



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE DERIVADOS DEL PREGNANO  
CON ACTIVIDAD ANTIANDROGENICA POTENCIAL

**T E S I S**

Que para obtener el Título de  
**Q U I M I C O**

p r e s e n t a

**JOSE FELIX JUAREZ CASAS**

MEXICO, D. F.

1983



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 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.

## CONTENIDO

GENERALIDADES

INTRODUCCION

DISCUSION

PARTES EXPERIMENTAL

EL ESPECTROSCOPIA

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

## Objetivos.

Los antiandrógenos son compuestos que presentan antagonismo a los andrógenos en su sitio de acción, por lo que, como fármacos, tienen aplicación en varios tipos de cáncer y otras enfermedades.

El acetato de ciproterona<sup>2</sup> (III) es el antiandrogénico más potente que existe en la actualidad, pero al mismo tiempo presenta efectos progestacionales colaterales, los cuales limitan su uso en el tratamiento de pacientes masculinos, por lo que en la actualidad se tratan de desarrollar nuevos fármacos con la máxima separación posible de estas dos actividades.

Un estudio de la relación entre estructura y actividad biológica de compuestos relacionados con el acetato de ciproterona, indica que su actividad antiandrogénica se debe, en parte, a la presencia en su molécula de un metileno (ciclopropano) en posición alfa entre C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>, a un grupo electronegativo en C<sub>6</sub>, a una doble enlace entre C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub> y al grupo éster en posición-alfa en C<sub>17</sub>.

Observando las características estructurales anteriores se prepararon dos nuevos derivados de la progesterona: uno con un grupo electronegativo en C<sub>6</sub>, un doble enlace en C<sub>1</sub> y el grupo éster del acetato de ciproterona; y el otro con un grupo electronegativo en C<sub>6</sub>, un doble enlace en C<sub>1</sub> y un grupo éster en C<sub>17</sub> diferente al presente en el acetato de ciproterona.

## GENERALIDADES

## Organización del Trabajo.

El trabajo se encuentra dividido en seis capítulos para su más fácil comprensión y estudio: Introducción, Discusión, Parte Experimental, Espectroscopia, Conclusiones y Bibliografía.

En la Introducción se definen los términos andrógeno, anti-andrógeno, y en forma general se habla de como actúan, se sintetizan y prueban farmacológicamente.

En la parte de Discusión se habla sobre el trabajo experimental efectuado.

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

En la parte de Espectroscopia se anexan los espectros de UV, IR y R<sub>1</sub>N de los intermediarios y de los productos finales.

En la parte de Conclusiones se resume y comenta los resultados obtenidos en el desarrollo de este trabajo experimental.

En la parte de Bibliografía se proporcionan todas las referencias bibliográficas consultadas.

## INTRODUCCION

### Andrógeno.

Los andrógenos son esteroides que se caracterizan por los efectos biológicos que ejercen sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios de los animales masculinos. Las principales fuentes productoras de andrógenos son los testículos, los ovarios y la corteza suprarrenal<sup>1</sup>.

Dentro de los andrógenos naturales el más potente es la testosterona (I), que es el producto de secreción de las células de Leydig en los testículos.

### Antiandrógeno.

Los antiandrógenos son sustancias químicas (generalmente esteroides) de origen sintético, aunque también existen de origen biológico endógeno, que reducen la efectividad de los andrógenos, por competencia directa por la misma proteína receptora<sup>1</sup>. Los primeros pueden ser fármacos que den un tratamiento efectivo en contra de varias enfermedades, en especial, el cáncer prostático, otras enfermedades de la próstata, el acné, el exceso de vello y la virilización en mujeres, la pubertad precoz en niños<sup>2</sup>.

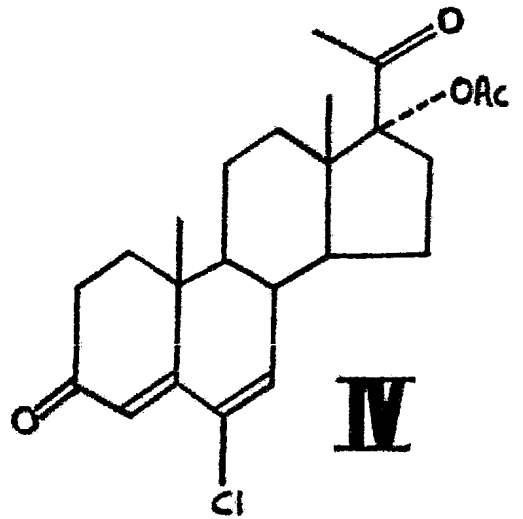
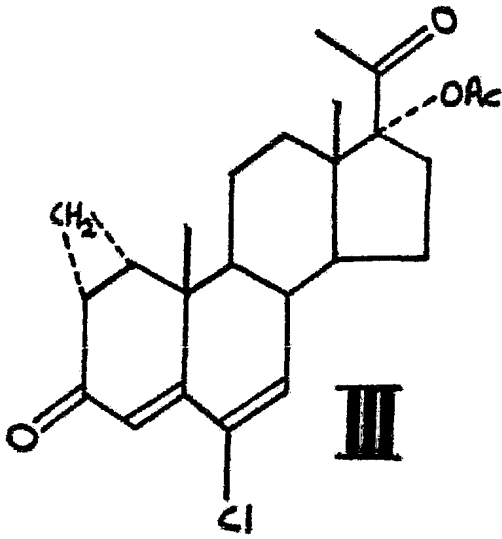
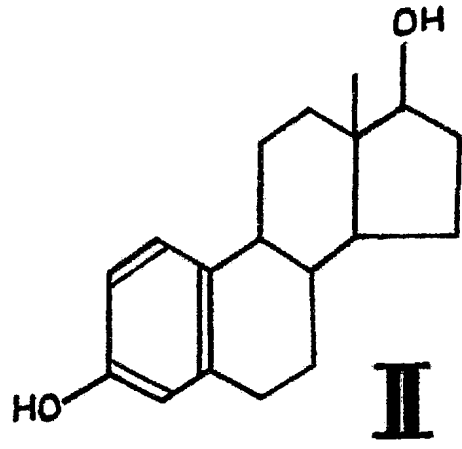
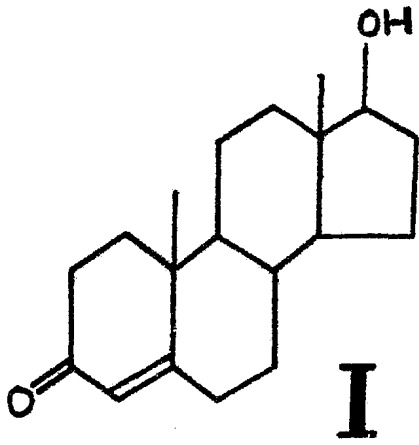
Con base a la definición de antiandrógeno se puede decir que los estrógenos (como el estradiol (II)) no son antiandrógenos, ya que los estrógenos actúan en forma anti gonadotrópica, produciendo ausencia de testosterona, y los antiandrógenos antagonizan a un andrógeno o exógeno en el mismo tejido blanco.

### Compuestos Antiandrogénicos.

Existen, en forma básica, dos maneras de sintetizar un esteroide antiandrogénico:

1) Produciendo cambios en la estructura de la testosterona, de tal manera, que se pueda producir un efecto antagónico, o sea, que interaccione el compuesto sintetizado con el receptor sin producir efectos androgénicos.





2) Modificando la molécula de progesterona con el fin de producir una separación en las actividades progestacional y antiandrogénica. (La progesterona tiene cierto efecto antiandrogénico, pero por sus efectos colaterales no puede ser usada).

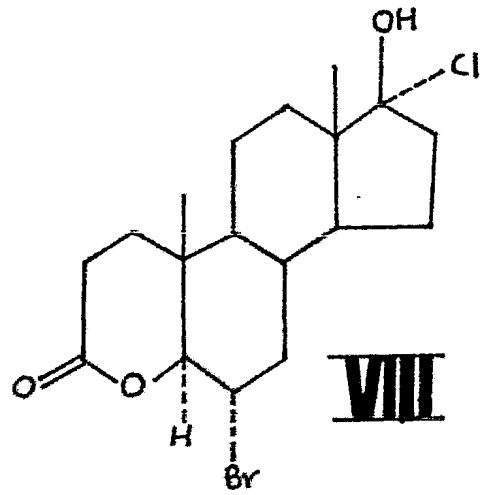
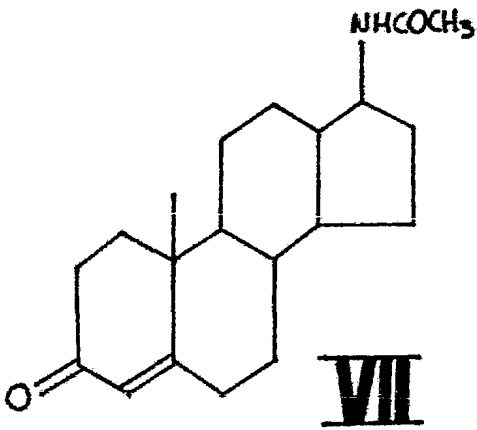
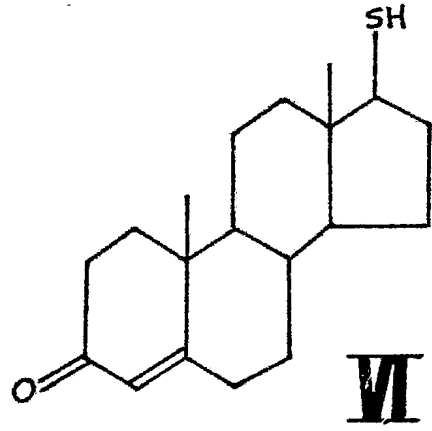
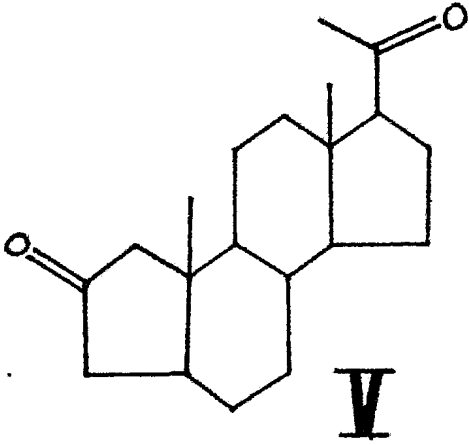
Muchos de los compuestos antiandrogénicos se han sintetizado por medio de los métodos antes descritos: entre ellos se encuentran la Amorprogesterona (V), compuestos relacionados a la testosterona con heteroátomos introducidos en la molécula (VI, VII) y modificaciones más complejas de la molécula de testosterona (VIII, IX, X).

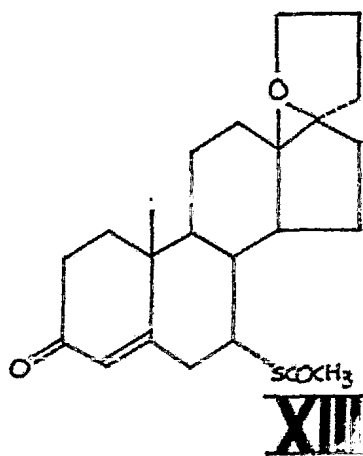
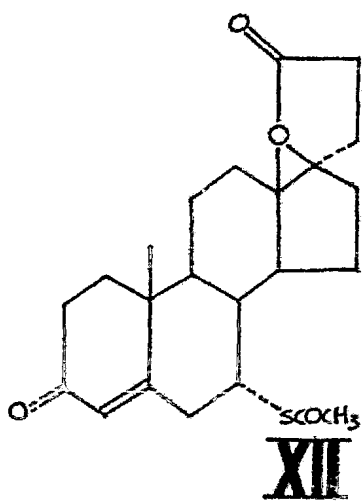
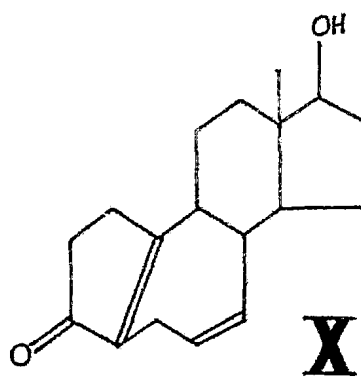
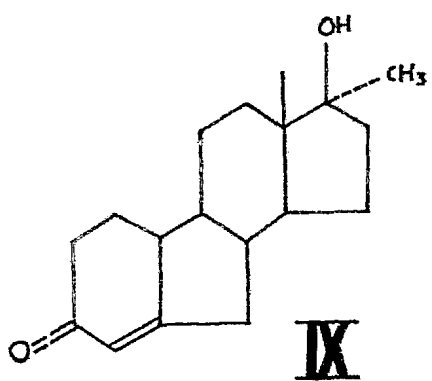
La modificación más efectiva hecha hasta la fecha, ha sido - la introducción de un metileno (ciclopropano) entre los carbonos  $C_1$  y  $C_2$  en posición alfa de la molécula de progesterona.

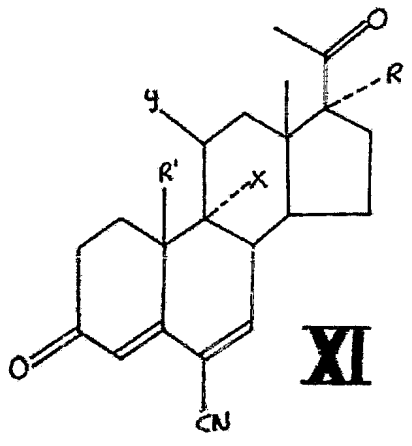
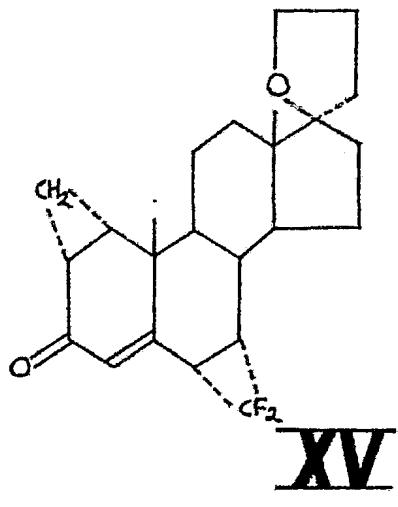
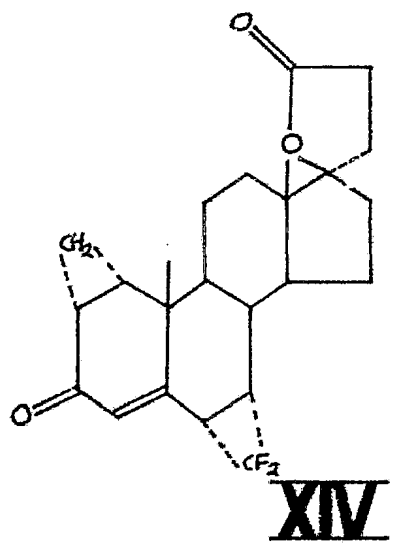
El representante más efectivo de este tipo de compuestos, es el acetato de ciproterona (III), que es el único antiandrógeno con uso actual como medicamento. Esto puede considerarse como - un derivado del progestágeno acetato de clomadinona (IV).

La importancia del grupo metileno (ciclopropano) está basada en el hecho de que el acetato de clomadinona (IV) tiene una actividad antiandrogénica del 50-75 % menor de la actividad del - acetato de ciproterona (III).

Varios compuestos con diversas estructuras presentan acción antiandrogénica cuando contienen al grupo ciano en  $C_6$  (XI). Parece posible que un compuesto análogo al acetato de ciproterona (III) en el cuál se substituya al grupo 6 cloro por un grupo - ciano, será un antiandrógeno muy potente.







Y = H, OH, OACETO  
X = H, OH, F, OACETOXi  
R = CH3, H  
R' = CH3, H

Se han reportado compuestos antiandrogénicos que no son derivados de la progesterona o de la testosterona. Entre los más importantes están algunos derivados de la Spironolactona (XII) y la Spiroxasona (XIII) que contienen algunas características del acetato de ciproterona (III).

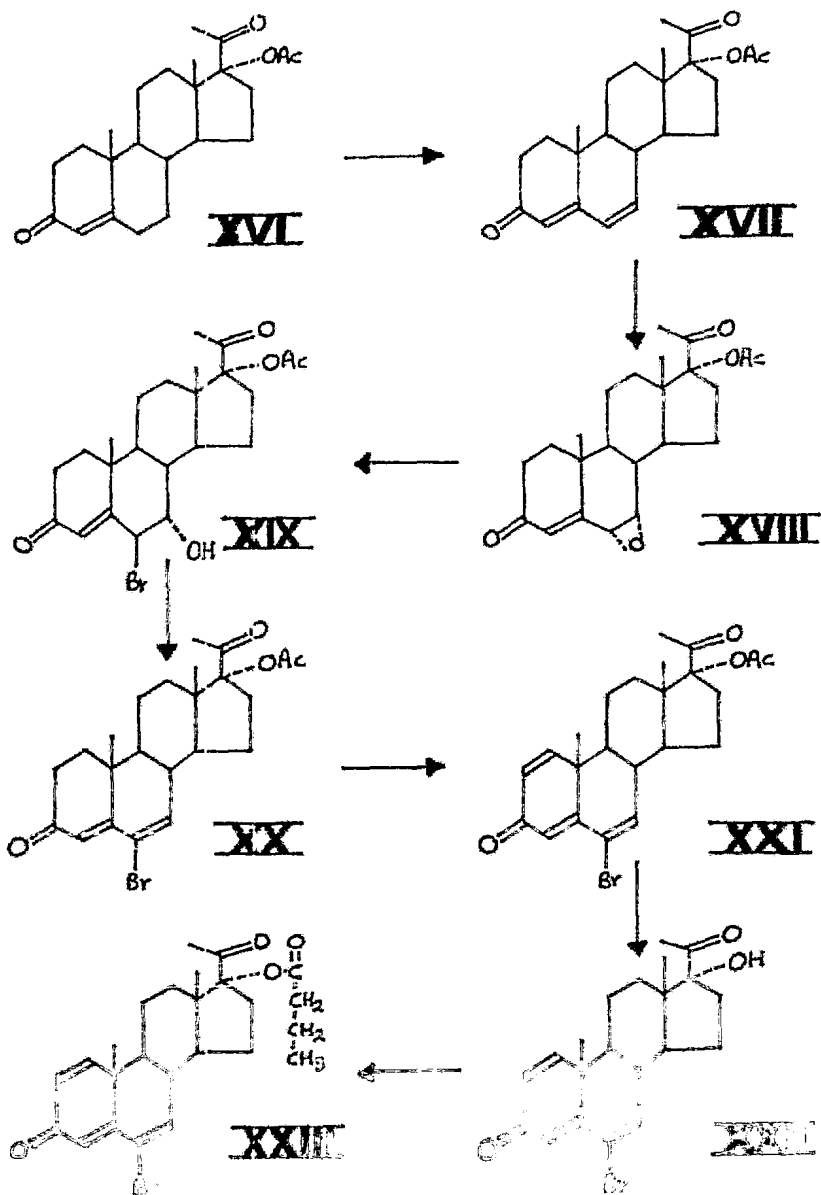
Las pruebas farmacológicas que se usan para cuantificar efectos antiandrogénicos, son modificaciones de las comunmente utilizadas para compuestos androgénicos; por ejemplo: se cuantifica la inhibición que presenta el compuesto al crecimiento inducido por un andrógeno en próstata y vesícula seminal en ratas castradas, o bien, en el crecimiento de cresta de pollo; también se puede hacer por cuantificación de la feminización de fetos de ratas macho inducida por el compuesto.

**DISCUSSION**

En este trabajo se describen los métodos sintéticos de dos nuevos derivados del pregnano: la  $17\alpha$ -butiroxi -  $6\beta$ -bromo - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona (XXIII) y la  $17\alpha$ -acetoxi -  $6\beta$ -bromo - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona (XXI). Ambos derivados tienen un sustituyente electronegativo en  $C_6$  y una doble ligadura en  $C_1$ ; la única diferencia estructural entre ambos derivados es el grupo éster en posición alfa en  $C_{17}$ , uno tiene el grupo éster butiroxi y el otro el grupo éster acetóxi. Se seleccionaron estas tres características debido a que como ya se había mencionado en la parte introductoria los derivados del pregnano con grupos electronegativos en  $C_6$ , doble ligadura en  $C_1$  y un grupo éster en  $C_{17}$  pueden presentar actividad farmacológica antiandrogénica.

Debido a que la  $17\alpha$ -acetoxi - progesterona es una materia prima barata y disponible en el mercado comercial, se le seleccionó como la materia prima de la ruta sintética descrita en este trabajo.





El primer paso de la ruta sintética para obtener la  $17\alpha$ -acetoxi -  $6\beta$ -bromo - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona (XXI) y posteriormente la  $17\alpha$ -butiroxi -  $6\beta$ -bromo - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona (XXII) fué la transformación de la  $17\alpha$ -acetoxi - progesterona (XVI) a la dienona de conjugación lineal correspondiente (XVII).

Observando que uno de los pasos involucrados en el mecanismo de oxidación de la  $17\alpha$ -acetoxi - progesterona, es la formación del enol, se recurrió al uso de una combinación de disolventes: ácido (ácido acético) e inerte (tolueno), el primero para favorecer la formación del enol y el segundo como disolvente de los compuestos sólidos, además que la quinona reducida (proveniente del cloranilo, o sea, la 2,3,5,6-tetracloro-benzoquinona) cristaliza del ácido acético, con la consiguiente fácil separación de la mezcla de reacción. La relación óptima entre estos dos disolventes fué de 40-10 respectivamente<sup>9</sup>. Esta reacción se llevó a cabo con cloranilo<sup>10</sup>. Al efectuar la reacción se obtuvo la dienona con un rendimiento de 60 %. El compuesto se distinguió por presentar las siguientes características: en el espectro de ultravioleta - mostró una  $\lambda_{\text{máx}} = 234$  nm (banda característica de absorción de este tipo de cromóforo<sup>7</sup>). En el espectro de infrarrojo se pudieron observar las siguientes bandas:  $1650\text{ cm}^{-1}$  producida por el carbonilo en la posición 3, típica de carbonilo  $\alpha, \beta - \gamma, \delta$  conjugado,  $1650$  y  $1620\text{ cm}^{-1}$  dadas por el dieno conjugado de  $C_4$  a  $C_7$ . En el espectro de resonancia magnética nuclear la señal ancha en 6.2 ppm ( $\delta$ ) se asignó a los protones en  $C_6$  y  $C_7$ .

El siguiente paso fué la transformación de la  $17\alpha$ -acetoxi - 4,6 - pregnadien - 3,20 - diona (XVII) al epóxido (XVIII). La formación del epóxido se llevó a cabo con benceno como disolvente y a el ácido metacloroperbenzóico como al agente epoxidante. El uso del benceno como disolvente en la reacción se explica porque favorece la formación del puente de hidrógeno intramolecular en el ácido metacloroperbenzóico, ya que es en esta forma como ex

plica que se lleva a cabo la reacción de adición electrofílica. Se obtuvo un rendimiento del 93  $\beta$  del compuesto deseado (XVIII). Este compuesto mostró en el espectro de ultravioleta una  $\lambda_{\text{máx}} = 241$  nm (típica de la enona cíclica esteroideal<sup>7</sup>). En el espectro de infrarrojo aparecieron las bandas: 1675  $\text{cm}^{-1}$  producida por el carbonilo  $\alpha, \beta$ -insaturado en C<sub>3</sub>, 1250  $\text{cm}^{-1}$  dada por la parte -etérea del acetoxi en C<sub>17</sub> y por el epóxido en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>. El espectro de resonancia magnética nuclear mostró dos dobletes característicos de un sistema AM, producidos por las bases del epóxido en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>: 3.45 ppm ( $\delta$ ), J = 3 Hz y 3.3 ppm ( $\delta$ ), J = 3 Hz respectivamente.

En la apertura del epóxido (XVIII) con una solución de ácido bromhídrico en ácido acético, se obtuvo el derivado  $\Delta^6$ -bromo (XX) con un rendimiento del 55  $\beta$ . Se usó como medio de reacción un disolvente ácido, ácido acético, para que actúe como catalizador favoreciendo la protonación del átomo de oxígeno del epóxido y por consiguiente el ataque nucleofílico del anión bromuro originado del ácido bromhídrico. Como subproducto secundario se obtuvo la bromohidrina (XIX), la cual no fué posible convertir totalmente al producto de eliminación (al derivado  $\Delta^6$ -bromo (XX)) debido a que existe una competencia directa entre el ataque nucleofílico y la reacción de eliminación; la bromohidrina (XIX), a pesar de que tiene un grupo hidroxilo débilmente básico, siendo así un excelente grupo saliente, no dió en las condiciones de la reacción<sup>12</sup> un mejor rendimiento del compuesto deseado (XX). Para favorecer la deshidratación (eliminación) se aumentó ligeramente la temperatura de la mezcla de reacción pero no se logró mejorar el rendimiento del producto de eliminación (XX).

Al igual que el epóxido (XVIII), la bromohidrina (XIX) mostró una  $\lambda_{\text{máx}} = 241$  nm en el espectro de ultravioleta. En el espectro de infrarrojo se vieron las siguientes bandas: 3400  $\text{cm}^{-1}$  producida por el OH en C<sub>7</sub>, 770  $\text{cm}^{-1}$  debida a C-Br en C<sub>6</sub>. En el espectro de resonancia magnética nuclear se localizaron las siguientes señales: a 5 ppm ( $\delta$ ), que desaparece con deuterización

por lo que se asignó al OH en C<sub>7</sub>, un doblete producido por la base del alcohol en C<sub>7</sub> a 4.5 ppm ( $\delta$ ),  $J = 3$  Hz y un multiplete a 3.85 ppm ( $\delta$ ), asignado al proton en C<sub>6</sub>.

El compuesto  $\Delta^6$  - bromo (XX) mostró una  $\lambda_{\text{máx}} = 284$  nm (típica de un sistema 4,6 - dien - 3 - ena<sup>7</sup>) en su espectro de ultravioleta. En el espectro de infrarrojo se presentaron las siguientes bandas: 1650 cm<sup>-1</sup> originada por el carbonilo en la posición 3, típica de carbonilos  $\alpha, \beta - \gamma, \delta$  conjugados, 1650 y 1620 cm<sup>-1</sup> dadas por el dieno conjugado de C<sub>4</sub> a C<sub>7</sub>. En el espectro de resonancia magnética nuclear se observó una señal a 6.45 ppm ( $\delta$ ) - asignada al proton en C<sub>4</sub> y la señal ancha en 6.2 ppm ( $\delta$ ) asignada al proton en C<sub>7</sub>.

El siguiente paso consistió en la deshidrogenación de (XX) en la posición 1,2 para obtener el producto deseado (XXI). La reacción se llevó a cabo con dioxano anhidro como disolvente y con DDQ (2,3 - dicloro - 5,6 - diciano - benzoquinona); en la misma reacción se pudo haber utilizado benceno como disolvente con el objeto de hacer más específica la reacción, pero no hubo necesidad ya que con dioxano se obtuvo un rendimiento aceptable. El uso del DDQ como agente deshidrogenante tiene además la ventaja experimental de que al quedar en la forma reducida (2,3 - dicloro - 5,6 - diciano - hidroquinona) es insoluble en el acetato de etilo, con el cual se eluye el producto en la columna con alúmina; de esta manera se separa fácilmente del producto obtenido. - Con este método<sup>13,15</sup> la reacción dió un rendimiento del compuesto (XXI) del 65 %. En el espectro de ultravioleta se observaron las siguientes bandas:  $\lambda = 230$  nm asignada para el sistema 1 - en - 3 - ena,  $\lambda = 260$  nm característica para el sistema 4 - en - 3 - ena y la  $\lambda_{\text{máx}} = 305$  nm debida al sistema 1,4,6 - trien - 3 - ena. En el espectro de infrarrojo se notaron las siguientes - bandas: 1665 cm<sup>-1</sup> que es característica del carbonilo  $\alpha, \beta - \alpha', \beta'$  conjugado en la posición 3, 1650 cm<sup>-1</sup> para la otra conjuga-

ción del carbonilo  $\alpha, \beta - \gamma, \delta$  en  $C_3$  y  $1625 \text{ cm}^{-1}$  producida por  $C=C$  en  $C_1$  y  $C_4$ . En el espectro de resonancia magnética nuclear - los dobletes producidos por los protones en  $C_1$  y  $C_2$  aparecieron con su centro de gravedad en:  $7.05 \text{ ppm} (\delta)$ ,  $J = 10 \text{ Hz}$  asignada - al protón en  $C_1$  y  $6.25 \text{ ppm} (\delta)$ ,  $J = 10 \text{ Hz}$  producida por el protón en  $C_2$  (ligeramente traslapada con la señal sencilla del protón en  $C_4$ ).

La hidrólisis del grupo éster en posición  $C_{17}$  con una configuración  $\alpha$  del compuesto anterior (XII), se llevó a cabo de la manera usual, es decir, con hidróxido de sodio en metanol acuoso a reflujo; no fué necesario emplear una hidrólisis en condiciones más suaves ya que no existían otros grupos vulnerables en la molécula. La base (el hidróxido de sodio) promueve fácilmente la hidrólisis del éster porque proporciona el reactivo fuertemente nucleofílico ( $^-\text{OH}$ ) que se necesita para que se lleve a cabo la reacción. El rendimiento obtenido del compuesto deseado (XIII) - fué de 80 %. Este compuesto mostró en el espectro de ultravioleta las mismas bandas que el compuesto anterior (XII), ya que no se modificó el cromóforo:  $\lambda = 230 \text{ nm}$  asignada al sistema 1 - en - 3 - ona,  $\lambda = 260 \text{ nm}$  debida al sistema 4 - en - 3 - ona y la  $\lambda_{\text{máx}} = 305 \text{ nm}$  característica para el sistema 1,4,6 - trien - 3 - ona. En el espectro de infrarrojo aparecieron las bandas:  $3400 \text{ cm}^{-1}$  asignada al grupo hidroxilo en la posición 17,  $1665 \text{ cm}^{-1}$  - producida por el carbonilo en la posición 3, típica de carbonilos  $\alpha, \beta - \alpha', \beta'$  conjugados,  $1650 \text{ cm}^{-1}$  para la otra conjugación -  $\alpha, \beta - \gamma, \delta$  del carbonilo en  $C_3$  y  $1625 \text{ cm}^{-1}$  producida por  $C=C$  en  $C_1$  y  $C_4$ .

Finalmente para obtener el compuesto (XIII) se esterificó el grupo  $\alpha$ -hidroxil en el  $C_{17}$  del compuesto anterior (XIII); se hi-

zo reaccionar el compuesto (XIII) con anhídrido trifluoroacético, ácido butírico y ácido p-toluensulfónico como catalizador. El método empleado para esterificar<sup>14,16</sup> es parecido al utilizado para los grupos 11 $\beta$ -hidroxilo (característicos de algunas hormonas suprarrenales), ya que como en este grupo, existe en el grupo 17 $\alpha$ -hidroxilo impedimento estérico. Los grupos hidroxilo terciarios son, como norma, difíciles de acetilar, sin embargo, los reactivos utilizados en este método dieron resultados satisfactorios. Se cromatógrafió la mezcla de reacción sobre gel de sílice activada y se obtuvo (XIII) con un rendimiento de 48 %. En el espectro de ultravioleta este compuesto mostró las siguientes bandas:  $\lambda = 230$  nm debida al sistema 1 - en - 3 - ona,  $\lambda = 260$  nm asignada al sistema 4 - en - 3 - ona y la  $\lambda_{\text{máx}} = 305$  nm característica de un sistema 1,4,6 - trien - 3 - ona. En el espectro de infrarrojo aparecieron las bandas: 1740  $\text{cm}^{-1}$  debida al grupo éster hidroxilo en la posición 17, 1665  $\text{cm}^{-1}$  producida por el carbonilo en la posición 3, típica de carbonilos  $\alpha, \beta - \alpha', \beta'$  conjugados, 1650  $\text{cm}^{-1}$  para la otra conjugación  $\alpha, \beta - \delta, \delta$  del carbonilo en  $C_3$  y 1625  $\text{cm}^{-1}$  producida por C=C en  $C_1$  y  $C_4$ . En el espectro de resonancia magnética nuclear se observaron las siguientes señales: 7.05 ppm ( $\delta$ ), J = 10 Hz asignada al proton en  $C_1$ , 6.25 ppm ( $\delta$ ), J = 10 Hz producida por el proton en  $C_2$  (ligeramente traslapada con la señal sencilla del proton en  $C_4$ ), y 6.2 ppm ( $\delta$ ) asignada al proton en  $C_7$ .

**PARTE EXPERIMENTAL**

## Notas

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en aparato "Fisher-Johns" 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 ( $[\alpha]_D^{20}$ ) 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 espectrofotómetro Varian Em 390, en deutocloroformo, con tetrametil silano como referencia interna, los desplazamientos químicos se dan en ppm ( $\delta$ ).

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.



17 $\alpha$ - acetoxi - 4,6 - pregnadien - 3,20 - diona (XVII)

A 4 g (10.75 mmol) de 17 $\alpha$ - acetoxi - progesterona (17 $\alpha$ - acetoxi - 4 - pregnen - 3,20 - diona) (XVI) 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; la mezcla resultante se calentó a ebullición bajo reflujo por una hora. Se enfrió con un baño externa, se filtró con ayuda de vacío la 2,3,5,6-tetraclorohidroquinona y el filtrado se vertió sobre 200 ml de una solución de hidróxido de sodio en agua al 11 % (p/v). La mezcla anterior 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 sólido se recristalizó de acetato de etilo-eter isopropílico, se filtró y se lavó con eter - isopropílico. Se obtuvieron de esta manera 2.40 g de (XVII) (60 % del teórico).

pf = 223-226°C. UV :  $\lambda_{\text{máx}}$  = 284 nm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = - 40.7. M : m/e 370  
 IR : 2925  $\text{cm}^{-1}$  (9H<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C O, C<sub>22</sub>), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C O, C<sub>20</sub>), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C O, C<sub>3</sub>), 1620  $\text{cm}^{-1}$  (C C, C<sub>4,6</sub>), 1480 y 1375  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (C O, acetoxi en C<sub>17</sub>). RMN : 6.2, s(6CH, 7CH); 5.7, s(4CH); 2.1, s(23CH<sub>3</sub>); 2.05, s(21CH<sub>3</sub>); 1.1, s(19CH<sub>3</sub>); 0.7, s(18CH<sub>3</sub>).

17 $\alpha$  - acetoxi - 6 ,7 - epoxi - 4 - pregnen - 3,20 - diona  
(XVIII)

A una suspensión con agitación y reflujo de 2 g (5.4 mmol) de 17 $\alpha$  - acetoxi - 4,6 - pregnadien - 3,20 - diona (XVII) en 10 ml de benceno, se añadió en un lapso de 30 minutos una solución de 2.5 g (14.5 mmol) de ácido metacloroperbenzóico en 30 ml de benceno, finalizada la adición, se reflujo la mezcla de reacción por 2 horas más. Después se enfrió a 30°C, se llevó a un volumen de 50 ml con acetato de etilo, se lavó con una solución de hidróxido de sodio en agua al 2 % (p/v); la capa acuosa se extrajo 3 veces más con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló totalmente el disolvente en rotavapor. Al sólido resultante se le agregó éter isopropílico y se le molió hasta formar un polvo fino, se filtró y lavó con éter isopropílico. El método descrito anteriormente condujo a 1.94 g del compuesto (XVIII) (93 % del teórico).

pf = 160-165°C. UV :  $\lambda_{\text{máx}} = 241 \text{ nm}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.7$ . M : m/e 386  
IR : 2920  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1725  $\text{cm}^{-1}$  (C O, C<sub>22</sub>), 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C O, C<sub>20</sub>), 1675  $\text{cm}^{-1}$  (C O, C<sub>3</sub>, C C, C<sub>4</sub>), 1480 y 1375  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), - 1250  $\text{cm}^{-1}$  (C O, acetoxi en C<sub>17</sub> y epóxido en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>). RMN : 6.1, s(4CH); 3.45, d, J = 3 Hz (6CH); 3.3, d, J = 3 Hz (7CH); 2.1, s(23 CH<sub>3</sub>); 2.02, s(21CH<sub>3</sub>); 1.05, s(19CH<sub>3</sub>); 0.67, s(18CH<sub>3</sub>).

17 $\alpha$  - acetoxi - 4 - pregnen - 6 $\beta$  - bromo - 7 $\alpha$  - hidroxil - 3,20 -  
diona (XIX)

A una solución de 2 g (5.18 mmol) de 17 $\alpha$  - acetoxi - 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$  -  
epoxi - 4 - pregnen - 3,20 - diona (XVIII) en 22.4 ml de ácido -  
acético glacial, se le adicionaron 1.6 ml de una solución al 30 %  
de ácido bromhídrico en ácido acético glacial (p/v); la mezcla re-  
sultante se dejó agitando a temperatura ambiente por cuatro horas  
. Al término de la agitación la mezcla se vertió con mucho cuida-  
do sobre 100 ml de una solución de carbonato de potasio en agua -  
al 20 % (p/v). La mezcla anterior se extrajo las veces necesarias  
con acetato de etilo; el extracto orgánico se lavó con agua, se -  
secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el di-  
solvente en rotavapor. El residuo líquido se cromatografió sobre  
gel de sílice activada, se eluyó la placa cromatográfica con un -  
sistema 50 % benceno - 50 % acetato de etilo; la mancha más polar  
(la inferior, ya que solo se obtienen dos manchas), se recolectó  
y se extrajo con acetato de etilo, se filtró, se evaporó el disol-  
vente y se cristalizó con eter isopropílico. Se obtuvieron 1.028  
g del compuesto (XIX) (42.5 % del teórico).

pf = 142-145°C. UV:  $\lambda_{\text{máx}} = 241 \text{ nm}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.0$ . M: m/e 467.  
IR: 3400  $\text{cm}^{-1}$  (OH,  $\nu_7$ ), 2925  $\text{cm}^{-1}$  (OH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1755  $\text{cm}^{-1}$  (C=O,  $\nu_{22}$   
) , 1725  $\text{cm}^{-1}$  (C=O,  $\nu_{20}$ ), 1675  $\text{cm}^{-1}$  (C=O,  $\nu_3$ ), 1460 y 1375  $\text{cm}^{-1}$   
(OH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (C-C, acetoxi en  $\nu_{17}$ ) y 770  $\text{cm}^{-1}$  (C-Br,  $\nu_6$ )  
. RMN: 5.95, s(4OH); 5, s(7OH); 4.5, d, J = 3Hz (7OH); 3.85, m(6  
OH); 2.1, s(23CH<sub>3</sub>); 1.4, s(19CH<sub>3</sub>); 0.65, s(18CH<sub>3</sub>).

17 $\alpha$ -acetoxi - 6 $\beta$ -bromo - 4,6 - pregnadien - 3,20 - diona (XII)

Es la misma técnica utilizada para preparar el 17 $\alpha$ -acetoxi - 6 $\beta$ -bromo - 7 $\alpha$ -hidroxi - 4 - pregnen - 3,20 - diona (XIX), ya que se obtiene una mezcla de ambos compuestos. Para favorecer la eliminación del grupo hidroxilo en el 17 $\alpha$ -acetoxi - 6 $\beta$ -bromo - 7 $\alpha$ -hidroxi - 4 - pregnen - 3,20 - diona (XIX) y llegar al compuesto deseado (XII) se aumentó la temperatura de la mezcla de reacción, calentando ligeramente con una parrilla de calentamiento. De la placa cromatográfica preparativa se recolectó la mancha menos polar (superior) y se extrae con cloroformo, se filtra, se evapora el disolvente en el rotavapor y finalmente se cristaliza con hexano. De esta manera se obtuvieron 1.276 g de XX (55 % del teórico).

pf = 189-190°C. UV:  $\lambda_{\text{máx}}$  = 284 nm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = 15. IR: 2925 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1735 cm<sup>-1</sup> (C=O, C<sub>22</sub>), 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O, C<sub>20</sub>), 1650 cm<sup>-1</sup> (C=C, C<sub>3</sub>), 1620 cm<sup>-1</sup> (C=C, C<sub>4,6</sub>), 1480 y 1375 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1250 cm<sup>-1</sup> (C-O, acetoxi en C<sub>17</sub>) y 770 cm<sup>-1</sup> (C-Br, C<sub>6</sub>). NMR: 6.2, s(7CH); 5.7, s(4CH); 2.1, s(23CH<sub>3</sub>); 2.05, s(21CH<sub>3</sub>); 1.1, s(19CH<sub>3</sub>); 0.7, s(18CH<sub>3</sub>).

17 $\alpha$ - acetoxi - 6 $\beta$ - bromo - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona  
(XXI)

Se disolvieron 2.0 g (4.46 mmol) de 17 $\alpha$ - acetoxi - 6 $\beta$ - bromo - 4,6 - pregnadien - 3,20 - diona (XX) y 2.0 g (8.82 mmol) de DDQ en 200 ml de dioxano anhidro. La mezcla se calentó a ebullición - bajo reflujo por 19 horas. Se agregaron 100 mg (0.44 mmol) de DDQ y se calentó por dos horas más. 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 con 65 g de alúmina neutra. Se eluyó con acetato de etilo, se evaporó el disolvente, el residuo sólido se recristalizó de acetato de etilo - eter isopropílico, se filtró y se lavó con eter isopropílico. Se obtuvo 1.3 g de XXI (65 % del teórico).

pf = 167-170°C. UV:  $\lambda = 230$  nm,  $\lambda = 260$  nm y  $\lambda_{\text{máx}} = 305$  nm.  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 45$ . M: m/e 446. IR: 2925  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C=O,  $\text{C}_{22}$ ), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=C,  $\text{C}_{20}$ ), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=C,  $\text{C}_3$ ), 1625  $\text{cm}^{-1}$  (C=C,  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_{4,6}$ ), 1480 y 1375  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (C-O, acetoxi en  $\text{C}_{17}$ ) y 770  $\text{cm}^{-1}$  (C-Br,  $\text{C}_6$ ). NMR: 7.05, d, J = 10 Hz (1 CH); 6.3 s(4CH); 6.25, d, J = 10 Hz (2CH); 6.2, s(7CF); 5.7, s(4 CH); 2.1, s(23 $\text{CH}_3$ ); 2.05, s(21 $\text{CH}_3$ ); 1.1, s(19 $\text{CH}_3$ ); 0.7, s(18 $\text{CH}_3$ ).

17 $\alpha$  - hidroxil - 6 $\beta$  - bromo - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona  
(XXII)

A 2.0 g (4.48 mmol) de 17 $\alpha$  - acetoxil - 6 $\beta$  - bromo - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona (XXI) en 150 ml de metanol se le adicionaron 100 ml de una solución de hidróxido de sodio en agua al 2 % (p/v); la mezcla resultante se calentó a ebullición bajo reflujo por tres horas. Se enfrió y se extrajo 3 veces con acetato de etilo, después se lavó 3 veces la capa orgánica con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo sólido se recristalizó de acetato de etilo - eter isopropílico, se filtró y se lavó con eter isopropílico. Resultaron 1.456 g de XXII (80 % del teórico).

pf = 152-155°C. UV:  $\lambda = 230$  nm,  $\lambda = 260$  nm y  $\lambda_{\text{máx}} = 305$  nm.  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11$ . M: m/e 404. IR: 3400  $\text{cm}^{-1}$  (OH, C<sub>17</sub>), 2925  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, C<sub>22</sub>), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, C<sub>20</sub>), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, C<sub>3</sub>), 1625  $\text{cm}^{-1}$  (C=C, C<sub>1</sub> y C<sub>4,6</sub>), 1480 y 1375  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) y 770  $\text{cm}^{-1}$  (C-Br, C<sub>6</sub>).

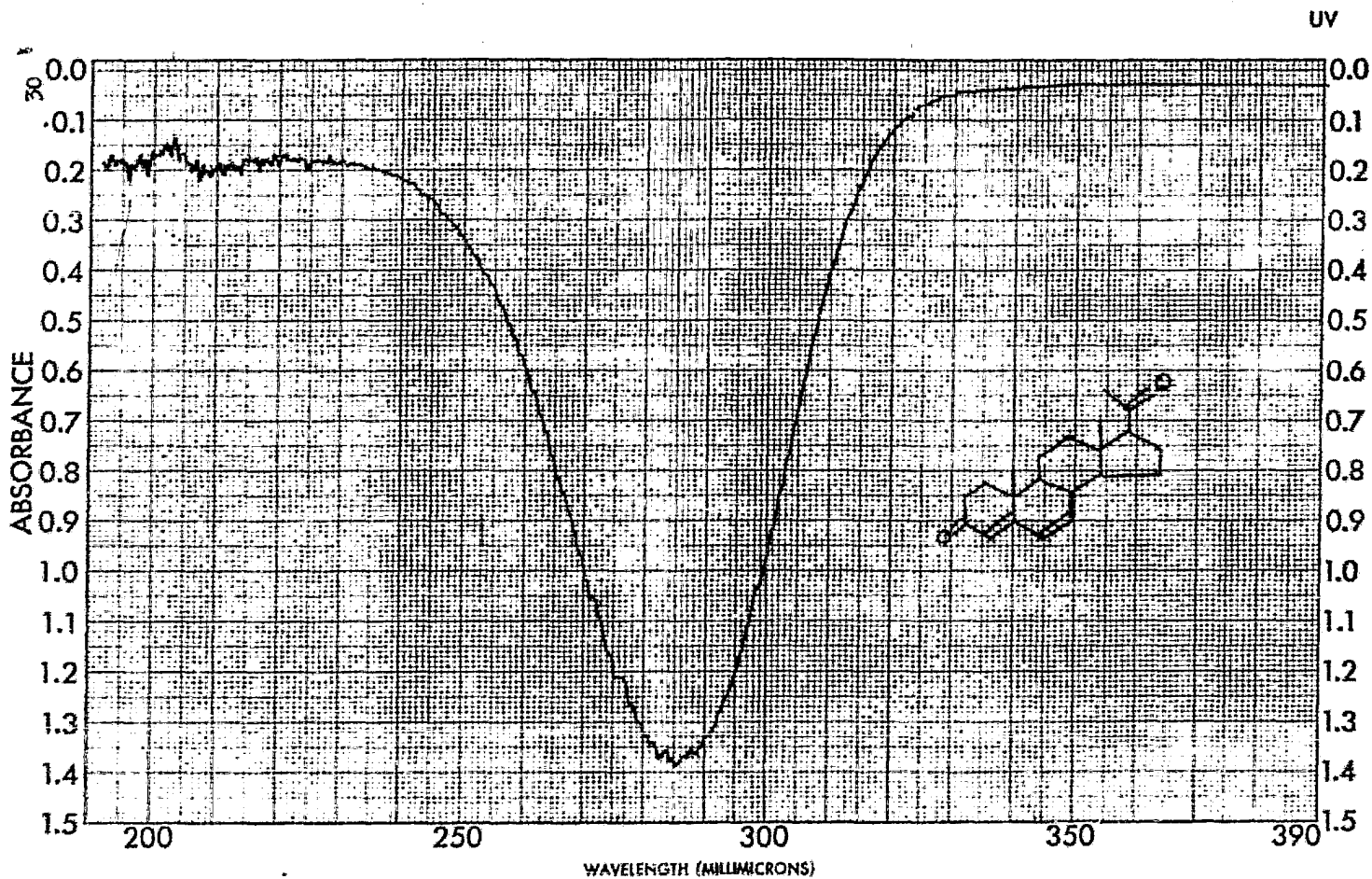
17 $\alpha$  - butiroxi - 6 $\beta$  - bromo - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona  
(XXIII)

Se disolvieron 1.0 g (2.47 mmol) de 17 $\alpha$  - hidroxí - 6 $\beta$  - bromo - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona (XXII) en 10 ml de ácido butírico recién destilado; se le adicionaron 5 ml de anhídrido trifluoroacético y 100 mg (0.58 mmol) de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se dejó agitando por 3 horas a temperatura ambiente. Se virtió sobre 50 ml de una solución de carbonato de sodio en agua al 10 % (p/v); la fase acuosa se extrajo las veces necesarias con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente en el rotavapor. El residuo líquido se cromatografió sobre gel de sílice activada y se eluyó en un sistema 80 % benceno - 20 % acetato de etilo; se recolectó la mancha menos polar y se extrajo con cloroformo, se filtró, se evaporó el disolvente y se cristalizó con hexano. De esta manera se obtuvieron 0.563 g de (XXIII) (48 % del teórico).

pf = 180-185°C. UV:  $\lambda = 230$  nm,  $\lambda = 260$  nm y  $\lambda_{\text{máx}} = 305$  nm.  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58$ . M<sub>r</sub> = m/e 474. IR: 2925 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1740 cm<sup>-1</sup> (C=O, C<sub>22</sub>), 1735 cm<sup>-1</sup> (C=O, C<sub>22</sub>), 1720 cm<sup>-1</sup> (C=C, C<sub>20</sub>), 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O, C<sub>3</sub>), 1625 cm<sup>-1</sup> (C=C, C<sub>1</sub> y C<sub>4,6</sub>), 1480 y 1375 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1250 cm<sup>-1</sup> (C-O, butiroxi en C<sub>17</sub>) y 770 cm<sup>-1</sup> (C-Br, C<sub>6</sub>). RMN: 7.05, d, J = 10 Hz (1CH); 6.3 s(4CH); 6.25, d, J = 10 Hz (2CH); -6.2, s(7CH); 5.7, s(4CH); 2.1, s(25CH<sub>3</sub>); 2.05, s(21CH<sub>3</sub>); 1.1, s(19CH<sub>3</sub>); 0.7, s(18CH<sub>3</sub>).

ESPECTROSCOPIA

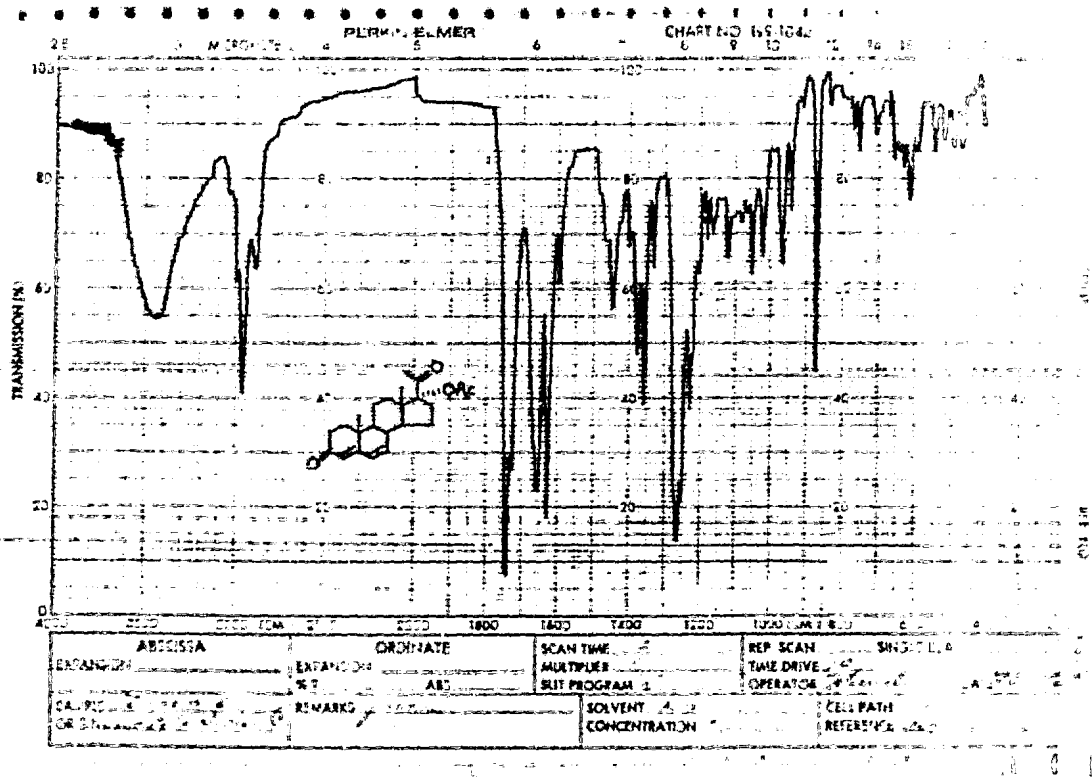




|              |                 |                  |                |
|--------------|-----------------|------------------|----------------|
| SAMPLE _____ | CURVE NO. _____ | SCAN SPEED _____ | OPERATOR _____ |
| ORIGIN _____ | CONC. _____     | SLIT _____       | DATE _____     |
| SO _____     | CELL PATH _____ | REMARKS _____    |                |
|              | EFER _____      |                  |                |

PERKIN-ELMER NO. 521-1111-01-8

PERKIN-ELMER



PRINTED IN U.S.A.

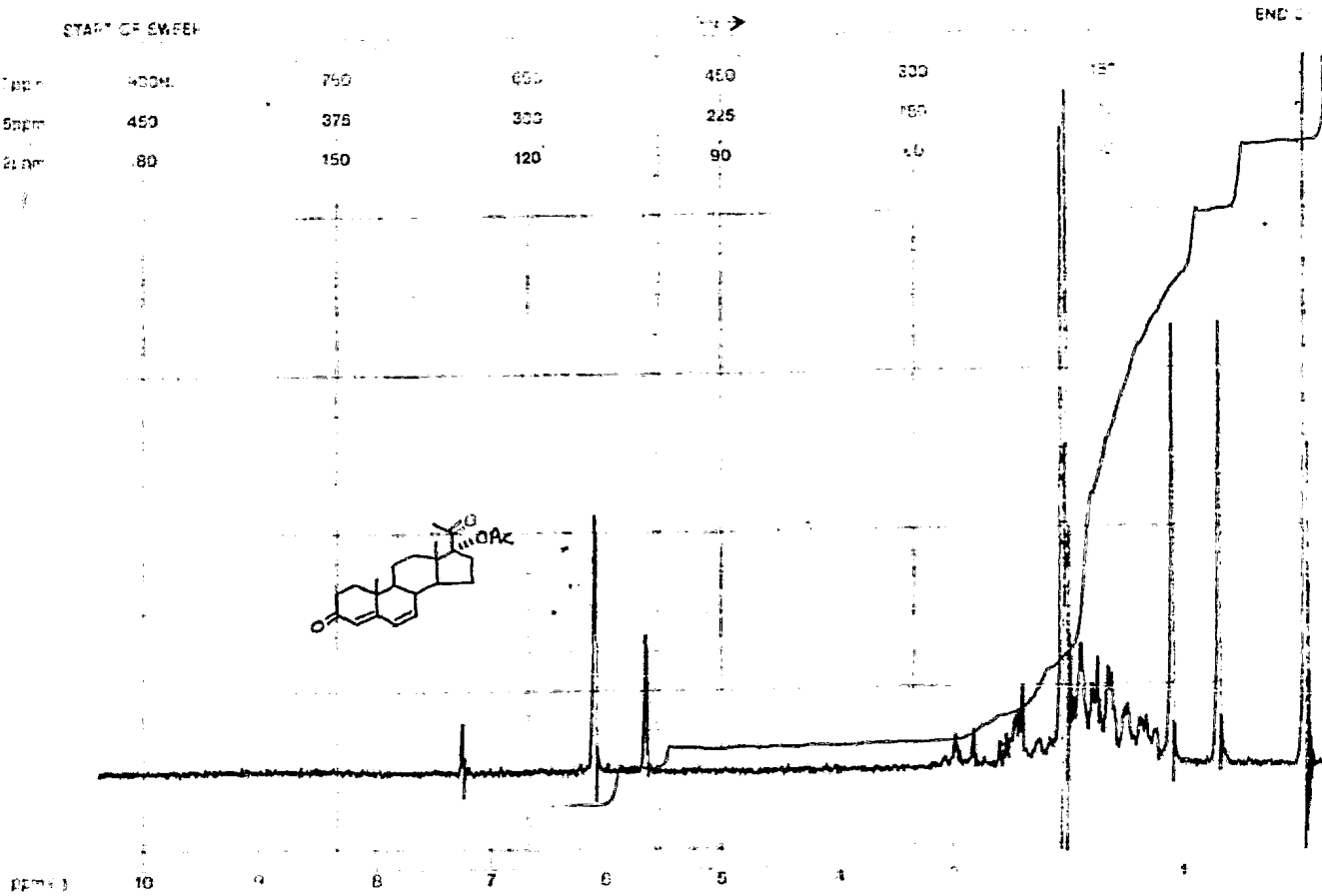
MODEL 9-1070-03



varian instrument division

1310 allee californica

352



LOCK PUL  
 LOCK POWER  
 DECOUPLE PUS  
 DECOUPLE POWER

SPECTRUM AMPL  
 FILTER  
 RF POWER

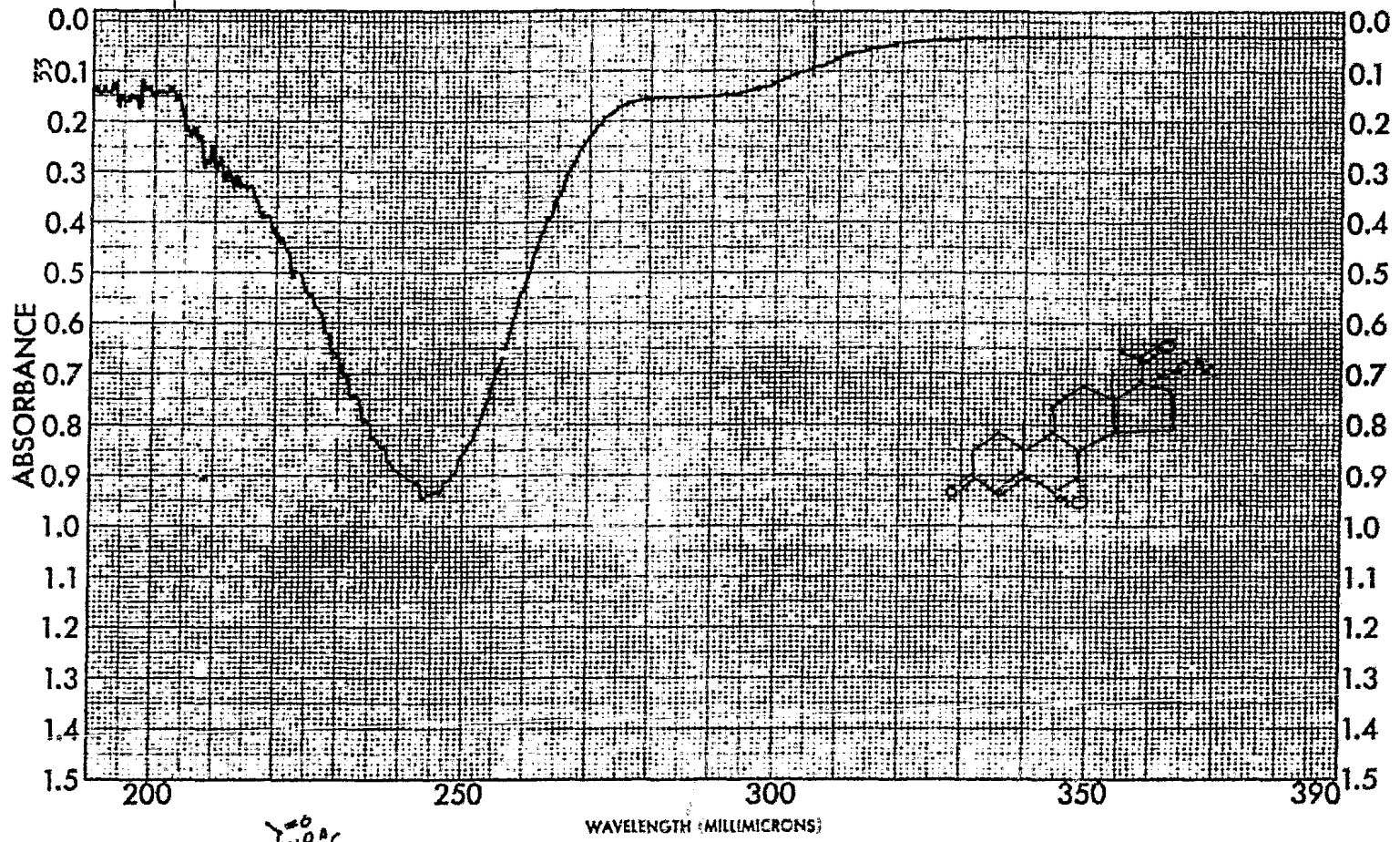
SWEET TIME  
 SWEEP WIDTH  
 END OF SWEEP

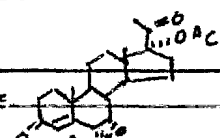
NUMER  
 ZERO REF  
 SAMPLE TEMP.

SAMPLE  
 SOLVENT

DATE  
 SPECTRUM NO

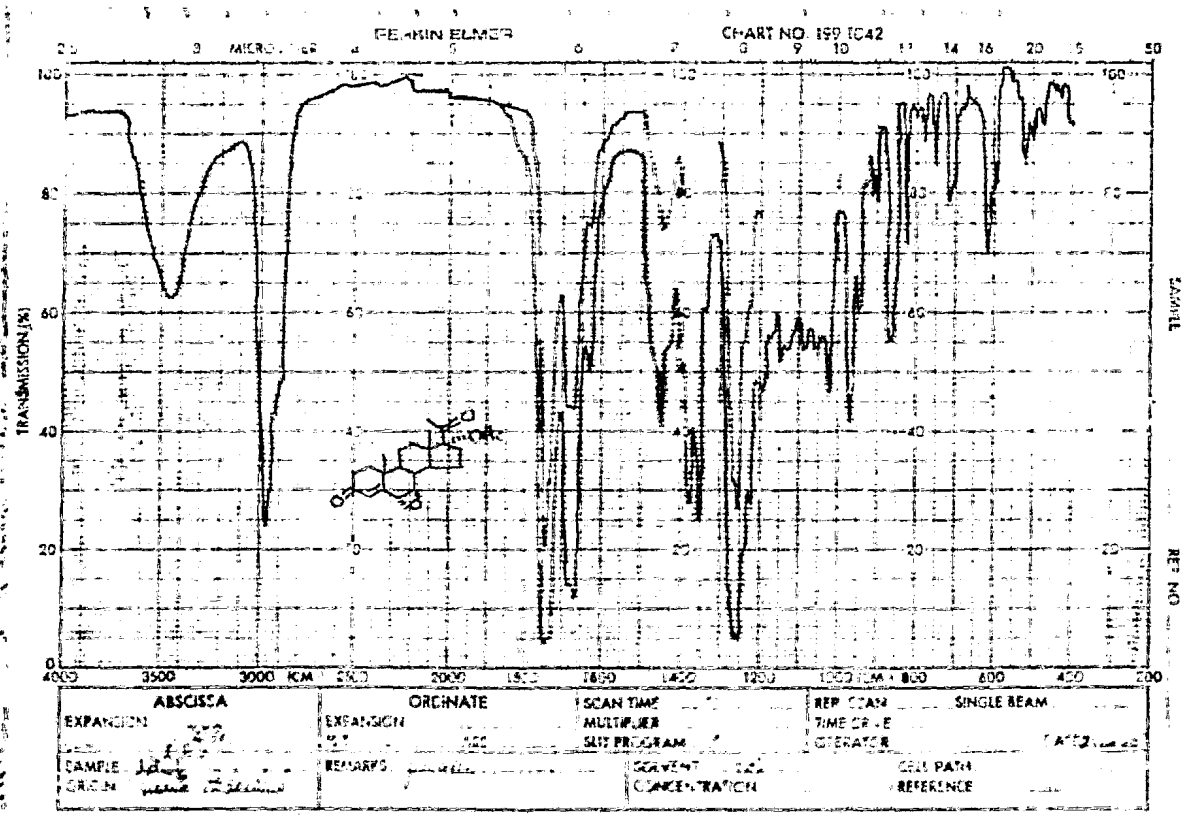
UV



|   |                           |                         |                      |
|---|---------------------------|-------------------------|----------------------|
| <br>SAMPLE _____ | CURVE NO. <u>4555</u>     | SCAN SPEED <u>rapid</u> | OPERATOR <u>Deke</u> |
|   | CONC. _____               | SLIT <u>25</u>          | DATE <u>10/11/52</u> |
| ORIGIN <u>Lucy P. Ballik</u>  | CELL PATH <u>1cm</u>      | REMARKS _____           |                      |
| SOLVENT <u>methanol</u>   | REFERENCE <u>methanol</u> | _____                   |                      |

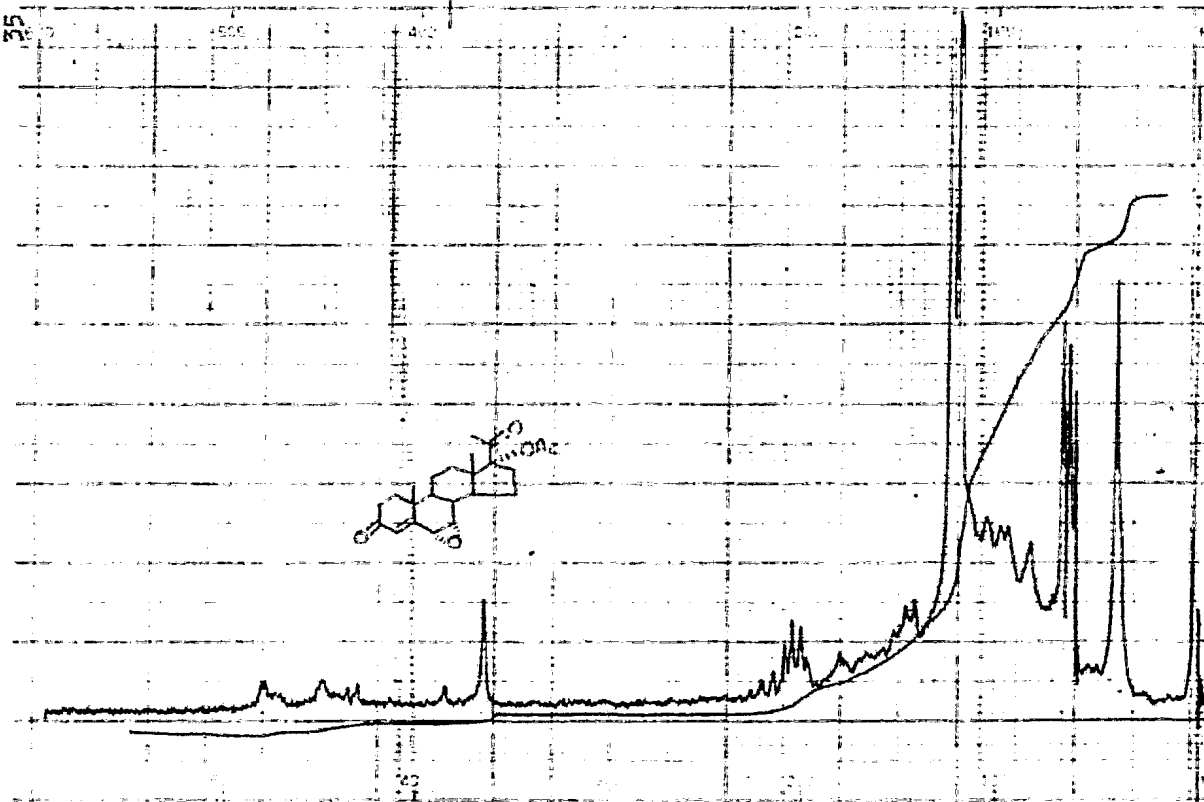
PART NO. 202-1511

PERKIN-ELMER



SAMPLE

REF. NO.

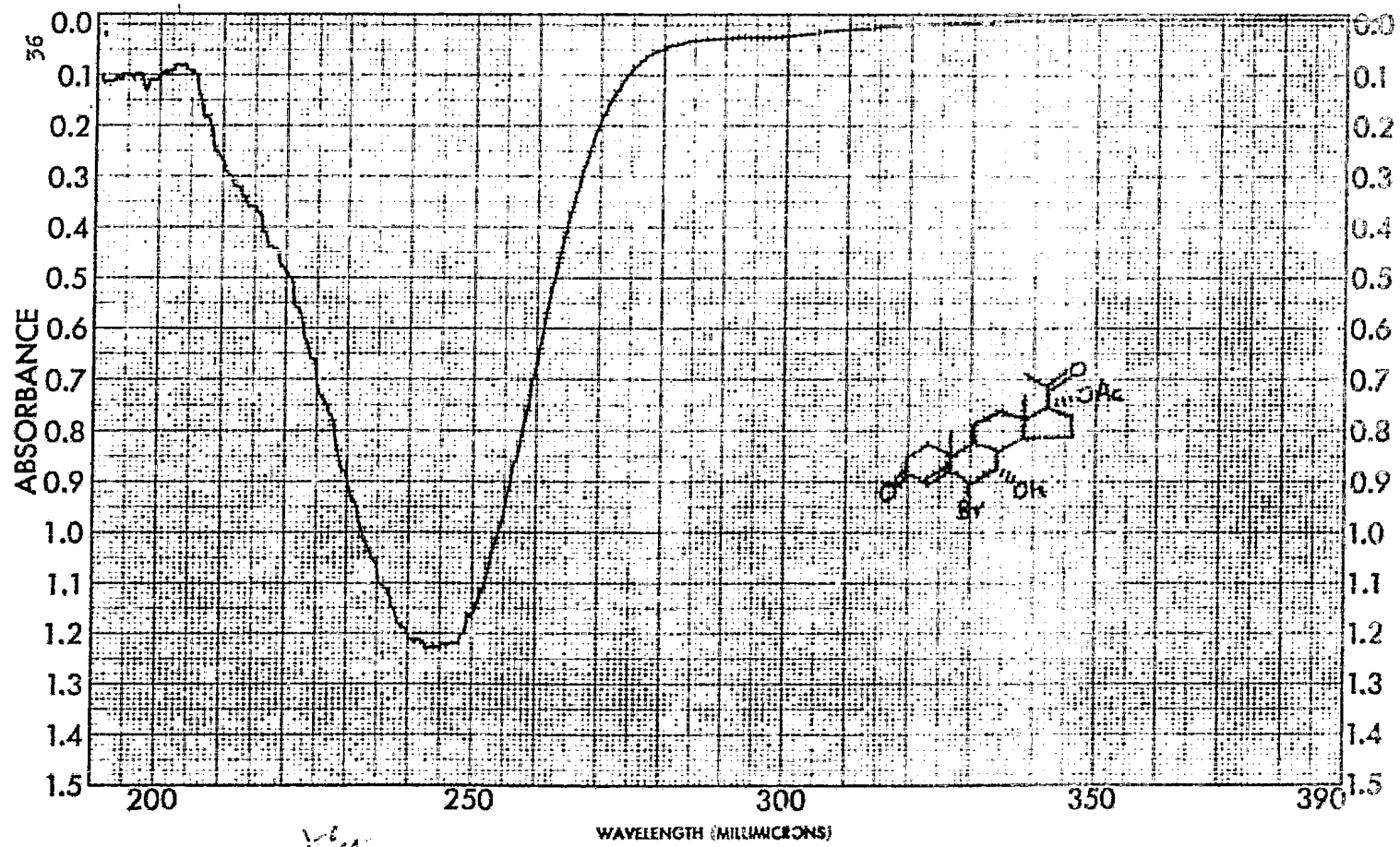


NMR SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
 SAMPLE \_\_\_\_\_  
 150-60°C.  
 REFERENCE 17H  
 SOLVENT \_\_\_\_\_  
 CON. \_\_\_\_\_  
 AMPLITUDE \_\_\_\_\_  
 SPECTRUM \_\_\_\_\_  
 NUMBER \_\_\_\_\_  
 H. LEVEL \_\_\_\_\_  
 GAIN \_\_\_\_\_  
 X  
 GEL \_\_\_\_\_  
 X  
 FILTER \_\_\_\_\_  
 X  
 SWEEP TIME \_\_\_\_\_  
 1200 100000 SEC  
 DATE \_\_\_\_\_  
 OPERATOR \_\_\_\_\_  
 REMARKS \_\_\_\_\_

HITACHI PERKIN ELMER

CHART NO. 439 0003 PRINTED IN JAPAN

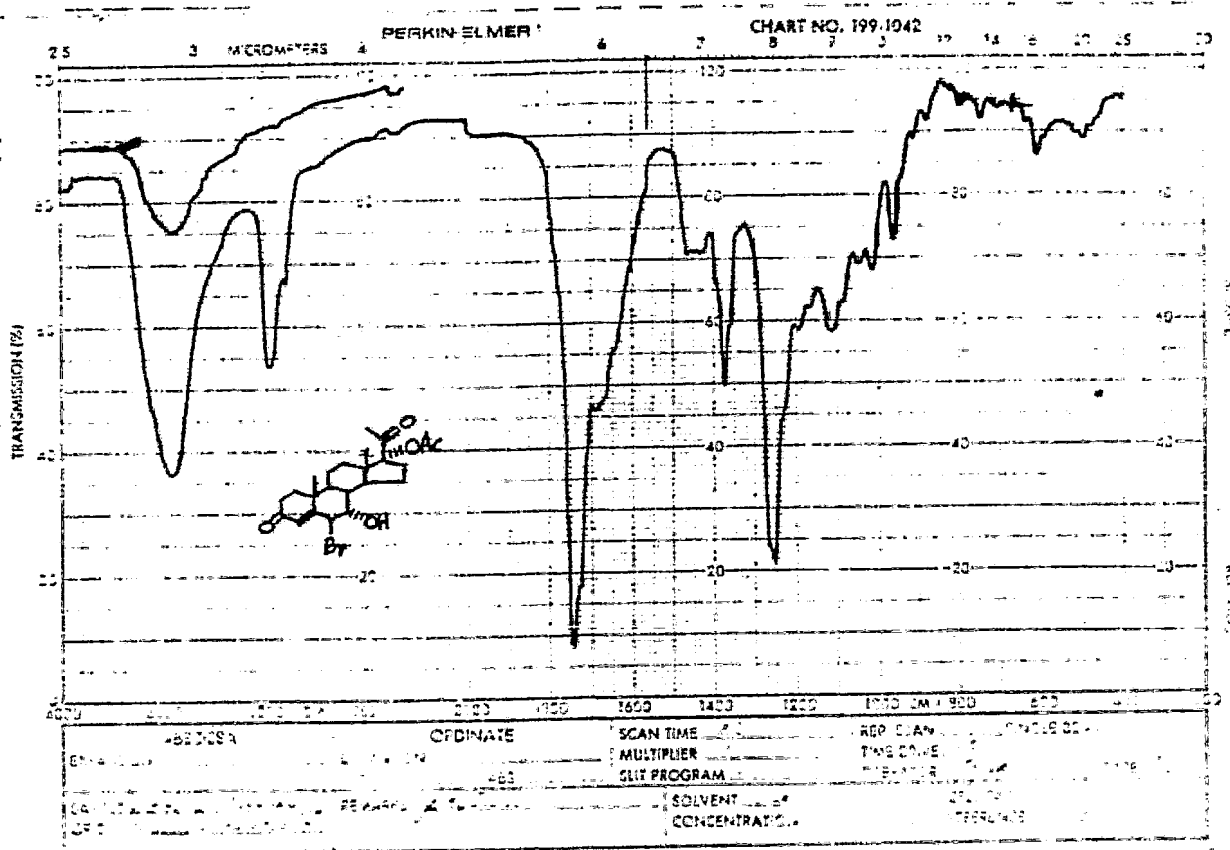
Uv



|                     |                        |                        |                       |
|---------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| SAMPLE <u>11236</u> | CURVE NO. <u>11236</u> | SCAN SPEED <u>1000</u> | OPERATOR <u>11236</u> |
| ORIGIN <u>11236</u> | CONC. <u>11236</u>     | SLIT <u>11236</u>      | DATE <u>11236</u>     |
| SOL. <u>11236</u>   | CELL PATH <u>11236</u> | REMARKS                |                       |

PART NO. 903 1413 900

PERRIN-ELMER



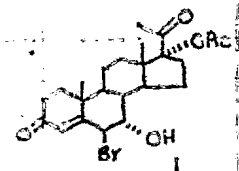
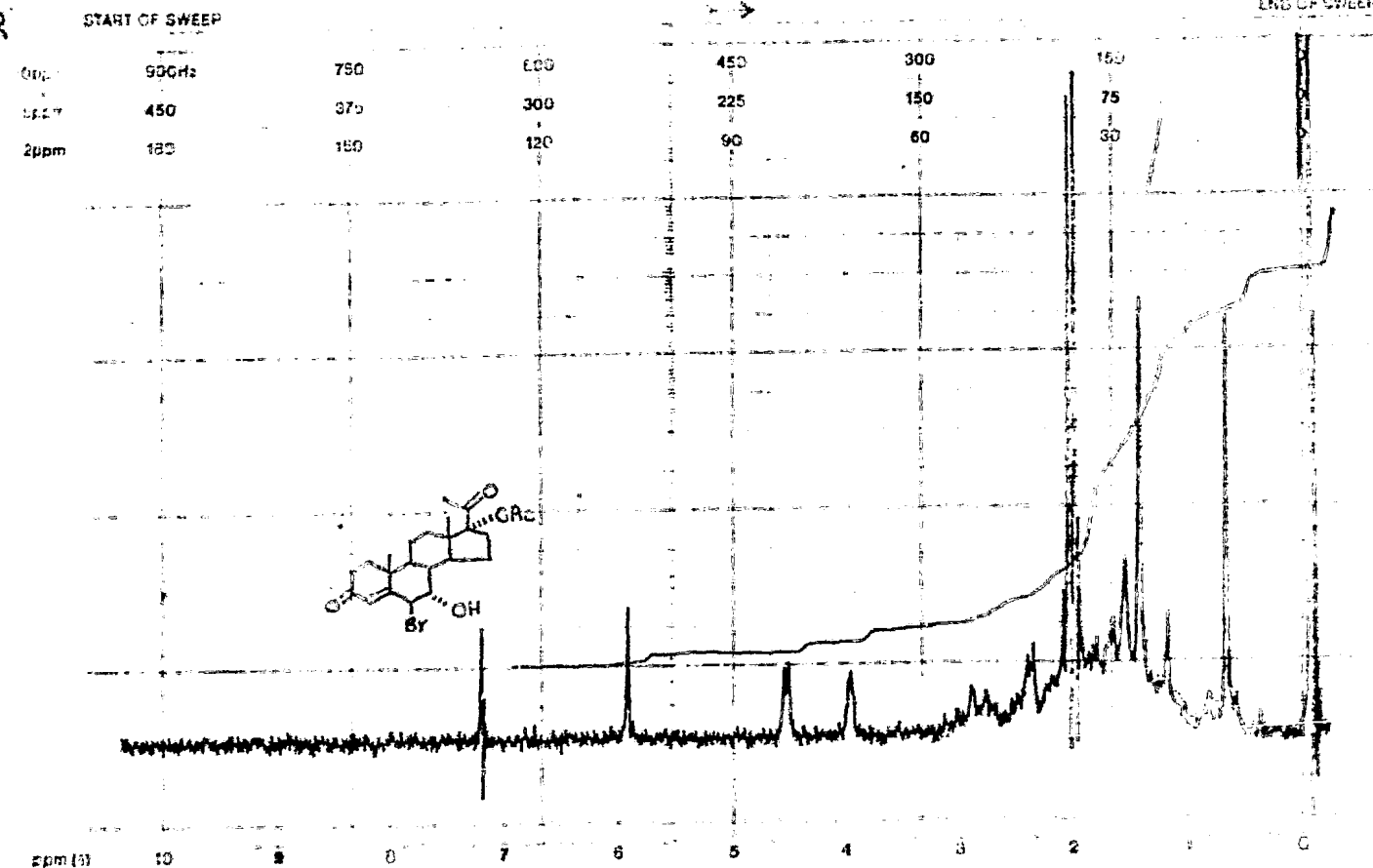




varian instrument division

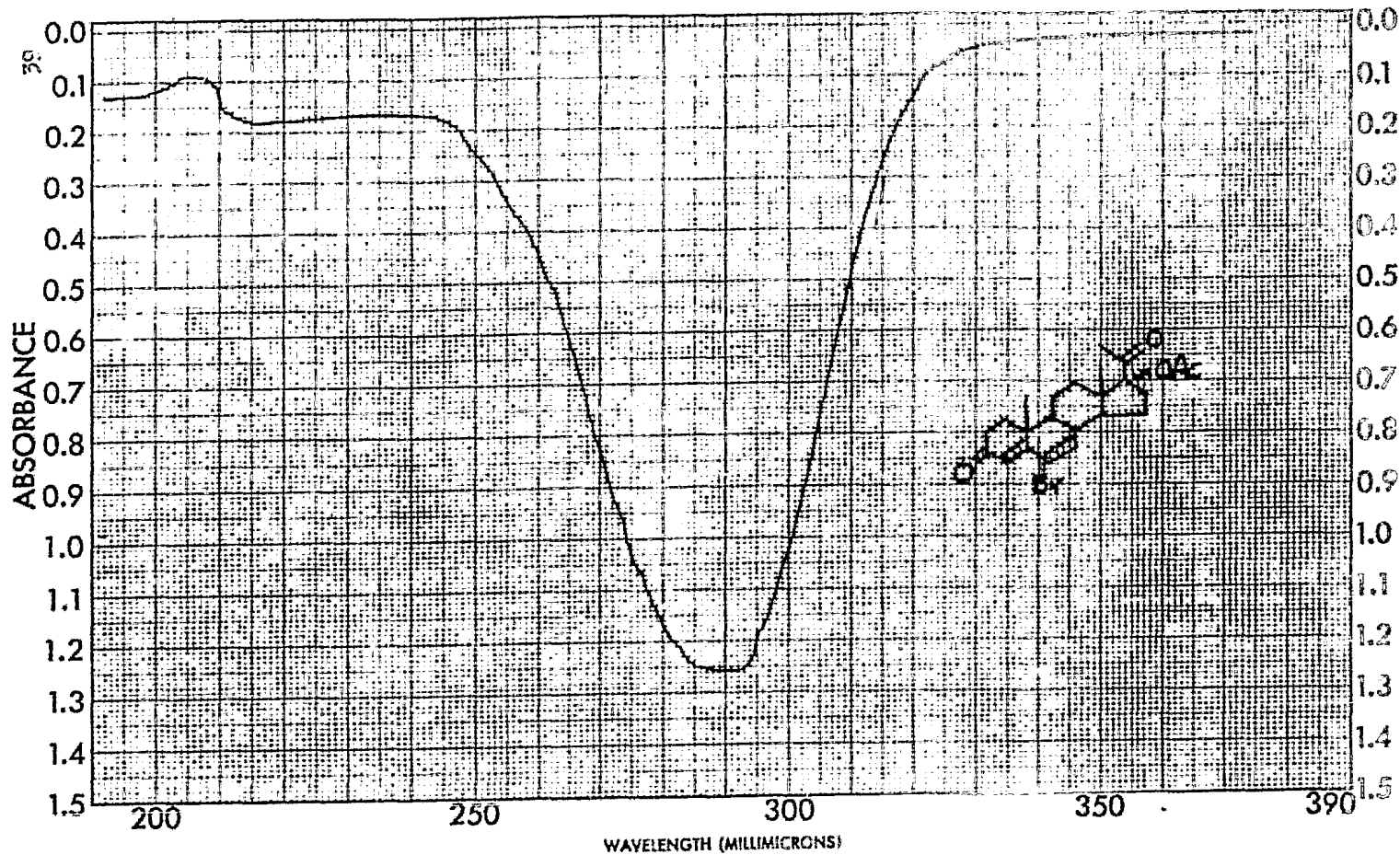
toronto california

38



|              |     |          |      |      |              |    |     |             |    |         |  |             |      |
|--------------|-----|----------|------|------|--------------|----|-----|-------------|----|---------|--|-------------|------|
| LOCK FOS     | OFF | SPE/IRLM | AMPL | 1000 | SWEEP TIME   | 5  | PPM | ANALYSIS    | 10 | SAMPLE  |  | CHARGE      |      |
| LOCK POWER   | 100 | INTEN    | 0.5  | MG   | SWEEP WIDTH  | 10 | PPM | ZERO REF    | 0  |         |  | LABEL       |      |
| DECOUPLE FOS | OFF | RF POWER | 0.5  | MG   | END OF SWEEP | 0  | PPM | SAMPLE TEMP | 0  | SOLVENT |  | USEFUL TIME | 3.00 |

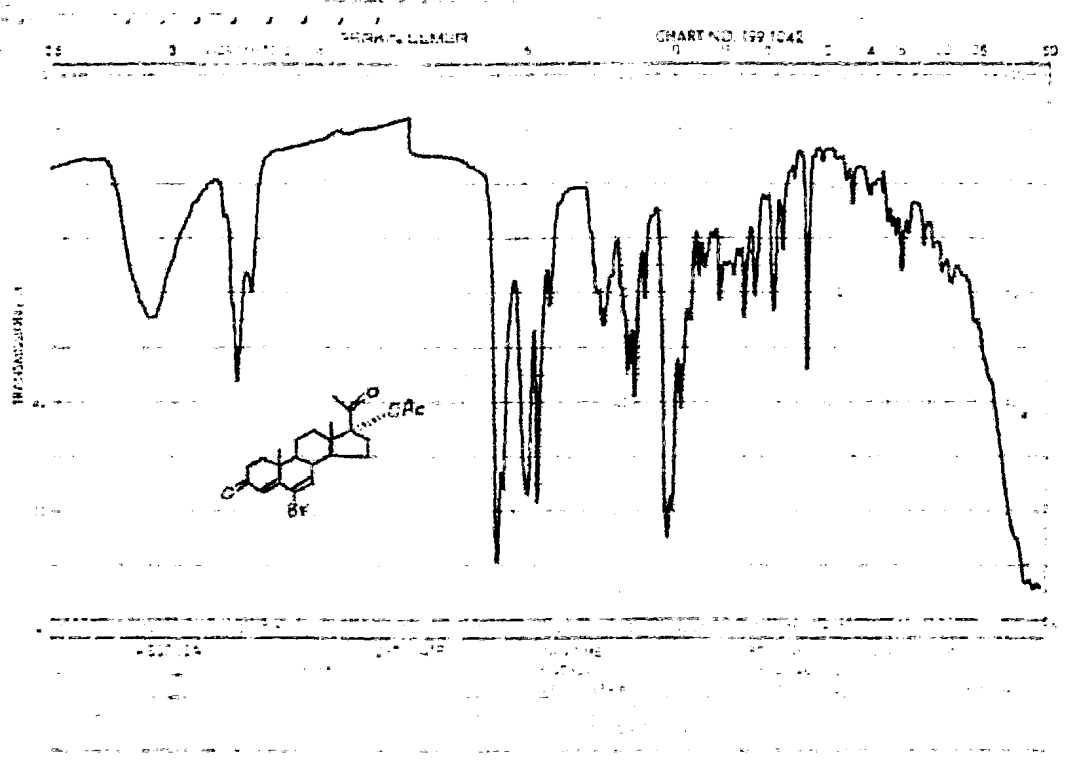
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



|                                  |                      |                        |                          |
|----------------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|
| SAMPLE <i>1000 &amp; 1000</i>    | CURVE NO. <i>211</i> | SCAN SPEED <i>6000</i> | OPERATOR <i>H. Smith</i> |
| ORIGIN <i>1000 &amp; 1000</i>    | CONC.                | SLIT                   | DATE <i>10-8-52</i>      |
| SOLVENT <i>CHCl<sub>3</sub></i>  | CELL PATH            | REMARKS                |                          |
| REFERENCE <i>1000 &amp; 1000</i> |                      |                        |                          |

PART NO. 202-1511

PERKIN-ELMER



41

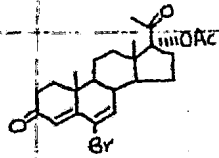
START OF SWEEP

END OF SWEEP

|       |       |     |     |     |     |     |
|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 10ppm | 900Hz | 750 | 600 | 450 | 300 | 150 |
| 5ppm  | 450   | 375 | 300 | 225 | 150 | 75  |
| 2ppm  | 180   | 150 | 120 | 90  | 60  | 30  |

palo alto california

varian instrument division

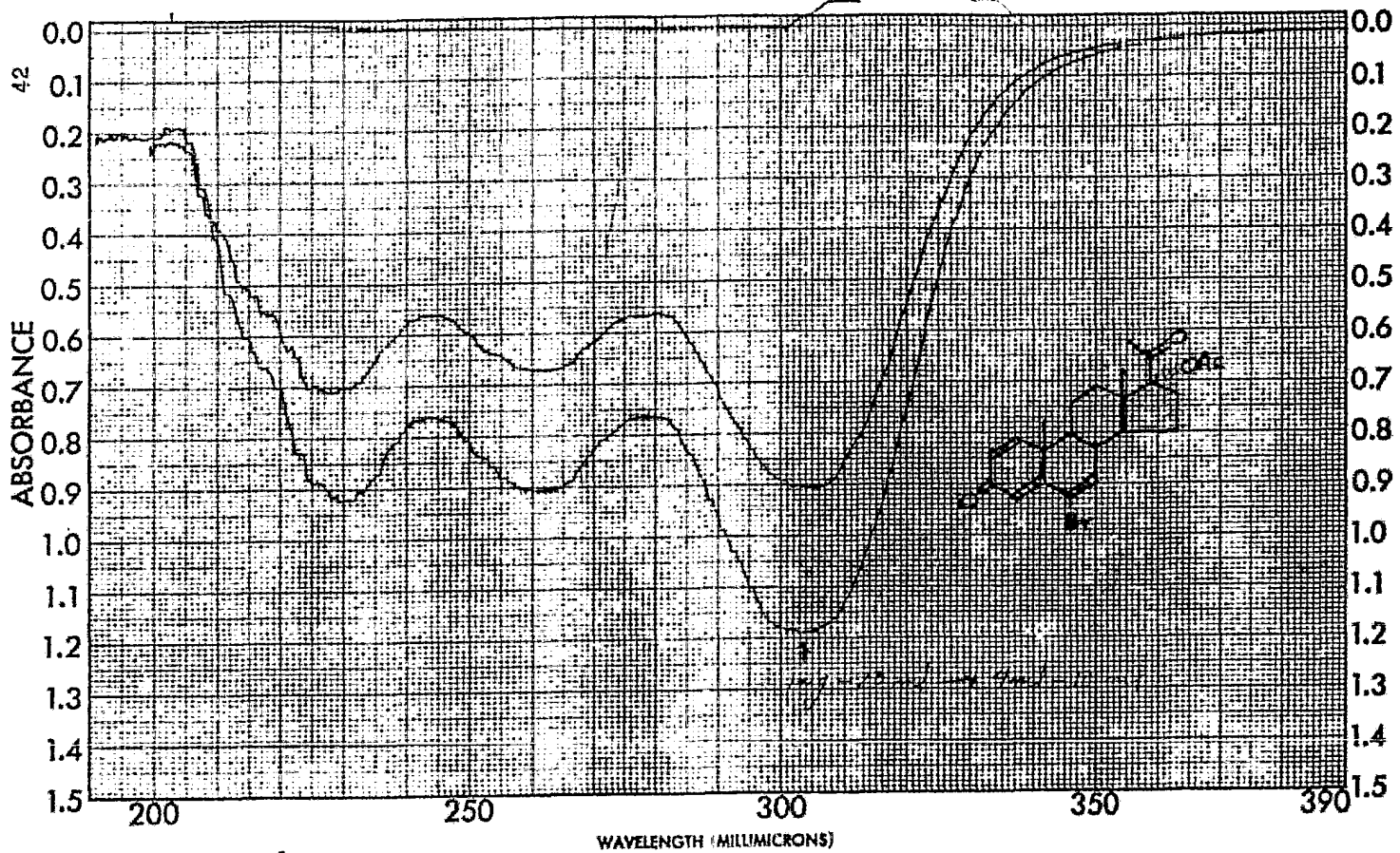


ppm (τ) 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

|              |     |               |      |              |     |             |         |             |
|--------------|-----|---------------|------|--------------|-----|-------------|---------|-------------|
| LOCK POS     | ppm | SPECTRUM AMPL | 3000 | SWEEP TIME   | min | ND          | SAMPLE  | OPERATOR    |
| LOCK POWER   | mG  | FILTER        | 2    | SWEEP WIDTH  | ppm | ZERO REF    | DATE    | 20-1-68     |
| DECOUPLE POS | ppm | RF POWER      | 0    | END OF SWEEP | ppm | SAMPLE TEMP | SOLVENT | SPECTRUM NO |

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

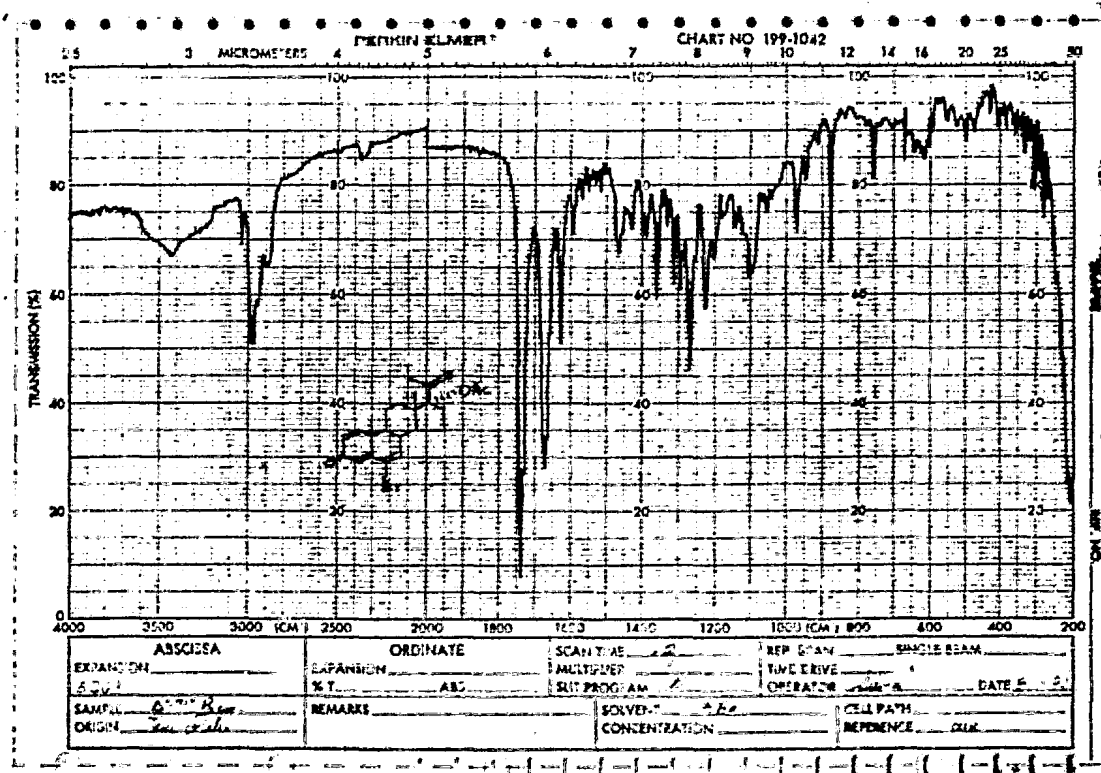
UV



|                    |                      |                       |                     |
|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| SAMPLE <i>24C</i>  | CURVE NO. <i>1</i>   | SCAN SPEED <i>200</i> | OPERATOR <i>...</i> |
| ORIGIN <i>...</i>  | CONC. <i>...</i>     | SPLIT <i>50</i>       | DATE <i>...</i>     |
| SOLVENT <i>...</i> | CELL PATH <i>...</i> | REMARKS               |                     |
|                    | REFERENCE <i>...</i> |                       |                     |

ART. NO. 202-1011

PERRIN-ELMER



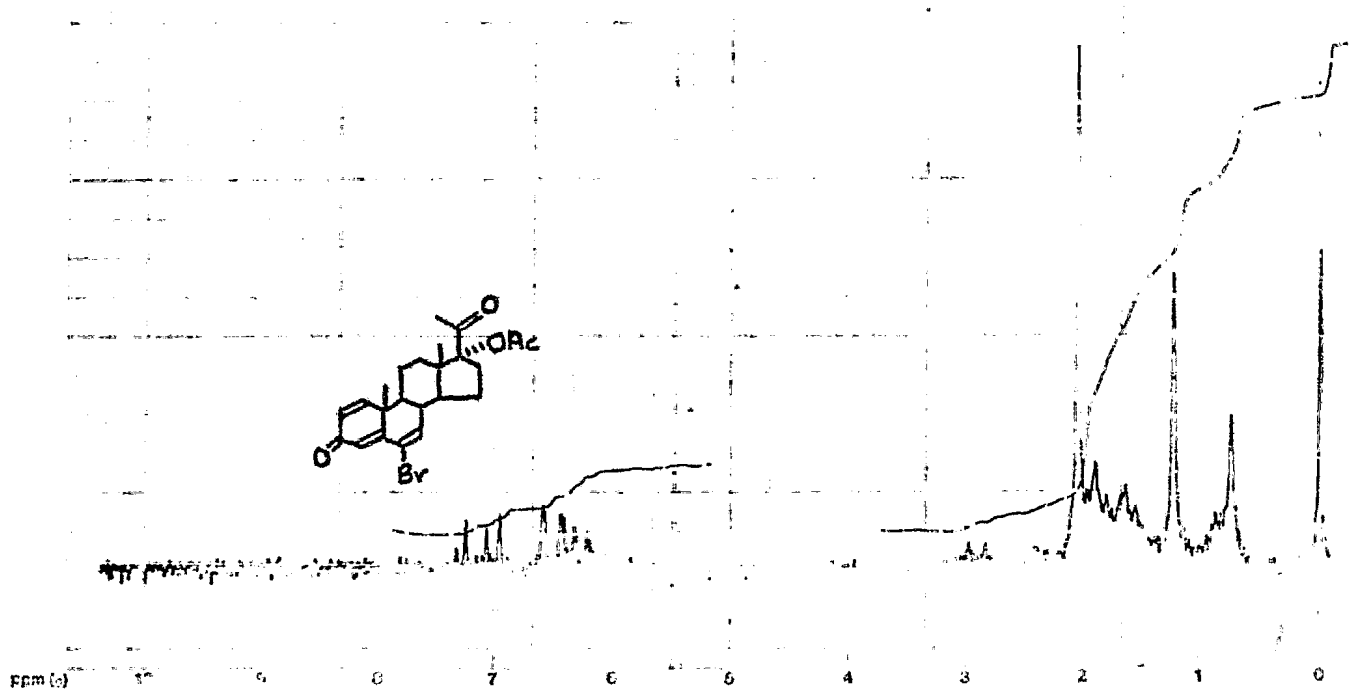


Varian instrument division

Palo Alto, California

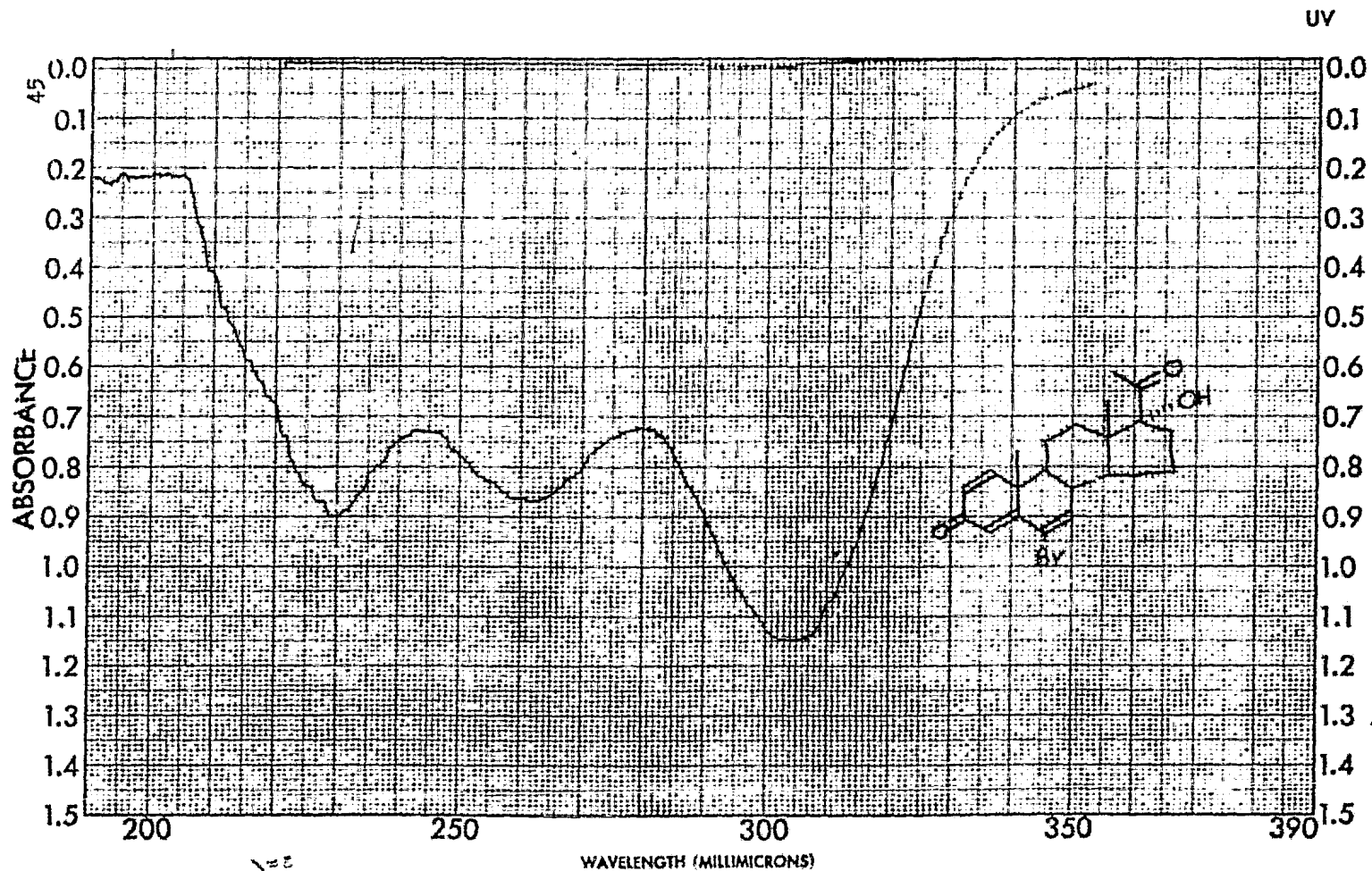
44

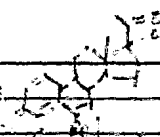
| ppm    | START | STOP | INTEGRATION | AREA | CLASS |
|--------|-------|------|-------------|------|-------|
| 10 ppm | 10.0  | 7.5  | 6.0         | 1.0  | 1     |
| 5 ppm  | 5.0   | 3.0  | 1.0         | 1.0  | 1     |
| 2 ppm  | 1.5   | 1.0  | 1.0         | 1.0  | 1     |



LOCK POS: YES      PWR: 50%      SWEEP: 0.5%      GAIN: 100      SENS: 100      DAMP: 0.1      RES: 0.5      FREQ: 90.00 MHz  
 LOCK POWER: YES      PWR: 50%      SWEEP: 0.5%      GAIN: 100      SENS: 100      DAMP: 0.1      RES: 0.5      FREQ: 90.00 MHz  
 E-DOUBLE: NO      PWR: 50%      SWEEP: 0.5%      GAIN: 100      SENS: 100      DAMP: 0.1      RES: 0.5      FREQ: 90.00 MHz  
 DECOUPLE: NO      PWR: 50%      SWEEP: 0.5%      GAIN: 100      SENS: 100      DAMP: 0.1      RES: 0.5      FREQ: 90.00 MHz

EM-390 90 MHz NMR SPECTROSCOPY

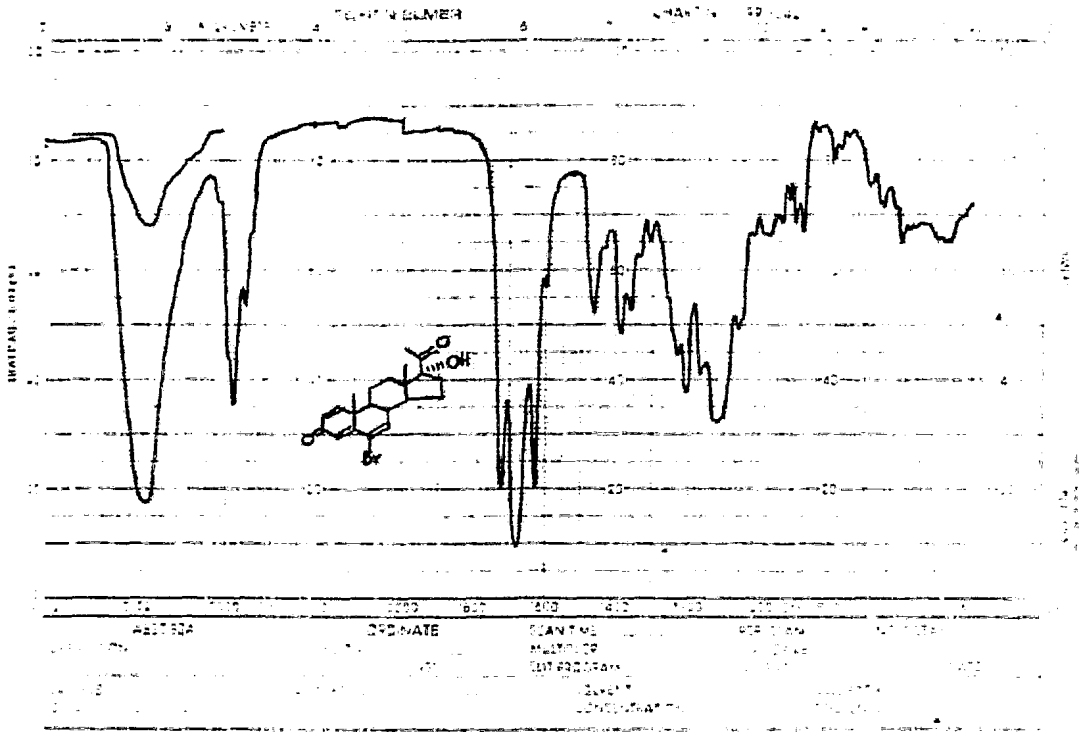


|  |   |                        |                |
|--|---|------------------------|----------------|
| SAMPLE  | CURVE NO. <u>122</u>                              | SCAN SPEED <u>2200</u> | OPERATOR _____ |
| ORIGIN _____   | CONC. <u>0.2 mg/ml in 0.5 ml CHCl<sub>3</sub></u> | SLIT <u>10</u>         | DATE _____     |
| SOLVENT _____  | CELL PATH <u>1 cm</u>                             | REMARKS _____          |                |
| <p style="text-align: center;">*****</p>   |   |                        |                |

PART NO. 202 1411 000

PERKIN-ELMER





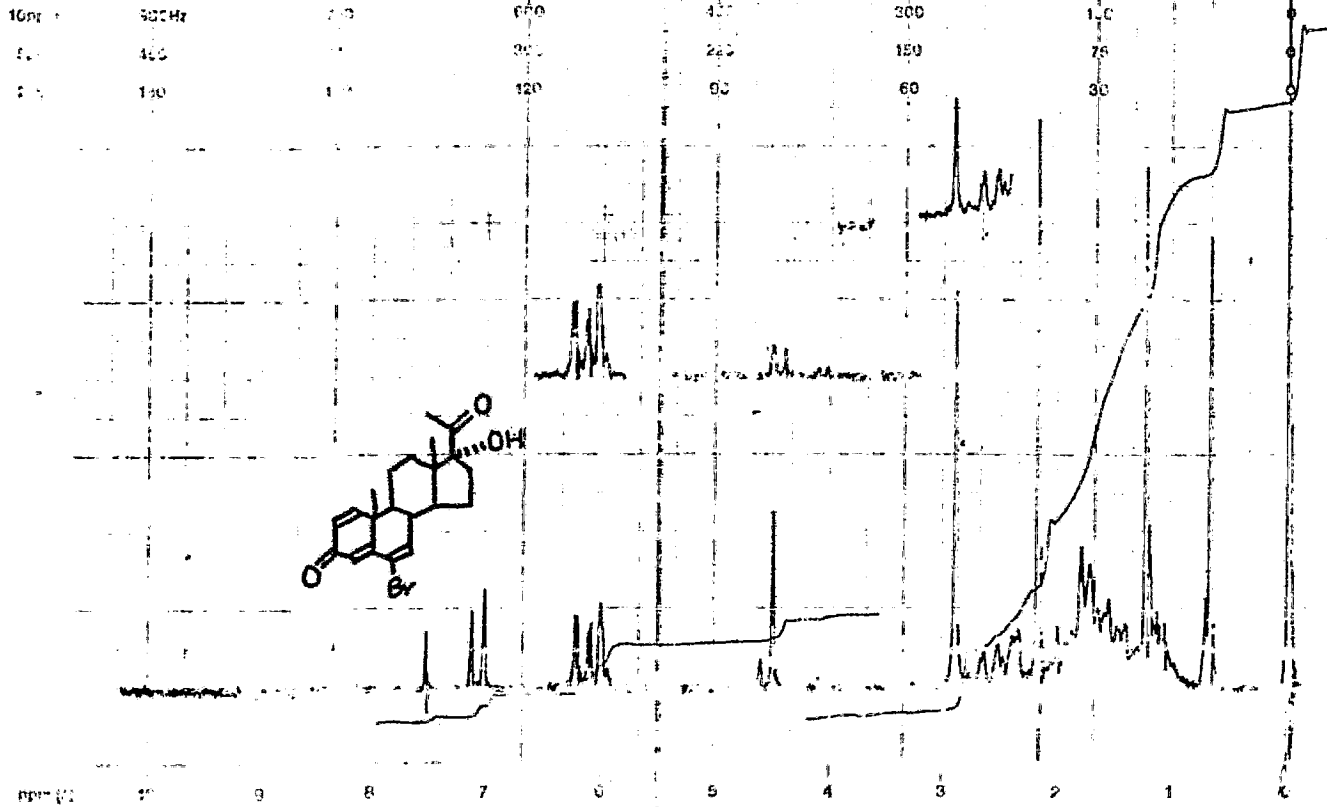
varian instrument division  
palo alto calif. 94301

47

START OF SWEEP

→

END OF SWEEP

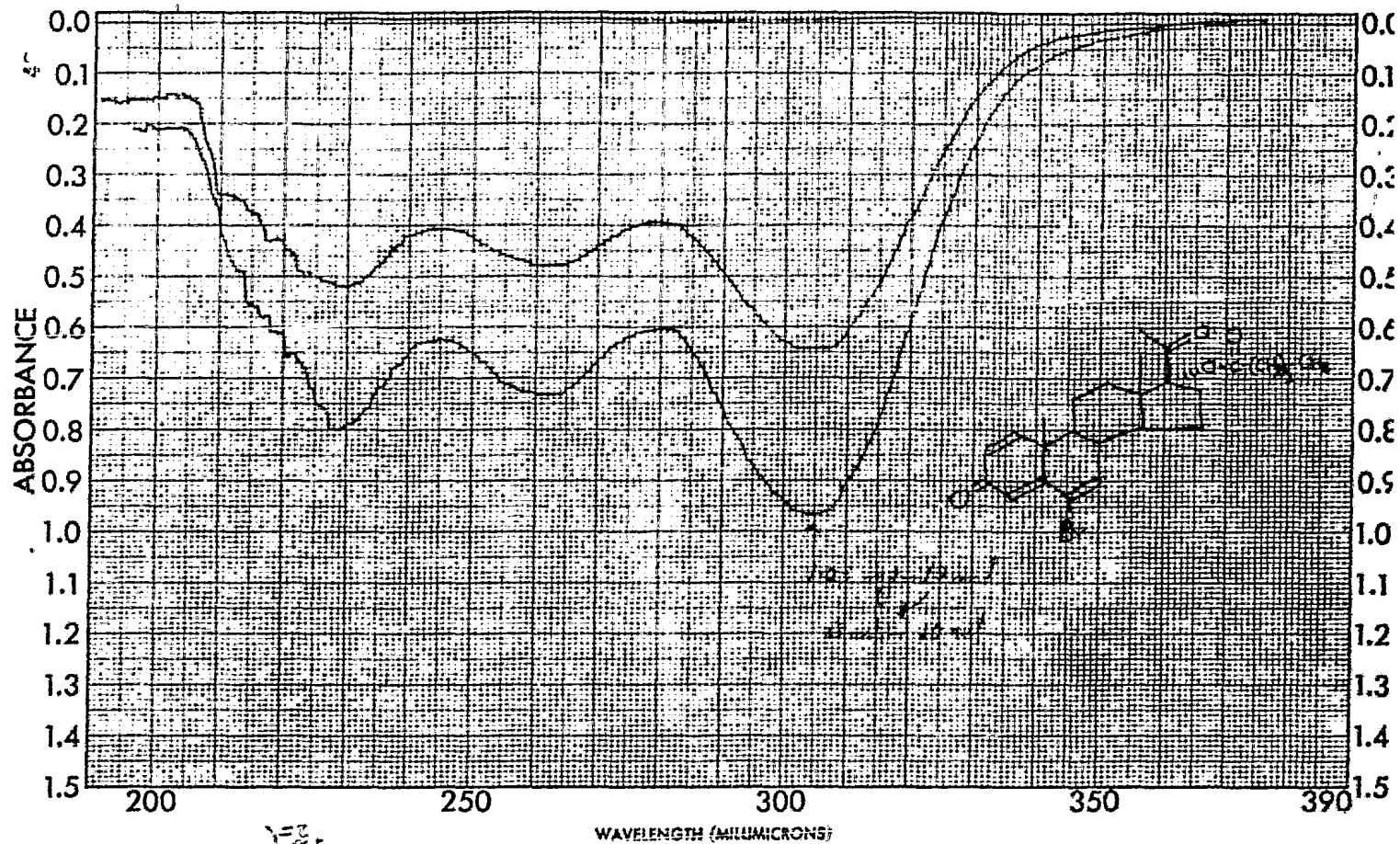


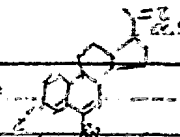
|             |        |        |        |        |        |        |        |
|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| NAME        | NO. OF | NO. OF | NO. OF | NO. OF | NO. OF | NO. OF | NO. OF |
| LOCK FUELER | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     |
| DETECTORS   | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     |
| CONTROL     | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     |

*Handwritten notes:*  
 1. 7.5 ppm  
 2. 6.2 ppm  
 3. 6.1 ppm  
 4. 3.2 ppm  
 5. 2.2 ppm  
 6. 1.2 ppm  
 7. 0.8 ppm  
 8. 0.5 ppm  
 9. 0.2 ppm  
 10. 0.1 ppm

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

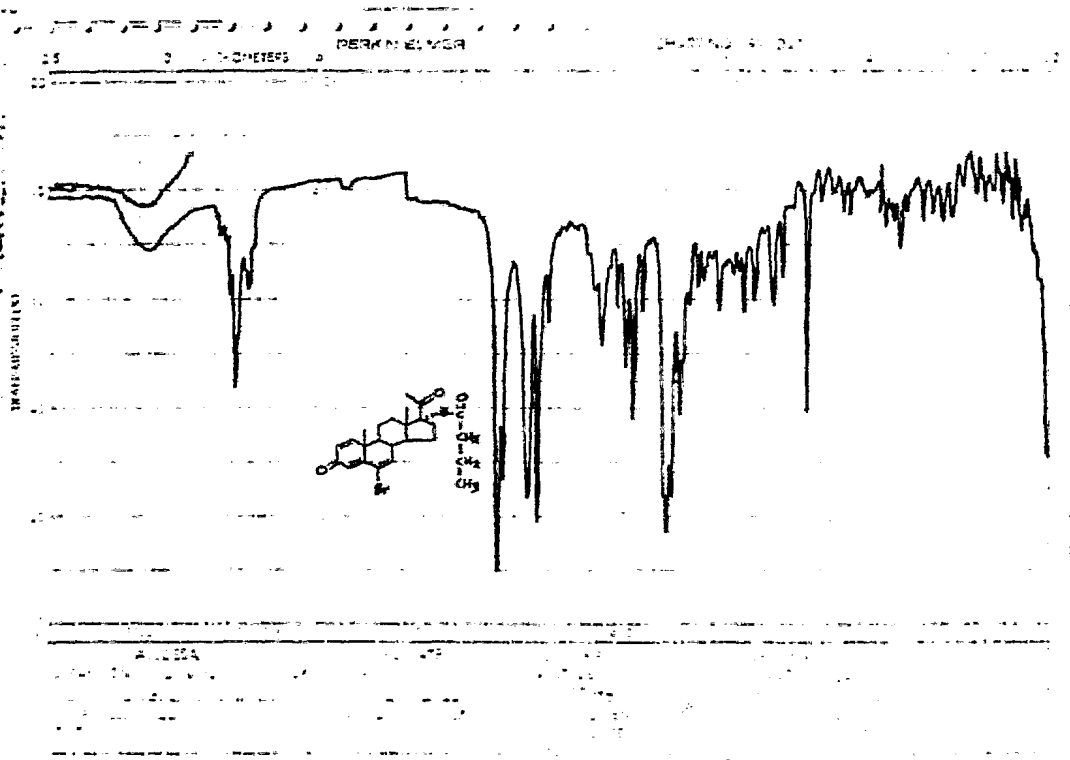
UV



|  |                                       |                       |                    |
|--|---------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| <br>SAMPLE _____<br>ORIGIN _____<br>SOLVENT _____ | CURVE NO. <u>13.5</u>                 | SCAN SPEED <u>200</u> | OPERATOR _____     |
|  | CONC. <u>1.25 mg/ml → 3 ml = 100%</u> | SPLIT <u>5</u>        | DATE <u>6-1-54</u> |
| REFERENCE _____  | CELL PATH <u>1 cm</u>                 | REMARKS _____         |                    |

PART NO. 20-1011-25

PERKIN-ELMER





varian instrument division

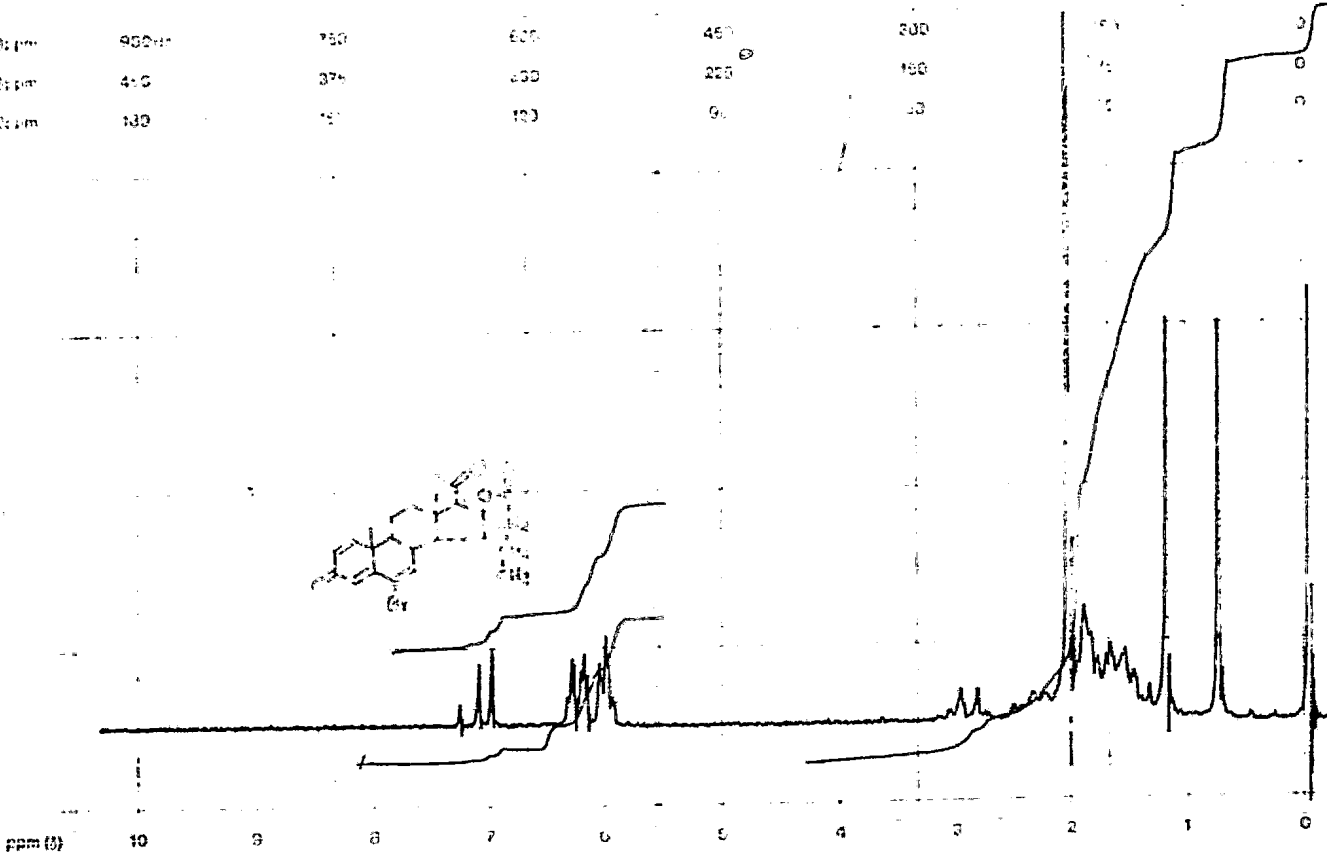
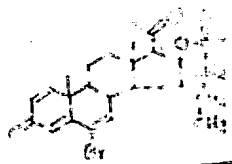
palo alto, california

50

START OF SWEEP

END OF SWEEP

|       |        |     |     |     |     |
|-------|--------|-----|-----|-----|-----|
| 10:00 | 800 Hz | 750 | 600 | 450 | 300 |
| 5:00  | 4:00   | 375 | 300 | 225 | 150 |
| 2:00  | 1:30   | 150 | 100 | 75  | 50  |



|                  |     |          |      |              |     |             |         |              |
|------------------|-----|----------|------|--------------|-----|-------------|---------|--------------|
| LOCK POS         | ppm | SPECTROM | AMPL | SWEEP TIME   | ppm | ANALYST     | SAMPLE  | OPERATOR     |
| LOCK POWER       | mG  | FILTER   | sec  | SWEEP WIDTH  | ppm | ZERO REF    | DATE    |              |
| DECOUPLE POS     | ppm | RF POWER | mG   | END OF SWEEP | ppm | SAMPLE TEMP | SOLVENT | SPECTRUM NO. |
| DECOUPLING POWER | mG  |          |      |              |     |             |         |              |

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

**CONCLUSIONES**

Se logró el objetivo fundamental de este trabajo, que como se había dicho al principio, era la preparación de dos nuevos derivados de la progesterona, con el propósito de hacer estudios posteriores de actividad antiandrogénica en animales.

Estos dos nuevos derivados de la progesterona con actividad antiandrogénica potencial son:

la  $17\alpha$  - acetoxi - 1,4,6 - pregnatrien -  $6\beta$  - bromo - 3,20 - diona,

y la  $17\alpha$  - butiroxi - 1,4,6 - pregnatrien -  $6\beta$  - bromo - 3,20 - diona.

**BIBLIOGRAFIA**



- 1) Burger, A. Medicinal Chemistry. 3<sup>rd</sup> edition. John Wiley and Sons, Inc. New York. (1970).
- 2) Briggs, N. H. and Frotherton, J. Steroid Biochemistry and Pharmacology. Academic Press. New York. (1970).
- 3) Garong, W. P. and Martin, L. Frontiers in Neuroendocrinology. Oxford University Press. New York (1969).
- 4) Fried, J. and Edwards, J. A. Organic Reactions in Steroid Chemistry. Van Nostrand Reinhold Company. New York (1972).
- 5) Djerassi, C. Steroid Reactions. Holden Day, Inc. San Francisco (1963).
- 6) Nakanishi, K. Infrared Absorption Spectroscopy, Holden Day, Inc. San Francisco (1964).
- 7) Klyne, W. Química de los Esteroides. Compañía Editorial Continental, S. A. Madrid, España (1970).
- 8) Creswell, C. J., et al. Spectral Analysis of Organic Compounds. 2<sup>nd</sup> edition. Burgess Minneapolis, Min. (1972).
- 9) Sprecht, H., et al. Preparation of  $\Delta^{4,6} - 3 - \text{oxo}$  Steroids. Chemical Abstracts, 64, 14245, (1966).
- 10) Agnello, E. J. and Laubach, G. D. The Dehydrogenation of Corticosteroids with Chloranil. Journal of American Chemical Society, 82, 4293, (1960).
- 11) Schering, A. G. Selective Epoxidation of Steroids. Chemical Abstracts, 67, 32329, (1967).

12) Tentsch, G. et al. J. Med. Chem., 16, N° 12, 1370, (1973 ).

13) Turner, A. B. and Ringold, H. S. Applications of High-Potential Quinones. Part I. The Mechanism of Dehydrogenation of Steroidal Ketones by 2,3 - dichloro - 5,6 - dicyano - benzoquinone. Journal of Chemical Society C, 1720, (1967).

14) Ligon, S. K. Síntesis de Derivados de Progesterona con - Acción Antiandrogénica Potencial. UNAM, México. (1978).

15) Pradhan, S. K. et al. Dehydrogenation of Steroids with - DDQ. Journal of Organic Chemistry Society, 29, 601, (1964).

16) Fieser, L. F. y Fieser, M. Esteroides. 3<sup>a</sup> ed. Reinhold - (1959).