

00573
1ej.
4.



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

División de Estudios de Posgrado

**SINTESIS DE ANALOGOS DE ACETATO DE
CIPROTERONA.**

T E S I S

Que para obtener el grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

(Química Orgánica)

Presenta el químico

Gastón Herminio Rodríguez Rodríguez

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1982



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

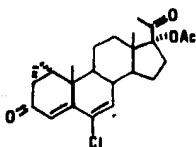
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido:

Objetivo	2
Introducción	5
Discusión	11
Parte Experimental	30
Conclusión	48
Bibliografía	50

Objetivo

Los antianrógenos son sustancias que muestran antagonismo a los andrógenos en su sitio de acción. El prototipo de los primeros, el más activo encontrado hasta la fecha, es el acetato de ciproterona (I).



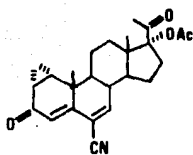
(I)

Un análisis de la relación entre la estructura y la actividad biológica de (I) y una serie de análogos¹ indica que su acción se debe, en parte, a la presencia en la estructura esteroide de un ciclopropano entre 1 y 2, un doble enlace en 6, un grupo acetoxi en 17 (habiéndose incluso demostrado² que conforme se hace este substituyente más grande, aumenta la actividad), y un grupo electronegativo en la posición 6.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue la obtención de tres nuevos análogos de (I) a partir de 17 α -acetoxiprogesterona.

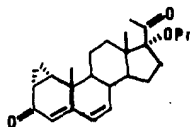
Las características de estos nuevos compuestos serían:

Para el primero se substituiría el átomo de Cl en 6 por un grupo CN (II):



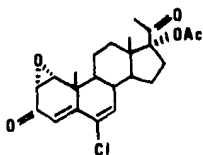
(II)

En el segundo se eliminaría el grupo electronegativo en 6 y se cambiaría el grupo acetoxi por propionoxi (III):



(III)

Al tercero se le cambiaría el ciclopropano entre 1 y 2 - por un oxirano (IV):



(IV)

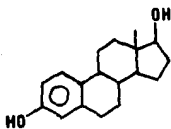
Modalidad, esta última, no estudiada hasta la fecha.

Introducción

Antiandrógenos.

Los antiandrógenos son sustancias esteroideas sintéticas, aunque también las hay de origen endógeno, que reducen los efectos biológicos de los andrógenos, por competencia directa por la misma proteína receptora³. Los primeros pueden ser usados como fármacos que den un tratamiento efectivo en contra de cierto tipo de enfermedades, en especial, el cáncer prostático, otras enfermedades de la próstata, el acné, el exceso de vello y la virilización en las mujeres y la pubertad precoz en los niños⁴.

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



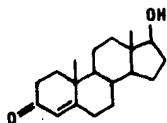
(V)

Compuestos Antiandrogénicos.

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

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

2.- Modificando la molécula de progesterona (la progesterona tiene cierto efecto antiandrogénico, pero por sus efectos colaterales no puede ser usada).

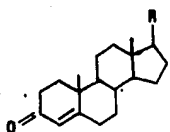


(VI)

Algunos compuestos antiandrogénicos se han sintetizado haciendo uso del primer método descrito antes, entre ellos se encuentran compuestos con heteroátomos en su molécula (VII y VIII), y modificaciones complejas de la estructura de la testosterona (IX, X y XI).

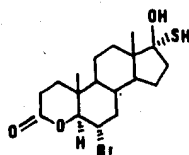
En el caso de los derivados de la progesterona, la transformación más efectiva lograda hasta ahora, ha sido la introducción de un metileno (formación de un ciclopropano) con orientación alfa entre los carbonos 1 y 2 en la molécula. El representante de este tipo de compuestos es el acetato de ciproterona (I), único antiandrógeno que se encuentra actualmente en uso como medicamento.

La importancia del grupo metileno se pone de manifiesto al comparar la actividad antiandrogénica del acetato de clomadinona (XII), que es del orden del 50 al 75 % de la del acetato de ciproterona (I)¹.

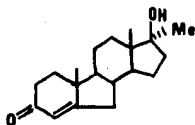


R: SH (VII)

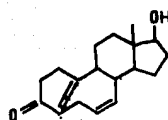
R: NHCOCH₃ (VIII)



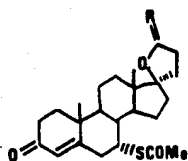
(IX)



(X)

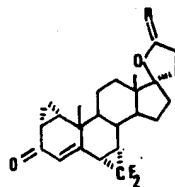


(XI)



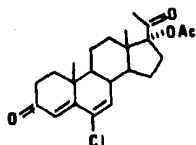
R: O (XIII)

R: H (XIV)



R: O (XV)

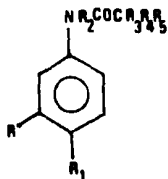
R: H (XVI)



(XII)

Se han descrito compuestos con actividad antiandrogénica que no son derivados de la progesterona o de la testosterona. Entre los más importantes están algunos derivados de la spiro-nolactona (XIII) y la spiroxasona (XIV) y especialmente aquellos (XV y XVI) que contienen características del acetato de ciproterona (I).

Recientemente han aparecido en la literatura antiandrógenos no esteroidales, entre los que se encuentran diversas anilidas sustituidas (XVII)⁵:



(XVII)

R: CN, NO₂, CF₃, halógeno.

R₁: NO₂, CF₃, halógeno.

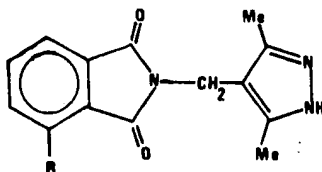
R₂: H, alquilo.

R₃: H, alquilo.

R₄: H, alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo.

R₅: H, OH, RO, halógeno.

También algunos compuestos de tipo heterocíclico (XVIII),⁶ han demostrado poseer semejantes características antihormona - les:



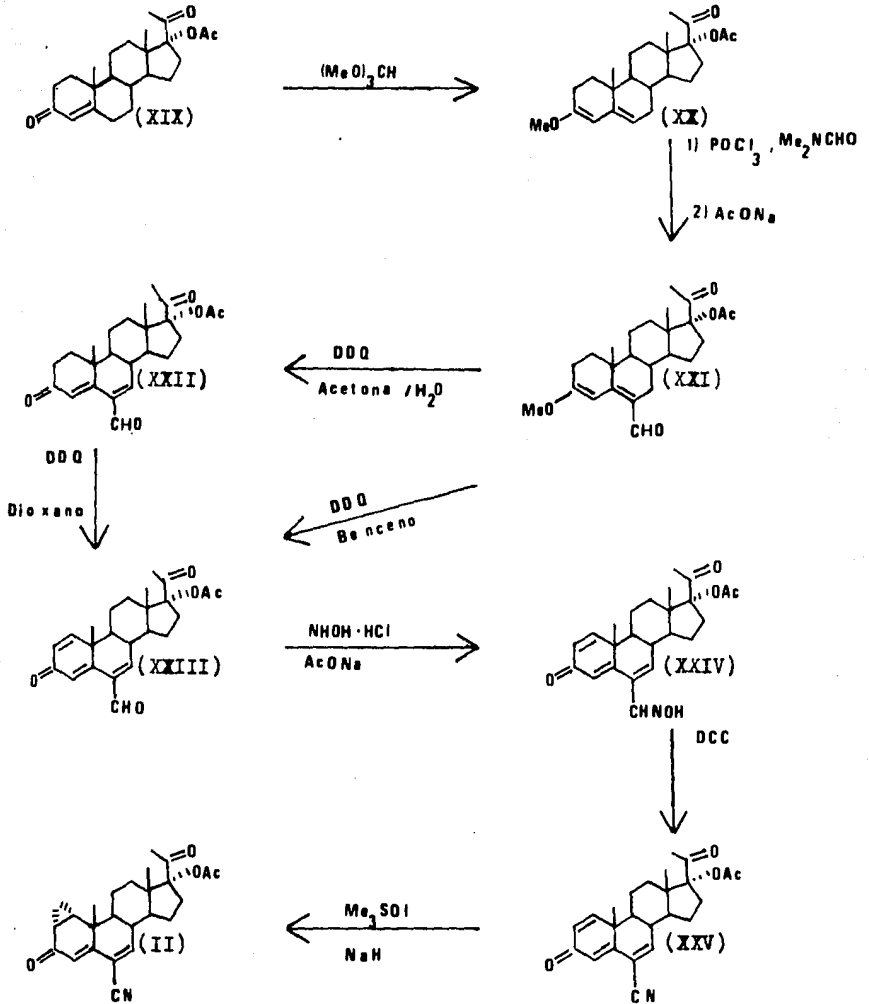
R: H, NH₂

(XVIII)

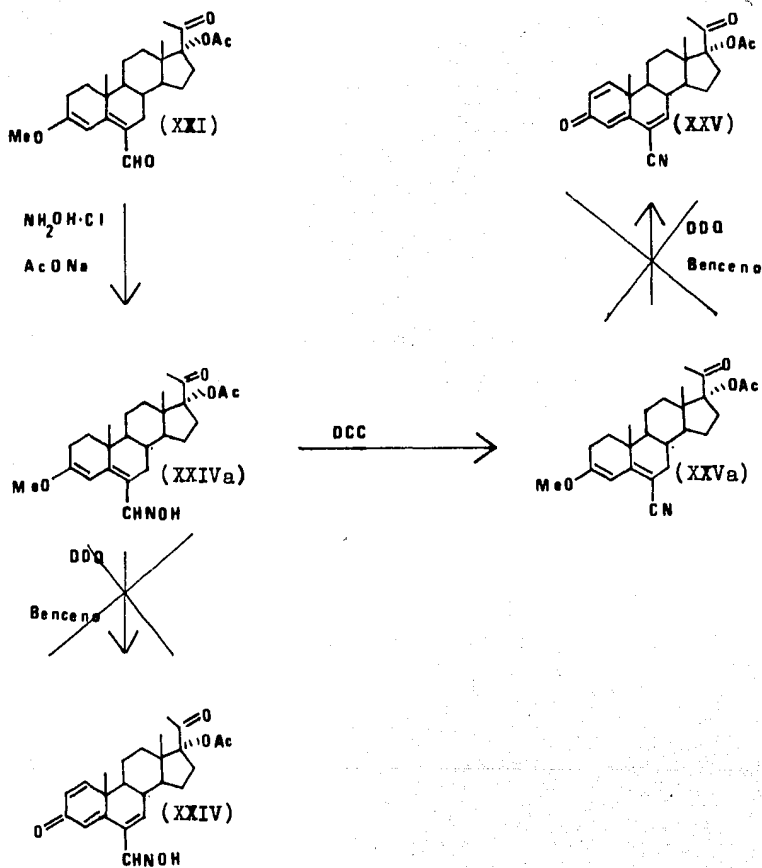
Aunque de los anteriores no se han publicaco datos experi_{mentales} de estructura-actividad, ni tampoco estudios en los - que se efectue una comparación de la actividad antiandrogénica de estos compuestos y el acetato de ciproterona (I).

discusión

ESQUEMA I



ESQUEMA Ia



Parte A.

(Ver Esquema I).

Para preparar el análogo (II), se pensó en primer lugar, hacer la introducción en la molécula del esteroide de un precursor del nitrilo en la posición 6, para lo que se hizo uso de la acilación de éteres de enol, empleando como agente electrofílico al reactivo de Vilsmeier^{7,8}.

Por lo que se preparó el éter de enol (XX) de la 17 α -acetoxiprogesterona con ortoformiato de metilo, usando como catalizador ácido p-toluensulfónico y cloroformo como disolvente. Se obtuvo (XX) con 75 % de rendimiento, presentando las siguientes características espectroscópicas: en UV una absorción máxima a 245 nm debida al cromóforo diénico⁹ sobre las posiciones 3 y 5, con un ligero desplazamiento batocrómico producido por el metoxilo en 3; en IR¹⁰ mostró una banda fina y pequeña a 2850 cm⁻¹ debida por la vibración de C-H del CH₃O, a 1650 cm⁻¹ una fuerte y aguda de C=C del dieno conjugado y una serie de bandas entre 1250 y 1200 cm⁻¹ de C-O del C-O-C; en RMP se observó a 3.5 ppm una señal sencilla debida al metoxilo, un singulete a 5.1 ppm y una señal ancha a 5.2 ppm de los protones vinílicos en 4 y 6 respectivamente.

Al tratar a temperatura ambiente el éter de enol (XX) con oxiclорuro de fósforo y dimetil formamida, se obtuvo la sal de iminio correspondiente, la cual no se aisló, sino que se hidrolizó con acetato de sodio para obtener con 60 % de rendimiento el derivado formilo (XXI), que se identificó por presentar en el UV⁹ su máxima absorción desplazada a otra longitud de on

da, debido a que el cromóforo existente en el esteroide se transformó de uno de tipo diénico a otro de un aldehído α, β - δ , δ -insaturado que absorbe a 325 nm y al igual que el dieno del compuesto anterior, esta banda sufre un desplazamiento batocrómico (pero esta vez mayor) producido por el metoxilo en 3; en el IR¹⁰ presentó una banda fina y pequeña a 2730 cm⁻¹ de la vibración CH del formilo y otra a 1660 cm⁻¹ del carbonilo conjugado; en RMP apareció una señal a 10.33 ppm debida al protón del formilo.

La siguiente fase fue la formación del nitrilo (XXVa), para la que se presentaron algunas posibilidades interesantes, las cuales se dan a continuación junto con la opción elegida: se podía pasar directamente del formilo (XXI) al nitrilo (XXVa), por medio de $\text{CF}_3\text{CONHOCOP}_3$ (O,*h*-bis(trifluoroacetyl)hidroxilamina¹¹); o bien, primero formar la oxima (XXIVa) y luego deshidratarla por medio de algún anhídrido¹², o efectuar esa deshidratación en condiciones menos fuertes usando dicitclohexilcarbodiimida (DCC)^{13a,b}. Se seleccionó el método de la formación de la oxima (XXIVa) y su deshidratación con DCC, debido a que las condiciones empleadas en ambas reacciones son muy suaves y evitan la hidrólisis del éter de enol, el cual se usaría posteriormente como base para otras transformaciones.

Entonces el formilo (XXI) se hizo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio, en una mezcla de etanol-agua como disolvente, generándose en el medio de reacción una solución reguladora de pH, la cual evita la hidrólisis del éter de enol y además sitúa el valor del pH en un óptimo para que la formación de la oxima se lleve a cabo¹⁴. La oxima (XXIVa) que se obtuvo con 93 % de rendimiento, mostró los -

siguientes valores espectroscópicos: en el UV la absorción fue semejante al compuesto anterior debido a que las aldoximas conjugadas generan un cromóforo con las mismas propiedades electrónicas que las del aldehído del cual fueron generadas⁹; en el IR¹⁰ la presencia de una banda ancha y fuerte a 3450 cm^{-1} indicó al OH; y en RMP se observó una señal sencilla a 7.9 ppm producida por el metino de tipo hidroximínico.

La oxima (XXIVa) se deshidrató con DCC en presencia de Cu^{2+} y piridina; la reacción, que se llevó a cabo en dos fases condujo al nitrilo (XXVa) con 75 % de rendimiento, cuyos datos espectroscópicos más significativos son los que a continuación se describen: en UV se tuvieron resultados semejantes al anterior, pues al igual que las aldoximas, los nitrilos conjugados⁹ tienen el mismo tipo de absorción que los correspondientes aldehídos; en el IR¹⁰ apareció una banda pequeña y fina a 2200 cm^{-1} producida por el CN de la molécula esteroideal.

Para llegar al compuesto (II) solo bastaba con introducir las dobles ligaduras en 1-2 y 6-7; y después a partir de la insaturación en 1-2, dar lugar al ciclopropano.

Para lograr el primer objetivo se tenía, al igual que para la obtención de la oxima (XXIVa), una extensa gama de reacciones, por lo que haciendo una selección, se estudiaron las siguientes como posibles opciones: se podía hidrolizar el éter de enol (XXVa), y la enona obtenida tratarla primero con cloruro¹⁵ para tener la insaturación en 6-7 y luego con DCC para dar lugar a la trienona (XXV); o producir la trienona (XXV)-

a partir de (XXVa) en un solo paso haciendo uso de DDQ en un medio aprótico^{16,17} (dioxano o benceno); o bien, hacer reaccionar el nitrilo (XXVa) con DDQ en acetona acuosa¹⁶ y después con DDQ en dioxano¹⁷ para llegar a (XXV). Se optó por el segundo método debido a que en el primer caso se ha visto¹⁷ que el cloranilo efectúa deshidrogenaciones con bajo rendimiento cuando hay substituyentes en la posición 6, y en la tercera opción el rendimiento global^{18,19} es más bajo con respecto al de la reacción con DDQ en disolvente aprótico.

Por lo tanto se trató (XXVa) con dos equivalentes de DDQ en benceno, pero los resultados no fueron satisfactorios, pues se obtuvieron por cromatografía preparativa una gran cantidad de compuestos de polaridad semejante, y otros que se quedaron en el punto de aplicación de la placa. Semejantes resultados se obtuvieron cuando el compuesto (XXVa) se sometió a reacción con DDQ en acetona acuosa. Se llevaron a cabo las dos reacciones sobre la oxima (XXIVa) pero los resultados obtenidos fueron semejantes.

La reacción con DDQ en benceno se realizó sobre el formilo (XXI), esta vez, se obtuvo una mezcla de tres compuestos, que se separó por cromatografía preparativa, consiguiéndose el 18 % de la trienona (XXIII) que en espectroscopía mostró: en UV aparecieron las tres bandas de absorción máxima⁹ esperadas para este cromóforo a 205, 253 y 286 nm; en el IR¹⁰ se vio la banda a 1660 cm^{-1} de la cetona insaturada; en RMN se presentó el clásico sistema AB producido por los protones vinílicos en 1 y 2; así como otras señales producidas por los restantes protones del mismo tipo, la asignación que sigue, se basó en la distribución de las densidades de carga a través de la enona -

1, 3 debido a que en el C_1 hay una deficiencia de carga negativa, se desproteje al protón sobre ese carbono y aparece por lo tanto la señal a campo bajo, en cambio en C_2 hay un exceso de carga negativa, protegiéndose al protón sobre de él, desplazándose su señal a campo alto, por lo tanto: a 6.3 ppm el doblete dobleteado ($J_{1,2}=10\text{Hz}$ y $J_{2,4}=1.5\text{Hz}$) corresponde al protón en C_2 , a 6.85 ppm un doblete ($J_{2,4}=1.5\text{Hz}$) producido por el H en C_4 , a 7.65 ppm un doblete ($J_{1,2}=10\text{Hz}$) del protón vinílico en 1 y una señal sencilla del H en 7. La identificación de los otros dos compuestos obtenidos en esta reacción se efectuó por medio de la determinación de sus constantes físicas y espectroscópicas, pudiéndose llegar a la conclusión de que se trataba de materia prima (XXI) recuperada y del compuesto (XXII) que se tiene como subproducto de esta transformación.

Al tratar el aerivado formilo (XXI) con DDQ en acetona acuosa, se llegó a dos compuestos, que al purificarlos por cromatografía preparativa dió lugar a 10 % de la dienona (XXII) cuyo perfil espectroscópico se caracterizó por: en el UV⁹ apareció la clásica absorción de la dienona de conjugación lineal cuyo máximo se presentó a 277 nm; en IR¹⁰ se tuvo una banda fuerte y aguda a 1660 cm^{-1} del carbonilo conjugado; en RMP se distinguió a 6.95 ppm un singulete ancho y a 7 ppm una señal sencilla debidas a los protones en 4 y 7 respectivamente. Al llevar a cabo un estudio espectroscópico del otro compuesto aislado de esta reacción, se supo que se trataba de materia prima (XXI), la cual no había reaccionado.

Cuando a (XXII) se le reflujo en dioxano con DDQ durante 24 horas, y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía

fía preparativa, se obtuvo un compuesto cuyas constantes espectroscópicas fueron idénticas a las de la trienona (XXIII).

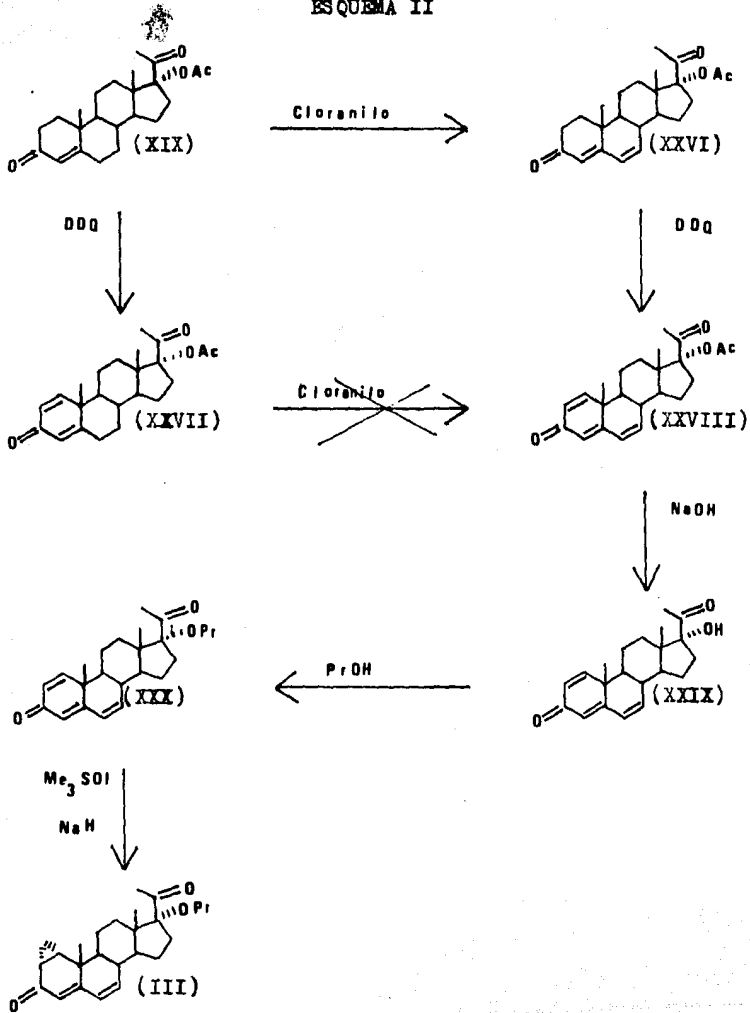
De manera semejante a la descrita anteriormente se tuvieron la oxima (XXIV) y el ciano (XXV). Las características espectroscópicas para la primera fueron las siguientes: en IR¹⁰ una banda a 3450 cm⁻¹ producida por el OH y en RMP una señal sencilla a 7.9 ppm del protón del metino hidroximínico. Para el segundo se pudo detectar en el IR¹⁰ una banda pequeña y aguda a 2200 cm⁻¹ debida a la presencia del CN en la molécula esteroideal.

Finalmente sólo faltaba la formación del ciclopropano, se prefirió hacer la reacción con el metiluro de dimetilsulfoxo nio, ya que al compararse con la otra posibilidad, que era la formación del ciclo por medio de dos reacciones (adición 1, 3-dipolar de diazometano y luego extrusión de N₂), resultaba de menor rendimiento global que la primera²⁰.

El iluro se generó a partir del ioduro de trimetilsulfoxo nio con hidruro de sodio, y se hizo reaccionar con el ciano derivado (XXV), obteniéndose 20 % del compuesto deseado, el bajo rendimiento se debió en gran parte a la existencia dentro de la molécula del grupo acetoxi y de la cetona en 20, ya que se había visto anteriormente²¹ que el reactivo de Corey podía extraer fácilmente un protón del acetoxi en 17 y el carbanión generado dar lugar a una condensación aldólica con la cetona antes mencionada e incluso llegar hasta el producto de deshidratación de la reacción anterior. Los datos espectroscópicos del ciclopropano (II) se dan a continuación: en el UV⁹ la absorción máxima está dada por la dienona de conjugación lineal que

absorbe a 284 nm; en RMP las señales producidas por los protones del ciclopropano caen dentro de la región llamada sobre - del esteroide, haciendo muy difícil su interpretación, sin embargo, se observó que las señales de los protones vinílicos en 1 y 2 desaparecen, y como en otras publicaciones²⁰, se comprobó la conservación de las señales debidas a los protones vinílicos sobre 4 y 7, y las de los metilos en 21 y 23; además se llevó a cabo un análisis elemental del compuesto (II) que corroboró la correcta composición elemental de éste.

ESQUEMA II



Parte 3.

(Ver Esquema II).

En el caso del análogo (III) se tenían dos posibilidades en el orden de introducción del sistema de dobles ligaduras: - lograr primero la insaturación en 6-7 y luego en 1-2, o bien, a la inversa. Ambos se ensayaron para elegir el de mejor rendimiento global, los resultados obtenidos se reseñan a continuación.

En el primer caso la deshidrogenación se hizo con clorano, usando terbutanol¹⁵ como disolvente, se experimentó variando el tiempo de reflujo, pero siempre se obtuvo una mezcla de productos difíciles de separar por cromatografía en columna y con un rendimiento del producto deseado de 5 al 10 %.

Observando que uno de los pasos involucrados en el mecanismo de deshidrogenación por la quinona es la formación del enol¹⁸, se recurrió al uso de una combinación de disolventes²²: ácido acético y tolueno, el primero para favorecer la formación del enol y el segundo como disolvente inerte, además que la hidroquinona cristaliza del ácido acético, eliminándose la necesidad de una purificación por cromatografía. La relación óptima entre estos disolventes fue de 40-10 respectivamente. Al llevar a cabo la reacción se obtuvo la dienona (XXVI) con un rendimiento del 56 %. Esta se caracterizó por los siguientes valores espectroscópicos: en el UV se presentó la banda de absorción típica de este tipo de cromóforo esteroideal⁹ a 290 nm; en el IR¹⁰ se observó la banda a 1650 cm^{-1} debida a la dienona; en RMP mostró una señal ancha a 6.2 ppm de los protones vinílicos en 6 y 7.

El siguiente paso fue la formación de la doble ligadura - en 1-2, teniéndose para tal efecto dos reactivos posibles: dióxido de selenio y DDQ, se seleccionó este último debido a que con el primero se lleva a cabo la reacción con bajo rendimiento y produciendo gran cantidad de compuestos organometálicos^{17,18}.

Por consiguiente, la dienona (XXVI) se trató con DDQ en dioxano a reflujo durante 24 horas, la reacción se percoló sobre alúmina, dando 52 % de (XVIII). El compuesto así obtenido mostró las siguientes constantes espectroscópicas: en el UV⁹ - aparecieron las bandas de absorción características del cromóforo generado a 218, 260 y 300 nm; en RMP (ver discusión en la Parte A) se vieron las señales características del sistema AB creado por los protones en 1 y 2: un doblete a 7.05 ppm ($J_{1,2} = 10\text{Hz}$), y otro a 6.25 ppm ($J_{1,2} = 10\text{Hz}$), respectivamente.

En el segundo caso se invirtieron los pasos anteriores, - primero se usó DDQ y la dienona de conjugación cruzada se identificó al observar en RMP el sistema AB dado por los protones vinílicos en 1 y 2, anteriormente discutido.

Fue entonces cuando se trató de introducir la doble ligadura en 6-7 con cloranilo, usando los métodos antes mencionados, pero la reacción falló, resultados en concordancia con los descritos en la literatura¹⁷.

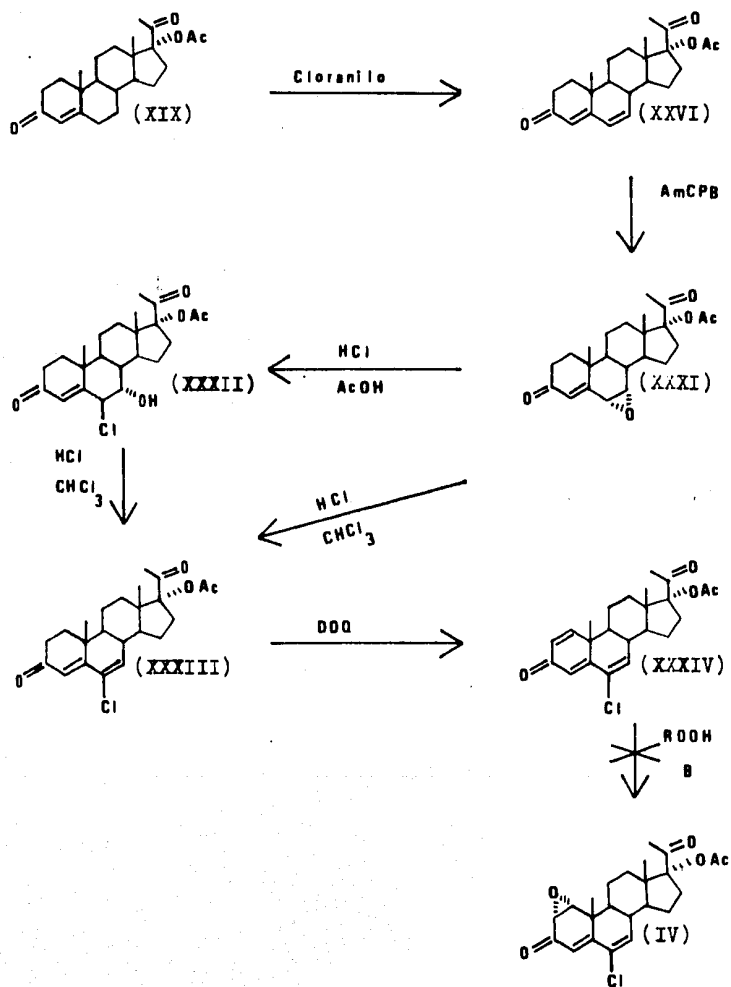
Para llegar al alcohol (XXIX), se saponificó (XVIII) haciéndolo refluir con hidróxido de sodio en metanol-agua, dando 85 % de rendimiento, con las siguientes características espectroscópicas que lo distinguen de su precursor: en el IR¹⁰ se -

vió una banda ancha y fuerte a 3450 cm^{-1} del enlace OH y en RMP se tuvo una señal sencilla a 2.8 ppm que desaparece por intercambio con D_2O , dada por el protón del alcohol.

Al tratar (XXIX) con ácido propiónico²⁷, anhídrido trifluoroacético y ácido p-toluensulfónico se obtuvo el éster (XXX), aunque con un rendimiento del 50 % debido a la reacción colateral de eliminación que se presenta, por el medio fuertemente ácido; esta última resulta favorecida pues, se llega a un compuesto con menor contenido energético, ya que se obtiene una cetona conjugada. La espectroscopía presentada por el éster fue la siguiente: en el IR¹⁰ una banda a 1720 cm^{-1} del carbonylo del éster; en RMP a 1.1 un triplete del metilo del éster y a 2.3 ppm un cuarteto del metileno del mismo.

De manera semejante a la descrita en la parte A se llegó al ciclopropano (III) usando el metiluro de dimetilsulfoxonio como el transportador del metileno a introducir en 1-2. Se aisló el compuesto por cromatografía preparativa para dar lugar a 31 % de (III). El problema de bajo rendimiento, se debió al mismo que en la Parte A, a condensaciones aldólicas entre el propionoxi y la cetona en 20. Los aspectos más importantes de su espectroscopía fueron los siguientes: en el UV⁹ tuvo una absorción máxima a 285 nm dada por la cetona conjugada, y su análisis elemental coincidió con el calculado.

ESQUEMA III



R: H, t-Butilo

B: NaOH, Tritón B

Parte C.

(Ver Esquema III).

Para este tercer y último análogo (IV), con base a su estructura, se trató de llegar a un precursor del intermediario (XXXIII); se pensó en la formación de un epóxido en 6-7, ya que por ruptura con cloruro de hidrógeno en el disolvente apropiado, podría incluso llevar a la formación del intermediario requerido, en un solo paso de reacción²⁰.

Por lo tanto se introdujo una doble ligadura en las posiciones 6-7, por medio de cloranilo (la forma como se llevó a cabo la reacción y su identificación, ya se discutió en la Parte 3).

Para formar el epóxido sobre las posiciones 6-7, se seleccionó al ácido *m*-cloroperbenzoico, ya que es el reactivo más conveniente para epoxidar ese tipo de aienona de conjugación lineal¹⁸. Cuando se hizo reaccionar (XXVI) con ácido *m*-cloroperbenzoico en *tert*-butanol se obtuvo (XXI) con 20 % de rendimiento; debido a esto, se probó a hacer la reacción en otro tipo de disolvente, esta vez con uno que no formara puente de hidrógeno con las moléculas del ácido, por lo que se seleccionó al benceno, elevándose el rendimiento al 93 %. El agente epoxidante se hizo más efectivo, debido a que se favoreció el puente de hidrógeno intramolecular adquiriendo una conformación en el espacio, tal, que la parte de la molécula que tiene la deficiencia electrónica, queda sin giro libre y sin ningún impedimento estérico, efectuándose entonces más efectivamente.

la reacción²³ (de acuerdo con uno de los mecanismos propuestos en la literatura¹⁸). El epóxido fue identificado por sus constantes espectroscópicas como sigue: en el UV⁹ se generó un cromóforo diferente con una absorción máxima a 245 nm; en el IR¹⁰ se tuvo una banda a 1675 cm⁻¹ debida al carbonilo conjugado y otra a 1250 cm⁻¹ dada por la vibración C-O del epóxido formado; en RMP apareció un sistema A3 producido por los H en la bg se del oxirano: un doblete a 3.3 ppm ($J_{6,7}=3\text{Hz}$) y otro a 3.45-ppm ($J_{6,7}=3\text{Hz}$).

Una vez obtenido (XXXI) se procedió a preparar (XXXIII), - se intentaron dos posibilidades: la transformación directa; y la apertura del epóxido a la correspondiente clorhidrina - (XXXII), para luego deshidratar a ésta última en medio ácido y obtener (XXXIII).

Para el primer caso lo que se hizo fue burbujear a una solución del esteroide en cloroformo, cloruro de hidrógeno seco, de hecho, en el medio de reacción se rompió el oxirano a la clorhidrina, que en el medio ácido y teniendo como fuerza directriz el aumento de conjugación en la molécula y por consiguiente menor contenido energético, se deshidrató, produciendo (XXXIII) con un 36 % de rendimiento. La dienona (XXXIII) presentó las siguientes características espectroscópicas: una absorción máxima a 283 nm en el UV⁹ de la dienona conjugada; en el IR¹⁰ se tuvo una banda a 1660 cm⁻¹ del carbonilo conjugado y a 750 cm⁻¹ otra de la vibración CCl; en R.P se vió una señal sencilla a 6.25 ppm del protón en 4 ó 7 y a 6.3 ppm otra del H en 4 ó 7.

En el segundo caso se abrió el epóxido con una solución -

de cloruro de hidrógeno en ácido acético, se obtuvo la clorhidrina (XXXII) con 52 % de rendimiento; éste se ve afectado por una serie de reacciones colaterales que producen compuestos de alta polaridad. Para el intermediario (XXXII) en el IR se localiza¹⁰ una banda a 3400 cm^{-1} por la presencia del OH y otra a 770 cm^{-1} de CCl; en RMP aparece en 3.85 ppm un multiplete del protón en 6, a 4.5 ppm ($J=3.5\text{Hz}$) un doblete de la base del oxhidrilo y a 5 ppm un singulete que desaparece por intercambio con D_2O dado por el H del oxhidrilo.

La clorhidrina (XXXII) se disolvió en cloroformo que contenía dos equivalentes de cloruro de hidrógeno con respecto al esteroide, se dejó reaccionar hasta la desaparición de la materia prima y se purificó por cromatografía preparativa para dar (XXXIII) con un rendimiento del 38 %. Las propiedades espectroscópicas de este compuesto fueron idénticas a las del antes descrito.

Debido a los resultados obtenidos, se puede seguir cualquiera de las dos opciones, pues sus rendimientos globales fueron semejantes.

Al igual que en los casos anteriores, la introducción de la insaturación en 1-2 se llevó a cabo con D_2O en dioxano, el rendimiento fue esta vez de 34 %, presentando además una espectroscopía muy semejante a sus dos análogos anteriores (XXV y XXX), en el UV⁹ los tres máximos de absorción a 226, 255 y 290 nm; y en RMP el sistema AB producido por los protones vinílicos en 1 y 2: un doblete a 7.05 ppm ($J_{1,2}=10\text{Hz}$) y otro a 6.25 ppm ($J_{1,2}=10\text{Hz}$), respectivamente

El último paso de la síntesis de este tercer análogo, significaba la epoxidación de la doble ligadura en 1-2, ésta difiere de la antes efectuada, debido a que la doble ligadura que va a sufrir la reacción está conjugada a la cetona en 3, por lo que la polaridad se invierte con respecto a la otra, y entonces se requiere de un agente epoxiante nucleofílico como el anión del peróxido de hidrógeno²⁴, o bien, el del hidroperóxido de terbutilo^{25,26}.

La reacción se ensayó primero en un medio polar, generando el anión del peróxido de hidrógeno con hidróxido de sodio en metanol, la mezcla de reactivos se hizo a diversas temperaturas (0-25^oC), luego se probaron diferentes tiempos de reacción (0.5 horas-4 días), diferentes temperaturas de reacción (0-temperatura de reflujo), se cambió de metanol a etanol y terbutanol, incluso se usó cloroformo como codisolvente, se probaron diferentes concentraciones de anión-esteroide, fallando todo intento, pues nunca se llegó a aislar trazas del epóxido.

Por consiguiente se invirtió la polaridad del medio usando benceno como disolvente y como agente epoxidante el hidroperóxido de terbutilo, la base usada fue Tritón B. También en este caso se ensayaron diversas condiciones (concentración de agente epoxidante, de base, temperatura, etc.), pero todas ellas fallaron totalmente.

Debido a que estos son los medios para epoxidar este tipo de insaturación¹⁸, y por los resultados obtenidos, no se pudo llegar al producto final.

En vista de que esta epoxidación se lleva a cabo en presencia de una base fuerte, se favorecieron otro tipo de reacciones en vez de la epoxidación requerida, formándose por consiguiente una gama de productos de difícil aislamiento debido a la semejanza en la polaridad que presentan.

Parte Experimental

21

Nota.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato "Fisher-Johns" y no están corregidos.

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

Las rotaciones específicas se determinaron en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241. El disolvente usado fue metanol, excepto para los dos últimos compuestos, para los que se utilizó cloroformo.

Los espectros de infrarrojo se corrieron sobre pastillas de bromuro de potasio en un espectrofotómetro de Infrarrojo Perkin-Elmer 337.

Los espectros de resonancia magnética de protón se determinaron en un espectrofotómetro Varian EM 390, en deutocloroformo, con tetrametilsilano como referencia interna, los desplazamientos químicos se dan con respecto a (δ).

Los análisis elementales se llevaron a cabo en "Alfred Bernhardt Mykroanalytisches Laboratorium" en Elbach, Alemania Occidental.

La cromatografía preparativa se efectuó usando gel de sílice Merck GF 254.

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

17 α -Acetoxi-3-metoxi-3,5-pregnadien-20-ona (XX)

A 1 g de 17 α -acetoxiprogesterona (17 α -acetoxi-4-pregnen-3,20-diona) (XIX) se le adicionaron 10 ml de ortoformiato de metilo (recién destilado), 50 ml de cloroformo, 10 gotas de metanol y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico, y se le reflujoó por 4 horas. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se le adicionaron unas gotas de piperidina, luego se evaporó el disolvente al vacio. El sólido resultante se recrystalizó de metanol. Se obtuvieron 0.78 g de (XX) (75 % de rendimiento).

pf=168-169°C. $[\alpha]_D^{20}=-131^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}}=245\text{nm}$ ($\log \epsilon=4.33$). IR: 1740 cm^{-1} (C=O en 22), 1710 cm^{-1} (C=O en 20), 1650 y 1630 cm^{-1} (C=C, dieno), 1270 y 1200 cm^{-1} (C-O, =C-O-C). RMP: 0.65 ppm (s, CH₃ en 18), 0.95 ppm (s, CH₃ en 19), 2.05 ppm (s, CH₃ en 21), 2.1 ppm (s, CH₃ en 23), 3.5 ppm (s, CH₃O), 5.1 ppm (s, CH en 4), 5.4 ppm (m, CH en 6).

17 α -Acetoxi-6-formil-3-metoxi-3,5-pregnadien-20-ona (XXI)

A 0.7 ml de oxiclóruo de fósforo (recién destilado) se adicionó lentamente una solución de 1 g de (XX) en 20 ml de dimetilformamida, terminada la operación, se mantuvo en agitación por 2 horas más a temperatura ambiente. Obtenida la sal de iminio, no se aisló, sino que inmediatamente se hidrolizó añadiéndole 10 ml de una solución de acetato de sodio en metanol-agua 50:50 (v/v) al 20 % (p/v), dejando reaccionar por una hora más. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, la-

fase orgánica se lavó repetidas veces con agua, se secó y se eliminó el disolvente al vacío. El sólido obtenido se recristalizó de metanol que contenía trazas de piridina. La reacción dió lugar a 0.66 g de (XXI) (62 % de rendimiento).

pf: 217-218°C. $[\alpha]_D^{25} = -154^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}} = 325 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4.18$). -
 IR: 1730 cm^{-1} (C=O en 22), 1715 cm^{-1} (C=O en 20), 1660 cm^{-1} -
 (C=O, CHO), 1660 y 1600 cm^{-1} (C=C, dieno), 1250 y 1220 cm^{-1} -
 (C-O, =C-O-C). RMP: 0.67 ppm (s, CH_3 en 18), 1.1 ppm (s, CH_3 -
 en 19), 2.05 ppm (s, CH_3 en 21), 2.1 ppm (s, CH_3 en 23), 3.8 -
 ppm (s, CH_3O), 6.35 ppm (s, CH en 4), 10.33 ppm (s, CHO).

17 α -Acetoxi-6-formil-4,6-pregnadien-3,20-diona (XXII)

A 1 g de (XXI) se añadió 1 g de DDQ (2,3-dicloro-5,6-dicyanobenzoquinona) y 50 ml de solución acetona-agua 95:5 (v/v) y se agitó por 3 horas. Se destiló el disolvente a presión reducida y al aceite resultante se le adicionó cloroformo. Se lavó la fase orgánica con solución de hidróxido de sodio en agua al 1 % (p/v), después con agua, se secó y se eliminó el disolvente al vacío. La mezcla de compuestos obtenida se separó por cromatografía preparativa, usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-hexano 50:50 (v/v). Resultando 100 mg de (XXII) (9.6 % de rendimiento).

pf=207-209°C. $[\alpha]_D^{25} = -28.7^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}} = 277 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4.27$). -
 IR: 1740 cm^{-1} (C=O en 22), 1720 cm^{-1} (C=O en 20), 1660 cm^{-1} -
 (C=O, CHO), 1660 y 1620 cm^{-1} (C=C, dieno). RMP: 0.75 ppm (s, -

CH₃ en 18), 1.1 ppm (s, CH₃ en 19), 2.05 ppm (s, CH₃ en 21), -2.1 ppm (s, CH₃ en 23), 6.95 ppm (s, CH en 4), 7 ppm (s, CH en 7), .9.66 ppm (s, CHO).

17 α -Acetoxi-6-formil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXIII)

Método A: a partir de (XXI).

En 200 ml de benceno se disolvió 1 g de (XXI), a la solución obtenida se adicionó 1.6 g de DDQ y se mantuvo durante 24 horas con agitación. Pasado este tiempo se filtró el sólido precipitado. El líquido se lavó con una solución de hidróxido de sodio en agua al 1 % (p/v) y luego varias veces con agua. La fase orgánica se secó y se destiló el disolvente a presión-reducida. El líquido viscoso resultante se purificó en cromatografía preparativa usando acetato de etilo-hexano 60:40 (v/v)-como sistema eluyente. Por este método se llegó a 172 mg de (XXIII).

pf=205-206°C. α -J₀^{*}=-119°. UV: λ _{máx}=205, 253, 286 nm (log ϵ 4.19, 4.18, 4.03). IR: 1730 cm⁻¹ (C=O en 22), 1710 cm⁻¹ (C=O en 20), 1650 cm⁻¹ (C=O en 3 y CHO), 1650 y 1600 cm⁻¹ (C=C, dieno). RMP: 0.66 ppm (s, CH₃ en 18), 1.1 ppm (s, CH₃ en 19), -2.05 ppm (s, CH₃ en 21 y 23), 6.63 ppm (dd, J_{1,2}=10Hz y J_{2,4}=-1.5Hz, CH en 2), 6.85 ppm (d, J_{2,4}=1.5Hz, CH en 4), 6.85 ppm (d, J_{1,2}=10Hz, CH en 1), 7.1 ppm (s, CH en 7).

Método B: a partir de (XXII).

100 mg de (XXII), 100 mg de DDQ y 20 ml de dioxano se refluieron por 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla

de reacción se le eliminó el disolvente al vacío, y el residuo se separó por cromatografía preparativa en acetato de etilo-hexano 50:50 (v/v). Resultando 31 mg de (XXIII) (32 % de rendimiento). El compuesto aislado presentó las mismas propiedades físicas y espectroscópicas que el obtenido mediante el método A.

17 α -Acetoxi-6-hidroxiimino-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona -
(XXIV)

100 mg de (XXIII), 20 mg de clorhidrato de hidroxilamina, 40 mg de acetato de sodio y 5 ml de solución de etanol-agua 4-1 (v/v) se agitaron a temperatura ambiente durante 12 horas. Fue entonces que se vertió sobre agua, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó y se eliminó el disolvente al vacío. El sólido obtenido se recristalizó de acetato de etilo-éter isopropílico, dando 96.5 mg de (XXIV) (93 % de rendimiento).

pf=252-254°C. $\mu_D^{20} = -180.4^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}} = 210, 258, 292 \text{ nm}$ -
(log $\epsilon = 4.10, 4.12, 4.15$). IR: 3450 cm^{-1} (OH, CHOH), 1735 cm^{-1} -
(C=O en 22), 1715 cm^{-1} (C=O en 20), 1660 cm^{-1} (C=O en 3), -
1660 y 1620 cm^{-1} (C=C, dieno). RMP: 0.8 ppm (s, CH₃ en 18), -
1.25 ppm (s, CH₃ en 19), 2.1 ppm (s, CH₃ en 21 y 23), 6.3 ppm -
(s, CH en 7), 6.4 ppm (dd, $J_{1,2} = 10 \text{ Hz}$ y $J_{2,4} = 1.5 \text{ Hz}$, CH en 2), -
6.8 ppm (d, $J_{2,4} = 1.5 \text{ Hz}$, CH en 4), 7.15 ppm (d, $J_{1,2} = 10 \text{ Hz}$, CH -
en 1).

Asimismo el compuesto (XXIVa) se obtuvo de forma semejante con 90 % de rendimiento y presentó las siguientes caracte-

rísticas físicas y espectroscópicas: $pf=140-142^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{25}=-46^{\circ}$. UV: $\lambda_{m\acute{a}x}=300$ nm ($\log \epsilon=4.06$). IR: 3400 cm^{-1} (OH, CHNOH), 1740 cm^{-1} (C=O en 22), 1715 cm^{-1} (C=O en 20), 1660 y 1620 cm^{-1} (C=C dieno), 1250 y 1200 cm^{-1} (C-O, C-O-C=). RMP: 0.7 ppm (s, CH_3 en 18), 1.1 ppm (s, CH_3 en 19), 2.1 ppm (s, CH_3 en 21 y 23), -3.4 ppm (s, CH_3O), 5.3 ppm (s, CH en 4), 7.6 ppm (s, CH en CHNOH).

17~~4~~-Acetoxi-6-ciano-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXV)

Se disolvieron 100 mg de (XXIV) en la mínima cantidad de piridina, se adicionó 20 mg de sulfato cúprico pentahidratado disuelto en 1 ml de agua, luego algunas gotas de dietilamina hasta que la solución se volvió verde oliva, entonces se añadió 1 ml de diclorometano y 100 mg de dicitclohexilcarbodiimida disuelta en 4 ml de diclorometano. A las dos fases resultantes se les mantuvo en agitación por 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se vació sobre agua, que se extrajo con cloroformo. Se secó la fase orgánica y se eliminó el disolvente al vacío. Al sólido obtenido se le adicionó acetato de etilo y el sólido residual se filtró. Del filtrado por evaporación y posterior cristalización de acetato de etilo-hexano se consiguió 79.4 mg (83 % de rendimiento).

$pf=120-123^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{25}=-54.2^{\circ}$. UV: $\lambda_{m\acute{a}x}=208, 253, 295$ nm ($\log \epsilon=4.05, 4.04, 4.1$). IR: 2200 cm^{-1} (CN), 1730 cm^{-1} (C=O en 22), 1720 cm^{-1} (C=O en 20), 1650 cm^{-1} (C=O en 3), 1650 y 1600 cm^{-1} (C=C, dieno). RMP: 0.8 ppm (s, CH_3 en 18), 1.3 ppm (s, CH_3 en 19), 2.1 ppm (s, CH_3 en 21 y 23), 6.3 ppm (dd, $J_{1,2} =$ -

10Hz y $J_{2,4}=1.5\text{Hz}$, CH en 2), 6.5 ppm (s, CH en 7), 6.8 ppm (d, $J_{2,4}=1.5\text{Hz}$, CH en 4), 7.5 ppm (d, $J_{1,2}=10\text{Hz}$, CH en 1).

A su vez el compuesto (XXVa) se preparó siguiendo la misma técnica, con 75 % de rendimiento, y mostró las siguientes constantes físicas y espectroscópicas: $\text{pf}=150-153^{\circ}\text{C}$. $\text{mp}=+28^{\circ}$
 UV: $\lambda_{\text{máx}}=315\text{ nm}$ ($\log \epsilon=4.12$). IR: 2200 cm^{-1} (CN), 1735 cm^{-1} (C=O en 22), 1715 cm^{-1} (C=O en 20), 1660 y 1610 cm^{-1} (C=C, dienó), 1250 y 1210 cm^{-1} (C-O, C-O-C). RMF: 0.65 ppm (s, CH_3 en-18), 1 ppm (s, CH_3 en 19), 2 ppm (s, CH_3 en 21 y 23), 3.5 ppm (s, CH_3O), 5 ppm (s, CH en 4).

17-Acetoxi-6-ciano-1 α ,2 α -ciclotetilen-4,6-pregnadien-3,20-diona (II).

A 10 ml de dimetilsulfóxido se añadieron 96 mg de hidruro de sodio, 1.536 g de ioduro de trimetilsulfoxonio y se agita-
 ron bajo atmósfera de nitrógeno hasta la eliminación de producción de hidrógeno. Entonces se adicionó 200 mg de (XXV) en 10 ml de dimetilsulfóxido y se dejó reaccionar 12 horas a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. La reacción se vir-
 tió sobre agua y se extrajo con cloroformo. El residuo obtenido de la destilación a presión reducida de la capa orgánica se
 ca, al purificarse por cromatografía preparativa, desarrollada en acetato de etilo-hexano 60:40 (v/v), dió 43.5 mg de (II) -
 (21 % de rendimiento).

$\text{pf}=145-147^{\circ}\text{C}$. $\text{mp}=+51.1^{\circ}$. UV: $\lambda_{\text{máx}}=277\text{ nm}$ ($\log \epsilon=4.19$).
 IR: 2200 cm^{-1} (CN), 1730 cm^{-1} (C=O en 22), 1715 cm^{-1} (C=O en -

20), 1660 cm^{-1} (C=O en 3), 1660 y 1620 cm^{-1} (C=C, dieno), RMP: 0.65 ppm (s, CH_3 en 18), 1.15 ppm (s, CH_3 en 19), 2.1 ppm (s, CH_3 en 21 y 23), 6.15 ppm (s, CH en 4 ó 7), 6.25 ppm (s, CH en 4 ó 7). Análisis Elemental: Calculado: 73.71 % C, 7.13 % H, 15.72 % O y 3.44 % N. Encontrado: 73.5 % C, 7.31 % H, 15.83 % O y 3.51 % N.

17 α -Acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (XXVI)

A 4 g de (XIX) se adicionaron 2.8 g de Cloranilo (2,3,5,6 tetraclorobenzoquinona), 32 ml de ácido acético glacial y 8 ml de tolueno, la mezcla resultante se calentó a ebullición bajo-reflujo por una hora. Se enfrió con un baño externo, se filtró con ayuda de vacío la hidroquinona 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 repetidamente con cloroformo, el extracto orgánico se lavó con agua, se secó y se destiló el disolvente al vacío. El residuo sólido se reextrajo con acetato de etilo-éter isopropílico. Se obtuvieron de esta forma 2.25 g de (XXVI) (56 % de rendimiento).

pf=223-226°C. $n_D^{20} = -40.7^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}} = 290 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4.09$). - IR: 1735 cm^{-1} (C=O en 22), 1720 cm^{-1} (C=O en 20), 1650 cm^{-1} (C=O en 3), 1650 y 1610 cm^{-1} (C=C, dieno). RMP: 0.7 ppm (s, CH₃ en 18), 1.1 ppm (s, CH₃ en 19), 2.05 ppm (s, CH₃ en 21), 2.1 ppm (s, CH₃ en 23), 5.7 ppm (s, CH en 4), 6.2 ppm (s, CH en 6 y 7).

17 α -Acetoxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXVIII)

1 g de (XXVI), 1 g de DDC y 100 ml de dioxano se refluxaron durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió y se filtró la hidroquinona cristalizada. Se evaporó el dioxano bajo vacío y la mezcla de compuestos se percoló sobre alúmina con acetato de etilo. Obteniéndose un sólido cristalino con un peso de 626.6 mg (63 % de rendimiento).

pf=185-186°C. $[\alpha]_D^{20} = -55.8^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}} = 228, 260, 300 \text{ nm}$ ($\log \epsilon$ 4.02, 3.99, 4.06). IR: 1730 cm^{-1} (C=O en 22), 1715 cm^{-1} (C=O en 20), 1660 cm^{-1} (C=O en 3), 1660 y 1600 cm^{-1} (C=C, dieno). - RMP: 0.75 ppm (s, CH_3 en 18), 1.15 ppm (s, CH_3 en 19), 2.05 ppm (s, CH_3 en 21 y 23), 6 ppm (m, CH en 6 y 7), 6.15 ppm (d, $J_{2,4} = 1.5 \text{ Hz}$, CH en 4), 6.25 ppm (dd, $J_{1,2} = 10 \text{ Hz}$ y $J_{2,4} = 1.5 \text{ Hz}$, CH en 2), 7.05 ppm (d, $J_{1,2} = 10 \text{ Hz}$, CH en 1).

El compuesto (XXVII) se obtuvo de manera similar con 75 % de rendimiento, con las siguientes características físicas y espectroscópicas: pf=230-232°C. $[\alpha]_D^{20} = +12.3^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}} = 244 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4.15$). IR: 1740 cm^{-1} (C=O en 22), 1720 cm^{-1} (C=O en 20), 1650 cm^{-1} (C=O en 3), 1650 y 1610 cm^{-1} (C=C, dieno). RMP: 0.7 ppm (s, CH_3 en 18), 1.1 ppm (s, CH_3 en 19), 2.1 ppm (s, CH_3 en 21 y 23), 6.15 ppm (d, $J_{2,4} = 2 \text{ Hz}$, CH en 4), 6.25 ppm (dd, $J_{1,2} = 10 \text{ Hz}$ y $J_{2,4} = 2 \text{ Hz}$, CH en 2), 7.12 ppm (d, $J_{1,2} = 10 \text{ Hz}$, CH en 1).

17 α -Hidroxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXIX)

1 g de (XXVIII) se disolvió en 90 ml de metanol, a esto se adicionó 1 g de hidróxido de sodio y 10 ml de agua, a la mezcla resultante se le refluyó por 2 horas. Se evaporó el metanol al vacío, el sólido se disolvió en cloroformo y se lavó con agua (hasta pH neutro de ésta). Se secó, se evaporó y el sólido se recristalizó de acetato de etilo-hexano obteniéndose 637.8 mg de (XXIX) (72 % de rendimiento).

pf=208-210°C. $[\alpha]_D^{20} = +9^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}} = 227, 260, 300 \text{ nm}$ ($\log \epsilon$ 4.01, 3.97, 4.03). IR: 3500 cm^{-1} (OH), 1700 cm^{-1} (C=O en 20), -

1650 cm^{-1} (C=O en 3), 1650 y 1600 cm^{-1} (C=C, dieno). RMP: 0.75 ppm (s, CH_3 en 18), 1.08 ppm (s, CH_3 en 19), 2.25 ppm (s, CH_3 en 21), 2.85 ppm (s, H del OH), 6 ppm (m, CH en 6 y 7), 6.14 ppm (d, $J_{2,4}=1.5\text{Hz}$, CH en 4), 6.20 ppm (dd, $J_{1,2}=10\text{Hz}$ y $J_{2,4}=1.5\text{Hz}$, CH en 2), 7 ppm (d, $J_{1,2}=10\text{Hz}$, CH en 1).

17 α -Propionoxi-1,4,6-pregnadien-3,20-diona (XXX)

2 ml de ácido propiónico se llevaron a 0°C, se adicionó - 1 ml de anhídrido trifluoroacético y una cantidad catalítica - de ácido p-toluensulfónico, siempre tratando de conservar la - temperatura a la que el ácido se encontraba. A la mezcla gene- rada se añadió 200 mg de (XXIX) y se mantuvo con agitación du- rante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua, y - se extrajo con cloroformo. Este se lavó con solución de hidró- xido de sodio al 1 % (p/v) hasta que la fase acuosa persistie- ra con pH básico, luego con agua y se secó. Se evaporó el di - solvente y la mezcla de compuestos se purificó por cromatogra- fía preparativa, llegándose a 108 mg (46 % de rendimiento).

pf=204-206°C. $[\alpha]_D^{25}=-33.1^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}}=227, 260, 302 \text{ nm}$ (log ϵ 4.06, 4.01, 4.10). IR: 1720 cm^{-1} (C=O en 22 y propionoxi), - 1710 cm^{-1} (C=O en 20), 1650 cm^{-1} (C=O en 3), 1650 y 1600 cm^{-1} (C=C, dieno). RMP: 0.75 ppm (s, CH_3 en 18), 1.1 ppm (t, $J=7\text{Hz}$, CH_3 en 24), 1.2 ppm (s, CH_3 en 19), 2.05 ppm (s, CH_3 en 21), - 2.3 ppm (c, $J=7\text{Hz}$, CH_2 en 23), 6 ppm (m, CH en 6 y 7), 6.2 ppm (d, $J_{2,4}=2\text{Hz}$, CH en 4), 6.25 ppm (dd, $J_{1,2}=10\text{Hz}$ y $J_{2,4}=2\text{Hz}$, CH en 2), 7.05 ppm (d, $J_{1,2}=10\text{Hz}$, CH en 1).

14,24-Ciclotmetilen-174-propionoxi-4,6-pregnadien-3,20-
diona (III)

A 20 ml de dimetilsulfóxido se adicionó 25.1 mg de hidru-
ro de sodio y 265.7 mg de ioduro de trimetilsulfoxonio, y se
dejó reaccionar bajo atmósfera de nitrógeno hasta que se dejó-
de desprender hidrógeno. A esta solución se adicionó 200mg de
(XX) y se dejó reaccionar por 3 horas en atmósfera de nitró-
geno con agitación. La solución se vertió sobre agua y se ex-
trajo con cloroformo, la fase orgánica se secó y se evaporó -
hasta obtener un líquido denso que se purificó por cromatogra-
fía preparativa. Obteniendo de esta forma 64.3 mg de (III) -
(31 % de rendimiento).

pf=139-141°C. $[\alpha]_D^{25} = +157.8^\circ$. UV: $\lambda_{m\acute{a}x} = 285 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4.00$).
IR: 1730 cm^{-1} (C=O en 22), 1710 cm^{-1} (C=O en 20), 1650 cm^{-1} -
(C=O en 3), 1650 y 1620 cm^{-1} (C=C, dieno). RMP: 0.75 ppm (s, -
CH₃ en 18), 1.2 ppm (s, CH₃ en 19), 1.2 (t, J=7Hz, CH₃ en 24),
2.05 ppm (s, CH₃ en 21), 2.35 ppm (c, CH₂ en 23), 5.5 ppm (s, -
CH en 4), 6 ppm (s, CH en 6 y 7). Análisis Elemental: Calcula-
do 75.76 % C, 8.08 % H, 16.16 % O, Encontrado: 75.62 % C, -
7.98 % H, 16.19 % O.

17 α -Acetoxi-6 α ,7 α -epoxi-4-pregnen-3,20-diona (XXXI)

A una suspensión con agitación y reflujo de 2 g de (XXVI) en 10 ml de benceno, se añadió en un lapso de 30 minutos una solución de 2.5 g de ácido m-cloroperbenzoico en 30 ml de benceno. Finalizada la adición, se reflujo por 2 horas más. Después se enfrió a 30°C, se llevó a un volumen de 50 ml con acetato de etilo y se lavó con una solución de hidróxido de sodio al 2 % (p/v), luego con agua, se secó y se destiló totalmente el disolvente al vacío. Al sólido se le agregó éter isopropílico y se le molió hasta formar un polvo fino, que se lavó repetidas veces con el mismo disolvente. El método descrito condujo a 1.94 g de (XXXI) (93 % de rendimiento).

pf=160-162°C. $n_D^{20} = -21.7^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}} = 245 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4.01$). - IR: 1725 cm^{-1} (C=O en 22), 1715 cm^{-1} (C=O en 20), 1675 cm^{-1} (C=O en 3), y 1600 cm^{-1} (C=C). RMP: 0.67 ppm (s, CH₃ en 18), 1.05 ppm (s, CH₃ en 19), 2.02 ppm (s, CH₃ en 21), 2.1 ppm (s, CH₃ en 23), 3.3 ppm (d, $J_{6,7} = 3\text{Hz}$, CH en 6 ó 7), 3.45 ppm (d, $J_{6,7} = 3\text{Hz}$, CH en 6 ó 7), 6.1 ppm (s, CH en 4).

17 α -Acetoxi-6 β -cloro-7 α -hidroxi-4-pregen-3,20-diona (XXXII)

A una solución de 2 g de (XXI) en 22 ml de ácido acético glacial se adicionaron 8 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en ácido acético glacial al 8 % (p/v) y se dejó reaccionar por 30 minutos con agitación. Luego se vació sobre 250 ml de agua, se extrajo con benceno; la fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio en agua al 5 % (p/v) y -

después con agua. Se secó y se destiló el disolvente hasta obtener un sólido, que se recristalizó de acetato de etilo-éster-isopropílico. El producto cristalino pesó 1.17 g (53.3 % de rendimiento).

pf=135-137°C. $[\alpha]_D^{20} = -8.9^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}} = 245 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4.03$). - IR: 3400 cm^{-1} (OH), 1735 cm^{-1} (C=O en 22), 1725 cm^{-1} (C=O en 20), 1675 cm^{-1} (C=O en 3), 770 cm^{-1} (CCl). RMP: 0.65 ppm (s, -CH₃ en 18), 1.4 ppm (s, CH₃ en 19), 2.1 ppm (s, CH₃ en 21 y 23), 3.85 ppm (m, CH en 6), 4.5 ppm (d, J=3hz, CH en 7), 5 ppm (s, OH), 5.95 ppm (s, CH en 4).

17 α -Acetoxi-6-cloro-4,6-pregnadien-3,20-diona (XXXIII)

Método A: a partir de (XXI).

200 mg de (XXI) se disolvieron en 20 ml de cloroformo, - y se le burbujeó cloruro de hidrógeno seco, hasta saturación, - después se dejó agitando por 2.5 horas más. Se diluyó con cloroformo y se lavó con agua, seguida de solución de carbonato de sodio en agua al 10 % (p/v) y nuevamente con agua. Se secó y se llevó hasta un líquido denso por destilación al vacío. Al usar cromatografía preparativa desarrollada en acetato de etilo-hexano 75:25 (v/v) se llegó a 75.5 mg de (XXXIII) (36 % de rendimiento).

pf=210-212°C. $[\alpha]_D^{20} = -33.6^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}} = 283 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4.34$). - IR: 1740 cm^{-1} (C=O en 22), 1710 cm^{-1} (C=O en 20), 1640 cm^{-1} (C=O en 3), 1640 y 1600 cm^{-1} (C=C, dieno), 750 cm^{-1} (CCl). - RMP: 0.8 ppm (s, CH₃ en 18), 1.5 ppm (s, CH₃ en 19), 2.05 ppm (s, CH₃ en 21 y 23), 6.26 ppm (s, CH en 4 ó 7), 6.3 ppm (s, CH

en 4 ó 7).

Método B: a partir de (XXXII).

200 mg de (XXXII) se adicionaron a 20 ml de cloroformo que contenía 34.5 mg de cloruro de hidrógeno, se dejó reaccionar con agitación a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vació sobre agua, que se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución de hidróxido de sodio en agua al 1 % (p/v), se secó y se evaporó al vacío. Se purificó por cromatografía preparativa desarrollada en acetato de etilo-hexano 60:40 (v/v) dando 72.8 mg de (XXXIII) (38 % de rendimiento), además sus propiedades físicas y espectroscópicas fueron idénticas a las del compuesto obtenido por el método A.

17 α -Acetoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXXIV)

100 mg de (XXXIII) y 100 mg de DDQ en 20 ml de dioxano, se refluieron por 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la reacción y se filtró la hidroquinona precipitada. Se destiló el dioxano al vacío y el aceite resultante se aplicó en una columna montada con alúmina y se percoló usando acetato de etilo. El residuo (mezcla de varios compuestos) se purificó por cromatografía preparativa, dando 33.8 mg de (XXXIV) (34 % de rendimiento).

pf=166-168°C. $\alpha_D^{20} = -19.8^\circ$. UV: $\lambda_{\text{máx}} = 226, 255, 290 \text{ nm}$ (log ϵ 4.08, 4.00, 4.10). IR: 1720 cm^{-1} (C=O en 22), 1710 cm^{-1} (C=O en 20), 1650 cm^{-1} (C=O en 3), 1650 y 1600 cm^{-1} (C=C, dieno), 800 cm^{-1} (GG1). RMP: 0.7 ppm (s, CH₃ en 18), 1.25 ppm (s, CH₃ en 19), 2.05 ppm (s, CH₃ en 21 y 23), 6.25 ppm (dd, J_{1,2} = 10 Hz

y $J_{2,4}=1.5\text{Hz}$, CH en 2), 6.3 ppm (s, CH en 7), 6.55 ppm (d, -
 $J_{2,4}=1.5\text{Hz}$, CH en 4), 7.05 ppm (d, $J_{1,2}=10\text{Hz}$, CH en 1).

Conclusión

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Se sintetizaron dos nuevos análogos del acetato de ciproterona (I), cuyas características principales son: en el caso del derivado (II) tener un grupo electronegativo en la posición 6 y además poseer en su estructura el ciclopropano, que según parece, es tan crucial en su actividad antiandrogénica; el derivado (III) además de presentar el ciclopropano, antes mencionado, se caracteriza por haber alargado su cadena alifática en la posición 17, lo que posiblemente origine, una actividad antiandrogénica alta.

Además la posibilidad de sintetizar otros nuevos análogos haciendo uso de alguno de los intermediarios aislados.

Bibliografia

- 1.- R. Wiechert, H. Steinbeck, W. Elger y F. Newmann, -
Arzheim. Forsch., 17, 1103 (1967).
- 2.- E. L. Shapiro, L. Weber, H. Harris, C. Miskowitz, R.
Neri y H. L. Herzog, J. Med. Chem., 15, 716 (1972).
- 3.- R. E. Counsell y P. M. Klimstra, en A. Burger, -
Medicinal Chemistry, **Parte II**, p 923, 3a. Ed., J. Wiley, -
(1970).
- 4.- M. H. Briggs y J. Brotherton, **Steroids Biochemistry -**
and Pharmacology, Vol. I, p 30, Academic Press, (1970).
- 5.- Imperial Chemical Industries Ltd, Patente de Japón -
63047 (21 de mayo de 1979). Chem. Abs., 91, 140524c (1979).
- 6.- J. W. Scott y A. Boris, J. Med. Chem., 16, 512 -
(1973).
- 7.- H. O. House, Modern Synthetic Reactions, Cap. 11, -
p 779, 2a. Ed., Benjamin-Cummings, (1972).
- 8.- D. Burn, G. Cooley, M. T. Davies, J. W. Lucker, -
B. Ellis, P. Feather, A. K. Hiscock, D. N. Kirk, A. P. Leftwik
V. Petrow y M. M. Williamson, Tetrahedron, 20, 597 (1964).
- 9.- L. Dorfmann, Chem. Rev., 53, 47 (1953).
- 10.- K. Nakanishi y P. H. Solomon, Infrared Absorption -
Spectroscopy, p 17, 22, 25, 31, 38, 39, 40 y 55, 2a. Ed., -

Holden-Day, (1972).

11.- J. H. Pomeroy y G. A. Craig, J. Am. Chem. Soc., 81, -
6340 (1959).

12.- J. March, Reactions, Mechanisms, and Structure, p950
2a. Ed., McGraw-Hill Kogakusha, (1977).

13.- a).- E. Vowinkel y J. Bartel, Chem. Ber., 107, 1221-
(1974). b).- T. L. Ho, Synth. Commun., 3, 101, (1973).

14.- W. P. Jencks, J. Am. Chem. Soc., 81, 475 (1959).

15.- E. J. Agnello y G. D. Laubach, J. Am. Chem. Soc., -
82, 4574 (1961).

16.- S. K. Pradhan y H. J. Ringold, J. Org. Chem., 29, -
601 (1964).

17.- D. Walker y J. D. Hebert, Chem. Rev., 67, 153 (1967).

18.- J. H. Fried y J. A. Edwards, Organic Reactions in -
Steroid Chemistry, Vol. I, p 306-313; Vol. II, p 2, 7, 13 y -
115, Van Nostrand-Reinhold, (1972).

19.- G. Djerassi, Steroid Reactions, p 620, Holden-Day, -
(1963).

20.- G. W. Krakower y H. A. Van Dine, J. Org. Chem., 31, -
3467 (1966).

21.- N. H. Dyson, J. A. Edwards y J. H. Fried, -
Tetrahedron Lett., 1841 (1966).

22.- H. Sprecht, H. Jahn y A. Stachowiak, Patente de Ale-
mania Occidental 41938 (15 de octubre de 1965). Chem. Abs., -
64, 14245 (1966).

23.- K. Takeda, K. Hamamoto y K. Sasaki, Steroids, 2, 27-
(1963).

24.- B. Pelc, S. Hodkova y J. Holubek, Joll. Czech. -
Comm., 31, 1363 (1966).

25.- N. C. Yang y R. A. Finnegan, J. Am. Chem. Soc., 80, -
5845 (1958).

26.- P. F. Wolf y R. L. Barnes, J. Org. Chem., 34, 3441 -
(1969).

27.- R. C. Parish y L. M. Stock, J. Org. Chem., 30, 927 -
(1965).