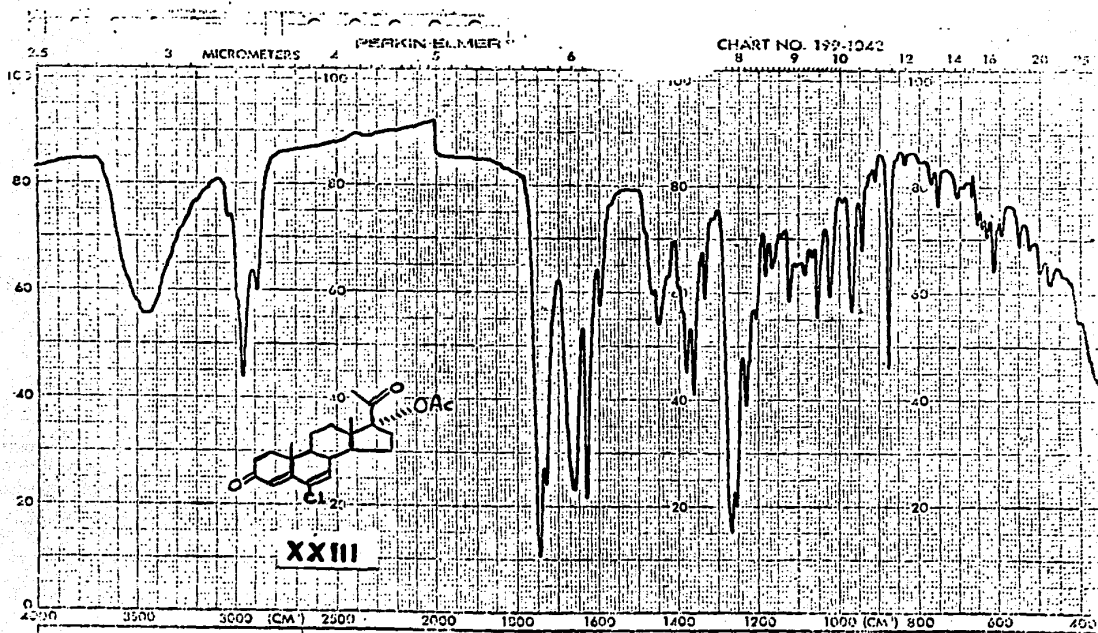


EM-65C 90 MHz NMR SPECTROMETER

SPECTRUM AMPL. _____ SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: Compound 11 OPERATOR: Blifordstein
 FILTER _____ sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 10-21-65
 RF POWER _____ mG RF POWER _____ mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: CDCl₃ SPECTRUM NO. 1532
Reference data

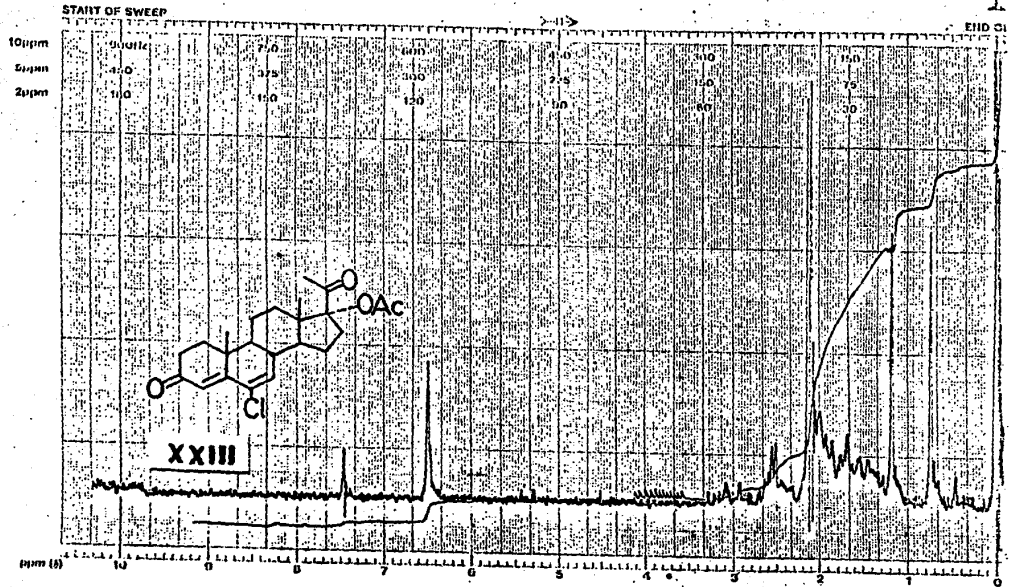


SAMPLE <chem>CC(=O)OC12CC[C@@]3(C)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]3(Cl)OC</chem> (2)	CURVE NO. 5195	SCAN SPEED <i>fast</i>	OPERATOR <i>Ch</i>
	CONC. <i>qualitative</i>	SLIT 25	DATE <i>11/14/51</i>
ORIGIN <i>Luana Sanchez</i>	CELL PATH 1 cm	REMARKS	
SOLVENT <i>Hexane</i>	REFERENCE <i>acetone</i>		



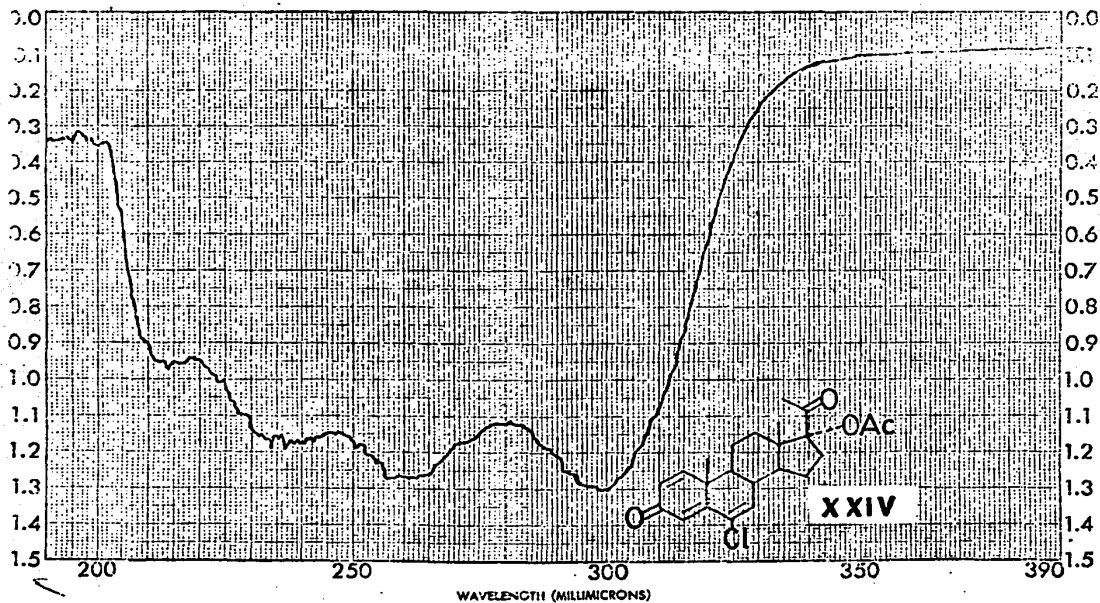
EXPANSION	ORDINATE	SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN
EXPANSION	% T	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE
SAMPLE	REMARKS <u>psalith</u>	SLIT PROGRAM <u>12</u>	OPERATOR
ORIGIN		SOLVENT <u>CS2</u>	CELL PATH
		CONCENTRATION	REFERENCE <u>0.6</u>

varian Instrument division
 Palo Alto, California

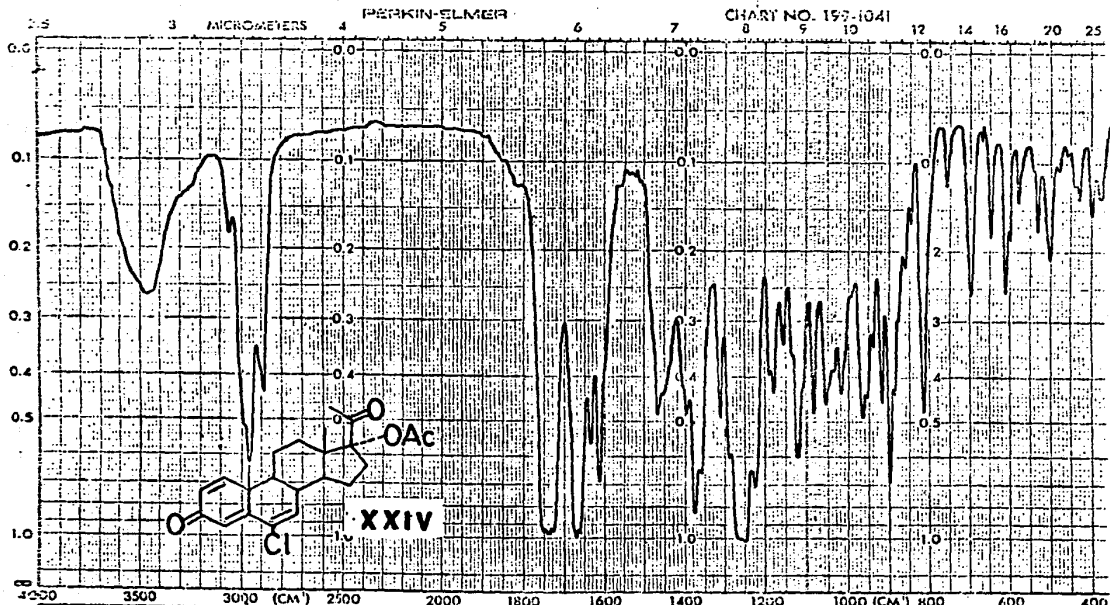


LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 3.3200 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹³C SAMPLE: CC(=O)OC12CC[C@@H]3[C@@H]([C@@H]1CC[C@@H]2C(=O)O)C=C(Cl)C3=O OPERATOR _____

LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. 7.45 DATE _____

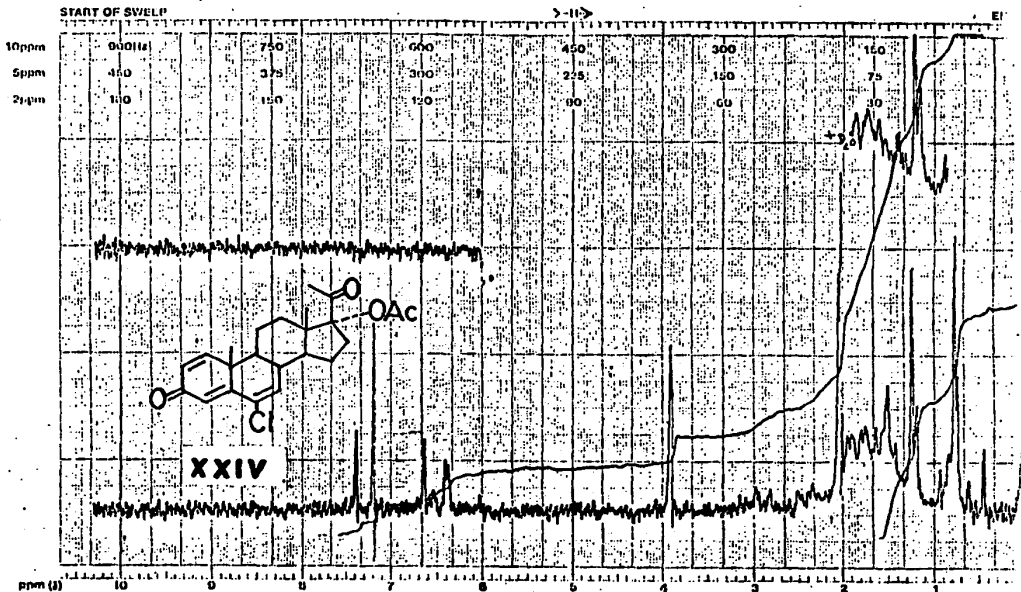


SAMPLE <u>A 4</u>	CURVE NO. <u>5197</u>	SCAN SPEED <u>rapid</u>	OPERATOR <u>Delaney</u>
ORIGIN. <u>Dr. E. Bennett</u>	CONC. <u>—</u>	SLIT <u>25</u>	DATE <u>12-10-54</u>
SOLVENT. <u>Hexane</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS	
	REFERENCE <u>Freund</u>		

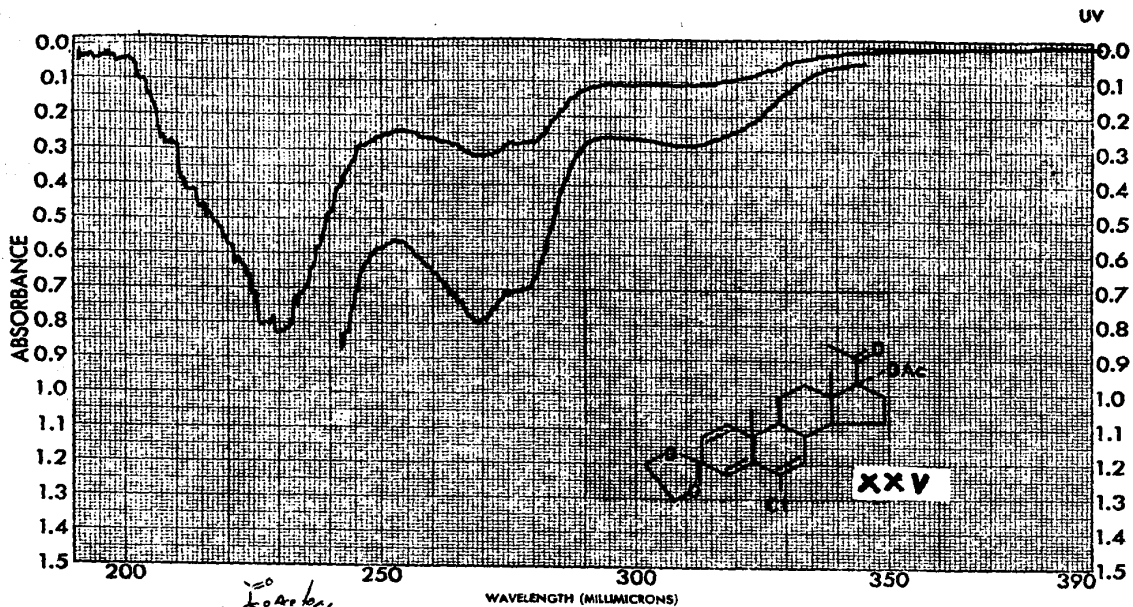


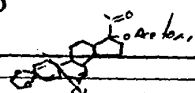
EXPANSION	ABSCISSA <chem>CC(=O)OC1C=CC=C(Cl)C1</chem>	ORDINATE	SCAN TIME <u>12</u>
SAMPLE ORIGIN	EXPANSION	% T. <u>ABS</u>	MULTIPLIER <u>1</u>
	REMARKS <u>patilla</u>	SOLVENT	SLIT PROGRAM <u>1</u>
		CONCENTRATION	REP. SCAN _____
			TIME DRIVE _____
			OPERATOR <u>Chela</u> DATE _____
			CELL PATH _____
			REFERENCE <u>all</u>


varian instrument division
palo alto, california



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 6 x 100% SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: C. G. G. OPHAI-
 LOCK POWER 1 mG FILTER 0 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. PMS DATE
 DECOUPLER POS. _____ ppm RF POWER 0.13 mG END OF SWEEP 0 min SAMPLE TEMP. 25 °C SOLVENT: CDCl₃ SPECTRAL
 DECOUPLING POWER _____ mG

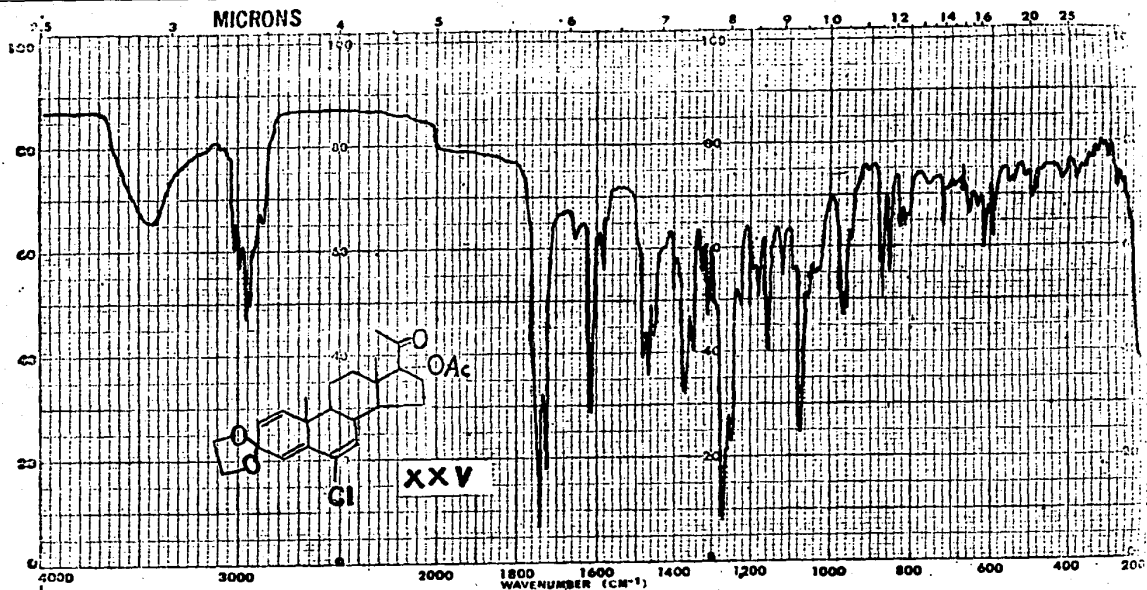


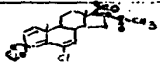
SAMPLE 	CURVE NO. <u>1700</u>	SCAN SPEED <u>1 inch</u>	OPERATOR <u>Silver</u>
ORIGIN <u>Dr. R. B. G. E. E. R.</u>	CONC. <u>—</u>	SPLIT <u>95</u>	DATE <u>3/11/67</u>
SOLVENT <u>METHANOL</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS <u>POOR SOLUBILITY</u>	
REFERENCE <u>GLUC</u>			

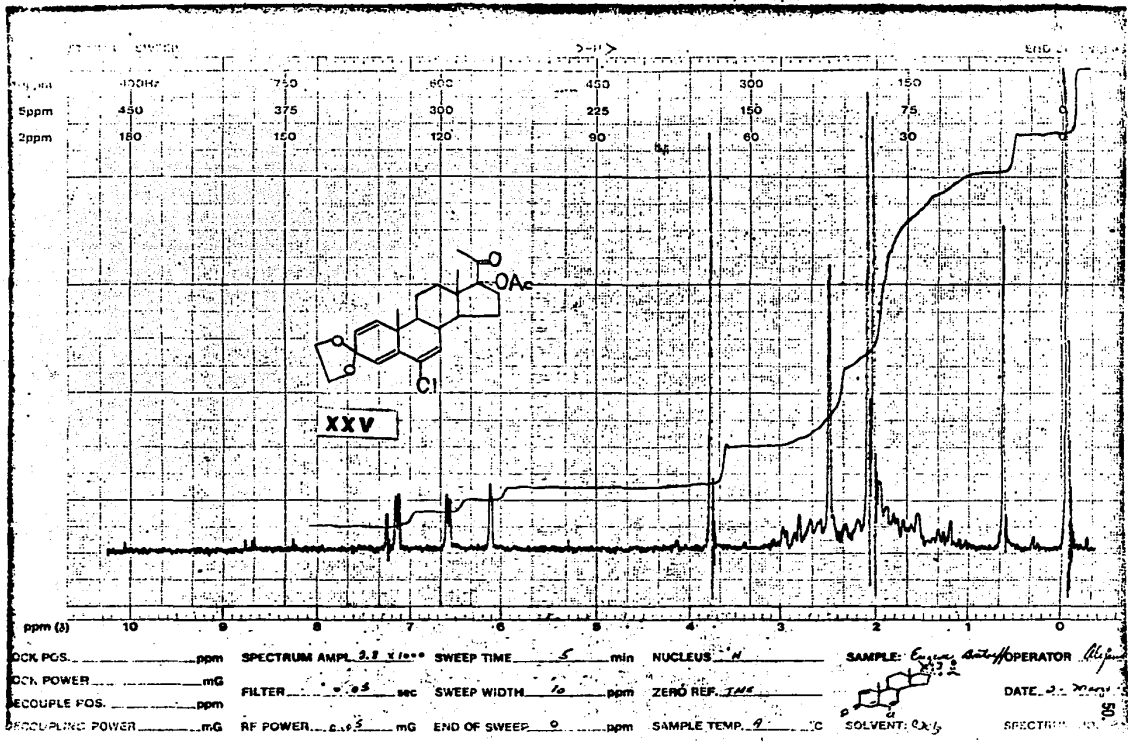
PART NO. 202-1511 

PERKIN-ELMER

1792



<p>SAMPLE </p> <p>ORIGIN <i>E. Braloff</i></p>	<p>SOLVENT <i>KBr</i></p> <p>CONC <i>-</i></p> <p>CELL PATH <i>-</i></p> <p>REFERENCE <i>air</i></p> <p>PERKIN ELMER</p>	<p>SCAN <i>12</i></p> <p>SLIT <i>N</i></p> <p>OPERATOR <i>Marzole</i></p> <p>DATE <i>3-III-87</i></p> <p>No. 5102-1000</p>	<p>SINGLE B. <i>-</i></p> <p>T.O. SPEED. <i>-</i></p> <p>ORD. EXP. <i>-</i></p> <p>T.CONST <i>1</i></p> <p>REF. No. <i>1511</i></p>	<p>REMARKS <i>pastilla</i></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En este trabajo se formó un nuevo derivado de la progesterona, el cual contiene un grupo voluminoso en C₃, que fue el 17 α -acetoxi-6-cloro-3,3-etilendioxi-1,4,6-pregnatrien-20-ona (XXV).

El objetivo principal era introducir este grupo voluminoso (cetal), en C₂₀, para obtener el 17 α -acetoxi-6-cloro-20,20-etilendioxi-1,4,6-pregnatrien-20-ona (XXVI), no se logró debido al impedimento estérico del grupo 17 α -acetoxi.

Sin embargo, aunque no se obtuvo el producto deseado, sí se logró introducir un grupo voluminoso dentro de la molécula esteroide con las modificaciones estructurales, necesarias para aumentar la actividad antiandrogénica del compuesto.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Kline, 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.
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 Corticosteroides with Chloranil. Journal of American Chemical Society 82, 4293, (1960).
8. Sprecht, H., Jahn, H. and Stachowiak, A. Preparation of 4,6 3 oxo steroids, C.A. 64, 14245, (1966).

9. Sehreing, A.G. Fr. 1,465,571 (Cl. C07C), Jan 13, 1967, Appl. Nov. 30, 1965. Selective Epoxidation of Steroid. C.A. 67, 82329j (1967).
10. Fried, J. and Edwards, J.A. Organic Reactivs 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. Aplicaciones 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. Fried, J. and Edwards, J.A. Organic Reactions in Steroid Chemistry. Van Nostrand Reinhold Company, New York, (1972).
16. Djerasi, C. Steroid Reactions. Holden Day, Inc. San Francisco, (1963).

17. Bratoeff, E. and Ligon, S. Synthesis of New Steroids with Antiandrogenic Activity. Rev. Lat. Am. Quim. 10, 174, (1979).
18. B. Glaz, Helmchem, Muxfeldt, Porche. A. total Synthesis and Structural Aspects of Racemic 8-Oxygenated Tetracyclines. Journal of American Chemical Society. 101, 2177, (1979).