

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA



SINTESIS DE: 17-ALFA-BUTIROXI-6-CLORO-
1,4,6-PREGNATRIEN-3,20-DIONA

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:

JORGE E, AVILA GOMEZ



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.

C O N T E N I D O

I.- INTRODUCCION.

II.- DISCUSION.

III.- PARTE EXPERIMENTAL.

IV.- ESPECTROSCOPIA.

V.- CONCLUSIONES.

VI.- BIBLIOGRAFIA.

G E N E R A L I D A D E S .

O B J E T I V O S.

Los antiandrógenos, son sustancias que exhiben antagonismo a los andrógenos, en su sitio de acción. Como fármacos, estas sustancias tienen aplicaciones en varios tipos de cancer y muchas otras enfermedades.

El prototipo de los antiandrógenos, es el ACETATO DE CIPROTERONA (fig. 5 No. 7), aun cuando este fármaco es probablemente el antiandrógeno más fuerte que existe, es al mismo tiempo un progestágeno potente, presentando efectos progestacionales colaterales que limitan su aplicación en el tratamiento de pacientes masculinos; problema que en la actualidad, plantea la necesidad de desarrollar nuevos fármacos con mayor separación de estas actividades.

Un analisis de la relación entre la estructura y la actividad biológica de una serie de compuestos relacionados con el acetato de ciproterona, señala que su acción antiandrogénica es elevada. Considerando las características estructurales, se procedió a diseñar un nuevo derivado de la progesterona, modificando los grupos funcionales en C-1, C-6 y C-17; para lo cual se introdujo un grupo electronegativo en C-6 , dobles enlaces en C-1 y C-6; además cambiando el acetato en C-17 por un butirato.

Para completar el estudio, se pretende probar la acción farmacológica de este nuevo derivado, con el propósito de comprobar las bases de nuestro estudio.

ORGANIZACION DE ESTE TRABAJO.

El contenido se encuentra dividido en seis capítulos: INTRODUCCION, DISCUSION, PARTE EXPERIMENTAL, ESPECTROSCOPIA, CONCLUSIONES, BIBLIOGRAFIA.

En la introducción, se dan las definiciones de andrógeno y antiandrógeno, se describen ejemplos y en forma general se habla de como actúan y se prueban farmacológicamente.

El capítulo de discusión, se compone de la descripción detallada de como se llevó a cabo el trabajo experimental, así como la interpretación de la espectroscopia de los intermedarios y producto final.

En la parte experimental, se dan los métodos de síntesis de los diversos compuestos.

En las conclusiones, se habla de cuales compuestos son nuevos y los que ya se han descrito anteriormente. Tambien que se espera del compuesto principal.

En la parte de espectroscopia, se anexan los espectros de ultravioleta, infrarrojo y resonancia magnética nuclear.

En la bibliografía, se dan las principales referencias que se consultaron para la realización de este trabajo.

I N T R O D U C C I O N .

A. LOS ANDROGENOS.

Constituyen una clase de esteroides caracterizados por sus efectos biológicos, sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios, en varios animales masculinos. Las principales fuentes de los andrógenos son: TESTICULOS, OVARIOS, CORTEZA SUPRARRENAL¹

La testosterona (fig. 3 No. 1), es el andrógeno natural más potente, es el producto principal de secreción de las células de LEYDIG en los testículos. La función de las células de leydig, está controlada por la adenohipófisis por medio de la hormona gonadotrópica, que se conoce como la hormona luteinizante ó la hormona estimulante de las células intersticiales².

B. LOS ANTIANDROGENOS.

Son sustancias químicas (generalmente esteroides) de origen sintético, aunque también las hay de origen biológico endógeno, que bajan la actividad y efectividad de los andrógenos, por competencia directa con la proteína receptora. Estas hormonas son secretadas por las glándulas endócrinas en el hombre y otros vertebrados, con la posible excepción de las prostaglandinas, 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 " ORGANOS BLANCOS " de dicha hormona. El ovario y el testículo

son los órganos blancos de las gonadotropinas FSH y LH de la hipófisis. Esta claro ahora que la capacidad de un tejido para responder a una hormona dada, se relaciona con la presencia en el tejido de una proteína que específicamente la toma y se liga a ella.

Se supone que ésta proteína desempeña un papel en el transporte de la hormona, desde el exterior de la célula hasta el núcleo donde produce su efecto. Hay pruebas de receptores proteínicos en el oviducto, que son específicos para la progesterona, receptores en la próstata y específicos para la testosterona.³

Así los antiandrógenos, podrían proporcionar un tratamiento efectivo contra varias enfermedades; específicamente, el cancer prostático, el acné, la virilización en las mujeres, otras enfermedades de la próstata y la pubertad precoz en los niños.⁴

En contexto de la definición de antiandrógeno, se puede decir que los estrógenos como el estradiol (fig. 1), no son antiandrógenos. La acción de los estrógenos es principalmente antigonadotrópica, causa una supresión de la retroalimentación de la hormona luteinizante por su acción sobre la glándula pituitaria anterior, lo cual reduce la secreción de testosterona en las células de Leydig y los efectos fisiológicos son el resultado de la ausencia de la testosterona. De ésta manera, si se administra un andrógeno simultáneo y exógenicamente con un estrógeno, el efecto del andrógeno es nulo ó bien muy pequeño.⁴

En contraste, un verdadero antiandrógeno debe exhibir antagonismo contra un andrógeno endógeno ó exógeno, por su acción que se efectúa en el mismo tejido blanco.

G. COMPUESTOS ANTIANDROGENICOS.

La progesterona en si tiene propiedades antiandrógenicas, pero otros de sus efectos limitan sus usos como antiandrógeno. Basicamente, hay dos maneras de sintetizar un esteroide antiandrogénico: 1).- Provocando cambios en la molécula de la testosterona, con la esperanza de producir efectos de antagonismo (interacción con el receptor sin producir efectos androgénicos). 2).- Modificando la molécula de progesterona, con el propósito de lograr una separación en las actividades progestacionales y antiandrogénicas. Muchos de los compuestos antiandrogénicos, se han obtenido por alguno de estos métodos, de los cuales se pueden mencionar: la A- NOR PROGESTERONA¹ (fig. 2); compuestos relacionados a la testosterona con heteroátomos introducidos en la molécula (fig. 3 No. 2 , 3); y modificaciones más complejas de la molécula de testosterona (fig. 4 No. 4 , 5 , 6).

El mejor representante de la familia de compuestos de la progesterona, es el acetato de ciproterona⁵, (fig. 5 No. 7); que es el único antiandrógeno con uso actual como medicamento. Este puede considerarse como un derivado del progestógeno acetato de clormadinona⁵ (fig. 5 No. 8).

La modificación más efectiva hecha hasta la fecha, ha

sido la introducción de un metileno (ciclopropano) en la posición alfa, entre carbonos C-1 y C-2 de la molécula de progesterona.⁵

La importancia del grupo metileno, está basada en el hecho de que el acetato de clormadinona (fig. 5 No. 8) tiene una actividad antiandrogénica de 50% - 75%, de la actividad del acetato de ciproterona⁵ (fig. 5 No. 7).

Otra base que da más fuerza a la suposición, es la teoría de Ringold¹⁴, que dice: se provoca una respuesta androgénica clásica, cuando interactúa la cara alfa de una molécula androgénica con el receptor. Lo cual puede atribuirse, en el caso de los antiandrógenos, al efecto del grupo metileno en la posición C-1, 2- alfa en la molécula de progesterona, por bloqueo en la interacción esteroide - receptor.

Se han reportado compuestos antiandrogénicos, que no son derivados de la progesterona ó de la testosterona; entre los más importantes, están algunos derivados de la spironolactona (fig. 6 No. 9) y la spiroxasona (fig. 6 No. 10); especialmente aquellos que contienen algunas características de la ciproterona¹⁵ (fig. 7 No. 11 , 12).

Las pruebas farmacológicas que se usan para cuantificar efectos antiandrogénicos, son modificaciones de las pruebas comunmente usadas para compuestos androgénicos;¹¹ por ejemplo: se cuantifica la inhibición que presenta el compuesto que se está probando al crecimiento inducido por un andrógeno en próstata y vesícula seminal en ratas castradas, ó bien, en el crecimiento de cresta de pollo.

Estradiol

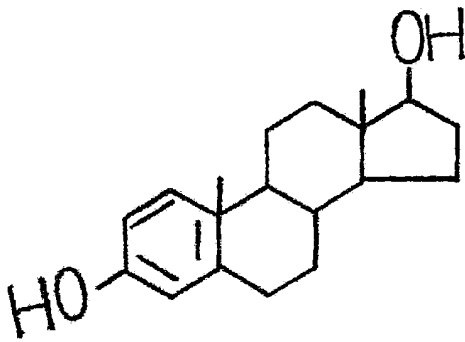


fig. 1

A_norprogesterona

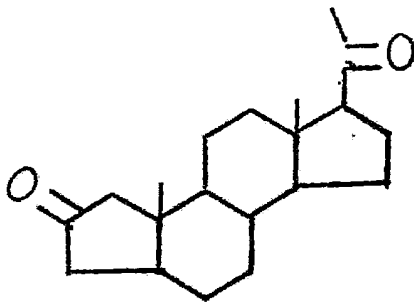
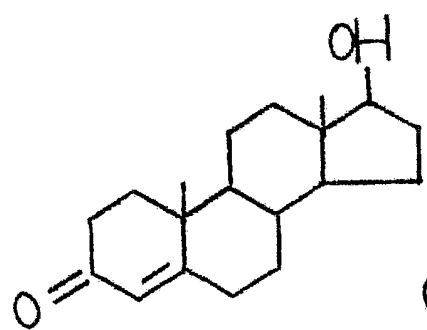
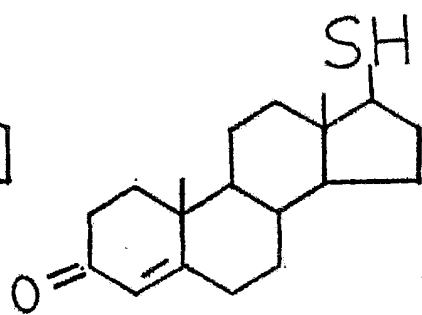


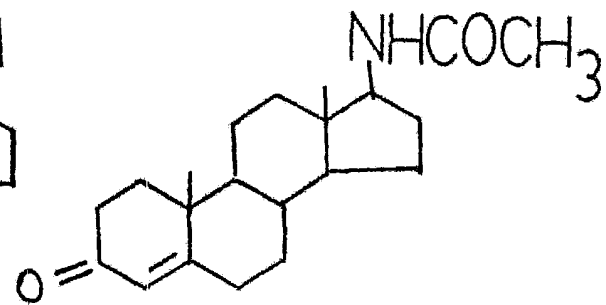
fig. 2



No 1

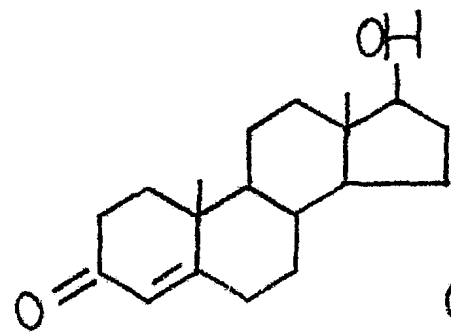


No 2

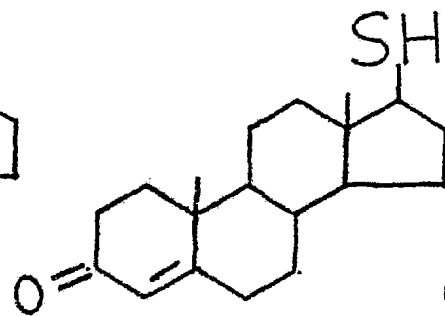


No 3

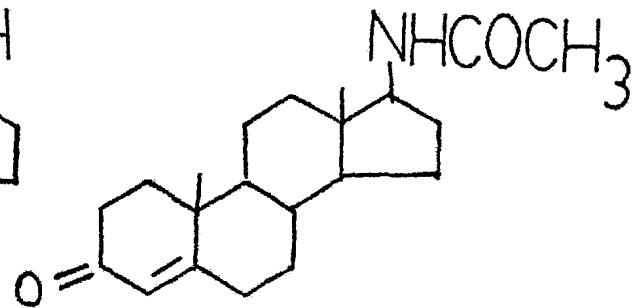
fig. 3



No 1



No 2



No 3

fig. 3

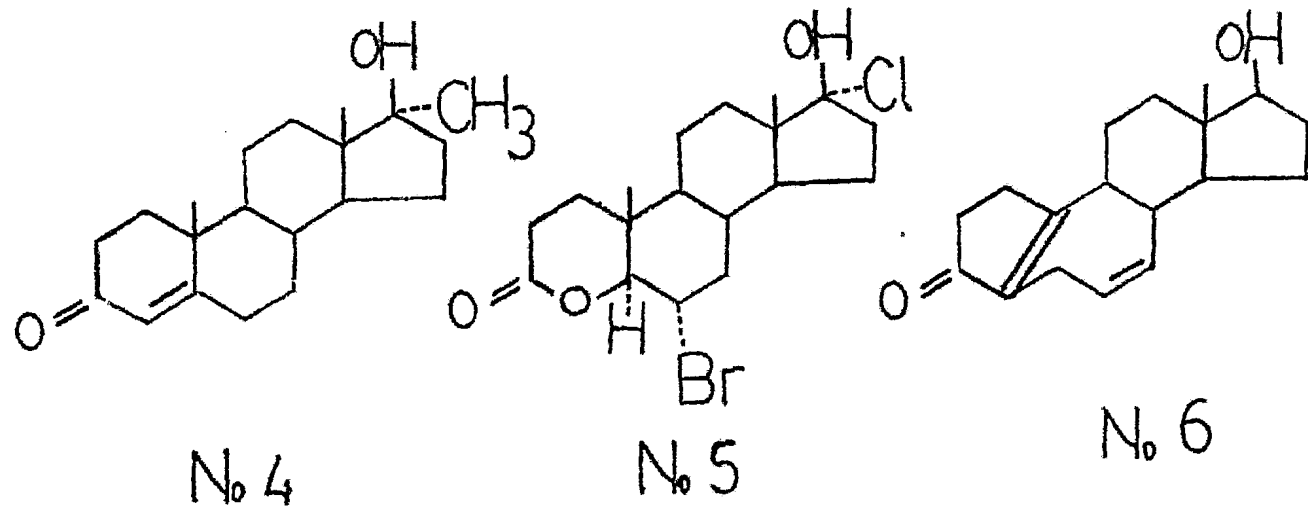
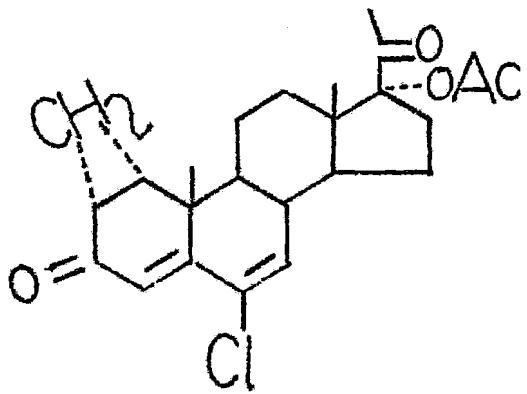
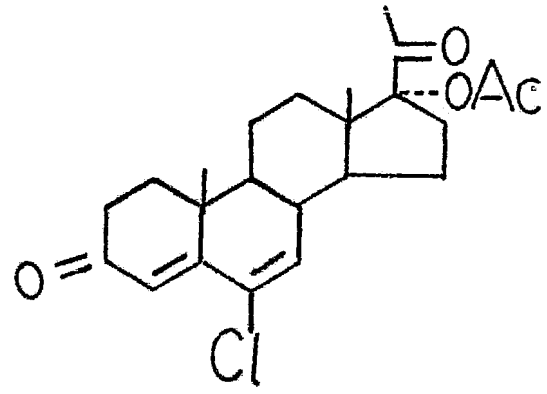


fig. 4



No. 7



No. 8

fig. 5

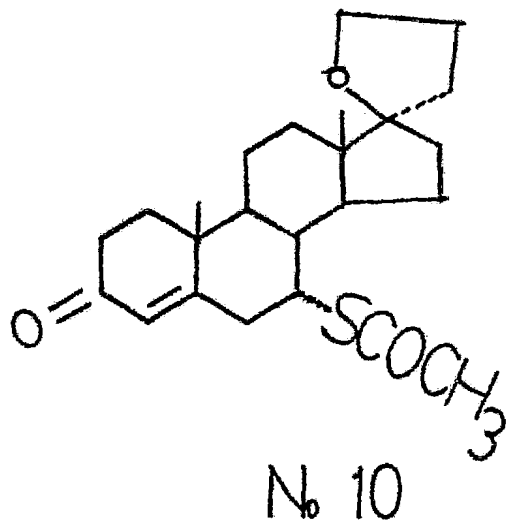
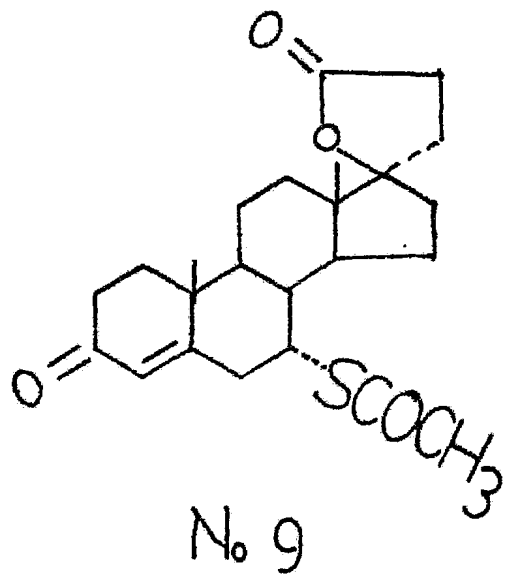
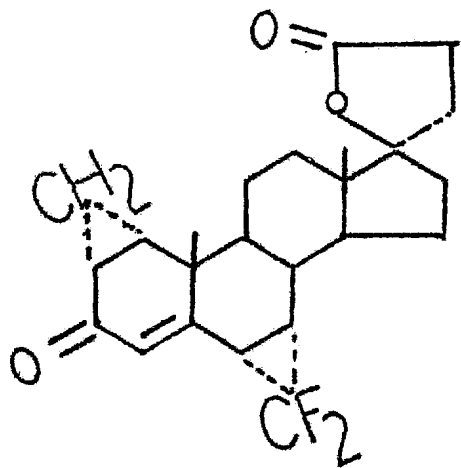
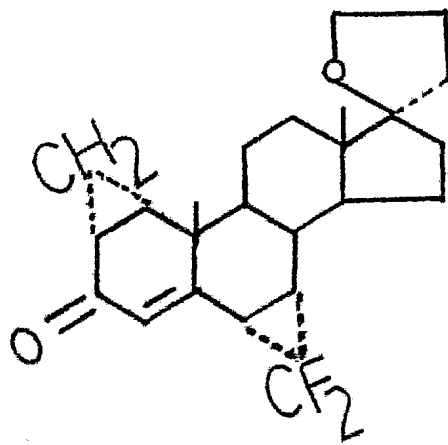


fig 6



No 11



No 12

fig. 7

D I S C U S I O N .

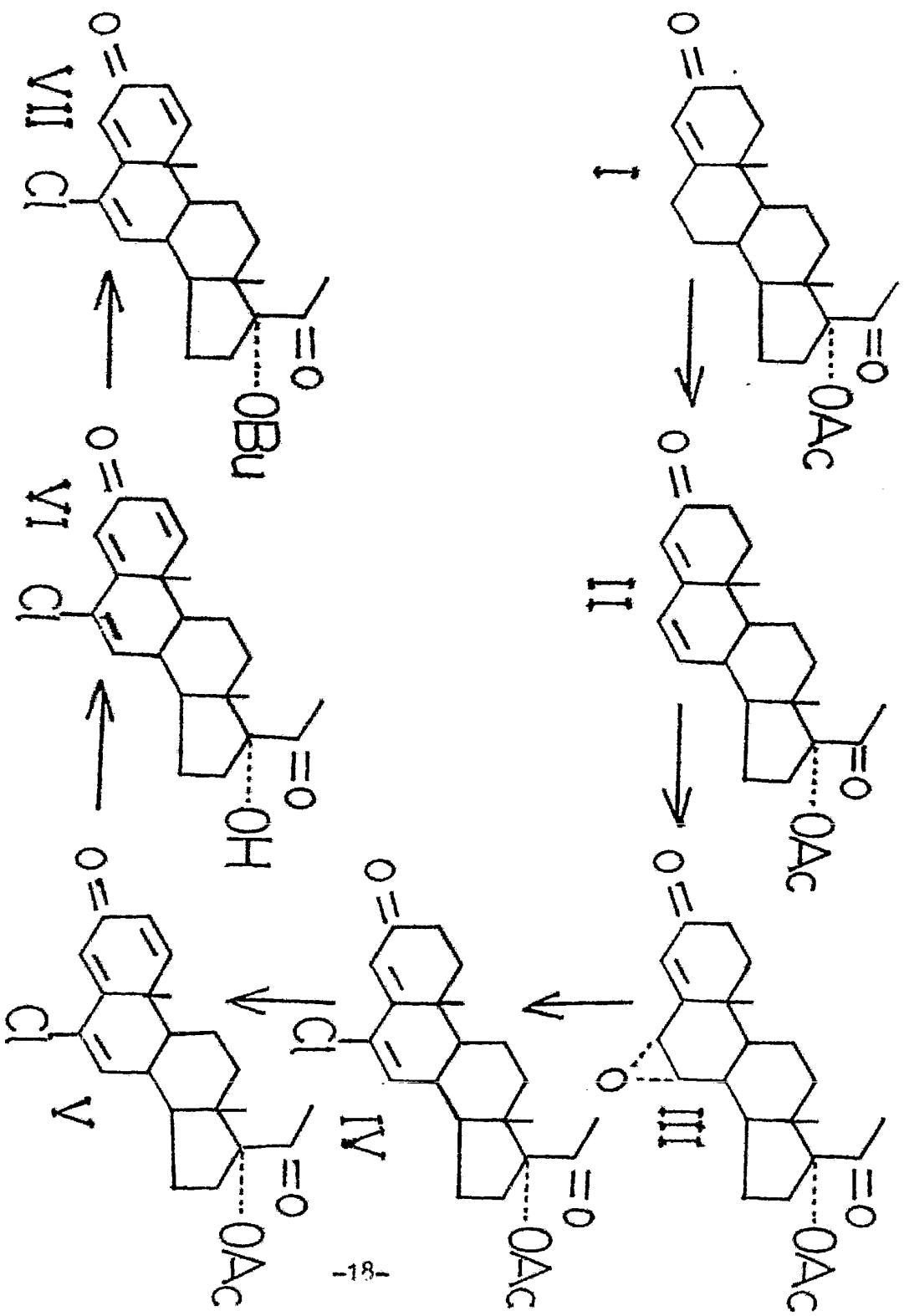
Tomando en cuenta que la 17 - alfa - acetoxi progesterona (I , esquema general), es una materia prima relativamente barata y disponible de la industria nacional, se escogió como materia prima para la síntesis que se describe en este trabajo.

Como ya se ha hecho notar con anterioridad, ha sido demostrado que derivados del pregnano con sustituyentes electronegativos en C-6 pueden manifestar actividad antiandrogénica, y se ha comprobado recientemente que la actividad antiandrogénica alcanza su punto máximo con un sustituyente cloro en C-6, y una doble ligadura entre C-6 y C-7. En este trabajo también se trata de probar, si la actividad aumenta con un sustituyente ester de cuatro carbonos (butirato) en C-17.

Teniendo en cuenta éstas características, el derivado que se diseñó es el: 17 - ALFA - BUTIROXI - 6 - CLORO - 1,4,6 - PREGNATRIEN - 3,20 - DIONA. (ver esquema general).

El primer paso de la síntesis, fué la introducción de un doble enlace en la posición C-6 de la 17 - alfa - acetoxi - progesterona (I), y obtener la dienona de conjugación lineal correspondiente. Datos bibliográficos⁶, nos dicen que uno de los pasos involucrados en el mecanismo de oxidación del esteroide, es la formación del enol y que la quinona protonada QH^+ es una especie más efectiva para remover el ion hidruro de la posición C-7, se pensó en una mezcla de ácido orgánico y un disolvente inerte. Por lo tanto los reactivos que se usaron son: ácido acético (ac. orgánico), tolueno (disolvente inerte) en relación 80:20

Esquema General



respectivamente; y el agente deshidrogenante fué cloranilo (tetracloro p-benzoquinona)⁶.

Con estos reactivos, y la mezcla de reacción bajo una hora de reflujo, se obtuvo el producto deseado (II), con un rendimiento de 70%. El espectro de ultravioleta, mostró una longitud de onda máxima en 286 nm, que es una banda característica de este tipo de cromoforo.⁷ En el espectro de infrarrojo se pudieron observar las siguientes bandas de absorción:⁸ 1650 cm^{-1} producida por el carbonilo en la posición C-3, típica de carbonilos $\alpha, \beta, \mu, \delta$ conjugados ; 1650 y 1620 cm^{-1} dadas por el dieno conjugado de C-4 a C-7; las bandas en 1735 y 1720 cm^{-1} son características de los carbonilos del acetato en C-17 y de la metil cetona en C-20 respectivamente.

En el espectro de resonancia magnética nuclear, la señal sencilla en 6.2 ppm, se asignó a los protones en C-6 y C-7; el proton en C-4 presentó un singulete en 5.7 ppm; las señales sencillas en 0.7 ppm y 1.1 ppm, se asignaron a los protones de los grupos metilos angulares en C-18 y C-19 respectivamente; las dos señales en 2.1 ppm y 2.05 ppm, se asignaron al grupo metilo del acetoxi en C-17 y al grupo metilo en C-21 respectivamente.

El segundo paso de la síntesis, consistió en la epoxidación de la doble ligadura recién introducida, usando como agente oxidante ácido m-cloro perbenzoico, ya que este compuesto ha demostrado tener mayor estereoselectividad que, por ejemplo, el ácido perbenzoico ó mono-perftálico.

Al tratar la dienona (II)⁹, con ácido m-cloro perbenzoico usando como disolvente benceno, y a reflujo durante dos horas, se obtuvo el compuesto (III), con un rendimiento de 95%. La reacción de adición electrofílica,¹⁰ se explica considerando que, el benceno como disolvente, favorece el puente de hidrógeno intramolecular en el ácido oxidante.

El compuesto (III), muestra en el espectro de ultravioleta una longitud de onda máxima a 245 nm, que es típica de enona ciclica esteroideal.⁷ El espectro de infrarrojo,⁸ presenta las bandas de 1685 cm^{-1} producida por el carbonilo α, β insaturado en C-3; en 1250 cm^{-1} producida por el epóxido entre C-6 y C-7, y la parte eterea del acetoxi en C-17; otra banda en 1735 y 1720 cm^{-1} , que como ya dijimos se trata de carbonilos de ester (acetato) en C-17 y metil cetona en C-20 respectivamente. El espectro de resonancia magnética nuclear, mostró dos dobletes característicos de un sistema AM, producidos por los protones que se encuentran en la base del epóxido, cada señal con un centro de gravedad en 3.7 ppm, $J=3\text{Hz}$ y 3.55 ppm, $J=3\text{Hz}$ para C-6 y C-7 respectivamente.

El tercer paso, fué la introducción de un átomo de cloro en C-6 y la formación de una doble ligadura entre C-6 y C-7. Esta reacción, se hizo disolviendo el compuesto epoxidado (III) en cloroformo destilado, y haciendo pasar sobre esa solución una corriente de cloruro de hidrogeno gaseoso y seco, durante una hora a temperatura ambiente y con agitación.

Después de este tiempo, la mezcla de reacción se deja agitando durante cuatro horas más a temperatura ambiente, con el fin de lograr una deshidratación de la clorhidrina que inicialmente se forma, y dar origen a la formación de la doble ligadura.¹¹ Esta reacción da un producto cristalino (IV) con un rendimiento de 85%.

El espectro de ultravioleta, muestra una longitud de onda máxima a 288 nm.⁷ La espectroscopia de infrarrojo, muestra las siguientes bandas:⁸ 1660 cm⁻¹ y 1620 cm⁻¹ dadas por el dieno conjugado de C-3 a C-7; 750 cm⁻¹ debida a C-Cl en C-6; y las bandas de carbonilo que ya se mencionaron. El espectro de resonancia magnética nuclear, exhibe dos singuletes anchos en 6.25 ppm y 6.50 ppm, que se asignaron a los hidrogenos vinilicos en C-4 y C-7 respectivamente.

El cuarto paso de la síntesis, fué la formación de un doble enlace entre C-1 y C-2 del compuesto (IV), para obtener el 17 - alfa - acetoxi - 6 - cloro - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona (V); para lo cual, se trató el compuesto IV con DDQ (2,3 - dicloro - 5,6 - diciano - benzoquinona), usando como disolvente dioxano anhidro; la mezcla de reacción se dejó bajo reflujo por 19 horas.⁹ El DDQ reducido, se eliminó mediante una cromatografía en columna con alúmina neutra. Así finalmente se obtiene el compuesto V, con un rendimiento de 70%.

El espectro de UV, muestra una absorción máxima a 239 y 288 nm; éstas dos bandas de absorción son típicas de este tipo de cromóforos esteroidales.⁷ En el espectro de infrarrojo se observan las siguientes bandas:⁸ 1670 cm⁻¹ que es carac-

terística de carbonilos $\alpha, \beta, \alpha', \beta'$ insaturados en C-3; 1625 cm^{-1} y 1650 cm^{-1} para el dieno conjugado en C-3 a C-7, además de las bandas producidas por los grupos: acetoxi, metilos, metilenos y la metil cetona en C-20.

En el espectro de RMN, el protón vinílico en C-1, presentó una señal doble centrada en 7.00 ppm ($J=10\text{Hz}$ la parte M de un sistema AM). El protón en C-2 (la parte A del sistema), exhibió una señal doble con centro de gravedad en 6.40 ppm ($J=10\text{Hz}$). Los singuletes anchos en 6.60 ppm y 7.25 ppm, se asignaron a los hidrogenos en C-4 y C-7.

El siguiente paso, consistió en el cambio de ester en C-17. Primero se realizó una hidrólisis del grupo acetoxi; para esto se procedió de la siguiente manera: el compuesto V, se disolvió en metanol destilado, se le agregó hidroxido de sodio disuelto en agua.¹² La mezcla resultante se calentó a ebullición bajo reflujo durante tres horas. Esta reacción da un rendimiento de 65%.

Para comprobar la formación del alcohol en C-17, solamente se hizo un analisis con espectroscopia de IR, el cual mostró las siguientes bandas:⁸ 3450 cm^{-1} y 1210 cm^{-1} dadas por la frecuencia del oxidrilo.

Por último la esterificación para obtener el producto final: 17 - alfa - butiroxi - 6 - cloro - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona (VII). Se hizo con el siguiente procedimiento: al compuesto VI, se le adicionó una solución de ácido p-toluensulfónico en ácido butírico y anhídrido trifluoroacético.¹³ La mezcla de reacción se agitó durante tres horas como máximo a temperatura ambiente. Una cromatografía

tografía en capa fina nos indicó, que la materia prima se había consumido en su totalidad y el producto presentaba una impureza considerable, la cual se eliminó en una cromatoplaquea de gel de sílice MERCK GF 254.

El producto cristalino de color blanco, con punto de fusión $120 - 121^{\circ}\text{C}$, se obtuvo con un rendimiento de 50%, y es el compuesto VII deseado para probar su acción farmacológica. De este compuesto la espectroscopía de ultravioleta, registra dos bandas de absorción máxima a 235 nm y 275 nm, que son típicas de este tipo de cromóforos.⁷ El espectro de infrarrojo, muestra las siguientes bandas:⁸ 1735 cm^{-1} y 1185 cm^{-1} , que corresponde al carbonilo del ester butiroxi.

El espectro de resonancia magnética nuclear, registra una señal en 2.3 ppm que corresponde al grupo metileno del ester y otra en 0.8 ppm asignada al grupo metilo.

N O T A S.

Los espectros de ultravioleta, se realizaron en un espectrofotometro de UV - Visible PERKIN ELMER 202 automático de doble haz. Las muestras se disolvieron en MeOH.

Las rotaciones especificas, se determinaron en un polarimetro digital PERKIN ELMER 241. Las muestras se disolvieron en metanol (MeOH).

Los espectros de infrarrojo, se corrieron sobre pastillas de bromuro de potasio, en un espectrofotometro de IR-PERKIN ELMER 337.

Los espectros de resonancia magnética nuclear, se elaboraron en un espectrofotometro VARIAN EM 390, en deuterio-cloroformo con tetrametil silano como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en ppm.

La cromatografía en capa fina se realizó, usando gel de sílice MERCK GF 254.

La cromatografía en columna, se hizo sobre alúmina neutra activada.

P A R T E E X P E R I M E N T A L .

17-ALFA-ACETOXI-4,6-PREGNADIEN-3,20-DIONA. (II)

4g (10.75 mmol) de 17 - alfa - acetoxi - progesterona (17 - alfa - acetoxi - 4 - pregnen - 3,20 - diona) (I) y 2.8g de cloranilo (tetracloro - p-benzoquinona), disueltos en 32ml de ácido acético glacial y 8ml de tolueno, se pusieron a reflujo por una hora. La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo-agua con lo que precipitó la tetracloro - p-hidroquinona, que se filtró con ayuda de vacío. El filtrado se neutralizó con 200ml de una solución de hidróxido de sodio al 11% (p/v) y ésta mezcla se extrajo seis veces con cloroformo; el extracto orgánico se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente en rotavapor.

El residuo resultante se cristalizó de acetato de etilo-eter isopropílico, para obtener 2.8g (70.5%) del compuesto II.

p.f. = 223-226°C . UV: λ max. = 286 nm . $[\alpha]_D^{20} = -40$. M:
m/e = 370 . IR: 2950 cm^{-1} (-CH₃, -CH₂-) ; 1735 cm^{-1}
(acetato C-17) ; 1715 cm^{-1} (metil-cetona C-20) ; 1660
 cm^{-1} (carbonilo C-3) ; 1620 cm^{-1} (C=C de C-4 a C-6) ;
1480 cm^{-1} y 1375 cm^{-1} (-CH₃, -CH₂-) ; 1250 cm^{-1} (C-O-C
en C-17) . RMN: 6.2 s (6CH, 7CH) ; 5.7 s (4CH) ; 2.1 s
(17CH₃) ; 2.05 s (21CH₃) ; 1.1 s (19CH₃) ; 0.7 s (18
CH₃).

17-ALFA-ACETOXI-6,7-ALFA-EPOXI-4-PREGNEN-3,20-DIONA. (III)

A una suspensión, con agitación y reflujo de 2g (5.6mmol) de 17 - alfa - acetoxi - 4,6 - pregnadien - 3,20 - diona (II) en 10ml de benceno, se añadió en un lapso de 30min, una solución de 2.5g (14.6mmol) de ácido m-cloro-perbenzoico en 30ml de benceno. Finalizada la adición, la mezcla de reacción se reflujo por dos horas más, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio al 2% (p/v). La mezcla de reacción, se extrajo cinco veces con acetato de etilo; el extracto orgánico se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente en rotavapor a sequedad. El sólido blanco resultante, se le agregó éter isopropílico y se molió hasta formar un polvo fino, que después de filtrar y lavar con éter isopropílico pesó 1.9760g (95%).

p.f. = 160 - 163°C . UV: $\lambda_{\text{max.}} = 245 \text{ nm} \cdot [\alpha]_D^{20} = -21.7$
M: m/e = 386 . IR: 2920 cm^{-1} (-CH₃ , -CH₂-) ; 1735 cm^{-1} (acetato C-17) ; 1715 cm^{-1} (metil - cetona C-20) ; 1685 cm^{-1} (carbonilo C-3) ; 1480 cm^{-1} y 1375 cm^{-1} (-CH₃ , -CH₂-) ; 1240 cm^{-1} (C-O-C de C-17 y epóxido de C-6,7) . RMN: 6.15 s (4CH) ; 3.55 d (7CH), J=3Hz ; 2.1 s (17CH₃) ; 2.02 s (21CH₃) ; 1.05 s (19CH₃) ; 0.67 s (18CH₃) ; 3.7 d (6CH), J=3Hz.

17-ALFA-ACETOXI-6-CLORO-4,6-PREGNADIEN-3,20-DIONA. (IV)

A una solución del compuesto epoxidado (III) en cloroformo (1.9g/38ml), se le hace pasar por una hora con agitación y a temperatura ambiente, cloruro de hidrógeno gaseoso y seco. Terminada la adición, se agita a temperatura ambiente por cuatro horas más. Después de ese tiempo de agitación, la mezcla se extrae con cloroformo (4 veces). El extracto orgánico, se lava con una solución de bicarbonato de sodio en agua al 15% (p/v) para neutralizar; se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se destila el disolvente en rotavapor a sequedad. El residuo resultante se le agrega eter isopropílico para cristalizar. Los cristales obtenidos se filtran, se lavan con eter isopropílico y se secan al vacío. Así se obtiene el compuesto IV, que pesa 1.6915g, 85% de rendimiento.

p.f. = 143 - 151°C . UV: $\lambda_{\text{max.}} = 288 \text{ m}\mu$. $[\alpha]_D^{20} = -30$
M: $n_D^{20} = 1.4945$. IR: 750 cm^{-1} (C-Cl en C-6) ; 1660 cm^{-1}
y 1620 cm^{-1} (dieno conjugado de C-3 a C-7) ; 2930 cm^{-1}
(-CH₃ , -CH₂-) ; 1720 cm^{-1} (C=O en C-20) ; 1250 cm^{-1}
(C-O-C de acetato en C-17) ; 1460 cm^{-1} y 1375 cm^{-1} (-CH₃
-CH₂-) ; RMN: 6.25 s (10H) ; 6.30 s (7CH) ; 2.1 s
(17CH₃) ; 2.05 s (21CH₃) ; 1.05 s (19CH₃) ; 0.7 s
(18CH₃).

17-ALFA-ACETOXI-6-CLORO-1,4,6-PREGNADIEN-3,20-DIONA. (V)

1.6g (3.9mmol) del compuesto IV (17 - alfa - acetoxi - 6 - cloro - 4,6 - pregnadien - 3,20 - diona), se mezcló con 1.6g (7.04mmol) de DDQ (2,3 - dicloro - 5,6 - diciano - benzoquinona) y 161ml de dioxano anhidro. La mezcla se calentó a ebullición bajo reflujo durante 19 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró la quinona reducida y se evaporó el disolvente en rotavapor hasta un volumen pequeño. El líquido viscoso así obtenido, se aplicó sobre una columna con 160g de alúmina neutra activada, que se empaca con benceno y se eluye con acetato de etilo. El extracto obtenido, se le evapora el disolvente, y el compuesto se cristaliza de hexano. El producto cristalino se filtra, se seca con vacío y se pesa.

Así se obtiene el compuesto V, que dió un peso de 1.1130g , 70% de rendimiento.

p.f. = 149 - 151°C . UV: λ max. = 239 y 288 nm . $[\alpha]_D^{20} = -61$
M: m/e = 402.5 . IR: 2925 cm^{-1} ($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$) ; 1735 cm^{-1} (acetato en C-17) ; 1720 cm^{-1} ($\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ en C-20) ;
1670 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ en C-3) ; 1625 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ en C-1 y C-4) ;
1240 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$ en C-17) . RMN: 7.17 δ (1CH), J=10Hz ;
6.9 δ (2CH), J=10Hz ; 6.6 δ (4CH y 7CH) .

17-ALFA-HIDROXI-6-CLORO-1,4,6-PREGNATRIEN-3,20-DIONA. (VI)

1g (2.4mmol) del compuesto V (17 - alfa - acetoxi - 6 - cloro - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona), se disolvió en 200ml de metanol destilado; a ésta solución, se le agregó otra solución compuesta de 1g de hidróxido de sodio (0.025mol) y 100ml de agua. Esta mezcla se llevó a reflujo por tres horas, después de ese tiempo se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se destila el disolvente en rotavapor. El residuo resultante, se le agrega hexano de donde cristaliza el compuesto. Este se filtra, se lava con hexano y se seca al vacío. El compuesto VI pesó 0.581g, 65% de rendimiento.

p.f. = 136 - 138°C . IR: 3450 cm^{-1} (-OH en C-17) ; 1210 cm^{-1} y 1100 cm^{-1} (C-OH de alcohol terciario).

17-ALFA-BUTIROXI-6-CLORO-1,4,6-PREGNATRIEN-3,20-DIONA. (VII)

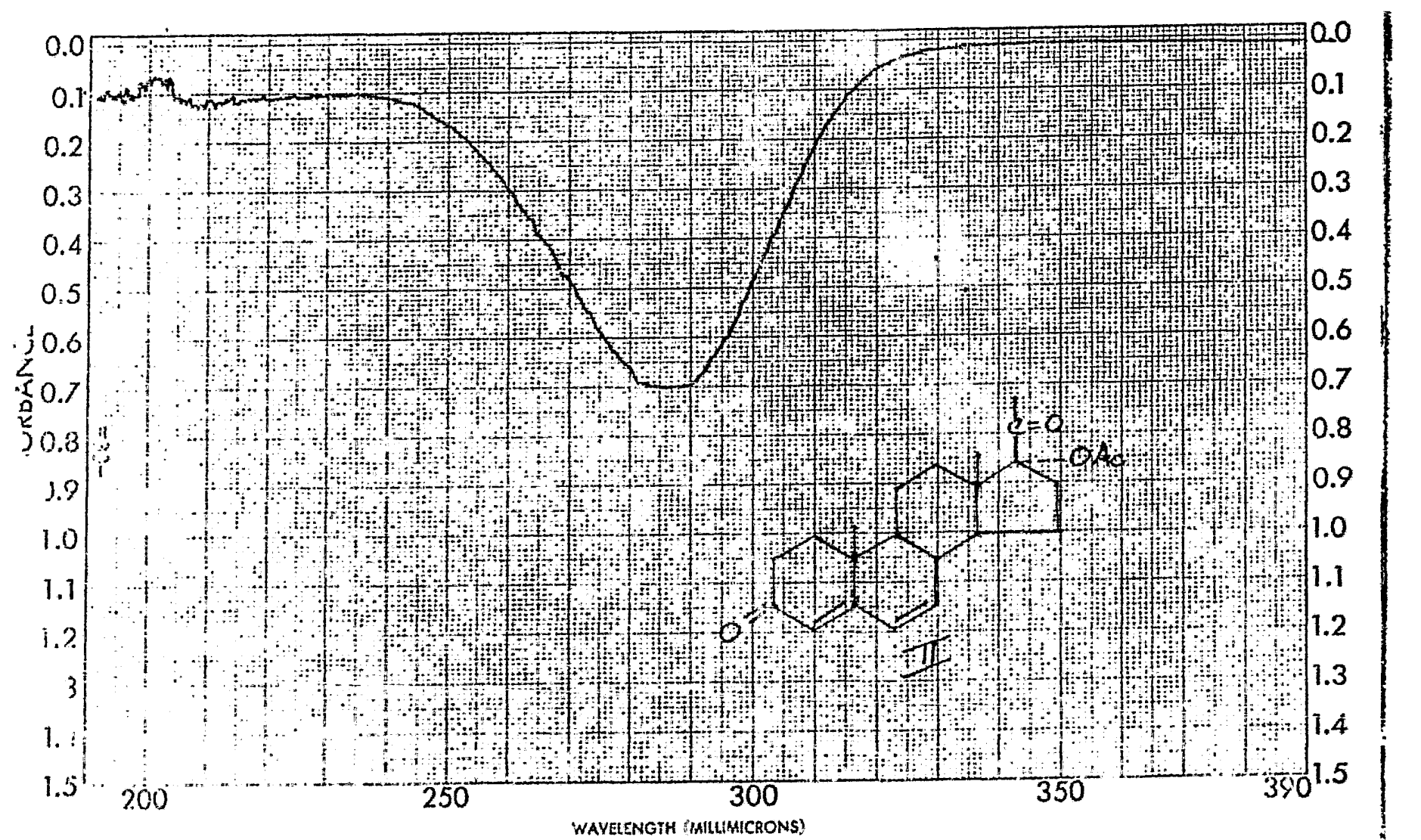
Se pesan 500mg (1.3mmol) del compuesto VI (17 - alfa - hidroxí - 6 - cloro - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona), y se adiciona a una solución compuesta de 50mg (0.29mmol) de ácido p-toluensulfónico en 5ml de ácido butírico y 2.5ml de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se agita por un máximo de tres horas a temperatura ambiente.

Terminada la agitación, la mezcla de reacción se lleva a un recipiente que contenga 35ml de agua, de donde el compuesto VII es extraído con cinco porciones de cloroformo. Los extractos, son lavados con una solución acuosa al 10% (p/v) de carbonato de sodio y después con agua. La solución se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el disolvente se destila en rotavapor. La suspensión resultante se enfria en baño de hielo - agua, y se le agrega hexano para que cristalice el compuesto. Se filtra, se lava con hexano y se seca al vacío. El rendimiento de ésta reacción es de 50%, dando un peso total de 0.2985g.

p.f. = 120 - 121°C . UV: λ max. = 235 nm y 275 nm .

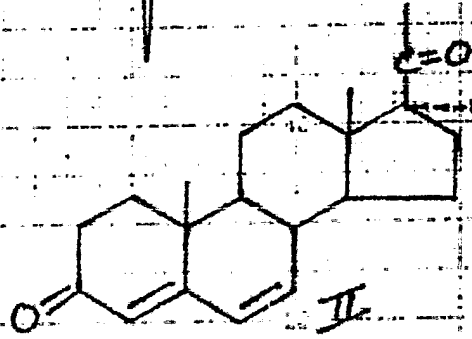
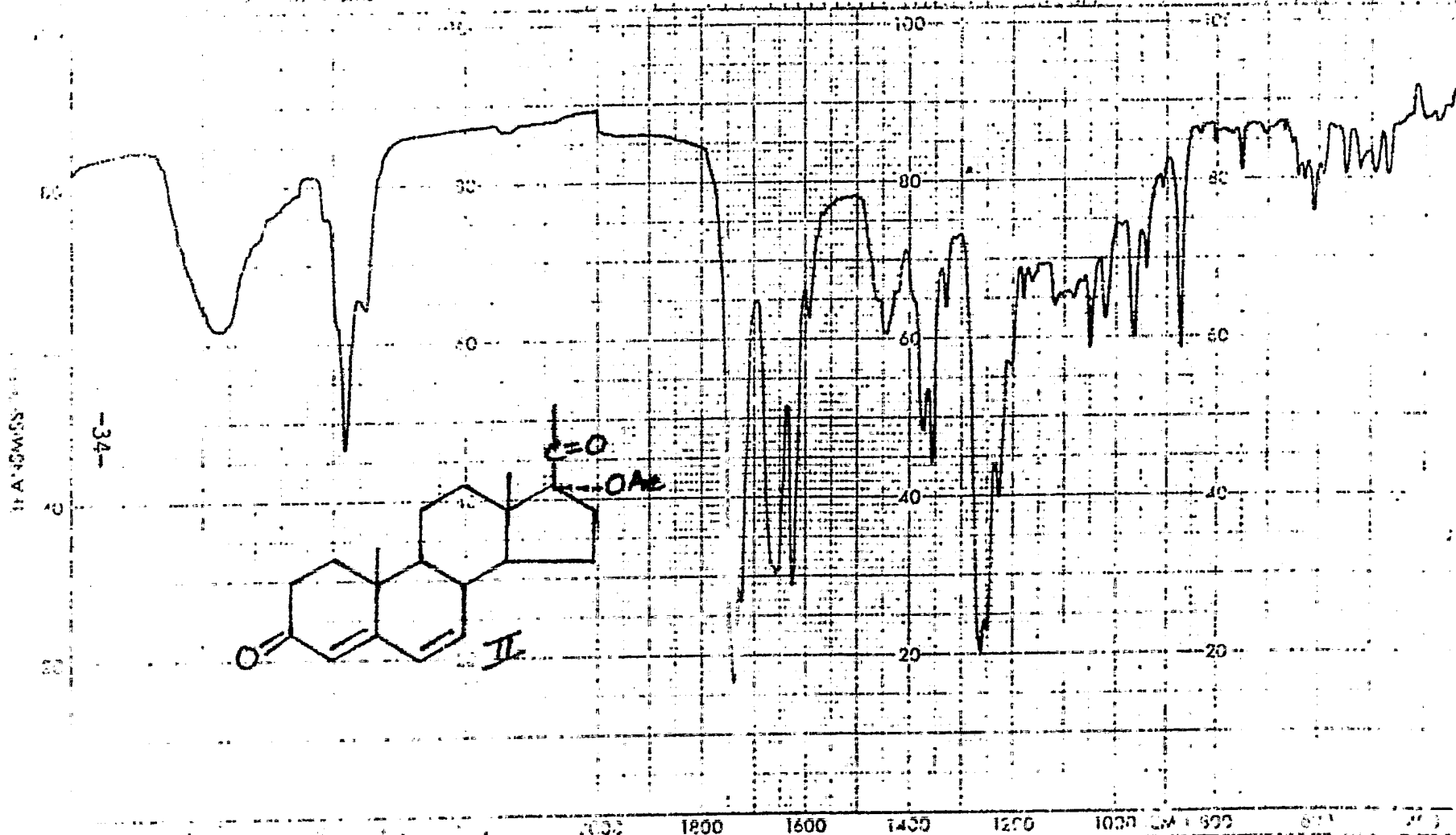
$[\alpha]_D^{20} = -77.5$. M: m/e = 430.5 . IR: 1735 cm⁻¹ (C=O de butirato) ; 1185 cm⁻¹ (C-O en C-17) ; 1720 cm⁻¹ (C=O en C-3) ; 1780 cm⁻¹ (CH₃-C=O en C-20) ; 1600 cm⁻¹ (C=C de C-4 a C-7) . RMN: 2.3 s (-CH₂- en C-23) ; 2.05 s (21 -CH₃) ; 0.8 s (-CH₂- en C-24 y -CH₃ en C-25) ; 6.10 s (4CH) ; 7.1 d (1CH), J=10Hz ; 6.9 d (2CH), J=10Hz ; 6.30 s (7CH).

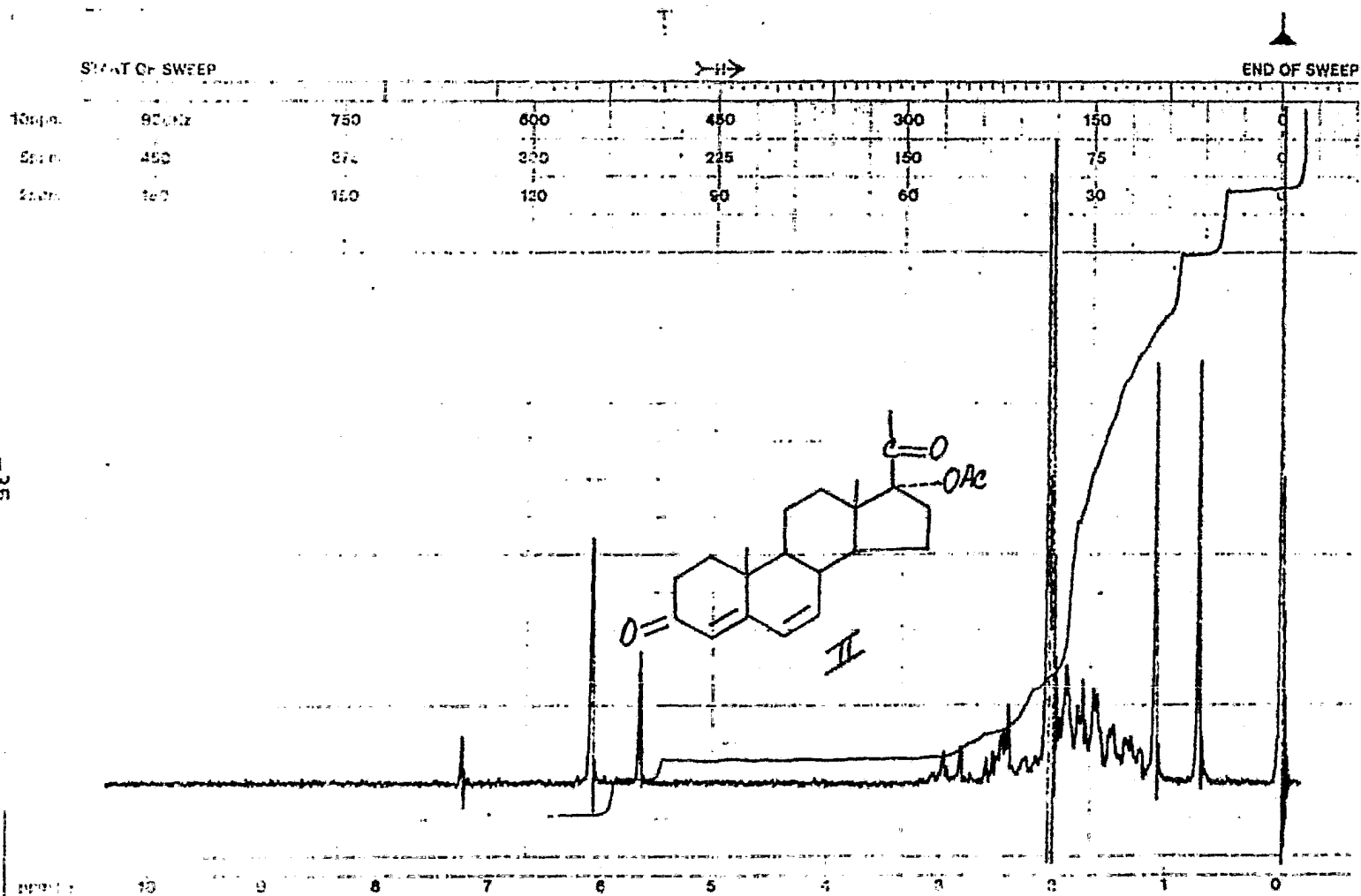
ESPECTROSCOPIA.



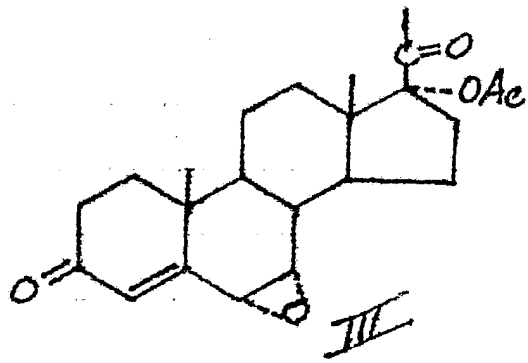
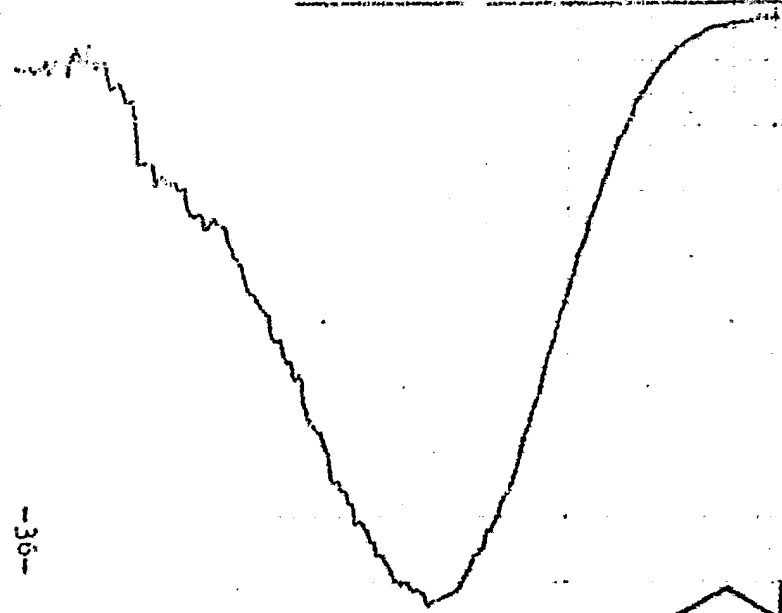
PERKINELMER

CHART NO. 179-1742





-36-



2.0
1.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
1.1
1.2
1.3
1.4
1.5

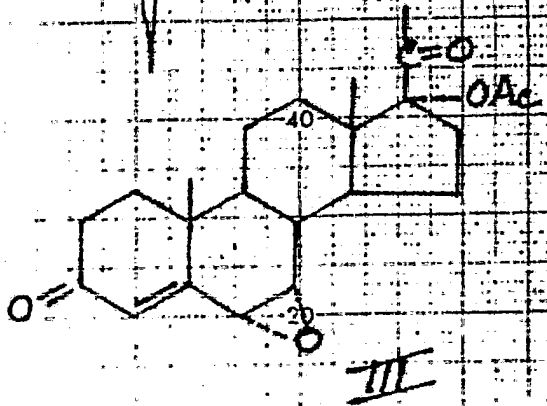
PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042

3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 20 25
MICRO METERS

TRANSMISSION (%)

-37-



3000 2500 2000 1800 1600 1400 1200 1000 (CM) 800 600 400

START OF SWEEP

END OF SWEEP

2000
400
100

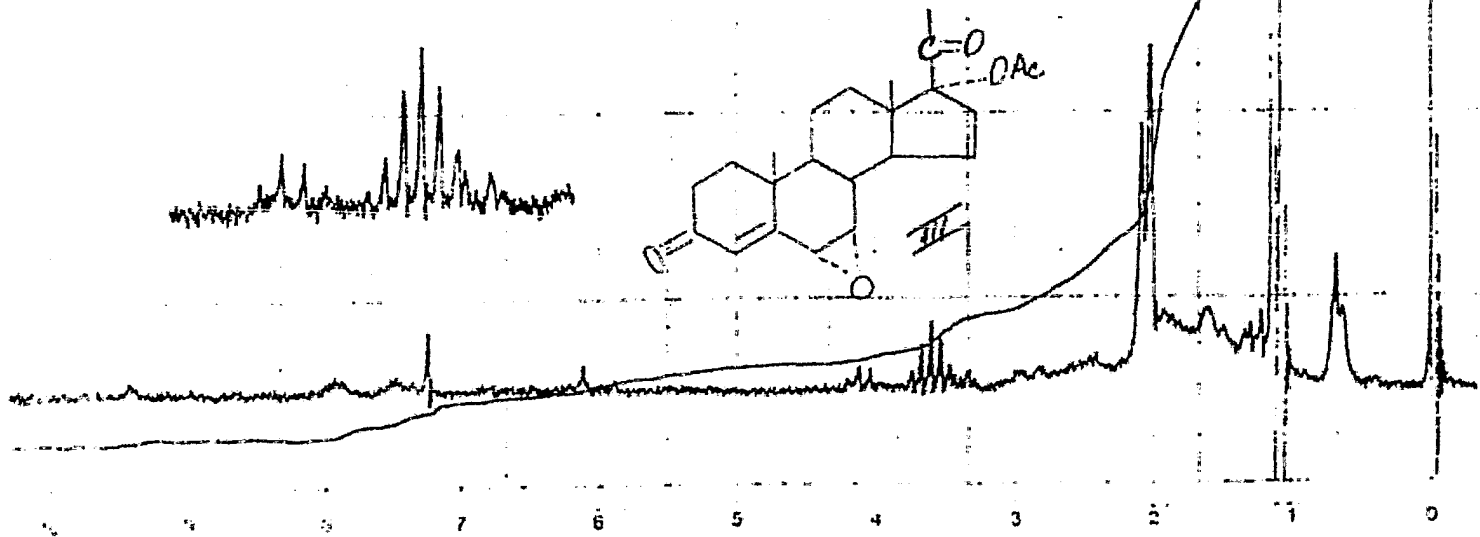
750
375
150

600
300
120

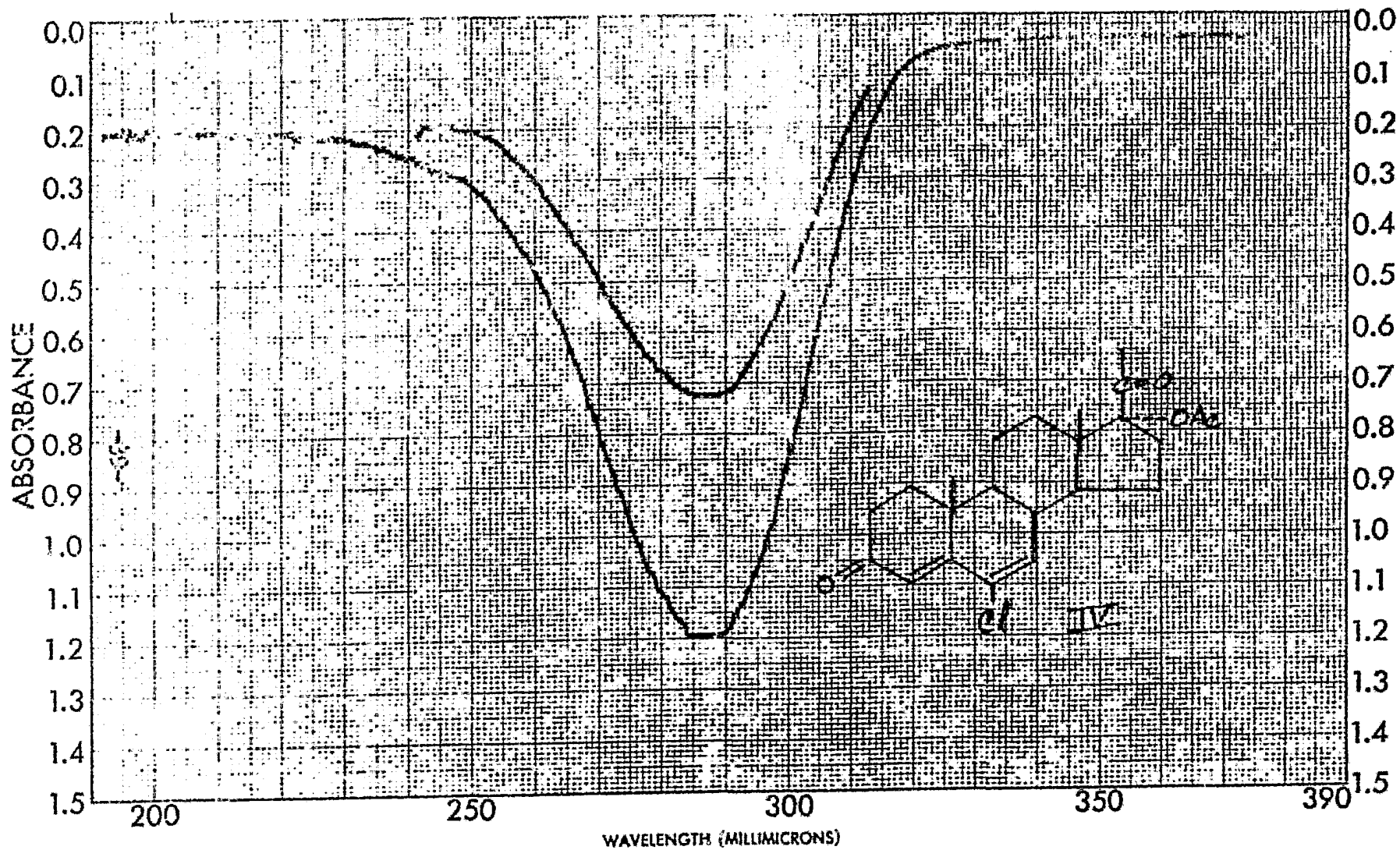
450
225
90

300
150
60

150
75
30

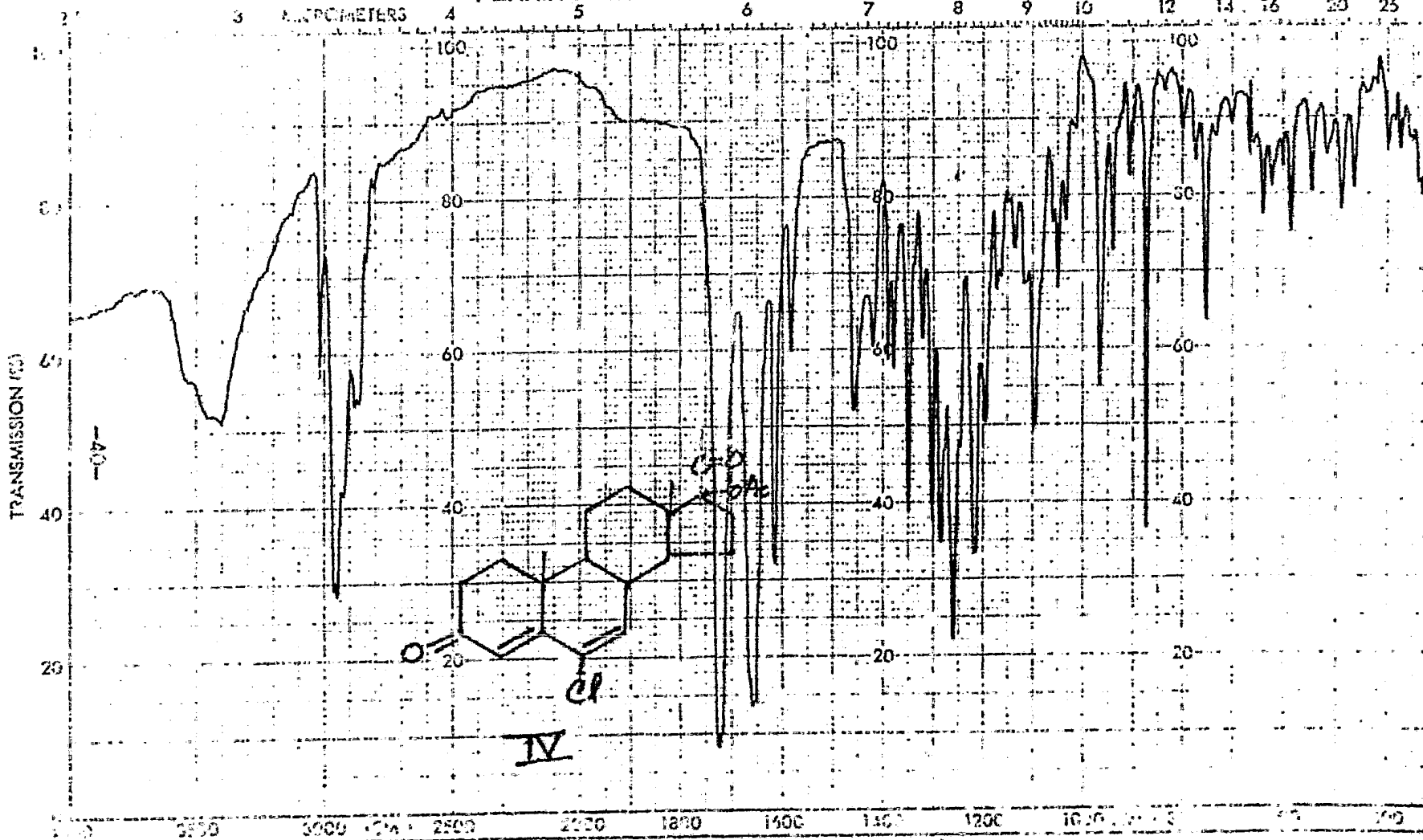


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



PERKIN ELMER

CHART NO. 199-1042



START OF SWEEP

END OF SWEEP

900 Hz
450
180

750
375
150

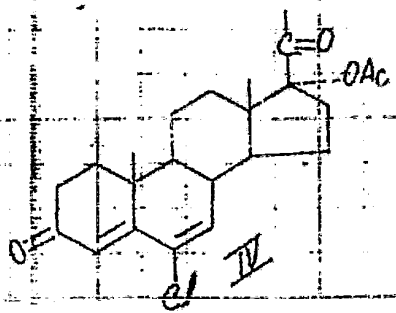
600
300
120

450
225
90

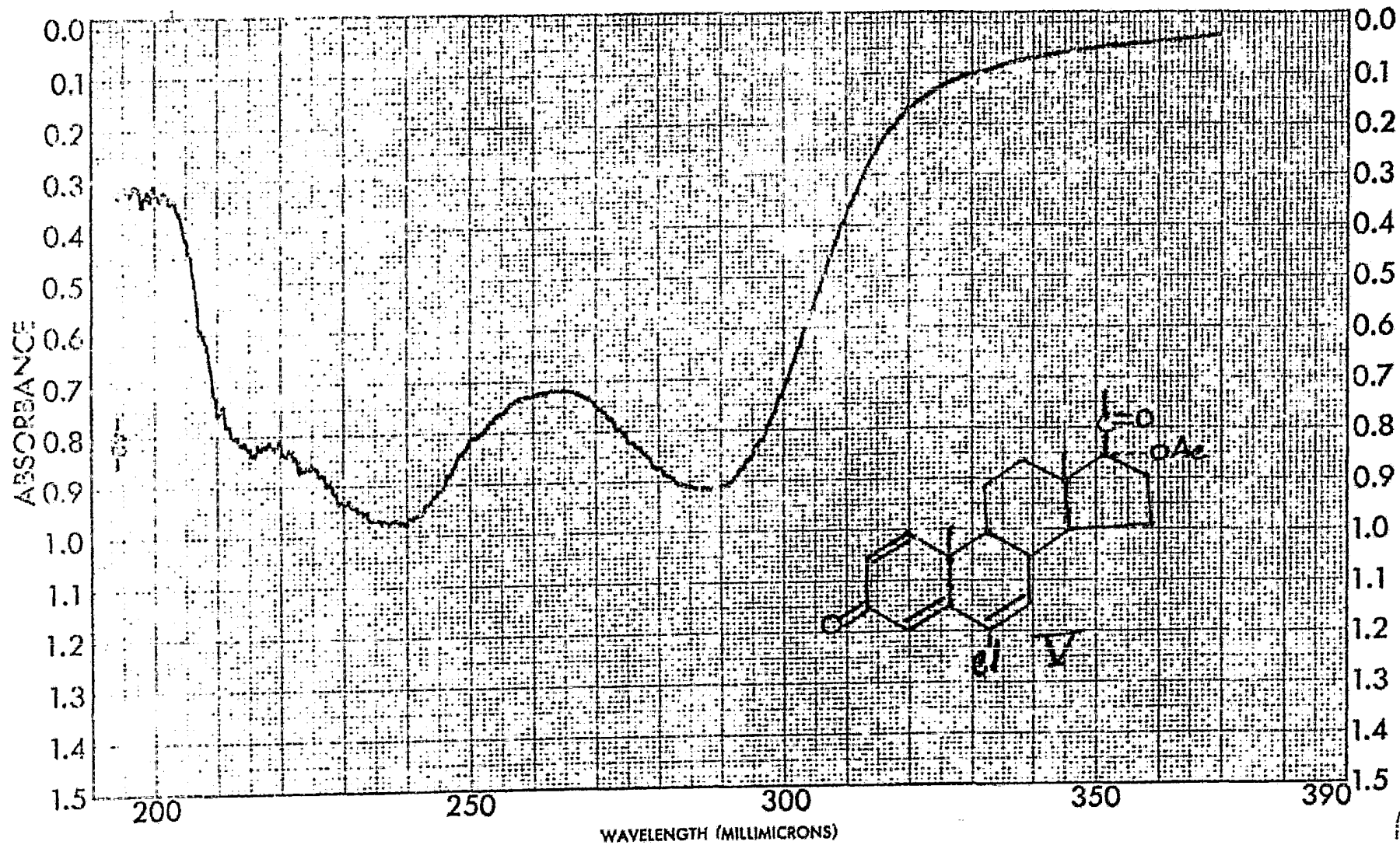
300
150
60

150
75
30

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

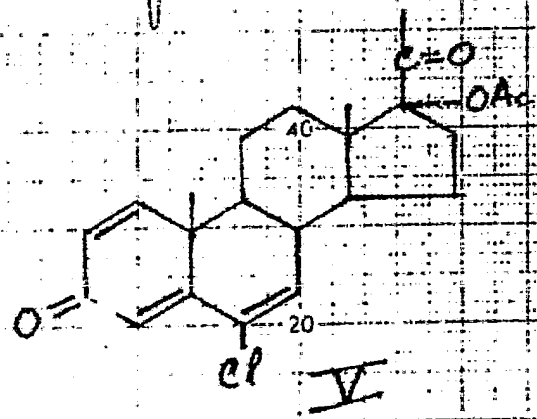
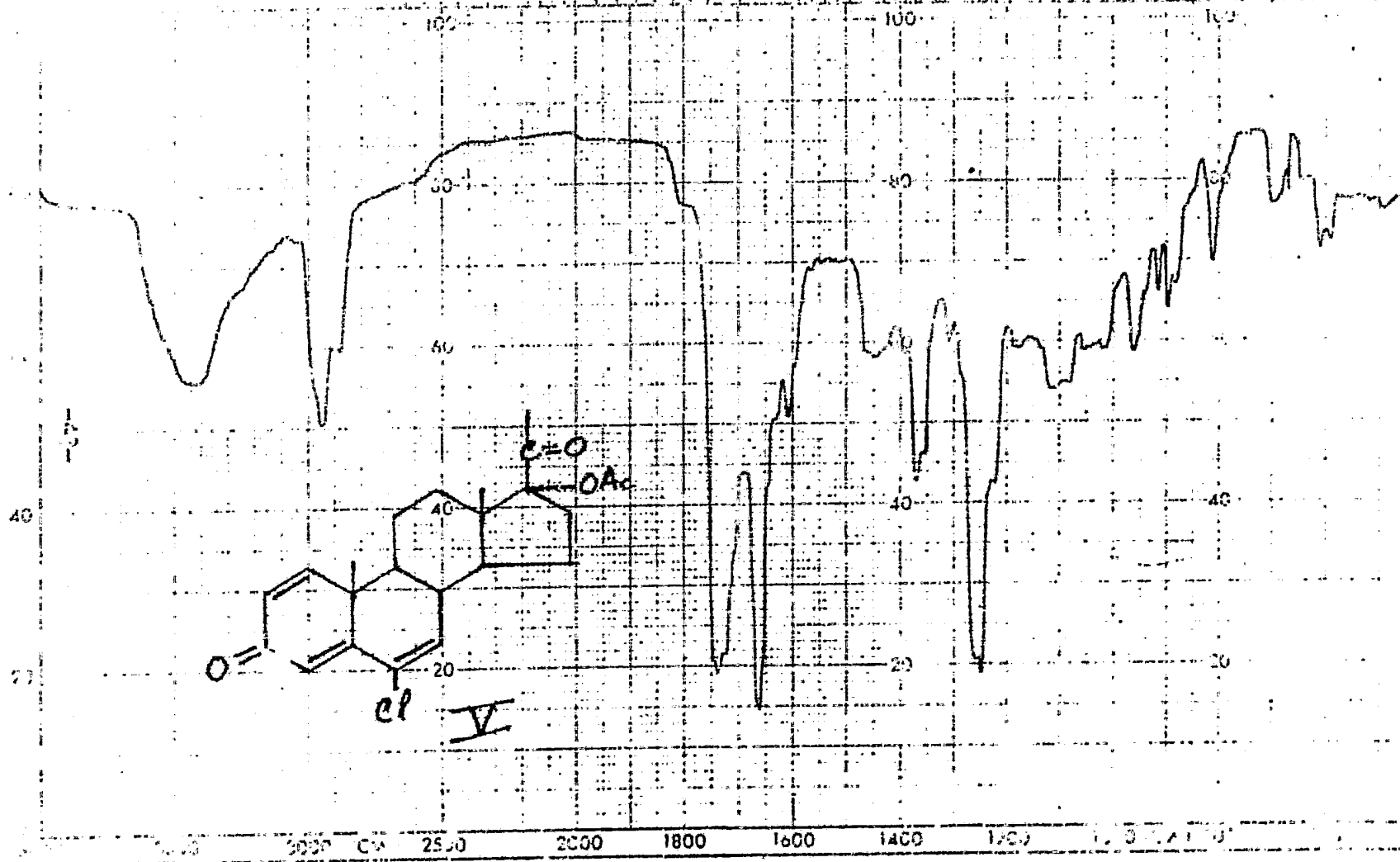


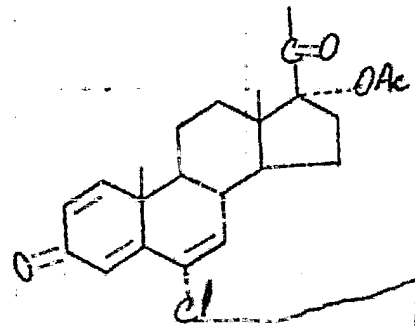
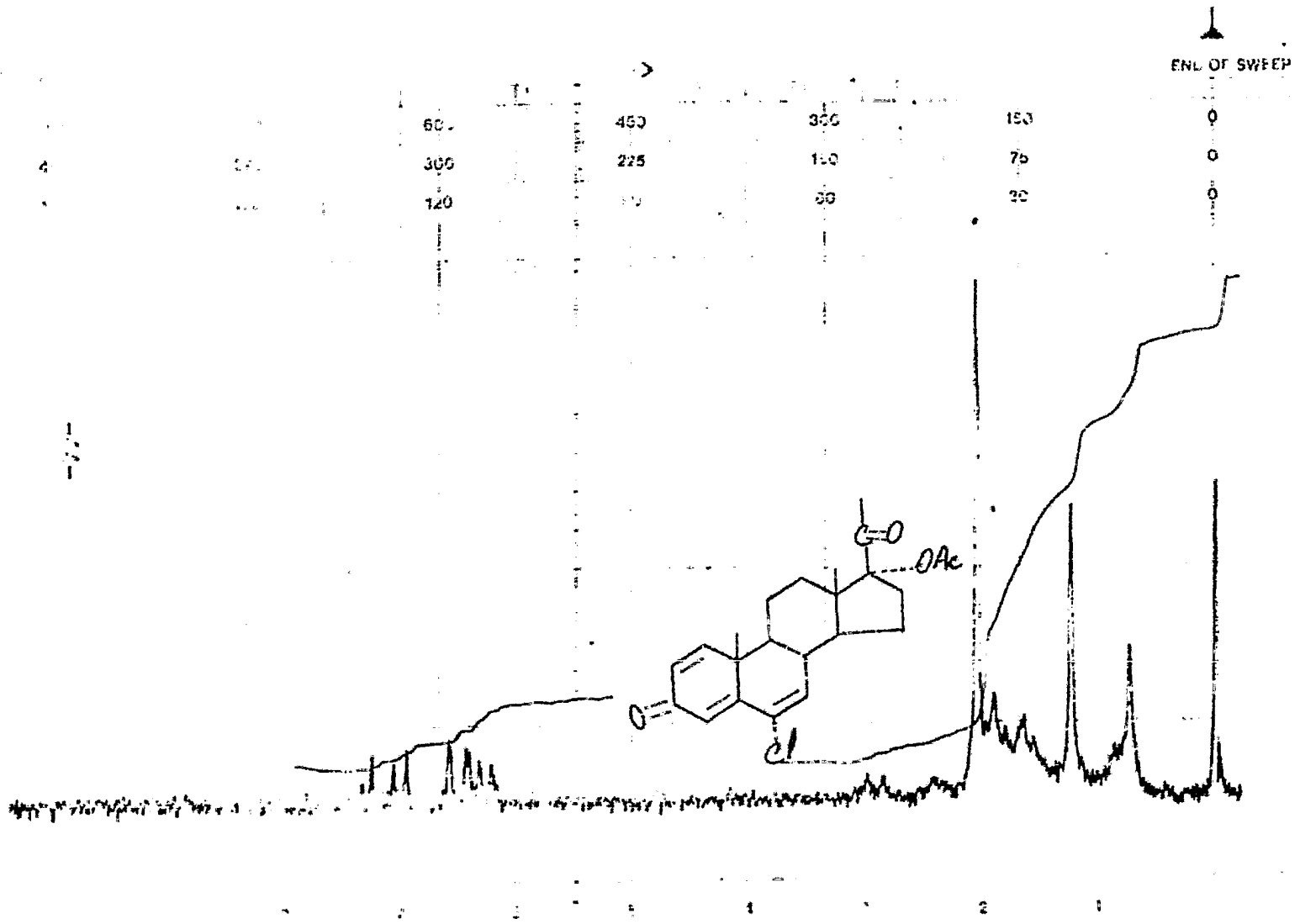
PERKIN ELMER

CHART NO. 159-1042

3 4 5 6 7 8 9 10 12

TRANSMISSION %

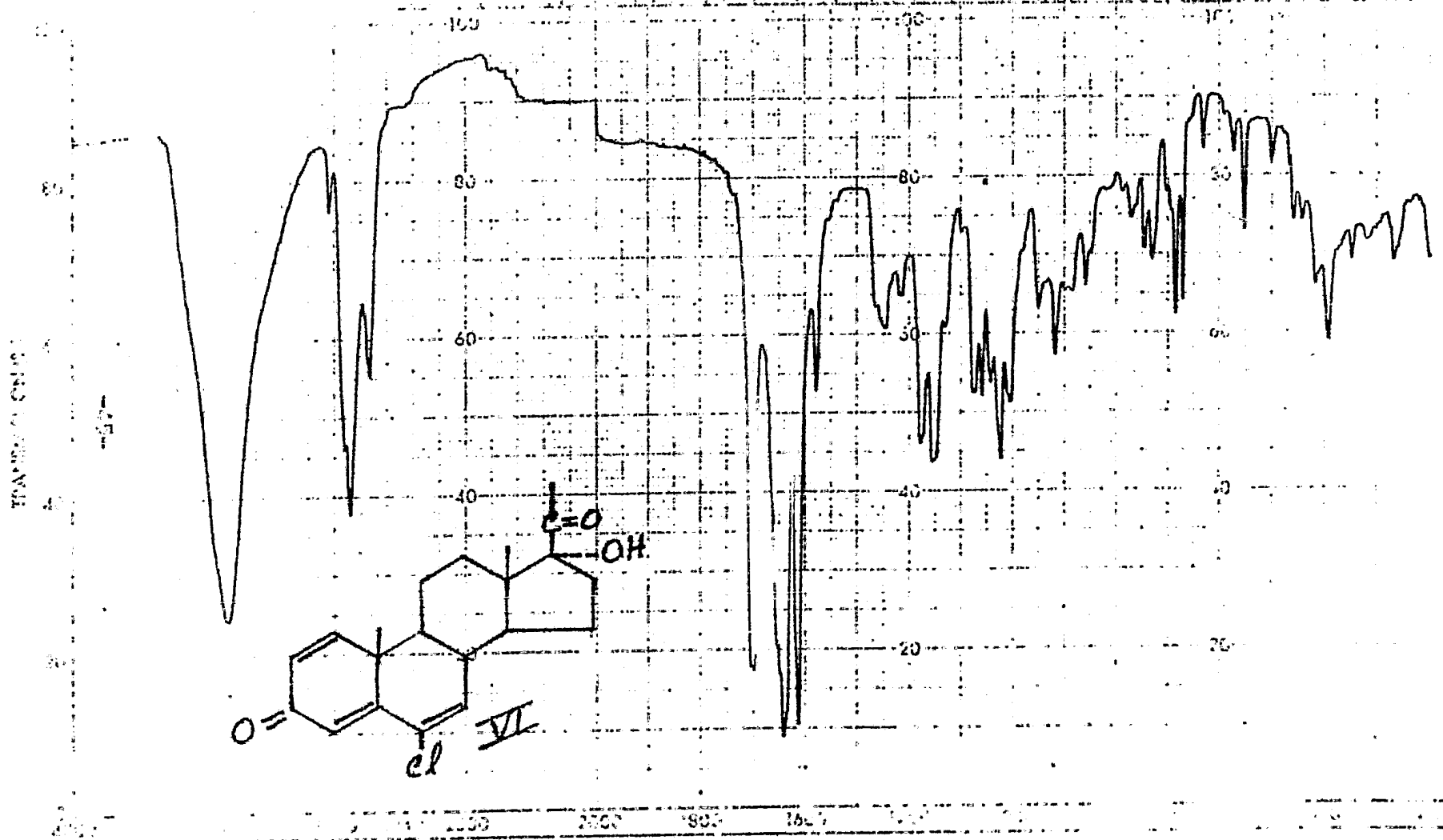


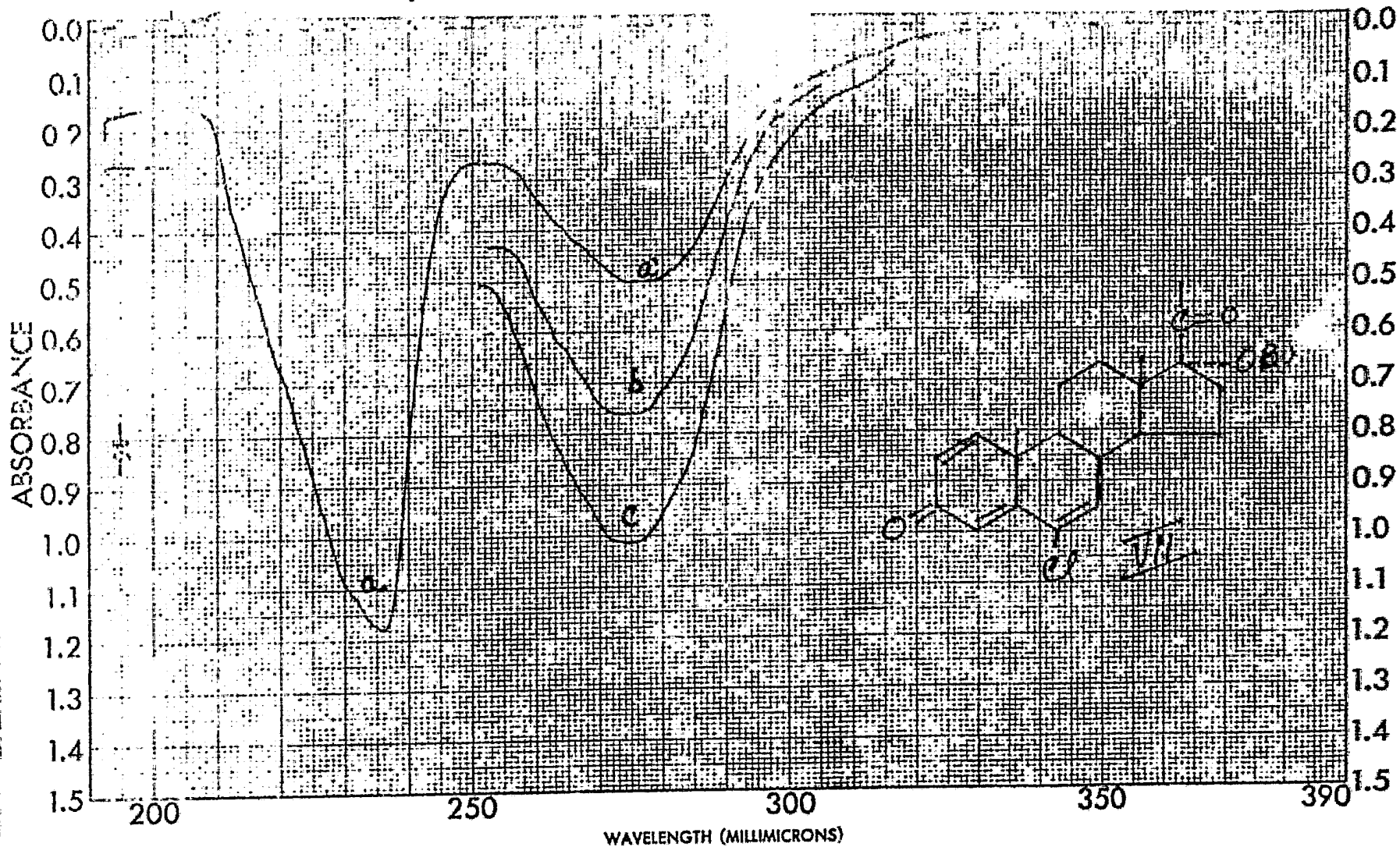


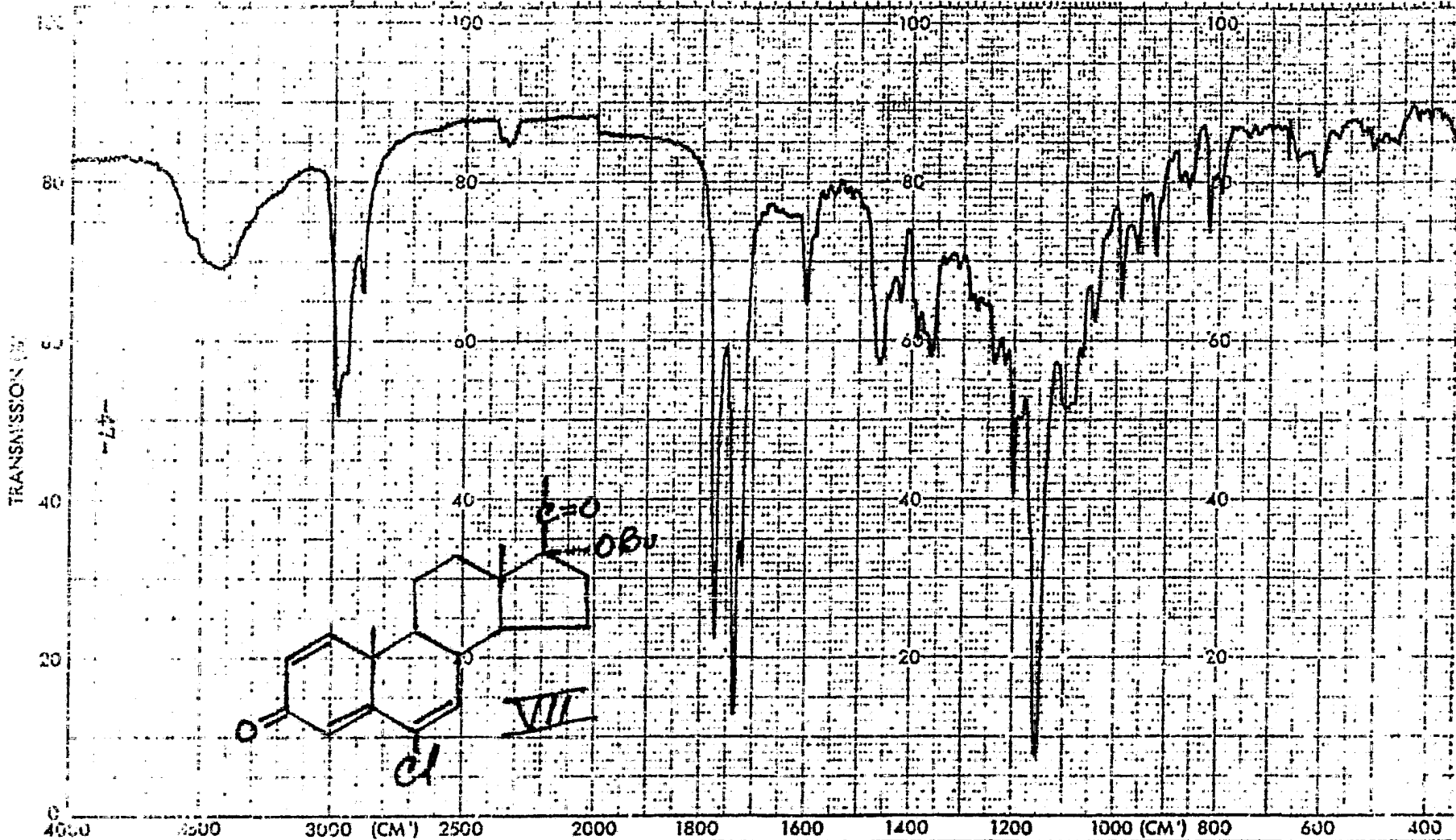
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

PERRIN-ELMER

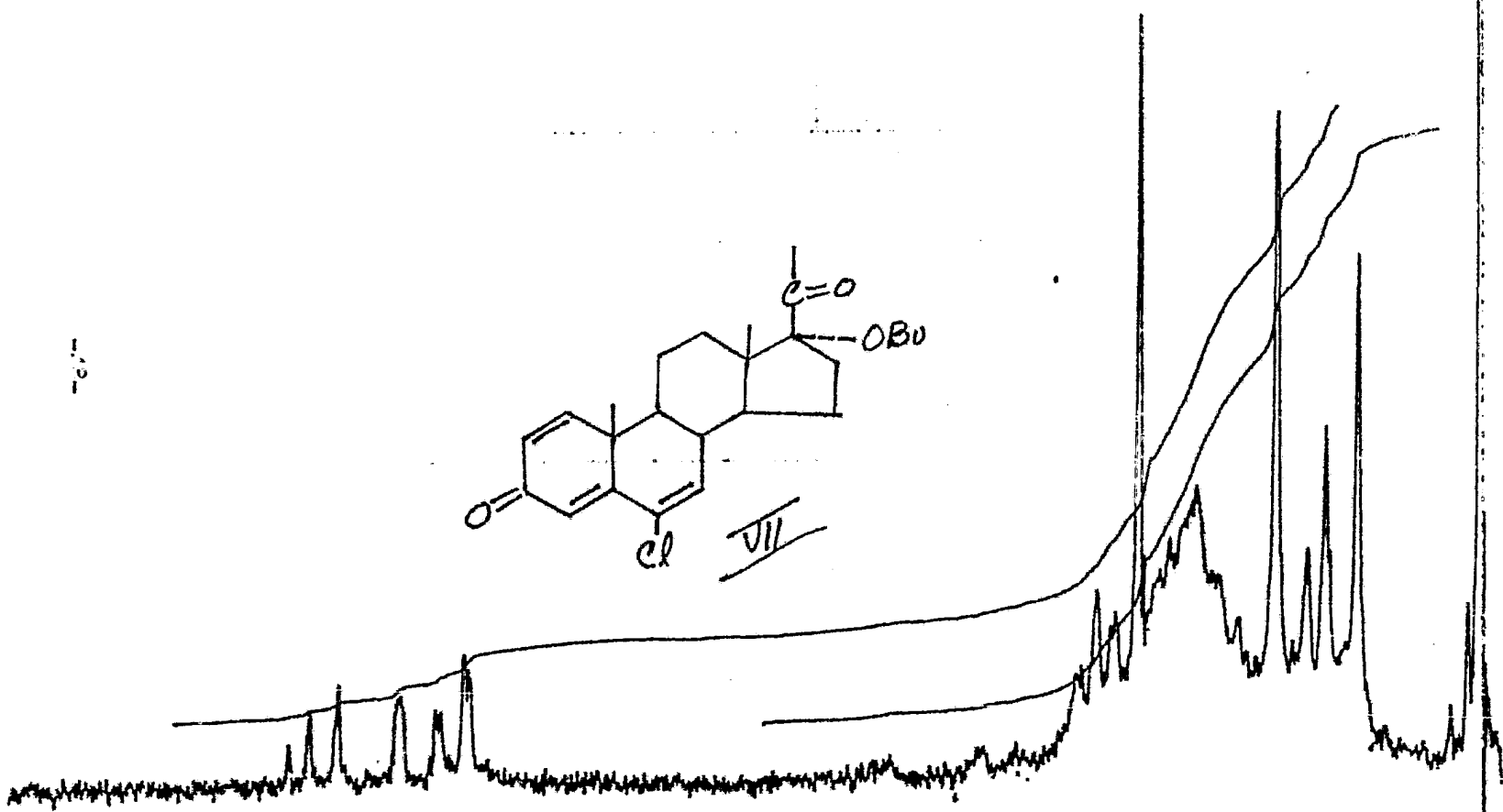
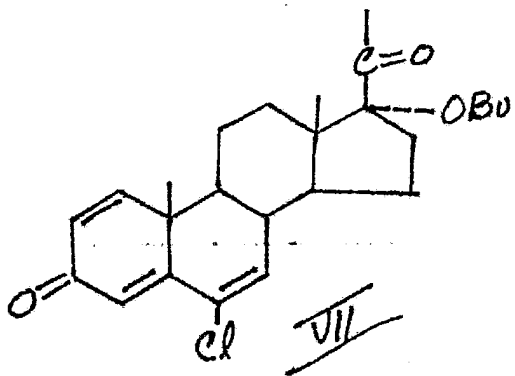
CHART NO. 197-1042







112



CONCLUSIONS.

En este trabajo, se describen las síntesis de algunos derivados de la 17 - alfa - acetoxi - progesterona.

Los compuestos II y III, ya han sido sintetizados anteriormente.

Los compuestos IV, V, VI y VII, presentan grupo electronegativo en C-6 (cloro) y son nuevos derivados de la 17 - alfa - acetoxi - progesterona.

Se espera que el compuesto VII (17 - alfa - butiroxi - 6 - cloro - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona), presente acción antiandrogénica significativa (prueba farmacológica) y tenga uso como fármaco en experimentos posteriores.

El grupo funcional cloro en el compuesto VII, se identificó mediante la prueba de BEILSTEIN,¹⁶ que consiste en calentar un extremo de alambre de cobre en forma de anillo pequeño hasta que la llama quede incolora. Se enfría el alambre; el anillo se introduce en el compuesto, tomando poco y se calienta en la orilla de la llama del mechero. Si se observa la llama de un color verde, eso nos indica presencia de cloro.

B I B L I O G R A F I A .

- 1).- Counsel, R. and Klimstra, P. ; A. Burger Medicinal Chemistry. Parte II, P. 923 John Wiley. Sons, Inc. NW. 3a. Ed. (1970).
- 2).- AMA Drug Evaluation, P. 401, Publishing Sciences Group Inc. Acton Mass. 2a. Ed. (1973).
- 3).- Villee, C. ; Biología ; 6a. Ed. Interamericana ; México (1974).
- 4).- Briggs, M. and Brotherton, J. ; Steroid Biochemistry and Pharmacology, Academic Press. Londres ; 1 , 39 (1970).
- 5).- Wiechert, R. et al ; Arzneimittelforschung ; 17 , 1103 (1967).
- 6).- Sprecht, H. , John, H. and Stachowiak, A. ; Preparation of 3 oxo steroids ; Chemical Abstracts ; 64 , 14245, (1966).
- 7).- Creswell, G. , Runquist, O. and Campbell, M. ; Spectral Analysis of Organic Compounds ; 2a. Ed. ; Burgess Minneapolis. Min (1972).
- 8).- Nakanishi, K. ; Infrared Absorption Spectroscopy ; Holden Day Inc. San Francisco (1964).

9).- Shapiro, E. et al ; Synthesis and Biological Activity of 17 - Esters of 6 - Dehydro - 16 - Methylene - 17 - alfa - Hidroxy - progesterones ; J. of Medicinal Chemistry 15 , 716 (1972).

10).- Fried, J. and Edwards, J. ; Organic Reactions in Steroid Chemistry ; Van Nostrand Reinhold Company ; N.Y. (1972).

11).- Ligon, K. ; Síntesis de derivados de progesterona con acción antiandrogénica potencial ; UNAM , México (1978).

12).- Brasen, W. and Hauser ; Organic Syntheses ; Coll 4 , 582 (1963).

13).- Shapiro, E. et al ; 16 - Alkylated progesterones ; J. of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry ; 5 , 975 (1962).

14).- Ringold, H. et al ; Mechanism of Action of steroid Hormones ; Pergamon Press ; N.Y. (1961).

15).- Rasmusson, G. et al ; Antiandrogens 2', 3'- alfa - tetrahidrofuran - 2'- Spiro - 17 - (1,2 - alfa - Methylene 4 - Androsten - 3 - ones) ; Journal of Medicinal Chemistry 15 , 1165 (1972).

16).- Shriner, R. , Fuson, R. and Curtin, D. ; Identificación sistemática de compuestos orgánicos ; 4a, Ed. ; 78 , Limusa ; México (1979).