

2 Ej. No. 25



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE 1 OC, 2 OC; 6 OC, 7 OC; 16 OC, 17 OC-  
TRICICLOMETILEN - 4 - PREGNEN - 3, 20 - DIONA  
Y 6 OC, 7 OC; 16 OC, 17 OC - DIEPOXI - 1, 4-  
PREGNADIEN - 3, 20 - DIC



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

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 :  
ROSA ELVA RIVERA SANTILLAN

MEXICO, D. F.

1984



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.

## INDICE

			Pag.
CAPITULO	I:	INTRODUCCION . . . . .	1
		Esquema A . . . . .	4
CAPITULO	II:	GENERALIDADES . . . . .	9
CAPITULO	III:	DISCUSION . . . . .	13
		Esquema B . . . . .	14
CAPITULO	IV:	PARTE EXPERIMENTAL . . . . .	23
		Notas . . . . .	24
CAPITULO	V:	ESPECTROS . . . . .	40
CAPITULO	VI:	CONCLUSIONES . . . . .	67
CAPITULO	VII:	BIBLIOGRAFIA . . . . .	68

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

Desde los tiempos más remotos uno de los problemas que enfrenta la humanidad es el concerniente a las enfermedades.

En la antigüedad el hombre para curar estas enfermedades mezcló hierbas y órganos de animales de acuerdo a creencias astrológicas y religiosas<sup>1</sup>. Las interpretaciones y deducciones producidas por la necesidad de curar llevaron a la humanidad a la creación de una medicina empírica<sup>2</sup>, que aunque llegó a tener algunos resultados positivos, adquiridos por la experiencia, tales como la acción de la quinina en las fiebres palúdicas, del mercurio en la sífilis, etc., hubo quienes dudaron de su eficiencia. Paracelso (1493-1541) observó que todas las cosas son venenosas, y esto sólo depende de la dosis<sup>1</sup>.

Hacia el siglo XVIII se lograron identificar algunos principios activos dentro de los medicamentos de esta medicina empírica. Durante el siglo XIX se efectuó una revolución científica dentro de ella. Con el desarrollo de nuevos métodos experimentales se pudieron separar los principios eficaces de los inútiles. A finales del siglo la industria química alemana se orientó hacia la obtención de nuevos fármacos. A principios del siglo XX, con el uso de éstos, se produjo un gran número de éxitos. Morton (1819-1868) introdujo el uso del éter como anestésico, Lister (1827-1912) y Sem-

melweis (1818-1865) el uso de antisépticos, Ehrlich (1854-1915) un compuesto sintético para combatir la sífilis y Behring (1854-1917) las antitoxinas<sup>1</sup>.

A partir de la Segunda Guerra Mundial se manifestó una gran expansión de la investigación y de la industria en el área farmacéutica con un mayor número y diversidad de fármacos. Esto condujo a un aumento del número de enfermedades que se pueden prevenir, controlar y curar, pues, al tiempo que se sintetizaron nuevos fármacos y se modificaron los ya existentes, se incrementó su uso, y con él, el número de reacciones tóxicas, puesto que, dentro de los límites normales de dosificación muchos fármacos tienen efectos colaterales inevitables<sup>1</sup>.

Entre los fármacos de este tipo se encuentran algunos esteroides, compuestos caracterizados por poseer un esqueleto del tipo perhidrociclopenteno fenantreno (I, esquema A) de estructura molecular relativamente plana (II) y que incluyen: esteroides, ácidos biliares, hormonas sexuales, hormonas adrenocorticales, glicósidos cardiotónicos, sapogeninas, algunos alcaloides, etc.<sup>3</sup>. Los andrógenos son particularmente un grupo complejo de hormonas sexuales<sup>4</sup> y, curiosamente, los antiandrógenos son compuestos, generalmente de tipo esteroidal, 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<sup>5</sup>.

En la actualidad el antiandrógeno más potente que se conoce es el acetato de ciproterona<sup>5</sup> (III, esquema A), sin embargo, pre-

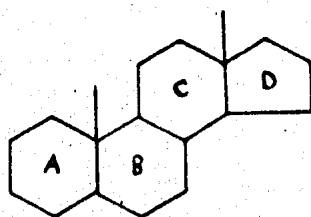
senta también efectos progestacionales colaterales que limitan su uso en el tratamiento de pacientes del sexo masculino, razón por la cual, actualmente la investigación en este campo se orienta hacia el desarrollo de nuevos fármacos con la máxima separación posible de las actividades progestacional y antiandrogénica.

Con el análisis de la relación entre la estructura molecular y la actividad biológica del acetato de ciproterona (III, esquema A) y algunos compuestos análogos<sup>5</sup>, se observa que la actividad antiandrogénica se debe, al menos en parte, a la presencia en el núcleo esteroidal del  $\alpha$ -ciclometileno (ciclopropano) en los carbonos C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, del doble enlace y del sustituyente cloro (Cl) en C<sub>6</sub> y del grupo  $\alpha$ -acetoxi en C<sub>17</sub>; los cuales, en conjunto, hacen relativamente más plana la molécula esteroidal.

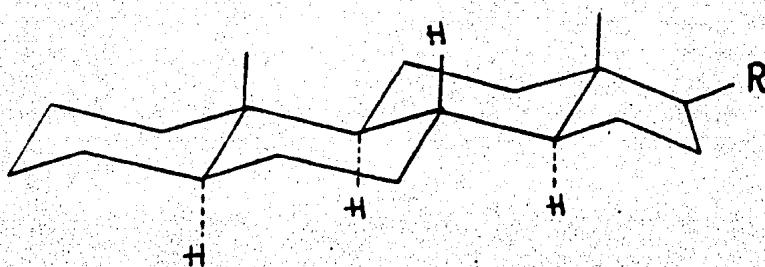
Se ha observado también que la planaridad de la molécula de esteroide eleva la actividad biológica debido a que permite la formación más rápida del complejo esteroide-receptor.

En base a lo anterior, el presente trabajo se hizo con el objeto de obtener esteroides más planos, que permitan evaluar, mediante estudios farmacológicos posteriores la importancia de los grupos  $\alpha$ -ciclometilén,  $\alpha$ -epoxi y doble enlace en las posiciones correspondientes sobre la actividad antiandrogénica. Así, se plantearon las síntesis de dos nuevos análogos del acetato de ciproterona (III, esquema A) derivados de la progesterona (IV). Uno se es estos derivados con tres ciclometilenos (ciclopropanos) en los carbonos C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> y C<sub>16</sub>-C<sub>17</sub> y el otro con un doble enlace en C<sub>1</sub> y -

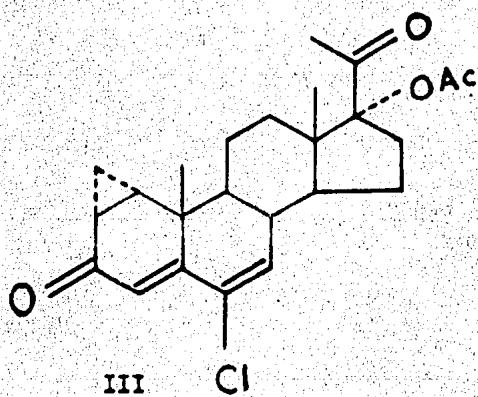
ESQUEMA A



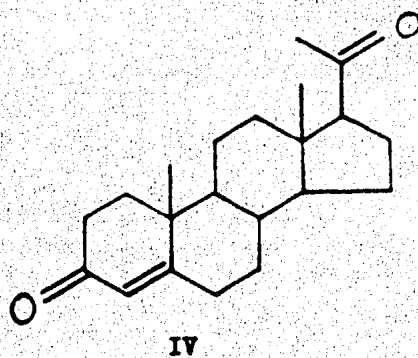
I



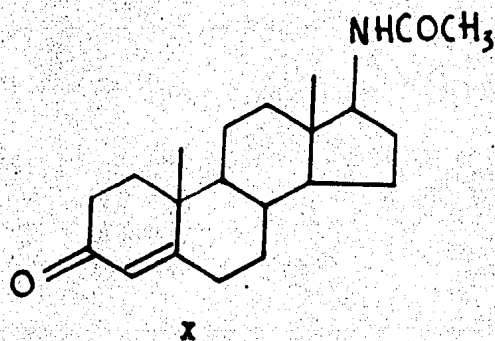
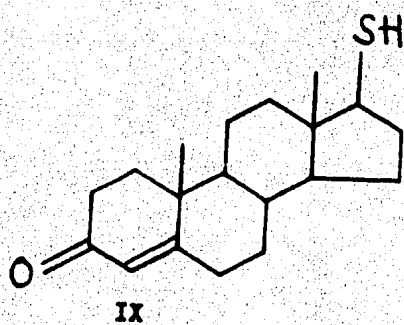
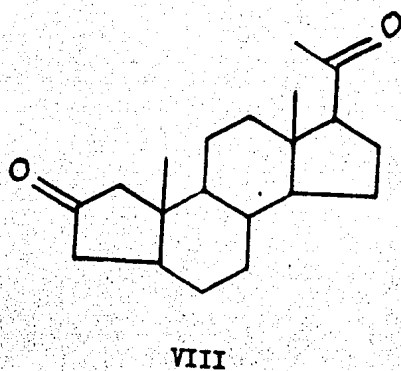
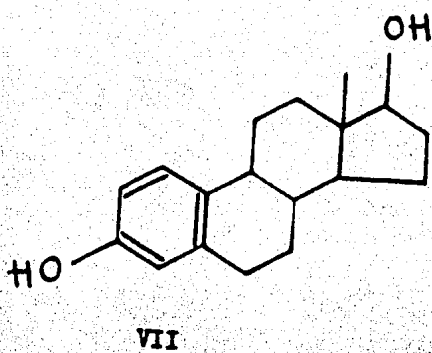
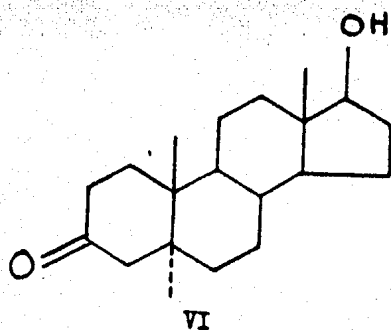
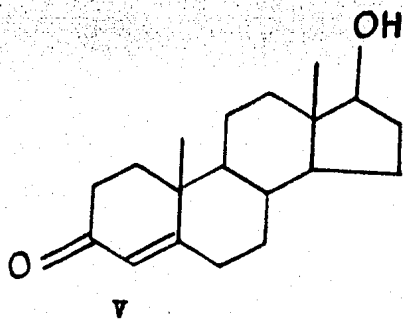
II



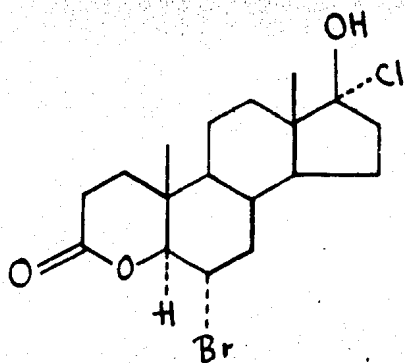
III



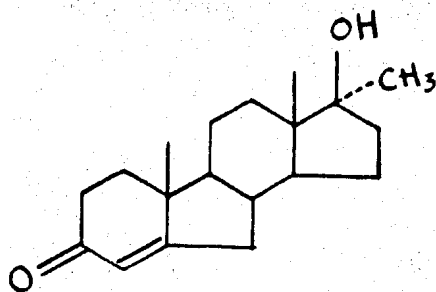
IV



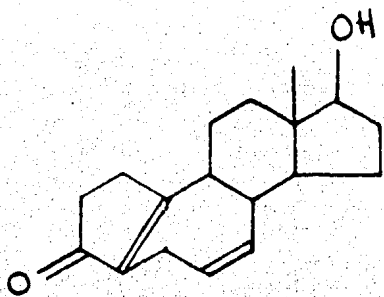




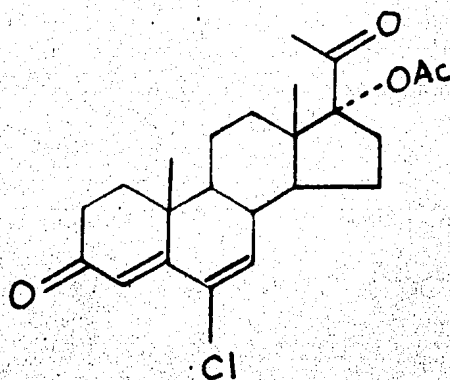
XI



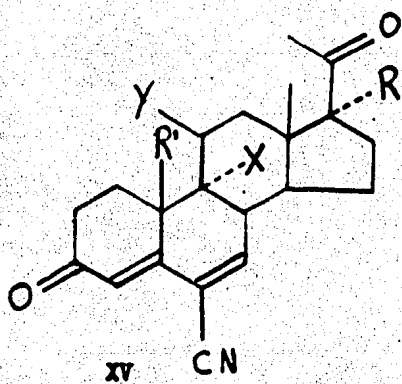
XII



XIII



XIV



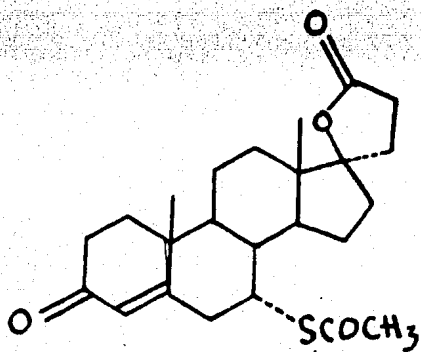
XV

R = H, OH, OAc

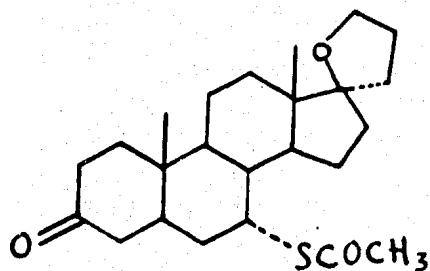
R' = CH<sub>3</sub>, H

X = F, H

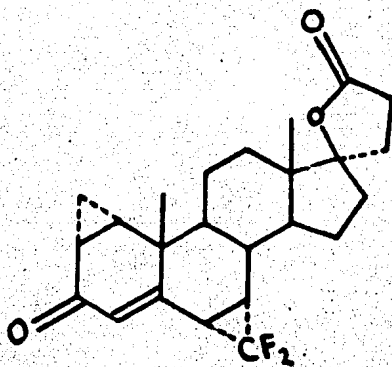
Y = H,  $\beta$ -OH, ceto



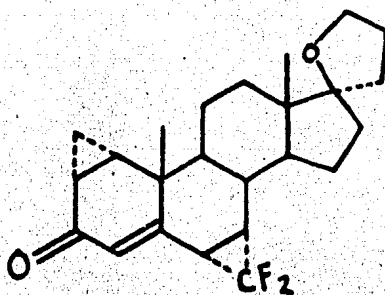
XVI



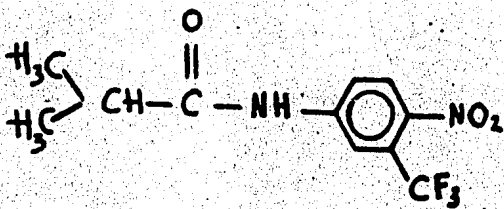
XVII



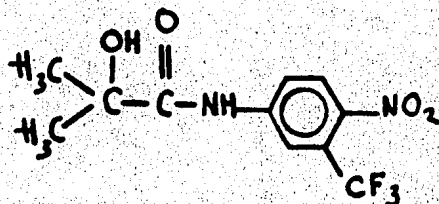
XVIII



XIX



XX



XXI

dos epóxidos en C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> y C<sub>16</sub>-C<sub>17</sub>.

## GENERALIDADES

Los andrógenos son un grupo de hormonas esteroidales caracterizadas por su efecto biológico sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios de varios animales machos. Son secretados, no sólo por los testículos, sino también por los ovarios y la corteza suprarrenal. Dentro de los naturales el más potente es la testosterona (V, esquema A), secretada por las células de Leydig, las cuales se encuentran en los testículos. Otros tejidos como el hígado y la próstata humana contribuyen en forma mínima en la elaboración de andrógenos. La síntesis de éstos en los testículos se regula por el estímulo de la hormona leuteinizante (LH) en las células de Leydig y de la hormona folículoestimulante (FSH) en el epitelio germinal<sup>5</sup>.

Los antiandrógenos son sustancias químicas (generalmente esteroideas) sintéticas, aunque también se encuentran de origen endógeno, que reducen los efectos biológicos de los andrógenos en los órganos blanco sensibles a éstos. Esto se debe principalmente a la competencia directa que existe entre los antiandrógenos y los andrógenos naturales para enlazarse con la misma proteína receptora. Sin embargo, puede deberse también a la modificación de la entrada de la testosterona (V, esquema A) a la célula ó a la inhibición de su conversión en la forma activa 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (DTH)

(VI)<sup>5</sup>.

Debido a la competencia para unirse al mismo receptor, se ha observado, al administrar antiandrógenos a animales de laboratorio y al hombre, que los órganos sexuales disminuyen en tamaño y en su función secretora. Por esta razón, estos compuestos, se utilizan - como fármacos en el tratamiento efectivo de varias enfermedades, - en especial, el cáncer prostático, otras enfermedades de la prósta ta, el acné, el exceso de vello y virilización en mujeres, la pu- bertad precoz en niños, etc.<sup>7</sup>.

Aunque anteriormente los estrógenos (hormonas sexuales femeni nas como el estradiol (VII, esquema A)) se utilizaban en el trata- miento de enfermedades producidas por la alteración del nivel de - andrógenos, no se consideran como antiandrógenos debido a que con- trarrestan el estímulo androgénico de la hormona leuteinizante - (LH), es decir, inhiben, en forma antigonadotrópica, la producción de testosterona (V), mientras que los antiandrógenos sólo antagoni zan a los andrógenos en el mismo tejido blanco<sup>5</sup>.

Existen básicamente dos formas de sintetizar un esteroide an- tiandrogénico:

1) Produciendo cambios en la estructura de la testosterona - (V, esquema A) de manera que se obtenga un efecto antagónico, es - decir, que el compuesto sintetizado interaccione con el receptor, sin producir efectos androgénicos, bloqueando la formación del com- plejo andrógeno-receptor.

2) Modificando la molécula de progesterona (IV, esquema A) - con el fin de producir una separación en las actividades progestacional y antiandrogénica (la progesterona tiene cierto efecto antiandrogénico, pero por sus efectos progestacionales no puede ser utilizada).

Muchos de los compuestos antiandrogénicos sintéticos se han obtenido por medio de estos métodos; entre ellos se encuentran la A-nor progesterona (VIII, esquema A), compuestos relacionados con la testosterona (V) con introducción de heteroátomos en la molécula (IX y X) y modificaciones más complejas de la molécula de testosterona (XI, XII y XIII).

La modificación más efectiva de la molécula de progesterona - lograda hasta la fecha, es la introducción del  $\alpha$ -ciclotileno - (ciclopropano) en  $C_1-C_2$ . Dentro de este tipo de compuestos el representante más efectivo es el acetato de ciproterona (III, esquema A), único antiandrógeno de uso actual como medicamento. Este compuesto se considera como un derivado del progestágeno acetato de clormadinona (XIV). La importancia del grupo  $\alpha$ -ciclotileno - (ciclopropano) se basa en el hecho de que el acetato de clormadinona (XIV) sólo alcanza una actividad de 50 a 75 por ciento de la - del acetato de ciproterona (III)<sup>6</sup>.

Se ha observado también que compuestos con diversas estructuras que contienen un grupo ciano (CN) en  $C_6$  (XV, esquema A) presentan actividad antiandrogénica<sup>8</sup>; por lo que, es lógico pensar que -

un compuesto análogo al acetato de cipróterona (III) en el cual se sustituya al cloro (Cl) de C<sub>6</sub> por un grupo más electronegativo, será un antiandrógeno muy potente.

También se han reportado compuestos antiandrogénicos que no son derivados de la testosterona ó de la progesterona<sup>5</sup>. Entre los más importantes están algunos derivados de la spironolactona (XVI, esquema A) y de la spiroxasona (XVII) y, en especial, aquellos (XVIII y XIX) que contienen características semejantes a las del acetato de ciproterona (III).

Se han encontrado compuestos esteroidales tales como la flutamida (Xa, esquema A) y su metabolito hidroxilado (XXI) que presentan actividad antiandrogénica y posible aplicación en el tratamiento de cáncer prostático<sup>5</sup>.

Las pruebas farmacológicas que se usan para cuantear los efectos antiandrogénicos son modificaciones de las comúnmente usadas para cuantear el potencial androgénico<sup>4</sup>. En estas pruebas se cuantea la inhibición producida por el compuesto antiandrogénico al crecimiento inducido por el andrógeno natural de próstata y vesícula seminal de ratas castradas. Se puede cuantear también el crecimiento de cresta de pollo, ó bien, la feminización de fetos de rata macho. Los resultados de estas pruebas se obtienen pesando los órganos blanco afectados y comparándolos con los de animales testigo.

## DISCUSION

El uso del acetato de ciproterona (III, esquema A) como único fármaco antiandrogénico, justifica el ampliar la investigación dentro de este campo para encontrar nuevos compuestos análogos a él, que sean efectivos antiandrógenos y que tengan actividad progestacional mínima.

Tomando en cuenta lo anterior se plantearon las síntesis de dos nuevos análogos. Las modificaciones de la progesterona (IV, esquema A) se planearon en base a la relación observada entre la estructura química y la actividad antiandrogénica. Se buscaron modificaciones que hagan a los anillos esteroidales más planos y que tengan las características de polaridad adecuadas.

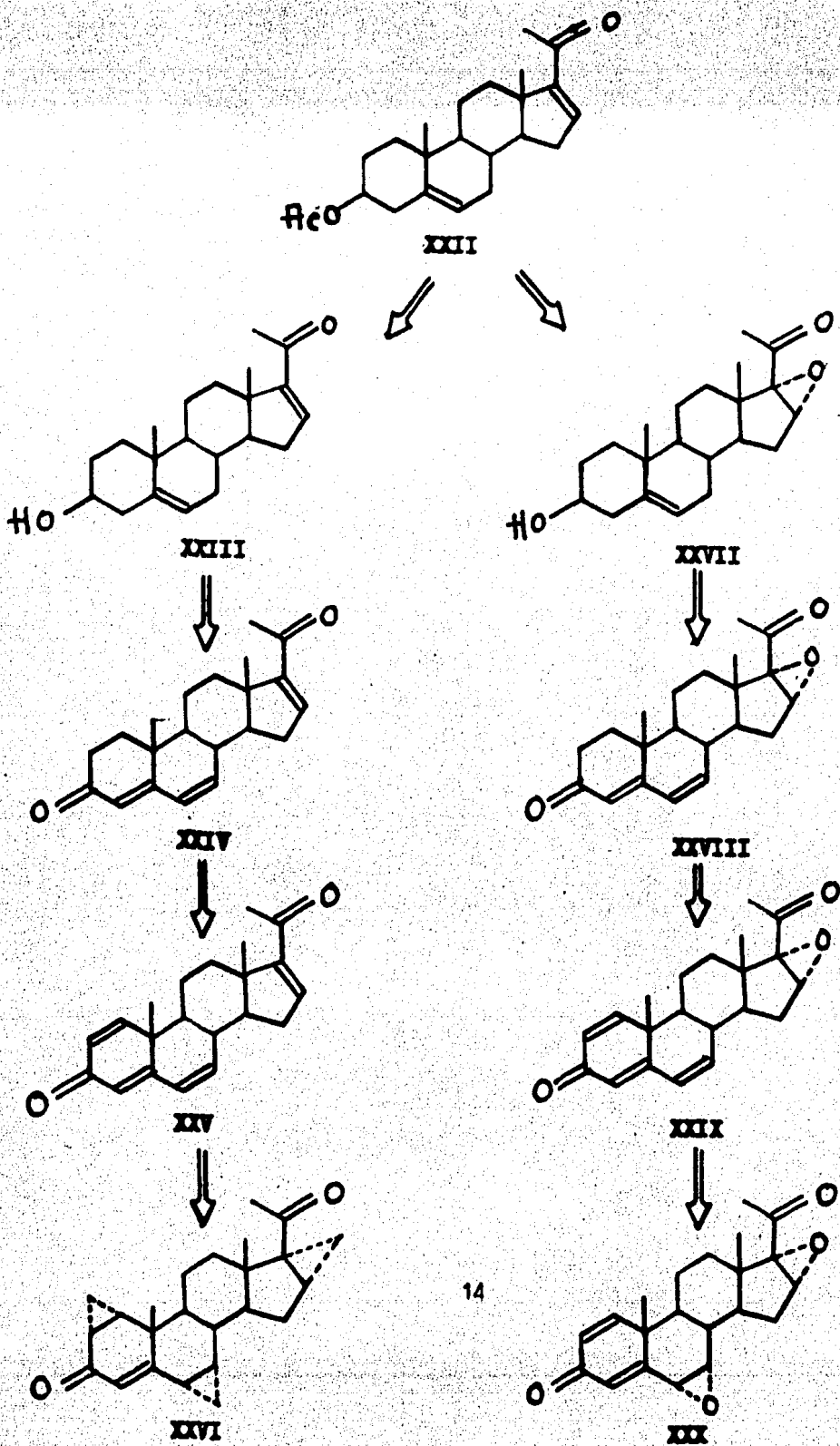
Anteriormente los estudios de actividad antiandrogénica se han encaminado hacia el efecto de grupos voluminosos en C<sub>17</sub>, por lo que, en el presente trabajo, se introdujeron sustituyentes pequeños. Fuesto que los anillos de tres miembros están sometidos a una gran tensión angular, se espera que su formación sobre el núcleo esteroidal confiera mayor planaridad a la molécula.

La formación de ciclotilenos (ciclopropanos), epóxidos y doble enlace se planteó en base a que estas modificaciones en conjunto, hasta el momento, no han sido estudiadas como antiandrógenos.

En este trabajo se describen las rutas para las síntesis par-



**ESQUEMA B**



ciales de  $1\alpha, 2\alpha$ ;  $6\alpha, 7\alpha$ ;  $16\alpha, 17\alpha$ -triciclotometilén-4-pregnen-3, 20-diona (XXVI, esquema B) y de  $6\alpha, 7\alpha$ ;  $16\alpha, 17\alpha$ -diepóxi-1,4-pregnadien-3,20-diona (XXX). En ambas síntesis se utilizó como materia prima el acetato de 16-dehidropregnenolona (XXII) debido, tanto a su disponibilidad en el mercado nacional como a su costo relativamente bajo.

El primer paso de la ruta sintética (esquema B) para la obtención de  $1\alpha, 2\alpha$ ;  $6\alpha, 7\alpha$ ;  $16\alpha, 17\alpha$ -triciclotometilén-4-pregnen-3, 20-diona (XXVI, esquema B) fué la hidrólisis del grupo acetoxi presente en la molécula de XXII. Para efectuar ésta se contemplaron las posibilidades de hidrólisis de ésteres carboxílicos<sup>9</sup> y, basándose en resultados obtenidos en experimentos anteriores dentro del campo de los esteroides<sup>10</sup>, se optó por una hidrólisis alcalina. La hidrólisis se efectuó reflujiendo la materia prima (XXII) con hidróxido de sodio en metanol-agua. El compuesto deseado (XXIII) se obtuvo con un rendimiento de 97 por ciento. Este derivado (XXIII) presentó en el espectro de UV (espectro 1) la misma absorción que XXII en  $\lambda_{\text{máx}} = 248 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  2900) característica de cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas esteroideas<sup>11</sup>. En el espectro de IR (espectro 2) se observaron la banda intensa y ancha en  $3430 \text{ cm}^{-1}$  característica del alargamiento O-H de alcoholes y la intensa y aguda en  $1700 \text{ cm}^{-1}$  correspondiente al C=O de la enona<sup>12</sup>. El espectro protónico de RMN (espectro 3) mostró una señal ancha en 1.60 ppm que desapareció por intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ , razón por la cual, se asignó al pro

tón del OH<sup>13</sup>.

A continuación el alcohol XXIII (esquema B) se oxidó a la die nona XXIV y para obtener dicho compuesto, se trató el sistema  $\Delta^5$ -3-hidroxi de XXIII con bromo en presencia de CaCO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y LiBr en dimetilformamida a una temperatura constante de 75 °C, de acuerdo a la técnica de bromación oxidativa-dehidrobromación de Dryden y Kalm<sup>14</sup>. Mediante esta técnica, la adición de bromo al sistema produce el intermediario 3-oxo-6 $\beta$ -bromo-4-pregnen<sup>16,18</sup>, el cual es dehidrobromado con CaCO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y LiBr<sup>17</sup>. Variando el tiempo de reacción se logró obtener un rendimiento de 50 por ciento. Este derivado (XXIV) presentó en el espectro de UV (espectro 4) absorciones en  $\lambda_{\text{máx}} = 245 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  10200) y  $\lambda_{\text{máx}} = 286 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  24800) correspondientes a las cetonas  $\alpha, \beta$  y  $\alpha, \beta; \gamma, \delta$  insaturadas<sup>11</sup>. En el espectro de IR (espectro 5) se observaron en 1670 cm<sup>-1</sup> y en 1660 cm<sup>-1</sup> las bandas intensas características del C=O de estas cetonas<sup>12</sup>. El espectro protónico de RMN (espectro 6) mostró un singulete ancho en 6.08 ppm debido a los protones vinílicos de C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub> y otro agudo en 5.63 ppm asignado al protón de C<sub>4</sub><sup>13</sup>.

La etapa siguiente de esta síntesis fué la deshidrogenación de la cetona XXIV en las posiciones 1,2. Para el caso de cetonas esteroideas se utilizan dióxido de selenio, dióxido de manganeso ó quinonas tales como DDQ ó cloranilo. Sin embargo, los dos primeros reactivos son poco selectivos, y el cloranilo es un reactivo típico para la conversión de sistemas  $\Delta^4$ -3-oxo a  $\Delta^{4,6}$ -3-oxo<sup>18</sup>.

Así pues, se seleccionó el DDQ como agente deshidrogenante debido a que su potencial de reducción es más alto que el del clorani-  
 lo<sup>19</sup>. Para obtener la conjugación en C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> se efectuó esta deshi-  
 drogenación selectiva refluendo XXIV en dioxano<sup>15</sup>. Después de 21  
 horas de reacción se logró obtener un rendimiento de 76 por cien-  
 to. El compuesto obtenido (XXV, esquema B) presentó en el espectro  
 de UV (espectro 7) absorciones en  $\lambda_{\text{máx}} = 251 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  7100) y  
 $\lambda_{\text{máx}} = 308 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  6200) debidas a la cetona  $\alpha, \beta$  insaturada y a  
 la de conjugación cruzada<sup>11</sup>. En el espectro de IR (espectro 8) se  
 observaron en  $1670 \text{ cm}^{-1}$  y en  $1615 \text{ cm}^{-1}$  las bandas intensas caracte-  
 rísticas del C=O de estas mismas cetonas<sup>12</sup>. El espectro protónico  
 de RMN (espectro 9) mostró los dos dobletes característicos del  
 sistema AB producidos por el acoplamiento de los protones vinfli-  
 cos de C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>; uno en 7.05 ppm con una constante de acoplamiento  
 $J_{1,2} \approx 10 \text{ Hz}$  asignado al protón de C<sub>1</sub> (H menos protegido) y el o-  
 tro dobleteado en 6.25 ppm con  $J_{1,2} \approx 10 \text{ Hz}$  y  $J_{2,4} \approx 1.5 \text{ Hz}$  corres-  
 pondiente al protón de C<sub>2</sub> (H más protegido). El doblete centrado  
 en 6.06 ppm con  $J_{2,4} \approx 1.5 \text{ Hz}$  está dado por el acoplamiento del  
 protón de C<sub>4</sub> con el de C<sub>2</sub>. El singulete en 6.71 ppm se debe al pro-  
 tón de C<sub>16</sub> y el singulete ancho en 6.00 ppm es característico de  
 los protones vinflicos de C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub> esteroidales<sup>13</sup>.

La última etapa de esta síntesis fué la formación simultánea  
 de los anillos de ciclopropano en C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> y C<sub>16</sub>-C<sub>17</sub>. La intro-  
 ducción del grupo metileno al núcleo esteroidal (para formar el ci-

clopropano) se puede hacer por tres métodos diferentes<sup>18</sup>. Tratando olefinas con ioduro de metileno y cobre-zinc (Reacción de Simmons y Smith), tratando olefinas con metiluro de dimetilsulfoxonio (Reacción de Corey) y tratando olefinas con diazometano vía la pirólisis ó el tratamiento con ácidos fuertes de la pirazolina correspondiente.

Para obtener el derivado  $\alpha$ -ciclometilénico<sup>20</sup>, por transferencia de un metileno a dobles enlaces, se utilizó la reacción de Corey<sup>21</sup> debido a que con ésta se obtienen mejores resultados<sup>8,21</sup>.

De acuerdo con dicha técnica, se genera el metiluro de dimetilsulfoxonio (especie reactiva) por extracción de un protón de un haluro de trimetilsulfoxonio en medio básico. El anión resultante se adiciona a los dobles enlaces conjugados al carbonilo de los sistemas  $\Delta^{16-20}$ -oxo,  $\Delta^{1-3}$ -oxo y  $\Delta^{1,4,6-3}$ -oxo, dando los correspondientes derivados ciclometilénicos por eliminación de dimetilsulfóxido<sup>18</sup>. En nuestro caso la formación de ciclopropanos se hizo sobre el sistema esteroideal  $\Delta^{1,4,6,16-3,20}$ -dioxo del compuesto XXV (esquema B).

El metiluro de dimetilsulfoxonio se preparó a partir del ioduro de trimetilsulfoxonio con hidruro de sodio y se hizo reaccionar con el derivado XXV (esquema B). Todo el proceso se realizó bajo condiciones anhidras y en atmósfera de nitrógeno debido a que la especie reactiva (el carbanión) se descompone fácilmente en presencia de humedad<sup>20</sup>. Después de 20 horas de reacción se logró obtener

un rendimiento de 28 por ciento. Este compuesto (XXVI) presentó en el espectro de UV (espectro 10) absorciones en  $\lambda_{\text{máx}} = 228 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  4900) y  $\lambda_{\text{máx}} = 268 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  12200) debidas a los ciclotilenos (ciclopropanos) conjugados a carbonilos<sup>11</sup>. En el espectro de IR (espectro 11) se observaron las bandas intensas en  $1675 \text{ cm}^{-1}$  y en  $1640 \text{ cm}^{-1}$  correspondientes al alargamiento del C=O de estos grupos. Se vio también en  $1595 \text{ cm}^{-1}$  la banda del C=C<sup>12</sup>. El espectro protónico de RMN (espectro 12) mostró un singulete agudo en 5.78 ppm asignado al protón vinflico de C<sub>4</sub> debido a que el sistema  $\Delta^{1,4,6}$ -3-oxo no presenta adición de metileno en C<sub>4</sub> en las condiciones utilizadas<sup>18</sup>. Las señales producidas por los protones de los metilenos adicionados caen dentro de la región llamada sobre del esteroide de interpretación difícil<sup>13</sup>. El espectro de masas dió el ión molecular en  $m/e = 350$  el cual concuerda con el peso molecular esperado.

El primer paso de la ruta sintética (esquema B) para la obtención de  $6\alpha,7\alpha$ ;  $16\alpha,17\alpha$ -diepoxi-1,4-pregnadien-3,10-diona (XXX) fué la epoxidación de la doble ligadura en C<sub>16</sub>. La epoxidación en el núcleo esteroidal es selectiva, dependiendo del método utilizado, aunque se ve afectada por los grupos funcionales presentes en la molécula. El método más común de epoxidación de olefinas es usando perácidos tales como el perbenzoico, monoperftálico y m-cloroperbenzoico<sup>18</sup>. Las dienonas lineales reaccionan con los peráci-

dos preferentemente en el doble enlace  $\gamma, \delta$ , mientras que las enanas no son atacadas tan fácilmente por éstos, sino que se epoxidan selectivamente con peróxido de hidrógeno en medio alcalino<sup>18</sup>, con rendimientos altos<sup>22</sup>.

Puesto que en la epoxidación alcalina se hidrolizan simultáneamente los ésteres<sup>18</sup>, el compuesto XXII (esquema B) se trató con peróxido de hidrógeno en medio alcalino de acuerdo al procedimiento de Julian<sup>23</sup> para obtener el derivado XXVII con las correspondientes funciones epóxido en C<sub>16</sub>-C<sub>17</sub> e hidroxilo en C<sub>3</sub>. Se logró obtener un rendimiento de 96 por ciento. El derivado XXVII presentó en el espectro de UV (espectro 13) una absorción en  $\lambda_{\text{máx}} = 224$  nm ( $\epsilon$  600) debida al epóxido conjugado al carbonilo<sup>11</sup>. En el espectro de IR (espectro 14) se observaron una banda intensa y ancha en 3400 cm<sup>-1</sup> característica del alargamiento del O-H de alcoholes, una también intensa en 1695 cm<sup>-1</sup> correspondiente al del C=O y otra en 1050 cm<sup>-1</sup> debida al del C-O<sup>12</sup>. El espectro protónico de RMN (espectro 15) mostró una señal ancha en 2.61 ppm que desapareció por intercambio con D<sub>2</sub>O, razón por la cual, se asignó al protón del -OH. El singlete en 3.63 ppm corresponde al protón de C<sub>16</sub> (base del epóxido) y el multiplete en 3.43 ppm al protón de C<sub>3</sub> (base del alcohol)<sup>13</sup>.

La oxidación de este compuesto (XXVII, esquema B) para obtener la dienona conjugada XXVIII se hizo siguiendo también la técnica de bromación oxidativa-dehidrobromación utilizada en la síntesis

sis anterior<sup>14</sup> al obtener el derivado XXIV. Variando el tiempo de reacción se logró un rendimiento de 48 por ciento. El derivado XXVIII presentó en el espectro de UV (espectro 16) absorciones en  $\lambda_{\text{máx}} = 220 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  2300) y  $\lambda_{\text{máx}} = 285 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  18600) correspondientes al mismo cromóforo de XXVII y a la dienona conjugada<sup>11</sup>. En el espectro de IR (espectro 17) se observaron una banda intensa en  $1705 \text{ cm}^{-1}$  debida al alargamiento C=O del epóxido conjugado a éste y otra también intensa en  $1670 \text{ cm}^{-1}$  correspondiente al C=O de la dienona conjugada. Se observaron también las bandas en  $1615 \text{ cm}^{-1}$  y en  $880 \text{ cm}^{-1}$  dadas por el C=C y por el C-O respectivamente<sup>12</sup>. El espectro protónico de RMN (espectro 18) mostró un multiplete en 6.06 ppm correspondiente a los protones vinílicos de C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>, un singulete en 5.66 ppm asignado al protón de C<sub>4</sub> y otro en 3.73 ppm dado por el de C<sub>16</sub> (base del epóxido)<sup>13</sup>.

Para la deshidrogenación de XXVIII (esquema B) se siguió también la técnica utilizada en la síntesis anterior<sup>15</sup> al obtener el compuesto XXV. Después de 22 horas de reacción se logró obtener un rendimiento de 56 por ciento. El derivado XXIX presentó en el espectro de UV (espectro 19) absorciones en  $\lambda_{\text{máx}} = 228 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  9300),  $\lambda_{\text{máx}} = 260 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  8600) y  $\lambda_{\text{máx}} = 301 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  10700) debidas al epóxido conjugado al carbonilo y a la trienona de conjugación cruzada<sup>12</sup>. En el espectro de IR (espectro 20) se observaron las bandas intensas en  $1700 \text{ cm}^{-1}$  y en  $1660 \text{ cm}^{-1}$  correspondientes al alargamiento C=O de estas mismas cetonas, una también intensa -



en  $1610\text{ cm}^{-1}$  debida a los  $\text{C}=\text{C}$  y otra en  $900\text{ cm}^{-1}$  asignada al alargamiento  $\text{C}-\text{O}$  del epóxido<sup>12</sup>. El compuesto XXIX mostró un espectro protónico de RMN (espectro 21) semejante al producido por XXV, que difiere básicamente en la señal del protón de  $\text{C}_{16}$  (base del epóxido) la cual aparece en  $3.70\text{ ppm}$ <sup>13</sup>.

La última etapa de esta síntesis fué la epoxidación selectiva del doble enlace en  $\text{C}_6$ . El derivado XXIX (esquema B) se reflujo en presencia de ácido m-cloroperbenzoico en dioxano<sup>14b</sup>. Después de 3 horas de reacción se logró obtener un rendimiento de 50 por ciento. El producto XXX presentó en el espectro de UV (espectro 22) una absorción en  $\lambda_{\text{máx}} = 250\text{ nm}$  ( $\epsilon$  14100) debida al epóxido conjugado al carbonilo y a la dienona de conjugación cruzada y conjugada al epóxido<sup>11</sup>. En el espectro de IR (espectro 23) se observaron las bandas intensas en  $1700\text{ cm}^{-1}$  y en  $1660\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al alargamiento  $\text{C}=\text{O}$  de estas cetonas, una también intensa en  $1625\text{ cm}^{-1}$  debida al  $\text{C}=\text{C}$  y otra en  $900\text{ cm}^{-1}$  asignada al  $\text{C}-\text{O}$  de los epóxidos<sup>12</sup>. El espectro protónico de RMN (espectro 24) resultó semejante al obtenido para los compuestos XXV y XXIX en lo concerniente al sistema AB. El singulete en  $3.68\text{ ppm}$ , el doblete en  $3.53\text{ ppm}$  y el multiplete en  $3.21$  se asignaron a los protones de  $\text{C}_{16}$ ,  $\text{C}_6$  y  $\text{C}_7$  (bases de los epóxidos) respectivamente<sup>13</sup>.

**PARTE EXPERIMENTAL**

## NOTAS

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato BUCHI S.F.P-20 a una velocidad de 0.2 °C/min y no están corregidos.

Las rotaciones específicas  $[\alpha]_D^{20}$  se determinaron en un polarímetro digital PERKIN-ELMER 241, usando metanol como disolvente.

Los espectros de ultravioleta (UV) se corrieron en un espectrofotómetro ultravioleta-visible PERKIN-ELMER 202 automático de doble haz, utilizando metanol como disolvente.

Los espectros de infrarrojo (IR) se corrieron en un espectrofotómetro de infrarrojo PERKIN-ELMER 337, en pastillas de bromuro de potasio.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN) se determinaron en un espectrómetro VARIAN-EM 390, usando deuteriocloroformo como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna.

Los espectros de masas (M) se determinaron en un espectrómetro de masas DUPONT 21-490B de simple foco, usando el mé

todo de introducción directa de la muestra y un impacto electrónico de 70 eV.

La cromatografía en capa fina se efectuó utilizando gel de sílice MERCK GF 254.

La cromatografía en columna se hizo utilizando alúmina neutra MERCK.

## SINTESIS DE $3\beta$ -HIDROXI-5,16-PREGNADIEN-20-ONA (XXIII).

A una solución de acetato de 16-dehidropregnenolona (XXII) - (2 g, 5.61 mmoles) en metanol (150 ml) se adicionó una solución de hidróxido de sodio (2 g) en agua (100 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo y con agitación durante 3 horas. Posteriormente, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo - destilado. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó por destilación en rotavapor hasta un volumen mínimo. El precipitado obtenido se cristalizó en acetato de etilo-éter isopropílico. Se obtuvieron 1.7122 g de  $3\beta$ -hidroxi-5,16-pregnadien-20-ona (XXIII) equivalentes al 97 por ciento de rendimiento.

### Características.

Cristales amarillos.  $pf = 156-157\text{ }^{\circ}C$ .  $[\alpha]_D^{20} = -22.5$ . UV: -  $\lambda_{m\acute{a}x} = 248\text{ nm}$  ( $\epsilon$  2900). IR:  $3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  OH),  $2930-2850\text{ cm}^{-1}$  - ( $\nu$  -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-),  $1700\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O),  $1660\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C),  $1460\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta$  -CH<sub>2</sub>-),  $1370\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta$  -CH<sub>3</sub>),  $1235\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta$  -CO-). RMN: -  $6.65\text{ ppm}$  (m, 1H, C<sub>16</sub>),  $5.31\text{ ppm}$  (m, 1H, C<sub>6</sub>),  $3.15\text{ ppm}$  (s, 1H, C<sub>3</sub>),  $2.20\text{ ppm}$  (s, 3H, C<sub>21</sub>),  $1.6\text{ ppm}$  (s, 1H, OH),  $1.01\text{ ppm}$  (s, 3H, C<sub>19</sub>),  $0.96\text{ ppm}$  - (s, 3H, C<sub>18</sub>).

## SINTESIS DE 4,6,16-PREGNATRIEN-3,20-DIONA (XXIV).

A una suspensión de bromuro de litio (2.856 g, 32.88 mmoles), carbonato de calcio (3.417 g, 34.13 mmoles) y carbonato de litio (3.417 g, 46.24 mmoles) en dimetilformamida (3.15 ml RA) se adicionó 3 $\beta$ -hidroxi-5,16-pregnadien-20-ona (XXII) (1.70 g, 5.40 mmoles). Esta mezcla se calentó a 75 °C con agitación y se le adicionó, gota a gota durante 60 minutos, una solución de bromo (0.51 ml) en dioxano (19.4 ml RA). Se dejó reaccionar durante 2 horas más a temperatura constante de 75 °C. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtraron las sales inorgánicas. Se extrajo con acetato de etilo destilado. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó por destilación en rotavapor. El precipitado resultante (compuesto XXIV) se purificó por cromatografía en capa fina (fase estacionaria: gel de sílice; fase móvil: hexano/acetato de etilo - 6/4; disolventes: cloroformo y extractantes: acetato de etilo). El compuesto obtenido se cristalizó en acetato de etilo-éter isopropílico. Se obtuvieron 0.8500 g de 4,6,16-pregnatrien-3,20-diona (XXIV) equivalentes al 50 por ciento de rendimiento.

### Características.

Cristales blancos.  $pf = 232-234$  °C.  $[\alpha]_D^{20} = +100$ . UV:  $\lambda_{máx} = 245$  nm ( $\epsilon$  10200),  $\lambda_{máx} = 286$  nm ( $\epsilon$  24800). IR: 2960-2850 -

$\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-), 1670  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O, C<sub>20</sub>), 1660  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O, C<sub>3</sub>), 1615  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C), 1450  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta$ -CH<sub>2</sub>-), 1370  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta$ -CH<sub>3</sub>).  
RMN: 6.68 ppm (m, 1H, C<sub>16</sub>), 6.08 ppm (s, 2H, C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>), 5.63 ppm (s, 1H, C<sub>4</sub>), 2.32 ppm (s, 3H, C<sub>21</sub>), 1.10 ppm (s, 3H, C<sub>19</sub>), 0.93 ppm (s, 3H, - C<sub>18</sub>).

## SINTESIS DE 1,4,6,16-PREGNATETREN-3,20-DIONA (XXV).

A una solución de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona - (DDQ) (0.85 g, 3.74 mmoles) en dioxano anhidro (85 ml) se adicionó 4,6,16-pregnatrien-3,20-diona (XXIV) (0.84 g, 2.70 mmoles). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas al cabo de las cuales se adicionó un ligero exceso de DDQ (10 por ciento del inicial) y se reflujo por 2 horas más. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró la 2,3-dicloro-5,6-diciano-hidroquinona y el dioxano se eliminó por destilación en rotavapor. El residuo obtenido (compuesto XXV) se purificó por cromatografía en columna (fase estacionaria: alúmina neutra; fase móvil: acetato de etilo y disolventes: cloroformo). El precipitado resultante se cristalizó en acetato de etilo-éter isopropílico. Se obtuvieron 0,6385 g de 1,4,6,16-pregnatetren-3,20-diona (XXV) equivalentes al 76 por ciento de rendimiento.

### Características.

Cristales blancos.  $pf = 224-225\text{ }^{\circ}C$ .  $[\alpha]_D^{20} = +93$ . UV:  $\lambda_{m\acute{a}x} = 251\text{ nm}$  ( $\epsilon$  7100),  $\lambda_{m\acute{a}x} = 308\text{ nm}$  ( $\epsilon$  6200). IR:  $2970-2880\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$ -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-),  $1670\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O, C<sub>20</sub>),  $1615\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O, C<sub>3</sub>),  $1600\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C),  $1470\text{ cm}^{-1}$  ( $\sigma$ -CH<sub>2</sub>-),  $1380\text{ cm}^{-1}$  ( $\sigma$ -CH<sub>3</sub>). -  
RMN: 7.05 ppm (d,  $J_{1,2} \approx 10\text{ Hz}$ , 1H, C<sub>1</sub>), 6.71 ppm (m, 1H, C<sub>16</sub>), 6.25 - ppm (dd,  $J_{1,2} \approx 10\text{ Hz}$ ,  $J_{2,4} \approx 1.5\text{ Hz}$ , 1H, C<sub>2</sub>), 6.06 ppm (d,  $J_{2,4} \approx$



1.5 Hz, 1H, C<sub>4</sub>), 6.00 ppm (s, 2H, C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>), 2.25 ppm (s, 3H, C<sub>21</sub>), 1.21 ppm (s, 3H, C<sub>19</sub>), 1.01 ppm (s, 3H, C<sub>18</sub>).

SINTESIS DE  $1\alpha, 2\alpha; 6\alpha, 7\alpha; 16\alpha, 17\alpha$ -TRICICLOMETILÉN-4-PREGNEN-3,20-DIONA (XXVI).

Al hidruro de sodio (1.72 g, 35.93 mmoles) contenido bajo atmósfera de nitrógeno (en sistema cerrado) y lavado previamente con hexano anhidro varias veces, se adicionó (por inyección) una solución de ioduro de trimetilsulfoxonio (13.885 g, 62.96 mmoles) en dimetilsulfóxido recién destilado y anhidro (40 ml). El sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 horas (hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno) y se inyectó la solución de 1,4,6,16-pregnatetren-3,20-diona (XXV) (0.30 g, 0.97 mmoles) en dimetilsulfóxido (20 ml). El sistema se purgó nuevamente con nitrógeno. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 20 horas al cabo de las cuales se le adicionó, poco a poco, agua para eliminar el hidruro de sodio que no reaccionó. El agua y el dimetilsulfóxido se destilaron a presión reducida y al residuo obtenido se adicionó agua y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El compuesto resultante (XXVI) se purificó por cromatografía en capa fina (fase estacionaria: gel de sílice; fase móvil: hexano/acetato de etilo 8/2; disolvente: cloroformo y extractante: acetato de etilo). El precipitado resultante se cristalizó en acetato de etilo-éter isopropílico. Se obtuvieron 0.096 g de  $1\alpha, 2\alpha; 6\alpha, 7\alpha; 16\alpha, 17\alpha$ -triciclometilén-4-pregnen-

3,20-diona (XXVI) equivalentes al 28 por ciento de rendimiento.

**Características:**

Cristales blancos brillantes.  $pf = 241\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +137.8$ .

UV:  $\lambda_{\text{máx}} = 228\text{ nm}$  ( $\epsilon$  4900),  $\lambda_{\text{máx}} = 268\text{ nm}$  ( $\epsilon$  12200). IR: -  
3000-2830  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-), 1675  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O, C<sub>20</sub>), 1640 -  
 $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O, C<sub>3</sub>), 1595  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C), 1450  $\text{cm}^{-1}$  ( $\sigma$ -CH<sub>2</sub>-), 1360  
 $\text{cm}^{-1}$  ( $\sigma$ -CH<sub>3</sub>). RMN: 5.78 ppm (m, 1H, C<sub>4</sub>), 1.90 ppm (s, 3H, C<sub>21</sub>), 1.23  
ppm (s, 3H, C<sub>19</sub>), 1.06 ppm (s, 3H, C<sub>18</sub>). M: m/e = 350.

SINTESIS DE 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -EPOXI-3 $\beta$ -HIDROXI-5-PREGNEN-  
20-ONA (XXVII).

A una solución de acetato de 16-dehidropregnenolona (XXII) - (3 g, 8.41 mmoles) en metanol (200 ml) enfriada previamente a 5 °C se adicionaron una solución de hidróxido de sodio (1.2 g) en agua (6 ml) e inmediatamente después, una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % (12 ml). Esta mezcla se dejó a temperatura ambiente y con agitación durante 23 horas. Posteriormente se dejó enfriar y se extrajo con cloroformo destilado. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó por destilación en rotavapor hasta un volumen mínimo. El producto resultante se cristalizó en acetato de etilo-éter isopropílico. Se obtuvieron 2.646 g de 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoxi-3 $\beta$ -hidroxi-5-pregnen-20-ona (XXVII) equivalentes al 92 por ciento de rendimiento.

Características.

Cristales blancos.  $pf = 176-178$  °C.  $[\alpha]_D^{20} = 0$ . UV:  $\lambda_{m\acute{a}x} = 224$  nm ( $\epsilon$  600). IR: 3400  $cm^{-1}$  ( $\nu$  OH), 2960-2850  $cm^{-1}$  ( $\nu$  -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-), 1695  $cm^{-1}$  ( $\nu$  C=O), 1630  $cm^{-1}$  ( $\nu$  C=C), 1435  $cm^{-1}$  ( $\delta$  -CH<sub>2</sub>-), 1375  $cm^{-1}$  ( $\delta$  -CH<sub>3</sub>), 1050  $cm^{-1}$  ( $\nu$  C-O). RMN: 5.28 ppm (d, 1H, C<sub>6</sub>), 3.63 ppm (s, 1H, C<sub>16</sub>), 3.43 ppm (s, 1H, C<sub>3</sub>), 2.61 ppm (s, 1H, -OH), 2.00 ppm (s, 3H, C<sub>21</sub>), 1.01 ppm (s, 3H, C<sub>19</sub>), 0.99 ppm (s, 3H, C<sub>18</sub>).

**SINTESIS DE 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -EPOXI-4,6-PREGNADIEN-  
3,20-DIONA (XXVIII).**

A una suspensión de bromuro de litio (4.20 g, 48.36 mmoles), carbonato de calcio (5.02 g, 50.20 mmoles) y carbonato de litio (5.02 g, 68.01 mmoles) en dimetilformamida (46.4 ml RA) se adicionó 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-3 $\beta$ -hidroxi-5-pregnen-20-ona (XXVII) (2.50 g, 7.56 mmoles). La mezcla se calentó a 75 °C con agitación y se le a adicionó, gota a gota durante 60 minutos, una solución de bromo (0.75 ml) en dioxano (28.5 ml). Se dejó reaccionar durante 2 horas más a temperatura constante de 75 °C. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtraron las sales inorgánicas. Se extrajo con acetato de etilo destilado. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó por destilación en rotavapor. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en capa fina (fase estacionaria: gel de sílice; fase móvil: hexano/acetato de etilo 6/4; disolventes: cloroformo y extractante: acetato de etilo). El compuesto resultante se cristalizó en acetato de etilo-éter isopropílico. Se obtuvieron 1.187 g de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (XXVIII) equivalentes al 48 por ciento de rendimiento.

**Características.**

Cristales blancos.  $pf = 198-200$  °C.  $[\alpha]_D^{20} = +94.6$ . UV: -

$\lambda_{\text{máx}} = 220 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  2300),  $\lambda_{\text{máx}} = 285 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  18600). IR: 3100-2830  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-), 1705  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O, C<sub>20</sub>), 1670  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O, C<sub>3</sub>), 1615  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C), 1440  $\text{cm}^{-1}$  ( $\sigma$ -CH<sub>2</sub>-), 1375  $\text{cm}^{-1}$  ( $\sigma$ -CH<sub>3</sub>-), 1250  $\text{cm}^{-1}$  ( $\sigma$  C-O), 880  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C-O). RMN: 6.06 ppm (m, 2H, C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>), 5.66 ppm (s, 1H, C<sub>4</sub>), 3.73 ppm (s, 1H, C<sub>16</sub>), 2.51 ppm (s, 2H, C<sub>15</sub>), 2.05 ppm (s, 3H, C<sub>21</sub>), 1.13 ppm (s, 6H, C<sub>19</sub> y C<sub>18</sub>).

**SINTESIS DE 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -EPOXI-1,4,6-PREGNATRIEN-  
3,20-DIONA (XXIX).**

A una solución de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona - (DDQ) (1.10 g, 4.84 mmoles) en dioxano anhidro (100 ml) se adicionó 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (XXVIII) (1 g, 3.06 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas al cabo de las cuales se adicionó un ligero exceso de DDQ (10 por ciento del inicial) y se reflujo durante 2 horas más. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró la 2,3-dicloro-5,6-diciano-hidroquinona y el dioxano se eliminó por destilación en rotavapor. El residuo obtenido (compuesto XXIX) se purificó por cromatografía en columna (fase estacionaria: alúmina neutra; fase móvil: acetato de etilo y disolvente: cloroformo). El precipitado resultante se cristalizó en acetato de etilo-éster isopropílico. Se obtuvieron 0.5644 g de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXIX) equivalentes al 56 por ciento de rendimiento.

**Características.**

Cristales blancos.  $pf = 184-186\text{ }^\circ C$ .  $[\alpha]_D^{20} = +65$ . UV:  $\lambda_{m\acute{a}x} = 228\text{ nm } (\epsilon\ 9300)$ ,  $\lambda_{m\acute{a}x} = 260\text{ nm } (\epsilon\ 8600)$ ,  $\lambda_{m\acute{a}x} = 301\text{ nm } (\epsilon\ 10700)$ . IR:  $3060-2870\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$ -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-),  $1700\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O C<sub>20</sub>),  $1660\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O, C<sub>3</sub>),  $1610\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C),  $1470\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta$ -CH<sub>2</sub>-),  $1385\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta$ -CH<sub>3</sub>),  $1300\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta$  C-O),  $900\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C-O). RMN: 7.01 ppm (d,  $J_{1,2} \approx 10\text{ Hz}$ , 1H, C<sub>1</sub>), 6.21 ppm (dd,  $J_{1,2} \approx 10\text{ Hz}$ ,

$J_{2,4} \approx 1.5$  Hz, 1H, C<sub>2</sub>), 5.96 ppm (s, 2H, C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>), 5.83 ppm (d,  $J_{2,4} \approx$   
1.5 Hz, 1H, C<sub>4</sub>), 3.70 ppm (s, 1H, C<sub>16</sub>), 2.03 ppm (s, 3H, C<sub>21</sub>), 1.20 ppm  
(s, 3H, C<sub>19</sub>), 1.15 ppm (s, 3H, C<sub>18</sub>).



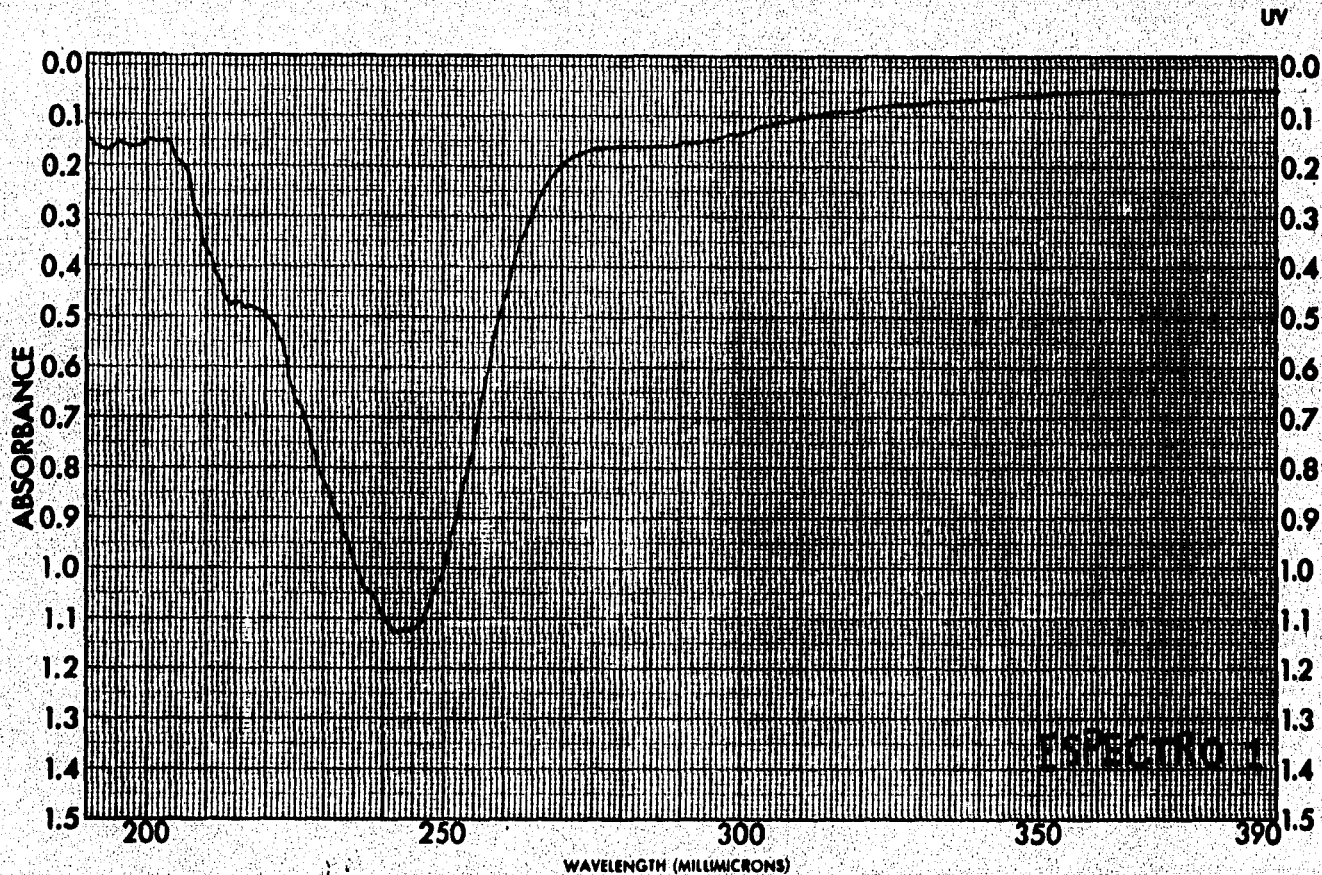
SINTESIS DE 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ; 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -DIEPOXI-1,4-PREGNADIEN-  
3,20-DIONA (XXX).

A una solución de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXIX) (0.50 g, 1.54 mmoles) en benceno anhidro y a reflujo, se adicionó poco a poco durante 30 minutos, una solución de ácido m-cloroperbenzoico (0.70 g, 4.05 mmoles) en benceno anhidro (7 ml) - y se dejó reflujar por 3 horas más. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente. Esta mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó primero con solución acuosa de hidróxido de sodio al 5 % (p/v) y después con agua, repitiendo ambas operaciones varias veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El residuo obtenido (compuesto XXX) se purificó por cromatografía en capa fina (fase estacionaria: gel de sílice; fase móvil: hexano/acetato de etilo 8/2; disolventes: cloroformo y extractante: acetato de etilo). El precipitado resultante se cristalizó en acetato de etilo-éter isopropílico. Se obtuvieron 0.265 g de 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ; 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diepoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona (XXX) equivalentes al 50 por ciento de rendimiento.

Cristales blancos.  $pf = 252-253$  °C.  $[\alpha]_D^{20} 0$ . UV:  $\lambda_{max} = 250$  nm ( $\epsilon$  14100). IR:  $3020-2870$   $cm^{-1}$  ( $\nu$  -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-),  $1700$   $cm^{-1}$  ( $\nu$  C=O, C<sub>20</sub>),  $1660$   $cm^{-1}$  ( $\nu$  C=O, C<sub>3</sub>),  $1625$   $cm^{-1}$  ( $\nu$  C=C),  $1445$   $cm^{-1}$  ( $\nu$  -CH<sub>2</sub>-),  $1375$   $cm^{-1}$  ( $\nu$  -CH<sub>3</sub>),  $900$   $cm^{-1}$  ( $\nu$  C-O). RMN: -

6.91 ppm (d,  $J_{1,2} \approx 10$  Hz, 1H, C<sub>1</sub>), 6.40 ppm (d,  $J_{2,4} \approx 1.5$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>), 6.15 ppm (dd,  $J_{1,2} \approx 10$  Hz,  $J_{2,4} \approx 1.5$  Hz, 1H, C<sub>2</sub>), 3.68 ppm (s, 1H, C<sub>16</sub>), 3.53 ppm (d, 1H, C<sub>6</sub>), 3.21 ppm (m, 1H, C<sub>7</sub>), 2.00 ppm (s, 3H, C<sub>21</sub>), 1.16 ppm (s, 3H, C<sub>19</sub>), 1.10 ppm (s, 3H, C<sub>18</sub>). M: m/e = 340.

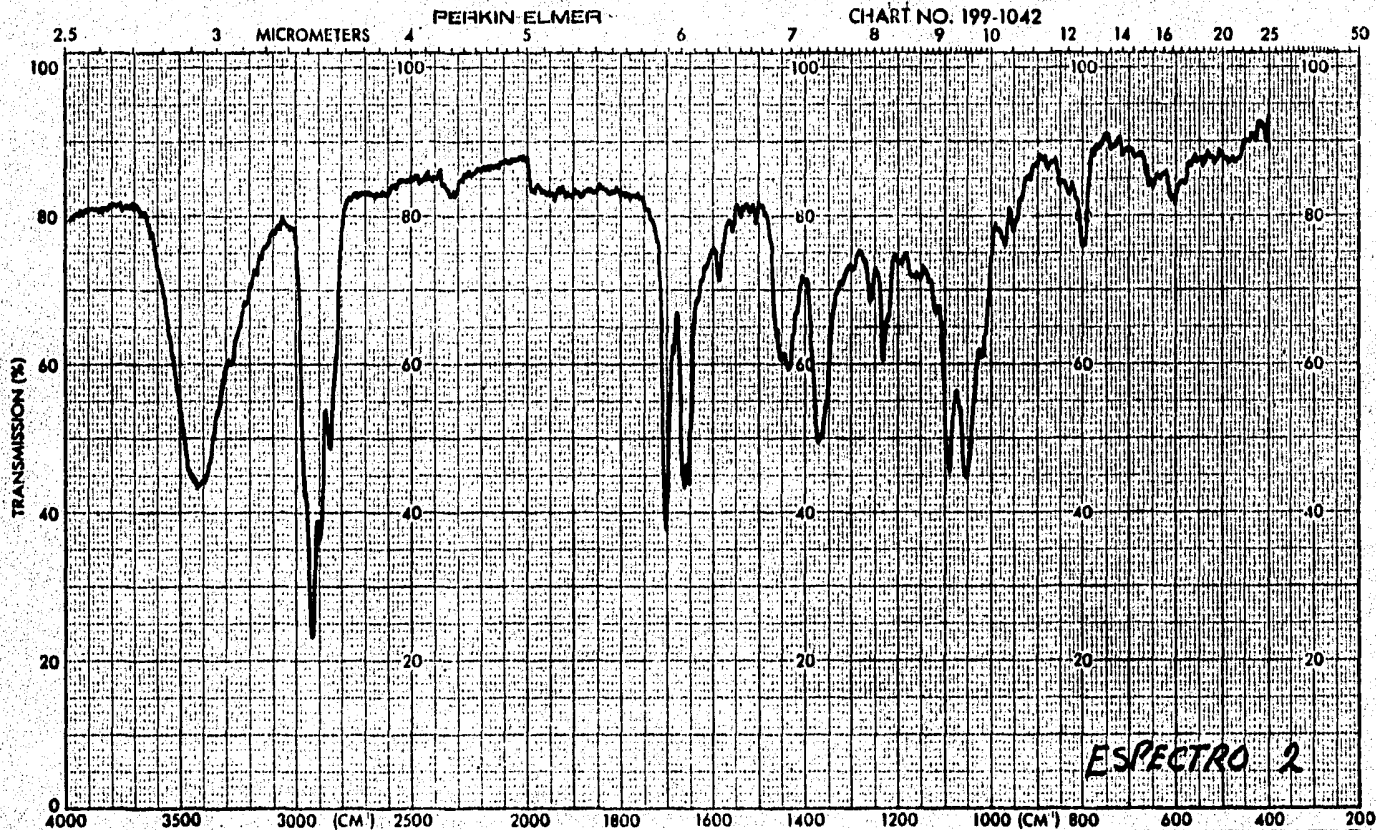
**ESPECTROS**



SAMPLE <i>1-5-1</i>	CURVE NO. <i>1</i>	SCAN SPEED <i>1:1</i>	OPERATOR <i>P.L.G.</i>
ORIGIN <i>1-5-1</i>	CONC.	SLIT	DATE <i>1/24/55</i>
SOLVENT <i>1-5-1</i>	CELL PATH	REMARKS	
	REFERENCE		

PART NO. 202-1311 <sup>®</sup>

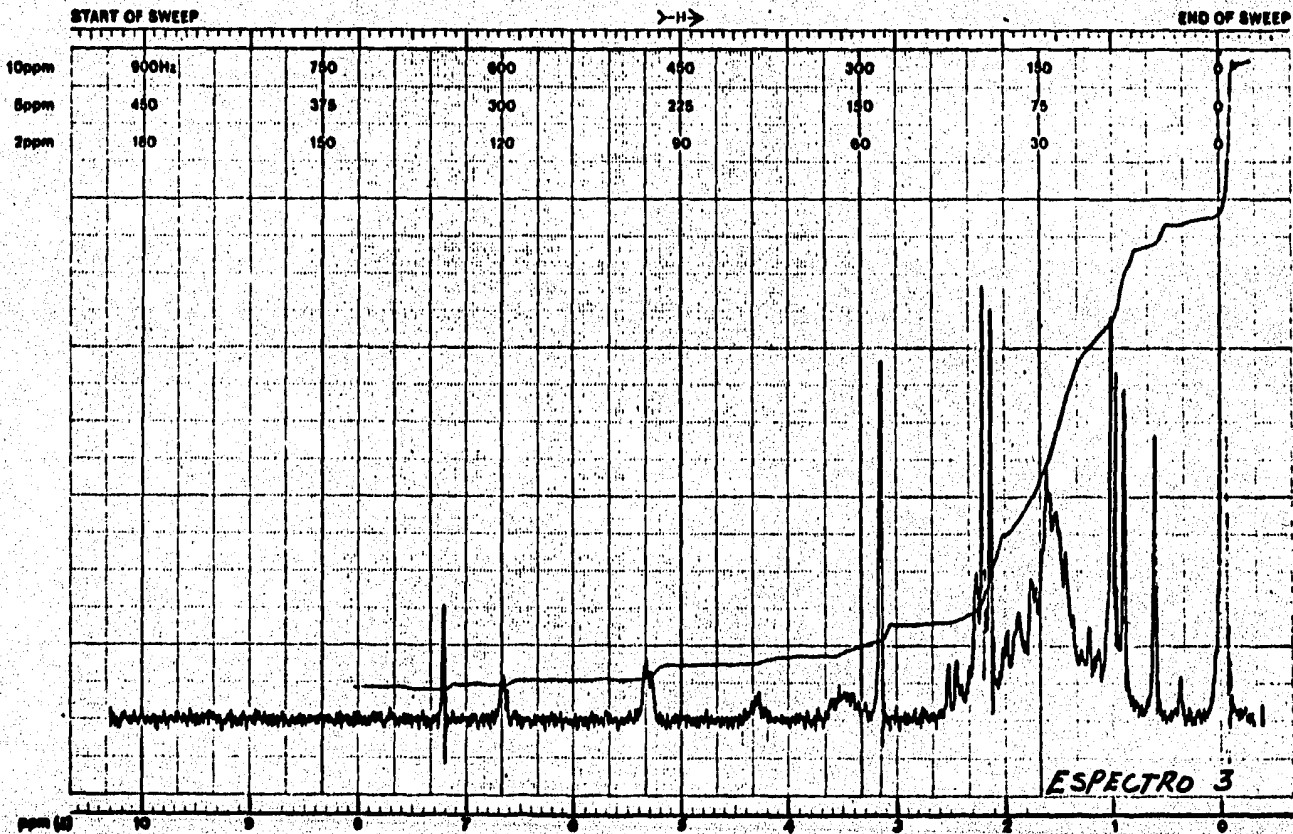
PERKIN-ELMER



ABSCISSA EXPANSION <u>1</u>	ORDINATE EXPANSION <u>4.85</u> % T	SCAN TIME _____ MULTIPLIER _____ SLIT PROGRAM _____	REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u> TIME DRIVE _____ OPERATOR _____ DATE _____
SAMPLE ORIGIN _____	REMARKS _____	SOLVENT _____ CONCENTRATION _____	CELL PATH _____ REFERENCE _____

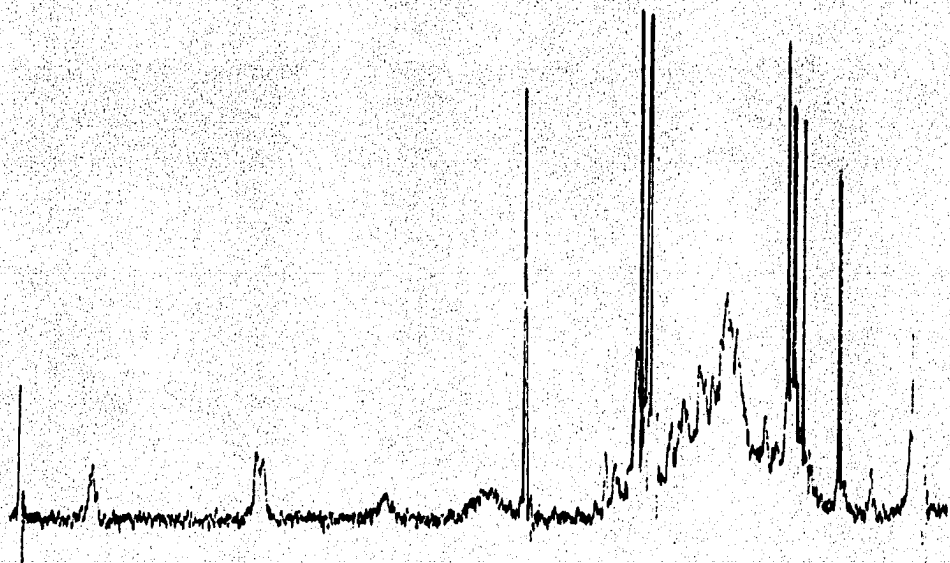
SAMPLE REF. NO.

varian instrument division palo alto, california

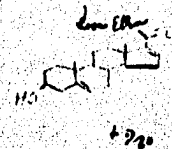


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 2.2 sec SWEEP TIME 6 min NUCLEUS H SAMPLE 7.100 CH<sub>2</sub>R OPERATOR Dejardin  
 LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. 7.10 DATE 11-1-61  
 DECOUPLE POS \_\_\_\_\_ ppm DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG RF POWER 0.1 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 2 °C SOLVENT: CCl<sub>4</sub> SPECTRUM NO. 8433

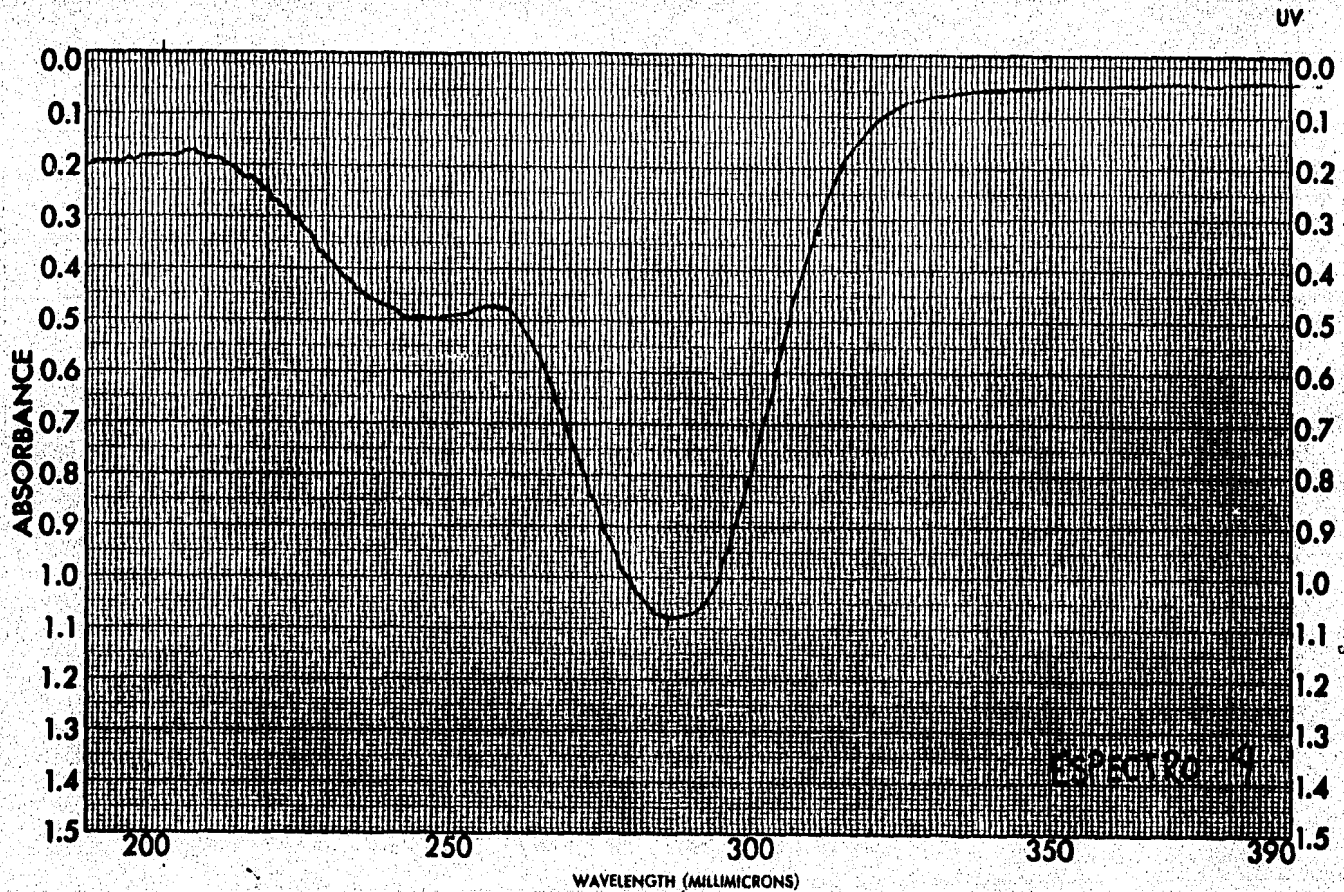


ESPECTRO 3



17-5-84

2497

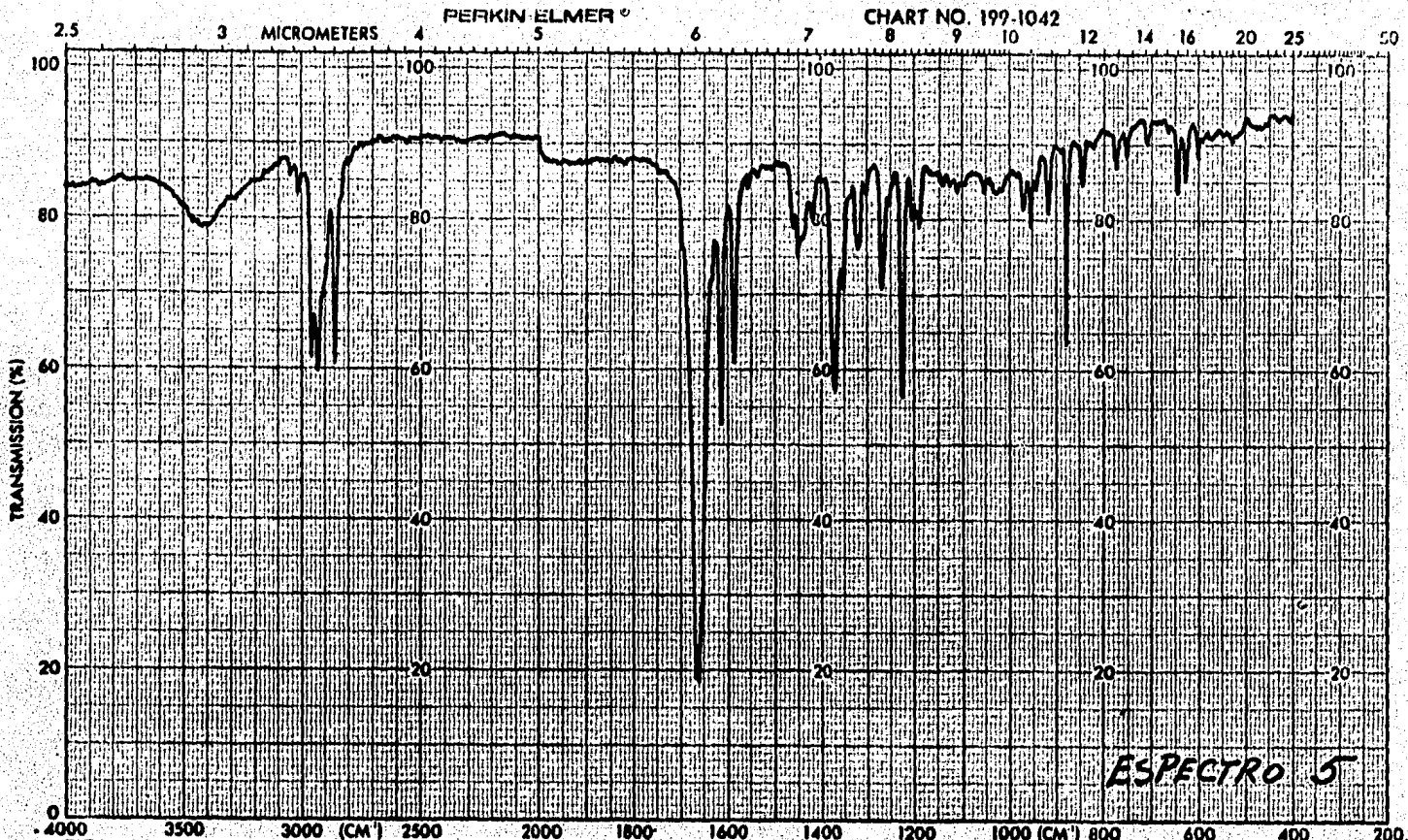


SAMPLE <u>110</u>	CURVE NO. _____	SCAN SPEED <u>1/2</u>	OPERATOR <u>J.L.</u>
ORIGIN _____	CONC. _____	SLIT <u>0.5</u>	DATE <u>1/11/55</u>
SOLVENT _____	CELL PATH _____	REMARKS _____	
	REFERENCE _____		

PART NO. 202-1511 50°

PERKIN-ELMER





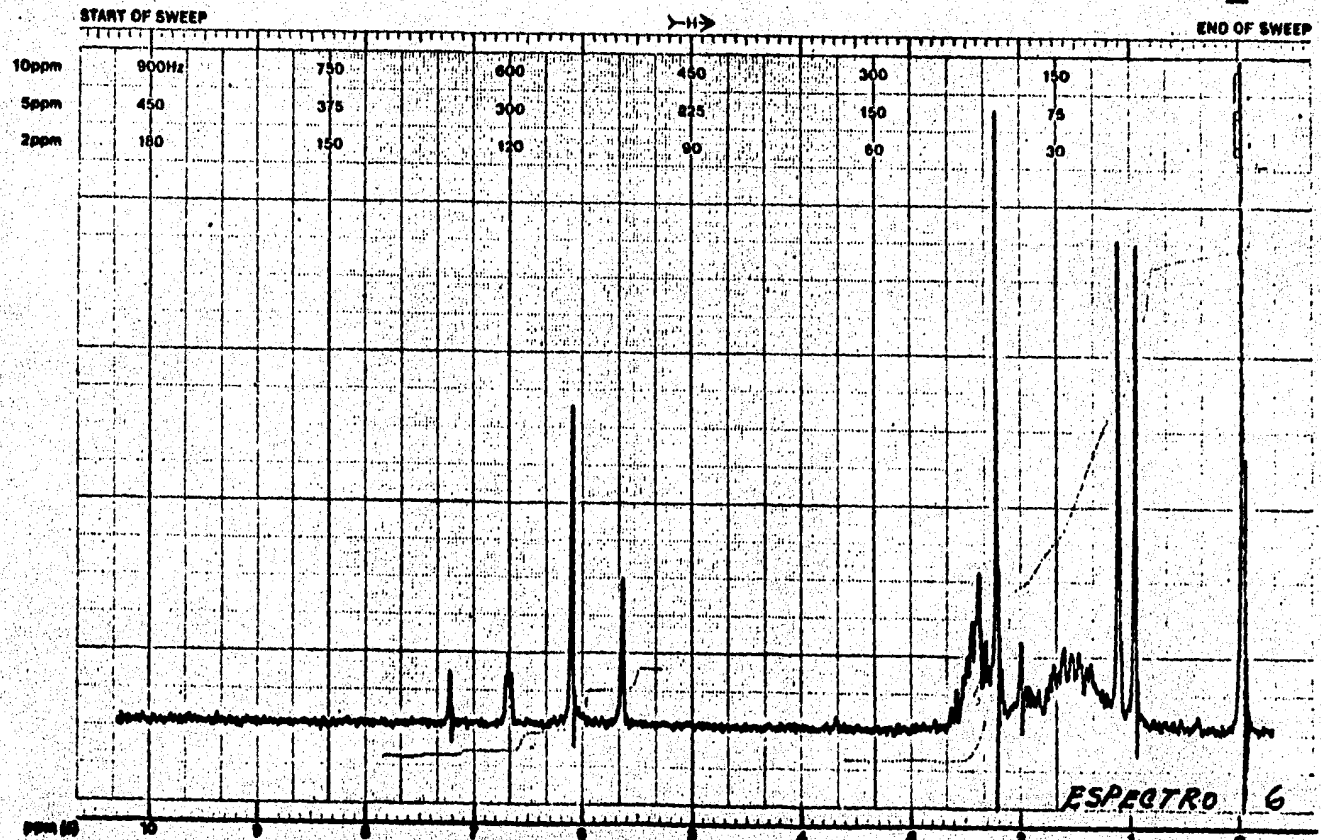
SAMPLE REF. NO.

<p style="text-align: center;"><b>ABSCISSA</b></p> <p>EXPANSION _____</p> <p>SAMPLE _____</p> <p>ORIGIN _____</p>	<p style="text-align: center;"><b>ORDINATE</b></p> <p>EXPANSION _____</p> <p>% T _____ ABS _____</p> <p>REMARKS _____</p>	<p>SCAN TIME _____</p> <p>MULTIPLIER _____</p> <p>SLIT PROGRAM _____</p> <p>SOLVENT _____</p> <p>CONCENTRATION _____</p>	<p>REP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____</p> <p>TIME DRIVE _____</p> <p>OPERATOR _____ DATE: 9-5-41</p> <p>CELL PATH _____</p> <p>REFERENCE _____</p>
---	---	--	---

EMULSION U.S.A.

part no. 9200-01

varian instrument division  
palo alto, california



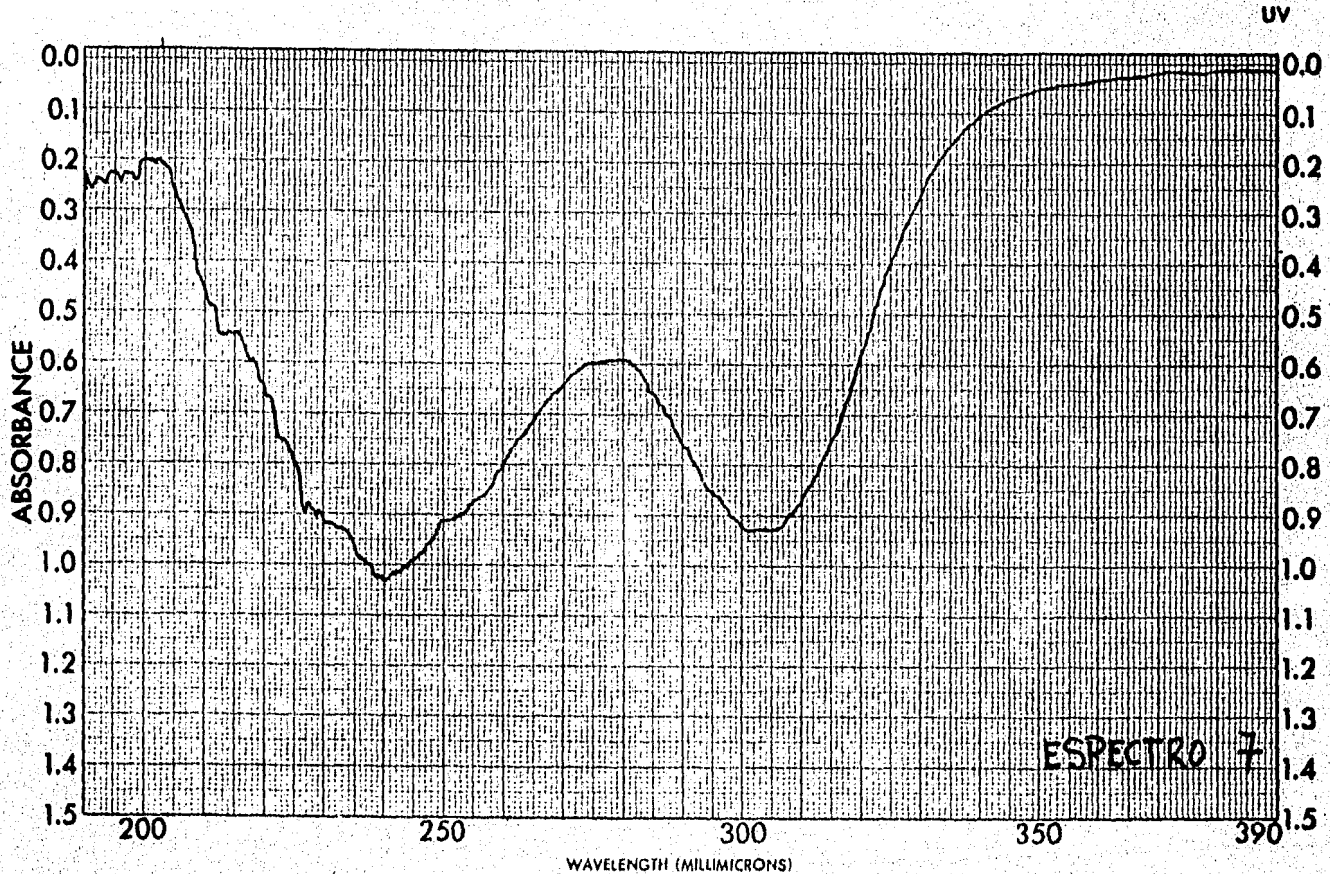
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 2 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS 1 SAMPLE: 2000 U.S.P. OPERATOR \_\_\_\_\_

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 2 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. 1 DATE 29 11 52

DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 1 °C SOLVENT: CDCl3 SPECTRUM NO. 2293

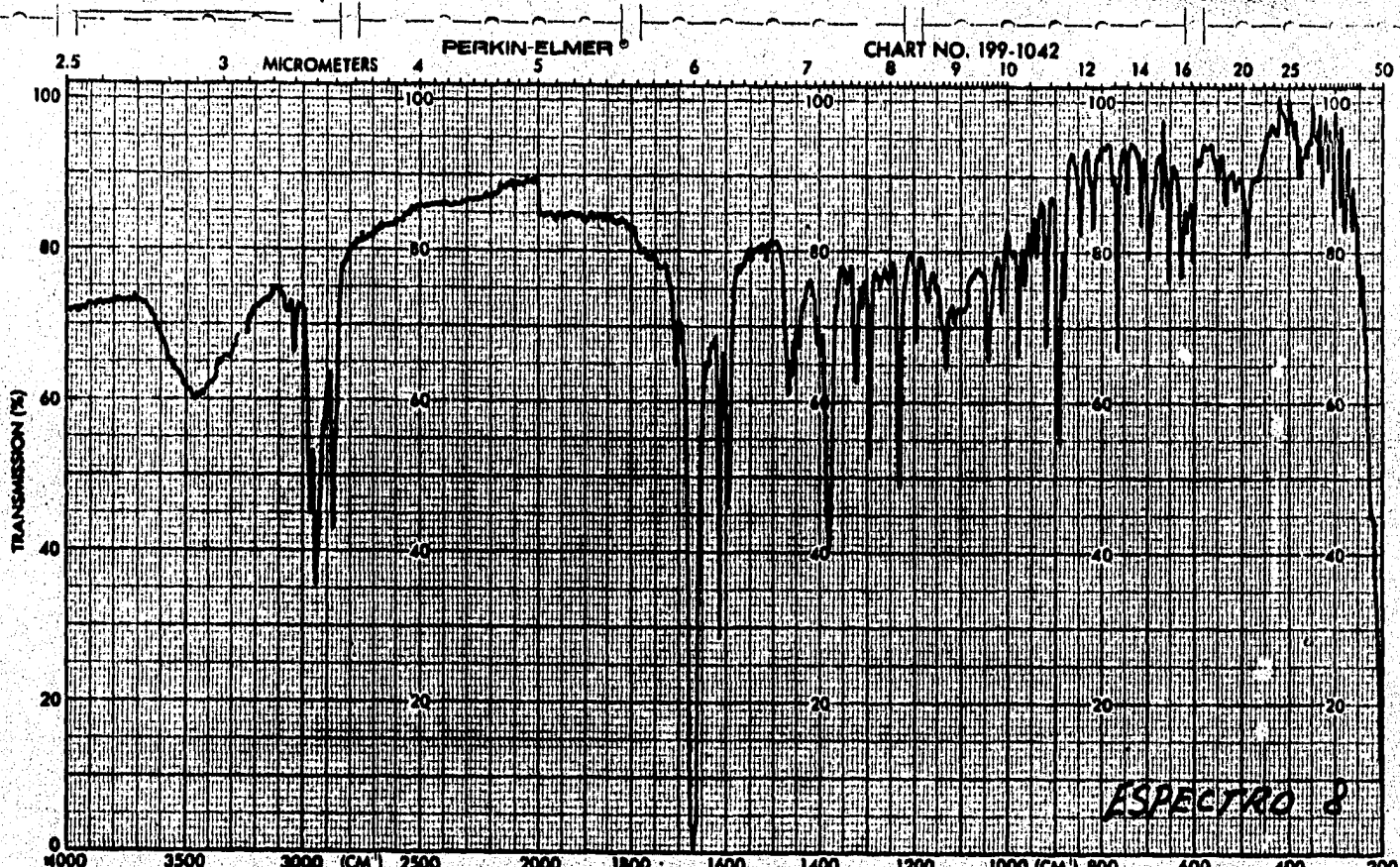
O=C1C=CC(=O)C=C1



SAMPLE _____	CURVE NO. _____	SCAN SPEED _____	OPERATOR _____
ORIGIN _____	CONC. _____	SPLIT _____	DATE _____
SOLVENT _____	CELL PATH _____	REMARKS _____	
	REFERENCE _____		

PART NO. 202-1511 25°

PERKIN-ELMER



SAMPLE

REF. NO.

<b>EXPANSION</b>	<b>ABSCISSA</b>	<b>ORDINATE</b>	<b>SCAN TIME</b>
		<b>EXPANSION</b>	<b>REP. SCAN</b> <u>SINGLE BEAM</u>
		<b>% T</b> <u>ABS</u>	<b>TIME DRIVE</b>
			<b>OPERATOR</b> _____ <b>DATE</b> _____
<b>SAMPLE ORIGIN</b>	<b>REMARKS</b>		<b>SOLVENT CONCENTRATION</b>
			<b>CELL PATH REFERENCE</b>

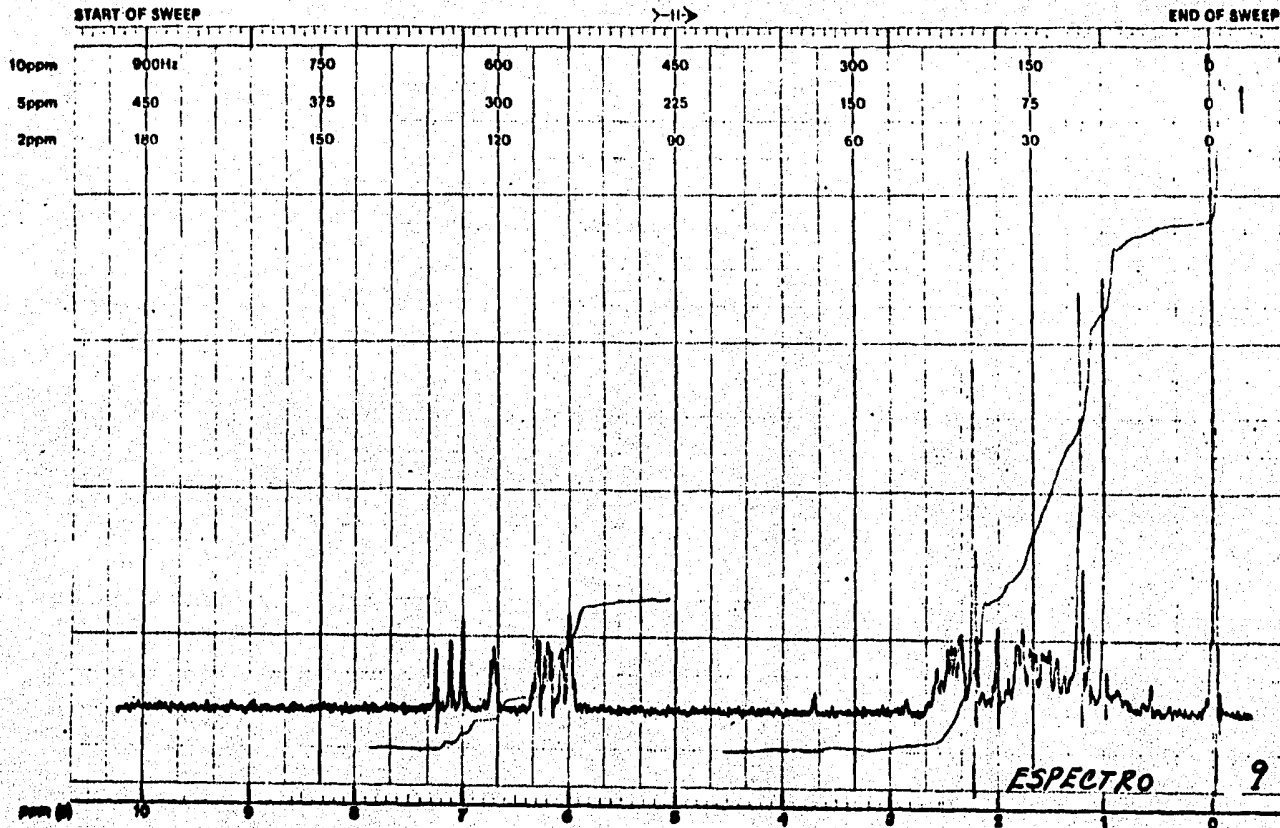
PRINTED IN U.S.A.

PART NO. 960726 02



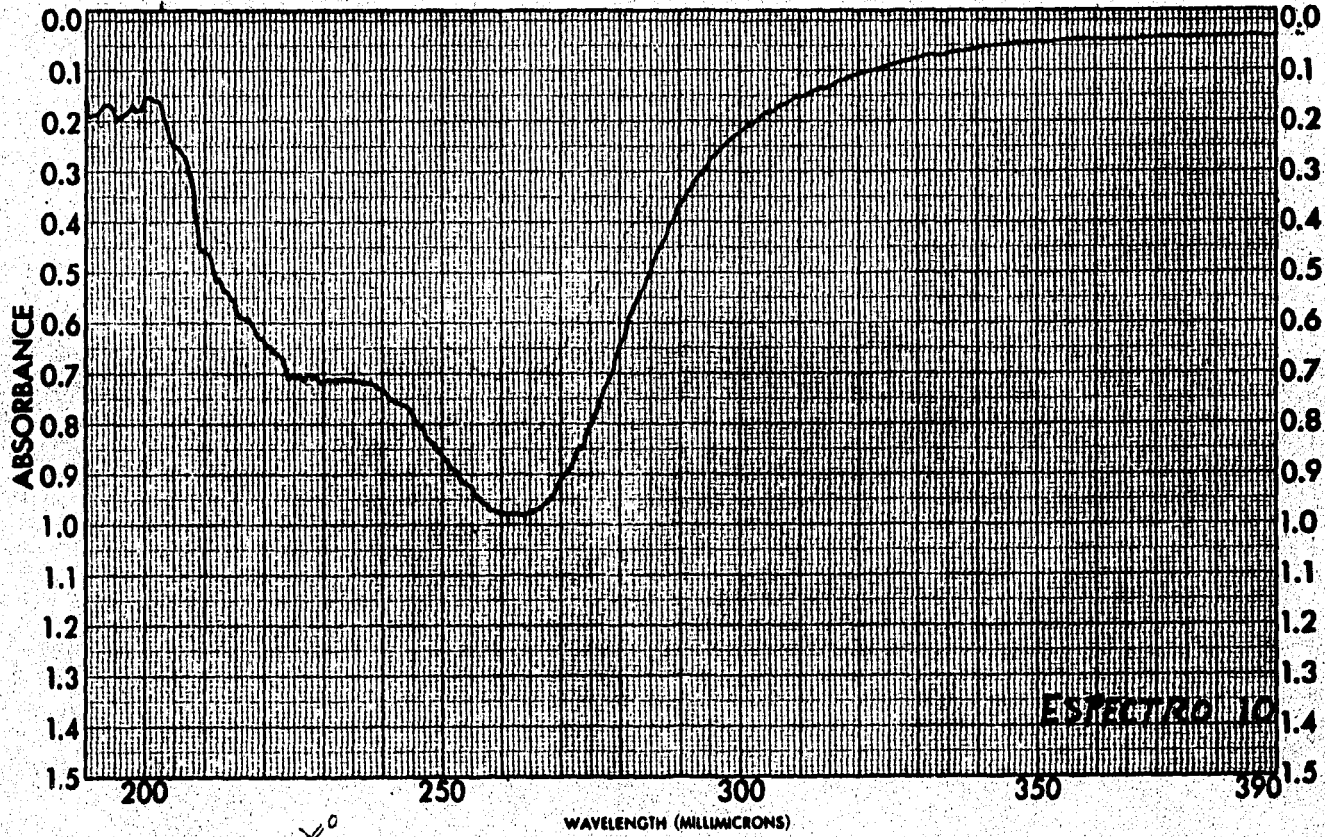
varian instrument division

palo alto, california

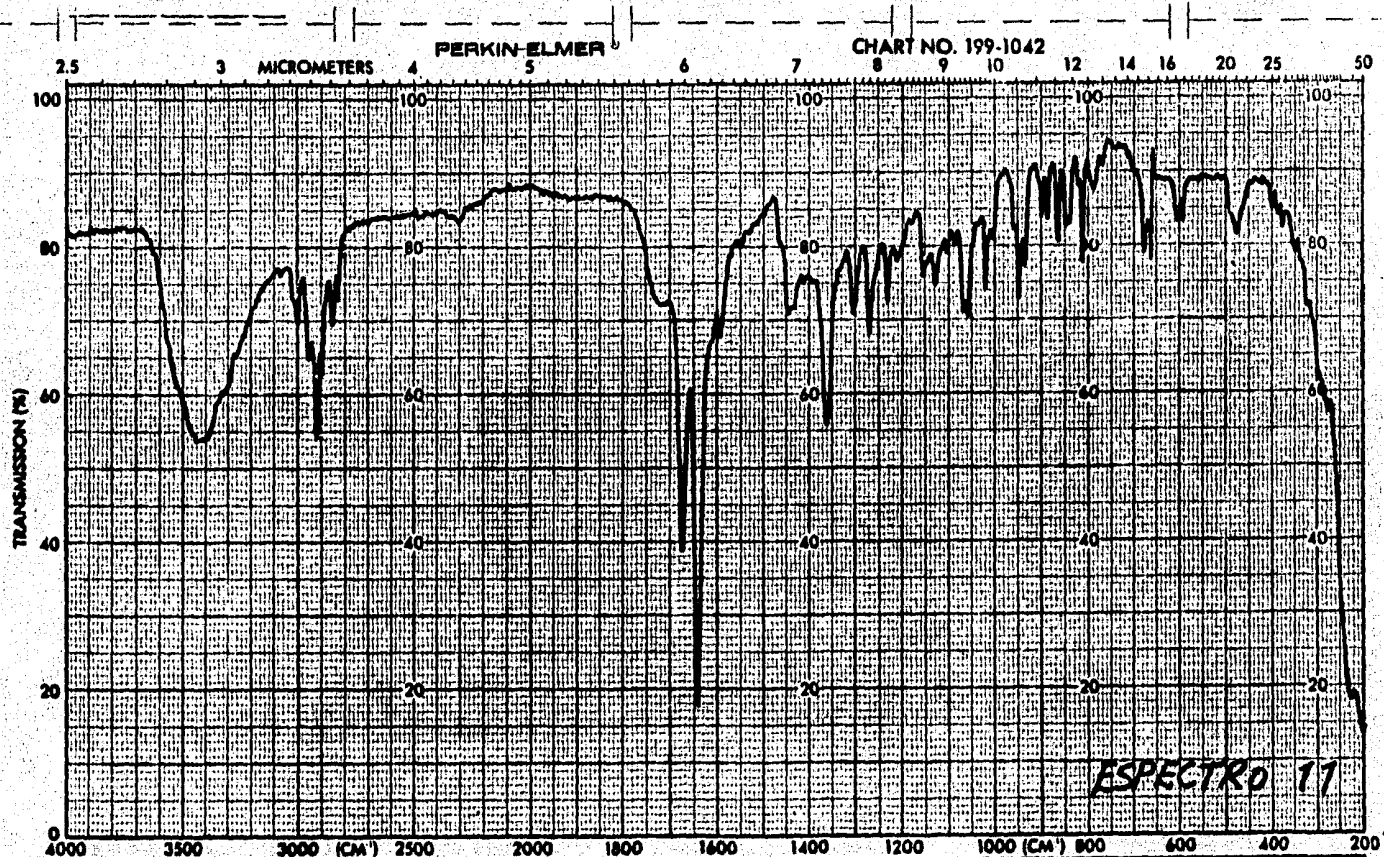



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm    SPECTRUM AMPL. 1.0    SWEEP TIME 5 min    NUCLEUS <sup>1</sup>H    SAMPLE: *2-methyl-2-butene*    OPERATOR: *Ally...*  
 LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG    FILTER 0.05 sec    SWEEP WIDTH 10 ppm    ZERO REF. 1ms    CC(C)=CC    DATE 9-14-63  
 DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm  
 DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG    RF POWER 0.5 mG    END OF SWEEP 0 ppm    SAMPLE TEMP. A °C    SOLVENT: C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>    SPECTRUM NO. 7892



SAMPLE <chem>CC12C=CC(=O)C3C1C=CC(=O)C32</chem>	CURVE NO. <u>4985</u>	SCAN SPEED <u>fast</u>	OPERATOR <u>Chen</u>
ORIGIN <u>Kawa Elin Kuroki</u>	CONC. _____	slit <u>7.5</u>	DATE <u>29 Nov/83</u>
SOLVENT <u>MeOH</u>	CELL PATH <u>1cm</u>	REMARKS <u>Reiteration</u> <u>2 observations</u>	
PART NO. 202-1511 127°		PERKIN-ELMER	



<p>EXPANSION</p> <p>ABSCISSA</p> 	<p>ORDINATE</p> <p>EXPANSION</p> <p>% T. ABS</p>	<p>SCAN TIME 17</p> <p>MULTIPLIER 1</p> <p>SLIT PROGRAM 4</p>	<p>REP. SCAN SINGLE BEAM</p> <p>TIME DRIVE 12</p> <p>OPERATOR <i>Chunela</i> DATE 18-3-89</p>
<p>SAMPLE</p> <p>ORIGIN <i>Hora Elba Costa</i></p>	<p>REMARKS <i>positiva</i></p>	<p>SOLVENT <i>CCl₄</i></p> <p>CONCENTRATION</p>	<p>CELL PATH</p> <p>REFERENCE <i>015</i></p>

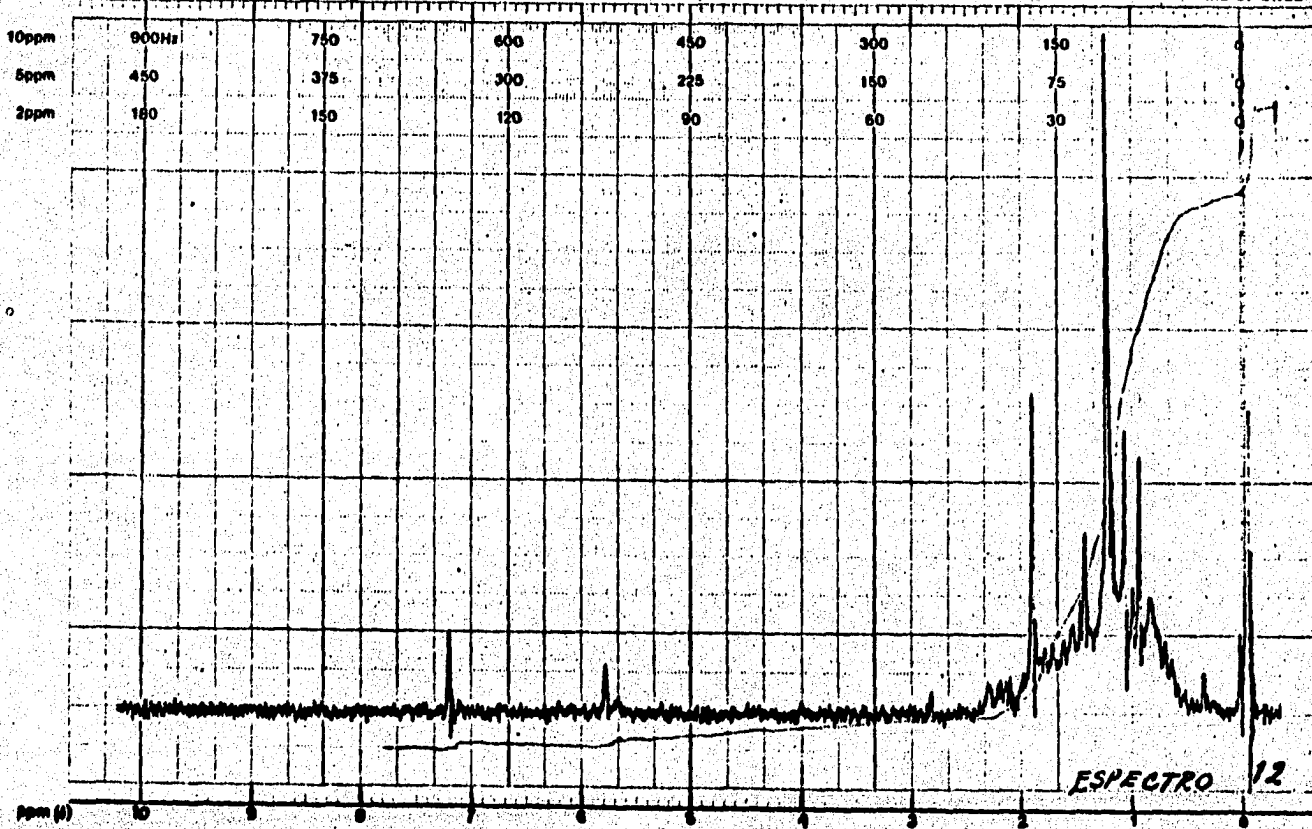
SAMPLE REF. NO. NAME

PRINTED IN U.S.A.

varian instrument division palo alto, california

START OF SWEEP

END OF SWEEP

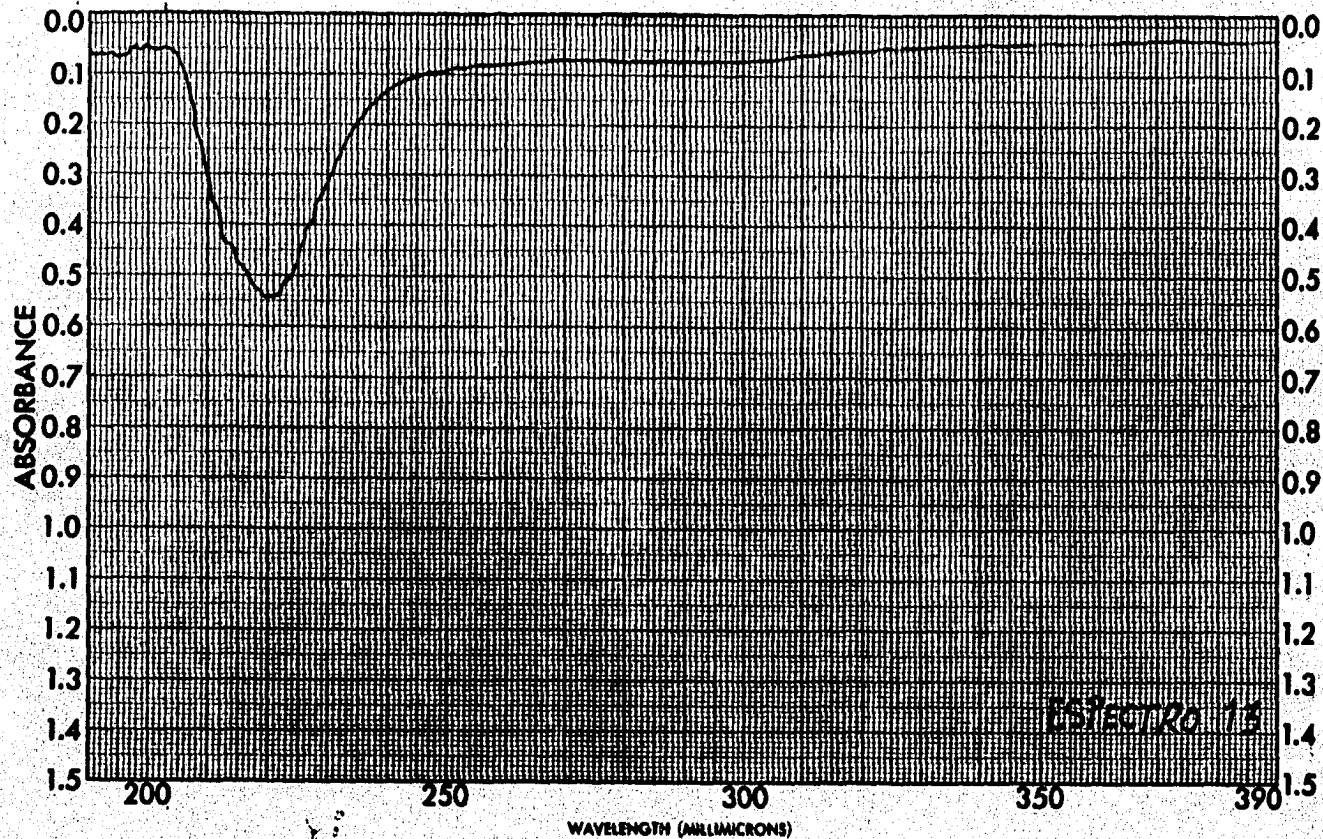


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

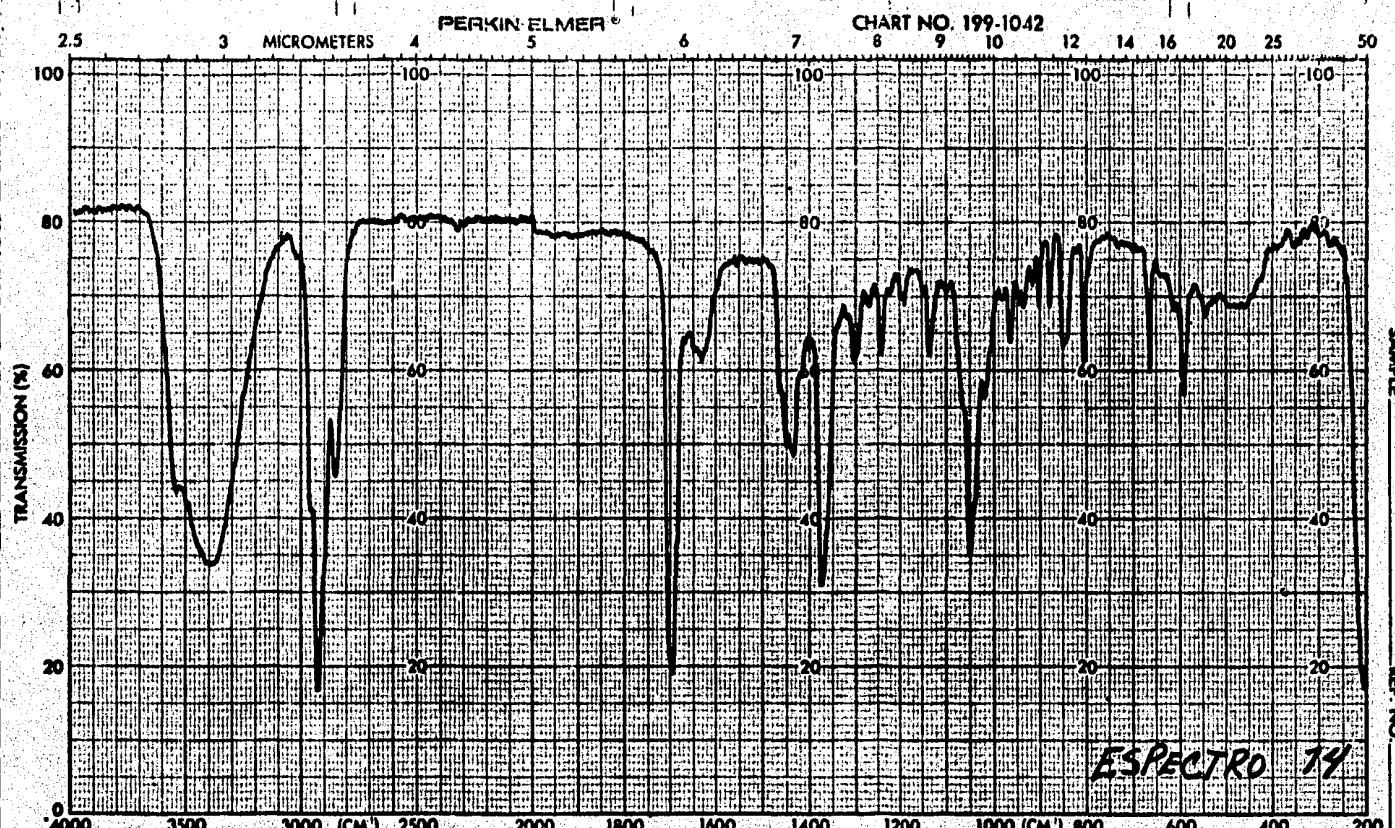
LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 10.00 V SWEEP TIME 5 min NUCLEUS <sup>1</sup>H SAMPLE *Zambuto* OPERATOR *Aljander*  
 LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.0 (400) SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 9-12-83  
 DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP 4 C SOLVENT: CDCl<sub>3</sub> SPECTRUM NO. 1114







SAMPLE <u>1.6.14</u>	CURVE NO. <u>504</u>	SCAN SPEED <u>fast</u>	OPERATOR <u>Chel</u>
ORIGIN <u>1.6.14.1</u>	CONC.	SLIT <u>2.5</u>	DATE <u>8/20/53</u>
SOLVENT <u>10% in 1</u>	CELL PATH	REMARKS	
REFERENCE			



<b>ABSCISSA</b>	<b>ORDINATE</b>	SCAN TIME _____	REP. SCAN _____ SINGLE BEAM
EXPANSION _____	EXPANSION _____	MULTIPLIER <i>1-0</i>	TIME DRIVE _____
<i>1721</i>	% T _____ ABS _____	SLIT PROGRAM <i>2</i>	OPERATOR <i>S. G.</i> DATE <i>12/1/50</i>
SAMPLE ORIGIN _____	REMARKS <i>ph. ch.</i>	SOLVENT <i>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></i>	CELL PATH _____
		CONCENTRATION _____	REFERENCE <i>20</i>

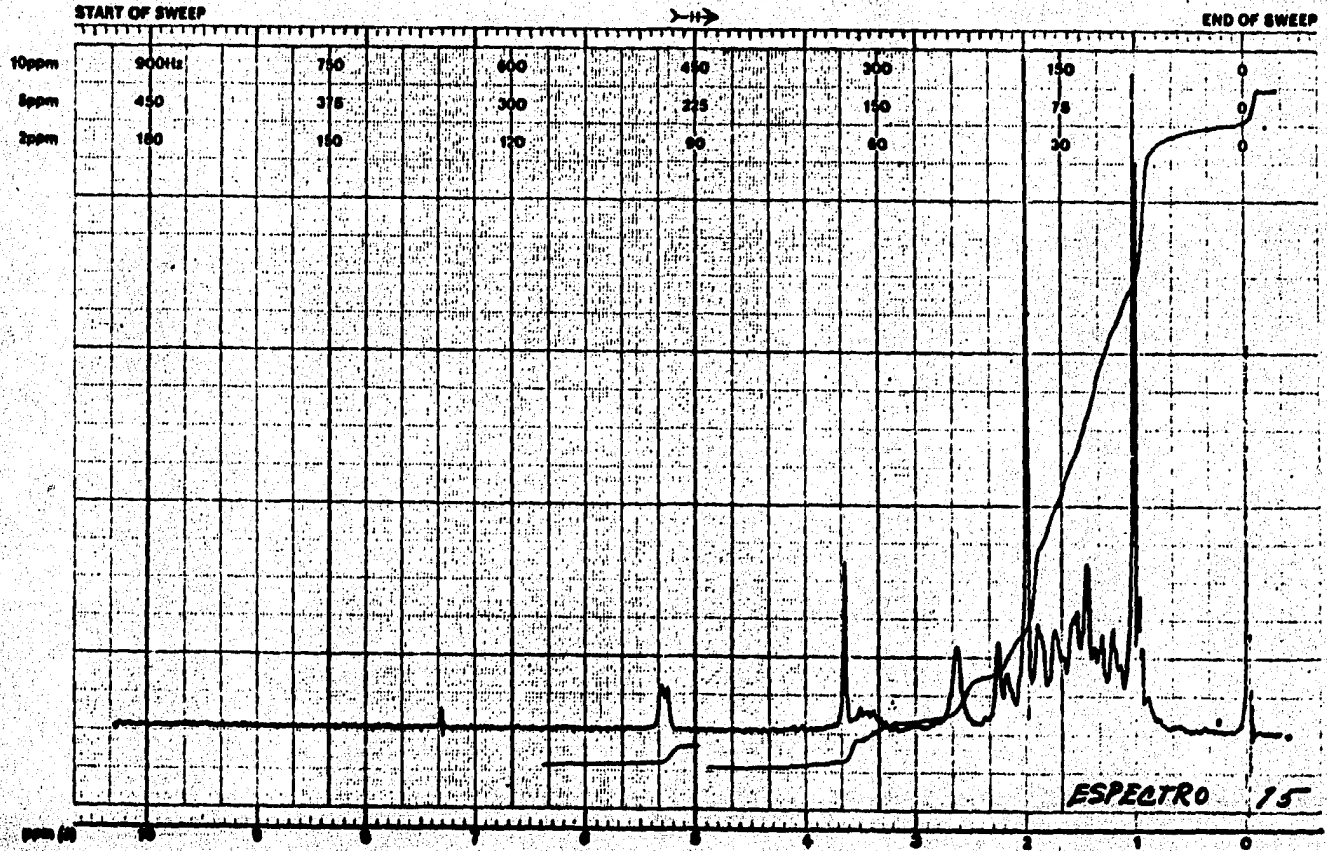
PRINTED IN U.S.A.

PART NO. 95-1010-01



varian instrument division

palo alto, california

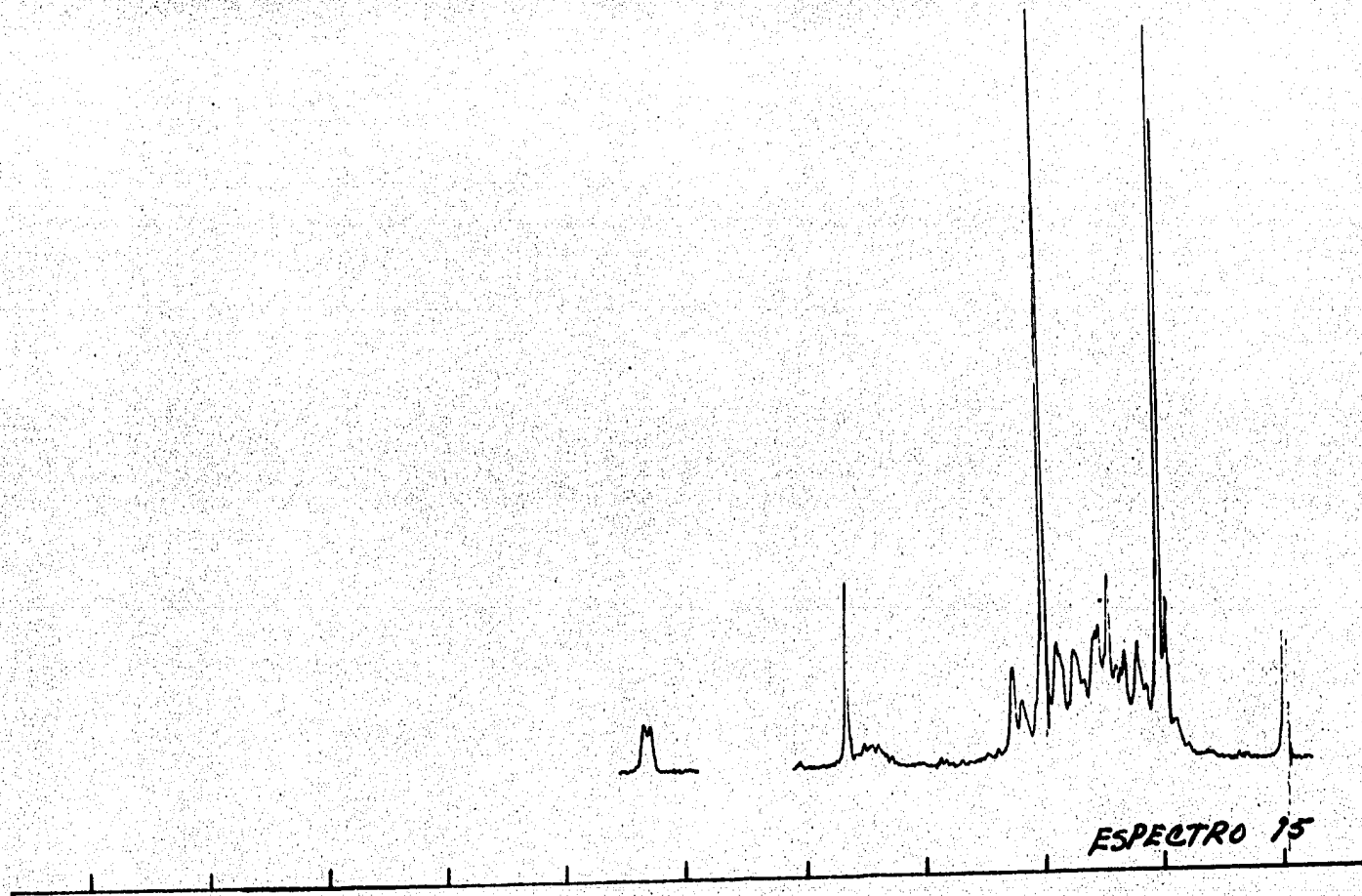


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

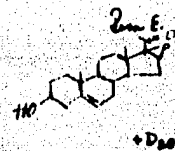
LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 3  $\mu$ A SWEEP TIME 5 min NUCLEUS  $^1H$  SAMPLE: *Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>* OPERATOR: *M. J. ...*

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF 7% DATE 11-2-57

DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 25 °C SOLVENT: *CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>* SPECTRUM NO. 1116

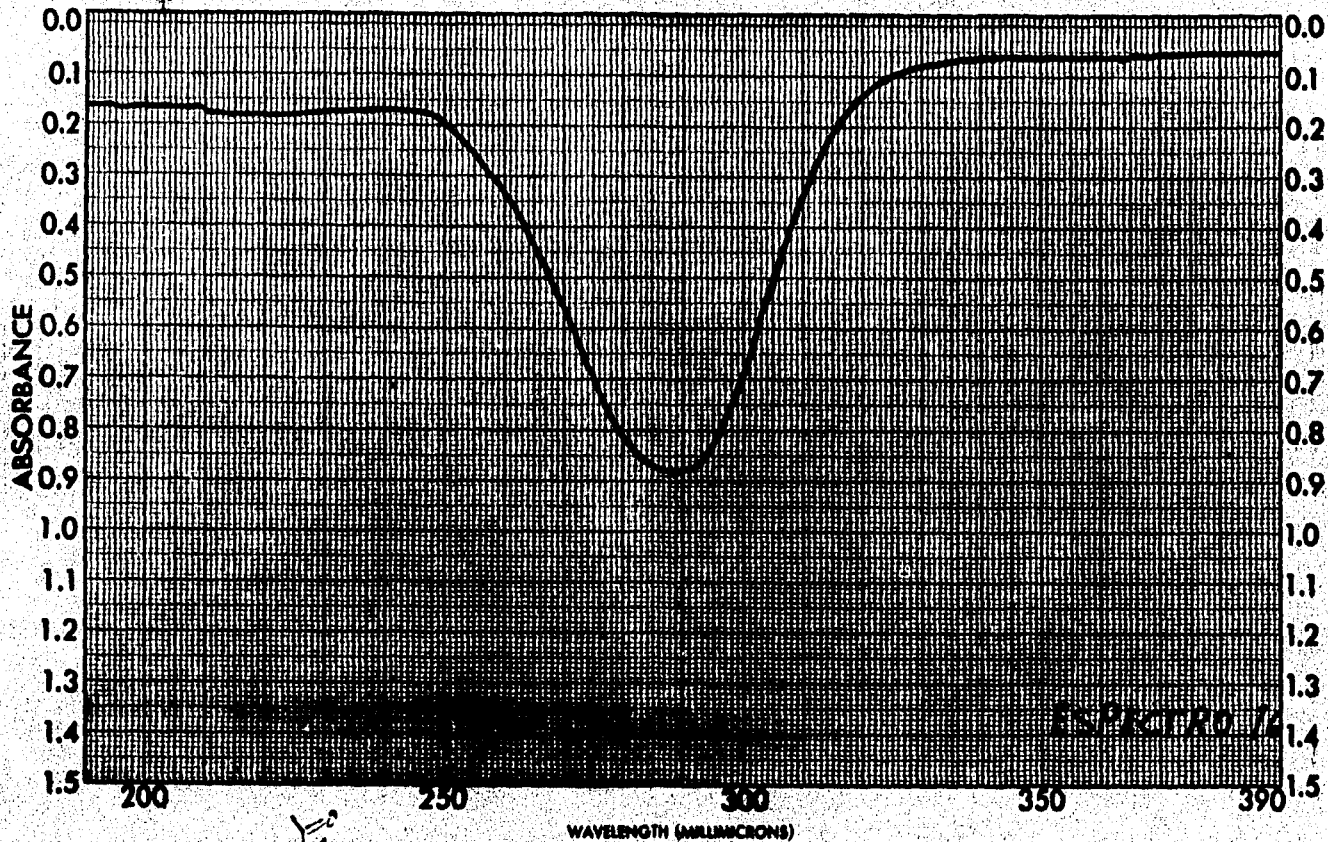


ESPECTRO 15



10-I-24

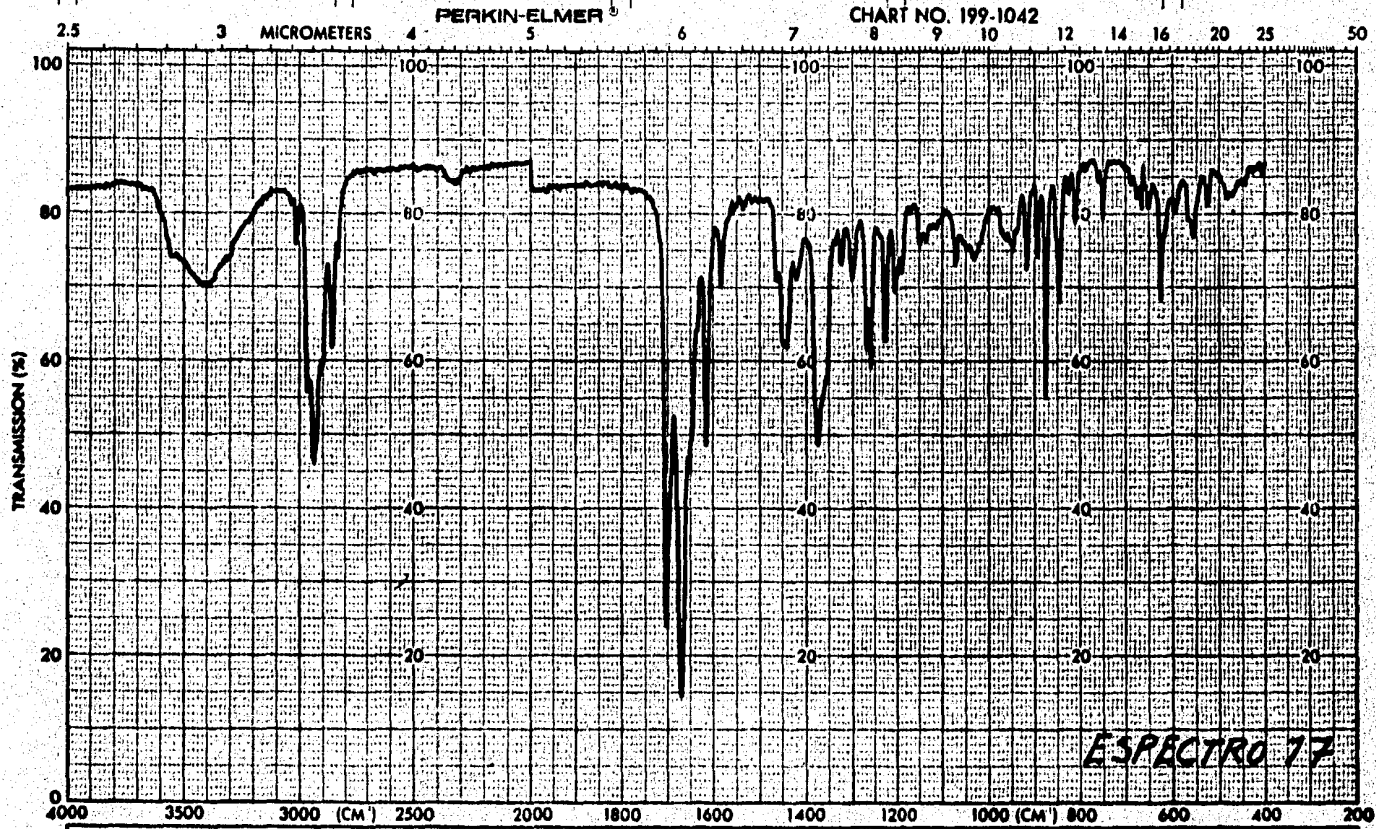
1496



SAMPLE <chem>CC(=O)OC1=CC=CC=C1</chem> ①	CURVE NO. 5637	SCAN SPEED <i>fast</i>	OPERATOR <i>Cheln</i>
ORIGIN <i>Rose Edge, N.J.</i>	CONC.	SLIT 75	DATE <i>1/4/53</i>
SOLVENT <i>Hexanol</i>	CELL PATH <i>1cm</i>	REMARKS <i>Qualitative</i>	
REFERENCE <i>Hexanol</i>			

PART NO. 202-1511

PERKIN-ELMER



SAMPLE REF. NO.

<b>ABSCISSA</b>	<b>ORDINATE</b>	SCAN TIME _____	REP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____
EXPANSION _____	EXPANSION _____	MULTIPLIER _____	TIME DRIVE _____
	% T _____	SLIT PROGRAM _____	OPERATOR _____ DATE? 1/2/57
SAMPLE _____	REMARKS _____	SOLVENT _____	CELL PATH _____
ORIGIN _____		CONCENTRATION _____	REFERENCE _____

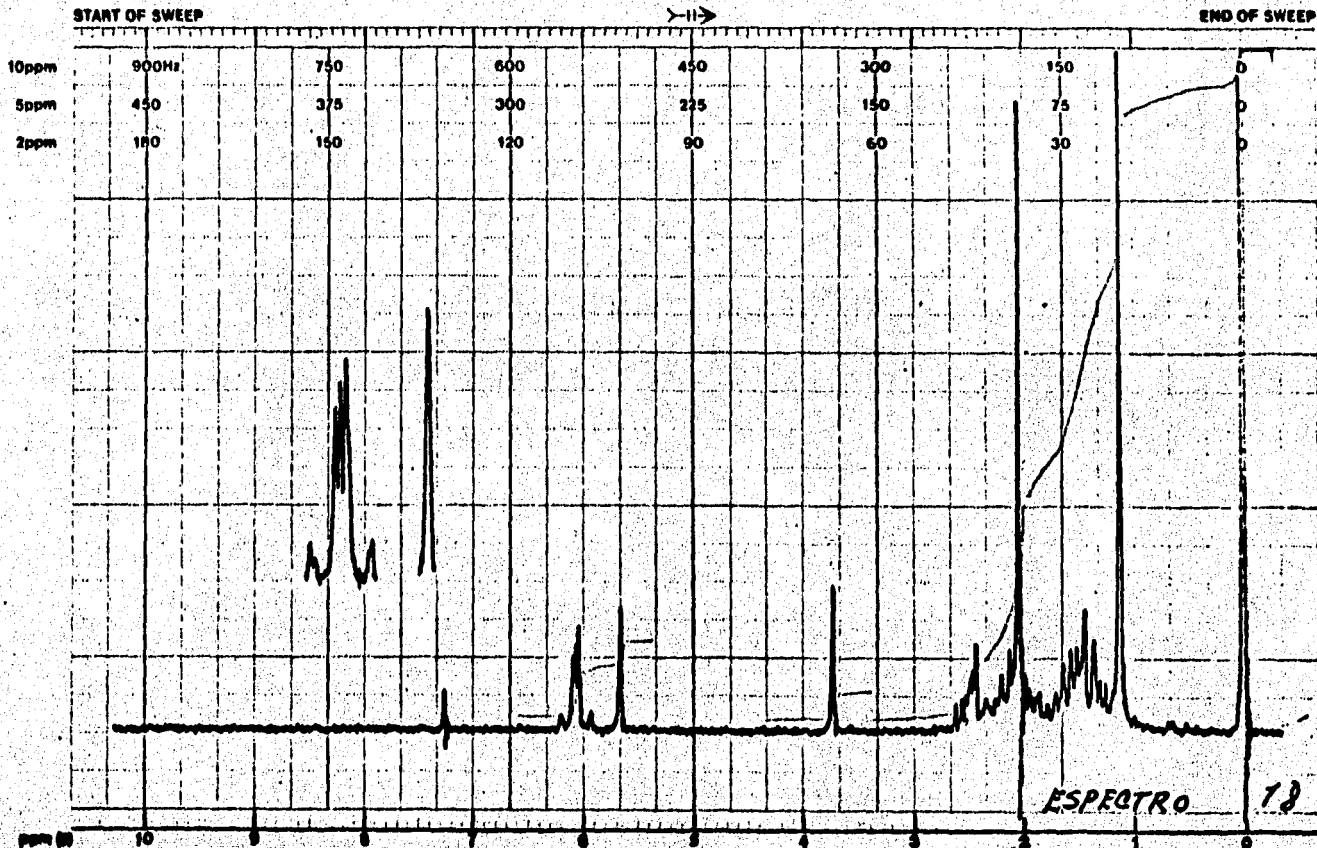
PRINTED IN U.S.A.

PART NO. V4320-01



varian instrument division

palo alto, california

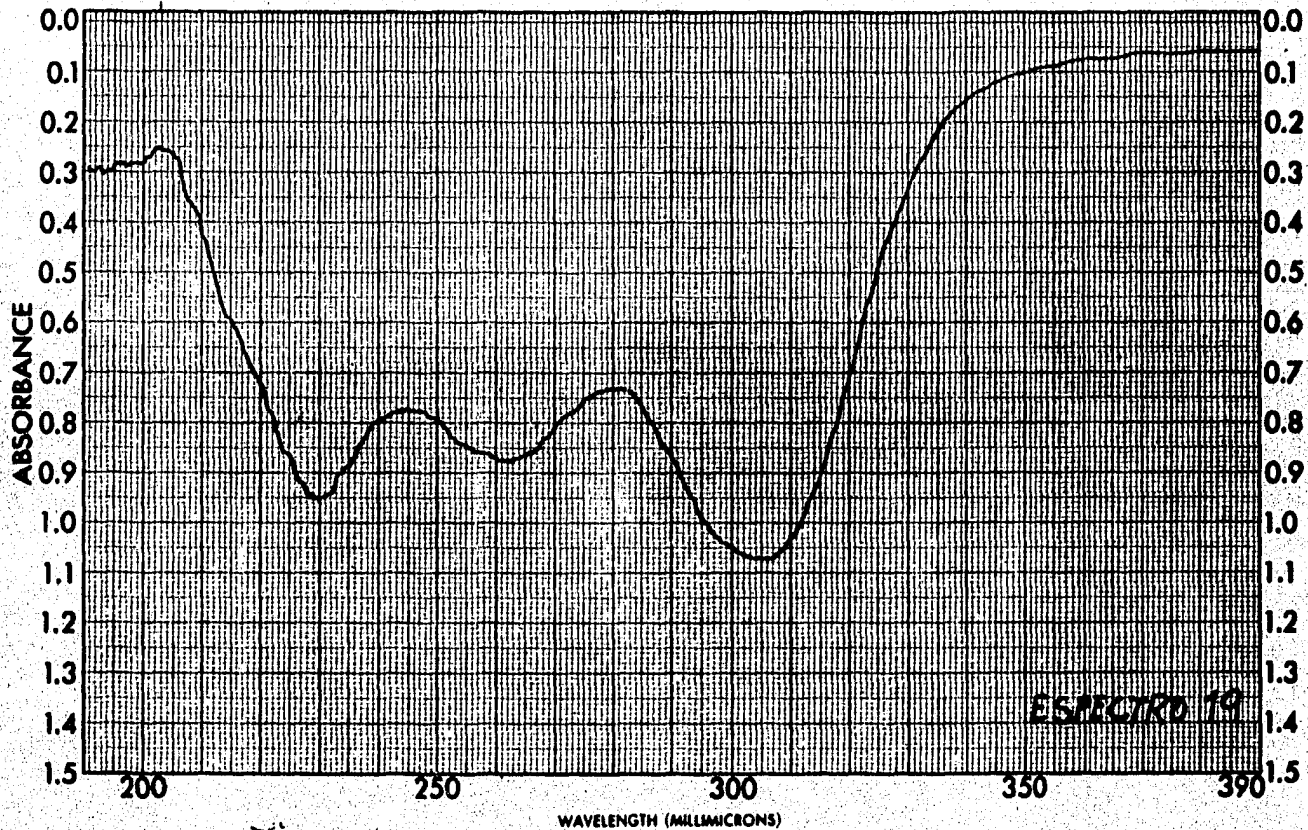


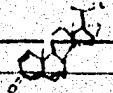
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 2.3 100 SWEEP TIME \_\_\_\_\_ min NUCLEUS D SAMPLE: 2,3-dibenzofuran OPERATOR W. J. ...

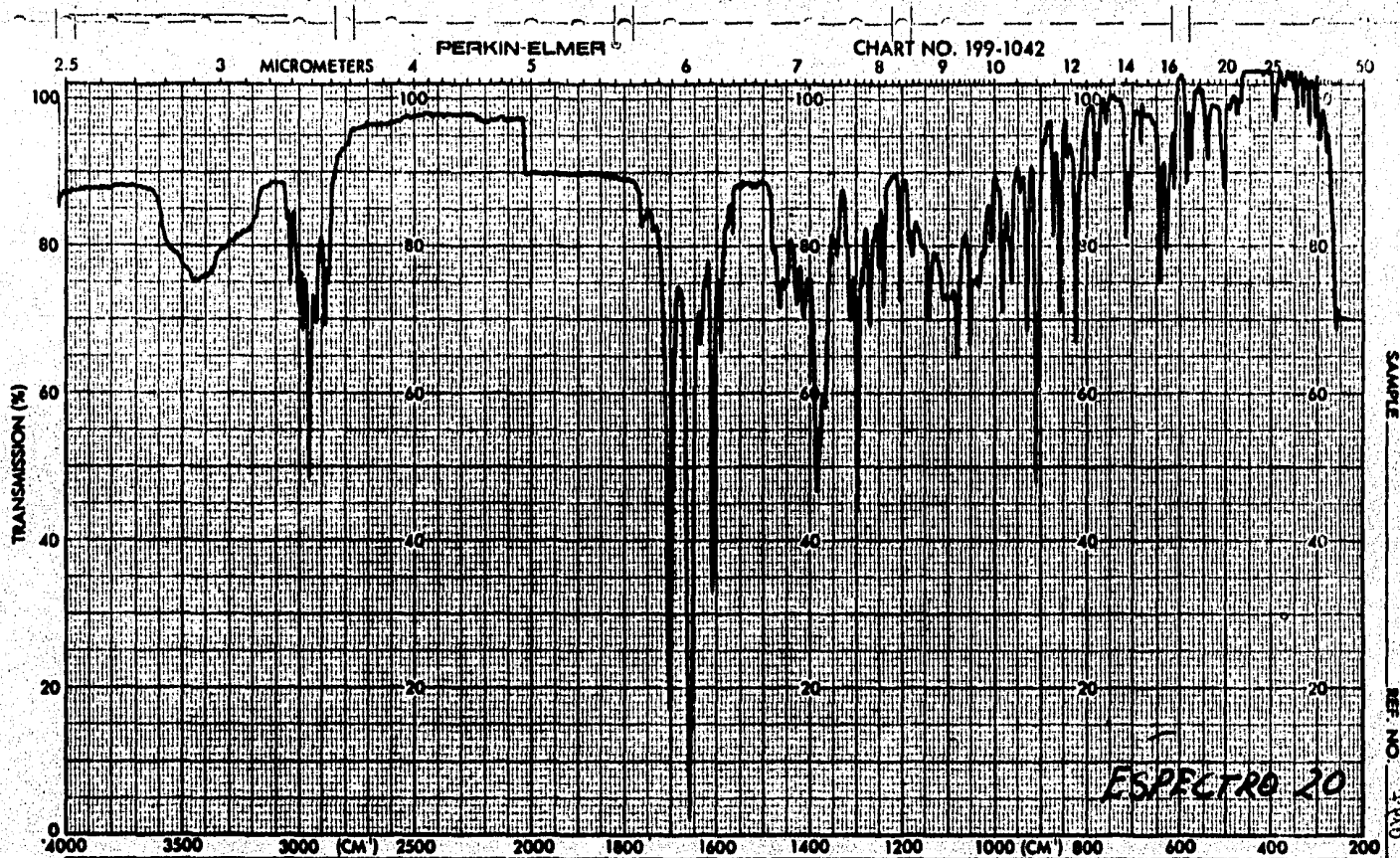
LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.01 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. 7.8 c1ccc2c(c1)ccc3ccccc23 DATE 6-2-13

DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG RF POWER 0.01 mG END OF SWEEP \_\_\_\_\_ ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: CDCl3 SPECTRUM NO. 894



SAMPLE 	CURVE NO. 5.11	SCAN SPEED 20	OPERATOR <i>Delia</i>
ORIGIN <i>Dev. 4:11</i>	CONC. <i>1 mg/ml in 10 ml solvent</i>	SLIT <i>1 mm</i>	DATE <i>2/1/62</i>
SOLVENT <i>methanol</i>	CELL PATH <i>1 cm</i>	REMARKS	
	REFERENCE <i>methanol</i>		





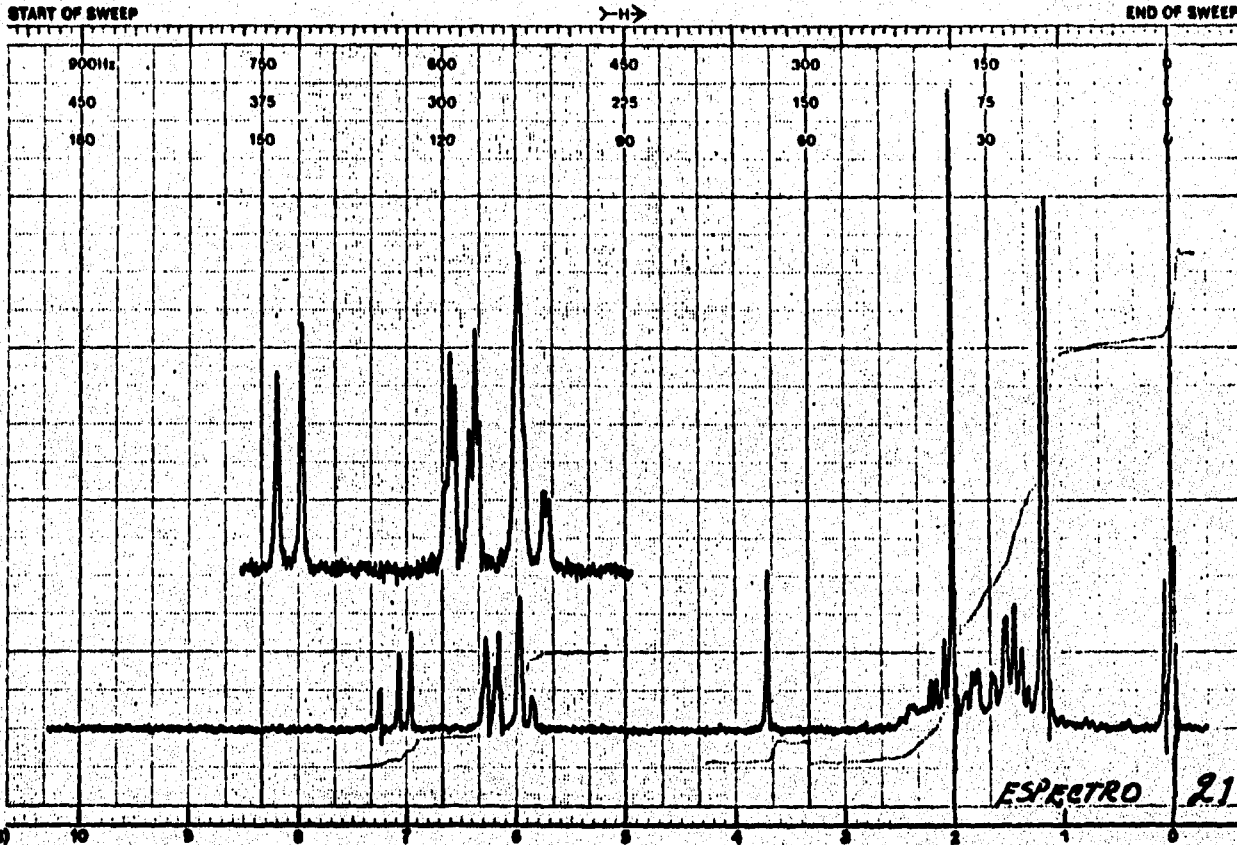
SAMPLE:   
 REF. NO:   
 4440

<b>ABSCISSA</b>	<b>ORDINATE</b>	SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____
EXPANSION _____	EXPANSION _____	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE <u>12</u>
	% T _____ ABS _____	SLIT PROGRAM <u>12</u>	OPERATOR <u>Mossler</u> DATE <u>31-8-83</u>
SAMPLE ORIGIN <u>Rosa Elva Rivera</u>	REMARKS <u>pastilla</u>	SOLVENT <u>CCl<sub>4</sub></u>	CELL PATH _____
		CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>dlc</u>

PRINTED IN U.S.A.

PART NO. 10000-01

varian instrument division  
palo alto, california



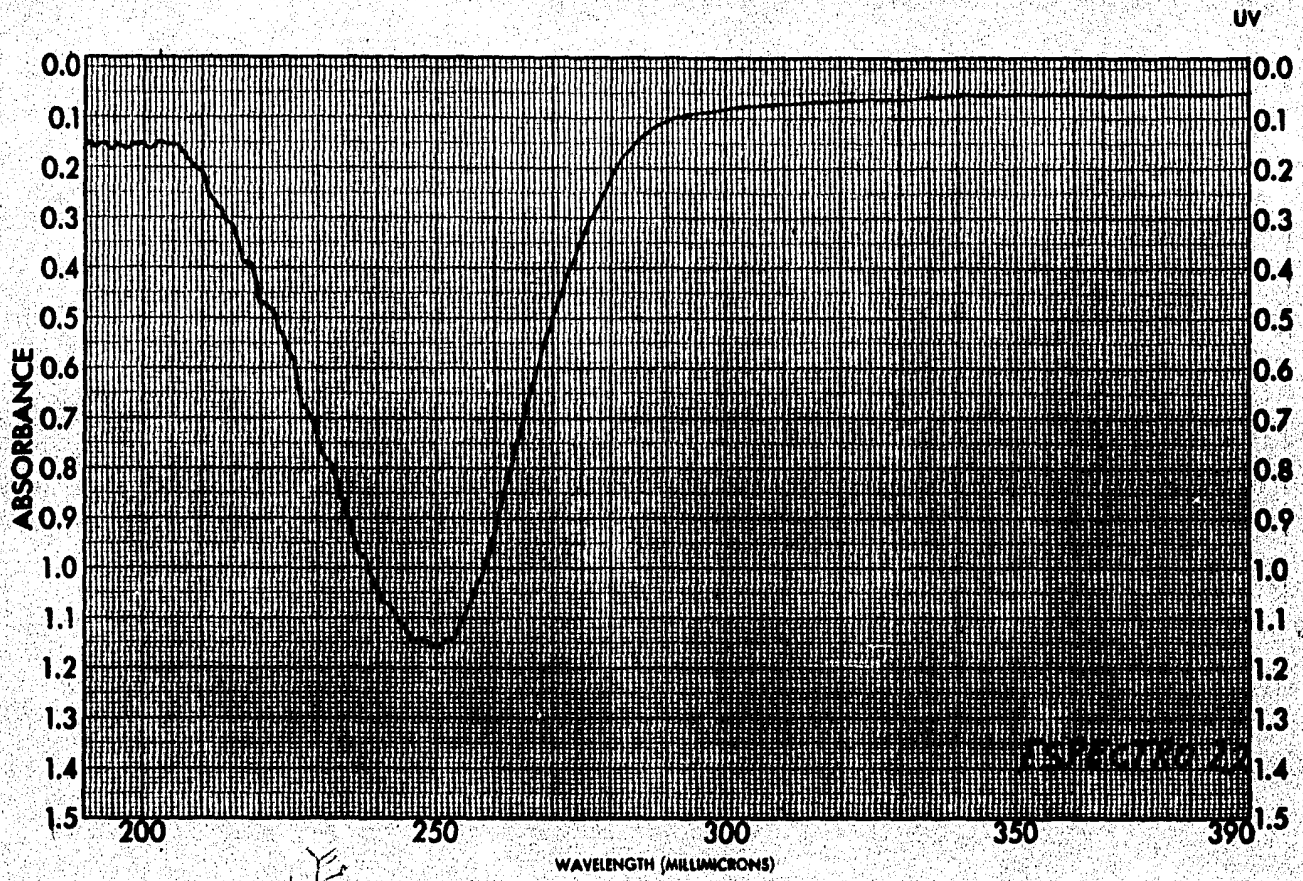
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

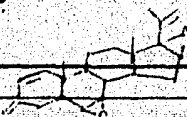
LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm    SPECTRUM AMPL. 1000    SWEEP TIME 5 min    NUCLEUS <sup>1</sup>H    SAMPLE: 2mM in 2    OPERATOR Eljandira

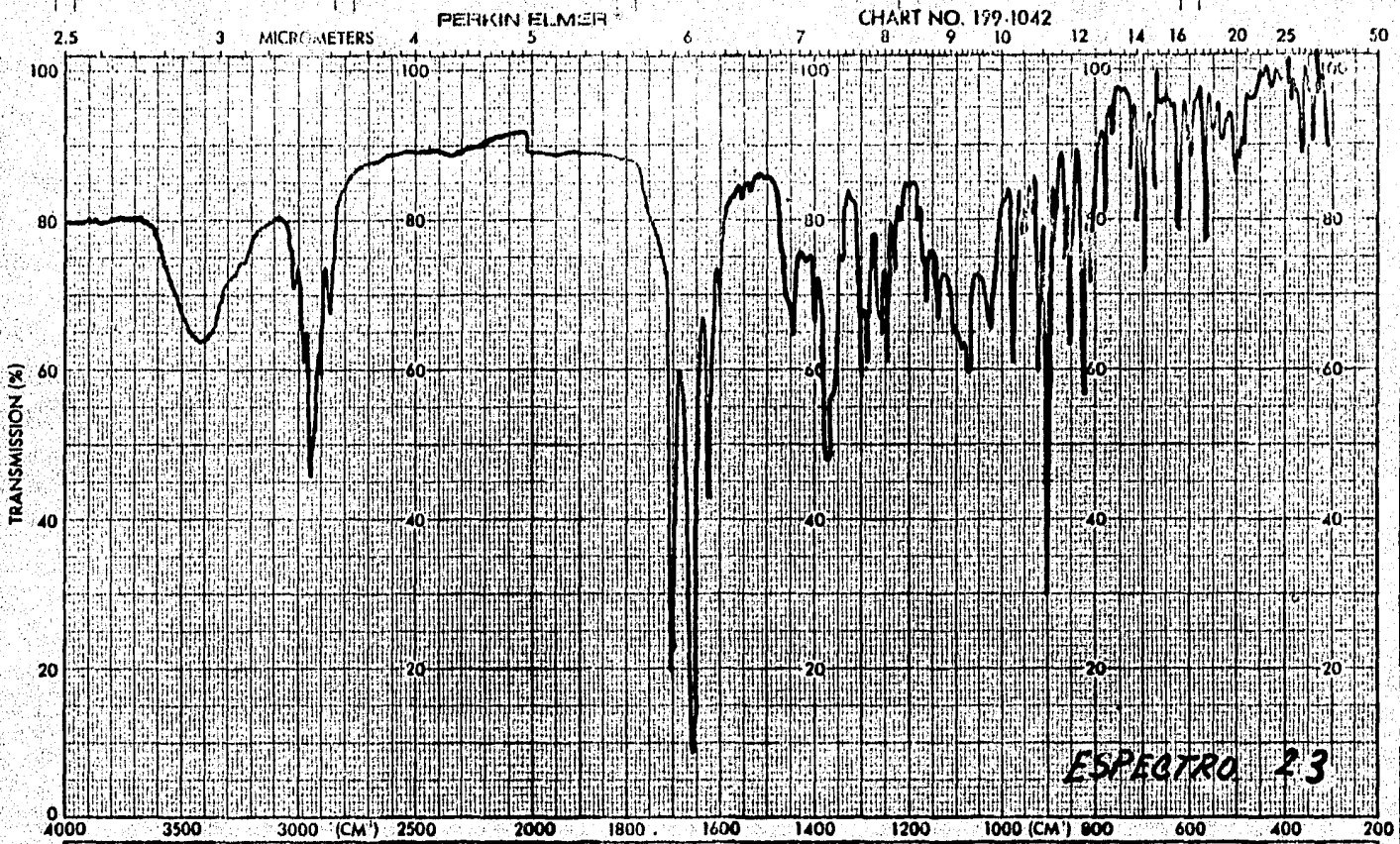
LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG    FILTER 0.0 (100)    SWEEP WIDTH 0.2 ppm    ZERO REF. 7ms    DATE: 08-11-83

DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm

DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG    RF POWER 0.0 (1) mG    END OF SWEEP 0 (1) ppm    SAMPLE TEMP. 9 °C    SOLVENT: CDCl<sub>3</sub>    SPECTRUM NO. 1133

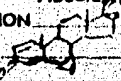


SAMPLE  ORIGIN <i>Rou Elva Reiner</i> SOLVENT <i>MeOH</i>	CURVE NO. <i>5099</i> CONC. _____ CELL PATH <i>1 cm</i> REFERENCE <i>H<sub>2</sub>O</i>	SCAN SPEED <i>fast</i> SLIT <i>25</i> OPERATOR <i>Chet</i> DATE <i>5/20/63</i>	REMARKS _____ _____
	PART NO. 202-1511 "SP"		



SAMPLE

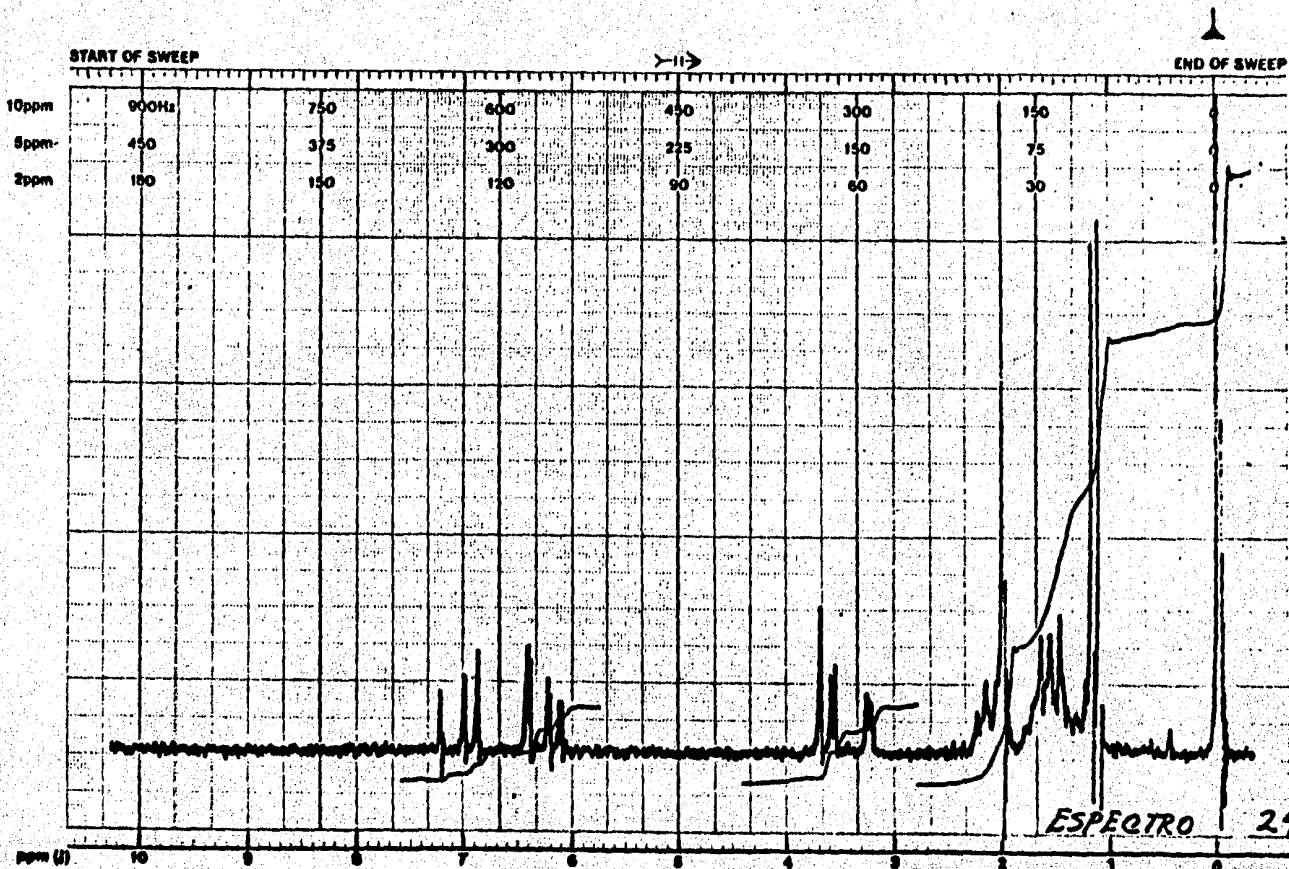
REF. NO.

<p>EXPANSION _____</p> <p>ABSCISSA </p>	<p>ORDINATE _____</p> <p>EXPANSION _____</p> <p>% T _____ ABS _____</p>	<p>SCAN TIME _____ 12 _____</p> <p>MULTIPLIER _____ 1 _____</p> <p>SIT PROGRAM _____ N _____</p>	<p>REP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____</p> <p>TIME DRIVE _____</p> <p>OPERATOR <i>Chilo</i> _____ DATE <i>8/1/65</i></p>
<p>SAMPLE _____</p> <p>ORIGIN <i>L. Oro. C. Boca Ricon</i></p>	<p>REMARKS <i>pastilla</i></p>	<p>SOLVENT <i>K<sub>2</sub>O</i></p> <p>CONCENTRATION _____</p>	<p>CELL PATH _____</p> <p>REFERENCE <i>oil</i></p>

PART NO. 140000-01



varian instrument division palo alto, california



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 0.2 MHz SWEEP TIME 5 min NUCLEUS <sup>1</sup>H SAMPLE: Resin OPERATOR: W. J. ...

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.5 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE: 5/2/68

DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm RF POWER 0.8 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: CDCl<sub>3</sub> SPECTRUM NO. 1235

## CONCLUSIONES

Mediante las secuencias de reacciones planteadas al inicio de este trabajo se obtuvieron los compuestos deseados, el  $1\alpha, 2\alpha$ ;  $6\alpha, 7\alpha$ ;  $16\alpha, 17\alpha$ -triciclotilén-4-pregnen-3,20-diona (XXVI) y el  $6\alpha, 7\alpha$ ;  $16\alpha, 17\alpha$ -diepoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona (XXX).

Para la adición del metileno, paso correspondiente a la primera síntesis (compuesto XXVI), las condiciones anhidras y la atmósfera de nitrógeno son sumamente importantes.

Tanto para la epoxidación con perácido, paso correspondiente a la segunda síntesis (compuesto XXX) como para la deshidrogenación de cetonas, etapa realizada en ambas síntesis (compuestos XXV y XXIX), las condiciones anhidras son también muy importantes.

Los rendimientos totales obtenidos para dichas síntesis son bajos: del 10 por ciento para el  $1\alpha, 2\alpha$ ;  $6\alpha, 7\alpha$ ;  $16\alpha, 17\alpha$ -triciclotilén-4-pregnen-3,20-diona (XXVI) y del 17 por ciento para el  $6\alpha, 7\alpha$ ;  $16\alpha, 17\alpha$ -diepoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona (XXX).

## BIBLIOGRAFIA

1. Goldstein, A., Aronow, L. y Kolman, S. M.. Farmacología. Segunda edición. Editorial Limusa S. A.. México (1978).
2. Valdecasas, F. G. et al. Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa. Primera edición. Salvat Editores S. A.. Barcelona (1976).
3. Klyne, W.. Química de los Esteroides. Primera edición. Compañía Editorial Argentina S. A.. Barcelona (1970).
4. Makin, H. L. J.. Biochemistry of Steroid Hormones. First edition. Blackwell Scientific Publications. Oxford (1975).
5. Manfred, E. W.. Burger's Medicinal Chemistry. Fourth edition. - John Wiley and Sons Inc.. New York (1979).
6. Wiechert, R. et al. *Arzneim. Forsch.*, 17, 1103 (1967); *C. A.* 67, 114056m (1967).
7. Briggs, M. and Brotherton, J.. *Steroid Biochemistry and Pharmacology*. Academic Press. New York (1970).
8. 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).

9. Morrison, R. T. y Boyd, R. N.. Química Orgánica. Tercera edición. Fondo Educativo Interamericano S. A.. Massachusetts - (1976).
- Richards, J. H., Cram, D. J. y Hammond, G. S.. Elementos de Química Orgánica. Primera edición. McGraw Hill. México (1979).
10. Shapiro, E. et al. 16-Alkylated Pregesterones. J. Med. Pharm. - Chem. 5, 975 (1962).
11. Dorfman, L.. Ultraviolet Absorption of Steroids. Chem. Rev. 53, 47 (1955).
12. Nakanishi, K.. Infrared Absorption Spectroscopy. First edition. Holden-Day. Inc.. San Francisco (1962).
13. Silverstein, R. M., Bassler, G. C. y Morrill, T. C.. Identificación Espectrométrica de Compuestos Orgánicos. Primera edición. Editorial Diana. México (1980).
14. a. Shapiro, E. L. et al. The Synthesis and Progestational Activity of Some 1,2- $\alpha$ -Cyclomethylene-16-methylene Progesterone Derivatives. J. Med. Chem. 12, 631 (1969).
- b. Shapiro, E. L. et al. Synthesis and Biological Activity of -17-Esters of 6-Dehidro-16-methylene-17- $\alpha$ -hydroxyprogesterones.



- J. Med. Chem. 15, 716 (1972).
15. Rasmusson, G. H. et al. Antiandrogens. 2',3' $\alpha$ -Tetrahydrofuran-2'-spiro-17-(1,2 $\alpha$ -methylene-4-androsten-3-ones). J. Med. Chem. 15, 1165 (1972).
  16. Syhora, K. and Mazac, R.. 3-Oxopregna-4,6-dienes. C. A. 65, - 3943c (1966).
  17. Berg, R. G.. A Selective Oxidation of  $\Delta^5$ - $3\beta$ -Hydroxy Steroids to  $\Delta^4$ - $3$ -Keto Steroids via 5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dichloro Intermediates. J. Org. Chem. 27, 3350 (1962).
  18. Fried, J. and Edwards, J. H.. Organic Reactions in Steroid Chemistry. Van Nostrand Reinhold Company. New York (1972).
  19. Walker, D. and Hiebert, J. D.. 2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinone and its Reactions. Chem. Rev. 67, 153 (1967).
  20. Corey, E. J. and Chaykovsky, M.. Dimethyloxosulfoxonium Methylide ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SOCH<sub>2</sub>) and Dimethylsulfoxonium Methylide ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>) Formation and Application to Organic Synthesis. J. Amer. Chem. Soc. 87, 1353 (1965).
  21. Krakower, G. W. and Van Dine, H. A.. The Synthesis of Steroidal Cyclopropane Ketones. J. Org. Chem. 31, 3467 (1966).

22. Julian, P. L. et al. Steroles. XI.  $17\alpha$ -Hydroxy-11-desoxycorticosterone (Reichstein's Substance E). J. Amer. Chem. Soc. 72, 5145 (1950).
23. Julian P. L. et al.  $17\alpha$ -Hydroxy Steroids. J. Amer. Chem. Soc. 71, 756 (1949).