



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE 7,17_{ALFA} - DIACETOXI - 6_{BETA} - CLORO - 1,4
PREGNADIEN - 3,20 - DIONA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A
PATRICIA BORGATTA CASTILLO
MEXICO, D. F. 1979



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.

CLAS. TESIS 1979.
ABO M. C. 44
FECHA _____
PROC. _____



PRESIDENTE Enrique Batres Ontiveros

VOCAL Martha Albores Velasco

Jurado asignado originalmente
según el tema.

SECRETARIO Eugene A. Bratoeff Titeff

1er. Suplente Ofelia Espejo Gonzalez

2do. Suplente Rafael Castillo Bocanegra

Sitio donde se desarrolló el tema: D.E.S. Facultad de Química.

Sustentante: Patricia Borgatta Castillo *P Borgatta*

Asesor del tema: Dr. Eugene A. Bratoeff Titeff

A mis Padres.

Con mi más profundo agradecimiento
al Dr. Eugene A. Bratoeff T. por
su valiosa guía en el desarrollo
de éste trabajo.

CONTENIDO

GENERALIDADES Y OBJETIVO

INTRODUCCION

DISCUSION

PARTE EXPERIMENTAL

ESPECTROSCOPIA

BIBLIOGRAFIA

GENERALIDADES Y OBJETIVO.

GENERALIDADES Y OBJETIVO.

Los antiandrógenos son sustancias que antagonizan con los andrógenos en su sitio de acción; como fármacos, estas sustancias tienen aplicaciones en el tratamiento de varios tipos de cáncer y otras enfermedades.

El acetato de ciproterona (fig. 6, No. 6.1) que ha demostrado tener respuestas favorables en el tratamiento de cáncer prostático avanzado con la ventaja de ser no feminizante,¹ es probablemente el antiandrógeno más potente que existe, pero al mismo tiempo es un progestágeno - fuerte, problema que en la actualidad plantea la necesidad de desarrollar nuevos fármacos con mayor separación de estas actividades.

Un estudio de la relación entre la estructura y la actividad biológica de una serie de compuestos relacionados con el acetato de ciproterona, señala que su actividad antiandrogénica se debe, en parte, a la presencia de - un grupo ciclopropano en posición alfa entre C₁ y C₂, a un grupo electronegativo en C₆ y un doble enlace en C₁.

El objetivo de éste trabajo es, pues, la síntesis de un derivado de la progesterona, el 7,17 α - diacetoxi- 6 β -cloro-1,4- pregnadien -3,20- diona con actividad - antiandrogénica potencial.

ORGANIZACION PARA LA PRESENTACION DEL TRABAJO.

Este trabajo se encuentra dividido en cinco capítulos para su más fácil comprensión y estudio: Introducción, Discusión, Parte experimental, Espectroscopía y Bibliografía.

En la introducción se definen los términos andrógeno y antiandrógeno, se dan algunos ejemplos y en forma general se habla de como actúan.

En la parte de discusión se habla de la forma en que se llevó a cabo el trabajo experimental y de la interpretación de los espectros ultravioleta, infrarrojo y resonancia magnética nuclear de los intermediarios y el producto final.

En la parte experimental se describen detalladamente los métodos de síntesis de los diversos compuestos involucrados en éste trabajo.

En la parte de espectroscopía se anexan los espectros de ultravioleta, infrarrojo y resonancia magnética nuclear de los intermediarios y el producto final.

INTRODUCCION.

A. Los Andr6genos.- Los andr6genos constituyen una clase de hormonas esteroidales que estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios en varios animales masculinos. En el hombre actúan sobre el crecimiento y distribución del vello en el cuerpo, el aumento de tamaño y fuerza de los músculos esqueléticos y el desarrollo de las glándulas sexuales accesorias como son la próstata y las vesículas seminales.

Entre los túbulos seminíferos que producen los espermatozoides, se encuentran las células de Leydig que producen y secretan las hormonas sexuales masculinas (andr6genos) como la testosterona (fig. 1) que es el andr6geno natural más potente.

La función de las células de Leydig está controlada por la adenohipófisis, por medio de la hormona gonadotrópica que se conoce como hormona luteinizante (LH) o la hormona estimulante de las células intersticiales.

B. Los antiandr6genos.- Los antiandr6genos son sustancias químicas (generalmente esteroides) de origen sintético, aunque también los hay de origen biológico endógeno, que bajan la actividad y efectividad de los andr6genos, por competencia directa con la proteína receptora; esto es, todas las hormonas secretadas por las glándulas endócrinas en el hombre y otros vertebrados (con la posible excepción de las prostaglandinas) son secretadas en el torrente san-

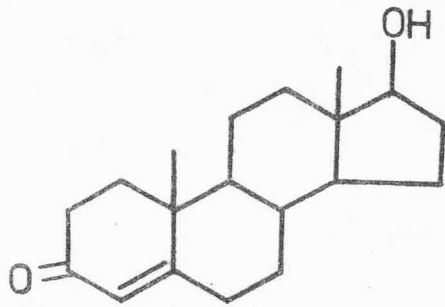


Fig. 1 TESTOSTERONA.

guíneo y transportadas por la sangre a todas las partes del cuerpo. Pero la mayor parte de las hormonas solo afectan a ciertas células del cuerpo, a pesar del hecho de que el torrente sanguíneo las lleva a todas partes del organismo.

Las células que responden a una hormona dada se llaman "órganos blanco" de dicha hormona. El ovario y el testículo son los órganos blanco de las gonadotropinas FSH y LH de la hipófisis. Esta claro ahora que la capacidad de un tejido para responder a una hormona dada se relaciona con la presencia en el tejido de una proteína que específicamente la toma y se liga a ella. Se supone que esta proteína desempeña un papel en el transporte de la hormona desde el exterior de la célula hasta el núcleo donde produce su efecto.

Hay pruebas de receptores proteínicos en el oviducto, que son específicos para la progesterona y receptores en la próstata específicos para la testosterona.²

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

En el contexto de la definición de antiandrógeno, se puede decir que los estrógenos como el estradiol (fig. 2) no son antiandrógenos. La acción de los estrógenos es principalmente antagonotrópica: causan una supresión de

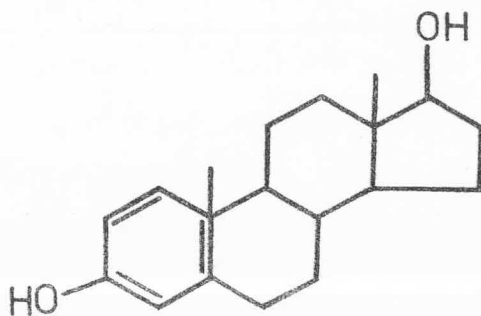


Fig. 2 ESTRADIOL

la retroalimentación de la hormona luteinizante por su acción sobre la glándula pituitaria anterior, lo cual reduce la secreción de testosterona en las células de Leydig, y los efectos fisiológicos son el resultado de la ausencia de la testosterona. De esta manera, si se administra la testosterona u otro andrógeno exógenicamente y simultáneamente con un estrógeno, el efecto del estrógeno es nulo ó bien muy pequeño.³

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

C. Compuestos Antiandrogénicos.- La progesterona en sí tiene propiedades antiandrogénicas, pero sus efectos colaterales limitan sus usos como antiandrógeno.

Básicamente hay dos maneras de sintetizar un esteroide con propiedades antiandrogénicas:

- 1) Provocando cambios en la molécula de la testosterona de tal manera, que provoque un efecto antagónico, o sea, que interaccione con la proteína receptora sin producir efectos androgénicos.
- 2) Modificando la molécula de la progesterona, con el propósito de lograr una separación en las actividades progestacionales y antiandrogénicas.

Muchos de los compuestos antiandrogénicos sintetizados hasta la fecha, se han obtenido por alguno de és-

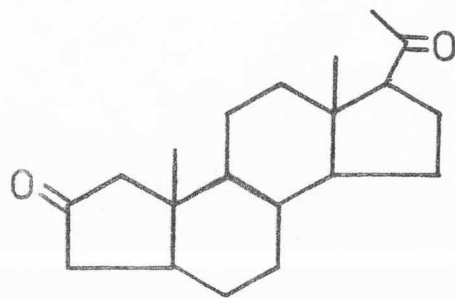


Fig. 3 A-norprogesterona.

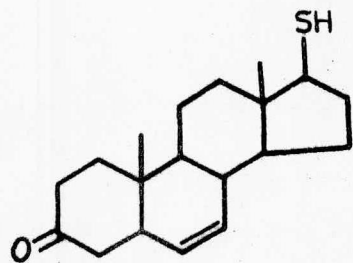
tos métodos, de los cuales podemos mencionar la A- norprogesterona (fig. 3), compuestos relacionados a la testosterona con heteroátomos introducidos en la molécula (fig. 4 Nos. 4.1 y 4.2) y modificaciones más complejas de la molécula de testosterona (fig. 4, Nos. 4.3, 4.4 y 4.5).

La 6 -dehidro -6 β -halo - 16 - metilen - 17 α - acetoxiprogesterona (fig. 5), fué uno de los primeros derivados de la progesterona de los que se reportó tanto su actividad gestacional como antiandrogénica.⁴

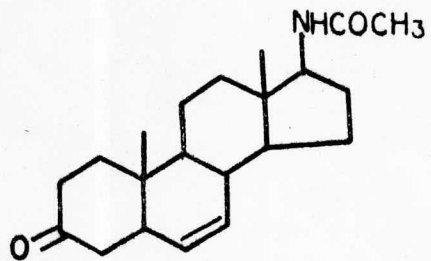
La modificación más efectiva hasta la fecha, consiste en la introducción de un metileno (ciclopropano) en la posición alfa entre los átomos de carbono 1 y 2 de la molécula de progesterona. Dicha modificación esta basada en la teoría de Ringold que dice que se provoca una respuesta androgénica clásica cuando interactúa la cara alfa de una molécula androgénica con el receptor. Lo cual puede atribuirse, en el caso de los antiandrógenos, al efecto del grupo metileno en la posición 1,2- alfa en la molécula de progesterona por bloqueo en la interacción esteroide-receptor.

El mejor representante de ésta familia de compuestos es el acetato de ciproterona, que es el único antiandrogénico con uso actual como medicamento (fig. 6 No. 6.1). Este puede considerarse como un derivado del acetato de clormadinona (fig. 6, No. 6.2) que es un progestágeno fuerte.

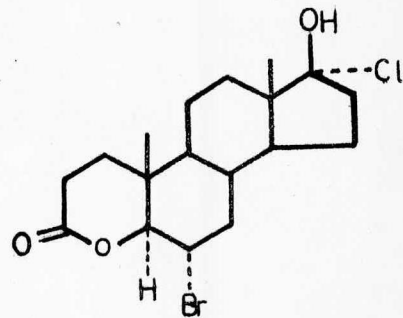
La importancia del grupo metileno (ciclopropano) esta ilustrada por el hecho de que el acetato de clormadinona tiene una actividad antiandrogénica de 50 a 75% de la



4.1

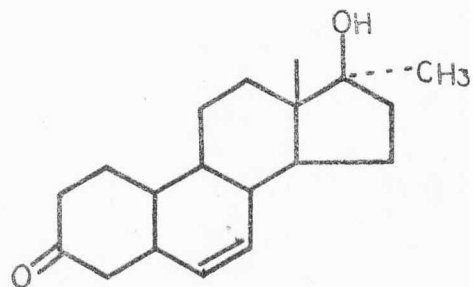


4.2

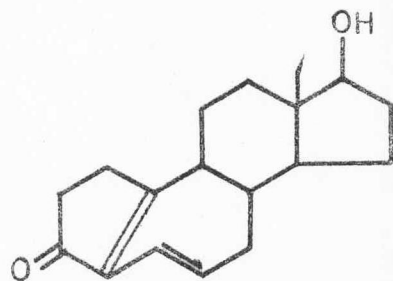


4.3

Fig. 4

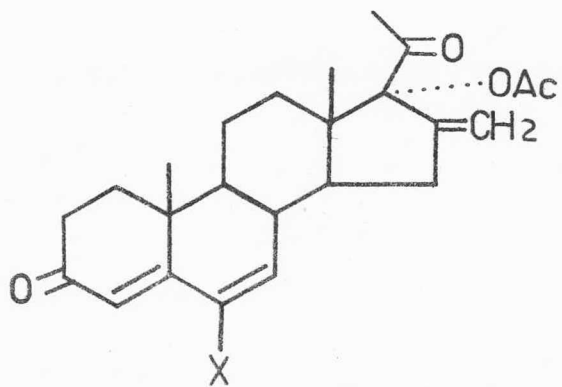


4.4



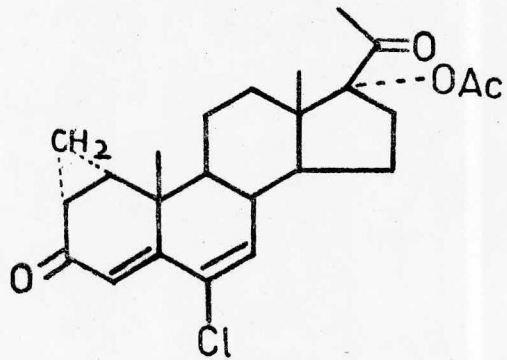
4.5

Fig. 4

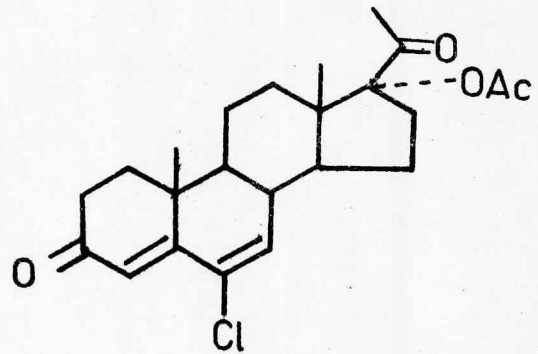


X= F, Cl, Br

Fig. 5



6.1



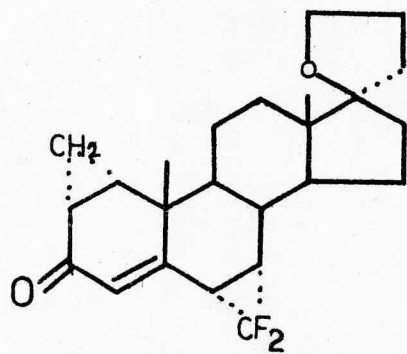
6.2

Fig 6

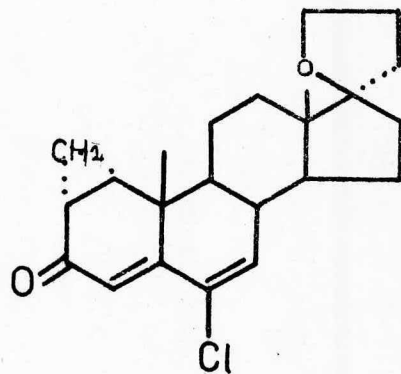
actividad del acetato de ciproterona.

En investigaciones mas ó menos recientes (1971) se encontró que esteroides que contienen en su estructura 1,2<-metileno y un anillo espirotetrahidrofuránico en la posición 17, tales como: 2',3'<- tetrahidrofuran-2'-espiro-17-(6,7<-difluorometilen-1,2<-metileno-4-androstan-3-ona) (fig. 7, No. 7.1) y 2',3'<- tetrahidrofuran-2'-espiro-17-(6-cloro-1,2<-metileno-4,6-androstadien-3-ona) (fig. 7, No. 7.2) son antiandrógenos potentes pero no tienen actividades hormonales colaterales (progestacional, antiprogestacional, estrogénica, antiestrogénica ó anti-gonadotrópica).⁶

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



7.1



7.2

Fig. 7

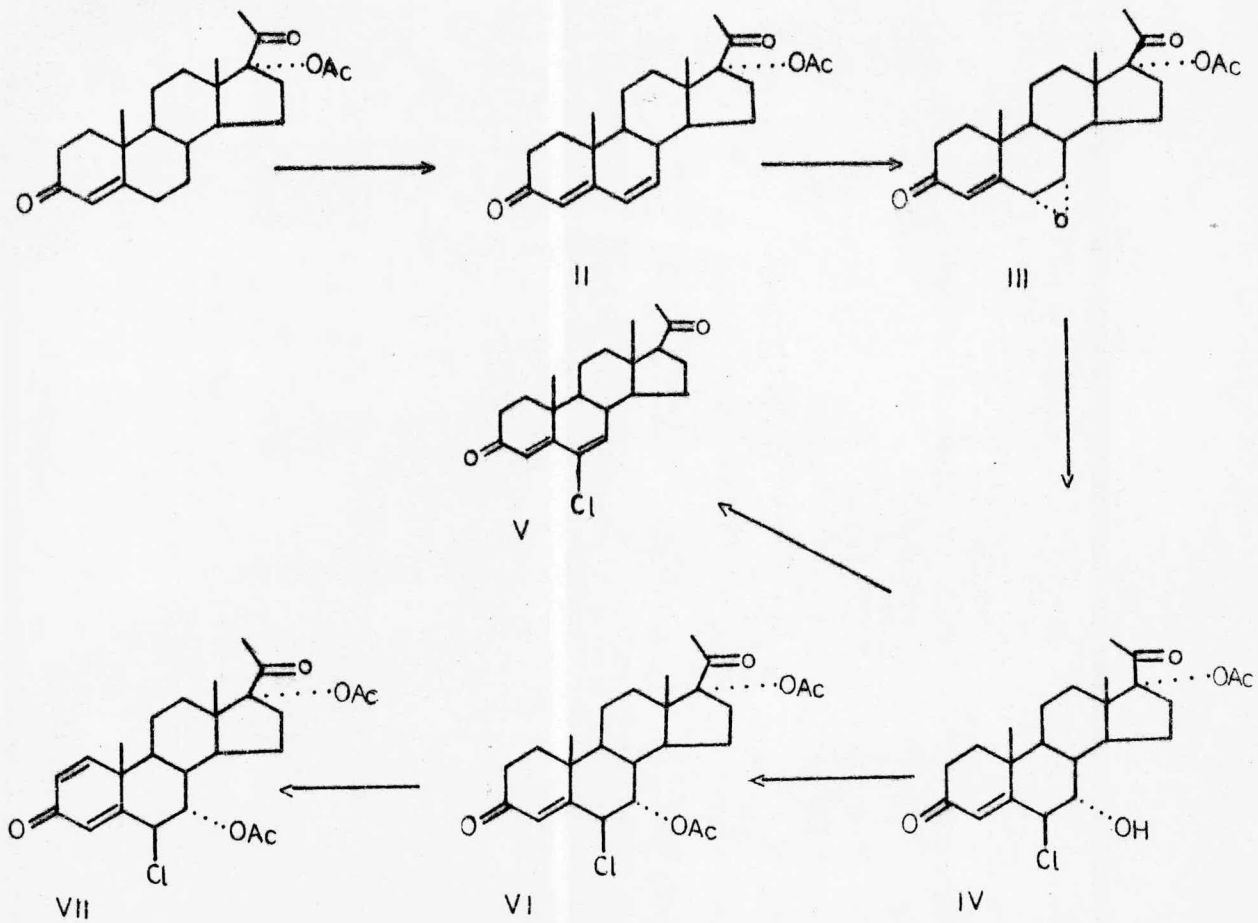
DISCUSION.

DISCUSION.

Tomando en cuenta que la 17 α -acetoxiprogesterona (ver esquema general, pag. 20 compuesto I) es una materia prima relativamente barata y disponible de la industria nacional, se escogió como materia prima para la síntesis que se describe en este trabajo.

Como ya se hizo notar con anterioridad, ha sido demostrado que derivados del pregnano con sustituyentes electronegativos en C₆ pueden manifestar actividad antiandrogénica, y se ha demostrado recientemente que la actividad antiandrogénica alcanza su punto máximo con un sustituyente cloro en la posición 6, y que la función acilo óptima es el acetilo, ya que la actividad disminuye de manera substancial con grupos esterificantes más grandes ó más pequeños.⁴

Considerando estas características estructurales se procedió a diseñar un nuevo derivado de la progesterona el 7,17 α -diacetoxi-6 β -cloro-1,4-pregnadien-3,20-diona, que contiene un doble enlace en C₁, un cloro en la posición 6 y dos sustituyentes acetilo en las posiciones 7 y 17. (ver esquema general, compuesto VII).



Esquema general

El primer paso de la síntesis fue la introducción de un doble enlace en la posición 6 de la 17 α -acetoxiprogesterona (I) para obtener la dienona lineal correspondiente: 17 α -acetoxi-4,6 -pregnadien-3,20 -diona (II).

Esta reacción se llevó a cabo primero, usando -cloranilo (tetracloro-p-benzoquinona) como agente deshidrogenante y terbutanol como disolvente.⁷ Aún después de someter la reacción a varios tiempos de reflujo (3,6,8 y 12 horas) y cromatografiar el producto resultante, se observó que se obtenía materia prima sin reaccionar y el producto deseado (II), con un rendimiento muy bajo.

En vista de los resultados obtenidos se procedió a efectuar la reacción con otro disolvente con mayor punto de ebullición: el alcohol n- amílico (p.eb. 137.5°C), ya que el artículo en discusión⁷ señala que tanto la temperatura de reacción como la naturaleza del disolvente son importantes para que se lleve a cabo la reacción; pero los resultados tampoco fueron satisfactorios.

Tomando en cuenta que la etapa de enolización es un paso determinante en la reacción, y que la quinona protonada QH⁺ es una especie más efectiva para remover el ión hidruro de la posición C₇, y que ambos factores se ven favorecidos por la presencia de un ácido en el seno de la -reacción se procedió a efectuar la reacción sobre una mezcla de disolvente inerte (tolueno) y un ácido orgánico (ácido acético) en una proporción 20:80.

Con éstas condiciones el tiempo de reacción se vió reducido a una hora y el producto deseado (II) se obtuvo con un rendimiento de 57.8%.

El espectro de ultravioleta mostró una λ max en 290 nm, que es una banda de absorción característica de este tipo de cromóforo. El espectro de infrarrojo mostró una banda en 1660 cm^{-1} producida por el carbonilo $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ insaturado de la posición C_3 ; una banda en 1620 cm^{-1} dada por la presencia de dobles ligaduras en las posiciones 4 y 6. Las bandas en 1735 y 1715 cm^{-1} son características de los carbonilos del acetato en C_{17} y de la metil-cetona en C_{20} respectivamente.

En el espectro de resonancia magnética nuclear la señal ancha en 6.2 ppm (δ) se asignó a los protones en C_6 y C_7 . El protón en C_4 presentó un singulete en 5.7 ppm. Las dos señales sencillas en 0.7 ppm y 1.1 ppm se asignaron a los protones de los grupos metilo angulares en C_{18} y C_{19} respectivamente. Las dos señales sencillas en 2.1 ppm y 2.05 ppm se asignaron al grupo metilo del acetoxi y al grupo metilo en C_{21} .

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

Para efectuar la reacción se procedió a tratar la dienona (II) con ácido meta-cloroperbenzoico en terbutanol a temperatura ambiente. Después de dejar la reacción 26 horas (el doble del tiempo señalado por la técnica),⁹ se obtuvo una mezcla de la materia prima sin reaccionar (dienona) y el compuesto deseado (epóxido) con un rendimiento de aproximadamente 20%

Para tratar de mejorar los resultados obtenidos, se probó una nueva técnica,⁴ la que consistió en tratar la dienona con ácido meta-cloroperbenzoico pero esta vez usando como disolvente benceno y a reflujo durante dos horas. Después de trabajar la mezcla de reacción se obtuvo el epóxido, 17 α -acetoxi-6,7 α -epoxi-4-pregnen-3,20-diona (III) con un rendimiento casi cuantitativo.

Este compuesto mostró en el espectro de ultravioleta una λ max de 245 nm típica de la enona cíclica esteroideal.¹⁰

El espectro infrarrojo presentó las siguientes bandas: en 1675 cm^{-1} una banda producida por el carbonilo α, β -insaturado en C_3 ; en 1240 cm^{-1} producida por la parte etérea del acetoxi en C_{17} y el epóxido en C_6, C_7 . También se observa la desaparición de la banda en 1620 cm^{-1} debido a la desaparición de la doble ligadura en C_6 .

El espectro de resonancia magnética nuclear mostró dos dobletes característicos de un sistema AM, producidos por los protones que se encuentran en la base del epóxido, cada señal con un

centro de gravedad en 3.45 ppm (δ), $J = 3$ Hz y 3.3 ppm (δ) $J = 3$ Hz para C_6 y C_7 respectivamente.

El tercer paso de la síntesis consistió en la apertura del epóxido (III), para lo cual éste se trató con una solución al 8% (p/v) de cloruro de hidrógeno en ácido acético, para obtener la clorhidrina correspondiente: 17 α -acetoxi-6 β -cloro-7 α -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (IV).

Cuando la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente⁴ no se obtuvo el compuesto deseado, sino el producto de deshidratación del oxhidrilo en C_7 , (compuesto V).

A fin de superar esta dificultad, se fue controlando la reacción a diversos intervalos de tiempo por medio de cromatografía en capa fina y se observó que a los 30 min. se obtenía el mayor rendimiento de clorhidrina - (IV) y el menor del producto de deshidratación (V). Después de tratar la reacción el rendimiento del compuesto IV fué de 53%.

De la misma manera que el compuesto anterior (III), la clorhidrina mostró una λ_{max} en 245 nm. El espectro de infrarrojo mostró las siguientes bandas: en 3400 cm^{-1} producida por el oxhidrilo en C_7 ; 770 cm^{-1} debida a C-Cl en C_6 además de las bandas características del carbonilo insaturado y el acetoxi en C_{17} .

En el espectro de RMN apareció una señal sencilla a 5 ppm (δ) que se asignó al oxhidrilo en C_7 ya que desaparece por deuteración; un doblete en 4.5 ppm

(δ) $J=3$ Hz producido por la base del alcohol en C_7 , y un multiplete en 3.85 ppm asignado al protón en C_6 .

El cuarto paso de la síntesis consistió en la acetilación del oxhidrilo alfa en C_7 para obtener: 7,17 α -diacetoxi- $\delta\beta$ -cloro-4-pregnen-3,20-diona. (VI).

Al tratar el compuesto (IV) con anhídrido acético y piridina, y aún después de cromatografiar en columna se obtuvo el acetato (VI) impuro,¹¹ por lo tanto se procedió a efectuar la reacción tratando la clorhidrina (IV) con anhídrido acético, ácido acético y ácido p-toluensulfónico a temperatura ambiente y con agitación durante 8 horas con lo cual precipitó el acetato (VI) que después de filtrar y lavar reportó un rendimiento de 80%.¹²

Aparentemente la razón por la cual se obtiene el acetato (VI) impuro al tratar el compuesto (IV) con anhídrido acético y piridina, es que ésta última extrae el protón del oxhidrilo en C_7 y se regenera el epóxido con salida del ión cloruro, cosa que no sucede al tener ácido en el medio de la reacción, ya que éste favorece la protonación del oxígeno del carbonilo del anhídrido facilitando el ataque nucleofílico del oxhidrilo en C_7 .

El espectro ultravioleta presenta una λ max en 245 nm, igual al compuesto anterior ya que el cromóforo sigue siendo el mismo.

El espectro de infrarrojo fue casi igual al del compuesto IV, la única diferencia notable fue la disminución en la intensidad de la banda en $3\ 400\text{ cm}^{-1}$ debida al oxhidrilo en C_7 y un aumento en la intensidad de las ban-

das en 1735, 1240 y 1050 cm^{-1} típicas del grupo acetoxi.

El espectro de resonancia magnética nuclear presentó las señales siguientes: Un singulete en 6 ppm (δ) debido al protón en C_4 ; un multiplete en 5.15 ppm debido al protón en C_7 , un doblete centrado en 4.5 ppm - $J=3$ Hz asignado al protón en C_6 .

El quinto y último paso de la síntesis, fue la introducción de un doble enlace entre las posiciones 1 y 2 del compuesto VI para obtener: 7,17 α -diacetoxi- β -cloro-1,4-pregnadien-3,20-diona (VII), para lo cual se trató al compuesto VI con DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona), dioxano como disolvente y a reflujo por 20 horas. La cromatografía en capa fina nos indicó la existencia de dos compuestos de polaridades muy semejantes, que serían el acetato (VI) en un porcentaje de aproximadamente 80% y el producto deseado (VII) en un porcentaje de 20% aproximadamente.¹³

En vista de los resultados obtenidos se ensayó otro método,¹⁴ el cual señala que la deshidrogenación de $\Delta^{4,6}$ -3-cetonas para dar $\Delta^{1,4,6}$ -3-cetonas se ve favorecida si en el seno de la reacción se encuentra un ácido débil, y que la deshidrogenación en Δ^1 es más específica en benceno que en dioxano. Así, el compuesto VI se puso a reaccionar usando benceno como disolvente y como catalizador ácido benzoico. En esta ocasión se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento del 42% después de cromatografiar en columna con alúmina neutra.

El espectro de ultravioleta del compuesto VII presentó una λ max en 250 nm típica para este tipo de cromóforos. El espectro de infrarrojo presentó las siguientes bandas: 1670 cm^{-1} que es característica del carbonilo $\alpha, \beta - \alpha', \beta'$ -insaturado en la posición 3; 1625 cm^{-1} producida por las dobles ligaduras en C_1 y C_4 además de las bandas dadas por los grupos acetoxi, metilos y metilenos y la metil-cetona en C_{20} .

En el espectro de resonancia magnética nuclear el protón en C_1 presentó un doblete centrado en 7.17 ppm (δ) $J=10$ Hz que corresponde a la parte M de un sistema AM, el protón en C_2 (la parte A del sistema) presentó otro doblete con centro de gravedad en 6.35 ppm $J=10$ Hz que se halla ligeramente traslapada con la señal sencilla del protón en C_4 . En 5.2 ppm apareció un multiplete que se asignó al protón en C_7 y en 4.65 ppm un doblete que se asignó al protón en C_6 con una $J=3$ Hz.

PARTE EXPERIMENTAL.

Notas.- Los espectros de Ultravioleta (UV) se determinaron en un espectrofotómetro Ultravioleta-Visible Perkin Elmer 202 automático de doble haz. Las muestras se disolvieron en metanol.

Las Rotaciones Específicas se determinaron en un Polarímetro Digital Perkin Elmer 241. Los disolventes usados fueron metanol para los dos primeros compuestos y cloroformo para los tres últimos.

Los espectros de Masas (M) se efectuaron en un espectrofotómetro de Masas Dupont 21 - 490 de simple foco, se usó el método de introducción directa de la muestra y un impacto electrónico de 70 eV.

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 (δ).

La Cromatografía en Capa Fina se realizó usando gel de sílice Merck GF 254.

La cromatografía en columna se hizo sobre alúmina neutra (Grado I de Wohlm).

El Análisis Elemental de carbono, hidrógeno, oxígeno y cloro fue realizado en "Alfred Bernhardt Mykroanalytisches Laboratorium" en Elbach, Alemania Occidental.

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

4 g (10.75 mmol) de 17 α -acetoxiprogesterona (17 α -acetoxi-4-pregnen-3,20-diona) (I) y 2.8 g de cloranoilo (tetracloro-p-benzoquinona) disueltos en 32 ml de ácido acético glacial y 8 ml de tolueno, se pusieron a reflujo por una hora. La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo-agua con lo que precipitó la tetracloro-p-hidroquinona que se filtró con ayuda de vacío. El filtrado se neutralizó con 200 ml de solución de hidróxido de sodio al 11% (p/v) y esta mezcla se extrajo seis veces con cloroformo; el extracto orgánico se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente en rotavapor. El residuo resultante se cristalizó de acetato de etilo-eter isopropílico para obtener 2.31 g (57.8%) de 6-dehidro- 17 α -acetoxi-progesterona.

p.f= 223-226^oC. UV: λ max= 290 nm. $[\alpha]_D^{20} = -40.7$
M: m/e 370. IR: 2950 cm⁻¹ (-CH₃, -CH₂), 1735 cm⁻¹ (acetato C₁₇), 1715 cm⁻¹ (metil-cetona C₂₀), 1660 cm⁻¹ (carbonilo C₃), 1620 cm⁻¹ (C=C C_{4,6}), 1480 y 1375 cm⁻¹ (-CH₃, -CH₂), 1240 cm⁻¹ (C-O-C, C₁₇). RMN: 6.2 s(6CH, 7CH); 5.7 s(4CH); 2.1 s(19CH₃); 2.05 s(21CH₃); 1.1 s(19CH₃); 0.7 s(18CH₃).

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

A una solución con agitación y reflujo de 2 g (5.6 mmol) de 17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (II) en 15 ml de benceno, se añadió en un lapso de 30 min una solución de 2.5 g de ácido meta-cloroperbenzoico (14.5 mmol) en 20 ml de benceno; finalizada la adición, la mezcla de reacción se refluyó por dos horas más. Se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio al 5% (p/v). La capa acuosa se extrajo seis veces con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el solvente a sequedad. Al sólido blanco resultante se le agregó eter isopropílico y se molió hasta formar un polvo fino que después de filtrar y lavar pesó 1.94 g (93%) del compuesto III.

p.f= 160-165 $^{\circ}$ C. UV: λ_{\max} = 245 nm. M: m/e 386
[α] $_{\text{D}}^{25}$ = -21.7. IR: 2920 cm $^{-1}$ (-CH $_3$, -CH $_2$), 1735 cm $^{-1}$ (acetato C $_{17}$), 1715 cm $^{-1}$ (metil-cetona C $_{20}$), 1675 cm $^{-1}$ (carbonilo C $_3$), 1480 y 1375 cm $^{-1}$ (-CH $_3$, -CH $_2$), 1240 cm $^{-1}$ (C-O-C de C $_{17}$ y epóxido C $_6$, C $_7$). RMN: 6.15 s(4CH); 3.45 d, J=3 Hz (7CH); 2.1 s(23CH $_3$); 2.02 s(21CH $_3$); 1.05 s(19CH $_3$); 0.67 s(18CH $_3$); 3.3 d, J= 3 Hz (6CH).

17 α -acetoxi-6 β -cloro-7 α -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (IV).

A una solución de 2 g (5.18 mmol) de 17 α -acetoxi-6,7 α -epoxi-4-pregnen-3,20-diona (III) en 36 ml de ácido acético glacial se adicionaron 12 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en ácido acético al 8% (p/v) (17.53 mmol de HCl), se dejó reaccionar 30 min con agitación. Inmediatamente se vertió la mezcla de reacción en 300 ml de agua; la suspensión resultante se extrajo cuatro veces con benceno. El extracto orgánico se lavó primero con una solución de bicarbonato de sodio al 5% (p/v), después con agua, se secó, se filtró y se destiló todo el disolvente en rotavapor. El residuo sólido se cristalizó de acetato de etilo - eter isopropílico para dar 1.17 g del compuesto IV (53.3%).

p.f= 135-140 $^{\circ}$ C. UV: λ_{\max} = 245 nm. $[\alpha]_D^{25} = -8.9$
M: m/e 422. IR: 3400 cm^{-1} (-OH, C₇), 2925 cm^{-1} (-CH₃, -CH₂), 1735 cm^{-1} (acetoxi C₁₇), 1720 cm^{-1} (metil-cetona C₂₀), 1675 cm^{-1} (carbonilo C₃), 1460 cm^{-1} y 1375 cm^{-1} (-CH₃, -CH₂), 1240 cm^{-1} (C-O-C, C₁₇), 770 cm^{-1} (C-Cl, C₆).
RMN: 5.95 s(4CH); 5 s(-OH, C₇); 4.5 d, J= 3 Hz (6CH); 3.85 m, (7CH); 2.1 s(23CH₃); 1.4 s(19CH₃); 0.65 s(18CH₃).

7,17 α -diacetoxi-6 β -cloro-4-pregnen-3,20-diona (VI).

1.7 g (4.02 mmol) de 17 α -acetoxi-6 β -cloro-7 α -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (IV) en 17 ml de ácido acético junto con 3.4 ml de anhídrido acético y 0.17 g (0.98 mmol) de ácido p-toluensulfónico se dejaron reaccionar con agitación durante 12 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se virtió en 250 ml de agua, el precipitado blanco se filtró y se lavó con agua hasta pH neutro, luego se secó en la estufa a una temperatura de 120°C, y una vez seco se recristalizó de cloroformo - eter isopropílico para obtener 1.36 g de producto cristalino (80%).

p.f= 235-237°C. UV: λ max= 245 nm. $[\alpha]_D^{20} = -10$
M: m/e 464. IR: 2925 cm⁻¹ (-CH₃, -CH₂), 1735 cm⁻¹ (acetoxi C₁₇), 1720 cm⁻¹ (metil-cetona C₂₀), 1670 cm⁻¹ (carbonilo C₃), 1240 cm⁻¹ (C-O-C, C₇, C₁₇), 1050 cm⁻¹ (C-O-C C₇, 17), 770 cm⁻¹ (C-Cl, C₆). RMN: 6 s(4CH); 5.15 m(7CH); 4.5 d, J= 3 Hz (6CH); 2.15 s(23CH₃); 2.1 s(21CH₃); 1.5 s(19CH₃); 0.7 s(18CH₃).

7,17<-diacetoxi-6β-cloro-1,4-pregnadien-3,20-diona (VII).

Una solución de 1 g (2.5 mmol) de 7,17<-diacetoxi-6β-cloro-4-pregnen-3,20-diona (VI), 0.7 g (5.7 mmol) de ácido benzoico, 1 g (4.4 mmol) de DDQ (2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona) y 50 ml de benceno se calentó a reflujo y con agitación durante 48 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró la quinona reducida, el filtrado se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio al 2% (p/v), la capa acuosa se extrajo tres veces con cloroformo. El extracto orgánico se lavó tres veces con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente casi a sequedad. El líquido viscoso así obtenido se aplicó sobre una columna con 100 g de alúmina neutra activada que cuando se eluyó con 85% benceno y 15% acetato de etilo (v/v), se obtuvo el compuesto VII que después de recrystalizar de cloroformo - eter isopropílico pesó 0.42 g (42.1%).

p.f= 244-247°C. $[\alpha]_D^{25} = +7$. UV: $\lambda_{max} = 250$ nm

M: m/e 462. I.R: 2925 cm^{-1} (-CH₃, -CH₂); 1735 cm^{-1} (acetoxi, C₁₇); 1720 cm^{-1} (metil-cetona, C₂₀); 1670 cm^{-1} (carbonilo, C₃); 1625 cm^{-1} (C=C, C_{1,4}); 1240 cm^{-1} (-C-O-C-, C₇, C₁₇); 1050 cm^{-1} (-C-O-C-, C_{7,17}).

RMN: 7.17 d, J= 10 Hz (1CH); 6.35 d, J= 10 Hz (2CH); 6.3 s (4CH); 5.2 m(7CH); 4.65 d, J=3 Hz (6CH).

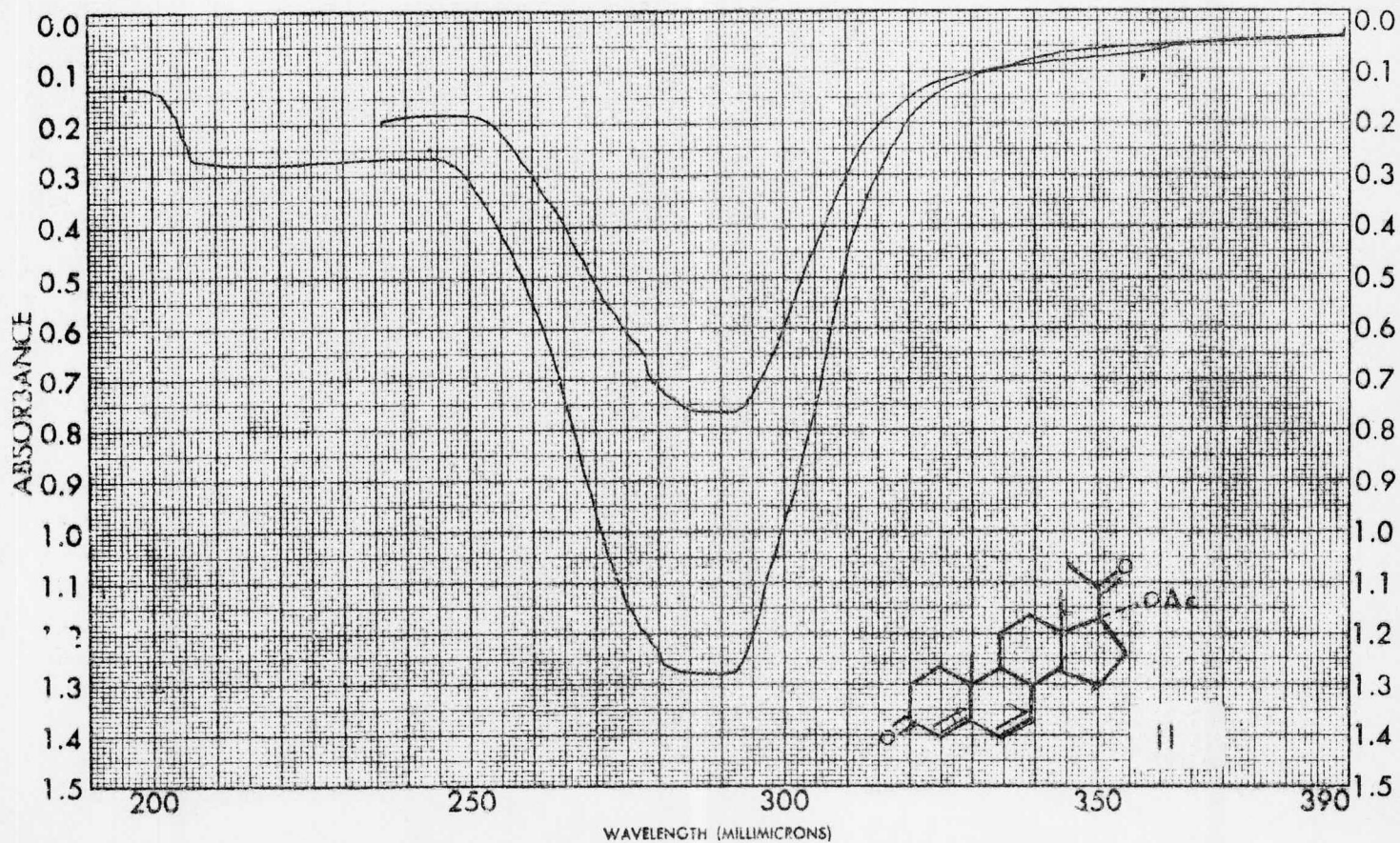
Resultado del Análisis Elemental del compuesto

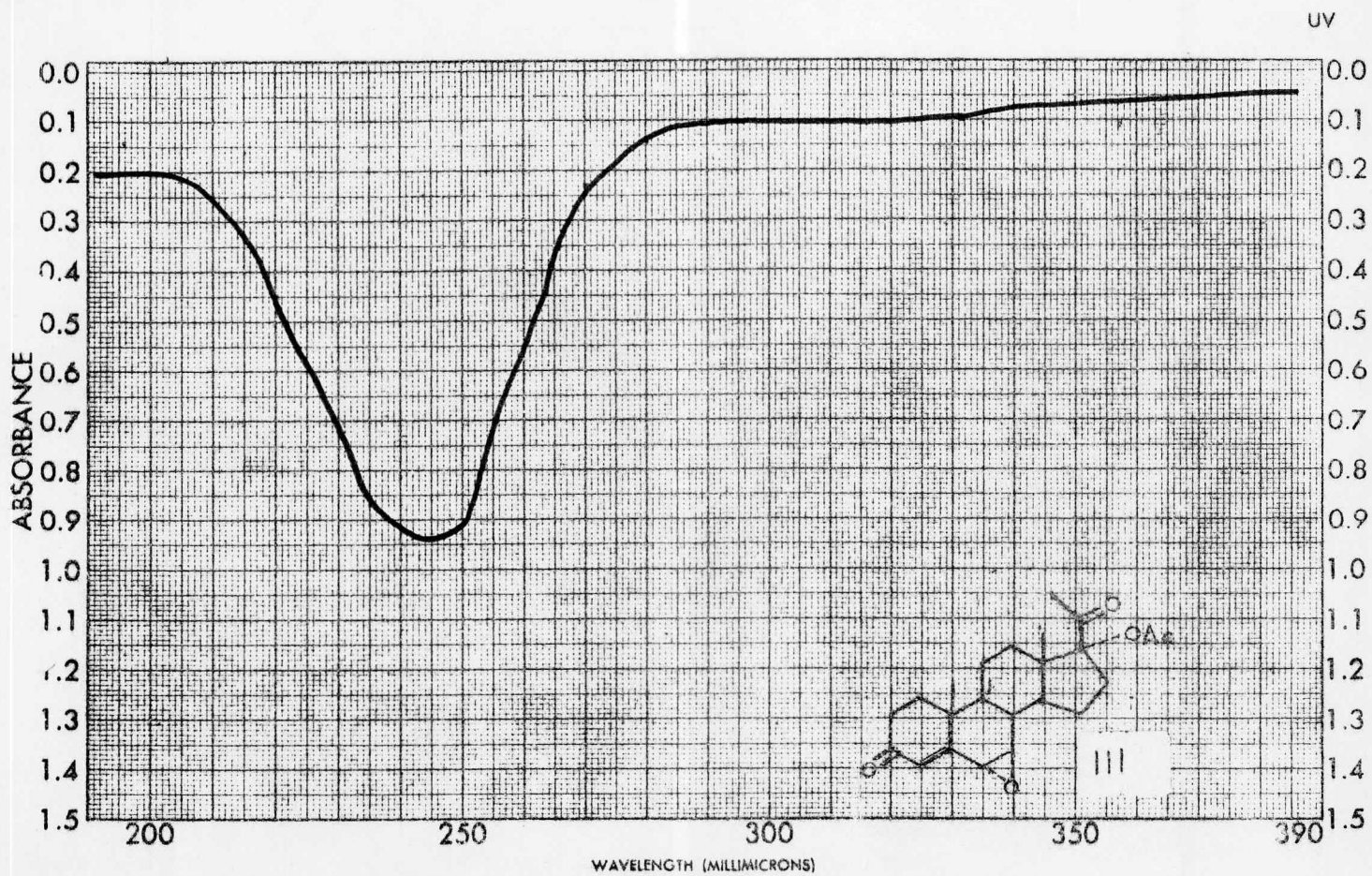
VII, $C_{25}H_{31}O_6Cl$

	Calculado (%)	Encontrado (%)
Carbono	64.86	64.81
Hidrógeno	6.70	6.78
Oxígeno	20.75	20.66
Cloro	7.67	7.75

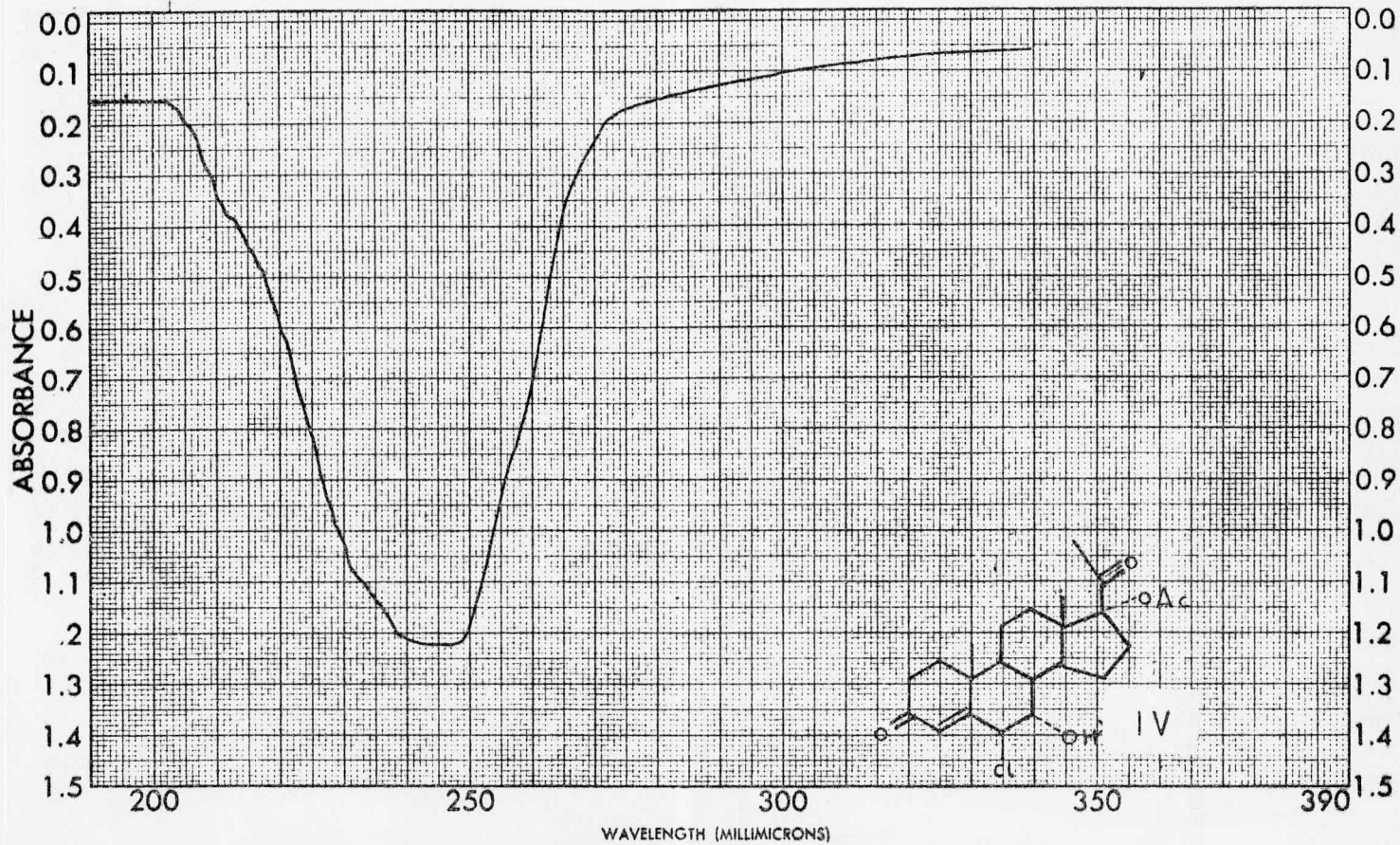
ESPECTROSCOPIA.

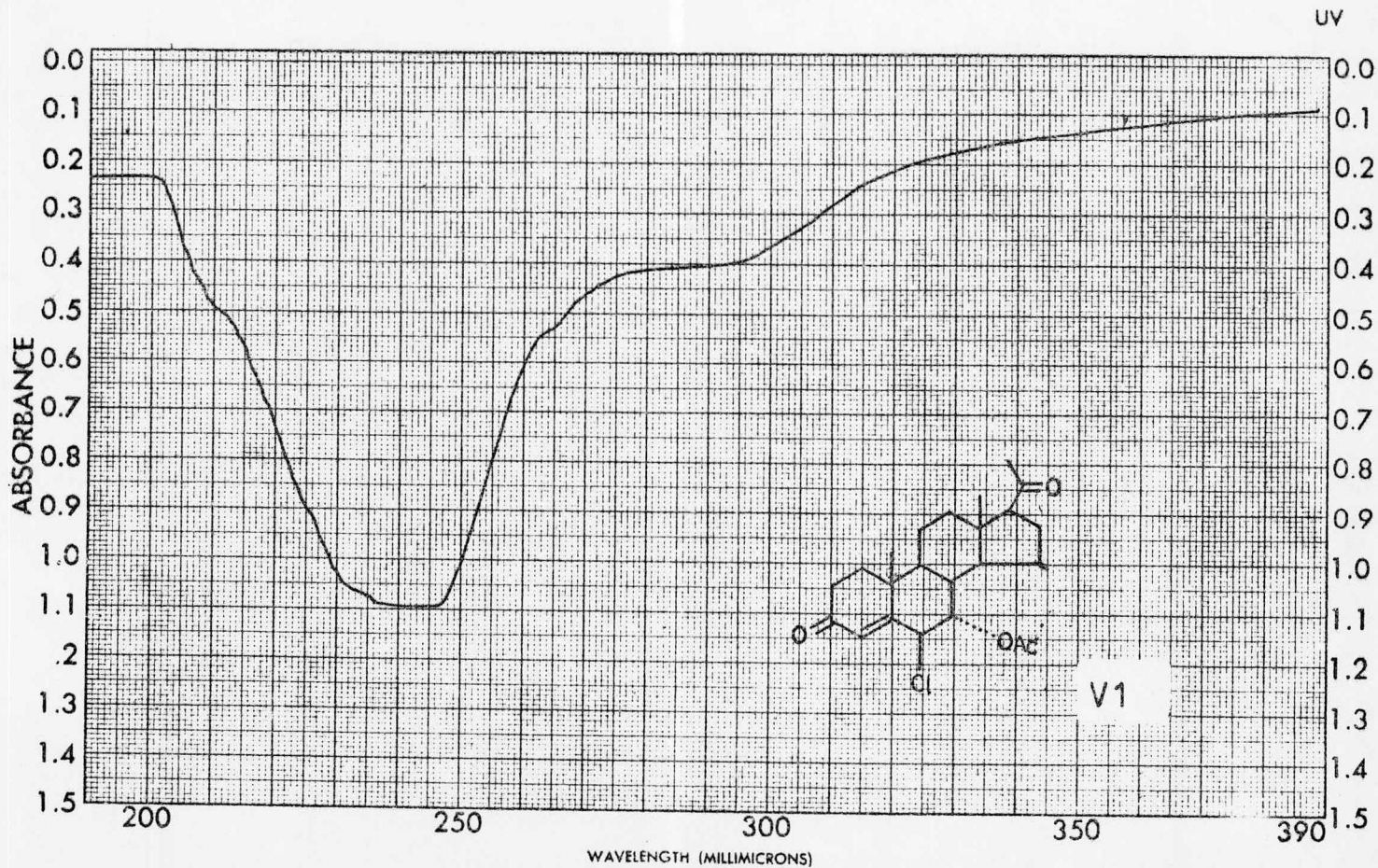
UV



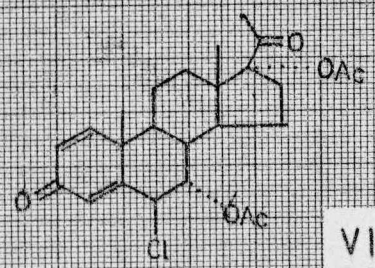
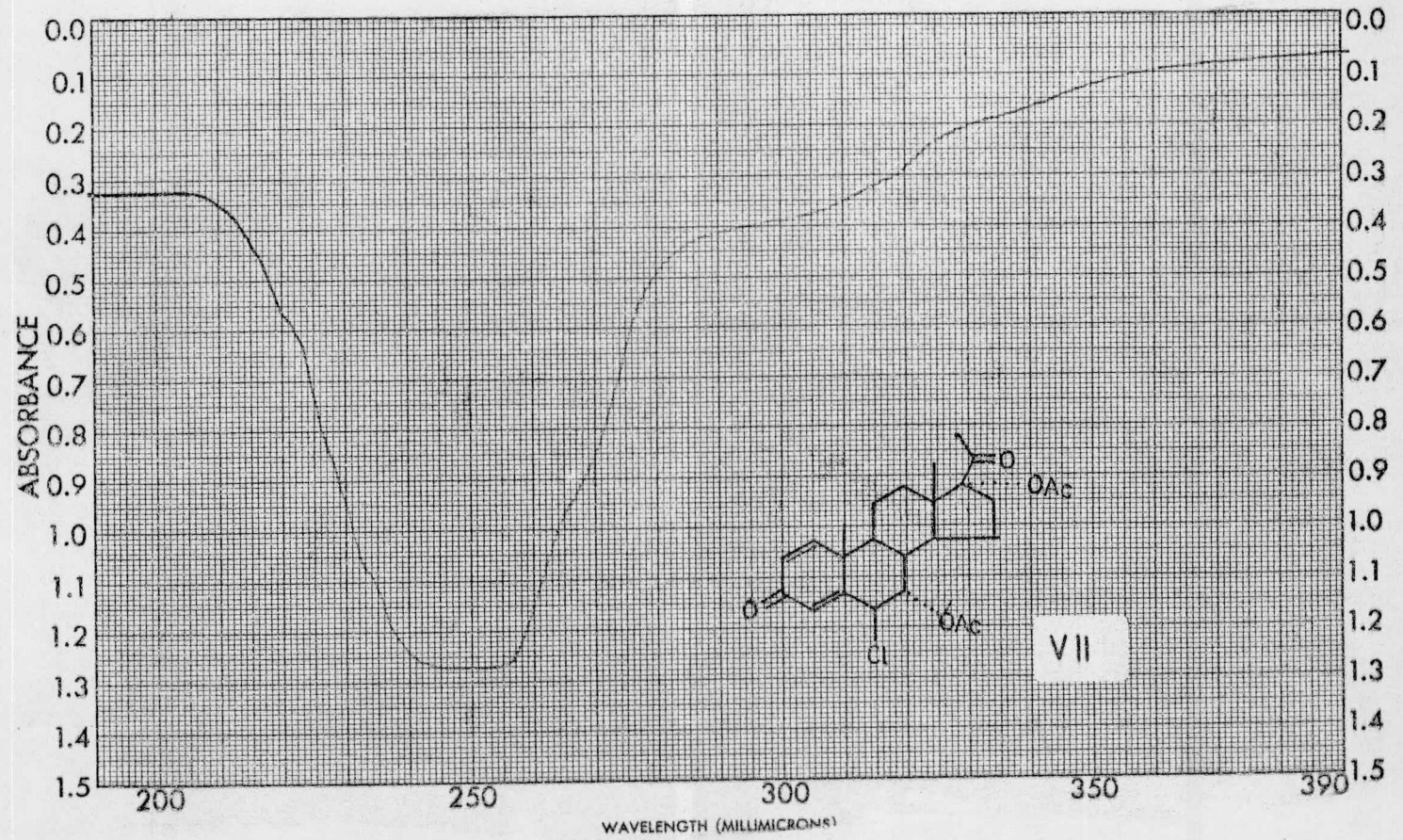


UV

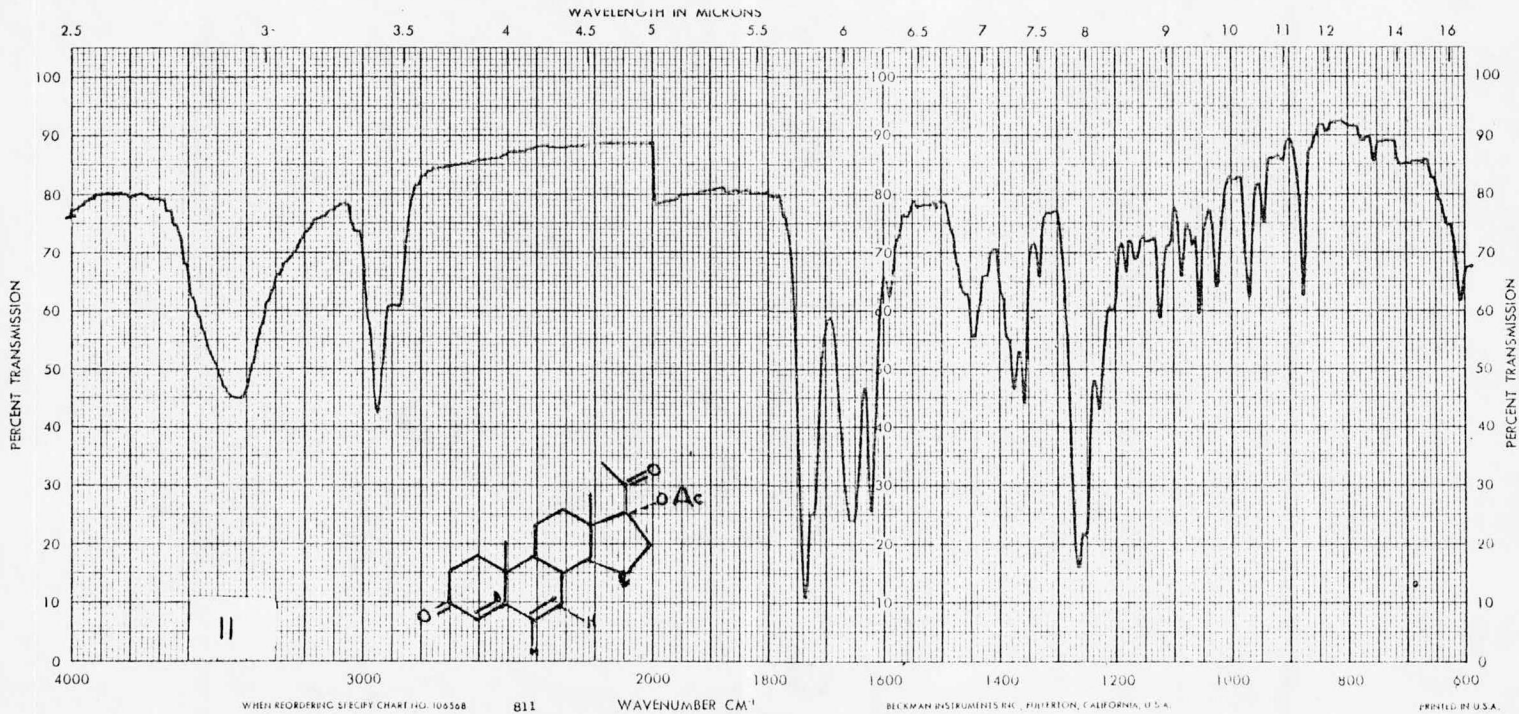


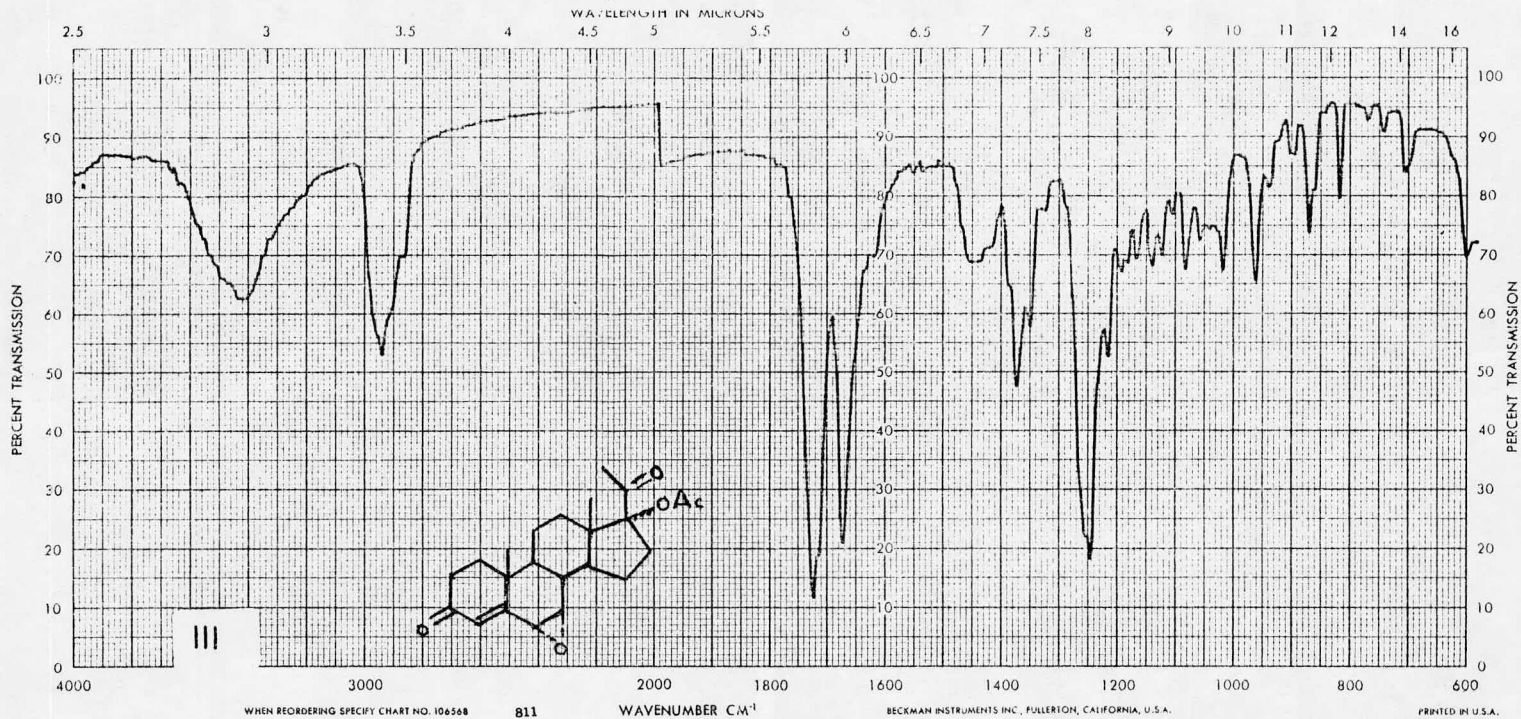


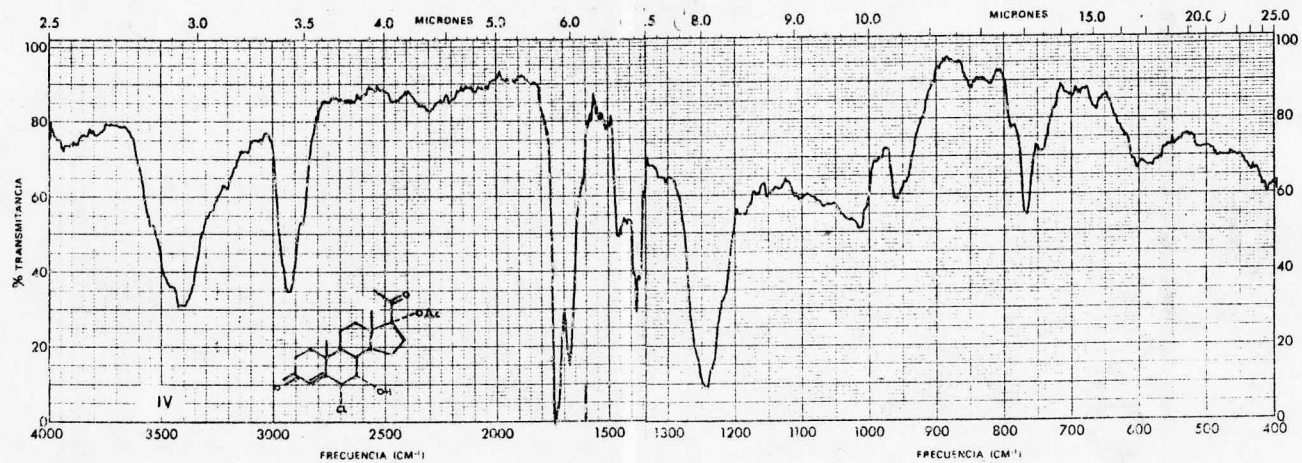
UV

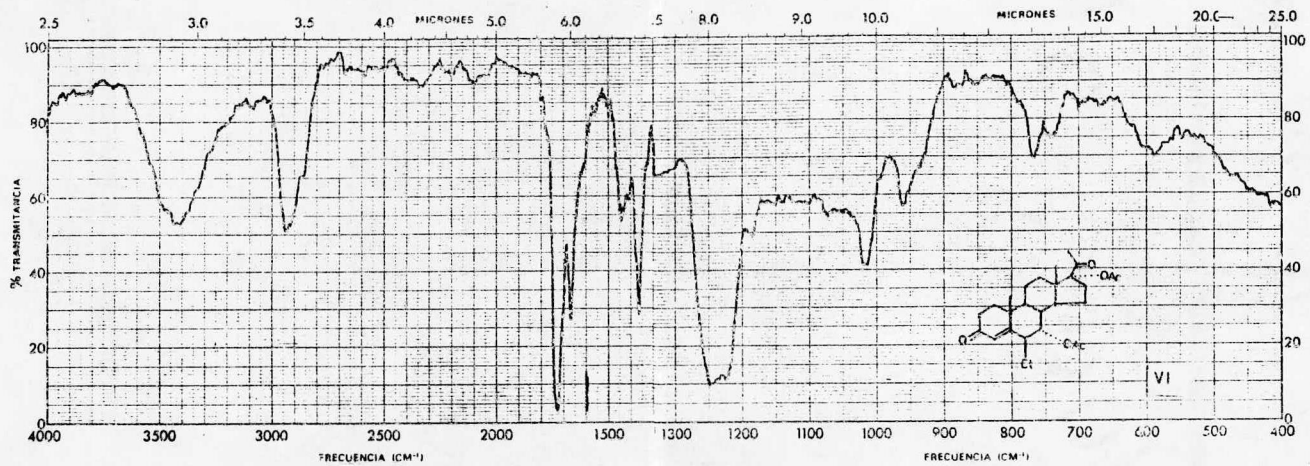


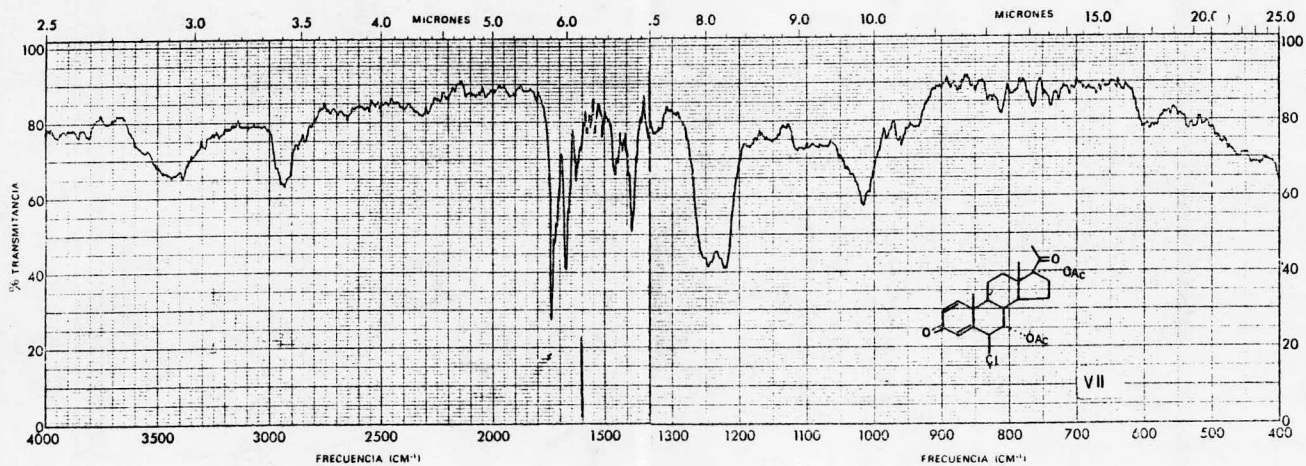
VII











9

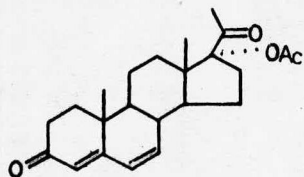
75

6

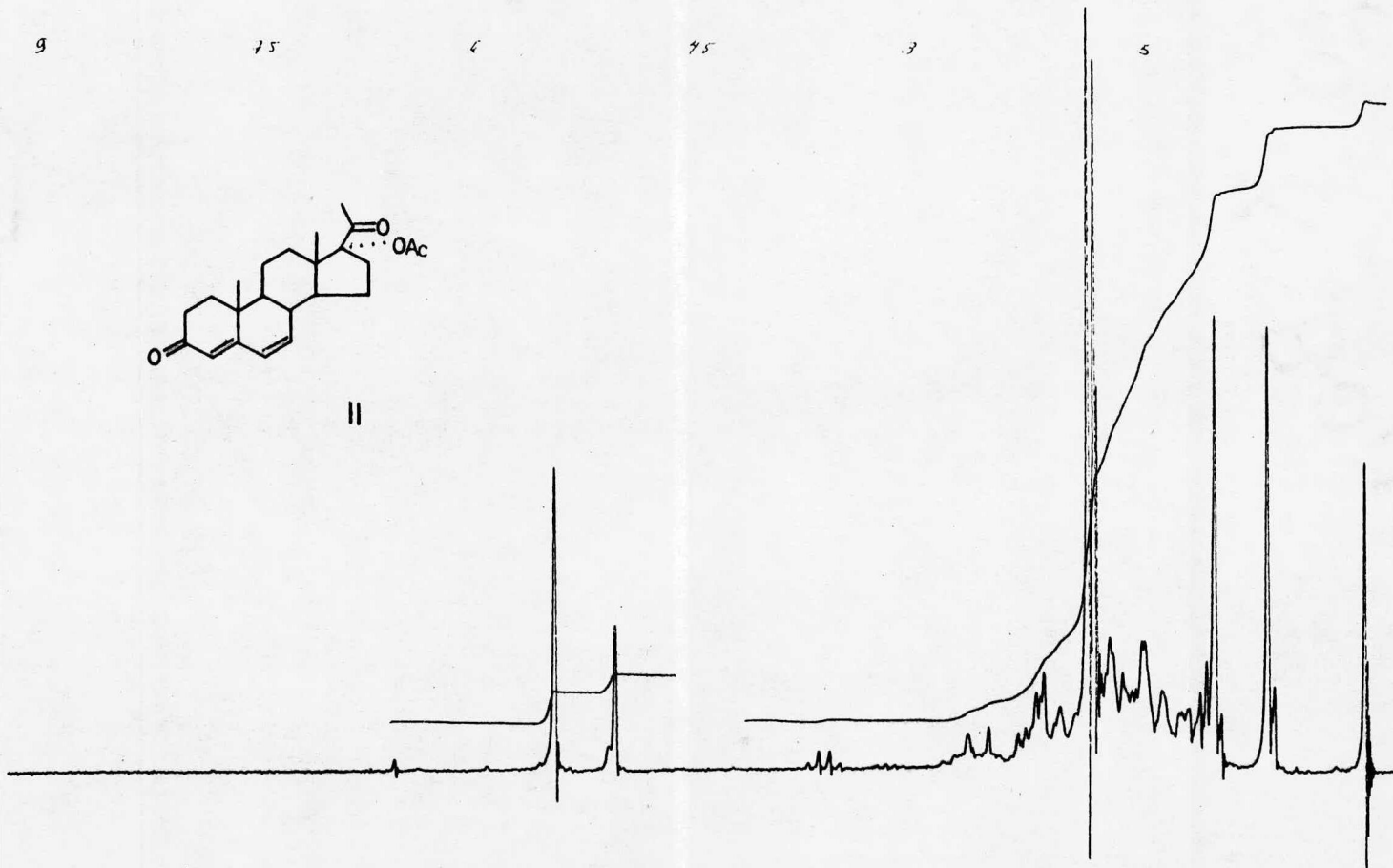
75

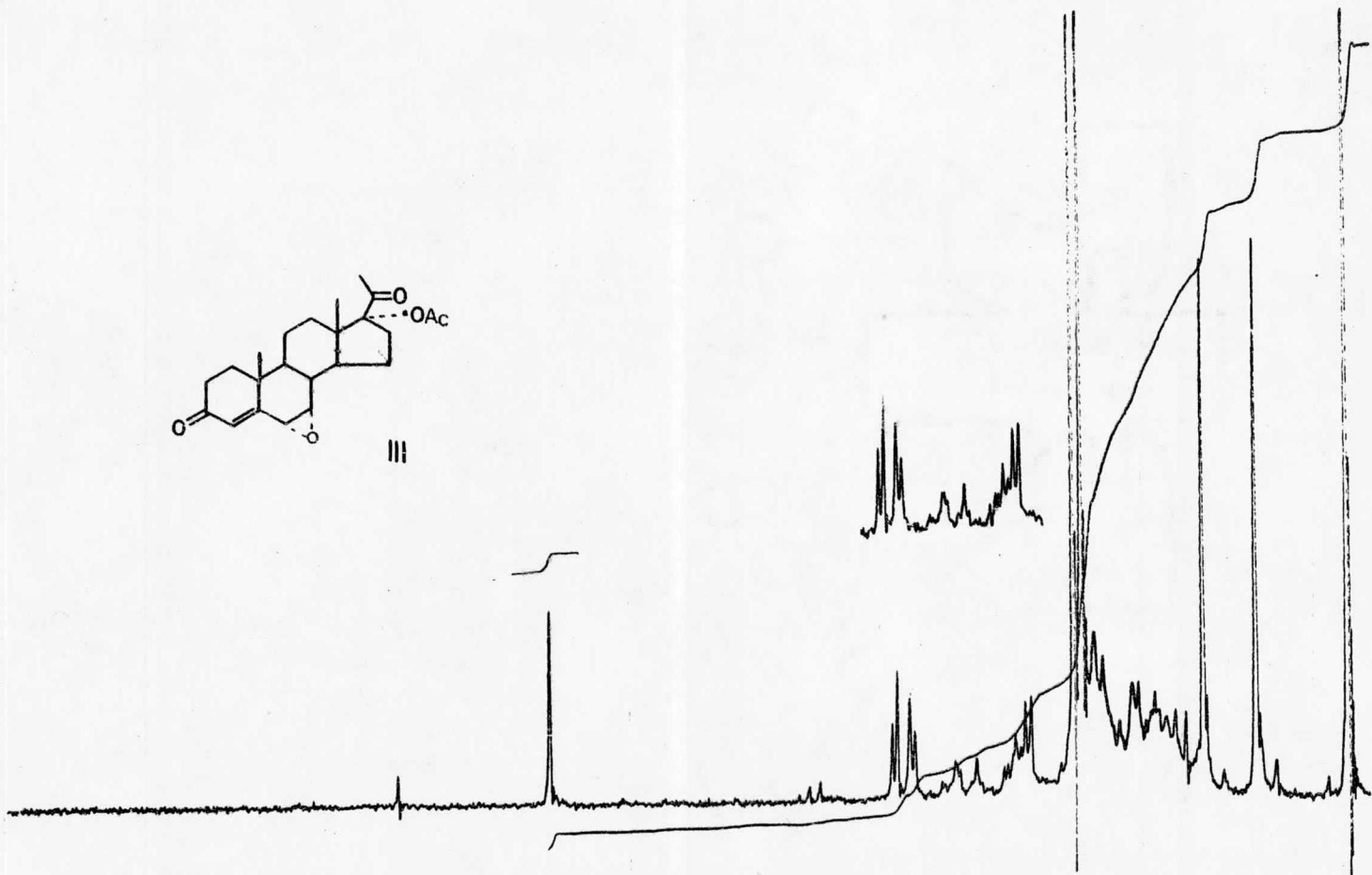
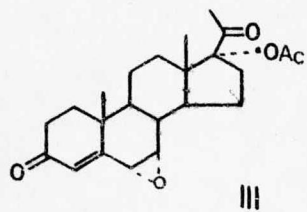
3

5



II





9

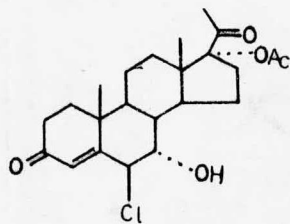
75

6

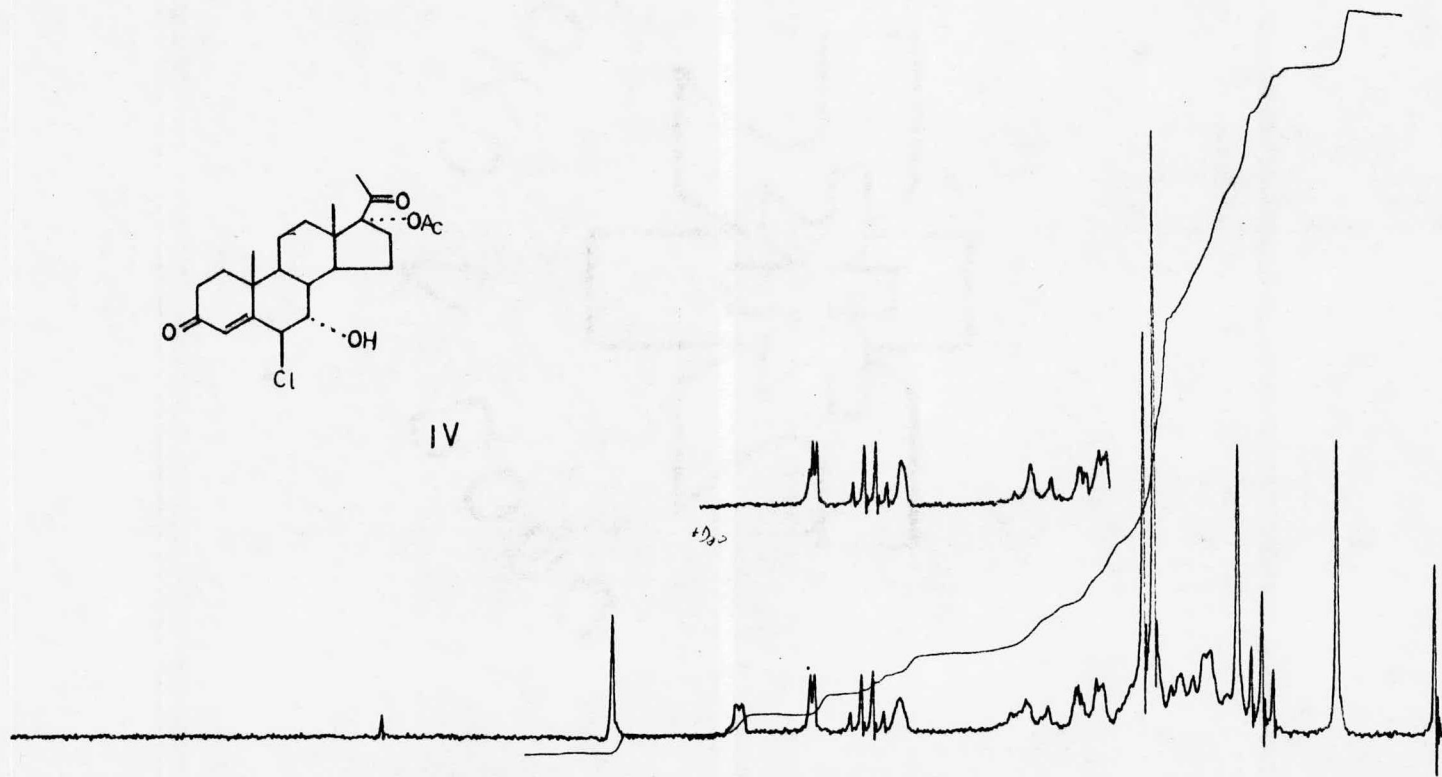
75

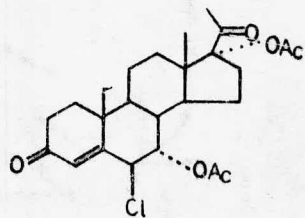
3

8

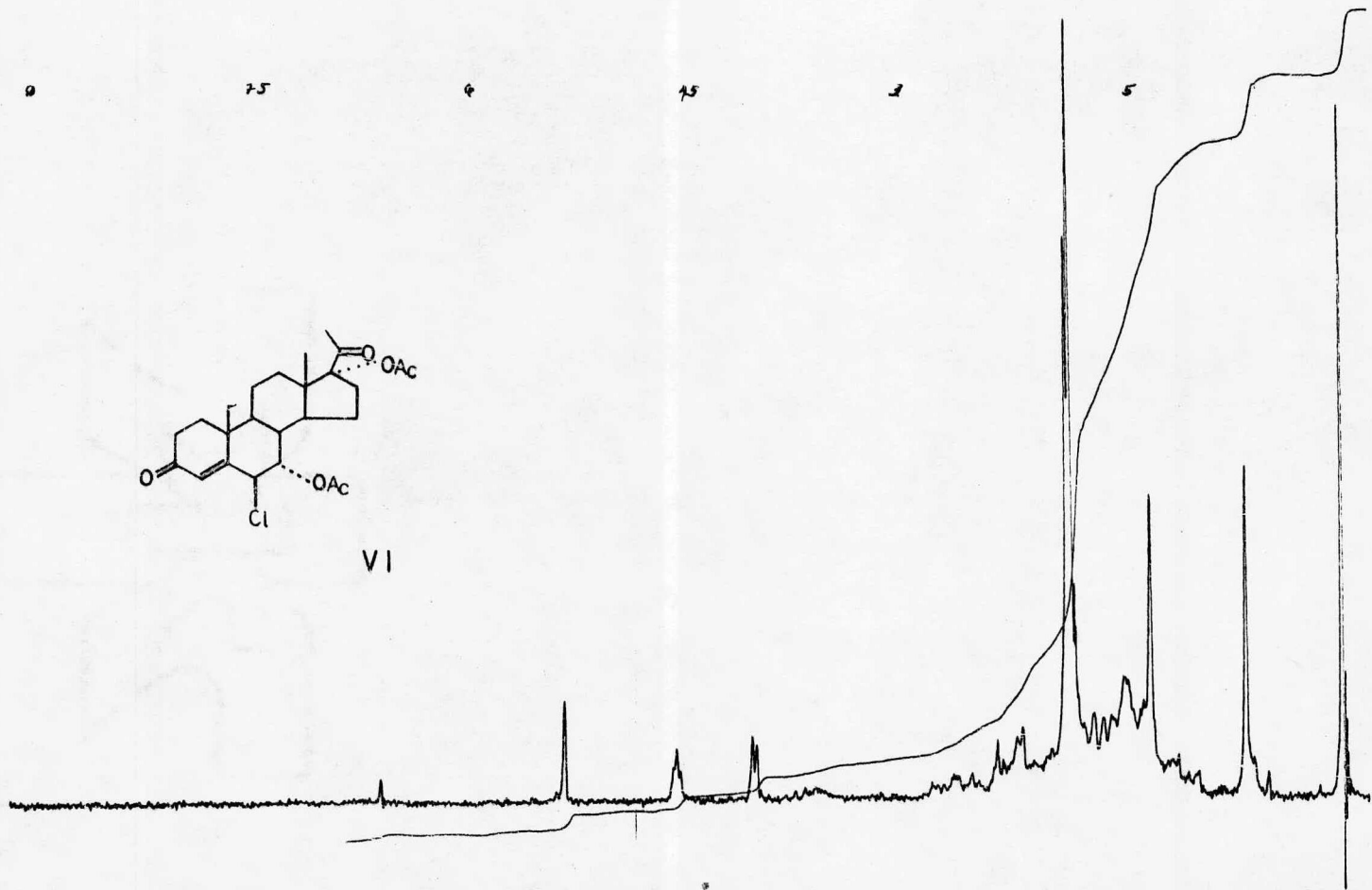


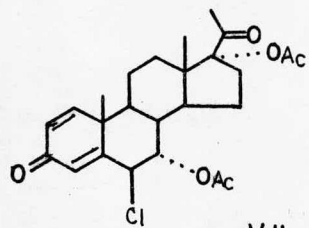
IV



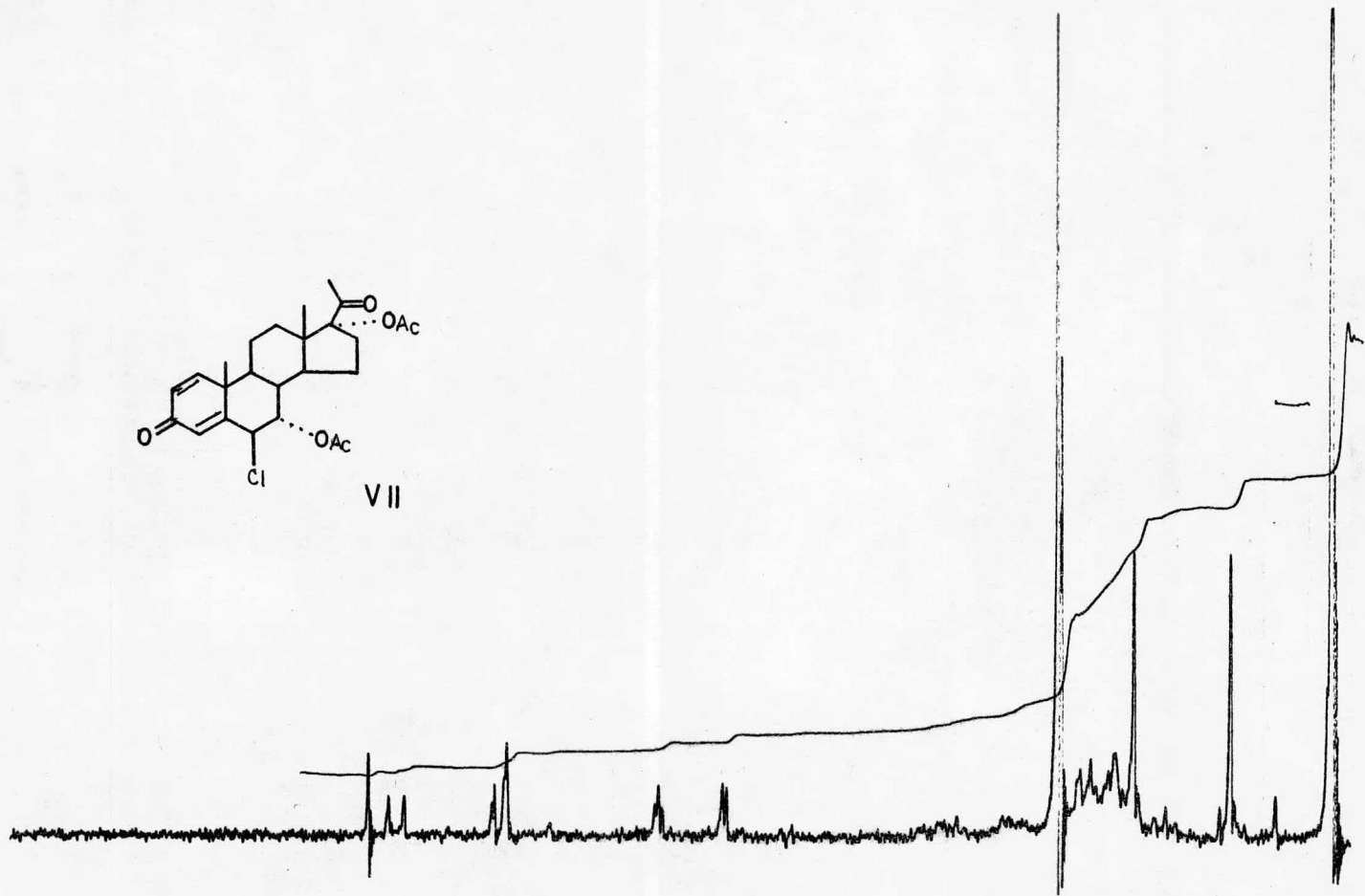


VI





VII



BIBLIOGRAFIA.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Counsell, R.E., Klimstra, P.D., Burger, A. Medicinal Chemistry. 3rd edit. John Wiley and Sons, Inc. New York. (1970).
- 2.- Villee, C.A. Biología. 6 ed. Edit. Interamericana, S.A. (1974) México.
- 3.- Briggs, M.H., Brotherton, J. Steroid Biochemistry and Pharmacology. Academic Press. New York. (1969).
- 4.- Shapiro, E.L. et al. Synthesis and Biological Activity of 17-Esters of 6-Dehydro-16-methylene-17 α -hydroxy progesterones. Journal of Medicinal Chemistry. 15, 716 (1972).
- 5.- Ringold, H., Villee, C.A., Engel, L.L. Mechanism of Action of Steroid Hormones. Pergamon Press. New York. (1961).
- 6.- Rasmusson, G.H. et al. Antiandrogens. 2', 3' α -tetrahydrofuran-2'-spiro-17-(1,2 α -methylene-4-androsten-3-ones). Journal of Medicinal Chemistry. 15, 1165 (1972).
- 7.- Agnello, E.J., Laubach, G.D. The Dehydrogenations of Corticosteroids with Chloranil. J.Am. Chem. Soc. 82, 4293 (1960).

- 8.- Sprech, H., Jahn, H. and Stachowiak, A. Preparation of $\Delta^{4,6}$ -3-oxo-Steroids. Chemical Abstracts. 64, 14245 (1966).
- 9.- Fried, J. and Edwards, J.A. Organic Reactions in Steroid Chemistry. Van Nostrand Reinhold Company. New York. (1972).
- 10.- Creswell, C.J., Runquist, O., Campbell, M.M. Spectral Analysis of Organic Compounds. 2nd. edition. Burgess Publishing Company. Minneapolis, Min. (1972).
- 11.- Percy, J. et al. Sterols. Cortisone and Analogs. Part 2. 17 α , 21-Dihydroxy-4-pregnene-3,12,20-trione. J. Am. Chem. Soc. 3153, (1956).
- 12.- Brückner, K. Hampel, B., Johnsen, Uwe. Darstellung und Eigenschaften monohalogenierter 3-keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroide. Berichte. 1225, (1961).
- 13.- Ligon King, S. Síntesis de derivados de progesterona con acción antiandrogénica potencial. UNAM. México. (1978).
- 14.- Turner, A.B., Ringold, H.S. Applications of High-Potential Quinones. Part I. The Mechanim of Dehydrogenation of Steroidal Ketones by 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone. J. Chem. Soc. C. 1720 (1967).