

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



61

**SINTESIS DE 17-ALFA-ACETOXI-6-BETA-CLORO-
7-ALFA-METOXIMETILENOXI-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

GASTON HERMINIO RODRIGUEZ RODRIGUEZ

México, 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.

art. ~~123~~

299



PRESIDENTE MARTHA ALBORES VELASCO

VOCAL OFELIA ESPEJO GONZALEZ

Jurado asignado originalmente
según el tema.

SECRETARIO EUGENE A. BRATOEFF T.

1er. SUPLENTE YOLANDA CABALLERO ARROYO

2do. SUPLENTE CARLOS RIUS ALONSO

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

Sustentante: Gastón Herminio Rodríguez Rodríguez

Gastón H. Rodríguez

Asesor del tema: Eugene A. Bratoeff T.

Eugene A. Bratoeff

A mi madre y mi tía

Gracias al Dr. Eugene A. Bratoeff T.

CONTENIDO

GENERALIDADES

INTRODUCCION

DISCUSION

PARTE EXPERIMENTAL

ESPECTROSCOPIA

BIBLIOGRAFIA

GENERALIDADES

Objetivo.

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

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

Un estudio de la relación entre estructura y actividad biológica de compuestos relacionados con el acetato de ciproterona, indica que su actividad antiandrogénica se debe, en parte, a la presencia en su molécula de un metileno (ciclopropano) en posición alfa entre C_1 y C_2 , a un grupo electro-negativo en C_6 y un doble enlace en C_6 .

Observando las características estructurales anteriores se preparó un nuevo derivado de la progesterona, con un grupo electronegativo en C_6 y un doble enlace en C_1 .

Organización del Trabajo.

El 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, - antiandrógeno, y en forma general se habla de como actúan, - se sintetizan y prueban farmacológicamente.

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

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

En la parte de Espectroscopía se anexan los espectros - de UV, IR y RMN de los intermediarios y del producto final.

Introducción

Andrógeno.

Los andrógenos son esteroides que se caracterizan por - los efectos biológicos que ejercen sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios de los animales masculinos. - Las principales fuentes productoras de andrógenos son los testículos, los ovarios y la corteza suprarrenal¹.

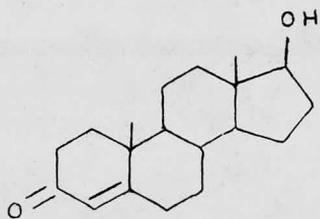
Dentro de los andrógenos naturales el más potente es la testosterona (I), que es el producto de secreción de las células de Leydig en los testículos.

Antiandrógeno.

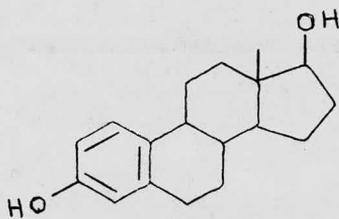
Los antiandrógenos son sustancias químicas (generalmente esteroides) de origen sintético, aunque también existen de origen biológico endógeno, que reducen la efectividad de los andrógenos, por competencia directa por la misma proteína receptora¹. Los primeros pueden ser fármacos que dem un tratamiento efectivo en contra de varias enfermedades, en especial, el cáncer prostático, otras enfermedades de la próstata, el acné, el exceso de vello y la virilización en mujeres, la pubertad precoz en niños².

Incluso estos fármacos han sido usados en el tratamiento de criminales sexuales.

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

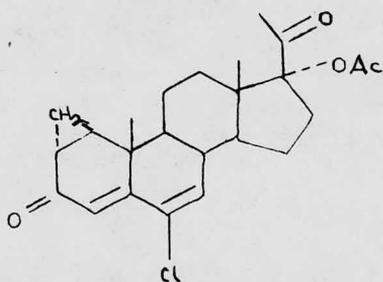


I

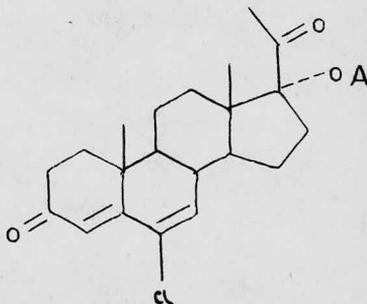


II

III



IV



Compuestos Antiandrogénicos.

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

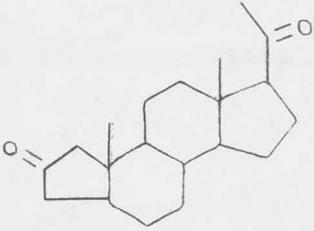
1.- Produciendo cambios en la estructura de la testosterona, de tal manera, que se pueda producir un efecto antagónico, o sea, que interaccione el compuesto sintetizado con el receptor sin producir efectos androgénicos.

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

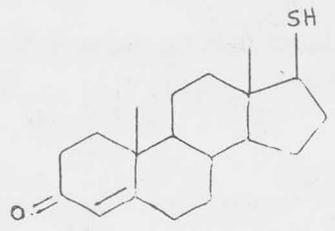
Muchos de los compuestos antiandrogénicos se han sintetizado por medio de los métodos antes descritos; entre ellos se encuentran la A nor progesterona (V), compuestos relacionados a la testosterona con heteroátomos introducidos en la molécula (VI, VII) y modificaciones más complejas de la molécula de testosterona (VIII, IX, X).

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

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

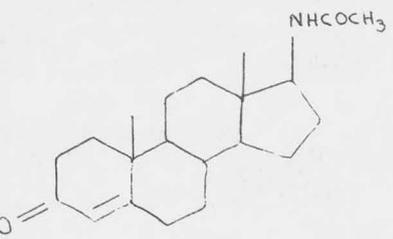


V

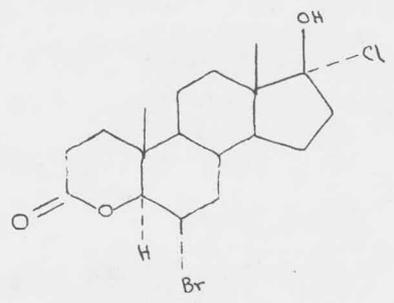


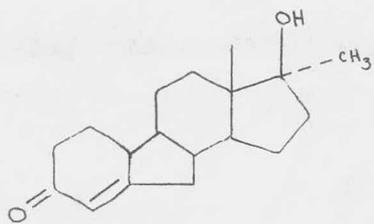
VI

VII

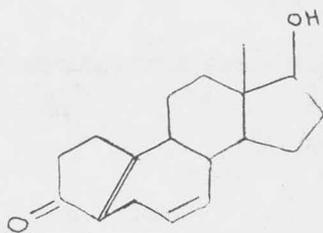


VIII



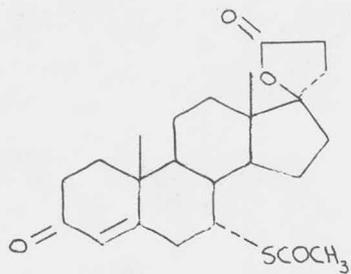


IX

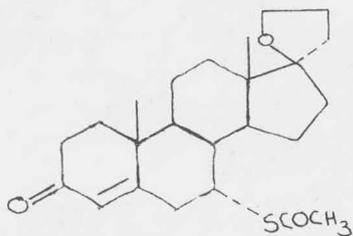


X

XII



XIII

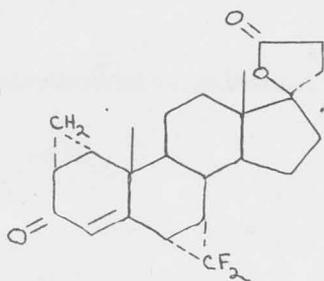


La importancia del grupo metileno (ciclopropano) está basada en el hecho de que el acetato de clormadinona (IV) tiene una actividad antiandrogénica de 50-75% de la actividad del acetato de ciproterona (III).

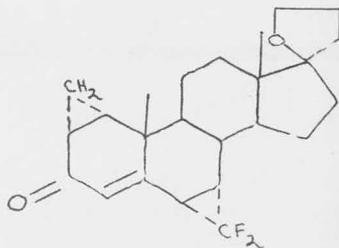
Varios compuestos con diversas estructuras presentan acción antiandrogénica cuando contienen al grupo ciano en C_6 (XI). Parece posible que un compuesto análogo al acetato de ciproterona (III) en el cual se substituya al grupo δ cloro por un grupo δ ciano, será un antiandrógeno muy potente.

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

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

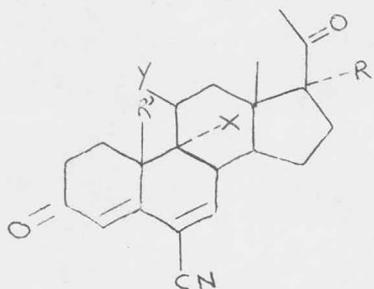


XIV



XV

XI



$Y = H, \text{BOH } \acute{o} \text{ ceto}$

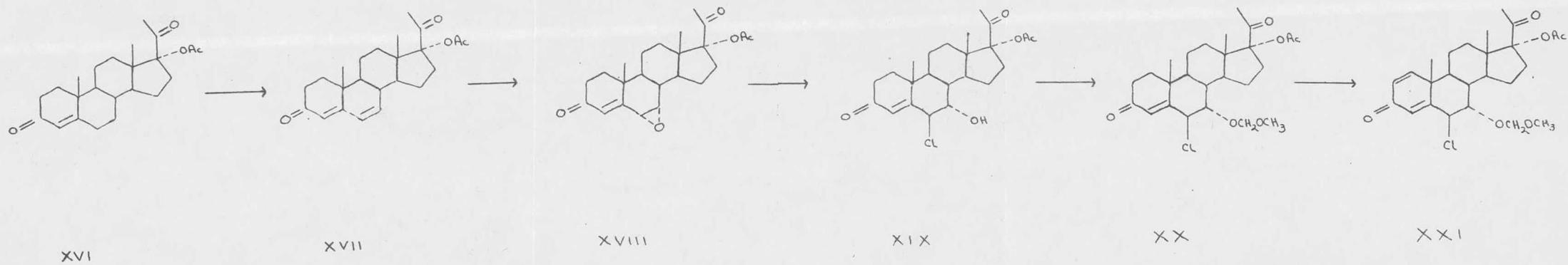
$X = H \acute{o} F$

$R = H, \text{OH } \acute{o} \text{ acetoxi}$

$R' = \text{CH}_3 \acute{o} H$

DISCUSSION

ESQUEMA



En este trabajo se describen los métodos sintéticos de dos nuevos derivados del pregnano: 17 α -acetoxi-6 β -cloro-7 α -metoximetilenoxi-4-pregnen-3,20-diona (XX) y 17 α -acetoxi-6 β -cloro-7 α -metoximetilenoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona (XXI), - el primero con un substituyente electronegativo en C₆ y el segundo además de esto contiene en su estructura una doble ligadura en C₁. Se seleccionaron ambas características pues como ya se vió en la parte introductoria los derivados del pregnano con grupos electronegativos en C₆ y dobles ligaduras en C₁ y C₆ pueden presentar actividad farmacológica anti androgénica.

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

El primer paso de la ruta sintética para obtener la 17 α -acetoxi-6 β -cloro-7 α -metoximetilenoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona (XXI) fue la transformación de la 17 α -acetoxiprogesterona (XVI) a la dienona de conjugación lineal correspondiente (XVII). Esta reacción se llevó a cabo con clorano; usando *tert*-butanol como disolvente inerte, se experimentó variando el tiempo de reflujo, pero se obtuvo siempre una mezcla de productos, difíciles de separar por cromatografía y con rendimiento del producto deseado de 5-10%. Luego se intentó con otro disolvente inerte de mayor punto de ebullición, alcohol *n*-amílico, pues probablemente se podría obtener hasta la trienona de conjugación cruzada¹¹, pero los resultados obtenidos fueron semejantes al anterior.

Observando que uno de los pasos involucrados en el mecanismo de oxidación del esteroide, es la formación del enol¹¹, se recurrió al uso de una combinación de disolventes: ácido (ácido acético) e inerte (tolueno), el primero para favorecer la formación del enol y el segundo como disolvente de los compuestos sólidos, además que la quinona reducida cristaliza del ácido acético, con la consiguiente fácil separación de la mezcla de reacción. La relación óptima entre estos disolventes fue de 40-10 respectivamente⁸. Al efectuar la reacción se obtuvo la dienona con un rendimiento de 53%. El compuesto se distinguió por presentar las siguientes características: En el espectro de ultravioleta mostró $\lambda_{\text{máx}}=290 \text{ nm}$ (banda característica de absorción de este tipo de cromóforo⁷). En el espectro de infrarrojo se pudieron observar las siguientes bandas: 1650 cm^{-1} producida por el carbonilo en la posición 3, típica de carbonilos α, β - γ, δ conjugados, 1650 y 1620 cm^{-1} dadas por el dieno conjugado de C_4 a C_7 . En el espectro de resonancia magnética nuclear la señal ancha en 6.2 ppm (δ) se asignó a los protones en C_6 y C_7 .

Al tratar la dienona (XVII) con ácido metacloroperbenzoico en *tert*-butanol se obtuvo el epóxido (XVIII) con un rendimiento de 20%. Debido al bajo valor de éste último se probó a hacer la reacción en otro tipo de disolvente, esta vez con uno que no formara puentes de hidrógeno entre sus moléculas, por lo que se seleccionó al benceno y el rendimiento obtenido del compuesto deseado (XVIII) fue de 93%. La reacción se hizo más efectiva debido a que se favoreció al puente de hidrógeno intramolecular en el ácido metacloroperbenzoico, ya que es en esta forma como se explica que se lleva a cabo-

la reacción de adición electrofílica⁴. Este compuesto (XVIII) mostró en el espectro de ultravioleta una $\lambda_{\text{máx}}=245\text{nm}$ (típica de la enona cíclica esteroideal⁷). En el espectro infrarrojo aparecieron las bandas: 1675 cm^{-1} producida por el carbonilo α,β insaturado en 3, 1250 cm^{-1} dada por la parte etérea del acetoxi en C_{17} y por el epóxido en C_6 y C_7 . El espectro de resonancia magnética nuclear mostró dos dobletes característicos de un sistema AM, producidos por las bases del epóxido en C_6 y C_7 , cada señal con un centro de gravedad en $3.45\text{ ppm } (\delta)$, $J=3\text{ Hz}$ y $3.3\text{ ppm } (\delta)$, $J=3\text{ Hz}$ respectivamente.

Al abrir el epóxido (XVIII) con una solución de ácido clorhídrico en ácido acético, se obtuvo la clorhidrina (XIX) con un rendimiento de 52%. En este caso se usó como medio de reacción un disolvente ácido, ácido acético, para favorecer la protonación del epóxido y por consiguiente el ataque nucleofílico del ácido clorhídrico. Aunque como se puede notar el rendimiento se ve afectado debido a la reacción secundaria de deshidratación (eliminación) que entra en competencia, aunque esto se puede controlar bajando la temperatura de la reacción. Al igual que el compuesto anterior (XVIII) la clorhidrina (XIX) mostró una $\lambda_{\text{máx}}=245\text{ nm}$ en su espectro de ultravioleta. En el espectro de infrarrojo se vieron las siguientes bandas: 3400 cm^{-1} producida por el OH en C_7 , 770 cm^{-1} debida a C-Cl en la posición 6. En el espectro de resonancia magnética nuclear se localizaron las siguientes señales: a $5\text{ ppm } (\delta)$, que desaparece con deuterización, por lo que se asignó al OH en C_7 , un doblete producido por la base del alcohol en C_7 a $4.5\text{ ppm } (\delta)$, $J=3\text{ Hz}$ y un multiplete a

3.85 ppm (δ), asignado al protón en C_6 .

El grupo OH situado en C_7 del compuesto (XIX) se trató de esterificar, para lo cual se hizo reaccionar al esteroide con cloruro de benzoilo en piridina, pero dió una mezcla de compuestos que no se logró separar aún pasándola a través de una columna con alúmina. Se intentó hacer una reacción con anhídrido succínico en piridina, teniendo la probabilidad de obtener la sal del hemisuccinato la cual sería posiblemente soluble en agua, pero el compuesto (XIX) no reaccionó. Anteriormente obtenido antes, (debido quizá a que además de producirse el ester, por el medio básico de la reacción se obtiene también el epóxido), se ensayó la formación de un eter, para lo cual, se disolvió (XIX) en cloroformo, se añadió metilal (dimetoximetano) en exceso y suficiente cantidad de pentóxido de fósforo. La reacción se llevó a cabo exitosamente dando un rendimiento del compuesto (XX) de 76.8%. Su espectro de ultravioleta mostró una $\lambda_{\text{máx}}=241$ nm (se conserva esta banda debido a que el cromóforo no cambia). En el espectro de infrarrojo se tuvieron las siguientes bandas: 1250 y 1210 cm^{-1} debidas a C-O del metoximetileno introducido a la molécula esteroideal. En el espectro de resonancia magnética nuclear se pudieron observar las señales sencillas correspondientes a los dos nuevos tipos de protones del compuesto (XX): a -- 5.72 ppm (δ) dada por los protones del metileno y a 3.35 ppm (δ) correspondiente a los protones del metilo.

Finalmente, para obtener el compuesto (XXI) se trató a (XX) con DDQ usando dioxano como disolvente, la reacción falló pues se obtuvo una mezcla de productos con polaridad semejante y por consiguiente muy difícil de separar por cromatografía.

tografía. Se ensayó hacer la reacción en benceno, pues es más específica¹³, pero falló por las razones anteriores. Se pensó que debido al exceso de tiempo de reacción se formaban los otros subproductos, por lo que se catalizó con ácido benzoico¹³, pero el esteroide no reaccionó.

Para superar los resultados obtenidos con DDQ, se probó a hacer reaccionar al compuesto (XI) con SeO_2 en ter-butanol y piridina, se cromatografió la mezcla de reacción sobre gel de sílice activada y se obtuvo (XXI) con un rendimiento de 22%. La $\lambda_{\text{máx}}=245$ nm en el espectro de ultravioleta es típica de este cromóforo. En el espectro de infrarrojo se notaron las siguientes bandas: 1665 cm^{-1} que es característica del carbonilo α, β - α, β conjugado en la posición 3, 1625 cm^{-1} producida por $\text{C}=\text{C}$ en C_1 y C_4 . En el espectro de resonancia magnética nuclear los dobletes producidos por los protones en C_1 y C_2 aparecieron con su centro de gravedad en: 7.05 ppm (δ), $J=10$ Hz asignada al protón en C_1 y 6.25 ppm (δ), $J=10$ Hz producida por el protón en C_2 (ligeramente traslapada con la señal sencilla del protón en C_4).

Parte Experimental

Nota.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en aparato - "Fischer-Johns" y no están corregidos.

Los espectros de ultravioleta (UV) se corrieron en metanol en un espectrofotómetro Ultravioleta-Visible Perkin - - Elmer 202 automático de doble haz.

Las rotaciones específicas ($[\alpha]_D^{25}$) 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 espectro fotómetro de masas Dupont 21-490B 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 deuterio cloroformo, con tetrametil silano como referencia interna, - los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ).

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

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



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

A 4 g (10.75 mmol) de 17 α -acetoxiprogesterona (17 α -acetoxi-4-pregnen-3,20-diona) (XVI) se adicionaron 2.8 g - - (11.38 mmol) de cloranilo (2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona), - 32 ml de ácido acético glacial y 8 ml de tolueno; la mezcla resultante se calentó a ebullición bajo reflujo por una hr.- Se enfrió con un baño externo, se filtró con ayuda de vacio la 2,3,5,6-tetraclorohidroquinona y el filtrado se vertió sobre 200 ml de una solución de hidróxido de sodio en agua al 11% (p/v). La mezcla anterior se extrajo seis veces con cloroformo; el extracto orgánico se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente en rotavapor. El residuo sólido se recristalizó de acetato de etilo-eter isopropílico, se filtró y se lavó con eter isopropílico. Se obtuvieron de esta forma 2.25 g de (XVII) - (56% del teórico)[†].

ppf=223-226°C. UV: $\lambda_{\text{máx}}$ =290 nm. $[\alpha]_D^{20}$ =-40.7. M: m/e 370.- IR: 2925 cm⁻¹ (CH₃, CH₂), 1735 cm⁻¹ (C=O, C₂₂), 1720 cm⁻¹ - (C=O, C₂₀), 1650 cm⁻¹ (C=O, C₃), 1620 cm⁻¹ (C=C, C_{4,6}), 1480 y 1375 cm⁻¹ (CH₃, CH₂), 1250 cm⁻¹ (C-O, acetoxi en C₁₇)[†]. RMN: - 6.2, s(6CH,7CH); 5.7, s(4CH); 2.1, s(23CH₃); 2.05, s(21CH₃); 1.1, s(19CH₃); 0.7, s(18CH₃)[†].

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

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

pf=160-165°C. UV: $\lambda_{\text{máx}}$ =245 nm. $[\alpha]_D^{20}$ =-21.7. M: m/e 386.-
 IR: 2920 cm⁻¹ (CH₃, CH₂), 1725 cm⁻¹ (C=O, C₂₂), 1715 cm⁻¹ (C=O, C₂₀), 1675 cm⁻¹ (C=O, C₃, C=C, C₄), 1480 y 1375 cm⁻¹ (CH₃, CH₂), 1250 cm⁻¹ C-O, acetoxi en C₁₇ y epóxido en C₆ y C₇.
 RMN: 6.1, s(4CH); 3.45, d, J=3 Hz (6CH); 3.3, d, J=3 Hz (7CH); 2.1, s(23CH₃); 2.02, s(21CH₃); 1.05, s(19CH₃); 0.67, s(18CH₃).

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

A una solución de 2 g (5.18 mmol) de 17 α -acetoxi-6 α ,7 α -epoxi-4-pregnen-3,20-diona (XVIII) en 22 ml de ácido acético glacial se adicionaron 8 ml de una solución de ácido clorhídrico en ácido acético glacial al 8% (p/v) (17.53 mmol de ácido clorhídrico) y se dejó reaccionar por 30 minutos con agitación. Luego se vertió la mezcla de reacción sobre 250 ml de agua, se extrajo 4 veces con benceno; la fase orgánica se lavó primero con una solución de bicarbonato de sodio en agua al 5% (p/v), después con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y destiló todo el disolvente en rotavapor. El residuo sólido se recrystalizó de acetato de etilo-eter isopropílico, se filtró y lavó con eter isopropílico. El producto cristalino pesó 1.17 g (53.3% del teórico).

pf=135-140°C. UV: $\lambda_{\text{máx}}$ =245 nm. ϵ_{D}^{20} =8.9. M: m/e 422. -
IR: 3400 cm⁻¹ (OH, C₇), 2925 cm⁻¹ (CH₃, CH₂), 1735 cm⁻¹ (C=O, C₂₂), 1725 cm⁻¹ (C=O, C₂₀), 1675 cm⁻¹ (C=O, C₃), 1460 y 1375 cm⁻¹ (CH₃, CH₂), 1250 cm⁻¹ (C=O, acetoxi en C₁₇) y 770 cm⁻¹ (C-Cl, C₆). RMN: 5.95, s(4CH); 5, s(7COH); 4.5, d, J=3 Hz (7CH); 3.85, m(6CH); 2.1, s(23CH₃); 1.4, s(19CH₃); 0.65, s(18CH₃).

17 α -acetoxi-6 β -cloro-7 α -metoximetilenoxi-4-pregnen-3,20-diona (XX)

A una solución de 1 g (2.37 mmol) de 17 α -acetoxi-6 β -cloro-7 α -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (XIX) en 20 ml de cloroformo (previamente secado y destilado sobre pentóxido de fósforo), se adicionaron 10 ml (115 mmol) de metilal (dimetoximetano) y 5 g de pentóxido de fósforo, se le dejó reaccionar por 1:30 horas con agitación. Luego se vertió sobre 100 ml de una solución saturada de carbonato de sodio en agua enfriada en un baño de hielo-agua, y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente en rotavapor. Al residuo sólido se le añadieron 25 ml de eter isopropílico y se molió hasta obtener un polvo fino, que se filtró y lavó con eter isopropílico. El producto (XX) pesó 0.85 g (76.8% del teórico).

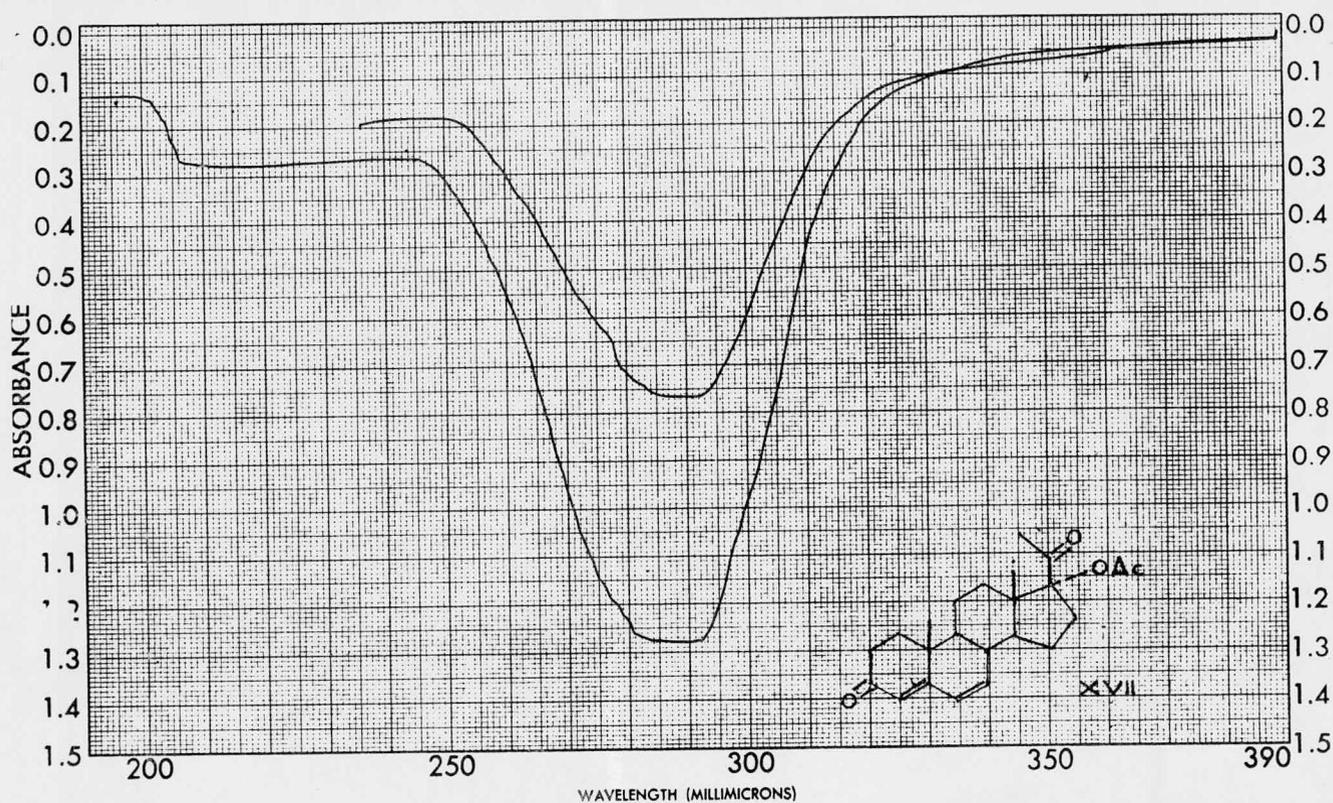
pf=245-250°C. UV: $\lambda_{\text{máx}}$ =241 nm. $[\alpha]_D^{20}$ =+13. M: m/e 467. -
 IR: 2925 cm⁻¹ (CH₃, CH₂), 1735 cm⁻¹ (C=O, C₂₂), 1725 cm⁻¹ - -
 (C=O, C₂₀), 1675 cm⁻¹ (C=O, C₃), 1250 y 1020 cm⁻¹ (C-O, aceto-
 xi en C₁₇, metoximetilenoxi en C₇) y 770 cm⁻¹ (C-Cl, C₆). - -
 RMN: 6, s(4CH); 5.72, s(O-CH₂-O); 5.7, d, J=3 Hz (7CH); - -
 3.75, m(6CH); 3.35, s(O-CH₃); 2.1, s(23CH₃); 2.06, s(21CH₃);
 1.4, s(19CH₃); 0.7, s(18CH₃).

17 α -acetoxi-6 β -cloro-7 α -metoximetilenoxi-1,4-pregnedien
-3,20-diona (XXI)

Una solución de 500 mg (1.07 mmol) de 17 α -acetoxi-6 β -cloro-7 α -metoximetilenoxi-4-pregnen-3,20-diona (XX), 0.5 ml de pirinida, y 50 ml de terbutanol se calentó a reflujo y con agitación durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se destiló todo el disolvente en rotavapor, el residuo sólido se disolvió en acetato de etilo, se filtró sobre Super Cell, y el filtrado se lavó primero con una solución de ácido clorhídrico en agua al 6% (v/v), con una solución de bicarbonato en agua al 1% (p/w) y finalmente con agua, se seccó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se redujo de volumen de disolvente por destilación en rotavapor. El líquido viscoso así obtenido se aplicó sobre una columna con 100-g de gel de sílice activada, cuando se eluyó la columna con 85% benceno y 15% acetato de etilo (v/v), se obtuvo (XXI) que cristalizó de acetato de etilo, se filtró, se lavó con éter isopropílico. El peso de los cristales fue de 0.111 g (22.2% del teórico).

pf=193-195°C. UV: $\lambda_{\text{máx}}$ =245 nm. $[\alpha]_D^{25}$ =+16.7. M: m/e 465.
IR: 2925 cm^{-1} , (CH_3, CH_2), 1735 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}, \text{C}_{22}$), 1725 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}, \text{C}_{20}$), 1665 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}, \text{C}_3$), 1625 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}, \text{C}_1$ y C_4), 1250 y 1020 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}$, acetato en C_{17} y metoximetilenoxi en C_7) y 770 cm^{-1} ($\text{C}-\text{Cl}, \text{C}_6$). RMN: 7.05, d, J=10 Hz (1CH); 6.3 s (4CH); 6.25, d, J=10 Hz (2CH); 4.75, d, J=3 Hz (7CH); 4.65, s (O-CH₂-O); 3.75, m (6CH); 3.25, s (OCH₃); 2, s (21 y 23CH₃); 1.4, s (19CH₃); 0.65, s (18CH₃).

ESPECTROSCOPIA



SAMPLE <u>DA 1-1</u>	CURVE NO. <u>2981</u>	SCAN SPEED <u>rapid</u>	OPERATOR <u>SL</u>
ORIGIN <u>D. B. Bateff</u>	CONC. <u>-</u>	SLIT <u>05</u>	DATE <u>21 JUL 79</u>
SOLVENT <u>nitroal</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS	
	REFERENCE <u>nitroal</u>		

SPECTRUM NO. 27481

DATE 12-III-79

SAMPLE D

D. Bratoeff

SOURCE _____

STRUCTURE _____

PATH _____ mm

SOLVENT KBr

CONCENTRATION _____

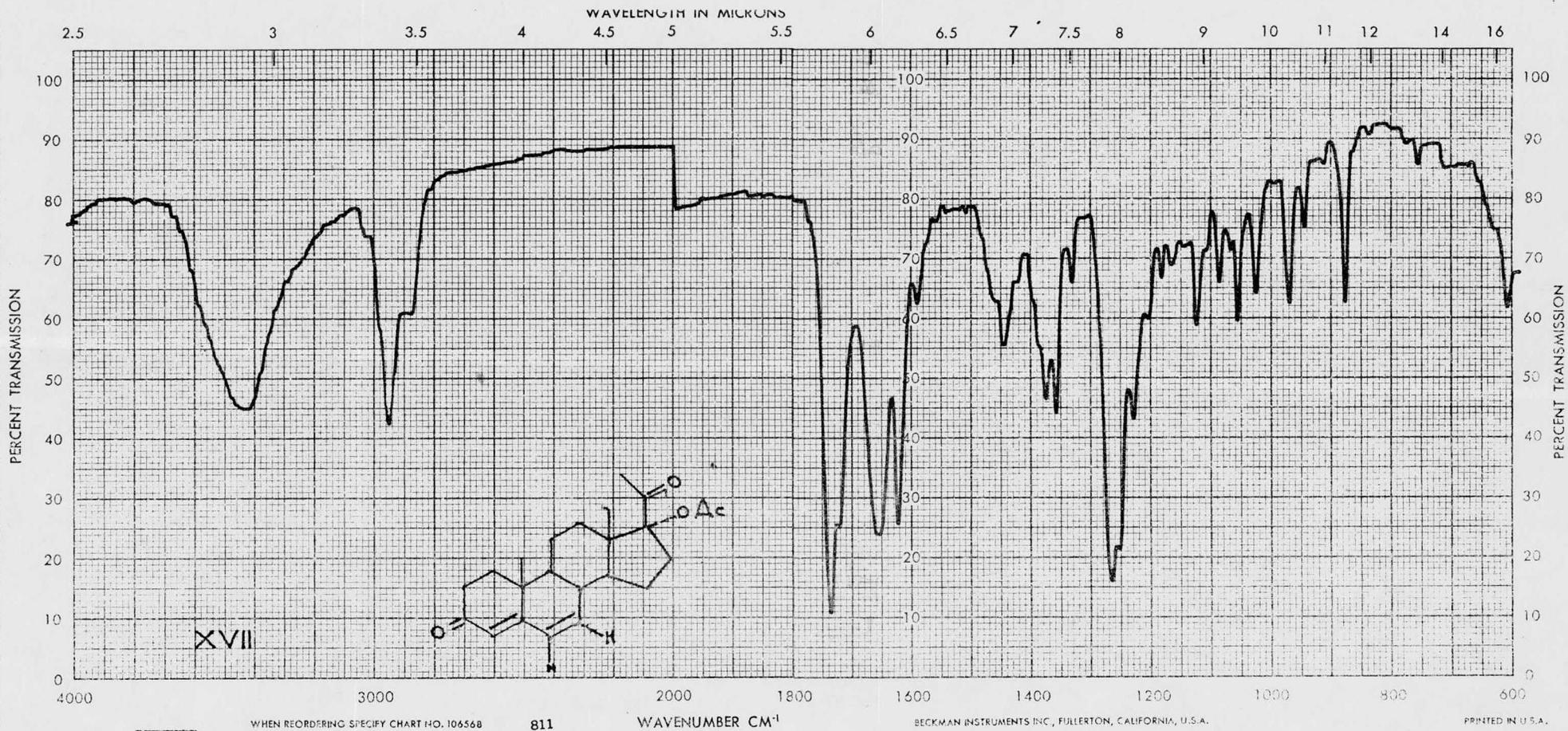
PHASE paste

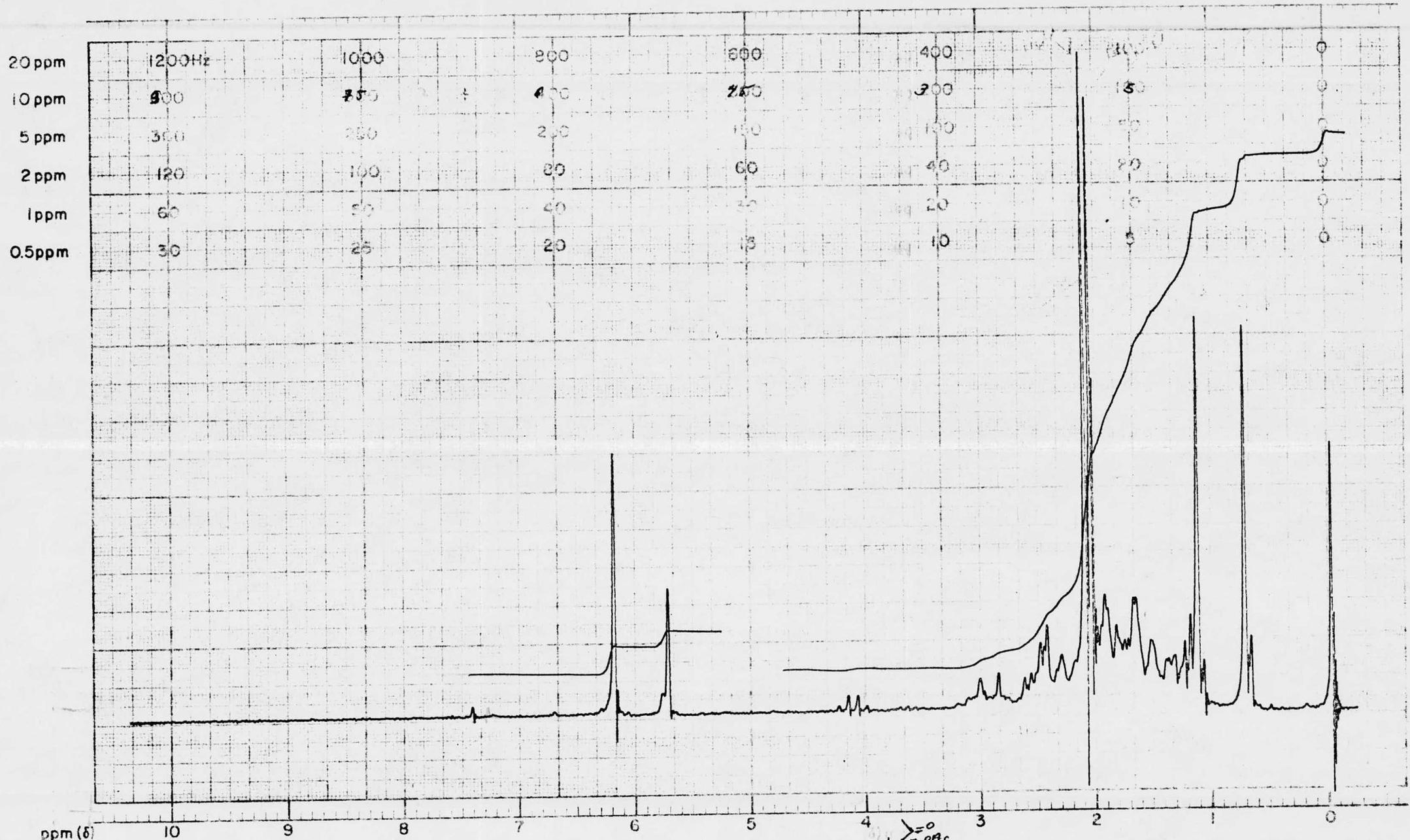
COMMENTS _____

ANALYST Set

Beckman®

INFRARED
SPECTROPHOTOMETER





ppm (δ)

AMPLITUD 500

FILTRO 0.05

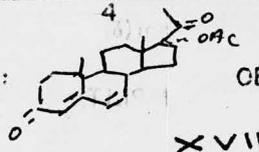
RF 0.05

TIEMPO DE BARRIDO 5 min

CAMPO BARRIDO 10 ppm/Hz

FUERA DE CAMPO - ppm/Hz

MUESTRA:



XVII

OBSERVACIONES:

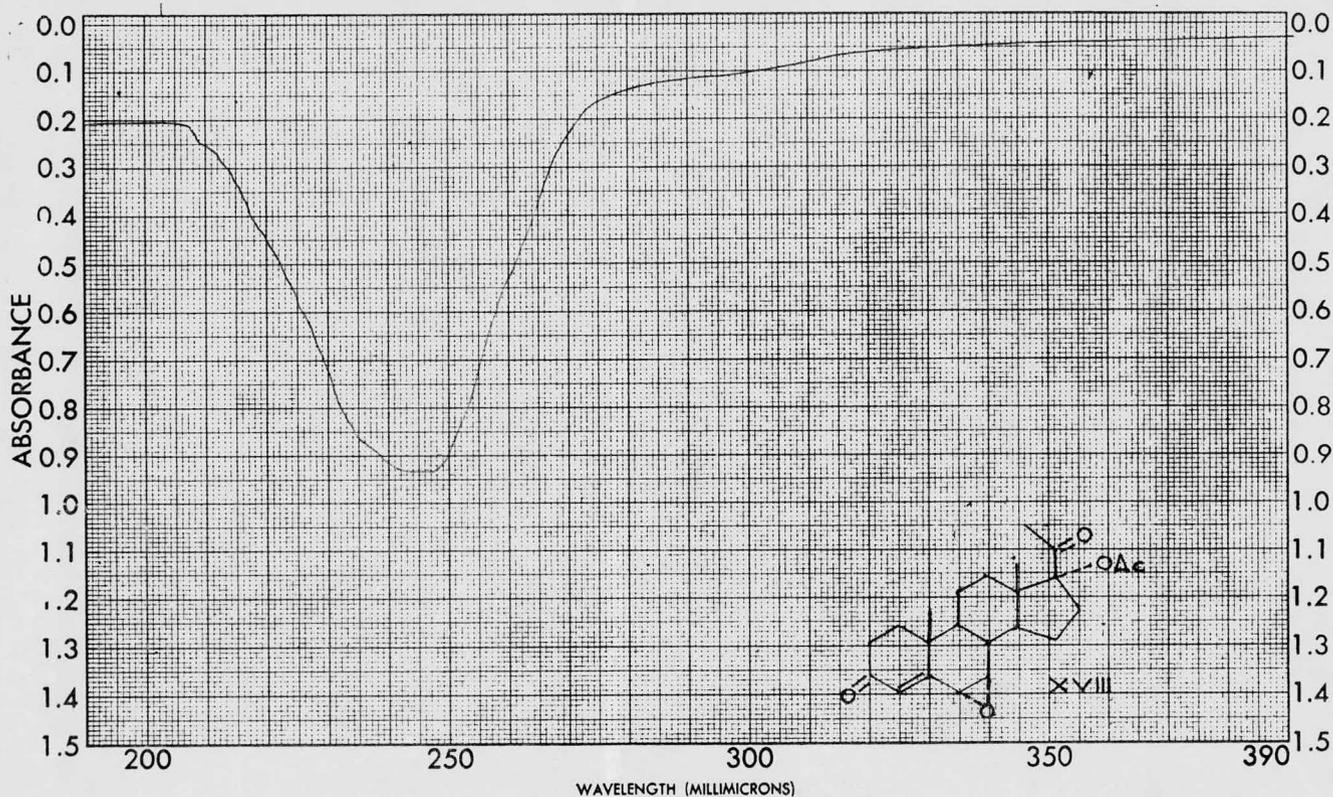
DISOLVENTE $CDCl_3$

OPERADOR Aljandina

FECHA 10 - III - 79

ESPECTRO No. 636

PROCEDENCIA E. Bortuff



SAMPLE <u>E</u>	CURVE NO. <u>3064</u>	SCAN SPEED <u>reflect</u>	OPERATOR <u>del</u>
ORIGIN <u>D. Bateff</u>	CONC. <u>—</u>	SLIT <u>85</u>	DATE <u>12-10-79</u>
SOLVENT <u>methanol</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS	
	REFERENCE <u>methanol</u>		

SPECTRUM NO. 27480

DATE 12-16-79

SAMPLE E

Dr. Braloff

SOURCE _____

STRUCTURE _____

PATH _____ mm

SOLVENT KBr

CONCENTRATION _____

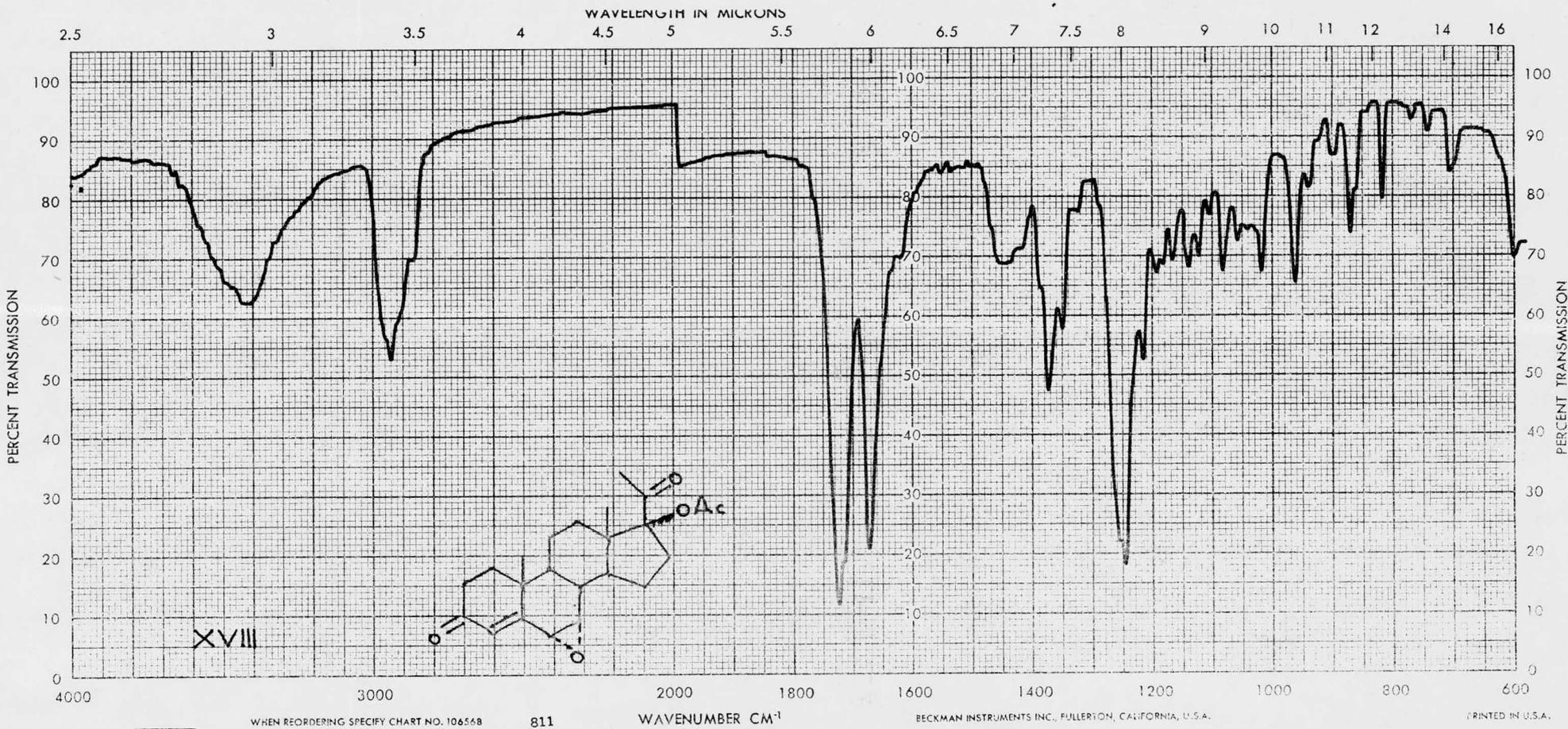
PHASE pellet

COMMENTS _____

ANALYST dl

Beckman®

INFRARED
SPECTROPHOTOMETER



WHEN REORDERING SPECIFY CHART NO. 106568

811

WAVENUMBER CM⁻¹

BECKMAN INSTRUMENTS INC., FULLERTON, CALIFORNIA, U.S.A.

PRINTED IN U.S.A.

SPECTRUM NO. 27481

DATE 12-III-79

SAMPLE D

D. Bataeff

SOURCE _____

STRUCTURE _____

PATH _____ mm

SOLVENT KBr

CONCENTRATION _____

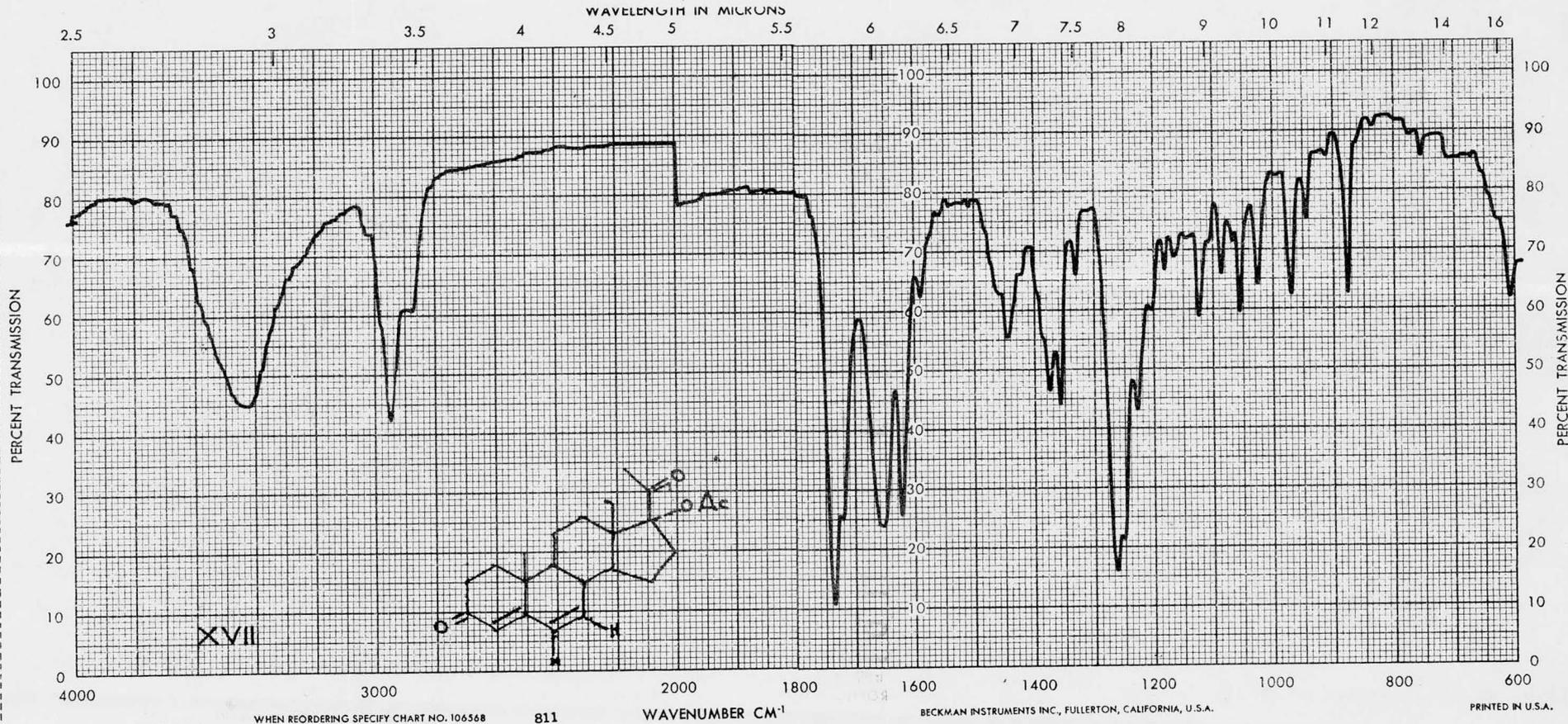
PHASE pastille

COMMENTS _____

ANALYST dit

Beckman[®]

INFRARED
SPECTROPHOTOMETER



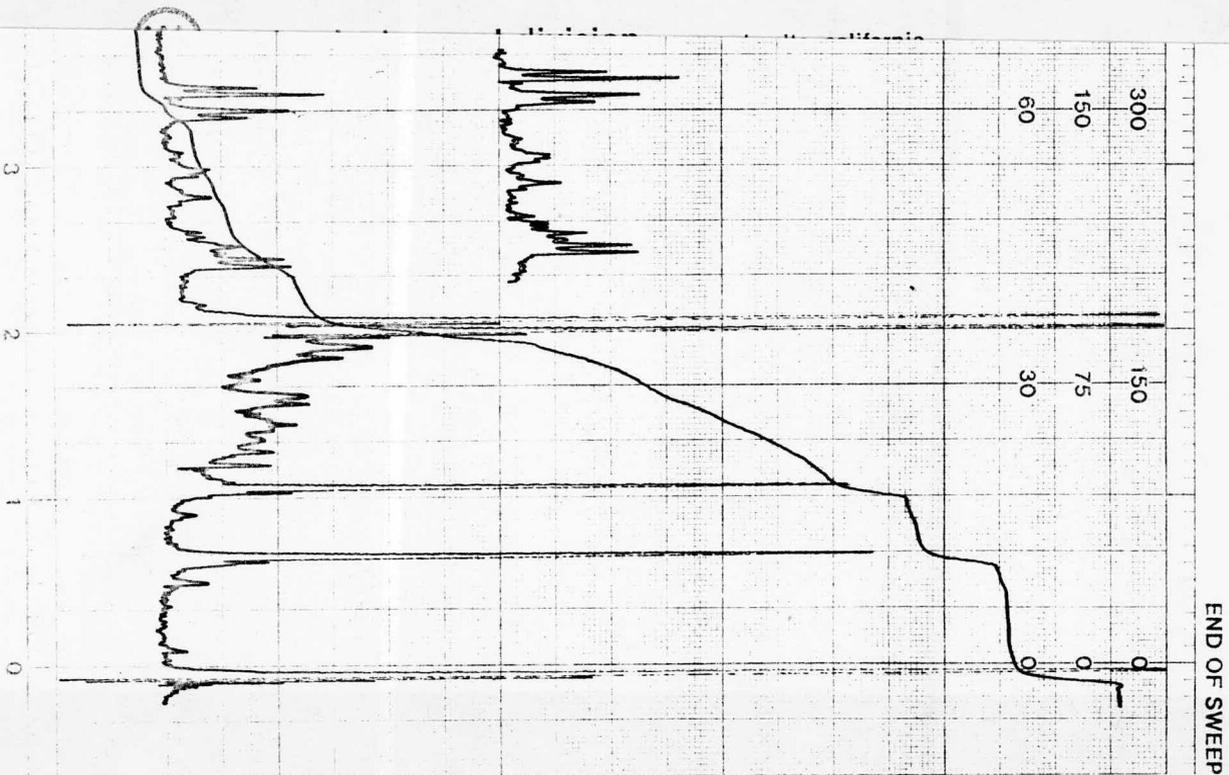
WHEN REORDERING SPECIFY CHART NO. 106568

811

WAVENUMBER CM⁻¹

BECKMAN INSTRUMENTS INC., FULLERTON, CALIFORNIA, U.S.A.

PRINTED IN U.S.A.

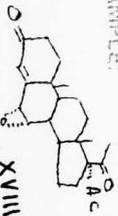


S 4

SAMPLE:

OPERATOR *Dina*

T 7HS

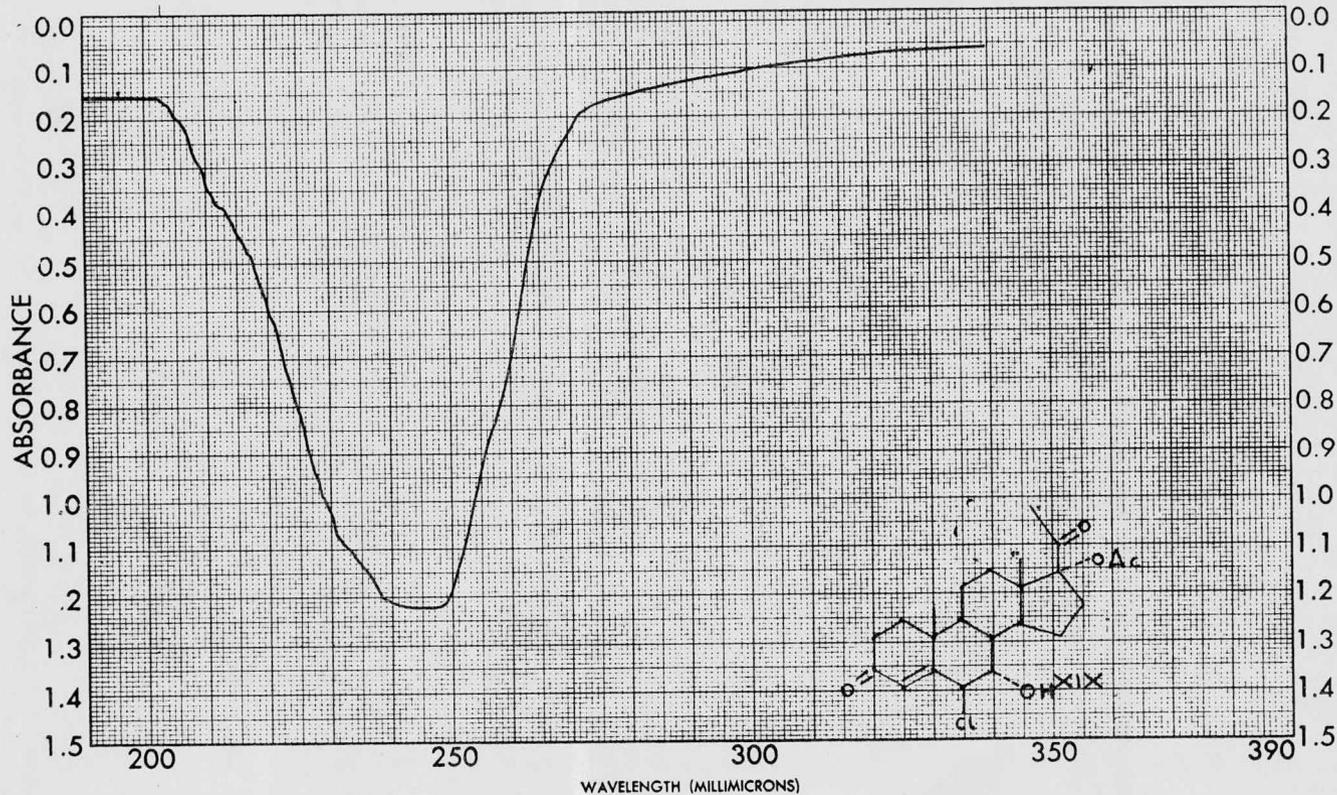


DATE 3-10-79

TEMP — °C SOLVENT: $CDCl_3$

SPECTRUM NO. 719

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER 3

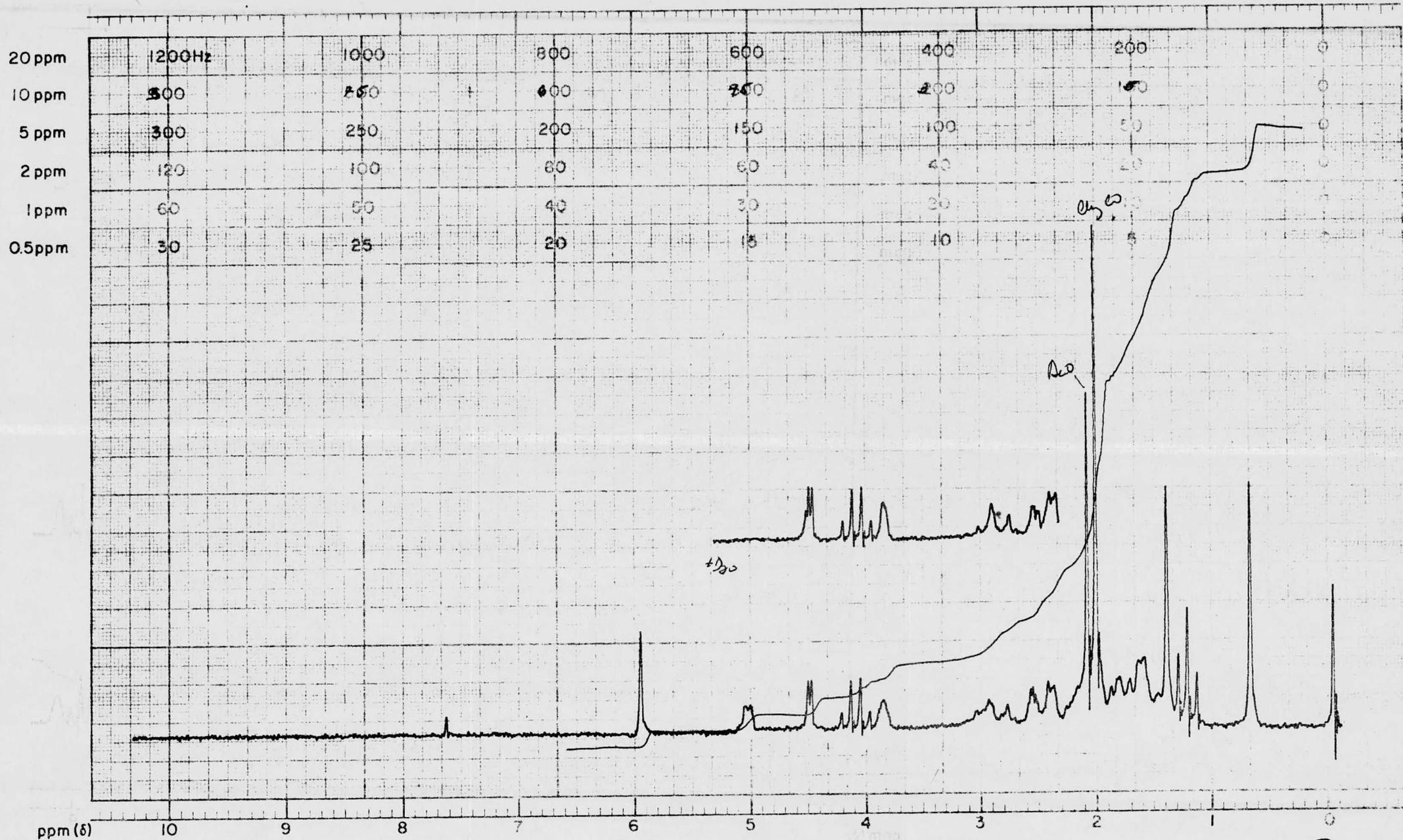


SAMPLE <u>C</u>	CURVE NO. <u>3176</u>	SCAN SPEED <u>reps/25</u>	OPERATOR <u>Selva</u>
ORIGIN <u>D. Beatoff</u>	CONC. <u>-</u>	SLIT <u>25</u>	DATE <u>3/11/79</u>
SOLVENT <u>methanol</u>	CELL PATH <u>1 mm</u>	REMARKS	
	REFERENCE <u>methanol</u>		



ASE

MUESTRA	C	CURVA Nº	27706	VEL. DE BARRIDO	lento	OPERADOR	Silva	MUESTRA	C	CURVA Nº	27706	VEL. DE BARRIDO	apto	OPERADOR	Silva
ORIGEN	Dr. Baluff	CONC.	—	RENDIDA	10	FECHA	2/1/1	ORIGEN	Dr. Baluff	CONC.	—	RENDIDA	10	FECHA	2/1/1
SOLVENTE	—	ESPESOR DE CELDA	—	COMENTARIOS	practica	ORIGEN	Dr. Baluff	ESPESOR DE CELDA	—	COMENTARIOS	practica	ESPESOR DE CELDA	—	COMENTARIOS	practica
		REFERENCIA	—			SOLVENTE	—	REFERENCIA	—						



AMPLITUD 1000

TIEMPO DE BARRIDO 1 min

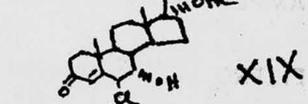
MUESTRA: C[C@]12CC[C@@H]3[C@@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)C(=O)O

OBSERVACIONES.

OPERADOR Ortiz

FILTRO 0-1 seg

CAMPO BARRIDO 10 ppm/Hz



FECHA 2-1-79

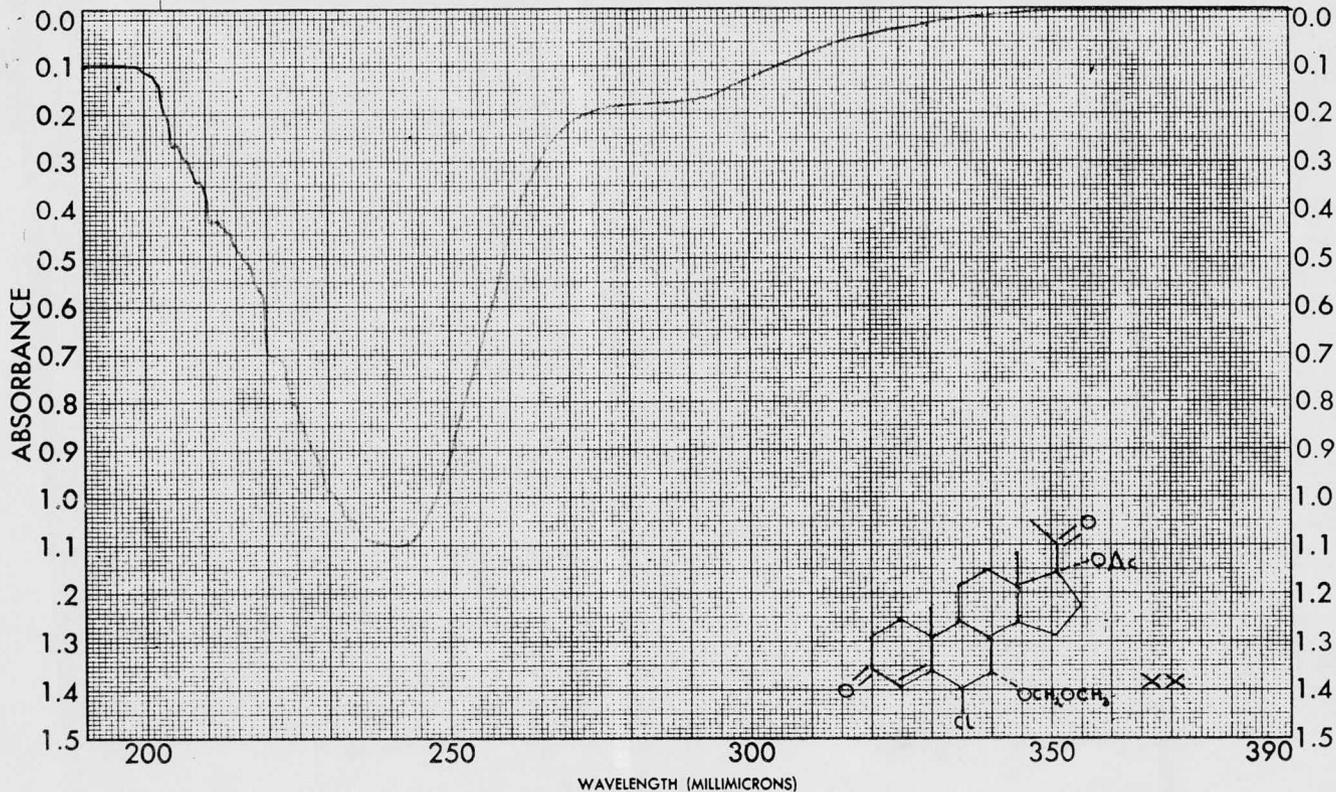
RF 0.5 mG

FUERA DE CAMPO - ppm/Hz

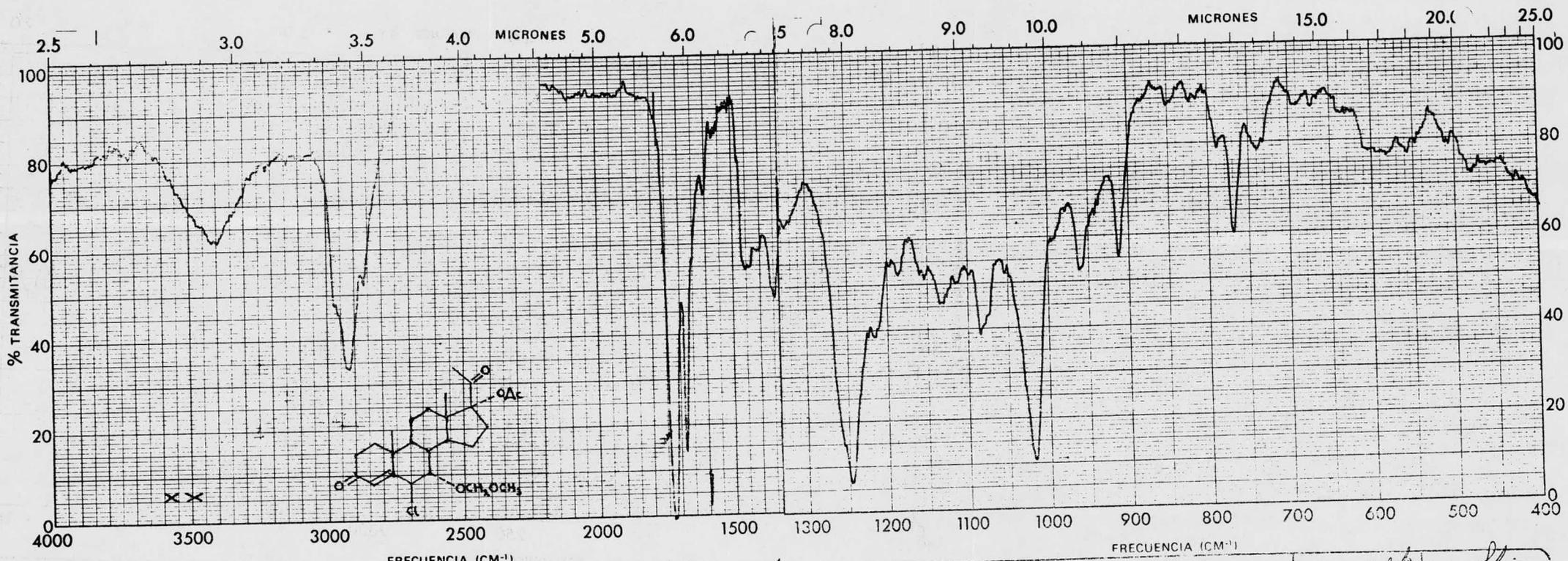
DISOLVENTE CDCl3

ESPECTRO No 100

PROCEDENCIA Buhs



SAMPLE <u>4</u>	CURVE NO. <u>3179</u>	SCAN SPEED _____	OPERATOR <u>Man?</u>
ORIGIN <u>Di Bratoff</u>	CONC. _____	SLIT <u>25</u>	DATE <u>7-V-79</u>
SOLVENT <u>metanol</u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS _____	
	REFERENCE <u>metanol</u>		



MUESTRA	4	CURVA Nº	27724	VEL DE BARRIDO	Auto	OPERADOR	Shiv
ORIGEN	D. Bontsch	CONC.	—	RENDIJA	10	FECHA	4/VI/79
SOLVENTE	—	ESPOSOR DE CELDA	—	COMENTARIOS	pasilla	REFERENCIA	—
		REFERENCIA	—				

START OF SWEEP

END OF SWEEP

→H→

10ppm
5ppm
2ppm

900Hz
450
180

750
375
150

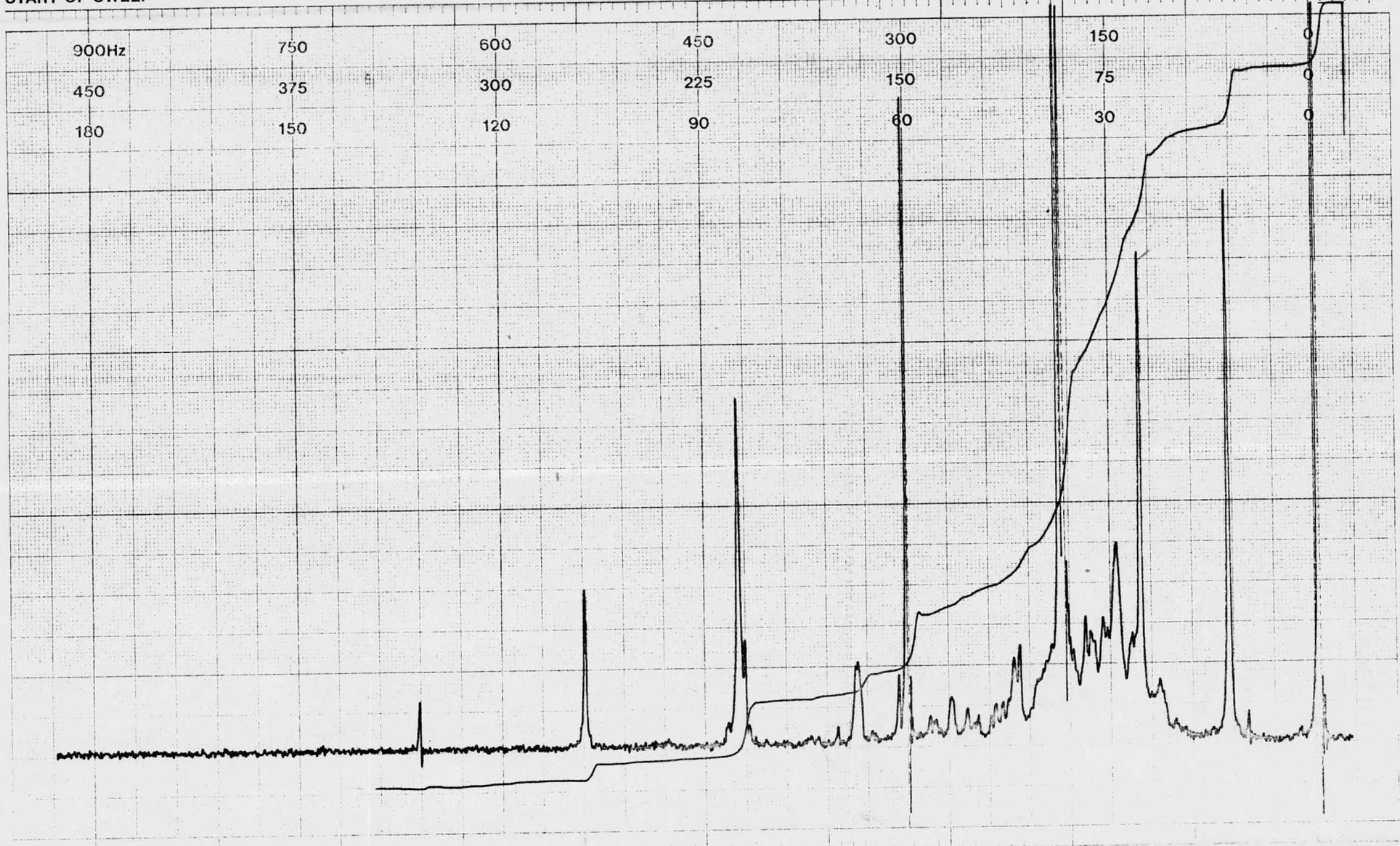
600
300
120

450
225
90

300
150
60

150
75
30

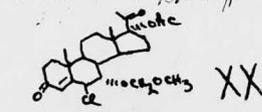
0
0
0



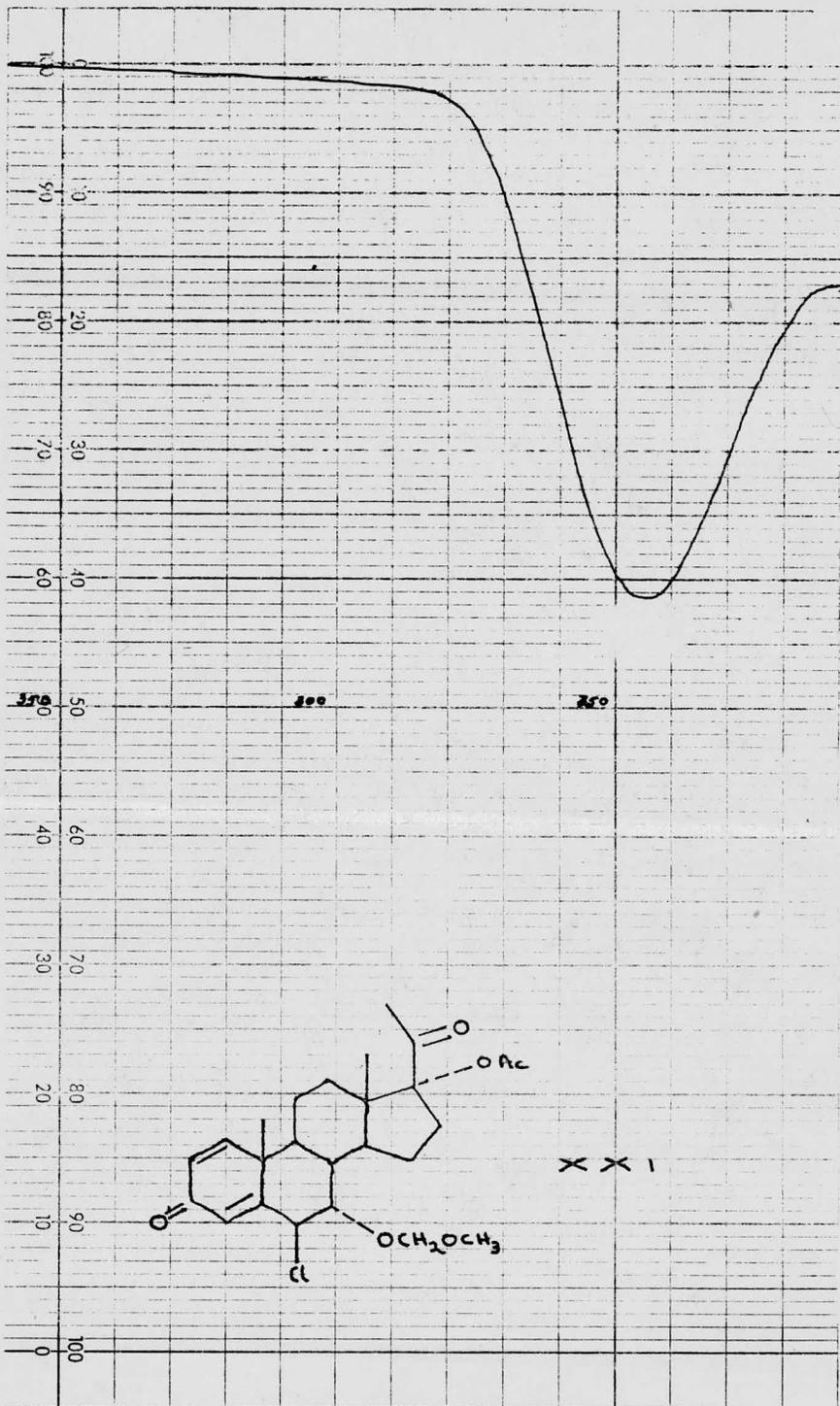
varian instrument division
palo alto, california

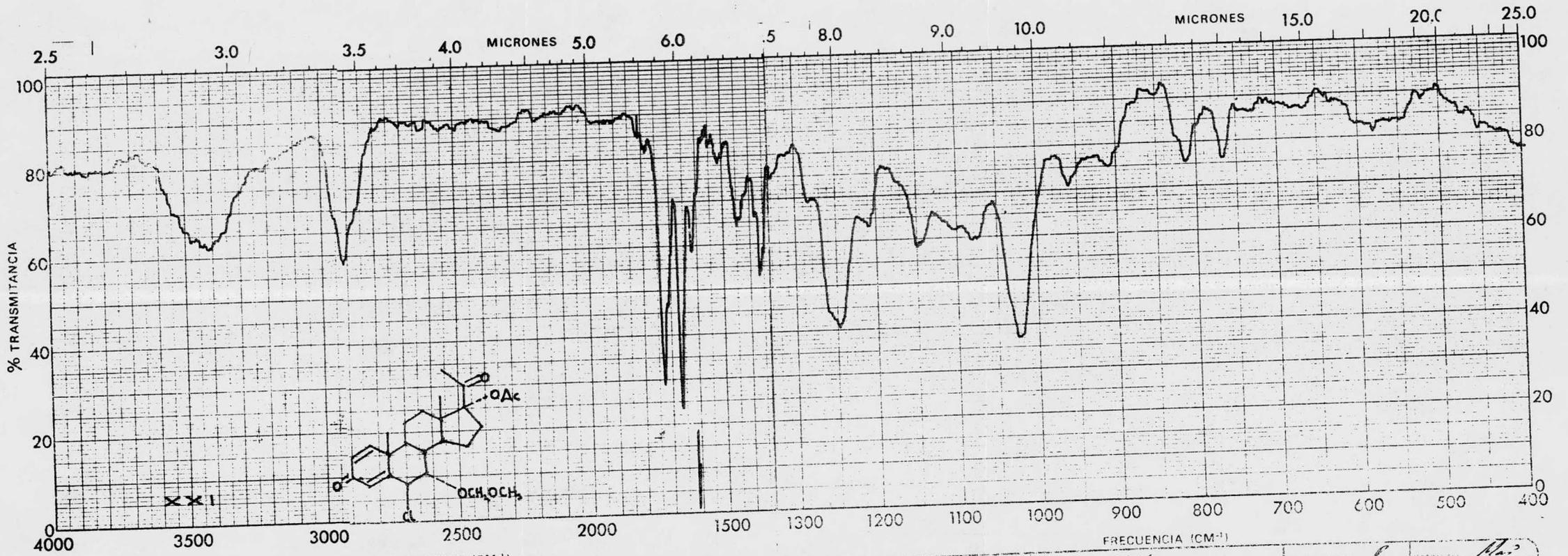
EM-990 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 2300 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: E. Bortoff OPERATOR Aljandean
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 12-11-75
 DECOUPLE POS. _____ ppm RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. TA °C SOLVENT: CDCl₃ SPECTRUM NO. 1074
 DECOUPLING POWER _____ mG



PRINTED IN U.S.A.





MUESTRA	5	CUERVA NO	28143	VEL DE BARRIDO	Lento	OPERADOR	M.A.	MUESTRA	5	CURVA NO	28143	VEL DE BARRIDO	L	REFERENCIA	M.A.
ORIGEN	Erigen A. Bostoff	CONC.		RENDIJA	N	FECHA	13-VII	OF GEN	Eugen A. Bostoff	CONC.		RENDIJA	N	REFERENCIA	B-VIA-79
SOLVENTE	KBr	ESPESES DE CELDA		COMENTARIOS	pastilla	SOLVENTE	KBr	ESPESES DE CELDA		REFERENCIA	aire	COMENTARIOS	pastilla		

varian instrument division
palo alto, california

varian instrument division



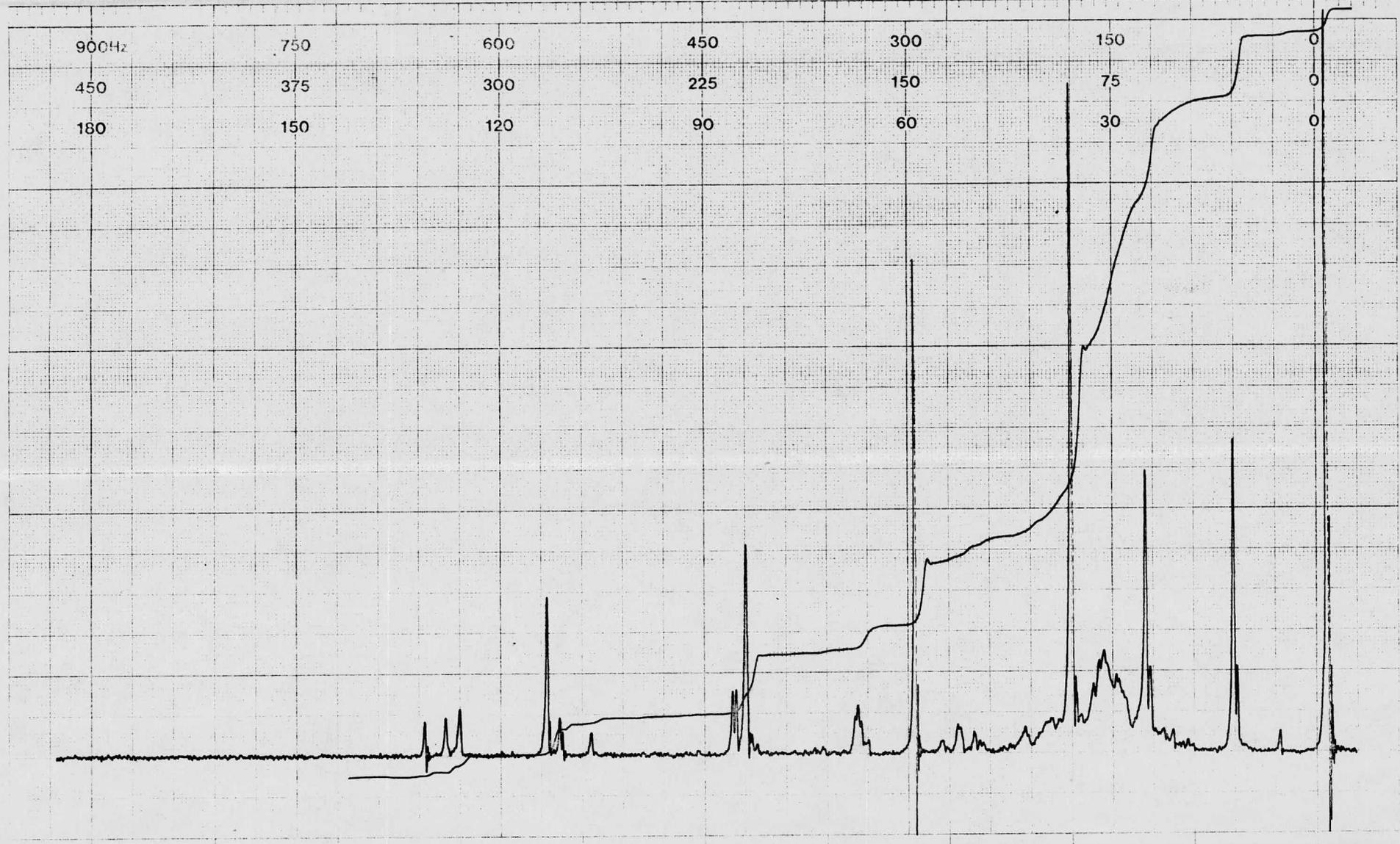
START OF SWEEP

H →

END OF SWEEP

10ppm
5ppm
2ppm

900Hz	750	600	450	300	150	0
450	375	300	225	150	75	0
180	150	120	90	60	30	0



ppm (δ)

LOCK POS. ppm SPECTRUM AMPL. 1000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: E. Batoclf OPERATOR Dikyan,ina
LOCK POWER mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 12-VII-79
DECOUPLE POS (Hz) RF POWER 0.10 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. TA °C SOLVENT: CDCl₃ SPECTRUM NO. 1075
XXI

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Bibliografia

- 1.- Burger, A. Medicinal Chemistry. 3rd edition. John -
Wiley and Sons, Inc. New York. (1970)
- 2.- Briggs, M. H. and Brotherton, J. Steroid Biochemis-
try and Pharmacology. Academic Press. New York. (1970)
- 3.- Garong, W. F. and Martin, L. Frontiers in Neuro -
endocrinology. Oxford University Press. New York. (1969)
- 4.- Fried, J. and Edwards, J. A. Organic Reactions in -
Steroid Chemistry. Van Nostrand Reinhold Company. New York.-
(1972)
- 5.- Djerassi, C. Steroid Reactions. Holden Day, Inc. -
San Francisco. (1963)
- 6.- Nakanishi, K. Infrared Absorption Spectroscopy. -
Holden Day, Inc. San Francisco. (1964)
- 7.- Creswell, C. J., Runquist, O. and Campbell, M. M. -
Spectral Analysis of Organic Compounds. 2nd edition. Burgess
Minneapolis, Min. (1972)
- 8.- Sprecht, H., Jahn, H. and Stachowiak A. Preparation
of $\Delta^{4,6} 3$ oxo Steroids. Chemical Abstracts 64 14245 (1966).
- 9.- Shapiro, E. L. et al. Synthesis and Biological -
Activity of 17-esters of 6-dehydro-16-methylene-17 - hydroxy
progesterones. Journal of Medicinal Chemistry 15 716 (1972).

10.- Allen, G. R. and Austin, N. A. The Synthesis of 16 methoxyhydrocortisone Acetate and Congeners. Journal of Organic Chemistry 26 4574 (1961). -

11.- Agnello, E. J. and Laubach, G. D. The Dehydrogenation of Corticosteroids with Chloranil. Journal of American Chemical Society 82 4293 (1960). -

12.- Schering, A. G. Selective Epoxidation of Steroids. Chemical Abstracts 67 82329 (1967).

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

14.- Fuji, K., Nakano, S. and Fujita, E. An Improved Method for Methoxymethylation of Alcohols under Mild Acidic Conditions. Synthesis 276 (1975). -

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

TESIS



Tesis por computadora

Medicina 25 Local 2
Tel. 550-87-98

Frente a la Facultad de Medicina
Ciudad Universitaria